

WT : 本品の秤量値(g)

a : 標準液の希釈倍率 (100)

1000000 : ppm への換算係数

[試験条件]

検出器 : 水素炎イオン化検出器

カラム : Agilent 社製キャピラリーカラム DB-WAX(0.53 mm i.d.×30m、1.00 μm) 又は、これと同等の性能を有するカラム

カラム温度 : 60℃で開始し、6 分間この温度を維持した後、レート 10℃/min で180℃まで上昇させる。

気化室温度 : 200℃

検出器温度 : 220℃

キャリアーガス : ヘリウム

流量 : 約 40 mL/min

スプリット比 : 1 : 10

⑦IPE

IPE 約 0.1 g を精密に量り、ジメチルホルムアミドを加えて溶かし、正確に 10 mL とする。この液 1 mL を正確に量り、ジメチルホルムアミドを加えて正確に 100 mL とし、標準溶液とする。

試料溶液及び標準溶液各 1 μL につき、次の条件でガスクロマトグラフィー法により試験を行う。各々の IPE のピーク面積を求め、次式により、溶媒量を求めるとき、IPE の量は、5000 ppm 以下である。

$$\text{残留溶媒の量 (ppm)} = \text{基準物質の量 (g)} \times \frac{A_t}{A_s} \times \frac{1}{WT} \times \frac{1}{a} \times 1000000$$

WT : 本品の秤量値(g)

a : 標準液の希釈倍率 (100)

1000000 : ppm への換算係数

[試験条件]

検出器：水素炎イオン化検出器

カラム：Agilent 社製キャピラリーカラム DB-WAX(0.53 mm i.d.×30m、1.00 μm) 又は、これと同等の性能を有するカラム

カラム温度：60℃で開始し、6 分間この温度を維持した後、レート 10℃/min で 180℃まで上昇させる。

気化室温度：200℃

検出器温度：220℃

キャリアーガス：ヘリウム

流量：約 40 mL/min

スプリット比：1：10

(7) エンドトキシン

本品 0.025 g をとり、エンドトキシン試験用水約 8 mL を加え、70℃温浴槽で加温して溶かし、エンドトキシン試験用水で正確に 10 mL とする。この液 1mL をとり、エンドトキシン試験用水で全量 10 mL としたものを試料溶液とし、ライセート試薬を用い、ゲル化法によって試験を行う。(エンドトキシン 0.5 EU/mg 以下)。

5. 水分

本品約 0.1 g を精密に量り、水分測定法（カールフィッシャー法）により試験を行う。(10 %以下)

6. 強熱残分

0.1 %以下 (1.0g)。

7. 定量法

本品を乾燥し、その約 0.25 g を精密に量り、0.1 mol/L 過塩素酸 20 mL を正確に加えて溶かし、酢酸 (100) 50 mL を加え、過量の過塩素酸を 0.1 mol/酢酸ナトリウム液で滴定する (電位差滴定法)。同様の方法で空試験を行う。

0.1 mol/L 過塩素酸 1 mL=36.742 mg $C_{31}H_{42}N_4O_2 \cdot 2C_4H_4O_4$

8. 微生物試験

(1) 細菌数

微生物限度試験法で試験を行う。ソイビーン・カゼイン・ダイジェストカンテン培地を用い、35～40℃で3日間培養する。(50個以下/g)

(2) 真菌数

微生物限度試験法で試験を行う。クロラムフェニコール添加サブロー・ブドウ糖カンテン培地を用い、20～25℃で5日間培養する。(10個以下/g)

(3) 大腸菌

微生物限度試験法により試験を行う。(陰性)

表ロ-1 P092 マレイン酸塩の暫定規格

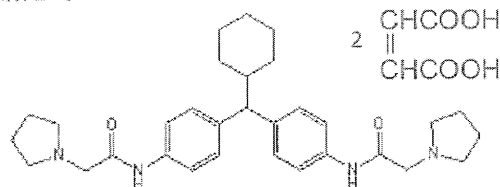
試験項目		規格案
性状	外観	白色から微黄色の結晶性の粉末
	溶解性	メタノールにやや溶けやすい。エタノール(99.5)及び水に溶けにくい。
確認試験	IR	標準品のスペクトルと同一波数のところに同様の強度の吸収を認める
	マレイン酸定性(TLC)	試料溶液から得られたスポットのうち一つは標準溶液のスポットとRf値及び濃さが同等
pH		3.5～5.0
純度試験	溶状	無色澄明
	塩化物	0.01%以下
	重金属	20ppm以下
	砒素	2ppm以下
	類縁物質(HPLC)	1%以下(個々の不純物 0.15%以下)
	残留溶媒	・エタノール 5000ppm以下 ・THF 720ppm以下 ・トルエン 890ppm以下 ・ジクロロメタン 600ppm以下 ・CPME 5000ppm以下 ・酢酸エチル 5000ppm以下 ・IPE 5000ppm以下
	エンドトキシン	0.5EU/mg以下
水分		10%以下
強熱残分		0.1%以下
定量(非水滴定)		98～102%
微生物試験		細菌 50ヶ/g 以下 真菌 10ヶ/g 以下 大腸菌群 陰性

4. (ハ) 安定性試験に関する資料 (東京化成工業株式会社)

P092マレイン酸塩原薬

製造業者名：東京化成工業株式会社

構造式：C₃₁H₄₂N₄O₂・2C₄H₄O₄



分子量：734.85

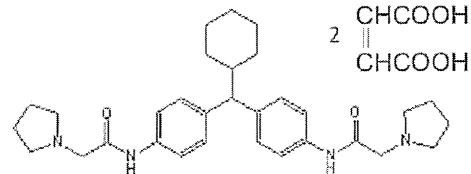
ロット番号及び製造年月日

ロット番号	製造年月日
S25PF	2013年12月17日

P092マレイン酸塩原薬標準品

製造業者名：東京化成工業株式会社

構造式：C₃₁H₄₂N₄O₂・2C₄H₄O₄



分子量：734.85

ロット番号及び製造年月日

ロット番号	製造年月日
Z4327-ST01	2013年11月25日

標準品の保存条件：冷凍 (-30℃を目安とする)

冷蔵で保存。

使用機器

試験計画書及び試験計画変更書の記載以外に、以下の機器を追加使用した。

機器名	型式	機体番号	製造業者
熱風循環式低温恒温器そよかぜ	SSF-1136	60450268	(株)いすゞ製作所
温湿度記録計	ST-200	HD01-000250	(株)セコニック

使用試薬

使用試薬及び使用予定の試薬は、試験計画書及び試験計画変更書に記載の通りであるが、一部の試薬で製造元の変更があった。

試薬名	計画書等に記載の製造元	実際に使用した製造元	使用した試験項目
アンモニア水(28)	キシダ化学(株)	関東化学(株)	純度試験3 (重金属)

P092 マレイン酸原薬の長期安定性試験における試験項目及び結果を以下に示した。

表ロ-2 P092 マレイン酸塩原薬の長期安定性試験における規格
および試験項目

試験項目	試験法	規格
外観	日局通則	白色の粉末
溶解性	日局通則	メタノールに溶けやすく、水、エタノールにやや溶けにくい
確認試験1 (赤外吸収スペクトル)	日局一般試験法	KBr錠剤法で、標準品のスペクトルと同一波数に同様の強度の吸収
確認試験2 (薄層クロマトグラフィー)	日局一般試験法	試料溶液から得られたスポットは標準溶液のスポットと Rf 値及び濃さが同等
確認試験3 (核磁気共鳴スペクトル)	日局一般試験法	標準品のスペクトルと同等のスペクトル
pH	日局一般試験法	3.5～5.0
純度試験1(溶状)	社内試験法	熱水に対する 5%溶液は無色で微濁あり
純度試験2(塩化物)	日局一般試験法	0.01%以下
純度試験3(重金属)	日局一般試験法	20ppm 以下
純度試験4(類縁物質)	社内試験法	1%以下
水分	日局一般試験法	10%以下 (容量滴定法、直接法)
強熱残分	日局一般試験法	0.1%(1.0)g 以下
定量	社内試験法	99%以上
非水滴定	社内試験法	99%以上
粉末X線回折	社内試験法	標準品のスペクトルと同等のスペクトル

表ロー3 P092 マレイン酸原薬の長期安定性試験成績
(3ヶ月、6ヶ月及び9ヶ月)

試験項目／保存期間	保存開始時 (0箇月)	1,3,6,9箇 月	12箇月	18箇月	24箇月	36箇月
外観	○	○	○	○	○	○
溶解性 (水、メタノール、 エタノールに対する)	○	×	×	×	×	×
確認試験1	○	×	○	×	○	○

(赤外吸収スペクトル)						
確認試験2 (薄層クロマトグラフィー)	○	×	×	×	×	×
確認試験3 (核磁気共鳴スペクトル)	○	×	○	×	○	○
pH	○	○	○	○	○	○
純度試験1(溶状)	○	○	○	○	○	○
純度試験2(塩化物)	○	×	×	×	×	×
純度試験3(重金属)	○	×	×	×	×	×
純度試験4(類縁物質)	○	○	○	○	○	○
水分	○	○	○	○	○	○
強熱残分	○	×	×	×	×	×
定量	○	○	○	○	○	○
非水滴定	○	×	○	×	○	○
粉末X線回折	○	×	○	×	○	○

注) ○：実施する． ×：実施しない

長期安定性試験(3ヶ月)

試料取り出し日：2014年3月20日

試験項目	試験法	規格	試験結果	備考
外観	日局通則	白色の粉末	適合	
pH	日局一般試験方法	3.5～5.0	4.0	
溶状	社内試験方法	無色で微濁	不適合 ^(注1)	
類縁物質(検体)	社内試験方法	1%以下	適合 (0.5%)	3回測定の平均値
類縁物質(標準品)	社内試験方法	適合	適合	3回測定
類縁物質(システム適合性)	社内試験方法	適合	適合	
水分	日局一般試験方法	10%以下(容量滴定法、直接法)	適合(6.1%)	3回測定の平均値
定量法(電位差滴定)	社内試験方法	99%以上	適合(100.7%)	3回測定の平均値
融点	社内試験方法	測定すること	132～154℃(分解) ^(注2)	
NMR測定	社内試験方法	標準品と同等のスペクトルを示す	適合	
XRD測定	社内試験方法	標準品と同等のスペクトルを示す	適合	

(注1)溶状：わずかに着色したため不適合と判定

(注2)融点：日本薬局方では測定出来ないため東京化成工業(金属ブロック式)にて測定。

長期安定性試験(6ヶ月)

試料取り出し日：2014年6月20日

試験項目	試験法	規格	試験結果	備考
外観	日局通則	白色の粉末	適合	
pH	日局一般試験方法	3.5~5.0	4.0	
溶状	社内試験方法	無色で微濁	不適合 ^(注1)	
類縁物質(検体)	社内試験方法	1%以下	適合 (0.4%)	3回測定の平均値
類縁物質(標準品)	社内試験方法	適合	適合	3回測定
類縁物質(システム適合性)	社内試験方法	適合	適合	
水分	日局一般試験方法	10%以下 (容量滴定法、直接法)	適合(7.7%)	3回測定の平均値
定量法 (電位差滴定)	社内試験方法	99%以上	適合(102.1%)	3回測定の平均値
融点	社内試験方法	測定すること	77~156℃(分解) ^(注2)	
NMR 測定	社内試験方法	標準品と同等のスペクトルを示す	不適合 ^(注3)	
XRD 測定	社内試験方法	標準品と同等のスペクトルを示す	不適合 ^(注4)	

(注1)溶状：わずかに着色したため不適合と判定

(注2)融点：日本薬局方では測定出来ないため東京化成工業(金属ブロック式)にて測定。
試料投入温度で差が出るため70℃から始めたデータを記載。

(注3)NMR：標準品と比較して1.02ppm付近に微小ピークが認められるため不適合だが化学構造には変化はない。

(注4)XRD：標準品と比較して結晶構造に微小な変化が認められるため不適合としたがNMRの結果から化学構造に変化はない。

長期安定性試験(9ヶ月)

試料取り出し日：2014年9月22日

試験項目	試験法	規格	試験結果	備考
外観	日局通則	白色の粉末	適合 ^(注1)	
pH	日局一般試験方法	3.5~5.0	4.1	
溶状	社内試験方法	無色で微濁	不適合	
類縁物質(検体)	社内試験方法	1%以下	適合 (0.5%)	3回測定の平均値
類縁物質(標準品)	社内試験方法	適合	適合	3回測定
類縁物質(システム適合性)	社内試験方法	適合	適合	
水分	日局一般試験方法	10%以下 (容量滴定法、直接法)	適合(5.4%)	3回測定の平均値
定量法 (電位差滴定)	社内試験方法	99%以上	適合(99.9%)	3回測定の平均値
融点	社内試験方法	測定すること	69~152℃(分解) ^(注2)	
NMR 測定	社内試験方法	標準品と同等のスペクトルを示す	不適合 ^(注3)	
XRD 測定	社内試験方法	標準品と同等のスペクトルを示す	不適合 ^(注4)	

(注1)溶状：わずかに着色したため不適合と判断。

(注2)融点：日本薬局方では測定出来ないため東京化成工業(金属ブロック式)にて測定。

(注3)NMR：標準品と比較して1.02ppm付近に微小ピークが認められるため不適合だが化学構造には変化はない。

(注4)XRD：標準品と比較して結晶構造に微小な変化が認められるため不適合としたがNMRの結果から化学構造に変化はない。

P092 マレイン酸塩原薬の褐色ガラス瓶包装で、温度: $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、湿度: $60\% \text{RH} \pm 5\% \text{RH}$ の保存条件における 3 年間の安定性を確認中である。

5. (二) 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料 (株式会社 LSI メディエンス)

5.1 ラットにおける 4 週間間歇静脈内投与毒性試験

(non-GLP:試験番号 140965)

【実験方法および結果】

P092 マレイン酸塩をラット (CrI: 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、尾静脈投与) し、現れる毒性変化を確認した。投与速度は 1 mL/kg/分とし、投与液量は 20 mL/kg とした。被験物質には溶血性及び血管刺激性があることから、投与液濃度は、反復静脈内投与が可能と推察された 0.5 mg/mL を最高濃度とした (用量としては 10 mg/kg)。対照群 (0 mg/kg) には媒体 (生理食塩液) のみを投与した。

投与開始後、一般状態観察、体重測定 (表二-1)、摂餌量測定 (表二-2)、及び尿検査を行うとともに、第 4 回投与 1 週間後に解剖して、血液学的検査、血液生化学的検査 (表二-3)、器官重量測定及び病理学的検査を行った。また、サテライト群 (雌雄各 3 匹/群) を設け、初回投与時の投与後 5 分、1、2、4、8 及び 24 時間、第 2 回投与前 (初回投与後 7 日)、及び最終回投与の投与前、投与後 5 分、1、2、4、8 及び 24 時間に採血を行って、P092 の血液中濃度を測定した。

その結果、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。また、投与部位である尾の暗赤色化が、10 mg/kg 群の雄 1 例で、第 3 回投与後 (第 15 日)、雌 2 例) で第 2 回投与後 (第 8 日) あるいは第 3 回投与後 (第 15 日) にそれぞれ認められたが、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。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及び摂餌量の有意な差は認められなかった。また、尿検査、血液学的検査及び血液生化学検査いずれも被験物質投与に起因する変化は認められなかった。器官重量及び病理解剖学的検査いずれも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。

病理組織学的検査を表二-4 に示した。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 群で認められたが、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。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。

一方、サテライト群（雌雄各 3 匹/群）を用いた初回投与時の血液中濃度測定では、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（表二-5）。

以上のことより、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、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。

表二-1 P092 マレイン酸塩 4 週間間歇静脈投与後のラットにおける体重推移

Bodyweight (g)

Sex: Male		Day(s) Relative to Start Date				
		1	8	15	22	28
0 mg/kg	Mean	199.72 I ¹	258.82 I ¹	311.07 I ¹	360.65 I ¹	383.75 I 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	20.66	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

Bodyweight (g)

Sex: Female		Day(s) Relative to Start Date				
		1	8	15	22	28
0 mg/kg	Mean	160.08 I ¹	180.27 I ¹	200.13 I ¹	218.08 I ¹	224.40 I 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

表二-2 P092 マレイン酸塩 4 週間間歇静脈投与後のラットにおける摂餌量推移

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	28.50 ¹⁾	30.69 ¹⁾	30.93 ¹⁾	30.26 ^{R2)}
	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

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

表二-3 P092 マレイン酸塩 4 週間間歇静脈投与後のラットにおける血液生化学的検査

Day(s) Relative to Start Date

Sex: Male		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	77.3 ¹⁾	23.7 ¹⁾	172.7 ¹⁾	0.8 ¹⁾	524.3 ¹⁾	239.8 ¹⁾	0.07 ¹⁾	10.52 ¹⁾	0.22 ¹⁾	105.3 ¹⁾	74.2 ¹⁾	107.2 ¹⁾
	SD	13.5	4.5	72.9	0.4	135.4	48.6	0.05	1.06	0.04	7.4	15.3	16.8
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
0.5 mg/kg	Mean	74.5	22.7	145.2	0.5	622.7	273.5	0.00 d ²⁾	10.97	0.20	115.6	66.2	103.0
	SD	5.6	1.9	16.6	0.5	151.2	90.8	0.00	0.73	0.00	16.4	6.1	8.5
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
1 mg/kg	Mean	78.8	24.5	181.0	0.8	674.5	258.5	0.00 d ²⁾	10.23	0.20	120.7	66.2	105.0
	SD	5.8	3.7	41.3	0.4	121.3	57.3	0.00	1.29	0.00	14.2	12.3	17.2
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
10 mg/kg	Mean	74.2	19.0	198.6	0.7	516.2	278.0	0.02 d ²⁾	10.15	0.20	124.0 d ³⁾	71.2	110.3
	SD	6.0	2.0	56.7	0.5	89.2	43.1	0.04	1.10	0.00	9.4	8.5	8.6
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

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	0.37 ¹⁾	10.12 ¹⁾	8.30 ¹⁾	148.2 ¹⁾	4.17 ¹⁾	105.5 ¹⁾
	SD	0.13	0.64	0.46	1.5	0.24	2.3
	N	6	6	6	6	6	6
0.5 mg/kg	Mean	0.29	9.95	8.70	147.2	4.22	105.3
	SD	0.07	0.45	0.55	1.3	0.26	1.6
	N	6	6	6	6	6	6
1 mg/kg	Mean	0.31	10.03	8.37	147.8	4.25	106.5
	SD	0.06	0.23	0.25	0.4	0.34	1.2
	N	6	6	6	6	6	6
10 mg/kg	Mean	0.27	10.08	8.57	148.3	4.55	105.8
	SD	0.05	0.26	0.77	0.8	0.22	1.7
	N	6	6	6	6	6	6

Day(s) Relative to Start Date

Sex: Male		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	27.2 ¹⁾	6.28 ¹⁾	1.088 ¹⁾	52.05 ¹⁾	19.35 ¹⁾	9.25 ¹⁾	13.38 ¹⁾	5.97 ¹⁾	3.27 ¹⁾	1.22 ¹⁾	0.58 ¹⁾	0.84 ¹⁾
	SD	7.3	0.21	0.070	1.61	3.05	1.37	1.67	2.17	0.10	0.22	0.08	0.11
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
0.5 mg/kg	Mean	38.7	6.22	1.138	53.13	19.83	8.92	13.35	4.77	3.30	1.23	0.55	0.85
	SD	15.5	0.18	0.065	2.12	2.82	1.29	1.40	1.26	0.19	0.18	0.08	0.09
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
1 mg/kg	Mean	41.2	6.32	1.160	53.58	17.82	9.05	14.62	4.93	3.39	1.13	0.57	0.92
	SD	22.3	0.18	0.111	2.46	2.50	0.58	0.66	0.98	0.22	0.16	0.03	0.04
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
10 mg/kg	Mean	38.5	6.43	1.153	53.40	19.00	8.97	14.45	4.18	3.43	1.23	0.58	0.93
	SD	13.0	0.16	0.146	3.16	2.69	0.88	0.54	0.73	0.13	0.20	0.07	0.06
	N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

表二-4 P092 マレイン酸塩 4週間間歇静脈投与後のラットにおける病理組織学的検査

Removal Reason: Scheduled sacrifice	Male				Female			
	0 mg/kg	0.5 mg/kg	1 mg/kg	10 mg/kg	0 mg/kg	0.5 mg/kg	1 mg/kg	10 mg/kg
Number of Animals:	6	6	6	6	6	6	6	6
Tongue								
Examined	6	0	0	6	6	0	0	6
No Visible Lesions	6	.	.	6	6	.	.	6
Esophagus								
Examined	6	0	0	6	6	0	0	6
No Visible Lesions	6	.	.	6	6	.	.	6
Stomach								
Examined	6	0	0	6	6	0	0	6
No Visible Lesions	6	.	.	6	6	.	.	6
Duodenum								
Examined	6	0	0	6	6	0	0	6
No Visible Lesions	6	.	.	6	6	.	.	6
Jejunum								
Examined	6	0	0	6	6	0	0	6
No Visible Lesions	6	.	.	6	6	.	.	6
Ileum								
Examined	6	0	0	6	6	0	0	6
No Visible Lesions	6	.	.	6	6	.	.	6
Cecum								
Examined	6	0	0	6	6	0	0	6
No Visible Lesions	6	.	.	6	6	.	.	6
Colon								
Examined	6	0	0	6	6	0	0	6
No Visible Lesions	6	.	.	6	6	.	.	6
Rectum								
Examined	6	0	0	6	6	0	0	6
No Visible Lesions	6	.	.	6	6	.	.	6
Liver								
Examined	6	6	6	6	6	6	6	6
No Visible Lesions	5	6	6	2	6	6	6	0
Cell infiltration; inflammatory, focal	1	0	0	0	0	0	0	0
.... minimal	1	0	0	0	0	0	0	0
Vacuolation; bile ductal epithelium	0	0	0	4	0	0	0	6
.... minimal	0	0	0	4	0	0	0	6
Pancreas								
Examined	6	0	0	6	6	0	0	6
No Visible Lesions	6	.	.	6	6	.	.	6
Submandibular Gland								
Examined	6	0	0	6	6	0	0	6
No Visible Lesions	6	.	.	6	6	.	.	6

Removal Reason: Scheduled sacrifice	Male				Female			
	0 mg/kg	0.5 mg/kg	1 mg/kg	10 mg/kg	0 mg/kg	0.5 mg/kg	1 mg/kg	10 mg/kg
Number of Animals:	6	6	6	6	6	6	6	6
Sublingual Gland								
Examined	6	0	0	6	6	0	0	6
No Visible Lesions	6	.	.	6	6	.	.	6
Parotid Gland								
Examined	6	0	0	6	6	0	0	6
No Visible Lesions	6	.	.	6	6	.	.	5
Cell infiltration; lymphocyte, focal	0	.	.	0	0	.	.	1
... minimal	0	.	.	0	0	.	.	1
Trachea								
Examined	6	0	0	6	6	0	0	6
No Visible Lesions	6	.	.	6	6	.	.	6
Lungs (And Bronchus)								
Examined	6	0	0	6	6	0	0	6
No Visible Lesions	5	.	.	6	6	.	.	4
Osseous metaplasia	1	.	.	0	0	.	.	1
Cell infiltration; inflammatory, focal	0	.	.	0	0	.	.	1
... minimal	0	.	.	0	0	.	.	1
Thymus								
Examined	6	0	0	6	6	0	0	6
No Visible Lesions	6	.	.	6	6	.	.	6
Spleen								
Examined	6	6	6	6	6	6	6	6
No Visible Lesions	6	6	6	2	6	6	6	0
Vacuolation; macrophage, marginal zone	0	0	0	4	0	0	0	6
... minimal	0	0	0	4	0	0	0	6
Bone Marrow (Femur)								
Examined	6	0	0	6	6	0	0	6
No Visible Lesions	6	.	.	6	6	.	.	6
Bone Marrow (Sternum)								
Examined	6	0	0	6	6	0	0	6
No Visible Lesions	6	.	.	6	6	.	.	6
Mandibular Lymph Node								
Examined	6	0	0	6	6	0	0	6
No Visible Lesions	6	.	.	6	6	.	.	6
Mesenteric Lymph Node								
Examined	6	0	0	6	6	0	0	6
No Visible Lesions	6	.	.	6	6	.	.	6
Inguinal Lymph Node								
Examined	6	0	0	6	6	0	0	6
No Visible Lesions	6	.	.	6	6	.	.	6

Removal Reason: Scheduled sacrifice	Male				Female			
	0 mg/kg	0.5 mg/kg	1 mg/kg	10 mg/kg	0 mg/kg	0.5 mg/kg	1 mg/kg	10 mg/kg
Number of Animals:	6	6	6	6	6	6	6	6
Heart								
Examined	6	0	0	6	6	0	0	6
No Visible Lesions	6	.	.	6	6	.	.	6
Aorta								
Examined	6	0	0	6	6	0	0	6
No Visible Lesions	6	.	.	6	6	.	.	6
Kidney								
Examined	6	0	0	6	6	0	0	6
No Visible Lesions	4	.	.	5	5	.	.	4
Scar	1	.	.	1	0	.	.	0
... minimal	1	.	.	1	0	.	.	0
Cell infiltration; lymphocyte, focal	0	.	.	0	1	.	.	1
... minimal	0	.	.	0	1	.	.	1
Basophilic tubule	1	.	.	0	0	.	.	1
... minimal	1	.	.	0	0	.	.	1
Dilatation; pelvis	1	.	.	0	0	.	.	0
... minimal	1	.	.	0	0	.	.	0
Urinary Bladder								
Examined	6	0	0	6	6	0	0	6
No Visible Lesions	6	.	.	6	6	.	.	6
Testis								
Examined	6	0	0	6
No Visible Lesions	6	.	.	6
Epididymis								
Examined	6	0	0	6
No Visible Lesions	6	.	.	5
Cell infiltration; lymphocyte, focal	0	.	.	1
... minimal	0	.	.	1
Prostate								
Examined	6	0	0	6
No Visible Lesions	3	.	.	2
Cell infiltration; lymphocyte, focal	3	.	.	4
... minimal	3	.	.	4
Seminal Vesicle								
Examined	6	0	0	6
No Visible Lesions	6	.	.	6
Ovary								
Examined	6	0	0	6
No Visible Lesions	6	.	.	6

Removal Reason: Scheduled sacrifice	Male				Female			
	0 mg/kg	0.5 mg/kg	1 mg/kg	10 mg/kg	0 mg/kg	0.5 mg/kg	1 mg/kg	10 mg/kg
Number of Animals:	6	6	6	6	6	6	6	6
Uterus								
Examined	6	0	0	6
No Visible Lesions	6	.	.	6
Vagina								
Examined	6	0	0	6
No Visible Lesions	6	.	.	6
Mammary Gland								
Examined	6	0	0	6	6	0	0	6
No Visible Lesions	6	.	.	6	6	.	.	6
Pituitary								
Examined	6	0	0	6	6	0	0	6
No Visible Lesions	4	.	.	6	6	.	.	6
Cyst	2	.	.	0	0	.	.	0
Thyroid								
Examined	6	0	0	6	6	0	0	6
No Visible Lesions	6	.	.	5	6	.	.	5
Ectopic thymic tissue	0	.	.	1	0	.	.	1
Parathyroid								
Examined	6	0	0	6	6	0	0	6
No Visible Lesions	6	.	.	6	6	.	.	6
Adrenal								
Examined	6	0	0	6	6	0	0	6
No Visible Lesions	6	.	.	6	6	.	.	6
Brain								
Examined	6	0	0	6	6	0	0	6
No Visible Lesions	6	.	.	5	6	.	.	6
Porencephaly	0	.	.	1	0	.	.	0
Spinal Cord								
Examined	6	0	0	6	6	0	0	6
No Visible Lesions	6	.	.	6	6	.	.	6
Optic Nerve								
Examined	6	0	0	6	6	0	0	6
No Visible Lesions	6	.	.	6	6	.	.	6
Sciatic Nerve								
Examined	6	0	0	6	6	0	0	6
No Visible Lesions	6	.	.	6	6	.	.	6
Eyeball								
Examined	6	0	0	6	6	0	0	6
No Visible Lesions	6	.	.	6	6	.	.	5
Retinal dysplasia	0	.	.	0	0	.	.	1

Removal Reason: Scheduled sacrifice	Male				Female			
	0 mg/kg	0.5 mg/kg	1 mg/kg	10 mg/kg	0 mg/kg	0.5 mg/kg	1 mg/kg	10 mg/kg
Number of Animals:	6	6	6	6	6	6	6	6
Eyeball (Continued...)								
... minimal	0	.	.	0	0	.	.	1
Harderian Gland								
Examined	6	0	0	6	6	0	0	6
No Visible Lesions	6	.	.	6	6	.	.	6
Femoral Muscle								
Examined	6	0	0	6	6	0	0	6
No Visible Lesions	6	.	.	6	6	.	.	6
Femur								
Examined	6	0	0	6	6	0	0	6
No Visible Lesions	6	.	.	6	6	.	.	6
Sternum								
Examined	6	0	0	6	6	0	0	6
No Visible Lesions	6	.	.	6	6	.	.	6
Skin								
Examined	6	0	0	6	6	0	0	6
No Visible Lesions	6	.	.	5	6	.	.	5
Crust	0	.	.	1	0	.	.	1
... minimal	0	.	.	1	0	.	.	1
Acanthosis; focal	0	.	.	0	0	.	.	1
... minimal	0	.	.	0	0	.	.	1
Administered Site (Tail)								
Examined	6	6	6	6	6	6	6	6
No Visible Lesions	6	6	6	0	6	6	6	0
Cell infiltration; inflammatory, perivascular	0	0	0	6	0	0	0	6
... minimal	0	0	0	6	0	0	0	6
Proliferation; intima, vascular wall	0	0	0	6	0	0	0	6
... minimal	0	0	0	0	0	0	0	2
... mild	0	0	0	5	0	0	0	3
... moderate	0	0	0	1	0	0	0	1
Thrombus	0	0	0	0	0	0	0	1
... mild	0	0	0	0	0	0	0	1
Tail								
Examined	0	0	0	1	0	0	0	1
Ulcer	.	.	.	1	.	.	.	1
... mild	.	.	.	0	.	.	.	1
... moderate	.	.	.	1	.	.	.	0
Crust	.	.	.	1	.	.	.	1
... mild	.	.	.	0	.	.	.	1

Removal Reason: Scheduled sacrifice	Male				Female			
	0 mg/kg	0.5 mg/kg	1 mg/kg	10 mg/kg	0 mg/kg	0.5 mg/kg	1 mg/kg	10 mg/kg
Number of Animals:	6	6	6	6	6	6	6	6
Tail (Continued...)								
... moderate	.	.	.	1	.	.	.	0

表二-5 P092 マレイン酸塩 4 週間間歇静脈投与後のラットにおける血中濃度
(1 回投与)

<<1st Dose, Male>>										
Dose (mg/kg)	Animal No.	Blood concentration of P092 (ng/mL)						C ₀ (ng/mL)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
		0.083 h	1 h	2 h	4 h	8 h	24 h			
0.5	20101	177.1	53.24	50.68	36.83	20.90	13.55	197.5	12.0	651.7
	20102	168.2	67.58	43.19	28.88	22.36	16.52	182.7	27.3	663.6
	20103	153.7	66.61	42.75	26.17	17.17	12.39	165.8	21.3	561.0
	Mean	166.3	62.48	45.54	30.63	20.14	14.15	182.0	20.2	625.4
	SD	11.8	8.01	4.46	5.54	2.68	2.13	15.9	7.7	56.1
1	20201	217.7	111.6	79.06	55.30	44.30	22.39	231.3	15.6	1132
	20202	193.9	127.0	82.73	73.45	51.76	37.04	201.5	20.1	1385
	20203	241.2	127.1	86.64	62.46	48.46	37.18	255.6	29.8	1352
	Mean	217.6	121.9	82.81	63.74	48.17	32.20	229.5	21.8	1290
	SD	23.7	8.9	3.79	9.14	3.74	8.50	27.1	7.3	138
10	20301	765.7	462.3	348.8	367.8	278.6	243.3	801.5	40.0	7218
	20302	730.5	452.8	408.3	332.4	251.0	192.1	762.8	20.2	6487
	20303	786.2	457.3	281.8	301.2	230.2	225.2	825.7	62.5	6296
	Mean	760.8	457.5	346.3	333.8	253.3	220.2	796.7	40.9	6667
	SD	28.2	4.8	63.3	33.3	24.3	26.0	31.7	21.2	487

<<1st Dose, Female>>										
Dose (mg/kg)	Animal No.	Blood concentration of P092 (ng/mL)						C ₀ (ng/mL)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)
		0.083 h	1 h	2 h	4 h	8 h	24 h			
0.5	60101	94.12	53.63	36.53	25.87	16.52	12.69	99.04	16.9	501.7
	60102	85.26	38.49	25.31	20.39	12.92	11.45	91.62	22.3	403.3
	60103	100.9	41.95	30.62	17.79	13.64	11.94	109.2	41.7	426.4
	Mean	93.43	44.69	30.82	21.35	14.36	12.03	99.95	27.0	443.8
	SD	7.84	7.93	5.61	4.12	1.90	0.62	8.83	13.0	51.5
1	60201	132.1	64.06	47.30	32.87	22.90	20.82	141.0	17.5	698.4
	60202	111.2	63.41	46.01	29.42	22.28	16.77	117.0	27.6	635.5
	60203	102.7	49.65	36.71	28.41	22.68	18.43	109.7	36.2	618.0
	Mean	115.3	59.04	43.34	30.23	22.62	18.67	122.6	27.1	650.6
	SD	15.1	8.14	5.78	2.34	0.31	2.04	16.4	9.4	42.3
10	60301	546.3	314.2	234.9	208.6	197.6	183.3	574.3	116.3	5019
	60302	601.8	353.0	267.4	209.5	191.9	156.4	631.6	36.2	5617
	60303	534.4	329.6	219.7	153.4	137.0	156.4	558.3	20.6	4017
	Mean	560.8	332.3	240.7	190.5	175.5	196.7	588.1	57.7	4884
	SD	36.0	19.5	24.4	32.1	33.5	48.4	38.5	51.3	808

(2 回投与)

<2nd Dose, Male>		
Dose (mg/kg)	Animal No.	Blood concentration of P092 (ng/mL)
		Pre
0.5	20101	BLQ
	20102	BLQ
	20103	BLQ
	Mean	BLQ
	SD	NC
1	20201	6.779
	20202	5.120
	20203	BLQ
	Mean	BLQ
	SD	NC
10	20301	70.09
	20302	90.70
	20303	49.07
	Mean	69.95
	SD	20.82

<2nd Dose, Female>		
Dose (mg/kg)	Animal No.	Blood concentration of P092 (ng/mL)
		Pre
0.5	60101	BLQ
	60102	BLQ
	60103	BLQ
	Mean	BLQ
	SD	NC
1	60201	6.767
	60202	BLQ
	60203	BLQ
	Mean	BLQ
	SD	NC
10	60301	91.21
	60302	153.0
	60303	43.50
	Mean	95.90
	SD	54.90

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

NC: Not calculated