

IS 溶液略称	IS 溶液濃度 (ng/mL)	使用 IS 原液 略称	使用量 (mL) ^{*1}	全量 (mL) ^{*2}
ISWS	500	ISSS	0.5	100

*1：ガラス製ホールピペットを使用

*2：ガラス製褐色メスフラスコを使用

5.11.2.7 検量線用標準試料溶液の調製

PP 製マイクロチューブにブランク血液 20 μ L を分取後，ISWS 400 μ L を添加し，ブランク試料，ゼロ試料についてはメタノールを 20 μ L，検量線用標準試料溶液（C1～C8）については，次表に従い P092 標準試料溶液を 20 μ L 添加した。

略称	血液中濃度 (ng/mL)	P092 標準試料溶液略称
C1 (LLOQ)	5	WS-5
C2	10	WS-10
C3	20	WS-20
C4	50	WS-50
C5	100	WS-100
C6	200	WS-200
C7	500	WS-500
C8 (ULOQ)	1000	WS-1000

LLOQ: lower limit of quantification

ULOQ: upper limit of quantification

5.11.2.8 血液試料の前処理方法（分析フロー）

操作は氷冷下で実施した。

- (1) PP 製マイクロチューブに血液 20 μ L を分取した。
- (2) ISWS（ブランク試料調製時はメタノール）400 μ L を添加した。
- (3) メタノール 20 μ L を添加した。
（検量線用標準試料溶液調製時は P092 標準試料溶液）
- (4) ミキサーを用いて攪拌した。
- (5) 遠心分離（20,400 \times g, 1 min, 4 $^{\circ}$ C）した。
- (6) 上清 30 μ L を分取した。
- (7) 10 mmol/L ギ酸アンモニウム／メタノール（3:7, v/v）250 μ L を添加，攪拌後，次項に従い測定した。

5.11.2.9 分析条件

装置

HPLC : ACQUITY Ultra Performance LC (Waters Corporation)
 質量分析装置 : API 4000 (AB SCIEX)

HPLC 条件

カラム : InertSustain C18 (2 μ m, 2.1 mm I.D. \times 50 mm, GL Science Inc.)
 カラム温度 : 40°C
 移動相 A : 10 mmol/L ギ酸アンモニウム
 移動相 B : メタノール/28%アンモニア水溶液 (1000:1, v/v)

グラジエント条件 :

Time (min)	A (%)	B (%)
Initial	30	70
0.50	10	90
0.51	2	98
1.10	2	98
1.11	30	70
1.20	30	70

流速 : 0.7 mL/min
 注入量 : 5 μ L
 オートサンプリング設定温度 : 4°C
 ニードル洗浄溶媒 : メタノール/28%アンモニア水溶液 (100:1, v/v)

MS/MS 条件

Ionization method : ESI (Electrospray Ionization)
 Polarity : Positive
 Scan type : MRM (Multiple reaction monitoring)
 Ion spray voltage (IS) : 5500 V
 Heater gas temperature (TEM) : 400°C
 Nebulizer gas (GS1) : Air, 50 psi
 Heater gas (GS2) : Air, 85 psi
 Curtain gas flow (CUR) : N₂, 35 psi
 Collision gas flow (CAD) : N₂, 4
 Entrance potential (EP) : 10 V
 Monitor ion : P092; m/z 252 > 84
 IS: m/z 510 > 217

5.11.2.10 検量線

ブランク試料，ゼロ試料及び 8 濃度の検量線用標準試料溶液を n=1 で調製し，それぞれから測定実測試料を n=1 で調製，測定した。

ブランク試料，ゼロ試料の 2 検体は，LC-MS/MS 測定のバックグラウンド確認のために測定した。

検量線用標準試料溶液につき，P092 の IS に対するピーク面積比を，添加濃度に対し一次回帰して得られる直線を検量線とした。検量線には， $1/x^2$ の重み付け（x：血液中 P092 濃度）を用いた。P092 の各濃度における真度（%）を算出した。

$$\text{真度 (\%)} = \frac{\text{定量値}}{\text{理論値}} \times 100$$

<許容基準>

ブランク及びゼロ試料における P092 及び IS の溶出位置に夾雑ピークが検出されていないこと。検出された場合，夾雑ピークのピーク面積が，LLOQ サンプルの P092 及び IS のピーク面積に対してそれぞれ 20.0 及び 5.0%以下であること。

検量線用標準試料溶液の 8 濃度中，定量下限及び上限を含む 6 濃度以上において，真度が $\pm 15.0\%$ （LLOQ では $\pm 20.0\%$ ）以内であること。

いずれの測定においても，検量線は許容基準を満たした（Appendix 12）。

5.11.2.11 TK測定試料の希釈

血液中 P092 濃度が検量線の最高濃度を超えると予想される場合は，TK 測定試料を予めブランク血液で希釈して測定した。

5.11.2.12 TK測定時の精度管理

PP 製マイクロチューブにブランク血液 20 μL を分取後，ISWS 400 μL を添加し，次表に従い P092 標準試料溶液を 20 μL 添加した。

略称	血液中濃度 (ng/mL)	P092 標準試料溶液略称
Low QC	10	WS-10
Middle QC	50	WS-50
High QC	800	WS-800

次に示す順に各濃度 2 本（計 6 本）の QC サンプルを測定した。

1. 検量線
2. QC サンプル（Low, Middle 及び High, n=1）
3. TK 測定試料
4. QC サンプル（Low, Middle 及び High, n=1）

<許容基準>

6 検体中 4 検体かつ 1 濃度 1 検体以上において真度が $\pm 15.0\%$ 以内であること。
いずれの測定においても、許容基準を満たした (Appendix 12)。

5.11.2.13 再測定

本試験では再測定は実施しなかった。

5.11.2.14 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、平均値及び標準偏差算出時は 0 として扱った。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	MassLynx で算出し、有効数字 4 桁で表示。
平均値	Microsoft Excel 2010 で算出し、定量値と同様に有効数字 4 桁で表示。
標準偏差	Microsoft Excel 2010 で算出し、平均値と小数点同桁数で表示する。

5.11.2.15 TKパラメータ算出

血液中 P092 濃度推移を薬物動態解析ソフトウェア Phoenix WinNonlin Ver. 6.3 (Pharsight Corporation as part of Certara) の Non-compartmental analysis により解析し、下記の薬物動態パラメータを算出した。

【薬物動態パラメータ及び算出方法】

薬物動態パラメータ		算出方法	
最終報告書での表記		WinNonlin での表記	
C_0	時間 0 に外挿した初期血漿中濃度	C_0	—
$t_{1/2}$	消失半減期	HL_Lambda_z	計算に使用する時点は、WinNonlin による自動設定とした。
AUC_{0-24h}	血漿中濃度—時間曲線下面積	AUCall	24 時間までを台形法で算出した。

5.11.3 残余 TK 測定試料の処理

測定終了後の残余 TK 測定試料は、試験終了時まで廃棄した。

5.12 統計学的解析

主試験群から得られたデータについて以下の統計学的解析を実施した。解析には Provantis システム (INSTEM 社) を用いた。

(1) 解析方法

計量データ：

Bartlett 法による等分散の検定 (有意水準：1%) を行い、分散が等しい場合は Dunnett 法の多重比較検定 (有意水準：各 5% 及び 1%, 両側検定) を行った。分散が等しくない場合は、データを対数変換した後、再度等分散の検定を行った。その結果、分散が等しい場合は対数変換した値を用いて Dunnett 法、分散が等しくない場合は、データを順位変換した後、Steel 法の多重比較検定 (有意水準：各 5% 及び 1%, 両側検定) によって P092 投与群と媒体対照群との平均値の差の検定を行った。

(2) 対象項目

統計学的解析の対象項目を以下に示す。TK サテライト群で得られたデータについては統計学的解析を実施しなかった。

- ・ 体重
- ・ 摂餌量
- ・ 尿検査結果 (比重, 尿量, 電解質)
- ・ 血液学的検査結果
- ・ 血液生化学的検査結果
- ・ 器官重量

5.13 コンピュータシステムの使用

5.13.1 使用するコンピュータシステム

Provantis システム (INSTEM 社)

5.13.2 コンピュータシステムのプロトコール番号

【用量設定予備試験】

B140965A

【本試験】

B140965S (群分け前)

B140965 (群分け以降)

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。

6. 結果

6.1 死亡・瀕死

結果を Table 1 及び Appendix 1 に示す。

死亡及び瀕死動物は、試験期間を通じて認められなかった。

6.2 一般状態

結果を Table 1 及び Appendix 1 に示す。

投与部位である尾の暗赤色化が、10 mg/kg 群の雄 1 例（動物番号：10406）で第 3 回投与後（第 15 日）、雌 2 例（動物番号：50401, 50406）で第 2 回投与後（第 8 日）あるいは第 3 回投与後（第 15 日）に認められたが、翌日には消失した。また尾の痂皮が 10 mg/kg 群の雌雄各 1 例（動物番号：10401, 50406）で第 12 日あるいは第 26 日以降に認められた。

0.5 及び 1 mg/kg 群では異常は認められなかった。

その他、10 mg/kg 群の雌 1 例の首に痂皮が認められたが、外傷性のものであり、被験物質投与とは関連のないものであった。

6.3 体重

結果を Table 2 及び Appendix 2 に示す。

投与期間を通して、いずれの用量群においても対照群と比べて平均体重の有意な差は認められなかった。

6.4 摂餌量

結果を Table 3 及び Appendix 3 に示す。

投与期間を通して、いずれの用量群においても対照群と比べて平均体重の有意な差は認められなかった。

6.5 尿検査

結果を Table 4 及び Appendix 4 に示す。

いずれの検査項目においても、被験物質投与に起因する変化は認められなかった。

6.6 血液学的検査

結果を Table 5 及び Appendix 5 に示す。

いずれの検査項目においても、被験物質投与に起因する変化は認められなかった。認められた統計学的有意差は、投与用量との関連性がなく、いずれも偶発的なものと考えられた。

6.7 血液生化学的検査

結果を Table 6 及び Appendix 6 に示す。

いずれの検査項目においても、被験物質投与に起因する変化は認められなかった。

なお、10 mg/kg 群の雄でグルコースの有意な高値、1 及び 10 mg/kg 群の雌で β -グロブリンの有意な高値、及び 10 mg/kg 群の雌でカルシウムの有意な高値が認められたが、いずれも試験施設の背景データの範囲内であり、生理的変動の範囲内の変化と考えられた（背景データの平均値 \pm 2SD：グルコース=96~144 mg/dL、 β -グロブリン=0.6~1.0 g/dL、カルシウム=9.3~10.9 mg/dL）。

6.8 器官重量

結果を Table 7 及び Appendix 7 に示す。

いずれの検査項目においても、被験物質投与に起因する変化は認められなかった。

なお、10 mg/kg 群の雄で唾液腺重量の有意な低下、0.5、1 及び 10 mg/kg 群の雄で脾臓重量の有意な低下、及び 10 mg/kg 群の雌で副腎重量の有意な高値が認められたが、いずれも試験施設の背景データの範囲内であり、生理的変動の範囲内の変化と考えられた（背景データの平均値 \pm 2SD：唾液腺実重量=0.494~0.790 g、唾液腺相対重量=0.143~0.215%、脾臓実重量=0.447~0.955 g、脾臓相対重量=0.133~0.269%、副腎実重量=49.93~86.09 mg）。

6.9 病理解剖検査

結果を Table 8 及び Appendix 8 に示す。

被験物質に起因すると思われる変化は認められなかった。

10 mg/kg 群の雌雄各 1 例の尾に痂皮が認められたが、いずれも静脈内投与時の注射針刺入部近辺に局在していた。すなわちこれらは投与液が偶発的に刺入部組織（血管外）へ漏出したことにより生じた変化と考えられることから、静脈内へ投与された場合の被験物質の毒性影響とは異なるものと判断した。

このほかに認められた肉眼的変化は、ラットでは非特異的に発現する変化であり、散発的な発現状況から被験物質との関連はないと判断した。

6.10 病理組織学的検査

結果を Table 9 及び Appendix 9 に示す。

被験物質投与による影響として、胆管上皮の軽微な空胞化が 10 mg/kg 群の雄 4 例、雌 6 例、脾臓の濾胞辺縁帯のマクロファージの軽微な空胞化が 10 mg/kg 群の雄 4 例、雌 6 例に認められた。

また、投与部位である尾静脈における血管内膜の増殖及び血管周囲の炎症性細胞浸潤が 10

mg/kg 群の雌雄全例に認められた。内膜増殖の程度は雄 5 例が軽度，雄 1 例が中等度，雌 2 例が軽微，雌 3 例が軽度，雌 1 例が中等度であった。血管周囲炎症性細胞浸潤の病変程度は全例で軽微であった。加えて，軽度の血栓が 10 mg/kg 群の雌 1 例に認められた。

0.5 及び 1 mg/kg 群では，異常は認められなかった。

このほか種々の組織変化が対照群あるいは 10 mg/kg 群で認められた。しかし，それらはラットでは非特異的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見られないことから，被験物質とは関連のない変化と判断した。

6.11 トキシコキネティクス (TK) 測定

結果を Table 10 及び Appendix 12 に示す。

初回投与時の血液中薬物濃度測定では，雌雄ともに C_0 及び AUC_{0-24h} は用量増加に伴い増加した。 $t_{1/2}$ の群平均値は，0.5 及び 1 mg/kg 群では 20.2～27.1 時間，10 mg/kg 群では 40.9～57.7 時間であり，10 mg/kg 群では延長する傾向がみられた。 C_0 及び AUC_{0-24h} ともに，雄の方が雌よりも高値を示していた。

投与後 7 日（第 2 回投与前，第 8 日）では，1 及び 10 mg/kg 群において血液中より P092 は検出され，代謝，排泄には時間がかかるものと考えられた。

最終回投与時では，初回投与時と比べて 10 mg/kg 群の雌では C_0 及び AUC_{0-24h} はともに増加し，また 10 mg/kg の雌雄では $t_{1/2}$ は延長する傾向がみられたことから，P092 の蓄積性が示唆された。

7. 考察

P092・マレイン酸塩をラット (Ctrl: CD (SD), 雌雄各 6 匹/群) に, 0, 0.5, 1 及び 10 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。

その結果, 10 mg/kg 群の雌雄で投与部位 (尾静脈) 局所に刺激性の変化が一般状態観察及び病理組織学的検査で認められたが, 全身性の毒性を示唆する変化は, いずれの用量でも認められなかった。

その他, 10 mg/kg 群の雌雄で胆管上皮の軽微な空胞化, 及び脾臓の濾胞辺縁帯のマクロファージの軽微な空胞化が認められた。被験物質は血液中濃度解析の結果からも蓄積性を有するものと推察され, これらの組織変化は被験物質が貯留した結果である可能性が考えられる。障害性の変化は伴っていないことから, 本変化の毒性学的意義は低いと考えられた。

以上のことから, P092・マレイン酸塩を静脈内投与した場合, 10 mg/kg では投与部位局所 (静脈) に炎症性変化が惹起されるが, 全身性の重篤な変化は認められなかった。本試験条件下では, 無毒性量は雌雄ともに 1 mg/kg と結論した。また本試験条件にてより長期間投与を行う場合は, 10 mg/kg よりも低用量で実施する必要があると推察された。

Table 1

Clinical Sign - Summary

B140965

Key Page

Code
3D
r10

Description
Before dosing
After dosing

Table 1

Clinical Sign - Summary

B140965

Group	Sex	Clinical Sign	Day numbers relative to Start Date																					
			1 BD	1 T10	2 Day	3 Day	4 Day	5 Day	6 Day	7 Day	8 BD	8 T10	9 Day	10 Day	11 Day	12 Day	13 Day	14 Day	15 BD	15 T10	16 Day	17 Day	18 Day	
m		ANIMALS ALIVE	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
		ANIMALS NORMAL	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
m		ANIMALS ALIVE	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		ANIMALS NORMAL	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
m		ANIMALS ALIVE	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		ANIMALS NORMAL	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
m		ANIMALS ALIVE	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		ANIMALS NORMAL	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	5	6	6	6	6
		Crust formation	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	
		Dark reddish, tail	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	1	:	:	:	:	

Group 1 - 0 mg/kg Group 2 - 0.5 mg/kg Group 3 - 1 mg/kg Group 4 - 10 mg/kg

Table 1

Clinical Sign - Summary

B140965

Day numbers relative to Start Date

Group	Sex	Clinical Sign	19 Day	20 Day	21 Day	22 BD	22 T10	23 Day	24 Day	25 Day	26 Day	27 Day	28 Day	29 Day
1	m	ANIMALS ALIVE	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		ANIMALS NORMAL	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
2	m	ANIMALS ALIVE	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		ANIMALS NORMAL	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
3	m	ANIMALS ALIVE	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		ANIMALS NORMAL	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
4	m	ANIMALS ALIVE	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		ANIMALS NORMAL	6	6	6	6	6	6	6	6	5	5	5	5
		Crust formation	1	1	1	1
		Dark reddish, tail

Group 1 - 0 mg/kg

Group 2 - 0.5 mg/kg

Group 3 - 1 mg/kg

Group 4 - 10 mg/kg

Table 1

Clinical Sign - Summary

B140965

		Day numbers relative to Start Date																					
Group	Sex	1 BD	1 T10	2 Day	3 Day	4 Day	5 Day	6 Day	7 Day	8 BD	8 T10	9 Day	10 Day	11 Day	12 Day	13 Day	14 Day	15 BD	15 T10	16 Day	17 Day	18 Day	
f	ANIMALS ALIVE	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	ANIMALS NORMAL	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
f	ANIMALS ALIVE	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	ANIMALS NORMAL	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	5	6	6	6	6
	Dark reddish, tail	1
f	ANIMALS ALIVE	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	ANIMALS NORMAL	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
f	ANIMALS ALIVE	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	ANIMALS NORMAL	6	6	6	6	6	6	6	6	6	5	6	6	6	5	5	5	5	4	5	5	5	5
	Crust formation	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Dark reddish, tail	1	1

Group 1 - 0 mg/kg Group 2 - 0.5 mg/kg Group 3 - 1 mg/kg Group 4 - 10 mg/kg

Table 1

Clinical Sign - Summary

B140965

		Day numbers relative to Start Date												
Group	Sex	Clinical Sign	19 Day	20 Day	21 Day	22 BD	22 T10	23 Day	24 Day	25 Day	26 Day	27 Day	28 Day	29 Day
1	f	ANIMALS ALIVE	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		ANIMALS NORMAL	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
2	f	ANIMALS ALIVE	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		ANIMALS NORMAL	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		Dark reddish, tail
3	f	ANIMALS ALIVE	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		ANIMALS NORMAL	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
4	f	ANIMALS ALIVE	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		ANIMALS NORMAL	5	5	5	4	4	4	4	4	4	4	4	4
		Crust formation	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2
		Dark reddish, tail

Group 1 - 0 mg/kg

Group 2 - 0.5 mg/kg

Group 3 - 1 mg/kg

Group 4 - 10 mg/kg

Table 2 Body Weight - Summary

B140965

Bodyweight (g)

Sex: Male		Day(s) Relative to Start Date				
		1	8	15	22	28
0 mg/kg	Mean	199.72 ¹	258.82 ¹	311.07 ¹	360.65 ¹	383.75 ¹
	SD	4.72	8.77	10.35	13.30	16.82
	N	6	6	6	6	6
0.5 mg/kg	Mean	198.82	257.55	311.92	360.83	385.78
	SD	6.65	11.00	14.01	14.15	11.25
	N	6	6	6	6	6
1 mg/kg	Mean	197.85	256.18	309.72	363.75	391.42
	SD	3.16	9.97	13.39	20.86	23.42
	N	6	6	6	6	6
10 mg/kg	Mean	197.07	252.22	305.20	353.88	378.57
	SD	4.15	7.35	12.09	10.28	15.00
	N	6	6	6	6	6

Statistical Test: Generalised Anova/Ancova Test Transformation: Automatic

1 [I - Automatic Transformation: Identity]

Table 2 Body Weight - Summary

B140965

Bodyweight (g)

Sex: Female		Day(s) Relative to Start Date				
		1	8	15	22	28
0 mg/kg	Mean	160.08 ¹	180.27 ¹	200.13 ¹	218.08 ¹	224.40 ¹
	SD	6.51	5.34	9.55	13.05	10.12
	N	6	6	6	6	6
0.5 mg/kg	Mean	160.20	181.05	200.63	214.87	231.75
	SD	6.15	9.84	15.64	12.89	10.29
	N	6	6	6	6	6
1 mg/kg	Mean	158.62	186.62	199.03	224.18	234.88
	SD	5.28	7.71	11.56	13.11	14.09
	N	6	6	6	6	6
10 mg/kg	Mean	161.13	186.22	207.57	226.62	237.20
	SD	7.63	7.48	8.06	16.18	13.32
	N	6	6	6	6	6

Statistical Test: Generalised Anova/Ancova Test Transformation: Automatic

Table 3 Food Consumption - Summary

B140965

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	28.50 I ¹	30.69 I ¹	30.93 I ¹	30.26 R ²
	SD	2.42	2.11	2.73	3.31
	N	6	6	6	6
0.5 mg/kg	Mean	27.45	30.12	30.04	29.47
	SD	1.71	1.91	0.96	0.69
	N	6	6	6	6
1 mg/kg	Mean	27.64	29.77	30.77	30.97
	SD	2.07	2.01	2.75	2.65
	N	6	6	6	6
10 mg/kg	Mean	27.23	30.55	30.18	29.64
	SD	0.99	0.75	1.38	1.12
	N	6	6	6	6

Statistical Test: Generalised Anova/Ancova Test Transformation: Automatic

1 [I - Automatic Transformation: Identity]

2 [R - Automatic Transformation: Rank]

Table 3 Food Consumption - Summary

B140965

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	19.59 ¹	20.22 ¹	20.18 ¹	19.58 ¹
	SD	1.22	1.47	1.91	1.74
	N	6	6	6	6
0.5 mg/kg	Mean	19.11	19.94	19.99	20.86
	SD	1.11	1.63	1.19	0.80
	N	6	6	6	6
1 mg/kg	Mean	19.96	19.68	20.52	20.11
	SD	1.04	0.67	1.23	1.15
	N	6	6	6	6
10 mg/kg	Mean	20.56	20.96	21.11	20.48
	SD	1.40	1.77	2.29	1.46
	N	6	6	6	6

Statistical Test: Generalised Anova/Ancova Test Transformation: Automatic

Table 4-1 Urinalysis - Summary

B140965

Day: 27 Relative to Start Date

Sex: Male		pH										Protein	
		Sampled	5.0	5.5	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	>=9.0	-	+/-
0 mg/kg	N+ve	.	0	0	0	0	0	0	0	4	2	0	6
	Total	6
0.5 mg/kg	N+ve	.	0	0	0	0	0	0	0	4	2	0	3
	Total	6
1 mg/kg	N+ve	.	0	0	0	0	0	0	0	5	1	1	3
	Total	6
10 mg/kg	N+ve	.	0	0	0	0	0	1	1	3	1	1	4
	Total	6

Table 4-1 Urinalysis - Summary

B140965

Day: 27 Relative to Start Date

Sex: Male		Protein			Glucose					Ketone			
		1+	2+	3+	-	1+	2+	3+	4+	-	+/-	1+	2+
0 mg/kg	N+ve	0	0	0	6	0	0	0	0	0	4	2	0
	Total
0.5 mg/kg	N+ve	3	0	0	6	0	0	0	0	0	2	4	0
	Total
1 mg/kg	N+ve	2	0	0	6	0	0	0	0	0	3	2	1
	Total
10 mg/kg	N+ve	1	0	0	6	0	0	0	0	0	3	3	0
	Total