

## 皮膚科領域における DL-8280 の基礎的・臨床的研究

渡辺晋一・大原国章・川島 真・窪田泰夫・染谷 通・久木田淳  
 東京大学医学部皮膚科学教室

諸種の細菌性皮膚感染症を対象として、新しいオキサジン系の合成抗菌剤である DL-8280 の治療効果と病巣分離菌に対する本剤および NFLX, PPA, CEX の薬剤感受性を検討した。対象患者は 21 例(男 15 例, 女 6 例, 年齢 16~55 歳)で、対象疾患の内訳は毛嚢炎 3 例, 膿疱性痤瘡 1 例, 尋常性毛瘡 1 例, 癬 6 例, 癬腫症 1 例, 伝染性膿痂疹 1 例, 炎症性粉瘤 4 例, 嚢腫性痤瘡 1 例, 足白癬による二次感染 3 例であった。本薬剤は 1 日 300~600 mg 経口投与とし、投与期間は 5~18 日, 総投与量は 1,500~10,800 mg であった。治療成績は著効 13 例, 有効 7 例, やや有効 1 例であり, 有効率は 95% と著しい好成績を収めた。病巣分離菌の内訳は *S. aureus* 11 株, *S. epidermidis* 6 株, *S. hemolyticus* 1 株, *S. pyogenes* 1 株, *A. calcoaceticus* 1 株, *P. maltophilia* 1 株であった。また本剤は NFLX, PPA, CEX に耐性を示した *P. maltophilia* 以外の臨床分離株に対し抗菌活性を有し, 他剤との MIC の比較では, *S. pyogenes* を除く臨床分離株に対し NFLX, PPA, CEX に優るとも劣らない抗菌力を示した。本薬剤の血清および皮膚組織への移行を調べる目的で, 成人 7 例(男 3 例, 女 4 例)に対し, 本剤 200 mg 内服 2 時間後の血清中および皮膚組織中の薬剤濃度をペーパー・ディスク法にて測定した。結果は血清では 1.28~3.18  $\mu\text{g/ml}$ , 皮膚組織では 1.05~3.30  $\mu\text{g/g}$  と血清および皮膚組織への移行が優れていた。なお本剤使用による自・他覚的な副作用は認められなかった。

DL-8280 は第一製薬(株)研究所において新しく合成されたオキサジン系の合成抗菌剤であり, 本剤と同系列の抗菌剤としてナリジクス酸 (NA), ピロミド酸 (PA), ピベミド酸 (PPA), ミロキサシン (MLX), シノキサシン (CINX), ノルフロキサシン (NFLX) がある<sup>1)</sup>。これらの薬剤に共通していることは, これら薬剤はグラム陰性桿菌に抗菌スペクトルを有することで, そのためもっぱら尿路感染症, 肝・胆道感染症, 腸管感染症に用いられてきた。しかし, DL-8280 は *in vitro* の抗菌力試験の結果, グラム陰性菌のみならずグラム陽性の好気性菌に対しても強い殺菌力を有し, また嫌気性菌に対しても優れた抗菌力を示すことが明らかにされ, 急性・悪急性毒性試験, および一般薬理試験の結果から安全性の高いことが示唆された<sup>2)</sup>。

そこで今回我々は黄色ブドウ球菌などグラム陽性菌の分離される頻度が高い皮膚感染症に対して, 本剤の有効性と安全性を確認するために治験を行い, 若干の治療成績を得, また本剤の皮膚組織内への移行も検討し得たので併せて報告する。

## I. 臨床成績

## 1) 症例および使用法

昭和 57 年 3 月から 8 月までに東京大学医学部付属病院皮膚科を受診した患者のうち, 毛嚢炎 3 例, 膿疱性痤瘡 1 例, 尋常性毛瘡 1 例, 癬 6 例, 癬腫症 1 例, 伝染性膿痂疹 1 例, 炎症性粉瘤 4 例, 嚢腫性痤瘡 1 例, 二次感染 3 例の合計 21 例につき治療を行った。二次感染はすべて足白癬に続発した細菌性皮膚感染症であった。

治療に用いた DL-8280 の 1 日投与量は 300 mg 5<sup>1)</sup>例, 400 mg 2 例, 600 mg 14 例で, 1 日 2 回か 3 回食後に内服させた。投与期間は 5~18 日であったが, 7 日間内服の症例が最も多かった。

内服薬の併用は本薬剤の効果判定に影響を及ぼすものは避け, 開放創が多い関係上若干の外用剤を用いたが, 原則として抗菌力のない外用剤を用いた。

## 2) 効果判定

細菌性皮膚感染症に対する抗菌剤の有効性の判定は, 自・他覚所見, 臨床検査成績, 原因菌の減少ないし消失などを考慮して行われる<sup>3)</sup>。ここでは本剤使用 3~7 日後にほとんど治癒状態にいたり, その後再燃のみられないものを著効, 症状の著しい改善をみたものを有効, 症状の一部に改善をみたものをやや有効, 上記の治療中全く改善がみられない場合を無効とし, 本治験の効果判定は上記の基準に沿って総合的に下された主治医の判断によった。

## 3) 治療成績

Table 1, Table 2 に全症例の内訳と治療成績のまとめを示した。前記の基準に従って効果判定された 21 例中, 著効 13 例, 有効 7 例, やや有効 1 例, 無効 0 で, 著効・有効をもって有効率を算出すると 95% (20/21) となった。このうち症例 17 で効果判定がやや有効とな

Table 1 Clinical results classified by diagnosis

Disease	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor
Folliculitis	3	1	2		
Acne pustulosa	1	1			
Cystic acne	1			1	
Sycosis vulgaris	1	1			
Furuncle	6	4	2		
Furunculosis	1	1			
Impetigo contagiosa	1	1			
Inflammatory atheroma	4	1	3		
Secondary infection	3	3			

Fig. 1 Case No. 10, 28yr, F (before treatment)



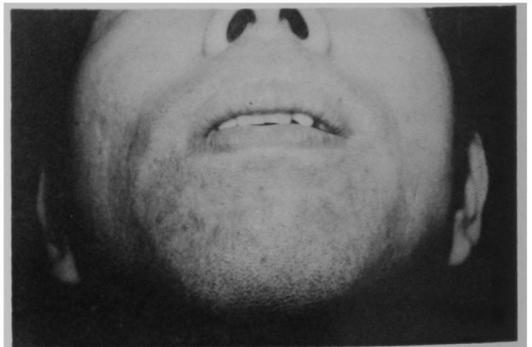
Fig. 3 Case No. 11, 40yr, M (before treatment)



Fig. 2 Case No. 10, 28yr, F (after treatment)



Fig. 4 Case No. 11, 40yr, M (after treatment)



っているのは、他部位に皮疹の新生をみたためである。

#### 【症例解説】

(1) 症例10, Y.O., 28歳, 女性

初診：昭和57年7月6日。家族歴・既往歴に特記すべきことなし。現病歴は初診4日前より左上腕屈側、肘窩近くに紅色丘疹が生じ、徐々に拡大し、初診1日前には痛みを生ずるようになってきたため当科を受診した。

現症は左上腕屈側、肘窩近くに拇指頭大の発赤、腫脹する浸潤性隆起性皮下結節が存在し、中央に黄色の膿栓をみる (Fig. 1)。熱感、圧痛あるも、全身の発熱はない。皮疹部の培養で、*S. aureus* (DL-8280のMIC: 0.39 µg/ml) を分離した。DL-8280 1日600mg分3の内服により、徐々に発赤、腫脹は減少し、内服7日目には略治状態 (Fig. 2) になったため、DL-8280 総量4,200mg

Table 2 Clinical effect of DL-8280

No.	Case	Age	Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Isolated organism	Daily dose (mg)	Duration (days)	Clinical effect
1	E. K.	40	M	64.5	Folliculitis	Mycosis fungoides	<i>S. aureus</i>	400	7	Excellent
2	F. S.	26	M	66	Furuncle	(-)	<i>S. aureus</i>	600	7	Good
3	M. Y.	38	M	68	Furuncle	(-)	<i>S. epidermidis</i>	400	15	Excellent
4	Y. K.	34	M	66	Inflammatory atheroma	(-)	<i>S. aureus</i>	600	18	Good
5	T. T.	22	M	62	Inflammatory atheroma	(-)	<i>S. epidermis</i>	600	14	Good
6	M. H.	16	M	48	Furunculosis	Atopic dermatitis	<i>S. aureus</i>	600	11	Excellent
7	M. K.	31	M	65	Acne pustulosa	(-)	<i>A. calcoaceticus</i>	600	14	Excellent
8	Y. T.	34	F	45	Inflammatory atheroma	(-)	N. D.	300	17	Good
9	N. H.	23	M	58	Inflammatory atheroma	(-)	<i>S. epidermidis</i>	600	11	Excellent
10	Y. O.	28	F	50	Furuncle	(-)	<i>S. aureus</i>	600	7	Excellent
11	T. K.	40	M	57	Sycosis vulgaris	(-)	<i>S. epidermidis</i>	600	7	Excellent
12	S. S.	19	F	51	Impetigo contagiosa	(-)	<i>S. aureus</i>	300	12	Excellent
13	T. N.	41	M	63	Secondary infection	Tinea pedi	<i>S. epidermidis</i>	600	8	Excellent
14	H. T.	24	M	58	Secondary infection	Tinea pedi	{ <i>S. pyogenes</i> <i>S. aureus</i>	300	7	Excellent
15	S. M.	35	F	55	Secondary infection	Tinea pedi	<i>S. aureus</i>	600	7	Excellent
16	I. Y.	55	M	55	Folliculitis	(-)	<i>S. aureus</i>	600	7	Good
17	K. F.	18	M	62	Acne cystica	Anaphlactoid purpura	<i>S. epidermidis</i>	600	7	Fair
18	K. S.	53	F	63	Furuncle	(-)	<i>P. maltophilia</i>	600	7	Excellent
19	Y. K.	28	M	60	Folliculitis	(-)	<i>S. aureus</i>	600	6	Good
20	H. S.	23	M	65	Furuncle	(-)	<i>S. haemolyticus</i>	300	5	Excellent
21	S. G.	35	F	50	Furuncle	(-)	<i>S. aureus</i>	300	10	Good

N.D. : Not done

内服で治療を中止した。効果判定：著効。

(2) 症例 11 T.K. 40 歳, 男性

初診：昭和 57 年 7 月 5 日。家族歴・既往歴に特記すべきことなし。現病歴は初診 10 年ぐらい前より下顎に毛嚢炎様皮疹が生じ、4 年ぐらい前より 3 年間医治を受けるも軽快しないため当科を受診した。なおこの最近 1 年間は医治を受けていないという。現症は下顎を中心に、毛嚢一一致性の紅色小丘疹から小膿疱が散在し (Fig. 3), 圧すると痛みを持つという。膿疱部からの培養で *S. epidermidis* (DL-8280 の MIC : 0.39  $\mu$ g/ml) を分離した。DL-8280 は 1 日 600 mg 分 3 の内服にて急速に小膿疱, 小丘疹は消失し, 内服 7 日目にはほぼ略治状態 (Fig. 4) となったため, DL-8280 総量 4,200 mg で治

療を中止した。効果判定：著効。

4) 副作用

本剤の副作用と思われる自・他覚症状の異常はなく, 本剤使用前, 使用後の臨床検査でも本剤のためと思われる異常値は認められなかった (Table 3)。

II. 病巣分離菌と薬剤感受性

病巣より起炎菌または病原菌を分離し得たものは 20 例であり, その内訳は *S. aureus* 11 株, *S. epidermidis* 6 株, *S. haemolyticus* 1 株, *S. pyogenes* 1 株, *P. maltophilia* 1 株, *A. calcoaceticus* 1 株であった。これら臨床分離株を対象として, DL-8280 と同系列の抗菌剤である NFLX, PPA およびセフェム系抗生物質であるセファレキシン (CEX) の MIC を日本化学療法学会標準法<sup>4)</sup>

Table 3 Laboratory findings before and after administration of DL-8280

Case No.	Before or after treatment	RBC ( $10^6/\text{mm}^3$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ( $/\text{mm}^3$ )	Eosino. (%)	Baso. (%)	Neutro. (%)	Lympho. (%)	Mono. (%)	Plate. ( $10^6/\text{mm}^3$ )	S-GOT (U/L)	S-GPT (U/L)	Al-Pase (U/L)	T-Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)	Na <sup>+</sup> (mEq/L)	K <sup>+</sup> (mEq/L)	Cl <sup>-</sup> (mEq/L)
1	Before	412	12.9	39.1	8,800	13	1	18	12	2	27.9	11	20	57	0.4	13	0.7	146	3.6	102
	After	445	14.1	42.1	10,600	3	0	20	8	7	33.5	25	40	62	0.4	23	0.9	141	3.8	97
2	Before	509	15.8	47.5	12,000	0	2	80	14	4	22.2	22	18	90	0.9	11	1.1	143	4.0	100
	After	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	Before	464	14.8	45.0	7,800	0	0	56	41	3	28.6	33	78	71	0.8	13	0.9	143	4.1	103
	After	473	15.1	45.5	7,000	-	-	-	-	-	-	34.5	34	74	72	0.8	16	0.9	143	4.2
4	Before	518	16.1	49.5	12,800	0	0	71	28	1	46.2	18	14	102	0.5	11	1.0	144	4.2	107
	After	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	Before	467	14.9	46.5	5,300	-	-	-	-	-	19.5	14	22	76	0.5	12	0.9	144	4.0	108
	After	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6	Before	544	14.7	43.5	14,500	0	0	87	10	3	39.4	16	0	320	0.7	9	0.8	141	4.1	102
	After	503	13.7	39.5	6,700	6	1	58	34	1	-	19	11	349	0.5	7	0.8	141	4.4	105
7	Before	511	16.6	49.5	11,800	1	0	63	32	4	26.1	26	24	87	0.5	18	0.9	145	3.9	105
	After	481	15.4	46.5	9,500	2	1	62	32	3	25.8	17	21	66	0.4	15	1.0	145	4.0	107
8	Before	442	13.4	39.5	8,900	0	0	69	27	4	13.3	16	9	55	0.6	11	0.7	137	3.8	103
	After	422	12.7	38.0	6,300	3	0	62	30	5	12.1	20	12	51	0.9	13	0.7	145	4.2	109
9	Before	568	17.6	52.0	6,900	1	1	76	15	7	35.4	25	24	80	0.4	9	0.9	147	4.9	104
	After	526	16.4	47.5	4,500	1	1	58	36	4	27.5	19	20	72	0.6	11	0.9	145	4.4	106
10	Before	456	12.8	40.5	6,300	3	0	56	37	3	-	17	13	85	0.5	16	0.8	142	3.9	106
	After	430	12.4	38.0	4,900	4	0	43	47	6	23.1	18	15	80	0.5	20	0.8	143	3.9	107



Table 4 Susceptibility of isolated organisms

Case No.	Isolated organisms	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )							
		DL-8280		NFLX		PPA		CEX	
		$10^8$ *	$10^6$	$10^8$	$10^6$	$10^8$	$10^6$	$10^8$	$10^6$
1	<i>S. aureus</i>	0.78	0.39	0.78	0.78	50	25	3.13	3.13
2	<i>S. aureus</i>	0.78	0.78	0.78	0.78	50	50	3.13	1.56
3	<i>S. epidermidis</i>	1.56	1.56	3.13	1.56	50	50	1.56	1.56
4	<i>S. aureus</i>	0.78	0.39	0.78	0.78	50	50	3.13	1.56
5	<i>S. epidermidis</i>	0.39	0.39	0.78	0.78	50	50	1.56	1.56
6	<i>S. aureus</i>	1.56	1.56	3.13	1.56	100	100	3.13	3.13
7	<i>A. calcoaceticus</i>	0.39	0.39	0.39	0.39	50	50	100	25
9	<i>S. epidermidis</i>	0.78	0.78	0.78	0.78	50	50	50	12.5
10	<i>S. aureus</i>	0.39	0.39	0.78	0.78	25	25	1.56	1.56
11	<i>S. epidermidis</i>	0.39	0.39	0.78	0.39	50	25	1.56	1.56
12	<i>S. aureus</i>	0.78	0.78	0.78	0.78	50	50	3.13	3.13
13	<i>S. epidermidis</i>	0.39	0.39	0.39	0.39	25	25	3.13	3.13
14	<i>S. pyogenes</i>	6.25	3.13	6.25	6.25	>100	>100	1.56	1.56
	<i>S. aureus</i>	0.39	0.39	0.78	50	50	50	3.13	3.13
15	<i>S. aureus</i>	0.78	0.78	0.78	0.78	50	50	3.13	3.13
16	<i>S. aureus</i>	0.39	0.39	0.78	0.78	50	50	3.13	3.13
17	<i>S. epidermidis</i>	0.39	0.39	0.78	0.39	25	25	100	25
18	<i>P. maltophilia</i>	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
19	<i>S. aureus</i>	0.39	0.39	1.56	1.56	50	50	100	25

\*Inoculum size (cfu/ml)

Table 5 Serum and cutaneous tissue concentration of DL-8280 after oral administration of 200 mg

No.	Sex	Age	Diagnosis	Location	Time (hr)	Concentration	
						Serum( $\mu\text{g/ml}$ )	Skin( $\mu\text{g/g}$ )
1	F	18	Nevus cell nevus	Rt. sole	2	2.65	2.70
2	F	30	Dermatofibroma	Lt. thigh	2	2.39	1.50
3	M	53	Thrombophlebitis	Rt. elbow	2	3.18	2.70
4	M	54	Atheroma	Rt. shoulder	2	1.99	1.40
5	F	59	Granuloma teleangiectaticum	Lt. head	2	2.42	3.00
6	M	18	Atheroma	Lt. head	2	1.28	1.05
7	F	15	Nevus cell nevus	Lt. mandibula	2	2.97	3.30

で接種菌量を  $10^6$ ,  $10^8$  cfu/ml の2つの条件で測定した (Table 4)。

本剤の MIC は *P. maltophilia* および *S. pyogenes* 以

外の臨床分離株に対し  $0.39\sim 1.56 \mu\text{g/ml}$  であり、従来からあった同系統の薬剤である PPA より数段優れた抗菌活性を示し、また CEX および NFLX に優るとも

劣らない抗菌活性を有している。ただし、*S. pyogenes* では本剤よりも CEX の方が抗菌活性がよく、また *P. maltophilia* に対しては、いずれの薬剤も抗菌活性がなかった。いずれにせよ、本剤は *in vitro* でブドウ球菌をはじめとする大部分の臨床分離株に対し、セフェム系抗生剤である CEX に1~2 管優る抗菌活性を有することが示された。

### III. 血中および皮膚組織への移行

#### 1) 材料と方法

当科を受診した皮膚疾患患者のうち、内科的には異常のみならず、かつ皮膚生検もしくは切除の必要のある成人7例(男3例, 女4例)に対し DL-8280 200 mg を内服させ、内服2時間後に採血し、同時に皮膚組織を生検もしくは切除し、血清および皮膚組織中の DL-8280 の濃度を測定した (Table 5)。

#### 2) 測定方法

皮膚組織は pH7.0, 0.1 M リン酸緩衝液を加えホモジネートし、その遠沈上清を被検液とし、また血清はそのままペーパーディスク法で測定した。検定菌は *B. subtilis* ATCC 6051 または *E. coli* Kp で、測定培地は *B. subtilis* では普通寒天培地(栄研)、*E. coli* ではミューラーヒントン寒天培地(栄研)を用い、菌量は *B. subtilis* で約  $1.0 \times 10^6$  cfu/ml 種層、*E. coli* では約  $1.0 \times 10^7$  cfu/ml 種層とした。培養は 37°C で1夜行った。

#### 3) 結果

DL-8280 200 mg 内服後2時間の血清中濃度は 1.28 ~3.18  $\mu\text{g/ml}$  で、ほぼ同時期の皮膚組織中濃度は 1.05 ~3.30  $\mu\text{g/g}$  であった。これらの値は本剤の黄色ブドウ球菌や表皮ブドウ球菌に対する MIC 値より高い値を示した。

### IV. 考 按

ピリドンカルボン酸系の合成抗菌剤としては、すでに市販されている NA, PA, PPA 等があったが、これらは主としてグラム陰性桿菌に抗菌力を示すため、腸炎ピブリオ、赤痢菌、大腸菌、クレブシエラ、プロテウスなどによる尿路感染症、肝・胆道感染症、腸管感染症などに用いられてきた<sup>1)</sup>。皮膚科領域では黄色ブドウ球菌をはじめとして表皮ブドウ球菌などグラム陽性球菌による感染症が多いため、これらの細菌に対し、比較的殺菌力の弱いピリドンカルボン酸系の合成抗菌剤は細菌性皮膚感染症の第一選択薬とはなり得なかった。しかし今回第一製

薬(株)研究所によって開発されたオキサジン系の合成抗菌剤である DL-8280 は、従来抗菌力の弱かったグラム陽性菌に対しても幅広い抗菌スペクトルと強い殺菌力を有していることが、我々の臨床分離株に対する MIC の測定結果から示された。つまり、本剤は従来からあったブドウ球菌にも抗菌力を有するピリドンカルボン酸系の合成抗菌剤である PPA より数段 MIC が低く、セフェム系抗生物質である CEX との比較でも *S. pyogenes* を除く他の細菌に対し低い値を示し、現在開発中の NFLX とほぼ同等か、それ以上の抗菌力を持っていることが示された。

今回行った治療試験において、有効率95%という本剤のもつ強い抗菌力にみあう臨床効果がみられた。やや有効の1例は、10年以上の経過をもつ囊腫性瘡瘻で、本症は通常の急性細菌感染症と異なり、生体の異常に起因する慢性膿皮症の性格をもつ疾患であると考えられ、やや有効という結果がでていたしかたないものと思われる。したがって今回得られた有効率95%という結果は非常にすぐれた治療成績と考えられる。また本剤は使用中に自・他覚的副作用および本剤のためと思われる検査異常値は認められず、安全性の点でも非常に優れた薬剤と考えることができる。

今回我々が行った本剤の血中および皮膚組織内への移行の検討でも、かなり血中および皮膚組織内への移行がよいことがわかり、本剤の臨床効果とよく符合している。ところで本剤と近縁の NFLX との比較では、血中への移行は DL-8280 の方がはるかに優れており、両薬剤がほぼ同程度の MIC の値を持ちながら臨床効果の有効率に差があるように思われるのは、血中および組織内への移行に差があるためかもしれない。

以上、本剤は今まで抗菌力の点では第一選択薬になりにくかったピリドンカルボン酸系列の抗菌剤のなかで、細菌性皮膚感染症に対しても第一選択薬となりうる安全で有効な薬剤と考えられる。

### 文 献

- 1) 松本文夫：合成抗菌剤。臨床医学 17：116~119, 1981
- 2) 第30回日本化学療法学会西日本支部総会，新薬シンポジウム，DL-8280, 1982
- 3) 川村太郎，高橋 久，富沢尊儀：皮膚科領域における Cefazolin の治験。Chemotherapy 18：795~797, 1970
- 4) MIC 測定法改訂委員会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改訂について。Chemotherapy 22：1126~1128, 1974

## LABORATORY AND CLINICAL STUDIES OF DL-8280 IN DERMATOLOGICAL FIELDS

SHINICHI WATANABE, KUNIAKI OHARA, MAKOTO KAWASHIMA,  
YASUO KUBOTA, TORU SOMEYA and ATSUSHI KUKITA  
Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Tokyo University

DL-8280, a new pyridone carboxic acid derivative, was studied experimentally and clinically.

Minimum inhibitory concentrations of DL-8280, NFLX, PPA and CEX against *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. pyogenes*, *P. maltophilia* and *A. calcoaceticus* isolated clinical specimens were measured. DL-8280 was found to be more active than NFLX, PPA and CEX against most of isolated clinical specimens.

In pharmacokinetical studies of DL-8280, the concentration of DL-8280 in serum and cutaneous tissue was estimated after oral administration of 200 mg of the drug into 7 patients received skin biopsy for non-suppurative dermatosis. Serum concentration ranged from 1.28 to 3.18  $\mu\text{g/ml}$ , and tissue concentration ranged from 1.05 to 3.30  $\mu\text{g/g}$ .

In a clinical field, DL-8280 was admitted orally to 21 patients with various suppurative dermatosis: folliculitis (3 cases), acne pustulosa (1 case), sycosis vulgaris (1 case), furuncle (6 cases), furunculosis (1 case), impetigo contagiosa (1 case), inflammatory atheroma (4 cases), acne cystica (1 case) and secondary infection (3 cases) caused by tinea pedis. Clinical results obtained were excellent in 13 cases, good in 7 cases, fair in 1 case and poor in no cases. The overall efficacy rate was 95%. No significant side effects were observed clinically and conventional clinical laboratory tests showed no abnormalities related to the treatment.