

## Cefdinir の第 I 相臨床試験

島田 馨

東京大学医科学研究所感染症内科\*

穴戸 亮

鳳川診療所

角尾道夫

鳳クリニック

健康成人男子志願者18名を対象に cefdinir (CFDN) の第 I 相試験として50, 100, 200mg の単回経口投与試験およびプラセボを対照とした1回200mg 1日3回の15日間連続経口投与を行い、本剤の忍容性および薬物動態を検討した。

1. 連続投与試験で本剤投与群の6名中2名に軟便あるいは泥状便が、また、臨床検査で1名に白血球数の軽度の増多、2名にトランスアミナーゼの軽度の上昇が認められたが、いずれも臨床的特に問題となるものではなかった。その他には単回および連続投与試験を通じ自覚症状、臨床検査、理学的検査で本剤に起因すると思われる異常所見は認められなかった。

2. 連続投与試験において腸内細菌叢に及ぼす影響を検討した。本剤を投与した被験者の腸内細菌叢は本剤の抗菌力を反映し、特に嫌気性菌に大きな変動がみられたが、投与終了の7日後には投与前の菌数に回復した。

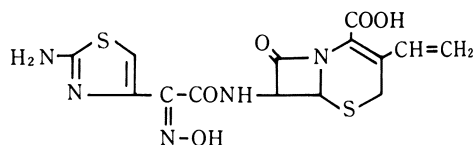
3. 単回投与後、CFDNの血漿中濃度は3.9時間に最高濃度に達し、その後1.71時間の半減期で消失した。AUCは50, 100, 200mg投与時でそれぞれ3.40, 5.78, 9.23 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ 、尿中排泄率は33.3, 30.8, 25.9%であり、200mg投与時では吸収率に若干の低下がみられた。

4. 連続投与の初回投与時と最終投与時のCmax, Tmax, AUCおよび腎クリアランスに有意な差はみられなかった。また、連続投与時の血漿中濃度、尿中排泄は投与開始の第2日には定常状態に達し、蓄積性および体内動態の変化は認められなかった。

5. 血漿中、尿中および糞中に抗菌活性を示す代謝物は検出されなかった。

**Key words** : Cefdinir, 体内動態, 忍容性, 単回投与, 連続投与

Cefdinir (CFDN) は藤沢薬品工業株式会社研究所において創製された経口セファロスポリン剤で、その化学構造式および化学名は Fig. 1 の通りである。本剤は *in vitro* および *in vivo* の抗菌試験において主要なグラム陽性菌および陰性菌に対し幅広い抗菌スペクトルを有し、*Staphylococcus aureus* をはじめとするグラム陽性菌に対しても強い抗菌力を有している<sup>1,2)</sup>。また、種々菌株の産生する  $\beta$ -lactamase に対して安定であり<sup>3)</sup>、グラム陽性菌および陰性菌によるマウス全身感染実験、ウサギ局所感染実験(肺膿瘍、上行性尿路感染)においても優れた感染防御効果が認められている<sup>4)</sup>。本剤の安全性については、急性および亜急性毒性試験、抗原性試験、変異原性試験、生殖試験、一般薬理試験が行われ、臨床で重篤な副作用をひき起こすと思われるような異常所見は認められなかった<sup>5)</sup>。さらに、本剤の吸収性については動物で検討されたが、ラットでは投与量の約15%が、イヌでは40%が尿中に排泄され種差が認め



(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(hydroxyimino) acetamido]-8-oxo-3-vinyl-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid

Fig. 1. Chemical structure of CFDN.

られた<sup>6)</sup>。

以上の非臨床試験成績より、ヒトにおいても本剤の有用性が期待されたことから、健康人を対象とした本剤の初期第 I 相試験<sup>7)</sup>が実施された。当該試験では本剤50, 100あるいは200mgが単回経口投与され、臨床検査で血清鉄値の一過性の低下がみら

\* 〒108 東京都港区白金台4-6-1

れたものの忍容性上特に問題となる所見は得られておらず、また、各種菌に対する MIC からみて満足できる血中濃度と尿中濃度が確認された。

今回、すでに健康人に単回投与された200mg の範囲内で体内動態を精度よく検討するとともに忍容性についてもさらに追加検討する目的で、健康成人男子志願者を対象に3-way crossover 法で50, 100および200mg を単回投与した。さらに、連続投与時の忍容性、体内動態をも検討する目的で200mg を1日3回、15日間連続経口投与したので、それらの成績を報告する。なお、今回の連続投与試験を実施するにあたり、本剤100mg を1日3回、3日間の短期連続投与試験を別途実施し、忍容性について予備的に確認を行った<sup>9)</sup>。

## I. 試験方法

### 1. 試験薬剤

単回投与試験ではCFDNを50mg(力価)含有するカプセル(Lot No259067K)および100mg(力価)含有するカプセル(Lot No259167K)を、また連続投与試験では100mg(力価)含有するカプセル(Lot No259167K)およびそれと同じ色調、外観を呈するプラセボカプセル(Lot No264868K)を使用した。なお、以下のmg表示は全てmg(力価)を示す。

### 2. 被験者

#### 1) 被験者の選定

健康な成人男子志願者の中から、事前の健康診断、臨床検査において臨床的に問題のなかった者18名(単回投与試験9名、連続投与試験9名)を被験者として採用した。被験者の年齢、身長、体重は単回投与試験ではそれぞれ平均33.0歳(22~52歳)、168.2cm(163~173cm)、66.0kg(51.6~91.0kg)であり(Table 1)、連続投与試験ではそれぞれ31.3歳(21~45歳)、169.3cm(159~180cm)、65.3kg(54.8~75.0kg)であった(Table 2)。

#### 2) 同意

被験者は、本剤の非臨床試験成績、臨床試験成績、本試験の目的と意義、試験の方法および試験の安全性について十分な説明を受け、書面による同意の後、試験に参加した。なお、試験の途中脱退は被験者の自由意志とした。

#### 3. 投与量および投与方法

単回投与試験では被験者9名のうち6名を体重層別化後、Table 1の割付けに従い2名ずつの3群に分け、3~4日の休薬期間をおいて3-way crossover 法で第I~III期に50, 100および200mg を単回経口投与した。また、すでに実施された健康人での試験において血清鉄値の低下がみられたことから<sup>7)</sup>、この原因をさらに検討するため、被験者9名中の残り3名を第4群として割付け(Table 1)、単回投与での最高用量200mg を第I~III期のすべての期に単回投与した。ただし、第4群の被験

Table 1. Background characteristics and allocation of nine healthy male subjects in a single-dose study

Group	Subject No.	Age (years)	Height (cm)	Weight (kg)	Dose (mg)		
					Period I	Period II	Period III
1	1	28	171	70.2	50	100	200
	2	37	163				
2	3	25	173	69.0	100	200	50
	4	47	166				
3	5	31	170	69.0	200	50	100
	6	29	166				
4	7	52	166	51.6	200	200	200
	8	26	166				
	9	22	173				
Mean		33.0	168.2	66.0			
SD		10.3	3.6	11.6			

Table 2. Background characteristics and allocation of nine healthy male subjects in a multiple-dose study

Group	Subject No.	Age (years)	Height (cm)	Weight (kg)
CFDN	10	45	173	73.0
	11	28	171	55.4
	12	24	170	60.8
	14	22	159	54.8
	15	21	176	67.4
	18	30	180	75.0
	Mean SD	28.3 8.9	171.5 7.1	64.4 8.7
Placebo	13	39	168	70.0
	16	36	165	66.6
	17	37	162	64.4
	Mean SD	37.3 1.5	165.0 3.0	67.0 2.8
	Mean (n=9) SD	31.3 8.4	169.3 6.7	65.3 7.2

	Day 1											Day 2
	Time after dose (h)											
	0	1	2	3	4	5	6	8	10	12	24	
Administration	↑											
Subjective symptoms	-----											
Oral questioning	○	○	○	○	○		○	○				○
Auscultation and percussion	○											○
Laboratory test	○	○*		○*			○*					○
Blood pressure, pulse rate and body temperature	○	○	○	○	○		○	○				○
ECG	○											○
Blood sampling	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		
Urine sampling	-----											

\* For 100 and 200 mg only

Fig. 2. Schedule of single-dose study.

	Day 1		Day 2		Day 3		Day 4		Day 5		Day 6		Day 7		Day 8		Day 9		Day 10		Day 11		Day 12		Day 13		Day 14		Day 15				Day 16		Day 17		Day 22		Day 46					
	0		1		2		3		4		5		6		12		0		6		12		0		6		12		0		6		12		0		6		12		0			
	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0			
Administration	↑ ↑		↑ ↑ ↑		↑ ↑		↑ ↑ ↑		↑ ↑ ↑		↑ ↑		↑ ↑ ↑		↑ ↑ ↑		↑ ↑ ↑		↑ ↑ ↑		↑ ↑		↑ ↑		↑ ↑		↑ ↑		↑ ↑		↑ ↑		↑ ↑		↑ ↑		↑ ↑		↑ ↑		↑ ↑			
Subjective symptoms																																												
Oral questioning	00000000		0000		0000		0000		0000		0000		0000		0000		0000		0000		0000		0000		0000		0000		0000000000		0000000000		0000000000		0000000000		0000000000		0000000000		0000000000			
Auscultation and percussion	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0			
Laboratory test	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0			
Blood pressure, pulse rate and body temperature	0		0*		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0*		0		0		0		0		0		0		0		0		0			
Body weight	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0			
ECG	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0			
Fecal bacterial flora	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0			
Blood sampling	00000000		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0			
Urine sampling																																												
Feces sampling	0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0		0			
Supervision of subjects																																												

\* Blood pressure and pulse rate only

\*\* Stool is examined, if abnormal, up to one month after dosing

Fig. 3. Schedule of multiple-dose study.

者については薬物濃度測定用の採血は行わず、それ以外は第1～3群と同じ方法とした。投与の前夜は22時以降絶食とし、翌朝9時にそれぞれの投与量に応じて本剤50mgカプセル1個または100mgカプセル1個ないし2個を水150mlとともに服用させ、その後さらに4時間は絶食とした。

連続投与試験では、忍容性を確認しながら本剤200mgを1日3回、14日間連続投与し、第15日には朝1回の最終投与を行った。試験は二重盲検下で行い、被験者9名をCFDN投与群6名(No10, 11, 12, 14, 15, 18)とプラセボ投与群3名(No13, 16, 17)に割付け(Table 2)、食後30分後の朝8時、昼2時、夜8時に水150mlとともに本剤100mgカプセル2個またはプラセボカプセル2個をそれぞれ服用させた。

なお、試験期間中は被験者を入院させたが、連続投与試験の第6日の昼投与後から第11日の夜投与前までは帰宅させた。

#### 4. 検査項目

Fig.2およびFig.3に示した試験スケジュールに従って、以下の各検査項目を実施した。

##### 1) 自覚症状

単回投与試験では、第I～III期の各投与後24時間まで、また、連続投与試験では投与期間中および投与終了後2日までに、何らかの症状がみられた場合、被験者各自に症状の内容、程度、出現日時および消失日時を調査票に記録させた。さらに、連続投与試験では便性状(普通便、軟便、泥状便、水様便、タール様便)について投与終了後1カ月まで排便ごとに観察させ、その結果を報告させた。特に、投与期間中および投与終了後1週間は排便回

数、排便時間、便性状について毎日記録させた。

##### 2) 問診および聴打診

単回投与試験では問診を第I～III期の各投与前、投与後1, 2, 3, 4, 6, 8, 24時間に、聴打診を投与前、投与後24時間を実施した。

連続投与試験では問診を第1～5日の各投与前、第6日の朝および昼投与前、第11日の夜投与前、第12～15日の各投与前および第16日の朝(投与終了翌朝)、さらに、血漿中濃度測定のための各採血時にも実施した。聴打診は入院期間中の朝の投与前および第16日の朝に実施した。

##### 3) 臨床検査

単回投与試験では第I～III期の各投与前、投与後24時間に、連続投与試験では第1, 2, 3, 6, 8, 12, 15日の朝投与前および第16日、第22日の朝にTable 3に示した項目について検査を実施した。但し、連続投与試験の第8日については血液生化学的および凝固系検査のみ実施し、また、便潜血反応については原則として第1, 2, 3, 6, 16, 22日にグアヤック法で検査を実施した。加えて、GOT, GPT, Al-P, クレアチニン, 糖, アミラーゼの項目については急性の変化を検討するため、単回投与試験の100および200mg投与後1, 3, 6時間、連続投与試験の第1, 6, 15日の朝投与後3時間に検査を実施した。なお、検査値に異常がみられた場合は、正常に復するまで追跡検査を行うこととした。

##### 4) 理学的検査

単回投与試験では血圧、脈拍数、体温を第I～III期の各投与前、投与後1, 2, 3, 4, 6, 8, 24時間に測定した。また、標準12誘導心電図を各投与前、投与後24時間に記録した。

Table 3. Parameters of laboratory tests

Hematology	RBC, Hb, Ht, Reticulocyte, WBC, WBC differential, Platelet, PT, APTT, Fibrinogen
Blood chemistry	GOT, GPT, Al-P, LDH, LAP, $\gamma$ -GTP, T.bilirubin, D.bilirubin, T.cholesterol, Triglyceride, T.protein, Albumin, A/G ratio, BUN, Creatinine, Uric acid, Glucose, Amylase, UIBC, Fe, Na, K, Cl, Ca
Urinalysis	Protein, Glucose, Urobilinogen, Bilirubin, Sediment, pH, Specific gravity
Others	Direct Coombs' test, Occult blood test*

\* In multiple-dose study only

連続投与試験では血圧、脈拍数、体温を第1～8日、第11～15日の朝投与前、第16日の朝および第1, 3, 6, 12, 15日の朝投与後3時間に測定した。また、標準12誘導心電図を第1, 3, 6, 12日の朝投与前および第16日の朝に、体重を第1, 5, 6, 12, 15, 16日の朝に測定した。

#### 5) 血漿中薬物濃度

CFDNの血漿中濃度測定のため、単回投与試験の第1～3群について第I～III期の各投与前、投与後1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12時間に採血を行い、第4群については採血は行わなかった。

連続投与試験では、第1日の朝投与前、投与後1, 2, 3, 4, 5, 6時間、第3, 6, 12日の朝投与前、投与後3, 6時間、第15日の朝投与前、投与後1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12時間に採血を行った。

血液はヘパリン添加の真空採血管を用いて肘静脈より7 ml採取し、速やかに冷却遠心により血漿3 ml以上を分取し、測定時まで凍結保存した。

#### 6) 尿中薬物排泄

CFDNの尿中濃度測定のため、単回投与試験の各期の投与後0～2, 2～4, 4～6, 6～8, 8～10, 10～12, 12～24時間に採尿を行った。なお、第4群については濃度測定は行わなかった。

連続投与試験では第1, 3, 6, 12日の朝投与後0～2, 2～4, 4～6, 6～12, 12～24時間(但し、第6日は朝投与後6時間まで)、第2, 4, 5, 13, 14日は朝投与後0～24時間、第15日は朝投与後0～2, 2～4, 4～6, 6～8, 8～10, 10～12, 12～24時間に採尿を行った。なお、蓄尿中の尿は冷蔵庫に保存し、蓄尿後は測定時まで凍結保存した。

#### 7) 糞便中薬物濃度

CFDNの糞便中濃度測定のため、連続投与試験の投与開始前および第2, 6, 16, 22日に採便を行った。

#### 8) 腸内細菌叢

腸内細菌叢の検索のため連続投与試験の開始前および第2, 6, 16, 22, 46日に採便を行った。なお、腸内細菌叢の検査方法は横田らの報告<sup>9)</sup>にゆずる。

#### 5. 薬物濃度の測定法

CFDNの血漿中、尿中および糞便中濃度はbioassayにより測定した。Bioassayは検定菌として*Providencia stuartii* ATCC43664(血漿中濃度測定用)および*P.stuartii* ATCC43665(尿、糞便中濃度測定用)を、また培地はantibiotic medium No 1 (Difco)を用いて、ろ紙ディスクによる寒天平板拡散法により行った。

血漿中濃度の測定は未希釈の血漿検体を試料とし、新鮮なヒト血漿で調整した標準液を用いて行った。尿中濃

度の測定は、未希釈の尿検体または1/15Mリン酸塩緩衝液(pH7.0)で5～125倍に適宜希釈したものを試料とし、同緩衝液で調整した標準液を用いて行った。糞便中濃度の測定は、糞に2倍量のエタノールを添加し、ホモジネート後遠心して得られた上清について、尿中濃度の測定と同様の方法で行った。なお、検出限界は血漿中で0.0313 $\mu$ g/ml、尿中で0.125 $\mu$ g/ml、糞便中で0.4 $\mu$ g/gであった。

#### 6. 活性代謝物の検索

血漿中、尿中および糞便中におけるCFDNの活性代謝物を検討するため、単回投与試験の100および200mg投与後4時間の血漿および投与後2～4, 6～8, 10～12時間の尿、連続投与試験の第1, 6, 15日の朝投与後3時間の血漿および投与後2～4時間の尿、さらに投与開始前および第2, 6, 16, 22日の糞便の各検体を用いた。血漿は、その2倍量のエタノールを加えて遠心し、除蛋白したものを試料とした。尿は1/15Mリン酸緩衝液(pH7.0)で5倍に希釈して試料とした。また、糞便は、その2倍量のエタノールを加えて、ホモジネート後遠心して得られた上清を試料とした。活性代謝物の検索は薄層クロマトグラフィーで行い、DC-Fertigplatten RP-8 F<sub>254S</sub>プレート(Art.15424, Merck)を、5%KCl-ジオキサン-ギ酸(5:1:1)溶液で展開した。展開後、プレートを短冊状に切断し、血漿の場合は*P.stuartii* ATCC43664を、また、尿および糞便の場合は*P.stuartii* ATCC43665を接種したバイオオート用寒天平板上に15分間放置後、37°Cで約18～20時間培養し、阻止帯を検出した。

#### 7. 薬物体内動態の解析

単回および連続投与时におけるCFDNの血漿中濃度の測定値のうち最高濃度をC<sub>max</sub>、また、C<sub>max</sub>に対応する投与後の最高濃度到達時間をT<sub>max</sub>とした。CFDNの消失半減期(T<sub>1/2</sub>)は単回投与後および連続投与の最終投与後6, 8, 10, 12時間の血漿中濃度を対数交換し、線形最小二乗法により算出した。単回投与後の血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC)については、まず投与後12時間までのAUC(AUC<sub>0-12</sub>)は台形公式で、投与後無限大時間までのAUC(AUC<sub>0-∞</sub>)は、常法によりT<sub>1/2</sub>を用い12時間以降無限大時間までのAUCを外挿で求め、そのAUCとAUC<sub>0-12</sub>を合計して算出した。また、連続投与时は初回および最終投与後6時間までのAUC(AUC<sub>0-6</sub>)を台形公式で算出した。単回投与時の腎クリアランス(Cl<sub>R</sub>)は投与後12時間までの尿中排泄量をAUC<sub>0-12</sub>で除して、また連続投与の初回投与時と最終投与時のCl<sub>R</sub>は、それぞれ投与後6時間までの尿中排泄量をAUC<sub>0-6</sub>で除して算出した。





















## 8. 統計処理

単回投与試験での各投与量間の  $T_{1/2}$ ,  $T_{max}$ , 尿中排泄率について差の検定は 3-way crossover 法に基づく分散分析法により行った。また,  $C_{max}$ ,  $AUC$  については投与量で補正して同様の検定を行った。連続投与試験での朝投与前, 朝投与後 3, 6 時間の血漿中濃度および朝投与後 0 ~ 6, 0 ~ 24 時間の尿中排泄量それぞれについての経時的な変化の差の検定は, 分散分析と Tukey 型多重比較法を併用した方法を用いた。また, 初回投与時と最終投与時に得られた薬物速度論的パラメータの差の検定は, 対応のある t 検定で行った。いずれも有意水準は両側 5% とし, 本文中の値は平均値  $\pm$  SD で示した。

なお, 本試験のプロトコールは鳳川診療所倫理委員会で審議され, 承認された後, 単回投与試験は 1986 年 8 月に, 連続投与試験は 10 月に鳳クリニックで実施した。ま

た, 血漿中, 尿中および糞便中濃度の測定および腸内細菌叢の検査は藤沢薬品工業株式会社研究所において実施された。

## II. 結 果

## 1. 忍容性

## 1) 自覚症状

## (1) 単回投与試験

いずれの被験者とも自覚症状の訴えはなく, 問診, 聴打診においても異常所見は認められなかった。

## (2) 連続投与試験

便性の変化として軟便または泥状便が各 1 名から報告された。1 名 (No14) は第 1 日および第 2 日にそれぞれ 1 回軟便がみられた。他の 1 名 (No11) は第 4 日より第 14 日まで第 6 日を除き毎日に軟便が, また第 9 日には泥

Table 5-1. Laboratory findings in 6 hours after single 100 mg dose

Parameter	Subject No.	No. 1				No. 2				
	Normal range	Time after dosing (h)								
		0	1	3	6	0	1	3	6	
Blood chemistry	GOT	0 ~ 42 IU	18	17	17	16	16	16	16	15
	GPT	0 ~ 37 IU	22	22	22	21	16	16	15	15
	Al-P	100 ~ 280 IU	133	136	139	134	129	133	132	130
	Creatinine	0.7 ~ 1.5 mg/dl	1.1	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9
	Glucose	70 ~ 110 mEq/l	97	101	97	129	91	93	92	109
	Amylase	70 ~ 216 somogyi	148	142	139	193	102	104	105	102

Parameter	Subject No.	No. 3				No. 4				
	Normal range	Time after dosing (h)								
		0	1	3	6	0	1	3	6	
Blood chemistry	GOT	0 ~ 42 IU	12	12	12	12	17	19	17	18
	GPT	0 ~ 37 IU	8	8	7	8	14	14	15	15
	Al-P	100 ~ 280 IU	150	147	141	146	155	163	154	163
	Creatinine	0.7 ~ 1.5 mg/dl	0.9	0.9	0.9	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
	Glucose	70 ~ 110 mEq/l	83	84	84	77	94	102	95	93
	Amylase	70 ~ 216 somogyi	211	199	190	225	322	323	297	392

Parameter	Subject No.	No. 5				No. 6				
	Normal range	Time after dosing (h)								
		0	1	3	6	0	1	3	6	
Blood chemistry	GOT	0 ~ 42 IU	16	17	18	18	13	13	13	13
	GPT	0 ~ 37 IU	5	6	6	6	9	9	9	9
	Al - P	100 ~ 280 IU	118	121	125	120	144	138	142	144
	Creatinine	0.7 ~ 1.5 mg/dl	1.1	1.1	1.1	1.1	1.0	1.0	0.9	1.0
	Glucose	70 ~ 110 mEq/l	92	88	94	102	98	99	97	98
	Amylase	70 ~ 216 somogyi	151	149	146	153	172	155	154	186



状便もみられたが、第15日には普通便に回復した。その他、いずれの被験者とも自覚症状の訴えはなく、問診、聴打診においても異常所見は認められなかった。

## 2) 臨床検査

### (1) 単回投与試験

投与前および投与後24時間を実施した臨床検査の結果を Table 4 に示したが、第2群の50mg 投与時(第III期)の1名(No.4)、第3群の100mg 投与時(第III期)の1名(No.6)および第4群(第I期)の1名(No.8)で投与後24時間に血清鉄の正常範囲下限を逸脱した値(それぞれ前21→後32, 49→25, 101→22 $\mu$ g/dl)が認められたが、いずれの被験者も投与後2日から4日の間に実施した検査ではそれぞれ126, 55, 152 $\mu$ g/dl と正常範囲内に回復していた。その他の被験者については、血液学的検査、血液生化学的検査および尿検査のいずれにおいても異常変動は認められなかった。また、GOT, GPT, Al-P, ク

レアチニン、糖、アミラーゼの項目については投与後の急性の変化の有無を確認するため100および200mg 投与後6時間まで経時的に採血し、それらの変動を検討した。その結果を Table 5 に示したが、いずれの項目も異常変動は認められなかった。

なお、第1～3群について血清鉄値の変動を3-way crossover 法による分散分析で比較検討したが、血清鉄値は各投与前に比べ投与後24時間で有意な低下がみられた( $P < 0.01$ )。また、各期の投与前の血清鉄値を比較してみると、第I, II, III期でそれぞれ $92 \pm 32$ ,  $129 \pm 27$ ,  $68 \pm 33 \mu\text{g/dl}$  と第II期では有意に高い値であったが( $P < 0.01$ )、50, 100, 200mg の各投与量間には有意な差はみられなかった(Table 6)。同様に、投与後24時間の血清鉄値についても比較した結果、第I, II, III期でそれぞれ $52 \pm 7$ ,  $71 \pm 27$ ,  $45 \pm 16 \mu\text{g/dl}$  と、第II期では有意に高い値であったが( $P < 0.05$ )、投与量間には有意な

Table 5-2. Laboratory findings in 6 hours after single 200 mg dose

Parameter	Subject No.	No. 1				No. 2				
	Normal range	Time after dosing (h)								
		0	1	3	6	0	1	3	6	
Blood chemistry	GOT	0~ 42 IU	16	16	16	15	17	18	18	18
	GPT	0~ 37 IU	18	19	19	18	19	20	19	20
	Al-P	100~280 IU	126	134	141	139	124	131	127	130
	Creatinine	0.7~ 1.5 mg/dl	0.9	0.9	0.9	1.0	1.0	0.9	0.9	0.9
	Glucose	70~110 mEq/l	100	96	96	89	99	98	96	106
	Amylase	70~216 somogyi	171	167	168	217	91	99	93	99
Parameter	Subject No.	No. 3				No. 4				
	Normal range	Time after dosing (h)								
		0	1	3	6	0	1	3	6	
Blood chemistry	GOT	0~ 42 IU	9	11	11	11	14	14	13	16
	GPT	0~ 37 IU	7	7	8	8	14	13	12	11
	Al-P	100~280 IU	157	155	157	153	150	156	148	154
	Creatinine	0.7~ 1.5 mg/dl	1.0	0.9	0.9	0.9	1.0	0.9	0.9	1.0
	Glucose	70~110 mEq/l	83	92	81	108	94	99	93	85
	Amylase	70~216 somogyi	229	214	211	233	244	241	216	266
Parameter	Subject No.	No. 5				No. 6				
	Normal range	Time after dosing (h)								
		0	1	3	6	0	1	3	6	
Blood chemistry	GOT	0~ 42 IU	14	14	12	13	10	11	10	11
	GPT	0~ 37 IU	4	5	4	4	7	7	7	7
	Al-P	100~280 IU	117	116	109	115	133	135	133	139
	Creatinine	0.7~ 1.5 mg/dl	1.1	1.2	1.1	1.2	0.9	1.0	0.8	0.9
	Glucose	70~110 mEq/l	86	87	86	93	90	94	96	110
	Amylase	70~216 somogyi	135	131	122	141	185	176	171	214

差はみられなかった (Table 6)。また、投与前値に対する低下率では投与時期および投与量間のいずれにおいても有意な差はみられなかった。一方、第 4 群での第 I ~ III 期の血清鉄値を Table 7 に示したが、全ての期の延べ 9 名について投与前と投与後 24 時間の値を対応のある t 検定で比較した結果、有意な差はみられなかった。

### (2) 連続投与試験

臨床検査結果を Table 8 に示した。本剤投与群の 1 名 (No.12) で第 6 日に白血球数の増多 (投与前 7,700 → 第 6 日 10,700/mm<sup>3</sup>) がみられたが第 22 日 (投与終了後 7 日) には正常範囲内に回復した (7,600/mm<sup>3</sup>)。その他、本剤投与群の 2 名で肝機能検査値に軽度の変動がみられた。1 名 (No.11) は第 8 日に GOT および GPT の上昇 (GOT: 投与前 21 → 第 8 日 51IU, GPT: 投与前 20 → 第 8 日 61IU) が認められたものであるが継続投与中に低下し、第 15 日にはいずれも正常範囲内に回復した (GOT: 24IU, GPT: 36IU)。また、他の 1 名 (No.10) は第 6 日から GOT, GPT,  $\gamma$ -GTP の上昇 (GOT: 投与前 15 → 第 6 日 79IU, GPT: 投与前 10 → 第 6 日 65IU,  $\gamma$ -GTP: 投与前 45 → 第 6 日 79U/l) が、さらに、第 8 日からは LAP の上昇 (投与前 173 → 第 8 日 242G-R) が認められた。その後、第 12 日には GOT は 33IU と正常範囲内に回復したが、第 16 日には 59IU と再び上昇した。これらの値はその後実施した追跡検査で、GOT は第 28 日 (投与終了後 13 日) に 25IU, GPT および LAP は第 35 日 (投与終了後 20 日) に 18IU, 207G-R, また、 $\gamma$ -GTP は第 42 日 (投与終了後 27 日) に 32U/l と正常範囲内に回復した。

一方、プラセボ投与群においても 1 名 (No.13) で、第

16 日に GOT の上昇 (投与前 17 → 第 16 日 46IU), 第 8 日に GPT の上昇 (投与前 23 → 第 8 日 43IU) および第 15 日に  $\gamma$ -GTP の上昇 (投与前 25 → 第 15 日 56U/l) が認められた。その後の追跡検査で、GOT は第 22 日に 27IU, GPT は第 35 日に 34IU,  $\gamma$ -GTP は第 28 日に 43U/l と、いずれも正常範囲内に回復した。さらに、他の 1 名 (No.16) で第 8 日に GPT の上昇 (投与前 17 → 第 8 日 41IU) が認められたが、継続投与中に正常範囲内に回復した。その他の検査項目については、便潜血反応も含め異常変動は認められなかった。また、第 1, 6, 15 日の朝投与後 3 時間実施した GOT, GPT, Al-P, クレアチニン, 糖, アミラーゼの項目の検査結果を Table 9 に示したが、いずれも急性の変化はみられなかった。

血清鉄値については、プラセボ投与群の 1 名 (No.17) で第 15 日に 25 $\mu$ g/dl と正常範囲を逸脱した低下が認められた以外、いずれの被験者も正常範囲内の変動であった。これら血清鉄値の変動を Fig.4 に示したが、本剤投与群、プラセボ投与群とも同様の変動を示し、特に第 1 日の投与前値に比べ第 2 日および第 15 日の朝では低下がみられた。

### 3) 理学的検査

単回投与試験および連続投与試験において血圧、脈拍数および体温に異常変動は認められず (Fig.5, 6), また心電図においても異常所見は認められなかった。連続投与試験での体重の変動を Table 10 に示したが、第 1 日に比べ第 5 日以降では体重の増加がみられた。これら体重の増加を分散分析と Dunnett 型多重比較を併用した方法で比較した結果、本剤投与群、プラセボ投与群とも第

Table 6. Serum iron concentrations in six subjects (groups 1, 2 and 3) given a single dose of 50, 100 or 200 mg of CFDN

Dose (mg)	Subject No.	Serum iron ( $\mu$ g/dl)	
		Before	After
50	1	110	62
	2	72	56
	3	102	59
	4	21	32
	5	147	79
	6	83	59
	Mean SD	89.2 42.2	57.8 15.1
100	1	156	62
	2	131	56
	3	144	54
	4	60	47
	5	61	56
	6	49	25
	Mean SD	100.2 48.5	50.0 13.2
200	1	107	61
	2	68	37
	3	142	121
	4	113	48
	5	96	51
	6	67	41
	Mean SD	98.8 28.6	59.8 31.1

Table 7. Serum iron concentrations in three subjects (group 4) given single doses of 200mg of CFDN at periods I, II and III

Period	Subject No.	Serum iron ( $\mu$ g/dl)	
		Before	After
I	7	73	89
	8	101	22
	9	68	82
	Mean SD	80.7 17.8	64.3 36.8
II	7	152	81
	8	152	47
	9	166	82
	Mean SD	156.7 8.1	70.0 19.9
III	7	84	58
	8	72	75
	9	81	89
	Mean SD	79.0 6.2	74.0 15.5
Mean(n=9) SD		105.4 39.8	69.4 22.7

Table 8-1. Laboratory findings in multiple-does study (group: CFDN)

Parameter	Subject No.	No. 10									
	Normal range	Before	Day 2	Day 3	Day 6	Day 8	Day 12	Day 15	Day 16	Day 22	
Hematology	RBC	440 ~ 590 × 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	457	475	478	450		457	435	441	451
	Hb	14.0 ~ 18.0 g/dl	15.0	15.4	15.0	14.4		14.6	14.1	14.2	14.2
	Ht	40 ~ 55%	44.3	46.4	46.4	43.6		44.4	42.1	42.7	43.5
	WBC	4,000 ~ 8,500/mm <sup>3</sup>	4,600	5,400	4,700	4,300		4,700	5,000	4,600	3,700
	Neutrophils	41 ~ 59%	51	42	40	47		47	41	55	51
	Eosinophils	1 ~ 3%	1	4	2	7		4	5	9	6
	Basophils	0 ~ 1%	0	0	0	0		0	0	0	0
	Lymphocytes	28 ~ 48%	42	51	53	42		46	50	31	40
	Monocytes	2 ~ 6%	6	3	5	4		3	5	5	3
	Reticulocytes	3 ~ 11%	10	8	8	8		11	12	11	11
	Platelets	12 ~ 35 × 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	19.0	20.5	20.8	19.3		19.6	21.0	19.7	17.9
	PT	8 ~ 12 sec.	11.5	11.5	11.8	11.0	11.2	10.4	10.9	11.4	11.1
	APTT	28.0 ~ 36.5 sec.	32.7	34.5	32.8	31.2	30.5	30.7	31.6	27.3	25.2
	Fibrinogen	170 ~ 410 mg/dl	183	190	173	131	156	170	176	202	276
Blood chemistry	GOT	0 ~ 42 IU	15	13	16	79	58	33	41	59	58
	GPT	0 ~ 37 IU	10	10	11	65	77	56	51	68	82
	Al-P	100 ~ 280 IU	200	232	221	251	248	253	257	265	259
	LDH	120 ~ 520 IU	277	263	260	342	326	293	306	333	339
	LAP	86 ~ 240 G-R	173	177	174	217	242	247	245	269	314
	γ-GTP	0 ~ 52 U/L	45	45	42	79	104	121	110	122	184
	T. Bilirubin	0.2 ~ 1.1 mg/dl	0.9	0.5	0.6	0.5	0.6	0.7	0.5	0.5	0.6
	D. Bilirubin	0 ~ 0.6 mg/dl	0.3	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
	T. cholesterol	120 ~ 250 mg/dl	185	193	185	165	186	207	182	192	221
	Triglyceride	40 ~ 170 mg/dl	95	135	114	111	105	134	186	183	55
	T. protein	6.5 ~ 8.0 g/dl	7.0	7.4	7.1	7.1	7.2	7.3	7.1	7.2	7.5
	Albumin	3.8 ~ 5.1 g/dl	3.7	3.8	3.8	3.7	3.8	3.8	3.8	3.7	4.0
	A/G	1.1 ~ 1.7	1.1	1.0	1.1	1.0	1.1	1.0	1.1	1.0	1.1
	BUN	8 ~ 20 mg/dl	14	15	10	13	19	14	9	13	18
	Creatinine	0.7 ~ 1.5 mg/dl	1.1	1.0	0.9	1.0	0.9	1.0	0.9	0.9	0.9
	Uric acid	2.9 ~ 7.0 mg/dl	5.8	5.9	5.9	5.6	5.6	6.0	5.9	5.8	5.9
	Glucose	70 ~ 110 mEq/l	102	106	100	116	100	104	108	105	111
	Amylase	70 ~ 216 somogyi	102	132	132	121	123	124	129	131	103
	UIBC	92 ~ 323 μg/dl	133	215	160	141	134	174	219	159	202
	Ferritin	9 ~ 251 ng/ml	84	87	82	104	80	81	82	81	101
Fe	34 ~ 180 μg/dl	132	66	102	120	129	103	57	89	90	
Na	137 ~ 147 mEq/l	140	141	140	141	140	140	141	141	139	
K	3.5 ~ 5.5 mEq/l	3.8	4.4	4.0	4.0	3.8	4.0	3.9	4.1	4.0	
Cl	98 ~ 108 mEq/l	103	103	104	106	103	106	104	105	105	
Ca	4.1 ~ 5.4 mEq/l	4.5	4.7	4.6	4.6	4.6	4.6	4.6	4.7	4.6	
Urinalysis	Protein	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	Glucose	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	Urobilinogen	(±) ~ (+)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	
	Bilirubin	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	RBC		0~1/S	0~1/S	0~1/S	0~1/S		0~1/S	1~2/S	0~1/S	0~1/S
	WBC		0~1/S	0~1/S	0~1/S	0~1/S		0~1/S	0~1/M	0~1/S	0~1/S
	Epithelium		1~2/S	0~1/S	0~1/S	0~1/S		0~1/S	0~1/S	0~1/S	0~1/S
	Nubecula		(+)						(+)		
	Ca. oxalate					30-40/M					
	Small round cells							0-1/S			
	Urate										(#)
	pH	5 ~ 7	6	6	5.5	6		5.5	5	6	5
	Specific gravity	1.017 ~ 1.020	1.028	1.018	1.014	1.015		1.018	1.017	1.020	1.032
Colour		Y 40	Y 20	Y 20	Y 40		Y 40	Y 40	Y 40	Y 40	
Occult blood test		(-)	(-)	(-)	(-)				(-)	(-)	

Table 8-2. Laboratory findings in multiple-dose study (group: CFDN)

Parameter	Subject No.	No. 11									
	Normal range	Before	Day 2	Day 3	Day 6	Day 8	Day 12	Day 15	Day 16	Day 22	
RBC	440~590 ×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	532	537	524	524		515	516	543	493	
Hb	14.0~18.0 g/dl	16.5	16.8	16.3	16.2		16.2	16.1	16.9	15.2	
Ht	40~55%	47.9	47.9	46.3	46.7		45.7	45.3	48.2	43.4	
WBC	4,000~8,500/mm <sup>3</sup>	5,500	6,800	5,800	6,500		5,300	6,400	6,500	5,200	
Hematology WBC differential	Neutrophils	41~59%	42	44	54	41		57	41	54	45
	Eosinophils	1~3%	8	8	5	8		2	5	5	6
	Basophils	0~1%	0	0	0	0		0	0	0	0
	Lymphocytes	28~48%	47	44	40	48		39	53	40	46
	Monocytes	2~6%	3	4	1	3		2	1	1	3
	Reticulocytes	3~11%	8	4	4	6		10	12	9	8
	Platelets	12~35 ×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	23.3	24.1	22.5	24.4		24.3	25.0	25.1	25.8
PT	8~12 sec.	11.7	11.2	11.4	11.4	11.3	10.9	10.9	11.8	11.1	
APTT	28.0~36.5 sec.	34.1	33.6	36.2	31.0	29.6	34.4	32.2	30.6	26.6	
Fibrinogen	170~410 mg/dl	193	206	177	195	198	178	211	183	224	
GOT	0~42 IU	21	20	19	38	51	34	24	27	27	
GPT	0~37 IU	20	19	17	39	61	49	36	37	35	
Al-P	100~280 IU	203	215	198	216	202	186	201	204	186	
LDH	120~520 IU	345	310	289	313	353	292	295	329	339	
LAP	86~240G~R	174	173	168	177	176	168	169	185	178	
γ-GTP	0~52 U/L	16	17	15	19	19	21	21	24	26	
T. Bilirubin	0.2~1.1 mg/dl	1.2	0.7	0.9	0.8	0.9	1.0	0.7	0.8	0.6	
D. Bilirubin	0~0.6 mg/dl	0.4	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.2	0.4	0.2	
T. cholesterol	120~250 mg/dl	187	184	170	162	166	171	179	184	195	
Triglyceride	40~170 mg/dl	52	61	81	56	75	53	48	75	51	
T. protein	6.5~8.0 g/dl	7.7	7.8	7.4	7.7	7.7	7.3	7.5	8.0	7.7	
Albumin	3.8~5.1 g/dl	4.4	4.3	4.1	4.3	4.4	4.1	4.3	4.4	4.5	
A/G	1.1~1.7	1.3	1.2	1.2	1.2	1.3	1.2	1.3	1.2	1.4	
BUN	8~20 mg/dl	10	11	8	8	11	9	8	10	12	
Creatinine	0.7~1.5 mg/dl	0.7	0.8	0.8	0.8	0.9	0.8	0.8	0.8	0.8	
Uric acid	2.9~7.0 mg/dl	6.3	6.7	6.5	6.0	6.4	6.8	6.0	5.9	6.4	
Glucose	70~110 mg/dl	84	88	86	94	90	91	92	84	91	
Amylase	70~216 somogyi	142	170	165	173	152	132	155	168	153	
UIBC	92~323 μg/dl	179	260	166	218	190	172	246	204	243	
Ferritin	9~251 ng/ml	43	39	34	45	42	38	31	26	27	
Fe	34~180 μg/dl	155	76	147	109	149	148	92	117	102	
Na	137~147 mEq/l	141	141	141	142	142	141	142	144	139	
K	3.5~5.5 mEq/l	4.8	4.4	3.9	4.3	3.8	4.5	4.2	3.9	4.3	
Cl	98~108 mEq/l	99	101	101	101	98	103	102	102	101	
Ca	4.1~5.4 mEq/l	4.9	4.8	4.8	4.9	4.8	4.6	4.7	5.0	4.6	
Protein	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		(-)	(-)	(-)	(-)	
Glucose	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		(-)	(-)	(-)	(-)	
Urobilinogen	(±)~(+)	(±)	(±)	(±)	(±)		(±)	(±)	(±)	(±)	
Bilirubin	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		(-)	(-)	(-)	(-)	
Urinalysis Sediment	RBC		0~1/S	0~1/S	0~1/S	0~1/S		1~2/S	0~1/S	0~1/S	0~1/S
	WBC		0~1/M	0~1/M	0~1/S	1~2/S		1~2/M	1~2/S	0~1/S	0~1/S
	Epithelium		0~1/S	0~1/S	0~1/S	0~1/S		2~3/M	0~1/S	0~1/S	0~1/S
	Nubecula		(+)	(+)							
	Ca.oxalate			3~4/M	3~4/M	25~30/M					
	Small round cells										
	Urate										(+)
pH	5~7	6	6	6	6		5.5	5	5.5	5.5	
Specific gravity	1.017~1.020	1.027	1.030	1.024	1.023		1.024	1.028	1.026	1.028	
Colour		Y 80	Y 40	Y 40	Y 40		Y 40	Y 60	Y 20	Y 40	
Occult blood test		(-)	(-)	(-)	(-)				(-)	(-)	

Table 8-3. Laboratory findings in multiple-dose study (group: CFDN)

Parameter	Subject No.	No. 12									
	Normal range	Before	Day 2	Day 3	Day 6	Day 8	Day 12	Day 15	Day 16	Day 22	
Hematology	RBC	440~590 × 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	455	472	448	462		445	450	435	440
	Hb	14.0~18.0 g/dl	14.2	14.7	13.5	14.5		13.6	13.9	13.6	13.7
	Ht	40~55%	43.8	45.3	42.5	44.2		42.9	43.2	41.9	42.4
	WBC	4,000~8,500/mm <sup>3</sup>	7,700	9,800	8,200	10,700		8,700	8,700	9,400	7,600
	Neutrophils	41~59%	37	47	40	55		43	48	63	65
	Eosinophils	1~3%	2	2	4	1		3	5	3	2
	Basophils	0~1%	0	0	0	0		0	0	0	0
	Lymphocytes	28~48%	57	47	53	40		50	45	30	30
	Monocytes	2~6%	4	4	3	4		4	2	4	3
	Reticulocytes	3~11%	6	4	6	10		11	8	8	10
	Platelets	12~35 × 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	20.3	20.6	19.0	20.6		20.3	21.7	20.3	20.2
	PT	8~12 sec.	11.8	11.3	11.9	11.2	12.7	11.3	11.9	12.1	11.0
	APTT	28.0~36.5 sec.	34.0	35.8	35.1	29.8	54.6	32.1	32.9	32.3	24.4
	Fibrinogen	170~410 mg/dl	161	165	138	155	139	113	124	132	155
Blood chemistry	GOT	0~42 IU	9	10	10	23	21	17	16	18	12
	GPT	0~37 IU	8	9	9	28	22	29	25	26	19
	Al-P	100~280 IU	123	124	114	132	133	116	128	127	124
	LDH	120~520 IU	203	194	191	215	154	189	211	229	207
	LAP	86~240 G-R	146	149	138	153	137	136	138	149	147
	γ-GTP	0~52 U/L	13	14	11	12	13	13	13	14	17
	T. Bilirubin	0.2~1.1 mg/dl	0.6	0.4	0.5	0.5	0.7	0.4	0.4	0.5	0.6
	D. Bilirubin	0~0.6 mg/dl	0.2	0.2	0.2	0.2	0.3	0.1	0.1	0.2	0.2
	T. cholesterol	120~250 mg/dl	117	117	99	102	107	115	100	108	124
	Triglyceride	40~170 mg/dl	64	62	56	47	98	70	85	63	48
	T. protein	6.5~8.0 g/dl	6.9	7.0	6.4	7.1	7.0	6.5	6.9	7.1	7.2
	Albumin	3.8~5.1 g/dl	3.9	4.0	3.7	4.1	4.1	3.8	3.9	4.1	4.2
	A/G	1.1~1.7	1.2	1.3	1.3	1.3	1.4	1.4	1.2	1.3	1.3
	BUN	8~20 mg/dl	16	15	10	10	12	12	10	12	15
	Creatinine	0.7~1.5 mg/dl	0.9	0.8	0.7	0.8	0.9	0.8	0.9	0.8	0.8
	Uric acid	2.9~7.0 mg/dl	6.8	6.6	6.3	5.8	6.4	5.9	6.4	5.8	6.7
	Glucose	70~110 mg/dl	87	98	89	93	89	93	89	84	94
	Amylase	70~216 somogyi	107	128	123	127	122	122	121	130	120
	UIBC	92~323 μg/dl	127	146	96	138	114	175	200	151	182
	Ferritin	9~251 ng/ml	89	81	85	91	86	72	68	66	59
Fe	34~180 μg/dl	101	87	112	89	138	56	46	77	75	
Na	137~147 mEq/l	140	140	140	142	139	142	143	142	141	
K	3.5~5.5 mEq/l	4.3	4.3	4.1	4.1	4.9	4.1	4.0	4.1	4.2	
Cl	98~108 mEq/l	106	105	106	107	105	108	107	107	106	
Ca	4.1~5.4 mEq/l	4.5	4.6	4.5	4.7	4.6	4.4	4.6	4.7	4.6	
Urinalysis	Protein	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	Glucose	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	Urobilinogen	(±)~(+)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	
	Bilirubin	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	RBC	0~1/S	0~1/S	0~1/S	0~1/S		0~1/S	0~1/S	0~1/S	1~2/M	
	WBC	8~10/M	2~3/M	1~2/S	5~6/M		0~1/M	6~7/M	10~15/M	4~5/M	
	Epithelium	0~1/S	0~1/S	0~1/S	1~2/S		1~2/S	0~1/S	0~1/S	0~1/S	
	Nubecula	(+)	(+)	(+)	(+)		(+)	(+)			
	Ca. oxalate			1~2/M	5~6/M			4~5/M	4~5/M		
	Small round cells										
	Urate									(#)	
	pH	5~7	5.5	6	6	6		5.5	5	5	5
	Specific gravity	1.017~1.020	1.033	1.030	1.017	1.022		1.023	1.025	1.028	1.028
	Colour		Y 100 M 20	Y 60	Y 20	Y 100 M 20		Y 60	Y 100 M 20	Y 100 M 20	Y 40
Occult blood test		(-)	(-)	(-)	(-)				(-)	(-)	

Table 8-4. Laboratory findings in multiple-dose study (group: CFDN)

Parameter	Subject No.	No. 14									
	Normal range	Before	Day 2	Day 3	Day 6	Day 8	Day 12	Day 15	Day 16	Day 22	
Hematology	RBC	440~590×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	495	528	527	545		529	523	531	515
	Hb	14.0~18.0 g/dl	15.6	16.4	16.2	17.3		16.3	16.5	16.6	15.9
	Ht	40~55%	46.7	49.7	49.2	51.4		49.6	48.5	49.5	48.5
	WBC	4,000~8,500/mm <sup>3</sup>	5,600	6,300	5,800	7,100		5,900	7,000	7,400	4,800
	WBC differential										
	Neutrophils	41~59%	60	55	58	59		60	59	64	67
	Eosinophils	1~3%	2	4	1	1		3	7	2	2
	Basophils	0~1%	0	0	0	0		0	0	0	0
	Lymphocytes	28~48%	36	36	38	39		33	32	30	30
	Monocytes	2~6%	2	5	3	1		4	2	4	1
	Reticulocytes	3~11%	8	6	8	11		10	11	8	13
	Platelets	12~35×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	19.8	20.4	21.4	23.7		23.7	23.5	23.7	23.8
	PT	8~12 sec.	11.2	10.9	11.2	10.6	11.3	11.3	11.2	10.9	10.9
	APTT	28.0~36.5 sec.	33.9	36.6	40.6	31.4	35.4	34.7	34.0	29.6	29.0
Fibrinogen	170~410mg/dl	154	154	141	174	153	143	156	183	206	
Blood chemistry	GOT	0~42 IU	15	14	14	20	21	17	18	21	17
	GPT	0~37 IU	10	9	10	17	17	14	16	19	15
	AI-P	100~280 IU	136	148	142	161	142	142	155	151	144
	LDH	120~520 IU	324	313	293	291	275	273	303	302	340
	LAP	86~240 G-R	159	169	166	178	162	161	167	173	174
	γ-GTP	0~52 U/L	11	13	11	14	13	13	13	15	17
	T. Bilirubin	0.2~1.1 mg/dl	0.7	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.4	0.5	0.7
	D. Bilirubin	0~0.6 mg/dl	0.2	0.2	0.1	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
	T. cholesterol	120~250 mg/dl	152	163	159	162	156	173	162	175	183
	Triglyceride	40~170 mg/dl	110	115	161	122	136	163	222	206	86
	T. protein	6.5~8.0 g/dl	6.6	6.9	6.9	7.4	7.0	7.1	7.3	7.6	7.6
	Albumin	3.8~5.1 g/dl	3.8	3.8	3.8	4.1	3.9	4.1	4.2	4.1	4.3
	A/G	1.1~1.7	1.3	1.2	1.2	1.2	1.2	1.3	1.3	1.1	1.3
	BUN	8~20 mg/dl	12	11	10	11	14	12	8	14	12
	Creatinine	0.7~1.5 mg/dl	0.9	0.9	0.9	1.1	0.9	1.0	1.0	1.1	0.9
	Uric acid	2.9~7.0 mg/dl	7.4	7.1	6.9	6.9	7.1	6.8	6.3	7.0	7.1
	Glucose	70~110 mg/dl	86	85	84	91	80	85	83	78	84
	Amylase	70~216 somogyi	125	147	148	173	151	146	158	157	135
	UIBC	92~323 μg/dl	124	222	189	190	172	209	264	192	189
	Ferritin	9~251 ng/ml	50	50	51	49	45	44	42	39	42
	Fe	34~180 μg/dl	139	67	80	108	120	88	54	99	128
	Na	137~147 mEq/l	142	141	140	141	142	142	140	142	139
K	3.5~5.5 mEq/l	4.0	4.1	4.3	4.1	3.9	4.1	3.9	4.2	3.9	
Cl	98~108m Eq/l	105	103	104	104	102	104	102	101	102	
Ca	4.1~5.4 mEq/l	4.4	4.5	4.6	4.6	4.6	4.5	4.6	4.7	4.7	
Protein	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		(-)	(-)	(-)	(-)	
Glucose	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		(-)	(-)	(-)	(-)	
Urobilinogen	(±)~(+)	(±)	(±)	(±)	(±)		(±)	(±)	(±)	(±)	
Bilirubin	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		(-)	(-)	(-)	(-)	
Urinalysis	Sediment	RBC	0~1/S	0~1/S	0~1/S	0~1/S		0~1/S	0~1/S	0~1/S	0~1/S
		WBC	0~1/S	0~1/S	0~1/S	0~1/S		0~1/S	0~1/S	0~1/S	0~1/S
		Epithelium	0~1/S	0~1/S	0~1/S	0~1/S		1~2/S	0~1/S	0~1/S	0~1/S
		Nubecula									
		Ca. oxalate	7~10/M	7~10/M	5~6/M	10~20/M					
		Small round cells									
		Urate									
		pH	5~7	6	6	6	6		5.5	5	5
Specific gravity	1.017~1.020	1.030	1.029	1.023	1.024		1.025	1.023	1.024	1.017	
Colour		Y 80	Y 60	Y 60	Y 60		Y 60	Y 60	Y 60	Y 40	
Occult blood test		(-)	(-)	(-)	(-)				(-)	(-)	

Table 8.5. Laboratory findings in multiple-dose study (group: CFDN)

Parameter	Subject No.	No. 15									
	Normal range	Before	Day 2	Day 3	Day 6	Day 8	Day 12	Day 15	Day 16	Day 22	
Hematology	RBC	440~590×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	472	494	485	494		481	483	471	451
	Hb	14.0~18.0 g/dl	14.8	15.3	15.1	14.9		15.1	15.0	14.9	13.7
	Ht	40~55%	45.8	47.8	46.7	47.6		46.9	46.3	45.3	43.2
	WBC	4,000~8,500/mm <sup>3</sup>	7,400	8,300	7,700	9,300		6,900	7,500	8,200	6,500
	Neutrophils	41~59%	48	51	41	47		59	64	65	68
	Eosinophils	1~3%	9	3	6	1		6	3	4	3
	Basophils	0~1%	0	0	0	0		0	0	0	0
	Lymphocytes	28~48%	40	43	48	50		34	32	30	27
	Monocytes	2~6%	3	3	5	2		1	1	1	2
	Reticulocytes	3~11%	7	6	6	4		9	9	7	6
	Platelets	12~35×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	21.6	24.7	22.0	23.7		22.9	21.9	21.0	19.8
	PT	8~12 sec.	12.1	11.0	11.6	10.8	11.1	11.2	10.6	10.9	10.6
	APTT	28.0~36.5 sec.	33.7	32.9	33.3	28.7	30.9	30.7	31.5	28.5	25.5
	Fibrinogen	170~410mg/dl	138	180	163	198	192	168	187	211	265
	Blood chemistry	GOT	0~42 IU	10	8	10	13	14	15	13	14
GPT		0~37 IU	7	7	7	10	10	9	8	11	9
Al-P		100~280 IU	129	138	140	149	149	140	141	140	126
LDH		120~520 IU	293	285	290	275	298	276	278	291	311
LAP		86~240 G-R	126	139	139	144	146	138	136	145	133
γ-GTP		0~52 U/L	14	16	15	15	15	18	16	17	19
T. Bilirubin		0.2~1.1 mg/dl	0.8	0.4	0.6	0.7	0.5	0.6	0.6	0.5	0.5
D. Bilirubin		0~0.6 mg/dl	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
T. cholesterol		120~250 mg/dl	151	165	162	162	169	167	167	168	166
Triglyceride		40~170 mg/dl	47	48	59	51	45	60	47	56	33
T. protein		6.5~8.0 g/dl	6.1	6.7	6.6	6.9	7.1	6.7	6.8	6.9	6.6
Albumin		3.8~5.1 g/dl	3.7	3.9	3.9	4.1	4.3	4.0	4.1	4.1	4.0
A/G		1.1~1.7	1.5	1.3	1.4	1.4	1.5	1.4	1.5	1.4	1.5
BUN		8~20 mg/dl	10	10	9	9	10	12	8	12	11
Creatinine		0.7~1.5 mg/dl	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.8	0.9	1.0	1.0
Uric acid		2.9~7.0 mg/dl	6.2	6.0	5.9	5.7	5.0	5.8	5.3	5.3	5.9
Glucose		70~110 mg/dl	82	85	81	87	82	87	81	77	85
Amylase		70~216 somogyi	98	124	124	114	105	112	115	115	84
UIBC		92~323 μg/dl	111	229	147	144	188	174	201	197	213
Ferritin		9~251 ng/ml	34	42	43	35	30	29	34	35	36
Fe	34~180 μg/dl	144	61	133	146	112	119	93	71	50	
Na	137~147 mEq/l	140	143	142	143	142	143	141	144	140	
K	3.5~5.5 mEq/l	4.3	4.8	4.3	4.4	4.1	4.4	4.3	4.2	3.7	
Cl	98~108 mEq/l	104	105	104	105	103	105	104	105	105	
Ca	4.1~5.4 mEq/l	4.6	4.6	4.8	4.8	4.9	4.7	4.8	4.9	4.5	
Urinalysis	Protein	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	Glucose	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	Urobilinogen	(±)~(+)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	
	Bilirubin	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	RBC		0~1/S	0~1/S	0~1/S	0~1/S		0~1/S	0~1/S	0~1/S	0~1/S
	WBC		0~1/S	1~2/S	0~1/S	0~1/S		0~1/M	0~1/S	0~1/S	0~1/S
	Epithelium		0~1/S	0~1/S	0~1/S	0~1/S		0~1/S	0~1/S	0~1/S	0~1/S
	Nubecula		(+)								
	Ca. oxalate			2~3/M	4~5/M	8~10/M		8~10/M	8~10/M		
	Small round cells										
	Urate										
	pH	5~7	6.5	6.5	6	6		6	5.5	5.5	5.5
	Specific gravity	1.017~1.020	1.023	1.020	1.018	1.017		1.028	1.020	1.026	1.022
Colour		Y 80	Y 60	Y 60	Y 40		Y 60	Y 60	Y 60	Y 60	
Occult blood test		(-)	(-)	(-)	(-)				(-)	(-)	

Table 8-6. Laboratory findings in multiple-dose study (group: CFDN)

Parameter	Subject No.	No. 18									
	Normal range	Before	Day 2	Day 3	Day 6	Day 8	Day 12	Day 15	Day 16	Day 22	
RBC	440~590 ×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	517	529	516	537		523	501	492	549	
Hb	14.0~18.0 g/dl	15.3	15.5	14.7	15.3		15.1	14.6	14.6	16.0	
Ht	40~55%	46.8	48.0	46.4	48.3		46.8	44.9	44.1	48.7	
WBC	4,000~8,500/mm <sup>3</sup>	4,900	5,100	4,500	5,400		4,200	4,400	4,800	4,700	
Hematology WBC differential	Neutrophils	41~59%	39	42	36	35		44	35	45	53
	Eosinophils	1~3%	2	2	1	1		2	2	4	0
	Basophils	0~1%	0	0	0	0		0	0	1	0
	Lymphocytes	28~48%	56	53	60	58		51	61	47	45
	Monocytes	2~6%	3	3	3	6		3	2	3	2
	Reticulocytes	3~11‰	8	6	6	6		8	8	7	11
Platelets	12~35 ×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	24.6	34.2	25.7	25.9		27.3	25.0	25.5	28.3	
PT	8~12 sec.	11.3	10.7	10.8	10.5	10.4		11.1	10.7	10.9	11.1
APTT	28.0~36.5 sec.	32.5	31.8	34.2	30.1	28.0		31.5	34.4	28.1	29.0
Fibrinogen	170~410mg/dl	168	181	186	190	172		165	192	206	204
GOT	0~42 IU	37	37	33	27	29		21	21	23	20
GPT	0~37 IU	18	21	19	22	26		20	17	18	16
Al-P	100~280 IU	92	92	86	96	94		88	89	88	99
LDH	120~520 IU	347	319	297	277	288		250	264	269	311
LAP	86~240 G-R	147	147	139	147	146		140	133	143	152
γ-GTP	0~52 U/L	10	10	8	10	9		11	9	11	13
T. Bilirubin	0.2~1.1 mg/dl	0.7	0.4	0.5	0.5	0.7		0.5	0.5	0.5	0.6
D. Bilirubin	0~0.6 mg/dl	0.3	0.2	0.2	0.2	0.2		0.2	0.2	0.2	0.2
T. cholesterol	120~250 mg/dl	185	185	174	185	185		188	178	183	192
Triglyceride	40~170 mg/dl	65	68	76	60	46		60	52	64	43
T. protein	6.5~8.0 g/dl	7.5	7.4	7.0	7.6	7.5		7.2	7.2	7.4	7.9
Albumin	3.8~5.1 g/dl	4.0	3.9	3.8	4.0	4.0		3.8	3.8	3.9	4.4
A/G	1.1~1.7	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1		1.1	1.1	1.1	1.2
BUN	8~20 mg/dl	14	14	12	11	15		13	10	11	14
Creatinine	0.7~1.5 mg/dl	1.0	0.9	0.9	0.9	1.0		0.9	1.0	0.9	0.9
Uric acid	2.9~7.0 mg/dl	5.8	6.0	5.9	5.6	5.9		6.2	5.5	5.7	5.7
Glucose	70~110 mg/dl	96	98	93	101	93		91	89	87	98
Amylase	70~216 somogyi	92	106	104	110	103		89	108	108	98
UIBC	92~323 μg/dl	153	217	168	185	170		209	227	195	237
Ferritin	9~251 ng/ml	28	22	27	18	19		14	14	15	17
Fe	34~180 μg/dl	110	53	80	68	104		67	48	42	70
Na	137~147 mEq/l	139	141	140	141	143		140	139	143	140
K	3.5~5.5 mEq/l	4.4	4.3	4.1	4.1	4.3		4.0	3.9	4.1	3.8
Cl	98~108m Eq/l	103	102	103	105	104		103	104	104	102
Ca	4.1~5.4 mEq/l	4.6	4.6	4.6	4.7	4.8		4.5	4.5	4.8	4.8
Protein	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)			(-)	(-)	(-)	(-)
Glucose	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)			(-)	(-)	(-)	(-)
Urobilinogen	(±)~(+)	(±)	(±)	(±)	(±)			(±)	(±)	(±)	(±)
Bilirubin	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)			(-)	(-)	(-)	(-)
Urinalysis Sediment	RBC	0~1/S	0~1/S	0~1/S	0~1/S			0~1/S	0~1/S	0~1/S	0~1/M
	WBC	2~3/S	1~2/M	0~1/S	0~1/S			1~2/S	1~2/S	0~1/S	1~2/M
	Epithelium	0~1/S	0~1/S	0~1/S	0~1/S			0~1/S	1~2/S	0~1/S	2~3/S
	Nubecula		(+)						(+)		(+)
	Ca. oxalate										
	Small round cells										
	Urate										
pH	5~7	6	6	6	6			6	5.5	6	6
Specific gravity	1.017~1.020	1.031	1.030	1.021	1.022			1.013	1.024	1.018	1.025
Colour		Y 80	Y 60	Y 60	Y 80			Y 60	Y 60	Y 40	Y 60
Occult blood test		(-)	(-)	(-)	(-)					(-)	(-)



Table 8-7. Laboratory findings in multiple-dose study (group: placebo)

Parameter	Subject No.	No. 13									
	Normal range	Before	Day 2	Day 3	Day 6	Day 8	Day 12	Day 15	Day 16	Day 22	
Hematology	RBC	440~590 × 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	407	403	410	407		394	384	404	395
	Hb	14.0~18.0 g/dl	14.8	14.5	14.4	14.5		14.0	13.8	14.7	13.9
	Ht	40~55%	43.1	43.0	43.4	43.1		42.1	40.5	42.7	42.6
	WBC	4,000~8,500/mm <sup>3</sup>	4,400	4,200	3,700	3,900		3,500	3,800	4,100	3,100
	Neutrophils	41~59%	63	56	58	59		48	58	57	45
	Eosinophils	1~3%	1	0	1	0		0	0	0	1
	Basophils	0~1%	0	0	0	0		0	0	0	0
	Lymphocytes	28~48%	33	40	38	37		50	35	36	50
	Monocytes	2~6%	3	4	3	4		2	7	7	4
	Reticulocytes	3~11%	11	6	6	6		12	9	10	20
	Platelets	12~35 × 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	9.7	10.3	10.1	10.3		9.8	10.0	10.6	10.3
	PT	8~12 sec.	11.2	11.0	10.4	10.7	11.1	10.2	10.6	11.0	10.9
	APTT	28.0~36.5 sec.	33.5	37.1	31.6	29.4	29.5	31.0	29.8	28.5	27.5
	Fibrinogen	170~410 mg/dl	209	193	206	186	215	180	224	308	227
Blood chemistry	GOT	0~42 IU	17	20	16	25	27	32	28	46	27
	GPT	0~37 IU	23	25	22	33	43	43	48	64	48
	Al-P	100~280 IU	115	113	112	120	112	115	127	136	122
	LDH	120~520 IU	277	286	276	269	294	278	289	328	299
	LAP	86~240 G-R	144	147	150	164	161	162	179	199	176
	γ-GTP	0~52 U/L	25	28	25	36	41	49	56	62	57
	T. Bilirubin	0.2~1.1 mg/dl	1.3	0.7	0.7	0.7	1.1	0.7	0.8	0.8	1.1
	D. Bilirubin	0~0.6 mg/dl	0.4	0.3	0.3	0.3	0.4	0.3	0.3	0.3	0.3
	T. cholesterol	120~250 mg/dl	222	212	208	214	222	243	241	276	282
	Triglyceride	40~170 mg/dl	193	199	257	302	303	307	400	439	298
	T. protein	6.5~8.0 g/dl	6.6	6.6	6.7	6.8	6.5	6.5	6.5	7.1	6.8
	Albumin	3.8~5.1 g/dl	3.7	3.7	3.7	3.8	3.6	3.6	3.6	3.9	3.9
	A/G	1.1~1.7	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.3
	BUN	8~20 mg/dl	15	11	8	9	12	11	9	11	12
	Creatinine	0.7~1.5 mg/dl	1.0	1.0	0.9	0.9	0.9	0.9	1.0	0.9	1.0
	Uric acid	2.9~7.0 mg/dl	7.3	6.4	6.1	5.8	6.5	6.4	6.4	6.1	7.0
	Glucose	70~110 mg/dl	94	102	99	106	94	102	98	98	97
	Amylase	70~216 somogyi	102	124	112	116	106	115	111	113	107
	UIBC	92~323 μg/dl	184	209	182	202	157	228	268	208	203
	Ferritin	9~251 ng/ml	77	70	71	69	74	88	84	96	80
Fe	34~180 μg/dl	126	111	123	109	156	87	75	115	141	
Na	137~147 mEq/l	141	143	142	142	141	143	142	141	139	
K	3.5~5.5 mEq/l	4.1	4.3	4.2	4.2	4.4	4.5	4.1	4.3	4.3	
Cl	98~108m Eq/l	106	108	108	107	100	109	105	105	103	
Ca	4.1~5.4 mEq/l	4.5	4.4	4.5	4.6	4.6	4.3	4.4	4.8	4.5	
Urinalysis	Protein	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	Glucose	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	Urobilinogen	(±)~(+)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	
	Bilirubin	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	RBC		0~1/S	0~1/S	0~1/S	0~1/S		0~1/S	0~1/S	0~1/S	0~1/S
	WBC		2~3/S	0~1/S	0~1/S	0~1/S		0~1/S	0~1/S	0~1/S	3~4/S
	Epithelium		0~1/M	0~1/S	0~1/S	0~1/S		0~1/S	0~1/S	0~1/S	1~2/S
	Nubecula										
	Ca. oxalate					5~6/M					
	Small round cells										
	Urate										
	pH	5~7	5.5	6	5.5	6		5.5	5	5.5	5.5
	Specific gravity	1.017~1.020	1.028	1.018	1.010	1.014		1.012	1.022	1.017	1.014
	Colour		Y 80	Y 20	Y 20	Y 40		Y 40	Y 60	Y 20	Y 40
Occult blood test		(-)	(-)	(-)	(-)				(-)	(-)	

Table 8-8. Laboratory findings in multiple-dose study (group: placebo)

Parameter	Subject No.	No. 16									
	Normal range	Before	Day 2	Day 3	Day 6	Day 8	Day 12	Day 15	Day 16	Day 22	
Hematology	RBC	440~590 ×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	479	497	494	508		492	479	503	493
	Hb	14.0~18.0 g/dl	14.8	15.7	15.3	15.5		15.0	14.9	15.7	15.2
	Ht	40~55%	44.2	46.0	45.4	46.9		45.7	44.8	47.1	45.8
	WBC	4,000~8,500/mm <sup>3</sup>	7,600	9,400	9,000	9,100		9,300	9,300	8,400	9,000
	Neutrophils	41~59%	49	48	58	54		49	55	62	53
	Eosinophils	1~3%	0	1	0	0		3	0	2	3
	Basophils	0~1%	0	0	0	0		0	0	0	0
	Lymphocytes	28~48%	47	47	40	44		44	42	34	41
	Monocytes	2~6%	4	4	2	2		4	3	2	2
	Reticulocytes	3~11‰	9	4	4	10		9	7	10	10
	Platelets	12~35×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	18.4	21.9	19.5	18.8		18.6	19.3	19.3	18.1
	PT	8~12 sec.	11.1	10.3	10.5	10.7	10.6	11.2	10.7	10.7	10.8
	APTT	28.0~36.5 sec.	30.6	31.4	30.2	26.8	28.6	29.2	29.3	27.2	24.7
	Blood chemistry	Fibrinogen	170~410 mg/dl	218	276	242	253	269	247	303	337
GOT		0~42 IU	12	15	12	19	40	15	12	19	15
GPT		0~37 IU	17	21	19	34	41	26	21	28	28
AI-P		100~280 IU	135	150	140	144	161	143	147	157	157
LDH		120~520 IU	269	299	270	280	330	277	285	328	326
LAP		86~240 G-R	145	158	154	162	219	159	150	172	162
γ-GTP		0~52 U/L	19	20	19	25	43	26	22	25	28
T. Bilirubin		0.2~1.1 mg/dl	0.6	1.0	0.5	0.6	0.6	0.4	0.4	0.6	0.8
D. Bilirubin		0~0.6 mg/dl	0.2	0.9	0.3	0.2	0.2	0.2	0.2	0.4	0.3
T. cholesterol		120~250 mg/dl	175	188	183	168	234	200	189	200	175
Triglyceride		40~170 mg/dl	184	409	301	237	205	227	294	293	306
T. protein		6.5~8.0 g/dl	6.7	7.9	7.0	7.1	7.8	7.2	7.2	8.0	7.4
Albumin		3.8~5.1 g/dl	3.6	3.9	3.8	3.8	4.4	3.9	3.8	4.2	4.1
A/G		1.1~1.7	1.1	0.9	1.1	1.1	1.2	1.1	1.1	1.1	1.2
BUN		8~20 mg/dl	12	10	8	10	12	9	8	11	13
Creatinine		0.7~1.5 mg/dl	1.1	1.0	1.0	1.0	0.8	1.1	1.0	1.0	1.0
Uric acid		2.9~7.0 mg/dl	5.8	5.6	5.6	5.7	6.6	5.3	5.2	5.1	5.4
Glucose		70~110 mg/dl	88	104	93	97	88	87	96	92	93
Amylase		70~216 somogyi	120	154	157	138	122	139	138	150	136
UIBC		92~323 μg/dl	185	229	197	177	210	267	293	243	223
Ferritin	9~251 ng/ml	56	56	53	52	57	55	36	37	41	
Fe	34~180 μg/dl	113	91	94	132	112	57	37	81	138	
Na	137~147 mEq/l	142	143	143	144	142	144	142	144	140	
K	3.5~5.5 mEq/l	3.9	4.1	4.1	3.9	4.0	3.8	4.0	4.0	3.9	
Cl	98~108 mEq/l	106	107	106	108	99	106	108	106	105	
Ca	4.1~5.4 mEq/l	4.5	4.8	4.7	4.6	4.7	4.6	4.7	4.9	4.6	
Urinalysis	Protein	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	Glucose	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	Urobilinogen	(±)~(+)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	
	Bilirubin	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	RBC		0~1/S	0~1/S	0~1/S	0~1/S		0~1/S	0~1/S	0~1/S	0~1/S
	WBC		0~1/S	0~1/S	0~1/S	0~1/S		0~1/S	0~1/S	0~1/S	0~1/S
	Epithelium		0~1/S	0~1/S	0~1/S	0~1/S		0~1/S	0~1/S	0~1/S	0~1/S
	Nubecula				(+)			(+)	(+)		
	Ca. oxalate			2-3/M		8-10/M				2-3/M	
	Small round cells										
	Urate										
	pH	5~7	5.5	6.5	6	5.5		5	5	5.5	5
Specific gravity	1.017~1.020	1.027	1.026	1.018	1.024		1.027	1.029	1.019	1.021	
Colour		Y 60	Y 60	Y 40	Y 60		Y 80	Y 60	Y 40	Y 40	
Occult blood test		(-)	(-)	(-)	(-)				(-)	(-)	

Table 8-9. Laboratory findings in multiple-dose study (group: placebo)

Parameter	Subject No.	No. 17									
	Normal range	Before	Day 2	Day 3	Day 6	Day 8	Day 12	Day 15	Day 16	Day 22	
RBC	440~590 × 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	435	444	454	462		464	445	444	436	
Hb	14.0~18.0 g/dl	13.8	14.2	14.3	14.5		14.2	14.1	14.1	13.8	
Ht	40~55%	42.5	43.2	44.0	44.9		45.3	43.5	43.5	42.6	
WBC	4,000~8,500/mm <sup>3</sup>	5,400	6,300	6,400	6,100		6,000	6,300	6,500	5,300	
Hematology WBC differential	Neutrophils	41~59%	60	42	60	56		59	59	68	53
	Eosinophils	1~3%	4	1	2	1		2	2	2	1
	Basophils	0~1%	0	0	0	0		0	0	0	0
	Lymphocytes	28~48%	32	55	37	39		37	35	28	40
	Monocytes	2~6%	4	2	1	4		2	4	2	6
	Reticulocytes	3~11‰	9	8	8	11		9	8	11	14
	Platelets	12~35 × 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	19.9	25.1	20.3	22.8		23.9	22.4	23.7	24.0
PT	8~12 sec.	12.3	11.7	12.2	11.8	12.0	12.2	12.2	11.7	12.5	
APTT	28.0~36.5 sec.	35.2	34.6	36.3	29.5	32.0	32.1	31.5	29.2	28.6	
Fibrinogen	170~410 mg/dl	236	224	236	209	181	189	239	256	269	
GOT	0~42 IU	22	20	18	23	19	30	24	29	24	
GPT	0~37 IU	18	17	15	21	35	36	28	33	25	
Al-P	100~280 IU	149	154	147	159	144	151	154	155	149	
LDH	120~520 IU	304	293	273	272	322	285	288	299	290	
LAP	86~240 G-R	198	208	198	206	166	213	205	225	220	
γ-GTP	0~52 U/L	36	39	35	38	25	52	46	49	56	
T. Bilirubin	0.2~1.1 mg/dl	0.7	0.5	0.5	0.4	1.2	0.5	0.3	0.4	0.9	
D. Bilirubin	0~0.6 mg/dl	0.2	0.2	0.2	0.2	0.4	0.2	0.2	0.2	0.3	
T. cholesterol	120~250 mg/dl	248	263	243	216	197	254	247	257	278	
Triglyceride	40~170 mg/dl	105	117	119	230	205	191	227	220	79	
T. protein	6.5~8.0 g/dl	7.2	7.5	7.1	7.6	7.3	7.4	7.5	7.8	7.8	
Albumin	3.8~5.1 g/dl	3.8	3.9	3.8	4.1	4.0	3.9	4.0	4.1	4.6	
A/G	1.1~1.7	1.1	1.0	1.1	1.1	1.2	1.1	1.1	1.1	1.4	
BUN	8~20 mg/dl	13	11	9	9	14	8	8	11	11	
Creatinine	0.7~1.5 mg/dl	0.9	0.9	0.8	0.9	1.1	0.9	0.9	0.8	0.8	
Uric acid	2.9~7.0 mg/dl	7.2	7.0	6.8	6.8	5.8	6.4	6.5	6.6	6.8	
Glucose	70~110 mg/dl	93	98	92	101	91	89	91	88	92	
Amylase	70~216 somogyi	103	125	128	145	121	115	138	141	105	
UIBC	92~323 μg/dl	202	262	221	226	102	253	288	240	239	
Ferritin	9~251 ng/ml	67	61	59	51	58	56	50	45	62	
Fe	34~180 μg/dl	84	47	63	69	227	60	25	53	98	
Na	137~147 mEq/l	140	142	141	140	145	142	139	141	137	
K	3.5~5.5 mEq/l	4.1	4.4	4.2	4.1	4.0	4.3	4.0	4.3	4.3	
Cl	98~108 mEq/l	102	103	104	103	105	103	101	102	101	
Ca	4.1~5.4 mEq/l	4.6	4.6	4.6	4.6	4.8	4.7	4.6	4.8	4.6	
Protein	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		(-)	(-)	(-)	(-)	
Glucose	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		(-)	(-)	(-)	(-)	
Urobilinogen	(±)~(+)	(±)	(±)	(±)	(±)		(±)	(±)	(±)	(±)	
Bilirubin	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		(-)	(-)	(-)	(-)	
Urinalysis Sediment	RBC	0~1/S	0~1/S	0~1/S	0~1/S		0~1/S	0~1/S	0~1/S	0~1/S	
	WBC	0~1/S	1~2/S	0~1/S	1~2/S		0~1/S	0~1/S	0~1/S	0~1/S	
	Epithelium	0~1/S	0~1/S	0~1/S	0~1/S		0~1/S	0~1/S	0~1/S	0~1/S	
	Nubecula		(+)								
	Ca. oxalate				10~15/M						
	Small round cells										
	Urate									(+)	
pH	5~7	5	6	5.5	5.5		5.5	5.5	5.5	5.5	
Specific gravity	1.017~1.020	1.022	1.019	1.010	1.013		1.024	1.014	1.012	1.025	
Colour		Y 60	Y 60	Y 60	Y 60		Y 40	Y 40	Y 40	Y 40	
Occult blood test		(-)	(-)	(-)	(-)				(-)	(-)	

1日に比べ第5, 6, 12, 15, 16日ではいずれも有意な増加がみられた ( $P < 0.01$ )。

## 2. 薬物体内動態

### 1) 単回投与試験

CFDNを空腹時に経口投与した後のCFDNの血漿中濃度推移をFig.7に示した。50, 100, 200mgの各投与時とも投与後4時間までCFDNの濃度は上昇し、その後は見かけ上1次で消失した。

Table 11にCFDNのCmax, Tmax,  $T_{1/2}$ , AUCおよび $Cl_R$ 値を示した。Tmaxおよび $T_{1/2}$ は50, 100, 200mgの投与量間に有意な差はなく、全例延べ18名ではTmaxは $3.9 \pm 0.7$ h,  $T_{1/2}$ は $1.71 \pm 0.23$ hであった。また、Cmaxは50, 100, 200mg投与時でそれぞれ $0.64 \pm 0.20$ ,  $1.11 \pm 0.31$ ,  $1.74 \pm 0.40 \mu\text{g/ml}$ , AUC $_{0-\infty}$ はそれぞれ $3.40 \pm 1.12$ ,  $5.78 \pm 1.62$ ,  $9.23 \pm 2.59 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ と、いずれも投

与量の増加に伴って増加した。投与量とCmaxの関係を全例について直線式 $y = a + b x$ であてはめ計算を行うと、 $y = 32.92 + 0.72 x$ , 相関係数 $r = 0.837$  ( $P < 0.05$ ,  $n = 18$ )となった。投与量とAUC $_{0-\infty}$ の関係についても同様に直線式であてはめ計算を行った結果、 $y = 1.65 + 0.037 x$ ,  $r = 0.814$  ( $P < 0.05$ ,  $n = 18$ )となり、Cmax, AUC $_{0-\infty}$ とも投与量に対し有意な直線関係が得られた。しかし、Cmax, AUC $_{0-\infty}$ それぞれについて投与量で補正して分析分散を行った結果、200mgにおいていずれも有意に低い値が得られ (それぞれ $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ )、投与量に対して十分な比例関係はみられなかった。

CFDN投与後24時間までの尿中濃度、尿中排泄率をFig. 8に示した。いずれの投与量においても尿中濃度の推移は血漿中濃度の推移とほぼ平行しており、投与後4

Table 9-1. Laboratory findings 3 hours after morning dose on days 1, 6 and 15 in multiple-dose study (group : CFDN)

Parameter	Subject No.	No. 10			No. 11			
	Normal range	Time after dosing (day)						
		Day 1	Day 6	Day 15	Day 1	Day 6	Day 15	
Blood chemistry	GOT	0 ~ 42 IU	15	77	38	20	39	26
	GPT	0 ~ 37 IU	9	71	49	19	41	35
	Al-P	100 ~ 280 IU	201	256	249	199	215	197
	Creatinine	0.7 ~ 1.5 mg/dl	1.0	1.0	0.9	0.8	0.7	0.8
	Glucose	70 ~ 110 mEq/l	94	97	98	85	83	94
	Amylase	70 ~ 216 somogyi	107	118	116	149	166	151

Parameter	Subject No.	No. 12			No. 14			
	Normal range	Time after dosing (day)						
		Day 1	Day 6	Day 15	Day 1	Day 6	Day 15	
Blood chemistry	GOT	0 ~ 42 IU	10	24	17	15	19	19
	GPT	0 ~ 37 IU	9	30	23	10	17	16
	Al-P	100 ~ 280 IU	123	133	125	137	153	162
	Creatinine	0.7 ~ 1.5 mg/dl	0.8	0.8	0.8	0.9	0.9	0.9
	Glucose	70 ~ 110 mEq/l	92	89	92	89	85	80
	Amylase	70 ~ 216 somogyi	115	128	119	138	166	163

Parameter	Subject No.	No. 15			No. 18			
	Normal range	Time after dosing (day)						
		Day 1	Day 6	Day 15	Day 1	Day 6	Day 15	
Blood chemistry	GOT	0 ~ 42 IU	10	14	14	37	28	21
	GPT	0 ~ 37 IU	7	9	9	18	24	17
	Al - P	100 ~ 280 IU	124	143	138	91	96	91
	Creatinine	0.7 ~ 1.5 mg/dl	0.8	0.8	1.0	0.8	0.9	1.0
	Glucose	70 ~ 110 mEq/l	82	81	83	91	86	90
	Amylase	70 ~ 216 somogyi	98	105	102	96	104	99

Table 9-2. Laboratory findings 3 hours after morning dose on days 1, 6 and 15 in multiple-dose study (group : placebo)

Parameter	Subject No.	No. 13			No. 16			
	Normal range	Time after dosing (day)						
		Day 1	Day 6	Day 15	Day 1	Day 6	Day 15	
Blood chemistry	GOT	0 ~ 42 IU	16	23	30	12	21	13
	GPT	0 ~ 37 IU	20	33	48	18	36	21
	Al-P	100 ~ 280 IU	108	116	131	138	148	146
	Creatinine	0.7 ~ 1.5 mg/dl	1.0	0.8	0.9	1.1	1.0	1.0
	Glucose	70 ~ 110 mEq/l	93	94	93	89	89	95
	Amylase	70 ~ 216 somogyi	104	110	107	124	135	131

Parameter	Subject No.	No. 17			
	Normal range	Time after dosing (day)			
		Day 1	Day 6	Day 15	
Blood chemistry	GOT	0 ~ 42 IU	23	25	27
	GPT	0 ~ 37 IU	18	23	31
	Al - P	100 ~ 280 IU	156	161	158
	Creatinine	0.7 ~ 1.5 mg/dl	0.9	0.9	0.8
	Glucose	70 ~ 110 mEq/l	84	85	86
	Amylase	70 ~ 216 somogyi	113	144	133

～6時間に最高値を示し、それらは50, 100, 200mg 投与時でそれぞれ44.3±31.0, 81.5±55.5, 132±55μg/mlであった。投与後24時間までの排泄率は50, 100, 200mg 投与時でそれぞれ33.3±8.3, 30.8±8.2, 25.9±10.2%となり、50mg および100mg 投与時に比べ200mg 投与時の排泄率はやや低値であった(P<0.05)。また、いずれの投与時においても投与後10時間までに24時間尿の90%以上が排泄された。Cl<sub>R</sub>は50, 100, 200mg 投与時でそれぞれ85.4±12.7, 89.2±6.0, 93.5±23.1ml/minと有意な差はみられなかった (Table 11)。

## 2) 連続投与試験

CFDNを連続経口投与した時の初回および最終投与時の血漿中濃度推移を Fig.9に、また、薬物速度論的パラメータを Table 12に示した。初回投与時および最終投与時のC<sub>max</sub>はそれぞれ1.36±0.22, 1.37±0.23μg/ml, T<sub>max</sub>は3.8±0.4, 3.5±0.5h, AUC<sub>0-6</sub>は4.99±0.78, 5.84±0.88μg·h/mlであり、いずれも有意な差はみられなかった。連続投与中の朝投与前の濃度は第3, 6, 12, 15日でそれぞれ0.30±0.10, 0.43±0.14, 0.38±0.12, 0.37±0.15μg/mlと有意な差はなく、それらの平均値は0.36 (±0.13) μg/mlであった。また、朝投与後3時間の濃度は第1, 3, 6, 12, 15日でそれぞれ1.25±0.21, 1.07±0.20, 1.08±0.21, 1.28±0.24, 1.35±0.22 μg/mlとなり、第3日および第6日でやや低値を示した (P<0.05)。しかし第1, 12, 15日では有意な差はな

く、投与日による一定の傾向はみられず、それらの平均値は1.17±0.28μg/mlであった。朝投与後6時間(昼投与前)の濃度は第1, 3, 6, 12, 15日でそれぞれ0.89±0.10, 0.85±0.14, 1.02±0.18, 0.91±0.16, 1.00±0.10 μg/mlとなり有意な差はなく、それらの平均値は0.93±0.15μg/mlであった。

連続投与時の尿中排泄量および尿中濃度を Fig.10に示した。朝投与後0～6時間のFK482の尿中排泄量は第1, 3, 6, 12日でそれぞれ36.4±4.0, 39.2±3.2, 42.0±8.5, 41.3±8.4, 41.2±5.5mgとなり、有意差は認められなかった。第1, 3, 12日の朝投与後6～12時間の尿中排泄量はそれぞれ30.4±3.6, 32.2±5.2, 26.0±3.9mgであり、第12日の排泄量は有意に低かったが(P<0.05)、第1, 3, 12日の朝投与後12～24時間の排泄量についてはそれぞれ53.1±7.2, 61.3±8.2, 55.2±9.5mgと有意な差はなかった。また、朝投与後0～24時間の尿中排泄率は第1, 2, 3, 4, 5, 12, 13, 14日でそれぞれ20.0±1.3, 20.3±2.0, 22.1±2.0, 21.1±1.1, 20.6±1.8, 20.4±1.9, 21.0±2.1, 21.2±1.9%と、有意な差は認められず、全体として連続投与期間中の尿中排泄は第1日からほぼ一定の推移を示した。腎クリアランスは第1日の初回投与時で123±10ml/min, 第15日の最終投与時で118±15ml/minと両投与間で有意差は認められなかった。

## 3. 糞便中濃度

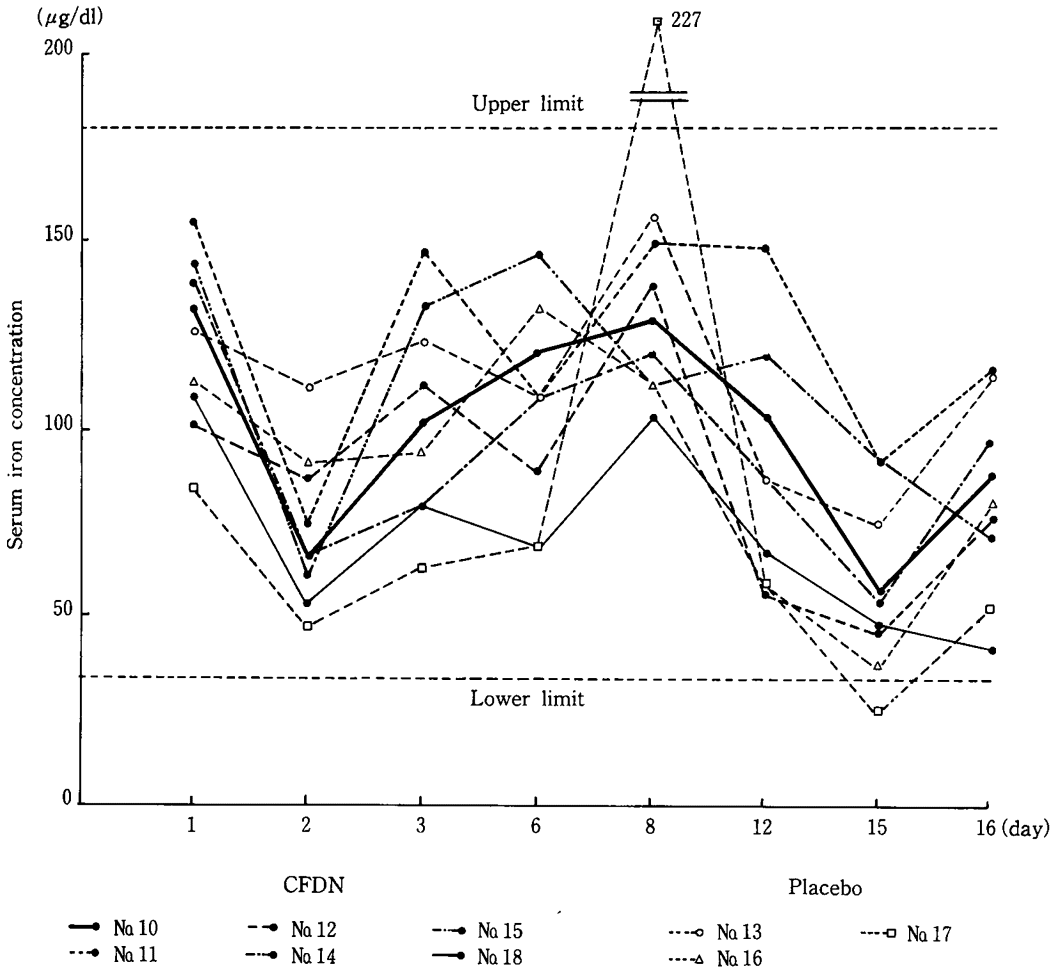


Fig. 4. Serum iron concentrations in nine subjects given multiple doses of CFDN or placebo.

連続投与時の糞便中濃度を投与開始の前日および第2, 6, 16, 22日に測定したが, 本剤投与群6名中4名の糞便中に0.8~598 $\mu\text{g/g}$ のCFDNが検出されただけであった (Table 13)。

4. 血漿中, 尿中および糞便中の活性代謝物の検討  
単回投与試験および連続投与時試験で得られた血漿, 尿および糞便検体からは, CFDN以外の活性代謝物は認められなかった。

#### 5. 腸内細菌叢の検索

連続投与試験において試験の開始前および第2, 6, 16, 22, 46日に腸内細菌叢の検索を行った (Table 14)。好気性総菌数は本剤投与群の6名中1名 (No.14)に一過性の菌数減少がみられたものの顕著な変化ではなかった。嫌気性菌は本剤投与群の6名中3名 (No.11, 12, 15)に顕著な減少がみられたが, 投与終了後7日の第22

日には投与前の菌数に回復した。*Clostridium difficile*は本剤投与群の3名およびプラセボ投与群の2名に検出されたが, これらの被験者の便性状に変化はみられなかった。

### III. 考 察

CFDNは新規に合成された経口セファロsporin剤であり, 臨床分離株のうち特に methicillin 感性 *S.aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* など好気性グラム陽性菌, *Neisseria gonorrhoeae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* など好気性グラム陰性菌に対し  $\text{MIC}_{80}$ は0.39 $\mu\text{g/ml}$ 以下と強い抗菌力を示す。また, methicillin 耐性 *S.aureus* および *Enterococcus faecalis* に対して  $\text{MIC}_{80}$ は12.5 $\mu\text{g/ml}$ と抗菌力を示し, 嫌気性グラム陽性菌, 陰性菌に対して

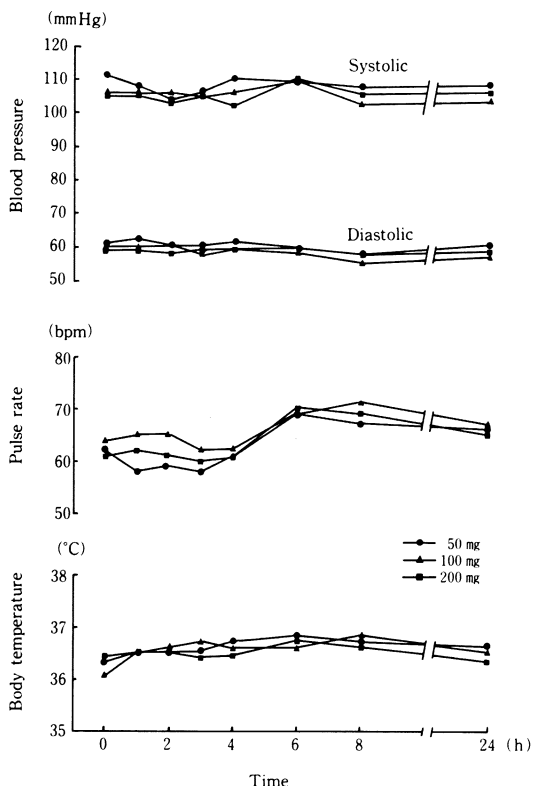


Fig. 5. Blood pressure, pulse rate and body temperature in six subjects given a single dose of 50, 100 or 200 mg of CFDN.

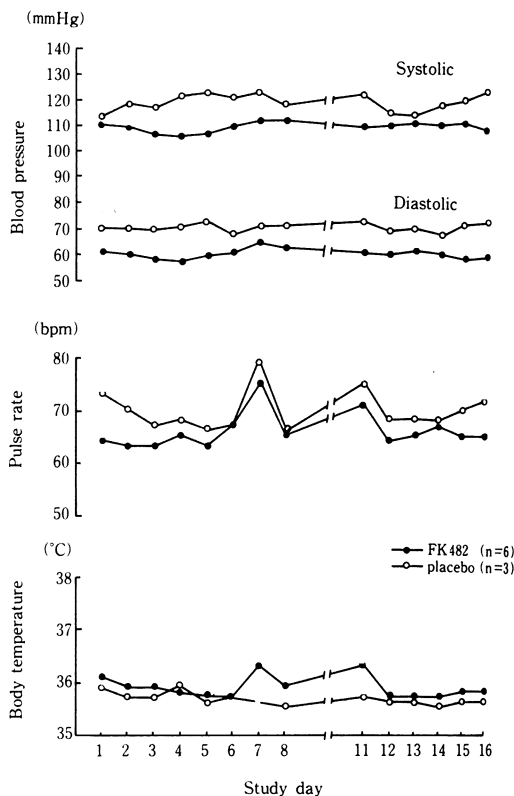


Fig. 6. Blood pressure, pulse rate and body temperature in subjects given multiple doses of 200 mg of CFDN or placebo.

も広範囲な抗菌スペクトルと抗菌力を示す<sup>1)</sup>。以上、本剤は臨床での有用性が期待できる薬剤であることから、今回、健康成人男子志願者を対象にして、本剤の単回および連続投与試験を実施し、忍容性および体内動態について検討した。

単回投与試験において、第1～3群に crossover 法で本剤50, 100, 200mg を投与した結果、血清鉄値が投与前に比べ投与後24時間で有意に低下したものの、その低下率は各投与量間で差はなく、投与量に依存したものではなかった。一方、第4群には最高用量の200mg を投与したにもかかわらず、投与の前後で血清鉄値に有意な変動はみられなかった。第1～3群に比べ第4群の被験者には体内動態検用の採血(各期10回、計70ml)を行わなかったことが唯一の違いであったことから、原因は不明であるが頻回の採血行為が生理的に影響を及ぼしたことも考えられる。今回の連続投与試験を実施する前に、健康成人男子6名を対象に本剤1回100mg, 1日3回, 3日間の短期連続投与試験を実施し<sup>8)</sup>、投与期間中の3日間および投与終了後の3日間の6日間にわたり毎朝に合計

6回のみ採血し血清鉄値の測定を行ったが、血清鉄値はほぼ一定の推移を示した。このことは前述の第4群での結果に一致するものであった。今回の連続投与試験において、本剤投与群の血清鉄値は正常範囲内で変動したが、特に、初回投与後24時間(第2日)と最終投与前(第15日)の血清鉄値に顕著な低下が認められた。第15日の血清鉄値の低下は体内動態検用の頻回採血を行う前にみられており、その後の第16日では逆に上昇の傾向にあったため原因は不明であるが、少なくとも第2日の低下は単回投与試験でみられた現象と一致し、再現性があった。また、本剤投与群にみられた血清鉄値の変動と同様の変動がプラセボ投与群にもみられた。以上を総括すると血清鉄値の低下には頻回の採血行為による生理的な影響の可能性が考えられたが、それだけでは説明ができなかった。しかし、本剤投与群とプラセボ群とも同様の変動を示したことから、これら血清鉄値の変動は本剤に起因するものではないと考えられた。また、これら血清鉄値の低下は一過性で短期間に回復しており、さらに赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン値等の血液関連項目に

Table 10. Body weight in nine subjects given multiple doses of CFDN or placebo

Group	Subject No.	Body weight (kg)					
		Day 1	Day 5	Day 6	Day 12	Day 15	Day 16
CFDN	10	75.0	77.0	78.0	75.0	77.5	79.0
	11	55.5	57.5	57.5	56.5	58.5	57.5
	12	60.0	63.5	63.0	62.0	64.0	64.0
	14	55.5	57.0	57.5	57.5	58.0	57.5
	15	68.5	70.5	70.0	70.0	70.0	69.5
	18	77.0	79.0	78.5	78.5	79.5	78.5
	Mean SD	65.3 9.6	67.4** 9.6	67.4** 9.6	66.6** 9.3	67.9** 9.3	67.7** 9.7
Placebo	13	71.5	74.0	74.0	73.5	74.0	74.0
	16	68.0	69.5	69.5	70.5	71.0	70.5
	17	64.0	66.0	67.5	67.0	68.0	68.0
	Mean SD	67.8 3.8	69.8** 4.0	70.3** 3.3	70.3** 3.3	71.0** 3.0	70.8** 3.0
	Mean (n=9) SD	66.1 7.9	68.2** 7.9	68.4** 7.9	67.8** 7.7	68.9** 7.7	68.7** 8.0

\*\*p&lt;0.01 compared with day 1

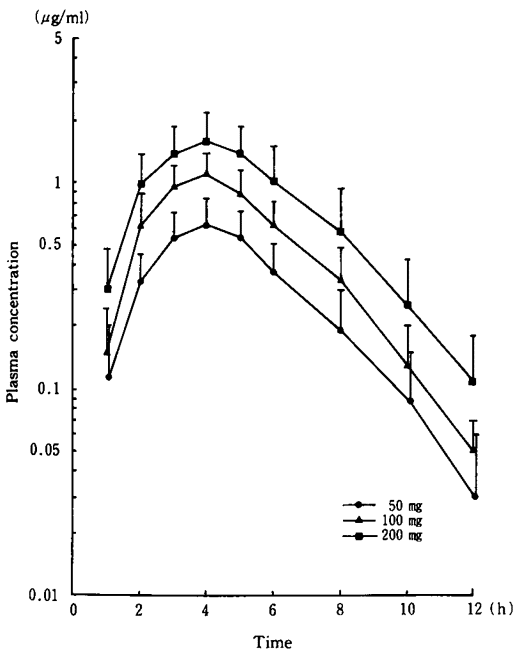


Fig. 7. Plasma concentration of CFDN in six subjects given a single dose of 50, 100 or 200 mg (Mean±SD).

変動がみられていないことから臨床問題となる所見でないと思われた。

その他、臨床検査において、連続投与試験で1名(No12)に白血球数の増多がみられたが、軽度の増多であり特に問題とするほどのものではなかった。また、本剤投与群の2名にトランスアミナーゼの軽度上昇が認められ、そのうちの1名(No11)は投与期間中に正常範囲内に回復した。他の1名(No10)については投与期間中に正常範囲の上限近くまで低下したが、さらに投与終了翌日より再び上昇を示しやや回復が遅延する傾向を示した。しかし、投与終了後27日には全ての値は正常範囲内に回復した。この間、倦怠感、食欲不振、悪心、発熱、発疹、皮膚痒痒等の肝機能異常時にみられる自覚症状の訴えはなかった。当該被験者は試験期間中に4 kgもの体重増加がみられ、肝機能検査値の変動はこの体重変動と平行した関係がみられたことから(Table 10)、体重増加に関連した脂肪肝による肝障害の可能性が推察された。このため、肝エコーによる検査を行い、脂肪肝と診断された。その他には胆結石、肝硬変等の肝、胆道系疾患は認められず、またリンパ球幼若化反応、HBs抗原、抗体の測定を実施したが、いずれも陰性であった。なお、当該被験者には試験終了後食事制限および適度な運動を行い、体重減少に努める様指導したところ、体重は投与終了後14, 18, 20, 26日では75, 75.5, 74.5, 75.5kgと投与前の値となり、それとともに検査値も低下した。以上の所見およびプラセボ投与群においても1名(No13)で体重増加



Table 11. Pharmacokinetic parameters of CFDN in six subjects given a single dose of 50, 100 or 200 mg

Dose (mg)	C <sub>max</sub> (μg/ml)	T <sub>max</sub> (h)	T <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>0-12</sub> (μg · h/ml)	AUC <sub>0-∞</sub> (μg · h/ml)	Cl <sub>R</sub> (ml/min)
50	0.64 ± 0.20*	4.3 ± 0.5	1.75 ± 0.29	3.29 ± 1.07	3.40 ± 1.12	85.4 ± 12.7
100	1.11 ± 0.31	3.8 ± 0.4	1.59 ± 0.14	5.66 ± 1.57	5.78 ± 1.62	89.2 ± 6.0
200	1.74 ± 0.40	3.7 ± 1.0	1.78 ± 0.22	8.93 ± 2.43	9.23 ± 2.59	93.5 ± 23.1

\* Values shown are means ± SD from six subjects

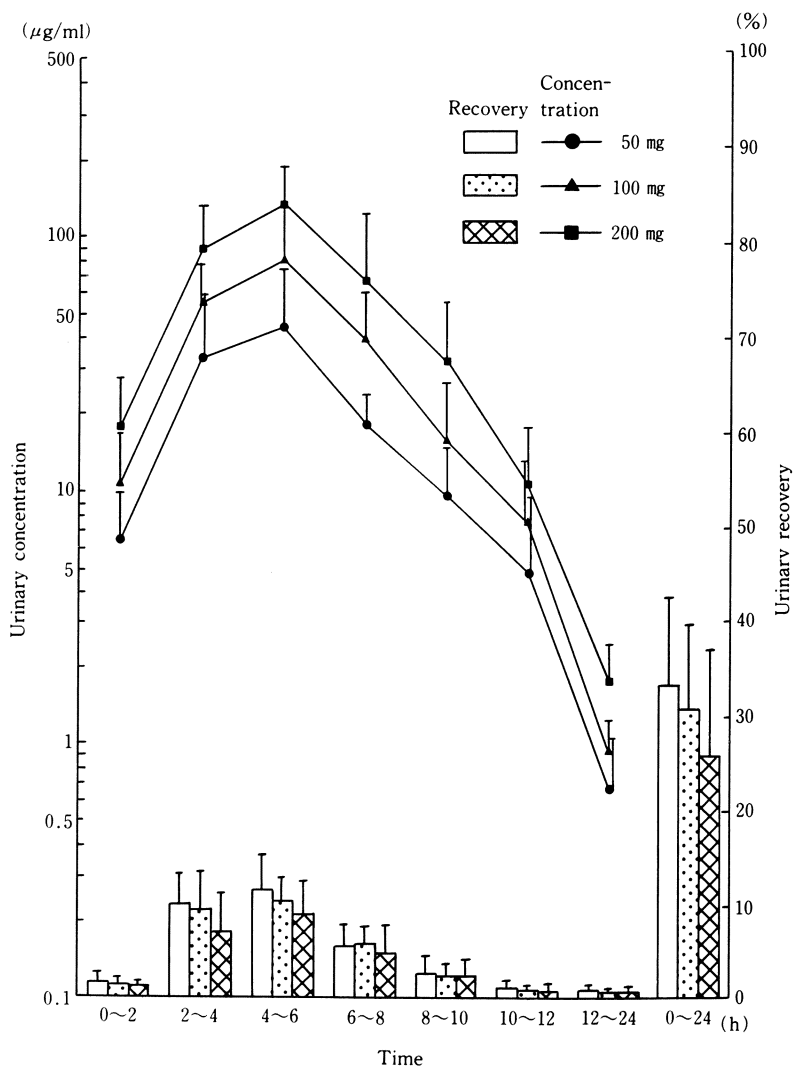


Fig. 8. Urinary concentration and recovery of CFDN in six subjects given a single dose of 50, 100 or 200 mg (Mean ± SD).

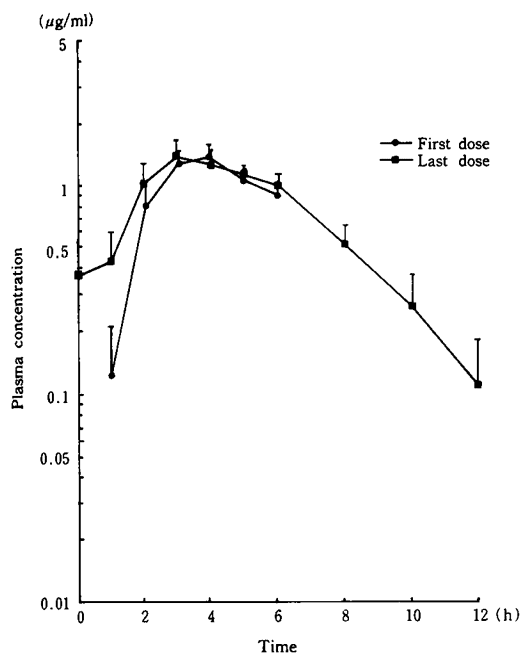


Fig. 9. Plasma concentration of CFDN in six subjects after the first and last dose of multiple dosing (Mean  $\pm$  SD).

と平行したトランスアミナーゼの上昇が認められたことより、検査値の上昇は本剤以外の要因である急性の脂肪肝によるものと考えられた。肥満の肝機能検査値に及ぼす影響については、吉次らはトランスアミナーゼ活性の異常値の頻度は肥満度と相関していることを報告し<sup>10)</sup>、肥満者の生化学検査値の異常は脂肪肝化によることが多いとしている<sup>11)</sup>。さらに彼らは摂取カロリー制限による減量で、トランスアミナーゼ活性は低下し、正常化することを報告している<sup>12)</sup>。被験者の体質によっては入院拘束による運動不足から脂肪肝になる場合もあり、今後連続投与試験を実施する上で留意する必要があると思われる。

今回の連続投与試験において、軟便あるいは泥状便の訴えのあった2名のうち1名 (No.14) の便は細菌検査技術者により普通便、他の1名 (No.11) については泥状便と判定された。泥状便と判定された糞便中の細菌叢について試験計画とは別に検査した結果、投与前に優勢であった好気および嫌気の両菌群が顕著に減少し、代って菌交代現象として *Klebsiella oxytoca* の増加がみられた<sup>9)</sup>。*K. oxytoca* に関しては以前には薬剤性出血性腸炎の原因菌と疑われた時期もあったが、現在では下痢、腸炎との関連性はないとされている<sup>13)</sup>。また、偽膜炎発生と関連のある *C. difficile* も泥状便からは検出されておらず、むしろ菌叢の激変に伴う生理機能の変化あるいは入院による精神的ストレス等によるところが大きいと考えられ

Table 12. Pharmacokinetic parameters after the first and last dose of CFDN in six subjects given multiple doses of 200 mg

	Subject No.	Cmax (µg/ml)	Tmax (h)	AUC <sub>0-6</sub> (µg · h/ml)	Cl <sub>R</sub> (ml/min)	T <sub>1/2</sub> (h)
First dose (Day 1)	10	1.50	4	5.49	115	—
	11	1.19	4	4.07	139	—
	12	1.56	4	5.36	122	—
	14	1.44	4	5.73	109	—
	15	1.00	3	3.93	125	—
	18	1.45	4	5.34	126	—
	Mean SD		1.36 0.22	3.8 0.4	4.99 0.78	123 10
Last dose (Day 15)	10	1.48	3	6.81	122	2.72
	11	1.27	3	5.04	141	2.09
	12	1.21	4	5.25	110	2.04
	14	1.71	3	6.96	96	1.41
	15	1.07	4	5.02	120	1.66
	18	1.46	4	5.98	121	1.35
	Mean SD		1.37 0.23	3.5 0.5	5.84 0.88	118 15

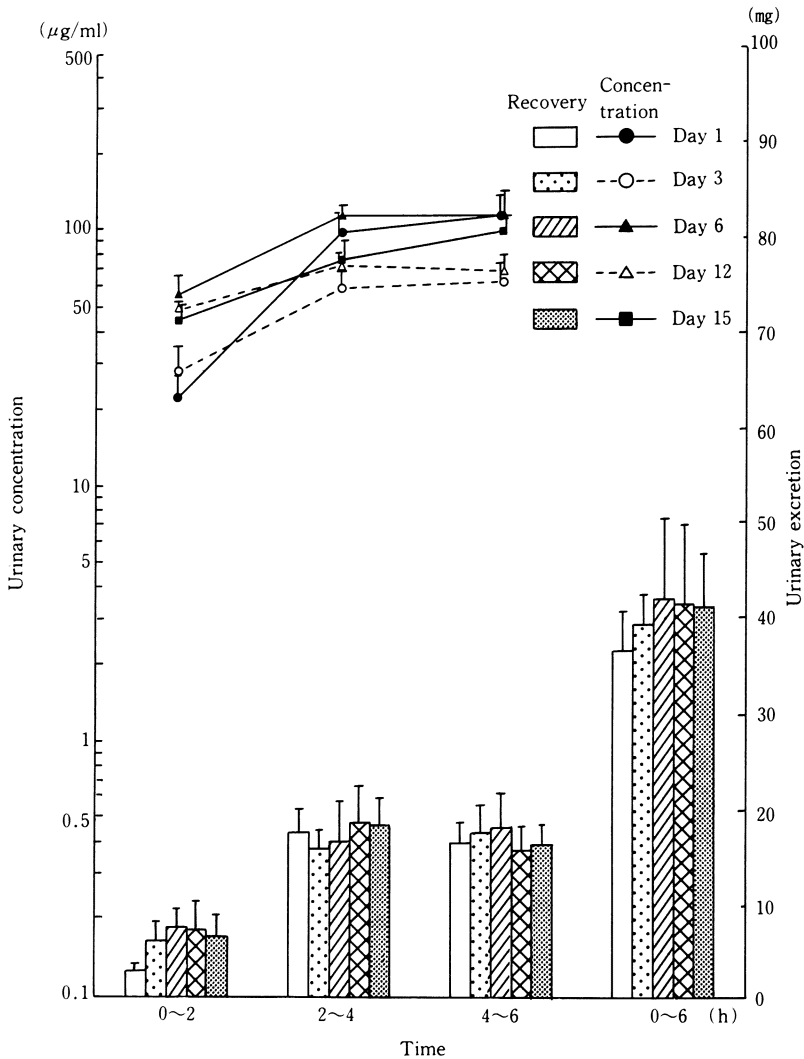


Fig. 10. Urinary concentration and excretion of CFDN in six subjects given multiple doses of 200 mg (Mean  $\pm$  SD).

た。

CFDNの単回投与時のCmaxおよびAUCは投与量の増加に依存して増加したが、投与量で補正したCmax, AUCは50, 100mg投与時に比べ最高用量の200mg投与時では低い値であった。同様に、尿中排泄についても200mgでは低かった。その原因として、各用量間で腎クリアランスおよび $T_{1/2}$ に変化は認められなかったことから、200mgでは50, 100mgに比べ吸収率が若干低下したことによるものと思われた。CFDN 200mgを1日3回、毎食後に15日間連続投与した試験では、本剤の血漿中濃度および尿中排泄量の結果から、少なくとも投与開始の第2日には定常状態となっていると思われた。最終

投与後の $T_{1/2}$ は1.88hと200mgを空腹時に単回投与した時の $T_{1/2}$  1.78hと比対対応のないt検定で比較して有意な差はなく、初回投与時と最終投与時のCmax, Tmax, AUC,  $Cl_R$ についても両投与間で有意な差は認められなかった。以上のことから連続投与時においても本剤の体内動態の変化はなく、かつ蓄積性もないと考えられた。

単回投与試験では空腹時に投与したのに対し、連続投与試験では食後に投与したことから、食事摂取によるbioavailabilityへの影響を予備的に検討するため、200mg単回投与時と、連続投与試験での初回の200mg投与時のCmaxおよびTmaxを比較した。Cmax, Tmaxは

Table 13. Fecal concentrations of CFDN in six subjects given multiple doses of 200 mg

Subject No.	CFDN concentration in feces ( $\mu\text{g/g}$ )				
	Before	Day 2	Day 6	Day 16	Day 22
10	—	—	—	—	—
11	—	0.8	17.6	—	—
12	—	28.3	488	526	—
14	—	465	—	—	—
15	—	—	598	324	—
18	—	—	—	—	—

—: Not detected ( $<0.4 \mu\text{g/g}$ )

Table 14. Effect of CFDN on intestinal microflora in multiple-dose study

Bacteria	Group	Subject No.	Total bacterial cell counts (logarithmic value/g)					
			Before	Day 2	Day 6	Day 16	Day 22	Day 46
Aerobes	CFDN	10	9.7	7.9	6.2	6.7	9.0	7.9
		11	8.2	7.1	9.4	9.3	7.9	9.3
		12	6.7	6.8	8.7	8.2	8.7	9.3
		14	10.4	4.2	9.4	8.7	9.0	8.9
		15	7.7	9.2	8.4	8.5	9.1	8.3
		18	6.5	6.7	6.3	8.1	8.8	7.7
	placebo	13	7.8	7.5	7.0	7.0	7.4	7.5
		16	10.3	7.7	7.5	7.0	7.7	8.2
		17	8.3	7.8	7.4	7.3	6.8	5.8
Anaerobes	CFDN	10	10.4	10.8	10.8	8.9	10.8	10.4
		11	10.9	10.8	—	9.4	10.9	10.5
		12	10.8	10.5	—	—	10.4	10.4
		14	11.2	6.3	10.7	10.1	10.8	10.6
		15	11.2	11.2	3.2	—	10.8	10.7
		18	11.0	11.1	10.9	10.1	10.3	10.6
	placebo	13	11.0	11.1	10.9	10.6	11.0	10.5
		16	10.7	11.0	11.0	10.0	10.9	10.8
		17	11.0	11.0	10.6	10.0	11.2	10.9
<i>C. difficile</i>	CFDN	10	—	—	—	—	—	—
		11	—	—	—	8.7	—	3.2
		12	—	—	—	—	—	5.5
		14	—	—	—	—	—	—
		15	—	5.3	3.2	—	—	4.7
		18	—	—	—	—	—	—
	placebo	13	2.7	—	—	—	—	—
		16	3.4	4.4	—	—	—	5.0
		17	—	—	—	—	—	—

—: Bacteria count  $<2$

単回投与時でそれぞれ $1.74 \pm 0.40 \mu\text{g/ml}$ ,  $3.7 \pm 1.0\text{h}$ , 連続投与時では $1.36 \pm 0.22 \mu\text{g/ml}$ ,  $3.8 \pm 0.4\text{h}$  と Tmax には差はみられなかったが, Cmax は連続投与時で有意ではないが22%の低下傾向がみられた ( $P=0.0674$ , 対応のない t 検定)。以上のことから CFDN の bioavailability は食事による影響を受ける可能性が示唆された。しかし, 今回得られた単回投与および連続投与時の血漿中濃度 (Fig.7, 9) および尿中濃度 (Fig.8, 10) は本剤の各種菌に対する MIC からみて十分な濃度が確保されており, 抗菌力が期待できるものであった。

以上, 今回実施した CFDN の第 I 相臨床試験では, CFDN の血漿中濃度および尿中濃度において主要臨床分離菌に対する MIC を上回る成績が得られた。忍容性の面では一部の被験者で軟便あるいは泥状便がみられ, また, 白血球数および肝機能検査においてわずかの異常が認められたものの, 臨床生活上特に問題となるものではなかった。しかし, 第 I 相試験が少人数の健康人を対象にした試験であることを考慮すると, これらの点については十分に留意した上で, 第 II 相臨床試験に移行して問題はないと考えられた。

#### 文 献

- 1) 峯 靖弘, 上村利明, 坂本 博, 俵 修一, 波多野和男, 渡辺裕二, 桑原章吾: 新しい経口セファロスポリン剤, Cefdinir の *in vitro* 抗菌作用。Chemotherapy 37 (S-2): 100~121, 1989
- 2) 峯 靖弘, 渡辺裕二, 上村利明, 坂本 博, 波多野和男, 松本佳巳, 横田好子, 若井芳美, 桑原章吾: 新しい経口セファロスポリン剤, Cefdinir の腸球菌に対する抗菌作用。Chemotherapy 37(S-2): 135~144, 1989
- 3) 峯 靖弘, 渡辺裕二, 松本佳巳, 久野京一郎, 波多野和男, 東 康之, 桑原章吾: 新しい経口セファロスポリン剤, Cefdinir の作用機序。Chemotherapy 37(S-2): 122~134, 1989
- 4) 峯 靖弘, 横田好子, 若井芳美, 上村利明, 俵 修一, 坂本 博, 波多野和男, 広瀬俊治, 中本昭治, 桑原章吾: 新しい経口セファロスポリン剤, Cefdinir の実験感染に対する治療効果。Chemotherapy 37 (S-2): 145~153, 1989
- 5) 第36回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム。FK482, 高知, 1988
- 6) 坂本 博, 広瀬俊治, 中本昭治, 波多野和男, 峯 靖弘, 桑原章吾: 新しい経口セファロスポリン剤, Cefdinir の実験動物における体内動態。Chemotherapy 37 (S-2): 165~178, 1989
- 7) 西村忠史, 高島俊夫: Cefdinir の初期等 I 相単回投与試験。藤沢薬品工業株式会社社内報。
- 8) 島田 馨, 穴戸 亮, 角尾道夫: Cefdinir の第 I 相短期連続投与試験。藤沢薬品工業株式会社社内報。
- 9) 横田好子, 池田文昭, 伊志嶺正子, 小河原美紀, 峯 靖弘, 上野一恵: Cefdinir の健康成人の腸内菌叢に対する影響。Chemotherapy 37 (S-2): 187~207, 1989
- 10) 吉次通泰, 岩瀬 透, 佐々隆之: 肥満・高脂血症・耐糖能異常が生化学的肝機能検査に及ぼす影響。日本消化器病学会雑誌75: 1960~1971, 1978
- 11) 吉次通泰, 前原 操, 菅谷 仁, 原山 尚: 肥満者の肝障害に関する臨床病理学的研究, (第1報) 肝組織所見と血液生化学検査・耐糖能との関係。日本消化器病学会雑誌79: 223~230, 1982
- 12) 吉次通泰, 岩瀬 透, 佐々隆之: 男性肥満者における体重減少が血清トランスアミナーゼ活性・血清脂質・耐糖能検査に及ぼす影響。日本消化器病学会雑誌77: 927~934, 1980
- 13) 島田 馨, 稲松孝思, 井熊克仁, 浦山京子: Antibiotic-associated colitis における *Clostridium difficile* と *Klebsiella oxytoca* の病因的意義について。感染症学雑誌56: 769~773, 1982

## PHASE I STUDY OF CEFDINIR

KAORU SHIMADA

Department of Infection Disease and Applied Immunology, Institute of  
Medical Science, University of Tokyo  
4-6-1, Shirokanedai, Minato-ku, Tokyo 108, Japan

AKIRA SHISHIDO

Hosen Clinic

MICHIO TSUNOO

Otori Clinic

The safety and pharmacokinetics of cefdinir (CFDN), a new oral cephalosporin derivative, were examined in healthy male volunteers in a single- or multiple- dose study. In the single-dose study, 9 subjects were given an oral dose of 50, 100 or 200mg of CFDN in a fasting state. In the multiple-dose study, 9 subjects were divided into two groups of 6 for CFDN treatment, and 3 for placebo treatment. The subjects from the active or placebo group were given 200mg of CFDN or placebo t.i.d. after meals for 14 days and once on day 15.

1. CFDN was well tolerated by all subjects. Only minor adverse effects, such as soft stool or muddy stool, and slight elevations of WBC and transaminase were observed respectively in two, one, and two subjects from the active group during multiple dosing. These events were not considered clinically significant.

2. Great changes in fecal bacterial flora, especially anaerobes, due to the antibacterial activity of CFDN were observed during multiple dosing. The bacterial flora returned to normal seven days after the last dose.

3. The plasma concentration of CFDN peaked at 3.9 h after single dosing and decreased monoexponentially with a half-life of 1.71 h. After a dose of 50, 100, or 200mg, the AUC was 3.40, 5.78, or 9.23 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ , and urinary recovery was 33.3%, 30.8%, or 25.9% of the dose, respectively. A slight decrease in absorption of CFDN was observed after a dose of 200mg.

4. With multiple dosing,  $C_{\text{max}}$ ,  $T_{\text{max}}$ , AUC, and renal clearance did not differ significantly between the first and last doses. The trough concentration and urinary excretion reached a steady state by day 2.

5. Active metabolites of CFDN were not detected in the plasma, urine or feces.