

8. 參考資料

- [1] R. J. Lutz, et. al., Drug Metab. Disp., 12, 529 (1984)

9. 特記事項

9.1 予見することができなかっ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ったこと

- (1) 6.6.1 項（試験計画書 2.6.1 項）において、飼育室は「5132 又は 5133 室のいずれか」と設定したが、実際には 5132 及び 5133 室を使用していた。動物使用数が 9 匹であり、一部屋では収容できないため、二部屋を使用した。

動物 9 匹を収容するための措置であり、使用した飼育室はいずれも試験計画書で規定した飼育室であることから、本件は試験の信頼性に影響を与えないと判断した。

- (2) 動物番号 01102 について、採血が試験計画書で設定した時間よりも 2 分早く実施されていた。原因は採血のワークシートへの投与時刻の誤記載（薬物動態システム表示時刻の転記ミス）であり、9 時 46 分と記載するところを誤って 9 時 44 分と記載したため、その後の採血予定時刻を 2 分早く記載し、これに従い採血していた。SOP で許容されている採血時間は、「投与後 10 分未満の時点では±1 分以内とし、±10%時間が 30 分を越える時点の許容範囲では±30 分以内とする」であり、投与後 5 分の採血が SOP からの逸脱となった。

その対応としては、SOP での許容範囲も考慮して、採血時間のズレの影響が懸念される投与後初期時点（投与後 1 時間まで）は実際の採血時点（3 分、28 分、58 分をそれぞれ 0.05、0.47、0.97 時間として）を用いて、動物番号 01102 の血液及び血漿中放射能濃度推移の薬物動態パラメータを再解析した。そして、薬物動態パラメータに採血時間のズレによる大きな変動が認められなかったことから、各測定時点の血液及び血漿中放射能濃度については、動物番号 01102 の 2 分ズレでの測定値を試験計画書で規定した測定時点の結果として、3 例で Mean ± SD を算出し、評価した。

動物番号 01102 については、血液及び血漿中放射能濃度の薬物動態パラメータの再解析値を評価に採用することで、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。

Table 1 Radioactivity concentrations and pharmacokinetic parameters in blood and plasma after single intravenous administration of [¹⁴C]P092 maleate to male monkeys at 1 mg/kg as free base

Time/Parameter	Radioactivity concentration (ng eq./mL)	
	Blood	Plasma
	Mean ± SD	Mean ± SD
5 min	511.2 ± 116.7	131.5 ± 24.0
30 min	171.9 ± 54.4	56.8 ± 11.1
1 h	121.3 ± 32.8	47.6 ± 10.3
2 h	104.9 ± 34.6	46.1 ± 7.8
4 h	87.7 ± 29.6	46.9 ± 9.5
8 h	82.6 ± 25.8	48.2 ± 11.2
24 h	64.8 ± 21.5	46.9 ± 9.3
48 h	65.1 ± 11.1	55.3 ± 9.8
96 h	48.8 ± 11.7	43.7 ± 9.4
168 h	40.0 ± 8.5	33.7 ± 6.8
240 h	28.3 ± 5.9	27.3 ± 3.4
336 h	22.9 ± 6.9	21.2 ± 3.1
C ₀ (ng eq./mL)	622.5 ± 153.2	151.7 ± 23.1
t _{1/2} (h) ^{a)}	186.3 ± 20.2	290.2 ± 137.4
AUC _{0-t} (ng eq.·h/mL)	14405 ± 3379	12024 ± 1910
AUC _{0-inf} (ng eq.·h/mL)	20679 ± 5611	21142 ± 4887
CL _{total} (mL/h/kg)	51 ± 16	49 ± 11
Vd _{ss} (mL/kg)	13702 ± 3078	19108 ± 5168
MRT _{0-inf} (h)	272.1 ± 30.1	413.1 ± 190.2

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

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

Table 2 Cumulative radioactivity excretions in urine and feces after single intravenous administration of [¹⁴C]P092 maleate to male monkeys at 1 mg/kg as free base

Time (h)	Cumulative radioactivity excretion (% of dose)			
	Urine	Feces	Cage washing	Total
0-24	1.7 ± 0.4	0.6 ± 0.7	0.4 ± 0.1	2.6 ± 1.0
-48	4.3 ± 0.6	3.8 ± 1.8	0.8 ± 0.3	8.9 ± 2.3
-72	5.9 ± 0.7	9.8 ± 3.3	1.0 ± 0.3	16.7 ± 3.8
-96	7.7 ± 0.6	15.7 ± 4.9	1.5 ± 0.8	24.9 ± 4.9
-120	9.1 ± 0.6	20.1 ± 7.2	1.9 ± 1.2	31.0 ± 7.0
-168	11.6 ± 0.6	26.7 ± 8.8	2.2 ± 1.2	40.4 ± 8.4
-240	14.3 ± 0.6	36.9 ± 6.6	2.5 ± 1.2	53.7 ± 6.3
-336	17.2 ± 0.7	44.6 ± 6.0	2.8 ± 1.1	64.6 ± 5.4

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

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

Tissue	Radioactivity concentration, ng eq./mL or g(K _p)					
	24 h		168 h		336 h	
Blood	73.9 ± 16.5	(1.65)	35.6 ± 9.6	(0.93)	22.9 ± 6.9	(1.08)
Plasma	44.8 ± 18.3	(1.00)	38.4 ± 15.5	(1.00)	21.2 ± 3.1	(1.00)
Cerebrum	101.2 ± 52.9	(2.26)	147.6 ± 22.8	(3.84)	148.8 ± 59.9	(7.02)
Cerebellum	98.1 ± 37.2	(2.19)	108.9 ± 14.4	(2.84)	80.8 ± 31.7	(3.81)
Medulla oblongata	66.2 ± 20.2	(1.48)	106.8 ± 6.7	(2.78)	163.6 ± 93.9	(7.72)
Cerebrospinal fluid	ND	(NC)	ND	(NC)	ND	(NC)
Spinal cord	32.2 ± 9.5	(0.72)	73.1 ± 6.8	(1.90)	70.8 ± 33.5	(3.34)
Pituitary	4195.4 ± 1019.0	(93.65)	4157.5 ± 683.2	(108.27)	3261.7 ± 529.6	(153.85)
Eyeball	256.5 ± 251.5	(5.73)	308.2 ± 42.9	(8.03)	792.4 ± 167.9	(37.38)
Submaxillary gland	2225.1 ± 856.5	(49.67)	3960.7 ± 1067.7	(103.14)	3967.2 ± 1003.8	(187.13)
Mesenteric lymph nodes	2703.7 ± 829.8	(60.35)	6308.9 ± 1643.7	(164.29)	7248.4 ± 1116.8	(341.91)
Heart	5284.5 ± 1680.6	(117.96)	2499.7 ± 359.7	(65.10)	1692.1 ± 265.4	(79.82)
Lung	15664.4 ± 1199.3	(349.65)	10419.4 ± 1568.3	(271.34)	4958.7 ± 2851.4	(233.90)
Liver	8098.3 ± 1599.7	(180.77)	3910.6 ± 552.0	(101.84)	2661.2 ± 550.1	(125.53)
Adrenal	10985.2 ± 2331.8	(245.21)	7429.8 ± 1018.8	(193.48)	8575.9 ± 1592.2	(404.52)
Kidney	8359.0 ± 1330.9	(186.58)	3962.3 ± 390.6	(103.18)	2617.8 ± 737.4	(123.48)
Spleen	13960.8 ± 1454.7	(311.63)	11204.3 ± 1859.7	(291.78)	7560.8 ± 682.4	(356.64)
Pancreas	5288.7 ± 622.4	(118.05)	4480.1 ± 2711.7	(116.67)	3018.2 ± 945.5	(142.37)
Testis	356.5 ± 198.6	(7.96)	497.2 ± 29.7	(12.95)	741.7 ± 60.3	(34.99)
Skin	264.9 ± 63.9	(5.91)	359.5 ± 38.2	(9.36)	311.9 ± 114.4	(14.71)
Skeletal muscle	1220.9 ± 279.8	(27.25)	472.2 ± 94.7	(12.30)	219.6 ± 85.2	(10.36)
Bone	62.9 ± 10.1	(1.40)	23.9 ± 2.1	(0.62)	18.7 ± 2.5	(0.88)
White adipose tissue	569.0 ± 58.1	(12.70)	465.3 ± 48.4	(12.12)	317.8 ± 79.8	(14.99)
Brown adipose tissue	4737.8 ± 2604.3	(105.75)	2595.0 ± 705.7	(67.58)	1586.1 ± 220.1	(74.82)
Bile	10938.4 ± 8358.7	(244.16)	6720.8 ± 3127.3	(175.02)	3165.8 ± 587.4	(149.33)

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

Values in parentheses are expressed as the ratio of tissue concentration to plasma concentration (K_p).

ND: Not detected

NC: Not calculated

Table 4 Radioactivity distribution in tissues after single intravenous administration of [¹⁴C]P092 maleate to male monkeys at 1 mg/kg as free base

Tissue	Radioactivity distribution (% of dose)		
	24 h	168 h	336 h
Blood ^{a)}	0.46 ± 0.08	0.22 ± 0.06	0.14 ± 0.04
Cerebrum	0.15 ± 0.07	0.24 ± 0.01	0.23 ± 0.05
Cerebellum	0.01 ± 0.01	0.02 ± 0.00	0.01 ± 0.01
Medulla oblongata	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.01
Pituitary	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.01	0.00 ± 0.01
Eyeball	0.05 ± 0.05	0.05 ± 0.01	0.14 ± 0.02
Submaxillary gland	0.12 ± 0.05	0.32 ± 0.16	0.24 ± 0.03
Heart	1.66 ± 0.35	0.79 ± 0.15	0.57 ± 0.05
Lung	7.71 ± 1.82	4.80 ± 1.22	2.26 ± 1.01
Liver	15.66 ± 4.56	6.90 ± 2.10	4.42 ± 0.23
Adrenal	0.16 ± 0.03	0.13 ± 0.01	0.12 ± 0.04
Kidney	2.94 ± 0.28	1.36 ± 0.26	0.94 ± 0.24
Spleen	1.75 ± 0.71	0.85 ± 0.08	0.62 ± 0.15
Pancreas	0.79 ± 0.13	0.72 ± 0.33	0.48 ± 0.19
Testis	0.11 ± 0.02	0.34 ± 0.11	0.24 ± 0.10
Skin ^{a)}	2.58 ± 0.56	3.49 ± 0.35	2.93 ± 0.89
Skeletal muscle ^{a)}	52.00 ± 8.79	20.20 ± 4.09	9.12 ± 3.28
White adipose tissue ^{a)}	4.63 ± 0.73	3.75 ± 0.39	2.52 ± 0.75
Bile	0.52 ± 0.38	0.23 ± 0.07	0.13 ± 0.04
Total	91.31	44.42	25.11

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

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

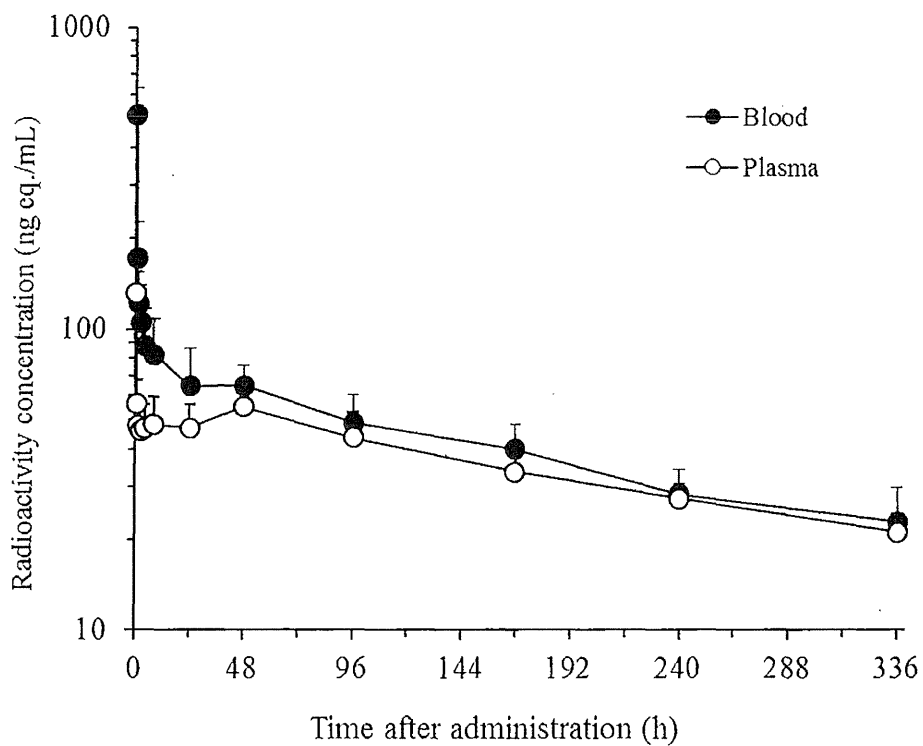


Figure 1 Radioactivity concentrations in blood and plasma after single intravenous administration of [^{14}C]P092 maleate to male monkeys at 1 mg/kg as free base

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

Appendix 1 Radiochemical purity of [¹⁴C]P092 maleate

Date of analysis	Sample	Detection ^{a)}	Retention time (min)	Radiochemical purity (%)	Recovery ^{b)} (%)
Before use (January 21, 2015)	Non-labeled standard solution	UV	13.8	--	--
	[¹⁴ C]P092 maleate	RI	14.0	99.0	95.8
After use (February 24, 2015)	Non-labeled standard solution	UV	14.8	--	--
	[¹⁴ C]P092 maleate	RI	15.1	99.1	103.9

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

b) Radioactivity recovery from HPLC system

--: Not applicable

Appendix 2 Radioactivity concentrations of [¹⁴C]P092 maleate in dosing formulation

Nominal concentration	Date of measurement	Radioactivity concentration			% of nominal concentration
		Individual value (MBq/mL)	Mean ± SD (MBq/mL)	CV (%)	
2 mg/4.288 MBq/mL	Before administration (January 22, 2015)	4.376			
		4.291	4.356 ± 0.058	1.3	101.6
		4.402			
	After administration (January 22, 2015)	4.372			
		4.368	4.361 ± 0.016	0.4	101.7
		4.343			

Appendix 3 Radiochemical purity of [¹⁴C]P092 maleate in dosing formulation

Date of analysis	Sample	Detection ^{a)}	Retention time (min)	Radiochemical purity (%)	Recovery ^{b)} (%)
Before administration (January 22, 2015)	Non-labeled standard solution	UV	13.7	--	--
	Dosing formulation	RI	13.9	99.2	98.7
After administration (January 22, 2015)	Non-labeled standard solution	UV	13.7	--	--
	Dosing formulation	RI	13.8	99.1	98.3

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

b) Radioactivity recovery from HPLC system

--: Not applicable

Appendix 4 Radioactivity concentrations and pharmacokinetic parameters in blood after single intravenous administration of [¹⁴C]P092 maleate to male monkeys at 1 mg/kg as free base

Time/Parameter	Radioactivity concentration (ng eq./mL)			
	Animal No. 01101	Animal No. 01102	Animal No. 01103	Mean ± SD
5 min ^{a)}	445.6	442.1	646.0	511.2 ± 116.7
30 min ^{b)}	122.1	163.6	230.0	171.9 ± 54.4
1 h ^{c)}	88.0	122.4	153.6	121.3 ± 32.8
2 h	69.1	107.5	138.2	104.9 ± 34.6
4 h	54.8	95.8	112.4	87.7 ± 29.6
8 h	55.6	85.0	107.1	82.6 ± 25.8
24 h	44.4	62.9	87.2	64.8 ± 21.5
48 h	53.1	67.1	75.1	65.1 ± 11.1
96 h	35.4	54.9	56.2	48.8 ± 11.7
168 h	30.3	43.7	46.0	40.0 ± 8.5
240 h	21.6	30.4	32.9	28.3 ± 5.9
336 h	15.0	26.5	27.3	22.9 ± 6.9
C ₀ (ng eq./mL)	576.6	497.6	793.4	622.5 ± 153.2
t _{1/2} (h) ^{d)}	166.5	206.8	185.6	186.3 ± 20.2
AUC _{0-t} (ng eq.·h/mL)	10628	15447	17141	14405 ± 3379
AUC _{0-inf} (ng eq.·h/mL)	14231	23353	24453	20679 ± 5611
CL _{total} (mL/h/kg)	70	43	41	51 ± 16
Vd _{ss} (mL/kg)	17077	12978	11051	13702 ± 3078
MRT _{0-inf} (h)	243.0	303.1	270.2	272.1 ± 30.1

a) 3 min in animal No.01102

b) 28 min in animal No.01102

c) 58 min in animal No.01102

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

Animal No. 01101: Half-life, from 168 h to 336 h

Animal No. 01102: Half-life, from 48 h to 336 h

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

Appendix 5 Radioactivity concentrations and pharmacokinetic parameters in plasma after single intravenous administration of [¹⁴C]P092 maleate to male monkeys at 1 mg/kg as free base

Time/Parameter	Radioactivity concentration (ng eq./mL)			
	Animal No. 01101	Animal No. 01102	Animal No. 01103	Mean ± SD
5 min ^{a)}	106.3	154.0	134.3	131.5 ± 24.0
30 min ^{b)}	46.0	68.1	56.3	56.8 ± 11.1
1 h ^{c)}	38.9	58.9	45.0	47.6 ± 10.3
2 h	40.7	55.0	42.6	46.1 ± 7.8
4 h	39.7	57.7	43.3	46.9 ± 9.5
8 h	42.4	61.1	41.0	48.2 ± 11.2
24 h	43.5	57.5	39.8	46.9 ± 9.3
48 h	56.9	64.1	44.8	55.3 ± 9.8
96 h	37.7	54.5	38.8	43.7 ± 9.4
168 h	28.7	41.5	31.0	33.7 ± 6.8
240 h	23.6	30.2	28.2	27.3 ± 3.4
336 h	17.8	21.9	23.9	21.2 ± 3.1
C ₀ (ng eq./mL)	125.6	169.7	159.7	151.7 ± 23.1
t _{1/2} (h) ^{d)}	243.3	182.4	445.0	290.2 ± 137.4
AUC _{0-t} (ng eq.·h/mL)	10695	14213	11163	12024 ± 1910
AUC _{0-inf} (ng eq.·h/mL)	16944	19975	26506	21142 ± 4887
CL _{total} (mL/h/kg)	59	50	38	49 ± 11
Vd _{ss} (mL/kg)	20067	13527	23729	19108 ± 5168
MRT _{0-inf} (h)	340.0	270.2	629.0	413.1 ± 190.2

a) 3 min in animal No.01102

b) 28 min in animal No.01102

c) 58 min in animal No.01102

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

Animal No. 01101: Half-life, from 168 h to 336 h

Animal No. 01102: Half-life, from 48 h to 336 h

Animal No. 01103: Half-life, from 168 h to 336 h

Appendix 6 Cumulative radioactivity excretions in urine and feces after single intravenous administration of [¹⁴C]P092 maleate to male monkeys 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	-168 h	-240 h	-336 h
Urine	01101	2.1	4.9	6.7	8.3	9.8	12.2	14.7	17.4
	01102	1.3	4.3	5.5	7.7	8.8	11.6	14.6	17.8
	01103	1.6	3.7	5.5	7.1	8.6	11.0	13.7	16.4
	Mean	1.7	4.3	5.9	7.7	9.1	11.6	14.3	17.2
	SD	0.4	0.6	0.7	0.6	0.6	0.6	0.6	0.7
Feces	01101	1.3	5.9	13.2	20.9	27.6	35.7	44.3	51.3
	01102	0.0	2.8	6.7	11.2	13.3	18.1	31.6	39.6
	01103	0.4	2.8	9.4	14.9	19.3	26.2	34.8	43.0
	Mean	0.6	3.8	9.8	15.7	20.1	26.7	36.9	44.6
	SD	0.7	1.8	3.3	4.9	7.2	8.8	6.6	6.0
Cage washing	01101	0.4	0.7	1.0	1.2	1.4	1.7	2.0	2.2
	01102	0.5	1.1	1.3	2.4	3.3	3.5	3.8	4.1
	01103	0.3	0.6	0.7	0.9	1.0	1.3	1.6	2.1
	Mean	0.4	0.8	1.0	1.5	1.9	2.2	2.5	2.8
	SD	0.1	0.3	0.3	0.8	1.2	1.2	1.2	1.1
Total	01101	3.8	11.5	20.9	30.4	38.8	49.6	61.0	70.9
	01102	1.8	8.2	13.5	21.3	25.4	33.2	50.0	61.5
	01103	2.3	7.1	15.6	22.9	28.9	38.5	50.1	61.5
	Mean	2.6	8.9	16.7	24.9	31.0	40.4	53.7	64.6
	SD	1.0	2.3	3.8	4.9	7.0	8.4	6.3	5.4

Appendix 7 Radioactivity concentrations in tissues 24 h after single intravenous administration of [¹⁴C]P092 maleate to male monkeys at 1 mg/kg as free base

Tissue	Radioactivity concentration (ng eq./mL or g)			Mean ± SD
	Animal No. 02106	Animal No. 02107	Animal No. 02108	
Blood	87.5	78.6	55.5	73.9 ± 16.5
Plasma	63.8	43.2	27.4	44.8 ± 18.3
Cerebrum	79.4	161.6	62.7	101.2 ± 52.9
Cerebellum	86.4	139.8	68.2	98.1 ± 37.2
Medulla oblongata	57.7	89.2	51.6	66.2 ± 20.2
Cerebrospinal fluid	ND	ND	ND	ND
Spinal cord	33.6	40.9	22.1	32.2 ± 9.5
Pituitary	3894.9	5330.9	3360.4	4195.4 ± 1019.0
Eyeball	179.3	537.6	52.6	256.5 ± 251.5
Submaxillary gland	2308.3	3037.0	1330.1	2225.1 ± 856.5
Mesenteric lymph nodes	3290.6	3066.3	1754.3	2703.7 ± 829.8
Heart	3881.2	7146.9	4825.4	5284.5 ± 1680.6
Lung	14297.6	16154.7	16540.8	15664.4 ± 1199.3
Liver	7519.6	6868.5	9906.8	8098.3 ± 1599.7
Adrenal	9130.1	13602.8	10222.8	10985.2 ± 2331.8
Kidney	7679.9	9892.5	7504.6	8359.0 ± 1330.9
Spleen	14861.5	14738.4	12282.6	13960.8 ± 1454.7
Pancreas	5551.7	5736.4	4578.0	5288.7 ± 622.4
Testis	277.5	582.4	209.5	356.5 ± 198.6
Skin	234.8	338.2	221.6	264.9 ± 63.9
Skeletal muscle	1386.9	1377.9	897.8	1220.9 ± 279.8
Bone	59.4	74.3	55.0	62.9 ± 10.1
White adipose tissue	585.4	504.5	617.1	569.0 ± 58.1
Brown adipose tissue	7167.4	5057.7	1988.4	4737.8 ± 2604.3
Bile	20126.0	8905.9	3783.4	10938.4 ± 8358.7

ND: Not detected

Appendix 8 Radioactivity concentrations in tissues 168 h after single intravenous administration of [¹⁴C]P092 maleate to male monkeys at 1 mg/kg as free base

Tissue	Radioactivity concentration (ng eq./mL or g)			Mean ± SD
	Animal No. 03111	Animal No. 03112	Animal No. 03113	
Blood	30.1	30.1	46.7	35.6 ± 9.6
Plasma	31.1	27.8	56.2	38.4 ± 15.5
Cerebrum	132.9	136.1	173.9	147.6 ± 22.8
Cerebellum	125.2	103.4	98.0	108.9 ± 14.4
Medulla oblongata	112.9	99.7	107.8	106.8 ± 6.7
Cerebrospinal fluid	ND	ND	ND	ND
Spinal cord	70.3	68.1	80.8	73.1 ± 6.8
Pituitary	4214.9	3447.4	4810.1	4157.5 ± 683.2
Eyeball	357.8	284.1	282.8	308.2 ± 42.9
Submaxillary gland	5035.7	2900.5	3946.0	3960.7 ± 1067.7
Mesenteric lymph nodes	8154.6	5769.2	5002.8	6308.9 ± 1643.7
Heart	2304.4	2279.8	2914.8	2499.7 ± 359.7
Lung	10105.3	9032.0	12121.0	10419.4 ± 1568.3
Liver	4547.5	3571.5	3612.8	3910.6 ± 552.0
Adrenal	7403.9	8461.4	6424.2	7429.8 ± 1018.8
Kidney	4319.2	3545.1	4022.7	3962.3 ± 390.6
Spleen	9813.7	10482.4	13316.7	11204.3 ± 1859.7
Pancreas	7559.5	3431.2	2449.5	4480.1 ± 2711.7
Testis	518.6	509.7	463.3	497.2 ± 29.7
Skin	315.5	378.7	384.3	359.5 ± 38.2
Skeletal muscle	397.3	578.6	440.6	472.2 ± 94.7
Bone	23.2	26.2	22.2	23.9 ± 2.1
White adipose tissue	505.2	411.5	479.3	465.3 ± 48.4
Brown adipose tissue	1943.8	2496.4	3344.8	2595.0 ± 705.7
Bile	3202.7	9185.2	7774.5	6720.8 ± 3127.3

ND: Not detected

Appendix 9 Radioactivity concentrations in tissues 336 h after single intravenous administration of [¹⁴C]P092 maleate to male monkeys at 1 mg/kg as free base

Tissue	Radioactivity concentration (ng eq./mL or g)			Mean ± SD
	Animal No. 01101	Animal No. 01102	Animal No. 01103	
Blood	15.0	26.5	27.3	22.9 ± 6.9
Plasma	17.8	21.9	23.9	21.2 ± 3.1
Cerebrum	95.4	137.5	213.6	148.8 ± 59.9
Cerebellum	57.5	68.0	116.9	80.8 ± 31.7
Medulla oblongata	73.8	155.8	261.1	163.6 ± 93.9
Cerebrospinal fluid	ND	ND	ND	ND
Spinal cord	37.6	70.3	104.5	70.8 ± 33.5
Pituitary	2663.3	3451.8	3670.0	3261.7 ± 529.6
Eyeball	745.9	652.7	978.7	792.4 ± 167.9
Submaxillary gland	3098.3	3737.2	5066.0	3967.2 ± 1003.8
Mesenteric lymph nodes	6213.7	7099.2	8432.3	7248.4 ± 1116.8
Heart	1399.3	1916.7	1760.3	1692.1 ± 265.4
Lung	8187.5	3902.6	2786.1	4958.7 ± 2851.4
Liver	2049.2	2819.9	3114.5	2661.2 ± 550.1
Adrenal	7458.2	7870.6	10398.9	8575.9 ± 1592.2
Kidney	2489.8	1952.8	3410.8	2617.8 ± 737.4
Spleen	8080.3	7814.2	6787.9	7560.8 ± 682.4
Pancreas	2089.4	2985.6	3979.6	3018.2 ± 945.5
Testis	700.0	714.3	810.9	741.7 ± 60.3
Skin	250.0	241.9	443.9	311.9 ± 114.4
Skeletal muscle	127.3	236.2	295.2	219.6 ± 85.2
Bone	20.4	15.9	19.9	18.7 ± 2.5
White adipose tissue	254.6	407.5	291.3	317.8 ± 79.8
Brown adipose tissue	1606.5	1356.5	1795.3	1586.1 ± 220.1
Bile	3442.2	2491.1	3564.0	3165.8 ± 587.4

ND: Not detected

Appendix 10 Radioactivity distribution in tissues 24 h after single intravenous administration of [¹⁴C]P092 maleate to male monkeys at 1 mg/kg as free base

Tissue	Radioactivity distribution (% of dose)			
	Animal No. 02106	Animal No. 02107	Animal No. 02108	Mean ± SD
Blood ^{a)}	0.52	0.48	0.37	0.46 ± 0.08
Cerebrum	0.12	0.23	0.11	0.15 ± 0.07
Cerebellum	0.01	0.02	0.01	0.01 ± 0.01
Medulla oblongata	0.00	0.00	0.00	0.00 ± 0.00
Pituitary	0.01	0.01	0.01	0.01 ± 0.00
Eyeball	0.03	0.11	0.01	0.05 ± 0.05
Submaxillary gland	0.10	0.17	0.08	0.12 ± 0.05
Heart	1.32	2.01	1.64	1.66 ± 0.35
Lung	6.95	6.39	9.79	7.71 ± 1.82
Liver	15.10	11.40	20.47	15.66 ± 4.56
Adrenal	0.20	0.14	0.15	0.16 ± 0.03
Kidney	2.64	3.19	2.99	2.94 ± 0.28
Spleen	2.57	1.31	1.36	1.75 ± 0.71
Pancreas	0.82	0.90	0.65	0.79 ± 0.13
Testis	0.13	0.10	0.09	0.11 ± 0.02
Skin ^{a)}	2.17	3.21	2.35	2.58 ± 0.56
Skeletal muscle ^{a)}	56.49	57.65	41.87	52.00 ± 8.79
White adipose tissue ^{a)}	4.49	3.98	5.42	4.63 ± 0.73
Bile	0.94	0.41	0.21	0.52 ± 0.38

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

Appendix 11 Radioactivity distribution in tissues 168 h after single intravenous administration of [¹⁴C]P092 maleate to male monkeys at 1 mg/kg as free base

Tissue	Radioactivity distribution (% of dose)			Mean ± SD
	Animal No. 03111	Animal No. 03112	Animal No. 03113	
Blood ^{a)}	0.19	0.19	0.29	0.22 ± 0.06
Cerebrum	0.23	0.25	0.23	0.24 ± 0.01
Cerebellum	0.02	0.02	0.02	0.02 ± 0.00
Medulla oblongata	0.00	0.00	0.00	0.00 ± 0.00
Pituitary	0.00	0.01	0.01	0.01 ± 0.01
Eyeball	0.06	0.05	0.05	0.05 ± 0.01
Submaxillary gland	0.51	0.21	0.25	0.32 ± 0.16
Heart	0.72	0.68	0.96	0.79 ± 0.15
Lung	5.75	3.42	5.22	4.80 ± 1.22
Liver	9.30	5.98	5.42	6.90 ± 2.10
Adrenal	0.14	0.13	0.13	0.13 ± 0.01
Kidney	1.66	1.18	1.25	1.36 ± 0.26
Spleen	0.76	0.88	0.92	0.85 ± 0.08
Pancreas	1.10	0.54	0.51	0.72 ± 0.33
Testis	0.30	0.46	0.26	0.34 ± 0.11
Skin ^{a)}	3.09	3.69	3.69	3.49 ± 0.35
Skeletal muscle ^{a)}	17.14	24.84	18.61	20.20 ± 4.09
White adipose tissue ^{a)}	4.11	3.33	3.81	3.75 ± 0.39
Bile	0.20	0.31	0.19	0.23 ± 0.07

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

Appendix 12 Radioactivity distribution in tissues 336 h after single intravenous administration of [¹⁴C]P092 maleate to male monkeys at 1 mg/kg as free base

Tissue	Radioactivity distribution (% of dose)			
	Animal No. 01101	Animal No. 01102	Animal No. 01103	Mean ± SD
Blood ^{a)}	0.09	0.17	0.16	0.14 ± 0.04
Cerebrum	0.17	0.25	0.27	0.23 ± 0.05
Cerebellum	0.01	0.01	0.02	0.01 ± 0.01
Medulla oblongata	0.00	0.00	0.01	0.00 ± 0.01
Pituitary	0.00	0.00	0.01	0.00 ± 0.01
Eyeball	0.14	0.13	0.16	0.14 ± 0.02
Submaxillary gland	0.24	0.22	0.27	0.24 ± 0.03
Heart	0.56	0.62	0.53	0.57 ± 0.05
Lung	3.28	2.24	1.27	2.26 ± 1.01
Liver	4.20	4.65	4.40	4.42 ± 0.23
Adrenal	0.16	0.08	0.12	0.12 ± 0.04
Kidney	1.08	0.66	1.08	0.94 ± 0.24
Spleen	0.45	0.74	0.66	0.62 ± 0.15
Pancreas	0.26	0.56	0.61	0.48 ± 0.19
Testis	0.29	0.13	0.30	0.24 ± 0.10
Skin ^{a)}	2.41	2.42	3.96	2.93 ± 0.89
Skeletal muscle ^{a)}	5.40	10.39	11.58	9.12 ± 3.28
White adipose tissue ^{a)}	2.03	3.38	2.15	2.52 ± 0.75
Bile	0.15	0.08	0.15	0.13 ± 0.04

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

信 頼 性 保 証 証 明 書

試験委託者 : 国立大学法人岐阜大学
 表 題 : [¹⁴C]P092・マレイン酸塩をカニクイザルに単回静脈内投与したとき
 の放射能の血中濃度, 排泄及び分布
 試験番号 : B130899

本試験は下記の基準に従って実施され, 本最終報告書は, 試験の方法, 結果が正確に記載されていることを保証する. 調査の内容, 調査日および報告日を以下に示す.

申請資料の信頼性の基準

医薬品, 医療機器等の品質, 有効性及び安全性の確保等に関する法律施行規則 第43条

調 査 内 容	調 査 日	報 告 日	
		試験責任者	運営管理者
試験計画書			
試験計画書 (再調査)	2015年01月19日 2015年01月19日	2015年01月19日 2015年01月19日	2015年01月19日 2015年01月19日
試験計画書変更書 (1)	2015年01月21日	2015年01月21日	2015年01月21日
試験資料・最終報告書			
試験資料・最終報告書草案 (再調査)	2015年03月06日 ~2015年03月09日 2015年03月12日	2015年03月09日 2015年03月12日	2015年03月09日 2015年03月12日
試験資料・最終報告書	2015年03月18日	2015年03月18日	2015年03月18日

2015年 3 月 18 日
 信頼性保証部門責任者

東川 国男

東川 国男
 株式会社 L S I メディエンス
 鹿島研究所

[¹⁴C]P092・マレイン酸塩の 薬物動態試験進捗報告

2015年2月17日

株式会社LSIメディエンス
分析代謝研究部