

BAY o 9867 (Ciprofloxacin) の臨床第一相試験

小林宏行・*志村政文

杏林大学第一内科

*甲府内科クリニック

健康成人男子志願者25名を対象にBAY o 9867 (Ciprofloxacin) の臨床第一相試験を行い、ヒトでの安全性と吸収・排泄について検討した。単回投与群では200, 400および600 mgを食前に経口投与した。また、200 mgを食前あるいは食後にクロス・オーバー法により投与し食事の影響を検討した。連続投与群では1日量を600 mgとし、毎食後200 mgずつ3回、7日間経口投与した。

自覚症状として、600 mg 1回投与群の1例に眠気が、200 mgのクロス・オーバー投与で食後投与時の1例に軽度の胸やけが訴えられた。連続投与群では1例に軽度の頭痛が、他の1例に投与終了後翌日の採血時に軽度の貧血様発作がみられたが、これらはいずれも一過性であった。その他の自・他覚症状、血圧、脈拍数、呼吸数、体温、心電図、血液一般検査、血液生化学検査、尿検査において、BAY o 9867の投与に関連していると思われる異常所見は認められなかった。ただ、200 mg連続投与の一例にGPTの軽度上昇が見られたが、本例においては、関連するGOT、Al-P、 γ -GTPはいずれも正常範囲内であり、本剤が肝機能に対し重大な影響をおよぼしたものとみられないが、今後の試験において肝機能異常を注意する必要があるものと考えられた。

BAY o 9867 200, 400および600 mgを1回経口投与した際の血清中濃度は、投与後1.5~2時間でピークを示し、その濃度はそれぞれ1.21, 2.45および3.33 μ g/mlであった。また、血中からの消失半減期は2.76~5.71時間であった。投与後24時間までの尿中回収率は44.6~54.4%であった。食後投与では食前投与に比し吸収がやや遅延するものの類似したAUCを示し吸収率には差がないと考えられた。連続投与試験では血清中濃度の推移ならびに尿中排泄率からみて蓄積傾向は認められなかった。

BAY o 9867 (Ciprofloxacin) は西ドイツ・バイエル社で合成された新しいキノリンカルボン酸系の抗菌剤で、化学構造はFig. 1に示したごとくである。本剤はグラム陽性菌および緑膿菌を含むグラム陰性菌に対して強い抗菌力と、幅広い抗菌スペクトルを有する¹⁾。

今回、健康成人男子志願者25名を対象とした臨床第一相試験を行い、本剤のヒトにおける安全性および吸収・排泄の動態を検討した。

I. 試験方法

1. 対象

対象は年齢20~40歳、体重52~80 kg、身長155~183 cmの成人男子であった (Table 1)。被験者は事前の健康診断で特に異常は認められず、被験者として適当であると判定された者である。これら被験者は試験に先立ち、試験の目的、内容、薬剤の性質等につき十分な説明を受け、書面により試験参加に同意した志願者であった。

2. 投与薬剤

投与薬剤はBAY o 9867 100 mgの錠剤 (Lot No.929008) である。

3. 投与量、投与方法

試験は200 mg 1回、空腹時経口投与から開始し、安全性を確認した後、400, 600 mgと段階的増量方式によった。薬剤は朝食1時間前に水100 mlとともに服用した。これら単回投与試験を終了した後、1回200 mgをクロス・オーバー法により、食前あるいは食後に投与し、食物摂取の影響を検討した。続いて、1回200 mgを1日3回、7日間連続投与試験を実施した。薬剤は毎食後1時間に水100 mlとともに服用させた。

被験者はいずれの試験においても、投与開始前夜から終了翌朝まで入院させた。食事ならびに摂水は一定の時刻に全員同一内容のものを摂らせた (Fig. 2, 3)。

Fig. 1 Chemical structure of BAY o 9867

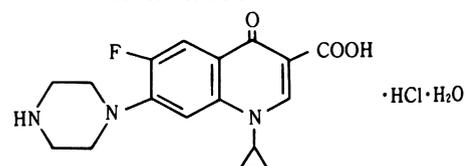


Table 1 List of healthy male volunteers

Volunteer No.	Name	Age (years old)	Weight (kg)	Height (cm)	Body surface area: A* (m ²)	Study
1	M. Y.	24	61.0	170	1.78	Single 200mg×1 Fasting**
2	U. H.	22	80.0	173	2.03	
3	B. Y.	21	62.0	173	1.82	
4	A. H.	25	65.0	176	1.88	
5	M. W.	21	57.0	167	1.71	
6	K. N.	21	62.0	167	1.77	Single 400mg×1 Fasting**
7	K. W.	21	65.0	171	1.84	
8	T. K.	20	60.0	178	1.83	
9	T. W.	23	70.0	177	1.95	
10	T. O.	22	71.0	176	1.95	Single 600mg×1 Fasting**
11	H. A.	25	69.5	173	1.91	
12	H. T.	24	60.0	178	1.83	
13	M. A.	25	69.5	169	1.88	
14	S. I.	21	64.0	173	1.84	
15	S. Y.	24	66.5	169	1.84	Single Cross-over 200mg×1 Fasting & Non-fasting***
16	I. A.	28	52.0	164	1.62	
17	Y. T.	23	65.5	183	1.94	
18	S. A.	22	62.0	165	1.76	
19	G. S.	20	76.0	182	2.06	Multiple 200mg×3 for 7 days Non-fasting****
20	M. M.	25	56.5	163	1.67	
21	K. M.	26	65.0	172	1.85	
22	K. S.	25	53.0	168	1.67	
23	Y. K.	33	59.0	170	1.76	
24	M. S.	33	55.5	167	1.69	
25	A. O.	40	56.5	155	1.61	

$$* A (m^2) = W^{0.425}_{(kg)} \times H^{0.725}_{(cm)} \times 75.05/10000 \quad (W : \text{Weight}, H : \text{Height})$$

** 1 hour before breakfast

*** 1 hour after breakfast

**** 1 hour after each main meal

Fig. 2 Schedule for examination

single (200, 400, 600mg and 200mg before or after meal)

Time	7:00		12:00								17:00				21:00		7:00
	-1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	24
Administration		↑															
Meal	(○)	or (○)					○					○				○	
Water (ml)		100	100		50		100		100		50	100				100	
Clinical signs and symptoms		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
B. P., Pulse rate	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Respiratory rate	○					○											○
Body temperature	○					○								○			○
ECG	○					○											○
Hematology	○																○
Biochemistry	○																○
Urinalysis	○																○
Plasma levels		↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
Urine excretions		←----->															

Fig. 3 Schedule for examination

multiple (200 mg × 3 / day × 7 days)

Time	7:00		8:00	9:00	10:00	11:00	12:00	13:00	14:00	15:00	16:00	17:00	18:00	19:00	20:00	21:00	22:00	7:00	
	Administration		↑							↑						↑			
Meal	○						○							○		○			
Water (ml)	100	100		50			100	100		50				100	100	100			
1st & 7th day	Clinical signs and symptoms	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
	B. P., Pulse rate	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
	Resp. rate., Body temp., ECG	○					○											○	
	Hematology, Biochemistry, Urinalysis	○																	○
	Plasma levels	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	
	Urine excretions		←----->																
2nd, 4th, 5th & 6th day	Clinical signs and symptoms	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
	B. P., Pulse rate	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
	Resp. rate., Body temp.	○					○											○	
	Urine excretions		←----->																
3rd day	Clinical signs and symptoms.	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
	B. P., Pulse rate	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
	Resp. rate., Body temp., ECG	○					○											○	
	Hematology, Biochemistry, Urinalysis	○																	○
	Plasma levels	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	
Urine excretions		←----->																	

4. 検査スケジュール

単回投与時のスケジュールを Fig. 2, 連続投与時のスケジュールを Fig. 3 に示した。検査項目は Table 2 に示すごとくである。自覚症状は問診によるほか、各被験者自身が所定の用紙に記録した。血圧、脈拍数は座位、心電図は臥位で測定した。

5. 濃度測定

単回ならびに連続投与試験における血中、尿中濃度測定用検体の採取スケジュールは Fig. 2, 3 に示す通りである。

検体は、採取後速やかに凍結し、測定時まで -20°C 以下で保存した。

濃度測定は、薄層カップ法および HPLC 法により実施した。各測定法の概略を Fig. 4, 5 に示した。

II. 結 果

1. 安全性

1) 自覚症状

各投与群で認められた自覚症状を観察した (Table 3)。600 mg 単回投与群で1例が投与1時間後に眠気を訴えたが2時間後には消失した。1回200 mg をクロス・オーバー法により、食前あるいは食後に投与した群で食後投与の1例が軽度の胸やけを訴えた。

1回200 mg を毎食後1日3回、7日間連続投与した群で1例が投与5日目に軽い頭痛を又、他の1例で7日間の投薬終了後8日目の朝、採血時に軽度の脳貧血を認めた。これらの症状はいずれも軽度、一過性のものであった。

2) 血圧、脈拍、呼吸数、体温、心電図

Fig. 2, 3 に示したスケジュールに従って検査を実施したが、単回および連続投与群ともに異常は認められなかった (Table 4~6)。

3. 臨床検査

BAY o 9867 投与前後の血液一般検査、血液生化学検査、尿検査における成績を Table 7~9 に示す。

Table 2 Examination items

1. Signs and symptoms

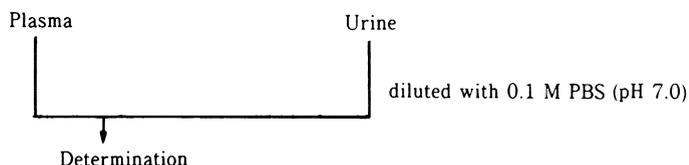
2. Blood pressure, Pulse rate, Respiratory rate, Body temperature, ECG

3. Laboratory tests

- 1) Hematology : RBC, WBC, WBC differential, Hb, Ht, Platelets, Prothrombin time
- 2) Biochemistry : GOT, GPT, γ -GTP, Al-P, LDH, T-bilirubin, ChE, A/G, T-protein, BUN, Creatinine, Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{2+} , T-cholesterol, TG, FBS
- 3) Urinalysis : pH, Protein, Sugar, Urobilinogen, Sediments

4. Plasma concentration, Urine concentration (Urinary excretion)

Fig. 4 Microbiological method for measurement of BAY o 9867 concentrations in plasma and urine



(Determination)

Test organism : *E. coli* Kp

Medium : Sensitivity disk medium (Nissui)

Medium amount : 10 ml seed layer/90 mm Petri dish

Inoculum size : 0.2% of overnight culture (Heart infusion broth, 37°C)

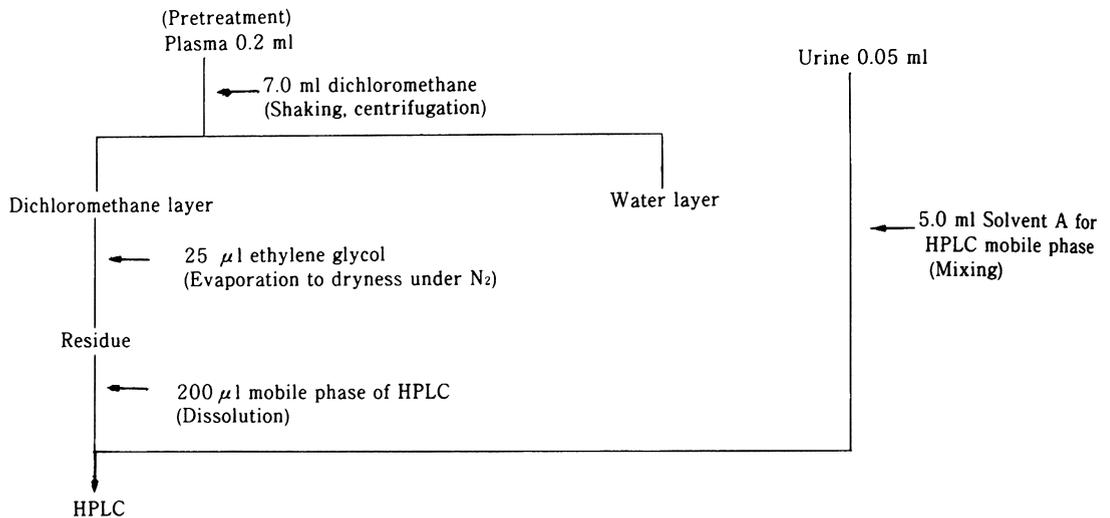
Diluent for standard solutions : Serum ; fresh human plasma

Urine ; 0.1 M PBS (pH 7.0)

Incubation : 37°C overnight

Detection limit : $0.02 \mu\text{g}/\text{ml}$

Fig. 5 HPLC method for measurement of BAY o 9867 concentrations in plasma and urine



(HPLC operating conditions)

Apparatus : Liquid Chromatograph LC-3A (Shimazu)

Column : μ Bondapak C 18 (Waters), 30 cm \times 3.9 mm i.d.

Mobile phase : Solvent A-Solvent B (9 : 1)

Solvent A : 25mM phosphoric acid adjusted to pH 3 with tetrabutylammonium hydroxide (40% aqueous solution)

Solvent B ; Acetonitrile

Flow rate : 1.0 ml/min

Detection : Fluorescens Spectromonitor RF-530 (Shimazu)

 $\lambda_{ex} = 278$ nm $\lambda_{em} = 445$ nm

Retention time : 5 min

Detection limit : Plasma ; 0.01 μ g/mlUrine ; 0.5 μ g/ml

血液検査および尿検査において、本剤投与によると思われる異常は認められなかった。血液生化学検査において1回200 mg 1日3回、7日間連続投与群の1例でGPTの軽度上昇(18U \rightarrow 48U)が認められたが、投与終了後4週での検査では前値(12U)に復しており、また関連するGOT、Al-P、 γ -GTPなどの検査値はいずれも正常値の範囲内であり、とくに問題となるものとは考えられなかった。その他、投与前に比し、投与後にわずかながらAl-P、およびT. bilirubin値が正常範囲を逸脱した例(No. 9, 22)が散見されたが、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。

4. 薬物動態

1) HPLC法と薄層カップ法の相関性

HPLC法と薄層カップ法の相関性を、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討した。

結果をFig. 6に示す。血清中濃度においては、Y(薄層カップ法) = 1.121X(HPLC) + 0.013, 相関係数0.9818, 尿中濃度においては、Y = 1.369X - 2.509相関係数0.9870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、尿中濃度については薄層カップ法による成績を報告する。

2) 血清中濃度

BAY o 9867 200, 400および600 mg単回投与時の血中濃度の推移を示した(Table 10, Fig. 7)。平均血中濃度のピークは投与1~1.5時間後に認められ、その濃度はそれぞれ1.21, 2.45および3.33 μ g/mlであった。これらの測定値にもとづきtwo compartment open modelにより算出したpharmacokinetic parameterをTable 11に示した。各投与量でのT max., C max.は実測値に近似した値が呈された。生物学的半減期(T_{1/2})は2.76~5.71時間であった。血中濃度対時間曲線下面積(AUC)

Table 3 Subjective signs and symptoms

Study		Dose	No. of volunteers	Results
No.	Type			
1	Single	200 mg × 1, Fasting	5	n. p.
2		400 mg × 1, Fasting	5	n. p.
3		600 mg × 1, Fasting	5	Sleepiness (No.13) : appeared 1 hour after administration and disappeared after 2 hours.
4		200 mg × 1, Fasting & Non-fasting	5	Slight heart burn (No.18, in case of non-fasting administration) : appeared 1.5 hours after administration and disappeared after 2 hours.
5	Multiple	200 mg × 3/day, 7 days Non-fasting	5	Slight headache (No.23) : complained only for 2 hours on 5th day. Slight cerebral anaemia (No.24) : observed at blood sampling in the morning on 8th day.

を投与量間で比較すると、AUCの比と投与量の比とは、ほぼ近似した値であった。

BAY o 9867 の吸収に及ぼす食事の影響を検討した (Table 12, Fig. 8)。200 mg を空腹時に投与したときの平均血中濃度は投与1.5時間後にピークがみられ、その濃度は1.11 $\mu\text{g/ml}$ であった。食後投与では投与2時間後にピークがみられ、その濃度は0.70 $\mu\text{g/ml}$ と空腹時投与に比しやや低値が示されたが、以後の測定時では若干高い値であった。これらのことから、本剤の吸収におよぼす食事の影響は多少みられたが臨床使用上とくに問題となる成績ではないものと考えられた。

BAY o 9867 200 mg を毎食後1日3回、7日間連続投与した際の血中濃度の推移を観察した (Table 14, Fig. 9)。初回投与後の平均血中濃度のピーク値は2時間後で、その濃度は0.80 $\mu\text{g/ml}$ であった。連続投与により3日目、7日目における平均血中濃度は初日に比し若干高値であったが、蓄積傾向はみられなかった。

3) 尿中排泄

BAY o 9867 200, 400および600 mg 単回投与時の尿中排泄を観察した (Table 15, Fig.10)。

平均尿中濃度のピークは投与後0～2時間にみられ、その濃度はそれぞれ373.1, 1092.3および1207.3 $\mu\text{g/ml}$ であった。また、投与後24時間までの累積回収率はそれぞれ54.4, 50.9および44.6%であった。

200 mg 空腹時あるいは食後投与での尿中排泄を検討した (Table 16, Fig.11)。空腹時投与での平均尿中濃度のピークは投与後0～2時間に認められ濃度は302.3 $\mu\text{g/ml}$ 、投与後24時間までの累積回収率は49.4%であった。また、食後投与でのピークは投与後2～4時間に認

められ、濃度は143.8 $\mu\text{g/ml}$ 、投与後24時間までの累積回収率は44.6%であった。

BAY o 9867 200 mg を1日3回、7日間連続投与した際の尿中排泄観察において投与開始後24時間ごとの尿中回収率は34.4～48.7%であり、ほぼ一定した尿中回収率が示された (Table 17, Fig.12)。

III. 考 察

西ドイツ・バイエル社で合成された Pyridonecarboxylic acid 系の経口抗菌剤 BAY o 9867 の臨床研究を開始するに先立ち、健康成人男子志願者を対象にして、本剤の安全性、吸収、排泄を検討した。

BAY o 9867 は殺菌的に作用し、*S. aureus*, *S. faecalis*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Serratia*, *P. aeruginosa*, *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae*, *B. fragilis* など、嫌気性菌を含むグラム陽性菌、グラム陰性菌に対して幅広く優れた抗菌力を有し、ほとんどの菌種で同系統の Norfloxacin など比し2～4倍強い抗菌力を示すことが特徴である¹⁻²⁾。

本剤の急性毒性試験の結果、LD₅₀値はマウスおよびラットで静脈内投与時258～325 mg/kg、経口投与時5,000 mg/kg以上であり、イヌで経口投与時2,500 mg/kg以上であった。ラットおよびサルにおける亜急性ならびに慢性毒性試験成績では高用量で軟便、赤血球、ヘマトクリット、ヘモグロビンの低下、尿素、クレアチニンの上昇、腎の炎症性反応など異常所見が見られ、幼若ラットにおける関節毒性でも関節障害が認められたが、ヒトの推定常用量では問題となる所見は認められていない。また、ラットおよびマウスでの生殖毒性でも異常所見は認められていない^{3,4)}。本剤に関する基礎的・臨床的

Table 4 Vital signs

Items	Time	200 mg single (fasting)						400 mg single (fasting)						600 mg single (fasting)					
		M. Y.	U. H.	B. Y.	A. H.	M. W.	K. N.	K. W.	T. K.	T. W.	T. O.	H. A.	H. T.	M. A.	S. L.	S. Y.			
B. P. (mmHg)	Before	130/91	109/63	123/66	117/76	120/62	131/80	137/74	116/62	120/66	122/78	111/67	114/77	108/70	145/77	128/80			
	0.5	126/79	109/59	111/59	122/72	110/61	136/78	127/66	114/65	109/63	123/76	106/68	113/79	116/72	152/77	127/77			
	1	137/82	108/45	124/63	112/72	110/58	133/79	121/63	113/53	112/62	115/78	105/64	106/65	112/65	132/65	131/79			
	1.5	130/82	114/56	121/59	118/69	120/53	134/70	116/53	88/64	122/58	134/71	116/63	110/70	112/61	144/64	141/69			
	2	133/73	111/48	130/59	121/72	118/52	133/80	121/55	122/66	125/57	118/65	108/68	108/65	117/55	137/67	130/67			
	3	130/77	117/53	130/61	122/67	114/45	134/75	126/60	124/58	120/56	128/70	115/63	112/65	130/66	145/73	130/69			
	4	117/75	114/51	127/60	112/67	116/49	129/77	130/67	117/62	119/57	117/72	103/61	106/64	111/62	140/72	130/68			
	6	136/74	118/48	134/60	128/69	119/53	142/64	119/56	122/48	116/61	119/70	115/63	110/60	123/69	130/63	148/71			
	8	121/76	116/50	130/57	118/68	113/56	145/78	120/59	130/61	119/63	123/74	116/63	106/65	124/66	137/72	140/66			
	10	134/84	118/62	122/61	122/71	117/57	131/81	118/59	115/57	130/68	125/86	120/64	112/64	119/64	140/74	128/68			
	12	137/84	119/59	127/52	125/73	115/51	144/87	120/61	120/62	134/66	129/74	111/65	117/68	117/63	147/76	139/68			
	24 hr	114/79	110/60	128/61	110/69	104/57	133/84	132/68	116/65	123/72	114/74	106/62	117/72	118/66	129/71	135/73			
P. R. (/min.)	Before	64	64	64	61	48	65	44	65	50	67	63	65	65	74	81			
	0.5	58	54	62	57	49	68	48	64	54	67	65	66	67	87	70			
	1	61	55	63	57	53	67	51	73	53	67	64	71	69	69	69			
	1.5	68	58	67	61	60	75	57	66	65	72	69	78	83	70	88			
	2	66	52	67	61	61	73	58	65	67	69	68	72	80	72	80			
	3	73	52	63	63	61	76	61	72	68	70	65	67	74	64	78			
	4	73	57	67	60	59	78	57	66	61	71	68	71	70	64	80			
	6	57	56	73	56	54	79	54	65	64	71	72	68	87	65	86			
	8	63	54	66	58	53	76	52	55	57	68	76	68	79	66	83			
	10	62	53	67	54	54	73	51	57	55	71	77	69	75	67	74			
	12	73	70	74	62	60	81	59	81	75	77	68	70	79	73	82			
	24 hr	63	58	55	58	55	70	52	62	69	69	64	70	66	68	74			
R. R. (/min.)	Before	10	11	9	8	10	14	10	12	13	12	15	9	21	21	21			
	4	9	12	14	10	11	8	8	13	8	10	15	18	30	24	18			
	24 hr	14	14	16	10	14	15	14	16	10	12	18	9	21	18	21			
	Before	35.8	35.8	36.1	35.9	36.1	36.0	35.5	36.1	36.2	35.7	36.5	35.5	35.5	36.3	36.1			
B. T. (°C)	4	36.2	35.9	36.8	36.3	36.5	36.4	36.4	36.3	36.6	36.2	36.3	36.4	35.9	36.3	36.1			
	12	36.4	36.7	36.9	36.2	36.7	36.7	36.5	36.9	36.8	36.5	36.6	36.5	36.1	36.4	36.3			
	24 hr	36.0	36.0	36.2	35.8	36.3	36.1	36.1	36.3	36.3	35.6	35.8	35.9	35.8	36.0	36.2			
	Before	WNL	WNL	SVPC	WNL	WNL	WNL	WNL	WNL	SVPC	WNL	WNL	WNL	WNL	WNL	WNL			
ECG	4	WNL	WNL	WNL	WNL	WNL	WNL	WNL	WNL	WNL	WNL	WNL	WNL	WNL	WNL	WNL			
	24 hr	WNL	WNL	WNL	WNL	WNL	WNL	WNL	WNL	WNL	WNL	WNL	WNL	WNL	WNL	WNL			

B. P. : Blood Pressure P. R. : Pulse Rate R. R. : Respiratory Rate B. T. : Body Temperature

Table 5 Vital signs

Items	Time	200 mg single, cross over (non-fasting)						200 mg single, cross over (fasting)					
		I. A.	Y. T.	S. A.	G. S.	M. M.	I. A.	Y. T.	S. A.	G. S.	M. M.		
B. P. (mmHg)	Before	103/68	116/62	121/76	114/74	104/65	112/67	112/62	112/69	123/66	101/55		
	0.5	112/60	117/58	115/53	123/52	100/54	101/60	108/63	114/69	106/64	101/56		
	1	102/59	115/64	123/60	119/67	103/57	106/60	107/59	110/72	113/65	101/54		
	1.5	100/62	113/66	120/60	117/61	100/55	114/66	113/63	120/59	108/63	101/54		
	2	99/54	108/56	115/61	116/55	98/57	115/59	115/60	131/68	121/67	98/58		
	3	105/59	116/67	127/65	118/58	104/56	102/58	118/59	128/63	122/65	100/54		
	4	105/55	116/68	113/65	112/53	103/57	103/56	104/61	113/66	114/61	101/57		
	6	110/58	109/50	120/66	117/55	98/52	101/57	113/57	116/62	117/56	97/52		
	8	109/57	112/57	120/62	109/64	100/52	106/60	108/60	139/85	116/65	104/59		
	10	104/59	106/55	125/89	111/54	98/53	107/59	119/65	133/84	112/64	103/59		
	12	110/62	119/62	118/68	121/64	102/57	108/62	125/60	129/66	124/65	108/59		
	24 hr	100/62	115/70	128/78	107/63	103/69	103/61	113/59	128/81	113/61	103/63		
P. R. (/min.)	Before	63	63	64	81	73	61	59	60	66	63		
	0.5	70	61	68	65	77	56	57	58	68	62		
	1	67	61	66	72	76	60	54	63	66	64		
	1.5	67	64	66	75	74	63	64	62	67	73		
	2	67	56	68	63	69	72	60	68	72	66		
	3	64	55	62	64	65	65	61	68	63	75		
	4	62	62	66	66	67	65	67	58	65	76		
	6	73	62	71	65	78	67	59	61	67	79		
	8	81	64	68	67	84	72	71	61	72	73		
	10	64	62	76	67	76	68	69	70	73	73		
	12	70	58	73	67	78	75	63	81	71	83		
	24 hr	60	56	67	63	68	59	58	64	65	67		
R. R. (/min.)	Before	15	15	21	18	9	14	12	13	16	8		
	4	18	15	18	18	9	17	15	10	19	8		
	24 hr	15	12	15	18	9	14	14	10	20	12		
	Before	35.7	36.3	36.0	36.1	35.6	36.2	36.5	36.0	36.1	35.8		
B. T. (°C)	4	36.2	36.7	35.8	36.8	36.3	36.4	36.6	35.8	36.6	35.9		
	12	36.4	36.7	36.7	37.1	36.3	37.0	36.7	36.6	36.6	36.7		
	24 hr	36.1	36.4	36.7	36.4	35.8	35.8	36.4	35.8	36.4	35.7		
	Before	WNL	ICRBB	WNL	WNL	WNL	WNL	WNL	WNL	WNL	WNL		
ECG	4	WNL	ICRBB	WNL	WNL	WNL	WNL	WNL	WNL	WNL	WNL		
	24 hr	WNL	ICRBB	WNL	WNL	WNL	WNL	WNL	WNL	WNL	WNL		

B. P. : Blood Pressure P. R. : Pulse Rate R. R. : Respiratory Rate B. T. : Body Temperature

Table 6 - 1 Vital signs

Items	Time	200mg X 3/day X 7 days (non-fasting)								No. 21 K. M.								No. 22 K. S.								
		1st	2nd	3rd	4th	5th	6th	7th	8th day	1st	2nd	3rd	4th	5th	6th	7th	8th day	1st	2nd	3rd	4th	5th	6th	7th	8th day	
B.P. (mmHg)	8:00	97/59	105/63	103/61	105/59	106/61	107/59	114/60	114/63	107/69	109/74	111/67	107/61	117/68	112/67	116/65	125/66									
	8:30	108/62						107/58		109/64						110/66										
	9:00	112/65	102/57	110/54	104/58	113/63	101/61	104/54		111/61	106/63	111/61	115/63	109/66	103/61											
	9:30	107/57						106/57		110/61						98/58										
	10:00	101/62	106/54	106/59	110/59	109/58	113/60	104/56		112/58	114/64	106/60	108/57	110/63	102/57	108/61										
	12:00	103/59	106/56	108/56	112/61	107/60	106/59	103/60		120/61	107/64	112/59	114/62	107/58	106/57	107/57										
	14:00	103/66	108/59	106/56	121/62	111/56	100/54	103/56		112/62	101/57	109/60	112/67	108/59	104/58	114/66										
	15:00	99/54	107/55	108/60	116/61	103/57	115/67	112/58		107/53	108/56	100/59	115/63	110/62	107/63	117/66										
	16:00	109/60	104/54	109/58	108/61	105/52	102/57	110/62		115/69	105/56	107/57	106/65	96/55	100/52	115/64										
	20:00	101/56	109/56	105/65	113/65	114/67	112/62	111/63		108/64	104/57	113/60	106/61	109/64	110/61	112/61										
	21:00	105/60	101/55	108/58	122/69	111/62	116/60	107/51		106/61	112/61	121/64	109/60	112/63	104/61	110/61										
	22:00	116/71	109/58	118/65	107/56	104/53	112/56	116/59		107/66	105/56	112/62	107/64	99/55	114/55	105/55										
P.R. (/min.)	8:00	60	58	57	62	60	69	77	84	63	82	76	75	78	81	82	89									
	8:30	66						71		66						77										
	9:00	71	74	60	61	70	65	69		65	96	72	70	80	82	89										
	9:30	67						70		71						85										
	10:00	65	57	64	68	62	63	67		72	78	66	73	80	73	74										
	12:00	54	57	58	56	56	56	64		80	64	65	64	70	72	72										
	14:00	69	63	67	65	68	64	68		63	71	75	71	80	81	76										
	15:00	57	60	63	64	65	74	66		73	69	76	82	80	82	90										
	16:00	55	58	57	61	63	66	70		68	66	66	88	79	73	79										
	20:00	65	67	72	63	70	69	79		79	73	75	81	82	76	78										
	21:00	63	60	66	66	64	70	69		71	85	82	81	87	80	80										
	22:00	66	60	67	63	62	63	69		68	80	70	73	75	74	78										
R.R. (/min.)	8:00	16	15	20	19	20	14	16	15	20	20	22	20	21	16	14										
	12:00	18	20	21	21	21	12	18		21	20	19	22	22	18											
B.T. (°C)	8:00	35.6	35.4	35.8	35.6	35.9	35.6	36.0	36.0	35.8	35.6	35.6	35.6	35.8	35.8	35.8										
	12:00	36.1	36.4	36.1	36.4	36.4	35.8	36.0		36.6	36.0	35.5	36.7	36.2	36.4	36.0										
	21:00	36.0	36.3	36.5	36.2	36.4	35.8	36.2		36.7	36.9	36.4	36.2	36.0	35.9	36.2										
ECG	8:00	WNL	WNL	WNL	WNL	WNL	WNL	WNL	WNL	WNL	WNL	WNL	WNL	WNL	WNL	WNL	WNL	WNL	WNL	WNL	WNL	WNL	WNL	WNL		
	12:00	WNL	WNL	WNL	WNL	WNL	WNL	WNL	WNL	WNL	WNL	WNL	WNL	WNL	WNL	WNL	WNL	WNL	WNL	WNL	WNL	WNL	WNL	WNL		

B. P. : Blood Pressure P. R. : Pulse Rate R. R. : Respiratory Rate B. T. : Body Temperature

Table 6 - 2 Vital signs

Items	Time	200 mg X 3/day X 7 days (non-fasting)															
		No. 23 Y. K.					No. 24 M. S.										
		1st	2nd	3rd	4th	5th	6th	7th	8th day	1st	2nd	3rd	4th	5th	6th	7th	8th day
B.P. (mmHg)	8:00	97/71	103/69	101/65	96/60	115/61	111/65	100/59	115/68	97/58	108/58	97/57	95/55	100/56	106/55	99/47	101/51
	8:30	101/65					113/67			104/57							
	9:00	97/65	101/63	96/60	112/65	109/61	105/66	100/61		96/53	105/55	96/55	100/53	102/53	97/51	95/53	
	9:30	104/64					108/59			95/54						94/49	
	10:00	103/67	111/61	98/62	101/57	111/60	109/70	104/63		104/55	97/50	100/54	107/54	110/54	90/48	96/48	
	12:00	106/61	104/66	95/59	108/61	100/63	108/63	97/61		102/56	89/55	103/57	103/55	96/50	89/46	96/53	
	14:00	99/62	101/65	109/57	105/59	111/66	106/64	99/62		109/57	106/55	104/58	104/56	103/55	96/49	97/49	
	15:00	102/61	103/62	99/63	110/60	112/63	111/66	103/62		95/50	108/57	100/56	100/52	88/47	95/43	102/53	
	16:00	111/66	105/61	104/59	108/63	100/61	111/68	101/62		92/52	95/45	102/53	100/55	94/47	98/55	99/52	
	20:00	107/68	101/59	108/59	114/64	115/74	112/66	109/61		100/54	111/65	109/59	95/51	96/52	108/56	97/49	
	21:00	103/62	103/63	100/63	113/65	111/70	119/66	104/61		99/54	104/58	98/53	101/54	99/54	110/58	102/52	
	22:00	104/61	105/65	107/64	109/66	103/61	108/64	107/62		106/64	106/61	99/62	101/54	104/56	104/55	102/58	
	8:00	59	62	58	59	64	68	77	73	73	74	70	61	72	69	70	70
	8:30	58						73		68						69	
9:00	60	70	59	71	71	72	71		75	68	63	66	69	62	70		
9:30	59						58		64						65		
10:00	61	76	54	67	69	73	67		62	62	63	69	63	72	66		
12:00	62	68	56	68	62	63	67		62	65	60	82	61	70	70		
14:00	65	65	60	66	77	69	69		83	68	66	83	75	72	72		
15:00	63	63	67	66	80	72	75		70	66	63	68	70	76	77		
16:00	68	71	56	66	71	75	69		63	62	58	68	69	62	74		
20:00	63	60	60	59	71	78	76		70	86	64	78	74	78	72		
21:00	65	63	61	70	71	76	84		69	73	60	69	75	84	68		
22:00	65	68	62	63	74	68	73		69	69	62	71	71	76	74		
R.R.	8:00	12	12	17	16	14	12	18	18	18	14	16	16	18	14	16	16
(/min.)	12:00	13	19	18	18	16	18		16	20	19	14	20	20	14	16	
B.T.	8:00	36.5	35.8	35.7	35.8	35.9	36.0	35.8	35.9	35.9	36.0	36.0	36.8	35.8	35.9	36.2	
(°C)	12:00	36.0	36.2	36.5	36.1	36.4	36.3		36.9	36.5	36.3	36.8	36.8	36.7	36.8	36.7	
	21:00	36.6	36.3	36.0	36.0	36.6	36.5		36.7	36.7	36.6	36.8	36.8	36.7	36.9	36.8	
ECC	8:00	I'A-V BLOCK	I'A-V BLOCK	I'A-V BLOCK	I'A-V BLOCK	I'A-V BLOCK	I'A-V BLOCK	I'A-V BLOCK	I'A-V BLOCK	I'A-V BLOCK	I'A-V BLOCK	I'A-V BLOCK	I'A-V BLOCK	I'A-V BLOCK	I'A-V BLOCK	I'A-V BLOCK	I'A-V BLOCK
	12:00	I'A-V BLOCK	I'A-V BLOCK	I'A-V BLOCK	I'A-V BLOCK	I'A-V BLOCK	I'A-V BLOCK	I'A-V BLOCK	I'A-V BLOCK	I'A-V BLOCK	I'A-V BLOCK	I'A-V BLOCK	I'A-V BLOCK	I'A-V BLOCK	I'A-V BLOCK	I'A-V BLOCK	I'A-V BLOCK

B. P. : Blood Pressure P. R. : Pulse Rate R. R. : Respiratory Rate B. T. : Body Temperature

Table 6 - 3 Vital signs

Items	Time	200mg×3/day×7 days (non-fasting)							
		No. 25				A.O.			
		1st	2nd	3rd	4th	5th	6th	7th	8th day
B.P. (mmHg)	8:00	120/66	117/66	122/67	115/67	102/64	120/68	119/63	72
	8:30	109/67						118/65	
	9:00	119/69	111/65	94/58	102/61	99/55	112/64	110/61	
	9:30	123/68						116/65	
	10:00	111/66	120/71	102/64	106/62	104/60	107/61	108/61	
	12:00	114/73	108/63	98/58	102/60	109/60	97/57	110/59	
	14:00	88/58	113/62	107/65	107/62	109/60	108/62	111/62	
	15:00	97/63	107/63	110/68	107/60	113/64	114/68	118/64	
	16:00	113/73	97/65	102/60	117/66	113/63	107/66	110/64	
	20:00	91/58	116/65	115/66	110/61	113/66	128/73	115/65	
	21:00	93/56	90/53	115/70	102/66	118/69	115/69	110/67	
	22:00	81/61	113/65	103/63	97/62	109/65	127/71	118/75	
P.R. (/min.)	8:00	47	47	51	47	57	56	62	72
	8:30	49						61	
	9:00	50	49	49	46	50	58	61	
	9:30	57						66	
	10:00	47	46	44	51	49	49	59	
	12:00	50	44	40	48	43	48	52	
	14:00	48	53	51	60	60	61	55	
	15:00	45	50	46	52	55	65	55	
	16:00	49	46	50	54	51	60	54	
	20:00	50	61	55	54	52	57	58	
21:00	49	51	45	51	54	52	62		
22:00	56	51	54	49	54	49	62		
R.R. (/min.)	8:00	10	14	18	14	12	12	19	12
	12:00	14	16	14	12	14	14	16	
B.T (°C)	8:00	36.0	36.1	36.2	36.0	36.3	36.3	36.4	36.4
	12:00	36.4	35.9	36.4	36.1	36.3	36.3	36.5	
	21:00	36.3	36.3	36.4	36.0	36.1	36.4	36.3	
ECG	8:00	WNL*	WNL*	WNL*	WNL*			WNL*	WNL*
	12:00	WNL*		WNL*				WNL*	

B. P. : Blood Pressure

P. R. : Pulse Rate

* sinus bradycardia

R. R. : Respiratory Rate

B. T. : Body Temperature

Table 7-1 Clinical laboratory findings

200mg single (Fasting)

Items	Normal range	M.Y.		U.H.		B.Y.		A.H.		M.W.			
		B	A	B	A	B	A	B	A	B	A		
WBC (/mm ³)	4000~8000	5,400	3,600	6,000	7,200	7,300	7,100	5,000	5,000	6,100	4,000		
RBC ($\times 10^4$ /mm ³)	400~530	490	501	465	474	513	491	499	486	530	524		
Hb (g/dl)	13~17	14.9	15.6	14.7	14.7	15.7	15.2	15.0	15.1	16.3	16.5		
Ht (%)	40~52	42	43	41	41	45	43	43	42	47	46		
Hematology WBC differential	Neutrophil	Stab.	2~7	3	3	2	2	7	7	6	1	3	6
		Seg.	45~55	55	47	46	44	47	56	43	50	41	38
	Lymphocyte	25~45	32	47	45	48	40	31	45	47	42	40	
	Eosinophil	1~5	2	1	4	2	3	0	2	0	11	11	
	Basophil	0~1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Monocyte	2~7	8	2	3	4	3	6	4	2	3	5	
	Platelets($\times 10^4$ /mm ³)	13~35	27	32	27	30	22	32	22	24	21	34	
Prothrombin time(sec)	11~16	12	13	12	13	13	13	12	13	13	13		
GOT (U)	8~40	14	11	13	13	13	13	17	16	14	12		
GPT (U)	5~35	11	6	14	12	9	8	18	18	9	7		
LDH (U)	50~500	262	273	266	259	241	219	244	218	304	264		
Al-P (KAU)	3~10	4.8	5.6	6.4	6.6	7.6	7.8	5.3	5.9	5.5	5.9		
ChE (Δ pH)	0.8~1.1	1.1	1.2	1.4	1.4	1.0	1.0	0.8	0.7	1.1	1.2		
γ -GTP (U)	<40	17	24	10	11	12	12	11	11	14	15		
Total bilirubin (mg/dl)	0.2~1.0	1.0	0.7	0.8	0.8	0.7	0.6	0.7	0.5	0.9	0.7		
Total protein (g/dl)	6.5~8.5	7.2	7.2	7.0	6.6	7.1	6.7	6.8	6.4	7.1	7.0		
BUN (mg/dl)	8~20	21	13	17	14	13	11	12	10	11	11		
s-Cr (mg/dl)	0.7~1.7	1.0	1.0	1.1	1.1	1.0	1.0	1.2	1.1	1.1	1.1		
T-chol (mg/dl)	130~250	171	160	243	210	123	111	110	100	167	143		
TG (mg/dl)	40~172	86	130	93	130	70	80	77	81	105	116		
Na ⁺ (mEq/L)	134~147	138	136	141	138	139	139	141	139	141	141		
K ⁺ (mEq/L)	3.5~5.5	4.2	4.2	4.3	3.8	4.6	4.1	4.4	4.1	4.4	4.2		
Cl ⁻ (mEq/L)	96~107	99	96	99	99	99	99	99	96	92	98		
Ca* (mEq/L)	4.2~5.7	5.2	4.5	5.3	4.7	4.9	4.6	5.3	4.6	5.2	4.6		
A/G	1.2~2.3	1.57	1.57	2.04	2.00	1.84	1.91	2.09	2.20	2.09	2.04		
BS (mg/dl)	70~110	90	84	84	88	90	85	79	88	82	83		
Sugar	(-)~(±)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
Protein	(-)~(±)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
Urobilinogen	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)		
pH	4.7~7.5	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.5	5.5	6.0	5.0		
Urinalysis Sediment	RBC(/hpf)		1-2/1	(-)	1-2/7-10	0-1/7-10	0-1/1	1-2/7-10	5-7/1	(-)	(-)	1-2/7-10	
	WBC(/hpf)		2-3/1	2-3/7-10	1-2/1	2-4/7-10	1-2/1	1-2/1	0-1/1	1-3/7-10	2-3/1	1-2/1	
	Squamous(/hpf) epithelium		(-)	1-2/7-10	(-)	1-2/7-10	0-1/7-10	1-2/7-10	0-1/1	1-2/7-10	1-3/7-10	(-)	
	Others		oxalate(+)	oxalate(+)			oxalate(+)	oxalate(+)		oxalate(+)			

B : Before A : After

Table 7-2 Clinical laboratory findings

400mg single (Fasting)

Items	Normal range	K.N.		K.W.		T.K.		T.W.		T.O.		
		B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	
WBC (/mm ³)	4000~8000	6,400	7,100	9,400	7,600	8,700	5,900	5,600	7,000	7,000	7,400	
RBC (×10 ⁴ /mm ³)	400~530	483	512	488	486	439	431	522	504	495	524	
Hb (g/dl)	13~17	15.3	16.5	15.2	15.7	13.8	14.1	16.3	16.3	15.6	16.9	
Ht (%)	40~52	45	47	44	44	42	41	47	45	45	47	
Hematology WBC differential	Neutrophil	Stab.	2~7	6	3	4	4	3	2	2	2	6
		Seg.	45~55	47	41	61	53	57	52	53	55	48
	Lymphocyte	25~45	43	49	26	34	34	37	37	33	43	42
	Eosinophil	1~5	1	4	5	1	1	2	2	3	2	6
	Basophil	0~1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Monocyte	2~7	3	3	4	8	5	7	6	7	5	1
Platelets(×10 ⁴ /mm ³)	13~35	20	27	28	31	28	32	33	30	27	37	
Prothrombin time(sec)	11~16	12	12	11	12	12	13	12	12	13	12	
GOT (U)	8~40	21	23	18	16	22	17	12	13	17	20	
GPT (U)	5~35	19	20	11	9	19	17	10	10	12	13	
LDH (U)	50~500	270	287	327	306	414	351	279	290	308	301	
Al-P (KAU)	3~10	3.0	3.9	7.6	6.4	5.3	5.2	5.5	5.7	7.5	7.5	
ChE (ΔpH)	0.8~1.1	1.0	1.2	1.3	1.4	0.9	0.9	0.7	0.8	1.2	1.3	
γ-GTP (U)	<40	45	47	14	14	19	19	9	11	18	22	
Total bilirubin (mg/dl)	0.2~1.0	0.5	0.5	0.5	0.4	0.8	0.5	1.1	1.4	0.8	1.0	
Total protein (g/dl)	6.5~8.5	6.2	6.6	7.6	7.4	7.1	6.4	6.5	6.7	7.0	7.4	
BUN (mg/dl)	8~20	10	9	11	10	14	12	13	10	13	10	
s-Cr (mg/dl)	0.7~1.7	1.1	1.0	1.0	1.0	1.2	1.1	1.1	1.0	1.1	1.0	
T-chol (mg/dl)	130~250	158	157	146	140	188	160	146	140	149	164	
TG (mg/dl)	40~172	114	149	104	121	58	55	64	64	133	169	
Na ⁺ (mEq/L)	134~147	143	139	140	138	140	139	141	140	141	137	
K ⁺ (mEq/L)	3.5~5.5	5.2	4.7	4.4	4.4	4.4	4.2	4.0	3.6	4.3	4.0	
Cl ⁻ (mEq/L)	96~107	103	98	97	95	103	98	95	98	98	93	
Ca* (mEq/L)	4.2~5.7	5.3	4.5	5.3	4.8	5.3	4.6	5.2	5.2	5.3	4.7	
A/G	1.2~2.3	2.10	2.00	1.62	1.55	1.96	2.05	2.25	2.19	1.92	1.85	
BS (mg/dl)	70~110	91	98	75	98	83	79	76	86	86	79	
Urinalysis	Sugar	(-)~(±)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	Protein	(-)~(±)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	Urobilinogen	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	
	pH	4.7~7.5	5.5	6.0	6.5	6.0	6.0	6.0	6.5	6.5	6.5	
	Sediment	RBC(/hpf)		1-2/7-10	1-2/7-10	0-1/1	1-2/1	(-)	1-2/7-10	(-)	1-2/7-10	(-)
WBC(/hpf)			1-2/1	1-2/7-10	25-30/1	15-20/1	0-1/1	2-3/7-10	1-2/7-10	0-1/1	0-1/1	2-3/7-10
Squamous(/hpf) epithelium			0-1/1	0-1/7-10	1-2/7-10	0-1/7-10	0-1/7-10	1-2/7-10	1-2/7-10	1-2/7-10	1-2/7-10	
Others						oxalate(+)			oxalate(+)	oxalate(+)	urate(+)	

B : Before A : After

Table 7-3 Clinical laboratory findings

600mg single (Fasting)

Items	Normal range	H.A.		H.T.		M.A.		S.I.		S.Y.			
		B	A	B	A	B	A	B	A	B	A		
WBC (/mm ³)	4000~8000	5,100	4,200	4,800	4,300	7,100	5,200	6,600	5,100	5,400	4,400		
RBC ($\times 10^4$ /mm ³)	400~530	532	523	487	474	506	502	506	507	538	534		
Hb (g/dl)	13~17	16.3	16.3	15.8	15.3	16.3	16.2	15.5	15.9	16.8	16.4		
Ht (%)	40~52	47	47	45	43	47	45	46	46	47	46		
Hematology WBC differential	Neutrophil	Stab.	2~7	2	2	7	3	4	2	5	2	6	4
		Seg.	45~55	43	44	41	50	44	45	45	54	53	48
	Lymphocyte	25~45	50	50	40	36	42	45	40	33	37	42	
	Eosinophil	1~5	1	1	8	7	2	5	8	8	0	1	
	Basophil	0~1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Monocyte	2~7	4	3	4	4	8	3	2	3	4	5	
	Platelets($\times 10^4$ /mm ³)	13~35	27	22	29	29	28	32	20	32	28	20	
Prothrombin time(sec)	11~16	11	11	11	11	11	11	13	13	11	11		
GOT (U)	8~40	17	16	17	14	20	21	13	15	27	25		
GPT (U)	5~35	10	9	9	8	21	17	9	9	22	22		
LDH (U)	50~500	345	293	315	277	306	290	290	278	351	336		
Al-P (KAU)	3~10	7.3	5.5	6.3	4.5	6.5	4.8	7.3	6.1	4.5	3.2		
ChE (Δ pH)	0.8~1.1	1.0	1.0	1.1	1.1	1.1	1.1	1.2	0.9	1.3	1.0		
γ -GTP (U)	<40	13	14	16	15	39	39	12	13	49	49		
Total bilirubin (mg/dl)	0.2~1.0	0.7	1.0	0.5	0.6	0.5	0.7	0.6	0.7	0.8	0.9		
Total protein (g/dl)	6.5~8.5	6.8	6.6	6.9	6.4	6.6	6.6	7.8	7.7	7.2	7.0		
BUN (mg/dl)	8~20	15	11	17	11	15	10	17	12	11	8		
s-Cr (mg/dl)	0.7~1.7	1.1	1.1	1.1	1.1	1.0	1.1	0.9	0.9	1.1	1.0		
T-chol (mg/dl)	130~250	170	157	140	126	151	154	176	164	204	204		
TG (mg/dl)	40~172	239	229	82	87	129	182	208	157	84	90		
Na ⁺ (mEq/L)	134~147	142	144	142	140	140	140	142	144	142	143		
K ⁺ (mEq/L)	3.5~5.5	4.6	4.8	4.5	4.6	4.3	4.6	4.4	4.4	3.0	3.7		
Cl ⁻ (mEq/L)	96~107	100	100	102	99	99	104	100	99	96	98		
Ca* (mEq/L)	4.2~5.7	5.0	5.2	5.0	5.1	5.0	5.2	5.4	5.5	5.3	5.6		
A/G	1.2~2.3	1.83	1.87	1.65	1.67	1.75	1.75	1.79	1.75	2.00	1.92		
BS (mg/dl)	70~110	89	89	81	81	92	90	85	84	87	87		
Sugar	(-)~(±)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
Protein	(-)~(±)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
Urobilinogen	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)		
pH	4.7~7.5	5.0	5.0	6.0	5.0	6.0	7.0	6.0	5.0	5.0	5.0		
Urinalysis Sediment	R BC(/hpf)		1-2/7-10	1-2/7-10	1-2/7-10	1-2/7-10	1-2/7-10	1-2/7-10	(-)	1-2/7-10	1-2/1	(-)	
	WBC(/hpf)		1-2/7-10	0-1/1	1-2/1	1-2/7-10	1-2/7-10	1-2/7-10	1-2/7-10	1-2/7-10	1-2/7-10	1-2/7-10	
	Squamous(/hpf) epithelium		(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	1-2/7-10	1-2/7-10	(-)	
	Others				oxalate(+)	oxalate(+)			oxalate(+) urate(+)			oxalate(+)	

B : Before A : After

Table 8 - 1 Clinical laboratory findings

200mg single (Cross over, Fasting)

Items	Normal range	I.A.		Y.T.		S.A.		G.S.		M.M.			
		B	A	B	A	B	A	B	A	B	A		
WBC (/mm ³)	4000~8000	5,900	5,000	4,200	4,000	5,000	5,000	4,600	4,300	6,500	7,000		
RBC (×10 ⁴ /mm ³)	400~530	448	481	522	514	488	518	556	563	513	548		
Hb (g/dl)	13~17	14.3	14.8	15.8	15.7	14.4	15.0	15.7	15.7	15.3	15.6		
Ht (%)	40~52	42	46	48	47	44	47	47	48	44	48		
Hematology	Neutrophil	Stab.	2~7	6	4	7	4	7	4	6	3	4	
		Seg.	45~55	39	55	52	59	38	52	50	58	49	52
	Lymphocyte	25~45	48	35	32	35	51	36	39	31	38	38	
	Eosinophil	1~5	3	2	5	0	2	3	3	5	3	4	
	Basophil	0~1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Monocyte	2~7	4	4	4	2	2	5	2	3	6	2	
	Platelets(×10 ⁴ /mm ³)	13~35	30	31	28	28	32	35	30	34	30	28	
	Prothrombin time(sec)	11~16	12	11	12	11	12	11	12	11	12	11	
Biochemistry	GOT (U)	8~40	16	16	14	16	21	20	18	17	22	23	
	GPT (U)	5~35	8	8	9	9	14	16	9	10	18	18	
	LDH (U)	50~500	292	291	273	265	292	311	256	309	302	305	
	Al-P (KAU)	3~10	3.7	4.4	6.3	5.7	5.7	5.9	7.7	6.2	8.8	6.1	
	ChE (△pH)	0.8~1.1	1.2	1.2	1.1	1.0	1.2	1.3	1.2	1.1	1.6	1.7	
	γ-GTP (U)	<40	9	27	13	19	18	26	6	14	9	14	
	Total bilirubin (mg/dl)	0.2~1.0	0.5	0.5	0.6	0.8	0.5	0.7	0.5	0.7	0.5	0.6	
	Total protein (g/dl)	6.5~8.5	6.8	7.4	7.1	7.3	6.3	7.1	7.0	7.2	7.0	7.3	
	BUN (mg/dl)	8~20	10	8	12	10	12	9	11	9	14	10	
	s-Cr (mg/dl)	0.7~1.7	0.9	1.0	1.1	1.1	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	
	T-chole (mg/dl)	130~250	182	191	162	168	147	159	189	192	182	199	
	TG (mg/dl)	40~172	79	129	136	184	77	133	43	74	146	246	
	Na ⁺ (mEq/L)	134~147	138	139	137	140	138	141	138	137	140	138	
	K ⁺ (mEq/L)	3.5~5.5	3.6	4.0	5.1	4.8	4.3	4.2	4.1	3.9	4.6	4.2	
	Cl ⁻ (mEq/L)	96~107	93	94	96	93	100	98	99	92	105	93	
	Ca [*] (mEq/L)	4.2~5.7	5.1	5.4	5.4	5.3	5.0	5.3	5.2	5.4	5.4	4.3	
A/G	1.2~2.3	1.72	1.64	1.73	1.81	2.00	1.96	1.69	1.67	1.92	2.04		
BS (mg/dl)	70~110	79	89	79	85	79	83	75	80	77	82		
Urinalysis	Sugar	(-)~(±)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
	Protein	(-)~(±)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
	Urobilinogen	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)		
	pH	4.7~7.5	6.0	5.0	5.5	5.5	5.5	5.0	5.0	5.0	5.0		
	Sediment	RBC(/hpf)		(-)	0-1/7-10	1-2/7-10	(-)	2-3/7-10	1-2/7-10	2-3/7-10	1-2/7-10	1-2/7-10	(-)
		WBC(/hpf)		1-2/7-10	1-2/7-10	1-2/7-10	1-2/7-10	1-2/7-10	(-)	1-2/7-10	(-)	(-)	1-2/7-10
Squamous(/hpf) epithelium			1-2/7-10	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
Others								oxalate(±)	oxalate(±)	oxalate(+)	oxalate(+)	oxalate(±)	

B : Before A : After

Table 8-2 Clinical laboratory findings

200mg single (Cross over, Non-fasting)

Items	Normal range	I.A.		Y.T.		S.A.		G.S.		M.M.			
		B	A	B	A	B	A	B	A	B	A		
WBC (/mm ³)	4000~8000	5,600	4,500	4,600	3,700	5,700	5,600	5,700	3,600	7,000	6,000		
RBC (×10 ⁴ /mm ³)	400~530	447	443	458	453	458	488	516	517	483	480		
Hb (g/dl)	13~17	14.8	14.8	14.8	14.6	13.4	15.1	15.0	15.4	14.8	14.6		
Ht (%)	40~52	42	42	42	41	41	44	44	44	43	42		
Hematology WBC differential	Neutrophil	Stab.	2~7	9	4	6	2	7	4	2	1	2	2
		Seg.	45~55	44	49	49	54	40	49	49	59	49	48
	Lymphocyte	25~45	44	40	39	36	47	39	46	26	46	41	
	Eosinophil	1~5	1	3	3	4	4	4	1	12	1	3	
	Basophil	0~1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Monocyte	2~7	2	4	3	4	2	4	2	2	2	6	
	Platelets(×10 ⁴ /mm ³)	13~35	28	31	27	23	32	36	23	32	29	28	
Prothrombin time(sec)	11~16	12	11	11	11	11	11	12	13	11	11		
GOT (U)	8~40	20	16	17	15	22	23	14	13	10	15		
GPT (U)	5~35	9	9	8	7	17	18	8	9	10	10		
LDH (U)	50~500	322	283	308	278	312	333	272	260	300	292		
Al-P (KAU)	3~10	5.0	2.7	6.8	4.8	6.4	5.2	7.7	5.7	9.2	6.9		
ChE (ΔpH)	0.8~1.1	1.3	1.0	1.0	1.1	1.1	1.0	1.1	1.1	1.5	1.0		
γ-GTP (U)	<40	22	19	16	15	26	28	13	16	13	12		
Total bilirubin (mg/dl)	0.2~1.0	0.5	0.5	0.5	0.7	0.4	0.6	0.5	0.8	0.4	0.4		
Total protein (g/dl)	6.5~8.5	7.6	6.8	7.0	6.7	6.5	7.1	7.3	7.3	7.0	7.0		
BUN (mg/dl)	8~20	13	9	13	8	13	8	13	9	16	9		
s-Cr (mg/dl)	0.7~1.7	1.0	1.0	1.1	1.1	1.1	1.0	1.1	1.1	1.0	1.0		
T-chole (mg/dl)	130~250	205	184	153	144	160	171	196	188	167	158		
TG (mg/dl)	40~172	126	66	75	90	120	116	44	59	127	172		
Na ⁺ (mEq/L)	134~147	140	140	140	143	141	143	142	141	143	144		
K ⁺ (mEq/L)	3.5~5.5	4.3	4.5	4.3	4.5	4.5	4.2	4.4	4.4	4.0	4.5		
Cl ⁻ (mEq/L)	96~107	99	102	98	101	99	102	101	102	100	101		
Ca* (mEq/L)	4.2~5.7	5.5	5.5	5.3	5.3	5.0	5.5	5.1	5.2	5.1	5.4		
A/G	1.2~2.3	1.62	1.72	1.69	1.79	2.10	2.09	1.70	1.61	1.92	2.04		
BS (mg/dl)	70~110	94	92	88	85	83	84	87	82	91	86		
Sugar	(-)~(±)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
Protein	(-)~(±)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
Urobilinogen	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)		
pH	4.7~7.5	5.0	5.5	5.0	5.5	5.0	5.0	6.0	5.5	5.5	6.0		
Urinalysis Sediment	RBC(/hpf)		1-2/7-10	1-2/7-10	1-2/7-10	(-)	1-2/7-10	1-2/7-10	2-3/7-10	1-2/7-10	0-1/7-10	1-2/7-10	
	WBC(/hpf)		(-)	1-2/7-10	1-2/7-10	1-2/7-10	1-2/7-10	1-2/7-10	1-2/7-10	1-2/7-10	1-2/7-10	(-)	
	Squamous(/hpf) epithelium		(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	1-2/7-10	
	Others				oxalate(+)	oxalate(+)		oxalate(+)	oxalate(+)	oxalate(+)		oxalate(+)	

B : Before A : After

Table 9 - 1 Clinical laboratory findings

200mg×3/day×7days (Non-fasting)

Items	Normal range	K. M.						K. S.						
		B	2nd	3rd	4th	7th	A	B	2nd	3rd	4th	7th	A	
WBC (/mm ³)	4000~8000	6600	5100	5200	5100	5300	5000	5700	5700	5700	6500	5900	6100	
RBC (×10 ⁴ /mm ³)	400~530	486	501	483	497	483	485	571	584	566	572	522	529	
Hb (g/dl)	13~17	14.4	14.6	15.2	15.0	15.0	14.7	16.9	17.4	17.3	17.2	16.9	16.9	
Ht (%)	40~52	42	44	42	43	41	41	51	52	51	51	46	47	
Hematology WBC differential	Neutrophil	Stab.	2~7	7	8	6	4	4	4	2	3	3	3	3
		Seg.	45~55	50	56	53	52	57	51	46	52	55	53	46
	Lymphocyte	25~45	39	32	38	41	33	39	46	37	38	39	44	40
	Eosinophil	1~5	1	2	1	1	2	2	5	2	2	3	2	3
	Basophil	0~1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Monocyte	2~7	3	2	2	2	4	4	1	6	2	2	5	2
	Platelets (×10 ⁴ /mm ³)	13~35	21	27	25	28	31	26	18	18	13	16	17	18
Prothrombin time (sec)	11~16	12	12	11	11	11	12	13	12	12	11	12	13	
GOT (U)	8~40	20	15	22	16	17	16	16	15	21	19	17	18	
GPT (U)	5~35	15	14	18	15	15	15	9	10	11	12	11	12	
LDH (U)	50~500	333	329	354	329	347	345	252	266	281	270	279	265	
Al-P (KAU)	3~10	4.9	4.4	4.5	4.3	4.5	4.8	10.1	7.7	8.4	7.6	9.2	10.7	
ChE (△pH)	0.8~1.1	1.3	1.2	1.1	1.2	1.1	1.1	1.1	1.2	0.9	1.1	1.0	1.0	
γ-GTP (U)	<40	18	24	25	22	15	14	8	17	18	17	11	11	
Total bilirubin (mg/dl)	0.2~1.0	0.5	0.4	0.4	0.5	0.4	0.4	0.4	0.7	0.6	0.8	0.5	0.4	
Total protein (g/dl)	6.5~8.5	7.2	7.1	7.2	7.1	7.2	7.2	7.2	7.5	7.3	7.4	7.4	7.6	
BUN (mg/dl)	8~20	12	9	11	11	12	13	10	10	11	11	11	13	
s-Cr (mg/dl)	0.7~1.7	0.9	1.0	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.4	1.1	1.0	1.0	1.1	
T-chol (mg/dl)	130~250	229	223	220	192	200	199	162	171	162	141	156	151	
TG (mg/dl)	40~172	207	301	258	283	151	157	113	122	126	127	88	106	
Na ⁺ (mEq/L)	134~147	138	138	140	135	142	141	138	137	137	133	139	137	
K ⁺ (mEq/L)	3.5~5.5	4.4	4.3	4.1	4.0	4.2	4.0	3.6	3.9	3.9	3.7	3.8	3.4	
Cl ⁻ (mEq/L)	96~107	99	98	99	102	96	98	101	94	95	92	95	98	
Ca ⁺ (mEq/L)	4.2~5.7	5.2	5.3	5.1	5.3	5.1	4.9	5.3	5.5	5.2	5.6	4.9	5.4	
A/G	1.2~2.3	1.67	1.84	1.77	1.73	1.77	1.77	1.77	1.68	1.70	1.74	1.74	1.62	
BS (mg/dl)	70~110	73	80	74	78	78	81	75	84	81	76	85	81	
Sugar	(-)~(±)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
Protein	(-)~(±)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
Urobilinogen	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	
pH	4.7~7.5	5.0	5.0	5.0	6.0	6.0	6.0	5.5	5.0	6.0	5.5	5.5	5.0	
Urinalysis Sediment	RBC (/hpf)		2-3/7-10	1-2/7-10	(-)	1-2/7-10	(-)	1-2/7-10	1-2/7-10	(-)	(-)	(-)	1-2/7-10	(-)
	WBC (/hpf)		1-2/7-10	2-3/7-10	1-2/7-10	(-)	1-2/7-10	1-2/7-10	1-2/7-10	1-2/7-10	1-2/7-10	1-2/7-10	(-)	0-1/7-10
	Squamous/hpf epithelium		(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	1-2/7-10	(-)	(-)	(-)
	Others			oxalate (±)	oxalate (±)	oxalate (+)								

B : Before A : After

Table 9 - 2 Clinical laboratory findings

200mg×3/day×7days (Non-fasting)

Items		Normal range	Y. K.					M. S.							
			B	2nd	3rd	4th	7th	A	B	2nd	3rd	4th	7th	A	
Hematology	WBC (/mm ³)	4000~8000	6900	7300	6700	7100	8000	7400	5200	4500	4700	5000	5100	7300	
	RBC (×10 ⁴ /mm ³)	400~530	499	498	475	458	474	482	508	492	509	486	479	499	
	Hb (g/dl)	13~17	16.3	15.7	15.8	15.7	16.4	16.5	14.6	14.0	14.1	14.6	14.1	15.1	
	Ht (%)	40~52	48	48	44	43	44	45	45	44	45	43	42	44	
	Neutrophil	Stab.	2~7	3	5	4	3	6	3	1	3	4	4	3	7
		Seg.	45~55	42	40	45	40	37	32	51	48	44	44	44	45
	Lymphocyte	25~45	45	45	43	48	45	50	42	44	45	47	45	45	
	Eosinophil	1~5	6	8	6	6	8	8	2	3	4	3	2	1	
	Basophil	0~1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Monocyte	2~7	4	2	2	3	4	7	4	2	3	2	6	2	
Platelets (×10 ⁴ /mm ³)	13~35	28	30	36	35	32	32	28	33	35	37	35	33		
Prothrombin time (sec)	11~16	11	12	11	11	11	12	12	12	11	11	11	11		
Biochemistry	GOT (U)	8~40	14	13	15	14	17	17	22	22	22	20	23	24	
	GPT (U)	5~35	12	10	9	9	12	13	15	16	16	17	19	23	
	LDH (U)	50~500	263	253	280	271	297	293	294	295	292	301	293	288	
	Al-P (KAU)	3~10	5.2	5.2	5.3	5.3	5.8	6.0	4.3	4.3	4.3	4.7	4.9	5.0	
	ChE (ΔpH)	0.8~1.1	1.2	1.2	1.0	1.1	1.1	1.1	1.2	1.1	1.1	1.2	1.1	1.1	
	γ-GTP (U)	<40	8	15	17	17	9	9	13	21	24	24	14	15	
	Total bilirubin (mg/dl)	0.2~1.0	0.4	0.4	0.6	0.7	0.5	0.4	0.6	0.5	0.8	0.9	0.6	0.5	
	Total protein (g/dl)	6.5~8.5	6.6	6.4	6.6	6.5	6.8	7.1	7.0	7.1	7.1	7.3	7.2	7.4	
	BUN (mg/dl)	8~20	10	8	9	10	10	12	22	19	18	16	19	20	
	s-Cr (mg/dl)	0.7~1.7	0.9	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.1	1.0	1.1	1.1	
	T-chol (mg/dl)	130~250	159	151	158	133	155	154	171	166	166	141	155	156	
	TG (mg/dl)	40~172	59	111	82	97	69	86	59	70	90	124	77	76	
	Na ⁺ (mEq/L)	134~147	136	138	140	136	141	139	140	140	140	135	141	138	
	K ⁺ (mEq/L)	3.5~5.5	4.4	3.8	3.9	3.8	3.8	3.8	3.7	4.0	3.9	4.1	3.8	4.4	
	Cl ⁻ (mEq/L)	96~107	96	98	98	100	98	94	101	99	101	97	96	96	
Ca [*] (mEq/L)	4.2~5.7	5.0	4.5	4.8	4.7	5.0	4.8	5.2	5.0	5.1	5.1	5.2	5.4		
A/G	1.2~2.3	1.75	1.67	1.75	1.71	1.72	1.63	1.69	1.54	1.63	1.61	1.67	1.64		
BS (mg/dl)	70~110	76	92	84	85	83	82	74	83	80	80	81	82		
Urinalysis	Sugar	(-)~(±)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	Protein	(-)~(±)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	Urobilinogen	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	
	pH	4.7~7.5	5.0	5.5	5.5	6.0	5.5	7.0	5.0	5.5	5.0	6.0	5.0	5.0	
	Sediment	RBC (/hpf)		1-2/7-10	1-2/7-10	1-3/7-10	(-)	1-2/7-10	2-3/7-10	1-2/7-10	1-2/7-10	1-2/7-10	(-)	(-)	0-1/7-10
WBC (/hpf)			2-3/7-10	0-1/7-10	(-)	0-1/7-10	(-)	1-2/7-10	1-2/7-10	1-2/7-10	(-)	1-2/7-10	1-2/7-10	(-)	
Squamous/hpf epithelium			(-)	(-)	1-2/7-10	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
Others							oxalate (+)			oxalate (±)		oxalate (+)	oxalate (+)	oxalate (+)	

B : Before A : After

Table 9 - 3 Clinical laboratory findings

200mg×3/day×7days (Non-fasting)

Items.		Normal range	A. O.						
			B	2nd	3rd	4th	7th	A	
Hematology	WBC (/mm ³)	4000~8000	4200	3600	4200	4300	4200	5000	
	RBC (×10 ⁴ /mm ³)	400~530	435	427	439	421	449	468	
	Hb (g/dl)	13~17	14.2	14.0	14.5	13.9	14.5	15.1	
	Ht (%)	40~52	41	41	41	39	41	43	
	Neutrophil	Stab.	2~7	2	4	6	4	4	3
		Seg.	45~55	40	50	41	38	38	38
	Lymphocyte	25~45	51	42	46	53	52	50	
	Eosinophil	1~5	3	2	3	3	2	1	
	Basophil	0~1	0	0	0	0	0	0	
	Monocyte	2~7	4	2	4	2	4	8	
	Platelets (×10 ⁴ /mm ³)	13~35	34	32	36	37	35	36	
Prothrombin time (sec)	11~16	11	11	12	12	11	11		
Biochemistry	GOT (U)	8~40	17	16	26	27	32	29	
	GPT (U)	5~35	18	18	26	31	48	50	
	LDH (U)	50~500	366	362	397	375	385	377	
	Al-P (KAU)	3~10	4.4	3.9	4.5	4.4	5.2	5.3	
	ChE (△pH)	0.8~1.1	1.1	1.1	1.0	1.1	1.0	1.0	
	γ-GTP (U)	<40	7	15	18	16	10	11	
	Total bilirubin (mg/dl)	0.2~1.0	0.3	0.5	0.4	0.5	0.3	0.3	
	Total protein (g/dl)	6.5~8.5	6.4	6.5	6.7	6.5	6.9	7.0	
	BUN (mg/dl)	8~20	15	10	11	11	14	14	
	s-Cr (mg/dl)	0.7~1.7	1.1	0.8	1.1	1.0	1.2	1.1	
	T-choI (mg/dl)	130~250	177	176	177	151	172	173	
	TG (mg/dl)	40~172	57	105	112	115	94	135	
	Na ⁺ (mEq/L)	134~147	139	141	139	138	143	139	
	K ⁺ (mEq/L)	3.5~5.5	4.0	4.3	3.9	4.2	4.3	4.3	
	Cl ⁻ (mEq/L)	96~107	100	98	95	96	96	94	
	Ca ⁺ (mEq/L)	4.2~5.7	5.2	5.1	4.8	4.7	5.1	5.4	
	A/G	1.2~2.3	2.05	1.95	1.91	1.95	2.00	1.92	
BS (mg/dl)	70~110	82	93	87	87	85	90		
Urinalysis	Sugar	(-)~(±)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	Protein	(-)~(±)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	Urobilinogen	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	
	pH	4.7~7.5	5.0	6.0	5.5	6.0	5.5	6.0	
	Sediment	RBC (/hpf)		(-)	1-2/7-10	(-)	(-)	1-2/7-10	0-1/7-10
		WBC (/hpf)		1-2/7-10	1-2/7-10	1-2/7-10	1-3/7-10	(-)	(-)
Squamous/hpf epithelium			(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
Others			oxalate (±)		oxalate (±)	oxalate (+)	oxalate (+)		

B : Before A : After

Table 9-4 Clinical laboratory findings

Follow-up

Items	Normal range	200mg single (fasting)					400mg single (fasting)					600mg single (fasting)						
		M. Y.	U. H.	B. Y.	A. H.	M. W.	K. N.	K. W.	T. K.	T. W.	T. O.	H. A.	H. T.	M. A.	S. I.	S. Y.		
WBC (/mm ³)	4000~8000	7300	6900	6200	5900	3300	6900	6000	6400	6700	6500	4000	3900	5300	5400	4700		
RBC (×10 ⁴ /mm ³)	400~530	522	516	533	515	558	547	502	461	537	519	517	491	529	503	568		
Hb (g/dl)	13~17	15.5	15.5	15.1	15.2	17.0	16.8	15.2	14.2	16.8	16.5	16.1	16.7	17.4	15.3	17.1		
Ht (%)	40~52	47	47	50	46	51	47	43	43	47	46	47	46	48	46	51		
Hematology WBC differential	Neutrophil	Stab.	2~7	8	2	1	0	1	5	1	4	0	2	8.5	22.5	13.5	10	1
		Seg.	45~55	59	42	46	60	52	46	51	42	53	42	40.5	27.5	51.5	54	50
	Lymphocyte	25~45	28	52	51	36	34	46	41	50	44	54	44.5	35	27	29	48	
	Eosinophil	1~5	2	4	2	3	10	2	6	3	2	2	0.5	6.5	2	4	1	
	Basophil	0~1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2	0.5	1	0	0	
	Monocyte	2~7	3	0	0	1	3	1	1	0	1	0	4	8.0	5	3	0	
Platelets (×10 ⁴ /mm ³)	13~35	21	25	32	27	24	29	34	21	21	31	32	16	30	27	16		
Prothrombin time (sec)	11~16	13	12	13	13	13	12	12	12	14	13	13	15	12	14	12		
GOT (U)	8~40	17	34	11	16	8	23	16	29	38	19	14	12	19	14	28		
GPT (U)	5~35	8	8	8	11	6	13	10	18	5	12	10	3	13	8	26		
LDH (U)	50~500	259	239	208	221	226	278	252	510	294	298	161	187	216	251	334		
Al-P (KAU)	3~10	5.6	6.2	8.1	4.9	7.1	4.9	5.9	6.5	5.4	8.5	6.8	7.3	6.7	7.2	4.7		
ChE (ΔpH)	0.8~1.1	1.4	1.3	1.1	0.9	0.7	1.4	1.7	1.1	0.8	1.5	/	/	/	1.3	1.5		
γ-GTP (U)	<40	10	11	2	5	21	45	14	25	10	23	10	14	36	10	45		
Total bilirubin (mg/dl)	0.2~1.0	1.3	0.9	0.5	1.1	1.4	0.7	0.5	0.8	1.4	0.7	0.7	0.6	0.9	0.9	0.6		
Total protein (g/dl)	6.5~8.5	7.9	7.4	6.8	7.1	6.8	7.4	8.1	7.6	7.0	7.9	6.6	7.4	7.0	8.2	8.0		
BUN (mg/dl)	8~20	12	9	8	12	9.4	10	10	15	11	12	9	17	16	13	11		
s-Cr (mg/dl)	0.7~1.7	1.1	1.1	0.9	1.3	0.8	1.1	1.0	1.1	1.0	1.0	1.1	1.2	1.7	0.9	1.1		
T-chole (mg/dl)	130~250	197	177	99	150	169	186	160	182	146	169	172	156	188	151	219		
TG (mg/dl)	40~172	117	208	73	86	159	115	103	88	61	182	263	71	130	128	103		
Na ⁺ (mEq/L)	134~147	141	142	135	143	141	142	139	140	142	139	147	146	143	140	139		
K ⁺ (mEq/L)	3.5~5.5	3.8	4.6	3.9	4.3	4.3	4.5	4.0	4.6	3.9	4.1	3.6	4.2	4.1	3.7	3.8		
Cl ⁻ (mEq/L)	96~107	99	101	101	100	105	96	96	95	96	94	108	105	105	102	98		
Ca [*] (mEq/L)	4.2~5.7	5.7	5.7	4.8	5.2	4.5	5.5	5.4	5.4	5.0	5.3	4.7	4.6	4.8	5.5	5.3		
A/G	1.2~2.3	1.55	1.96	1.83	2.09	1.4	1.85	1.53	1.81	1.92	1.63	1.78	1.49	1.59	1.65	1.67		
BS (mg/dl)	70~110	84	73	98	88	112	105	121	91	89	85	119	95	103	97	87		
Sugar	(-)~(±)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
Protein	(-)~(±)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
Urobilinogen	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)		
pH	4.7~7.5	5.5	5.0	7.0	5.0	5.0	6.0	5.0	6.0	6.0	5.5	5.5	5.0	5.5	5.0	7.0		
Urinalysis Sediment	RBC (/hpf)	0-1/7-10	0-1/7-10	0-1/7-10	3-4/1	0-1/7-10	0-1/7-10	2-3/7-10	0-1/7-10	0-1/7-10	0-1/7-10	1-2/7-10	1-2/7-10	1-2/7-10	1-2/7-10	0-1/7-10		
	WBC (/hpf)	0-1/1	0-1/7-10	2-3/1	0-1/1	3-4/1	1-2/1	20-25/1	0-1/7-10	0-1/7-10	3-4/7-10	1-2/7-10	2-3/1	(-)	3-4/1	1-2/7-10		
	Squamous/hpf epithelium	2-3/7-10	2-3/1	2-3/1	1-3/1	1-2/1	0-1/1	1-2/7-10	0-1/7-10	0-1/7-10	0-1/7-10	(-)	(-)	(-)	2-3/7-10	1-2/7-10		
	Others												oxalate (+)	urate (+)		phosphate (+)		

B: Before A: After

Table 9-5 Clinical laboratory findings

Follow-up

Items	Normal range	200mg cross over (non-fasting)					200mg cross over (fasting)					200mg X 3/day X 7days (non-fasting)							
		I. A.	Y. T.	S. A.	G. S.	M. M.	I. A.	Y. T.	S. A.	G. S.	M. M.	K. M.	K. S.	Y. K.	M. S.	A. O.			
Hematology	WBC (/mm ³)	4000~8000	5900	4200	5000	4600	6500	6300	3800	5200	5500	5900	5400	6900	7200	7800	4100		
	RBC (×10 ⁴ /mm ³)	400~530	448	522	488	556	513	479	520	520	535	502	510	537	511	476	437		
	Hb (g/dl)	13~17	14.3	15.8	14.4	15.7	15.3	14.5	16.2	14.8	15.5	14.7	14.8	15.8	16.2	13.8	13.6		
	Ht (%)	40~52	42	48	44	47	44	46	48	49	48	45	45	49	50	43	43		
	WBC differential	Neutrophil	Stab.	2~7	6	7	7	6	4	3	3	8	3	3	2	3	4	11	0
			Seg.	45~55	39	52	38	50	49	51	47	53	60	58	48	53	55	42	40
		Lymphocyte	25~45	48	32	51	39	38	37	37	35	29	34	40	36	34	43	59	
		Eosinophil	1~5	3	5	2	3	3	4	6	3	6	5	4	4	3	0	0	
		Basophil	0~1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		Monocyte	2~7	4	4	2	2	6	5	7	1	2	0	6	4	4	4	1	
Platelets (×10 ⁴ /mm ³)	13~35	30	28	32	30	30	23	23	34	30	23	30	11	31	37	33			
Prothrombin time (sec)	11~16	12	12	12	12	12	13	/	13	14	13	14	13	13	13	14			
Biochemistry	GOT (U)	8~40	16	14	21	18	22	19	19	15	12	20	17	18	16	21	14		
	GPT (U)	5~35	8	9	14	9	18	13	9	12	11	14	17	14	12	19	12		
	LDH (U)	50~500	292	273	292	256	302	294	315	265	242	363	329	231	260	247	354		
	Al-P (KAU)	3~10	3.7	6.3	5.7	7.7	8.8	4.0	6	6.3	6.7	8.8	4.3	8.0	6.1	5.5	4.3		
	ChE (△pH)	0.8~1.1	1.2	1.1	1.2	1.2	1.6	1.1	1.0	1.3	1.3	1.9	1.1	0.9	1.1	1.2	1.2		
	γ-GTP (U)	<40	9	13	18	6	9	8	23	23	14	18	10	11	10	32	15		
	Total bilirubin (mg/dl)	0.2~1.0	0.5	0.6	0.5	0.5	0.5	0.4	1.2	0.6	0.8	0.5	0.7	0.9	0.9	0.5	0.6		
	Total protein (g/dl)	6.5~8.5	6.8	7.1	6.3	7.0	7.0	7.3	8.1	7.1	7.5	8.0	8.1	7.8	7.5	8.3	7.3		
	BUN (mg/dl)	8~20	10	12	12	11	14	10	12	11	13	17	16	12	8	14	10		
	s-Cr (mg/dl)	0.7~1.7	0.9	1.1	1.0	1.0	1.0	1.2	1.2	1.1	1.1	1.0	1.4	1.2	1.2	1.1	1.1		
	T-chol (mg/dl)	130~250	182	162	147	189	182	184	177	135	186	171	247	182	171	178	192		
	TG (mg/dl)	40~172	79	136	77	43	146	58	86	62	38	122	237	129	66	124	77		
	Na ⁺ (mEq/L)	134~147	138	137	138	138	140	142	140	140	138	141	141	140	140	139	140		
	K ⁺ (mEq/L)	3.5~5.5	3.6	5.1	4.3	4.1	4.6	4.4	4.6	4.2	4.0	4.7	3.8	3.6	3.6	3.8	4.0		
	Cl ⁻ (mEq/L)	96~107	93	96	100	99	105	102	100	103	101	101	101	101	101	100	100		
Ca ⁺ (mEq/L)	4.2~5.7	5.1	5.4	5.0	5.2	5.4	4.2	5.2	5.1	5.2	4.9	4.6	4.6	4.5	5.0	5.3			
A/G	1.2~2.3	1.72	1.73	2.00	1.69	1.92	/	1.53	1.84	1.59	1.67	/	/	/	1.31	1.70			
BS (mg/dl)	70~110	79	79	79	75	77	96	83	89	95	93	87	99	115	96	91			
Urinalysis	Sugar	(-)~(±)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)			
	Protein	(-)~(±)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(±)	(-)			
	Urobilinogen	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(+)	(±)			
	pH	4.7~7.5	6.0	5.5	5.5	5.0	5.0	5.0	6.0	5.5	5.0	5.0	5.0	6.5	5.0	5.0	7.0		
	Sediment	RBC (/hpf)		(-)	1-2/7-10	2-3/7-10	2-3/7-10	1-2/7-10	0-1/7-10	1-2/7-10	1-2/1	1-2/1	2-3/7-10	0-1/7-10	0-1/7-10	7-10/1	1-2/1	1-2/7-10	
		WBC (/hpf)		1-2/7-10	1-2/7-10	1-2/7-10	1-2/7-10	(-)	0-1/7-10	2-3/7-10	2-3/1	1-2/1	1-2/1	1-2/1	1-2/1	3-5/1	3-4/1	2-3/7-10	
Squamous/hpf epithelium			1-2/7-10	(-)	(-)	(-)	(-)	1-2/7-10	2-3/7-10	1-2/1	2-3/1	0-1/7-10	1-2/1	0-1/7-10	0-1/7-10	2-3/1	1-2/7-10		
Others					oxalate (±)	oxalate (+)	oxalate (±)												

B : Before A : After

Fig. 6 Correlation between BAY o 9867 concentrations in body fluids measured by HPLC method and bioassay method (single administration)

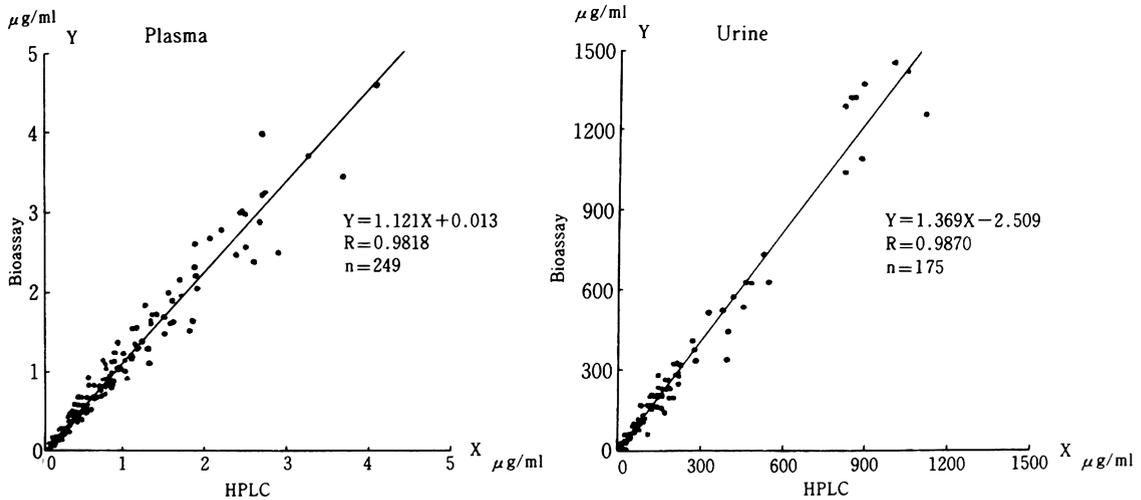


Table 10 Plasma concentrations of BAY o 9867 after a single oral administration to male healthy volunteers

		Fasting, Bioassay										
Dose (mg)	Volunteer No.	Time after administration (hr)										
		0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	10	12	24
200	1	0.39	1.64	1.62	0.99	0.48	0.44	0.26	0.15	0.07	0.04	—
	2	0.48	0.81	0.71	0.56	0.34	0.28	0.13	0.08	0.05	—	—
	3	1.47	1.68	1.00	0.65	0.46	0.34	0.15	0.09	0.05	—	—
	4	0.50	0.88	0.93	0.92	0.68	0.46	0.29	0.17	0.10	0.07	—
	5	1.34	1.04	1.14	0.83	0.50	0.34	0.19	0.10	0.06	—	—
	Mean ±S.E.	0.84 0.23	1.21 0.19	1.08 0.15	0.79 0.08	0.49 0.05	0.37 0.03	0.20 0.03	0.12 0.02	0.07 0.01	0.02 0.01	— —
400	6	0.89	2.15	3.96	1.98	1.53	0.82	0.51	0.36	0.19	0.10	—
	7	0.20	0.82	1.88	1.29	0.80	0.46	0.43	0.27	0.19	0.11	0.02
	8	0.32	1.15	2.19	1.55	1.05	0.83	0.67	0.49	0.28	0.28	0.03
	9	2.04	2.98	2.59	1.84	1.23	1.03	0.59	0.34	0.28	0.14	0.02
	10	0.51	1.94	1.63	1.31	0.96	0.66	0.50	0.31	0.23	0.15	0.02
	Mean ±S.E.	0.79 0.33	1.81 0.38	2.45 0.41	1.59 0.14	1.11 0.13	0.76 0.10	0.54 0.04	0.35 0.04	0.23 0.02	0.16 0.03	0.02 0.01
600	11	1.17	2.95	4.58	3.00	1.61	1.35	1.09	0.67	0.49	0.35	0.04
	12	1.22	2.46	2.77	1.71	1.13	0.69	0.66	0.39	0.26	0.18	—
	13	1.63	2.54	3.20	2.30	1.72	1.29	1.04	0.60	0.46	0.23	0.03
	14	3.69	3.23	2.66	1.72	1.36	0.76	0.58	0.30	0.18	0.10	—
	15	2.37	2.48	3.43	2.87	1.51	1.10	0.88	0.52	0.39	0.21	0.04
	Mean ±S.E.	2.02 0.47	2.73 0.15	3.33 0.34	2.32 0.27	1.47 0.10	1.04 0.13	0.85 0.10	0.50 0.07	0.36 0.06	0.21 0.04	0.02 0.01

— : Less than detection limit (0.02 μg/ml)

Fig. 7 Plasma concentrations of BAY o 9867 after a single oral administration to male healthy volunteers (Bioassay)

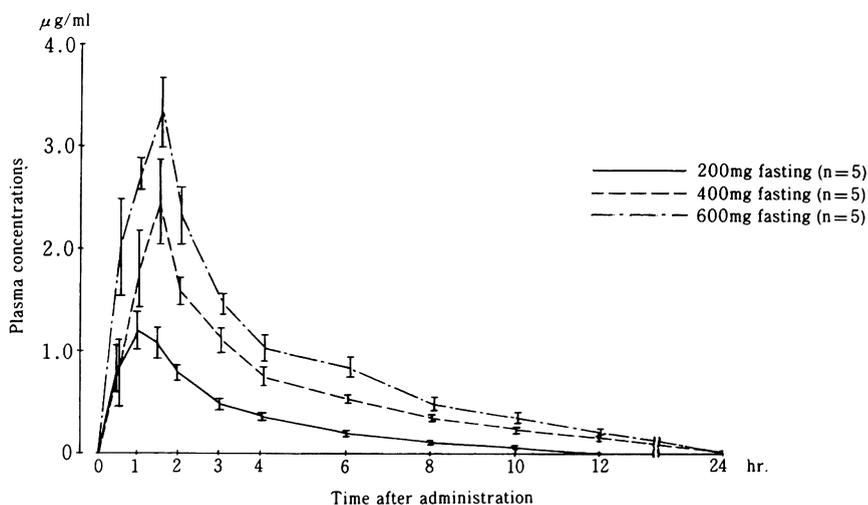


Table 11 Pharmacokinetic parameters of BAY o 9867 in male healthy volunteers after a single oral administration
Fasting, Bioassay Two compartment open model

Dose (mg)	Volunteer No.	Parameter							
		k_a (h^{-1})	α (h^{-1})	β (h^{-1})	t_o (h)	C_{max} ($\mu g/ml$)	T_{max} (h)	$T_{1/2}$ (h)	AUC ($\mu g \cdot hr/ml$)
200	1	1.40	1.68	0.19	0.45	1.71	1.07	3.63	4.95
	2	2.13	1.35	0.29	0.31	0.81	0.99	2.38	2.79
	3	4.07	3.14	0.32	0.38	2.05	0.71	2.17	4.20
	4	1.12	0.82	0.20	0.20	0.95	1.45	3.55	4.92
	5	6.06	0.38	0.33	0.00	1.33	0.49	2.09	4.16
	Mean \pm S.E.	2.96 0.93	1.47 0.47	0.27 0.03	0.27 0.08	1.37 0.23	0.94 0.16	2.76 0.34	4.20 0.39
400	6	1.25	1.03	0.11	0.40	2.99	1.34	6.25	10.80
	7	1.26	0.84	0.08	0.47	1.43	1.52	8.49	7.21
	8	1.30	0.95	0.10	0.44	1.75	1.52	6.69	11.00
	9	2.62	1.56	0.22	0.30	3.04	0.91	3.16	11.02
	10	5.20	0.93	0.18	0.46	1.95	0.95	3.96	8.33
	Mean \pm S.E.	2.33 0.76	1.06 0.13	0.14 0.03	0.41 0.03	2.23 0.33	1.25 0.13	5.71 0.96	9.67 0.80
600	11	1.47	1.06	0.10	0.40	3.77	1.30	6.81	18.62
	12	1.63	1.37	0.13	0.35	2.65	1.11	5.32	10.97
	13	1.43	1.16	0.16	0.25	2.86	1.25	4.26	15.34
	14	2.46	1.36	0.24	0.00	3.70	0.57	2.85	11.49
	15	1.08	0.85	0.10	0.05	3.07	1.20	6.78	14.99
	Mean \pm S.E.	1.61 0.23	1.16 0.10	0.15 0.03	0.21 0.08	3.21 0.22	1.09 0.13	5.20 0.76	14.28 1.40

Table 12 Plasma concentrations of BAY o 9867 after a single oral administration to male healthy volunteers
200mg cross over, Bioassay

Administration condition	Volunteer No.	Time after administration (hr.)										
		0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	10	12	24
Non-fasting	16	—	0.41	0.88	0.79	0.71	0.55	0.39	0.20	0.18	0.08	—
	17	—	—	0.52	0.71	0.66	0.42	0.27	0.20	0.14	0.08	—
	18	—	0.82	0.68	0.77	0.67	0.42	0.29	0.17	0.16	0.07	—
	19	0.06	0.17	0.57	0.48	0.46	0.51	0.34	0.18	0.15	0.07	—
	20	0.06	0.37	0.67	0.76	0.47	0.36	0.22	0.12	0.06	0.06	—
	Mean ±S.E.	0.02 0.01	0.35 0.14	0.66 0.06	0.70 0.06	0.59 0.05	0.45 0.03	0.30 0.03	0.17 0.01	0.14 0.02	0.07 0.00	— —
Fasting	16	1.15	1.39	1.22	0.89	0.55	0.46	0.28	0.18	0.11	0.07	—
	17	0.75	1.15	0.92	0.69	0.53	0.37	0.23	0.15	0.13	0.07	—
	18	0.30	0.88	1.07	0.68	0.51	0.37	0.22	0.16	0.10	0.05	—
	19	0.15	0.43	1.04	0.62	0.41	0.32	0.21	0.13	0.08	0.05	—
	20	—	0.41	1.29	0.69	0.46	0.35	0.24	0.14	0.07	0.05	—
	mean ±S.E.	0.47 0.21	0.85 0.19	1.11 0.07	0.71 0.05	0.49 0.03	0.37 0.02	0.24 0.01	0.15 0.01	0.10 0.01	0.06 0.01	— —

— : Less than detection limit (0.02 $\mu\text{g/ml}$)

Table 13 Pharmacokinetic parameters of BAY o 9867 in male healthy volunteers
after a single oral administration

200mg cross over, Bioassay

Two compartment open model

Adminis- tration condition	Volunteer No.	Parameter							
		ka (h ⁻¹)	α (h ⁻¹)	β (h ⁻¹)	t _o (h)	Cmax ($\mu\text{g/ml}$)	Tmax (h)	T1/2 (h)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$)
Non-fasting	16	3.86	0.24	0.19	0.86	0.86	1.66	3.62	4.98
	17	1.23	1.15	0.15	1.12	0.73	2.18	4.50	4.03
	18	11.48	11.19	0.20	0.50	0.90	0.73	3.48	4.47
	19	0.71	0.28	0.13	0.45	0.53	2.68	5.15	3.93
	20	1.48	1.20	0.21	0.79	0.73	1.74	3.23	3.43
	Mean +S.E.	3.75 2.01	2.81 2.10	0.18 0.02	0.74 0.12	0.75 0.06	1.80 0.32	4.00 0.36	4.17 0.26
Fasting	16	1.91	1.58	0.20	0.18	1.43	0.88	3.42	5.51
	17	5.87	1.06	0.20	0.38	1.20	0.81	3.51	4.62
	18	1.58	1.41	0.19	0.40	0.98	1.22	3.71	4.11
	19	8.10	3.03	0.23	0.97	1.38	1.20	3.06	3.43
	20	9.14	3.63	0.24	0.99	2.02	1.18	2.90	3.68
	Mean ±S.E.	5.32 1.55	2.14 0.50	0.21 0.01	0.58 0.17	1.40 0.17	1.06 0.09	3.32 0.15	4.27 0.37

Fig. 8 Plasma concentrations of BAY o 9867 after a single oral administration to male healthy volunteers (Bioassay)

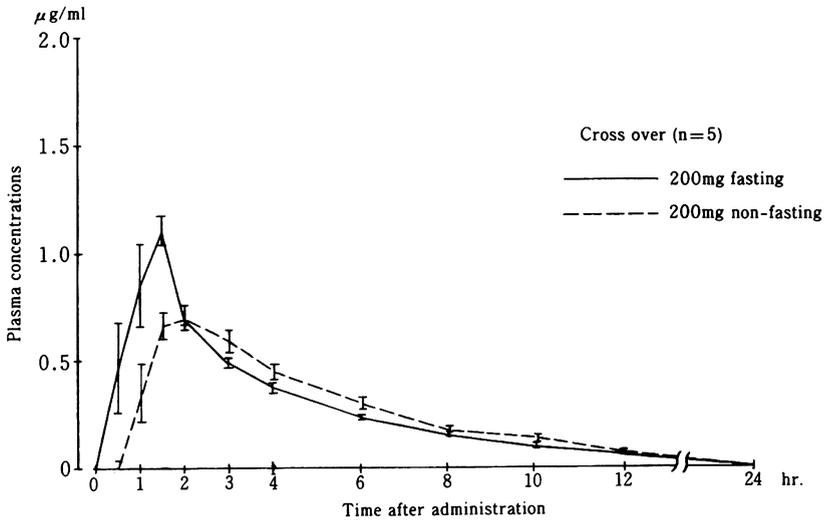


Fig. 9 Plasma concentrations of BAY o 9867 after multiple oral administration to male healthy volunteers (Bioassay)

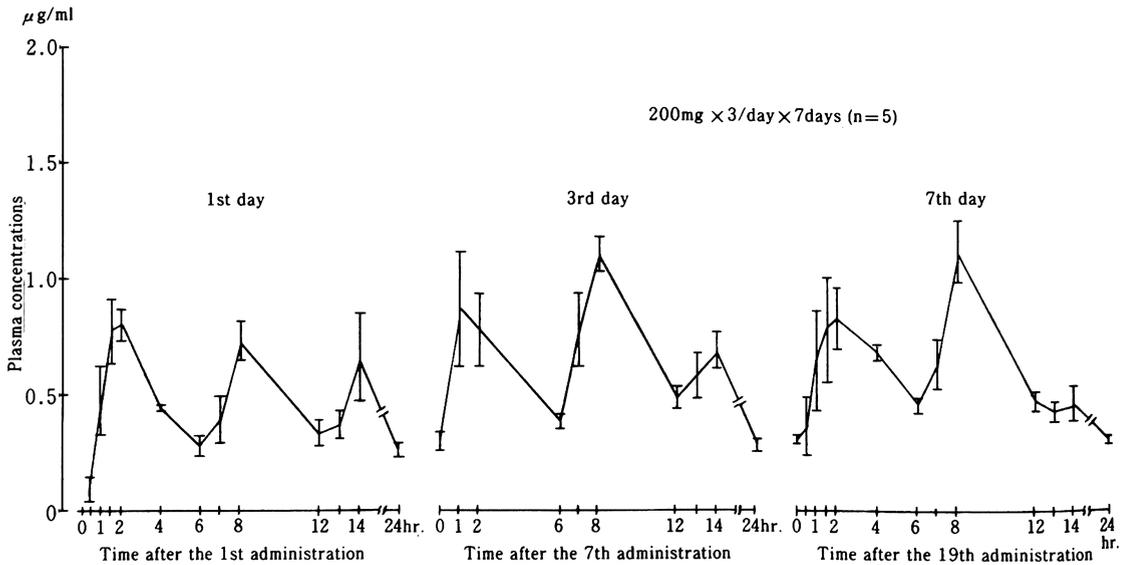


Table 14 Plasma concentrations of BAY o 9867 after multiple oral administrations to male healthy volunteers
200mg × 3/day × 7 days, Bioassay

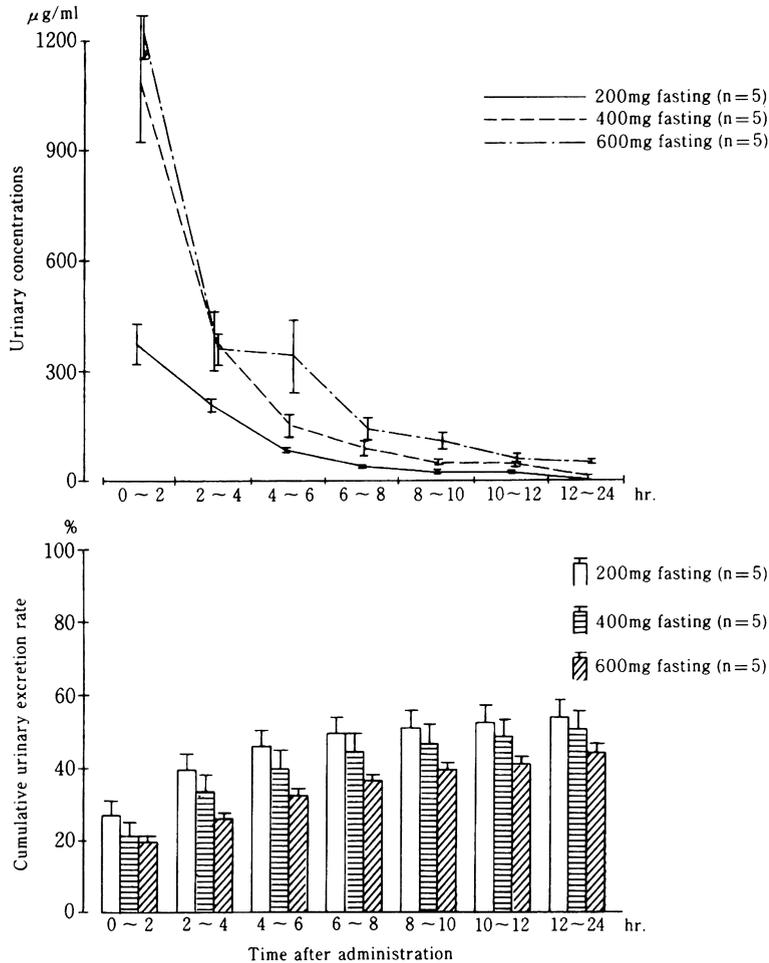
Day	Volunteer No.	Time after administration (hr)											AUC (µg-hr/ml)		
		0	0.5	1	1.5	2	4	6	7	8	12	13		14	24
1st day	21	—	—	0.81	1.21	0.98	0.45	0.23	0.66	0.86	0.29	0.24	0.38	0.28	10.95
	22	—	0.27	0.52	0.65	0.74	0.48	0.30	0.62	0.77	0.32	0.29	1.41	0.34	16.15
	23	—	—	0.30	0.77	0.93	0.44	0.24	0.22	0.96	0.21	0.29	0.58	0.14	10.34
	24	—	0.18	0.75	0.89	0.78	0.40	0.18	0.23	0.46	0.31	0.53	0.35	0.26	8.87
	25	—	—	—	0.35	0.58	0.44	0.45	0.23	0.23	0.63	0.55	0.51	0.28	10.97
	Mean	—	0.09	0.48	0.77	0.80	0.44	0.28	0.39	0.74	0.34	0.37	0.66	0.26	11.46
	±S.E.		0.06	0.15	0.14	0.07	0.01	0.05	0.10	0.09	0.06	0.06	0.19	0.03	1.23
3rd day	21	0.32	1.48	0.98	0.37	0.57	1.14	0.43	0.43	0.45	0.45	0.43	0.71	0.24	15.10
	22	0.44	1.38	0.96	0.40	0.57	1.13	0.62	0.62	0.65	0.62	0.80	0.35	16.79	
	23	0.19	0.20	0.22	0.27	1.41	1.35	0.40	0.32	0.40	0.40	0.32	0.40	0.21	10.88
	24	0.23	0.47	0.65	0.46	0.74	1.01	0.40	0.65	0.40	0.40	0.65	0.70	0.26	13.43
	25	0.33	0.83	1.08	0.42	0.61	0.90	0.54	0.91	0.54	0.54	0.91	0.86	0.35	16.35
	Mean	0.30	0.87	0.78	0.38	0.78	1.11	0.49	0.59	0.69	0.59	0.69	0.28	14.51	
	±S.E.	0.04	0.25	0.16	0.03	0.16	0.08	0.05	0.10	0.08	0.05	0.10	0.08	0.03	1.08
7th day	21	0.33	0.21	0.22	0.23	0.54	0.79	0.47	0.64	1.27	0.50	0.44	0.44	0.36	13.10
	22	0.32	0.87	1.42	1.35	1.21	0.60	0.54	0.93	1.21	0.61	0.41	0.43	0.32	15.28
	23	0.22	0.24	0.28	0.28	0.52	0.63	0.33	0.31	0.68	0.37	0.27	0.23	0.25	8.58
	24	0.31	0.23	0.77	1.18	0.88	0.66	0.45	0.82	1.46	0.40	0.49	0.55	0.29	14.70
	25	0.36	0.29	0.57	0.86	1.00	0.74	0.48	0.48	0.99	0.49	0.53	0.68	0.30	14.35
	Mean	0.31	0.37	0.65	0.78	0.83	0.68	0.45	0.64	1.12	0.47	0.43	0.47	0.30	13.20
	±S.E.	0.02	0.13	0.22	0.23	0.13	0.04	0.03	0.11	0.13	0.04	0.04	0.07	0.02	1.21

— : Less than detection limit (0.02 µg/ml)

Table 15 Urinary concentrations and cumulative urinary excretion rates of BAY o 9867 after a single oral administration to male healthy volunteers Fasting, Bioassay

Dose(mg)	Volunteer No.	Urinary concentration($\mu\text{g/ml}$)										Cumulative urinary excretion rate(%)							
		Time after administration(hr)										Time after administration(hr)							
		0 ~ 2	2 ~ 4	4 ~ 6	6 ~ 8	8 ~ 10	10 ~ 12	12 ~ 24	2	4	6	8	10	12	24				
200	1	287.6	157.8	61.0	23.9	6.7	20.3	11.2	26.3	38.0	43.6	46.9	48.3	49.8	53.0				
	2	324.5	231.5	77.8	50.2	25.1	23.1	4.4	21.4	33.2	39.7	43.1	44.9	46.1	47.7				
	3	576.7	263.2	98.4	37.3	16.6	32.0	3.3	42.1	56.2	64.1	67.9	69.9	71.7	72.8				
	4	265.1	211.0	98.3	50.2	37.9	21.3	2.5	19.6	32.6	40.2	43.6	46.1	47.4	48.3				
	5	411.8	169.8	75.5	28.0	8.7	6.5	3.9	25.9	37.2	43.4	46.1	47.6	48.4	50.0				
	Mean	373.1	206.7	82.2	37.9	19.0	20.6	5.1	27.1	39.4	46.2	49.5	51.3	54.4					
	\pm S.E.	56.7	19.5	7.2	5.5	5.7	4.1	1.6	4.0	4.3	4.5	4.7	4.7	4.7					
400	6	1284.9	237.2	82.5	60.1	16.6	35.3	3.0	28.9	43.8	49.8	54.5	56.0	57.2	58.1				
	7	730.8	283.3	101.7	60.6	23.0	40.8	19.3	13.5	25.2	29.7	34.3	36.1	38.0	41.4				
	8	1453.2	628.7	226.0	167.8	69.2	76.1	24.3	13.1	23.8	29.5	34.9	37.2	39.0	40.6				
	9	1369.6	526.4	228.7	94.0	88.5	44.7	16.4	31.8	45.8	54.0	58.8	62.8	64.6	67.6				
	10	623.1	230.3	109.2	53.5	28.0	24.5	7.9	19.2	29.6	36.3	41.2	43.7	45.3	47.1				
	Mean	1092.3	381.2	149.6	87.2	45.1	44.3	14.2	21.3	33.6	39.9	44.8	47.2	48.8	50.9				
	\pm S.E.	172.5	82.3	32.0	21.4	14.2	8.7	3.9	3.9	4.7	5.1	5.1	5.3	5.2	5.2				
600	11	1321.5	520.7	624.2	201.2	201.9	94.1	82.1	18.5	26.4	35.1	39.0	44.4	47.1	51.7				
	12	1093.6	294.3	154.7	80.9	114.8	96.4	43.9	16.8	22.4	26.5	29.2	32.3	34.1	36.4				
	13	1039.2	378.5	537.4	206.1	86.6	25.1	43.0	18.5	24.0	32.8	37.7	39.2	40.9	45.2				
	14	1322.6	280.2	250.9	156.8	74.0	13.6	25.5	25.6	32.2	37.0	40.2	42.2	43.0	43.9				
	15	1259.8	323.1	137.0	60.9	61.9	58.8	60.8	17.8	25.0	30.8	35.7	39.3	41.3	45.6				
	Mean	1207.3	359.4	340.8	141.2	107.8	57.6	51.1	19.4	26.0	32.4	36.4	39.5	41.3	44.6				
	\pm S.E.	59.3	43.7	100.8	30.1	25.1	17.1	9.6	1.6	1.7	1.8	1.9	2.1	2.1	2.4				

Fig.10 Urinary excretion of BAY o 9867 after a single oral administration to male healthy volunteers (Bioassay)



研究はすでに西ドイツをはじめイギリス、フランス、アメリカなどの欧米諸国で実施されており、臨床用量は250 mg ~ 1,000 mg と報告されており、現在までのところ特に重篤な副作用は認められていない⁴⁾。

BAY o 9867 単回投与後の血中濃度は速やかに上昇し、 T_{max} は1 ~ 1.5時間(空腹時投与)で C_{max} およびAUCには明らかな投与量依存性が認められた。吸収におよぼす食事の影響については200 mg 単回投与で検討した。このときの最高血中濃度到達時間は、空腹時投与で投与後1.5時間、食後投与では2時間後で、それぞれの濃度は平均1.11および0.70 $\mu\text{g/ml}$ であった。また、個々の測定値をもとにtwo compartment open modelによるpharmacokinetic parameterを算出すると空腹時投与で T_{max} は1.06時間、 C_{max} は1.40 $\mu\text{g/ml}$ 、食後投

与で T_{max} 1.80時間、 C_{max} は0.75 $\mu\text{g/ml}$ となり、本剤は食後投与により最高血中濃度到達時間に若干の遅れがみられ、最高血中濃度も低い傾向にあった。しかしながらAUCは空腹時投与で4.27 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ 、食後投与で4.17 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ と近似した値を示し吸収率には影響がないものと考えられた。

BAY o 9867 1回200 mg、1日3回、7日間連続投与では血中濃度の推移は経日的にはほぼ一定しており、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。

BAY o 9867 単回投与後24時間の累積尿中排泄率は44.6 ~ 54.4%、連続投与においても34.4 ~ 48.7%でほぼ一定した尿中排泄を示した。

BAY o 9867 の200、400、600mg 単回投与、200 mg

Table 16 Urinary concentrations and cumulative urinary excretion rates of BAY o 9867 after a single administration to male healthy volunteers 200mg cross-over, Bioassay

Administration condition	Volunteer No.	Urinary concentration($\mu\text{g/ml}$)										Cumulative urinary excretion rate(%)										
		Time after administration(hr)										Time after administration(hr)										
		0~2	2~4	4~6	6~8	8~10	10~12	12~24	2	4	6	8	10	12	24							
Non-fasting	16	155.1	155.1	78.3	17.2	29.8	13.1	9.4	15.9	31.7	39.2	42.7	45.4	46.9	49.8	15.9	31.7	39.2	42.7	45.4	46.9	49.8
	17	81.1	94.2	81.5	37.2	50.8	51.2	28.0	7.0	22.2	30.3	35.2	38.1	40.4	45.0	7.0	22.2	30.3	35.2	38.1	40.4	45.0
	18	62.6	64.2	58.8	24.9	7.9	4.9	12.5	7.5	15.9	21.7	25.5	27.4	27.9	30.3	7.5	15.9	21.7	25.5	27.4	27.9	30.3
	19	79.7	203.4	116.8	86.0	35.3	14.6	19.9	11.0	28.5	37.6	43.3	47.5	49.9	53.5	11.0	28.5	37.6	43.3	47.5	49.9	53.5
	20	194.4	202.2	67.6	14.6	28.8	5.7	6.4	13.2	29.0	35.9	38.9	41.0	42.2	44.3	13.2	29.0	35.9	38.9	41.0	42.2	44.3
	Mean	114.6	143.8	80.6	36.0	30.5	17.9	15.2	10.9	25.4	32.9	37.1	39.9	41.4	44.6	10.9	25.4	32.9	37.1	39.9	41.4	44.6
	\pm S.E.	25.5	28.2	9.9	13.1	6.9	8.5	3.9	1.7	2.9	3.2	3.2	3.5	3.8	3.9	1.7	2.9	3.2	3.2	3.5	3.8	3.9
Fasting	16	449.1	120.6	97.0	52.8	17.6	12.5	4.3	21.3	32.4	39.8	44.6	47.3	48.9	50.8	21.3	32.4	39.8	44.6	47.3	48.9	50.8
	17	338.3	110.2	72.4	37.2	31.5	35.3	18.2	23.7	35.4	42.0	46.3	48.7	50.4	54.0	23.7	35.4	42.0	46.3	48.7	50.4	54.0
	18	164.1	81.1	31.3	10.0	2.1	26.9	12.9	17.1	27.6	33.4	35.7	36.1	37.9	39.5	17.1	27.6	33.4	35.7	36.1	37.9	39.5
	19	214.9	85.3	59.9	42.6	12.1	25.5	13.3	19.1	31.0	40.8	45.3	46.3	48.3	51.6	19.1	31.0	40.8	45.3	46.3	48.3	51.6
	20	345.3	329.9	128.3	52.8	10.5	12.7	8.1	13.6	30.8	38.5	43.9	46.0	48.1	51.1	13.6	30.8	38.5	43.9	46.0	48.1	51.1
	Mean	302.3	145.4	77.8	39.1	14.8	22.6	11.4	19.0	31.4	38.9	43.2	44.9	46.7	49.4	19.0	31.4	38.9	43.2	44.9	46.7	49.4
	\pm S.E.	50.7	46.7	16.5	7.9	4.9	4.4	2.4	1.7	1.3	1.5	1.9	2.2	2.2	2.5	1.7	1.3	1.5	1.9	2.2	2.2	2.5

Table 17 Urinary excretion of BAY o 9867 after multiple oral administration to male healthy volunteers 200mg \times 3/day \times 7 days, Bioassay

Volunteer No.	Urinary daily excretion (mg)										Cumulative urinary excretion rate(%)										
	Administration day										Administration day										
	1st	2nd	3rd	4th	5th	6th	7th	1st	2nd	3rd	4th	5th	6th	7th							
21	226.3	313.5	308.0	306.8	356.8	461.7	317.4	37.7	45.0	47.1	48.1	50.4	54.8	54.5	37.7	45.0	47.1	48.1	50.4	54.8	54.5
22	217.9	316.8	304.3	366.6	372.0	272.2	301.2	36.3	44.6	46.6	50.2	52.6	51.4	51.2	36.3	44.6	46.6	50.2	52.6	51.4	51.2
23	169.1	201.6	275.2	212.4	285.5	329.8	229.4	28.2	30.9	35.9	35.8	37.5	40.4	40.1	28.2	30.9	35.9	35.8	37.5	40.4	40.1
24	202.4	237.3	252.5	262.7	318.6	306.5	372.6	33.7	36.6	38.5	39.8	42.5	43.9	46.5	33.7	36.6	38.5	39.8	42.5	43.9	46.5
25	216.6	277.4	250.8	314.3	310.7	462.8	316.2	36.1	41.2	41.4	44.1	45.7	50.9	51.2	36.1	41.2	41.4	44.1	45.7	50.9	51.2
	Mean	206.5	269.3	278.1	292.5	324.7	307.4	34.4	39.6	41.9	43.6	45.7	48.3	48.7	34.4	39.6	41.9	43.6	45.7	48.3	48.7
	\pm S.E.	10.1	22.2	12.2	25.9	18.7	23.0	1.7	2.7	2.2	2.7	2.7	2.7	2.5	1.7	2.7	2.2	2.7	2.7	2.7	2.5

Fig.11 Urinary excretion of BAY o 9867 after a single oral administration to male healthy volunteers (Bioassay)

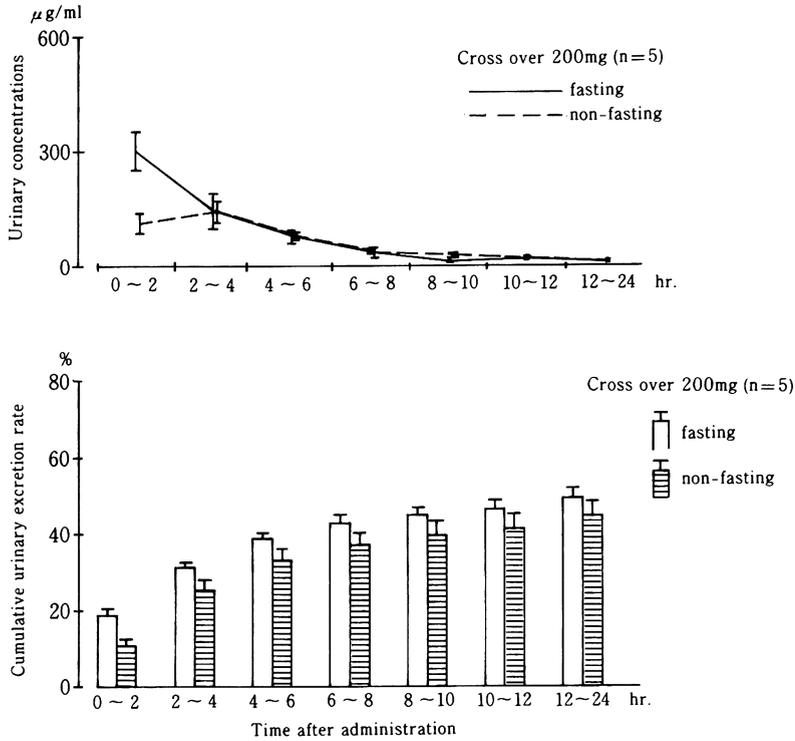
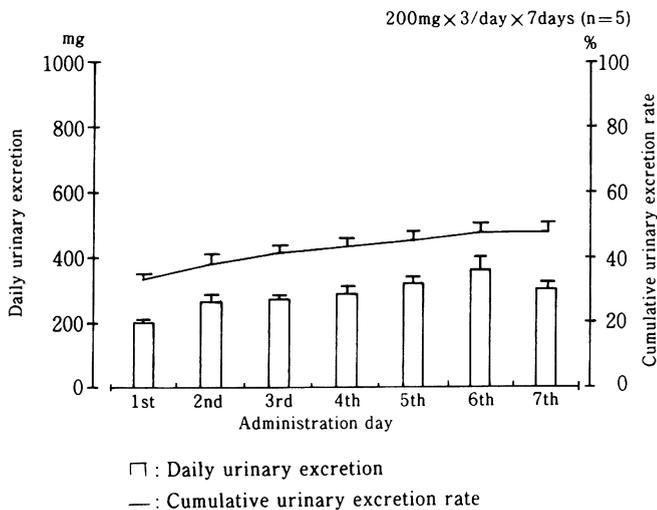


Fig.12 Urinary excretion of BAY o 9867 after multiple oral administration to male healthy volunteers (Bioassay)



の食前又は食後投与、1回200mg 1日3回、7日間連続投与を段階的に実施し、本剤の安全性について詳細に検討したが、自覚症状ならびに血液学検査、血液生化学検査、尿検査および理学検査などの臨床検査に、本剤の臨床使用上とくに問題となるような異常は認められなかった。GPTの軽度上昇が1例に認められたが、本剤では関連するGOT、Al-Pなどの検査値はいずれも正常範囲内であり、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、以後の臨床試験ではこの点を留意する必要があるものと考えられた。本剤と同系統の経口抗菌剤の副作用症状としては消化器症状が主なもので、他にNAに報告されている羞明感、その他めまい、ふらつきは臨床使用上問題となるため、注意深く問診、観察を行ったが、いずれの用量においても全く認められなかった。

以上、今回実施したBAY o 9867の臨床第一相試験

の成績では、単回投与、7日間連続投与ともに、安全性の面できくに問題となる所見は認められず、また、吸収・排泄の面および抗菌力の点から本剤は今後臨床試験を行うに十分価値がある抗菌剤であると考えられた。

文 献

- 1) BAUERNFEID, A. & C. PETERMULLER : *In vitro* Activity of Ciprofloxacin, Norfloxacin and Nalidixic Acid. *Eur. J. Clin. Microbiol.* 2 : 111~115, 1983
- 2) WISE, R.; J. M. ANDREWS & L. J. EDWARDS : *In vitro* Activity of BAY o 9867, a New Quinoline Derivative, Compared with Those of Other Antimicrobial Agents. *Antimicrob. Agents Chemother.* 23 : 559~564, 1983
- 3) BAY o 9867 (Ciprofloxacin) の概要。バイエル薬品資料
- 4) INVESTIGATOR'S BROCHURE, BAYER AG 資料

PHASE I STUDY WITH BAY o 9867 (CIPROFLOXACIN)

HIROYUKI KOBAYASHI and MASAFUMI SHIMURA*

The First Department of Internal Medicine, Kyorin University

* Kofu Clinic

BAY o 9867 (Ciprofloxacin), a new pyridonecarboxylic acid derivative, was administered orally to healthy adult male volunteers to investigate the safety, absorption and excretion of Ciprofloxacin.

In the single dose group, the drug was administered orally in a dose of 200, 400 and 600mg one hour before the breakfast. Two hundred mg of Ciprofloxacin was administered 1 hour before or after breakfast in cross-over fashion. In the repeated dose group, Ciprofloxacin was given to the test subjects 200mg t. i. d. 1 hour after each main meal for 7 days.

With regard to subjective symptoms, one test subject each in the single dose group complained of sleepiness with 600mg dose and slight heart burn with 200mg dose after meal. In the repeated dose group, one test subject each reported slight headache and slight cerebral anaemia. All of these side effects were mild and transient.

No abnormal findings which were definitely attributable to Ciprofloxacin found in other subjective and objective signs and symptoms, blood pressure, pulse rate, respiratory rate, body temperature, ECG, hematology, blood chemistry and urinalysis. Slight elevation of GPT was found in one test subject given 200mg t. i. d. for seven days. However, other enzyme GOT, Al-P and gamma GTP were remained within normal range, therefore this elevation probable not related to Ciprofloxacin. In future clinical studies, attention will be required to be given to the liver function.

The peak values of the mean serum concentration observed at 1.5 or 2 hours after administration of 200, 400 and 600mg of Ciprofloxacin were 1.21, 2.45 and 3.33 $\mu\text{g/ml}$, respectively. The elimination half-life from the blood ranged from 2.76 to 5.71 hours. The urinary recovery within 24 hours after administration ranged from 44.6 to 54.4 %.

The effect of meals was investigated in a cross-over design using the 200mg group. It was found that meals had no appreciable effect on the absorption of this drug. Even when daily dose of 600mg was orally administered for 7 consecutive days, there was no tendency for this drug to accumulate in the blood.