

組織中放射能濃度は大部分の組織において血漿よりも高く、特に、肺（16588.7 ng eq./g、投与後 1 時間）、副腎（14988.5 ng eq./g、投与後 168 時間）及び脾臓（14009.9 ng eq./g、投与後 168 時間）では顕著に高い濃度の放射能が認められ、^[14C]P092 マレイン酸塩の組織移行性の高いことが示唆された。また、副腎、脾臓、膵臓、脳下垂体等多くの組織において投与後 168 時間に最高濃度を示し、体内残存量（組織中放射能分布率の合計）は投与放射能の 51.22%であったことから、^[14C]P092 マレイン酸塩は組織残留性が高く、体外への排泄は非常に緩徐であると考えられた。大脳においては視床下部で比較的高い放射能が認められ、^[14C]P092 マレイン酸塩の脳内分布には部位特異性のあることが示唆された。

(表ハ-4) [¹⁴C]P092 マレイン酸塩(1mg/kg)をサル (雄) に単回静脈内投与後
おける組織中放射濃度

Tissue	Radioactivity concentration, ng eq./mL or g (Tissue/plasma ratio)		
	1 h	24 h	168 h
Blood	168.3 (1.87)	62.9 (1.35)	36.9 (1.06)
Plasma	90.2 (1.00)	46.6 (1.00)	34.9 (1.00)
Cerebral cortex	76.0 (0.84)	75.2 (1.61)	166.0 (4.76)
Striatum	50.2 (0.56)	73.0 (1.57)	116.2 (3.33)
Hippocampus	72.1 (0.80)	68.4 (1.47)	193.1 (5.53)
Hypothalamus	303.6 (3.37)	119.9 (2.57)	246.8 (7.07)
Cerebellum	87.1 (0.97)	73.8 (1.58)	187.2 (5.36)
Medulla oblongata	56.3 (0.62)	64.7 (1.39)	154.3 (4.42)
Spinal cord	25.1 (0.28)	34.7 (0.74)	87.1 (2.50)
Pituitary	2924.5 (32.42)	4161.5 (89.30)	5785.9 (165.79)
Eyeball	80.6 (0.89)	283.8 (6.09)	370.0 (10.60)
Submaxillary gland	2096.2 (23.24)	2360.5 (50.65)	3832.9 (109.83)
Mesenteric lymph nodes	1526.5 (16.92)	2270.0 (48.71)	4501.3 (128.98)
Thyroid	4815.7 (53.39)	2417.3 (51.87)	851.4 (24.40)
Thymus	991.7 (10.99)	7492.9 (160.79)	2584.5 (74.05)
Heart	7868.9 (87.24)	4835.8 (103.77)	1735.5 (49.73)
Lung	16588.7 (183.91)	12499.3 (268.23)	12687.8 (363.55)
Liver	7905.0 (87.64)	5410.2 (116.10)	3961.6 (113.51)
Adrenal	7381.2 (81.83)	10530.4 (225.97)	14988.5 (429.47)
Kidney	10277.2 (113.94)	5524.9 (118.56)	3965.6 (113.63)
Spleen	7165.9 (79.44)	10878.9 (233.45)	14009.9 (401.43)
Pancreas	4581.9 (50.80)	4677.2 (100.37)	7198.1 (206.25)
Testis	331.0 (3.67)	244.2 (5.24)	775.9 (22.23)
Artery	345.8 (3.83)	232.8 (5.00)	333.5 (9.56)
Skin	239.4 (2.65)	218.6 (4.69)	327.6 (9.39)
Skeletal muscle	1517.4 (16.82)	1483.2 (31.83)	521.8 (14.95)
Bone marrow	223.8 (2.48)	771.8 (16.56)	863.1 (24.73)
White adipose tissue	804.5 (8.92)	220.4 (4.73)	387.6 (11.11)
Brown adipose tissue	7547.1 (83.67)	9652.2 (207.13)	9032.1 (258.80)
Gallbladder	1271.6 (14.10)	1795.1 (38.52)	1112.6 (31.88)
Bile	3488.0 (38.67)	14772.6 (317.01)	6306.0 (180.69)
Cerebrospinal fluid	2.2 (0.02)	ND (NC)	ND (NC)
Stomach	-- (--)	-- (--)	1190.1 (34.10)
Small intestine	-- (--)	-- (--)	2740.2 (78.52)
Large intestine	-- (--)	-- (--)	1167.0 (33.44)

ND: Not detected

NC: Not calculated

--: Not determined

(表ハ-5) [¹⁴C]P092 マレイン酸塩(1mg/kg)をサル (雄) に単回静脈内投与後における組織中放射分布率

Tissue	Radioactivity distribution (% of dose)		
	1 h	24 h	168 h
Blood ^{a)}	0.98	0.38	0.23
Cerebral cortex	0.11	0.09	0.21
Striatum	0.00	0.01	0.01
Hippocampus	0.00	0.00	0.00
Hypothalamus	0.02	0.01	0.02
Cerebellum	0.01	0.01	0.03
Medulla oblongata	0.00	0.01	0.01
Pituitary	0.01	0.01	0.01
Eyeball	0.01	0.06	0.05
Submaxillary gland	0.15	0.17	0.21
Thyroid	0.03	0.03	0.01
Thymus	0.03	0.12	0.11
Heart	2.32	1.45	0.60
Lung	8.08	5.35	4.43
Liver	13.35	9.93	5.48
Adrenal	0.11	0.20	0.20
Kidney	3.59	2.29	1.11
Spleen	0.80	0.79	0.98
Pancreas	0.69	0.92	1.06
Testis	0.09	0.14	0.21
Skin ^{a)}	2.18	2.07	3.15
Skeletal muscle ^{a)}	60.89	61.98	22.10
White adipose tissue ^{a)}	6.08	1.74	3.09
Gallbladder	0.01	0.01	0.01
Bile	0.27	0.68	0.28
Stomach	--	--	0.65
Small intestine	--	--	3.31
Large intestine	--	--	1.25
Contents of stomach	--	--	0.03
Contents of small intestine	--	--	0.37
Contents of large intestine	--	--	2.01
Total	99.81	88.45	51.22

a) The whole weights of the blood, skin, skeletal muscle, and white adipose tissue were assumed as 6.0%, 9.4%, 41.4%, and 7.8% of body weight, respectively.

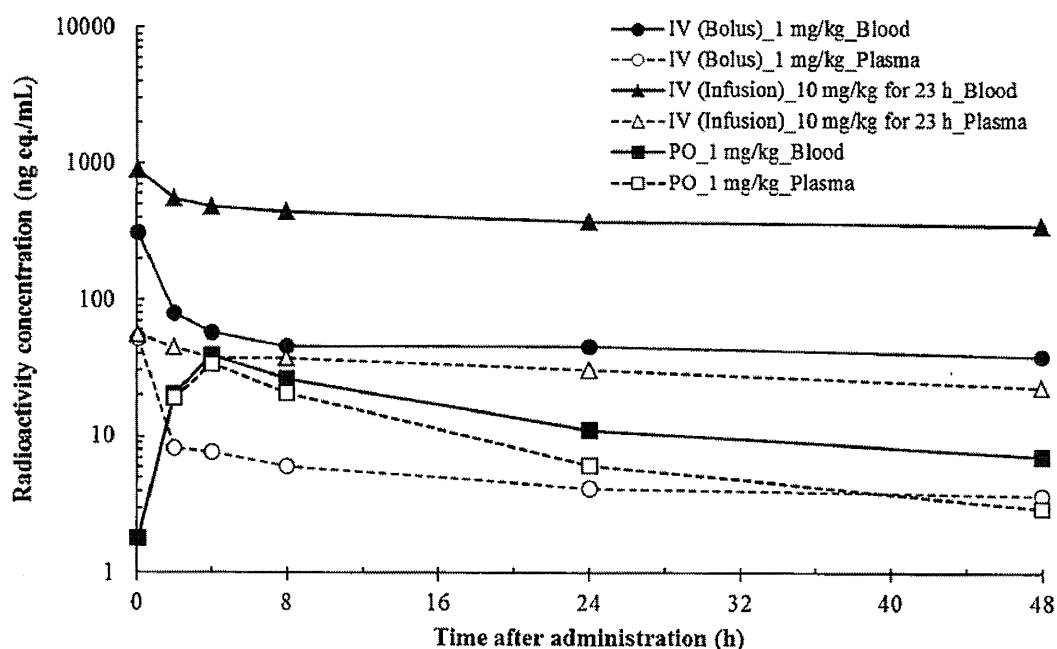
--: Not determined

5.2. $[^{14}\text{C}]$ P092 マレイン酸塩のラットにおける単回投与後の薬物動態予備試験

[実験方法及び結果]

$[^{14}\text{C}]$ P092 マレイン酸塩をラット (CrI:CD(SD)) に 1 mg/kg の用量で単回急速静脈内投与、10 mg/kg の用量で 23 時間持続静脈内投与又は 1 mg/kg の用量で単回経口投与したときの血液及び血漿中放射能濃度推移並びに組織移行性についてそれぞれ予備的に検討した。

1 mg/kg 急速静脈内投与において血液中放射能濃度は投与後 5 分から投与後 48 時間まで血漿中放射能濃度の 6~11 倍高い値で推移し、 $[^{14}\text{C}]$ P092 は血球移行性が高いものと推察された。また、10 mg/kg/23 h 持続静脈内投与においても血液中放射能濃度は血漿中放射能濃度より 12~16 倍高い値で推移した。一方、1 mg/kg 経口投与における血液中放射能濃度は静脈内投与ほど顕著に高い濃度は示さず、血漿中放射能濃度と同等あるいは 2 倍程度の濃度であった。



(図ハ-3) $[^{14}\text{C}]$ P092・マレイン酸塩(1mg/kg)をラット(雄)に単回投与後における血中及び血漿中放射能濃度

(表ハ-6) [¹⁴C]P092・マレイン酸塩(1mg/kg)をラット(雄)に単回投与後における血中及び血漿中放射濃度とファルマコキネティックパラメーター

Time/Parameter	Radioactivity concentration (ng eq./mL)					
	Blood			Plasma		
	IV (Bolus)	IV (Infusion)	PO	IV (Bolus)	IV (Infusion)	PO
	1 mg/kg	10 mg/kg for 23 h	1 mg/kg	1 mg/kg	10 mg/kg for 23 h	1 mg/kg
5 min	312.7	897.8	1.8	52.1	56.2	ND
2 h	79.2	554.0	20.4	8.2	44.6	19.0
4 h	57.6	477.4	39.5	7.6	37.4	33.8
8 h	45.3	445.7	26.0	6.0	37.0	20.5
24 h	45.6	376.6	11.1	4.2	30.6	6.2
48 h	38.5	348.2	7.1	3.7	22.8	3.0
C_{max} (ng eq./mL)	--	--	39.5	--	--	33.8
t_{max} (h)	--	--	4.0	--	--	4.0
C_0 (ng eq./mL)	331.1	--	--	56.3	--	--
$t_{1/2}$ (h) ^{a)}	98.8	99.3	18.7	46.1	62.2	12.9
AUC_{0-t} (ng eq.·h/mL)	2424	19527	706	268	1500	472
AUC_{0-inf} (ng eq.·h/mL)	7956	69626	896	514	3562	527
CL_{total} (mL/h/kg)	128	145	--	1947	2845	--
CL_{total}/F (mL/h/kg)	--	--	1120	--	--	1969
Vd_{ss} (mL/kg)	17445	19037	--	125155	214311	--
Vd_z/F (mL/kg)	--	--	30263	--	--	36594
MRT_{0-inf} (h)	138.4	132.1	30.3	64.4	77.6	20.6
Fa (%)	--	--	11.3	--	--	102.5

Data are expressed as the mean of two animals.

a) The $t_{1/2}$ was calculated using the concentrations from 4 h to 48 h.

ND: Not detected

--: Not applicable

$$Fa = (AUC_{0-inf} \text{ p.o./dose}) / (AUC_{0-inf} \text{ i.v., Bolus/dose}) \times 100$$

以上の結果から、経口投与後、[¹⁴C]P092 マレイン酸塩は体内に吸収される過程で初回通過効果を受けて、血球移行性の低い代謝物が生成されていることが推察された。

また、いずれの投与経路においても、投与後 48 時間に脳下垂体、顎下腺、腸間膜リンパ、甲状腺、胸腺、肺、肝臓、副腎、腎臓、脾臓及び膵臓で血漿中放射能濃度の 100 倍以上の放射能が認められ、組織への高い移行性が認められた。また、大脳及び小脳にも血液中放射能濃度よりも高い放射能が認められていることから、 $[^{14}\text{C}]$ P092 マレイン酸塩は中枢神経系にも移行することが示唆された。

(表ハ-7) $[^{14}\text{C}]$ P092 マレイン酸塩(1mg/kg)をラット (雄) に単回投与後における組織中放射濃度

Tissue	Radioactivity concentration, ng eq./mL or g (Tissue/plasma ratio)		
	IV (Bolus)	IV (Infusion)	PO
	1 mg/kg	10 mg/kg for 23 h	1 mg/kg
	Animal No. 01101	Animal No. 02211	Animal No. 03321
Blood	39.7 (10.18)	407.9 (19.52)	10.0 (4.55)
Plasma	3.9 (1.00)	20.9 (1.00)	2.2 (1.00)
Cerebrum	72.3 (18.54)	292.1 (13.98)	17.1 (7.77)
Cerebellum	19.3 (4.95)	295.7 (14.15)	10.1 (4.59)
Pituitary	4317.8 (1107.13)	52196.9 (2497.46)	385.4 (175.18)
Submaxillary gland	2855.0 (732.05)	27325.5 (1307.44)	946.2 (430.09)
Mesenteric lymph nodes	5855.8 (1501.49)	69303.2 (3315.94)	2152.7 (978.50)
Thyroid	2951.7 (756.85)	32876.4 (1573.03)	738.3 (335.59)
Thymus	1826.8 (468.41)	14576.6 (697.44)	278.2 (126.45)
Heart	1102.7 (282.74)	13746.9 (657.75)	213.8 (97.18)
Lung	8426.7 (2160.69)	161436.4 (7724.23)	1539.5 (699.77)
Liver	3094.2 (793.38)	37954.5 (1816.00)	1312.2 (596.45)
Adrenal	13870.9 (3556.64)	95579.5 (4573.18)	2366.3 (1075.59)
Kidney	5296.4 (1358.05)	62073.2 (2970.01)	495.0 (225.00)
Spleen	13562.1 (3477.46)	201967.0 (9663.49)	1230.7 (559.41)
Pancreas	2137.0 (547.95)	17592.2 (841.73)	325.9 (148.14)
Testis	62.1 (15.92)	472.4 (22.60)	16.2 (7.36)
Skeletal muscle	518.6 (132.97)	4084.8 (195.44)	139.2 (63.27)
Bone	712.9 (182.79)	1502.5 (71.89)	86.9 (39.50)
White adipose tissue	179.7 (46.08)	2390.7 (114.39)	140.7 (63.95)
Cerebrospinal fluid	ND (NC)	1.6 (0.08)	ND (NC)

ND: Not detected (<0.7 ng eq./g)

NC: Not calculated

5.3 P092・マレイン酸塩のサルにおける単回（経口・静脈）投与後の血漿中及び脳脊髄液中の P092 濃度測定試験

【実験方法及び結果】

P092 マレイン酸塩をサルに 250 mg/kg の用量で単回経口投与あるいは 40 μ g/ml、25mg/kg、100mg/kg 急速静脈内投与したときの血液及び脳脊髄液中の P092 濃度について、経口投与では投与後 1、2、4、8 及び 24 時間、静脈内投与で投与後 5 分、2、4、8 及び 24 時間ごとにそれぞれ検討した。

P092 マレイン酸塩をサルに 250 mg/kg の用量で単回経口投与した際の血中及び脳脊髄液濃度における経時変化を以下に示す。

(表ハ-8) P092 マレイン酸塩をサルに 250 mg/kg の用量で単回経口投与後の血液及び脳脊髄液中 P092 濃度

Dose (mg/kg)	Animal No.	Plasma concentration of analyte (ng/mL)				
		1 h	2 h	4 h	8 h	24 h
250	10101	8.27	7.23	8.72	BLQ	BLQ
	50101	9.10	12.6	11.7	6.39	BLQ
	Mean	8.69	9.92	10.2	BLQ	BLQ

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

Dose (mg/kg)	Animal No.	CSF concentration of analyte (ng/mL)	
		2~4 h	24 h
250	10101	BLQ	BLQ
	50101	BLQ	BLQ

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

一方、P092 マレイン酸塩をサルに 40 μ g/kg 静脈内投与した動物 (No.50101) においては、いずれの採血時点においても血漿中濃度は定量限界以下であった。また、脳脊髄液中濃度については、いずれの用量 (動物) 及び採取ポイントにおいても、定量限界以下であった。

(表ハ-9) P092 マレイン酸塩をサルに各用量で単回静脈内投与後の血液及び脳髄中 P092 濃度

Dose ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	Animal No.	Plasma concentration of analyte (ng/mL)				
		0.083 h	2 h	4 h	8 h	24 h
40	50101	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ

Dose (mg/kg)	Animal No.	Plasma concentration of analyte (ng/mL)				
		0.083 h	2 h	4 h	8 h	24 h
25	50201	768	146	73.7	26.6	BLQ
100	50301	247000	-	-	-	-

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

Dose ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	Animal No.	CSF concentration of analyte (ng/mL)	
		2~4 h	24 h
40	50101	BLQ	BLQ

Dose (mg/kg)	Animal No.	CSF concentration of analyte (ng/mL)	
		2~4 h	24 h
25	50201	BLQ	BLQ

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

一般状態については、100 mg/kg 群 (No.50301) において、投与時ショックにより死亡した。採血時に高度の溶血が認められたことから、溶血によるショック死と思われた。25 mg/kg 群の動物 (No.50201) についても溶血が認められたが、重篤な症状は認められなかった。40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群の動物 (No.50101) については、特筆すべき異常は認められなかった。

病理組織学的検査では、25 mg/kg 群において脾臓の好中球浸潤が認められ、薬物関連の変化と考えられた。

6. (二) 毒性に関する資料 (株式会社 LSI メディエンス)

6.1. P092 マレイン酸塩のラットにおける 4 週間間歇静脈内投与毒性試験

【実験方法及び結果】

P092 マレイン酸塩をラット (Cr1: CD (SD)、雌雄各 6 匹/群) に、0、1、10 及び 25 mg/kg の用量で、4 週間間歇静脈内投与 (週 1 回) し、現れる毒性変化を確認した。投与は大腿静脈に留置したカテーテルを介して行い、無拘束

下でおよそ 5.42 mL/kg/h の速度で低速持続投与（約 23 時間）した。投与液量は 125 mL/kg とした。対照群（0 mg/kg）には媒体（生理食塩液）のみを投与した。また、サテライト群（雌雄各 5 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するとともに、最終投与（第 4 回投与）後 48 時間の採血後に脳脊髄液中の薬物濃度も測定した。

その結果、10 mg/kg 群の雄 3 例、25 mg/kg 群の雄 4 例、雌 6 例が死亡した。死因はいずれも投与カテーテル先端付近の大静脈からの出血と考えられた。

一般状態観察では、貧血や歩行異常が少数例で認められた。

体重では特筆すべき異常は認められなかった。

（表ニ-1） 4 週間間歇静脈投与後のラット雌雄の体重推移

Bodyweight (g)

Sex: Male		Day(s) Relative to Start Date				
		1	8	15	22	28
0 mg/kg	Mean	344.00	376.00	407.27	433.58	433.25
	SD	13.09	25.70	29.02	30.13	39.63
	N	6	6	6	6	6
1 mg/kg	Mean	345.30	367.05	395.65	425.18	431.10
	SD	14.17	27.53	32.92	32.23	33.42
	N	6	6	6	6	6
10 mg/kg	Mean	347.85	371.72	383.93	434.20	413.23
	SD	14.15	26.10	42.76	39.47	41.61
	N	6	6	6	3	3
25 mg/kg	Mean	343.13	372.88	387.92	424.05	400.13
	SD	13.36	12.33	25.13	9.04	24.78
	N	6	6	5	4	3

Statistical Test: Generalised Anova/Ancova Test Transformation: Automatic

Bodyweight (g)

Sex: Female		Day(s) Relative to Start Date				
		1	8	15	22	28
0 mg/kg	Mean	237.28 ¹⁾	249.97 ¹⁾	257.28 ¹⁾	267.10 ¹⁾	271.07 ¹⁾
	SD	10.95	14.11	12.11	14.28	14.55
	N	6	6	6	6	6
1 mg/kg	Mean	231.60	245.83	254.35	264.43	264.22
	SD	14.90	9.70	8.90	11.27	11.96
	N	6	6	6	6	6
10 mg/kg	Mean	237.50	246.30	257.03	266.17	267.27
	SD	13.19	18.49	19.38	23.50	16.99
	N	6	6	6	6	6
25 mg/kg	Mean	236.03	252.67	262.18	287.40 ^{n1²}	-
	SD	12.03	18.23	27.08	-	-
	N	6	6	4	1	-

Statistical Test: Generalised Anova/Ancova Test Transformation: Automatic

摂餌量の減少が、10及び25 mg/kg群の雄で、第4週に認められた。

(表二-2) 4週間間歇静脈投与後のラット雄の摂餌量推移

Food Mean Daily Consumption (g/day)

Sex: Male		Day(s) Relative to Start Date			
		1 → 8	8 → 15	15 → 22	22 → 27
0 mg/kg	Mean	27.97 ¹⁾	27.21 ¹⁾	28.13 ¹⁾	28.32 ¹⁾
	SD	1.55	1.57	1.42	1.49
	N	6	6	6	6
1 mg/kg	Mean	27.02	25.67	27.30	27.90
	SD	2.90	2.12	1.69	2.17
	N	6	6	6	6
10 mg/kg	Mean	26.98	24.08	26.50	20.70 ^{d²}
	SD	2.07	3.51	2.55	2.15
	N	6	6	3	3
25 mg/kg	Mean	28.03	24.58	27.34	20.23 ^{dd³}
	SD	2.26	3.91	2.33	7.08
	N	6	5	4	4

Statistical Test: Generalised Anova/Ancova Test Transformation: Automatic

Food Mean Daily Consumption (g/day)

Sex: Female		Day(s) Relative to Start Date			
		1 → 8	8 → 15	15 → 22	22 → 27
0 mg/kg	Mean	19.83 ¹⁾	20.29 ¹⁾	21.16 ¹⁾	20.15 ¹⁾
	SD	1.16	1.63	1.89	1.84
	N	6	6	6	6
1 mg/kg	Mean	19.98	19.67	20.27	18.00
	SD	1.54	1.56	1.79	1.80
	N	6	6	6	6
10 mg/kg	Mean	19.68	19.94	20.26	19.24
	SD	1.91	1.70	1.64	1.85
	N	6	6	6	6
25 mg/kg	Mean	19.21	19.28	21.19 ^{nT²}	-
	SD	2.31	2.82	-	-
	N	6	4	1	-

Statistical Test: Generalised Anova/Ancova Test Transformation: Automatic

血液学的検査では、出血によると思われる貧血傾向及び好中球の増加が、10及び25 mg/kg 群の雄で認められた。雌においても同様に、ヘマトクリット値の低下が1及び10 mg/kg 群で認められ、統計学的な有意差はないものの、ヘモグロビン濃度の低値傾向及び好中球の増加傾向もこれらの用量群で認められた。

(表二-3) 4週間間歇静脈投与後のラット雌雄の血液学的検査

Sex: Male		Hematology											
		Red Blood Cell Count (10 ⁶ /μL)	Hemoglobin conc. (g/dL)	Hematocrit (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (g/dL)	Platelet Count (10 ³ /μL)	Reticulocyte (%)	PT (sec)	APTT (sec)	White Blood Cell Count (10 ³ /μL)	Lymphocyte (%)
		29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29
0 mg/kg	Mean	8.243 ^{R1}	15.65 ^{R1}	43.98 ^{R1}	53.38 ^{I1}	18.98 ^{I1}	35.58 ^{R1}	1095.0 ^{R1}	3.517 ^{R1}	9.32 ^{I1}	15.25 ^{I1}	9.768 ^{I1}	79.58 ^{I1}
	SD	0.390	0.71	1.56	1.51	0.38	0.51	47.3	0.693	0.36	0.75	2.355	7.67
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
1 mg/kg	Mean	7.947	15.05	42.57	53.58	18.93	35.37	1139.5	4.227	8.98	14.13	13.228	81.20
	SD	0.521	0.99	2.56	1.61	0.43	0.56	147.9	0.917	0.28	0.58	4.244	4.48
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
10 mg/kg	Mean	5.185	9.75 ^{d2}	29.30	59.50	18.80	31.90	1223.5	14.380	8.70	15.95	17.045	54.25 ^{cdP}
	SD	3.543	6.72	16.55	8.77	0.14	4.95	644.2	15.259	0.28	0.21	9.553	17.75
	N	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
25 mg/kg	Mean	6.995 ^{d2}	12.85 ^{d2}	36.70 ^{d2}	52.45	18.35	35.05	1927.5	7.000	8.55 ^{d4}	14.65	18.390	42.85 ^{cdP}
	SD	0.219	0.07	0.71	0.64	0.49	0.49	539.5	3.633	0.07	2.62	7.439	10.11
	N	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2

Sex: Male		Hematology								
		Neutrophil	Eosinophil	Basophil	Monocyte	Lymphocyte	Neutrophil	Eosinophil	Basophil	Monocyte
		(%)	(%)	(%)	(%)	(10 ³ /μL)	(10 ³ /μL)	(10 ³ /μL)	(10 ³ /μL)	(10 ³ /μL)
		29	29	29	29	29	29	29	29	29
0 mg/kg	Mean	15.92 I ¹	2.08 I ¹	0.02 I ¹	2.40 I ¹	7.782 I ¹	1.552 L ⁴	0.208 I ¹	0.002 I ¹	0.225 I ¹
	SD	7.25	0.32	0.04	0.77	2.019	0.894	0.070	0.004	0.073
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
1 mg/kg	Mean	14.70	1.23 d d ²	0.00	2.87	10.702	1.985	0.158	0.002	0.382
	SD	4.62	0.21	0.00	0.50	3.352	0.947	0.032	0.004	0.178
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
10 mg/kg	Mean	42.10 d d ²	1.10 d ²	0.00	2.55	8.395	8.100 d ²	0.155	0.000	0.395
	SD	19.37	0.85	0.00	0.78	2.157	7.326	0.035	0.000	0.106
	N	2	2	2	2	2	2	2	2	2
25 mg/kg	Mean	55.10 d d ²	0.65 d d ²	0.00	1.40	7.500	10.545 d d ²	0.115	0.000	0.230
	SD	10.89	0.21	0.00	0.57	1.329	6.088	0.021	0.000	0.000
	N	2	2	2	2	2	2	2	2	2

Day(s) Relative to Start Date

Sex: Female		Hematology											
		Red Blood Cell Count (10 ⁶ /μL)	Hemoglobin conc. (g/dL)	Hematocrit (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (g/dL)	Platelet Count (10 ³ /μL)	Reticulocyte (%)	PT (sec)	APTT (sec)	White Blood Cell Count (10 ³ /μL)	Lymphocyte (%)
		29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29
0 mg/kg	Mean	7.602 R ¹	14.92 R ¹	41.42 R ¹	54.52 R ¹	19.63 I ³	36.03 R ¹	1028.0 I ³	3.202 R ¹	8.38 I ³	13.85 I ³	8.448 I ³	84.63 I ³
	SD	0.421	0.76	2.13	1.30	0.33	0.44	489.0	0.559	0.41	1.49	2.911	3.23
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
1 mg/kg	Mean	7.228	13.90	38.87 d ²	53.78	19.23	35.75	1341.7	3.888	8.47	14.43	9.517	76.38
	SD	0.236	0.54	0.86	1.43	0.51	0.70	126.9	1.372	0.27	1.23	2.483	10.17
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
10 mg/kg	Mean	6.597	12.68	36.10 d ²	57.25	19.42	34.50	1184.7	10.408	8.37	14.93	11635	72.10
	SD	1.956	3.51	7.52	10.59	0.93	3.96	340.4	17.075	0.24	0.82	2.657	16.53
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

Day(s) Relative to Start Date

Sex: Female		Hematology								
		Neutrophil	Eosinophil	Basophil	Monocyte	Lymphocyte	Neutrophil	Eosinophil	Basophil	Monocyte
		(%)	(%)	(%)	(%)	(10 ³ /μL)	(10 ³ /μL)	(10 ³ /μL)	(10 ³ /μL)	(10 ³ /μL)
		29	29	29	29	29	29	29	29	29
0 mg/kg	Mean	11.18 L ¹	1.40 I ²	0.00 R ³	2.58 I ²	7.200 I ²	0.912 L ¹	0.120 I ²	0.000 R ³	0.217 I ²
	SD	3.09	0.24	0.00	0.80	2.609	0.302	0.052	0.000	0.105
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
1 mg/kg	Mean	19.47	1.70	0.00 n ⁴	2.45	7.090	2.032	0.158	0.000 n ⁴	0.237
	SD	10.03	0.37	0.00	0.69	1.075	1.541	0.038	0.000	0.110
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6
10 mg/kg	Mean	24.12	1.32	0.00 n ⁴	2.47	8.047	3.137	0.140	0.000 n ⁴	0.312
	SD	16.49	0.94	0.00	1.33	0.946	2.733	0.097	0.000	0.214
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6

血液生化学的検査では、ASAT、LDH、 γ GT、クレアチンキナーゼ、総ビリルビン、尿素窒素、クレアチニンの増加、A/G 比及びアルブミンの低下、 α 1、 α 2、 β グロブリンの増加、血清ナトリウム及びカリウムの増加、血清クロールの低下が 10 あるいは 25 mg/kg 群の雄で認められた。雌においても、統計学的な有意差は明確ではないものの、ASAT、LDH、 γ GT、クレアチンキナーゼ、総ビリルビンの増加及びアルブミンの低下が 10 mg/kg 群で認められた。

(表二-4) 4 週間間歇静脈投与後のラット雌雄における血液生化学的検査

Sex: Male		Day(s) Relative to Start Date											
		Blood Chemistry											
		ASAT (U/L)	ALAT (U/L)	LDH (U/L)	Gamma GT (U/L)	ALP (U/L)	Creatine Kinase (U/L)	Total Bilirubin (mg/dL)	Urea Nitrogen (mg/dL)	Creatinine (mg/dL)	Glucose (mg/dL)	Total Cholesterol (mg/dL)	Phospholipid (mg/dL)
		29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29
0 mg/kg	Mean	104.3 R ¹	317 I ²	164.8 I ²	0.8 I ²	4110 I ²	2518 L ³	0.07 I ²	16.13 I ²	0.20 I ²	120.5 I ²	57.7 I ²	86.2 I ²
	SD	19.7	8.4	40.2	0.4	58.1	59.5	0.05	1.69	0.00	9.1	9.0	10.9
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
1 mg/kg	Mean	103.2	293	159.8	0.8	4612	295.0	0.08	14.32	0.20	120.2	65.3	94.3
	SD	12.0	4.5	31.6	0.4	37.7	55.1	0.04	2.03	0.00	11.5	8.6	10.4
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
10 mg/kg	Mean	250.0	47.5	303.5 d ³	1.5	5720 dd ⁴	847.0 d ³	0.20	22.55 d ³	0.25 d ³	103.5	54.0	85.0
	SD	230.5	23.3	169.0	0.7	38.2	722.7	0.14	4.60	0.07	16.3	8.5	5.7
	N	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
25 mg/kg	Mean	138.0	28.5	180.0	2.5 d ³	5020	182.5	0.15	20.60	0.30 dd ⁴	105.5	44.5	72.0
	SD	39.6	4.9	46.7	2.1	9.9	40.3	0.07	6.36	0.00	10.6	0.7	4.2
	N	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2

Sex: Male		Day(s) Relative to Start Date											
		Blood Chemistry											
		Triglyceride (mg/dL)	Total Protein (g/dL)	A/G Ratio	Albumin (%)	Alpha1 Globulin (%)	Alpha2 Globulin (%)	Beta Globulin (%)	Gamma Globulin (%)	Albumin (g/dL)	Alpha1 Globulin (g/dL)	Alpha2 Globulin (g/dL)	Beta Globulin (g/dL)
		29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	
0 mg/kg	Mean	15.8 I ¹	5.97 I ¹	0.977 I ¹	48.93 I ¹	18.92 I ¹	8.62 I ¹	17.22 I ¹	6.32 I ¹	2.91 I ¹	1.13 I ¹	0.51 I ¹	1.03 I ¹
	SD	7.9	0.27	0.224	4.99	3.78	1.08	1.24	2.40	0.21	0.24	0.07	0.12
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
1 mg/kg	Mean	14.5	6.15	0.997	49.68	18.72	8.73	16.95	5.92	3.05	1.15	0.54	1.04
	SD	1.9	0.18	0.140	3.50	1.28	1.47	1.93	1.59	0.22	0.07	0.10	0.14
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
10 mg/kg	Mean	23.0	5.85	0.525 d ²	34.35 dd ⁴	25.20 d ²	14.80 dd ⁴	22.25 dd ⁴	3.40	2.02 dd ⁴	1.48	0.85 dd ⁴	1.29
	SD	5.7	0.64	0.049	2.05	2.12	4.10	2.47	2.40	0.34	0.28	0.15	0.00
	N	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
25 mg/kg	Mean	11.5	6.00	0.540 d ²	34.90 dd ⁴	23.10	14.25 dd ⁴	23.25 dd ⁴	4.50	2.08 dd ⁴	1.39	0.86 dd ⁴	1.39 dd ⁴
	SD	3.5	0.42	0.113	4.53	1.27	0.92	0.07	2.40	0.12	0.17	0.12	0.09
	N	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2

Day(s) Relative to Start Date

Sex: Male		Blood Chemistry					
		Gamma Globulin (g/dL)	Ca (mg/dL)	Inorganic Phosphorus (mg/dL)	Na (mmol/L)	K (mmol/L)	Cl (mmol/L)
		29	29	29	29	29	29
0 mg/kg	Mean	0.38 I ¹	9.70 I ¹	8.73 I ¹	145.5 I ¹	4.23 I ¹	105.2 I ¹
	SD	0.16	0.15	0.54	0.5	0.12	0.8
	N	6	6	6	6	6	6
1 mg/kg	Mean	0.36	9.93 d ²	8.33	145.0	4.33	105.2
	SD	0.09	0.15	0.44	0.6	0.15	0.4
	N	6	6	6	6	6	6
10 mg/kg	Mean	0.21	9.50	8.70	145.5	4.35	106.0
	SD	0.16	0.14	0.14	0.7	0.35	1.4
	N	2	2	2	2	2	2
25 mg/kg	Mean	0.28	9.95	9.05	147.0 d ²	4.75 d ²	102.5 d ²
	SD	0.16	0.07	0.21	0.0	0.49	0.7
	N	2	2	2	2	2	2

Day(s) Relative to Start Date

Sex: Female		Blood Chemistry											
		ASAT (U/L)	ALAT (U/L)	LDH (U/L)	Gamma GT (U/L)	ALP (U/L)	Creatine Kinase (U/L)	Total Bilirubin (mg/dL)	Urea Nitrogen (mg/dL)	Creatinine (mg/dL)	Glucose (mg/dL)	Total Cholesterol (mg/dL)	Phospholipid (mg/dL)
		29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29
0 mg/kg	Mean	90.8 L ¹	27.0 I ²	87.2 L ¹	1.0 I ²	220.0 I ²	104.2 I ²	0.03 L ¹	18.57 I ²	0.26 I ²	123.2 I ²	71.8 I ²	119.0 I ²
	SD	215	9.6	39.3	0.0	67.9	29.8	0.05	2.15	0.04	3.7	10.5	14.1
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
1 mg/kg	Mean	104.7	28.2	84.8	1.0	271.5	108.5	0.03	18.25	0.27	108.5 d ³	64.0	112.3
	SD	110	4.3	14.3	0.0	76.2	19.5	0.05	3.49	0.05	8.5	7.9	14.5
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
10 mg/kg	Mean	135.3	28.3	222.8	1.5	303.0	125.7	0.12	18.60	0.27	119.0	61.0	109.7
	SD	710	8.7	256.2	1.8	145.2	15.6	0.19	3.45	0.05	12.4	18.9	28.6
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

Day(s) Relative to Start Date

Sex: Female		Blood Chemistry											
		Triglyceride (mg/dL)	Total Protein (g/dL)	A/G Ratio	Albumin (%)	Alpha1 Globulin (%)	Alpha2 Globulin (%)	Beta Globulin (%)	Gamma Globulin (%)	Albumin (g/dL)	Alpha1 Globulin (g/dL)	Alpha2 Globulin (g/dL)	Beta Globulin (g/dL)
		29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29
0 mg/kg	Mean	16.7 I ¹	6.50 I ¹	1.258 I ¹	55.55 I ¹	12.08 I ¹	9.27 R ³	15.13 I ¹	7.97 I ¹	3.60 R ³	0.78 I ¹	0.60 I ¹	0.99 I ¹
	SD	8.5	0.34	0.151	3.21	1.03	1.13	1.12	1.67	0.17	0.05	0.10	0.12
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
1 mg/kg	Mean	14.8	6.50	1.020	49.95	15.65 d ²	9.72	17.72	6.97	3.23 d ⁴	1.02	0.63	1.16
	SD	4.0	0.39	0.219	5.71	2.60	0.60	2.48	1.41	0.21	0.23	0.05	0.23
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
10 mg/kg	Mean	18.5	6.42	1.022	49.03	14.97	11.22	18.47	6.32	3.15	0.96	0.72	1.19
	SD	5.0	0.29	0.369	9.75	3.22	3.88	3.21	1.50	0.64	0.22	0.23	0.21
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

Day(s) Relative to Start Date

Sex: Female		Blood Chemistry					
		Gamma Globulin (g/dL)	Ca (mg/dL)	Inorganic Phosphorus (mg/dL)	Na (mmol/L)	K (mmol/L)	Cl (mmol/L)
		29	29	29	29	29	29
0 mg/kg	Mean	0.52 ¹⁾	9.85 ¹⁾	7.42 ¹⁾	146.2 ¹⁾	3.82 ¹⁾	106.8 ¹⁾
	SD	0.14	0.43	0.69	1.2	0.21	1.2
	N	6	6	6	6	6	6
1 mg/kg	Mean	0.46	9.73	7.68	143.3	4.12 ^{d)}	106.0
	SD	0.12	0.31	0.53	3.7	0.23	2.5
	N	6	6	6	6	6	6
10 mg/kg	Mean	0.41	9.98	7.57	145.8	4.00	107.0
	SD	0.11	0.12	0.35	1.9	0.14	2.3
	N	6	6	6	6	6	6

器官重量測定では、腎臓の実重量及び相対重量の増加が 25 mg/kg 群の雄で認められた。雌においても、腎臓の相対重量の増加が 10 mg/kg 群で認められた。

(表二-5) 4週間間歇静脈投与後のラット雌雄における器官重量の変化

Day(s) Relative to Start Date

Sex: Male		Organ Weight (Rat)											
		Final Body Weight (g)	Brain (g)	Brain Ratio (%)	Pituitary (mg)	Pituitary Ratio ($\times 10^4$ -3%)	Thyroids (mg)	Thyroids Ratio ($\times 10^4$ -3%)	Thymus (mg)	Thymus Ratio ($\times 10^4$ -3%)	Submand GLs (g)	Submand GLs Ratio (%)	Lungs (g)
		29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29
0 mg/kg	Mean	416.13 ¹⁾	2.118 ¹⁾	0.511 ¹⁾	15.50 ¹⁾	3.73 ¹⁾	20.85 ¹⁾	5.04 ¹⁾	423.3 ¹⁾	102.04 ¹⁾	0.760 ¹⁾	0.182 ¹⁾	1.603 ¹⁾
	SD	32.08	0.090	0.030	1.32	0.19	2.02	0.69	126.5	31.58	0.139	0.024	0.152
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
1 mg/kg	Mean	408.73	2.097	0.512	15.27	3.72	26.28	6.36	344.8	83.77	0.733	0.179	1.540
	SD	32.76	0.147	0.020	1.59	0.20	6.69	1.25	85.9	17.09	0.111	0.019	0.068
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
10 mg/kg	Mean	391.03	2.143	0.551	15.40	3.96	21.73	5.61	245.0	61.87	0.690	0.177	1.630
	SD	41.26	0.090	0.039	1.15	0.36	0.93	0.83	99.4	19.95	0.061	0.012	0.062
	N	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
25 mg/kg	Mean	387.55	2.130	0.550	15.45	3.98	20.80	5.39	242.0	62.32	0.770	0.199	1.780
	SD	9.97	0.042	0.025	0.92	0.13	6.36	1.78	43.8	9.71	0.057	0.009	0.184
	N	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2

Day(s) Relative to Start Date

Sex: Male		Organ Weight (Rat)											
		Lungs Ratio (%)	Heart (g)	Heart Ratio (%)	Liver (g)	Liver Ratio (%)	Spleen (g)	Spleen Ratio (%)	Kidneys (g)	Kidneys Ratio (%)	Adrenals (mg)	Adrenals Ratio ($\times 10^{-3}\%$)	Testes (g)
		29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29
0 mg/kg	Mean	0.385 ¹	1.338 ¹	0.323 ¹	9.607 ¹	2.313 ¹	0.803 ¹	0.192 ¹	2.867 ¹	0.688 ¹	69.53 ¹	16.66 ¹	3.205 ¹
	SD	0.017	0.067	0.022	0.622	0.133	0.162	0.028	0.312	0.049	13.02	2.56	0.207
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
1 mg/kg	Mean	0.378	1.272	0.311	9.412	2.301	0.835	0.204	2.710	0.663	69.27	16.81	3.302
	SD	0.034	0.117	0.030	0.647	0.107	0.168	0.040	0.166	0.032	12.19	1.98	0.131
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
10 mg/kg	Mean	0.419	1.313	0.338	10.010	2.576	1.270 ^{d2}	0.335 ^{d2}	2.930	0.754	70.93	18.34	3.003
	SD	0.029	0.081	0.031	0.669	0.272	0.427	0.144	0.187	0.076	13.23	4.16	0.335
	N	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
25 mg/kg	Mean	0.459 ^{d2}	1.275	0.329	9.725	2.509	0.940	0.243	3.460 ^{d2}	0.894 ^{d2}	77.90	20.09	3.000
	SD	0.036	0.049	0.004	0.233	0.004	0.198	0.057	0.141	0.059	4.24	0.58	0.042
	N	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2

Day(s) Relative to Start Date

Sex: Male		Organ Weight (Rat)		
		Testes Ratio (%)	Prostate (g)	Prostate Ratio (%)
		29	29	29
0 mg/kg	Mean	0.774 ¹	0.620 ¹	0.150 ¹
	SD	0.075	0.082	0.023
	N	6	6	6
1 mg/kg	Mean	0.809	0.735	0.178
	SD	0.056	0.209	0.041
	N	6	6	6
10 mg/kg	Mean	0.780	0.477	0.121
	SD	0.170	0.105	0.014
	N	3	3	3
25 mg/kg	Mean	0.774	0.585	0.151
	SD	0.009	0.078	0.016
	N	2	2	2

Day(s) Relative to Start Date

Sex: Female		Organ Weight (Rat)												
		Final Body Weight (g)	Brain (g)	Brain Ratio (%)	Pituitary (mg)	Pituitary Ratio ($\times 10^{-3}\%$)	Thyroids (mg)	Thyroids Ratio ($\times 10^{-3}\%$)	Thymus (mg)	Thymus Ratio ($\times 10^{-3}\%$)	Submand GLs (g)	Submand GLs Ratio (%)	Lungs (g)	Lungs Ratio (%)
		29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29
0 mg/kg	Mean	252.03 ¹	1.878 ¹	0.747 ¹	20.38 ¹	8.12 ¹	23.33 ¹	9.27 ¹	388.3 ¹	153.53 ¹	0.478 ¹	0.190 ¹	1.202 ¹	0.477 ¹
	SD	16.30	0.066	0.035	1.78	0.95	3.01	1.13	69.6	20.81	0.039	0.017	0.106	0.024
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
1 mg/kg	Mean	243.97	1.905	0.783	22.02	9.02	23.70	9.70	282.0 ^{d2}	115.61 ^{d2}	0.463	0.190	1.173	0.481
	SD	9.90	0.079	0.062	2.06	0.77	4.21	1.54	67.0	27.11	0.049	0.020	0.080	0.028
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
10 mg/kg	Mean	245.07	1.910	0.783	22.62	9.27	23.15	9.46	317.3	128.25	0.438	0.179	1.248	0.511
	SD	17.93	0.067	0.066	2.02	1.09	3.16	1.25	82.8	25.09	0.061	0.027	0.048	0.036
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

Day(s) Relative to Start Date

Sex: Female		Organ Weight (Rat)											
		Heart (g)	Heart Ratio (%)	Liver (g)	Liver Ratio (%)	Spleen (g)	Spleen Ratio (%)	Kidneys (g)	Kidneys Ratio (%)	Adrenals (mg)	Adrenals Ratio (*10 ⁻³ %)	Ovaries (mg)	Ovaries Ratio (*10 ⁻³ %)
		29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29	29
0 mg/kg	Mean	0.842 ¹	0.335 ¹	6.670 ¹	2.649 ¹	0.553 ^{R2}	0.220 ^{R2}	1.653 ¹	0.656 ¹	73.05 ¹	28.98 ¹	92.38 ¹	36.65 ¹
	SD	0.058	0.025	0.431	0.138	0.031	0.020	0.139	0.023	8.94	2.86	12.62	4.55
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
1 mg/kg	Mean	0.820	0.336	6.282	2.574	0.592	0.243	1.670	0.685	69.18	28.33	86.20	35.28
	SD	0.028	0.010	0.469	0.152	0.068	0.026	0.114	0.041	8.02	2.74	8.92	2.69
	N	6	6	6	6	6	6	6	5	6	6	6	6
10 mg/kg	Mean	0.908	0.372	6.672	2.726	0.822	0.343	1.797	0.735 ^{d2}	75.18	30.79	88.05	35.96
	SD	0.092	0.039	0.601	0.221	0.596	0.269	0.150	0.074	16.72	7.36	9.54	3.40
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

病理解剖検査では、投与部位(大静脈)に結節が 1 gm/kg 群の雌及び 10 mg/kg 以上の用量群の雌雄及び認められ、1 mg/kg 群の雄では白色斑が認められた。その他、大静脈の血腫、腹腔内臓器の癒着、脾臓の腫大が投与群に認められた。

(表二-6) 4週間間歇静脈投与後のラット雌雄における投与後の病理解剖検査所見

Removal Reason: Scheduled sacrifice	Male				Female		
	0 mg/kg	1 mg/kg	10 mg/kg	25 mg/kg	0 mg/kg	1 mg/kg	10 mg/kg
Number of Animals:	6	6	3	2	6	6	6
Necropsy Findings							
Present:	0	1	3	2	0	3	5
Absent:	6	5	0	0	6	3	1
Spleen							
Enlargement:	-	-	-	-	-	-	1
Administered Site							
Nodule:	-	0	1	2	-	3	4
Whitish patch:	-	1	0	0	-	0	0
Hematoma:	-	0	2	0	-	0	1
Abdominal Cavity							
Adhesion, multiple organs, nodule:	-	-	-	1	-	-	-
Whole Body							
Anemia:	-	-	1	-	-	-	-

Removal Reason: Death	Male			Female	
	10 mg/kg	25 mg/kg	10 mg/kg	25 mg/kg	25 mg/kg
Number of Animals:	3	4	1	6	1
Necropsy Findings					
Present:	3	4	1	6	1
Stomach					
Abnormal contents, dark red:	-	-	-	1	-
Duodenum					
Abnormal contents, dark red:	-	-	-	1	-
Jejunum					
Abnormal contents, dark red:	-	1	-	1	-
Ileum					
Abnormal contents, dark red:	-	1	-	1	-
Lungs (And Bronchus)					
Edema:	1	1	-	2	-
Kidney					
Dilatation, pelvis, unilateral:	-	0	-	1	-
Enlargement, unilateral:	-	1	-	0	-
Urinary Bladder					
Abnormal urine, dark red:	-	-	-	1	-
Prostate					
Dark reddish change:	-	1	-	-	-
Adrenal					
Enlargement, bilateral:	-	-	-	2	-
Skin					
Edema, subcutis:	1	-	-	-	-

Removal Reason: Death	Male			Female	
	10 mg/kg	25 mg/kg	10 mg/kg	25 mg/kg	25 mg/kg
Number of Animals:	3	4	1	6	1
Administered Site					
Nodule	0	1	0	1	1
Hematoma	3	3	1	5	0
Thoracic Cavity					
Increase; pleural fluid	1	2	.	.	.
Abdominal Cavity					
Increase; abdominal fluid	3	3	1	3	1
Adhesion; multiple organs, nodule	0	1	0	1	1
Adhesion; multiple organs, hematoma	2	1	1	2	0

尿検査及び眼科学的検査では、特筆すべき変化は認められなかった。

初回投与時の血漿中濃度測定では、10 及び 25 mg/kg 群において投与終了後 5 分をピークに徐々に P092 濃度は低下した。しかしながら、投与終了後 48 時間であっても定量下限付近の濃度を示す個体が散見された。1 mg/kg 群ではいずれの測定ポイントにおいても定量下限未満であった。雄の投与後 5 分の血漿中濃度は雌よりも高値であったが、その後の推移に明確な雌雄差は見られなかった。最終回投与時では、血漿中濃度は初回投与時に比して低下し、定量下限付近の値を示す個体が 10 及び 25 mg/kg 群の雄では散見されたが、雌ではいずれの個体においても定量下限未満であった。しかしながら、クロマトグラム上にピークは見られていることから、定量下限付近で推移していると推察された。脳脊髄液中の P092 濃度については、多くは定量下限未満であったものの、10 あるいは 25 mg/kg 群の少数例では検出され、薬物の血中から脳脊髄液中への移行が確認された。

(表二-7) ラット雌雄における初回投与後の血漿中 P092 濃度推移

<First dosing, Male>

Dose (mg/kg)	Animal No.	Plasma concentration of P092 after completion of dosing (ng/mL)					
		0.083 h	2 h	4 h	8 h	24 h	48 h
1	20101	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	20102	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	20103	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Mean	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	SD	NC	NC	NC	NC	NC	NC
10	20201	8.47	6.86	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	20203	15.4	8.32	7.22	5.41	5.88	5.80
	20204	17.5	9.57	6.11	5.44	BLQ	6.91
	Mean	13.8	8.25	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	SD	4.7	1.36	NC	NC	NC	NC
25	20301	20.5	11.6	8.18	7.37	5.72	6.69
	20303	22.8	16.1	7.68	7.65	8.26	7.28
	20305	26.5	10.9	7.56	8.38	6.30	6.01
	Mean	23.3	12.9	7.81	7.80	6.76	6.66
	SD	3.0	2.8	0.33	0.52	1.33	0.64

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

NC: Not calculated

<First dosing, Female>

Dose (mg/kg)	Animal No.	Plasma concentration of P092 after completion of dosing (ng/mL)					
		0.083 h	2 h	4 h	8 h	24 h	48 h
1	60101	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	60102	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	60103	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Mean	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	SD	NC	NC	NC	NC	NC	NC
10	60202	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	60203	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	60204	5.50	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Mean	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	SD	NC	NC	NC	NC	NC	NC
25	60302	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	60303	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	60304	8.93	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Mean	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	SD	NC	NC	NC	NC	NC	NC

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

NC: Not calculated

(表二-8) ラット雌雄における継続投与（4回）後の血漿中 P092 濃度推移

<4th dosing, Male>								
Dose (mg/kg)	Animal No.	Plasma concentration of P092 after completion of dosing (ng/mL)						
		Pre	0.083 h	2 h	4 h	8 h	24 h	48 h
1	20101	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	20102	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	20103	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Mean	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	SD	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
10	20201	BLQ	7.17	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	20202	BLQ	13.6	7.43	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	20204	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Mean	BLQ	6.92	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	SD	NC	6.80	NC	NC	NC	NC	NC
25	20301	6.12	10.2	5.99	BLQ	5.04	BLQ	BLQ
	20303	BLQ	6.82	6.36	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	20305	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Mean	BLQ	5.67	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	SD	NC	5.20	NC	NC	NC	NC	NC

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

NC: Not calculated

<4th dosing, Female>								
Dose (mg/kg)	Animal No.	Plasma concentration of P092 after completion of dosing (ng/mL)						
		Pre	0.083 h	2 h	4 h	8 h	24 h	48 h
1	60101	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	60102	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	60103	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Mean	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	SD	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
10	60202	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	60203	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	60204	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Mean	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	SD	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
25	60301	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	60302	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	60303	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	Mean	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
	SD	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC

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

NC: Not calculated