

6 検体中 4 検体かつ 1 濃度 1 検体以上において%RE が $\pm 15.0\%$ 以内であることとする。

QC サンプルはすべて許容基準を満たした (Appendix 8 参照)。

6.8.9.14 再注入

本試験では、以下の理由での再注入を実施した。

- (1) 測定機器の設定ミス、動作不良等によって測定実測試料が正常に注入されなかった場合

- ・ 反復投与の全動物の試料 24 検体
- ・ 単回投与の全時点の試料 9 検体

6.8.9.15 再測定

本試験では、再測定は実施しなかった。

6.8.9.16 データ解析

検量線の作成及び定量値の算出は、LC-MS/MS 装置付属の解析ソフトウェア「Analyst」(Ver. 1.4.2, AB SCIEX) を用いて行った。

定量値の単位は“ng/mL”として次表に従った。

定量下限未満の定量値は BLQ (Below the lower limit of quantification) と表示した。同一時点の過半数の定量値が BLQ の場合は、平均値は BLQ と表示し、標準偏差は NC (Not calculated) と表示した。平均値が定量下限未満の場合は、BLQ と表示し、標準偏差は NC と表示した。

項目	表示方法
定量値	Analyst で算出し、有効数字 3 桁で表示する。
%表記値	Microsoft Excel 2003 で算出し、小数点以下第 1 位まで表示する。

6.8.9.17 残余測定試料の処理

測定終了後の残余測定試料は、試験終了時まで廃棄した。

6.8.10 TK 測定試料の採取

全生存動物の橈側皮静脈又は大腿静脈から約 0.5 mL/時点を採血し、血漿 (TK 測定試料) を得た。採血はヘパリン加注射筒 (ナトリウム塩) にて実施した。採取した血液は、採血後直ちにポリプロピレン (PP) 製チューブに入れて氷冷し、速やかに遠心分離 (約 10000×g, 3 分, 約 4°C) して個体毎の血漿を得た。得られた血漿約 0.2 mL は PP 製チューブに入れ、直ちにドライアイスで保冷し、約 -80°C (許容範囲: -60°C 以下) のフリーザー内で凍結保存した。試験終了後の保存については、試験委託者と協議の上、決定する。

<採血時点>

反復投与動物

第9日：投与前，投与後1，2，4，8及び24時間

第14日：投与前，投与後1，2，4，8及び24時間

解剖前（瀕死期解剖動物を含む）

単回投与動物

第1日：投与後1，4及び24時間

6.8.11 脳の採取

単回投与の全生存動物から投与後24時間にオペンタルナトリウム（ラボナール[®]，田辺三菱製薬株式会社）の静脈内投与による麻酔下で，総頸動脈及び腋窩動静脈から放血して安楽死させた後に脳を採取した。採取した脳は，直ちに液体窒素で凍結し，ドライアイスで保冷し，その後，約-80℃（許容範囲：-60℃以下）で凍結保存した。試験終了後の保存については，試験委託者と協議の上，決定する。

6.9 統計学的解析

反復投与動物のデータについては，投与期間中に死亡又は瀕死動物が認められたため，統計学的解析を実施しなかった。また，単回投与動物のデータについても統計学的解析は，実施しなかった。

6.10 コンピュータシステムの使用

以下に示すデータの収集・集計には安全性試験支援システム（Provantis，INSTEM社）を使用した。当該システムのコンピュータプロトコールにはデータ収集範囲，データ収集の日程等を登録した。コンピュータシステムのプロトコール番号として群分け前にはB120719S，群分け以降にはB120719を用いた。

(1) 群分け，投与液量算出

(2) オンラインデータ収集及びデータ集計：

- ・一般状態
- ・体重
- ・摂餌量
- ・尿検査（試験紙検査，尿量，色調，比重，電解質）
- ・血液学的検査
- ・血液生化学的検査
- ・器官重量及び器官相対重量

(3) オフライン収集及びデータ集計：

- ・一般状態（第9及び14日の反復投与動物の投与後観察）
- ・病理解剖検査

7. 結果

7.1 死亡・瀕死

結果を Table 1, Appendix 1 及び 8 に示す。

反復投与試験では、死亡が第 7 日に 500/250 mg/kg/day 群の雄 1 例 (#10403), 第 12 日に 150 mg/kg/day 群の雌 1 例 (#50303), 第 14 日に 150 mg/kg/day 群の雄 2 例 (#10301, #10302) で認められた。瀕死状態が第 5 日に 500/250 mg/kg/day 群の雌 1 例 (#50402), 第 8 日に 500/250 mg/kg/day 群の雌 1 例 (#50401), 第 10 日に 50 mg/kg/day 群の雌 1 例 (#50201), 第 14 日に 150 mg/kg/day 群の雄 1 例 (#10303) に認められたため、瀕死期解剖を実施した。

その他の動物では、投与期間を通して死亡あるいは瀕死は認められなかった。

単回投与試験では、死亡あるいは瀕死動物は認められなかった。

7.2 一般状態

結果を Table 1 及び Appendix 1 及び 8 に示す。

反復投与試験の死亡又は瀕死動物の 50 mg/kg/day 群の雌 1 例, 150 mg/kg/day 群の雄 3 例及び雌 1 例, 500/250 mg/kg/day 群の雄 1 例及び雌 2 例では、嘔吐, 軟便又は下痢 (水様下痢を含む), 無便, 自発運動の低下及び横臥が散発的に認められ, 死亡又は瀕死状態となった。

生存動物においても、嘔吐, 軟便又は下痢 (水様下痢を含む), 無便が散発的に 50 mg/kg/day 以上の群の雌雄で認められた。

単回投与試験では、投与後 4~24 時間に嘔吐又は下痢が全例で認められた。

7.3 体重

結果を Table 2 及び Appendix 2 及び 9 に示す。

反復投与試験では、体重の減少又は減少傾向が 50 mg/kg/day 以上の群の雌雄で第 4 日~第 14 日に認められた。

単回投与試験では、被験物質投与の影響は認められなかった。

7.4 摂餌量

結果を Table 3 及び Appendix 3 に示す。

摂餌量の減少又は減少傾向が, 50 mg/kg/day 以上の群の雌雄で第 2 日~15 日に認められた。

7.5 血液学的検査

結果を Table 4 及び Appendix 4 に示す。

瀕死動物の 50 mg/kg/day 群の雌 1 例 (#50201), 150 mg/kg/day 群の雄 1 例 (#10303) 及び

500/250 mg/kg/day 群の雌 1 例 (#50402) では、赤血球数、ヘモグロビン濃度又はヘマトクリット値の増加が認められた。また、血小板数の増加、APTT の延長が認められた。さらに白血球数の増加、リンパ球比率の減少も認められた。50 mg/kg/day 群の雌 1 例 (#50201) 及び 150 mg/kg/day 群の雄 1 例 (#10303) では、MCV の減少も認められた。

生存動物では、赤血球数、ヘモグロビン濃度又はヘマトクリット値の増加、MCV の減少が 500/250 mg/kg/day 群の雄 2 例 (#10401, #10402) で認められた。血小板数の増加が 50 及び 150 mg/kg/day の雌雄及び 500/250 mg/kg/day 群の雄 2 例 (#10401, #10402) で認められた。APTT の延長が 500/250 mg/kg/day 群の雄で認められた。さらに白血球数の増加（好中球数及び好中球比率の増加）、リンパ球比率の減少が 50 mg/kg/day の雌、500/250 mg/kg/day 群の雄で認められた。

7.6 血液生化学的検査

結果を Table 5 及び Appendix 5 に示す。

瀕死動物では、ASAT 又は ALAT の増加、LDH、尿素窒素及びクレアチニンの増加、ナトリウム及びクロールの減少が 50 mg/kg/day 群の雌 1 例 (#50201)、150 mg/kg/day 群の雄 1 例 (#10303) 及び 500/250 mg/kg/day 群の雌 1 例 (#50402) で認められた。また、CK の上昇、無機リン及びカリウムの増加が 50 mg/kg/day 群の雌及び 500/250 mg/kg/day 群の雌で認められた。500/250 mg/kg/day 群の雌 1 例 (#50402) では、グルコース、総コレステロール、リン脂質、トリグリセライドの増加、総蛋白、 α_1 -、 α_2 -及び β -グロブリン濃度の増加、A/G 比の減少が認められた。

生存動物では、ASAT 又は ALAT 増加、LDH の増加が 50 mg/kg/day 以上の群の雌で、CK の上昇が 50 mg/kg/day 以上の群の雌で、尿素窒素及びクレアチニンの増加が 50 及び 150mg/kg/day 群の雌、500/250 mg/kg/day 群の雌雄で、トリグリセライドの増加が 500/250 mg/kg/day 群の雄で、無機リン及びカリウムの増加が 500/250 mg/kg/day 群の雄で、ナトリウム、クロールの減少が 50 mg/kg/day 群の雌雄、150 mg/kg/day 群の雄雌、500/250 mg/kg/day 群の雌雄で認められた。

7.7 器官重量

結果を Table 6 及び Appendix 6 に示す。

瀕死動物では、150 mg/kg/day の雄では、胸腺の実重量及び相対重量の減少、副腎の実重量及び相対重量の増加が認められた。

生存動物では、肝臓の実重量及び相対重量の増加、胸腺の実重量及び相対重量の減少が 50 及び 150 mg/kg/day 群の雌、500/250 mg/kg/day 群の雌雄で認められた。副腎の実重量及び相対重量の増加が 500/250 mg/kg/day 群の雄で認められた。

7.8 病理解剖検査

結果を Table 7 及び Appendix 7 に示す。

死亡・瀕死期解剖動物では、被験物質に起因すると思われる変化として、胃粘膜の赤色斑が 150 mg/kg/day 群の雄 1 例 (1/3), 500/250 mg/kg/day 群の雄 1 例 (1/1), 雌 1 例 (1/2) に認められた。結腸及び直腸粘膜の暗赤色斑が 500/250 mg/kg/day 群の雌 2 例 (2/2) に認められた。胸腺の小型化が 50 mg/kg/day 群の雌 1 例 (1/1), 150 mg/kg/day 群の雄 2 例 (2/3), 雌 1 例 (1/1), 500/250 mg/kg/day 群の雄 1 例 (1/1) に認められた。副腎の腫大が 50 mg/kg/day 群の雌 1 例 (1/1), 150 mg/kg/day 群の雄 3 例 (3/3), 雌 1 例 (1/1), 500/250 mg/kg/day 群の雄 1 例 (1/1), 雌 1 例 (1/2) に認められた。全身性の変化として、脱水が 50 mg/kg/day 群の雌 1 例 (1/1), 150 mg/kg/day 群の雄 1 例 (1/3), 500/250 mg/kg/day 群の雌 2 例 (2/2) に認められた。

計画解剖動物では、被験物質に起因すると思われる変化として、副腎の腫大が 50 mg/kg/day 群の雌 2 例 (2/2), 150 mg/kg/day 群の雌 1 例 (1/2) 及び 500/250 mg/kg/day 群の雄 2 例 (2/2) で、胸腺の小型化が 50 mg/kg/day 群の雌 2 例 (2/2) で認められた。

7.9 脳脊髄液中薬物濃度測定

結果を Table 8 及び Appendix 10 に示す。

P092 を 50, 150 及び 500/250 mg/kg/day の用量で反復投与後の脳脊髄液中薬物濃度は、150 mg/kg/day の雌雄各 1 例 (#10301, #50303) がそれぞれ 59.1 ng/mL 及び 199 ng/mL, 500/250 mg/kg/day の雄 1 例 (#10403) が 209 ng/mL であった。その他の動物は全例が定量下限未満 (<5 ng/mL) であった。

また、P092 を 500 mg/kg/day の用量で単回投与後の投与後約 1, 4 及び 24 時間の脳脊髄液中薬物濃度は、全時点が定量下限未満 (<5 ng/mL) であった。

8. 考察

P092 をカニクイザル（雌雄各 3 頭/群）に、0, 50, 150 及び 500/250 mg/kg/day の用量で、2 週間反復経口投与し、現れる毒性変化を確認した。また、反復投与後の P092 の脳脊髄液中濃度を測定した。その他に P092 をカニクイザル（雌 3 頭）に 500 mg/kg/day の用量で単回投与し、P092 の脳脊髄液中濃度の推移を検討した。

その結果、死亡又は瀕死が 50 mg/kg/day 群の雌 1 例、150 mg/kg/day 群の雄 3 例及び雌 1 例、500/250 mg/kg/day 群の雄 1 例及び雌 2 例で認められた。一般状態では嘔吐、軟便又は下痢（水様下痢を含む）、無便、自発運動の低下及び横臥、摂餌量の減少を伴う体重の減少がみられ、死亡又は瀕死状態となった。血液学的検査では、赤血球数、ヘモグロビン濃度又はヘマトクリット値の増加、MCV の減少、血液生化学検査では蛋白、電解質等の変化が認められ、剖検でみられた脱水及び低栄養による状態悪化に伴うものと考えられた。また、剖検では胸腺の小型化、副腎の腫大及びそれに伴う器官重量の変化が認められており、ストレス性の変化と考えられた。血小板数の増加、APTT の延長、白血球数の増加は消化管粘膜の赤色斑に関連した変化と考えられた。血液生化学的検査でみられた ASAT, LDH, ALAT の増加は肝臓の実重量及び相対重量の増加に関連した変化と考えられた。なお、尿素窒素及びクレアチニンの増加が認められたが、腎臓の重量及び剖検では明らかな変化はみられなかった。

生存動物においても、死亡又は瀕死動物とほぼ同様の変化が認められた。

脳脊髄液中薬物濃度測定では、150 mg/kg/day の雌雄各 1 例（#10301, #50303）がそれぞれ 59.1 ng/mL 及び 199 ng/mL、500/250 mg/kg/day の雄 1 例（#10403）が 209 ng/mL であった。その他の動物は全例が定量下限未満（< 5 ng/mL）であった。また、単回投与後の投与後約 1, 4 及び 24 時間の脳脊髄液中薬物濃度は、全時点が定量下限未満（< 5 ng/mL）であった。

以上の結果から、本実験条件下での P092 の無毒性量は、雌雄とも 50 mg/kg/day 未満であると考えられる。

9. 特記事項

9.1 予見することができなかつた試験の信頼性に影響を及ぼす疑いのある事態

なし

9.2 試験計画書に従わなかつたこと

実験終了後の被験物質は、全て試験委託者に返却することになっていたが、他試験に使用する可能性があることから、全て試験施設の被験物質管理責任者に移管した。しかし、実験は終了しており、試験の信頼性に与える影響はないものと判断した。

Annex 1 : 分析証明書 (分析証明書番号 : P120567-COA3)

P120567-COA3

分析証明書

分析証明書番号 : P120567-COA3
 試験委託者 : 国立大学法人岐阜大学
 試験番号 : P120567
 表題 : P092 の特性試験及び保存安定性試験
 試験施設 : 三菱化学メディエンス株式会社 熊本研究所
 適用 GLP : 厚生省令第 21 号「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
 に関する省令」
 (平成 9 年 3 月 26 日, 一部改正 厚生労働省令第 114 号, 平成 20 年 6
 月 13 日)
 被験物質 : P092
 ロット番号 : 65E3H
 保管条件 : 冷蔵 (1-10 °C), 遮光, 密封, 窒素封入
 保管場所 : 被験物質保管室 J009 内の薬用冷蔵庫
 入手日 : 2012 年 11 月 02 日
 分析日 : 2012 年 11 月 07 日 (被験物質の使用日)
 試験結果 :

試験項目	判定基準	結果	判定
性状 (色, 形状)	なし (観察結果を報告する)	白色の粉末	—
確認試験 (IR)	なし (測定結果を報告する)	IR 測定結果を図 1 に示した	—
純度 ¹⁾	95.0%以上 (HPLC 面積%)	99.1%	適
<備考>			
*1 繰り返し 3 回測定 of 平均値を結果に記載した。			

試験責任者: 2012 年 11 月 13 日

佐藤 保夫



三菱化学メディエンス株式会社
 創薬支援事業本部 試験研究センター
 安全性研究部 安全性 4 グループ

Annex 1 : 分析証明書 (分析証明書番号 : P120567-COA3)

P120567-COA3

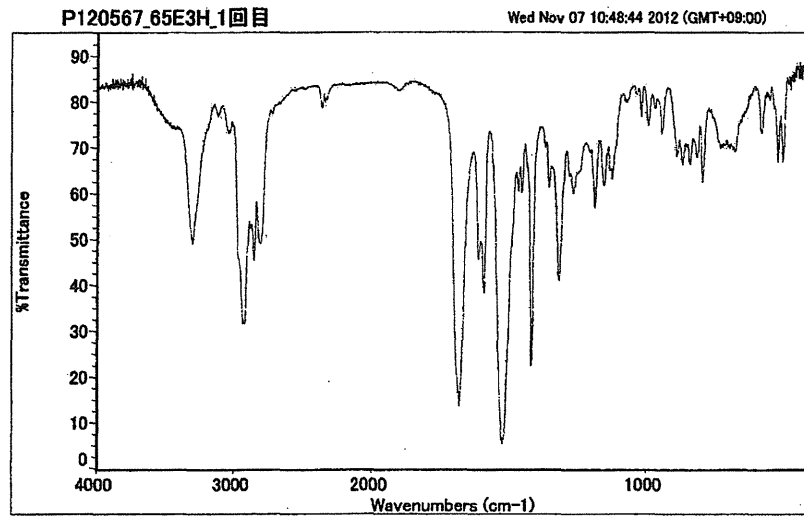


図 1 IR スペクトル(ロット番号 : 65E3H)

Annex 2 : 分析証明書 (分析証明書番号 : P120567-COA4)

P120567-COA4

分析証明書

分析証明書番号 : P120567-COA4
 試験委託者 : 国立大学法人岐阜大学
 試験番号 : P120567
 表題 : P092 の特性試験及び保存安定性試験
 試験施設 : 三菱化学メディエンス株式会社 熊本研究所
 適用 GLP : 厚生省令第 21 号「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令」
 (平成 9 年 3 月 26 日, 一部改正 厚生労働省令第 114 号, 平成 20 年 6 月 13 日)
 被験物質 : P092
 ロット番号 : QV48N
 保管条件 : 冷蔵 (1-10 °C), 遮光, 密封, 窒素封入
 保管場所 : 被験物質保管室 J009 内の薬用冷蔵庫
 入手日 : 2012 年 11 月 02 日
 分析日 : 2012 年 11 月 08 日 (被験物質の使用日)
 試験結果 :

試験項目	判定基準	結果	判定
性状 (色, 形状)	なし (観察結果を報告する)	白色の粉末	—
確認試験 (IR)	なし (測定結果を報告する)	IR 測定結果を図 1 に示した	—
純度 ¹⁾	95.0%以上 (HPLC 面積%)	99.1%	適
<備考>			
*1 繰り返し 3 回測定 of 平均値を結果に記載した。			

試験責任者: 2012 年 11 月 13 日

佐藤 保夫

三菱化学メディエンス株式会社
 創薬支援事業本部 試験研究センター
 安全性研究部 安全性 4 グループ



Annex 2 : 分析証明書 (分析証明書番号 : P120567-COA4)

P120567-COA4

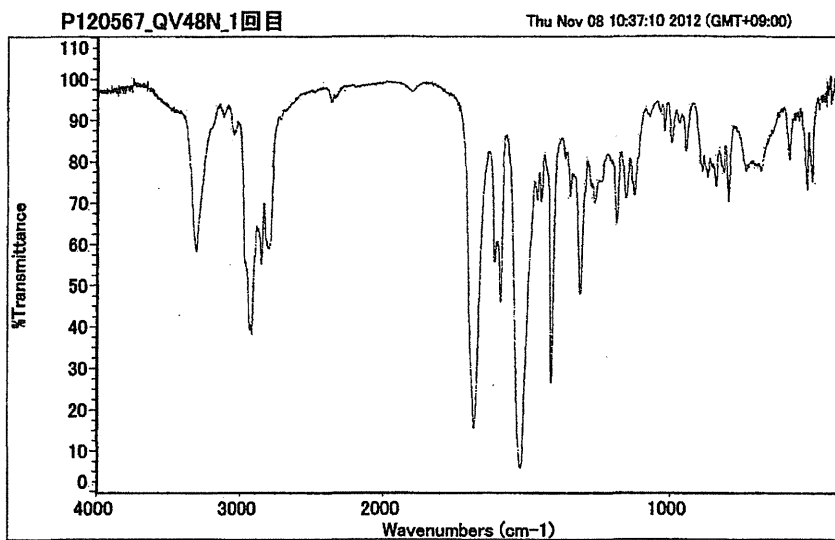


図 1 IR スペクトル(ロット番号 : QV48N)

Annex 3 : 分析証明書 (分析証明書番号 : P120567-COA6)

P120567-COA6

分析証明書

分析証明書番号 : P120567-COA6
 試験委託者 : 国立大学法人岐阜大学
 試験番号 : P120567
 表題 : P092 の特性試験及び保存安定性試験
 試験施設 : 三菱化学メディエンス株式会社 熊本研究所
 適用 GLP : 厚生省令第 21 号「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令」
 (平成 9 年 3 月 26 日, 一部改正 厚生労働省令第 114 号, 平成 20 年 6 月 13 日)
 被験物質 : P092
 ロット番号 : 65E3H
 保管条件 : 冷蔵 (1-10 °C), 遮光, 密封, 窒素封入
 保管場所 : 被験物質保管室 J009 内の薬用冷蔵庫
 入手日 : 2012 年 11 月 02 日
 分析日 : 2013 年 02 月 19 日 (被験物質の使用日)
 試験結果 :

試験項目	判定基準	結果	判定
性状 (色, 形状)	なし (観察結果を報告する)	白色の粉末	—
確認試験 (IR)	なし (測定結果を報告する)	IR 測定結果を図 1 に示した	—
純度 ^{*1}	95.0%以上 (HPLC 面積%)	99.1%	適
<備考>			
*1 繰り返し 3 回測定 of 平均値を結果に記載した。			

試験責任者: 2013 年 2 月 27 日

佐藤 保夫



三菱化学メディエンス株式会社
 創薬支援事業本部 試験研究センター
 安全性研究部 安全性 4 グループ

Annex 3 : 分析証明書 (分析証明書番号 : P120567-COA6)

P120567-COA6

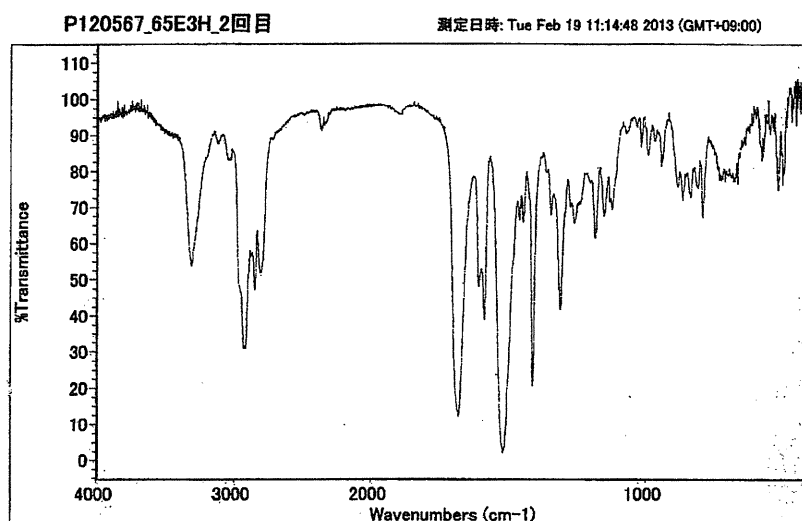


図 1 IR スペクトル(ロット番号 : 65E3H)

Annex 4 : 分析証明書 (分析証明書番号 : P120567-COA7)

P120567-COA7

分析証明書

分析証明書番号 : P120567-COA7
 試験委託者 : 国立大学法人岐阜大学
 試験番号 : P120567
 表題 : P092 の特性試験及び保存安定性試験
 試験施設 : 三菱化学メディエンス株式会社 熊本研究所
 適用 GLP : 厚生省令第 21 号「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
 に関する省令」
 (平成 9 年 3 月 26 日, 一部改正 厚生労働省令第 114 号, 平成 20 年 6
 月 13 日)
 被験物質 : P092
 ロット番号 : QV48N
 保管条件 : 冷蔵 (1-10 °C), 遮光, 密封, 窒素封入
 保管場所 : 被験物質保管室 J009 内の薬用冷蔵庫
 入手日 : 2012 年 11 月 02 日
 分析日 : 2013 年 02 月 20 日 (被験物質の使用日)
 試験結果 :

試験項目	判定基準	結果	判定
性状 (色, 形状)	なし (観察結果を報告する)	白色の粉末	—
確認試験 (IR)	なし (測定結果を報告する)	IR 測定結果を図 1 に示した	—
純度 ^{*1}	95.0%以上 (HPLC 面積%)	99.2%	適
<備考>			
*1 繰り返し 3 回測定 of 平均値を結果に記載した。			

試験責任者 : 2013 年 2 月 27 日

佐藤 保夫



三菱化学メディエンス株式会社
 創薬支援事業本部 試験研究センター
 安全性研究部 安全性 4 グループ

Annex 4 : 分析証明書 (分析証明書番号 : P120567-COA7)

P120567-COA7

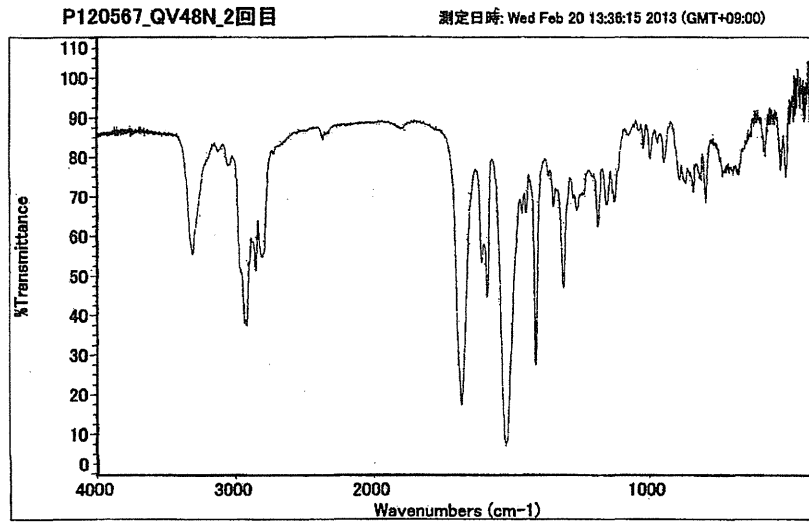


図 1 IR スペクトル(ロット番号 : QV48N)

Annex 5 : Certificate of Analysis (Certification No.: B120716-001)

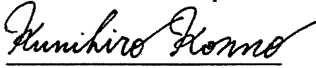
Certification No. B120716-001

Certificate of Analysis

November 29, 2012

Kashima Laboratory

Mitsubishi Chemical Medience Corporation

Chief Analyst: 

Kunihiro Konno

Analyst: Junko Ohnuki
Kenichi Minato
Naomi Ogishima

Study No.: B120716
 Test Substance: P092
 Lot No.: E5Z6K
 GLP: MHW, Ordinance No. 21, "Standards for Conduct of Nonclinical Studies on the Safety of Drugs"
 (Dated March 26, 1997; partial revision: Ordinance No. 114, MHLW, dated June 13, 2008)

Description of Analysis: Confirmation of stability and homogeneity of P092 in dosing formulations [Vehicle: 0.5w/v% methylcellulose solution] (Nominal concentration: 0.05 mg/mL and 100 mg/mL)

Analysis: HPLC

Storage Conditions: The dosing formulations were stored in a refrigerator (4.2°C to 6.2°C) for 3 days and 9 days under light-resistant condition in hermetic container and then stored at room temperature (17.5°C to 21.1°C) for 24 hours under light-resistant condition in hermetic container.

Date of Preparation: November 16, 2012
 Date of Analysis: November 16, 20, and 26, 2012

Results: The concentrations of P092 in the dosing formulations are shown in the table below. Results indicated that the dosing formulations were stable under the storage conditions.^a We confirmed that the homogeneity was within the acceptable range.^b

Concentration		Date					
		November 16, 2012	November 20, 2012	November 26, 2012			
		Initial	After 3 days+24 hours	After 9 days+24 hours			
0.05 mg/mL	Measured Concentration (mg/mL)	Top	0.0511	Top	0.0497	Top	0.0531
		Middle	0.0518	Middle	0.0494	Middle	0.0521
		Bottom	0.0533	Bottom	0.0498	Bottom	0.0493
	Mean(mg/mL)	0.0521	0.0496	0.0515			
	C.V. (%)	2.1	0.4	3.8			
Ratio to initial concentration (%)		-	95.2	98.8			
100 mg/mL	Measured Concentration (mg/mL)	Top	101	Top	101	Top	103
		Middle	101	Middle	100	Middle	105
		Bottom	102	Bottom	101	Bottom	105
	Mean(mg/mL)	101	101	104			
	C.V. (%)	0.6	0.6	1.2			
Ratio to initial concentration (%)		-	100.0	103.0			

a: Ratio to initial concentration, acceptable range: 90% to 110%

b: Coefficient of variation (C.V.), acceptable range: equal to or less than 10%

Table 1

Clinical Sign - Summary

B120719

Group	Sex	Clinical Sign	Day numbers relative to Start Date											
			-52 a.m.	-51 a.m.	-50 a.m.	-49 a.m.	-48 a.m.	-47 a.m.	-46 a.m.	-45 a.m.	-44 a.m.	-43 a.m.	-42 a.m.	-41 a.m.
1	m	ANIMALS ALIVE	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
		ANIMALS NORMAL	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
2	m	ANIMALS ALIVE	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
		ANIMALS NORMAL	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
3	m	ANIMALS ALIVE	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
		ANIMALS NORMAL	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
4	m	ANIMALS ALIVE	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
		ANIMALS NORMAL	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3

Group 1 - 0 mg/kg Group 2 - 50 mg/kg Group 3 - 150 mg/kg Group 4 - 500 mg/kg

Time 10 , 2h after dosing;

[Dose level was changed from 500 mg/kg to 250 mg/kg on Day 5.]

Table 1

Clinical Sign - Summary

B120719

Day numbers relative to Start Date

Group	Sex	Clinical Sign	-40 a.m.	-39 a.m.	-38 a.m.	-37 a.m.	-36 a.m.	-35 a.m.	-34 a.m.	-33 a.m.	-32 a.m.	-31 a.m.	-30 a.m.	-29 a.m.
1	m	ANIMALS ALIVE	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
		ANIMALS NORMAL	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
2	m	ANIMALS ALIVE	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
		ANIMALS NORMAL	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
3	m	ANIMALS ALIVE	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
		ANIMALS NORMAL	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
4	m	ANIMALS ALIVE	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
		ANIMALS NORMAL	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3

Group 1 - 0 mg/kg Group 2 - 50 mg/kg Group 3 - 150 mg/kg Group 4 - 500 mg/kg

Time 10 , 2h after dosing;

[Dose level was changed from 500 mg/kg to 250 mg/kg on Day 5.]

Table 1

Clinical Sign - Summary

B120719

Group	Sex	Clinical Sign	Day numbers relative to Start Date										
			-28 a.m.	-27 a.m.	-26 a.m.	-25 a.m.	-24 a.m.	-23 a.m.	-22 a.m.	-21 a.m.	-20 a.m.	-19 a.m.	-18 a.m.
1	m	ANIMALS ALIVE	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
		ANIMALS NORMAL	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
2	m	ANIMALS ALIVE	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
		ANIMALS NORMAL	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
3	m	ANIMALS ALIVE	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
		ANIMALS NORMAL	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
4	m	ANIMALS ALIVE	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
		ANIMALS NORMAL	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3

Group 1 - 0 mg/kg Group 2 - 50 mg/kg Group 3 - 150 mg/kg Group 4 - 500 mg/kg

Time 10 , 2h after dosing;

[Dose level was changed from 500 mg/kg to 250 mg/kg on Day 5.]

Table 1

Clinical Sign - Summary

B120719

Group	Sex	Clinical Sign	Day numbers relative to Start Date											
			-16 a.m.	-15 a.m.	-14 a.m.	-13 a.m.	-12 a.m.	-11 a.m.	-10 a.m.	-9 a.m.	-8 a.m.	-7 a.m.	-6 a.m.	-5 a.m.
1	m	ANIMALS ALIVE	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
		ANIMALS NORMAL	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
2	m	ANIMALS ALIVE	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
		ANIMALS NORMAL	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
3	m	ANIMALS ALIVE	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
		ANIMALS NORMAL	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
4	m	ANIMALS ALIVE	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
		ANIMALS NORMAL	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3

Group 1 - 0 mg/kg Group 2 - 50 mg/kg Group 3 - 150 mg/kg Group 4 - 500 mg/kg

Time 10 , 2h after dosing;

[Dose level was changed from 500 mg/kg to 250 mg/kg on Day 5.]