合成抗トロンビン剤 MD-805 の第一相試験

—— 単回および連続投与試験 ——

長 沢 洋*	福武 勝幸*	羽田 雅夫*	高橋 英二*
松原 泰久*	佐守 友博*	池松正次郎*	北 原 武*
浮 田 実*	藤巻 道男*	福武 勝博*	

(受付: 1981 年 6 月 19 日) (特別掲載)

Phase One Study of Synthetic Antithrombin Agent (MD-805)

Single and Multiple Administration Studies

Hiroshi NAGASAWA* Katsuyuki FUKUTAKE* Masao HADA* Eiji TAKAHASHI* Yasuhisa MATSUBARA* Tomohiro SAMORI* Shojiro IKEMATSU* Takeshi KITAHARA* Minoru UKITA* Michio FUJIMAKI* and Katsuhiko FUKUTAKE*

*Department of Clinical Pathology, Tokyo Medical College

The phase one study was performed by the use of the single and multiple intravenous administration of newly developed synthetic antithrombin agent : (2 R, 4 R)-4-methyl-1-[N²-[(3-methyl-1, 2, 3, 4-tetrahydro-8-quinolinesulfonyl)-L-arginyl]-2-piperidinecarboxylic acid monohydrate ; MD-805]

As a single administration study, each one of groups consisting of six healthy volunteers was injected with one of 2.25 mg, 4.5 mg and 9 mg of this agent by drip intravenous infusion taking 30 minutes and as a multiple administration study, 5 volunteers were injected with 9 mg of the agent intravenously in three hours once a day for three days.

The clinicopharmacological reactions of this agent were evaluated with many parameter tests and clinical manifestations.

The evaluation from clinical symptom after the administration of this agent revealed no abnormality without spontaneous bleeding. However, the prolongation of thrombin time, PTT and prothrombin time and the defect of platelet

* 東京医科大学臨床病理学教室

☎ 160 東京都新宿区西新宿 6-7-1

aggregation induced by thrombin were observed. These findings might be caused by main pharmacological action of this antithrombin agent.

On the other parameter tests, serum LDH level was slightly decreased on the cases of both single and multiple administration of this agent and A/G ratio was increased within normal range on single administration with this agent. All others of the safety parameters were within permissible changes in the clinical point of view.

On the basis of these results, we concluded that this agent can be applicable for phase two study.

Key word: synthetic antithrombin agent, human trial, MD-805 (MCI-9038) phase one study

はじめに

今回、我々は岡本ら¹⁾²⁾により新たに開発された、特異的抗トロンビン活性を作用機転とする抗凝血薬 MD-805 (MCI-9038) の第一相試験を行ったので報告する。

MD-805 は (2 R, 4 R)-4-methyl-1-[N²-(3-methyl-1, 2, 3, 4-tetrahydro-8-quinolinesulfonyl)-L-arginyl]-2-piperidinecarboxylic acid monohydrate (Fig. 1) の構造を有し分子量は 526.65 可溶性白色結晶として得られる化学合成品で、剤形は食塩加リン酸緩衝液に溶解したアンプル入りの無色透明の注射用製剤である。本薬の主薬理作用、安全性に関する成績の要約は次のとおりである。

主薬効では *in vitro* の試験でヒトおよびウシトロンビンの阻害において高い特異性を示し¹⁾²⁾、セリンプロテアーゼとして同類であるトリプシン、プラスミン、FXa に対しては、ほとんど阻害作用を示さない³⁾。このトロンビン阻害作用はトロンビン時間を延長させ、ウシトロンビン誘発ウサギ血小板凝集を阻止した⁴⁾。ウサギ、マウスを用いたトロンビンまたはトロンボプラスチン静注法による血栓症の実験では、本薬の投与により血小板数、フィブリノゲンの減少を抑制した。ウサギを用いた動静脈シャント法や酢酸法⁵⁾でも同様に本薬の投与は血栓の形成を抑制した。さらに、抗ラット antithrombin III 血清の注射により発症した anti-

thrombin III 欠乏ラットにおいても、本薬により血栓形成は抑制された⁹⁾。

一般薬理試験⁶⁾では、中枢および末梢神経系、腎機能等に及ぼす影響は全くみられず、また、安全性試験では、マウスの急性毒性試験にて LD₅₀ 値は 211 mg/kg, ラット 138 mg/kg, ウサギ 100 ~ 150 mg/kg であり、ラット、イヌの 1 カ月間の亜急性毒性試験では、症状、体重、心電図、尿、血液一般および血液生化学検査等に、抗トロンビン作用をのぞき全く影響を与えなかった。その際の最高用量は 27 mg/kg/day であった。抗原性試験では本薬の感作を試みたモルモットに本薬 10 mg/kg を静脈内投与したところ全身性アナフィラキシーショックの発現はみられなかった。また、バクテリアに対する突然変異誘起性もみられなかった。

吸収および代謝試験で⁶⁾では、ラットを用い皮下投与にても急速に吸収され、投与量の大部分が速やかに糞中へ、ウサギでは約 50% が糞中に排泄された。循環血中での半減期はトロンビン時間法で、イヌでは 18.7 min, ウサギでは 19.0 min, ラットでは 5.6 min であり、臓器内分布は本薬の経静脈投与後 30 min では、肝、胃、腸、腎に認められたが、24 hr 後では消失した。

以上の前臨床試験成績の如く高用量においても有意な副作用を認めていないがイヌに投与した時のトロンビン時間の延長は 9 mg/kg 用量にて

120 sec を越え自然出血が危惧されたことから動物での経静脈投与における最大無作用量は 9 mg/kg と報告されている⁶⁾。

試験方法

1. 被験薬剤

三菱化成工業㈱, 第一製薬㈱より供与された被験薬は 1 アンプル (10 ml) 中に 5 mg の MD-805

Molecular formula: $C_{25}H_{26}N_6O_5S \cdot H_2O$

Molecular weight: 526.65

Fig. 1 Molecular structure of MD-805.

を含む無色透明な食塩加リン酸緩衝溶液である。

2. 被験者

Tab. 1 に示す如く, 単回投与試験における被験者は年齢 31~52 歳の健康男子 8 名, また連続投与試験には年齢 25~40 歳の健康男子 5 名にて行なった。

被験者は三菱化成工業㈱, 第一製薬㈱の男子社員より志願者をつのり, 既往歴に異常がなく, 東京医科大学病院にて健康診断を行ない, 理学所見, 胸部レ線, 心電図, 末梢血液一般検査, 血液尿生化学検査, 凝血学的検査のすべてに異常なしと判定された者を適格者とし, 試験の 2 週間前よりすべての薬剤の使用を禁じ, 3 日前より潜血食を摂るよう勧めた。

3. 同意および契約

被験者は前臨床試験成績, 本薬の薬理作用につき十分な説明を受けたのち試験同意書を会社に提出し, 会社は適格者と契約書を取り交わした。

Tab. 1 Volunteers on Phase-one Study of MD-805

(1) Single Administration of MD-805				
(1) Multiple Administration of MD-805				
Dose	name	sex	age	body weight
2.25 mg/30min.	Ku. O.	M	40	64.5 Kg
	Ko. O.	M	32	58.5
	K. T.	M	33	74.5
	K. N.	M	37	67.5
	A. S.	M	43	56.0
	S. S.	M	52	65.0
4.5 mg/30min.	Ku. O.	M	40	64.5
	Ko. O.	M	32	58.5
	K. T.	M	33	74.5
	K. N.	M	37	67.5
	Y. H.	M	31	53.5
	S. M.	M	43	69.0
9.0 mg/30min.	Ku. O.	M	40	64.5
	Ko. O.	M	32	58.5
	K. T.	M	33	74.5
	K. N.	M	37	67.5
	Y. H.	M	31	53.5
	A. S.	M	43	56.0
(2)				
9.0 mg/3hr.	K. T.	M	33	73.5 Kg
	Y. C.	M	38	55.0
	K. N.	M	38	68.0
	S. N.	M	40	68.0
	E. K.	M	25	67.0

4. 実施方法

被験者は試験の前日より入院させ、投与終了後1日まで入院のうえ、本試験のための医師を待機させ試験実施方法に従って試験を行った。

(1) 投与量および投与方法

単回投与試験としては、前臨床試験の結果および、IPHAR 社 (Institut für Klinische Pharmakologie, 西独) での予備臨床試験成績⁷⁾より 2.25 mg, 4.5 mg, 9 mg の3用量を 200 ml の生理食塩水に希釈し、30 min 間で点滴静注を行ったが、実施は低用量より始め、安全を確認したうえで高用量へ移行した。

連続投与試験は単回投与試験における安全性が確認されたのちに行われたが、本剤の 9 mg を生理食塩水 500 ml に希釈してこれを1日用量として 3 hr で点滴静注し、3日間繰り返した。

(2) 試験日程

単回および連続投与試験の日程は Tab. 2 に示す如く設定した。

(3) 検査方法

i) 血液、尿、糞中、濃度の測定

本薬の血中濃度および尿、糞中排泄量の経時的測定にはトロビン時間法および蛍光測定法によった。前者の検量線の作成には、被験者の本薬投与前の血漿に本薬の既知濃度希釈列を試験管内で添加し、この混液のトロビン時間を測定した値より検量線を作成するという方法によった。また、蛍光測定法としては検体を除蛋白後、クロロホルム抽出し、さらに高速液体クロマトグラフィーによる分画を励起波長 Ex 325 nm により、En 395 nm の蛍光として測光する蛍光検出法にて測定した。なお、検量線には、血液、尿、糞の各検体に対して各々正常者の血漿、尿、生食に本薬 100~800 ng/ml を添加した外部標準法を用いた。

ii) safety parameter

副作用の検討に用いた血液、尿一般検査、血液生化学検査については Tab. 3 に示す方法に従い検討した。また、胸部レ線、心電図、眼底の各検査は各用量とも全例に行い、さらに単回投与の最高用量 9 mg 投与時において1名に対して投与前、投与開始 15 min、投与後 60 min に脳波の測定をし placebo 投与時と比較した。

Tab. 2 Schedule on Phase One Study of MD-805

(1) single administration										(2) multiple administration									
date	1st								2nd	(each day for three days)									
time	8	10	12	14	16	18	20	22	8	8	10	12	14	16	18	20	22	8	
administration																			
meal	o			o			o		o	o				o		o		o	
physical examination	o	o	o	o		o		o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o
ECG	o	o							o	o	o	o	o					o	o
ophthalmoscopy	o					o			o	o	o							o	o
urinalysis	o	o							o	o			o						
CBC & ESR.	o	o							o	o	o		o						
blood chemical analysis	o	o							o	o	o		o						
stool occult blood	o								o									o	
clotting test									o		o	o	o	o	o	o		o	
plasma clot. test		o	o	o	o				o		o	o	o	o	o	o		o	
platelet aggre. test		o	o						o		o		o					o	
bleeding time		o	o						o		o		o					o	
plasma concent. of drug		o	o	o	o						o	o	o	o				o	

Tab. 3 Safety Parameters Done on Phase One Study of MD-805

血 液 検 査		
項 目	検 査 方 法	正 常 値
赤 沈	ウェスターグレン法	5 mm以下
赤 血 球 数	コールターカウンターS	$4.7 \pm 0.7 \times 10^6 / \text{mm}^3$
白 血 球 数	"	$6.5 \pm 2.0 \times 10^3 / \text{mm}^3$
白 血 球 分 類	St Seg }	40~70%
	Eos	1~ 3%
	Bas	0~0.5%
	Mon	1~ 3%
	Lym	20~50%
ヘマトクリット値	コールターカウンターS	44± 4%
血 色 素 量	"	14± 2g/dl
出 血 時 間	Duko法	2~ 3分

尿 検 査		
項 目	検 査 方 法	正 常 値
pH	ヘマコンビスティックス	半 定 量
糖	"	(-)
蛋 白	"	(-)
潜 血	"	(-)
ウロビリノゲン	ウロビリスティックス	(± ~ +)
沈 渣		

便 潜 血	オルトトリジン法 グアヤック法	
-------	--------------------	--

生 化 学 検 査			
項 目	検 査 方 法	正 常 値	
ビ リ ル ビ ン	Jendrossik Oleghorn法	0~1.1mg/dl	
s-GOT	UV法	10~40IU/l	
s-GPT	"	5~38IU/l	
Al-Phos.	p-ニトロフェニル リン酸基質法	97~290IU/l	
LDH	UV法	50~400IU/l	
総コレステロール	酵素法	125~271mg/dl	
総 蛋 白	ビウレット法	6.2~8.0g/dl	
BUN	酵素法	8.2~23.1mg/dl	
クレアチニン	Folin-Wu法	0.5~1.5mg/dl	
Na	電極法	138~149mEq/l	
K	"	3.67~4.84mEq/l	
Cl	クロライドメーター	98~108mEq/l	
Ca	o-CPC法	7.9~9.8mg/dl	
グ ル コ ー ス	酵素法	63~114mg/dl	
蛋 白 分 画	Al	膜電気泳動法	58~70%
	α_1	"	2.4~3.3%
	α_2	"	6.6~11.4%
	β	"	6.7~10.9%
	γ	"	8.7~19.7%
A/G	"	1.2~2.4 1.2	

iii) 凝血学的検査

凝血学的検査は Tab. 4 に示したがこのうち血餅安定度試験は被験血漿に Ca を再加して形成したフィブリン塊に対して1%モノクロール酢酸溶解試験を行い、さらに洗浄したフィブリン塊をβ-メルカプトエタノール処理したのち SDS ポリアクリルアミドゲル disc 電気泳動法を用いてγ-dimer, α-polymer の生成状態を観察した。

(4) 副作用判定基準

Safety parameter としての検査項目においては投与前と投与後との各平均値につき t 検定を行い、平均値の変動に有意差があるか否かを検討した。t 検定は $P \leq 0.01$ と $0.01 < P \leq 0.05$ との2つに分けて評価した。さらに、この統計処理の他に、臨床症状、検査成績を加味し安部ら⁸⁾の報告

Tab. 4 Blood Coagulation Tests Done on Phase One Study of MD-805

凝 血 学 検 査		
項 目	検 査 方 法	正 常 値
フィブリノゲン量	重量法 (トロンビン・トラジロール添加)	200~400 mg/dl
血小板数	コールター・トロンボカウンター法	$20 \sim 40 \times 10^4 / \text{mm}^3$
トロンビン時間	(1 u/ml)	約15秒
PT	PT 試薬	11~12秒
PTTFD	PTT 試薬	約50秒
FDP	FDPL キット	10 μg/ml
AT-III	パルチゲンプレート	19~30 mg/dl
血小板凝集	ADP	$5 \times 10^{-6} \text{M}$
	コラーゲン	5 μg/ml
	トロンビン	0.4 u/ml
血餅安定度	1%モノクロール酢酸溶解法	不溶解

例に準じて下記のように副作用判定規準を設定した。

a) 副作用なし：評価Aとする

臨床症状：検査成績に異常を認めなかったもの
正常範囲内で変動が認められたが、臨床症状に異常と評価されなかったもの

b) 副作用の疑い：評価Bとする

臨床症状に本剤の影響と疑われる異常所見の認められたもの

検査成績が被験例のうち少数例に異常値を示し、臨床的に呼応した異常所見と疑われたもの

c) 副作用あり：評価Cとする

臨床症状および検査成績において明らかに本剤の影響によると考えられる異常所見を示し、それらが臨床的に有意の呼応を示しと認められたもの

実験成績

実施方法に従い第一相試験を行い、次の成績を得た。

1. 単回投与試験

(1) 血中濃度および排泄推移

本試験の経過中の血中での本薬の濃度推移は Fig. 2 に、また尿への排泄推移は Fig. 3 に示した。投与は 30 min の点滴静注にて行われたが、Fig. 2 のごとく血中濃度は投与の開始より 2 hr 後にはほぼ消失し、この成績より本薬の血中半減期は第 1 相は 15 min、第 2 相は 30 min と推定された。尿中の薬剤定量測定では投与の開始より 6 hr までの間に投与量の約 15.5% が排泄され、その後、翌朝まで痕跡程度の量が検出された。また、投与の翌朝採った便中には投与量の約 14% が検出された。

(2) safety parameter

臨床症状としては 3 用量のいずれにおいても頭痛、悪寒、嘔気、不快感、食思不振等の自覚症状は全くみられず、血圧、脈拍、呼吸、体温等の一般理学所見、また胸部レ線像、心電図、眼底に異常所見はみられず、さらに脳波には spike の出現等の異常所見はみられなかった。本薬の主薬理効果より出血傾向の発症が懸念されるが皮膚、粘膜

Fig. 2 Plasma concentration of MD-805 measured by thrombin time method after single injection (a), and by fluorescent method (b) after single injection.

には紫斑等の自然出血はみられなかった。また、一般臨床検査成績は、各項目、各時間毎、各用量につき t 検定を行った。P ≤ 0.01 を示し、平均値が投与前に比べ増加したものに ↑、減少したものに ↓、また、0.01 < t ≤ 0.05 を示し、増加したものに ↗、減少したものに ↘ の記号を用いて Tab. 5 に示した。

(i) 3 用量を通じて平均値の変動が統計学上、有意差なしとされた項目 (Tab. 5)

末梢血液一般検査：ヘモグロビン量、白血球数、赤沈値。

尿便一般検査：尿の pH、比重、色調、糖、蛋白、ウロビリノゲン、潜血、沈渣および便潜血反応

血液生化学検査：ビリルビン、GOT、GPT、アルカリフォスファターゼ、クレアチニン、Na

Fig. 3 MD-805 recovered in the urine. (fluorescent method) Urine is collected in 0-3 hrs, 3-6 hrs, 6-12 hrs, and 12-24 hrs after single injection of MD-805.

Tab. 5 Results of Safety Parameters on Single Administration of MD-805. Results were expressed as t-test; ↓, ↑ for $P \leq 0.01$, ↗, ↘ for $0.01 < P \leq 0.05$.

dose (mg)	2.25		4.5		9.0		evaluation
time lapse (hr)	1	24	1	24	1	24	
RBC	↘	-	-	-	-	-	A
Ht	↘	-	-	-	-	-	A
Hb	-	-	-	-	-	-	A
WBC	-	-	-	-	-	-	A
st.	-	-	-	-	-	↘	A
seg.	-	-	-	-	-	-	A
eos.	-	-	-	-	-	-	A
bas.	-	-	-	-	-	-	A
mon.	-	-	-	-	-	↘	A
lymph.	-	-	-	-	-	-	A
ESR	-	-	-	-	-	-	A
T-bilirubin	-	-	-	-	-	↘	A
GOT	-	-	-	-	-	-	A
GPT	-	-	-	-	-	-	A
Al-phosphatase	-	-	-	-	-	-	A
LDH	-	↘	-	↘	-	↘	B
T-cholesterol	-	-	-	↓	-	↓	A
T-protein	-	↓	-	-	-	-	A
BUN	↘	-	↘	↓	-	-	A
Creatinin	-	-	-	-	-	-	A
Na	-	-	-	-	-	-	A
K	-	-	-	-	↗	-	A
Cl	-	↗	-	-	-	-	A
Ca	-	-	-	-	↘	-	A
Glucose	-	↗	-	↗	-	-	A
A/G	-	↓	-	↑	↓	-	B
Urinalysis	-	-	-	-	-	-	A
pH	-	-	-	-	-	-	A
Specific gravity	-	-	-	-	-	-	A
Color	-	-	-	-	-	-	A
Glucose	-	-	-	-	-	-	A
Protein	-	-	-	-	-	-	A
Occult blood	-	-	-	-	-	-	A
Urobilinogen	-	-	-	-	-	-	A
Sediment	-	-	-	-	-	-	A
Stool occult blood	-	-	-	-	-	-	A

- : no significant change

(ii) 投与経過中に統計学的にやや有意 ($0.01 < P \leq 0.05$), 有意 ($P \leq 0.01$) の変動ありとされた項目 (Tab. 5)

末梢血液一般検査: 赤血球数, ヘマトクリット値, 白血球分類

血液生化学検査: GOT, LDH, 総コレステロール, 総蛋白, A/G, BUN, K, Cl, Ca, グルコース

以上の項目のうち, 赤血球数, ヘマトクリット値, 白血球分類, GOT, K, Cl, Ca は全測定経過中に1回だけやや有意の変動を示したが, 測定値は全て正常範囲内であった。

LDH (Fig. 4) については3用量とも正常範囲

内であるが, 減少傾向を呈するやや有意の変動を認め, 全測定件数 36 回のうち 9 回 (25%) が投与前値に比べ 10% 程度の減少を示した。総コレステロール (Fig. 4) も 3 用量ともやや有意 1, 有意 2 の減少傾向を示したが, 各用量群における減少幅は最大 8.2% であった。総蛋白 (Fig. 4) は 2.25 mg 用量での 24 時間値は投与前に比べ平均 9.6% の減少を, 9 mg 用量での 24 時間値に平均 8.2% の上昇をみ, 変動はみられたが一定の傾向を示さなかった。

A/G (Fig. 4) は 2.25 mg の 24 時間値に, また 9 mg 用量では 4 時間値に減少傾向がみられたが,

Fig. 4 Effect of single MD-805 administration on LDH, T-cholesterol, T-protein, A/G, BUN and glucose.

一方、4.5 mg 用量では24時間値には増加傾向を示した。

BUN (Fig. 4) では2.25 mg 用量の1時間値と4.5 mg 用量の1時間値と24時間値に減少傾向を認めたが、その減少幅の平均は最も大きく変動した4.5 mg 用量での24時間値では19%であったが、いずれも正常範囲の測定値であった。グルコース (Fig. 4) では2.25 mg と4.5 mg 用量の24時間値にやや有意の増加傾向がみられ、最大約18%の増加を示した。

(iii) 投与経過中に明らかな変動を示した項目なし

(3) 凝血学的検査

出血時間、凝固時間、各因子定量値は各測定群における mean $\pm$ SD で表し、血小板凝集について

は投与前の凝集率を100%とし、各群の最大凝集率%を mean $\pm$ SD にて表し、Tab. 6 に総括した。

出血時間、血小板数、フィブリノゲン、血清 FDP, antithrombin III, ADP, コラーゲン誘発血小板凝集率および血餅安定度試験 (1% MCA 溶解試験, 還元フィブリンの SDS-DISC 電気泳動 (Fig. 9)) の各試験では3用量を通じて統計学上有意差はみられなかった。一方、トロンビン時間、プロトロンビン時間、PTT, トロンビン誘発血小板凝集では、本薬の血中濃度推移および用量の増加と平行してトロンビン時間、プロトロンビン時間、PTT は延長し、この延長は投与開始 30 min 後に最も高度であり、各用量でのトロンビン時間 (対照 15.4 $\pm$ 1.1 sec (Fig. 5), プロトロンビツ時間 (対照 11.4 $\pm$ 0.6 sec) (Fig. 6), PTT (対照 56.7 $\pm$ 5.0

Tab. 6 Effect of Single MD-805 Administration on Blood Coagulation Tests
2.25 mg, 4.5 mg, and 9.0 mg of MD-805 was infused intravenously in thirty minutes. Results were expressed with mean $\pm$ SD.

dose (mg/30min)	time lapse (hr)	bleeding time (min)	platelet (10 ⁴ /mm ³)	thrombin time (sec)	prothrombin time (sec)	PTT (sec)	fibrinogen (mg/dl)	FDP (ug/ml)	antithrombin III (mg/dl)	ADP (%)	platelet aggregation collagen (%)	thrombin (%)
2.25	0	2.4 $\pm$ 0.3	27.9 $\pm$ 4.6	15.9 $\pm$ 0.8 44.1 $\pm$ 6.8	11.0 $\pm$ 0.4 13.0 $\pm$ 0.8	58.2 $\pm$ 4.9 86.2 $\pm$ 6.9	213 $\pm$ 30	10	26.3 $\pm$ 2.5	82 $\pm$ 13	78 $\pm$ 12	60 $\pm$ 17
	0.25											
	0.5	2.7 $\pm$ 0.4		43.5 $\pm$ 7.8	12.2 $\pm$ 0.5	91.2 $\pm$ 7.4	207 $\pm$ 24	10	25.6 $\pm$ 2.5	75 $\pm$ 12	72 $\pm$ 7	11 $\pm$ 6
	1		27.4 $\pm$ 4.3	24.9 $\pm$ 6.6	12.6 $\pm$ 1.3	76.4 $\pm$ 12.2						
	2			18.5 $\pm$ 2.2	12.2 $\pm$ 0.4	67.0 $\pm$ 5.8						
	3			17.1 $\pm$ 1.2	12.0 $\pm$ 0.5	58.4 $\pm$ 6.1						
	24		27.6 $\pm$ 4.3	17.0 $\pm$ 1.3	11.3 $\pm$ 0.3	54.6 $\pm$ 6.5						
4.5	0	3.1 $\pm$ 0.6	28.2 $\pm$ 4.2	15.0 $\pm$ 0.8 71.3 $\pm$ 8.7	11.2 $\pm$ 0.5 14.4 $\pm$ 0.4	56.1 $\pm$ 2.9 110.1 $\pm$ 10.8	193 $\pm$ 10	10	26.1 $\pm$ 2.3	76 $\pm$ 6	81 $\pm$ 5	62 $\pm$ 11
	0.25											
	0.5	3.3 $\pm$ 0.8		72.9 $\pm$ 8.0	14.3 $\pm$ 0.6	108.2 $\pm$ 10	187 $\pm$ 10	10	25.2 $\pm$ 1.8	75 $\pm$ 10	76 $\pm$ 4	1 $\pm$ 2
	1		29.4 $\pm$ 4.2	29.7 $\pm$ 4.8	12.4 $\pm$ 0.6	77.2 $\pm$ 8.8						
	2			19.7 $\pm$ 2.7	12.1 $\pm$ 0.6	67.0 $\pm$ 11.1						
	3			16.8 $\pm$ 1.1	11.9 $\pm$ 0.4	57.2 $\pm$ 3.2						
	24		29.6 $\pm$ 4.2	15.0 $\pm$ 0.9	12.1 $\pm$ 0.4	56.8 $\pm$ 7.9						
9.0	0	4.2 $\pm$ 1.8	28.2 $\pm$ 6.1	15.2 $\pm$ 1.7 126.5 $\pm$ 25.3	12.0 $\pm$ 0.5 16.9 $\pm$ 1.6	55.9 $\pm$ 7.4 118.3 $\pm$ 18.2	197 $\pm$ 37	10	27.4 $\pm$ 3.5	75 $\pm$ 10	74 $\pm$ 21	54 $\pm$ 22
	0.25											
	0.5	3.5 $\pm$ 2.7		142.9 $\pm$ 18.8	18.1 $\pm$ 1.3	128.9 $\pm$ 13.3	187 $\pm$ 24	10	24.3 $\pm$ 2.0	71 $\pm$ 9	69 $\pm$ 10	0
	1		28.6 $\pm$ 5.0	51.4 $\pm$ 18.6	13.4 $\pm$ 0.9	75.5 $\pm$ 20.0						
	2			25.4 $\pm$ 6.3	12.5 $\pm$ 0.8	63.5 $\pm$ 16.8						
	3			21.2 $\pm$ 3.2	12.0 $\pm$ 0.8	55.4 $\pm$ 13.1						
	24		28.0 $\pm$ 4.6	15.9 $\pm$ 1.2	11.6 $\pm$ 0.5	56.7 $\pm$ 3.9

Fig. 5 Effect of single MD-805 administration on thrombin time.

Fig. 6 Effect of single MD-805 administration on partial thromboplastin time.

sec) (Fig. 7) の投与 30 min 後の成績は各々、2.25 mg 用量では 43.5 ± 7.8 sec, 12.2 ± 0.6 sec, 91.2 ± 7.4 sec, 9 mg 用量では 142.9 ± 18.8 sec, 18.1 ± 1.3 sec, 128.9 ± 13.3 sec であった。

投与開始 30 min 後のトロンビン誘発血小板凝集では 2.25 mg 投与群では、凝集曲線にごくわずかな凝集率 $11 \pm 6\%$ の上昇をみたものの早期に平低化し、4.5 mg, 9 mg 投与群では凝集は全く欠除した (Fig. 8)。

(4) 単回投与試験の考察

本薬の現在までに知られている薬理作用はトロンビンに対する選択的、かつ直接的阻害作用とされていることから本試験のモニターとして用いた検査項目のうちトロンビンが関与するものには影響を与える。したがって、本試験経過中にフィブ

Fig. 7 Effect of single MD-805 administration on prothrombin time.

リノーゲン量が正常であるにもかかわらず、トロンビン時間, PTT, プロトロンビン時間の延長を、また、トロンビン誘発血小板凝集の欠除をみたのは本薬の主薬理効果によるものと考えられ、これらの項目は本試験の副作用評価の対象から除くこととした。しかし、FX III については生理的にはトロンビン、Ca により活性化されるので血餅の安定性に抗トロンビン剤投与の影響が現れる可能性があるものの、モノクロル酢酸による血餅溶解試験, disc 電気泳動によるフィブリンの γ -dimer, α -polymer の生成状態の観察からは、本薬 9 mg の投与前後で比較したところ変化はみられず (Fig. 9), FX III のフィブリン安定化には影響を与え難いものと思われた。

今回用いた用量のうち、最少用量である 2.25 mg 投与時においても、凝固時間は投与前に比べて、トロンビン時間では 2.27 倍、PTT では 1.48 倍、プロトロンビン時間では 1.18 倍に延長し、トロンビン誘発血小板凝集は殆んど欠除しており、本試験に本剤の主作用が十分に現れ、本試験が臨床に即応できる用量で行われたことを示している。

本剤の強力な凝固阻害作用からみて、過剰な投与は出血傾向の発症をきたすことが危惧されるが、静注針穿刺部位、眼底検査、尿便潜血反応に全く異常を認めず、本試験での最高用量 9 mg を 30 min で投与する範囲では自然出血はみられな

いては評価Aとした。

一方、以上の項目以外の臨床項目は、本剤投与後の測定群のうち、平均測定値に統計学的に有意差のある成績を1回あるいは数回に見られた項目のうち、赤血球数、ヘマトクリット値、白血球分類、GOT、K、Cl、Ca はいずれも正常範囲の測定値を示し、各項目につき各々6回の測定のうち1回にのみやや有意の変動を示したにすぎないことから、評価Aとした。

LDH (Wioblewski 法) は6回の測定値の比較のうち3回の測定値の変動はやや有意と算出されたが、個々の測定件数の総数の25%が投与前値と比べ10%程度の減少を示したに過ぎなく、いずれも正常値域内の変動であった。また、この減少傾向には投与用量との間に dose response はみられず、さらに、検査技術的にも同時再現性の SD 4.5、日差再現性の SD 3.5 (平均値 230) から考えても誤差の限界内にありうるものと考えられた。一般に LDH の減少には臨床的意義は明らかでないし、この原因には本剤による LDH 活性の阻害や生理的な日差、日内変動、あるいは安静による筋肉運動量の低下等が考えられるが、確定できず、後述の連続投与試験でも減少傾向を示したので、評価Bとした。

総コレステロール (酵素法) は3用量とも統計的にもやや有意、有意な減少傾向を示したが、その減少幅は最大 8.2%と生理的な日差変動の範囲を越えず、測定値が全て正常範囲の値を示したことから評価Aとした。

総蛋白は 2.25 mg 用量の 24 時間値には減少の 9 mg 用量の 24 時間値には増加の傾向を示し、一定の変動を認めず、さらに、これらの変動は約 7%と小さく、測定誤差に起因するものと思われる。また、この変動は血清蛋白分画像や、臨床像に呼応する異常を認めず、評価Aとした。

A/G比は3用量とも 24 時間値に変動を認めたが、投与量 2.25 mg、9 mg では減少、4.5 mg では増加の傾向を示し、dose response の関係は観察されなかった。また、血清蛋白分画像につき同様な統計処理を行ったところ、各用量の投与量と変

動との間に一定の相関はなく、また臨床、呼応する変化を認めなかった。しかし、統計的に有意な変動を示した群が多く、原因の解析等今後検討を要すると思われ、今回は統計数値にのみ注目し評価Bとした。

BUN は全用量での6回の測定値比較のうち3回に統計的に有意差を認めたが、これらは全て減少傾向を示した。しかし、BUN の減少には病的意義は少なく、またすべての測定値が正常範囲であったことより評価Aとした。

グルコースは 2.25 mg と 4.5 mg 用量での投与 24 時間値に増加傾向を認めたが、この変動には本剤投与用量との間に dose response の関係がみられず、採血の 40~60 min 前に摂った軽食の影響と思われ、評価Aとした。

本試験中、同時に行った本剤の代謝測定では、本剤の血液凝固測定法と蛍光測定法による血漿中の定量成績より、半減期は第1相が 15 min、第2相が 30 min と推定され、代謝が迅速であることを示している。また、尿や糞の検査では、9 mg 用量の約 15.5%が急速に尿中に排泄される一方、投与開始後 6~24 hr の間に本剤の 4%が尿中に検出された。この成績は動物実験にて種々の臓器に本剤が検出され、時間の経過とともに消失し、血中より組織中に可逆的に移行することが示唆された成績と一致し⁶⁾、ヒトにおいても同様な現象がみられるものと思われる。また、糞中には投与量の約 14%が回収されたが、動物実験の成績⁶⁾にて肝より胆汁を介して排泄されることが証明されており、ヒトにおいても胆汁中に排泄された結果と思われる。また、この成績は本剤の代謝系に肝、腎が大きく関与していることを示しているが、前に考察した如く、肝、腎に臨床検査上、異常を認めなかった。

(5) 単回投与試験の小括

本試験で用いた用量、2.25、4.5、9 mg の全例にわたり本剤の主薬理効果の影響はトロンビン時間、PTT、プロトロンビン時間、トロンビン誘発血小板凝集に発現し、その凝固時間の延長と凝集抑制効果は、投与用量の変化と相関し、この薬効は約

15 min で半減した。

凝血学的検査では、トロンビンの関連する凝固機転以外には何ら異常を認めず、自然出血所見は皆無であった。

他の safety parameter では、いくつかの項目に統計学上、有意の変動を示したものの、すべての臨床像に呼応すると考えられる変動はなく、総合的な評価として安全な薬剤と思われた。

2. 連続投与試験成績

単回投与試験の成績より、連続投与試験への移行は可能と考え、用量を1日当たり 9 mg を 3 hr で点滴静注し、連日 3 日間繰返すこととした。

(1) 血中濃度

本薬の連続投与における血中濃度の推移 (Fig. 10) では、投与開始より 1~3 hr の間に最高血中濃度を示し、この投与の持続している間一定範囲の濃度が持続した。しかし、投与終了後 30 min ではほとんど消失した。

(2) Safety parameter

臨床症状としては、出血症状の出現は最も注目すべき観察点であったが、注射針穿刺部位を始め皮膚、粘膜、眼底に出血症状を認めなかった。さらに、血圧、脈拍、体温、皮膚および粘膜の発疹、腹部等の所見、また、胸部レ線、心電図、聴力、眼底検査にも異常を認めず、自覚症状も何らみられなかった。

臨床検査成績については Tab. 7 に各測定群の平均値の変動につき t 検定を行い、有意差の認められる項目につき、単回投与試験と同様の記号で示した。

(i) 測定値に有意な変動を示さなかった項目

末梢血液一般検査：赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、白血球数、白血球分画、赤沈値

尿・便一般検査：尿の pH、比重、糖、蛋白、潜血、ウロビリノゲン、沈渣、便潜血反応

血液生化学検査：GOT、GPT、総蛋白、BUN、Na、K

以上の項目の各群での平均値 (Tab. 7) は、投与前値と比べても検定の結果有意差はなしと判定さ

Fig. 10 Plasma concentration of MD-805 measured by thrombin time method (---a) and by fluorescent during the multiple administration.

れた。

(ii) 投与経過中に統計的にやや有意、有意を示した項目

総ビリルビン、アルカリフォスファター、LDH、総コレステロール、クレアチニン、Cl、Ca、グルコース、A/G 比

以上の項目は t 検定にて $P \leq 0.01$ もしくは繰返し $0.01 < P \leq 0.05$ と算出され変動に有意差ありとされた項目であるが、これらは全て正常範囲の値を示した (Fig. 11)。

(iii) 明らかな変動を示した項目

なし

(3) 凝血学的検査

Tab. 8 に示す如く、トロンビン時間 (Fig. 12)、プロトロンビン時間 (Fig. 13)、PTT (Fig. 14)、トロンビン誘発血小板凝集は本薬の血中濃度と平行して著明な凝固時間の延長または凝集率の低下がみられた。

一方、出血時間、血小板数、antithrombin III、フィブリノーゲン量、FDP には有意な変動はみられなかった。

(4) 連続投与試験の考察

単回投与試験での評価と同様、トロンビン時間、

Tab. 7 Results of Safety Parameters on Multiple Administration of MD-805.
Results were expressed as t-test; ↓, ↑ for $P \leq 0.01$, ↗, ↘ for $0.01 < P \leq 0.05$

date	1st		2nd		3rd		evaluation
time lapse (hr)	3.5	24	27.5	48	51.5	72	
RBC	-	-	↘	-	-	-	A
Ht	-	-	-	-	-	-	A
Hb	-	-	-	-	-	-	A
WBC	↗	-	-	-	-	-	A
st.	-	-	-	-	-	-	A
seg.	-	-	-	-	-	-	A
eos.	-	-	-	-	↗	-	A
bas.	-	-	-	-	-	-	A
mon.	-	-	-	-	-	-	A
lymph.	-	-	↗	-	-	-	A
ESR	-	-	-	-	-	-	A
T-bilirubin	-	-	-	↓	↘	↘	A
GOT	-	-	-	-	-	-	A
GPT	-	-	-	-	-	-	A
Al-phosphatase	-	↘	↘	-	↘	↘	A
LDH	↓	↓	↓	↓	↓	↘	B
T-cholesterol	-	↓	↓	-	-	-	A
T-protein	↘	-	-	↗	-	-	A
BUN	-	-	-	-	↘	-	A
Creatinin	-	↘	-	↘	-	-	A
Na	-	-	↘	-	↗	-	A
K	-	-	-	-	-	↗	A
Cl	-	↘	-	↓	-	↓	A
Ca	-	-	↓	-	↘	-	A
Glucose	↓	-	↘	-	↘	-	A
A/G	-	-	↗	-	↗	-	A
Urinalysis							
pH	-	-	-	-	-	-	A
Specific gravity	-	-	-	-	-	-	A
Color	-	-	-	-	-	-	A
Glucose	-	-	-	-	-	-	A
Protein	-	-	-	-	-	-	A
Occult blood	-	-	-	-	-	-	A
Urobilinogen	-	-	-	-	-	-	A
Sediment	-	-	-	-	-	-	A
Stool occult blood	-	-	-	-	-	-	A

— : no significant change

Fig. 11 Effect of multiple MD-805 administration on ALP, T-cholesterol, creatinin, Ca, glucose, T-bilirubin, LDH and Cl.

Tab. 8 Effect of MD-805 Multiple Administration on Blood Coagulation Tests.
Results were expressed with mean $\pm$ SD.

day	dose (mg/3hr)	time lapse (hr)	bleeding time (min)	platelet ($10^4/\text{mm}^3$)	thrombin time (sec)	prothrombin time (sec)	PTT (sec)	fibrinogen (mg/dl)	FDP (ug/ml)	antithrombin III (mg/dl)	platelet aggregation thrombin (%)
1st.	9.0	-1	3.1 $\pm$ 1.0	23.8							
		0		23.8 $\pm$ 6.2	15.1 $\pm$ 0.5	12.6 $\pm$ 0.3	66.4 $\pm$ 7.9	244 $\pm$ 99	10	25.9 $\pm$ 1.5	67 $\pm$ 13
		1			47.6 $\pm$ 3.5	13.8 $\pm$ 0.3	112.8 $\pm$ 10.0				
		2	3.2 $\pm$ 0.6								
		3			36.0 $\pm$ 5.3	14.1 $\pm$ 0.5	116.4 $\pm$ 18.1	240 $\pm$ 71	10	23.6 $\pm$ 2.3	0
		3.25			27.8 $\pm$ 3.1	13.2 $\pm$ 0.5	94.4 $\pm$ 13.4				
		3.5		23.9 $\pm$ 6.7	31.0 $\pm$ 6.8	12.7 $\pm$ 0.5	94.9 $\pm$ 25.8				
2nd.	9.0	4.5			20.0 $\pm$ 0.9	12.5 $\pm$ 0.3	76.1 $\pm$ 9.8				
		-1(23)	2.7 $\pm$ 0.3								
		0(24)		24.8 $\pm$ 6.3	16.2 $\pm$ 1.0	11.9 $\pm$ 0.2	62.2 $\pm$ 6.7	264 $\pm$ 65	10	26.5 $\pm$ 1.9	58 $\pm$ 8.5
		1(25)			43.0 $\pm$ 5.6	12.9 $\pm$ 1.0	89.0 $\pm$ 19.8				
		2(26)	3.5 $\pm$ 1.0								
		3(27)			49.2 $\pm$ 6.0	13.2 $\pm$ 0.4	95.3 $\pm$ 10.5	260 $\pm$ 71	10	23.9 $\pm$ 3.8	0
		3.25(27.25)			32.4 $\pm$ 3.5	12.9 $\pm$ 0.6	88.8 $\pm$ 19.7				
3rd.	9.0	3.5(27.5)		25.1 $\pm$ 5.7	25.9 $\pm$ 3.0	12.6 $\pm$ 0.5	76.0 $\pm$ 13.0				
		4.5(28.5)			19.7 $\pm$ 0.5	12.5 $\pm$ 0.4	66.3 $\pm$ 9.3				
		-1(47)	2.5 $\pm$ 1.2								
		0(48)		24.7 $\pm$ 6.9	16.6 $\pm$ 1.6	11.6 $\pm$ 0.3	62.6 $\pm$ 4.2	232 $\pm$ 64	10	25.3 $\pm$ 1.3	50 $\pm$ 8.8
		1(49)			48.9 $\pm$ 9.6	13.6 $\pm$ 0.9	101.3 $\pm$ 24.6				
		2(50)	3.1 $\pm$ 0.9								
		3(51)			50.4 $\pm$ 4.8	13.0 $\pm$ 0.3	96.9 $\pm$ 12.9	244 $\pm$ 109	10	25.2 $\pm$ 1.6	0
4th.		3.25(51.25)			32.9 $\pm$ 3.5	12.6 $\pm$ 0.4	69.4 $\pm$ 8.3				
		3.5(51.5)		26.2 $\pm$ 6.8	26.5 $\pm$ 1.9	12.6 $\pm$ 0.3	69.8 $\pm$ 15.8				
		4.5(52.5)			21.1 $\pm$ 2.8	11.9 $\pm$ 0.4	64.5 $\pm$ 14.5				
4th.		24(72)		24.0 $\pm$ 5.6	16.1 1.3	11.2 0.4	46.4 2.7

Fig. 12 Effect of multiple MD-805 administration on thrombin time.

PTT, プロトロンビン時間, トロンビン誘発血小板凝集の変化は本剤の主薬理効果を反映していると考えられる項目は safety parameter としての評価対象からは除外した。

上述の項目は本剤投与後の血中濃度の高い間、凝固時間は有意に延長し、殊に、PTT では連続投与開始前の値 66.4 ± 7.9 sec に比べ各投与の開始

より 3 hr 目、すなわち、本剤血中濃度の最も高い時での値は 116.4 ± 4.8 sec (1日目)であり、次いで2日目には 95.3 ± 10.5 sec, 3日目には 96.9 ± 12.9 sec と有意に延長し、本試験が本剤の主作用発現下で検討されたことを示している。

自覚症状、理学的検査所見では、全く異常を認めなかった。特に注目した出血症状の発現は、皮

Fig. 13 Effect of multiple MD-805 administration on partial thromboplastin time.

Fig. 14 Effect of multiple MD-805 administration on prothrombin time.

膚, 粘膜, 注射針穿刺部位, 眼底所見, 尿や便の潜血反応に全く認められず, 自然出血の副作用はみられなかった。

臨床検査成績では, 統計学上変動を示さなかった項目, すなわち, 末梢血液一般検査, 尿・便一般検査, GOT, GPT, 総蛋白, BUN, Na, K, 出血時間, antithrombin III, フィブリノーゲン量, FDPの項目は副作用なし, すなわち評価Aと判定した。

測定値に統計学上やや有意および有意な変動を示した項目のうち, アルカリフォスファターゼ, 総コレステロール, クレアチニン, Ca, グルコースはいずれも正常範囲内の変動であり, その変動には投与を繰返すに従い一定の傾向が高まるということもなく, さらに本試験開始前の値に対する投与後の値の変動は最大, アルカリフォスファターゼでは8.5%, 総コレステロールでは7.4%, クレアチニンでは9.9%, Caでは5.6%, グルコースでは7.4%を示し, 測定誤差も含め, 生理的日差, 日内変動の範囲の変化と考え, 評価Aとした (Fig. 11, Tab. 7)。

総ビリルビンは投与を重ねるに従い, 測定値の減少傾向が漸次増強する傾向を示し, 本薬が投与後胆汁中に証明されるという動物実験成績より, 本剤の排泄に伴い胆汁としてのビリルビンの排泄が亢進したためとも考えられるが, ビリルビン分画に著変はなく, また正常範囲での総ビリルビンの減少であって, 臨床的に呼応する病態を惹起した結果とは考え難く, 評価Aとした。

LDH については, 正常範囲内であるが全群にやや有意1回を含む有意な減少がみられ, 試験経過が進むにつれて減少傾向の増強することがみられた。この減少の幅は最大14%であった。LDHの減少が臨床的に病態発症と直接関連するものとは考え難いが, 減少に一定の傾向がみられることより評価Bとした。

Cl 測定値は, 本試験の開始前値 103.7 ± 1.6 に比べ24時間値 101.6 ± 1.3 , 51.5時間値 102.5 ± 1.7 , 72時間値 100.6 ± 0.8 と正常範囲内での減少傾向を示した。しかし, 他の腎機能 parameter には異常所見はなく, 臨床的にも腎障害, 呼吸障害

の所見はみられず、また、全測定値が正常範囲を示したことより評価Aと判定した。

A/G比は投与開始より48 hrと51.5 hrの値に軽度の増加傾向をみたが、この変動は48時間値では5%、51.5時間値では7.7%と軽度であり、Tab. 7に示した如く蛋白分画に一定の傾向を持たず、臨床的にも有意な所見をみなかったことから評価Aとした。

(5) 連続投与試験の小括

本試験では9 mgを3 hrずつ連日3日間繰返し投与を行ったが、蛍光測定法による血中のMD-805濃度は投与中および投与後約1 hrは明らかな濃度上昇を示しており、且つ、投与前のトロンビン時間 15.1 ± 0.5 secは経過中、最長3.7倍に延長し、本薬の主薬理作用が十分に発現する条件下で検定は行われた。

本薬がトロンビンに対する直接阻害作用を主作用とするので、各種凝固時間等に本薬の影響が現れることは予め予測された。トロンビン時間、PTT、プロトロンビン時間、トロンビン誘発血小板凝集率には高度の凝固時間の延長、あるいは凝集の欠如がみられたが、今回用いた3 mg/hrによる投与方法では、凝固時間でみる限りでは薬理効果の累積による予想を越える凝固時間の延長はみられず、自然出血も観察されなかった。また、出血時間、血小板数、antithrombin III、フィブリノーゲン、FDPは有意な変動はみられず、本剤はトロンビンに関連する凝固機転以外に何ら影響を示さなかった。

Safety parameterとしての検査項目では臨床的に副作用が疑われる項目は皆無であったが、LDHについてののみ正常範囲内の変化であるが統計学的に有意な減少傾向がみられた。しかし、病態化学的な考察を加えることができず、単に副作用の疑いとし、Bと評価した。

まとめ

本試験は健常人にMD-805を投与し、本薬の血中濃度の上昇を蛍光測定法により認めると同時に、本薬の主作用である抗トロンビン作用が十分

に発現する用量を用いて行われた。全経過を通じて自然出血の発症はみられず、検査成績においても本薬の主薬理効果により阻害をうけるトロンビンに関連する項目をのぞき、他の凝固機転に影響を与えなかった。一般検査所見としての自覚症状、理学的所見に何ら異常所見はみられず、また、safety parametersにおいても臨床上問題となる影響はみられず、臨床的には副作用のない薬剤であると思われ、第二相試験への移行に支障がないと判定した。

文 献

- 1) Okamoto, S., Hijikata, A., Ikezawa, K.: A new series of synthetic thrombin-inhibitors (OM-inhibitors) having extremely potent and selective action. *Thromb. Res. Suppl.* II., 8: 77-82 (1972).
- 2) Okamoto, S., Hijikata, A., Kikumoto, R. et al.: A synthetic thrombin inhibitor taking extremely active stereostructures. *Thrombos. Haemostas.*, 42: 205 (1979).
- 3) Hijikata, A., Okamoto, S., Mori, E. et al.: In vitro and in vivo studies of synthetic thrombin inhibitors (OM-inhibitors). *Thromb. Res. Suppl.* II., 8: 83-89 (1976).
- 4) Hara, H., Tamao, Y., Kikumoto, R. et al.: Effect of a potent thrombin inhibitor, No. 407 on platelet function in vitro and in vivo. *Kobe J. Med. Sci.*, 26: 11-31 (1980).
- 5) Ikoma, H., Ohtsu, K., Tamao, Y. et al.: Effect of a potent thrombin inhibitor, No. 407, novel experimental thrombosis generated by acetic acid. *Kobe J. Med. Sci.*, 26: 33-45 (1980).
- 6) 三菱化成工業株式会社検討報告書, No. 810015 「抗スロンビン剤の研究」
- 7) Report on Study No. 79/403 A-dose range finding study with MCI-9038 in normal volunteers. 三菱化成工業株式会社所蔵.
- 8) 安部 英, 宮下英夫, 清水直容ほか: 2-Phenyl-5-benzothiazoleacetic acid (K-308) の第一相試験, *Clinical Evaluation* 2, 2: 139-155 (1974).
- 9) 熊田敏彦, 安孫子雍史: 実験的 AT-III 減少動物における血栓形成とその予防. 第3回日本血栓止血学会, 東京, 1980.