

Appendix 15 Hematology (Preliminary study)

B130235

Sex: Male Day(s) Relative to Start Date

Group: 1	Hematology													
	PT	PT	PT	PT	PT	PT	APTT	APTT	APTT	APTT	APTT	APTT	APTT	APTT
	(sec)	(sec)	(sec)	(sec)	(sec)	(sec)	(sec)	(sec)	(sec)	(sec)	(sec)	(sec)	(sec)	(sec)
	8	9	12	13	20	21	1	2	5	6	8	9	12	13
29001	9.0	8.8	9.3	9.1	8.8	8.9	22.1	21.7	20.9	21.0	20.5	20.6	20.9	20.8

Appendix 15 Hematology (Preliminary study)

B130235

Sex: Male Day(s) Relative to Start Date

Group: 1	Hematology													
	APTT (sec)	APTT (sec)	White Blood Cell Count (10 ³ /μL)	White Blood Cell Count (10 ³ /μL)	White Blood Cell Count (10 ³ /μL)	White Blood Cell Count (10 ³ /μL)	White Blood Cell Count (10 ³ /μL)	White Blood Cell Count (10 ³ /μL)	White Blood Cell Count (10 ³ /μL)	White Blood Cell Count (10 ³ /μL)	White Blood Cell Count (10 ³ /μL)	White Blood Cell Count (10 ³ /μL)	Lymphocyte (%)	Lymphocyte (%)
	20	21	1	2	5	6	8	9	12	13	20	21	1	2
29001	20.8	24.7	5.87	7.39	5.75	7.73	5.95	9.47	6.90	8.74	6.63	11.04	38.5	46.0

Appendix 15 Hematology (Preliminary study)

B130235

Sex: Male Day(s) Relative to Start Date

Group: 1	Hematology													
	Lymphocyte	Lymphocyte	Lymphocyte	Lymphocyte	Lymphocyte	Lymphocyte	Lymphocyte	Lymphocyte	Neutrophil	Neutrophil	Neutrophil	Neutrophil	Neutrophil	Neutrophil
	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
	5	6	8	9	12	13	20	21	1	2	5	6	8	9
29001	29.2	25.2	30.9	21.5	38.8	25.9	30.8	21.4	56.4	48.3	66.9	69.6	65.3	73.3

Appendix 15 Hematology (Preliminary study)

B130235

Sex: Male Day(s) Relative to Start Date

Group: 1	Hematology													
	Neutrophil	Neutrophil	Neutrophil	Neutrophil	Eosinophil	Eosinophil	Eosinophil	Eosinophil	Eosinophil	Eosinophil	Eosinophil	Eosinophil	Eosinophil	Eosinophil
	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
	12	13	20	21	1	2	5	6	8	9	12	13	20	21
29001	55.7	68.8	64.8	74.9	0.3	0.3	0.2	0.3	0.3	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0

Appendix 15 Hematology (Preliminary study)

B130235

Sex: Male Day(s) Relative to Start Date

Group: 1	Hematology													
	Basophil	Basophil	Basophil	Basophil	Basophil	Basophil	Basophil	Basophil	Basophil	Basophil	Monocyte	Monocyte	Monocyte	Monocyte
	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
	1	2	5	6	8	9	12	13	20	21	1	2	5	6
29001	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	4.8	5.3	3.7	4.9

Appendix 15 Hematology (Preliminary study)

B130235

Sex: Male Day(s) Relative to Start Date

Group: 1	Hematology													
	Monocyte	Monocyte	Monocyte	Monocyte	Monocyte	Monocyte	Lymphocyte	Lymphocyte	Lymphocyte	Lymphocyte	Lymphocyte	Lymphocyte	Lymphocyte	Lymphocyte
	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(10 ³ /μL)	(10 ³ /μL)	(10 ³ /μL)	(10 ³ /μL)	(10 ³ /μL)	(10 ³ /μL)	(10 ³ /μL)	(10 ³ /μL)
	8	9	12	13	20	21	1	2	5	6	8	9	12	13
29001	3.5	5.2	5.4	5.3	4.4	3.7	2.26	3.40	1.68	1.95	1.84	2.04	2.68	2.26

Appendix 15 Hematology (Preliminary study)

B130235

Sex: Male Day(s) Relative to Start Date

Group: 1	Hematology													
	Lymphocyte (10 ³ /μL)	Lymphocyte (10 ³ /μL)	Neutrophil (10 ³ /μL)	Neutrophil (10 ³ /μL)	Neutrophil (10 ³ /μL)	Neutrophil (10 ³ /μL)	Neutrophil (10 ³ /μL)	Neutrophil (10 ³ /μL)	Neutrophil (10 ³ /μL)	Neutrophil (10 ³ /μL)	Neutrophil (10 ³ /μL)	Neutrophil (10 ³ /μL)	Eosinophil (10 ³ /μL)	Eosinophil (10 ³ /μL)
	20	21	1	2	5	6	8	9	12	13	20	21	1	2
29001	2.04	2.36	3.31	3.57	3.85	5.38	3.88	6.94	3.84	6.02	4.30	8.27	0.02	0.02

Appendix 15 Hematology (Preliminary study)

B130235

Sex: Male Day(s) Relative to Start Date

Group: 1	Hematology													
	Eosinophil (10 ³ /μL)	Eosinophil (10 ³ /μL)	Eosinophil (10 ³ /μL)	Eosinophil (10 ³ /μL)	Eosinophil (10 ³ /μL)	Eosinophil (10 ³ /μL)	Eosinophil (10 ³ /μL)	Eosinophil (10 ³ /μL)	Basophil (10 ³ /μL)	Basophil (10 ³ /μL)	Basophil (10 ³ /μL)	Basophil (10 ³ /μL)	Basophil (10 ³ /μL)	Basophil (10 ³ /μL)
	5	6	8	9	12	13	20	21	1	2	5	6	8	9
29001	0.01	0.02	0.02	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00

Appendix 15 Hematology (Preliminary study)

B130235

Sex: Male Day(s) Relative to Start Date

Group: 1	Hematology													
	Basophil (10 ³ /μL)	Basophil (10 ³ /μL)	Basophil (10 ³ /μL)	Basophil (10 ³ /μL)	Monocyte (10 ³ /μL)	Monocyte (10 ³ /μL)	Monocyte (10 ³ /μL)	Monocyte (10 ³ /μL)	Monocyte (10 ³ /μL)	Monocyte (10 ³ /μL)	Monocyte (10 ³ /μL)	Monocyte (10 ³ /μL)	Monocyte (10 ³ /μL)	Monocyte (10 ³ /μL)
	12	13	20	21	1	2	5	6	8	9	12	13	20	21
29001	0.00	0.00	0.00	0.00	0.28	0.39	0.21	0.38	0.21	0.49	0.37	0.46	0.29	0.41

Appendix 16 Blood Chemistry (Preliminary study)

B130235

Sex: Male Day(s) Relative to Start Date

Group: 1	Blood Chemistry													
	ASAT	ASAT	ASAT	ASAT	ASAT	ASAT	ASAT	ASAT	ASAT	ASAT	ALAT	ALAT	ALAT	ALAT
	(U/L)	(U/L)	(U/L)	(U/L)	(U/L)	(U/L)	(U/L)	(U/L)	(U/L)	(U/L)	(U/L)	(U/L)	(U/L)	(U/L)
	1	2	5	6	8	9	12	13	20	21	1	2	5	6
29001	39	99	50	74	56	81	51	95	55	266	59	75	67	67

Appendix 16 Blood Chemistry (Preliminary study)

B130235

Sex: Male Day(s) Relative to Start Date

Group: 1	Blood Chemistry													
	ALAT	ALAT	ALAT	ALAT	ALAT	ALAT	LDH	LDH	LDH	LDH	LDH	LDH	LDH	LDH
	(U/L)	(U/L)	(U/L)	(U/L)	(U/L)	(U/L)	(U/L)	(U/L)	(U/L)	(U/L)	(U/L)	(U/L)	(U/L)	(U/L)
	8	9	12	13	20	21	1	2	5	6	8	9	12	13
29001	65	68	63	70	71	99	220	358	305	388	350	436	369	508

Appendix 16 Blood Chemistry (Preliminary study)

B130235

Sex: Male Day(s) Relative to Start Date

Group: 1	Blood Chemistry													
	LDH (U/L)	LDH (U/L)	Creatine Kinase (U/L)	Creatine Kinase (U/L)	Creatine Kinase (U/L)	Creatine Kinase (U/L)	Creatine Kinase (U/L)	Creatine Kinase (U/L)	Creatine Kinase (U/L)	Creatine Kinase (U/L)	Creatine Kinase (U/L)	Creatine Kinase (U/L)	Total Bilirubin (mg/dL)	Total Bilirubin (mg/dL)
	20	21	1	2	5	6	8	9	12	13	20	21	1	2
29001	357	2115	175	303	35	198	110	126	150	421	154	6930	0.1	0.1


Appendix 16 Blood Chemistry (Preliminary study)

B130235

Sex: Male Day(s) Relative to Start Date

Group: 1	Blood Chemistry							
	Total Bilirubin (mg/dL)	Total Bilirubin (mg/dL)	Total Bilirubin (mg/dL)	Total Bilirubin (mg/dL)	Total Bilirubin (mg/dL)	Total Bilirubin (mg/dL)	Total Bilirubin (mg/dL)	Total Bilirubin (mg/dL)
	5	6	8	9	12	13	20	21
29001	0.1	0.2	0.1	0.2	0.1	0.3	0.1	0.7

13. [^{14}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

本写しは原本と相違ありません
㈱LSIメディエンス 鹿島研究所
2014年7月8日
試験責任者 牧之段 太志 

最終報告書

[¹⁴C]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

(試験番号：B140398)

株式会社LSIメディエンス

1. 陳述書

表 題： [^{14}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

試験番号： B140398

本最終報告書は試験結果を正しく反映したものである。

試験責任者：

2014 年 7 月 9 日

牧之段 太志



牧之段 太志

株式会社 L S I メディエンス

創薬支援事業本部 試験研究センター

分析代謝研究部

2. 目次

1. 陳述書.....	2
2. 目次.....	3
3. 試験実施概要.....	6
3.1 表題.....	6
3.2 試験番号.....	6
3.3 試験目的.....	6
3.4 適用ガイドライン.....	6
3.5 適用 GLP.....	6
3.6 試験委託者.....	6
3.7 試験受託者.....	6
3.8 試験施設.....	6
3.8.1 名称及び所在地.....	6
3.8.2 試験責任者.....	6
3.8.3 主な試験従事者.....	7
3.8.4 試験日程.....	7
3.8.5 保存.....	7
3.8.6 保存する資料.....	7
3.9 その他.....	7
4. 試験責任者署名及び捺印.....	8
5. 要約.....	9
6. 材料及び方法.....	10
6.1 被験物質.....	10
6.1.1 標識化合物.....	10
6.1.2 非標識化合物.....	12
6.2 媒体.....	13
6.3 投与液.....	13
6.3.1 調製方法及び頻度.....	13
6.3.2 放射能濃度の測定.....	13
6.3.3 放射化学的純度の確認.....	13
6.3.4 保存条件.....	13
6.4 試験動物.....	13
6.4.1 動物種.....	13
6.4.2 系統.....	13
6.4.3 系統選択の理由.....	14
6.4.4 微生物レベル.....	14
6.4.5 購入先.....	14
6.4.6 購入時週齢.....	14

6.4.7	購入動物数及び性別	14
6.4.8	検疫・馴化	14
6.4.9	投与時週齢	14
6.4.10	投与開始時体重	14
6.4.11	群分け	14
6.4.12	動物の個体識別	14
6.4.13	余剰動物及び瀕死動物の措置	15
6.5	動物飼育	15
6.5.1	飼育室	15
6.5.2	飼育環境	15
6.5.3	飼育器材	15
6.5.4	床敷	16
6.5.5	エンリッチメント	16
6.5.6	飼料	16
6.5.7	飲用水	17
6.6	投与	17
6.6.1	静脈内投与 (Bolus)	17
6.6.2	持続静脈内投与 (23h infusion)	17
6.6.3	経口投与	17
6.6.4	投与回数	18
6.6.5	投与用量及びその設定理由	18
6.7	群構成	18
6.7.1	血液及び血漿中放射能濃度の測定	18
6.7.2	組織中放射能濃度の測定	19
6.8	放射能の測定	20
6.8.1	放射化学的純度測定用試料	20
6.8.2	HPLC 溶出液 (シンチレーションカクテルを含む)	20
6.8.3	投与液	21
6.8.4	血液及び血漿	21
6.8.5	脳脊髄液	21
6.8.6	組織 A	21
6.8.7	組織 B	21
6.8.8	組織 C	21
6.8.9	組織 D	21
6.9	残余試料の取扱い	21
6.10	コンピュータシステムの使用	21
6.11	薬物速度論的解析	22
6.12	試験結果の算出及び表示	23
7.	結果	24

7.1	[¹⁴ C]P092 maleate の放射化学的純度	24
7.2	投与液の放射能濃度及び均一性.....	24
7.3	投与液中[¹⁴ C]P092 maleate の放射化学的純度	24
7.4	血液及び血漿中放射能濃度.....	24
7.4.1	急速静脈内投与 (Bolus)	24
7.4.2	持続静脈内投与 (23h infusion)	24
7.4.3	経口投与.....	25
7.5	組織中放射能濃度.....	25
7.5.1	急速静脈内投与 (Bolus)	25
7.5.2	持続静脈内投与 (23h infusion)	25
7.5.3	経口投与.....	26
8.	考察.....	27

Tables

Table 1	Radiochemical purity of [¹⁴ C]P092 maleate.....	28
Table 2	Radioactivity concentrations of [¹⁴ C]P092 maleate in dosing formulations.....	28
Table 3	Radiochemical purity of [¹⁴ C]P092 maleate in dosing formulations	29
Table 4	Radioactivity concentrations and pharmacokinetic parameters in blood and plasma after single administration of [¹⁴ C]P092 maleate to male rats	30
Table 5	Tissue concentrations of radioactivity at 48 h after single administration of [¹⁴ C]P092 maleate to male rats	31
Table 6	The percentage distribution of radioactivity to blood cells and the ratio of the concentrations of radioactivity in blood to that in plasma at 48 h after single administration of [¹⁴ C]P092 maleate to male rats.....	32

Figure

Figure 1	Radioactivity concentrations in blood and plasma after single administration of [¹⁴ C]P092 maleate to male rats.....	33
----------	--	----

Appendices

Appendix 1	Radioactivity concentrations and pharmacokinetic parameters in blood and plasma after single intravenous bolus administration of [¹⁴ C]P092 maleate to male rats at 1 mg/kg	34
Appendix 2	Radioactivity concentrations and pharmacokinetic parameters in blood and plasma after single intravenous infusion of [¹⁴ C]P092 maleate to male rats at 10 mg/kg for 23 h.....	35
Appendix 3	Radioactivity concentrations and pharmacokinetic parameters in blood and plasma after single oral administration of [¹⁴ C]P092 maleate to male rats at 1 mg/kg	36

最終ページ : 36

3. 試験実施概要

3.1 表題

[¹⁴C]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

3.2 試験番号

B140398

3.3 試験目的

[¹⁴C]P092・マレイン酸塩をラットに単回静脈内または経口投与して、血液及び血漿中濃度推移並びに組織移行性について予備的に検討する。

3.4 適用ガイドライン

なし

3.5 適用 GLP

なし

3.6 試験委託者

国立大学法人岐阜大学

〒501-1193 岐阜県岐阜市柳戸 1 番 1

委託責任者：桑田 一夫

TEL：058-230-6143, FAX：058-230-6144

3.7 試験受託者

株式会社 L S I メディエンス

〒101-8517 東京都千代田区内神田一丁目 13 番 4 号

3.8 試験施設

3.8.1 名称及び所在地

株式会社 L S I メディエンス 鹿島研究所

〒314-0255 茨城県神栖市砂山 14 番地 1

3.8.2 試験責任者

牧之段 太志

株式会社 L S I メディエンス

創薬支援事業本部 試験研究センター 分析代謝研究部

TEL：0479-46-5096, FAX：0479-46-3173

E-mail: Makinodan.Futoshi@me.medience.co.jp