

NY-198の第I相臨床試験

中島光好・植松俊彦・滝口祥令・水野淳宏

浜松医科大学 薬理学教室

金丸光隆

新風会 丸山病院

久保信治・高原義男・桶崎英一・永田 治

北陸製薬株式会社 中央研究所

健康成人男子を対象に、新合成抗菌剤 NY-198の第I相臨床試験を行ない、安全性と体内動態について検討した。

単回投与群では、20, 50, 100, 200, 400mgを経口投与し、連続投与群では、1日400mg(分2)および1日900mg(分3)を7日間経口投与した。また、食事の影響について、200mg投与群で同一被験者により検討した。

自覚症状として、100mg単回投与群の1例が胃部不快感を、1日900mg連続投与群の1例が軟便を、他の1例が頭重感を訴えたが、これらはいずれも一過性で服薬継続中に消失した。その他の自覚症状、血圧、脈拍数、体温、心電図、血液一般検査、血液生化学的検査、尿検査、平衡機能検査および聴力検査において、NY-198の投与にかかわると考えられる異常所見は認められなかった。

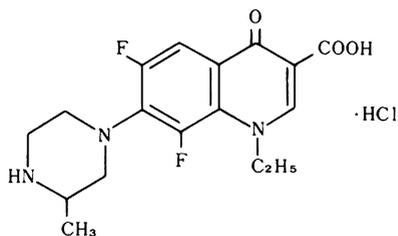
NY-198の50, 100, 200および400mgを投与した時の血清中濃度は投与量に依存して推移した。200mg投与の最高血清中濃度 (C_{max}) は投与後約1時間に $1.89\mu\text{g/ml}$ であった。また、血清中の消失半減期 ($T_{1/2\beta}$) は8.5時間であった。尿中には投与後72時間までに投与量の約80%が未変化体として排泄された。尿中濃度は投与量に依存して増加し、200mg投与群では、投与後4~6時間に最高濃度 $239\mu\text{g/ml}$ を示し、8~12時間では $107\mu\text{g/ml}$ を維持した。食後投与では、空腹時投与に比べ吸収がやや遅延することが認められたが、AUCおよび C_{max} 値に有意差はなく、吸収率には影響がないと考えられた。尿中代謝物としてはNY-198のグルクロン酸抱合体が主であり、排泄量の5.8%が検出された。他の代謝物は排泄量の0.1%以下であった。

また、1日400mgおよび900mgの7日間連続投与における血清中濃度および尿中排泄率より、本薬剤の蓄積傾向は認められなかった。

NY-198は北陸製薬株式会社で合成されたピリドンカルボン酸系の経口抗菌剤である。構造式および化学名をFig. 1に示す。本剤はグラム陰性菌に対してはもとより、グラム陽性菌に対しても幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌力を有する^{1,2)}。

本剤の前臨床試験において、安全性に対して特に問題となる所見が見られず³⁻⁶⁾、また、吸収が良好であり主に尿中に排泄される^{7,8)}ことが報告されている。

今回、我々は健康成人男子志願者を対象に臨床第I相試験としてNY-198のヒトにおける安全性と体内動態の検討を行なったので、その成績を報告する。



(±)-1-ethyl-6,8-difluoro-1,4-dihydro-7-(3-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid hydrochloride

Fig. 1. Chemical structure of NY-198

Table 1. Healthy volunteers in the study on NY-198

Series	Step	Dose	Volunteer No.	Age	Height (cm)	Weight (kg)
I	1	20mg×1	101	33	170.4	62.5
			102	34	161.0	53.5
	2	50mg×1	201	28	179.4	88.0
			202	29	175.2	57.0
	3	100mg×1	301	33	170.4	62.0
			302	34	161.0	53.0
	4	200mg×1	401	28	179.4	88.0
			402	29	175.2	56.5
	5	400mg×1	501	34	178.0	64.0
			502	31	176.8	70.5
II	6	100mg×1	601	24	170.4	52.3
			602	28	169.5	65.2
			603	35	168.7	56.5
			604	25	166.3	52.6
			605	27	180.5	60.7
	7 a	200mg×1 fasting	701	31	174.1	79.5
			702	25	182.7	73.3
			703	22	172.2	60.7
			704	26	164.2	49.2
			705	24	178.3	60.7
	7 b	200mg×1 non-fasting	701	31	174.0	79.5
			702	25	182.6	72.0
			703	22	172.1	60.6
			704	26	164.5	49.3
			705	24	178.3	61.1
	8	200mg×2/day for 7 days	801	34	178.0	64.7
			802	32	168.0	62.0
			803	27	172.0	67.5
			804	32	179.0	64.7
			805	32	158.0	58.4
806			25	164.5	53.9	
9	300mg×3/day for 7 days	901	31	173.3	79.5	
		902	28	168.0	62.0	
		903	24	170.5	55.0	
		904	30	174.3	57.0	
		905	22	166.0	55.0	
		906	20	161.0	56.0	

I 試験方法

1. 被験者

被験者は年齢20～35歳，体重49～88kg，身長158～183

cmの成人男子延べ37名であり，試験前の健康診断により健康と診断された者である（Table 1）。なお，健康診断には血液一般検査，血液生化学検査，免疫学的検査，尿検査，理学検査，問診を行なった。被験者は，試験に先

立ち、薬剤、試験の目的、内容について詳細な説明を受けた後、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 NY-198 20mg, 50mg および 100mg を含むカプセル剤(但し, NY-198は塩酸塩であるため, 塩基換算した量を含有)を用いた。

3. 投与方法・投与量

初回投与量は前臨床試験における①マウスおよびラットの LD₅₀ (経口投与, 1608~2323mg/kg) の 1/600 以下³⁾, ②ラット, イヌおよびサル⁴⁾の最大耐薬量—ラット (300mg/kg), イヌ (25mg/kg), サル (100mg/kg)—の 1/60 以下⁴⁻⁶⁾ および③臨床予想用量 (100~200mg) の 1/10 を指標に 20mg を設定した。

試験は Table 1 に示す I シリーズと II シリーズに分けて実施した。I シリーズでは各 step 2 名ずつの単回投与試験を行ない, 安全性を確認しながら投与量を 20mg, 50mg, 100mg, 200mg, 400mg と増量した。II シリーズでは各 step 5 名ずつ, 100mg, 200mg (食事の影響について検討するため, 空腹時と食後投与を同一被験者で行なった) の単回投与試験と, 各 step 6 名ずつ, 1 日量 400mg (分 2) および 1 日量 900mg (分 3) の 7 日間連続投与試験を行なった。

なお, 食事の影響を検討する試験と連続投与試験 (初回投与, 最終回投与を除く) 以外の試験はすべて空腹時に投与した。薬剤はいずれも約 200ml の水とともに服用させた。

4. 試験スケジュール

各試験における服薬, 採血, 採尿, 採糞および各種の検査は Fig. 2~4 のスケジュールに従って行なわれた。但し, 20mg 単回投与試験では臨床検査のみ実施し採血, 採尿は実施しなかった。また採糞は, 200mg 単回投与試験 (step 7 a) においてのみ実施した。

5. 観察項目ならびに臨床検査項目

Fig. 2~4 のスケジュールに従って血圧, 脈拍数, 体温, 心電図, 聴力検査, 平衡機能検査, 尿中結晶検査, 臨床検査 (血液一般検査, 血液生化学検査, 免疫検査, 尿検査) を施行した。平衡機能検査は重心計 (Gravicorder, アニマ) を用い, 閉眼, 60秒の条件にて行なった。各臨床検査項目は Table 2 に示した。また, 自覚症状については, 随時 Fig. 5 に示す円型問診表に従って確認した。

6. 薬物濃度測定

血清, 尿および糞中濃度測定用検体は Fig. 2~4 のスケジュールに従って採取した。検体は採取後速やかに遮光し, 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⁹⁾ および *Escherichia coli* NIHJ JC

-2 を検定菌とした bioassay 法で実施した。各測定法の概略を Fig. 6 および Fig. 7 に示した。

7. 薬動力学的解析

単回経口投与後の血清中濃度推移を two compartment open model を用いて解析した。

回帰式は, $C_p = Ae^{-\alpha(t-T_0)} + Be^{-\beta(t-T_0)}$

$$(A+B) \cdot e^{-ka(t-T_0)}$$

であり, 式中のパラメーターは非線形最小二乗法のプログラム (NONLIN) を用いて算出した。なお, ka , α , β はそれぞれ吸収相, 分布相および消失相の速度定数 (h^{-1}), A , B は濃度の係数, T_0 は吸収の遅延時間 (h) である。この回帰式より最高血清中濃度 C_{max} ($\mu g/ml$) および最高血清中濃度時間 T_{max} (h) を算出し, 更に消失相の半減期 $T_{1/2}$ (h) および血清中濃度対時間曲線下面積 AUC ($\mu g \cdot h/ml$) の各パラメーターを算出した。

8. 代謝物の検索

(1) TLC-bioautography

200mg 単回投与試験 (step 7 a) において投与後 48 時間まで採取した尿検体を用い, TLC-bioautography により尿中抗菌活性代謝物の検索を行なった。TLC 条件として, 薄層に DC-Alufolien Kieselgel 60F₂₅₄ (Merck) を, 展開溶媒にジオキサン-28%アンモニア水 (3:2) および n-ブタノール-酢酸-水 (3:1:1) を用いた。また, bioautography の試験菌には *E. coli* NIHJ JC-2 を用いた。

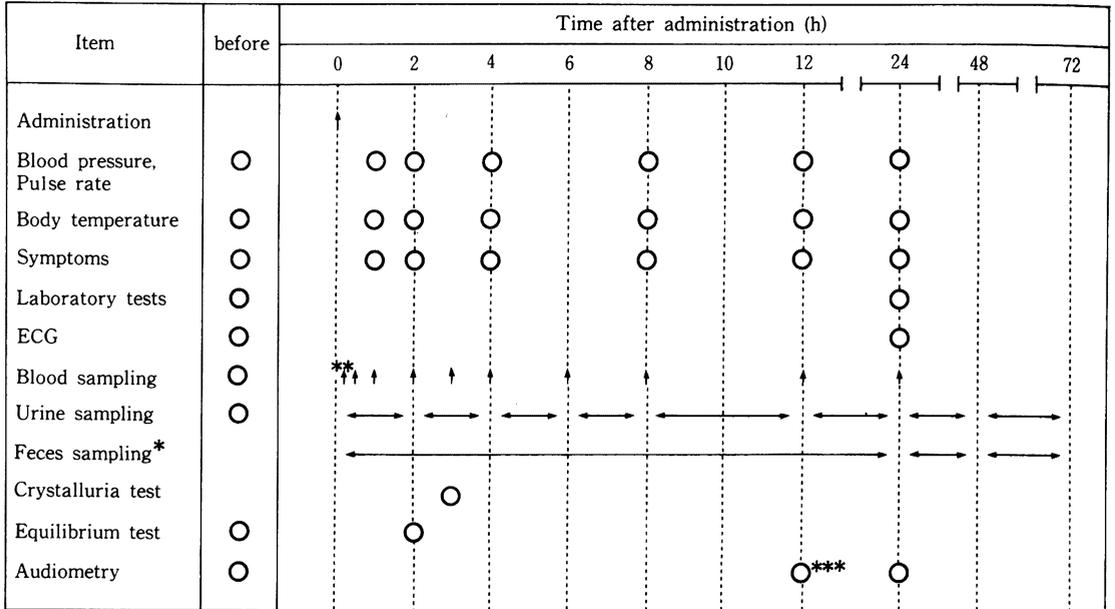
(2) HPLC 法

200mg 単回投与試験 (step 7 a) において投与後 24 時間まで採取した尿検体を用い, 各種動物で既に認められている代謝物の定量を HPLC 法¹⁰⁾にて行なった。操作方法的概略を Fig. 8 に示した。なお, NY-198 抱合体濃度は β -glucuronidase (*E. coli*, 300 単位, シグマ社) で酵素処理後, 未変化体と同様の方法で操作して求めた総 NY-198 濃度 (未変化体とグルクロン酸抱合体の和) から未変化体濃度を差し引いて算出した。

9. 血清蛋白結合率

200mg 単回投与試験 (step 7 a) で採取した血清検体を用い, 遠心限外ろ過法にて行なった。すなわち, 血清 1 ml を遠心型蛋白結合試験器 (MPS-1, Amicon) に入れ 37℃, 1000g で 20 分間遠心分離し, ろ液を採取した。このろ液について前項 6 の血清中 NY-198 濃度測定法に準じ, 遊離型 NY-198 濃度 (F) を測定した。先に求めた血清中 NY-198 濃度 (S) を用いて次式により血清蛋白結合率を算出した。

$$\text{血清蛋白結合率 (\%)} = \frac{[S] - [F]}{[S]} \times 100$$



*: samples were only taken from volunteers of step 7a

** : samples were only taken from series II groups

*** : tested on series I groups

Fig. 2. Schedule for examination (single administration)

II 試験成績

1. 安全性

(1) 臨床症状

自覚症状として、100mg単回投与群の1例が胃部不快感を、また、1日量900mg(分3)の7日間の連続投与群の1例が軟便を、他の1例が頭重感を訴えたが、いずれも軽度で一過性であり、その他の所見に異常はみられなかった。

(2) 血圧、脈拍数、体温、心電図

スケジュール表 (Fig. 2~4) に従って検査を実施した。その結果、脈拍数、血圧、体温、心電図については、単回投与および連続投与群ともに異常は認められなかった (Table 3~11)。

(3) 臨床検査

投与前後の血液一般検査、生化学検査および尿検査における成績を Table 12~15, Fig. 9 に示した。

単回投与および連続投与群において、血液検査および尿検査に本薬剤に起因すると思われる臨床検査値の異常は認められなかった。

(4) 平衡機能および聴力検査

単回投与および連続投与群ともに、平衡機能および聴力に異常は全く認められなかった。

(5) 結晶尿

単回投与および連続投与群ともに、投与後2~3時間に採取した尿検体で観察した結果、いずれの検体についても結晶尿は認められなかった。

2. 体内動態

(1) HPLC法とBioassay法の相関性

HPLC法とBioassay法の相関性について、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. 10 に示す。

血清中濃度においては、 Y (HPLC法) = $0.996 \times$ (薄層カップ法) + 0.042 、相関係数 0.981 、尿中濃度では、 Y (HPLC法) = $0.971 \times$ (カップ法) - 3.259 、相関係数 0.992 であり、血清、尿中濃度とも、ほぼ $1:1$ の相関が認められた。

従って、本文には、血清、尿および糞中濃度について、解析を含め HPLC法による成績のみを示すこととした。

(2) 血清中濃度

NY-198 50mg(step 2), 100mg(step 3), 200mg(step 4) および 400mg (step 5) 単回投与後の、NY-198血清中濃度推移を Table 16, Fig. 11 に示した。いずれの投与量においても、投与後速やかに上昇し、血清中濃度のピークは投与後0.5時間~3.0時間に認められた。50mg, 100mg, 200mg および 400mg 単回投与時の平均血清中濃度のピーク値 (C_{max}) は、それぞれ 0.35 , 0.92 , 1.09 および $2.36 \mu\text{g/ml}$ であった。また、血清中の消失半減期 ($T_{1/2}\beta$)

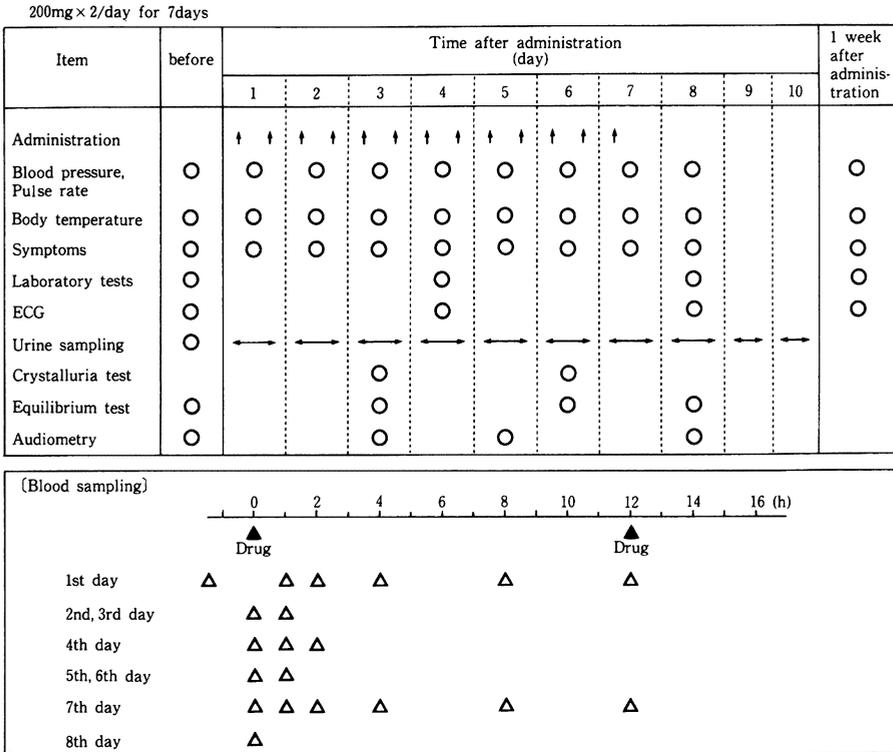


Fig. 3. Schedule for examination (multiple administration)

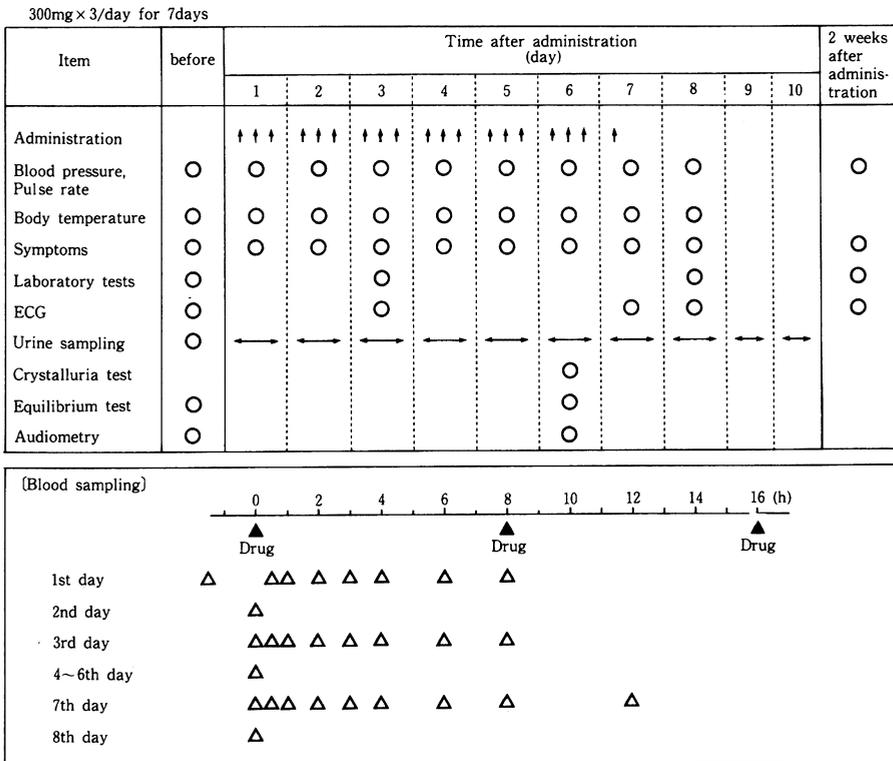


Fig. 4. Schedule for examination (multiple administration)

Table 2. Items of clinical laboratory test

Hematology	WBC, RBC, Hemoglobin Hematocrit, Platelet, Reticulocyte, WBC differentiation
Blood chemistry	Total protein, Albumin, Protein fraction, BUN, Creatinine, Uric acid, Na ⁺ , K ⁺ , Cl ⁻ , Ca ²⁺ , P, Total bilirubin, ALP, GOT, GPT, LDH, Total cholesterol, Triglyceride, γ-GTP, ZTT, TTT, A/G, Glucose, LAP
Immunology	CRP, Coombs, HBs
Urinalysis	pH, Color, Turbidity, Glucose, Protein, Ketone, Bilirubin, Urobilinogen, Blood, Sediment
Other	Creatinine clearance

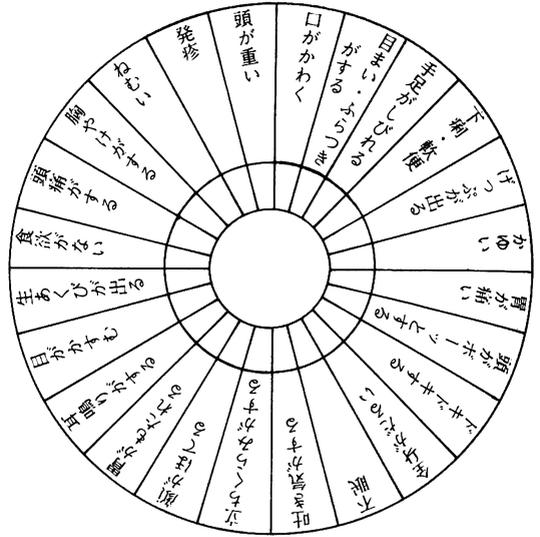
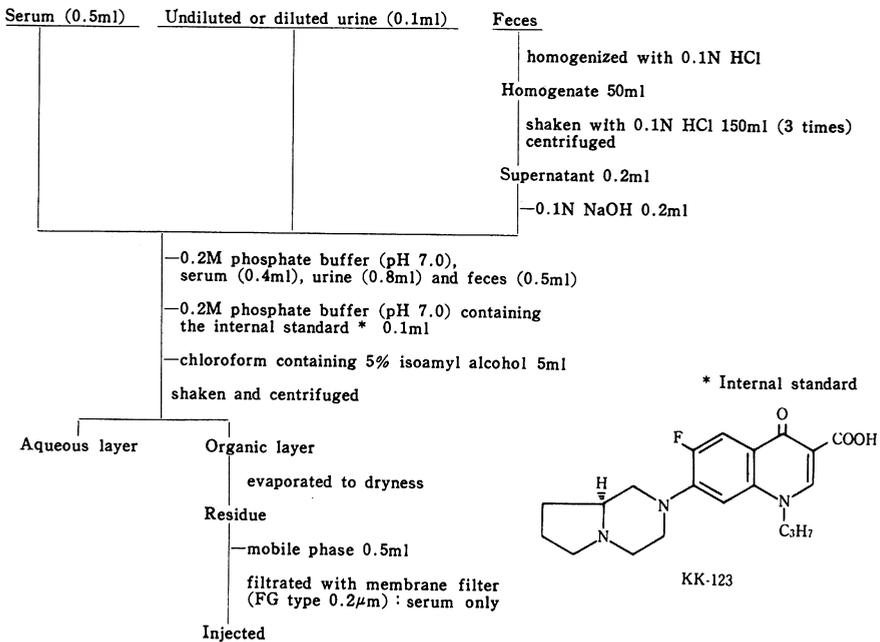


Fig. 5. Table for diagnosis by questioning



(HPLC operating conditions)

Apparatus : BIP-I Liquid chromatograph (Japan Spectroscopic Co., Ltd.)

Column : Nucleosil 10C₁₈(Nagel), 4mm×30cm

Mobile phase : acetonitrile - 0.05M citric acid soln. - 1M ammonium acetate soln. (22 : 77 : 1, v/v)

Flow rate : 1.5ml/min

Detection : FP-210 Spectrofluorometer (Japan Spectroscopic Co., Ltd.)

λ_{ex}=280nm λ_{em}=455nm

Fig. 6. Determination of concentrations of NY-198 by HPLC method

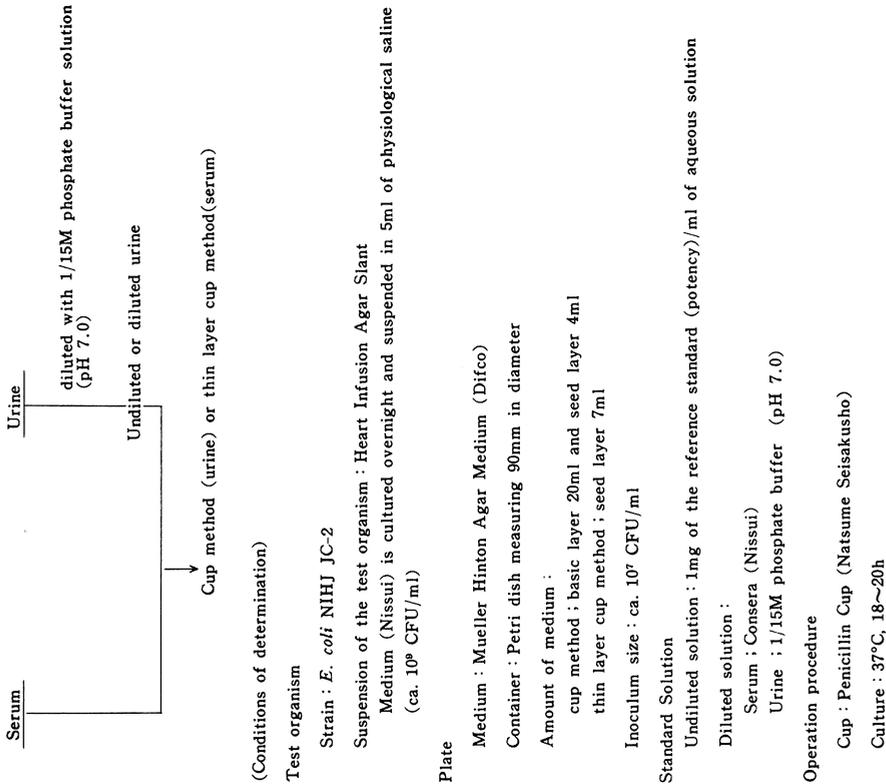
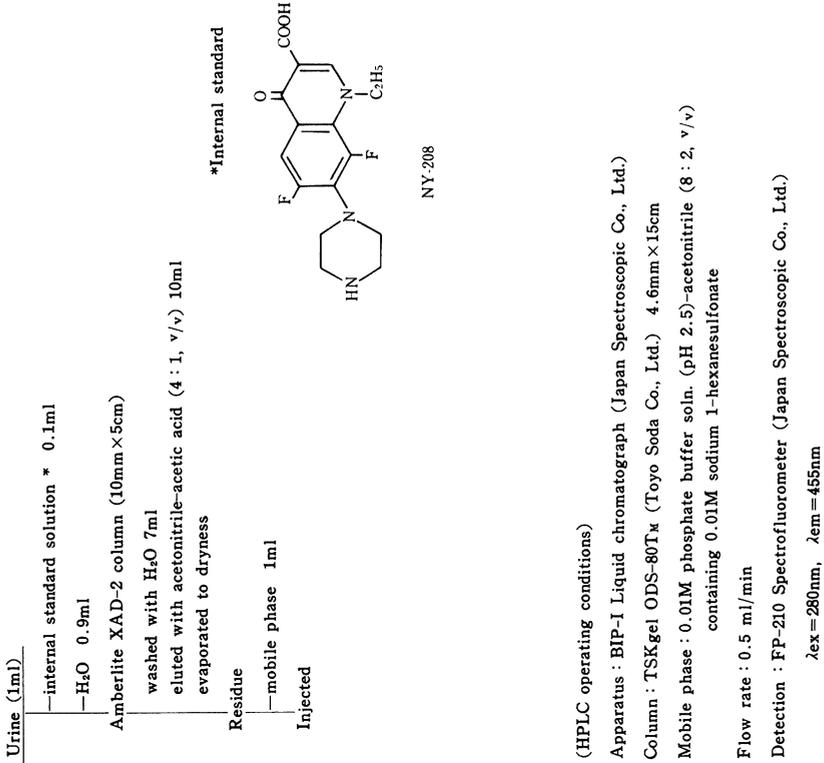
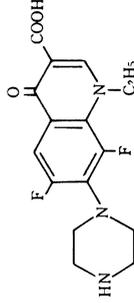


Fig. 7. Determination of concentrations of NY-198 by bioassay method



*Internal standard



NY-208

Fig. 8. Determination of concentrations of metabolites by HPLC method

Table 3. Blood pressure (single administration)

(mmHg)

Step	Dose (mg)	Volunteer No.	Before	Time after administration (h)					
				1	2	4	8	12	24
1	20	101	103/57	90/52	94/50	91/50	101/56	96/52	102/53
		102	108/66	112/66	106/61	107/64	106/66	113/66	104/58
2	50	201	107/53	104/56	98/50	99/53	104/52	110/56	105/58
		202	113/61	113/67	113/62	119/66	107/59	111/59	108/55
3	100	301	101/56	93/55	94/54	101/58	101/53	99/52	98/55
		302	107/65	109/65	107/65	114/69	111/64	112/64	110/69
4	200	401	109/58	104/59	101/54	104/55	111/57	108/58	103/56
		402	119/65	117/67	113/64	119/65	116/67	114/65	111/57
5	400	501	112/62	115/64	105/59	111/62	115/65	110/60	117/62
		502	123/67	115/63	118/65	115/61	121/62	119/60	119/63
6	100	601	111/63	113/63	110/61	104/55	104/58	108/58	103/56
		602	111/64	106/56	100/56	103/57	111/63	111/60	100/55
		603	117/71	112/65	113/62	114/64	111/65	122/66	102/56
		604	114/67	110/60	110/63	109/62	113/62	109/59	109/62
		605	108/56	98/53	106/56	104/56	104/53	102/54	92/49
		Mean	112/64	108/59	108/60	107/59	109/60	110/59	101/56
		± S. E.	1.5/2.5	2.7/2.2	2.2/1.5	2.1/1.8	1.9/2.1	3.3/1.9	2.7/2.1
7 a	200	701	129/73	123/73	120/71	128/73	114/64	110/66	109/63
		702	113/66	112/62	109/62	110/63	111/60	105/53	111/60
		703	109/62	89/45	90/43	85/41	101/52	99/53	88/45
		704	104/55	97/43	92/45	96/52	104/53	96/53	95/45
		705	117/64	109/59	110/59	109/61	101/57	109/58	112/59
		Mean	114/64	106/56	104/56	106/58	106/57	104/57	103/54
		± S. E.	4.2/2.9	5.9/5.6	5.7/5.3	7.2/5.4	2.7/2.2	2.7/2.5	4.8/3.9
7 b	200	701	116/69	104/60	111/64	101/60	101/58	104/58	102/59
		702	125/69	103/60	110/61	110/60	102/58	111/59	105/61
		703	103/56	80/39	88/41	86/42	100/49	103/56	98/49
		704	94/53	91/44	90/46	95/47	98/51	97/45	96/52
		705	102/57	102/48	98/49	100/51	101/54	111/57	107/55
		Mean	108/61	96/50	99/52	98/52	100/54	105/55	102/55
		± S. E.	5.5/3.4	4.6/4.2	4.8/4.4	3.9/3.6	0.7/1.8	2.7/2.5	2.1/2.2

は、いずれの投与群でも7~9時間であった。実測値の平均 C_{max} および血清中濃度対時間曲線下面積(AUC_{0-24})は、投与量との間に相関性が認められた (Fig. 12)。

次にNY-198を100mg (step 6), 200mg (step 7 a), 食後200mg (step 7 b) 単回投与後の血清中濃度推移を Table 17, Fig. 13に、またtwo compartment open modelにより解析して求めたpharmacokinetic parameterを Table 18に示した。

各投与量での血清中濃度は用量に依存して推移し、空腹時投与における、100mgおよび200mg投与での最高血清中濃度時間(T_{max})の平均は、それぞれ0.97および1.23時間であり、 C_{max} の平均はそれぞれ1.18および1.89 μ g/

mlであった。また、AUCの平均はそれぞれ6.93および13.97 μ g \cdot h/mlであった。食後投与においては、 T_{max} の平均は2.13時間であり、空腹時に比べ若干遅延したが、 C_{max} の平均は1.57 μ g/ml、AUCの平均は12.63 μ g \cdot h/mlであり、空腹時と変わらず、食事による影響はほとんど認められなかった。また、分布容積(Vd)は各投与量とも2.6L/kg以上であった。

NY-198 1日量400mg (分2) の7日間 (step 8) および1日量900mg (分3) の7日間 (step 9) 連続投与時におけるNY-198の血清中濃度推移を Table 19, 20, Fig. 14, 15に示した。

NY-198 1日量400mg連続投与時の血清中濃度は、初回投与後2時間で1.67 μ g/mlに達し、その後投与2~3

Table 4. Blood pressure (multiple administration)

200mg×2/day×7 days

(mmHg)

Volunteer No.		801	802	803	804	805	806	Mean ± S. E.
1st day	Before 1*	109/65 106/56	127/76 122/72	120/68 115/65	89/50 84/42	109/55 107/56	105/54 91/46	110/61 ± 5.3/4.1 104/56 ± 5.9/4.6
	0 1	105/55 123/65	119/75 137/77	99/58 103/57	83/44 96/51	108/56 120/64	100/53 110/62	102/57 ± 4.9/4.1 115/63 ± 6.1/3.6
3rd day	0 1	112/60 111/59	132/77 120/71	98/56 101/55	87/42 89/44	107/58 101/52	95/50 93/48	105/57 ± 6.5/4.8 103/55 ± 4.7/3.9
	0 1	105/56 110/59	122/72 118/68	97/55 100/57	84/41 81/40	107/55 113/60	88/45 100/49	101/54 ± 5.7/4.4 104/56 ± 5.4/4.0
5th day	0 1	105/57 102/55	123/75 124/67	97/55 94/51	88/50 91/45	109/56 103/52	106/59 94/51	105/59 ± 4.8/3.5 101/54 ± 4.9/3.0
	0 1	108/58 117/63	137/74 118/66	97/58 94/51	84/45 82/39	107/59 108/54	98/50 98/52	105/57 ± 7.3/4.0 103/54 ± 5.8/3.9
7th day	0 1	105/60 110/62	123/71 125/72	98/58 106/56	83/42 87/41	109/58 113/58	92/45 96/51	102/56 ± 5.7/4.3 106/57 ± 5.4/4.3
	24h after final administration		110/61	122/69	99/54	87/43	105/54	98/52
1 week after final administration		114/62	140/84	104/61	94/47	123/64	109/59	114/63 ± 6.5/4.9

* : time after administration (h)

Table 5. Blood pressure (multiple administration)

300mg×3/day×7 days

(mmHg)

Volunteer No.		901	902	903	904	905	906	Mean ± S. E.
1st day	Before 1*	111/63 109/62	98/54 103/55	93/47 95/50	110/58 102/57	100/55 109/55	99/56 106/54	102/56 ± 2.9/2.1 104/56 ± 2.2/1.6
	0 1	126/74 123/71	108/56 107/61	100/55 99/53	111/58 115/59	114/56 110/55	111/60 116/55	112/60 ± 3.5/2.9 112/59 ± 3.4/2.7
3rd day	0 1	112/66 114/65	105/54 92/50	88/48 92/49	106/58 109/57	108/54 103/51	115/58 103/52	106/56 ± 3.9/2.4 102/54 ± 3.6/2.5
	0 1	123/70 120/68	113/59 110/60	103/55 104/56	105/58 105/66	105/52 104/55	108/58 110/58	110/59 ± 3.1/2.5 109/61 ± 2.5/2.2
5th day	0 1	128/68 131/68	110/60 114/61	107/60 99/55	117/63 118/64	112/57 118/58	123/59 113/58	116/61 ± 3.3/1.6 116/61 ± 4.2/1.9
	0 1	118/66 113/65	107/58 117/61	103/54 101/54	110/59 115/58	107/54 112/56	102/53 112/59	108/57 ± 2.4/2.0 112/59 ± 2.3/1.6
7th day	0 1	120/65 121/68	98/54 108/63	98/56 97/47	112/60 106/56	104/54 105/57	106/59 124/64	106/58 ± 3.5/1.7 110/59 ± 4.2/3.0
	24h after final administration		114/65	110/63	100/54	115/61	105/58	119/66
2 weeks after final administration		100/58	104/50	90/40	110/60	106/54	100/60	102/54 ± 2.8/3.2

* : time after administration (h)

Table 6. Pulse rate (single administration)

(/min)

Step	Dose (mg)	Volunteer No.	Before	Time after administration (h)					
				1	2	4	8	12	24
1	20	101	67	52	55	50	55	72	62
		102	68	63	65	61	70	83	69
2	50	201	59	58	55	54	69	65	66
		202	66	58	55	55	68	71	69
3	100	301	62	51	52	50	57	65	62
		302	71	61	66	67	71	77	76
4	200	401	63	61	55	57	63	50	60
		402	71	61	57	58	79	71	69
5	400	501	71	77	76	73	83	76	78
		502	68	63	65	69	83	72	77
6	100	601	55	55	59	59	66	55	60
		602	57	59	58	64	73	65	60
		603	67	66	69	64	71	79	65
		604	55	59	62	60	73	81	63
		605	54	55	55	55	64	66	59
		Mean ± S. E.	58 2.4	59 2.0	61 2.4	60 1.7	69 1.9	69 4.8	61 1.1
7 a	200	701	59	63	64	62	62	62	62
		702	51	60	61	64	80	74	60
		703	48	57	59	63	85	82	60
		704	52	67	66	62	83	78	66
		705	49	58	57	55	70	75	57
		Mean ± S. E.	52 1.9	61 1.8	61 1.6	61 1.6	76 4.3	74 3.4	61 1.5
7 b	200	701	64	62	62	62	61	61	58
		702	49	57	56	59	87	76	61
		703	49	70	65	58	72	77	61
		704	57	68	67	77	85	73	67
		705	45	53	54	52	74	81	50
		Mean ± S. E.	53 3.4	62 3.2	61 2.5	62 4.2	76 4.7	74 3.4	59 2.8

日間でsteady stateになった。また、NY-198 1日量900mg連続投与時の血清中濃度は、初回投与後1時間で $2.37\mu\text{g/ml}$ に達した。連続投与により平均血清中濃度は次第に高くなり上積みが認められたが、3日目以降ほぼsteady stateになり初回投与時の約2倍に達した。初回および最終投与後の血清中の消失速度定数はそれぞれ 0.114h^{-1} と 0.083h^{-1} であり、ほぼ同様であった。

(3) 尿中排泄

シリーズI, step 2~5のNY-198 50mg, 100mg, 200mgおよび400mg単回投与時の尿中濃度および尿中排泄率をTable 21, 22, Fig.16に示した。

尿中濃度は、0~2時間または4~6時間にピークが認められ、その濃度は、ほぼ投与量に依存して増加した。また、未変化体の尿中排泄率は、投与後72時間までに

ずれも投与量の70~80%であった。

シリーズIIの単回投与群における尿中濃度および尿中排泄率をTable 23, 24, Fig.17に示した。100mg, 200mg単回投与での未変化体の尿中排泄率は投与後72時間までにそれぞれ80.9%, 80.6%および82.2%(食後投与)であり、それぞれの尿中濃度は、投与後6~8時間でも約 $50\mu\text{g/ml}$ 以上であった。また、連続投与時の未変化体の累積尿中排泄率は、NY-198 1日量400mg (分2) および900mg (分3) の7日間投与で、最終投与後72時間まででそれぞれ投与量の73.4%および73.6%であった (Table 25, Fig.18, 19)。

(4) 糞中排泄

NY-198 200mg単回投与 (step 7 a) における糞中排泄率をTable 26に示した。投与後72時間までに投与量の

Table 7. Pulse rate (multiple administration)

200mg×2/day×7 days

(/min)

Volunteer No.		801	802	803	804	805	806	Mean ± S. E.
1st day	Before	73	59	65	50	60	72	63 ± 3.6
	1*	77	69	80	55	63	68	69 ± 3.7
2nd day	0	73	70	73	56	62	62	66 ± 2.9
	1	72	64	61	53	62	65	63 ± 2.5
3rd day	0	77	67	67	59	67	64	67 ± 2.4
	1	78	67	67	55	67	67	67 ± 3.0
4th day	0	65	66	64	54	62	63	62 ± 1.8
	1	79	66	73	60	74	69	71 ± 2.8
5th day	0	67	60	67	55	70	66	64 ± 2.3
	1	76	65	69	63	70	70	69 ± 1.9
6th day	0	69	64	70	57	61	69	65 ± 2.1
	1	83	64	75	54	71	70	70 ± 4.0
7th day	0	73	66	72	56	68	64	67 ± 2.5
	1	84	68	74	59	72	69	71 ± 3.3
24h after final administration		74	64	64	55	64	65	64 ± 2.5
1 week after final administration		88	95	87	68	84	78	83 ± 3.8

*: time after administration (h)

Table 8. Pulse rate (multiple administration)

300mg×3/day×7 days

(/min)

Volunteer No.		901	902	903	904	905	906	Mean ± S. E.
1st day	Before	67	74	66	64	64	50	64 ± 3.2
	1*	64	62	66	62	63	52	62 ± 2.0
2nd day	0	81	89	85	76	66	71	78 ± 3.5
	1	71	75	93	82	72	64	76 ± 4.1
3rd day	0	68	82	86	78	70	68	75 ± 3.2
	1	64	66	76	68	64	71	68 ± 1.9
4th day	0	81	80	86	78	80	77	80 ± 1.3
	1	72	86	90	80	82	75	81 ± 2.7
5th day	0	77	85	90	92	81	77	84 ± 2.6
	1	71	85	92	88	79	66	80 ± 4.1
6th day	0	76	89	84	83	79	76	81 ± 2.1
	1	72	85	83	75	76	68	77 ± 2.6
7th day	0	64	86	85	71	80	69	76 ± 3.7
	1	62	69	81	71	72	72	71 ± 2.5
24h after final administration		69	92	85	75	86	81	81 ± 3.4
2 weeks after final administration		72	72	78	66	62	60	68 ± 2.8

*: time after administration (h)

Table 9. Body temperature (single administration)

(°C)

Step	Dose (mg)	Volunteer No.	Before	Time after administration (h)					
				1	2	4	8	12	24
1	20	101	36.4	35.5	36.0	35.9	35.8	36.4	36.0
		102	36.1	36.1	36.1	36.1	36.2	36.4	36.2
2	50	201	36.1	35.9	35.7	35.6	35.7	36.3	36.1
		202	36.3	36.1	35.9	35.8	36.5	36.7	36.3
3	100	301	36.2	35.7	35.8	35.8	36.3	36.4	35.9
		302	36.3	36.2	36.1	36.1	36.5	36.5	36.2
4	200	401	36.2	36.0	35.9	35.7	36.1	36.2	36.4
		402	36.3	36.2	36.0	36.0	36.6	36.4	36.1
5	400	501	37.0	36.5	36.7	37.0	37.3	36.6	36.6
		502	36.5	36.7	36.5	36.5	36.6	36.5	36.5
6	100	601	36.2	36.4	36.7	36.5	36.8	36.6	35.4
		602	36.2	36.0	36.3	36.2	37.5	36.8	36.0
		603	35.1	35.9	36.1	35.8	36.3	36.6	35.3
		604	35.6	35.6	36.0	35.8	36.2	36.8	35.1
		605	35.7	35.7	35.9	36.1	36.9	36.8	36.3
		Mean	35.8	35.9	36.2	36.1	36.7	36.7	35.6
		± S. E.	0.21	0.14	0.14	0.13	0.23	0.05	0.23
7 a	200	701	36.2	35.6	35.8	36.1	36.7	36.5	34.9
		702	36.2	36.5	36.8	36.9	36.9	37.2	36.1
		703	35.8	36.1	36.3	36.5	36.7	36.6	35.8
		704	35.7	36.0	36.2	36.2	36.9	36.5	35.8
		705	35.1	35.5	36.1	36.1	36.9	36.8	35.2
		Mean	35.8	35.9	36.2	36.4	36.8	36.7	35.6
		± S. E.	0.20	0.18	0.16	0.15	0.05	0.13	0.22
7 b	200	701	34.8	35.9	35.5	35.8	36.4	35.7	34.2
		702	35.4	36.0	36.3	36.4	37.0	37.3	35.7
		703	35.5	36.0	35.9	36.2	37.0	36.9	35.8
		704	35.4	35.8	36.3	36.7	36.2	36.4	35.8
		705	34.9	35.9	35.1	35.9	36.9	37.1	35.1
		Mean	35.2	35.9	35.8	36.0	36.7	36.7	35.3
		± S. E.	0.14	0.04	0.23	0.16	0.17	0.29	0.31

9.4%が未変化体として排泄された。

(5) 尿中代謝物

NY-198 200mg単回投与 (step 7 a) において投与後48時間までの、尿での TLC-bioautography の結果を Fig. 20に示した。NY-198の Rf 値以外に抗菌活性代謝物の spot は認められなかった。

一方、HPLC 法にて投与後24時間までの尿中代謝物の存在を確認したところ、動物で検出されている代謝

物^{10,11)}が全て検出された。検出された代謝物は主にグルクロン酸抱合体で投与量の4.5%であった。他の代謝物はいずれも極めて微量であり、投与量の0.1%もしくはそれ以下であった (Table 27, Fig. 21)。

(6) 血清蛋白結合率

NY-198 200mg単回投与時 (Step 7 a) における血清蛋白結合率を Table 28に示した。血清蛋白結合率は、約20%と低く、測定時間を通してほぼ一定であった。

Table 10. Body temperature (multiple administration)

200mg×2/day×7 days

(°C)

Volunteer No.		801	802	803	804	805	806	Mean ± S. E.
1st day	Before	36.6	35.8	36.4	35.6	35.6	36.2	36.0 ± 0.17
	1*	37.2	36.0	37.0	36.1	36.2	36.3	36.5 ± 0.21
2nd day	0	37.1	36.0	36.8	35.8	36.3	36.6	36.4 ± 0.20
	1	37.2	35.9	36.6	36.0	36.3	36.5	36.4 ± 0.19
3rd day	0	37.1	35.9	36.4	36.0	35.7	36.0	36.2 ± 0.21
	1	37.0	36.3	37.1	36.2	36.7	36.8	36.7 ± 0.15
4th day	0	36.7	35.8	36.4	36.3	35.9	36.2	36.2 ± 0.14
	1	37.2	35.9	36.6	36.3	36.3	36.4	36.5 ± 0.18
5th day	0	36.6	35.4	36.6	36.0	35.3	36.3	36.0 ± 0.23
	1	37.3	36.6	36.8	36.5	36.6	36.9	36.8 ± 0.12
6th day	0	36.8	35.5	36.3	36.2	35.0	35.8	35.9 ± 0.26
	1	37.2	36.1	37.0	36.2	36.7	36.7	36.7 ± 0.18
7th day	0	36.8	35.8	36.7	35.9	35.7	35.9	36.1 ± 0.20
	1	37.5	36.8	36.8	36.3	36.5	36.8	36.8 ± 0.17
24h after final administration		36.9	35.8	36.4	35.9	35.7	36.0	36.1 ± 0.19
1 week after final administration		37.1	36.4	37.0	36.0	35.9	36.4	36.5 ± 0.20

* : time after administration (h)

Table 11. Body temperature (multiple administration)

300mg×3/day×7 days

(°C)

Volunteer No.		901	902	903	904	905	906	Mean ± S. E.
1st day	Before	35.7	36.2	36.1	35.5	36.2	36.0	36.0 ± 0.12
	1*	35.6	36.0	36.0	36.1	36.2	36.4	36.1 ± 0.11
2nd day	0	35.6	36.0	36.1	35.9	36.4	36.4	36.1 ± 0.13
	1	35.8	36.2	36.5	36.1	36.7	36.6	36.3 ± 0.14
3rd day	0	36.1	36.1	36.0	35.9	36.3	36.4	36.1 ± 0.08
	1	36.1	36.0	36.0	35.7	36.2	36.3	36.1 ± 0.08
4th day	0	35.8	36.0	36.2	36.1	36.2	35.9	36.0 ± 0.07
	1	35.9	36.5	36.3	36.0	36.6	36.6	36.3 ± 0.12
5th day	0	35.8	36.1	36.1	35.6	36.1	36.4	36.0 ± 0.11
	1	35.9	36.5	36.3	36.1	36.4	36.5	36.3 ± 0.10
6th day	0	36.1	36.4	36.3	36.0	36.2	36.1	36.2 ± 0.06
	1	35.8	36.8	36.4	35.6	36.6	36.8	36.3 ± 0.21
7th day	0	35.7	36.5	36.4	36.0	36.4	36.3	36.2 ± 0.12
	1	35.6	36.2	36.2	36.1	36.4	36.4	36.2 ± 0.12
24h after final administration		35.4	36.3	36.1	36.1	36.6	36.2	36.1 ± 0.16

* : time after administration (h)

Table 12-1. Laboratory findings before and after a single oral administration of NY-198 (series I)

Item	Nomal range	Step 1 (20mg)				Step 2 (50mg)				Step 3 (100mg)						
		101B	101A	102B	102A	201B	201A	202B	202A	301B	301A	302B	302A			
Hematology	WBC (/μl)	3000~8500	5900	7000	5200	4300	7000	5800	5400	5400	6200	6100	5400	4600		
	RBC (10 ⁴ /μl)	380~530	502	478	517	516	504	504	501	493	504	473	540	518		
	Hemoglobin (g/dl)	12.4~17.2	16.5	15.8	15.5	15.5	16.1	16.2	15.7	15.7	16.5	15.5	16.1	15.5		
	Hematocrit (%)	38.0~54.0	47.3	45.6	44.5	44.4	46.5	46.4	45.7	44.8	47.3	44.5	45.9	44.3		
	Platelet (/cc)	11.0~34.0	22.5	21.7	20.9	22.2	25.6	23.4	23.1	22.5	22.8	21.5	20.9	23.2		
	Reticulocyte (/1000)	4~20	6	7	6	6	8	9	6	6	5	5	8	6		
	WBC differentiation (%)	Eosinophil	0~10	7	6	3	2	6	9	4	3	5	2	0	1	
		Basophil	0~5	0	1	1	2	2	2	2	1	1	0	1	1	
		Neutrophil	Stab.	0~19	7	6	4	6	7	8	6	6	6	6	8	9
			Seg.	28~68	55	59	40	49	39	42	40	41	59	68	51	41
		Lymphocyte	17~57	29	26	47	37	41	36	44	46	26	23	35	45	
Monocyte		0~10	2	2	5	4	5	3	4	3	3	1	5	3		
Blood chemistry	T. protein (g/dl)	6.0~8.0	6.9	6.9	7.7	7.5	7.6	7.8	7.3	7.2	7.0	6.8	7.6	7.5		
	Albumin (g/dl)	3.2~5.0	5.0	4.9	5.4	5.1	5.0	5.1	4.8	4.7	4.9	4.7	5.1	5.0		
	Protein fraction	Albumin (%)	56.7~71.5	71.8	71.5	70.6	67.4	65.4	65.8	65.3	65.5	69.3	69.5	66.7	66.4	
		α ₁ -globulin (%)	1.4~4.0	2.9	2.5	2.1	2.2	2.9	2.7	3.1	3.2	2.8	2.9	2.7	2.2	
		α ₂ -globulin (%)	4.9~10.5	7.1	7.5	6.0	6.9	7.5	7.6	8.6	8.8	5.5	7.8	6.9	7.6	
		β-globulin (%)	6.5~12.3	7.7	8.4	8.4	9.2	8.5	8.7	9.6	9.2	10.0	9.8	9.6	9.5	
	γ-globulin (%)	11.3~21.1	10.5	10.1	12.9	14.3	15.7	15.2	13.4	13.3	12.4	10.0	14.1	14.3		
	A/G	1.0~2.5	2.5	2.5	2.4	2.1	1.9	1.9	1.9	1.9	2.3	2.3	2.0	2.0		
	TTT (U unit)	0.1~4.0	0.7	0.5	0.7	0.5	1.9	1.4	0.5	0.5	0.6	0.7	0.7	0.7		
	ZTT (U unit)	2.3~12.0	6.8	5.6	8.6	7.1	10.9	10.0	5.9	5.8	6.1	5.6	8.2	7.4		
	GOT (Karmen unit)	5~40	20	19	26	26	17	17	18	20	19	16	26	23		
	GPT (Karmen unit)	4~35	18	18	17	16	19	18	13	13	18	15	17	15		
	ALP (U unit)	3.0~11.0	6.3	6.1	6.7	6.6	5.7	6.1	4.1	4.2	6.0	5.7	6.9	6.6		
	LDH (U unit)	170~450	289	195	345	266	244	210	260	247	206	173	253	246		
	γ-GTP (mU/ml unit)	0~50	15	14	25	24	43	42	29	29	16	14	25	25		
	LAP (U unit)	112~172	153	155	194	188	201	203	185	181	156	145	193	191		
	T. cholesterol (mg/dl)	120~230	153	146	153	151	229	216	163	161	155	141	159	150		
	Triglyceride (mg/dl)	40~170	92	94	129	108	192	170	76	79	120	79	153	100		
	T. bilirubin (mg/dl)	0.3~1.2	1.2	1.4	1.0	1.0	1.0	0.8	1.1	0.6	1.1	1.1	0.7	0.9		
	Glucose (mg/dl)	70~110	91	86	87	76	79	79	79	82	89	88	83	78		
	BUN (mg/dl)	8.0~20.0	14.9	17.1	13.4	14.5	10.6	14.0	11.5	13.3	12.7	15.4	11.7	14.2		
	Uric acid (mg/dl)	2.9~6.5	5.5	5.6	5.6	5.6	7.2	7.3	5.7	5.8	5.7	5.7	5.5	5.4		
	Creatinine (mg/dl)	0.6~1.3	1.2	1.2	0.8	0.9	1.0	1.0	1.0	1.0	1.1	1.2	0.9	0.9		
	Na ⁺ (mEq/l)	134~145	142	140	141	141	141	140	142	142	140	140	143	141		
	K ⁺ (mEq/l)	3.4~5.0	4.3	4.0	4.1	3.8	4.0	4.2	4.1	4.4	4.0	4.1	3.8	4.0		
	Cl (mEq/l)	98~110	107	105	106	106	106	106	106	106	105	106	109	106		
Ca ²⁺ (mEq/l)	4.0~5.0	4.1	4.1	4.0	4.1	4.3	4.3	4.2	4.3	4.2	4.2	4.2	4.2			
P (mg/dl)	2.7~4.6	3.1	3.0	3.1	3.1	3.5	3.8	3.4	3.4	3.4	3.3	3.1	3.3			
Immunology	CRP	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
	HBs	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
	Coombs	Direct	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
Indirect		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-				
Urinanalysis	Color		Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y			
	Turbidity		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
	pH	4.8~7.5	5.2	5.4	5.2	5.2	5.2	5.2	5.4	5.4	5.2	5.4	5.0	5.0		
	Protein		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
	Glucose		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
	Urobilinogen		±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±			
	Bilirubin		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
	Ketone		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
	Occult blood		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
	Sediment (/hpf)	RBC		0-1	1-2	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1		
WBC			1-2	1-2	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	1-2			
Epithelium			0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1			

B: before, A: 24h after administration, Y: yellow, LY: light yellow

Table 12-2. Laboratory findings before and after a single oral administration of NY-198 (series I)

Item	Normal range	Step 4 (200mg)				Step 5 (400mg)						
		401B	401A	402B	402A	501B	501A	502B	502A			
Hematology	WBC (/μl)	3000~8500	6100	6200	5500	5500	4400	4600	6100	6100		
	RBC (10 ⁴ /μl)	380~530	496	487	516	507	489	509	595	552		
	Hemoglobin (g/dl)	12.4~17.2	15.9	15.6	16.6	16.1	15.1	15.5	17.1	16.2		
	Hematocrit (%)	38.0~54.0	45.5	44.7	47.5	46.4	43.2	44.4	50.1	46.4		
	Platelet (/cc)	11.0~34.0	23.1	24.6	20.4	19.8	19.8	20.2	22.6	23.1		
	Reticulocyte (/1000)	4~20	7	8	7	7	5	6	8	5		
	WBC differentiation (%)	Eosinophil	0~10	8	9	1	1	6	1	4	1	
		Basophil	0~5	0	1	2	1	1	3	0	1	
		Neutrophil	Stab.	0~19	5	4	8	7	7	4	6	10
			Seg.	28~68	39	46	46	40	55	48	55	44
		Lymphocyte	17~57	45	38	40	48	24	40	33	40	
Monocyte		0~10	3	2	3	3	7	4	2	4		
Blood chemistry	T. protein (g/dl)	6.0~8.0	7.1	7.5	7.5	7.1	7.7	7.7	7.8	7.5		
	Albumin (g/dl)	3.2~5.0	4.7	5.1	5.1	4.7	5.4	5.3	5.2	4.9		
	Protein fraction	Albumin (%)	56.7~71.5	66.8	67.5	67.7	66.8	69.5	69.0	66.1	65.8	
		α ₁ -globulin (%)	1.4~4.0	2.8	2.6	3.8	3.4	1.9	2.4	2.8	2.7	
		α ₂ -globulin (%)	4.9~10.5	8.2	7.1	7.5	8.5	5.7	7.1	8.5	8.8	
		β-globulin (%)	6.5~12.3	8.6	8.5	9.1	8.8	13.5	11.5	10.2	9.2	
		γ-globulin (%)	11.3~21.1	13.6	14.3	11.9	12.5	9.4	10.0	12.4	13.5	
	A/G	1.0~2.5	2.0	2.1	2.1	2.0	2.3	2.2	1.9	1.9		
	TTT (U unit)	0.1~4.0	2.5	2.1	0.8	0.6	0.9	0.9	1.7	1.6		
	ZTT (U unit)	2.3~12.0	10.4	9.7	6.1	6.0	8.5	7.8	10.5	8.2		
	GOT (Karmen unit)	5~40	17	18	21	18	20	19	32	31		
	GPT (Karmen unit)	4~35	20	20	14	13	18	17	47	47		
	ALP (U unit)	3.0~11.0	6.2	6.4	4.5	4.2	5.8	6.0	9.1	8.6		
	LDH (U unit)	170~450	229	252	242	243	301	237	254	249		
	γ-GTP (mU/ml unit)	0~50	43	43	33	31	41	42	86	85		
	LAP (U unit)	112~172	202	203	188	181	160	168	234	230		
	T. cholesterol (mg/dl)	120~230	243	229	183	172	172	188	167	167		
	Triglyceride (mg/dl)	40~170	186	207	106	77	89	82	150	138		
	T. bilirubin (mg/dl)	0.3~1.2	0.7	0.6	1.6	1.3	0.9	0.7	0.7	0.7		
	Glucose (mg/dl)	70~110	81	80	82	81	82	92	87	101		
BUN (mg/dl)	8.0~20.0	10.5	10.6	10.6	11.7	10.8	10.1	16.7	10.3			
Uric acid (mg/dl)	2.9~6.5	7.1	7.1	5.6	5.7	4.6	5.0	7.8	7.5			
Creatinine (mg/dl)	0.6~1.3	1.0	1.1	1.0	1.0	1.1	1.1	1.2	1.2			
Na ⁺ (mEq/l)	134~145	140	140	140	140	139	139	140	141			
K ⁺ (mEq/l)	3.4~5.0	4.2	4.2	3.9	4.4	4.8	4.1	4.4	4.1			
Cl (mEq/l)	98~110	105	105	104	104	104	104	105	106			
Ca ²⁺ (mEq/l)	4.0~5.0	4.3	4.4	4.4	4.3	4.3	4.2	4.4	4.3			
P (mg/dl)	2.7~4.6	3.8	3.9	3.4	3.8	3.1	3.3	3.2	3.3			
Immunology	CRP	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	HBs	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	Coombs	Direct	-	-	-	-	-	-	-	-		
Indirect		-	-	-	-	-	-	-	-			
Urinalysis	Color		LY	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y		
	Turbidity		-	-	-	-	-	-	-	-		
	pH	4.8~7.5	5.6	5.6	5.2	5.4	5.4	5.2	5.2	5.0		
	Protein		-	-	-	-	-	-	-	-		
	Glucose		-	-	-	-	-	-	-	-		
	Urobilinogen		±	±	±	±	±	±	±	±		
	Bilirubin		-	-	-	-	-	-	-	-		
	Ketone		-	-	-	-	-	-	-	-		
	Occult blood		-	-	-	-	-	-	-	-		
	Sediment (/hpf)	RBC		0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	
WBC			1-2	0-1	0-1	0-1	0-1	1-2	0-1	0-1		
Epithelium			0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1		

B: before, A: 24h after administration, Y: yellow, LY: light yellow

Table 13-1. Laboratory findings before and after a single oral administration (series II)

Item	Nomal range	Step 6 (100mg)												
		601B	601A	602B	602A	603B	603A	604B	604A	605B	605A			
Hematology	WBC (/μl)	3000~8500	5400	5200	5200	5100	5800	5700	6700	6900	7400	6600		
	RBC (10 ⁶ /μl)	380~530	494	489	499	507	493	469	509	504	535	535		
	Hemoglobin (g/dl)	12.4~17.2	15.9	15.8	16.3	16.5	15.1	14.5	16.0	15.7	16.8	16.8		
	Hematocrit (%)	38.0~54.0	45.6	45.1	46.6	47.2	43.8	41.6	46.3	45.8	48.1	48.1		
	Platelet (/cc)	11.0~34 0	23.4	23.3	29.3	28.4	19.9	21.7	26.5	26.6	12.5	13.6		
	Reticulocyte (/1000)	4~20	7	7	7	7	6	5	8	7	5	5		
	WBC differentiation (%)	Eosinophil	0~10	5	2	0	2	2	3	3	4	3	3	
		Basophil	0~5	1	1	0	1	1	0	1	1	0	0	
		Neutrophil	Stab.	0~19	3	3	5	4	11	6	8	6	1	5
			Seg.	28~68	56	52	38	41	42	36	46	59	44	40
Lymphocyte		17~57	31	40	45	45	42	54	37	26	47	50		
Monocyte		0~10	4	2	12	7	2	1	5	4	5	2		
Blood chemistry	T. protein (g/dl)	6.0~8.0	7.1	6.9	7.1	7.0	7.4	7.1	7.3	7.0	6.6	6.6		
	Albumin (g/dl)	3.2~5.0	5.1	4.9	4.7	4.7	4.7	4.6	4.9	4.8	4.5	4.4		
	Protein fraction	Albumin (%)	56.7~71.5	71.1	70.5	66.4	67.2	63.8	64.4	67.1	67.9	67.7	66.5	
		α ₁ -globulin (%)	1.4~4.0	1.9	2.3	2.5	2.6	3.2	2.9	2.7	2.4	2.7	2.5	
		α ₂ -globulin (%)	4.9~10.5	7.6	8.0	8.4	6.2	8.7	8.4	8.8	6.8	7.6	7.8	
		β-globulin (%)	6.5~12.3	8.8	7.9	8.4	10.0	8.8	8.6	11.5	11.0	8.4	8.9	
	γ-globulin (%)	11.3~21.1	10.6	11.3	14.3	14.0	15.5	15.7	9.9	11.9	13.6	14.3		
	A/G	1.0~2.5	2.5	2.4	2.0	2.0	1.8	1.8	2.0	2.1	2.1	2.0		
	TTT (U unit)	0.1~4.0	0.7	0.9	0.6	0.8	0.7	1.1	0.8	1.0	0.5	0.7		
	ZTT (U unit)	2.3~12.0	6.1	7.2	7.2	8.6	9.8	11.2	6.4	8.2	6.5	8.4		
	GOT (Karmen unit)	5~40	20	24	14	12	18	16	19	20	16	17		
	GPT (Karmen unit)	4~35	19	23	10	9	8	8	12	11	10	10		
	ALP (U unit)	3.0~11.0	4.9	5.0	3.5	3.6	5.4	5.1	5.5	5.4	5.6	5.7		
	LDH (U unit)	170~450	236	248	231	194	178	172	240	220	175	175		
	γ-GTP (mU/ml unit)	0~50	22	21	10	10	12	10	25	25	18	17		
	LAP (U unit)	112~172	152	153	140	139	153	149	190	184	163	166		
	T. cholesterol (mg/dl)	120~230	168	169	173	173	150	142	176	170	152	151		
	Triglyceride (mg/dl)	40~170	64	66	56	70	107	149	75	74	47	54		
	T. bilirubin (mg/dl)	0.3~1.2	0.6	0.8	1.0	0.9	0.4	0.4	0.6	0.8	1.2	1.3		
	Glucose (mg/dl)	70~110	90	86	91	90	88	93	100	99	87	87		
BUN (mg/dl)	8.0~20.5	13.4	15.0	10.4	11.2	10.4	10.7	12.2	11.9	11.6	11.0			
Uric acid (mg/dl)	2.9~6.5	5.7	5.9	2.4	2.3	6.0	5.7	5.2	5.5	6.2	5.9			
Creatinine (mg/dl)	0.6~1.3	1.1	1.2	1.1	1.0	1.0	1.0	1.1	1.1	0.9	1.0			
Na ⁺ (mEq/l)	134~145	140	141	143	141	141	141	139	141	141	140			
K ⁺ (mEq/l)	3.4~5.0	3.9	3.8	3.9	4.0	4.4	4.1	4.2	4.1	4.2	4.1			
Cl ⁻ (mEq/l)	98~110	104	105	106	106	105	106	104	105	106	105			
Ca ²⁺ (mEq/l)	4.0~5.0	4.2	4.1	4.3	4.2	4.4	4.3	4.4	4.4	4.3	4.3			
P (mg/dl)	2.7~4.6	3.6	3.5	3.4	3.1	4.3	3.6	3.8	3.6	3.6	3.5			
Immunology	CRP	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	HBs	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-		
	Coombs	Direct	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Indirect		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
Urinalysis	Color		Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	LY		
	Turbidity		-	-	-	+	-	-	-	-	-	-		
	pH	4.8~7.5	5.6	5.4	5.4	5.2	5.4	5.2	5.4	5.0	5.8	6.0		
	Protein	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	Glucose	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	Urobilinogen	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±		
	Bilirubin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	Ketone	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	Occult blood	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	Sediment (/hpf)	RBC		0-1	0-1	0-1	0-1	1-2	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	
WBC			0-1	0-1	0-1	1-2	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	1-3		
Epithelium			0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1		

B: before, A: 24h after administration, Y: yellow, LY: light yellow

Table 13-2. Laboratory findings before and after a single oral administration (series II)

Item		Nomal range	Step 7a (200mg)											
			701B	701A	702B	702A	703B	703A	704B	704A	705B	705A		
Hematology	WBC (/μl)	3000~8500	5500	5700	5700	5100	7800	6700	6900	5300	6900	8100		
	RBC (10 ⁴ /μl)	380~530	509	494	542	541	519	493	506	464	511	509		
	Hemoglobin (g/dl)	12.4~17.2	15.6	15.0	16.4	16.3	15.7	14.8	16.4	15.2	15.8	15.8		
	Hematocrit (%)	38.0~54.0	44.6	43.0	47.0	46.7	46.3	44.2	47.3	43.4	45.1	45.1		
	Platelet (/cc)	11.0~34.0	29.7	28.3	17.4	18.2	17.3	16.7	19.7	16.9	17.5	17.1		
	Reticulocyte (/1000)	4~20	6	7	7	5	7	6	6	5	5	5		
	WBC differentiation (%)	Eosinophil	0~10	1	2	1	0	1	3	2	5	1	3	
		Basophil	0~5	1	4	0	0	0	1	2	3	1	0	
		Neutrophil	Stab.	0~19	2	2	1	1	4	5	3	2	8	12
			Seg.	28~68	30	40	53	47	37	32	45	39	54	47
Lymphocyte		17~57	63	46	41	45	55	58	44	44	33	35		
Monocyte		0~10	3	6	4	7	3	1	4	7	3	3		
Blood chemistry	T. protein (g/dl)	6.0~8.0	7.5	7.0	6.9	6.7	7.0	6.6	7.6	7.0	7.5	7.3		
	Albumin (g/dl)	3.2~5.0	5.0	4.6	4.8	4.6	4.9	4.6	5.0	4.6	4.7	4.5		
	Protein fraction	Albumin (%)	56.7~71.5	67.0	65.0	70.1	68.9	70.1	69.1	65.5	65.7	63.1	61.8	
		α ₁ -globulin (%)	1.4~4.0	2.0	2.5	2.6	2.7	1.6	2.3	2.6	2.5	2.4	2.9	
		α ₂ -globulin (%)	4.9~10.5	7.1	8.8	6.4	6.6	8.2	8.2	8.8	9.4	9.5	8.1	
		β-globulin (%)	6.5~12.3	8.3	8.4	7.6	8.3	9.3	9.0	8.5	8.3	8.7	11.4	
		γ-globulin (%)	11.3~21.1	15.6	15.3	13.3	13.5	10.8	11.4	14.6	14.1	16.3	15.8	
	A/G	1.0~2.5	2.0	1.9	2.3	2.2	2.3	2.2	1.9	1.9	1.7	1.6		
	TTT (U unit)	0.1~4.0	3.7	3.2	0.8	0.7	2.3	2.3	1.3	1.1	1.1	1.0		
	ZTT (U unit)	2.3~12.0	11.4	11.5	7.7	7.9	8.3	9.3	9.1	8.2	10.3	10.2		
	GOT (Karmen unit)	5~40	22	21	14	17	22	23	19	18	17	18		
	GPT (Karmen unit)	4~35	21	21	12	12	29	29	8	8	12	10		
	ALP (U unit)	3.0~11.0	5.8	5.5	5.1	5.1	6.7	6.5	4.9	4.6	5.8	5.6		
	LDH (U unit)	170~450	258	246	176	178	193	184	288	248	194	186		
	γ-GTP (mU/ml unit)	0~50	14	13	18	18	18	18	16	14	10	9		
	LAP (U unit)	112~172	161	152	156	153	174	167	164	155	152	150		
	T. cholesterol (mg/dl)	120~230	193	185	153	144	198	180	212	188	174	166		
	Triglyceride (mg/dl)	40~170	206	159	46	60	114	133	54	62	73	83		
	T. bilirubin (mg/dl)	0.3~1.2	1.2	1.4	0.8	0.6	0.6	0.5	0.6	0.7	1.0	0.7		
	Glucose (mg/dl)	70~110	93	90	86	87	83	81	88	86	92	92		
	BUN (mg/dl)	8.0~20.0	12.3	14.8	10.7	12.8	15.9	19.3	11.6	11.5	12.3	14.9		
	Uric acid (mg/dl)	2.9~6.5	6.2	6.2	5.3	5.3	3.4	3.3	6.1	5.9	5.6	5.5		
Creatinine (mg/dl)	0.6~1.3	1.1	1.0	0.9	0.9	0.8	0.8	1.0	0.9	1.0	1.0			
Na ⁺ (mEq/l)	134~145	142	140	141	141	141	140	141	140	140	139			
K ⁺ (mEq/l)	3.4~5.0	4.2	3.8	4.1	4.2	4.2	4.2	4.6	4.6	4.1	4.1			
Cl ⁻ (mEq/l)	98~110	106	104	105	105	107	107	105	104	105	104			
Ca ²⁺ (mEq/l)	4.0~5.0	4.1	4.0	4.3	4.2	4.3	4.1	4.4	4.3	4.2	4.1			
P (mg/dl)	2.7~4.6	3.2	3.4	3.3	3.1	4.1	3.8	4.3	4.2	3.8	3.7			
Immunology	CRP	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	HBs	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	Coombs	Direct	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Indirect		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
Urinalysis	Color	-	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y		
	Turbidity	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	pH	4.8~7.5	5.4	5.2	5.4	6.2	5.6	5.4	5.8	5.2	5.6	5.6		
	Protein	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	Glucose	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	Urobilinogen	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±		
	Bilirubin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	Ketone	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	Occult blood	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	Sediment (/hpf)	RBC	-	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	
WBC		-	1-2	1-2	0-1	0-1	1-3	1-3	0-1	0-1	0-1	1-2		
Epithelium		-	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1		

B: before, A: 24h after administration, Y: yellow, LY: light yellow

Table 13-3. Laboratory findings before and after a single oral administration (series II)

Item	Normal range	Step 7b (200mg)												
		701B	701A	702B	702A	703B	703A	704B	704A	705B	705A			
Hematology	WBC (/μl)	3000~8500	5900	5700	5800	4800	6600	6600	5000	4700	5700	5600		
	RBC (10 ⁴ /μl)	380~530	505	489	538	552	524	487	471	460	502	503		
	Hemoglobin (g/dl)	12.4~17.2	15.4	14.8	16.2	16.5	15.0	14.7	14.5	14.9	15.4	15.3		
	Hematocrit (%)	38.0~54.0	44.1	42.5	46.3	47.2	46.6	43.6	44.2	42.8	44.1	44.3		
	Platelet (/cc)	11.0~34.0	27.4	27.7	18.3	21.4	18.2	17.8	20.9	21.9	18.1	20.5		
	Reticulocyte (/1000)	4~20	12	10	10	7	5	6	5	5	6	5		
	WBC differentiation (%)	Eosinophil	0~10	2	5	1	2	2	3	3	3	5	3	
		Basophil	0~5	0	2	0	1	1	1	1	2	0	2	
		Neutrophil	Stab.	0~19	2	3	3	6	3	6	3	1	10	10
			Seg.	28~68	50	30	57	46	29	35	32	35	34	42
Lymphocyte		17~57	45	54	37	38	61	50	57	53	49	41		
Monocyte		0~10	1	6	2	7	4	5	4	6	2	2		
Blood chemistry	T. protein (g/dl)	6.0~8.0	7.7	7.2	6.9	7.0	6.9	6.5	7.2	7.0	7.2	7.3		
	Albumin (g/dl)	3.2~5.0	5.1	4.8	4.9	4.9	4.8	4.6	4.9	4.7	4.5	4.7		
	Protein fraction	Albumin (%)	56.7~71.5	66.0	66.6	70.3	69.4	70.0	71.0	67.7	66.7	62.6	64.1	
		α ₁ -globulin (%)	1.4~4.0	2.0	2.3	2.4	2.5	2.0	2.2	2.2	2.3	2.7	2.7	
		α ₂ -globulin (%)	4.9~10.5	5.4	5.3	6.7	4.1	6.2	6.2	8.0	6.4	7.0	7.0	
		β-globulin (%)	6.5~12.3	10.8	10.6	8.0	10.8	10.2	9.6	8.8	11.0	11.7	11.1	
		γ-globulin (%)	11.3~21.1	15.8	15.2	12.6	13.2	11.6	11.0	13.3	13.6	16.0	15.1	
	A/G	1.0~2.5	1.9	2.0	2.4	2.3	2.3	2.4	2.1	2.0	1.7	1.8		
	TTT (U unit)	0.1~4.0	2.6	2.6	0.5	0.6	1.7	2.1	0.9	0.9	0.6	0.7		
	ZTT (U unit)	2.3~12.0	8.6	10.5	5.6	7.2	6.0	6.9	6.2	7.1	6.8	8.2		
	GOT (Karmen unit)	5~40	22	20	15	16	30	30	18	18	18	18		
	GPT (Karmen unit)	4~35	28	28	14	14	45	44	9	8	9	10		
	ALP (U unit)	3.0~11.0	5.8	5.4	5.3	5.0	6.9	6.8	4.5	4.3	5.7	5.8		
	LDH (U unit)	170~450	275	240	189	188	186	175	271	257	197	204		
	γ-GTP (mU/ml unit)	0~50	16	14	18	18	19	17	15	13	9	10		
	LAP (U unit)	112~172	159	151	153	155	169	161	152	146	146	145		
	T. cholesterol (mg/dl)	120~230	219	210	148	154	181	178	198	195	170	176		
	Triglyceride (mg/dl)	40~170	149	137	47	45	155	157	59	52	78	72		
	T. bilirubin (mg/dl)	0.3~1.2	1.6	1.5	0.7	0.7	0.6	0.4	0.7	0.8	1.1	0.8		
	Glucose (mg/dl)	70~110	91	92	79	79	80	84	89	84	85	86		
	BUN (mg/dl)	8.0~20.0	12.8	13.5	13.2	13.4	15.1	13.6	9.6	8.6	11.3	10.5		
	Uric acid (mg/dl)	2.9~6.5	6.3	6.1	5.9	5.9	3.4	3.0	6.1	5.8	5.6	5.3		
	Creatinine (mg/dl)	0.6~1.3	1.1	1.0	1.0	1.0	0.8	0.8	0.8	0.9	1.0	1.0		
Na ⁺ (mEq/l)	134~145	141	140	140	140	140	139	140	140	140	139			
K ⁺ (mEq/l)	3.4~5.0	4.7	3.9	4.0	4.1	4.1	4.2	4.3	4.3	3.9	4.0			
Cl ⁻ (mEq/l)	98~110	106	105	105	105	106	106	105	105	105	105			
Ca ²⁺ (mEq/l)	4.0~5.0	4.0	4.0	4.2	4.4	4.3	4.2	4.2	4.2	4.2	4.2			
P (mg/dl)	2.7~4.6	3.7	3.9	3.2	3.2	4.1	4.0	3.9	4.1	3.7	3.7			
Immunology	CRP	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	HBs	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	Coombs	Direct	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Indirect		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
Urinalysis	Color	-	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y		
	Turbidity	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	pH	4.8~7.5	5.4	5.2	6.2	5.4	5.4	5.4	5.4	5.2	6.6	5.4		
	Protein	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	Glucose	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	Urobilinogen	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±		
	Bilirubin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	Ketone	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	Occult blood	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	Sediment (/hpf)	RBC	-	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	
WBC		-	1-2	1-2	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1		
Epithelium		-	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1		

B: before, A: 24h after administration, Y: yellow, LY: light yellow

Table 14-1. Laboratory findings before and after multiple oral administration of NY-198

I t e m		Nomal range	Step 8 (200mg × 2/day × 7 days)													
			801 B	801 D	801 A	801*	802 B	802 D	802 A	802*	803 A	803 D	803 A	803*		
Hematology	WBC (/μl)	3000~8500	8100	5700	6800	5800	6000	6700	7000	6500	5300	5300	5900	5700		
	RBC (10 ⁹ /dl)	380~530	474	471	462	457	501	491	471	480	585	572	550	572		
	Hemoglobin (g/dl)	12.4~17.2	14.5	14.4	14.1	14.1	16.1	15.7	15.0	15.2	16.8	16.3	15.6	16.3		
	Hematocrit (%)	38.0~54.0	41.5	41.1	40.5	40.3	46.1	44.8	42.8	43.9	48.2	46.4	44.7	46.6		
	Platelet (/cc)	11.0~34.0	20.7	20.8	21.9	22.0	22.1	23.2	23.0	24.3	18.3	18.5	17.8	19.5		
	Reticulocyte (/1000)	4~20	5	6	5	6	8	10	10	9	7	7	7	8		
	WBC differentiation (%)	Eosinophil	0~10	1	2	0	1	6	2	5	4	0	0	0	2	
		Basophil	0~5	0	2	1	3	0	1	1	2	1	0	0	0	
		Neutrophil	Stab.	0~19	4	1	5	3	4	2	2	5	2	4	2	1
			Seg.	28~68	49	46	60	50	53	47	52	54	35	39	53	41
		Lymphocyte	17~57	43	40	31	39	34	44	35	32	59	54	39	54	
		Monocyte	0~10	3	9	3	4	3	4	5	3	3	3	6	2	
		T. protein (g/dl)	6.0~8.0	7.4	7.3	7.3	7.0	7.8	7.7	7.2	7.3	7.3	6.8	6.6	6.9	
Albumin (g/dl)	3.2~5.0	4.9	4.9	4.9	4.6	5.0	5.0	4.6	4.6	5.0	4.8	4.7	4.9			
Protein fraction	Albumin (%)	56.7~71.5	66.3	66.4	66.5	65.2	64.5	65.5	64.4	62.3	68.6	70.7	70.5	70.7		
	α ₁ -globulin (%)	1.4~4.0	2.6	2.2	2.5	2.8	2.7	2.4	2.1	3.3	2.6	2.7	2.0	2.5		
	α ₂ -globulin (%)	4.9~10.5	6.7	6.5	6.1	5.8	9.2	5.0	6.2	6.8	6.7	8.4	5.2	4.4		
	β-globulin (%)	6.5~12.3	15.3	15.9	13.7	16.7	8.5	11.9	11.8	12.4	11.3	10.0	12.3	12.3		
	γ-globulin (%)	11.3~21.1	9.1	9.0	11.2	9.5	15.1	15.2	15.8	15.2	10.8	8.2	10.0	10.1		
A/G	1.0~2.5	2.0	2.0	2.0	1.9	1.8	1.9	1.8	1.7	2.2	2.4	2.5	2.5			
TTT (U unit)	0.1~4.0	0.8	0.7	0.9	1.5	3.0	3.1	2.2	2.1	0.5	0.6	0.5	0.7			
ZTT (U unit)	2.3~12.0	6.2	5.6	5.5	6.0	12.6	10.4	8.8	7.9	4.6	4.4	4.7	4.6			
GOT (Karmen unit)	5~40	18	17	17	17	34	30	26	24	20	19	17	18			
GPT (Karmen unit)	4~35	16	15	16	17	36	35	33	28	22	20	18	21			
ALP (U unit)	3.0~11.0	6.2	5.9	6.0	5.6	5.8	5.9	5.7	5.7	6.1	5.6	5.4	5.4			
LDH (U unit)	170~450	228	224	228	230	278	232	212	234	249	231	228	231			
γ-GTP (mU/ml unit)	0~50	43	43	41	37	77	73	58	48	25	23	20	20			
LAP (U unit)	112~172	169	168	165	155	239	242	224	213	166	158	159	160			
T. cholesterol (mg/dl)	120~230	177	158	161	164	242	220	188	203	243	223	207	209			
Triglyceride (mg/dl)	40~170	56	70	83	107	94	141	97	57	89	116	95	88			
T. bilirubin (mg/dl)	0.3~1.2	0.8	0.9	1.0	0.8	1.1	1.3	1.2	1.2	0.7	1.1	1.0	1.0			
Glucose (mg/dl)	70~110	86	78	79	84	96	87	92	90	95	89	87	89			
BUN (mg/dl)	8.0~20.0	11.0	10.0	10.8	11.1	18.3	16.5	17.5	14.1	20.4	15.3	16.7	13.7			
Uric acid (mg/dl)	2.9~6.5	4.9	5.2	5.0	5.0	7.3	6.7	6.4	6.4	6.0	5.6	5.3	5.5			
Creatinine (mg/dl)	0.6~1.3	1.1	1.0	1.0	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	1.2	1.1	1.1	1.1			
Na ⁺ (mEq/l)	134~145	143	140	140	139	141	138	138	139	143	141	142	141			
K ⁺ (mEq/l)	3.4~5.0	4.0	3.6	3.9	4.0	4.1	3.8	4.1	4.3	4.6	4.2	4.0	3.5			
Cl (mEq/l)	98~110	107	106	105	104	106	104	105	105	108	105	107	106			
Ca ²⁺ (mEq/l)	4.0~5.0	4.3	4.2	4.1	4.2	4.4	4.5	4.4	4.3	4.3	4.4	4.4	4.4			
P (mg/dl)	2.7~4.6	3.5	3.3	3.5	3.6	3.4	3.5	3.3	3.1	3.7	3.6	3.6	3.8			
Immunology	CRP	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
	HBs	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
Coombs	Direct	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
	Indirect	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
Urinalysis	Color		Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y			
	Turbidity		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
	pH	4.8~7.5	5.8	5.4	5.2	5.2	5.6	5.4	5.4	5.4	6.0	5.4	5.6	5.6		
	Protein	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
	Glucose	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
	Urobilinogen	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±			
	Bilirubin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
	Ketone	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
	Occult blood	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
	Sediment (/hpf)	RBC		0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	1-2	0-1	1-2	0-1	0-1	0-1	1-2	
WBC			0-1	0-1	1-2	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	1-2	0-1	0-1		
Epithelium			0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1		
Creatinine clearance (ml/min)	70~130				127					108			128			

B: before, D: 4th day of administration, A: 24h after final administration, *: 1 week after final administration, Y: yellow

Table 14-2. Laboratory findings before and after multiple oral administration of NY-198

Item	Nomal range	Step 8 (200mg × 2/day × 7 days)														
		804B	804D	804A	804*	805B	805D	805A	805*	806B	806D	806A	806*			
Hematology	WBC (/μl)	3000-8500	8800	6300	7300	7100	6000	8500	7900	7200	7300	5000	5600	5500		
	RBC (10 ⁶ /μl)	380-530	535	456	453	423	468	516	506	514	485	478	477	466		
	Hemoglobin (g/dl)	12.4-17.2	16.8	14.7	14.5	13.7	15.2	16.0	15.7	15.8	16.3	15.9	15.7	15.4		
	Hematocrit (%)	38.0-54.0	48.0	42.0	41.6	39.2	43.4	45.7	44.7	46.2	46.6	45.3	44.9	44.0		
	Platelet (/cc)	11.0-34.0	21.3	26.6	25.7	23.8	25.0	20.9	22.0	23.5	19.1	19.5	24.2	22.6		
	Reticulocyte (/1000)	4-20	5	7	6	8	7	7	8	10	6	6	8	6		
	WBC differentiation (%)	Eosinophil	0-10	6	4	3	4	5	3	4	8	6	3	3	2	
		Basophil	0-5	2	0	0	1	3	2	2	1	3	0	4	2	
		Neutrophil	Stab.	0-19	1	1	0	2	1	5	2	1	15	8	7	6
			Seg.	28-68	37	35	38	36	36	36	35	35	46	39	44	38
Lymphocyte		17-57	49	55	54	53	51	48	55	53	23	44	39	49		
Monocyte		0-10	5	6	5	4	4	6	2	2	7	6	3	3		
Blood chemistry	T. protein (g/dl)	6.0-8.0	7.5	7.2	7.1	6.9	7.0	6.6	6.5	6.3	7.0	6.9	6.9	6.8		
	Albumin (g/dl)	3.2-5.0	5.0	4.9	4.8	4.7	4.8	4.5	4.7	4.4	4.9	4.5	4.7	4.8		
	Protein fraction	Albumin (%)	56.7-71.5	66.1	67.4	67.6	68.0	68.5	67.6	71.6	70.0	70.1	65.1	68.7	70.5	
		α ₁ -globulin (%)	1.4-4.0	3.3	2.3	2.5	2.4	2.4	2.7	1.4	2.7	3.0	3.4	3.1	2.4	
		α ₂ -globulin (%)	4.9-10.5	9.0	8.1	6.0	6.2	9.6	6.5	6.6	6.4	8.6	10.2	7.0	8.9	
		β-globulin (%)	6.5-12.3	8.1	9.1	11.0	10.6	10.6	12.7	11.8	13.1	9.2	10.9	11.1	9.1	
	γ-globulin (%)	11.3-21.1	13.5	13.1	12.9	12.8	8.9	10.5	8.6	7.8	9.1	10.4	10.1	9.1		
	A/G	1.0-2.5	2.0	2.1	2.1	2.1	2.2	2.1	2.6	2.3	2.3	1.9	2.1	2.4		
	TTT (U unit)	0.1-4.0	0.9	0.7	0.6	0.7	0.7	0.4	0.4	0.5	0.5	0.4	0.5	0.5		
	ZTT (U unit)	2.3-12.0	7.2	6.1	6.0	5.2	4.8	4.2	4.0	4.0	4.0	3.7	3.8	4.1		
	GOT (Karmen unit)	5-40	19	20	21	16	28	26	20	21	14	15	16	13		
	GPT (Karmen unit)	4-35	14	14	13	10	36	28	24	22	9	8	10	10		
	ALP (U unit)	3.0-11.0	5.8	5.7	6.0	5.2	5.0	4.7	4.6	4.3	4.1	4.0	4.2	3.8		
	LDH (U unit)	170-450	231	207	208	205	288	254	248	258	210	196	195	202		
	γ-GTP (mU/ml unit)	0-50	22	21	30	21	33	28	27	24	9	8	8	9		
	LAP (U unit)	112-172	161	154	168	152	202	183	182	170	138	132	131	131		
	T. cholesterol (mg/dl)	120-230	190	165	152	136	226	202	196	186	190	174	174	186		
	Triglyceride (mg/dl)	40-170	104	96	83	77	105	128	126	119	71	75	96	57		
	T. bilirubin (mg/dl)	0.3-1.2	0.7	1.2	1.0	0.9	0.7	0.8	0.9	0.6	0.6	0.6	0.6	0.8		
	Glucose (mg/dl)	70-110	97	93	95	94	93	89	92	82	85	91	90	87		
	BUN (mg/dl)	8.0-20.0	11.9	12.3	12.7	10.7	14.6	10.4	12.5	11.4	11.7	15.3	15.3	11.9		
	Uric acid (mg/dl)	2.9-6.5	4.1	4.2	4.0	3.4	5.1	4.6	4.9	5.0	4.5	4.7	5.0	4.6		
Creatinine (mg/dl)	0.6-1.3	0.9	0.9	0.9	0.8	1.1	0.9	1.0	0.9	1.0	1.0	0.9	0.9			
Na ⁺ (mEq/l)	134-145	141	140	141	140	142	141	142	143	140	140	140	139			
K ⁺ (mEq/l)	3.4-5.0	4.0	3.8	4.0	3.6	4.3	3.8	4.2	3.8	4.0	4.0	4.0	3.7			
Cl ⁻ (mEq/l)	98-110	106	105	105	106	107	106	106	108	105	105	104	104			
Ca ²⁺ (mEq/l)	4.0-5.0	4.3	4.3	4.4	4.2	4.2	4.3	4.5	4.2	4.2	4.3	4.3	4.1			
P (mg/dl)	2.7-4.6	3.5	3.5	3.7	3.6	4.3	3.7	4.1	3.9	3.9	4.2	4.2	4.1			
Immunology	CRP	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
	HBs	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
Coombs	Direct	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
	Indirect	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
Urinalysis	Color	-	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y			
	Turbidity	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
	pH	4.8-7.5	5.6	5.2	5.4	5.6	5.4	5.2	5.2	5.4	6.2	5.4	5.4	5.6		
	Protein	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
	Glucose	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
	Urobilinogen	-	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±			
	Bilirubin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
	Ketone	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
	Occult blood	-	-	-	-	-	±	±	±	-	-	-	-			
	Sediment (/hpf)	RBC	-	0-1	0-1	0-1	0-1	1-2	1-3	1-2	1-2	0-1	0-1	0-1		
WBC		-	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	1-2	0-1	0-1	0-1	1-2	0-1			
Epithelium		-	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	1-2	0-1	0-1	0-1	0-1			
Creatinine clearance (ml/min)	70-130	-	-	-	102	-	-	-	126	-	-	-	122			

B: before, D: 4th day of administration, A: 24h after final administration, *: 1 week after final administration, Y: yellow

Table 15-1. Laboratory findings before and after multiple oral administration of NY-198

Item	Normal range	Step 9 (300mg × 3/day × 7days)														
		901B	901D	901A	901*	902B	902D	902A	902*	903B	903D	903A	903*			
Hematology	WBC (/μl)	3000~8500	5400	5700	6100	6100	6900	7700	7400	7900	5400	6500	6100	9900		
	RBC (10 ⁴ /μl)	380~530	496	488	477	481	523	517	520	485	564	559	546	526		
	Hemoglobin (g/dl)	12.4~17.2	15.1	14.8	14.5	14.7	16.2	15.9	15.9	14.7	17.5	17.4	16.9	16.3		
	Hematocrit (%)	38.0~54.0	43.1	42.4	41.4	43.2	46.3	45.6	45.5	44.4	49.9	49.9	48.4	49.0		
	Platelet (/cc)	11.0~34.0	37.3	34.4	30.8	30.0	20.5	19.7	21.1	19.9	23.5	22.5	23.2	23.0		
	Reticulocyte (/1000)	4~20	7	6	8	16	8	10	7	22	5	5	6	18		
	WBC differentiation (%)	Eosinophil	0~10	2	4	1	1	3	11	10	4	8	2	7	5	
		Basophil	0~5	1	0	1	1	0	1	0	1	0	1	0	0	
		Neutrophil	Stab.	0~19	3	2	2	5	14	10	8	7	7	7	6	6
			Seg.	28~68	49	52	49	46	38	38	34	44	40	43	39	53
Lymphocyte		17~57	40	38	44	41	33	37	41	37	41	39	45	31		
Monocyte	0~10	5	4	3	6	12	3	7	7	4	8	3	5			
Blood chemistry	T. protein (g/dl)	6.0~8.0	7.5	7.7	7.6	7.4	7.7	7.8	7.9	7.6	7.8	8.3	8.0	7.8		
	Albumin (g/dl)	3.2~5.0	4.7	4.8	4.7	4.5	4.8	5.1	4.8	4.1	5.3	5.6	5.3	4.0		
	Protein fraction	Albumin (%)	56.7~71.5	62.8	62.2	61.2	61.3	62.4	65.9	60.6	54.3	67.6	67.2	66.4	52.2	
		α ₁ -globulin (%)	1.4~4.0	2.7	2.8	3.3	3.0	2.8	2.8	3.1	3.5	2.6	2.5	2.9	4.3	
		α ₂ -globulin (%)	4.9~10.5	6.2	6.7	6.4	6.0	7.3	6.0	6.8	8.4	6.6	6.4	8.6	11.7	
		β-globulin (%)	6.5~12.3	12.5	10.1	12.6	11.7	10.2	12.1	10.2	11.2	10.7	10.7	9.4	11.7	
		γ-globulin (%)	11.3~21.1	15.8	18.2	16.5	17.7	17.3	13.2	19.3	22.4	12.5	13.2	12.7	19.9	
	A/G	1.0~2.5	1.7	1.7	1.6	1.6	1.7	1.9	1.5	1.2	2.1	2.1	2.0	1.1		
	TTT (U unit)	0.1~4.0	2.3	2.1	2.3	6.6	0.9	0.9	1.4	3.9	0.9	0.8	1.0	1.1		
	ZTT (U unit)	2.3~12.0	9.5	7.3	7.6	8.5	8.6	7.2	8.2	8.6	5.7	5.0	5.0	3.5		
	GOT (Karmen unit)	5~40	18	17	18	17	33	32	30	24	22	22	23	15		
	GPT (Karmen unit)	4~35	15	15	14	12	30	27	21	16	12	14	14	11		
	ALP (U unit)	3.0~11.0	6.2	6.2	6.0	5.7	5.4	5.2	4.8	5.1	5.9	6.1	5.9	5.9		
	LDH (U unit)	170~450	302	305	326	340	311	303	352	363	286	301	241	320		
	γ-GTP (mU/ml unit)	0~50	12	12	11	9	17	22	23	15	15	16	17	12		
	LAP (U unit)	112~172	132	139	139	144	189	196	198	186	179	192	187	163		
	T. cholesterol (mg/dl)	120~230	200	208	172	197	141	126	115	156	181	190	170	154		
	Triglyceride (mg/dl)	40~170	120	100	123	202	63	61	95	132	60	77	62	54		
	T. bilirubin (mg/dl)	0.3~1.2	1.1	1.5	1.4	1.4	0.6	0.4	0.4	0.8	0.8	1.1	0.9	1.5		
	Glucose (mg/dl)	70~110	90	90	96	85	72	65	92	88	82	80	94	92		
	BUN (mg/dl)	8.0~20.0	13.7	16.4	15.0	18.1	19.9	17.0	19.4	14.6	10.0	14.0	11.4	10.2		
	Uric acid (mg/dl)	2.9~6.5	5.7	6.0	6.3	4.9	6.3	6.3	6.2	4.8	4.2	4.7	4.9	3.3		
	Creatinine (mg/dl)	0.6~1.3	1.0	1.1	1.1	1.0	1.1	1.1	1.2	1.2	0.9	1.0	1.0	1.0		
	Na ⁺ (mEq/l)	134~145	141	141	141	144	140	141	142	144	136	141	141	143		
	K ⁺ (mEq/l)	3.4~5.0	4.4	4.3	3.9	4.2	3.8	4.3	4.3	4.5	3.9	4.1	4.1	4.4		
	Cl ⁻ (mEq/l)	98~110	105	105	105	100	105	106	106	101	103	105	104	100		
	Ca ²⁺ (mEq/l)	4.0~5.0	4.1	4.2	4.2	9.6	4.1	4.2	4.1	9.3	4.4	4.4	4.5	9.4		
P (mg/dl)	2.7~4.6	3.1	3.6	3.7	3.5	3.4	3.3	3.6	3.4	3.6	3.9	3.7	4.2			
Immunology	CRP	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	++		
	HBs	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	Coombs	Direct	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Indirect		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
Urinalysis	Color		Y	Y	Y	LY	Y	Y	Y	LY	Y	Y	Y	LY		
	Turbidity		-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-		
	pH	4.8~7.5	5.6	5.4	5.4	6.0	5.6	5.6	5.8	7.0	5.4	5.4	5.8	7.0		
	Protein	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	Glucose	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	Urobilinogen	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	-		
	Bilirubin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	Ketone	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	Occult blood	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	-		
	Sediment (/hpf)	RBC		0-1	0-1	0-1	-	0-1	0-1	0-1	-	1-2	1-2	1-2	-	
WBC			0-1	0-1	0-1	-	0-1	0-1	0-1	-	0-1	0-1	0-1	-		
Epithelium			0-1	0-1	0-1	-	0-1	0-1	0-1	-	0-1	0-1	0-1	-		
Creatinine clearance(ml/min)	70~130				123					97				114		

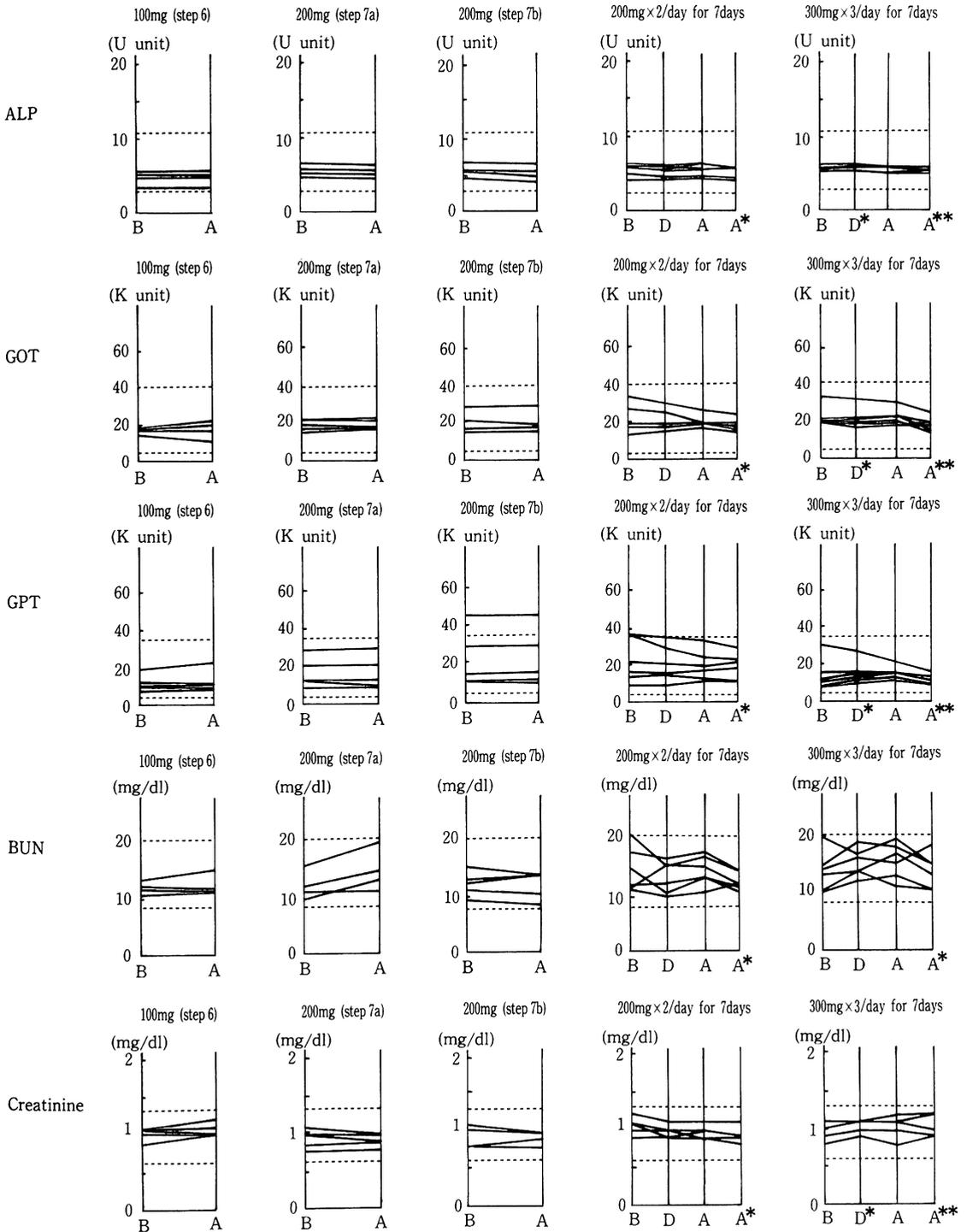
B: before, D:3rd day of administration, A: 24h after final administration,

*: 2 weeks after final administration, Y: yellow

Table 15-2. Laboratory findings before and after multiple oral administration of NY-198

Item	Normal range	Step 9 (300mg×3/day×7days)														
		904B	904D	904A	904*	905B	905D	905A	905*	906B	906D	906A	906*			
Hematology	WBC (/μl)	3000~8500	5300	6200	6600	5100	5900	5400	6400	5400	4900	6300	7400	4700		
	RBC (10 ⁶ /μl)	380~530	530	543	521	503	502	535	518	484	461	487	482	463		
	Hemoglobin (g/dl)	12.4~17.2	16.9	17.3	16.6	16.0	15.5	16.2	15.8	14.4	14.9	15.6	15.5	14.7		
	Hematocrit (%)	38.0~54.0	48.4	49.3	47.4	47.1	44.2	46.8	45.3	44.1	42.7	44.6	44.3	44.4		
	Platelet (/cc)	11.0~34.0	24.6	25.6	24.7	26.0	26.6	29.3	29.0	29.6	26.3	28.0	26.9	27.6		
	Reticulocyte (/1000)	4~20	7	8	7	8	5	6	8	18	11	11	13	14		
	WBC differentiation (%)	Eosinophil	0~10	6	8	3	3	5	2	6	2	5	4	2	5	
		Basophil	0~5	0	0	2	1	2	1	1	1	1	0	1	1	
		Neutrophil	Stab.	0~19	4	9	3	6	1	0	2	1	5	4	3	4
			Seg.	28~68	41	40	45	53	46	45	42	58	43	49	46	53
		Lymphocyte	17~57	43	38	42	40	37	42	42	34	40	37	44	34	
		Monocyte	0~10	6	5	5	3	9	10	7	4	6	6	4	3	
		T. protein (g/dl)	6.0~8.0	7.8	8.2	7.7	7.5	7.5	7.7	7.8	7.1	7.4	7.8	7.7	7.2	
Albumin (g/dl)	3.2~5.0	5.2	5.4	5.1	4.2	5.0	5.2	5.2	4.3	5.0	5.2	5.2	4.9			
Protein fraction	Albumin (%)	56.7~71.5	66.9	65.3	65.7	56.2	67.0	67.2	67.2	60.9	67.9	67.1	67.2	67.6		
	α ₁ -globulin (%)	1.4~4.0	2.3	2.3	2.5	3.1	2.6	2.3	2.6	3.1	2.3	2.7	2.9	2.4		
	α ₂ -globulin (%)	4.9~10.5	4.7	6.1	6.3	7.9	8.1	7.6	7.7	9.3	6.2	7.8	7.9	7.3		
	β-globulin (%)	6.5~12.3	11.5	11.0	10.5	12.2	9.9	10.4	9.8	11.4	11.4	10.6	9.9	9.3		
	γ-globulin (%)	11.3~21.1	14.6	15.3	15.0	20.3	12.4	12.5	12.7	15.0	12.2	11.8	12.1	13.1		
A/G	1.0~2.5	2.0	1.9	2.0	1.3	2.0	2.1	2.0	1.6	2.1	2.0	2.1	2.1			
TTT (U unit)	0.1~4.0	1.3	1.1	1.4	2.3	0.6	0.5	0.7	1.2	0.4	0.5	0.5	0.9			
ZTT (U unit)	2.3~12.0	7.2	5.9	6.2	6.2	5.0	4.3	4.9	4.1	5.7	4.4	4.8	3.8			
GOT (Karmen unit)	5~40	20	20	19	18	18	20	21	14	21	23	23	19			
GPT (Karmen unit)	4~35	10	12	14	10	7	9	10	9	8	11	12	9			
ALP (U unit)	3.0~11.0	5.3	5.5	5.2	5.5	5.2	5.1	5.0	4.9	5.6	5.9	5.8	5.5			
LDH (U unit)	170~450	238	321	229	277	225	271	230	230	326	338	318	416			
γ-GTP (mU/ml unit)	0~50	18	18	18	15	14	15	15	11	16	15	16	9			
LAP (U unit)	112~172	153	156	155	143	150	158	162	146	182	197	197	178			
T. cholesterol (mg/dl)	120~230	141	145	121	144	139	141	126	147	156	173	152	155			
Triglyceride (mg/dl)	40~170	66	69	96	57	61	60	72	68	60	82	80	103			
T. bilirubin (mg/dl)	0.3~1.2	1.5	1.9	1.7	1.3	0.7	1.0	1.1	0.7	0.5	0.7	0.6	1.3			
Glucose (mg/dl)	70~110	83	82	95	97	79	72	86	90	75	81	96	86			
BUN (mg/dl)	8.0~20.0	10.0	12.2	13.2	10.2	13.3	13.8	17.3	12.8	14.5	19.0	18.1	14.9			
Uric acid (mg/dl)	2.9~6.5	4.3	5.2	5.3	4.3	6.0	6.0	5.9	4.9	5.5	6.4	6.5	5.4			
Creatinine (mg/dl)	0.6~1.3	0.8	0.9	0.8	0.9	0.9	1.0	1.0	0.9	1.0	1.1	1.1	1.2			
Na ⁺ (mEq/l)	134~145	138	139	140	143	140	140	141	142	141	141	141	143			
K ⁺ (mEq/l)	3.4~5.0	3.7	4.2	3.8	4.0	3.9	4.2	4.0	4.4	4.4	4.5	4.4	4.4			
Cl ⁻ (mEq/l)	98~110	103	105	105	101	105	105	106	100	106	106	106	104			
Ca ²⁺ (mEq/l)	4.0~5.0	4.4	4.6	4.5	9.6	4.3	4.3	4.4	9.2	4.3	4.4	4.5	9.3			
P (mg/dl)	2.7~4.6	3.9	3.5	3.3	4.1	3.3	3.4	3.3	3.6	4.0	4.1	3.9	4.1			
Immunology	CRP	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
	HBs	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
	Coombs	Direct	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
Indirect		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-				
Urinalysis	Color	-	Y	Y	Y	LY	Y	Y	Y	LY	Y	Y	Y	LY		
	Turbidity	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
	pH	4.8~7.5	5.4	5.2	5.0	6.0	5.2	5.2	5.2	6.0	5.2	5.4	5.2	5.5		
	Protein	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
	Glucose	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
	Urobilinogen	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±			
	Bilirubin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
	Ketone	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
	Occult blood	-	±	+	+	++	±	±	±	-	-	-	-			
		Sediment (/hpf)	RBC	0-1	3-5	1-3	15-16	0-1	0-1	1-2	-	0-1	0-1	0-1		
WBC			0-1	0-1	0-1	-	0-1	0-1	0-1	-	0-1	1-2	0-1			
Epithelium			0-1	0-1	0-1	-	0-1	0-1	0-1	-	0-1	1-2	0-1			
Creatinine clearance (ml/min)	70~130	-	-	-	106	-	-	-	113	-	-	-	99			

B: before, D:3rd day of administration, A:24h after final administration, *:2 weeks after final administration, Y:yellow



B: before D: 4th day after administration D*: 3rd day after administration
 A: 24h after final administration A*: 1 week after final administration
 A**: 2 weeks after final administration

Fig. 9. Laboratory findings

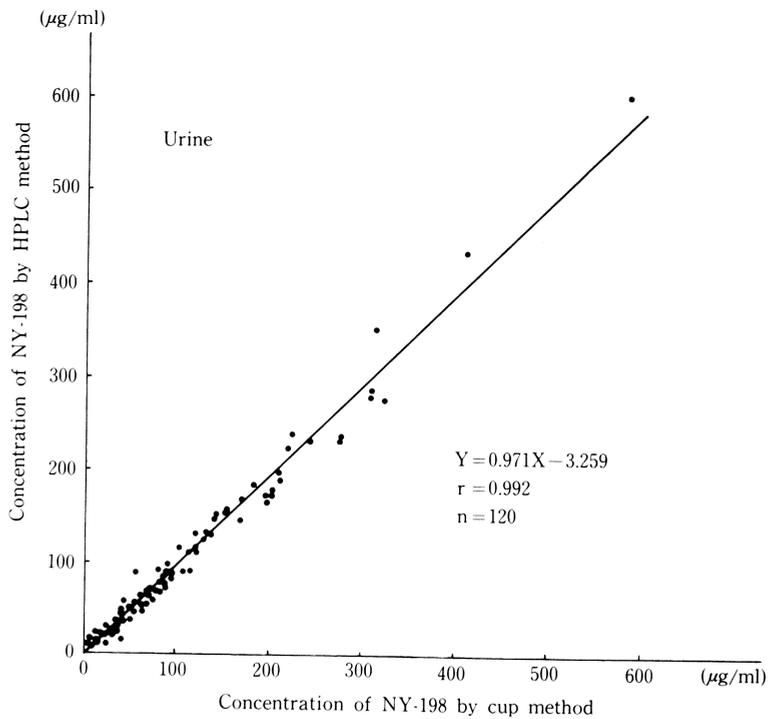
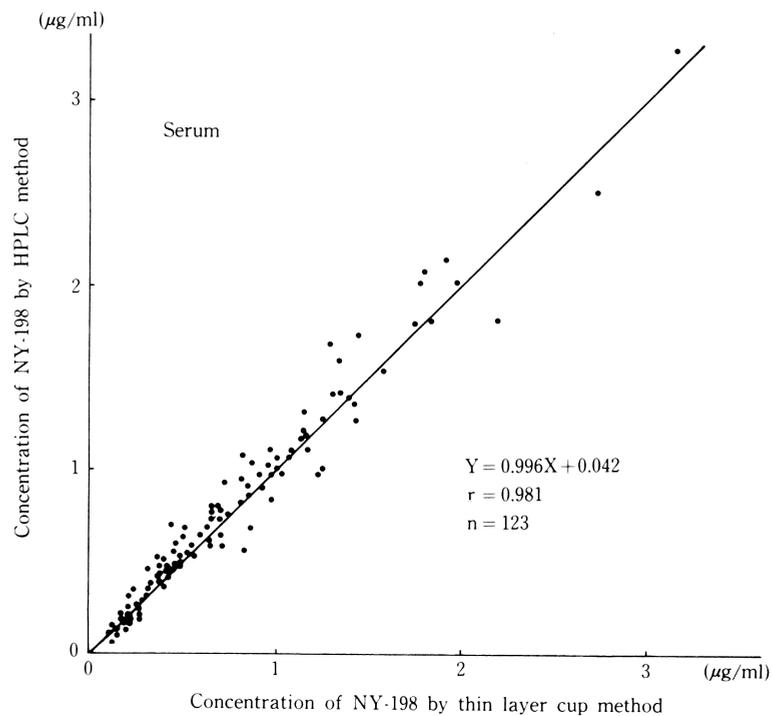


Fig. 10. Correlation between concentrations of NY-198 determined by HPLC method and bioassay method (cup or thin-layer cup)

Table 16. Serum concentrations of NY-198 after a single oral administration (series I)

Dose	Volunteer No.	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)								
		0.5h*	1.0h	2.0h	3.0h	4.0h	6.0h	8.0h	12.0h	24.0h
50mg	201	0.22	0.45	0.20	0.15	0.13	0.10	0.08	0.06	0.02
	202	0.35	0.26	0.32	0.27	0.22	0.18	0.14	0.09	0.03
	Mean	0.28	0.35	0.26	0.21	0.17	0.14	0.11	0.07	0.03
100mg	301	1.80	1.02	0.51	0.40	0.32	0.25	0.19	0.13	0.05
	302	0.03	0.05	0.28	0.26	0.24	0.26	0.21	0.17	0.07
	Mean	0.92	0.53	0.40	0.33	0.28	0.26	0.20	0.15	0.06
200mg	401	0.21	0.87	1.07	0.76	0.60	0.45	0.37	0.29	0.11
	402	1.18	1.16	1.12	1.02	0.92	0.72	0.59	0.42	0.16
	Mean	0.70	1.02	1.09	0.89	0.76	0.59	0.48	0.36	0.13
400mg	501	2.27	2.82	2.48	1.98	1.59	1.36	0.99	0.71	0.21
	502	0.90	1.70	2.05	2.73	1.82	1.59	1.23	0.94	0.38
	Mean	1.59	2.26	2.26	2.36	1.71	1.48	1.11	0.82	0.30

* : time after administration

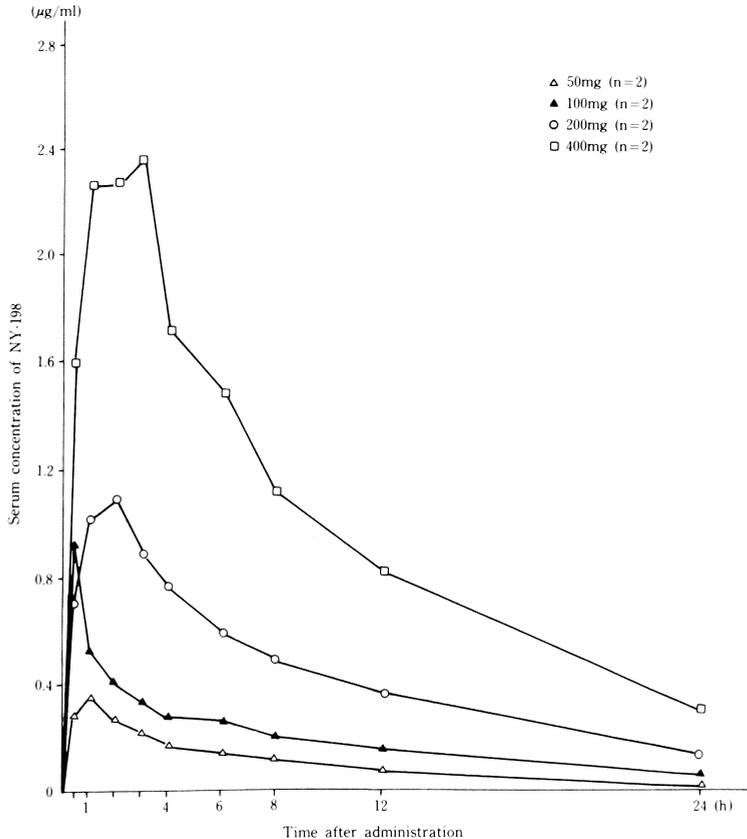


Fig. 11. Serum concentrations of NY-198 after a single oral administration

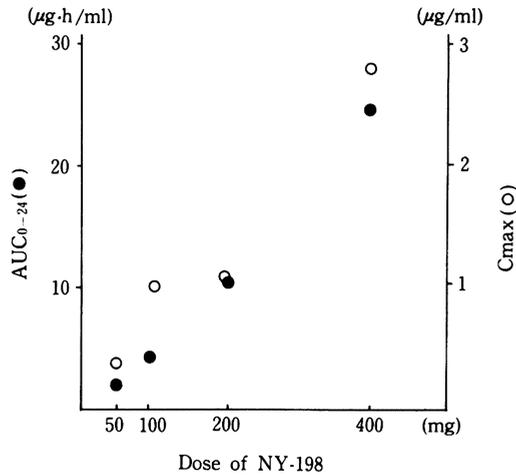


Fig. 12. Correlation between AUC (or C_{max}) and dose of NY-198 after a single oral administration

Table 17. Serum concentrations of NY-198 after a single oral administration (series II)

Dose	Volunteer No.	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)									
		0.25h*	0.5h	1.0h	2.0h	3.0h	4.0h	6.0h	8.0h	12.0h	24.0h
100mg	601	N. D.	0.73	1.02	0.78	0.58	0.52	0.40	0.30	0.18	0.06
	602	N. D.	0.28	1.21	0.66	0.49	0.42	0.30	0.22	0.13	0.05
	603	N. D.	0.37	1.28	0.83	0.64	0.56	0.41	0.29	0.18	0.05
	604	N. D.	0.18	1.80	0.97	0.68	0.58	0.42	0.29	0.17	0.05
	605	N. D.	0.33	1.01	0.59	0.46	0.40	0.28	0.23	0.16	0.05
	Mean \pm S. E.	—	0.38 0.09	1.27 0.14	0.77 0.07	0.57 0.04	0.49 0.04	0.36 0.03	0.27 0.02	0.16 0.01	0.05 0.00
200mg fasting	701	N. D.	0.19	1.02	1.23	0.96	0.85	0.65	0.53	0.35	0.14
	702	0.15	1.80	1.41	1.04	0.82	0.71	0.54	0.42	0.27	0.10
	703	0.21	3.15	2.32	1.29	1.08	0.86	0.62	0.43	0.26	0.08
	704	N. D.	0.48	1.20	1.87	1.50	1.31	0.97	0.74	0.52	0.16
	705	0.07	0.77	1.89	1.58	1.02	0.89	0.62	0.47	0.32	0.12
	Mean \pm S. E.	0.09 0.04	1.28 0.54	1.57 0.24	1.40 0.15	1.07 0.11	0.92 0.10	0.68 0.07	0.52 0.06	0.35 0.05	0.12 0.01
200mg non-fasting	701	N. D.	0.02	0.81	1.40	1.12	0.90	0.73	0.53	0.36	0.12
	702	0.05	0.24	0.97	1.36	1.00	0.79	0.59	0.43	0.28	0.08
	703	N. D.	N. D.	0.25	2.14	1.23	0.94	0.69	0.46	0.25	0.06
	704	N. D.	N. D.	0.01	0.61	2.02	1.79	1.09	0.79	0.49	0.16
	705	N. D.	0.03	0.79	1.73	1.20	0.98	0.70	0.52	0.31	0.10
	Mean \pm S. E.	—	0.06 0.05	0.57 0.19	1.45 0.25	1.31 0.18	1.08 0.18	0.76 0.09	0.55 0.06	0.34 0.04	0.10 0.02

* : time after administration, N. D. : not detected

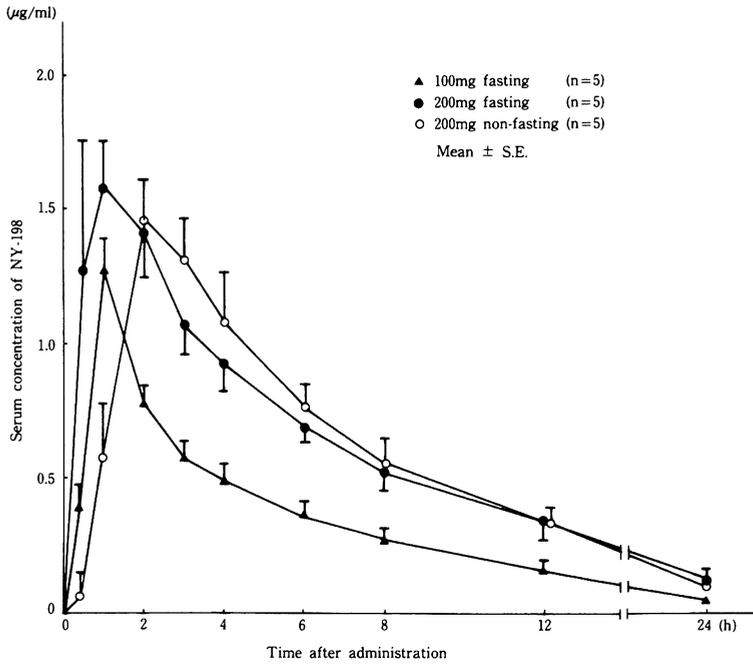


Fig. 13. Serum concentrations of NY-198 after a single oral administration

Table 18. Pharmacokinetic parameters of NY-198 calculated by two compartment open model

Dose	Volunteer No.	A	B	ka (h ⁻¹)	α (h ⁻¹)	β (h ⁻¹)	To (h)	C _{max} (µg/ml)	T _{max} (h)	T _{1/2 β} (h)	AUC _{0→∞} (µg·h/ml)	Vd (L/kg)
100mg	601	1.15	0.74	3.22	1.09	0.116	0.263	1.023	0.947	5.99	6.90	2.40
	602	0.92	0.38	4.86	0.44	0.083	0.427	0.996	1.027	8.37	6.39	2.90
	603	0.88	0.56	5.36	0.43	0.093	0.442	1.154	1.023	7.48	7.86	2.43
	604	1.99	0.55	5.69	0.76	0.100	0.483	1.749	0.932	6.91	7.69	2.47
	605	0.97	0.51	4.96	0.95	0.101	0.437	0.970	0.935	6.87	5.83	2.80
	Mean ± S.E.	1.18 0.21	0.55 0.06	4.82 0.43	0.73 0.13	0.099 0.005	0.410 0.038	1.178 0.146	0.973 0.021	7.12 0.39	6.93 0.38	2.60 0.10
200mg fasting	701	1.21	0.92	1.94	0.59	0.081	0.442	1.228	1.615	8.60	12.42	2.51
	702	1.81	1.08	6.71	1.66	0.116	0.235	1.769	0.591	5.98	9.96	2.36
	703	3.11	1.33	7.08	1.19	0.104	0.242	2.956	0.596	6.66	14.74	2.15
	704	2.64	1.05	1.14	0.41	0.069	0.337	1.718	2.044	10.04	18.44	3.19
	705	4.75	0.71	1.56	0.75	0.062	0.251	1.767	1.295	11.12	14.27	3.70
	Mean ± S.E.	2.70 0.61	1.02 0.10	3.69 1.32	0.92 0.23	0.086 0.010	0.301 0.040	1.888 0.286	1.228 0.285	8.48 0.97	13.97 1.40	2.78 0.29
200mg non-fasting	701	2.96	0.87	1.13	0.59	0.078	0.499	1.295	2.028	8.89	12.82	2.52
	702	2.79	0.71	1.00	0.49	0.088	0.249	1.186	1.923	7.86	10.25	3.07
	703	3.03	0.92	3.58	0.82	0.102	0.987	2.263	1.597	6.82	11.70	2.78
	704	5.56	0.78	0.72	0.41	0.066	0.992	1.631	3.072	10.58	16.58	3.73
	705	5.95	0.90	1.00	0.66	0.094	0.516	1.475	2.008	7.39	11.82	2.95
	Mean ± S.E.	4.06 0.70	0.84 0.04	1.49 0.53	0.59 0.07	0.086 0.006	0.649 0.147	1.570 0.189	2.126 0.249	8.31 0.66	12.63 1.07	3.01 0.20

Table 19. Serum concentrations of NY-198 after multiple oral administration 200mg×2/day for 7 days

Time		Serum concentration (µg/ml)						
day	h	801	802	803	804	805	806	Mean ± S. E.
1	1.0 *	0.56	2.50	0.34	0.53	0.18	1.67	0.96 ± 0.38
	2.0	1.46	1.48	1.86	1.84	1.95	1.47	1.67 ± 0.09
	4.0	0.91	0.93	0.95	0.94	1.21	0.80	0.96 ± 0.05
	8.0	0.50	0.52	0.61	0.49	0.59	0.46	0.53 ± 0.02
	12.0	0.30	0.29	0.38	0.28	0.42	0.27	0.32 ± 0.02
2	24.0 (0)**	0.46	0.50	0.60	0.53	0.59	0.55	0.54 ± 0.02
	25.0 (1)	0.66	0.50	0.82	0.64	0.55	0.59	0.63 ± 0.05
3	48.0 (0)	0.54	0.68	0.78	0.60	0.71	0.58	0.64 ± 0.04
	49.0 (1)	0.71	0.96	0.83	0.70	0.68	1.01	0.81 ± 0.06
4	72.0 (0)	0.50	0.57	0.74	0.51	0.60	0.49	0.57 ± 0.04
	73.0 (1)	0.50	0.49	0.91	0.48	0.55	0.55	0.58 ± 0.07
	74.0 (2)	0.99	0.68	1.53	0.70	0.71	0.61	0.87 ± 0.14
5	96.0 (0)	0.53	0.54	0.77	0.56	0.67	0.56	0.60 ± 0.04
	97.0 (1)	0.78	0.73	1.43	0.94	0.70	0.81	0.90 ± 0.11
6	120.0 (0)	0.44	0.56	0.73	0.43	0.54	0.62	0.55 ± 0.05
	121.0 (1)	0.62	0.65	1.07	0.77	1.11	0.54	0.79 ± 0.10
7	144.0 (0)	0.48	0.49	0.67	0.48	0.53	0.56	0.54 ± 0.03
	145.0 (1)	2.15	0.65	1.51	0.66	1.85	0.62	1.24 ± 0.28
	146.0 (2)	1.55	1.96	2.13	2.15	2.10	2.22	2.02 ± 0.10
	148.0 (4)	1.21	1.49	1.56	1.31	1.40	1.39	1.39 ± 0.05
	152.0 (8)	0.70	0.78	0.97	0.75	0.81	0.77	0.80 ± 0.04
156.0 (12)	0.45	0.45	0.64	0.41	0.49	0.50	0.49 ± 0.03	
8	168.0	0.13	0.13	0.25	0.12	0.15	0.14	0.15 ± 0.02

* : time after first administration

** : time after administration

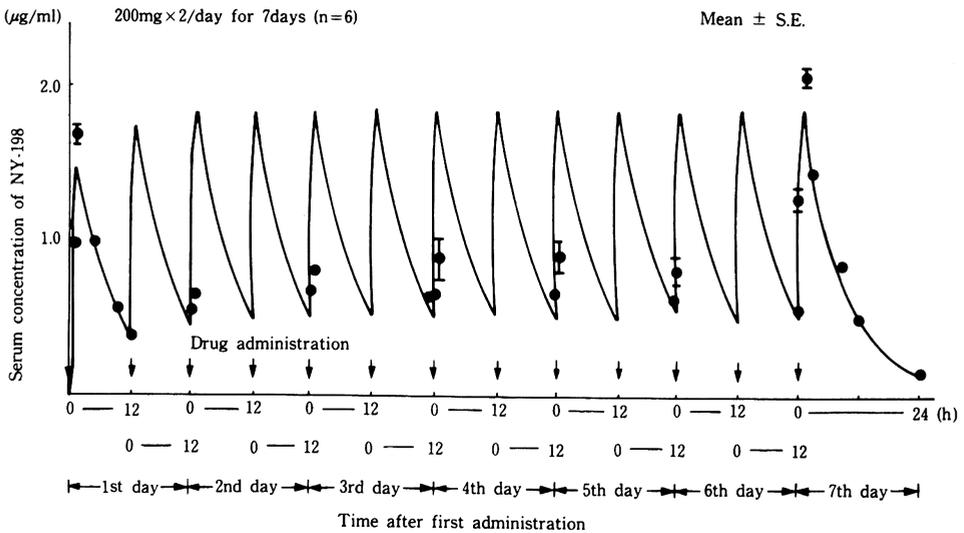


Fig. 14. Serum concentrations of NY-198 during multiple oral administration

Table 20. Serum concentrations of NY-198 after multiple oral administration
300mg×3/day for 7 days

Time		Serum concentration (μg/ml)						
day	h	901	902	903	904	905	906	Mean ± S. E.
1	0.5 *	0.76	N. D.	0.64	5.09	3.22	1.39	1.85 ± 0.79
	1.0	2.44	0.03	1.97	3.07	3.57	3.14	2.37 ± 0.52
	2.0	1.60	1.88	2.88	1.96	2.15	1.90	2.06 ± 0.18
	3.0	1.43	1.78	2.03	1.58	1.87	1.53	1.70 ± 0.09
	4.0	1.23	1.70	1.68	1.39	1.55	1.46	1.50 ± 0.07
	6.0	0.99	1.38	1.23	0.98	1.22	1.18	1.16 ± 0.06
	8.0	0.81	1.14	1.08	0.75	1.00	0.97	0.96 ± 0.06
	24.0 (0)**	1.76	2.71	1.85	1.37	1.94	1.93	1.93 ± 0.18
3	48.0 (0)	2.32	3.63	2.44	1.97	2.36	2.41	2.52 ± 0.23
	48.5 (0.5)	6.08	6.19	5.79	3.97	6.20	4.76	5.50 ± 0.38
	49.0 (1)	4.49	5.55	5.14	5.43	4.98	5.39	5.16 ± 0.16
	50.0 (2)	3.81	5.06	4.31	3.86	4.40	4.25	4.28 ± 0.19
	51.0 (3)	3.46	4.62	4.15	3.25	3.81	3.86	3.86 ± 0.20
	52.0 (4)	3.14	4.25	3.66	2.79	3.40	3.55	3.46 ± 0.20
	54.0 (6)	2.70	3.68	2.71	2.10	2.74	2.87	2.80 ± 0.21
	56.0 (8)	2.32	3.04	2.39	1.80	2.29	2.43	2.38 ± 0.16
4	72.0 (0)	2.46	3.84	2.61	2.00	2.24	2.62	2.63 ± 0.26
5	96.0 (0)	2.48	2.96	2.28	1.70	2.04	2.25	2.28 ± 0.17
6	120.0 (0)	2.32	2.73	2.17	1.47	1.77	2.15	2.10 ± 0.18
7	144.0 (0)	2.16	2.48	2.10	1.64	1.94	2.08	2.07 ± 0.11
	144.5 (0.5)	3.40	2.57	6.37	6.11	6.20	4.24	4.82 ± 0.67
	145.0 (1)	3.84	4.43	5.27	4.52	5.17	5.44	4.78 ± 0.25
	146.0 (2)	3.51	4.68	3.79	3.11	3.64	3.88	3.77 ± 0.21
	147.0 (3)	3.48	3.62	3.62	3.02	3.55	3.74	3.50 ± 0.10
	148.0 (4)	2.92	3.45	3.00	2.45	2.83	3.10	2.96 ± 0.13
	150.0 (6)	2.61	3.31	2.74	2.12	2.52	2.79	2.68 ± 0.16
	152.0 (8)	2.25	2.82	2.37	1.73	2.06	2.41	2.27 ± 0.15
156.0 (12)	1.66	2.02	1.60	1.19	1.39	1.86	1.62 ± 0.12	
8	168.0	0.70	0.83	0.62	0.41	0.42	0.71	0.62 ± 0.07

*: time after first administration, **: time after administration

N. D.: not detected

III 考 察

NY-198は北陸製薬株式会社で合成されたピリドンカルボン酸系の新規抗菌剤である。NY-198は前臨床の安全性試験において他のピリドンカルボン酸系薬剤に比べて特に認めるべき毒性はなく、ヒトの推定常用量(1日量600mg:10mg/kg)の10倍でも何ら問題となる所見は認められていない^{5,6)}。

NY-198の動物での吸収および排泄は、ラットおよびイヌに1回20mg/kg経口投与した場合、吸収は速やかであり、主として尿中に排泄されている^{7,8)}。また、NY-198の*in vitro* 抗菌力は norfloxacin や ofloxacin に匹敵し、*in vivo* 抗菌力では norfloxacin や ofloxacin よりもすぐれた効果が認められている^{1,2)}。

以上の前臨床試験から NY-198は臨床応用に十分値すると思われるので、今回臨床評価に先立ち、健康成

人男子志願者を対象に臨床第I相試験を実施し、NY-198の安全性および体内動態について検討した。

NY-198を延べ37名の健康成人男子に単回または1日量400mg(分2)および900mg(分3)を7日間連続経口投与した。100mg単回投与群の1例に胃部不快感、1日量900mgの7日間連続投与群で、それぞれ1例が軟便および頭重感を訴えたが、いずれも軽度で一過性であり服薬期間中にすべて消失した。また、その他の例では全く異常は認められなかった。各種の臨床検査、血圧、体温などでNY-198に起因すると思われる異常は認められなかった。また、同系のピリドンカルボン酸系合成抗菌剤ではめまい、ふらつきなどの症状が出現することが報告されている¹²⁻¹⁵⁾ので、これらのことを考慮して、すべての投与群で平衡機能検査を行なったが、全く異常は認められなかった。

NY-198の単回経口投与後の血清中濃度は速やかに上

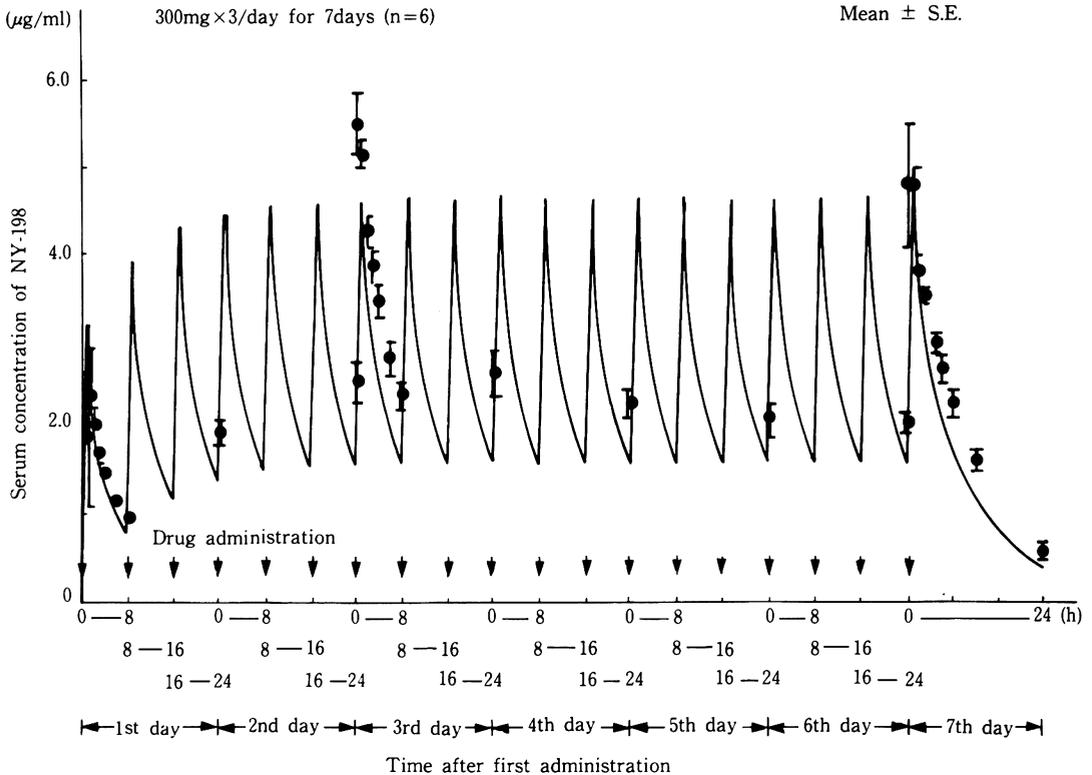


Fig. 15. Serum concentrations of NY-198 during multiple oral administration

昇し、 C_{max} 、AUCには明確な投与量依存性が認められたことより、本剤の経口吸収が良好なことが伺えた。また、血清中の消失半減期 ($T_{1/2\beta}$) は7～8時間と比較的長かった。吸収に及ぼす食事の影響について200mg単回投与で検討したが T_{max} が空腹時で1.23時間、食後投与で2.13時間であったが C_{max} 、AUCには差はなかったことより、本剤の吸収は、食事の影響をあまり受けず、良好であることが判明した。Two compartment open modelによる解析より算出した C_{max} 、 T_{max} は実測値より算出したものと一致した。その時の V_d は、いずれの投与量とも2.6L/kg以上であり、本剤の組織移行性が良いことが示唆された。

NY-198を1日量400mg(分2)または900mg(分3)の7日間連続経口投与した時の血清中濃度は、投与開始2～3日目 steady stateに達し、最終投与後の消失速度は初回投与時とほぼ同様であることから、蓄積は認められないと判断した。

NY-198の単回投与時の尿中排泄率は各投与量とも約80%であり、排泄は良好であった。また尿中濃度には投

与量依存性が認められ、投与後6～8時間でも比較的高濃度であった。200mg単回経口投与(空腹時)の投与後48時間までの尿中排泄率は79.5%、糞中排泄率は8.6%であり、総回収率は約90%に達した。また連続経口投与において、最終投与後48時間までの累積尿中排泄率は、約70%であり、単回投与と同様尿中排泄は良好であった。

尿中の代謝物について bioautography および HPLC 法により検討した結果、代謝物は極めて微量しか存在しないことが判明した。また、NY-198の動物における代謝において、glucuronideが存在していることが報告されている^{10,11)}。そこで、本試験で得られたヒト尿を β -glucuronidase で処理した結果、尿中に投与量の約5%が glucuronide で存在していることが明らかとなった。この量を未変化体の尿、糞排泄率に加えた総排泄率はほぼ100%となり、NY-198の体内での残留はほとんどないと推定された。

ヒトにおける血清蛋白結合率は約20%であり、ラットおよびイヌにおける結果とほぼ同様であった⁹⁾。本剤の組織移行性が良い理由として、血清蛋白結合率が低いこ

Table 21. Urinary concentrations of NY-198 after a single oral administration (series I)

Dose	Volunteer No.	Urinary concentration ($\mu\text{g/ml}$)							
		0~2h*	2~4h	4~6h	6~8h	8~12h	12~24h	24~48h	48~72h
50mg	201	106.1	38.7	56.4	38.4	23.4	15.5	4.3	0.7
	202	132.9	41.1	42.3	51.4	35.7	14.0	4.3	0.4
	Mean	119.5	39.9	49.4	44.9	29.6	14.7	4.3	0.6
100mg	301	587.7	110.7	90.6	58.9	54.1	43.3	5.4	1.9
	302	129.4	130.7	79.2	93.4	82.7	50.5	9.5	1.1
	Mean	358.6	120.7	84.9	76.2	68.4	46.9	7.5	1.5
200mg	401	224.1	208.8	211.1	134.8	114.3	43.5	16.7	3.9
	402	438.0	141.2	202.8	191.9	84.9	55.8	23.3	2.2
	Mean	331.0	175.0	206.9	163.4	99.6	49.7	20.0	3.1
400mg	501	221.9	188.8	244.9	121.6	205.8	67.4	29.2	2.3
	502	428.2	721.4	696.5	478.7	311.6	60.7	51.6	6.9
	Mean	325.1	455.1	470.7	300.1	258.7	64.1	40.4	4.6

*: time after administration

Table 22. Cumulative urinary excretion of NY-198 after a single oral administration (series I)

Dose	Volunteer No.	Cumulative urinary excretion (% of dose)							
		0~2h*	0~4h	0~6h	0~8h	0~12h	0~24h	0~48h	0~72h
50mg	201	19.1	28.0	36.6	43.8	51.3	65.6	72.7	74.3
	202	18.1	33.0	40.7	49.4	61.2	73.8	80.5	81.8
	Mean	18.6	30.5	38.6	46.6	56.3	69.7	76.6	78.1
100mg	301	24.7	36.9	45.0	50.7	61.4	72.9	79.0	80.1
	302	4.9	12.8	21.6	28.7	40.4	55.2	62.6	63.7
	Mean	14.8	24.8	33.3	39.7	50.9	64.0	70.8	71.9
200mg	401	11.5	23.8	32.0	39.1	49.9	67.3	76.7	78.4
	402	13.8	25.8	34.2	41.6	53.0	72.2	81.3	82.8
	Mean	12.7	24.8	33.1	40.3	51.4	69.8	79.0	80.6
400mg	501	15.8	26.4	35.0	42.5	53.2	66.7	76.0	77.0
	502	6.1	15.8	23.2	29.1	40.0	56.5	68.7	71.2
	Mean	10.9	21.1	29.1	35.8	46.6	61.6	72.3	74.1

*: time after administration

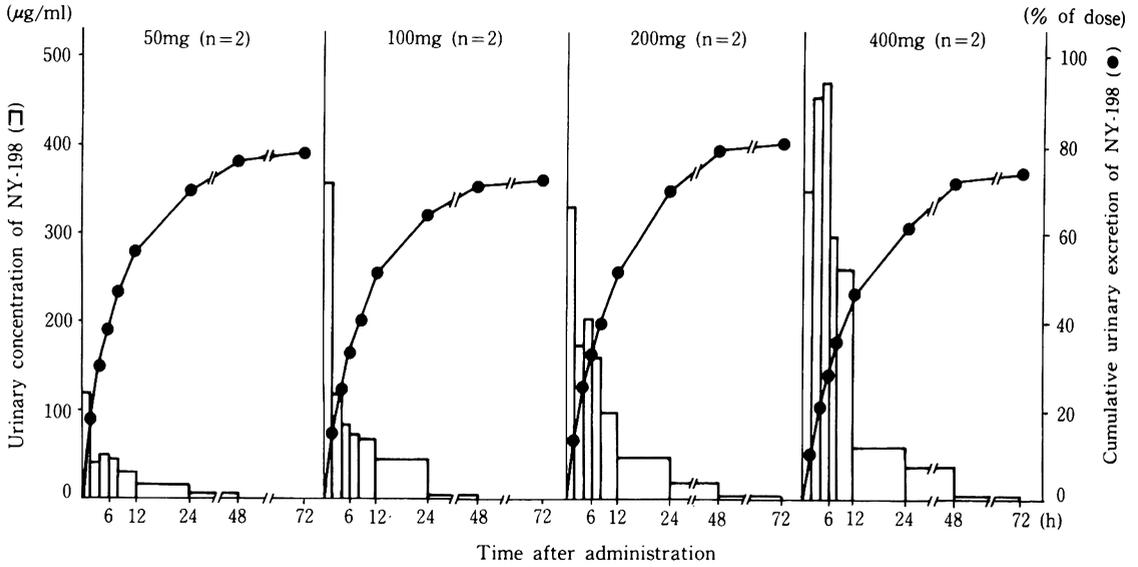


Fig. 16. Urinary concentration and cumulative urinary excretion of NY-198 after a single oral administration

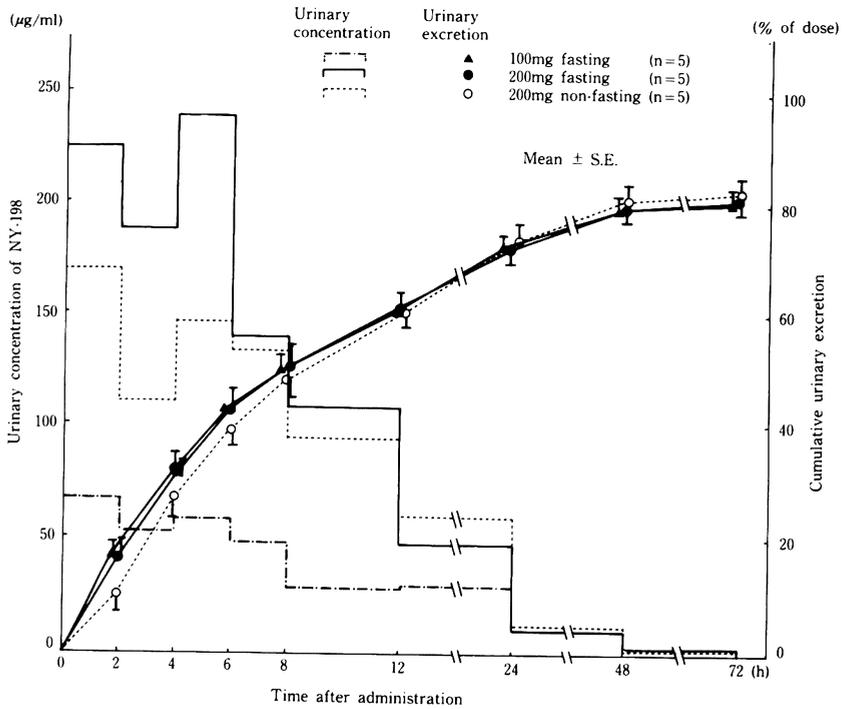


Fig. 17. Urinary concentration and cumulative urinary excretion of NY-198 after a single oral administration

Table 23. Urinary concentrations of NY-198 after a single oral administration (series II)

Dose	Volunteer No.	Urinary concentration ($\mu\text{g/ml}$)							
		0-2h*	2-4h	4-6h	6-8h	8-12h	12-24h	24-48h	48-72h
100mg	601	58.6	30.2	64.7	61.2	30.9	28.2	3.6	1.3
	602	116.0	66.4	35.4	42.1	32.7	39.3	4.3	2.0
	603	47.4	78.8	74.8	46.1	17.8	33.9	4.1	0.6
	604	43.9	37.8	92.3	29.7	22.9	33.6	2.8	0.5
	605	70.9	52.1	30.5	64.5	38.9	12.8	5.2	0.9
	Mean \pm S. E.	67.3 13.0	53.1 8.9	59.5 11.7	48.7 6.4	28.6 3.7	29.6 4.5	4.0 0.4	1.1 0.3
200mg fasting	701	130.0	157.3	278.7	145.8	112.0	80.1	15.7	1.7
	702	88.1	89.9	187.5	131.2	107.3	14.6	5.9	2.1
	703	599.5	433.7	349.7	130.5	42.2	54.0	7.1	1.3
	704	229.5	113.5	224.8	234.8	188.4	23.8	9.5	2.0
	705	86.1	148.4	152.7	45.7	86.8	70.5	13.0	4.8
	Mean \pm S. E.	226.6 96.8	188.6 62.5	238.7 34.7	137.6 30.0	107.3 23.7	48.6 12.8	10.2 1.8	2.3 0.6
200mg non- fasting	701	74.0	85.0	231.4	171.1	145.2	90.6	15.0	2.5
	702	287.6	76.1	91.5	178.2	121.0	57.0	7.4	2.6
	703	272.9	238.0	194.2	76.0	72.6	58.3	6.1	1.7
	704	50.4	66.8	164.0	160.1	49.0	40.2	15.5	1.4
	705	167.1	82.8	54.2	80.9	48.8	60.0	11.0	2.8
	Mean \pm S. E.	170.4 49.0	109.7 32.2	147.1 32.7	133.3 22.6	87.3 19.6	61.2 8.2	11.0 1.9	2.2 0.3

*: time after administration

Table 24. Cumulative urinary excretion of NY-198 after a single oral administration (series II)

Dose	Volunteer No.	Cumulative urinary excretion (% of dose)							
		0~2h*	0~4h	0~6h	0~8h	0~12h	0~24h	0~48h	0~72h
100mg	601	17.0	28.8	38.5	47.1	58.2	68.3	75.3	76.6
	602	16.2	35.5	44.7	52.3	60.4	71.8	79.1	80.5
	603	18.0	34.6	45.8	53.6	63.9	78.5	85.6	86.9
	604	11.4	29.6	40.7	48.4	58.0	69.5	75.1	76.1
	605	20.6	33.6	41.8	49.6	62.0	75.3	82.9	84.4
	Mean \pm S. E.	16.6 1.5	32.4 1.4	42.3 1.3	50.2 1.2	60.5 1.1	72.7 1.9	79.6 2.1	80.9 2.1
200mg fasting	701	9.1	23.3	34.4	42.4	55.3	68.1	77.5	79.0
	702	21.2	33.7	45.0	54.8	66.1	71.1	76.8	77.6
	703	27.0	44.3	58.3	66.8	74.8	85.1	89.3	89.9
	704	11.5	26.2	37.5	45.7	58.9	68.5	77.8	79.1
	705	11.2	25.3	36.0	43.5	53.9	68.4	75.8	77.2
	Mean \pm S. E.	16.0 3.5	30.6 3.9	42.2 4.4	50.7 4.6	61.8 3.9	72.2 3.3	79.5 2.5	80.6 2.4
200mg non- fasting	701	10.2	25.5	35.9	44.4	57.5	72.0	81.7	83.3
	702	15.8	31.4	41.5	50.4	63.1	77.1	83.6	84.7
	703	12.3	34.9	48.5	58.0	69.6	81.5	86.4	87.2
	704	1.8	17.1	31.1	39.9	53.8	63.9	74.3	75.5
	705	10.9	26.6	36.6	45.9	58.6	72.1	78.9	80.1
	Mean \pm S. E.	10.2 2.3	27.1 3.0	38.7 2.9	47.7 3.1	60.5 2.7	73.3 2.9	81.0 2.1	82.2 2.0

*: time after administration

Table 25. Cumulative urinary excretion of NY-198 after multiple oral administration

Dose	Volunteer No.	Cumulative urinary excretion (% of dose)									
		1day	2day	3day	4day	5day	6day	7day	8day	9day	10day
200mg × 2/day for 7days	801	8.6	17.7	29.6	41.5	53.5	66.4	74.0	74.7	74.9	75.0
	802	8.4	18.9	29.7	40.5	51.7	62.6	70.3	71.0	71.1	71.1
	803	8.6	17.3	28.4	40.3	52.5	63.5	72.1	73.6	74.0	74.1
	804	6.7	18.6	30.1	42.0	54.5	65.7	73.1	73.7	73.8	73.8
	805	8.0	18.8	30.4	41.4	53.9	63.7	71.5	72.2	72.3	72.4
	806	9.0	20.6	31.7	43.0	53.9	65.6	73.2	74.0	74.1	74.1
	Mean ± S. E.	8.2 0.3	18.7 0.5	30.0 0.4	41.4 0.4	53.3 0.4	64.6 0.6	72.4 0.5	73.2 0.6	73.4 0.6	73.4 0.6
300mg × 3/day for 7days	901	8.1	19.3	31.6	43.8	56.0	68.2	75.1	76.8	77.0	77.1
	902	7.0	16.2	27.9	41.2	52.9	63.9	71.5	73.0	73.2	73.3
	903	5.0	15.7	24.2	37.6	47.6	59.5	66.1	67.0	67.3	67.4
	904	9.6	21.2	34.2	47.9	60.1	72.6	80.4	81.3	81.5	81.5
	905	8.4	20.0	31.2	44.3	57.0	69.0	73.2	73.9	74.1	74.1
	906	7.5	17.7	27.5	33.5	47.2	59.1	66.3	67.8	68.1	68.2
	Mean ± S. E.	7.6 0.6	18.4 0.9	29.4 1.5	41.4 2.1	53.5 2.1	65.4 2.2	72.1 2.2	73.3 2.2	73.5 2.2	73.6 2.2

Table 26. Cumulative fecal excretion of NY-198 after 200mg oral administration

Time* (h)	Mean ± S. E.	
	Cumulative fecal excretion (% of dose)	
0 ~ 24	3.8 ± 1.0	
0 ~ 48	8.6 ± 1.9	
0 ~ 72	9.4 ± 1.9	

* : time after administration

とが大きく関与をしているものと考えられる。

以上、NY-198は、ヒトにおいて、①優れた経口吸収を示す、②組織移行性が良い、③蓄積性はない、④代謝されにくい、⑤主として尿中に排泄される、⑥安全性に問題はない、などのことが判明し、本剤の臨床応用に対して十分な可能性が示唆された。

なお、900mg(分3)の7日間連続投与試験における投与2週間後の臨床検査は社会保険勝山病院にて実施したことを付記する。

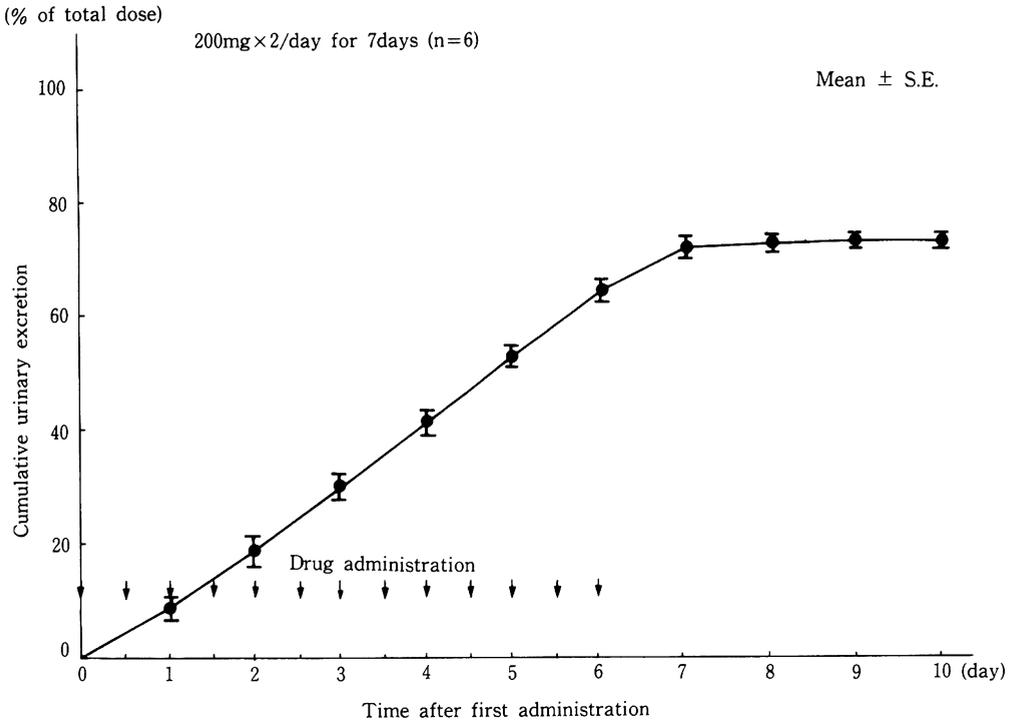


Fig. 18. Cumulative urinary excretion of NY-198 during multiple oral administration

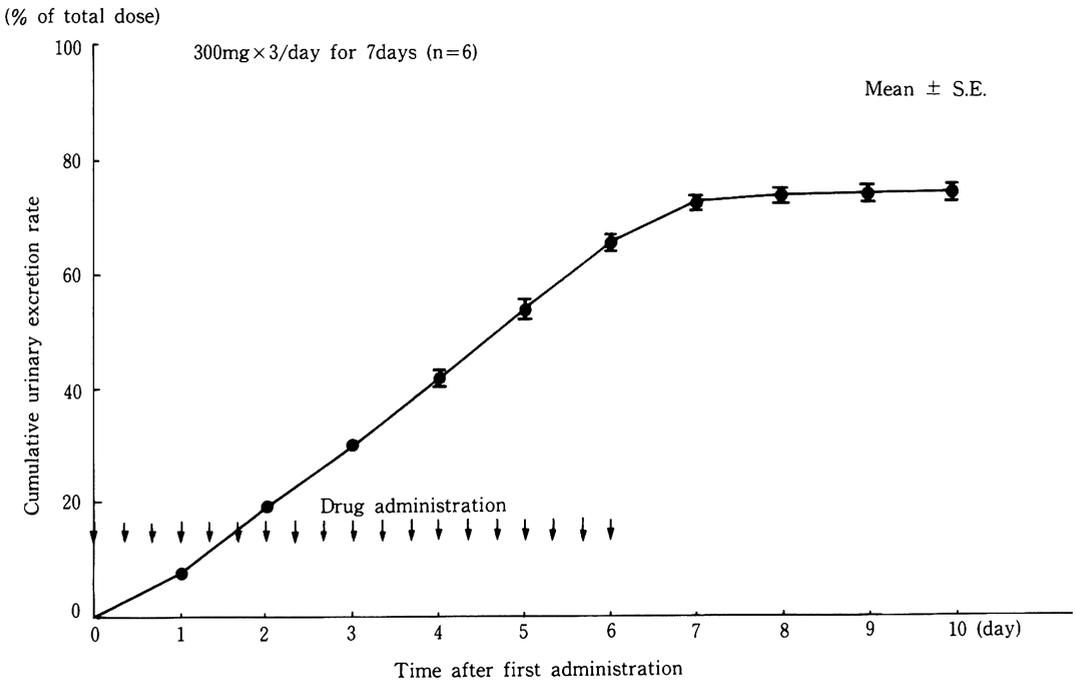
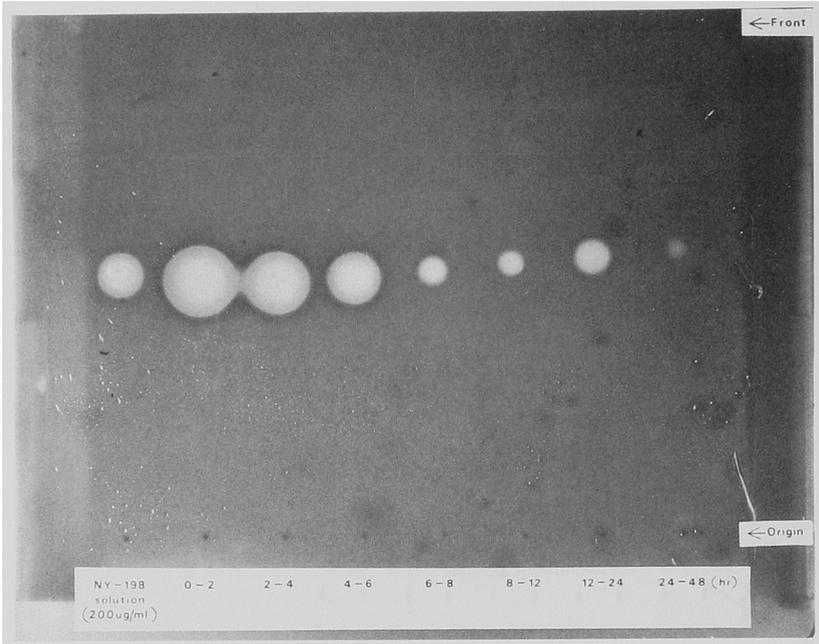
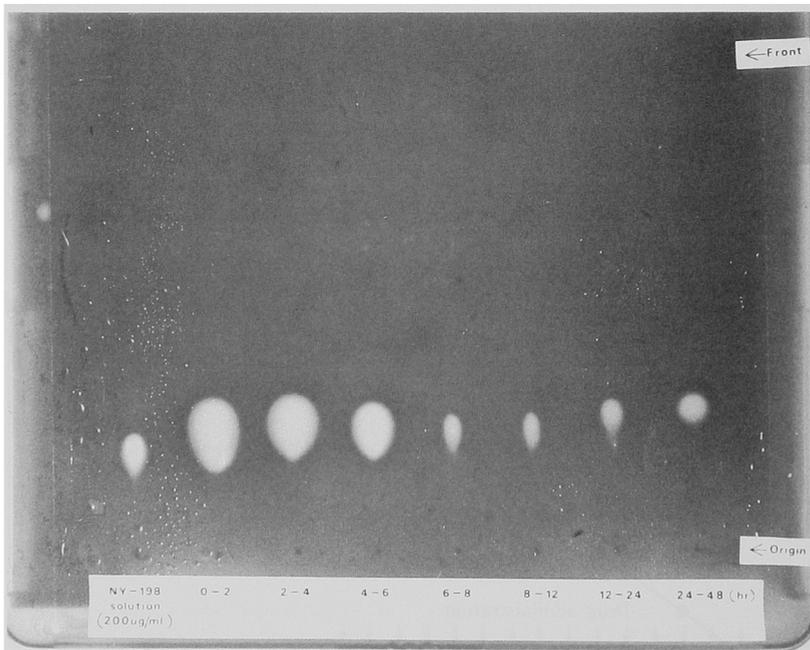


Fig. 19. Cumulative urinary excretion of NY-198 during multiple oral administration



TLC ; DC-Alufolien Kieselgel 60F₂₅₄ (Merck)
 Solvent ; dioxane : 28% ammonia water (3 : 2)
 Organism ; *E. coli* NIHJ JC-2



TLC ; DC-Alufolien Kieselgel 60F₂₅₄ (Merck)
 Solvent ; n-butanol : acetic acid : water (3 : 1 : 1)
 Organism ; *E. coli* NIHJ JC-2

Fig. 20. TLC-bioautograms of urine collected after a single oral administration of NY-198 in healthy volunteers (200mg, fasting)

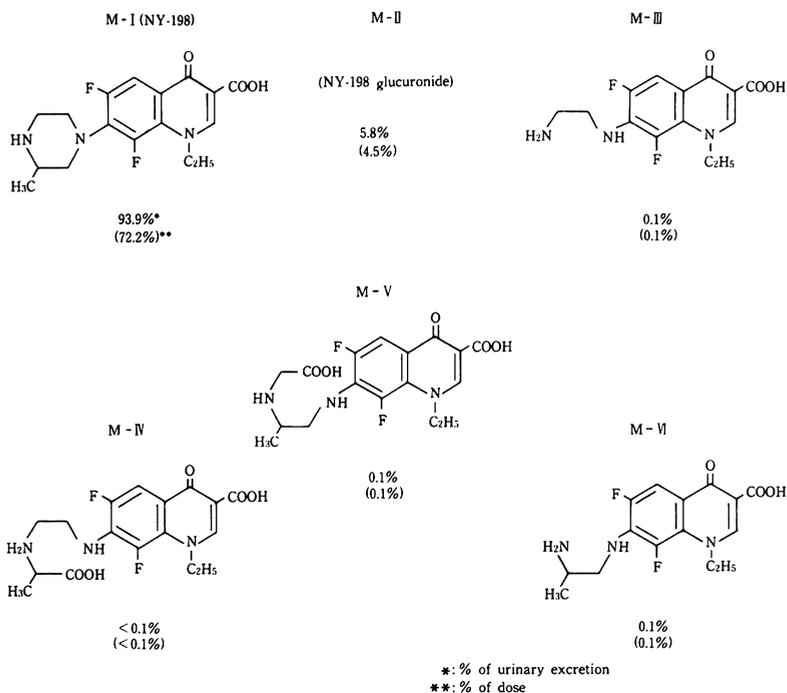


Fig. 21. Metabolite pattern in urine after a single oral administration of NY-198 in healthy volunteers (200mg, fasting)

Table 27. Urinary excretion of NY-198 and its metabolites after a single oral administration of NY-198 to healthy volunteers (200mg, fasting)

Time* (h)	Metabolites (%)					
	M-I (NY-198)	M-II(glucuronide)	M-III	M-IV	M-V	M-VI
0~2	16.0 ± 3.5 ¹⁾ (94.2 ± 0.8) ²⁾	1.0 ± 0.3 (5.6 ± 0.8)	0.0 ± 0.0 (0.1 ± 0.0)	0.0 ± 0.0 (0.0 ± 0.0)	0.0 ± 0.0 (0.1 ± 0.0)	0.0 ± 0.0 (0.0 ± 0.0)
2~4	14.6 ± 0.8 (92.4 ± 1.0)	1.1 ± 0.2 (7.3 ± 1.0)	0.0 ± 0.0 (0.1 ± 0.0)	0.0 ± 0.0 (0.1 ± 0.0)	0.0 ± 0.0 (0.2 ± 0.0)	0.0 ± 0.0 (0.1 ± 0.0)
4~6	11.7 ± 0.6 (96.8 ± 0.4)	0.3 ± 0.0 (2.9 ± 0.4)	0.0 ± 0.0 (0.1 ± 0.0)			
6~8	8.4 ± 0.4 (93.8 ± 1.7)	0.5 ± 0.2 (5.9 ± 1.8)	0.0 ± 0.0 (0.1 ± 0.0)	0.0 ± 0.0 (0.0 ± 0.0)	0.0 ± 0.0 (0.1 ± 0.0)	0.0 ± 0.0 (0.1 ± 0.0)
8~12	11.2 ± 0.9 (93.5 ± 1.0)	0.7 ± 0.1 (6.2 ± 1.1)	0.0 ± 0.0 (0.1 ± 0.0)	0.0 ± 0.0 (0.0 ± 0.0)	0.0 ± 0.0 (0.1 ± 0.0)	0.0 ± 0.0 (0.1 ± 0.0)
12~24	10.4 ± 1.6 (92.0 ± 2.2)	0.8 ± 0.3 (7.5 ± 2.1)	0.0 ± 0.0 (0.1 ± 0.1)	0.0 ± 0.0 (0.1 ± 0.0)	0.0 ± 0.0 (0.1 ± 0.1)	0.0 ± 0.0 (0.1 ± 0.1)
Total	72.2 ± 3.3 (93.9 ± 0.5)	4.5 ± 0.6 (5.8 ± 0.5)	0.1 ± 0.0 (0.1 ± 0.0)	0.0 ± 0.0 (0.0 ± 0.0)	0.1 ± 0.0 (0.1 ± 0.0)	0.1 ± 0.0 (0.1 ± 0.0)

*: time after administration

¹⁾: each value represents % of dose (mean ± S.E.)

²⁾: each value in parentheses represents % of urinary excretion (mean ± S.E.)

Table 28. Serum protein binding of NY-198 (200mg, fasting)

Time (h)	Binding (%)					
	701	702	703	704	705	Mean \pm S. E.
0.5	31.6	21.5	16.9	20.3	22.0	22.4 \pm 2.5
1	20.7	20.0	17.7	18.1	17.1	18.7 \pm 0.7
2	21.4	24.8	18.6	28.3	25.9	23.8 \pm 1.7
4	20.8	22.7	27.3	20.2	25.3	23.3 \pm 1.4
6	20.5	21.2	24.2	15.0	21.3	20.5 \pm 1.5
8	16.7	15.7	18.0	14.9	19.8	17.0 \pm 0.9
12	22.3	22.9	26.0	21.7	28.2	24.2 \pm 1.2
Average	22.0	21.3	21.2	19.8	22.8	21.4

文 献

- 桶崎英一, 大道光一, 小池祥二, 高橋慶衛, 牧野栄一: NY-198の細菌学的評価—*in vitro* および *in vivo* 抗菌作用—. *Chemotherapy* 36 (S-2): 99~111, 1988
- 広瀬 徹, 三橋 進, 井上松久: NY-198の細菌学的評価. *Chemotherapy* 36 (S-2): 1~24, 1988
- 猪俣哲行, 青木康治, 下 武男, 山崎光雄: NY-198の Maus およびラットにおける急性毒性試験. *Chemotherapy* 36 (S-2): 338~342, 1988
- HARLING, R. J.; A. L. LERSE, R. W. JANES & C. GOPINATH: The oral toxicity of NY-198 a synthetic antibacterial agent, in beagle dogs. 北陸製薬社内資料
- 野村岳之, 渡辺満利, 河村善之, 平田真理子, 鈴木修三, 柳田知司: NY-198のラット13週間経口投与亜急性毒性試験. *Chemotherapy* 36 (S-2): 343~370, 1988
- 野村岳之, 渡辺満利, 中西秀樹, 鈴木修三, 平田真理子, 柳田知司: NY-198のサル13週間経口投与亜急性毒性試験. *Chemotherapy* 36 (S-2): 371~390, 1988
- 桶崎英一, 大道光一, 小池祥二, 高橋慶衛, 牧野栄一, 寺崎哲也, 辻 彰: NY-198の体内動態 I—Bioassay 法による各種動物における吸収, 分布および排泄—. *Chemotherapy* 36 (S-2): 132~137, 1988
- 永田 治, 山田健久, 山口俊明, 桶崎英一, 寺崎哲也, 辻 彰: NY-198の体内動態IV— 14 C-NY-198によるラット, イヌにおける吸収, 分布, 排泄—. *Chemotherapy* 36 (S-2): 151~173, 1988
- 桶崎英一, 牧野栄一, 大道光一, 永田 治, 山田健久, 高橋和余, 寺崎哲也, 辻 彰: NY-198の体内動態II—HPLC法と Bioassay 法によるイヌにおける吸収, 排泄—. *Chemotherapy* 36 (S-2): 138~143, 1988
- 永田 治, 山田健久, 高橋和余, 桶崎英一, 柳田知司, 中西秀樹: NY-198の体内動態III—HPLC法によるサルにおける吸収, 代謝, 排泄—. *Chemotherapy* 36 (S-2): 144~150, 1988
- 永田 治, 山田健久, 山口俊明, 長谷川洋通, 桶崎英一, 寺崎哲也, 辻 彰: NY-198の体内動態V— 14 C-NY-198によるラット, イヌにおける代謝—. *Chemotherapy* 36 (S-2): 174~187, 1988
- 第28回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, AM-715. 東京, 1980
- 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. 名古屋, 1982
- 第31回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, AT-2266. 大阪, 1983
- 第32回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム, BAYo 9867. 岡山, 1984

PHASE I STUDY ON NY-198

MITSUYOSHI NAKASHIMA, TOSHIHIKO UEMATSU, YOSHIHARU TAKIGUCHI
and ATSUHIRO MIZUNO

Department of Pharmacology, School of Medicine, Hamamatsu University, Hamamatsu

MITSUTAKA KANAMARU

Shinpukai Maruyama Hospital, Hamamatsu

SHINJI KUBO, YOSHIO TAKAHARA, EIICHI OKEZAKI and OSAMU NAGATA

Central Research Laboratory, Hokuriku Seiyaku Co., Ltd., Fukui

NY-198, a new synthetic antimicrobial agent, was administered orally to healthy male volunteers to investigate its safety and pharmacokinetics.

In the single-dose group, the drug was given at single doses of 20, 50, 100, 200 and 400 mg without food. Regarding interaction with food, the same volunteers were given 200 mg of NY-198. In the repeated-dose group, NY-198 was administered orally at 200 mg b.i.d. and 300 mg t.i.d. for 7 days.

Regarding subjective symptoms, one test subject in the single-dose group complained of stomach discomfort with the 100 mg dose. In the repeated-dose group, one subject each reported loose stool and dull headache with 300 mg t.i.d.. All of these side-effects were mild and transient. No other abnormal findings attributable to NY-198 were found in subjective and objective symptoms, blood pressure, pulse rate, body temperature, ECG, hematology, blood chemistry, urinalysis, equilibrium test or audiometry.

Serum levels increased with the dose. A peak value of 1.89 $\mu\text{g/ml}$ was achieved about 1 h after administration of 200 mg and biological half-life ($T_{1/2\beta}$) was 8.5 h. About 80% of the dose was excreted unchanged into urine within 72 h after administration of a single dose of 50, 100, 200 or 400 mg. In urine, NY-198 glucuronide was detected as the main urinary metabolite, corresponding to 4.5% of the dose. Other metabolites were less than 0.1%. It was found that meals had no appreciable effect on NY-198 absorption.

Even at a daily dose of 400 mg or 900 mg of NY-198 administered for 7 days, no accumulation of the drug was found.