

DL-8280 の第一相臨床試験

一原規方

立正佼成会付属佼成病院予防保健部

立澤晴男・津村光義・采 孟・佐藤敬喜

第一製薬株式会社中央研究所

新合成経口抗菌剤 DL-8280 の第一相臨床試験を行い、健康成人男子における吸収、排泄と安全性を検討し、以下の成績を得た。

1. 100, 300 および 600 mg の単回投与において、血清中濃度は投与量に依存して推移し、300 mg 投与では、投与後 2 時間に最高濃度約 3 $\mu\text{g/ml}$ を示した。生物学的半減期は 3~5 時間であった。
2. 100, 300 および 600 mg の単回投与において、尿中には、投与後 48 時間までに投与量の 90% 以上が、ほとんど代謝を受けずに排泄された。尿中濃度は、投与量に依存して推移し、300 mg 投与では、投与後 4~6 時間に最高濃度約 290 $\mu\text{g/ml}$ を示し、12~24 時間でも約 130 $\mu\text{g/ml}$ を維持した。
3. 1 日 600 mg 3 日間、さらに 1 日 600 mg 14 日間の連続投与、および 1 日 1,200 mg 3 日間の連続投与において、血清中濃度および尿中排泄の推移から蓄積性はほとんど認められなかった。
4. 100, 300 および 600 mg の単回投与、1 日 600 mg 3 日間および 14 日間、さらに 1 日 1,200 mg 3 日間の連続投与において、自覚症状および臨床検査値に、投与にかかわると考えられる異常は認められなかった。

DL-8280 は、第一製薬株式会社で合成された pyridone-carboxylic acid 系の新規経口抗菌剤で、化学構造は Fig. 1 に示すごとくである。本剤は、gram 陽性菌および緑膿菌を含む gram 陰性菌に対して幅広い抗菌 spectrum と強い抗菌力を有する¹⁾。

本剤の動物による吸収、分布、代謝、排泄試験²⁻⁴⁾、一般毒性試験^{5,6)}、一般薬理試験⁷⁾などの前臨床試験成績を詳細に検討した結果、ヒトに本剤を投与した際、安全性面で問題となることが予測されるような知見は特に認められなかったことから、健康成人男子志願者を対象とした第一相臨床試験を行い、本剤のヒトにおける吸収、排泄および安全性を検討した。

I. 試験方法

1. 被験者

被験者は、Table 1 に示す延 40 名で、年齢 21~51 歳、体重 52~72 kg、身長 155~182 cm の成人男子であった。被験者は、いずれも薬剤投与の 1 週間前に血液一般検査、血液化学検査、免疫学検査、尿検査、理学検査および問診を受け、健康人であることが確認された。被験者は、すべて試験に先立ち、薬剤および試験内容について詳細な説明を受けた上で、書面により同意した自発的意志に基づく志願者である。

2. 投与薬剤

投与薬剤には、DL-8280 100 mg の capsule 剤 (Lot No. 1136-PED および Lot No. 1155-PEF) を使用した。

Fig. 1 Chemical structure of DL-8280



3. 投与方法・投与量

吸収、排泄に対する投与量依存性、食事の影響、および蓄積性、耐容性について検討するため、投与方法、投与量は、安全性を確認しながら、投与量を step 毎に漸増する方式で、Table 1 に示す単回投与 4 step (step 1, 2a, 2b, 3) および連続投与 4 step (step 4a, 4b, 5, 6) の計 8 step に区分した。予想される臨床用量が 1 日 100~600 mg であることから、step 6 では、特に耐容性をみるため、最大予想臨床用量の倍量、すなわち 1 日 1,200 mg とした。

いずれの step においても、capsule 剤は 100 ml の水とともに経口投与した。

各 step の投与 schedule は Fig. 2~Fig. 6 に示す通りである。

4. 行動制限・食事制限

被験者には、いずれの step においても、投与日前夜

Table 1 List of male healthy volunteers in phase I study on DL-8280

Step	Dose	No.	Name	Age (year)	Height (cm)	Body weight (kg)
1	100mg×1	101	Y.M.	35	162.6	63.3
		102	K.T.	37	174.3	64.9
		103	K.O.	41	155.1	55.7
		104	T.O.	27	182.1	61.6
		105	N.H.	33	162.4	68.1
2a	300mg×1	201	K.T.	25	159.0	59.0
		202	H.S.	34	163.3	64.8
		203	K.K.	37	162.9	62.0
		204	T.H.	31	170.5	59.9
		205	M.N.	33	170.0	62.8
2b	300mg×1 (fasting)	206	Y.K.	25	168.8	50.9
		207	K.K.	42	162.5	62.8
		209	T.H.	51	164.7	60.8
		210	I.H.	38	165.4	62.3
3	600mg×1	301	T.M.	35	158.9	52.2
		302	T.T.	33	159.1	57.9
		303	A.I.	41	168.3	64.5
		304	A.N.	43	162.8	67.1
		305	K.A.	23	162.4	55.6
4a	300mg×2/day for 3 days	401	K.T.	37	174.3	64.9
		402	M.K.	26	165.2	58.3
		403	H.S.	38	165.5	53.9
		404	T.O.	27	182.1	61.6
		405	K.N.	34	168.1	63.1
4b	200mg×3/day for 3 days	406	T.H.	51	164.7	60.8
		407	S.N.	40	171.6	65.8
		408	F.I.	27	172.0	56.3
		409	I.H.	38	165.4	62.3
		410	Y.K.	21	172.6	54.9
5	300mg×2/day for 14 days	501	K.H.	25	178.9	71.7
		502	K.A.	23	162.4	55.6
		503	N.H.	33	162.4	68.1
		504	K.M.	25	167.8	64.7
		505	K.K.	37	162.9	62.0
		506	Y.M.	35	162.6	63.3
6	600mg×2/day for 3 days	601	H.S.	34	163.3	64.8
		602	K.T.	37	174.3	64.9
		603	A.N.	43	162.8	67.1
		604	S.N.	31	170.0	69.7
		605	K.S.	32	169.7	71.2

Fig. 2 Examination schedule for single administration of DL-8280

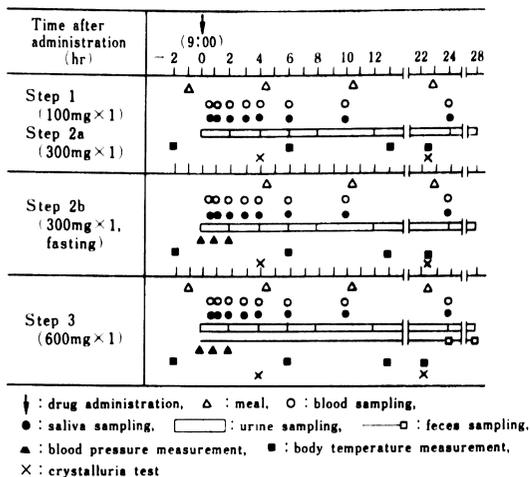


Fig. 3 Examination schedule for multiple administration of DL-8280

[Step 4a] 300mg x 2/day for 3 days

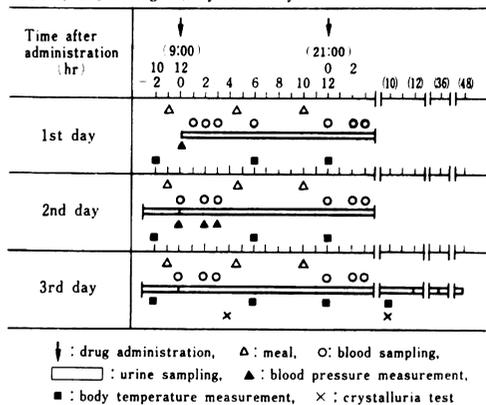


Fig. 4 Examination schedule for multiple administration of DL-8280

[Step 4b] 200mg x 3/day for 3 days

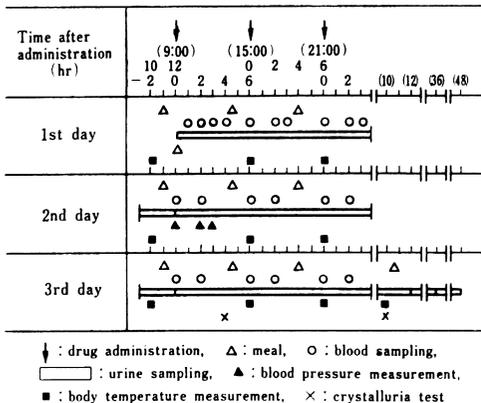


Fig. 5 Examination schedule for multiple administration of DL-8280

[Step 5] 300mg x 2/day for 14 days

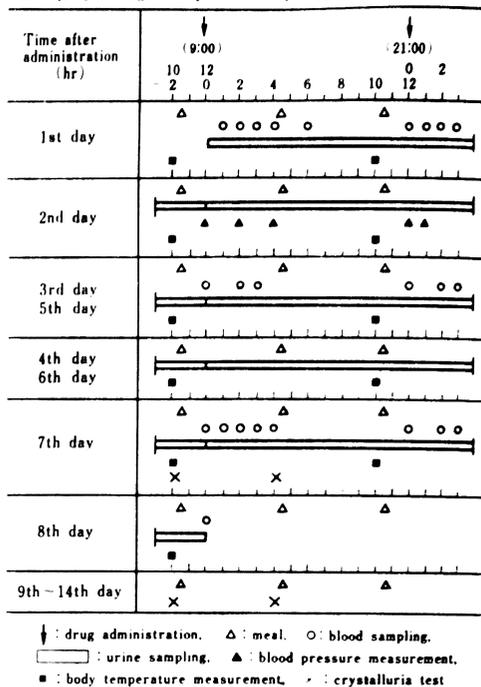
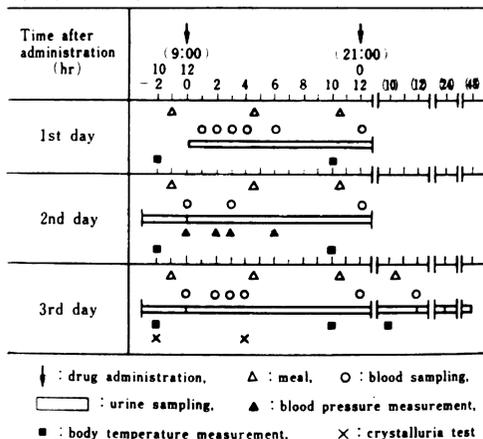


Fig. 6 Examination schedule for multiple administration of DL-8280

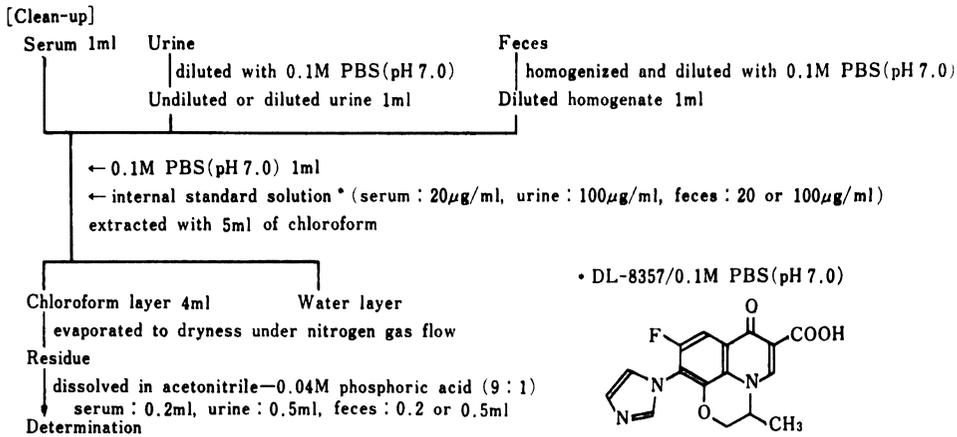
[Step 6] 600mg x 2/day for 3 days



(連続投与にあつては投与開始日前夜) から投与日翌朝 (連続投与にあつては最終投与日翌朝) まで、入院に準ずる行動制限を課した。

各 step において、食事は Fig. 2~Fig.6 に示す一定時刻に、被験者全員に同一内容のものを摂らせることと

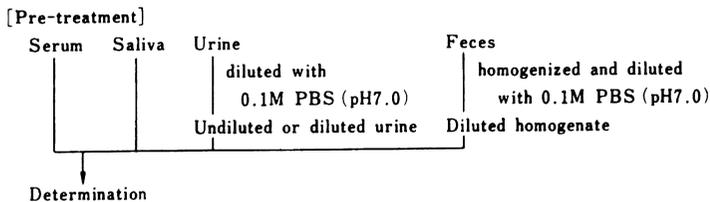
Fig. 7 Determination procedure of DL-8280 by HPLC method



[HPLC operating conditions]

Apparatus : HITACHI 635A Liquid Chromatograph
 Column : Nucleosil 5CN (Nagel), 4.6 \times 300mm
 Pre-column : Nucleosil 5CN (Nagel), 4.6 \times 30mm
 Mobile phase : acetonitrile—0.04M phosphoric acid (9 : 1)
 Flow rate : 1.8ml/min
 Detection : UV 295nm
 Retention time : DL-8280; about 10min, DL-8357; about 8min

Fig. 8 Determination procedure of DL-8280 by paper disc-plate method



[Determination]

Test organism : *B. subtilis* ATCC 6051 (spore) or *E. coli* Kp
 Medium : *B. subtilis*; Nutrient agar (Eiken) 35g/L (pH7.0),
E. coli; Mueller-Hinton medium (Eiken) 25.5g/L (pH7.4)
 Medium amount : *B. subtilis*; 5ml base layer and 5ml seed layer/90mm Petri dish,
E. coli; 5ml seed layer/90mm Petri dish
 Inoculum size : *B. subtilis*; 1×10^6 cfu/ml seed layer,
E. coli; 1×10^7 cfu/ml seed layer
 Diluent for standard solution : serum; Consera (Nissui),
 saliva, urine and feces; 0.1M PBS (pH7.0)
 Paper disc : paper disc (8mm, thin) (Toyo)
 Incubation : 37 $^\circ$ overnight

し、間食は一切禁止し、飲水は過度とならぬ範囲で自由とした。なお、食事の影響を検討する step 2a, 2b にあつては、step 2a における投与前の食事を、パタートースト1枚、ハムエッグ1皿、オレンジジュース1杯、紅茶1杯(約600 Cal)の軽食とし、step 2b においては、

投与前13時間および投与後4.5時間を絶食とした。

5. 濃度測定

各 step における血清、唾液、尿および糞中濃度測定用検体の採取 schedule は Fig. 2~Fig. 6 に示す通りである。

Fig. 9 Calibration curves for DL-8280 by HPLC method

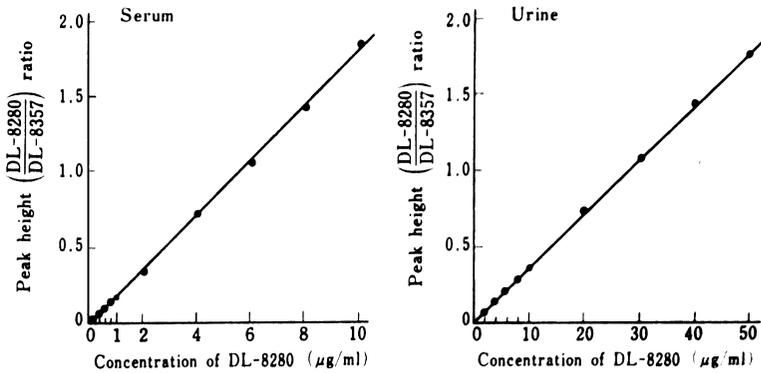


Fig. 10 Calibration curves for DL-8280 by paper disc-plate method

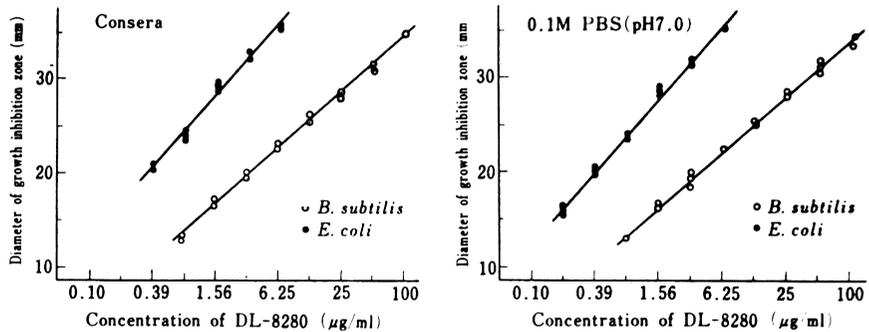


Table 2 Items of clinical laboratory test in phase I study on DL-8280

Hematology	WBC, RBC, Hemoglobin, Hematocrit, Platelet, Reticulocyte, WBC fraction, ESR
Blood chemistry	Total protein, Albumin, BUN, Creatinine, Uric acid, Electrolyte, Total bilirubin, AIP, GOT, GPT, LDH, Total cholesterol, Triglyceride, γ -GTP, LAP, ZTT, TTT, A/G
Immunology	CRP, Coombs, HBs,
Urinalysis	pH, Colour, Turbidity, Sediment, Sugar, Protein, Ketone, Bilirubin, Urobilinogen, Occult blood
Others	Creatinine clearance, ECG, Blood pressure

検体は、採取後——必要な場合は直ちに希釈して——速やかに凍結し、すべて測定時まで -20° 以下で凍結保存した。

濃度測定は、HPLC法²⁾および paper disc-plate法²⁾により実施した。各測定法の概略を Fig. 7 および Fig. 8 に、各測定法における検量線を Fig. 9 および Fig. 10 に例示する。

6. 代謝物検索

Step 2a において採取した尿検体を用い、TLC-bioautography により尿中代謝物の検索を行った。TLC は、薄層に Eastman chromatogram sheet 6061 (Eastman) を、展開溶媒に chloroform-methanol-28% ammonia water (2:2:1) を用いた。また bioautography の試験菌には *Bacillus subtilis* ATCC 6051 (芽胞) を用いた。

7. 臨床検査・臨床観察

臨床検査は、すべての step において、投与日1週間前（連続投与にあつては投与開始日1週間前）、投与日翌日（連続投与にあつては最終投与日翌日）、および投与日1週間後（連続投与にあつては最終投与日1週間後）の3回実施した。ただし、14日間連続投与の step 5 においては、上記の他、投与5, 8, 12日目、および最終投与1ヵ月後にも実施した。実施した臨床検査項目を Table 2 に示した。

Fig. 11 Correlation between concentrations of DL-8280 determined by HPLC method and paper disc-plate method

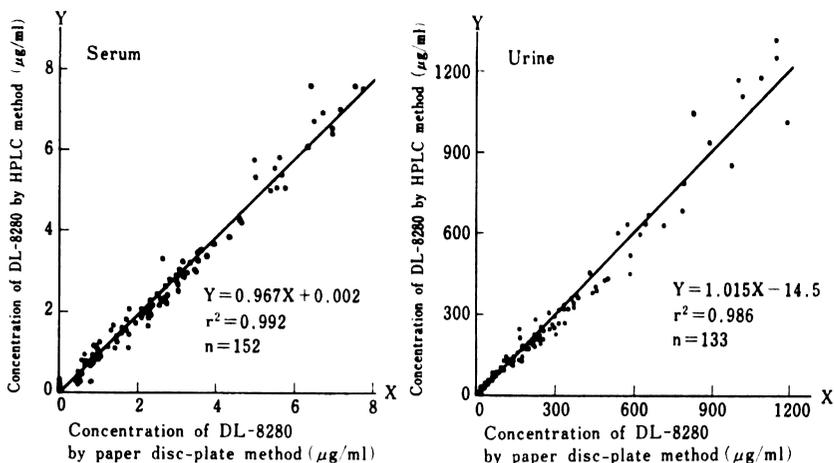
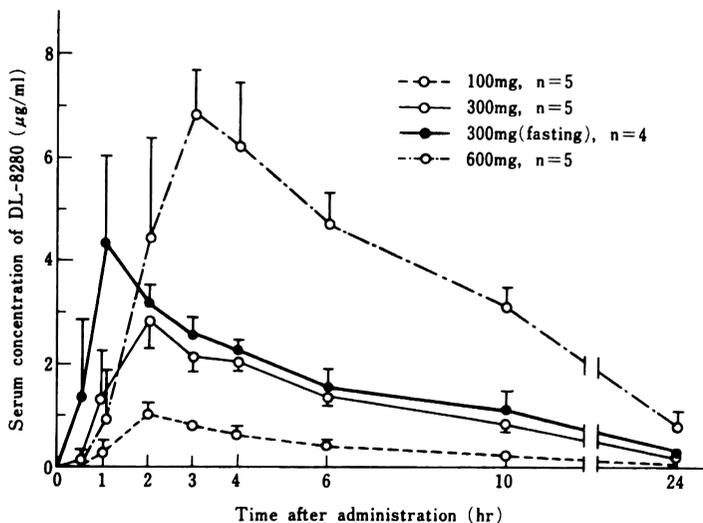


Fig. 12 Serum concentrations of DL-8280 after a single oral administration to male healthy volunteers (mean \pm S.D.)



これとは別に、体温、血圧測定および尿中結晶検査を Fig. 2~Fig. 6 に示す schedule にしたがって実施した。血圧測定は、一般薬理試験⁷⁾において、イヌおよびネコに静脈内投与直後、投与量依存性のある血圧下降が認められていることを考慮し、血中濃度 peak 時の血圧変動を検討するため実施したものである。また、尿中結晶検査は、同系抗菌剤である cinoxacin (CINX) の大量投与時の尿中に CINX の結晶析出が認められている⁸⁾ことを考慮して実施したもので、尿中濃度 peak 時の尿および投与開始後の早朝尿の尿沈渣について、結晶析出の有無を顕微鏡下で観察した。

自覚的な異常症状発現の有無については、投与時から投与日翌日（連続投与にあつては投与開始時から最終投与日翌日）まで、随時問診、検査により確認した。とくに、同系抗菌剤にみられ、重大な副作用症状と考えられるふらつき、めまいなどの神経症状については、瞳孔に対する対光反射、瞳孔径の変動の有無、眼振に関する検査を実施した。

II. 試験成績

1. HPLC 法と paper disc-plate 法の相関性

HPLC 法と paper disc-plate 法の相関性を、単回投与試験で得られた血清および尿中濃度測定値を用いて検

Table 3 Serum concentrations of DL-8280 after a single oral administration to male healthy volunteers

Dose (mg)	Volunteer No.	Serum concentration of DL-8280 ($\mu\text{g/ml}$)							
		0.5hr*	1 hr	2 hr	3 hr	4 hr	6 hr	10hr	24hr
100	101	—	—	1.14	0.86	0.80	0.48	0.27	—
	102	—	0.17	1.12	0.70	0.65	0.36	0.18	—
	103	—	0.21	1.23	0.74	0.69	0.52	0.26	—
	104	—	0.25	0.80	0.77	0.45	0.31	0.14	—
	105	—	0.68	0.69	0.79	0.53	0.35	0.21	—
	Mean	—	0.26	1.00	0.77	0.62	0.40	0.21	—
	S.D.	—	0.25	0.24	0.06	0.14	0.09	0.05	—
300	201	0.32	1.77	2.78	2.38	1.99	1.50	0.90	0.14
	202	0.31	2.74	2.91	2.16	2.14	1.27	0.72	0.10
	203	—	0.68	3.23	2.29	1.84	1.48	0.97	0.19
	204	—	0.92	3.18	2.19	2.24	1.41	0.92	0.20
	205	—	0.35	1.97	1.63	1.92	1.09	0.66	0.18
	Mean	0.13	1.29	2.81	2.13	2.03	1.35	0.83	0.16
	S.D.	0.17	0.97	0.51	0.29	0.16	0.17	0.14	0.04
300 (fasting)	206	—	2.93	3.64	2.93	2.51	1.91	1.58	0.35
	207	0.49	6.39	3.20	2.71	2.35	1.68	1.09	0.25
	209	1.40	3.04	2.85	2.26	2.07	1.10	0.89	0.19
	210	3.44	5.05	2.94	2.42	2.09	1.43	0.91	0.17
	Mean	1.33	4.35	3.16	2.58	2.26	1.53	1.12	0.24
	S.D.	1.52	1.67	0.35	0.30	0.21	0.35	0.32	0.08
	600	301	—	0.76	5.72	7.55	7.54	4.95	3.48
302		—	—	1.50	6.96	6.89	5.04	3.35	0.80
303		—	1.64	5.52	5.38	4.24	3.84	2.58	0.35
304		—	2.05	6.06	6.68	5.80	4.28	3.00	1.11
305		—	0.15	3.26	7.49	6.50	5.28	2.98	0.94
Mean		—	0.92	4.41	6.81	6.19	4.68	3.08	0.78
S.D.		—	0.90	1.97	0.88	1.26	0.60	0.35	0.29

— : less than detectable lower limit (0.10 $\mu\text{g/ml}$)

* time after administration

討した。

結果を Fig. 11 に示す。血清中濃度においては、Y (HPLC 法)=0.967X (paper disc-plate 法)+0.002, 相関係数 0.992 と、両測定法により得られた測定値間にはほぼ 1:1 の相関性が認められた。また、尿中濃度においても、Y=1.015X-14.5, 相関係数 0.986 とほぼ 1:1 の相関性が認められた。

したがって、以下、両測定法とも実施した血清、尿および糞中濃度については、解析も含め HPLC 法による成績のみを掲げることとする。唾液中濃度測定は paper

disc-plate 法のみによった。

2. 血清中濃度

DL-8280 100 mg (step 1), 300 mg (step 2a), 空腹下 300 mg (step 2b) および 600 mg (step 3) 単回投与後の、DL-8280 血清中濃度推移を、Table 3 および Fig. 12 に示す。DL-8280 の血清中濃度は、いずれの投与量においても、投与後速やかに上昇した。最高血清中濃度 (C_{\max}) は 100 mg および 300 mg 投与時で、投与後 2 時間に認められ、空腹下 300 mg 投与時で 1 時間、600 mg 投与時で 3 時間に認められた。 C_{\max} は、100 mg,

Table 4 Pharmacokinetic parameters for DL-8280 observed in male healthy volunteers

Dose (mg)	Volunteer No.	Apparent $T_{1/2}$ (hr)	AUC* ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$)
100	101	3.88	7.07
	102	3.15	5.62
	103	3.94	7.06
	104	3.08	4.62
	105	3.88	5.73
	Mean	3.59	6.02
	S.D.	0.43	1.05
300	201	5.15	23.21
	202	4.60	21.48
	203	5.73	23.29
	204	5.77	23.33
	205	6.29	17.21
	Mean	5.51	21.70
	S.D.	0.65	2.63
300 (fasting)	206	6.84	34.93
	207	5.57	31.07
	209	5.76	23.84
	210	5.13	27.67
	Mean	5.83	29.38
	S.D.	0.73	4.74
	600	301	6.06
302		6.63	69.67
303		5.49	55.68
304		8.38	70.59
305		7.08	69.85
Mean		6.73	68.40
S.D.		1.10	7.61

* area under the serum concentration versus time curve
Each AUC value was calculated for a period of 0~24 hr.

300 mg, 空腹下 300 mg および 600 mg 時で、それぞれ平均 1.00, 2.81, 4.35 および 6.81 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり、明確に、投与量に応じた濃度の上昇が認められた。見掛けの生物学的半減期 ($T_{1/2}$) は Table 4 に示すように、それぞれ平均 3.6, 5.5, 5.8 および 6.7 時間であり、血清中濃度は、いずれの投与量においても、投与後 24 時間では低濃度に減衰した。血清中濃度対時間曲線下面積 (AUC) を Table 4 に示す。AUC を投与量間で比較すると、AUC の比は投与量の比より大きかった。Table 5 に one compartment open model により解析し求めた pha-

rmacokinetic parameter を示す。各投与量での最高血清中濃度到達時間 (T_{max}) および C_{max} は実測値に近似した値を示した。吸収速度定数 (K_a) は空腹下 300 mg 投与時において最大であり、600 mg 投与時で最小の値を示した。消失速度定数 (K_d) は 100 mg 投与時で他の投与量よりも大きい値を示し、 $T_{1/2}$ は 100 mg 投与時で平均 2.9 時間、300 mg および 600 mg 投与時で平均 4.5~4.8 時間であった。また、分布容量 (V_d) は各投与量とも平均 1 L/kg 以上であった。

DL-8280 300 mg 1 日 2 回 3 日間 (step 4a), 200 mg 1 日 3 回 3 日間 (step 4b), 300 mg 1 日 2 回 14 日間 (step 5) および 600 mg 1 日 2 回 3 日間 (step 6) 連続投与時の DL-8280 の血清中濃度推移を、それぞれ Table 6~Table 9 および Fig. 13~Fig. 16 に示す。300 mg 1 日 2 回 3 日間連続投与時の血清中濃度は、初回投与後 2~3 時間で最高濃度 (平均 3.04~3.08 $\mu\text{g}/\text{ml}$) に達し、その後は毎回投与後 3 時間値が 2 時間値より高く、平均 2.68~3.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。このように、 C_{max} における濃度の上積みは余り認められなかった。毎回投与直前の濃度は、初回投与後 24 時間までは若干の上昇がみられるが、それ以後は 1.03~1.43 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の値であり、投与直前の濃度の底上げは認められなかった。200 mg 1 日 3 回 3 日間連続投与時の血清中濃度は、初回投与後 2 時間で C_{max} (平均 2.09 $\mu\text{g}/\text{ml}$) に達し、以後投与後 2 時間値 (peak 予想値) において、1 日目では若干の上昇がみられるが、経日的な上積みは認められなかった。毎回投与直前の濃度においても、1 日目では若干の上昇が認められるが、24 時間毎の濃度にはほとんど変化がみられず、底上げは認められなかった。300 mg 1 日 2 回 14 日間連続投与時の血清中濃度は初回投与後 4 時間で C_{max} (平均 2.04 $\mu\text{g}/\text{ml}$) に達し、以後投与後 2~3 時間に平均 2.26~3.67 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度が認められた。このように連続投与による C_{max} の上積みは認められなかった。投与直前の濃度は、投与初日を除いて経時的にあまり変化せず、3 日目以後は平均 1.15~1.40 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり、投与直前値の底上げも認められなかった。また、300 mg 単回投与時の血清中濃度を用いた computer による simulation curve と 5 日目以後の実測値とは概ね一致した (Fig. 15)。600 mg 1 日 2 回 3 日間連続投与時の血清中濃度は、初回投与後 3 時間に C_{max} (平均 4.84 $\mu\text{g}/\text{ml}$) に達し、3 回投与後 3 時間には平均 7.59 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に上昇したが、この値は 5 回投与後 3 時間値 (平均 7.88 $\mu\text{g}/\text{ml}$) とほぼ一致しており、peak 値は plateau に達した。投与直前の濃度は、3 回、5 回投与直前 および 6 回投与後 12 時間値がそれぞれ平均 2.96, 3.37 および 3.93 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり、若干の上昇が認められた。

Table 5 Pharmacokinetic parameters for DL-8280 calculated by one compartment open model in male healthy volunteers

Dose (mg)	Volunteer No.	K_a (hr ⁻¹)	K_d (hr ⁻¹)	V_d (L/kg)	$T_{1/2}$ (hr)	T_{max} (hr)	C_{max} (μg/ml)	Lag time (hr)	R
100	101	1.43	0.20	1.02	3.40	1.59	1.12	0.00	0.984
	102	2.39	0.29	1.13	2.42	1.92	1.02	0.92	0.970
	103	2.83	0.23	1.33	3.06	1.89	1.09	0.92	0.951
	104	1.26	0.31	1.32	2.25	2.23	0.78	0.75	0.967
	105	1.09	0.21	1.31	3.35	1.89	0.76	0.00	0.955
	Mean	1.80	0.25	1.22	2.90	1.90	0.95		
	S. D.	0.77	0.05	0.14	0.53	0.23	0.17		
300	201	1.46	0.15	1.50	4.52	2.14	2.60	0.42	0.992
	202	2.00	0.19	1.20	3.60	1.71	3.00	0.42	0.979
	203	2.88	0.14	1.44	4.81	2.01	2.87	0.92	0.962
	204	2.24	0.15	1.47	4.76	2.14	2.82	0.83	0.962
	205	1.88	0.13	1.99	5.28	2.44	1.97	0.92	0.969
	Mean	2.09	0.15	1.52	4.59	2.09	2.65		
	S. D.	0.52	0.02	0.29	0.62	0.26	0.41		
300 (fasting)	206	1.64	0.11	1.43	6.05	1.91	3.37	0.17	0.972
	207	3.71	0.20	0.82	3.39	1.24	4.90	0.42	0.868
	209	2.34	0.15	1.36	4.57	1.50	2.99	0.25	0.966
	210	2.57	0.18	0.95	3.86	1.11	4.16	0.00	0.917
	Mean	2.57	0.16	1.14	4.47	1.44	3.86		
	S. D.	0.86	0.04	0.30	1.16	0.35	0.85		
	600	301	0.28	0.27	0.58	2.55	4.18	7.44	0.58
302		2.07	0.11	1.22	6.09	3.40	7.19	1.92	0.993
303		1.61	0.13	1.36	5.37	2.53	5.49	0.83	0.987
304		1.77	0.10	1.15	7.11	2.57	6.55	0.83	0.986
305		0.38	0.25	0.74	2.80	4.17	6.52	0.92	0.952
Mean		1.22	0.17	1.01	4.78	3.37	6.64		
S. D.		0.83	0.08	0.33	2.02	0.81	0.76		

3. 唾液中濃度

DL-8280 100 mg, 300 mg, 空腹下 300 mg および 600 mg 単回投与後の DL-8280 唾液中濃度推移を, Table 10 および Fig. 17 に示す。DL-8280 投与後の唾液中濃度は, 血清中濃度と同様, いずれの投与量においても速やかに上昇した。 C_{max} は, 100 mg 投与時で平均 0.77 μg/ml (投与後 2 時間), 300 mg 投与時で平均 2.51 μg/ml (投与後 2 時間), 空腹下 300 mg 投与時で平均 3.02 μg/ml (投与後 1 時間) および 600 mg 投与時で平均 4.44 μg/ml (投与後 3 時間) であり, 血清中濃度と同様に, 投与量に依存した濃度上昇が認められた。見掛けの $T_{1/2}$ は, それぞれ平均 2.3, 5.0, 5.5 および 7.5 時間であった。唾液中濃度は, いずれの投与量においても, 投与後 24 時間では低濃度に減衰した。Paper disc-plate 法に

より得られた血清中濃度と唾液中濃度との相関関係は Fig. 18 に示す通りで, 血清中濃度対唾液中濃度比は 0.655 (相関係数 0.963) であった。

4. 尿中排泄

DL-8280 100 mg (step 1), 300 mg (step 2a), 空腹下 300 mg (step 2b) および 600 mg (step 3) 単回投与後の DL-8280 尿中濃度および尿中排泄率を Table 11 および Fig. 19 に示す。尿中濃度は, 100 mg 投与後初期から 12 時間, 300 mg 投与後初期から 24 時間, 600 mg 投与後初期から 48 時間にわたり高濃度が維持された。尿中最高濃度は, 100 mg 投与後 2~4 時間で平均 115.3 μg/ml, 300 mg 投与後 4~6 時間で 287.0 μg/ml, 空腹下 300 mg 投与後 2~4 時間で 457.4 μg/ml, 600 mg 投与後 6~8 時間で 865.5 μg/ml であり, 尿中濃度には, 投与量に依存

Table 6 Serum concentrations of DL-8280 during and after multiple oral administration to male healthy volunteers

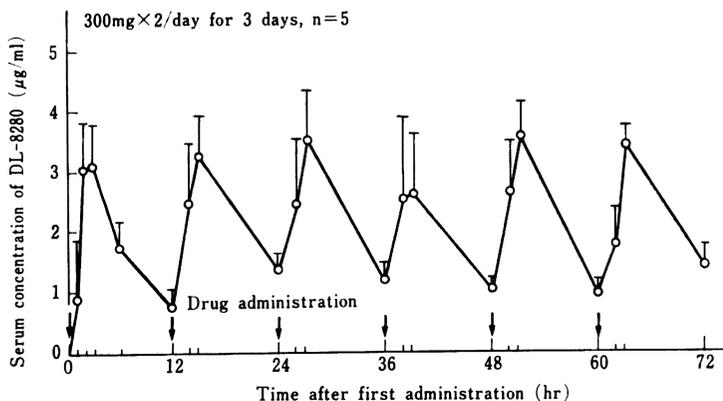
300mg×2/day for 3 days

Volunteer No.	Serum concentration of DL-8280 ($\mu\text{g/ml}$)									
	1 hr*	2 hr	3 hr	6 hr	12hr	14hr	15hr	24hr	26hr	27hr
401	0.31	3.79	2.21	1.36	0.32	1.31	3.04	0.91	2.33	3.44
402	0.19	3.58	3.03	2.02	1.14	2.71	3.18	1.53	2.22	3.75
403	—	1.89	4.16	2.26	0.98	3.47	4.04	1.61	1.85	4.29
404	2.16	3.29	2.94	1.36	0.75	1.46	2.22	1.40	1.52	2.16
405	1.74	2.65	3.08	1.69	0.68	3.29	3.69	1.38	4.33	3.93
Mean	0.88	3.04	3.08	1.74	0.77	2.45	3.23	1.37	2.45	3.51
S.D.	0.99	0.77	0.70	0.40	0.31	1.01	0.69	0.27	1.10	0.82

Volunteer No.	Serum concentration of DL-8280 ($\mu\text{g/ml}$)									
	36hr	38hr	39hr	48hr	50hr	51hr	60hr	62hr	63hr	72hr
401	0.66	0.74	1.30	0.84	2.51	2.89	0.87	1.24	3.57	0.90
402	1.35	2.72	2.47	1.25	2.92	3.10	1.22	2.42	3.13	1.47
403	1.41	4.33	3.62	1.12	2.44	3.94	1.19	1.01	3.10	1.73
404	1.24	3.26	3.64	1.01	1.53	4.34	0.83	2.01	3.52	1.30
405	1.21	1.76	2.35	1.18	3.87	3.52	1.05	2.21	3.87	1.74
Mean	1.17	2.56	2.68	1.08	2.65	3.56	1.03	1.78	3.44	1.43
S.D.	0.30	1.38	0.98	0.16	0.85	0.59	0.18	0.62	0.32	0.35

— : less than detectable lower limit (0.10 $\mu\text{g/ml}$)

* time after first administration

Fig. 13 Serum concentrations of DL-8280 during and after multiple oral administration to male healthy volunteers (mean \pm S.D.)

した上昇が認められた。また、空腹下 300 mg 投与後の尿中濃度は、個体間のばらつきが大きく、空腹下および食後投与後の尿中濃度には有意差は認められなかった。DL-8280 の累積尿中排泄率は、いずれの投与量においても時間の経過とともに急速に増加した。100 mg, 300 mg, 空腹下 300 mg および 600 mg 投与後 48 時間の累積尿

排泄率は、それぞれ投与量の平均 98.5, 90.3, 92.0 および 93.9% であり、いずれの投与量においても投与量の 90% 以上が尿中に回収された。

DL-8280 300 mg 1 日 2 回 3 日間 (step 4a), 200 mg 1 日 3 回 3 日間 (step 4b), 300 mg 1 日 2 回 14 日間 (step 5) および 600 mg 1 日 2 回 3 日間 (step 6) 連続投与時の

Table 7 Serum concentrations of DL-8280 during and after multiple oral administration to male healthy volunteers

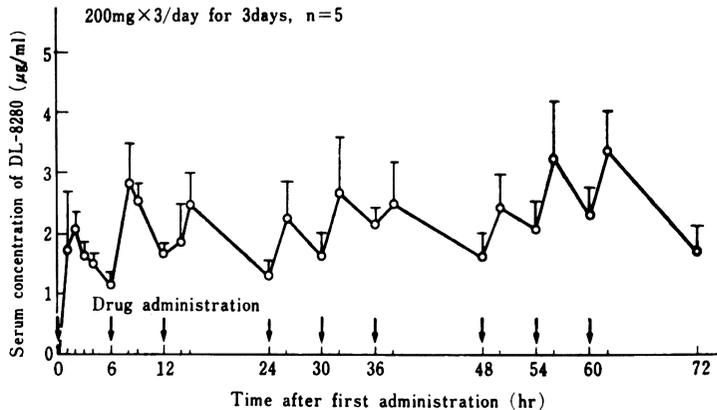
200mg×3/day for 3 days

Volunteer No.	Serum concentration of DL-8280 (μg/ml)											
	1 hr*	2 hr	3 hr	4 hr	6 hr	8 hr	9 hr	12hr	14hr	15hr	24hr	26hr
406	0.56	2.56	1.94	1.81	1.28	3.20	2.70	1.67	1.46	1.87	1.38	2.14
407	3.06	2.01	1.63	1.57	1.28	2.91	2.71	1.87	2.90	3.06	1.32	1.96
408	1.46	1.96	1.60	1.37	0.92	2.08	2.19	1.40	1.35	1.96	1.21	1.50
409	2.22	1.94	1.28	1.33	1.05	3.61	2.35	1.57	1.60	2.70	1.07	2.47
410	1.49	1.99	1.67	1.53	1.38	2.23	2.79	1.79	2.00	2.72	1.63	3.10
Mean	1.76	2.09	1.62	1.52	1.18	2.81	2.55	1.66	1.86	2.46	1.32	2.23
S.D.	0.94	0.26	0.24	0.19	0.19	0.65	0.26	0.18	0.63	0.52	0.21	0.60

Volunteer No.	Serum concentration of DL-8280 (μg/ml)										
	30hr	32hr	36hr	38hr	48hr	50hr	54hr	56hr	60hr	62hr	72hr
406	1.87	2.89	2.17	1.88	1.85	3.02	2.16	2.07	2.65	3.28	1.80
407	1.88	2.85	2.37	3.00	1.72	1.52	2.60	4.35	2.58	3.92	1.84
408	1.15	1.08	1.92	1.60	1.25	2.34	1.57	2.46	1.81	2.44	1.41
409	1.33	2.88	1.81	2.61	1.21	2.33	1.61	3.31	1.86	3.03	1.09
410	1.96	3.55	2.46	3.26	2.09	2.79	2.37	3.86	2.67	3.96	2.21
Mean	1.64	2.65	2.15	2.47	1.62	2.40	2.06	3.21	2.31	3.33	1.67
S.D.	0.37	0.93	0.28	0.71	0.38	0.57	0.46	0.95	0.44	0.64	0.43

* time after first administration

Fig. 14 Serum concentrations of DL-8280 during and after multiple oral administration to male healthy volunteers (mean±S.D.)



累積尿中排泄率を、それぞれ、Table 12～Table 15および Fig. 20～Fig. 23 に示す。300 mg 1日2回3日間連続投与時の累積尿中排泄率は、初回投与後24時間で平均75.9%であり、以後経時的に増加して、最終投与後48時間には平均93.7%に達した。200 mg 1日3回3日間連続投与時には、初回投与後24時間の累積尿中排泄率は平

均70.4%、最終投与後48時間では平均82.7%であった。300 mg 1日2回14日間連続投与時の累積尿中排泄率は初回投与1日後で64.9%、以後経時的に増加して7日後(14回目投与後12時間)では平均82.6%に達した。600 mg 1日2回3日間連続投与時の累積尿中排泄率は、初回投与後24時間で平均58.7%であり、最終投与後48時

Table 8 Serum concentrations of DL-8280 during multiple oral administration to male healthy volunteers

300mg × 2/day for 14 days

Day	Volunteer No.	Serum concentration of DL-8280 (µg/ml)										Day	Volunteer No.	Serum concentration of DL-8280 (µg/ml)								
		1 hr*	2 hr	3 hr	4 hr	6 hr	12hr	13hr	14hr	15hr	0 hr**			2 hr	3 hr	12hr	14hr	15hr				
1st day	501	0.48	0.63	1.99	1.93	1.54	0.72	0.82	1.38	2.03			501	1.39	1.03	2.85	1.10	2.22	2.62			
	502	—	0.49	2.20	2.19	1.67	0.78	0.83	1.15	2.21			502	1.54	1.65	2.20	1.32	2.64	3.19			
	503	0.58	2.04	2.30	1.97	1.35	0.69	0.80	1.95	2.52			503	1.22	1.77	2.71	1.11	2.33	2.72			
	504	0.19	0.47	1.12	1.68	1.50	1.02	0.98	1.32	2.41			504	1.46	1.15	2.55	1.40	1.32	1.91			
	505	0.14	0.71	1.73	1.85	1.69	0.78	0.79	1.32	1.82	3rd day		505	1.22	1.94	2.74	1.18	1.33	3.67			
	506	0.24	0.64	1.59	2.60	1.75	0.79	1.02	1.86	2.56			506	1.03	2.42	1.37	1.19	1.20	1.74			
	Mean	0.27	0.83	1.82	2.04	1.58	0.80	0.87	1.50	2.26		Mean	1.31	1.66	2.40	1.22	1.84	2.64				
	S.D.	0.22	0.60	0.44	0.32	0.15	0.12	0.10	0.33	0.29		S.D.	0.19	0.51	0.55	0.12	0.63	0.74				
Day	Volunteer No.	Serum concentration of DL-8280 (µg/ml)										Day	Volunteer No.	Serum concentration of DL-8280 (µg/ml)								
		0 hr***	2 hr	3 hr	12hr	14hr	15hr	0hr****	1 hr	2 hr	3 hr			4 hr	12hr	14hr	15hr	24hr				
5th day	501	1.25	3.22	3.50	1.22	1.42	2.35						501	1.42	1.27	2.68	3.42	3.15	1.06	2.07	2.40	1.36
	502	1.38	4.27	3.82	1.22	3.14	3.38						502	1.61	1.40	2.36	3.39	4.14	1.38	2.26	2.31	1.56
	503	1.28	3.91	3.14	1.17	3.23	3.12						503	1.23	1.22	2.65	3.24	2.96	1.20	2.71	3.19	1.31
	504	1.37	3.10	3.64	1.42	2.61	3.01				7th day		504	1.60	1.58	2.66	3.07	3.24	1.09	1.84	2.09	1.39
	505	1.18	3.72	2.78	1.06	1.29	2.80						505	1.44	1.95	3.58	3.65	2.83	1.26	1.58	2.98	1.43
	506	0.94	3.78	3.19	0.88	1.67	2.42						506	1.11	0.96	1.73	3.07	3.35	0.92	0.81	1.05	1.17
	Mean	1.23	3.67	3.35	1.16	2.23	2.85					Mean	1.40	1.40	2.61	3.31	3.28	1.15	1.88	2.34	1.37	
	S.D.	0.16	0.44	0.38	0.18	0.87	0.40					S.D.	0.20	0.34	0.60	0.23	0.46	0.16	0.65	0.76	0.13	

— : less than detectable lower limit (0.10µg/ml)

* time after first administration, ** time after 5th administration, *** time after 9th administration, **** time after 13th administration

Fig. 15 Serum concentrations of DL-8280 during multiple oral administration to male healthy volunteers (mean ± S.D.)

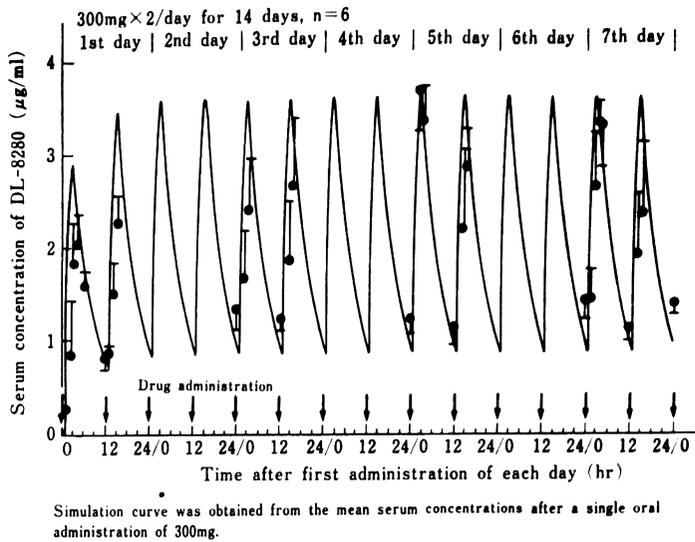


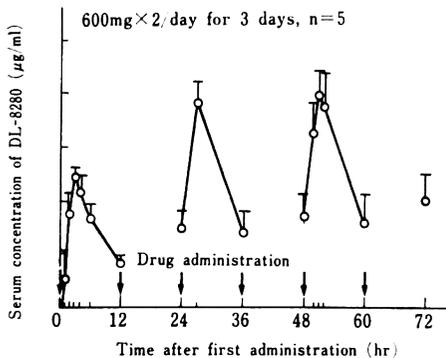
Table 9 Serum concentrations of DL-8280 during and after multiple oral administration to male healthy volunteers

600mg × 2/day for 3 days

Volunteer No.	Serum concentration of DL-8280 (µg/ml)														
	1 hr*	2 hr	3 hr	4 hr	6 hr	12hr	24hr	27hr	36hr	48hr	50hr	51hr	52hr	60hr	72hr
601	0.24	2.27	5.06	4.75	3.51	1.52	3.19	7.92	2.62	3.32	4.35	8.17	8.17	2.74	4.18
602	0.20	4.32	4.59	3.99	2.71	1.28	2.14	6.98	2.05	2.72	6.71	6.64	6.19	2.11	2.77
603	1.21	3.54	5.38	5.05	4.09	2.15	3.89	8.87	4.06	4.77	6.73	9.03	9.38	4.83	5.42
604	1.02	3.33	4.48	4.15	3.21	1.44	2.71	6.98	2.71	2.65	7.40	7.26	6.57	2.42	3.23
605	2.75	3.94	4.67	3.63	3.22	1.68	2.85	7.18	2.40	3.37	6.99	8.32	7.06	3.58	4.06
Mean	1.08	3.48	4.84	4.31	3.35	1.61	2.96	7.59	2.77	3.37	6.44	7.88	7.47	3.14	3.93
S.D.	1.04	0.78	0.37	0.58	0.50	0.33	0.65	0.82	0.77	0.85	1.20	0.94	1.30	1.09	1.02

* time after first administration

Fig. 16 Serum concentrations of DL-8280 during and after multiple oral administration to male healthy volunteers (mean ± S.D.)



間では平均 85.0% であった。

5. 糞中排泄

DL-8280 600 mg 単回投与 (step 3) 後の DL-8280 の累積糞中排泄率は、Table 16 に示す通り、投与後 24 時間で平均 1.6%、48 時間で平均 3.9% であった。したがって、尿中および糞中の DL-8280 総排泄率は、投与後 48 時間で投与量の平均 97.8% に達した。

6. 尿中代謝物

DL-8280 300 mg 単回投与 (step 2a) 後尿の TLC-bioautography の結果は Fig. 24 に示す通りであり、DL-8280 の R_f 値以外には何らの spot も認められなかった。

7. 安全性

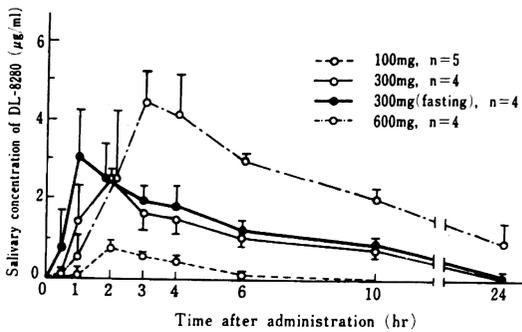
DL-8280 100 mg (step 1), 300 mg (step 2a), 空腹下

Table 10 Salivary concentrations of DL-8280 after a single oral administration to male healthy volunteers

Dose (mg)	Volunteer No.	Salivary concentration of DL-8280 ($\mu\text{g/ml}$)							
		0.5hr*	1 hr	2 hr	3 hr	4 hr	6 hr	10hr	24hr
100	101	—	—	0.84	0.58	0.51	0.21	—	—
	102	—	—	1.02	0.48	0.40	0.20	—	—
	103	—	—	0.68	0.76	0.65	—	—	—
	104	—	—	0.73	0.49	0.29	—	—	—
	105	—	0.42	0.56	0.42	0.24	—	—	—
	Mean	—	0.08	0.77	0.55	0.42	0.08	—	—
	S.D.	—	0.19	0.17	0.13	0.17	0.11	—	—
300	201	0.34	1.90	2.48	1.73	1.86	1.13	0.86	—
	202	—	2.44	2.39	2.07	1.41	0.89	0.82	—
	203	—	0.45	2.31	1.14	1.02	0.81	0.51	—
	204	—	0.88	2.85	1.50	1.69	1.30	0.81	—
	Mean	0.09	1.42	2.51	1.61	1.50	1.03	0.75	—
	S.D.	0.17	0.91	0.24	0.39	0.37	0.22	0.16	—
	300 (fasting)	206	—	2.47	3.68	2.43	2.52	1.57	1.09
207		—	2.60	2.16	1.59	1.27	0.93	0.67	—
209		1.39	2.20	1.57	1.63	1.59	1.23	0.83	—
210		1.73	4.79	2.59	2.07	1.81	1.10	0.92	—
Mean		0.78	3.02	2.50	1.93	1.80	1.21	0.88	0.07
S.D.		0.91	1.20	0.89	0.40	0.53	0.27	0.18	0.14
600		302	—	—	1.02	5.16	5.34	2.89	2.20
	303	—	1.11	3.49	3.34	2.92	2.88	1.59	1.64
	304	—	0.95	4.40	4.43	3.58	2.92	2.07	0.64
	305	—	—	0.99	4.81	4.60	3.21	2.13	0.58
	Mean	—	0.52	2.48	4.44	4.11	2.98	2.00	0.92
	S.D.	—	0.60	1.74	0.79	1.07	0.16	0.28	0.49

— : less than detectable lower limit ($0.20\mu\text{g/ml}$)
 * time after administration

Fig. 17 Salivary concentrations of DL-8280 after a single oral administration to male healthy volunteers (mean \pm S.D.)



300 mg (step 2b) および 600 mg (step 3) 単回投与時の投与前後における全臨床検査値, ならびに 300 mg 1日2回3日間 (step 4a), 200 mg 1日3回3日間 (step

Fig. 18 Correlation between salivary and serum concentrations after administration to male healthy volunteers

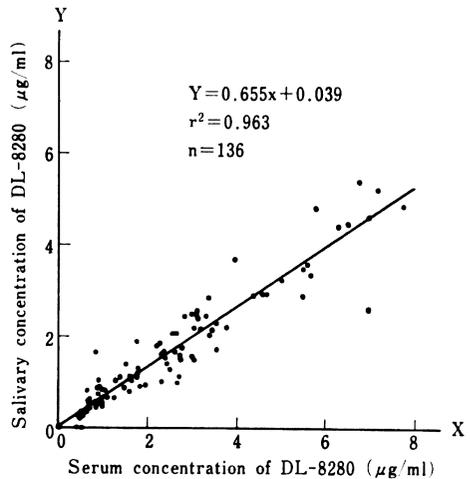


Table 11 Urinary concentrations and cumulative urinary excretion rates of DL-8280 after a single oral administration to male healthy volunteers

Dose (mg)	Volunteer No.	Urinary concentration of DL-8280 ($\mu\text{g/ml}$)										Cumulative urinary excretion rate of DL-8280 (% of dose)							
		0~2hr*	2~4hr	4~6hr	6~8hr	8~12hr	12~24hr	24~48hr	2hr	4hr	6hr	8hr	12hr	24hr	48hr				
100	101	46.2	92.2	50.5	64.6	79.2	33.2	3.3	10.9	37.1	55.1	65.1	79.3	93.6	99.4				
	102	76.7	157.8	38.8	70.7	84.2	45.9	5.2	13.8	39.1	59.2	71.2	84.3	99.7	105.7				
	103	128.0	89.8	49.1	83.0	25.1	39.2	4.9	10.9	33.3	47.1	58.7	70.7	86.8	93.6				
	104	98.4	195.5	129.4	122.7	90.1	31.1	5.7	11.3	33.8	48.0	60.3	73.4	86.7	91.9				
	105	42.8	41.4	53.9	31.5	30.7	30.5	3.7	17.3	33.5	45.6	56.8	72.6	92.9	101.8				
	Mean	78.4	115.3	64.3	74.5	61.9	36.0	4.6	12.8	35.4	51.0	62.4	76.1	91.9	98.5				
	S.D.	35.9	61.0	36.8	33.0	31.3	6.5	1.0	2.8	2.6	5.9	5.8	5.6	5.4	5.7				
300	201	312.1	338.8	266.4	186.3	167.2	131.3	18.3	14.0	32.7	45.1	55.4	68.2	84.2	89.0				
	202	315.1	179.2	206.6	318.7	245.9	119.7	7.2	15.8	34.9	47.3	56.8	70.8	85.9	91.4				
	203	168.7	249.3	317.0	205.6	236.6	135.7	16.2	8.7	24.9	35.5	45.4	59.6	78.2	85.5				
	204	217.9	356.5	320.7	384.8	234.4	139.1	16.1	10.9	29.9	44.3	55.2	70.5	88.6	94.8				
	205	124.3	174.2	324.2	258.7	126.0	107.9	15.6	5.8	25.8	40.4	52.1	67.0	84.2	90.6				
	Mean	227.6	259.6	287.0	270.8	202.0	126.7	14.7	11.0	29.6	42.5	53.0	67.2	84.2	90.3				
	S.D.	85.2	85.9	50.8	81.9	52.8	12.8	4.3	4.0	4.3	4.6	4.6	4.5	3.8	3.4				
300 (fastig)	206	679.3	1012.6	848.3	513.6	431.2	261.9	49.0	9.1	22.6	35.3	44.7	59.8	82.5	91.9				
	207	377.9	397.9	302.4	209.7	191.9	115.1	11.4	15.1	29.0	41.1	50.9	64.7	86.0	94.9				
	209	118.2	168.8	177.1	184.6	139.9	87.5	18.5	16.7	30.8	41.7	51.3	64.3	80.5	87.9				
	210	446.5	250.4	208.2	317.0	133.0	108.7	16.8	17.9	33.3	47.2	57.7	70.6	87.3	93.4				
		Mean	405.5	457.4	384.0	306.2	224.0	143.3	23.9	14.7	28.9	41.3	51.2	64.9	84.1	92.0			
	S.D.	230.9	382.1	314.1	149.7	140.6	79.9	17.0	3.9	4.6	4.9	5.3	4.4	3.1	3.0				
600	301	204.9	1036.2	591.3	628.9	622.9	287.2	58.1	4.3	22.4	35.2	47.8	63.9	86.6	93.4				
	302	28.4	934.5	1167.5	1161.3	780.9	370.2	72.7	0.5	15.3	30.9	43.5	62.3	86.1	95.2				
	303	245.8	594.6	211.9	661.1	324.3	212.6	34.2	8.8	28.6	46.6	61.5	76.6	94.7	101.0				
	304	139.6	278.6	452.2	630.0	226.0	166.3	45.4	7.9	25.3	36.3	46.2	58.3	78.5	89.6				
	305	80.1	1101.5	1309.3	1246.3	422.6	366.2	53.0	1.2	17.7	33.0	45.5	61.0	83.2	90.4				
	Mean	139.8	789.1	746.4	865.5	475.3	280.5	52.7	4.5	21.9	36.4	48.9	64.4	85.8	93.9				
	S.D.	88.7	345.8	471.8	310.5	225.2	90.9	14.4	3.8	5.4	6.1	7.2	7.1	5.9	4.6				

* time after administration

Fig. 19 Urinary concentrations and cumulative urinary excretion rates of DL-8280 after a single oral administration to male healthy volunteers (mean±S.D.)

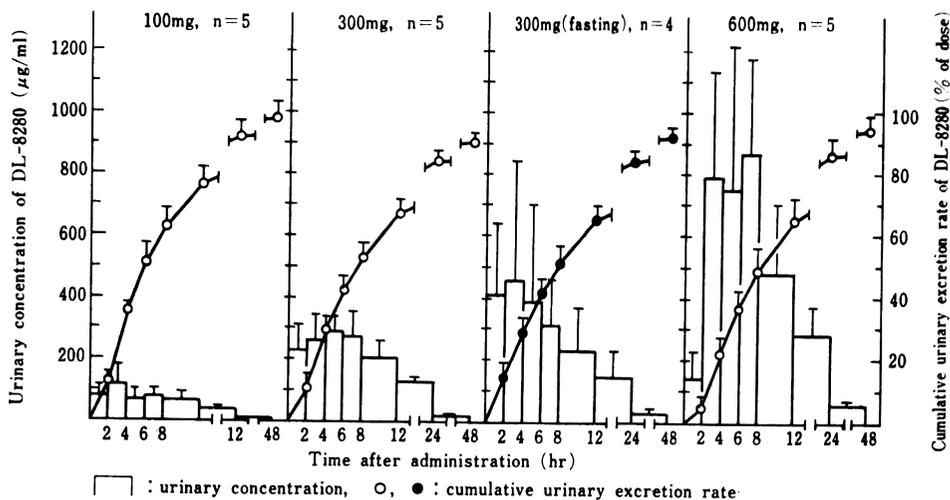


Table 12 Cumulative urinary excretion rates of DL-8280 during and after multiple oral administration to male healthy volunteers

300mg×2/day for 3 days

Volunteer No.	Cumulative urinary excretion rate of DL-8280 (% of dose)				
	24hr*	48hr	72hr	96hr	108hr
401	81.7	89.6	89.1	95.9	96.3
402	70.5	77.1	79.7	87.7	88.5
403	81.0	83.7	82.8	90.8	91.2
404	69.1	83.1	84.7	92.4	93.2
405	77.1	88.5	91.5	98.9	99.5
Mean	75.9	84.4	85.6	93.1	93.7
S.D.	5.8	5.0	4.8	4.4	4.3

* time after first administration

Fig. 20 Cumulative urinary excretion rates of DL-8280 during and after multiple oral administration to male healthy volunteers (mean±S.D.)

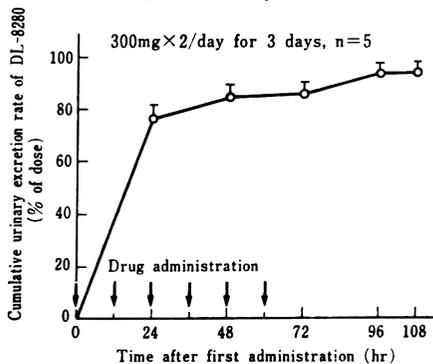


Table 13 Cumulative urinary excretion rates of DL-8280 during and after multiple oral administration to male healthy volunteers

200mg×3/day for 3 days

Volunteer No.	Cumulative urinary excretion rate of DL-8280 (% of dose)				
	24hr*	48hr	72hr	96hr	108hr
406	75.6	83.1	74.0	79.7	80.3
407	66.7	75.9	76.7	85.8	86.3
408	71.8	78.2	71.4	77.6	78.0
409	73.4	83.9	83.2	88.5	88.9
410	64.5	72.3	68.9	78.8	79.9
Mean	70.4	78.7	74.8	82.1	82.7
S.D.	4.7	4.9	5.5	4.8	4.7

* time after first administration

Fig. 21 Cumulative urinary excretion rates of DL-8280 during and after multiple oral administration to male healthy volunteers (mean±S.D.)

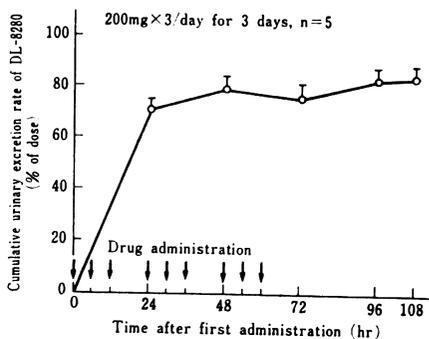


Table 14 Cumulative urinary excretion rates of DL-8280 during multiple oral administration to male healthy volunteers
300mg×2/day for 14 days

Volunteer No.	Cumulative urinary excretion rate of DL-8280 (% of dose)						
	1day*	2days	3days	4days	5days	6days	7days
501	66.0	72.6	77.8	76.5	78.8	79.4	80.6
502	65.0	75.7	78.6	80.7	82.3	82.8	83.7
503	61.2	75.1	78.7	78.9	79.0	80.7	81.9
504	57.2	71.2	76.9	78.1	78.8	78.1	80.3
505	69.3	78.7	82.7	83.4	84.1	83.8	85.9
506	70.9	79.7	81.0	81.4	83.0	83.4	83.1
Mean	64.9	75.5	79.3	79.8	81.0	81.4	82.6
S.D.	5.1	3.3	2.2	2.5	2.4	2.3	2.1

* time after first administration

Fig. 22 Cumulative urinary excretion rates of DL-8280 during multiple oral administration to male healthy volunteers (mean±S.D.)

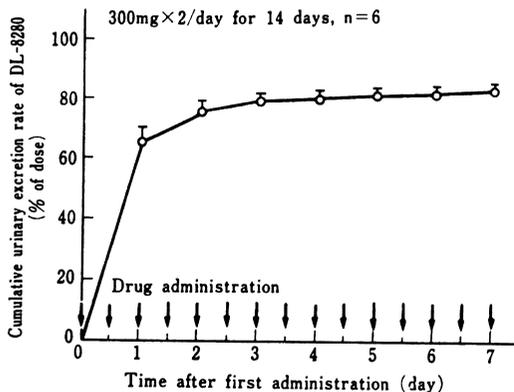
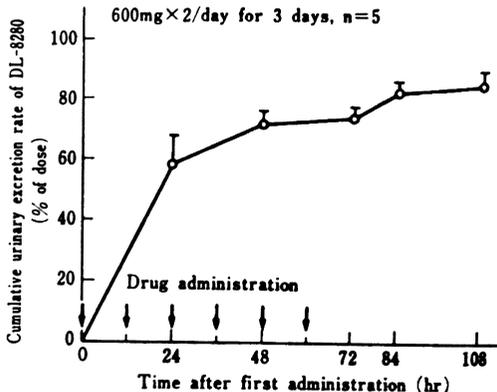


Table 15 Cumulative urinary excretion rates of DL-8280 during and after multiple oral administration to male healthy volunteers
600mg×2/day for 3 days

Volunteer No.	Cumulative urinary excretion rate of DL-8280 (% of dose)				
	24hr*	48hr	72hr	84hr	108hr
601	43.1	64.9	68.8	75.2	77.8
602	66.0	72.8	72.0	82.4	83.0
603	60.0	70.7	73.7	82.2	86.2
604	62.7	76.5	79.1	86.2	88.8
605	61.6	72.9	76.6	84.5	89.2
Mean	58.7	71.6	74.0	82.1	85.0
S.D.	9.0	4.3	4.0	4.2	4.7

* time after first administration

Fig. 23 Cumulative urinary excretion rates of DL-8280 during and after multiple oral administration to male healthy volunteers (mean±S.D.)



4b), 300 mg 1日2回14日間 (step 5) および 600 mg 1日2回3日間 (step 6) 連続投与時の投与開始前, 投与終了後あるいは投与中における全臨床検査値を, それぞれ Table 17~Table 24 に示す。このうち, 主たる肝機能および腎機能検査項目として, AIP, GOT, GPT の推移を Fig. 25 に, BUN, creatinine の推移を Fig. 26 にまとめた。空腹下 300 mg 単回投与翌日に GPT が投与1週間前の 35 U から 46 U に上昇した1例をはじめ, 投与前あるいは投与開始前に比べて投与後あるいは投与終了後に, わずかながら検査値が正常範囲を逸脱して上昇した例が AIP, GPT に散見されたが, これらの変動には, とくに一定の傾向, 投与量相関は認められなかった。GOT, BUN, creatinine の変動は, いずれも正常範囲内のものであった。その他の血液学検査, 血液化学検査, 免疫学検査および尿検査項目においては, 300 mg 1日2

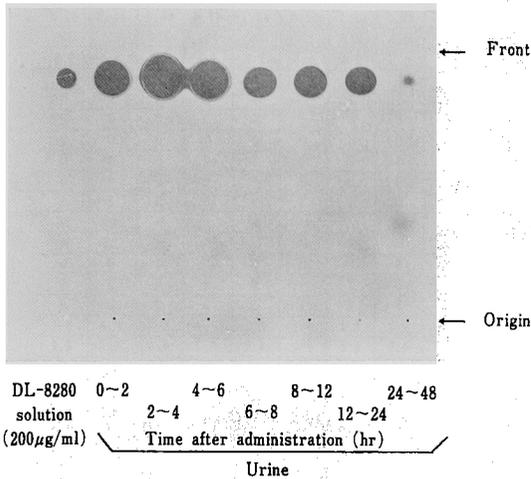
Table 16 Cumulative fecal and urinary excretion rates of DL-8280 after a single oral administration to male healthy volunteers

Volunteer No.	Cumulative excretion rate of DL-8280 (% of dose)			
	Feces		Urine	Total
	24hr*	48hr	48hr	48hr
301	3.4	4.2	93.4	97.6
302	0.4	3.2	95.2	98.4
303	1.8	2.5	101.0	103.5
304	n.d.	4.1	89.6	93.7
305	2.2	5.6	90.4	96.0
Mean	1.6	3.9	93.9	97.8
S.D.	1.4	1.2	4.6	3.6

* time after administration

Fig. 24 TLC-bioautogram of urine collected after a single oral administration of DL-8280 to male healthy volunteers (300 mg, n=5)

Adsorbent: Eastman chromatogram sheet 6061 (Eastman)
 Sample amount: 2 μ l
 Solvent: chloroform-methanol-28% ammonia water (2:2:1)
 Test organism: *B. subtilis* ATCC 6051 (spore)



回3日間連続投与で、総 bilirubin が、最終投与翌日の 0.7 mg/dl から1週間後 1.3 mg/dl に上昇した1例、100 mg 単回投与で、白血球数が、投与翌日の 5,700/ μ l から1週間後 11,000/ μ l に上昇した1例、および 600 mg 1日2回3日間連続投与で、白血球数が、初回投与1週間前の 9,000/ μ l から最終回投与翌日に 12,700/ μ l に上昇した1例を除き、とくに正常範囲を大きく逸脱する検査値の異常変動は認められなかった。なお、白血球数上昇例については、前者が咽頭炎、後者が歯肉炎によるものと判断された。

体温の日内変動については、Table 25 に示すように全 step を通じて異常変動は認められなかった。

つぎに血中濃度 peak 時の血圧変動についてであるが、Table 26 に示す通り、全般的に投与直前に比べわずかながら下降する傾向がみられた。

また、尿中結晶については、尿中濃度 peak 時尿および投与翌日早朝尿の沈渣を検査したが、いずれの尿検体にも DL-8280 の結晶は認められなかった。

臨床症状については、全 step を通じ、とくに悪心、嘔吐、食思不振などの消化器症状、発疹などの過敏症状、ふらつき、めまい、あるいは瞳孔、眼振の異常などの神経症状など、自他覚的な異常所見は1例もみられなかった。

III. 考 察

第一製薬株式会社で合成された pyridone-carboxylic acid 系経口抗菌剤 DL-8280 の臨床研究を開始するにあたり、健康成人男子における吸収、排泄および安全性を検討するため、第一相臨床試験を実施した。

DL-8280 単回投与後の血清中濃度は速やかに上昇し、 T_{max} は2~3時間(食後投与時)で、 C_{max} および AUC には明確な投与量依存性が認められた。このことは、DL-8280 の経口吸収が速やかで、吸収率が投与量に関係なくほぼ一定であり、本剤の経口吸収が極めて良好であることを裏付けた。one compartment open model による解析⁹⁾より算出した V_d は、いずれの用量においても 1 L/kg 以上であり、本剤の組織移行性が良好であることが示唆された。吸収におよぼす食事の影響については 300 mg 単回投与で検討したが、 T_{max} が食後投与では2時間であったのに対し、空腹下投与では1時間であった。しかしながら、one compartment open model による解析より算出した T_{max} は、食後投与で平均 2.1 時間、空腹下投与で平均 1.4 時間であり、両者の差は小さかった。すなわち、本剤の吸収は、食事の影響をあまり受けず、速やかであることが判明した。DL-8280 300 mg 1日2回3日間、あるいは 200 mg 1日3回3日間連続投与において、血清中 C_{max} の経日的な上昇は認められず、また、投与直前の濃度についても上昇は認められなかった。一方、600 mg 1日2回3日間連続投与においては、投与直前の血清中濃度に若干の上昇が認められたが、この濃度上昇は C_{max} の上昇を起こすほどでなく、 C_{max} は3回投与以後 plateau に達することが明らかとなった。300 mg 1日2回14日間連続投与時における血清中 C_{max} は、経日的にほぼ一定しており、投与直前の濃度にも上昇の傾向は認められなかった。また、これらの C_{max} および投与直前濃度は、300 mg 単回投与時測定 of 血清中濃度を用いた one compartment open model による simulation curve とほぼ一致した。すなわち、血清中濃度推移からは、本剤の連続投与による留意すべき蓄積傾向は認められなかった。

DL-8280 の唾液中濃度は、血清中濃度とよく相関して、投与量に依存した推移を示し、血清中濃度に対する比は約 0.7 であった。すなわち、本剤は唾液に移行しやすい薬物であることが確認された。

DL-8280 単回投与後の尿中濃度には、明確な投与量依存性が認められ、本剤は、投与後初期から24時間あるいは48時間にわたり高濃度で尿中に排泄された。累積尿中排泄率は、いずれの投与量においても、投与後48時間で投与量の90%以上に達した。600 mg 単回投与後48時間までの尿中排泄率は平均 93.9% であり、糞中排

Table 17 Laboratory findings before and after a single oral administration of DL-8280 to male healthy volunteers

		100mg																	
Item	Normal range	101*			102			103			104			105					
		B	A-1	A-2	B	A-1	A-2	B	A-1	A-2	B	A-1	A-2	B	A-1	A-2			
Hematology	WBC (10 ³ /μl)	3.7-8.2	4.4	3.9	3.8	6.1	5.9	5.9	4.8	5.2	4.8	5.5	6.4	7.0	6.2	5.7	11.0		
	RBC (10 ⁶ /μl)	4-5.5	4.68	4.67	4.76	4.52	4.72	4.51	4.95	4.79	4.57	4.48	4.66	5.02	4.79	4.75	4.64		
	Hemoglobin (g/dl)	12-17	15.3	15.1	15.4	14.1	14.6	13.9	15.6	15.1	14.2	14.7	14.8	16.0	15.6	15.4	15.1		
	Hematocrit (%)	37-49	45.0	44.9	46.1	42.2	44.2	42.8	46.7	45.2	43.1	42.5	44.1	47.4	46.1	46.0	45.6		
	Platelet (10 ³ /μl)	150-400	230	257	218	255	267	218	243	256	215	197	223	151	238	230	220		
	Reticulocyte (%)	0.5-2.0	1.4	1.1	1.5	1.5	1.2	0.8	1.3	1.1	1.2	1.5	1.4	1.2	0.6	1.3	1.6		
	WBC fraction (%)	Basophil	0-2	1	0	1	1	0	0	4	1	2	0	0	0	2	0	0	
		Eosinophil	0-5	7	5	5	1	1	3	3	6	3	2	1	3	2	2	0	
		Myeloblast	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		Neutrophil	Pro.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			Myelo.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			Meta.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			Stab.	0-5	1	0	1	5	1	4	2	0	1	3	2	0	5	2	3
		Lymphocyte	Seg.	40-60	50	59	46	54	64	48	49	55	57	44	62	65	66	65	86
			Small	25-40	37	29	46	32	33	41	35	32	30	47	30	28	20	28	10
Monocyte		Large	0-5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Small	3-7	4	7	1	7	1	4	7	6	7	4	5	4	5	3	1		
ESR (1 hr) (mm)	0-10	3	3	3	2	2	2	3	2	2	1	2	2	2	2	3			
Blood chemistry	Total protein (g/dl)	6.5-8.2	7.0	7.0	7.8	6.7	7.2	7.3	7.3	7.1	7.2	7.1	6.9	7.4	7.2	6.8	7.1		
	Albumin (g/dl)	3.9-5.8	4.3	4.4	4.9	4.3	4.7	5.0	4.6	4.6	4.8	4.0	4.3	4.7	4.4	4.5	4.7		
	BUN (mg/dl)	8-22	9	10	9	14	15	14	15	14	14	16	16	19	13	14	11		
	Creatinine (mg/dl)	0.8-2.0	0.9	0.9	0.9	0.9	1.0	1.0	1.1	1.0	1.1	0.9	0.9	1.0	1.0	1.1	1.2		
	Uric acid (mg/dl)	2-6	5.5	5.7	6.6	5.9	5.3	5.1	6.8	6.3	6.2	5.2	5.2	5.0	6.3	5.9	6.0		
	Na ⁺ (mEq/L)	136-148	140	143	141	142	144	142	139	144	141	143	143	143	141	143	141		
	K ⁺ (mEq/L)	3.5-5.3	4.4	4.1	4.7	3.8	4.3	4.4	4.6	3.8	4.4	3.9	3.4	3.9	4.3	4.0	4.6		
	Cl ⁻ (mEq/L)	96-107	99	101	104	102	103	105	100	103	105	104	104	108	100	103	103		
	Ca ⁺⁺ (mEq/L)	4.5-5.5	4.9	4.8	4.9	4.5	4.8	4.7	4.8	4.8	4.6	4.5	4.6	4.6	4.8	4.9	4.8		
	PO ₄ ⁻⁻⁻ (mg/dl)	2.4-5.1	2.8	2.6	2.5	2.7	2.8	2.7	2.7	2.5	2.8	2.9	2.6	3.1	2.8	2.8	2.7		
	Total bilirubin (mg/dl)	0.2-0.8	0.5	0.4	0.4	0.9	1.1	0.7	0.6	0.6	0.4	0.7	0.7	0.3	0.7	0.8	0.6		
	AIP (U)	3-10	4.0	4.0	4.8	8.2	7.9	8.3	4.9	5.4	4.9	7.0	6.7	7.2	4.4	3.9	4.6		
	GOT (U)	0-50	19	24	23	19	26	20	22	18	13	20	28	19	19	25	19		
	GPT (U)	0-40	27	38	43	24	29	28	25	25	21	29	36	15	30	23	23		
	LDH (mU)	150-214	207	220	233	137	163	152	174	173	154	135	157	141	178	181	174		
	Total cholesterol (mg/dl)	127-198	217	196	231	177	184	179	197	169	171	134	141	161	152	145	159		
	Triglyceride (mg/dl)	0-120	97	180	110	60	122	98	67	100	70	63	80	61	112	147	140		
	γ-GTP (mU/ml)	0-40	17	19	18	9	10	10	9	8	8	8	5	5	20	16	13		
	LAP (U)	150-200	134	152	153	146	165	160	108	127	127	132	144	149	145	148	148		
	ZTT (U)	4-12	6.4	5.0	6.3	5.7	4.8	5.9	9.9	7.9	7.7	8.5	7.2	7.9	6.6	4.9	5.5		
	TTT (U)	0-4	3.0	3.5	4.0	3.3	3.6	3.8	2.3	2.7	3.2	4.2	3.6	4.0	4.7	5.5	5.5		
	A/G	1.4-2.6	1.6	1.7	1.7	1.8	1.9	2.2	1.7	1.8	2.0	1.3	1.7	1.7	1.6	2.0	2.0		
	Immunology	CRP		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		Coombs	Direct	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
			Indirect	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	±	±	
HBs		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
Urinalysis	pH	4.5-7.0	7	6	7	7	6	6	7	5	6	7	5	6	7	6	6		
	Colour		PY	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y		
	Turbidity		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		RBC	0-3	1/7-8	1/7-8	1/7-8	1/2-3	1/7-8	1/7-8	1/3-4	1/7-8	1/7-8	1/7-8	1/7-8	1/7-8	1/5-6	1/4-5	1/3-4	
	Sediment (/hpf)	WBC	1-2	1/5-6	1/7-8	1/7-8	1/7-8	1/4-5	1/7-8	1/3-4	1/5-6	1/7-8	1/5-6	1/5-6	1/7-8	1/7-8	1/7-8	1/7-8	
		Epithelium	0-3	1/7-8	1/5-6	1/7-8	1/7-8	1/5-6	1/7-8	1/5-6	1/7-8	1/7-8	1/5-6	1/7-8	1/2-3	1/7-8	1/7-8	1/7-8	
		Mucus		-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-		
	Sugar		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	Protein		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	Ketone		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Bilirubin		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
Urobilinogen		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+			
Occult blood		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
Others	Creatinine clearance (ml/min)	70-130	126.2			111.9			112.7			91.3			90.9				
	ECG		N			N			N			N			N				
	Blood pressure (mmHg)		130/66			131/78			113/75			132/77			130/77				

B : 1 week before administration, A-1 : 1 day after administration, A-2 : 1 week after administration

PY : pale yellow, Y : yellow, N : normal

* volunteer No.

Table 18 Laboratory findings before and after a single oral administration of DL-8280 to male healthy volunteers

300mg

Item	Normal range	201*			202			203			204			205			
		B	A-1	A-2													
Hematology																	
WBC (10 ³ /μl)	3.7~8.2	4.6	4.9	4.4	9.0	9.7	8.9	4.0	3.1	3.7	5.8	8.7	5.3	7.6	6.6	6.6	
RBC (10 ⁶ /μl)	4~5.5	4.91	5.04	4.81	4.89	4.95	4.96	4.17	4.17	4.00	4.81	4.80	4.50	4.82	4.90	4.72	
Hemoglobin (g/dl)	12~17	15.7	16.0	14.9	14.9	15.0	15.3	14.4	14.5	13.7	15.1	15.0	13.7	15.2	15.6	14.7	
Hematocrit (%)	37~49	46.3	47.3	45.2	45.3	45.3	46.0	42.8	42.9	41.5	44.2	44.6	42.1	45.4	45.8	45.0	
Platelet (10 ³ /μl)	150~400	196	203	187	278	279	239	236	219	187	221	205	190	198	207	182	
Reticulocyte (%)	0.5~2.0	1.1	1.6	2.0	1.1	1.4	0.7	1.0	1.0	1.0	0.5	1.1	1.4	0.5	1.1	1.1	
WBC fraction (%)	Basophil	0~2	1	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
	Eosinophil	0~5	0	1	0	1	2	1	3	1	1	4	1	6	1	7	5
	Myeloblast	Pro.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Myelo.	0	0	0	0	0	0	+	0	0	0	0	0	0	0	0
		Meta.	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0	0	0	0	0	0
		Stab.	0~5	0	2	2	2	0	3	1	1	2	3	3	6	1	1
	Lymphocyte	Seg.	40~60	60	62	61	60	58	60	46	71	55	62	76	49	48	53
		Small	25~40	32	32	33	26	39	32	46	24	39	23	18	37	46	37
	Monocyte	Large	0~5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Small	3~7	7	3	3	10	1	4	4	2	3	8	2	1	4	2
ESR (1 hr) (mm)	0~10	2	2	2	2	2	2	4	2	3	2	2	5	3	2	2	
Total protein (g/dl)	6.5~8.2	6.9	7.0	7.2	6.5	6.6	7.2	6.4	6.6	6.8	7.8	7.1	7.3	6.8	6.6	7.0	
Albumin (g/dl)	3.9~5.8	4.4	4.6	4.8	4.3	4.4	4.9	4.3	4.5	4.7	4.8	4.7	4.8	4.2	4.2	4.8	
BUN (mg/dl)	8~22	21	16	19	12	16	17	14	20	16	14	14	12	13	14	16	
Creatinine (mg/dl)	0.8~2.0	1.1	1.0	1.1	1.0	1.0	1.0	1.1	1.1	1.3	1.0	1.2	1.1	1.0	1.0	1.1	
Uric acid (mg/dl)	2~6	7.3	5.4	5.9	5.3	5.5	6.1	6.4	6.2	7.6	8.2	7.7	7.8	6.1	5.1	5.3	
Na ⁺ (mEq/L)	136~148	142	143	141	143	144	141	141	146	142	146	145	144	140	142	143	
K ⁺ (mEq/L)	3.5~5.3	3.8	4.1	4.3	3.7	3.6	3.8	3.9	4.1	4.3	4.2	4.0	4.5	4.0	4.3	4.8	
Cl ⁻ (mEq/L)	96~107	102	102	104	104	105	104	101	104	104	104	105	107	100	101	105	
Ca ⁺⁺ (mEq/L)	4.5~5.5	4.8	4.9	4.8	4.5	4.6	4.5	4.7	4.8	4.7	4.9	4.9	4.7	4.6	4.7	4.8	
PO ₄ ⁻⁻⁻ (mg/dl)	2.4~5.1	2.8	2.3	2.7	2.6	2.0	2.4	2.9	3.0	2.6	2.7	2.5	2.7	3.4	3.2	3.2	
Total bilirubin (mg/dl)	0.2~0.8	0.9	0.7	0.4	0.4	0.4	0.3	0.6	0.6	0.4	0.5	0.6	0.4	0.4	0.4	0.4	
AlP (U)	3~10	5.3	4.7	5.1	5.4	5.5	6.7	4.1	3.9	4.0	4.8	4.3	4.9	4.4	4.1	4.0	
GOT (U)	0~50	16	21	17	14	27	27	15	27	23	13	21	26	20	35	25	
GPT (U)	0~40	19	14	18	26	34	42	17	24	13	23	24	33	20	39	16	
LDH (mU)	150~214	138	159	141	141	169	162	162	164	179	160	173	202	163	167	186	
Total cholesterol (mg/dl)	127~198	181	168	183	134	140	175	186	196	199	192	195	197	159	165	210	
Triglyceride (mg/dl)	0~120	45	94	77	123	188	93	50	87	34	128	156	119	58	145	72	
γ-GTP (mU/ml)	0~40	8	19	6	22	22	34	12	10	11	11	11	10	11	10	10	
LAP (U)	150~200	126	156	144	167	199	199	139	164	146	98	119	108	129	166	172	
ZTT (U)	4~12	6.9	5.8	6.3	4.4	3.5	4.1	6.5	5.8	6.1	6.8	5.3	6.0	5.5	4.4	4.4	
TTT (U)	0~4	2.6	3.2	3.3	3.4	3.6	3.5	2.6	2.6	2.5	2.3	2.4	2.9	1.2	2.0	1.5	
A/G	1.4~2.6	1.8	1.9	2.0	2.0	2.0	2.1	2.0	2.1	2.2	1.6	2.0	1.9	1.6	1.7	2.2	
Immunology																	
CRP		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Coombs	Direct	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Indirect	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
HBs		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Urinalysis																	
pH	4.5~7.0	6	5	6	6	5	6	7	5	6	6	5	5	7	5	6	
Colour		Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	
Turbidity		±	-	-	-	-	-	±	-	-	-	-	-	-	-	-	
Sediment (/hpf)	RBC	0~3	1/3~4	1/7~8	1/3~4	2~3/1	1/7~8	1/3~4	1/7~8	1/7~8	1/5~6	1/7~8	1/7~8	1/7~8	1/7~8	1/5~6	
	WBC	1~2	1/7~8	1/7~8	1/5~6	1/2~3	1/7~8	1/5~6	1/7~8	1/5~6	1/3~4	1/5~6	1/5~6	1/7~8	1/5~6	1/7~8	
	Epithelium	0~3	1/7~8	1/7~8	1/7~8	1/5~6	1/7~8	1/7~8	1/2~3	1/5~6	1/2~3	1/7~8	1/7~8	1/7~8	1/7~8	1/4~5	
Mucus		+	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	
Sugar		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Protein		+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Ketone		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Bilirubin		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Urobilinogen		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Occult blood		-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Others																	
Creatinine clearance (ml/min)	70~130	99.9			95.0			90.6			105.1			103.1			
ECG		N			N			N			N			N			
Blood pressure (mmHg)		107/62			120/72			125/80			123/66			107/71			

B : 1 week before administration, A-1 : 1 day after administration, A-2 : 1 week after administration

Y : yellow, N : normal

* volunteer No.

Table 19 Laboratory findings before and after a single oral administration of DL-8280 to male healthy volunteers

300mg (fasting)

Item	Normal range	206*			207			209			210				
		B	A 1	A 2	B	A 1	A 2	B	A 1	A 2	B	A 1	A 2		
Hematology															
WBC	(10 ³ /μl)	3.7-8.2	7.0	6.5	4.9	3.8	4.4	3.8	6.6	6.3	8.1	8.6	4.9	4.1	
RBC	(10 ⁶ /μl)	4-5.5	4.98	5.35	5.03	4.18	4.36	4.05	4.00	4.07	3.85	5.74	5.69	5.62	
Hemoglobin	(g/dl)	12-17	15.4	16.6	15.5	13.0	13.6	12.4	13.5	13.7	13.0	17.4	17.4	17.3	
Hematocrit	(%)	37-49	46.7	50.1	47.1	38.6	40.5	38.1	40.1	40.7	38.9	52.4	52.5	51.7	
Platelet	(10 ³ /μl)	150-400	213	217	202	198	204	172	253	240	181	26.2	25.0	22.9	
Reticulocyte	(%)	0.5-2.0	0.6	1.8	0.9	1.0	1.4	1.8	1.1	0.4	1.3	0.9	1.0	1.0	
WBC fraction (%)	Basophil	0-2	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	2	
	Eosinophil	0-5	2	4	4	5	2	5	0	0	0	1	1	1	
	Myeloblast	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Neutrophil	Pro.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Myelo.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Meta.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Lymphocyte	Stab.	0-5	3	1	1	1	1	1	3	1	0	2	0	1
		Seg.	40-60	65	57	44	53	69	55	68	67	69	65	59	28
		Small	25-40	22	36	46	34	22	37	26	31	29	29	38	61
	Monocyte	Large	0-5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Small		3-7	7	2	4	6	6	2	3	1	2	3	2	6	
ESR (1 hr)	(mm)	0-10	2	1	2	7	5	6	11	8	6	0	1	2	
Blood chemistry															
Total protein	(g/dl)	6.5-8.2	7.0	7.6	7.5	7.4	7.1	7.2	6.7	7.0	7.0	7.1	7.3	7.7	
Albumin	(g/dl)	3.9-5.8	4.6	4.8	5.1	4.3	4.2	4.7	4.0	4.0	4.4	4.4	4.3	4.9	
BUN	(mg/dl)	8-22	15	15	13	12	15	15	12	13	14	9	12	13	
Creatinine	(mg/dl)	0.8-2.0	1.2	1.2	1.2	1.0	1.0	1.1	1.0	1.0	1.0	0.9	1.0	1.0	
Uric acid	(mg/dl)	2-6	6.7	6.3	6.1	6.3	5.7	5.9	5.9	5.8	5.8	6.5	6.6	7.5	
Na ⁺	(mEq/L)	136-148	143	144	146	140	141	144	142	144	145	140	144	141	
K ⁺	(mEq/L)	3.5-5.3	4.0	4.2	4.1	3.8	3.8	4.0	4.2	4.7	4.1	4.1	4.7	4.4	
Cl ⁻	(mEq/L)	96-107	103	102	107	103	100	108	104	104	109	102	103	105	
Ca ⁺⁺	(mEq/L)	4.5-5.5	5.0	5.3	5.0	4.5	4.4	4.5	4.6	4.7	4.6	4.9	4.9	4.8	
PO ₄ ⁻⁻⁻	(mg/dl)	2.4-5.1	3.1	2.3	3.0	3.1	2.3	2.6	2.3	2.0	2.4	2.8	2.7	3.1	
Total bilirubin	(mg/dl)	0.2-0.8	0.6	0.5	0.3	0.4	0.4	0.3	0.6	0.5	0.5	0.5	0.6	0.4	
AIP	(U)	3-10	5.6	5.2	5.5	5.3	5.2	5.3	5.7	5.3	5.7	5.6	5.4	6.2	
GOT	(U)	0-50	18	25	20	18	19	20	16	33	24	24	39	20	
GPT	(U)	0-40	15	26	15	23	25	23	13	27	15	35	46	34	
LDH	(mU)	150-214	138	154	154	191	194	173	179	196	167	173	175	163	
Total cholesterol	(mg/dl)	127-198	174	177	189	194	179	212	163	174	187	178	197	222	
Triglyceride	(mg/dl)	0-120	62	120	96	86	136	73	102	111	98	79	116	71	
γ-GTP	(mU/ml)	0-40	17	18	19	8	10	6	10	8	8	7	5	7	
LAP	(U)	150-200	156	200	182	108	134	113	130	148	133	117	156	146	
ZTT	(U)	4-12	4.9	3.5	4.0	6.8	5.1	6.0	5.2	4.7	5.0	6.9	6.4	7.0	
TTT	(U)	0-4	2.2	3.6	3.0	2.0	2.3	1.9	0.5	1.8	2.0	2.9	3.6	4.0	
A/G		1.4-2.6	1.9	1.7	2.1	1.4	1.4	1.9	1.5	1.3	1.7	1.6	1.4	1.8	
Immunology															
CRP		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Coombs	Direct	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Indirect	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
HBs		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
pH		4.5-7.0	6	5	5	6	5	6	6	5	6	6	5	6	
Colour		Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	
Turbity		±	-	-	-	±	-	-	±	-	-	-	-	-	
Sediment (hpf)	RBC	0-3	1/7-8	1/7-8	1/7-8	1/7-8	1/7-8	1/7-8	1/1-2	1-2/1	1/3-4	1/7-8	1/7-8	1/7-8	
	WBC	1-2	1/5-6	1/5-6	1/7-8	1/7-8	1/7-8	1/7-8	1/7-8	1/7-8	1/5-6	1/7-8	1/5-6	1/7-8	
	Epithelium	0-3	1/7-8	1/5-6	1/7-8	1/5-6	1/7-8	1/7-8	1/4-5	1/5-6	1/7-8	1/7-8	1/7-8	1/7-8	
	Mucus	-	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	
Urinalysis															
Sugar		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Protein		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Ketone		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Bilirubin		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Urobilinogen		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Occult blood		-	-	-	-	-	-	-	±	±	-	-	-	-	
Others															
Creatinine clearance (ml/min)		70-130	93.0			77.8			91.6			133.0			
ECG		N	N			N			N			N			
Blood pressure (mmHg)		131/84				116/79			129/81			125/81			

B : 1 week before administration, A-1 : 1 day after administration, A-2 : 1 week after administration

Y : yellow, N : normal

* volunteer No.

Table 20 Laboratory findings before and after a single oral administration of DL-8280 to male healthy volunteers

600mg

Item	Normal range	301*			302			303			304			305				
		B	A-1	A-2	B	A-1	A-2	B	A-1	A-2	B	A-1	A-2	B	A-1	A-2		
Hematology																		
WBC (10 ³ /μl)	3.7~8.2	5.1	5.5	4.4	6.3	5.1	5.1	5.2	5.1	4.8	6.2	7.2	5.5	6.3	5.7	5.5		
RBC (10 ⁹ /μl)	4~5.5	4.57	4.49	4.52	4.68	4.45	4.60	4.47	4.47	4.66	4.65	4.88	4.68	5.12	5.05	5.27		
Hemoglobin (g/dl)	12~17	13.9	13.7	13.5	14.8	13.3	13.4	13.8	13.9	13.9	14.8	17.8	14.5	15.1	15.0	15.0		
Hematocrit (%)	37~49	42.0	41.5	42.0	45.5	40.6	42.3	42.6	42.5	44.7	44.4	47.4	46.1	46.7	45.5	47.5		
Platelet (10 ³ /μl)	150~400	220	218	222	171	296	271	170	183	179	207	229	191	248	280	266		
Reticulocyte (%)	0.5~2.0	0.7	0.8	1.7	1.1	0.9	1.0	0.9	0.6	1.2	1.0	2.2	1.1	1.9	1.3	2.2		
WBC fraction (%)	Basophil	0~2	1	2	1	1	0	2	2	2	2	0	0	0	1	0	0	
	Eosinophil	0~5	5	0	3	3	2	1	6	5	4	4	2	0	0	0	1	
	Myeloblast		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		Pro.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Myelo.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Neutrophil		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Meta.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Stab.	0~5	5	6	2	2	3	1	3	4	1	1	4	3	2	3	5
	Lymphocyte		40~60	57	65	50	53	55	56	61	61	61	52	60	51	64	63	56
		Small	25~40	31	23	36	38	31	36	24	24	30	38	28	40	28	30	35
		Large	0~5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Monocyte	3~7	1	4	8	3	9	4	4	4	2	5	6	5	5	4	3	
ESR (1 hr) (mm)	0~10	3	2	3	7	6	5	1	2	5	3	2	1	1	1	1		
Blood chemistry																		
Total protein (g/dl)	6.5~8.2	7.2	7.0	7.1	7.1	6.5	6.7	6.3	6.1	6.1	7.0	6.4	6.3	7.1	6.8	7.0		
Albumin (g/dl)	3.9~5.8	4.7	4.7	4.4	4.7	4.3	4.2	4.4	4.2	4.0	4.9	4.5	4.4	4.8	4.7	4.8		
BUN (mg/dl)	8~22	17	16	14	13	14	14	17	12	11	11	15	14	18	17	11		
Creatinine (mg/dl)	0.8~2.0	1.1	1.1	1.2	1.0	1.0	1.0	1.0	1.2	1.2	1.3	1.4	1.3	0.9	1.1	1.0		
Uric acid (mg/dl)	2~6	4.4	4.7	5.3	6.0	5.7	5.0	5.6	5.2	4.9	6.2	5.9	6.1	5.6	5.8	5.1		
Na ⁺ (mEq/L)	136~148	142	143	142	142	142	143	145	144	143	142	144	143	144	142	141		
K ⁺ (mEq/L)	3.5~5.3	4.0	3.7	4.4	4.5	4.0	4.8	4.4	3.6	4.7	4.9	4.4	4.8	4.6	4.3	4.8		
Cl ⁻ (mEq/L)	96~107	102	101	102	104	100	103	104	103	105	105	99	104	101	100	100		
Ca ⁺⁺ (mEq/L)	4.5~5.4	4.6	4.6	4.7	4.6	4.6	4.8	4.5	4.4	4.5	4.8	4.6	4.5	4.9	4.8	5.0		
PO ₄ ⁻⁻⁻ (mg/dl)	2.4~5.1	2.5	2.2	2.7	2.5	2.6	3.2	2.7	2.2	3.1	2.6	2.2	2.6	2.8	2.5	3.1		
Total bilirubin (mg/dl)	0.2~0.8	0.6	0.6	0.4	0.6	0.5	0.4	0.5	0.4	0.3	0.4	0.5	0.6	0.8	0.8	0.4		
AlP (U)	3~10	6.1	5.2	5.3	4.1	3.6	3.8	4.2	4.0	3.8	4.6	4.7	4.4	6.0	5.5	5.7		
GOT (U)	0~50	15	14	15	17	15	13	13	15	13	21	15	15	15	14	12		
GPT (U)	0~40	18	22	20	24	22	22	13	20	13	24	18	21	15	15	13		
LDH (mU)	150~214	155	143	169	167	177	200	150	153	171	207	197	197	186	181	187		
Total cholesterol (mg/dl)	127~198	158	165	142	248	218	217	164	160	156	208	184	190	175	177	176		
Triglyceride (mg/dl)	0~120	104	141	108	89	117	95	103	110	55	105	213	107	74	120	129		
γ-GTP (mU/ml)	0~40	11	9	11	16	10	10	13	10	12	7	6	9	7	6	8		
LAP (U)	150~200	130	144	121	145	135	120	131	128	118	147	159	134	163	172	167		
ZTT (U)	4~12	8.2	6.4	8.3	5.8	4.6	6.6	4.0	2.7	4.1	4.4	2.9	4.5	6.5	4.4	5.9		
TTT (U)	0~4	5.1	5.0	3.9	3.9	3.6	3.3	2.1	2.4	1.4	2.0	3.2	2.1	4.5	4.7	4.4		
A/G	1.4~2.6	1.9	2.0	1.6	2.0	1.9	1.7	2.3	2.2	1.9	2.3	2.3	2.3	2.1	2.4	2.2		
Immunology																		
CRP		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Coombs	Direct	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	Indirect	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
HBs		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Urinalysis																		
pH	4.5~7.0	6	6	6	6	6	5	6	6	6	7	6	5	7	6	7		
Colour		Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	PY	Y	Y	Y	Y	Y		
Turbidity		-	-	-	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Sediment (/hpf)	RBC	0~3	1/7~8	1/5~6	1/5~6	1/4~5	1/7~8	1/5~6	1/7~8	1/7~8	1/3~4	1/5~6	1/7~8	1/5~6	1/7~8	1/7~8		
	WBC	1~2	1/7~8	1/7~8	1/7~8	1/5~6	1/7~8	1/2~3	1/7~8	1/5~6	1/7~8	1/5~6	1/7~8	1/5~6	1/7~8	1/7~8		
	Epithelium	0~3	1/7~8	1/7~8	1/7~8	1/2~3	1/5~6	1/7~8	1/5~6	1/7~8	1/4~5	1/7~8	1/5~6	1/7~8	1/5~6	1/5~6		
	Mucus		-	-	-	+	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	
Sugar		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Protein		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Ketone		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Bilirubin		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Urobilinogen		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Occult blood		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Others																		
Creatinine clearance (ml/min)	70~130	82.5				90.9				81.7			83.8			75.9		
ECC		N				N				N			N			N		
Blood pressure (mmHg)		120/79				112/64				124/76			133/85			117/63		

B : 1 week before administration, A-1 : 1 day after administration, A-2 : 1 week after administration

PY : pale yellow, Y : yellow, N : normal

* volunteer No.

Table 21 Laboratory findings before and after multiple oral administration of DL-8280 to male healthy volunteers

300mg×2/day for 3 days

Item	Normal range	401*			402			403			404			405			
		B	A-1	A-2	B	A-1	A-2	B	A-1	A-2	B	A-1	A-2	B	A-1	A-2	
Hematology																	
WBC (10 ³ /μl)	3.7-8.2	5.4	4.6	7.5	5.1	4.6	5.1	6.5	5.7	5.6	5.5	6.3	5.5	7.4	7.2	8.0	
RBC (10 ⁶ /μl)	4-5.5	4.59	4.67	4.36	4.97	4.96	4.72	4.70	4.54	4.24	4.61	4.75	4.84	4.98	5.00	4.70	
Hemoglobin (g/dl)	12-17	13.8	14.4	13.2	14.7	15.2	14.4	14.3	14.0	13.1	14.3	15.2	14.8	15.3	16.0	15.4	
Hematocrit (%)	37-49	43.5	43.8	41.3	46.2	45.8	43.8	44.9	43.6	40.9	44.8	45.4	43.9	48.2	49.0	46.2	
Platelet (10 ³ /μl)	150-400	233	237	255	257	256	253	221	204	208	200	201	189	239	226	245	
Reticulocyte (%)	0.5-2.0	0.9	0.7	0.3	1.1	0.9	1.0	1.0	0.8	1.2	1.0	1.1	1.6	0.5	0.7	1.2	
WBC fraction (%)	Basophil	0-2	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	
	Eosinophil	0-5	1	1	2	3	9	4	1	0	2	2	2	3	3	6	
	Myeloblast	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Neutrophil	Pro.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Myelo.	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Meta.	0	0	0	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Lymphocyte	Stab.	0-5	2	4	6	3	1	5	7	1	5	3	4	0	2	6
		Seg.	40-60	55	40	60	59	49	50	69	72	78	46	65	53	60	47
	Monocyte	Small	25-40	38	47	28	34	36	32	19	24	9	43	19	34	32	37
		Large	0-5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ESR (1 hr) (mm)	3-7	4	6	4	1	3	9	4	3	6	5	10	9	2	4	4
	Blood chemistry	Total protein (g/dl)	6.5-8.2	6.7	7.1	7.0	7.0	7.0	6.9	6.7	6.3	6.6	6.9	7.2	7.0	7.2	7.0
Albumin (g/dl)		3.9-5.8	4.2	4.6	4.5	4.5	4.5	4.5	4.4	4.4	4.2	4.1	4.4	4.1	4.7	4.9	
BUN (mg/dl)		8-22	10	14	14	15	17	14	14	12	16	15	17	15	13	17	
Creatinine (mg/dl)		0.8-2.0	1.0	0.9	1.0	1.1	1.1	1.1	1.2	1.2	1.1	1.0	1.0	0.6	1.1	1.1	
Uric acid (mg/dl)		2-6	5.1	6.2	5.6	6.3	7.6	6.5	6.2	7.0	6.6	5.2	6.3	5.5	6.6	7.3	
Na ⁺ (mEq/L)		136-148	142	139	142	142	140	143	142	143	143	142	139	142	140	140	
K ⁺ (mEq/L)		3.5-5.3	4.6	4.3	4.3	4.6	3.9	4.3	4.3	3.8	4.4	4.3	3.2	3.8	4.6	3.8	
Cl ⁻ (mEq/L)		96-107	104	99	101	103	98	105	104	102	102	105	103	102	103	100	
Ca ⁺⁺ (mEq/L)		4.5-5.5	4.5	4.7	4.7	4.7	4.8	5.0	4.7	4.8	4.8	4.5	4.4	4.7	4.8	5.0	
PO ₄ ⁻⁻⁻ (mg/dl)		2.4-5.1	2.7	2.8	2.8	2.9	2.8	3.2	2.5	2.1	2.9	3.3	3.0	3.1	3.1	2.6	
Total bilirubin (mg/dl)		0.2-0.8	0.6	0.7	1.3	0.5	0.4	0.5	0.6	0.6	0.4	0.1	0.4	0.7	0.4	0.4	
ALT (U)		3-10	7.9	9.0	10.0	4.2	4.4	4.4	7.8	7.4	9.1	6.6	7.0	7.6	6.5	6.6	
GOT (U)		0-50	21	19	18	14	12	14	20	17	20	20	17	17	22	19	
GPT (U)		0-40	24	26	26	18	20	19	20	23	18	34	39	19	27	29	
LDH (mU)		150-214	218	174	170	176	164	163	205	185	190	142	147	163	261	198	
Total cholesterol (mg/dl)		127-198	156	132	161	168	160	161	164	162	156	136	129	128	201	182	
Triglyceride (mg/dl)		0-120	70	100	87	68	93	61	88	137	58	56	89	57	130	167	
γ-GTP (mU/ml)		0-40	11	10	11	6	7	7	8	7	9	8	6	5	14	14	
LAP (U)		150-200	142	163	152	123	138	119	139	162	123	135	159	156	156	186	
ZTT (U)		4-12	6.0	4.1	5.3	6.0	4.6	5.2	5.7	4.5	4.5	8.4	7.1	8.2	4.8	3.6	
TTT (U)		0-4	3.1	3.0	2.9	2.4	2.9	2.3	1.2	1.1	0.7	3.8	4.2	4.9	2.2	2.5	
A/G		1.4-2.6	1.7	1.8	1.8	1.8	1.8	1.9	1.9	1.9	2.0	1.6	1.8	1.3	2.0	2.1	
Immunology		CRP	-	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Coombs	Direct	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			Indirect	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
HBs		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Urinalysis		pH	4.5-7.0	7	6	7	5	6	6	5	6	6	7	6	6	5	6
		Colour	-	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
	Turbidity	-	-	-	-	-	-	-	±	-	-	-	-	-	-	-	
	Sediment (hpf)	RBC	0-3	1/7-8	1/5-6	1/7-8	1/7-8	1/7-8	1/3-4	3-4/1	1/2-3	1/2-3	1/5-6	1/7-8	1/5-6	1/7-8	1/7-8
		WBC	1-2	1/7-8	1/5-6	1/5-6	1/7-8	1/5-6	1/4-5	1/7-8	1/7-8	1/7-8	1/3-4	1/7-8	1/7-8	1/7-8	1/7-8
		Epithelium	0-3	1/7-8	1/5-6	1/7-8	1/7-8	1/7-8	1/5-6	1/7-8	1/7-8	1/4-5	1/5-6	1/5-6	1/2-3	1/7-8	1/7-8
		Mucus	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	+	+	+	-
	Sugar	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Protein	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Ketone	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Bilirubin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Urobilinogen	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Occult blood	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Others	Creatinine clearance (ml/min)	70-130	111.9			101.3				96.9		91.3			87.2		
	ECG	N				N				N		N			N		
	Blood pressure (mmHg)		131/78			120/70			106/70			132/77			135/79		

B : 1 week before first administration, A-1 : 1 day after final administration, A-2 : 1 week after final administration
 Y : yellow, N : normal

* volunteer No.

Table 22 Laboratory findings before and after multiple oral administration of DL-8280 to male healthy volunteers

200mg×3/day for 3 days

Item	Normal range	406*			407			408			409			410			
		B	A-1	A-2	B	A-1	A-2	B	A-1	A-2	B	A-1	A-2	B	A-1	A-2	
Hematology																	
WBC (10 ³ /μl)	3.7~8.2	6.5	6.6	8.0	3.6	3.7	3.4	5.2	5.0	5.7	4.2	5.3	4.7	7.2	6.7	6.3	
RBC (10 ⁶ /μl)	4~5.5	3.95	3.86	3.70	5.02	4.75	4.53	5.22	5.02	4.90	5.87	5.86	5.58	4.87	4.69	4.63	
Hemoglobin (g/dl)	12~17	12.9	13.0	12.6	14.2	14.1	13.4	15.6	15.6	15.1	17.6	7.6	17.0	13.9	13.9	14.1	
Hematocrit (%)	37~49	40.5	39.7	38.0	45.8	43.5	41.8	49.5	47.0	46.1	54.5	54.4	51.5	44.4	43.3	43.0	
Platelet (10 ³ /μl)	150~400	194	199	195	160	159	157	188	184	181	233	253	230	144	151	149	
Reticulocyte (%)	0.5~2.0	0.7	1.3	1.7	1.3	1.6	1.1	1.0	1.1	1.1	1.4	0.8	1.6	0.6	0.3	1.3	
WBC fraction (%)	Basophil	0~2	0	0	0	1	0	1	5	4	3	1	1	1	0	2	1
	Eosinophil	0~5	2	2	0	0	0	0	8	7	7	2	1	1	8	4	9
	Myeloblast		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Pro.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Myelo.	0	0	0	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Neutrophil	Meta.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Stab.	0~5	3	1	2	1	1	3	2	3	4	2	2	0	2	1
		Seg.	40~60	59	74	59	60	64	74	62	55	54	46	35	36	65	63
	Lymphocyte	Small	25~40	32	21	34	28	32	20	21	28	29	46	52	57	21	24
		Large	0~5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Monocyte	3~7	4	2	5	10	3	2	2	3	3	3	9	5	4	6	2	
ESR (1 hr) (mm)	0~10	6	6	7	3	2	3	2	2	2	1	1	1	1	1	2	
Blood chemistry																	
Total protein (g/dl)	6.5~8.2	6.5	6.7	6.3	6.7	6.6	6.6	6.7	6.6	6.7	7.1	7.1	7.0	6.5	6.2	6.4	
Albumin (g/dl)	3.9~5.8	4.0	4.2	4.1	4.6	4.4	4.5	4.4	4.4	4.6	4.5	4.5	4.6	4.4	4.2	4.4	
BUN (mg/dl)	8~22	12	14	11	17	14	20	8	12	13	10	10	11	15	14	16	
Creatinine (mg/dl)	0.8~2.0	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.0	1.0	1.1	1.1	1.1	1.0	1.0	1.2	1.3	1.2	
Uric acid (mg/dl)	2~6	6.1	7.3	6.5	6.7	7.1	7.3	4.4	5.0	5.4	7.9	7.4	7.7	6.0	7.3	7.1	
Na ⁺ (mEq/L)	136~148	144	143	145	140	141	144	141	143	141	139	141	141	141	140	142	
K ⁺ (mEq/L)	3.5~5.3	4.4	3.8	4.4	4.8	3.9	4.8	4.6	3.6	4.5	4.7	3.5	4.6	4.6	3.6	4.7	
Cl ⁻ (mEq/L)	96~107	107	103	103	103	103	106	102	103	105	103	100	106	104	100	107	
Ca ⁺⁺ (mEq/L)	4.5~5.5	4.5	4.5	4.6	4.7	4.7	4.9	4.6	4.6	4.9	4.6	4.6	4.9	4.5	4.5	4.8	
PO ₄ ⁻⁻⁻ (mg/dl)	2.4~5.1	2.5	2.6	2.5	3.2	2.4	3.1	2.9	2.6	3.2	3.1	2.6	3.1	2.6	2.2	3.4	
Total bilirubin (mg/dl)	0.2~0.8	0.4	0.4	0.5	0.4	0.3	0.4	0.3	0.3	0.4	0.6	0.4	0.7	0.5	0.4	0.4	
AIP (U)	3~10	5.1	5.9	5.5	6.3	6.5	7.3	8.0	7.6	7.6	5.1	5.7	5.0	5.9	5.8	6.4	
GOT (U)	0~50	11	13	17	18	17	19	13	13	18	23	16	20	22	18	21	
GPT (U)	0~40	10	16	11	19	25	23	18	18	18	24	31	20	28	30	24	
LDH (mU)	150~214	196	186	212	237	218	231	180	193	187	180	157	169	182	142	205	
Total cholesterol (mg/dl)	127~198	157	169	160	180	165	191	110	104	122	192	156	195	111	105	112	
Triglyceride (mg/dl)	0~120	67	113	99	67	140	57	81	121	81	53	131	79	58	136	65	
γ-GTP (mU/ml)	0~40	9	7	5	44	42	28	5	5	8	8	7	8	6	3	5	
LAP (U)	150~200	140	145	119	186	223	173	126	158	128	132	161	139	139	166	133	
ZTT (U)	4~12	5.1	3.5	4.0	6.8	5.1	5.5	5.2	3.5	3.8	7.8	5.7	6.7	5.1	3.6	3.6	
TTT (U)	0~4	0.8	1.2	0.8	1.8	2.5	1.7	1.6	2.9	1.3	2.8	4.4	3.0	1.8	2.7	1.6	
A/G	1.4~2.6	1.6	1.7	1.9	2.2	2.0	2.1	1.9	2.0	2.2	1.7	1.7	1.9	2.1	2.1	2.2	
Immunology																	
CRP		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Coombs	Direct	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Indirect	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
HBs		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Urinalysis																	
pH	4.5~7.0	6	6	6	5	6	6	5	6	6	5	6	6	7	6	6	
Colour		Y	Y	Y	Y	PY	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	
Turbidity		-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	±	-	-	-	-	
Sediment (/hpf)	RBC	0~3	1/5~6	1~2/1	1/7~8	1/7~8	1/7~8	7~8/1	1/4~5	40~50/1	40~50/1	1/5~6	1/5~6	1/7~8	1/7~8	1/7~8	
	WBC	1~2	1/7~8	1/5~6	1/7~8	1/5~6	1/5~6	1/2~3	1/7~8	1/5~6	1/5~6	1/7~8	1/5~6	1/7~8	1/7~8	1/4~5	
	Epithelium	0~3	1/7~8	1/7~8	1/7~8	1/7~8	1/5~6	1/5~6	1/7~8	1/7~8	1/4~5	1/7~8	1/7~8	1/5~6	1/7~8	1/5~6	
	Mucus		-	-	-	+	-	+	-	-	-	+	-	+	-	-	
Sugar		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Protein		-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	
Ketone		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Bilirubin		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Urobilinogen		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	
Occult blood		-	+	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	
Others																	
Creatinine clearance (ml/min)	70~130	91.6			73.8			109.4			133.0				85.3		
ECG																	
Blood pressure (mmHg)		129/81			122/79			102/65			125/81				96/64		

B : 1 week before first administration, A-1 : 1 day after final administration, A-2 : 1 week after final administration
 PY : pale yellow, Y : yellow, N : normal

* volunteer No.

Table 23 Laboratory findings before, during and after multiple oral administration of DL-8280 to male healthy volunteers

Item	501*			502			503			504			505			506			
	B	D-1	D-3	A-1	A-2	A-3	B	D-1	D-3	A-1	A-2	A-3	B	D-1	D-3	A-1	A-2	A-3	
Normal range																			
WBC	3.7-12.2	5.2	5.8	6.1	5.3	5.8	5.9	6.3	5.1	6.0	6.5	5.3	6.5	5.4	5.5	3.4	3.3	3.4	3.3
RBC	4.5-5.5	4.33	5.14	4.76	4.5	5.15	5.29	5.12	5.15	4.76	4.78	4.51	4.63	4.89	4.85	4.15	3.95	4.10	4.32
Hemoglobin	12-17	14.2	14.6	13.4	13.8	15.3	15.5	15.2	15.4	15.3	15.3	14.4	14.5	15.4	14.0	14.0	13.7	13.8	13.7
Hematocrit	37-49	43.7	45.0	41.5	42.7	46.7	47.6	46.1	46.2	47.1	46.9	45.1	45.1	46.8	42.9	44.2	42.8	43.7	43.3
Platelet	150-400	189	198	164	170	259	278	268	250	296	219	209	225	176	162	204	248	263	255
Reticulocyte	0.5-2.0	0.7	0.4	0.6	0.9	1.7	0.8	0.8	1.8	1.0	0.3	1.0	0.7	1.7	1.1	0.7	1.3	1.2	1.1
Basophil	0-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eosinophil	0-5	1	1	5	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mycoblast	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Neutrophil	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
WBC fraction	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Lymphocyte	25-40	39	29	26	30	33	36	39	38	29	25	27	29	28	25	21	36	33	36
Monocyte	3-7	4	3	5	3	5	2	3	5	2	6	2	6	2	6	10	1	3	11
ESR (1 hr)	0-10	2	2	2	2	2	2	2	2	2	3	2	4	3	2	3	4	4	10
Total protein	6.5-8.2	6.8	7.0	6.9	7.4	7.3	6.9	7.1	6.6	6.5	6.7	6.7	6.1	6.8	7.1	6.8	7.0	6.9	6.7
Albumin	3.9-5.8	4.6	4.3	4.1	4.2	3.9	4.2	4.8	4.7	4.6	4.3	4.4	3.8	4.2	4.6	4.5	3.9	4.0	4.2
BUN	8-22	15	14	15	14	10	12	13	19	16	19	17	11	15	20	19	16	13	17
Creatinine	0.8-2.0	1.1	1.1	1.2	1.2	1.0	1.0	1.1	1.1	1.1	1.2	1.2	1.1	1.2	1.4	1.2	1.0	1.0	1.1
Uric acid	2-6	7.3	6.7	6.9	7.2	6.7	7.4	5.6	6.0	5.8	6.0	6.5	5.6	6.6	6.3	6.3	6.7	4.4	4.8
Na	136-148	142	143	140	142	138	138	142	141	141	145	143	138	144	143	140	142	147	140
K	3.5-5.3	4.8	4.6	4.3	3.9	3.9	4.7	4.2	4.2	3.9	4.1	3.8	4.3	3.9	3.7	3.5	3.5	3.5	4.0
Cl	96-107	104	99	101	100	100	100	102	98	97	102	100	99	97	103	96	102	102	101
Ca	4.5-5.5	5.1	5.0	4.8	4.9	4.6	5.0	5.1	5.2	5.1	5.0	5.2	5.0	4.9	4.8	5.0	5.0	4.8	4.9
PO ₄	2.4-3.1	3.4	3.5	3.2	3.5	2.9	3.2	3.0	3.3	3.0	3.1	3.2	3.2	2.9	3.2	3.1	3.0	3.2	3.1
Total bilirubin	0.2-0.8	0.4	0.5	0.4	0.6	0.3	0.7	0.4	0.6	0.8	0.6	0.6	0.5	0.6	0.5	0.6	0.6	0.4	0.4
ALT	3-10	16	17	16	17	13	9	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
AST	0-40	18	18	19	17	14	19	22	20	20	12	24	26	15	33	25	20	15	15
LDH	100-200	173	186	154	152	142	156	202	181	200	198	187	157	155	196	184	175	164	171
Total cholesterol	127-174	139	121	114	122	131	135	134	161	131	121	151	161	167	132	127	131	135	138
Triglyceride	0-120	121	114	131	134	140	94	64	137	81	134	141	94	115	88	93	117	136	89
LDL-C	0-60	31	9	7	10	8	8	8	8	7	8	9	9	20	18	11	11	11	11
VLDL-C	0-10	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
LAP	150-200	138	133	138	154	123	132	166	172	174	182	191	183	141	130	131	148	140	148
TPP	4-12	5.9	5.6	5.2	5.6	6.3	6.7	6.1	6.2	6.4	6.3	6.2	5.6	6.1	6.1	5.9	5.7	6.4	6.6
TTT	0-4	5.4	5.4	4.8	6.6	4.7	4.7	4.3	3.8	4.7	4.9	6.2	4.1	4.6	4.3	3.9	3.0	3.6	4.1
ACG	1.4-2.6	2.1	1.6	1.7	1.6	1.6	1.5	2.3	1.7	1.7	1.8	1.7	1.5	2.1	1.6	1.6	1.6	1.6	1.7
CRP																			
Coombs	Direct																		
Indirect																			
HBs																			
Colour	4.5-7.0	6	6	6	6	7	6	6	7	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
pH																			
Turbidity																			
Sediment	0-3	17-8	1.4	1.7	1.7	0.7	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7
(Wp)	0-3	17-8	1.4	1.7	1.7	0.7	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7
Exfoliation																			
Mucus																			
Sugar																			
Protein																			
Ketone																			
Urobilin																			
Oroth blood																			
Creatinine clearance (ml/min)	70-130	129.2																	
Blood pressure (mmHg)	120/69	117/63																	
ECG																			

B: 1 week before first administration, D-1: 5th day of administration, D-2: 8th day of administration, D-3: 12th day of administration, A-1: 1 day after final administration, A-2: 1 week after final administration, A-3: 1 month after final administration
 Y: yellow, N: normal
 * volunteer No.

Table 24 Laboratory findings before and after multiple oral administration of DL-8280 to male healthy volunteers

600mg×21 day for 3 days

Item	Normal range	601*			602			603			604			605				
		B	A-1	A-2	B	A-1	A-2	B	A-1	A-2	B	A-1	A-2	B	A-1	A-2		
WBC	(10 ³ /μl)	3.7~8.2	9.0	12.7	10.1	6.1	5.6	6.0	5.1	6.1	5.0	7.0	6.6	6.1	6.4	5.0	6.1	
RBC	(10 ⁶ /μl)	4.0~5.5	4.99	4.92	4.71	4.87	5.03	4.53	4.72	4.75	4.42	4.62	4.88	4.72	5.09	5.09	5.08	
Hemoglobin	(g/dl)	12~17	15.4	14.8	14.3	14.8	15.4	14.1	15.4	15.1	14.4	14.6	15.3	15.1	16.8	16.6	16.7	
Hematocrit	(%)	37~49	46.5	45.7	44.1	45.2	46.8	42.8	46.5	46.8	43.8	44.5	46.7	45.2	50.6	50.9	50.4	
Platelet	(10 ³ /μl)	150~400	285	259	239	236	254	214	203	205	172	225	231	217	188	173	174	
Reticulocyte	(%)	0.5~2.0	0.8	1.1	1.1	0.7	0.7	0.6	1.5	0.7	1.7	1.5	1.3	1.1	1.8	1.5	1.5	
Hematology	Basophil	0~2	1	0	0	0	0	0	1	0	0	2	1	1	0	2	1	
	Eosinophil	0~5	1	1	3	2	4	2	1	1	1	2	0	2	5	2	2	
	Myeloblast	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Neutrophil	Pro.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Myelo.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		Meta.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Stab.	0~5	2	3	6	4	2	9	2	3	4	1	1	1	0	6	4
	Lymphocyte	Small	25~40	43	31	37	36	33	39	40	45	31	61	42	29	18	22	40
		Large	0~5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Monocyte	3~7	2	5	4	5	6	2	8	5	5	4	2	7	4	2	1	
ESR (1 hr)	(mm)	0~10	4	4	4	3	2	3	2	2	2	4	4	3	4	8	5	
Total protein	(g/dl)	6.5~8.2	6.8	6.8	6.2	6.8	7.4	6.5	6.2	6.6	6.0	6.9	7.3	6.8	7.2	7.6	7.1	
Albumin	(g/dl)	3.9~5.8	4.2	4.2	3.9	4.2	4.5	4.0	4.0	4.3	3.9	4.4	4.6	4.3	4.2	4.4	4.1	
BUN	(mg/dl)	8~22	16	15	12	14	12	12	15	15	13	16	14	11	13	15	14	
Creatinine	(mg/dl)	0.8~2.0	0.9	1.1	1.1	0.9	1.0	1.0	1.0	1.4	1.3	0.8	1.5	1.1	0.8	1.2	1.2	
Uric acid	(mg/dl)	2~6	6.2	6.0	6.2	5.7	6.2	6.5	6.4	6.9	8.5	7.4	9.0	8.4	8.1	8.5		
Na ⁺	(mEq/L)	136~148	139	139	139	139	137	139	140	141	140	142	140	140	141	139	138	
K ⁺	(mEq/L)	3.5~5.3	4.1	3.7	3.9	3.9	4.0	4.4	4.8	4.2	4.2	4.1	4.0	4.4	4.3	4.1	4.4	
Cl ⁻	(mEq/L)	96~107	99	101	102	98	98	100	98	100	101	101	101	100	98	99	97	
Ca ⁺⁺	(mEq/L)	4.5~5.5	4.6	4.7	4.3	4.6	4.9	4.5	4.6	4.9	4.4	5.2	5.1	5.0	4.9	5.0	4.7	
PO ₄ ⁻⁻⁻	(mg/dl)	2.4~5.1	2.5	2.2	2.2	2.7	2.4	2.6	2.6	2.5	2.7	3.8	2.5	3.1	2.9	2.3	2.6	
Total bilirubin	(mg/dl)	0.2~0.8	0.3	0.2	0.1	0.8	0.6	0.4	0.5	0.4	0.5	0.2	0.4	0.3	0.2	0.4	0.4	
AIP	(U)	3~10	6.1	6.2	6.0	9.5	10.3	9.6	4.7	4.7	4.3	6.5	6.0	5.5	5.0	5.4	5.0	
GOT	(U)	0~50	20	16	30	28	25	27	15	10	15	21	19	20	26	24	37	
GPT	(U)	0~40	30	28	28	32	24	22	16	18	15	21	17	19	38	31	44	
LDH	(mU)	150~214	159	148	163	179	165	157	177	180	200	157	164	174	184	189	221	
Total cholesterol	(mg/dl)	127~198	146	139	137	165	158	142	156	157	160	197	200	194	190	208	204	
Triglyceride	(mg/dl)	0~120	147	177	115	137	174	52	154	201	151	188	254	166	188	282	167	
γ-GTP	(mU/ml)	0~40	27	24	27	11	6	9	8	6	8	8	8	11	12	6	12	
LAP	(U)	150~200	207	213	186	182	192	162	152	166	156	162	195	168	174	202	168	
ZTT	(U)	4~12	3.1	3.8	3.4	4.0	5.9	5.2	3.0	3.8	3.5	4.3	5.4	5.1	5.1	6.5	5.8	
TTT	(U)	0~4	3.2	4.3	3.0	3.6	5.6	2.7	1.8	3.0	1.9	2.9	5.1	3.4	4.2	7.5	4.3	
A/G		1.4~2.6	1.6	1.6	1.7	1.6	1.6	1.6	1.8	1.9	1.9	1.7	1.7	1.7	1.4	1.4	1.4	
Immunology	CRP		-	-	-	-	-	-	±	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Coombs	Direct	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Indirect	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	HBs		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Urinalysis	pH	4.5~7.0	7	6	6	6	6	7	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
	Colour		Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	
	Turbidity		-	-	-	±	-	-	-	-	-	±	-	±	-	-	-	
	Sediment (/hpf)	RBC	0~3	1/1~2	1/5~6	1~2/1	1/7~8	1/7~8	1/7~8	1/7~8	1/7~8	1/7~8	1/7~8	1/7~8	1/5~6	1/7~8	1/7~8	1/4~5
		WBC	1~2	1/7~8	1/7~8	1/5~6	1/7~8	1/7~8	1/7~8	1/7~8	1/7~8	1/7~8	1/5~6	1/5~6	1/3~4	1/7~8	1/7~8	1/3~4
		Epithelium	0~3	1/7~8	1/7~8	1/7~8	1/7~8	1/7~8	1/7~8	1/7~8	1/7~8	1/7~8	1/7~8	1/7~8	1/2~3	1/7~8	1/5~6	1/5~6
	Mucus		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	
	Sugar		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Protein		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	
	Ketone		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Bilirubin		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Urobilinogen		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Occult blood		+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Others	Creatinine clearance (ml/min)	70~130	95.0			111.9			83.8			74.3			104.7			
	ECG		N			N			N			N			N			
	Blood pressure (mmHg)		120/72			131/78			133/85			110/64			134/64			

B: 1 week before first administration, A-1: 1 day after final administration, A-2: 1 week after final administration
 Y: yellow, N: normal

* volunteer No.

Table 25 Variations of body temperature during and/or after oral administration of DL-8280 to male healthy volunteers

100mg×1						300mg / 1							
Volunteer No.		101	102	103	104	105	Volunteer No.		201	202	203	204	205
Day of administration	7 : 00	35.5	36.0	36.0	36.2	36.0	Day of administration	7 : 00	36.0	35.5	36.0	35.9	36.1
	15 : 00	36.3	36.6	36.1	36.5	36.7		15 : 00	36.7	36.8	36.6	36.4	36.3
	22 : 00	36.4	36.4	36.0	36.5	36.2		22 : 00	36.3	36.7	36.5	36.1	36.3
1 day after final administration	7 : 30	35.5	36.2	36.0	36.2	36.1	1 day after final administration	7 : 30	36.0	35.9	35.9	35.1	36.2

300mg×1 (fasting)						600mg×1						
Volunteer No.		206	207	209	210	Volunteer No.		301	302	303	304	305
Day of administration	7 : 00	36.5	35.7	36.1	36.2	Day of administration	7 : 00	36.6	36.3	35.8	36.2	36.2
	15 : 00	37.3	35.8	36.7	36.2		15 : 00	37.0	36.5	36.4	36.4	36.4
	22 : 00	36.7	35.9	36.6	36.5		22 : 00	36.7	36.5	36.5	36.4	36.4
1 day after final administration	7 : 30	36.4	35.9	36.1	36.3	1 day after final administration	7 : 00	36.9	36.1	36.1	36.1	36.2

300mg×2/day for 3 days						200mg×3/day for 3 days							
Volunteer No.		401	402	403	404	405	Volunteer No.		406	407	408	409	410
1st day of administration	7 : 00	36.7	35.7	35.8	36.0	35.5	1st day of administration	7 : 00	36.0	35.8	35.9	36.1	35.8
	15 : 00	36.7	35.9	36.1	36.4	36.4		15 : 00	36.6	36.1	36.3	36.3	36.3
	21 : 00	36.7	35.4	36.4	36.6	36.4		21 : 00	36.7	36.1	36.6	36.5	36.2
2nd day of administration	7 : 00	36.5	35.8	36.2	35.8	35.3	2nd day of administration	7 : 00	36.0	36.5	36.1	36.1	35.6
	15 : 00	36.5	36.2	36.3	36.8	36.6		15 : 00	36.9	36.1	36.5	36.2	36.6
	21 : 00	36.6	35.7	36.4	36.9	36.7		21 : 00	36.9	36.4	36.5	36.3	36.4
3rd day of administration	7 : 00	35.6	35.7	36.0	35.8	35.6	3rd day of administration	7 : 00	36.0	35.9	35.8	36.3	35.8
	15 : 00	36.5	36.5	36.2	37.0	36.4		15 : 00	36.7	35.9	36.8	36.8	36.4
	21 : 00	36.6	36.3	36.5	36.7	36.3		21 : 00	36.8	36.1	36.6	36.2	36.6
1 day after final administration	7 : 00	35.8	36.0	36.6	36.1	35.3	1 day after final administration	7 : 00	36.0	36.0	36.0	36.2	36.0

300mg×2/day for 14 days								600mg×2 day for 3 days						
Volunteer No.		501	502	503	504	505	506	Volunteer No.		601	602	603	604	605
1st day of administration	7 : 00	36.5	36.4	36.1	35.7	36.3	35.5	1st day of administration	7 : 00	36.0	35.9	36.0	35.9	35.8
	19 : 00	36.1	36.4	36.8	36.4	36.1	36.3		19 : 00	36.5	36.3	36.0	37.0	36.2
2nd day of administration	7 : 00	36.2	36.4	36.2	35.9	36.3	36.3	2nd day of administration	7 : 00	36.1	36.0	35.9	36.1	35.8
	19 : 00	36.1	36.4	36.8	36.7	36.5	36.2		19 : 00	36.5	36.4	36.4	36.9	36.6
3rd day of administration	7 : 00	36.2	36.3	36.1	35.7	36.1	35.9	3rd day of administration	7 : 00	35.9	35.5	36.0	36.3	35.5
	19 : 00	36.5	36.5	36.7	36.3	36.5	36.3		19 : 00	36.7	36.2	36.4	37.0	36.4
4th day of administration	7 : 00	36.4	36.4	36.2	35.8	36.1	35.7	1 day after final administration	6 : 30	35.8	35.7	35.9	36.1	35.5
	19 : 00	36.6	36.3	36.8	36.8	36.3	36.5							
5th day of administration	7 : 00	36.2	36.4	36.0	35.8	36.1	35.7							
	19 : 00	36.4	36.5	36.6	36.8	36.3	36.5							
6th day of administration	7 : 00	36.3	36.2	36.0	35.7	36.0	35.7							
	19 : 00	36.3	36.6	36.5	36.5	36.4	36.4							
7th day of administration	7 : 00	36.1	36.3	36.0	35.5	35.4	35.8							
	19 : 00	36.7	36.3	36.6	36.3	36.7	36.5							
8th day of administration	7 : 00	36.1	36.3	35.9	35.7	36.0	35.7							

Figures in the tables indicate body temperature (°).

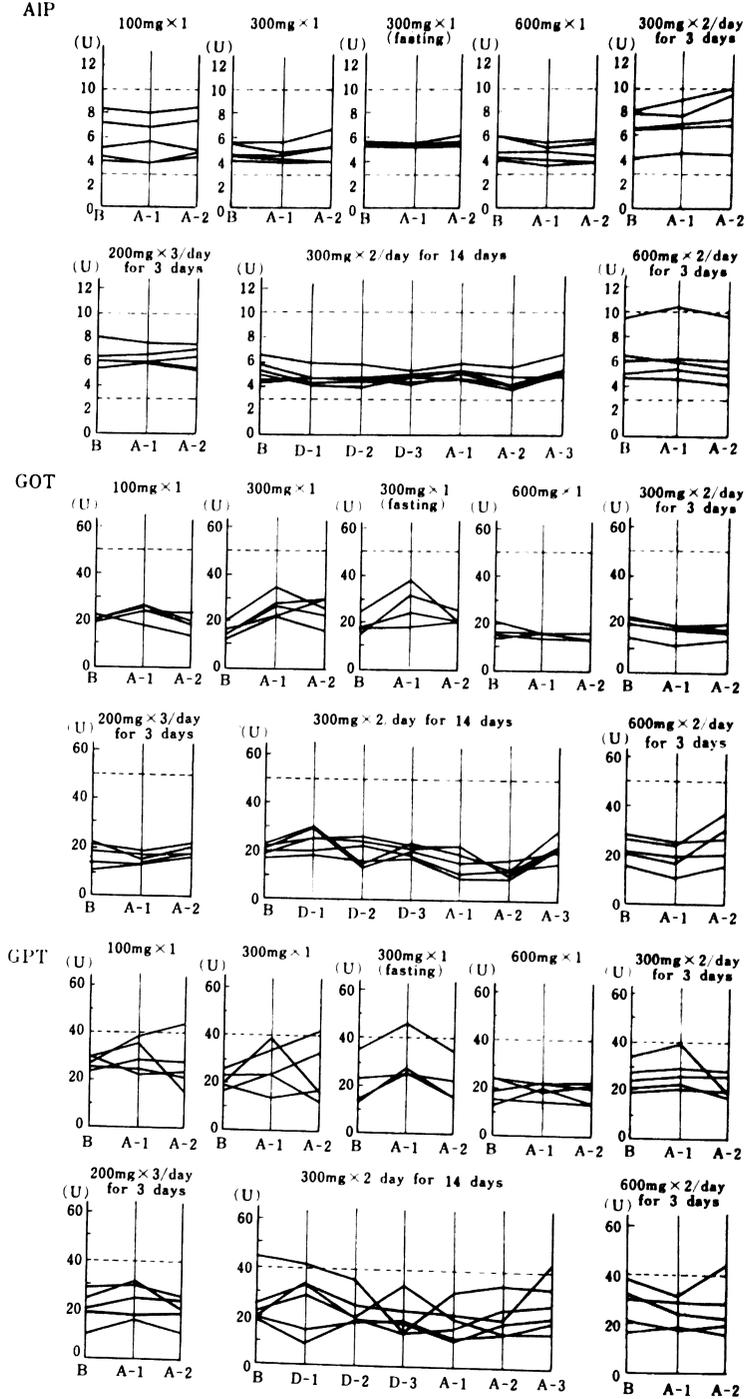
Table 26 Variation of blood pressure after oral administration of DL-8280 to male healthy volunteers

300mg×1 (fasting)							
Volunteer No.		206	207	209	210		
0 hr*		118/84	116/86	120/78	120/70		
1 hr		110/70	112/80	118/76	104/76		
2 hr		114/72	126/84	120/80	110/74		
600mg×1							
Volunteer No.		301	302	303	304	305	
0 hr*		114/70	100/59	112/60	136/84	100/68	
1 hr		110/70	92/54	112/64	136/84	100/70	
2 hr		110/68	100/58	112/66	124/80	100/64	
300mg×2/day for 3 days							
Volunteer No.		401	402	403	404	405	
1st administration	0 hr*	122/78	114/60	112/70	120/74	120/58	
3rd administration (2nd day)	0 hr	120/66	110/60	108/70	110/72	132/72	
	2 hr	106/58	102/54	110/60	120/66	110/60	
	3 hr	116/78	100/60	106/76	108/60	112/78	
200mg×3/day for 3 days							
Volunteer No.		406	407	408	409	410	
1st administration	0 hr*	118/72	116/72	110/60	114/74	104/62	
4th administration (2nd day)	0 hr	118/68	120/76	104/54	112/70	106/60	
	2 hr	116/70	106/60	104/52	110/62	96/54	
	3 hr	118/72	116/70	100/56	92/60	90/60	
300mg×2/day for 14 days							
Volunteer No.		501	502	503	504	505	506
3rd administration (2nd day)	0 hr*	134/60	112/70	116/68	130/82	120/74	122/68
	2 hr	132/68	118/66	120/62	118/74	122/66	120/62
	4 hr	130/80	120/72	124/80	124/72	124/72	120/68
4th administration (2nd day)	0 hr	124/80	122/70	120/72	130/74	124/74	118/68
	1 hr	130/82	120/74	118/72	124/78	124/72	116/70
600mg×2/day for 3 days							
Volunteer No.		601	602	603	604	605	
3rd administration (2nd day)	0 hr*	116/66	124/72	132/86	110/64	134/64	
	2 hr	108/66	118/72	126/86	110/70	128/68	
	3 hr	106/70	110/78	122/88	110/62	118/76	
	6 hr	116/68	118/70	130/84	120/68	132/80	

* time after administration

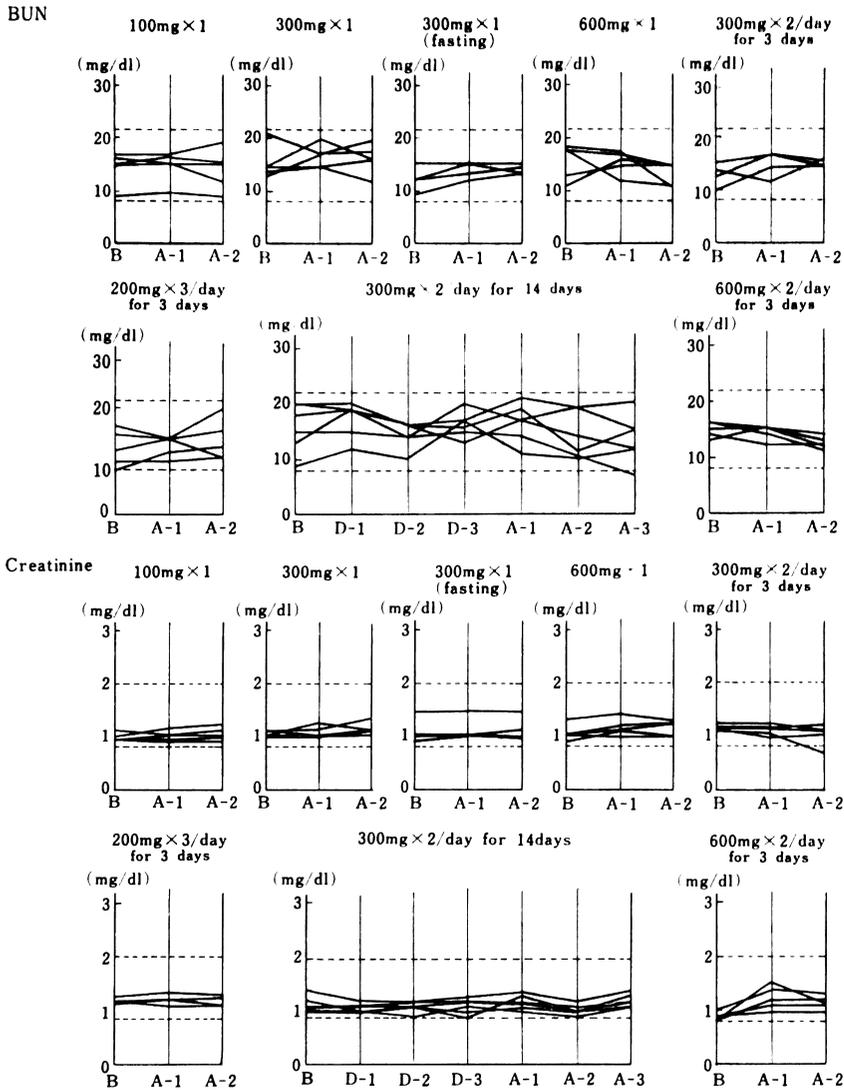
Figures in the tables indicate blood pressure (mmHg).

Fig. 25 Influence of DL-8280 on hepatic function during and/or after oral administration to male healthy volunteers



B : 1 week before administration or first administration , D-1 : 5th day of administration, D-2 : 8th day of administration, D-3 : 12th day of administration, A-1 : 1 day after administration, A-2 : 1 week after administration or final administration, A-3 : 1 month after final administration

Fig. 26 Influence of DL-8280 on renal function during and/or after oral administration to male healthy volunteers



B: 1 week before administration or first administration, D-1: 5th day of administration, D-2: 8th day of administration, D-3: 12th day of administration, A-1: 1 day after administration or final administration, A-2: 1 week after administration or final administration, A-3: 1 month after final administration

泄率 (平均 3.9%) と合わせると総排泄率は 97.8% に達し、本剤は、投与後体内からの排泄が速やかな薬剤であることが判明した。同様に、DL-8280 連続投与における尿中排泄も、単回投与時と同様良好であった。このことは、連続投与における本剤の経口吸収性が、単回投与時と同様良好であることを裏付けたものといえる。さらに、600 mg 1日2回3日間連続投与最終投与後48時間の累積尿中排泄率が平均 85.0% と高率であったことから、600 mg 1日2回の投与量までは、連続投与における

経口吸収の飽和性は認められないと判断された。

HPLC 法と paper disc-plate 法による DL-8280 の血清および尿中濃度測定値の相関性がほぼ 1:1 であったことは、本剤投与後の血清および尿中に代謝物がほとんど存在しないことを意味し、本剤が、ヒト体内では主として未変化体として挙動することが示唆された。ちなみに、ラット、イヌおよびサルに本剤を経口投与した際の血清および尿中には、約 80% が未変化体として存在し、残りが N-desmethyl 体、N-oxide 体およびグルクロン

酸抱合体として存在することが報告されている⁴⁾。また、本剤投与後尿の TLC-bioautogram は、DL-8280 の Rf 値に単一 spot を示した。この TLC-bioautography に適用した TLC 条件では、N-desmethyl 体、N-oxide 体あるいはグルクロン酸抱合体は、DL-8280 の Rf 値と異なる Rf 値を示すことが確認されているが⁴⁾、bioautography に供する前の TLC 上には、UV (254 nm) 照射下でも、DL-8280 以外の spot はほとんど認められなかった。さらに、同系抗菌剤 nalidixic acid (NA)¹⁰⁾、oxolinic acid¹¹⁾ および miloxacin (MLX) は体内で代謝を受け、一部が抗菌活性を有しないグルクロン酸抱合体になることが知られている。グルクロン酸抱合体は不安定な場合が多く、濃度測定の際、検体処理中にグルクロン酸が脱離して、検体中の真の未変化体濃度を捉え難い危険がある。それ故、検体は採取後——必要な場合は直ちに希釈して——速やかに凍結し、測定時まで凍結保存し、また、測定操作も可能な限り低温下で実施した。これらのことから、本剤は、大部分が未変化体で体外へ排泄され、体内変化を受け難い薬剤であることが裏付けられた。

DL-8280 100 mg から 600 mg までの単回投与、1 日 600 mg 3 日間から 1 日 600 mg 14 日間までの連続投与、さらに 1 日 1,200 mg 3 日間の連続投与まで step 毎に投与量を漸増して、本剤の安全性を詳細に検討したが、血液学検査、血液化学検査、免疫学検査、尿検査および理学検査などの臨床検査に、本剤の臨床応用上とくに問題となるような異常変動は、いずれの step においても認められなかった。僅少例にみられた AIP、GPT の軽度上昇については、関連する GOT などの検査値に変動はなく、本剤が肝機能に対し重大な影響をおよぼすものとは考えられないが、第二相臨床試験以後の成績に留意したい。イヌおよびネコでは DL-8280 静脈内投与直後、投与量依存性の血圧下降が認められているが、今回の試験では、本剤経口投与後血中濃度 peak 時に、投与直前に比べてわずかながら下降の傾向がみられたものの、投与量依存性は認められなかった。しかし、この程度の血圧下降はたして本剤投与によるものか、通常の日内変動程度のものかは明確にはつかめなかった。CINX 大量投与時の尿中に認められている結晶析出は、本剤 600 mg 投与までは認められなかった。これは、本剤が、水対にする溶解度が 2,000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (20 $^{\circ}$) と、比較的水に溶けやすいことによると思われるが、本剤の予想臨床用量からみても、今後臨床面で問題となることはないものと考えられる。同系経口抗菌剤の自覚的副作用症状は、消化器症状が主体であり、その他共通して発疹などの過敏症状が認められている。また、NA に報告されている羞

明感¹³⁾ MLX に比較的多いふらつき、めまい¹⁴⁾は、臨床応用上とくに問題となるため、注意深く問診および検査を行った。しかしながら、自覚的副作用症状は、いずれの step においても全くみられなかった。これらの事実から、本剤は安全性のかなり高い薬剤であると考えられた。

以上、DL-8280 は、ヒトにおいて経口吸収性に優れ、組織移行性も良好で、しかも蓄積性がなく、体内で変化を受けにくく、かつ尿中排泄の良好な、安全性の高い薬剤であり、強力な抗菌活性を勘案すると、経口抗菌剤として十分臨床応用が可能であると結論された。

文 献

- 1) SATO, K.; Y. MATSUURA, M. INOUE, T. UNE, Y. OSADA, H. OGAWA & S. MITSUHASHI: *In vitro* and *in vivo* activity of DL-8280, a new oxazine derivative. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 22: 548~553, 1982
- 2) 津村光義, 佐藤敬喜, 采 孟, 立澤晴男: DL-8280 の体内動態, 第 1 報 Bioassay 法と HPLC 法によるイヌとサルにおける吸収, 排泄の比較. *Chemotherapy* 32 (S-1): 1179~1184, 1984
- 3) 岡崎 治, 倉田忠司, 橋本浩一, 須藤賢一, 津村光義, 立澤晴男: DL-8280 の体内動態, 第 2 報 ¹⁴C-DL-8280 の各種動物における吸収, 分布, 排泄. *Chemotherapy* 32(S-1): 1185~1202, 1984
- 4) 須藤賢一, 橋本浩一, 倉田忠司, 岡崎 治, 津村光義, 立澤晴男: DL-8280 の体内動態, 第 3 報 ¹⁴C-DL-8280 の各種動物における代謝. *Chemotherapy* 32(S-1): 1203~1210, 1984
- 5) 大野広志, 稲毛富士郎, 赤羽浩一, 相原 清, 吉田貢由, 小野寺威: 合成抗菌剤 DL-8280 のマウス, ラット, イヌおよびサルにおける急性毒性. *Chemotherapy* 32 (S-1): 1084~1090, 1984
- 6) 小野寺威, 稲毛富士郎, 吉田貢由, 加藤道幸, 山田明甫: 合成抗菌剤 DL-8280 のラットにおける 4 週経口亜急性毒性. *Chemotherapy* 32(S-1): 1091~1104, 1984
- 7) 小島 浩, 広橋正章, 桜井武男, 笠井義男, 明石 章: DL-8280 の一般薬理作用. *Chemotherapy* 32(S-1): 1148~1161, 1984
- 8) 岡田敬司, 河村信夫, 大越正秋: Cinoxacin の基礎的・臨床的検討. *Chemotherapy* 28 (S-4): 197~218, 1980
- 9) LOWERTHAL, W. & B.L. VITSKY: Computer program for a double exponential equation to determine biological constants. *J. Pharm. Sci.* 56: 169~173, 1967
- 10) MCCHESENEY, E.W.; E.J. FROELICH, G.Y. LESHER, A.V. RES. CRAIN & D. ROSI: Absorption, excretion and metabolism of a new antibacterial agent, nalidixic acid. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 6: 292~309, 1964
- 11) DICARLO, F.J.; M.C. CREW, M.D. MELGAR, S. ROEMER, S.M. RINGEL, L.J. HAYNES & M. WILSON: Oxolinic acid metabolism by man. *Arch. Int. Pharmacodyn.* 174: 413~427, 1968
- 12) 吉武 彬, 川原一夫, 庄野文章, 井沢昭雄, 小松敏昭: AB-206 のヒトにおける代謝. *Chemotherapy* 26 (S-4): 96~99, 1978
- 13) 厚生省: 医薬品副作用情報 No. 9, 1974
- 14) 第 24 回日本化学療法学会 東日本支部総会, 新薬シンポジウム, AB-206, 1977

PHASE I STUDY ON DL-8280

NORIKATA ICHIHARA

Department of Preventive Medicine, Kosei General Hospital

HARUO TACHIZAWA, MITSUYOSHI TSUMURA, TSUTOMU UNE and KEIKI SATO

Research Institute, Daiichi Seiyaku Co., Ltd.

Phase I study on DL-8280, a new synthetic antimicrobial agent, was carried out in healthy male volunteers and the following results were obtained.

1) Serum concentration of DL-8280 increased in a dose dependent manner after a single oral administration at doses of 100, 300 and 600 mg. The peak value of about 3 $\mu\text{g/ml}$ was achieved 2 hours after administration of 300 mg and the biological half lives were 3~5 hours.

2) More than 90% of the dose was excreted into urine as unmetabolized form within 48 hours after administration at single doses of 100, 300 and 600 mg. Dose response relationship was found in urinary concentration of DL-8280. The maximum concentration of about 290 $\mu\text{g/ml}$ was achieved at 4~6 hours after administration of 300 mg of DL-8280 and the urinary concentration of about 130 $\mu\text{g/ml}$ was found at 12~24 hours later.

3) From the time course of serum concentration and urinary excretion of DL-8280, no accumulation of the drug was found after repeated doses of 600 mg daily for 3 days, 600 mg daily for 14 days and slight accumulation of the drug was found after 1,200 mg daily for 3 days.

4) No subjective and/or objective symptoms of adverse reactions and no abnormal changes in clinical laboratory tests related to DL-8280 administration were noted at single doses of 100, 300 and 600 mg and at repeated doses of 600 mg daily for 3 or 14 days, 1,200 mg daily for 3 days.