

## RU 28965の忍容性に関する検討

小山 優

東京共済病院内科

立野政雄

一橋病院

RU 28965の忍容性について45名を対象とし、検討を行った。忍容性確認のための試験は100 mg 単回投与から開始し、安全性を確認しながら漸次600 mg まで増量し、最終的に150 mg 1日2回、29回連続経口投与試験へと移行した。以上の忍容性確認のための試験において、自覚症状では下痢・軟便を訴えた例があった。しかしながら、連続投与試験においてはプラセボ投与群で2例下痢が認められたが、実薬投与群では異常は認められなかった。その他、連続投与群において頭痛1例が認められたほかは、特に異常は認められなかった。

臨床検査値異常については、特に問題となる異常は認められなかった。

RU 28965はフランス、ルセル・ユクラフ社で創製されたマクロライド系の新規経口抗菌剤で、化学構造はFig. 1に示すごとくである。本剤は胃酸抵抗性に優れると同時に良好な吸収性、長い半減期等の特徴を有する。また、抗菌スペクトラム・抗菌活性はエリスロマイシンとはほぼ等しく、*Legionella*, *Mycoplasma*, *Chlamydia*に対しても優れた抗菌活性を示す<sup>2,3)</sup>。

RU 28965の前臨床試験を詳細に検討した結果、1日投与量の低減に伴い、従来のマクロライド系抗生物質より高い安全性が期待されたので、健康成人男子志願者を対象にRU 28965の安全性ならびに忍容性を検討した。

## I. 試験方法

## 1. 被験者

忍容性検討のために対象とした被験者はTable 1に示す男子45名で、年齢は20～26歳、体重51～78 kg、身長160～180 cmの成人男子であった。被験者はいずれも試験に先立ち血液学的検査、免疫血清学的検査、臨床化学検査、尿検査、理学検査、問診および胃液酸度検査を受け、健康人であることが確認された。被験者はすべて試験前に薬剤および試験内容について詳細な説明を受けた上で、書面により同意した自発的意志に基づく志願者である。

## 2. 投与薬剤

投与薬剤には、RU 28965 100 mg(力価)、150 mg(力価)含有のフィルムコーティング錠(Lot No. A 02, A 03, A 04)を使用した。

## 3. 投与方法・投与量

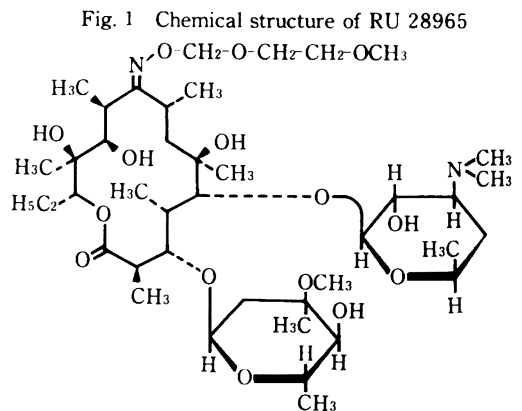
投与方法・投与量は安全性を確認しながらTable 2に示

す4段階で行った。すなわち、シリーズIでは単回経口投与100 mg から開始し、最大予想臨床用量の300 mg まで増量した。シリーズIIでは上記最大予想臨床用量の倍量の600 mg まで増量した。以上、シリーズI、IIの試験は1週間の休薬期間をおき、Cross over 法にて行った。次に連続経口投与試験に移行し、シリーズIIIでは1日150 mg 7日間連続投与、シリーズIVでは被験者14名を7名ずつ無作為に2群に割り付けし、RU 28965とPlaceboを被験者には識別できない方法(ブラインド)で朝食・夕食前の150 mg 1日2回、15日間連続投与とした。

以上の試験においては、薬剤を200 mlの水と共に空腹時経口投与した。

## 4. 臨床検査・臨床観察

臨床検査シリーズI、IIにおいては、投与前、24時間



9-[O-[(2-Methoxyethoxy)methyl]oxime] erythromycin

Table 1 List of male healthy volunteers in phase I study on RU 28965

Series	Sex	Age (year)	Body weight (kg)	Height (cm)
I	M	20	51	167
	M	21	57	170
	M	23	72	177
	M	21	55	170
	M	21	70	170
	M	20	52	161
	M	21	65	165
	M	22	73	160
	M	26	52	171
	M	21	65	175
	M	22	66	173
	M	20	72	179
II	M	21	68	173
	M	21	61	170
	M	21	70	158
	M	22	56	165
	M	22	68	176
	M	21	68	174
	M	23	55	172
	M	21	52	166
	M	22	57	167
	M	20	60	177
	M	20	59	170
	M	21	60	170
III	M	23	61	170
	M	20	60	175
	M	21	65	173
	M	23	63	180
	M	20	63	178
	M	24	78	175
	M	20	61	177
IV	M	22	64	180
	M	21	61	168
	M	22	70	172
	M	21	56	170
	M	22	56	168
	M	24	61	180
	M	20	58	174
	M	25	55	162
	M	22	65	170
	M	21	63	167
	M	20	53	165
	M	21	63	178
M	22	62	170	
M	22	60	172	

後および最終投与1週間後、シリーズⅢにおいては投与前、4日目、7日目および最終投与1週間後、シリーズⅣにおいては投与前、2、5、9、12、15日目および最終投与1週間後に行った。また、臨床観察としては血圧、脈拍、体温、呼吸数の4項目を観察した。これらのスケジュールをFig. 2～4に、また実施した臨床検査項目をTable 3に示した。

## Ⅱ. 試験成績

### 1. シリーズⅠ (Dose response 1)

RU 28965 100, 150, 300 mg を空腹時単回経口投与した時の、投与前と24時間後の臨床検査値をまとめてTable 4に示した。100 mg 投与では、12例中臨床症状において薬剤に起因すると思われる異常は見られなかったが、臨床検査においてフィブリノーゲンの減少1例(246→126  $\mu\text{g/ml}$ )が見られた。150 mg 投与では、12例中臨床症状および臨床検査値等、特に薬剤に起因すると思われる異常は認められなかった。300 mg 投与では、12例中臨床症状において下痢1例、臨床検査において網赤血球増加1例(8→17%)が見られた。

### 2. シリーズⅡ (Dose response 2)

RU 28965 300, 600 mg を空腹時単回経口投与した時の臨床検査値をまとめてTable 5に示した。

300 mg 投与では、12例中臨床症状において軟便2例、臨床検査において網赤血球増加2例(7→15, 5→14%)が見られた。

600 mg 投与では、12例中臨床症状において下痢6例、軟便1例、臨床検査において網赤血球増加(6→13%)、活性化部トロンボプラスチン増加(39.1→>75 sec)各1例が見られた。

### 3. シリーズⅢ (連続投与 1)

RU 28965 150 mg を連続7回(150 mg 錠/日、7日間)にわたって経口投与した。投与前、4、7、8日目および1週間後における臨床検査値をまとめてTable 6に示した。7回連続投与群7例中臨床症状においては下痢3例が見られ、うち2例は2日目、残り1例は3日目で軽い腹痛を伴った。また、7日目に頭痛1例が見られた。臨床検査値等その他には、特に薬剤に起因すると思われる異常は認められなかった。

### 4. シリーズⅣ (連続投与 2)

Table 2 Summary of studies on RU 28965

Series	Purpose	Dose	Number of volunteers	Note
I	Dose response and tolerance	100 mg	12 (Cross-over)	Fasting
		150 mg		
		300 mg		
II	Dose response and tolerance	300 mg	12 (Cross-over)	Fasting
		600 mg		
III	Tolerance	150 mg $\times$ 7	7	Fasting
IV	Tolerance	150 mg $\times$ 29	14	Fasting

Fig. 2 Examination schedule for single administration of RU 28965

[Series I] 100, 150, 300 mg [Series II] 300, 600 mg

Item	Administration								After 1 week
	Pre	1	2	4	8	12	24 h		
Haematology	○						○	○	
Serum biochemistry	○			△	△	△	○	○	
Urology	○						○	○	
Physical exam	○	○	○	○		○	○	○	

△: Only for Al-P, GOT, GPT

Fig. 3 Examination schedule for multiple administration of RU 28965  
[Series III] 150 mg/day for 7 days

Item	Day 1					Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7					After 1 week			
	Adm. Pre ↓	1	2	4	8	12 h	Adm. Pre ↓	Adm. Pre ↓	Adm. Pre ↓	Adm. Pre ↓	Adm. Pre ↓	Adm. Pre ↓	1	2	4		8	12	24 h
Haematology	○							○				○						○	○
Serum biochemistry	○							○				○						○	○
Urology	○							○				○						○	○
Physical exam	○	○	○	○		○	○	○	○	○	○	○						○	○

Fig. 4 Examination schedule for multiple administration of RU 28965  
[Series IV] 150 mg×2/day for 15 days

Item	29 doses														After 1 week		
	Days 1 and 8					Days 2, 5, 9, 12			Day 15								
	Pre	1	2	4	8	12 h	Pre			Pre	1	2	4	8		12	24 h
Haematology	○						○			○						○	○
Serum biochemistry	○						○			○						○	○
Urology	○						○			○						○	○
Physical exam	○	○	○	○		○	○			○	○	○	○		○	○	○

Table 3 Clinical laboratory test items in phase I study on RU 28965

Haematology	RBC, WBC, Hb, Platelets, WBC, WBC fraction, Ht, Reticulocytes, MCV, MCH, MCHC, Prothrombin time(PTT), Active thromboplastin time(APTT), Fibrinogen, Thrombo test, Partial thromboplastin, Direct and Indirect Coombs' test, Haptoglobin, HBs Ag*, anti-HBs*
Serum biochemistry	GOT, GPT, A1-P, Total protein, A/G ratio, BUN, Creatinin, Total cholesterol, LAP, LDH, $\gamma$ -GPT, Total bilirubin, Blood sugar, Na, K, Cl, Ca, P, $\alpha_1$ -Microglobulin**, $\beta_2$ -Microglobulin**
Urology	pH, Specific gravity, Sugar, Urobilinogen, Bilirubin, Ketone, Occult blood, Urinary sedimentation
Physical examination	Blood pressure, Pulse, Body temperature, Frequency of respiration
Others	Clinical symptoms, ECG*, X-ray*, Skin reaction test*

\* : Only for screening test

\*\* : Only for multi administration test

Table 4 Laboratory findings in Series I : RU 28965 (p.o.)

Item	Normal range	RU 28965 100 mg		RU 28965 150 mg		RU 28965 300 mg		After 1 week			
		Before	After	Before	After	Before	After				
RBC	450-550/mm <sup>3</sup>	481.3±40.9	486.9±41.2	459.9±38.7	478.0±44.6	455.3±45.4	458.1±46.4	464.6±45.8			
Hemoglobin	13.0-17.0g/dl	15.1±1.1	15.4±0.9	14.0±1.0	15.0±1.2	14.3±1.2	14.2±1.2	14.5±1.3			
Platelets	14-35万/mm <sup>3</sup>	23.8±5.5	23.8±5.1	22.5±5.1	23.4±4.8	22.6±5.3	22.4±4.7	22.9±5.5			
WBC(×10 <sup>3</sup> )	4,000-8,000/mm <sup>3</sup>	5.7±1.5	6.0±1.5	5.5±1.2	5.6±1.3	5.5±1.6	5.4±1.5	5.6±1.5			
WBC fraction (%)	Ba	0-1	0.3±0.5	0.3±0.7	0.9±0.8	0.4±0.7	0.7±0.8	0.6±0.7	0.3±0.5		
	Eo	3-5	1.6±1.5	1.5±0.7	1.9±0.7	1.9±1.3	2.0±1.2	1.7±0.9	1.8±1.1		
	Stabs	3-6	2.9±1.4	3.3±1.6	3.5±1.0	2.3±1.1	3.1±1.2	3.0±1.5	4.1±1.0		
	Segs	43-55	57.8±10.7	59.3±3.1	55.3±5.0	51.8±6.5	56.2±6.8	56.7±7.8	55.1±8.2		
	Lympho	30-45	33.7±10.0	31.5±4.3	34.9±5.1	40.0±6.0	33.8±5.9	35.7±8.1	34.7±7.3		
Mono	4-7	3.7±1.0	4.1±1.2	3.5±1.2	3.7±1.5	4.3±1.1	3.4±1.1	4.0±1.3			
Hematocrit	40-50%	46.3±3.1	47.0±2.5	44.3±3.0	46.4±3.0	44.4±2.9	44.7±3.1	46.3±3.5			
Reticulocytes	3-12‰	9.8±2.8	10.2±3.7	9.8±2.4	12.8±4.3	10.9±3.3	10.9±2.8	13.2±3.7			
MCV	89-99 μm <sup>3</sup>	96.3±4.4	96.9±5.0	96.6±4.8	97.5±5.1	97.9±6.9	97.8±5.3	99.8±5.6			
MCH	29-35pg	31.3±1.5	31.7±1.7	30.5±1.4	31.4±1.8	31.6±1.9	31.2±1.7	31.1±1.8			
MCHC	31-35%	32.5±0.8	32.8±1.1	31.5±1.1	32.3±0.9	32.1±1.4	31.9±1.2	30.4±2.1			
Prothrombin time	10-13sec	12.2±0.8	11.9±0.5	11.6±0.6	11.7±0.4	11.6±0.4	11.2±0.3	11.7±1.1			
Activated partial thrombo.	30-50sec	51.8±5.0	48.1±6.4	54.4±15.0	46.4±6.1	51.4±8.2	51.0±9.2	49.1±10.9			
Fibrinogen	150-400mg/dl	189.1±36.6	185.5±29.0	179.7±23.7	179.8±24.9	162.3±32.3	177.4±31.2	169.3±31.8			
Thrombo test	75-100%	98.3±4.2	98.8±3.5	99.7±0.8	98.5±5.2	99.7±1.2	99.1±3.2	100			
Partial thromboplastin	50-100	90.9±4.6	85.9±6.8	81.5±5.8	95.6±9.9	77.9±4.8	78.9±4.4	78.9±10.3			
*GOT	8-40 (U)	14.7±6.6	13.1	14.8	12.0±2.6	11.4	13.3	12.5±3.4	12.3	13.5	18.4±5.8
			14.8	13.3		12.8	12.3	13.4	12.0		
			13.4	13.5		12.2	12.3	13.5	12.5		
*GPT	5-35 (U)	14.3±12.5	13.3	13.8	11.5±6.1	11.4	11.9	12.4±8.7	12.0	12.9	13.9±7.1
			13.4	13.5		12.2	12.3		13.5	12.5	
			1.3	1.4		1.3	1.3		1.3	1.3	
*AI-P	0.8-2.9 (U)	2.1±2.5	1.4	1.4	1.5±0.4	1.3	1.5	1.3±0.4	1.3	1.3	1.4±0.4
			1.4	1.3		1.4	1.4		1.3	1.3	
			1.4	1.3		1.4	1.4		1.3	1.3	
Total protein	6.5-8.0g/dl	6.6±1.8	7.3±0.5	6.9±0.5	6.9±0.5	6.8±0.4	7.0±0.4	7.5±0.5			
A/G ratio	1.3-2.4	2.2±1.8	1.6±0.2	1.8±0.2	1.7±0.2	1.7±0.3	1.6±0.2	1.6±0.2			
BUN	8-20mg/dl	11.5±3.9	13.3±2.1	11.6±2.1	12.2±1.9	11.4±2.7	12.4±2.9	13.2±2.6			
Creatinine	0.8-1.7mg/dl	2.3±3.7	1.2±0.1	1.0±0.1	1.0±0.1	1.0±0.1	1.0±0.1	1.0±0.1			
Total cholesterol	130-230mg/dl	151.3±51.7	171.6±24.4	168.2±23.1	169.5±24.0	158.6±17.4	163.9±19.8	181.2±26.6			
LAP	113-171 (U)	129.8±18.7	113.3±15.1	115.6±13.9	123.4±14.5	117.8±14.8	118.7±14.6	136.9±18.3			
LDH	50-400 (U)	234.3±52.9	218.9±30.3	244.5±36.4	236.4±17.8	242.1±28.1	226.0±28.8	252.2±50.9			
γ-GTP	0-50mU/ml	32.7±58.5	15.2±5.1	12.1±4.9	12.8±4.5	12.1±4.5	12.5±4.9	14.0±3.7			
Total bilirubin	0.2-1.0mg/dl	0.4±0.03	0.4	0.4	0.4±0.03	0.4	0.4	0.4±0.03			
Blood sugar	70-110mg/dl	92.0±29.7	100.2±5.2	94.7±7.7	95.8±5.3	97.0±6.3	95.3±6.7	93.1±10.4			
Electrolytes	Na	135-147mEq/L	136.2±11.9	138.6±2.2	140.7±3.4	137.8±2.3	137.6±1.9	139.6±3.4	140.3±2.4		
	K	3.6-5.2mEq/L	15.1±37.8	4.2±0.2	4.2±0.2	4.1±0.3	4.1±0.2	4.2±0.2	4.0±0.3		
	Cl	98-108mEq/L	93.6±28.5	103.5±2.2	104.3±2.2	102.0±1.9	101.8±2.0	103.3±2.6	103.4±2.5		
	Ca	4.5-5.5mEq/L	12.4±27.0	4.6±0.2	4.8±0.2	5.2±0.1	5.0±0.1	4.7±0.3	4.9±0.3		
	P	2.5-4.5mg/dl	3.1±0.6	3.0±0.2	3.2±0.4	3.0±0.3	3.1±0.3	3.1±0.4	3.1±0.3		
pH		6.1±0.6	5.9±0.4	6.0±0.6	5.9±0.4	5.7±0.3	5.8±0.4	5.9±0.5			
Specific gravity		1.020-1.036	1.017-1.035	1.016-1.037	1.015-1.037	1.016-1.039	1.013±1.037	1.024-1.040			
Protein											
Sugar											
Urobilinogen											
Bilirubin											
Ketone											
Occult blood											
Sedimentation	RBC										
	WBC										
	Squamous epithelium										
	Small round epithelium										
	Others										
Others	Haptoglobin	1-1 form 108-224 2-1 form 178-256mg/dl 2-2 form 109-187									
	Direct COOMBS	(-)									
	Indirect COOMBS	(-)									

No particular abnormality

\*GOT, GPT, AI-P value  $\frac{4 \text{ h}}{8 \text{ h}} \mid \frac{12 \text{ h}}{24 \text{ h}}$

Table 5 Laboratory findings in Series II : RU 28965 (p.o.)

Item	Normal range	RU 28965 300 mg		RU 28965 600 mg		After 1 week	
		Before	After	Before	After		
RBC	450~550/mm <sup>3</sup>	475.6±21.0	457.0±21.5	439.7±16.4	435.8±23.5	449.7±18.2	
Hemoglobin	13.0~17.0g/dl	15.4±0.6	14.8±0.7	14.3±0.6	14.0±0.7	14.4±0.5	
Platelets	14~35万/mm <sup>3</sup>	18.3±5.3	22.5±5.2	22.4±5.1	23.6±5.7	24.0±5.2	
WBC(×10 <sup>3</sup> )	4,000~8,000/mm <sup>3</sup>	6.0±1.2	5.4±0.9	5.8±1.2	5.4±1.1	5.3±0.7	
WBC fraction (%)	Ba	0~1	0.7±0.8	0.7±0.9	0.4±0.7	0.3±0.5	0.7±0.5
	Eo	3~5	3.3±2.2	2.2±1.9	2.1±1.5	2.3±1.7	2.7±1.4
	Stabs	3~6	1.6±1.2	3.5±1.2	3.2±1.3	3.8±1.4	2.7±1.5
	Segs	43~55	49.6±7.7	44.6±11.1	47.2±6.0	48.5±4.9	47.7±7.9
	Lympho	30~45	40.8±7.4	44.9±10.7	42.9±5.1	41.8±5.3	41.1±8.3
	Mono	4~7	4.2±1.8	4.2±1.0	4.3±1.4	3.4±1.2	5.3±1.6
Hematocrit	40~50%	47.2±1.6	44.8±2.1	43.5±1.7	42.8±2.0	44.4±1.2	
Reticulocytes	3~12‰	8.4±1.6	9.2±3.8	8.9±2.2	10.8±2.4	10.3±2.0	
MCV	89~99 μm <sup>3</sup>	99.0±2.8	98.3±3.1	98.2±2.5	98.1±2.8	98.8±3.7	
MCH	29~35pg	31.8±1.1	32.4±1.2	32.3±1.2	32.3±1.2	32.0±1.5	
MCHC	31~35%	32.1±1.0	32.8±1.1	32.9±0.7	32.8±0.9	32.4±0.9	
Prothrombin time	10~13sec	11.7±0.2	12.0±0.5	11.9±0.2	12.3±0.6	11.7±0.9	
Activated partial thrombo.	30~50sec	42.1±5.3	43.3±3.8	41.2±4.0	43.2±10.9	36.0±6.2	
Fibrinogen	150~400mg/dl	169.7±14.9	173.3±17.3	173.3±32.1	189.0±26.0	198.3±17.1	
Thrombo test	75~100%	99.9±0.3	99.6±1.4	99.0±3.5	100.0	99.9±0.3	
Partial thromboplastin	50~100	87.2±6.3	84.3±7.9	79.4±7.0	81.4±11.3	80.9±5.0	
*GOT	8~40 (U)	15.3±4.4	15.1	15.8	15.3±5.2	15.9	17.9±6.8
			15.1	13.8		16.8	
*GPT	5~35 (U)	13.0±7.5	14.1	13.6	13.9±8.1	14.8	15.4
			14.6	13.3		15.1	
*Al-P	0.8~2.9 (U)	1.5±0.4	1.4	1.5	1.3±0.3	1.3	1.3
			1.4	1.5		1.3	
Total protein	6.5~8.0g/dl	7.0±0.4	6.8±0.5	6.5±0.3	6.5±0.4	7.1±0.4	
A/G ratio	1.3~2.4	1.6±0.2	1.7±0.2	1.7±0.2	1.7±0.1	1.6±0.2	
BUN	8~20mg/dl	12.8±3.1	13.3±2.0	11.5±2.5	11.9±2.2	13.3±2.7	
Creatinine	0.8~1.7mg/dl	1.2±0.1	1.0±0.1	1.0±0.1	1.0±0.1	1.0±0.1	
Total cholesterol	130~230mg/dl	162.9±30.9	161.3±25.5	147.0±22.1	143.5±20.7	155.0±21.9	
LAP	113~171 (U)	147.3±13.2	148.2±14.4	133.1±13.8	130.1±11.9	147.8±14.7	
LDH	50~400 (U)	234.1±24.5	230.0±32.6	245.4±37.1	227.4±30.1	264.8±39.0	
γ-GTP	0~50mU/ml	19.6±12.7	17.8±11.4	16.3±10.5	16.4±11.2	18.3±11.2	
Total bilirubin	0.2~1.0mg/dl	0.4	0.4	0.4±0.04	0.4	0.4	
Blood sugar	70~110mg/dl	97.1±5.4	94.9±6.3	98.8±5.0	102.9±3.8	106.3±25.8	
Electrolytes	Na	135~147mEq/L	137.3±1.6	139.4±2.2	142.7±2.3	139.3±2.7	138.1±2.0
	K	3.6~5.2mEq/L	4.0±0.3	4.0±0.4	4.1±0.2	3.9±0.3	3.9±0.2
	Cl	98~108mEq/L	103.3±2.8	103.0±4.0	102.3±2.5	102.9±2.4	104.6±2.3
	Ca	4.5~5.5mEq/L	4.7±0.2	4.7±0.1	4.9±0.2	4.6±0.2	4.9±0.2
	P	2.5~4.5mg/dl	3.6±0.3	3.6±0.5	3.5±0.5	3.7±0.4	3.1±0.3
pH		6.0±0.5	5.9±0.4	5.9±0.2	5.8±0.3	6.0±0.7	
Specific gravity		1.020~1.035	1.018~1.035	1.018~1.036	1.008~1.040	1.016~1.042	
Protein							
Sugar							
Urobilinogen							
Bilirubin							
Ketone							
Occult blood							
Sedimentation	RBC						
	WBC						
	Squamous epithelium						
	Small round epithelium						
	Others						
Others	Haptoglobin	1-1 form 108~224 2-1 form 178~256 mg/dl 2-2 form 109~187					
	Direct COOMBS	(-)					
	Indirect COOMBS	(-)					

No particular abnormality

\*GOT, GPT, Al-P value : 

4 h	12 h
8 h	24 h

Table 6 Laboratory findings in Series III : RU 28965 (150mg×7)

Item	Normal range	Before	Day 4	Day 7		After 1 week	
				Before	24 h		
RBC	450-550/mm <sup>3</sup>	444.0±24.5	453.4±32.9	439.3±30.0	462.6±31.6	442.4±28.9	
Hemoglobin	13.0-17.0g/dl	13.9±0.6	14.1±0.7	14.1±0.6	14.3±0.7	13.8±1.0	
Platelets	14-35万/mm <sup>3</sup>	20.0±3.2	21.1±2.9	21.0±2.5	21.6±2.2	21.6±2.1	
WBC(×10 <sup>3</sup> )	4,000-8,000/mm <sup>3</sup>	5.0±1.4	5.4±1.3	5.0±1.2	6.0±2.0	4.5±1.0	
Haematology	WBC fraction (%)						
	Ba	0-1	0.1±0.4	0.6±0.8	0.4±0.5	0.1±0.4	0.1±0.4
	Eo	3-5	2.9±1.9	2.6±1.4	3.0±2.8	2.3±1.7	1.7±0.8
	Stabs.	3-6	1.1±1.1	2.3±2.3	2.0±0.6	1.7±0.8	2.3±1.3
	Segs.	43-55	46.1±5.5	48.3±6.3	50.3±7.3	55.4±4.6	51.1±4.5
	Lympho	30-45	44.7±6.0	41.4±7.4	39.7±5.3	35.7±3.6	41.1±5.4
	Mono	4-7	5.0±2.4	4.9±2.1	4.6±1.6	4.7±2.1	3.9±1.7
Hematocrit	40-50%	44.3±2.4	44.7±2.8	43.6±2.8	44.9±2.9	43.3±2.7	
Reticulocytes	3-12‰	10.7±2.7	12.4±4.6	12.1±2.7	10.9±4.2	13.0±3.6	
MCV	89-99 μm <sup>3</sup>	99.7±3.1	98.6±3.4	99.3±2.4	96.7±3.3	98.0±3.1	
MCH	29-35pg	31.6±1.3	31.4±1.1	31.9±1.2	30.3±1.3	30.9±1.1	
MCHC	31-35%	31.3±1.1	32.0±0.8	31.1±0.7	31.4±0.8	31.9±1.1	
Prothrombin time	10-13sec	11.9±0.8	12.9±0.3	13.0±1.0	12.0±0.4	12.0±0.5	
Activated partial thrombo	30-50sec	41.0±4.1	45.9±4.4	32.2±3.1	36.9±3.2	38.9±4.0	
Fibrinogen	150-400mg/dl	197.6±24.8	231.7±37.8	193.3±19.8	203.0±23.5	211.7±25.5	
Thrombo test	75-100%	95.7±7.9	82.6±19.5	96.4±8.2	94.7±8.2	91.3±9.5	
Partial thromboplastin	50-100	80.6±3.6	96.4±12.9	90.3±2.4	92.6±8.2	85.3±5.8	
GOT	8-40 (U)	12.6±2.3	15.4±3.7	15.3±4.0	14.0±2.6	14.0±2.6	
GPT	5-35 (U)	10.6±2.4	13.7±4.4	14.3±3.9	13.9±4.0	12.0±3.6	
Al-P	0.8-2.9 (U)	1.1±0.1	1.2±0.2	1.3±0.2	1.3±0.2	1.3±0.3	
Total protein	6.5-8.0g/dl	6.5±0.2	6.9±0.3	6.8±0.4	6.7±0.4	6.9±0.4	
A/G ratio	1.3-2.4	1.7±0.1	1.6±0.1	1.8±0.1	1.8±0.1	1.6±0.3	
BUN	8-20mg/dl	11.6±2.2	12.1±2.4	10.7±2.1	11.3±1.5	10.9±2.7	
Creatinine	0.8-1.7mg/dl	1.0±0.2	1.0±0.1	0.9±0.1	1.0±0.1	1.1±0.1	
Total cholesterol	130-230mg/dl	134.9±20.2	143.4±21.3	151.7±21.3	142.6±21.8	135.3±22.1	
LAP	113-171 (U)	145.9±10.7	154.3±13.9	149.0±13.6	157.0±11.9	152.0±9.6	
LDH	50-400 (U)	234.3±39.8	263.7±36.8	243.4±32.6	233.6±29.3	247.7±36.4	
γ-GTP	0-50mU/ml	8.3±0.5	11.3±2.9	10.0±2.2	8.4±2.1	8.9±1.5	
Total bilirubin	0.2-1.0mg/dl	0.4	0.4±0.04	0.4±0.04	0.4	0.4	
Blood sugar	70-110mg/dl	96.3±3.9	90.1±4.0	96.7±4.7	98.6±2.7	96.9±7.8	
α1-Microglobulin	10.2-24.2mg/L	17.6±3.3	18.7±5.1	18.4±4.7	18.3±3.7	18.7±4.3	
β2-Microglobulin	0.8-1.9mg/L	1.3±0.2	1.3±0.1	1.3±0.1	1.2±0.1	1.3±0.2	
Electrolytes	Na	135-147mEq/L	137.6±2.5	141.0±1.9	140.7±2.3	141.6±3.0	139.4±2.8
	K	3.6-5.2mEq/L	4.3±0.4	4.1±0.2	4.3±0.2	4.2±0.2	4.2±0.2
	Cl	98-108mEq/L	102.6±3.2	103.6±1.7	102.7±2.0	101.0±1.0	103.9±1.7
	Ca	4.5-5.5mEq/L	4.7±0.1	4.5±0.2	5.0±0.1	4.9±0.2	4.9±0.2
	P	2.5-4.5mg/dl	3.6±0.4	3.0±0.2	3.2±0.3	3.3±0.4	3.5±0.4
pH		5.8±0.3	5.7±0.3	5.8±0.3	5.6±0.2	5.9±0.4	
Specific gravity		1.031-1.040	1.017-1.043	1.023-1.039	1.024-1.035	1.024-1.038	
α1-Microglobulin	0.68-4.24mg/L	3.8±2.0	6.0±3.8	5.8±3.3	3.3±1.3	6.8±3.7	
β2-Microglobulin	30-340mg/L	185.7±69.5	110.7±57.6	134.6±83.0	103.3±41.4	236.9±161.5	
NAG	0.0-5.0 U/l	3.5±2.6	5.1±2.3	6.0±2.6	3.4±1.3	6.5±3.4	
Urinalysis	Protein						
	Sugar						
	Urobilinogen						
	Bilirubin						
	Ketone						
	Occult blood						
	Sedimentation	RBC					
		WBC					
		Squamous epithelium					
		Small round epithelium					
Others							
Others	Haptoglobin	1-1 form 108-224 2-1 form 178-256 mg/dl 2-2 form 109-187					
	Direct COOMBS	(-)					
	Indirect COOMBS	(-)					

No particular abnormality

Table 7-1 Laboratory findings in Series IV : RU 28965 (150mg×29)  
(Before ~ Day 8)

Item	Normal range	Before	Day 2	Day 5	Day 8	
RBC	450~550/mm <sup>3</sup>	451.0±23.5	461.6±17.5	458.1±14.9	446.3±19.7	
Hemoglobin	13.0~17.0g/dl	14.4±1.0	14.7±0.7	14.5±0.8	14.3±1.0	
Platelets	14~35万/mm <sup>3</sup>	20.9±4.7	21.7±5.9	22.9±5.5	22.7±5.6	
WBC(×10 <sup>3</sup> )	4,000~8,000/mm <sup>3</sup>	5.4±1.2	5.1±0.9	5.7±1.6	5.8±1.3	
WBC fraction (%)	Ba	0~1	1.1±1.5	1.4±1.0	0.7±0.8	0.3±0.5
	Eo	3~5	3.3±1.9	3.9±3.3	3.3±1.0	3.0±2.0
	Stabs.	3~6	2.4±1.3	0.9±1.1	0.4±0.5	0.9±0.9
	Segs.	43~55	41.6±9.8	41.1±10.8	44.3±10.5	47.4±6.9
	Lympho	30~45	47.3±8.9	49.3±12.8	48.3±10.4	44.0±9.1
	Mono	4~7	4.3±2.8	3.4±2.3	4.0±2.2	4.4±1.6
	Hematocrits	40~50%	44.6±2.8	45.3±2.6	44.4±1.4	43.1±2.9
Reticulocytes	3~12‰	11.3±2.8	11.4±2.6	10.3±2.7	11.4±2.1	
MCV	89~99 μm <sup>3</sup>	98.9±2.3	98.0±3.9	97.1±1.8	96.6±3.6	
MCH	29~35pg	32.0±1.3	31.7±1.1	31.6±1.1	32.0±1.5	
MCHC	31~35%	32.3±0.8	32.7±0.8	32.6±0.8	32.9±0.9	
Prothrombin time	10~13sec	12.5±0.4	12.0±0.6	13.3±0.4	12.2±0.4	
Activated partial thrombo.	30~50sec	36.9±6.8	44.5±8.4	41.7±2.9	40.0±3.7	
Fibrinogen	150~400mg/dl	215.9±54.3	201.3±40.9	185.1±37.4	180.6±45.0	
Thrombo test	75~100%	96.1±4.8	94.1±8.1	97.9±2.9	85.6±19.4	
Partial thromboplastin	50~100	90.8±8.1	131.9±17.0	102.7±18.4	96.4±11.8	
GOT	8~40 (U)	12.4±2.8	12.7±3.1	15.1±3.1	15.4±3.5	
GPT	5~35 (U)	9.9±2.0	10.4±2.4	13.0±3.7	12.3±3.0	
Al-P	0.8~2.9 (U)	1.0±0.1	1.1±0.04	1.2±0.1	1.2±0.1	
Total protein	6.5~8.0g/dl	6.6±0.4	6.8±0.2	7.1±0.5	6.8±0.4	
A/G ratio	1.3~2.4	1.4±0.1	1.6±0.1	1.5±0.1	1.6±0.1	
BUN	8~20mg/dl	13.7±2.3	12.6±2.8	12.4±1.5	12.7±2.5	
Creatinine	0.8~1.7mg/dl	0.9±0.1	0.9±0.1	1.0±0.1	1.0±0.1	
Total cholesterol	130~230mg/dl	150.7±15.0	154.7±16.5	161.0±24.7	158.1±22.1	
LAP	113~171 (U)	145.6±12.4	148.3±14.2	150.7±14.5	142.9±15.5	
LDH	50~400 (U)	220.3±39.4	221.4±46.1	240.3±40.2	225.3±21.8	
γ-GTP	0~50mU/ml	12.3±5.1	12.4±5.6	14.0±5.3	11.9±4.5	
Total bilirubin	0.2~1.0mg/dl	0.4	0.4	0.4±0.04	0.4±0.04	
Blood sugar	70~110mg/dl	95.4±3.6	88.9±2.5	94.4±9.2	99.6±5.3	
α1-Microglobulin	10.2~24.2mg/L	17.8±1.7	18.0±2.0	18.9±1.8	17.4±3.2	
β2-Microglobulin	0.8~1.9mg/L	1.2±0.2	1.2±0.2	1.2±0.2	1.1±0.2	
Electrolytes	Na	135~147mEq/L	138.1±2.7	137.6±2.4	138.1±1.6	139.7±2.8
	K	3.6~5.2mEq/L	4.1±0.2	4.2±0.2	4.0±0.1	4.0±0.2
	Cl	98~108mEq/L	104.7±2.2	103.6±1.0	102.4±1.7	104.6±2.9
	Ca	4.5~5.5mEq/L	4.7±0.1	4.8±0.1	4.8±0.2	4.7±0.1
	P	2.5~4.5mg/dl	3.5±0.2	3.1±0.2	3.3±0.4	3.5±0.4
pH		6.1±0.5	5.6±0.4	5.9±0.4	6.1±0.2	
Specific gravity		1.026~1.040	1.018~1.040	1.019~1.043	1.019~1.039	
α1-Microglobulin	0.68~4.24mg/L	2.0±0.6	2.1±0.7	3.7±1.5	2.3±0.8	
β2-Microglobulin	30~340mg/L	117.6±30.2	104.4±24.0	151.9±50.2	116.6±48.6	
NAG	0.0~5.0 U/l	3.5±0.8	3.4±0.9	6.0±2.6	4.4±0.9	
Protein						
Sugar						
Urobilinogen						
Bilirubin						
Ketone						
Occult blood						
Sedimentation	RBC					
	WBC					
	Squamous epithelium					
	Small round epithelium					
	Others					
Haptoglobin	1-1 form 108~224 2-1 form 178~256 mg/dl 2-2 form 109~187					
Direct COOMBS	(-)					
Indirect COOMBS	(-)					

No particular abnormality



Table 7-1 Laboratory findings in Series IV : RU 28965 (150mg×29)  
(Day 9 ~ After 1 week)

Item		Normal range	Day 9	Day 12	Day 15	Day 16	After 1 week	
Hematology	RBC	450~550/mm <sup>3</sup>	455.3±27.3	450.3±14.1	431.3±15.9	447.6±15.8	450.6±16.2	
	Hemoglobin	13.0~17.0g/dl	14.4±1.0	14.5±0.7	13.7±0.7	14.4±0.7	14.7±1.0	
	Platelets	14~35万/mm <sup>3</sup>	22.7±5.3	22.9±4.7	22.0±4.9	23.1±5.7	22.7±3.9	
	WBC(×10 <sup>3</sup> )	4,000~8,000/mm <sup>3</sup>	5.6±1.0	5.8±0.4	5.2±0.7	5.4±0.9	5.7±1.1	
	WBC fraction (%)	Ba	0~1	0.9±0.7	0.9±0.7	1.3±1.0	0.4±0.5	1.0±0.8
		Eo	3~5	1.9±1.1	2.7±1.8	2.8±2.2	2.9±1.7	1.9±1.3
		Stabs	3~6	0.1±0.4	1.3±0.5	1.0±0.9	1.9±1.5	0.9±0.7
		Segs.	43~55	52.3±10.0	51.0±7.0	47.5±9.0	49.1±9.1	50.4±7.8
		Lympho	30~45	42.0±9.7	40.9±5.6	42.3±6.9	41.6±9.8	42.3±7.2
		Mono	4~7	2.9±1.7	3.3±1.8	5.0±2.3	4.1±2.0	3.6±0.5
	Hematocrits	40~50%	44.4±3.0	44.4±2.2	42.2±2.6	44.1±2.1	45.1±2.4	
	Reticulocytes	3~12‰	12.3±1.5	11.4±1.0	13.3±3.1	13.3±1.5	12.4±3.0	
	MCV	89~99 μm <sup>3</sup>	97.6±3.6	98.7±2.8	97.8±3.1	98.7±2.6	100.1±3.3	
	MCH	29~35pg	31.4±1.6	32.3±1.1	31.5±0.8	32.1±1.2	32.4±1.4	
	MCHC	31~35%	32.4±1.3	32.6±0.8	32.7±1.0	32.7±0.5	32.4±0.8	
	Prothrombin time	10~13sec	12.4±0.4	12.7±0.4	12.0±0.4	12.8±0.6	12.2±0.4	
	Activated partial thrombo	30~50sec	41.8±3.3	40.3±2.9	42.4±4.6	43.7±4.6	40.0±5.5	
	Fibrinogen	150~400mg/dl	187.1±53.8	197.1±49.0	182.2±50.2	180.0±44.5	210.3±105.4	
	Thrombo test	75~100%	96.3±7.3	100.0	100.0	86.3±17.0	99.7±0.8	
	Partial thromboplastin	50~100	104.8±15.7	88.4±16.7	93.1±9.1	94.6±8.7	92.8±9.9	
Blood chemistry	GOT	8~40 (U)	13.9±2.7	16.1±3.8	10.3±2.9	12.0±3.2	12.4±3.7	
	GPT	5~35 (U)	11.3±3.5	13.1±4.6	8.5±3.1	8.3±3.1	9.7±3.5	
	Al-P	0.8~2.9 (U)	1.2±0.1	1.2±0.1	1.3±0.2	1.2±0.2	1.4±0.2	
	Total protein	6.5~8.0g/dl	6.8±0.4	7.1±0.7	6.7±0.2	7.0±0.4	7.4±0.5	
	A/G ratio	1.3~2.4	1.6±0.1	1.5±0.1	1.5±0.1	1.6±0.2	1.6±0.2	
	BUN	8~20mg/dl	11.9±2.1	15.3±1.9	11.8±2.5	10.9±2.5	12.6±2.9	
	Creatinine	0.8~1.7mg/dl	0.9±0.1	0.8±0.1	0.9±0.1	0.8±0.2	1.0±0.1	
	Total cholesterol	130~230mg/dl	159.6±23.1	166.0±20.1	156.0±19.7	168.9±23.3	180.1±14.7	
	LAP	113~171 (U)	149.0±16.6	148.6±14.5	150.8±17.9	159.3±24.2	153.3±14.2	
	LDH	50~400 (U)	214.0±29.3	241.7±33.1	218.2±35.6	228.1±43.3	246.7±39.2	
	γ-GTP	0~50mU/ml	13.4±4.6	14.7±6.7	15.8±6.6	15.0±6.6	15.0±6.8	
	Total bilirubin	0.2~1.0mg/dl	0.4	0.4	0.4	0.4±0.04	0.4±0.04	
	Blood sugar	70~110mg/dl	93.7±8.4	90.6±3.7	91.7±10.5	82.6±7.7	86.6±16.0	
	α <sub>1</sub> -Microglobulin	10.2~24.2mg/L	22.6±15.6	15.9±0.9	15.4±2.1	17.5±1.5	16.3±1.7	
	β <sub>2</sub> -Microglobulin	0.8~1.9mg/L	1.1±0.1	1.2±0.1	1.1±0.2	1.2±0.2	1.2±0.2	
Electrolytes	Na	135~147mEq/L	138.1±1.1	138.1±4.9	141.7±2.9	137.9±2.3	139.6±5.1	
	K	3.6~5.2mEq/L	4.2±0.2	3.9±0.3	4.3±0.3	4.0±0.2	3.8±0.3	
	Cl	98~108mEq/L	103.0±2.8	100.6±1.7	103.0±3.8	103.3±1.8	103.4±2.8	
	Ca	4.5~5.5mEq/L	4.8±0.2	5.0±0.1	4.7±0.1	5.0±0.1	4.8±0.1	
	P	2.5~4.5mg/dl	3.1±0.1	3.6±0.5	3.6±0.2	3.0±0.4	3.4±0.4	
Urinanalysis	pH		5.9±0.2	5.7±0.4	6.2±0.3	5.9±0.2	5.9±0.4	
	Specific gravity		1.017~1.036	1.020~1.047	1.026~1.043	1.021~1.037	1.026~1.044	
	α <sub>1</sub> -Microglobulin	0.68~4.24mg/L	1.5±0.7	3.2±2.0	2.1±0.2	2.6±1.8	3.3±1.3	
	β <sub>2</sub> -Microglobulin	30~340mg/L	81.3±18.7	163.0±92.0	119.2±25.0	104.0±23.9	158.9±58.1	
	NAG	0.0~5.0 U/l	1.9±0.6	5.9±2.3	3.8±1.6	3.5±0.9	5.9±2.0	
	Protein							
	Sugar							
	Urobilinogen							
	Bilirubin							
	Ketone							
Occult blood	RBC							
	WBC							
	Squamous epithelium							
	Small round epithelium							
	Others							
	Others	Haptoglobin	1-1 form 108~224 2-1 form 178~256 mg/dl 2-2 form 109~187					
Direct COOMBS		(-)						
Indirect COOMBS		(-)						

No particular abnormality

Table 7-2 Laboratory findings in Series IV : Placebo  
(Before ~ Day 8)

Item	Normal range	Before	Day 2	Day 5	Day 8	
RBC	450~550/mm <sup>3</sup>	464.9±16.3	462.6±14.4	464.6±23.0	463.7±20.2	
Hemoglobin	13.0~17.0g/dl	14.6±0.6	14.6±0.6	14.4±0.8	14.6±0.8	
Platelets	14~35万/mm <sup>3</sup>	21.6±3.0	21.3±3.6	21.1±4.1	20.7±4.6	
WBC(×10 <sup>3</sup> )	4,000~8,000/mm <sup>3</sup>	5.6±0.9	5.1±0.9	6.1±2.2	5.4±1.0	
Hematology WBC fraction (%)	Ba	0~1	1.1±1.2	1.3±1.1	0.9±0.9	0.4±0.8
	Eo	3~5	2.9±2.4	2.7±2.2	2.4±1.4	2.4±1.0
	Stabs.	3~6	1.0±1.2	1.0±1.2	0.9±1.1	1.6±1.5
	Segs.	43~55	39.4±6.8	40.4±4.9	44.3±9.3	43.0±5.9
	Lympho	30~45	49.6±6.9	51.1±5.7	46.9±9.5	48.6±6.8
	Mono	4~7	6.0±1.6	3.4±1.4	4.7±2.3	4.0±1.8
	Hematocrits	40~50%	45.4±1.9	45.3±1.7	44.6±2.7	44.9±2.6
Reticulocytes	3~12‰	10.0±3.6	10.6±3.0	10.7±3.9	11.3±2.3	
MCV	89~99 μm <sup>3</sup>	98.0±1.9	97.7±3.0	96.0±2.8	96.7±3.5	
MCH	29~35pg	31.7±1.0	31.4±0.8	31.0±0.8	31.4±1.0	
MCHC	31~35%	32.1±1.1	32.3±0.5	32.1±1.1	32.4±1.0	
Prothrombin time	10~13sec	13.2±0.5	12.1±0.7	13.2±0.5	12.2±0.5	
Activated partial thrombo.	30~50sec	39.7±4.1	44.8±5.0	42.6±6.3	39.6±4.6	
Fibrinogen	150~400mg/dl	187.4±25.1	178.6±16.9	180.1±20.3	169.4±19.2	
Thrombo test	75~100%	100.0	96.6±7.1	99.3±1.9	83.0±21.4	
Partial thromboplastin	50~100	87.1±7.2	126.2±22.8	87.4±6.3	100.8±10.8	
GOT	8~40 (U)	13.1±2.9	13.7±3.0	14.7±4.6	16.0±4.4	
GPT	5~35 (U)	14.0±7.8	13.1±8.5	13.3±9.7	14.0±10.6	
Al-P	0.8~2.9 (U)	1.1±0.2	1.1±0.1	1.2±0.1	1.2±0.1	
Total protein	6.5~8.0g/dl	6.9±0.3	7.1±0.2	7.1±0.4	6.9±0.3	
A/G ratio	1.3~2.4	1.5±0.1	1.6±0.1	1.6±0.1	1.7±0.1	
BUN	8~20mg/dl	13.7±1.9	12.3±1.3	13.1±1.1	12.7±2.1	
Creatinine	0.8~1.7mg/dl	1.0±0.1	1.0±0.1	1.1±0.1	1.0±0.1	
Total cholesterol	130~230mg/dl	157.1±25.9	157.7±22.3	156.3±27.2	155.7±30.4	
LAP	113~171 (U)	152.6±12.9	149.3±12.6	149.7±14.5	144.0±15.8	
LDH	50~400 (U)	231.6±16.8	229.9±24.0	246.0±25.3	243.7±26.9	
γ-GTP	0~50mU/ml	11.6±4.2	11.7±4.5	12.6±4.7	11.0±4.2	
Total bilirubin	0.2~1.0mg/dl	0.4	0.4±0.04	0.4±0.04	0.4±0.04	
Blood sugar	70~110mg/dl	98.0±5.9	87.6±4.9	94.9±4.9	101.6±2.9	
α <sub>1</sub> -Microglobulin	10.2~24.2mg/L	17.0±2.4	17.7±2.6	17.5±1.7	17.1±2.5	
β <sub>2</sub> -Microglobulin	0.8~1.9mg/L	1.1±0.1	1.1±0.1	1.1±0.1	1.0±0.1	
Electrolytes	Na	135~147mEq/L	140.3±2.8	136.9±1.7	136.4±1.4	140.7±1.8
	K	3.6~5.2mEq/L	4.2±0.3	4.1±0.2	3.9±0.2	3.9±0.2
	Cl	98~108mEq/L	104.1±1.9	103.9±1.1	101.9±1.9	102.6±2.6
	Ca	4.5~5.5mEq/L	4.7±0.2	4.8±0.1	5.0±0.3	4.7±0.2
	P	2.5~4.5mg/dl	3.5±0.4	3.1±0.4	3.6±0.5	3.3±0.4
pH		5.8±0.3	5.6±0.2	5.7±0.3	5.9±0.3	
Specific gravity		1.033~1.045	1.031~1.042	1.032~1.042	1.025~1.042	
α <sub>1</sub> -Microglobulin	0.68~4.24mg/L	2.7±1.3	3.7±1.9	6.0±2.2	3.7±1.9	
β <sub>2</sub> -Microglobulin	30~340mg/L	89.9±28.2	106.7±29.8	118.0±27.4	110.4±35.0	
NAG	0.0~5.0 U/l	4.7±2.3	5.2±1.8	7.1±2.9	5.7±1.6	
Protein						
Sugar						
Urobilinogen						
Bilirubin						
Ketone						
Occult blood						
Urinalysis Sedimentation	RBC					
	WBC					
	Squamous epithelium					
	Small round epithelium					
	Others					
Others	Haptoglobin	1-1 form 108~224 2-1 form 178~256 mg/dl 2-2 form 109~187				
	Direct COOMBS	(-)				
	Indirect COOMBS	(-)				

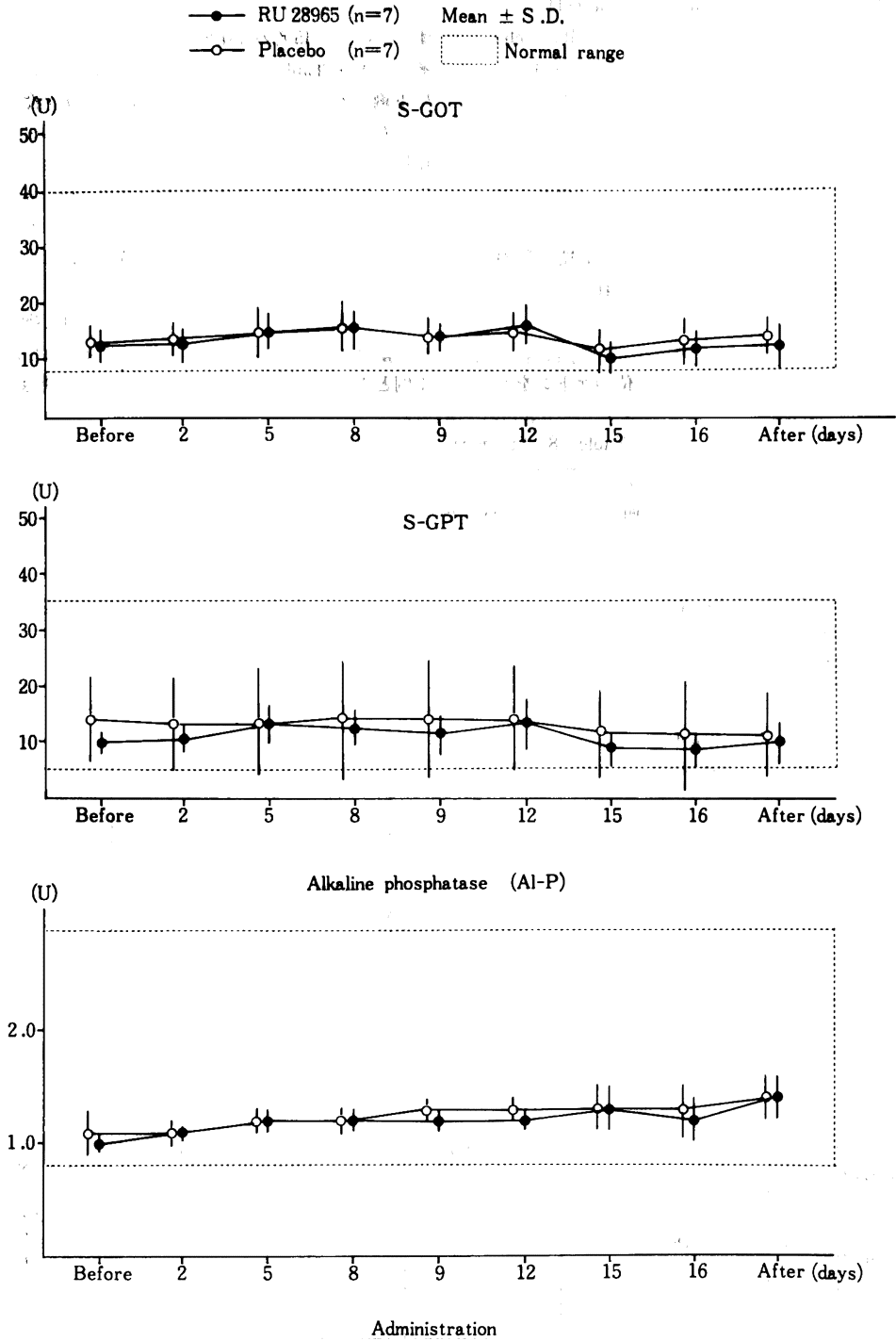
No particular abnormality

Table 7-2 Laboratory findings in Series IV : Placebo  
(Day 9 ~ After 1 week)

Item	Normal range	Day 9	Day 12	Day 15 (n=6)	Day 16	After 1 week	
RBC	450~550/mm <sup>3</sup>	464.9±12.7	459.1±30.6	451.9±18.9	462.7±23.2	448.9±20.8	
Hemoglobin	13.0~17.0g/dl	14.6±0.4	14.5±0.9	14.3±0.7	14.8±0.9	14.4±0.9	
Platelets	14~35万/mm <sup>3</sup>	22.4±6.5	20.1±6.1	21.0±5.8	21.1±3.1	22.4±5.4	
WBC(×10 <sup>3</sup> )	4,000~8,000/mm <sup>3</sup>	4.9±0.7	5.4±1.1	4.8±0.7	5.1±0.9	5.4±1.1	
WBC fraction (%)	Ba	0~1	1.1±1.2	0.7±0.5	0.7±0.8	0.7±0.5	0.3±0.5
	Eo	3~5	2.9±1.2	4.0±1.6	2.7±2.0	4.4±3.5	2.9±1.8
	Stabs.	3~6	1.7±1.8	0.1±0.4	1.3±0.6	2.0±1.4	1.9±1.5
	Segs.	43~55	43.6±7.8	47.6±7.8	49.1±4.2	48.9±6.4	50.9±6.9
	Lympho	30~45	46.7±8.1	42.7±5.7	41.0±4.7	40.0±7.0	39.3±6.4
	Mono	4~7	4.0±2.5	4.9±2.0	5.1±1.9	4.0±1.9	4.9±1.2
	Hematocrits	40~50%	44.9±2.0	44.7±3.0	44.4±2.3	45.4±2.4	44.9±3.1
Reticulocytes	3~12‰	12.0±4.2	11.7±3.5	11.7±1.9	12.9±2.3	13.7±3.5	
MCV	89~99μm <sup>3</sup>	96.6±2.9	97.6±3.9	98.1±2.9	98.3±3.3	99.9±3.7	
MCH	29~35pg	31.6±1.0	31.6±1.0	31.9±0.7	31.9±1.3	32.0±1.0	
MCHC	31~35%	32.6±0.8	32.4±0.8	32.3±0.8	32.6±0.8	31.9±0.7	
Prothrombin time	10~13sec	12.5±0.5	12.9±0.7	12.0±0.7	12.5±0.6	12.1±0.6	
Activated partial thrombo.	30~50sec	40.8±3.7	42.4±3.9	43.6±4.9	45.6±6.6	42.4±3.5	
Fibrinogen	150~400mg/dl	178.3±25.5	168.6±20.4	169.3±18.4	169.6±32.5	174.3±15.7	
Thrombo test	75~100%	99.4±1.5	100.0	100.0	87.1±12.7	98.9±3.0	
Partial thromboplastin	50~100	109.6±10.1	94.1±10.1	95.5±9.3	94.7±13.1	87.9±5.3	
GOT	8~40 (U)	14.1±3.1	15.0±3.4	11.7±4.0	13.4±4.4	14.3±3.4	
GPT	5~35 (U)	14.1±10.5	14.0±9.8	11.1±7.9	11.3±9.6	11.1±7.5	
Al-P	0.8~2.9 (U)	1.3±0.1	1.3±0.1	1.3±0.2	1.3±0.2	1.4±0.2	
Total protein	6.5~8.0g/dl	7.1±0.3	7.2±0.5	7.1±0.3	7.4±0.2	7.4±0.4	
A/G ratio	1.3~2.4	1.7±0.2	1.6±0.1	1.5±0.1	1.5±0.2	1.8±0.2	
BUN	8~20mg/dl	11.9±2.3	13.1±3.3	12.0±2.1	11.9±2.6	12.1±1.9	
Creatinine	0.8~1.7mg/dl	1.0±0.1	0.9±0.1	0.8±0.1	0.8±0.1	1.0±0.1	
Total cholesterol	130~230mg/dl	157.0±25.6	158.3±25.6	160.7±22.1	170.3±23.6	172.3±35.5	
LAP	113~171 (U)	151.1±12.5	146.9±14.0	155.9±20.9	165.3±18.5	150.7±21.0	
LDH	50~400 (U)	235.1±27.8	253.6±23.4	239.1±27.4	247.3±31.9	265.9±46.1	
γ-GTP	0~50mU/ml	12.3±3.7	13.0±4.9	12.7±3.5	13.3±3.5	13.0±4.6	
Total bilirubin	0.2~1.0mg/dl	0.4±0.04	0.4±0.04	0.4±0.04	0.4±0.04	0.4	
Blood sugar	70~110mg/dl	97.3±3.4	94.7±7.0	101.0±4.5	82.3±1.8	91.6±4.0	
α <sub>1</sub> -Microglobulin	10.2~24.2mg/L	13.7±5.4	44.6±54.9	15.9±2.2	16.9±1.9	16.0±2.4	
β <sub>2</sub> -Microglobulin	0.8~1.9mg/L	1.1±0.1	1.1±0.1	1.1±0.1	1.1±0.1	1.1±0.1	
Electrolytes	Na	135~147mEq/L	138.3±1.5	138.0±1.4	140.7±2.5	139.1±1.8	141.4±5.9
	K	3.6~5.2mEq/L	4.1±0.3	4.1±0.2	4.0±0.1	4.0±0.2	4.0±0.4
	Cl	98~108mEq/L	101.6±2.0	101.9±3.4	102.7±3.8	101.3±1.1	103.6±2.0
	Ca	4.5~5.5mEq/L	4.9±0.1	4.9±0.2	4.8±0.1	5.0±0.1	4.8±0.1
	P	2.5~4.5mg/dl	3.2±0.4	3.2±0.2	3.4±0.3	3.1±0.4	3.2±0.5
pH		5.6±0.2	5.6±0.2	5.9±0.2	5.6±0.2	5.7±0.5	
Specific gravity		1.023~1.042	1.029~1.044	1.029~1.039	1.021~1.043	1.026~1.042	
α <sub>1</sub> -Microglobulin	0.68~4.24mg/L	2.5±1.1	3.7±1.4	2.9±1.2	3.7±1.7	5.1±2.1	
β <sub>2</sub> -Microglobulin	30~340mg/L	93.0±34.3	117.6±49.8	108.4±41.1	104.1±44.5	144.9±72.7	
NAG	0.0~5.0 U/l	3.5±1.2	6.6±1.4	5.2±1.3	5.5±1.6	5.9±1.5	
Protein							
Sugar							
Urobilinogen							
Bilirubin							
Ketone							
Occult blood							
Sedimentation	RBC						
	WBC						
	Squamous epithelium						
	Small round epithelium						
	Others						
Others	Haptoglobin	1-1 form 108~224 2-1 form 178~256 mg/dl 2-2 form 109~187					
	Direct COOMBS	(-)					
	Indirect COOMBS	(-)					

No particular abnormality

Fig. 5 Laboratory findings in multiple dose study on RU 28965 (consecutive 15-day administration)



RU 28965 150 mg 投与群については、連続29回(150 mg 2錠/日、15日間)にわたって12時間間隔で7例に経口投与した。投与前、2、5、8、9、12、15、16日目および1週間後における臨床検査値をTable 7-1に示した。プラセボ投与群についても同様に連続29回(Placebo 錠2錠/日、15日間)投与とし、その臨床検査値をTable 7-2に示した。また、上記2投与群の主要な検査項目については、その実測の推移をFig. 5に示した。実薬投与群では臨床症状・臨床検査値等、特に異常は認められなかったが、プラセボ投与群においては下痢2例および尿中 $\alpha_1$ -ミクログロブリンの上昇1例(2.46→5.43→6.30→3.63 mg/L)が見られた。尚、プラセボ投与群の下痢1例は5日目、他1例は15日目に見られた。

### Ⅲ. 考 察

RU 28965はエリスロマイシン A の9位のケトンを2-

メトキシ-エトキシ-メチルオキシムで置換したことにより、胃酸抵抗性と体内動態が改善された新規マクロライド系抗生物質である。

本剤の臨床試験に先立ち、ヒトにおける安全性を検討するため延べ45名の健康成人男子を対象に検討を行い、その概要をTable 8に示した。自他覚的異常としては主に下痢等が見られており、単回投与600 mg 投与群において顕著であった。他方、連続投与群においては7回連続投与で7例中3例に見られたが、プラセボとの比較を行った29回連続投与では実薬投与群には何ら異常が見られず、プラセボ投与群に下痢が見られた。これは経口抗生剤によくあり得ることであり、特に問題はないと思われる。

臨床検査値異常については、単回投与群で網赤血球の増加が300 mg 投与群24例中3例、600 mg 投与群12例中1例とやや多く見られたが、その他は特に問題になると

Table 8 Summary of tolerance test

Item		Subjective /Objective symptoms	Physical examination	Haematology	Serum biochemistry	Urinalysis
Single dose	100 mg (12 cases)	No abnormality	No abnormality	Fibrinogen ↓ 1 case (264→126 mg/dl)	No abnormality	No abnormality
	150mg (12 cases)			No abnormality		
	300 mg (24 cases)	Diarrhea 1 case Soft stools : 2 cases		Reticulocytes ↑ 3 cases ( 8 → 17 ‰ 7 → 15 ‰ 5 → 14 ‰ )		
	600 mg (12 cases)	Diarrhea : 6 cases Soft stools : 1 case		Reticulocytes ↑ 1 case (6→13‰) APTT ↑: 1 case (39.1→>75 sec)		
Multiple dose of 150 mg tablets	7 repeated doses (7 cases)	Diarrhea 3 cases Headache : 1 case	No abnormality	No abnormality	No abnormality	No abnormality
	29 repeated doses (7 each cases)	Active drug				
Placebo		Diarrhea : 2 cases				$\alpha_1$ -Microglobulin ↑ 1 case ( 2.46 5.43 6.30 3.63 mg/ml )

は思われなかった。また、プラセボとの比較を行った29回連続投与において、その主要な臨床検査項目はFig. 5に示したとおり、実薬群およびプラセボ群共、同様な推移を示した。

以上の成績から、従来のマクロライド系抗生物質と比較して特に問題となる所見も認められず、その安全性および忍容性が確認され、抗生剤として充分臨床応用が可能と思われる。

#### 文 献

- 1) CHANTOT, J. F. & A. BRYSKIER : Proc. the 14 th International Congress of Chemotherapy. Antimicrobial Section 2, 1985
- 2) JONES, R. N. : Proc. the 14 th International Congress of Chemotherapy. Abstr. ws-11-6, 54, 1985
- 3) SAITO, A. : Proc. the 14 th International Congress of Chemotherapy. Abstr. ws-11-7, 54, 1985

## TOLERANCE STUDY OF RU 28965

MASARU KOYAMA

Internal Medicine, Tokyo Kyosai Hospital, Tokyo

MASAO TATENO

Internal Medicine, Hitotsubashi Hospital, Tokyo

We carried out a tolerance test of RU 28965 in 45 subjects. To confirm tolerance and safety, the test was performed so that a single dose of 100 mg, administered initially, was increased step by step to 600 mg, and thereafter 150 mg was administered twice daily for 15 days in 29 doses.

As subjective and objective symptoms, diarrhea and soft stools were observed in a few cases. However, under repeated dosage diarrhea was observed in 2 cases of the placebo group, whereas no abnormality was observed in the active drug group.

Besides the above, no abnormal findings were observed in the repeated-dose group except for one case of headache. No noteworthy abnormal laboratory findings were observed.