

試験結果	表示単位	表示桁数
被験物質及び投与液の放射化学的純度 HPLC 回収率	%	小数点以下 1 桁
投与液の放射能濃度	MBq/mL	小数点以下 3 桁
投与液中放射能濃度の対設定濃度比 CV, RE	%	小数点以下 1 桁
血液及び血漿中放射能濃度	ng eq./mL	小数点以下 1 桁
検量線血液試料及び組織中放射能濃度 r (6.9.3.5 項)	--	小数点以下 5 桁
$K_B$ 値	--	小数点以下 2 桁
排泄率 ケージ洗浄液及び屠体中放射能濃度	% of dose	小数点以下 1 桁
$C_0$	ng eq./mL	小数点以下 1 桁
$t_{1/2}$ , $MRT_{0-inf}$	h	小数点以下 1 桁
$AUC_{0-t}$ , $AUC_{0-inf}$	ng eq.·h/mL	整数
$CL_{total}$	mL/h/kg	整数
$Vd_{ss}$	mL/kg	整数

## 7. 結果及び考察

### 7.1 投与液の放射能濃度及び均一性

投与当日（投与液調製日）の投与前及び投与終了後における投与液の放射能濃度及び均一性の測定結果を Appendix 1 に示す。

放射能濃度は設定濃度の 90.0～110.0%の範囲内であり，設定通りに調製されたことが確認された。また，放射能濃度測定時の変動係数（CV）は 5.0%以内であり，均一であることが確認された。

### 7.2 投与液中 $^{14}\text{C}$ ]P092・マレイン酸塩の放射化学的純度

投与当日（投与液調製日）の投与前及び投与終了後における投与液中 $^{14}\text{C}$ ]P092・マレイン酸塩の放射化学的純度の測定結果を Appendix 2 に示す。

投与前及び投与終了後のいずれにおいても放射化学的純度は 95.0%以上であり，かつ HPLC への注入放射能はほぼ完全に回収されたことから，投与液中 $^{14}\text{C}$ ]P092・マレイン酸塩は投与終了まで放射化学的に安定であったことが確認された。

### 7.3 血液中放射能濃度

$^{14}\text{C}$ ]P092・マレイン酸塩を雄性ラットに 1 mg/kg（フリー体換算）の用量で単回静脈内投与したときの血液中放射能濃度を Table 1 及び Figure 1 に示し，薬物動態パラメータを Table 1 に示す。また，これらの個体別値を Appendix 3 に示す。

血液中放射能濃度は投与後 5 分に 298.3 ng eq./mL を示したのち，投与後 24 時間では 37.4 ng eq./mL，さらに投与後 336 時間では 3.8 ng eq./mL まで低下した。時間 0 に外挿した初期血液中放射能濃度 ( $C_0$ )，消失半減期 ( $t_{1/2}$ ) 及び血液中放射能濃度—時間曲線下面積 ( $\text{AUC}_{0-t}$  及び  $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ ) はそれぞれ 366.3 ng eq./mL，91.9 h，5697 及び 6212 ng eq.·h/mL であり，全身クリアランス ( $\text{CL}_{\text{total}}$ )，定常状態の分布容積 ( $\text{Vd}_{\text{ss}}$ ) 及び平均滞留時間 ( $\text{MRT}_{0-\text{inf}}$ ) はそれぞれ 169 mL/h/kg，20922 mL/kg 及び 126.1 h であった。

### 7.4 尿，糞及び呼気中放射能排泄

$^{14}\text{C}$ ]P092・マレイン酸塩を雄性ラットに 1 mg/kg（フリー体換算）の用量で単回静脈内投与したときの放射能の尿，糞及び呼気中累積排泄率並びにケージ洗浄液及び屠体中放射能量を Table 2 に示し，これらの個体別値を Appendix 4 に示す。

投与後 24 時間までの尿及び糞中にはそれぞれ投与放射能の 2.5%及び 11.5%が排泄され，投与後 336 時間までの尿及び糞中にはそれぞれ投与放射能の 12.3%及び 85.2%が排泄された。

投与後 336 時間までのケージ洗浄液を含めた放射能の総排泄率は 99.6%であり，屠体中放射能（投与放射能の 15.6%）を加えた放射能の総回収率は 115.2%であった（8.1 項参照）。なお，放射能の呼気中排泄は認められなかった。

静脈内投与された放射能の大部分は糞中に排泄され，ラットにおける $^{14}\text{C}$ ]P092・マレイン酸塩の主排泄経路は糞中排泄であることが示された。また，投与後 336 時間においても体内に投与放射能の 15.6%が残存しており， $^{14}\text{C}$ ]P092 及び/又はその代謝物には組織残留性があり，体外への排泄は緩徐であると考えられた。

## 7.5 定量的全身オートラジオグラフィー (QWBA)

### 7.5.1 検量線

検量線の相関係数 (r) を Appendix 5 に示し, 検量線血液試料の各切片における PSL<sub>B</sub> から back calculate して求めた検量線血液試料の各放射能濃度の全 IP の平均濃度の相対誤差 (RE) 及び全 IP 間の変動係数 (CV 値) を Appendix 6 に示す.

全ての検量線の相関係数 (r) が 0.99 以上であることを確認した.

PSL<sub>B</sub> から back calculate して求めた検量線血液試料の各放射能濃度において, 全 IP の平均濃度の RE 及び全 IP 間の CV 値がいずれも±20%以内 (検量線最低濃度では±30%以内) であることを確認した.

### 7.5.2 組織中放射能濃度 (QWBA)

[<sup>14</sup>C]P092・マレイン酸塩を雄性ラットに 1 mg/kg (フリー体換算) の用量で単回静脈内投与したときの組織中放射能濃度を Table 3 に示し, 各ラジオルミノグラムにおける血液及び組織中放射能濃度を Appendix 7~Appendix 10 に示す. また, ラジオルミノグラム及び切片の画像をそれぞれ Figure 2~Figure 5 及び Appendix 11~Appendix 14 に示す.

投与後 1 時間においては, 甲状腺, 心臓, 肺及び脾臓で放射能濃度は定量上限以上 (AUQ, >3928.2 ng eq./g) であった. 次いで副腎 (3599.1 ng eq./g, K<sub>B</sub> 値 17.93), 腎臓 (3206.0 ng eq./g, K<sub>B</sub> 値 15.97), 腸間膜リンパ節 (3133.3 ng eq./g, K<sub>B</sub> 値 15.61), 肝臓 (2260.6 ng eq./g, K<sub>B</sub> 値 11.26) 及び下垂体 (2050.7 ng eq./g, K<sub>B</sub> 値 10.22) で高い放射能濃度が認められた. その他の組織においては K<sub>B</sub> 値が 10 未満であり, 大脳中放射能濃度は 17.0 ng eq./g (K<sub>B</sub> 値 0.08) であった.

投与後 24 時間においては, 脾臓, 副腎及び腎臓で放射能濃度は AUQ であった. 次いで腸間膜リンパ節 (3302.5 ng eq./g, K<sub>B</sub> 値 56.74), 甲状腺 (3236.4 ng eq./g, K<sub>B</sub> 値 55.61), 肺 (2955.2 ng eq./g, K<sub>B</sub> 値 50.78), 下垂体 (2675.5 ng eq./g, K<sub>B</sub> 値 45.97) 及び顎下腺 (2541.2 ng eq./g, K<sub>B</sub> 値 43.66) で高い放射能濃度が認められた. その他の組織においては K<sub>B</sub> 値が 40 未満であり, 大脳中放射能濃度は 13.4 ng eq./g (K<sub>B</sub> 値 0.23) であった.

投与後 168 時間においては, 脾臓で放射能濃度は AUQ であった. 次いで下垂体 (3405.2 ng eq./g, K<sub>B</sub> 値 228.54), 副腎 (3352.6 ng eq./g, K<sub>B</sub> 値 225.01), 腸間膜リンパ節 (2342.1 ng eq./g, K<sub>B</sub> 値 157.19) 及び胸腺 (1541.2 ng eq./g, K<sub>B</sub> 値 103.44) で高い放射能濃度が認められた. その他の組織においては K<sub>B</sub> 値が 100 未満であり, 大脳中放射能濃度は 18.3 ng eq./g (K<sub>B</sub> 値 1.23) であった.

投与後 336 時間においては, 脾臓で最も高い放射能濃度 (3122.5 ng eq./g) が認められ, K<sub>B</sub> 値は 312.25 であった. 次いで副腎 (2257.4 ng eq./g, K<sub>B</sub> 値 225.74), 下垂体 (1646.0 ng eq./g, K<sub>B</sub> 値 164.60), 胸腺 (1631.5 ng eq./g, K<sub>B</sub> 値 163.15), 骨髄 (1387.8 ng eq./g, K<sub>B</sub> 値 138.78), ハーダー氏腺 (1375.9 ng eq./g, K<sub>B</sub> 値 137.59) 及び腸間膜リンパ節 (1132.5 ng eq./g, K<sub>B</sub> 値 113.25) で高い放射能濃度が認められた. その他の組織においては K<sub>B</sub> 値が 100 未満であり, 大脳中放射能濃度は 21.0 ng eq./g (K<sub>B</sub> 値 2.10) であった. また, 小脳中放射能濃度は定量下限未満 (BLQ) であった.

いずれの時点においても, 大部分の組織に放射能が検出され, 特に甲状腺, 心臓, 肺, 腎臓,

副腎及び脾臓では定量上限以上 (AUQ) の放射能濃度が認められた。多くの組織において放射能濃度は投与後 1 又は 24 時間で最高値を示したが、下垂体では投与後 168 時間、大脳、ハーダー氏腺及び胸腺では投与後 336 時間で最高値を示した。以上の結果から、 $[^{14}\text{C}]\text{P092}$  及び/又はその代謝物の組織移行性は高いことが示唆された。

#### 7.6 血液、血漿、脳及び脳脊髄液中放射能濃度

$[^{14}\text{C}]\text{P092}$ ・マレイン酸塩を雄性ラットに 1 mg/kg (フリー体換算) の用量で単回静脈内投与したときの投与後 1, 24 及び 168 時間における血液、血漿、脳及び脳脊髄液中放射能濃度を Table 4 に示し、これらの個体別値を Appendix 15~Appendix 17 に示す。

血液及び血漿中放射能濃度は投与後 1 時間に最高値 (それぞれ 74.2 及び 7.1 ng eq./mL) を示し、その後経時的に減少して、血漿中放射能濃度は投与後 168 時間で検出限界値未満 (ND) となった。脳中放射能濃度は投与後 1 時間以降徐々に増加して投与後 168 時間に最高値 (37.2 ng eq./g) を示した。脳脊髄液中放射能濃度は、いずれの測定時点においても ND であった。

投与後 1 及び 24 時間の血液中放射能濃度は血漿中放射能濃度の約 10 倍の値であり、 $[^{14}\text{C}]\text{P092}$  及び/又はその代謝物の血球成分への高い移行性が示唆された。また、脳中放射能濃度は投与後 168 時間で最高値を示したことから  $[^{14}\text{C}]\text{P092}$  及び/又はその代謝物の脳組織への移行は比較的緩徐であることが推察された。

## 8. 特記事項

### 8.1 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

尿、糞及び呼気中放射能排泄において、屠体中放射エネルギーを加えた放射能の総回収率が 115.2% に達した。放射能の総回収率が 100%を超えたため、投与液の放射能濃度、投与量、試料採取量、薬物動態システムでの計算等を見直したが、いずれも問題なかつた。液体シンチレーションカウンターにおける測定誤差も一因と考えられるが原因は不明である。

放射能の総回収率が約 15%過剰な結果ではあるが、主排泄経路、排泄速度及び体内残留性等の評価は可能であり、本件は試験の信頼性に大きな影響を与えないと判断した。

### 8.2 試験計画書に従わなかつたこと

なし。

**Table 1** Radioactivity concentrations and pharmacokinetic parameters in blood after single intravenous administration of [ $^{14}\text{C}$ ]P092 maleate to male rats at 1 mg/kg as free base

Time/Parameter	Radioactivity concentration (ng eq./mL)
	Mean $\pm$ SD
5 min	298.3 $\pm$ 26.3
30 min	108.0 $\pm$ 17.2
1 h	82.5 $\pm$ 14.6
2 h	66.3 $\pm$ 13.2
4 h	52.1 $\pm$ 6.5
8 h	45.6 $\pm$ 5.1
24 h	37.4 $\pm$ 6.5
48 h	34.1 $\pm$ 9.4
96 h	21.3 $\pm$ 6.8
168 h	12.3 $\pm$ 5.2
240 h	6.7 $\pm$ 2.6
336 h	3.8 $\pm$ 2.0
$C_0$ (ng eq./mL)	366.3 $\pm$ 41.2
$t_{1/2}$ (h) <sup>a)</sup>	91.9 $\pm$ 9.1
AUC <sub>0-t</sub> (ng eq.·h/mL)	5697 $\pm$ 1513
AUC <sub>0-inf</sub> (ng eq.·h/mL)	6212 $\pm$ 1794
CL <sub>total</sub> (mL/h/kg)	169 $\pm$ 42
V <sub>dss</sub> (mL/kg)	20922 $\pm$ 4642
MRT <sub>0-inf</sub> (h)	126.1 $\pm$ 22.4

Data are expressed as the mean  $\pm$  SD of three animals.

a) The  $t_{1/2}$  was automatically calculated by WinNonlin.

**Table 2** Cumulative radioactivity excretions in urine, feces, and expired air after single intravenous administration of [<sup>14</sup>C]P092 maleate to male rats at 1 mg/kg as free base

Time (h)	Cumulative radioactivity excretion (% of dose)				
	Urine	Feces	Expired air	Cage washing	Total
0-24	2.5 ± 0.9	11.5 ± 4.1	--	0.2 ± 0.1	14.3 ± 4.9
-48	4.7 ± 1.4	29.8 ± 5.0	--	0.6 ± 0.0	35.1 ± 6.4
-72	6.5 ± 1.9	43.2 ± 6.6	--	0.8 ± 0.1	50.4 ± 8.5
-96	7.9 ± 2.2	52.8 ± 6.8	ND	0.9 ± 0.1	61.6 ± 9.0
-120	8.9 ± 2.4	59.5 ± 6.4	--	1.0 ± 0.1	69.4 ± 8.8
-144	9.8 ± 2.7	65.0 ± 5.8	--	1.1 ± 0.2	76.0 ± 8.4
-168	10.5 ± 2.8	69.3 ± 5.5	ND	1.2 ± 0.2	81.0 ± 8.2
-240	11.7 ± 3.1	78.4 ± 3.4	--	1.4 ± 0.3	91.6 ± 6.2
-336	12.3 ± 3.3	85.2 ± 1.6	--	2.0 ± 0.7	99.6 ± 4.2
Residues in carcass at 336 h					15.6 ± 4.3
Total recovery					115.2 ± 0.3

Data are expressed as the mean ± S.D. of three animals.

ND: Not detected

--: Not determined

**Table 3** Radioactivity concentrations in tissues after single intravenous administration of [<sup>14</sup>C]P092 maleate to male rats at 1 mg/kg as free base

Tissue	Radioactivity concentration (ng eq./g)			
	1 h	24 h	168 h	336 h
Blood	200.7 (1.00)	58.2 (1.00)	14.9 (1.00)	10.0 (1.00)
Cerebrum	17.0 (0.08)	13.4 (0.23)	18.3 (1.23)	21.0 (2.10)
Cerebellum	15.2 (0.08)	12.7 (0.22)	10.0 (0.67)	BLQ (NC)
Pituitary	2050.7 (10.22)	2675.5 (45.97)	3405.2 (228.54)	1646.0 (164.60)
Spinal cord	20.6 (0.10)	17.5 (0.30)	15.0 (1.01)	17.3 (1.73)
Eyeball	81.3 (0.41)	115.6 (1.99)	38.5 (2.58)	26.3 (2.63)
Harderian gland	486.6 (2.42)	632.0 (10.86)	1026.5 (68.89)	1375.9 (137.59)
Submaxillary gland	1374.1 (6.85)	2541.2 (43.66)	1060.4 (71.17)	791.6 (79.16)
Thyroid	AUQ (NC)	3236.4 (55.61)	875.6 (58.77)	646.9 (64.69)
Thymus	668.2 (3.33)	1149.8 (19.76)	1541.2 (103.44)	1631.5 (163.15)
Heart	AUQ (NC)	968.0 (16.63)	140.5 (9.43)	82.4 (8.24)
Lung	AUQ (NC)	2955.2 (50.78)	716.9 (48.11)	426.0 (42.60)
Liver	2260.6 (11.26)	1980.6 (34.03)	387.1 (25.98)	250.5 (25.05)
Kidney	3206.0 (15.97)	AUQ (NC)	724.8 (48.64)	435.8 (43.58)
Adrenal	3599.1 (17.93)	AUQ (NC)	3352.6 (225.01)	2257.4 (225.74)
Spleen	AUQ (NC)	AUQ (NC)	AUQ (NC)	3122.5 (312.25)
Pancreas	1781.7 (8.88)	2022.7 (34.75)	278.3 (18.68)	151.3 (15.13)
Prostate	517.7 (2.58)	882.7 (15.17)	462.1 (31.01)	391.8 (39.18)
Testis	20.2 (0.10)	31.4 (0.54)	30.2 (2.03)	30.8 (3.08)
Epididymis	115.9 (0.58)	125.0 (2.15)	65.5 (4.40)	66.9 (6.69)
Seminal vesicle	10.4 (0.05)	28.7 (0.49)	25.7 (1.72)	12.3 (1.23)
Skin	179.2 (0.89)	262.0 (4.50)	217.2 (14.58)	161.7 (16.17)
Skeletal muscle	1993.4 (9.93)	554.4 (9.53)	67.5 (4.53)	41.8 (4.18)
Bone (femur)	150.8 (0.75)	112.1 (1.93)	17.8 (1.19)	32.2 (3.22)
Bone marrow (femur)	1454.3 (7.25)	2268.9 (38.98)	1377.5 (92.45)	1387.8 (138.78)
White adipose tissue	86.5 (0.43)	90.5 (1.55)	20.1 (1.35)	10.4 (1.04)
Brown adipose tissue	288.7 (1.44)	1257.4 (21.60)	243.9 (16.37)	80.1 (8.01)
Bladder	207.0 (1.03)	424.5 (7.29)	138.0 (9.26)	50.3 (5.03)
Mesenteric lymph node	3133.3 (15.61)	3302.5 (56.74)	2342.1 (157.19)	1132.5 (113.25)
Stomach	1158.8 (5.77)	1022.9 (17.58)	183.5 (12.32)	117.2 (11.72)
Small intestine	713.6 (3.56)	1588.2 (27.29)	309.8 (20.79)	171.2 (17.12)
Large intestine	578.3 (2.88)	996.0 (17.11)	223.2 (14.98)	84.7 (8.47)

Values in parentheses are expressed as the ratio of tissue concentration to blood concentration ( $K_B$ ).

AUQ: Above the upper limit of quantification ( $> 3928.2$  ng eq./g)

BLQ: Below the lower limit of quantification ( $< 7.5$  ng eq./g)

NC: Not calculated

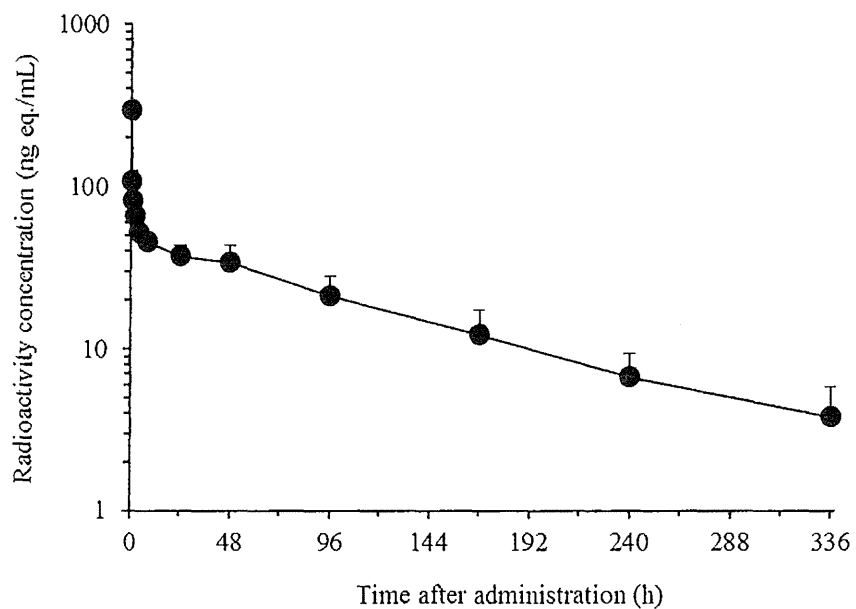


**Table 4** Radioactivity concentrations in blood, plasma, brain, and cerebrospinal fluid after single intravenous administration of [<sup>14</sup>C]P092 maleate to male rats at 1 mg/kg as free base

Tissue	Radioactivity concentration (ng eq./mL or g)		
	1 h	24 h	168 h
Blood	74.2 ± 14.7	30.7 ± 5.5	11.0 ± 2.1
Plasma	7.1 ± 0.4	3.6 ± 0.8	ND
Brain	23.9 ± 2.4	33.1 ± 1.5	37.2 ± 2.2
Cerebrospinal fluid	ND	ND	ND

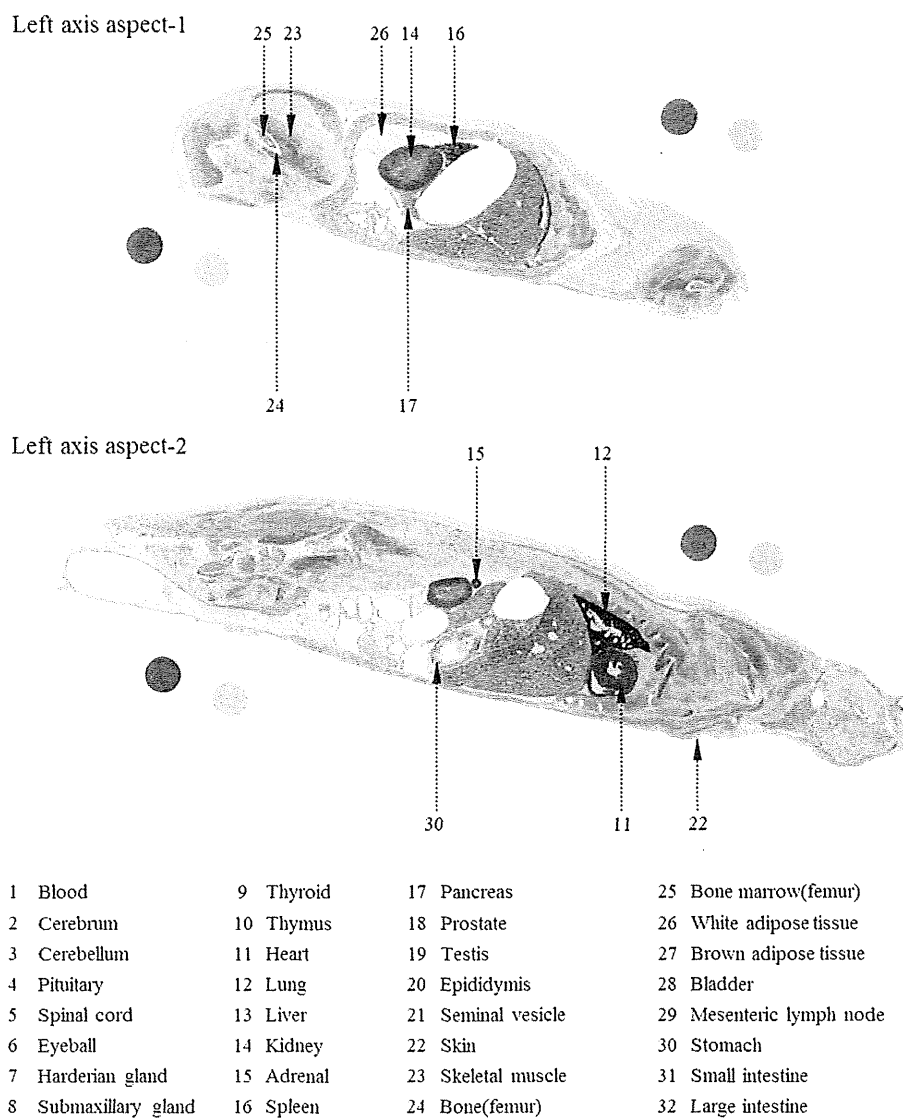
Data are expressed as the mean ± SD of three animals.

ND: Not detected



**Figure 1** Radioactivity concentrations in blood after single intravenous administration of  $[^{14}\text{C}]$ P092 maleate to male rats at 1 mg/kg as free base

Data are expressed as the mean + SD of three animals.

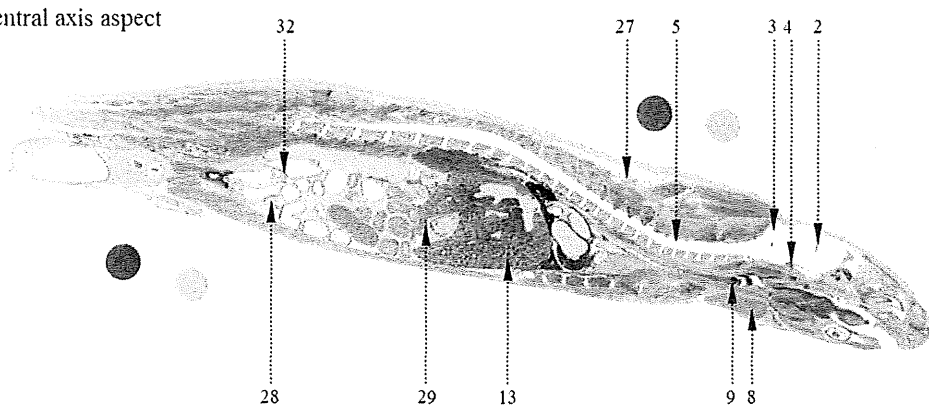


**Figure 2** Radioluminograms showing radioactivity distribution 1 h after single intravenous administration of [ $^{14}\text{C}$ ]P092 maleate to a male rat at 1 mg/kg as free base

Left axis aspect-3

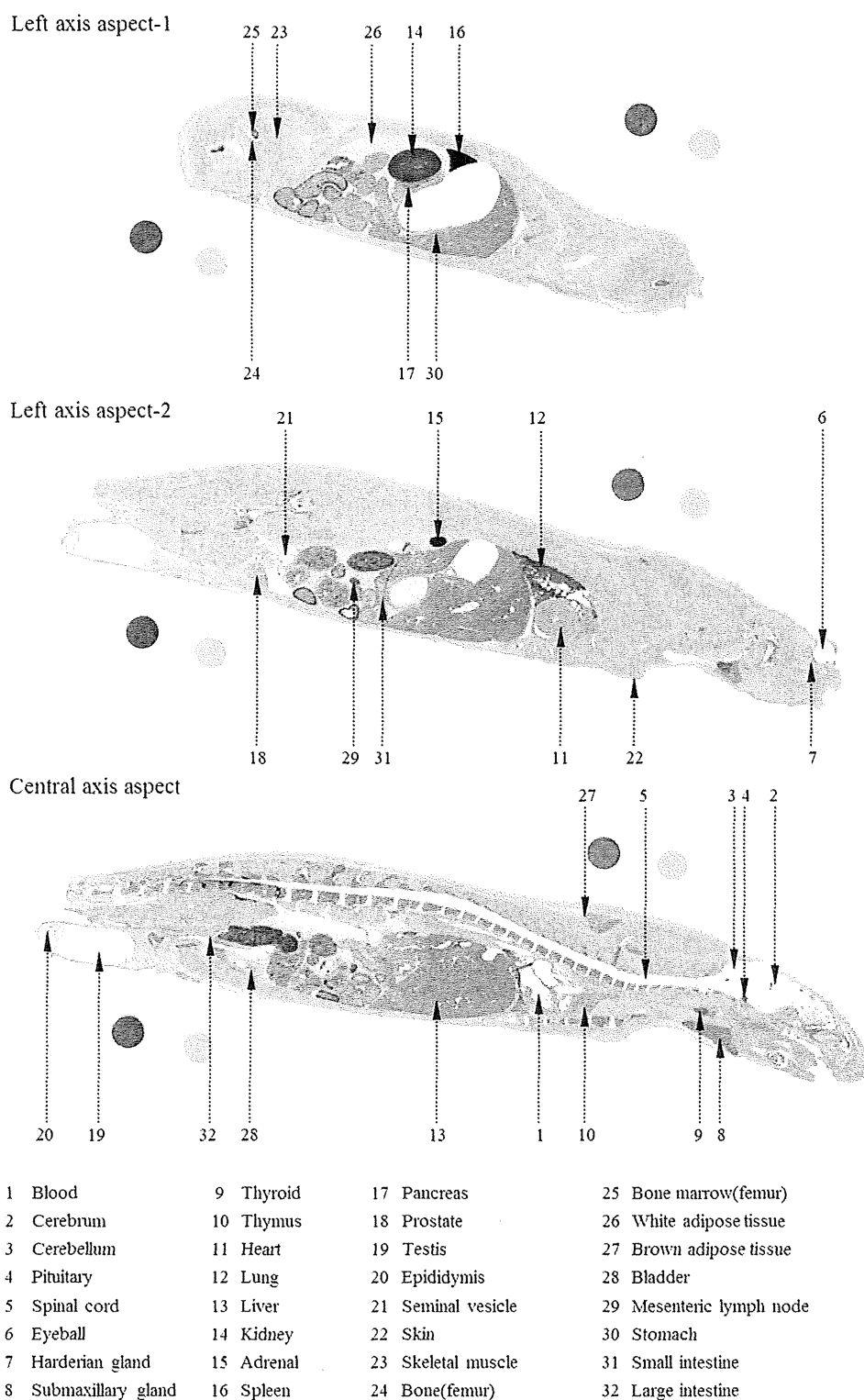


Central axis aspect

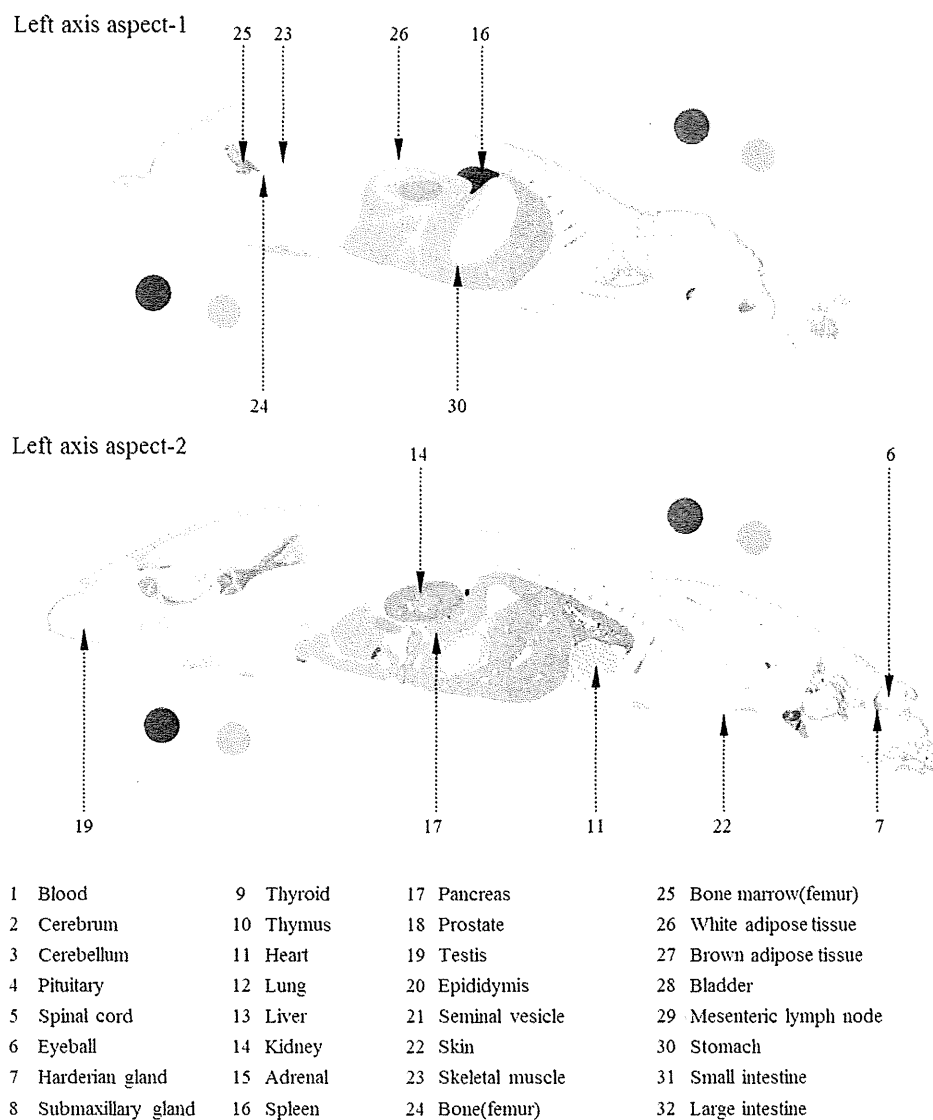


- |                      |            |                    |                          |
|----------------------|------------|--------------------|--------------------------|
| 1 Blood              | 9 Thyroid  | 17 Pancreas        | 25 Bone marrow(femur)    |
| 2 Cerebrum           | 10 Thymus  | 18 Prostate        | 26 White adipose tissue  |
| 3 Cerebellum         | 11 Heart   | 19 Testis          | 27 Brown adipose tissue  |
| 4 Pituitary          | 12 Lung    | 20 Epididymis      | 28 Bladder               |
| 5 Spinal cord        | 13 Liver   | 21 Seminal vesicle | 29 Mesenteric lymph node |
| 6 Eyeball            | 14 Kidney  | 22 Skin            | 30 Stomach               |
| 7 Harderian gland    | 15 Adrenal | 23 Skeletal muscle | 31 Small intestine       |
| 8 Submaxillary gland | 16 Spleen  | 24 Bone(femur)     | 32 Large intestine       |

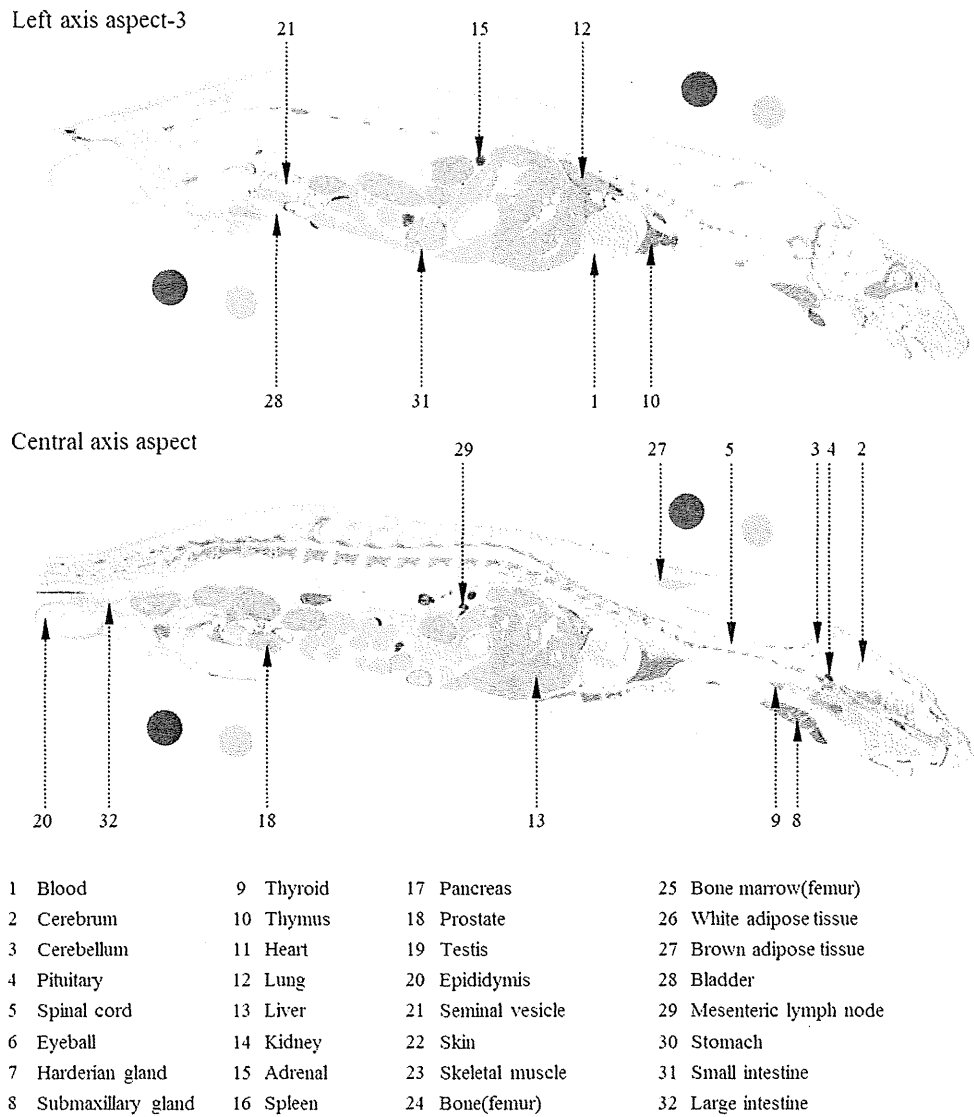
**Figure 2** Continued



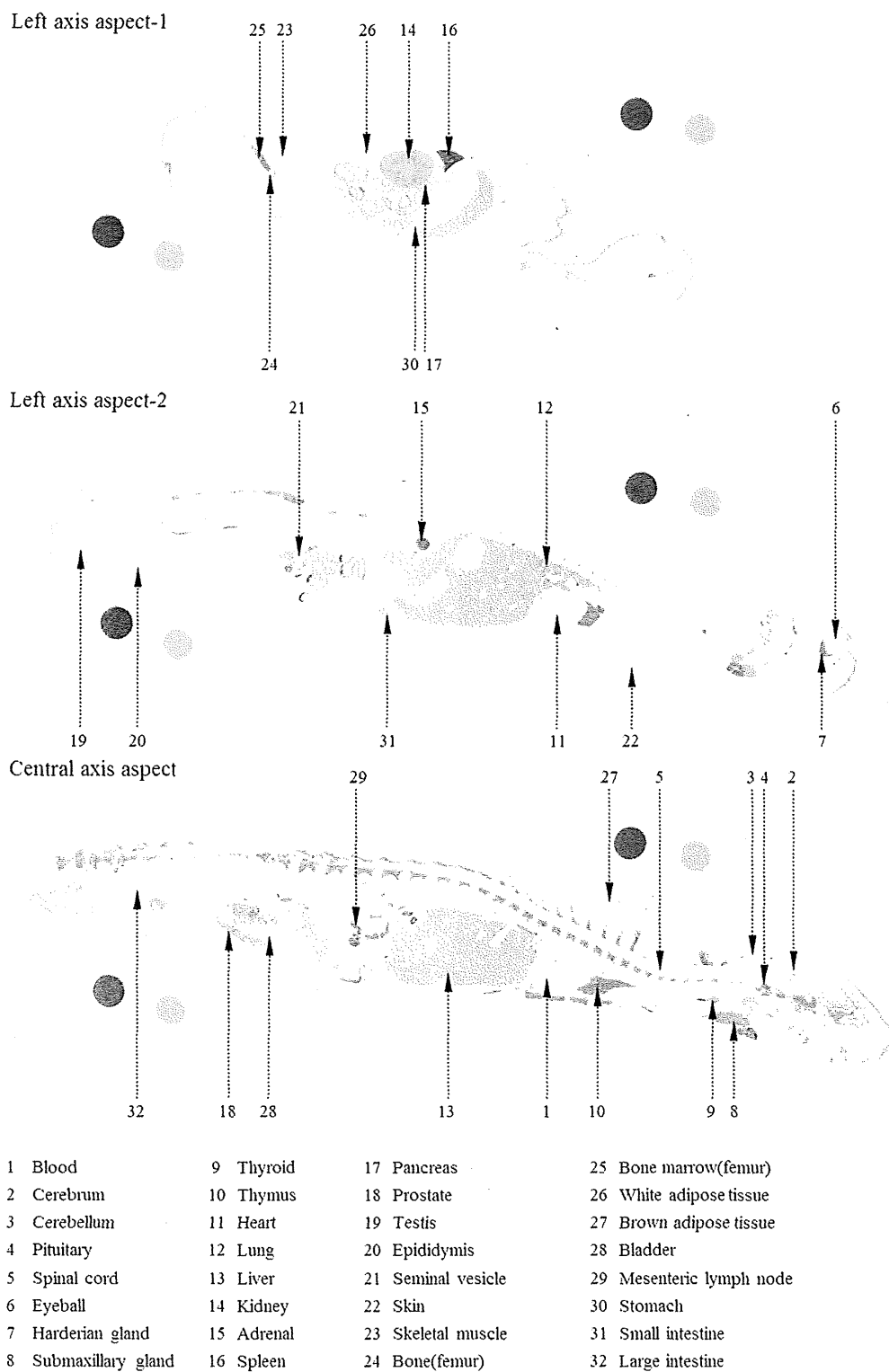
**Figure 3** Radioluminograms showing radioactivity distribution 24 h after single intravenous administration of [ $^{14}\text{C}$ ]P092 maleate to a male rat at 1 mg/kg as free base



**Figure 4** Radioluminograms showing radioactivity distribution 168 h after single intravenous administration of [ $^{14}\text{C}$ ]P092 maleate to a male rat at 1 mg/kg as free base



**Figure 4**      **Continued**



**Figure 5** Radioluminograms showing radioactivity distribution 336 h after single intravenous administration of [ $^{14}\text{C}$ ]P092 maleate to a male rat at 1 mg/kg as free base



### Appendix 1 Radioactivity concentrations of [<sup>14</sup>C]P092 maleate in dosing formulation

Nominal concentration	Date of measurement	Radioactivity concentration			% of nominal concentration
		Individual value (MBq/mL)	Mean ± SD (MBq/mL)	CV (%)	
0.2 mg/0.858 MBq/mL	Before administration (January 27, 2015)	0.864	0.855 ± 0.017	2.0	99.7
		0.836			
		0.866			
	After administration (January 27, 2015)	0.831	0.841 ± 0.010	1.2	98.0
		0.851			
		0.841			

### Appendix 2 Radiochemical purity of [<sup>14</sup>C]P092 maleate in dosing formulation

Date of analysis	Sample	Detection <sup>a)</sup>	Retention time (min)	Radiochemical purity (%)	Recovery <sup>b)</sup> (%)
Before administration (January 27, 2015)	Non-labeled standard solution	UV	14.7	--	--
	Dosing formulation	RI	15.0	99.1	98.5
After administration (January 27, 2015)	Non-labeled standard solution	UV	14.7	--	--
	Dosing formulation	RI	14.9	99.2	102.3

a) UV: Absorbance (254 nm), RI: Radioactivity

b) Radioactivity recovery from HPLC system

--: Not applicable

**Appendix 3 Radioactivity concentrations and pharmacokinetic parameters in blood after single intravenous administration of [<sup>14</sup>C]P092 maleate to male rats at 1 mg/kg as free base**

Time/Parameter	Radioactivity concentration (ng eq./mL)			Mean ± SD
	Animal No. 01101	Animal No. 01102	Animal No. 01103	
5 min	272.1	324.6	298.2	298.3 ± 26.3
30 min	120.4	115.3	88.4	108.0 ± 17.2
1 h	92.6	89.1	65.8	82.5 ± 14.6
2 h	75.7	71.9	51.2	66.3 ± 13.2
4 h	53.9	57.6	44.9	52.1 ± 6.5
8 h	44.2	51.3	41.3	45.6 ± 5.1
24 h	43.0	39.0	30.3	37.4 ± 6.5
48 h	43.9	33.3	25.2	34.1 ± 9.4
96 h	29.1	18.5	16.4	21.3 ± 6.8
168 h	18.2	8.7	9.9	12.3 ± 5.2
240 h	9.7	4.9	5.6	6.7 ± 2.6
336 h	6.0	2.1	3.2	3.8 ± 2.0
C <sub>0</sub> (ng eq./mL)	320.0	398.9	379.9	366.3 ± 41.2
t <sub>1/2</sub> (h) <sup>a)</sup>	99.1	81.7	95.0	91.9 ± 9.1
AUC <sub>0-t</sub> (ng eq.·h/mL)	7415	5113	4563	5697 ± 1513
AUC <sub>0-inf</sub> (ng eq.·h/mL)	8273	5361	5001	6212 ± 1794
CL <sub>total</sub> (mL/h/kg)	121	187	200	169 ± 42
Vd <sub>ss</sub> (mL/kg)	17589	18953	26224	20922 ± 4642
MRT <sub>0-inf</sub> (h)	145.5	101.6	131.2	126.1 ± 22.4

a) The t<sub>1/2</sub> was automatically calculated by WinNonlin.

Animal No. 01101: Half-life, from 48 h to 336 h

Animal No. 01102: Half-life, from 168 h to 336 h

Animal No. 01103: Half-life, from 24 h to 336 h

**Appendix 4 Cumulative radioactivity excretions in urine, feces, and expired air after single intravenous administration of [<sup>14</sup>C]P092 maleate to male rats at 1 mg/kg as free base**

Measurement -item	Animal No.	Cumulative radioactivity excretion (% of dose)								
		0-24 h	-48 h	-72 h	-96 h	-120 h	-144 h	-168 h	-240 h	-336 h
Urine	02104	3.0	5.5	7.6	9.3	10.4	11.4	12.2	13.6	14.3
	02105	3.1	5.5	7.5	9.0	10.2	11.3	12.1	13.4	14.2
	02106	1.5	3.0	4.3	5.3	6.1	6.7	7.3	8.2	8.5
	Mean	2.5	4.7	6.5	7.9	8.9	9.8	10.5	11.7	12.3
	SD	0.9	1.4	1.9	2.2	2.4	2.7	2.8	3.1	3.3
Feces	02104	10.5	32.2	47.2	57.0	63.3	68.7	73.0	80.7	86.6
	02105	16.1	33.2	46.8	56.4	63.1	68.1	71.9	80.1	85.6
	02106	8.0	24.1	35.5	44.9	52.1	58.3	62.9	74.5	83.5
	Mean	11.5	29.8	43.2	52.8	59.5	65.0	69.3	78.4	85.2
	SD	4.1	5.0	6.6	6.8	6.4	5.8	5.5	3.4	1.6
Expired air	02104	--	--	--	ND	--	--	ND	--	--
	02105	--	--	--	ND	--	--	ND	--	--
	02106	--	--	--	ND	--	--	ND	--	--
	Mean	--	--	--	ND	--	--	ND	--	--
	SD	--	--	--	ND	--	--	ND	--	--
Cage washing	02104	0.3	0.6	0.7	0.8	0.9	1.0	1.0	1.2	1.6
	02105	0.2	0.6	0.8	1.0	1.1	1.1	1.2	1.4	1.7
	02106	0.2	0.6	0.8	1.0	1.1	1.3	1.4	1.7	2.8
	Mean	0.2	0.6	0.8	0.9	1.0	1.1	1.2	1.4	2.0
	SD	0.1	0.0	0.1	0.1	0.1	0.2	0.2	0.3	0.7
Total	02104	13.8	38.3	55.5	67.1	74.6	81.1	86.2	95.5	102.5
	02105	19.4	39.3	55.1	66.4	74.4	80.5	85.2	94.9	101.5
	02106	9.7	27.7	40.6	51.2	59.3	66.3	71.6	84.4	94.8
	Mean	14.3	35.1	50.4	61.6	69.4	76.0	81.0	91.6	99.6
	SD	4.9	6.4	8.5	9.0	8.8	8.4	8.2	6.2	4.2
Carcass	02104	--	--	--	--	--	--	--	--	12.8
	02105	--	--	--	--	--	--	--	--	13.4
	02106	--	--	--	--	--	--	--	--	20.6
	Mean	--	--	--	--	--	--	--	--	15.6
	SD	--	--	--	--	--	--	--	--	4.3
Total recovery	02104	13.8	38.3	55.5	67.1	74.6	81.1	86.2	95.5	115.3
	02105	19.4	39.3	55.1	66.4	74.4	80.5	85.2	94.9	114.9
	02106	9.7	27.7	40.6	51.2	59.3	66.3	71.6	84.4	115.4
	Mean	14.3	35.1	50.4	61.6	69.4	76.0	81.0	91.6	115.2
	SD	4.9	6.4	8.5	9.0	8.8	8.4	8.2	6.2	0.3

ND: Not detected

--: Not determined

**Appendix 5 Correlation coefficient of calibration curve used for quantitative whole-body autoradiography**

Time	Animal No.	Section	r
1 h	03111	Left axis aspect-1	0.99951
		Left axis aspect-2	0.99921
		Left axis aspect-3	0.99944
		Central axis aspect	0.99934
24 h	04123	Left axis aspect-1	0.99889
		Left axis aspect-2	0.99925
		Central axis aspect	0.99930
168 h	05125	Left axis aspect-1	0.99923
		Left axis aspect-2	0.99984
		Left axis aspect-3	0.99949
		Central axis aspect	0.99925
336 h	06127	Left axis aspect-1	0.99944
		Left axis aspect-2	0.99932
		Central axis aspect	0.99950

r: Correlation coefficient of calibration curve