

## 5.2. ラットにおける4週経口投与毒性試験

### 【実験方法および結果】

P092 をラット (CrI: CD (SD)、雌雄各 10 匹/群) に、0、5、20 及び 80 mg/kg/day の用量で、4 週間反復経口投与し、現れる毒性変化を確認した。なお、対照群 (0 mg/kg/day) には媒体 (0.5 w/v%メチルセルロース水溶液) のみを投与した。また、サテライト群 (雌雄各 3 匹/群) を設け、初回及び最終回投与時の P092 の血漿中濃度の推移を検討した。

その結果、被験物質投与に起因した死亡あるいは瀕死動物は認められなかった。一般状態観察において、流涎が 80 mg/kg/day 群の雄 2 例及び雌 4 例で第 22～28 日の投与直後に認められた。

体重及び体重増加量の低値又は低値傾向が 5 mg/kg/day 群の雌、20 mg/kg/day 以上の群の雌雄で認められた。投与期間中の体重の推移は雌雄毎に表ニ-7 の(1)、(2)に示した。

摂餌量の減少又は減少傾向が 5 及び 20 mg/kg/day 群の雌、80 mg/kg/day 群の雌雄で認められた。

尿検査において、尿量の増加傾向、尿比重、尿電解質 (Na、K、Cl) の濃度及び排泄量の減少又は減少傾向が 80 mg/kg/day 群の雌雄に認められた。

血液学的検査において、血小板数の増加が 20 mg/kg/day 以上の群の雌雄で認められた。また、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、MCV 及び MCH の減少が 80 mg/kg/day 群の雌雄で認められた。ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の減少は、20 mg/kg/day 群の雄でも認められた。さらに白血球数の増加に伴う好中球数、好中球比率、リンパ球数及び単球数の増加、並びに好酸球比率及びリンパ球比率の減少又は減少傾向が 80 mg/kg/day 群の雌雄で認められた。好中球数の増加は 20 mg/kg/day 群の雌でも認められた。好塩基球比率及び好塩基球数の増加が 80 mg/kg/day 群の雌で認められた。

血液生化学的検査において、総蛋白、A/G 比、アルブミン比率及びアルブミン濃度の減少、 $\alpha_2$ -グロブリン比率及び  $\alpha_2$ -グロブリン濃度、 $\beta$ -グロブリン比率及び  $\beta$ -グロブリン濃度の増加又は増加傾向が 20 mg/kg/day 以上の群の雌雄で、グルコースの減少が 20 mg/kg/day 以上の群の雌で、総コレステロール及びリン脂質の減少が 20 mg/kg/day 群の雌及び 80 mg/kg/day 群の雌雄で認められた。また、

尿素窒素の増加が 80 mg/kg/day 群の雌雄で、トリグリセライドの増加が 80 mg/kg/day 群の雌で認められた。

器官重量測定において、肝臓の実重量及び相対重量の増加又は増加傾向が 80 mg/kg/day 群の雌雄で認められた。

病理解剖検査では、小腸（十二指腸～回腸）の拡張が 80 mg/kg/day 群の雌雄のほぼ全例で認められた。また、腸間膜リンパ節の腫大が同群の雌 2 例で、肝臓外側右葉の白色斑が雌 2 例でみられ、このうち雌 1 例では外側右葉の腫大が認められた。まとめを表ニ-2 に示す。

表ニ-2 被験物質に起因すると思われる変化

Organs Findings	Fate	Scheduled sacrifice							
	Sex	Male				Female			
	Dose (mg/kg/day)	0	5	20	80	0	5	20	80
	Number of animals examined	10	10	10	10	10	10	10	10
Duodenum									
Distention		0	0	0	4	0	0	0	2
Jejunum									
Distention		0	0	0	6	0	0	0	9
Ileum									
Distention		0	0	0	8	0	0	0	9
Liver									
Whitish patch, right lateral lobe		0	0	0	0	0	0	0	2
Enlargement, right lateral lobe		0	0	0	0	0	0	0	1
Mesenteric lymph node									
Enlargement		0	0	0	0	0	0	0	2

病理組織学的検査では、消化管、肝臓、腎臓、肺、脾臓、腸間膜リンパ節、下顎リンパ節、大腿骨骨髓、胸骨骨髓の空胞化又は空胞化に関連する変化が雌雄で認められた。また、胸腺の軽微なリンパ球核崩壊像の増加が 80 mg/kg/day 群の雌雄でみられ、軽微な腺胃粘膜上皮の単細胞壊死が 80 mg/kg/day 群の雌で認められた。詳細は文末に参考情報として記述する。

眼科学的検査では、被験物質投与に起因した変化は認められなかった。

トキシコキネティクス測定において、P092 の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24h}$  は、投与量の増加に伴い増加した。また、 $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24h}$  に明らかな性差は認められなかった。初回投与と比較して最終回投与の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24h}$  が 80 mg/kg/day 群の雄の  $C_{max}$  を除き、いずれも増加する傾向が見られた。投与第 1 日目及び投与第 28 日目の P092 の血漿中濃度推移は図ニ-3 の(1)～(4)に示した。また、投与

量と  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24h}$  の関係については、図ニ-4 の(1)~(4)に示した。

以上の結果から、摂餌量の減少を伴う体重増加抑制及び消化管の空胞化が 5 mg/kg/day 群で認められたことから、本実験条件下での P092 の無毒性量は、雌雄とも 5 mg/kg/day 未満であると考えられる。

参考情報：「病理組織学的検査」の詳細

被験物質に起因すると思われる変化が雌雄の十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、肝臓、腎臓、肺、脾臓、腸間膜リンパ節、下顎リンパ節、大腿骨骨髓、胸骨骨髓、胸腺、並びに雌の胃に認められた。

#### 【被験物質に起因する空胞化】

被験物質に起因する空胞化に関連する変化が、雌雄の十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、肝臓、腎臓、肺、脾臓、腸間膜リンパ節、下顎リンパ節、大腿骨骨髓、胸骨骨髓に認められた。その発現状況を表ニ-3~6 に示す。

表二-3 空胞化に関連する変化 (消化器系)

Organs Findings	Fate Sex Dose (mg/kg/day) Grade	Scheduled sacrifice							
		Male				Female			
		0	5	20	80	0	5	20	80
Duodenum		<10>	<10>	<10>	<10>	<10>	<10>	<10>	<10>
Vacuolation, mucosal epithelium	1	0	0	3	9	0	0	0	9
Accumulation, foam cell, lamina propria	1	0	0	1	0	0	0	1	1
	2	0	0	0	10	0	0	0	9
Cell infiltration, neutrophil, lamina propria	1	0	0	0	4	0	0	0	6
	2	0	0	0	2	0	0	0	0
Jejunum		<10>	<10>	<10>	<10>	<10>	<10>	<10>	<10>
Vacuolation, mucosal epithelium	1	0	2	5	10	0	0	3	9
Accumulation, foam cell, lamina propria	1	0	1	1	0	0	0	3	0
	2	0	0	9	7	0	0	7	6
	3	0	0	0	3	0	0	0	4
Cell infiltration, neutrophil, lamina propria	1	0	0	0	3	0	0	0	1
	2	0	0	0	1	0	0	0	3
Regeneration, mucosal epithelium	2	0	0	0	1	0	0	0	3
Ileum		<10>	<10>	<10>	<10>	<10>	<10>	<10>	<10>
Vacuolation, mucosal epithelium	1	0	10	10	7	0	10	10	10
Accumulation, foam cell, lamina propria	1	0	8	0	0	0	8	3	0
	2	0	1	10	10	0	0	7	10
Cell infiltration, neutrophil, lamina propria	1	0	0	2	4	0	0	0	7
	2	0	0	0	1	0	0	0	2
Regeneration, mucosal epithelium	1	0	0	0	0	0	0	0	2
Hyperplasia, mucosal epithelium	1	0	0	0	1	0	0	0	0
Cecum		<10>	<10>	<10>	<10>	<10>	<10>	<10>	<10>
Vacuolation, mucosal epithelium	1	0	0	7	10	0	0	3	10
Colon		<10>	<10>	<10>	<10>	<10>	<10>	<10>	<10>
Vacuolation, mucosal epithelium	1	0	0	0	2	0	0	0	2
Rectum		<10>	<10>	<10>	<10>	<10>	<10>	<10>	<10>
Vacuolation, mucosal epithelium	1	0	0	1	10	0	0	1	10
Liver		<10>	<10>	<10>	<10>	<10>	<10>	<10>	<10>
Vacuolation, hepatocyte, diffuse	1	0	0	0	3	0	0	0	3
	2	0	0	0	7	0	0	0	7
Vacuolation, bile ductal epithelium	1	0	0	10	10	0	0	10	10
Vacuolation, Kupffer cell	1	0	0	1	10	0	0	6	10
Necrosis, hepatocyte, focal	2	0	0	0	0	0	0	0	2

<>, Number of animals examined  
1, Minimal; 2, Mild; 3, Moderate

消化管：十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸の粘膜上皮の空胞化が認められた。同変化は、雄の空腸、雌雄の回腸では 5 mg/kg/day 以上の群で、雄の十二指腸、雌の空腸、雌雄の盲腸、直腸では 20 mg/kg/day 以上の群で、雌の十二指腸、雌雄の結腸では 80 mg/kg/day 群に認められた。また、十二指腸、空腸、回腸の粘膜固有層に泡沫細胞の集簇が認められた。同変化は雄の空腸、雌雄の回腸では 5 mg/kg/day 以上の群で、雌雄の十二指腸、雌の空腸では 20 mg/kg/day 以上の群で認められた。これらの変化は用量の増加に伴って発生頻度及び程度が増強し、小腸では、粘膜固有層の好中球浸潤、粘膜上皮の再生または過形成といった細胞傷害とその修復を示唆する変化を伴っていた。

肝臓：肝細胞、胆管上皮、クッパー細胞の空胞化が認められた。同変化は、胆管上皮、クッパー細胞では 20 mg/kg/day 以上の群で、肝細胞では 80 mg/kg/day 群で認められ、用量の増加にともなって発生頻度または程度が増強した。このうち、肉眼的変化のみられた 80 mg/kg/day 群の雌 2 例では外側右葉の肝細胞の空胞化の程度が強く、白色斑領域に一致して軽度の限局性の肝細胞壊死が認められた。

表ニ-4 空胞化に関連する変化（泌尿器系）

Organs Findings	Fate Sex Dose (mg/kg/day) Grade	Scheduled sacrifice							
		Male				Female			
		0	5	20	80	0	5	20	80
Kidney		<10>	<10>	<10>	<10>	<10>	<10>	<10>	<10>
Vacuolation, proximal tubular epithelium	1	0	0	0	7	0	0	0	7
Vacuolation, distal tubular epithelium	1	0	0	0	4	0	0	0	9
Vacuolation, epithelial cell, glomerulus	1	0	0	0	3	0	0	0	7

<>, Number of animals examined  
1, Minimal

腎臓：近位尿細管上皮、遠位尿細管上皮、糸球体上皮細胞の空胞化が 80 mg/kg/day 群で認められた。

表ニ-5 空胞化に関連する変化（呼吸器系）

Organs Findings	Fate Sex Dose (mg/kg/day) Grade	Scheduled sacrifice							
		Male				Female			
		0	5	20	80	0	5	20	80
Lungs (and bronchus)		<10>	<10>	<10>	<10>	<10>	<10>	<10>	<10>
Accumulation, foam cell, alveolus	1	1	0	1	3	0	0	0	0
	2	0	0	0	7	0	0	0	10

<>, Number of animals examined  
1, Minimal; 2, Mild

肺：肺胞内の泡沫細胞の集簇が対照群を含む 20 mg/kg/day 以上の群に認められた。同変化はラットでは自然発生性にみられる変化であることから、程度の強い例(グレード 2)のみられた 80 mg/kg/day 群のみ被験物質の影響と判断した。

表ニ-6 空胞化に関連する変化（リンパ系、造血器系）

Organs Findings	Fate Sex Dose (mg/kg/day) Grade	Scheduled sacrifice							
		Male				Female			
		0	5	20	80	0	5	20	80
Spleen		<10>	<10>	<10>	<10>	<10>	<10>	<10>	<10>
Accumulation, foamy macrophage	1	0	0	10	0	0	0	10	0
	2	0	0	0	7	0	0	0	7
	3	0	0	0	3	0	0	0	3
Vacuolation, macrophage, marginal zone	1	0	0	10	10	0	0	10	10
Cell infiltration, neutrophil	1	0	0	0	9	0	0	0	7
Necrosis, macrophage	1	0	0	0	0	0	0	0	1
Mesenteric lymph node		<10>	<10>	<10>	<10>	<10>	<10>	<10>	<10>
Accumulation, foamy macrophage, sinus	1	0	6	6	1	0	2	9	1
	2	0	0	4	9	0	0	1	9
Cell infiltration, neutrophil, sinus	1	0	0	0	0	0	0	0	4
Necrosis, macrophage, sinus	1	0	1	1	7	0	0	1	4
	2	0	0	1	1	0	0	0	2
Mandibular lymph node		<10>	<10>	<10>	<10>	<10>	<10>	<10>	<10>
Accumulation, foamy macrophage, sinus	1	0	0	0	5	0	0	0	7
Bone marrow (femur)		<10>	<10>	<10>	<10>	<10>	<10>	<10>	<10>
Increase, hematopoietic cell, granulocytic	1	0	0	0	2	0	0	0	4
Bone marrow (sternum)		<10>	<10>	<10>	<10>	<10>	<10>	<10>	<10>
Increase, hematopoietic cell, granulocytic	1	0	0	0	2	0	0	0	6

<>, Number of animals examined  
1, Minimal; 2, Mild; 3, Moderate

脾臓：濾胞辺縁帯のマクローファージの空胞化及び泡沫マクローファージの集簇が 20 mg/kg/day 以上の群で認められ、用量の増加に伴って発生頻度又は程度が増強し、80 mg/kg/day 群では好中球浸潤が認められた。また、80 mg/kg/day 群の雌 1 例では集簇した泡沫マクローファージが壊死に陥る像が認められた。

腸間膜リンパ節：洞内の泡沫マクローファージの集簇が 5 mg/kg/day 群以上で認められ、用量の増加にともなって発生頻度ならびに程度が増強した。また、洞マクローファージの壊死が 5 mg/kg/day 以上の群の雄、20 mg/kg/day 以上の群の雌で、洞内への好中球浸潤が 80 mg/kg/day 群の雌で認められた。

下顎リンパ節：洞内の泡沫細胞の集簇が 80 mg/kg/day 群で認められた。

大腿骨骨髓及び胸骨骨髓：顆粒球系の造血充進が 80 mg/kg/day 群で認められた。

なお、ナイル青染色では、80 mg/kg/day 群の雄 2 例ともに空腸粘膜上皮の空胞及び固有層の泡沫細胞に一致して陽性反応（赤～青紫色）が認められ、脂質の細胞質内蓄積が疑われたが、肝臓や腎臓では反応が明らかでなく、空胞化が同一物質の蓄積によるものかは判断できなかった。また、ルクソール・ファスト・ブルー染色では、いずれの組織においても空胞及び泡沫細胞に一致して陽性反応（暗青色～青紫色）は認められなかった。

### 【ストレスに起因すると思われる変化】

胸腺の軽微なリンパ球核崩壊像の増加が 80 mg/kg/day 群の雄 3 例、雌 2 例で見られ、軽微な腺胃粘膜上皮の単細胞壊死が 80 mg/kg/day 群の雌 1 例で認められた。

このほか種々の組織変化が対照群を含む各群で認められた。しかし、それらはラットでは自然発生性に発現する変化であり、その発現状況に明らかな群間差がみられないことから、被験物質とは関連のない変化と判断した。

表ニ-7 P092 ラット 4 週反復投与毒性試験における雌雄毎の体重推移

(1) ラット雄の体重推移 (g)

ラット雄 投与量 (mg/kg)		投与日を第 1 日目とした時間経過 (日)								
		1	4	8	1 1	1 5	1 8	2 2	2 5	2 8
0	平均	198.65	225.62	258.86	286.23	316.32	339.54	360.79	372.24	393.43
	SD	7.22	7.64	8.69	9.34	9.60	11.13	12.98	15.61	19.29
	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
5	平均	197.19	224.50	257.27	283.31	314.19	336.44	356.84	368.35	387.41
	SD	9.07	11.79	15.07	16.68	16.62	16.26	16.15	16.86	18.75
	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
20	平均	197.40	222.33	253.38	275.91	304.19	322.59 d	338.80 d	350.42 d	368.20 d
	SD	7.36	8.03	10.40	10.35	11.48	11.17	13.27	12.59	16.12
	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
80	平均	198.19	211.47 dd	239.43 dd	261.20 dd	290.71 dd	306.79 dd	321.53 dd	334.23 dd	349.61 dd
	SD	7.50	9.95	14.09	14.73	18.89	20.10	22.73	23.23	26.81
	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10

d: Test Dunnet 2 sided p<0.05

dd: Test Dunnet 2 sided p<0.01



(2) ラット雌の体重推移 (g)

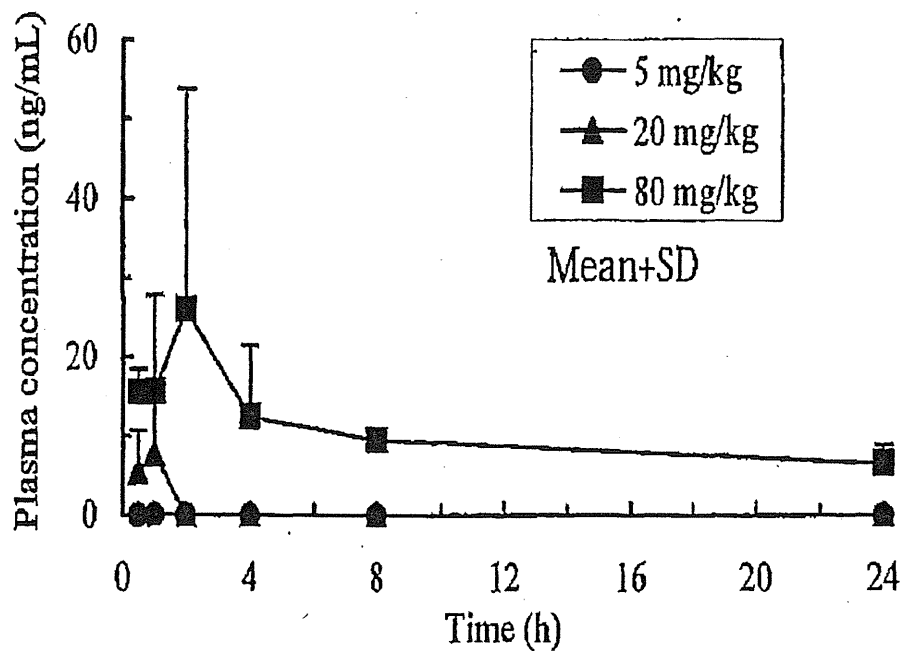
ラット雌 投与量 (mg/kg)		投与日を第1日目とした時間経過 (日)								
		1	4	8	11	15	18	22	25	28
0	平均	174.20	182.62	200.14	215.09	227.30	239.17	249.52	257.36	263.01
	SD	10.44	11.34	13.21	13.38	14.31	16.86	17.44	15.89	13.82
	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
5	平均	170.80	176.65	192.82	205.02	215.64	219.21 d	230.96	239.47	243.71 d
	SD	8.61	12.51	14.16	11.86	14.99	18.01	21.13	21.62	20.73
	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
20	平均	172.23	180.04	196.15	205.30	215.34	223.50	232.33	240.02	243.00 d
	SD	7.15	7.71	9.59	10.06	10.40	14.25	14.86	13.85	16.04
	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
80	平均	170.87	174.69	188.23	195.97 dd	202.73 dd	214.64 dd	223.08 dd	229.61 dd	234.87 dd
	SD	10.65	10.89	12.32	12.73	15.55	15.94	14.98	13.03	10.99
	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10

d: Test Dunnet 2 sided  $p < 0.05$

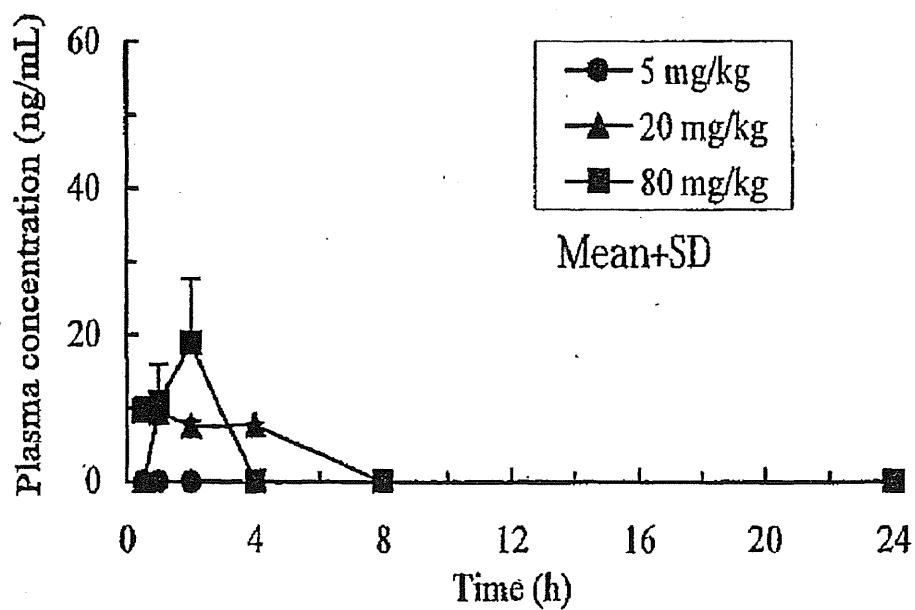
dd: Test Dunnet 2 sided  $p < 0.01$

図二-3 P092 ラット 4 週反復投与毒性試験における雌雄毎の血漿中濃度の推移

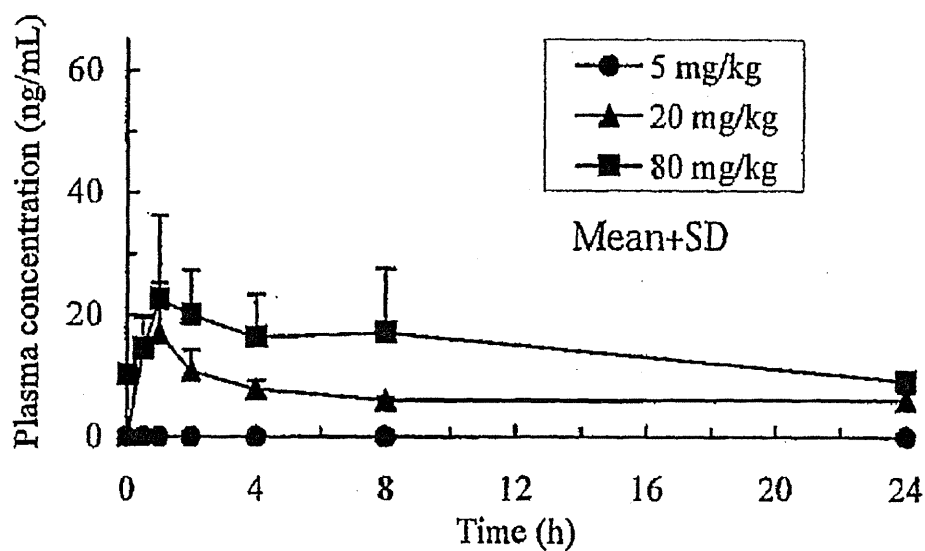
(1) ラット雄 投与第 1 日目



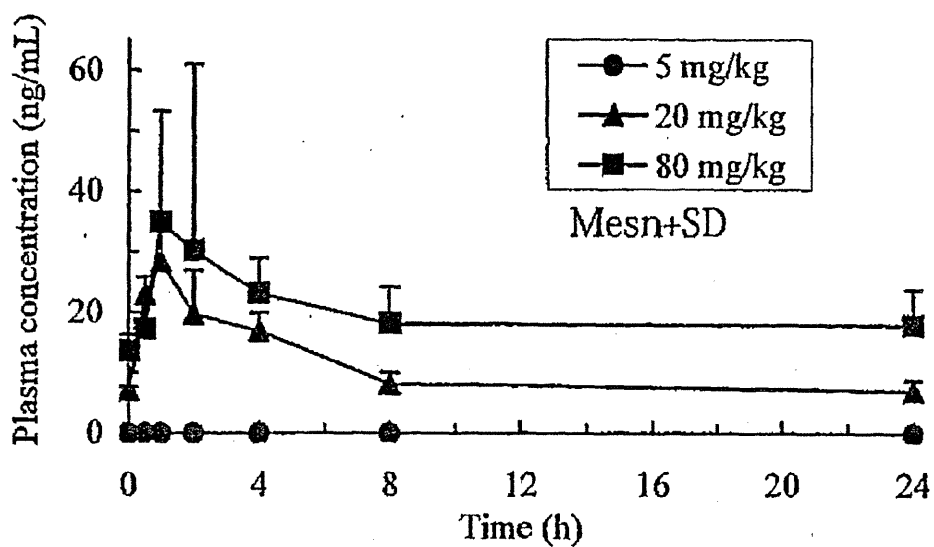
(2) ラット雌 投与第 1 日目



(3) ラット雄 投与第 28 日目

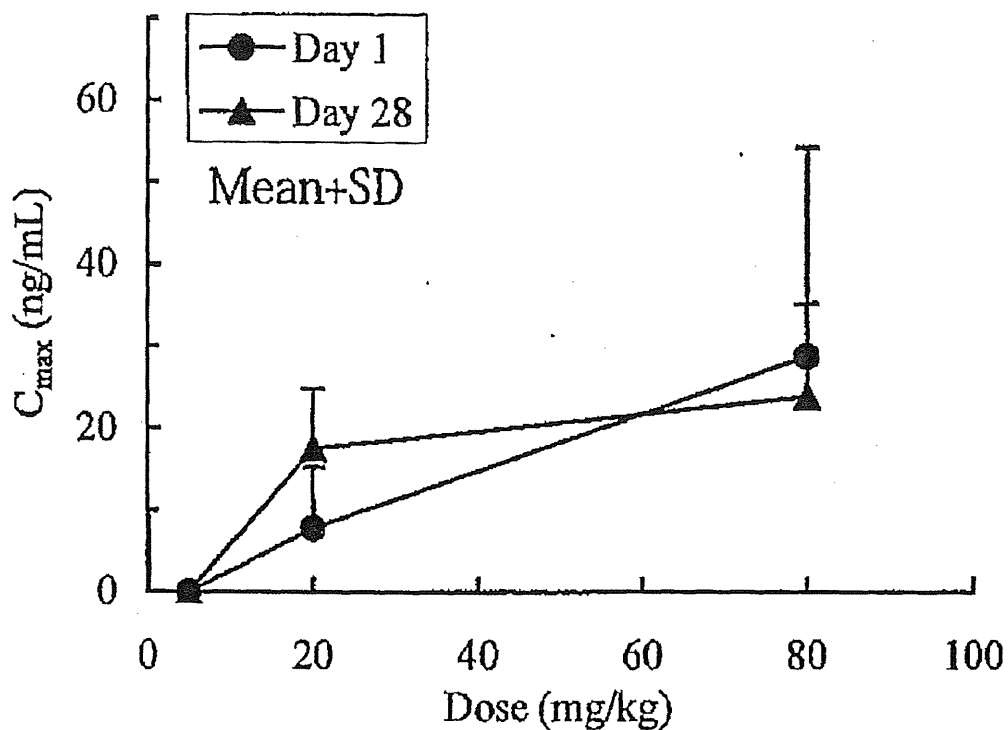


(4) ラット雌 投与第 28 日目

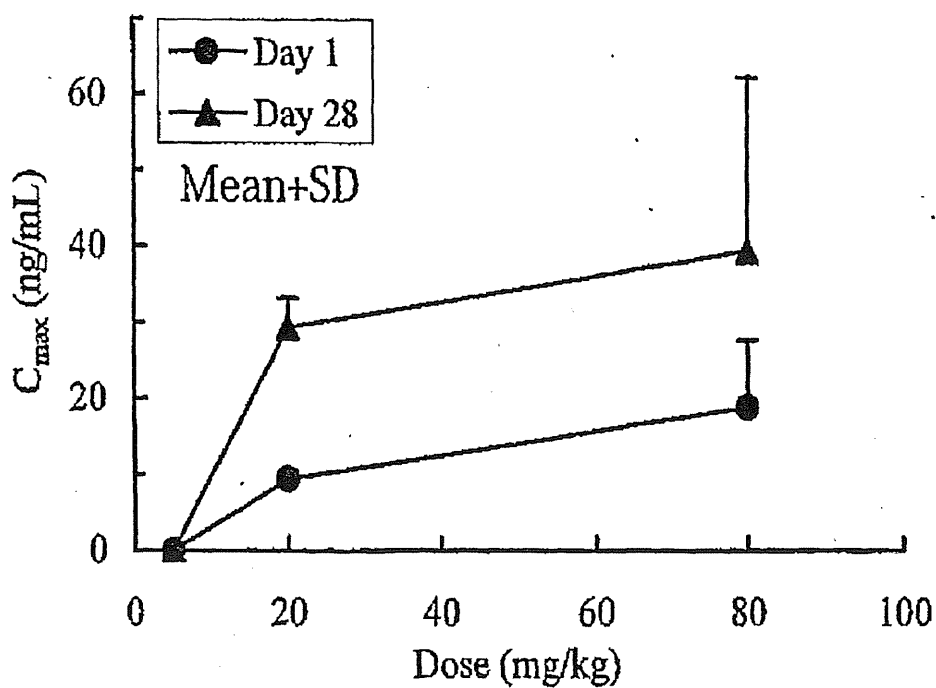


図二-4 P092 ラット 4 週反復投与毒性試験における雌雄毎の投与量と  $C_{max}$ 、 $AUC_{0-24h}$  の関係

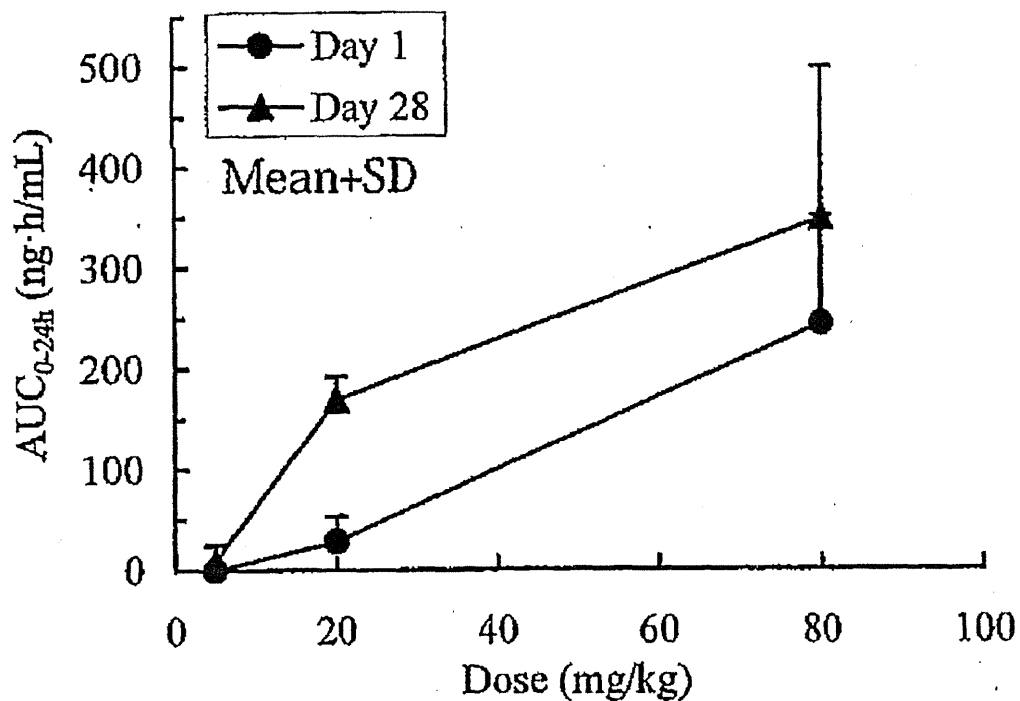
(1) 投与量と  $C_{max}$  の関係 (ラット雄)



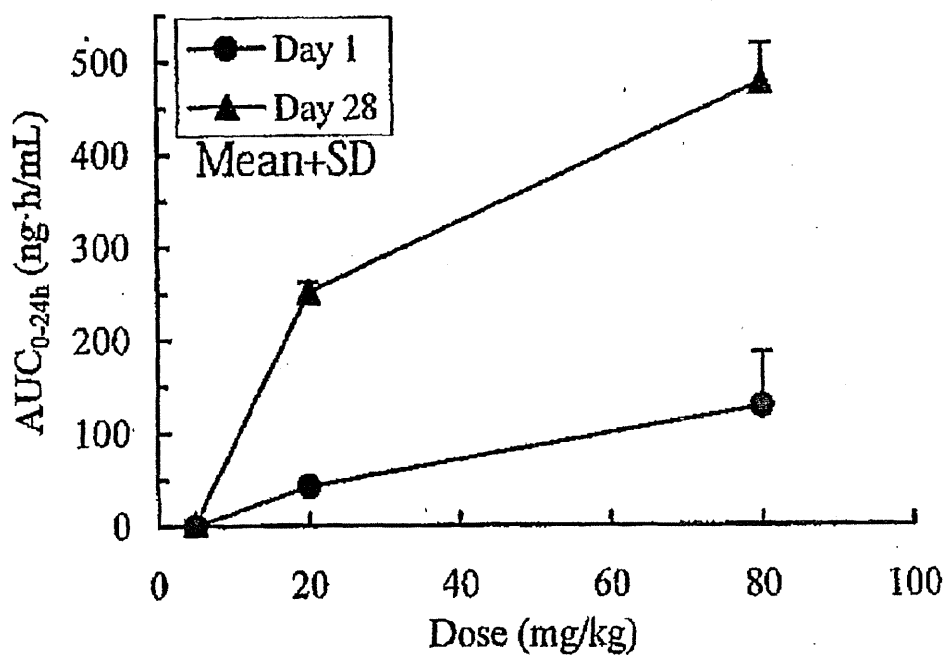
(2) 投与量と  $C_{max}$  の関係 (ラット雌)



(3) 投与量と AUC<sub>0-24h</sub> の関係 (ラット雄)



(4) 投与量と AUC<sub>0-24h</sub> の関係 (ラット雌)



### 5.3. サルにおける単回投与毒性試験

#### 〔実験方法および結果〕

P092 をカニクイザル（雌雄各 3 頭／群）に、0、250、500 及び 1000 mg/kg/day の用量で、単回経口投与し、現れる毒性変化を確認した。なお、対照群（0 mg/kg/day）には媒体（0.5 w/v%メチルセルロース水溶液）のみを投与した。また、単回投与時の P092 の血漿中濃度の推移を検討した。

その結果、被験物質投与に起因した死亡あるいは瀕死動物は認められなかった。

一般状態観察において、嘔吐、軟便又は下痢（水様下痢を含む）が 250 mg/kg/day 以上の群の雌雄で認められた。1000 mg/kg/day 群の雌 1 例では、無便も認められた。

体重の減少が 500 mg/kg/day 群の雌 2 例で第 4 日に、1000 mg/kg/day 群の雄 2 例で第 2 及び 4 日に、1000 mg/kg/day 群の雌 1 例で第 4 日～第 15 日に認められた。観察期間中の体重推移は雌雄毎に表ニ-7 の(1)及び(2)に示した。

摂餌量の減少又は減少傾向が、250 mg/kg/day 群の雌及び 500 mg/kg/day 以上の群の雌雄で第 2 日～4 日に認められた。このうち、500 mg/kg/day 群の雌 1 例では第 5 日～第 7 日、1000 mg/kg/day 群の雄 1 例では第 5 日、1000 mg/kg/day 群の雌 1 例では第 5 日～第 15 日にも摂餌量の減少が認められた。

トキシコキネティクス測定において、雄では、平均血漿中濃度、 $C_{max}$ 、及び  $AUC_{0-120h}$  は用量の増加に伴い増加した。雌では、中用量と高用量が同程度であった。中用量では、雌で暴露量が高い傾向にあったが、これ以外については明らかな性差はなかった。各測定結果は表ニ-8 の(1)及び(2)に雌雄毎に示した。また、平均血漿中濃度、平均血漿中濃度推移については、図ニ-5 の(1)及び(2)に、投与量と  $C_{max}$ 、及び  $AUC_{0-120h}$  の関係については図ニ-6 のそれぞれ(1)と(2)に示した。

以上の結果から、本実験条件下での P092 の最小致死量は、雌雄とも 1000 mg/kg/day 以上であると考えられる。

表ニ-8 P092 カニクイザル単回投与毒性試験における雌雄毎の体重推移

(1) カニクイザル雄の体重推移 (kg)

投与量 (mg/kg)		投与日を第1日目とした時間経過 (日)							
		-6	-2	1	2	4	8	11	15
0	平均	3.40	3.47	3.43	3.47	3.47	3.63	3.70	3.73
	SD	0.10	0.06	0.15	0.12	0.12	0.06	0.10	0.06
	N	3	3	3	3	3	3	3	3
250	平均	3.40	3.47	3.40	3.43	3.40	3.47	3.57	3.57
	SD	0.17	0.15	0.17	0.15	0.26	0.29	0.29	0.21
	N	3	3	3	3	3	3	3	3
500	平均	3.40	3.50	3.43	3.40	3.40	3.60	3.60	3.67
	SD	0.10	0.10	0.21	0.20	0.17	0.17	0.17	0.15
	N	3	3	3	3	3	3	3	3
1000	平均	3.30	3.47	3.43	3.30	3.23	3.40	3.43	3.50
	SD	0.17	0.12	0.15	0.10	0.21	0.26	0.21	0.17
	N	3	3	3	3	3	3	3	3

(2) カニクイザル雌の体重推移 (kg)

投与量 (mg/kg)		投与日を第1日目とした時間経過 (日)							
		-6	-2	1	2	4	8	11	15
0	平均	2.67	2.73	2.67	2.73	2.73	2.77	2.83	2.80
	SD	0.12	0.15	0.12	0.15	0.15	0.12	0.15	0.10
	N	3	3	3	3	3	3	3	3
250	平均	2.67	2.70	2.67	2.63	2.67	2.70	2.73	2.77
	SD	0.12	0.10	0.12	0.15	0.12	0.00	0.06	0.06
	N	3	3	3	3	3	3	3	3
500	平均	2.70	2.73	2.63	2.57	2.47	2.63	2.67	2.73
	SD	0.10	0.15	0.15	0.12	0.12	0.25	0.21	0.15
	N	3	3	3	3	3	3	3	3
1000	平均	2.63	2.70	2.57	2.53	2.53	2.53	2.50	2.43
	SD	0.06	0.10	0.12	0.15	0.21	0.31	0.44	0.47
	N	3	3	3	3	3	3	3	3



表ニ-9 P092 カニクイザル単回投与毒性試験トキシコキネティクス試験

(1) カニクイザル雄

<Male>												
Dose (mg/kg)	Animal No.	Plasma concentration of P092 (ng/mL)							C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-120h</sub> (ng·h/mL)	
		1 h	2 h	4 h	8 h	24 h	72 h	120 h				
0	10101	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	--	--	--
	10102	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	--	--	--
	10103	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	--	--	--
	Mean	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	--	--	--
	SD	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	--	--	--
250	10201	5.91	7.29	14.8	12.0	BLQ	BLQ	BLQ	14.8	4	181	
	10202	7.34	10.9	16.7	13.1	7.86	5.84	BLQ	16.7	4	737	
	10203	BLQ	8.18	10.0	5.57	BLQ	BLQ	BLQ	10.0	4	98.0	
	Mean	BLQ	8.79	13.8	10.2	BLQ	BLQ	BLQ	13.8	4.0	339	
	SD	NC	1.88	3.5	4.1	NC	NC	NC	3.5	0.0	347	
500	10301	6.56	16.0	27.6	17.1	13.9	16.2	8.18	27.6	4	1700	
	10302	14.7	15.2	21.2	16.3	9.23	7.46	5.79	21.2	4	1060	
	10303	5.45	11.5	19.9	20.4	11.9	11.7	8.80	20.4	8	1440	
	Mean	8.90	14.2	22.9	17.9	11.7	11.8	7.59	23.1	5.3	1400	
	SD	5.05	2.4	4.1	2.2	2.3	4.4	1.59	3.9	2.3	322	
1000	10401	5.44	9.19	15.8	17.1	19.7	17.5	12.0	19.7	24	2000	
	10402	26.1	33.9	61.3	41.2	107	73.3	33.4	107	24	8420	
	10403	20.3	26.7	18.7	11.1	7.29	7.54	5.57	26.7	2	956	
	Mean	17.3	23.3	31.9	23.1	44.7	32.8	17.0	51.1	16.7	3792	
	SD	10.7	12.7	25.5	15.9	54.3	35.4	14.6	48.5	12.7	4042	

BLQ: Below the lower limit of quantification (<5 ng/mL)

NC: Not calculated

## (2) カニクイザル雌

&lt;Female&gt;

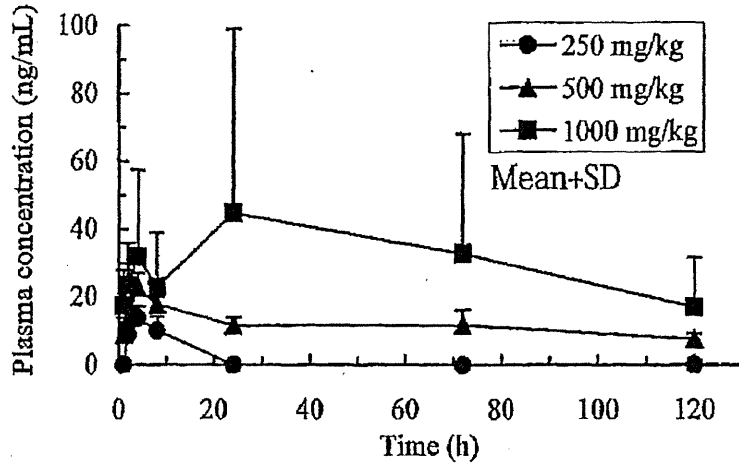
Dose (mg/kg)	Animal No.	Plasma concentration of P092 (ng/mL)							C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-120h</sub> (ng·h/mL)
		1 h	2 h	4 h	8 h	24 h	72 h	120 h			
0	50101	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	--	--	--
	50102	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	--	--	--
	50103	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	--	--	--
	Mean	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	--	--	--
	SD	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	--	--	--
250	50201	5.66	6.46	7.81	6.24	BLQ	BLQ	BLQ	7.81	4	101
	50202	5.02	6.69	13.1	12.0	5.84	BLQ	BLQ	13.1	4	361
	50203	5.04	10.7	14.7	15.3	10.2	7.46	6.47	15.3	8	1060
	Mean	5.24	7.95	11.9	11.2	5.35	BLQ	BLQ	12.1	5.3	507
	SD	0.36	2.38	3.6	4.6	5.12	NC	NC	3.8	2.3	496
500	50301	8.73	26.1	38.1	37.4	36.2	30.4	16.1	38.1	4	3540
	50302	16.4	29.9	41.8	37.3	57.9	36.4	13.8	57.9	24	4490
	50303	17.6	17.4	23.0	10.2	12.9	17.3	9.38	23.0	4	1680
	Mean	14.2	24.5	34.3	28.3	35.7	28.0	13.1	39.7	10.7	3237
	SD	4.8	6.4	10.0	15.7	22.5	9.8	3.4	17.5	11.5	1429
1000	50401	19.2	23.4	48.0	18.6	13.0	12.7	6.21	48.0	4	1560
	50402	6.73	12.1	16.0	23.3	59.6	96.9	27.8	96.9	72	7530
	50403	5.48	11.8	18.5	9.93	10.5	7.66	BLQ	18.5	4	882
	Mean	10.5	15.8	27.5	17.3	27.7	39.1	11.3	54.5	26.7	3324
	SD	7.6	6.6	17.8	6.8	27.7	50.1	14.6	39.6	39.3	3658

BLQ: Below the lower limit of quantification (&lt;5 ng/mL)

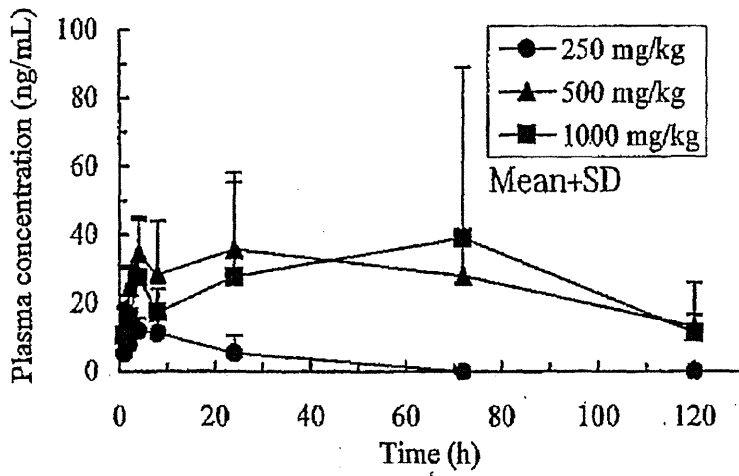
NC: Not calculated

図二-5 P092 カニクイザル単回投与毒性試験における雌雄毎の平均血中濃度の推移

(1) カニクイザル (雄)

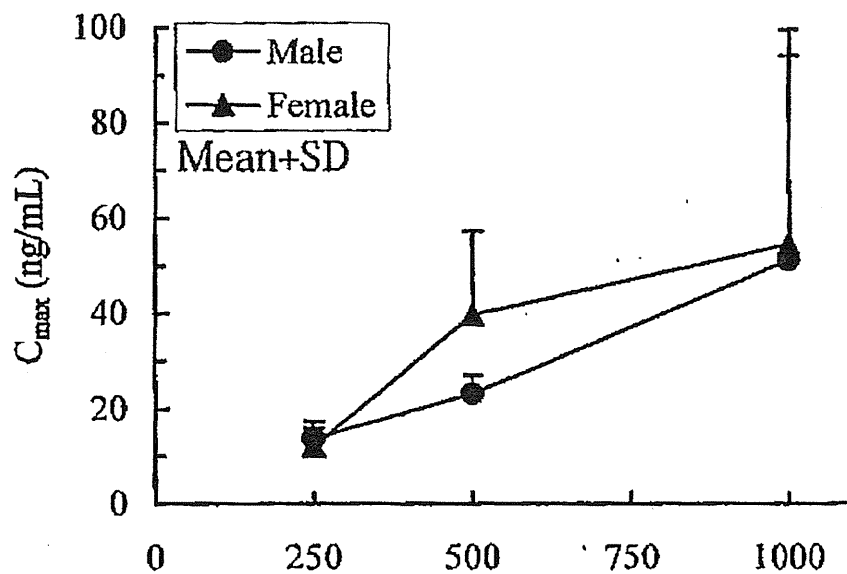


(2) カニクイザル (雌)



図二-6 P092 カニクイザル単回投与毒性試験における雌雄毎の投与量と  $C_{max}$ 、 $AUC_{0-120h}$  の関係

(1) 投与量と  $C_{max}$  の関係



(2) 投与量と  $AUC_{0-120h}$  の関係

