新しい非ステロイド性抗炎症剤 CS-670 の 臨床第 I 相試験

松木茂樹・杉本政直・小林美苗・柴田久雄^{*1)}*,
川端 清・星山和子・笹原邦彦^{*2)}

drug evaluation

炎症 VOL. 13 NO. 2
MARCH 1993

Phase I study of new non-steroidal antiinflammatory drug, CS-670

A new non-steroidal anti-inflammatory drug, CS-670 was given orally in varying doses to healthy male volunteers for the study of safety and pharmacokinetics.

The following results were obtained:

1) After single (5, 15, 30, 60 and 120 mg), divided (180 mg/dose, 3 times a day), and multiple (180 mg/dose, 3 times a day for 7 days) administrations, no abnormal clinical signs and laboratory examination values attributable to the drug were observed.

2) CS-670 and its four major metabolites, trans-OH, cis-OH, unsaturated-OH, and saturated keton, in plasma or urine specimens were separated using Bone Elut® C8 column and quantified with high-performance liquid chromatography.

3) The pharmacokinetic parameters didn't change between administration before meal and after meal.

4) After multiple administration of CS-670 three times a day for seven days, plasma concentration and urinary excretion of CS-670 and its metabolites were not significantly different from single administration. Plasma levels of CS-670 and its metabolites reached a steady state at first day.

Shigeki Matsuki・Masanao Sugimoto・Minae Kobayashi・Hisao Shibata^{*1)},
Kiyoshi Kawabata・Kazuko Hoshiyama・Kunihiko Sasahara^{*2)}

key words : CS-670, healthy male volunteers, NSAIDs, safety, pharmacokinetics

抗炎症剤は現在、数多くの種類があるが、既存の薬剤で効果が十分とは必ずしもいえず、新しいタイプの薬剤の開発が望まれている。

CS-670 は、三共㈱で開発されたフェニルプロピオン酸系の新しい非ステロイド性抗炎症剤である(図1)。本剤は、前臨床試験の結果、indomethacin, ketoprofen, naproxen と比較し、抗炎症作用、鎮痛作用のいずれも強力であり、かつ慢性炎症に対する作用が特に強力であると想定されている¹⁾。また、本剤は吸収が速やかで、プロドラッグタイプの薬剤であるため、消化管障害作用が軽減されており、活性代謝物への変換も良好であることが認められている。さらに、本剤は、免疫調節的作用もあることが示唆されており^{2~4)}、新しいタイプの薬剤として期待されている。

CS-670

(±)-2-[4-(2-oxocyclohexylidenemethyl) phenyl]
propionic acid

図1 構造式

今回、健康な志願者を対象に CS-670 の安全性と、経時的に CS-670 およびその代謝物について、血漿中濃度、尿中濃度を測定し、体内動態を検討したので報告する。

なお、本試験の Step I (単回・分割投与)は1990年6月から10月まで、Step II (連続投与)は同年11月から12月までの間に北里大学東病院臨床薬理試験部にて実施した。

^{*1)} Division of Clinical Pharmacology, Kitasato University East Hospital 北里大学東病院臨床薬理試験部

^{*2)} Product Development Laboratories, Sankyo Company, Ltd. 三共株式会社第一生産技術研究所

* 治験総括医師

表 1 投与方法

Step		試験方法			例数	
					CS-670	プラセボ
I	1	1日1回投与	5 mg	食前投与	3	—
	2		15 mg	食前投与	6	2
	3		30 mg	食前投与	6	2
	4		60 mg	食前投与	6	2
	5		120 mg	食前投与	6	2
	6		60 mg	食後投与	6	—
	7	1日3回投与	60 mg×3	食後投与	6	2
II		1日3回7日間連続投与	60 mg×3×7	食後投与	6	2

表 2 問診・検査項目

項目		内 容
問 診		自覚症状
理学的検査		聴打診, 血圧 ^{*1)} , 脈拍 ^{*1)} , 体温 ^{*2)} , 体重, 身長
臨床検査	血液学的検査	白血球数, 赤血球数, ヘモグロビン, ヘマトクリット値, 血小板数, 白血球分画, 網状赤血球, 血漿プロトロンビン時間
	血液生化学的検査	総蛋白, 蛋白分画, アルブミン, 総ビリルビン, 直接ビリルビン ^{*3)} , GOT, GPT, ALP, γ -GTP, LDH, CK, LAP, アミラーゼ, 血糖 (空腹時), 総コレステロール, 中性脂肪, BUN, クレアチニン, 尿酸, Na, K, Cl, Ca, CRP (定性)
	血液免疫学的検査	抗核抗体 (定性, 定量), IgG, IgA, IgM
	尿 検 査	比重, pH, 蛋白, 糖, 潜血, ウロビリノゲン, ビリルビン, ケトン体, 亜硝酸塩, 沈渣
	便潜血検査	潜血 (グアヤック法, R-PHA 法)
心 電 図		12誘導心電図
薬 物 動 態		血漿中および尿中の CS-670 とその代謝物, 蛋白結合率 ^{*4)}

*1) 坐位3分間以上安静後測定。 *2) 腋下にて測定。 *3) Step II のみ実施

*4) Step I-5 と Step II のみ実施

方 法

(1) 被験者

試験の開始にあつては, 健康男子志願者のなかから, 問診, 理学的検査, 血液学的検査, 血液生化学的検査, 血液免疫学的検査, 尿検査, 心電図において異常の認められなかった者51人(延べ57人)を選出し, 被験者とした。なお, 被験者には試験に先立ち, GCP の精神に則り, 本試験の主旨および試験薬剤について, 効果および予想される副作用などを十分説明した。また, 自由意志に

よりいつでも試験を中止することも十分説明し, 理解が得られたうえで被験者となることの同意を文書で得た。

年齢は21~49歳(平均30.3歳), 体重は46.8~88.4 kg(平均64.1 kg)で, 全員, 標準体重 $\pm 20\%$ 未満の範囲におさまっていた。

(2) 治験薬

被験薬は, 1錠中に CS-670 を5, 15, 30および60 mg 含有する淡黄色の裸錠である。また, 別にプラセボとして CS-670 を15, 30および60 mg

表 3 単回投与試験スケジュール (Step I-1~I-6)
— 5 mg, 15 mg, 30 mg, 60 mg, 120 mg, 60 mg (食後) の単回投与—

項目／試験日	前日	第1日												第2日	第8日		
時刻		9時				13時				17時				9時	9時		
経過時間		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	12	24	168			
食事		▼*1)				▼				▼							
服薬		↑															
自覚症状	○	○		○	○		○		○		○		○	○	○		
聴打診	○	○		○	○		○			○			○	○	○		
血圧・脈拍	○	○		○	○		○			○			○	○	○		
体温	○	○		○	○		○			○			○	○	○		
体重		○												○			
身長		○															
血液学的検査	○	○												○	○		
血液生化学的検査	○	○												○	○		
血液免疫学的検査		○												○	○		
尿検査	○	○												○	○		
便潜血検査	随時	随時															
12誘導心電図	○													○	○		
血漿中濃度*2)		○	○	○		○		○		○		○	○				
蓄尿		○	0~4				4~8				8~12			12~24			

*1) 朝食はStep I-6のみ摂取
 *2) 薬物動態の検討はStep I-2以降実施
 総採血量 (Step I-1) : 84ml
 総採血量 (Step I-2~I-4, I-6) : 174ml
 総採血量 (Step I-5) : 192ml

含有する錠剤から主剤を除いた淡黄色錠を用意し、両者は識別不能となるようにした。なお、120 mg 単回投与には 60 mg 錠 2 錠を使用し、その他の試験では、1 回につき 1 錠を使用した。

(3) 投与方法

投与方法を表 1 に示す。試験は Step I と Step II の 2 段階で実施した。

初回投与量は、CS-670 のラット (Fisher) の反復投与毒性試験 (13 週間連続経口投与試験) の無影響量が 2 mg/kg/day (雄) および 1 mg/kg/day (雌)、イヌ (beagle) の反復投与毒性試験 (13 週間連続経口投与試験) の無影響量が 3 mg/kg/day (雄, 雌) 以上であり、さらに類似同種同効薬 (loxoprofen sodium) の治療量 (通常 1 回用量 60 mg) を考慮し、5 mg とした。

最大投与量は推定臨床用量をも勘案し、単回投与試験では 120 mg、連続投与試験では 1 日量 180 mg とした。

Step I では、1 回 5 mg の投与からはじめ、安全性を確認しながら漸次増量する方法をとった。また、Step I-6 では、食事の影響を検討するため、臨床で期待される 1 回最高用量である 60 mg の食後 30 分投与試験 (被験者は Step I-4 の実薬群)

を実施した。さらに、Step I-7 では、1 日 3 回 1 回 60 mg の食後 30 分投与試験 (1 日間) を実施した。

Step II では、1 回 60 mg の食後 30 分 1 日 3 回 7 日間連続投与試験を実施した。

投与経路はすべて経口とし、Step I-1 は実薬群 3 名、Step I-6 は実薬群 6 名、その他はすべて Step ごとに実薬群 6 人とプラセボ群 2 人を無作為に割り付けた。

(4) 観察・検査項目

検査は、表 2 に示す項目について実施した。このほかに医師による診察を実施した。なお、臨床検査値の測定は本施設で実施した。

(5) 検査時期

Step I の検査時期は、表 3、4 に示すとおりである。

Step II の検査時期は、表 5 に示すとおりである。

(6) 被験者の管理

被験者は服薬の前日の午後から最終の服薬の翌日の朝まで本院に入院させ、医師の管理下においた。入院中の食事は全員、同じメニューとし、水分の摂取は自由とした。また、飲酒は禁止し、検

表 4 分割投与試験スケジュール (Step I-7)
— 1 回 60 mg の食後 3 回投与—

項目／試験日	前日	第 1 日												第 2 日	第 8 日
時刻		9時			13時			17時						9時	9時
経過時間		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	12	24	168
食事		▼			▼				▼			▼			
服薬		↑			↑				↑						
自覚症状	○	○		○			○	○			○	○	○	○	○
聴打診	○	○		○			○	○			○	○		○	○
血圧・脈拍	○	○		○			○	○			○	○		○	○
体温	○	○		○			○	○			○	○		○	○
体重		○												○	
身長		○													
血液学的検査	○	○												○	○
血液生化学的検査	○	○												○	○
血液免疫学的検査		○												○	○
尿検査	○	○												○	○
便潜血検査	随時			随時											
12誘導心電図														○	○
血漿中濃度		○	○	○		○	○	○		○	○	○	○	○	
蓄尿		○	0~4			4~8			8~24						

総採血量：194ml

表 5 試験スケジュール (Step II)
— 1 回 60 mg 1 日 3 回 7 日間連続投与—

項目／試験日	前日	1, 7 日目												2～6 日目												8 日目	14 日目							
時 刻		8時 9時			13時			19時			21時			8時 9時			13時			19時			21時			9時	9時							
経過時間		0	1	2	3	4	5	6	9	10	11	12	0	1	2	3	4	5	6	9	10	11	12											
食 事		▼				▼				▼			▼			▼				▼				▼	▼									
服 薬		↑				↑				↑			↑			↑				↑														
自覚症状	○	○		○	○		○	○		○	○		○	○	○		○	○		○	○	○	○	○	○									
聴 打 診	○	○		○	○		○	○		○	○		○				○			○				○	○									
血圧・脈拍	○	○		○	○		○	○		○	○		○				○			○				○	○									
体 温	○	○		○	○		○	○		○	○		○				○			○				○	○									
体 重		○											○											○										
身 長		○																																
血液学的検査	○	○											●											○	○									
血液生化学的検査	○	○											●											○	○									
血液免疫学的検査		○											●											○	○									
尿 検 査	○	○											○											○	○									
便潜血検査	随時																※ 3 日目, 5 日目に実施																	
12誘導心電図	○			○												●								○	○									
血漿中濃度		●	○	○	○	○		○		○		○		○	●	●								○										
蓄 尿		○	0～4												4～10			10～24			※ 3 日目のみ 0～24 蓄尿													

○：1 日目のみ実施、●：7 日目のみ実施、●：3, 5 日目のみ実施

総採血量：292ml

表 6 単回投与試験における血液一般、生化学および尿検査の検査値推移 (1)

ステップ		I - 1 (5 mg × 1)			I - 2 (15mg × 1)			I - 3 (30mg × 1)			I - 4 (60mg × 1)		
		投与直前	1 週間後	1 日後	投与直前	1 週間後	1 日後	投与直前	1 週間後	1 日後	投与直前	1 週間後	1 日後
血	白血球数	CS 4.83±0.52	CS 5.87±0.73	CS 5.29±0.27	CS 5.57±0.30	CS 5.90±0.17	CS 5.75±0.41	CS 5.09±0.53	CS 5.69±0.50	CS 5.87±0.49	CS 4.65±0.49	CS 4.77±0.66	CS 4.70±0.66
	P	4.83±0.52	5.87±0.73	5.29±0.27	5.57±0.30	5.90±0.17	5.75±0.41	5.09±0.53	5.69±0.50	5.87±0.49	4.65±0.49	4.77±0.66	4.70±0.66
血	赤血球数	CS 5.27±0.28	CS 4.96±0.21	CS 4.92±0.14	CS 4.98±0.13	CS 4.89±0.12	CS 4.83±0.20	CS 4.85±0.20	CS 4.83±0.20	CS 4.85±0.20	CS 5.04±0.12	CS 4.98±0.11	CS 4.98±0.13
	P	5.27±0.28	4.96±0.21	4.92±0.14	4.98±0.13	4.89±0.12	4.83±0.20	4.85±0.20	4.83±0.20	4.85±0.20	5.04±0.12	4.98±0.11	4.98±0.13
血	ヘマoglobin	CS 15.40±0.31	CS 15.00±0.38	CS 14.70±0.71	CS 15.10±0.28	CS 14.90±0.26	CS 14.60±0.50	CS 14.80±0.12	CS 15.27±0.52	CS 16.55±0.45	CS 15.68±0.26	CS 15.50±0.30	CS 15.95±0.35
	P	15.40±0.31	15.00±0.38	14.70±0.71	15.10±0.28	14.90±0.26	14.60±0.50	14.80±0.12	15.27±0.52	16.55±0.45	15.68±0.26	15.50±0.30	15.95±0.35
液	ヘマトクリット値	CS 45.17±1.31	CS 42.67±1.63	CS 43.70±0.67	CS 44.17±0.71	CS 42.85±1.35	CS 43.40±0.61	CS 41.65±1.05	CS 44.63±1.21	CS 44.32±1.28	CS 44.82±0.86	CS 43.47±0.85	CS 43.47±0.85
	P	45.17±1.31	42.67±1.63	43.70±0.67	44.17±0.71	42.85±1.35	43.40±0.61	41.65±1.05	44.63±1.21	44.32±1.28	44.82±0.86	43.47±0.85	43.47±0.85
学	血小板数	CS 22.59±2.05	CS 21.87±2.00	CS 20.35±0.78	CS 20.78±0.96	CS 19.25±2.55	CS 17.95±0.95	CS 20.17±0.75	CS 28.43±2.46	CS 28.29±2.54	CS 22.42±1.72	CS 21.90±1.68	CS 21.77±1.46
	P	22.59±2.05	21.87±2.00	20.35±0.78	20.78±0.96	19.25±2.55	17.95±0.95	20.17±0.75	28.43±2.46	28.29±2.54	22.42±1.72	21.90±1.68	21.77±1.46
学	白 好中球	CS 50.27±3.02	CS 55.00±2.99	CS 56.67±3.92	CS 59.63±4.04	CS 53.15±5.75	CS 56.57±3.79	CS 58.90±7.38	CS 51.67±2.64	CS 52.06±3.45	CS 49.77±4.25	CS 52.85±2.81	CS 53.43±3.07
	P	50.27±3.02	55.00±2.99	56.67±3.92	59.63±4.04	53.15±5.75	56.57±3.79	58.90±7.38	51.67±2.64	52.06±3.45	49.77±4.25	52.85±2.81	53.43±3.07
血	好酸球	CS 2.83±0.83	CS 2.80±0.74	CS 3.45±0.71	CS 2.80±0.36	CS 3.05±0.62	CS 2.47±0.67	CS 2.35±0.35	CS 3.13±0.80	CS 3.00±0.75	CS 3.12±0.49	CS 2.68±0.49	CS 3.20±0.54
	P	2.83±0.83	2.80±0.74	3.45±0.71	2.80±0.36	3.05±0.62	2.47±0.67	2.35±0.35	3.13±0.80	3.00±0.75	3.12±0.49	2.68±0.49	3.20±0.54
的	リンパ球	CS 40.27±3.30	CS 37.53±3.54	CS 33.87±3.11	CS 38.99±3.20	CS 38.25±5.35	CS 34.00±2.79	CS 33.50±5.75	CS 38.00±2.79	CS 33.70±4.70	CS 40.20±4.06	CS 37.10±2.52	CS 36.43±2.83
	P	40.27±3.30	37.53±3.54	33.87±3.11	38.99±3.20	38.25±5.35	34.00±2.79	33.50±5.75	38.00±2.79	33.70±4.70	40.20±4.06	37.10±2.52	36.43±2.83
分	単球	CS 4.80±0.41	CS 4.63±0.39	CS 5.55±0.57	CS 4.55±0.15	CS 5.23±0.73	CS 5.05±0.56	CS 5.35±0.35	CS 5.50±0.44	CS 5.15±0.45	CS 5.35±0.42	CS 5.72±0.45	CS 4.82±0.37
	P	4.80±0.41	4.63±0.39	5.55±0.57	4.55±0.15	5.23±0.73	5.05±0.56	5.35±0.35	5.50±0.44	5.15±0.45	5.35±0.42	5.72±0.45	4.82±0.37
画	好塩基球	CS 1.13±0.20	CS 1.20±0.21	CS 0.73±0.07	CS 0.80±0.05	CS 0.80±0.10	CS 0.85±0.06	CS 0.85±0.05	CS 1.00±0.10	CS 1.00±0.10	CS 0.92±0.14	CS 0.97±0.13	CS 1.33±0.23
	P	1.13±0.20	1.20±0.21	0.73±0.07	0.80±0.05	0.80±0.10	0.85±0.06	0.85±0.05	1.00±0.10	1.00±0.10	0.92±0.14	0.97±0.13	1.33±0.23
線状赤血球	CS 9.00±1.73	CS 12.00±1.53	CS 10.67±1.45	CS 14.00±1.10	CS 9.50±0.50	CS 12.70±0.28	CS 14.50±2.50	CS 12.00±1.00	CS 12.50±1.67	CS 11.33±1.15	CS 11.50±0.90	CS 8.83±1.01	CS 11.67±1.36
	P	9.00±1.73	12.00±1.53	10.67±1.45	14.00±1.10	9.50±0.50	12.70±0.28	14.50±2.50	12.50±1.67	11.33±1.15	11.50±0.90	8.83±1.01	11.67±1.36
在	血清プロトロン	CS 12.07±0.09	CS 12.30±0.10	CS 11.87±0.87	CS 12.45±0.15	CS 12.00±0.87	CS 12.70±0.28	CS 11.00±3.00	CS 11.60±0.12	CS 11.35±0.18	CS 11.77±0.18	CS 12.40±0.13	CS 11.95±0.95
	P	12.07±0.09	12.30±0.10	11.87±0.87	12.45±0.15	12.00±0.87	12.70±0.28	11.00±3.00	11.60±0.12	11.35±0.18	11.77±0.18	12.40±0.13	11.95±0.95
血	血清プロトロン	CS 96.90±1.02	CS 91.83±2.83	CS 100.00±0.00	CS 98.40±1.01	CS 85.45±5.45	CS 92.60±1.28	CS 77.35±5.95	CS 90.20±0.00	CS 100.00±0.00	CS 94.43±4.67	CS 90.90±4.50	CS 90.90±4.50
	P	96.90±1.02	91.83±2.83	100.00±0.00	98.40±1.01	85.45±5.45	92.60±1.28	77.35±5.95	90.20±0.00	100.00±0.00	94.43±4.67	90.90±4.50	90.90±4.50
血	総蛋白	CS 7.07±0.15	CS 7.13±0.12	CS 7.03±0.23	CS 7.00±0.18	CS 6.90±0.15	CS 7.05±0.13	CS 7.15±0.15	CS 7.22±0.17	CS 7.15±0.12	CS 7.00±0.15	CS 7.20±0.11	CS 6.40±0.40
	P	7.07±0.15	7.13±0.12	7.03±0.23	7.00±0.18	6.90±0.15	7.05±0.13	7.15±0.15	7.22±0.17	7.15±0.12	7.00±0.15	7.20±0.11	6.40±0.40
液	A/G	CS 2.00±0.12	CS 1.90±0.15	CS 1.80±0.15	CS 2.20±0.07	CS 1.95±0.05	CS 2.05±0.07	CS 1.90±0.10	CS 2.87±0.00	CS 2.55±0.25	CS 2.00±0.10	CS 2.12±0.09	CS 2.23±0.11
	P	2.00±0.12	1.90±0.15	1.80±0.15	2.20±0.07	1.95±0.05	2.05±0.07	1.90±0.10	2.87±0.00	2.55±0.25	2.00±0.10	2.12±0.09	2.23±0.11
生	アルブミン	CS 66.70±1.34	CS 65.43±1.49	CS 64.23±1.92	CS 69.45±0.65	CS 66.00±0.70	CS 67.05±0.75	CS 65.65±0.95	CS 67.40±0.72	CS 70.15±0.65	CS 67.35±1.65	CS 67.15±2.35	CS 69.55±1.95
	P	66.70±1.34	65.43±1.49	64.23±1.92	69.45±0.65	66.00±0.70	67.05±0.75	65.65±0.95	67.40±0.72	70.15±0.65	67.35±1.65	67.15±2.35	69.55±1.95
化	a-1	CS 1.47±0.09	CS 1.63±0.07	CS 1.77±0.12	CS 1.70±0.11	CS 1.80±0.05	CS 2.10±0.10	CS 2.00±0.05	CS 1.95±0.07	CS 2.00±0.05	CS 2.10±0.07	CS 2.30±0.09	CS 2.40±0.00
	P	1.47±0.09	1.63±0.07	1.77±0.12	1.70±0.11	1.80±0.05	2.10±0.10	2.00±0.05	1.95±0.07	2.00±0.05	2.10±0.07	2.30±0.09	2.40±0.00
学	a-2	CS 5.30±0.56	CS 5.57±0.49	CS 5.90±0.21	CS 5.60±0.27	CS 5.80±0.35	CS 5.57±0.23	CS 5.70±0.34	CS 5.70±0.34	CS 5.70±0.34	CS 5.80±0.16	CS 5.20±0.15	CS 5.10±0.14
	P	5.30±0.56	5.57±0.49	5.90±0.21	5.60±0.27	5.80±0.35	5.57±0.23	5.70±0.34	5.70±0.34	5.70±0.34	5.80±0.16	5.20±0.15	5.10±0.14
的	β	CS 10.77±0.52	CS 10.37±0.88	CS 11.20±0.64	CS 10.03±0.24	CS 10.10±0.20	CS 11.10±0.16	CS 10.80±0.58	CS 11.53±0.71	CS 12.32±0.83	CS 12.10±0.74	CS 10.72±0.30	CS 10.37±0.31
	P	10.77±0.52	10.37±0.88	11.20±0.64	10.03±0.24	10.10±0.20	11.10±0.16	10.80±0.58	11.53±0.71	12.32±0.83	12.10±0.74	10.72±0.30	10.37±0.31
検	γ	CS 15.73±0.85	CS 17.00±1.00	CS 13.82±0.55	CS 13.20±0.61	CS 15.30±0.20	CS 14.10±0.65	CS 14.80±0.70	CS 13.33±1.94	CS 12.00±0.10	CS 13.45±1.14	CS 12.90±0.10	CS 12.65±0.75
	P	15.73±0.85	17.00±1.00	13.82±0.55	13.20±0.61	15.30±0.20	14.10±0.65	14.80±0.70	13.33±1.94	12.00±0.10	13.45±1.14	12.90±0.10	12.65±0.75
査	アルブミン	CS 4.07±0.07	CS 4.07±0.03	CS 4.07±0.07	CS 4.22±0.09	CS 4.10±0.07	CS 4.25±0.07	CS 4.15±0.15	CS 4.17±0.08	CS 4.15±0.05	CS 4.20±0.05	CS 4.25±0.05	CS 4.20±0.05
	P	4.07±0.07	4.07±0.03	4.07±0.07	4.22±0.09	4.10±0.07	4.25±0.07	4.15±0.15	4.17±0.08	4.15±0.05	4.20±0.05	4.25±0.05	4.20±0.05
査	総ビリルビン	CS 0.00±0.12	CS 1.10±0.15	CS 0.53±0.07	CS 0.70±0.06	CS 0.80±0.20	CS 0.65±0.08	CS 0.65±0.05	CS 0.65±0.06	CS 0.63±0.03	CS 0.85±0.04	CS 0.85±0.03	CS 0.83±0.12
	P	0.00±0.12	1.10±0.15	0.53±0.07	0.70±0.06	0.80±0.20	0.65±0.08	0.65±0.05	0.65±0.06	0.63±0.03	0.85±0.04	0.85±0.03	0.83±0.12

mean±SD・CS：実測群・P：プラセボ群

表 6 つづき (2)

項 目	ステップ	I - 1 (5 mg × 1)			I - 2 (15 mg × 1)			I - 3 (30 mg × 1)			I - 4 (60 mg × 1)		
		投与直前	1 日後	1 週間後	投与直前	1 週間後	投与直前	1 週間後	投与直前	1 週間後	投与直前	1 日後	1 週間後
GOT	CS	20.00±2.00	17.67±1.33	20.33±1.67	18.17±1.14	17.03±1.72	15.03±1.54	15.67±1.45	15.03±1.54	17.03±1.30	15.03±1.00	12.00±1.67	16.03±1.50
	P				14.00±0.00	17.50±0.50	14.50±0.50	12.50±0.50	14.50±0.50	16.00±2.00	15.00±1.00	11.50±2.50	14.00±2.00
GPT	CS	19.33±3.28	16.33±2.68	17.00±2.52	13.83±1.45	15.50±2.83	12.50±1.05	13.33±1.61	12.50±1.05	14.50±3.02	13.50±3.67	12.17±3.41	14.17±3.57
	P				14.50±1.50	16.00±1.00	8.50±0.50	8.50±0.50	8.50±0.50	9.50±0.50	15.00±5.00	12.00±6.00	15.00±7.00
ALP	CS	143.00±15.28	143.00±12.50	148.67±11.67	156.00±12.46	155.33±12.35	157.03±11.22	153.33±11.25	157.03±11.22	154.17±12.16	143.17±21.30	147.50±21.99	146.00±20.53
	P				135.50±32.50	137.50±30.50	150.50±20.50	140.50±22.50	150.50±20.50	153.00±40.00	107.50±9.50	107.50±1.50	119.50±2.50
γ-GTP	CS	13.33±2.91	14.00±2.80	13.00±2.31	24.83±10.56	21.83±8.76	26.67±5.52	24.50±5.00	26.67±5.52	25.00±5.07	20.00±3.11	20.50±2.81	20.50±2.81
	P				17.50±1.50	16.50±2.50	13.50±3.00	14.00±3.00	14.00±3.00	15.00±4.00	22.50±17.50	22.50±16.00	22.50±16.00
LDH	CS	250.00±15.04	246.33±15.43	280.33±25.96	240.83±8.08	246.33±9.16	252.83±9.81	239.17±8.79	252.83±9.81	266.17±9.28	256.33±25.51	244.50±15.28	263.67±13.88
	P				235.50±19.50	266.00±19.00	240.00±20.00	260.50±14.50	240.00±20.00	247.00±42.00	231.50±20.50	222.00±9.00	254.50±0.50
CK	CS	121.00±2.31	104.00±5.13	220.00±79.50	141.33±33.11	124.83±24.53	91.17±7.52	87.50±7.23	91.17±7.52	103.00±5.57	87.67±9.82	72.50±7.17	101.33±8.27
	P				105.50±53.50	128.00±23.00	170.50±90.50	165.50±88.50	165.50±88.50	150.00±17.00	75.50±10.50	80.50±0.50	101.00±3.00
LAP	CS	50.33±2.83	50.67±1.67	49.33±0.80	54.17±3.81	52.33±3.84	50.00±3.32	61.50±4.00	50.00±3.32	58.33±3.80	53.17±3.50	51.33±3.53	58.00±2.82
	P				57.50±10.50	55.00±11.00	54.50±3.50	55.00±4.00	55.00±4.00	54.50±5.50	44.00±10.00	43.50±0.50	44.50±6.50
アミラーゼ	CS	280.33±79.43	316.00±106.94	301.33±194.44	80.83±8.08	88.17±9.87	132.33±15.38	130.00±16.41	132.33±15.38	114.83±10.33	124.00±15.76	126.17±15.92	106.00±10.00
	P				146.00±0.00	129.00±2.00	115.50±40.50	124.50±46.50	115.50±40.50	111.00±47.00	175.50±53.50	169.50±62.50	130.00±40.00
血糖	CS	83.00±1.73	90.33±2.68	92.67±1.33	90.83±0.95	92.00±1.55	84.67±2.22	83.00±2.42	84.67±2.22	88.50±2.11	80.83±1.86	80.83±2.14	84.33±1.82
	P				97.00±2.00	90.00±2.00	83.50±3.00	80.50±0.50	83.50±3.00	85.50±0.50	70.50±0.50	82.00±1.00	71.50±5.50
総コレステロール	CS	178.33±6.17	180.67±10.11	171.33±5.21	180.67±14.50	179.50±9.42	186.67±13.17	201.50±16.50	186.67±13.17	191.83±12.52	163.33±3.95	158.83±3.79	157.83±2.34
	P				188.50±5.50	184.50±8.50	212.00±16.00	201.50±16.50	212.00±16.00	190.00±15.00	214.00±6.00	217.50±8.50	223.50±9.50
中性脂肪	CS	89.00±20.36	105.67±30.82	85.33±20.53	122.33±34.64	131.17±19.60	90.67±16.79	127.67±15.67	90.67±16.79	79.33±11.14	73.33±8.74	65.33±12.83	82.00±16.23
	P				96.00±41.00	100.50±51.50	116.00±11.00	99.50±10.50	116.00±11.00	104.50±10.50	91.50±0.50	112.50±10.50	92.00±6.50
BUN	CS	12.67±1.33	11.67±1.06	13.00±1.53	13.67±1.17	16.00±1.83	13.03±1.00	12.17±1.81	13.03±1.00	12.50±1.02	11.00±0.50	11.67±0.67	11.17±0.85
	P				13.00±1.00	12.50±2.50	16.00±0.00	14.50±1.50	16.00±0.00	13.50±0.50	12.00±1.00	14.00±0.00	13.50±2.50
クレアチニン	CS	0.77±0.83	0.77±0.87	0.77±0.87	0.80±0.83	0.80±0.83	0.82±0.83	0.73±0.84	0.82±0.83	0.72±0.83	0.73±0.85	0.72±0.85	0.73±0.83
	P				0.80±0.83	0.70±0.80	0.95±0.85	0.85±0.85	0.95±0.85	0.85±0.85	0.85±0.85	0.70±0.80	0.85±0.85
尿酸	CS	6.00±0.15	5.70±0.35	4.97±0.38	5.80±0.44	5.40±0.53	6.35±0.26	5.87±0.33	6.35±0.26	5.77±0.48	5.10±0.63	4.83±0.75	4.70±0.68
	P				5.85±0.85	5.25±0.35	5.50±1.00	4.95±1.85	5.50±1.00	5.20±2.10	6.55±0.45	6.05±0.25	6.30±0.20
Na	CS	139.00±1.15	140.00±0.50	130.00±1.53	140.17±0.48	130.17±0.65	130.33±0.49	130.00±0.37	130.33±0.49	137.67±0.61	130.67±0.49	130.33±0.49	130.50±0.82
	P				141.00±0.00	130.50±0.50	130.00±1.00	130.00±1.00	130.00±1.00	130.00±1.00	140.50±1.50	130.00±1.00	142.00±1.00
K	CS	3.50±0.12	4.10±0.06	3.90±0.06	4.83±0.10	4.87±0.05	4.23±0.08	4.20±0.09	4.23±0.08	4.03±0.10	4.03±0.07	3.97±0.06	4.03±0.07
	P				4.50±0.10	4.25±0.25	4.10±0.00	4.30±0.00	4.10±0.00	3.95±0.15	4.10±0.10	3.90±0.10	4.35±0.25
Cl	CS	105.00±0.50	106.67±0.33	100.33±0.33	106.67±0.95	107.50±0.76	105.00±0.69	106.00±0.50	106.00±0.69	104.67±0.67	105.33±0.55	104.03±0.54	105.33±0.55
	P				105.50±1.50	100.50±0.50	105.50±1.50	107.00±2.00	105.50±1.50	107.00±2.00	100.50±0.50	107.50±0.50	100.00±1.00
Ca	CS	9.37±0.27	9.30±0.15	9.03±0.28	9.12±0.15	9.15±0.08	9.30±0.12	9.00±0.13	9.30±0.12	9.53±0.10	9.35±0.00	9.00±0.11	9.45±0.14
	P				9.20±0.20	9.35±0.15	9.10±0.10	9.60±0.40	9.10±0.10	9.45±0.35	9.00±0.50	9.05±0.65	9.25±0.45
I gA	CS	359.67±100.94	370.67±100.11	355.33±110.83	256.17±25.98	263.00±26.61	281.00±26.31	279.33±27.23	281.00±26.31	292.33±27.72	256.67±30.57	256.83±30.81	259.67±30.97
	P				376.00±143.00	363.00±137.00	150.00±20.00	157.50±24.50	150.00±20.00	146.00±23.00	230.00±63.00	246.50±04.50	235.00±43.00
I gG	CS	1459.00±90.40	1405.67±04.56	1544.67±142.12	1230.83±64.00	1234.00±65.02	1275.33±92.56	1367.67±86.30	1275.33±92.56	1307.67±86.30	1301.00±91.00	1317.33±119.73	1334.33±150.22
	P				1367.67±09.72	1301.50±51.50	1058.00±98.00	1108.00±87.00	1058.00±98.00	1107.00±91.00	919.50±177.50	957.00±104.00	987.00±66.00
I gM	CS	128.00±36.76	135.33±37.00	120.33±37.24	105.83±35.83	108.67±35.19	105.50±40.39	103.67±45.13	105.50±40.39	170.00±37.80	161.83±36.10	150.50±21.31	155.00±24.56
	P				207.00±9.00	197.00±9.00	180.00±43.00	180.00±43.00	180.00±43.00	177.50±38.50	181.00±36.00	110.00±40.00	110.50±23.50
pH	CS	5.67±0.33	5.67±0.33	6.33±0.33	6.17±0.17	6.17±0.17	6.00±0.00	5.33±0.21	6.00±0.00	6.17±0.31	6.00±0.50	6.00±0.00	6.00±0.26
	P				6.00±0.00	6.00±0.00	6.00±0.00	5.50±0.50	6.00±0.00	6.00±0.00	6.50±0.50	6.00±0.00	6.00±0.00

mean±SD・CS：実測群・P：プラセボ群

表 6 つづき (3)

項目		I-5 (120mg×1)				I-6 (60mg×1、食後30分)				I-7 (60mg×3)			
		投与直前	1日後	1週間後	投与直前	1日後	1週間後	投与直前	1日後	1週間後	投与直前	1日後	1週間後
血液	白血球数	CS 5.00±0.31 P 4.70±0.27 4.69±0.40	4.75±0.27 4.70±0.39	5.55±0.38 5.20±0.10	4.96±0.61	4.38±0.41	4.85±0.63	5.70±0.44 5.55±0.15	5.40±0.52 5.10±0.20	5.82±0.40 6.95±0.55	5.70±0.44 5.55±0.15	5.40±0.52 5.10±0.20	5.82±0.40 6.95±0.55
	赤血球数	CS 5.07±0.09 P 5.52±0.30	4.82±0.07 5.40±0.26	4.77±0.08 5.23±0.45	4.90±0.14	4.94±0.12	4.70±0.11	4.90±0.22 4.86±0.04	4.06±0.18 4.01±0.01	4.05±0.17 4.94±0.10	4.90±0.22 4.86±0.04	4.06±0.18 4.01±0.01	4.05±0.17 4.94±0.10
	ヘモグロビン	CS 15.60±0.27 P 16.70±1.20	15.07±0.20 16.40±1.30	14.90±0.19 15.90±1.40	15.33±0.35	15.22±0.37	14.62±0.35	15.53±0.26 15.35±0.45	15.20±0.31 15.30±0.70	14.56±0.31 15.30±0.10	15.53±0.26 15.35±0.45	15.20±0.31 15.30±0.70	14.56±0.31 15.30±0.10
血液	ヘマトクリット値	CS 45.50±0.76 P 47.15±2.05	43.43±0.05 46.46±2.25	42.92±0.71 44.60±3.90	44.65±1.03	44.08±1.05	43.05±0.81	45.40±1.09 43.95±1.45	44.65±0.79 43.46±1.95	42.60±0.02 43.70±0.00	45.40±1.09 43.95±1.45	44.65±0.79 43.46±1.95	42.60±0.02 43.70±0.00
	血小板数	CS 19.85±1.02 P 24.05±3.15	19.23±0.05 23.95±3.15	22.60±1.04 22.60±1.40	22.55±1.20	22.20±1.36	21.60±1.27	20.90±1.40 19.35±3.65	20.07±1.32 19.65±3.45	21.17±1.02 20.95±3.45	20.90±1.40 19.35±3.65	20.07±1.32 19.65±3.45	21.17±1.02 20.95±3.45
	好中球	CS 51.18±3.02 P 40.95±1.75	53.30±3.17 47.30±5.00	49.17±1.99 43.40±1.90	48.18±4.10	53.07±3.54	54.58±3.31	50.90±1.64 50.95±1.95	53.67±1.35 50.20±1.40	54.08±2.86 60.70±3.50	50.90±1.64 50.95±1.95	53.67±1.35 50.20±1.40	54.08±2.86 60.70±3.50
血液	好酸球	CS 4.45±0.79 P 7.95±2.15	4.30±0.99 7.90±1.40	3.57±1.07 6.30±1.10	3.63±0.61	3.25±0.50	2.92±0.00	3.57±0.82 3.35±1.85	3.55±0.75 2.65±1.35	2.65±0.67 1.80±1.80	3.57±0.82 3.35±1.85	3.55±0.75 2.65±1.35	2.65±0.67 1.80±1.80
	リンパ球	CS 37.70±2.92 P 43.70±1.20	36.25±3.39 38.20±5.00	40.83±1.56 43.45±1.95	40.07±3.74	36.70±3.41	35.40±3.28	38.83±1.59 38.20±0.50	38.72±2.12 33.70±0.40	36.25±2.86 30.25±2.55	38.83±1.59 38.20±0.50	38.72±2.12 33.70±0.40	36.25±2.86 30.25±2.55
	単球	CS 5.10±0.30 P 5.00±1.90	4.83±0.29 4.30±1.70	5.07±0.23 4.25±1.25	6.38±0.35	5.35±0.22	5.33±0.55	5.07±0.50 6.90±0.40	4.59±0.64 6.00±0.20	4.45±0.64 6.20±0.10	5.07±0.50 6.90±0.40	4.59±0.64 6.00±0.20	4.45±0.64 6.20±0.10
血液	好塩基球	CS 0.70±0.09 P 1.75±0.25	0.65±0.10 1.65±0.15	0.70±0.12 1.60±0.30	0.92±0.15	0.85±0.12	0.85±0.17	0.89±0.17 0.85±0.05	0.73±0.15 0.59±0.10	0.82±0.23 0.45±0.05	0.89±0.17 0.85±0.05	0.73±0.15 0.59±0.10	0.82±0.23 0.45±0.05
	網状赤血球	CS 10.67±1.54 P 9.50±0.50	11.33±1.20 13.30±0.50	12.33±0.95 14.00±4.00	10.33±2.03	8.67±1.20	9.67±1.71	12.59±0.91 14.58±0.58	10.17±1.74 8.50±1.50	12.00±1.63 10.50±1.50	12.59±0.91 14.58±0.58	10.17±1.74 8.50±1.50	12.00±1.63 10.50±1.50
	血漿プロトロン ビン時間(sec)	CS 12.17±0.21 P 12.20±0.00	12.30±0.10 12.30±0.00	12.12±0.10 12.00±0.10	12.15±0.12	12.37±0.11	12.27±0.16	12.20±0.15 11.90±0.00	12.47±0.00 12.25±0.05	12.00±0.10 11.90±0.10	12.30±0.10 12.30±0.00	12.47±0.00 12.25±0.05	12.00±0.10 11.90±0.10
血液	血漿プロトロン ビン時間(%)	CS 91.12±4.09 P 95.20±0.00	89.12±5.17 90.90±0.00	95.97±3.37 100.00±0.00	97.83±2.17	94.22±3.15	94.22±3.15	94.02±3.01 100.00±0.00	80.03±2.37 95.05±1.55	96.45±2.49 100.00±0.00	94.02±3.01 100.00±0.00	80.03±2.37 95.05±1.55	96.45±2.49 100.00±0.00
	総蛋白	CS 6.95±0.14 P 7.00±0.10	6.80±0.12 7.10±0.20	7.12±0.07 7.15±0.15	7.03±0.10	7.02±0.18	6.97±0.00	7.00±0.00 6.90±0.00	6.90±0.00 7.00±0.10	7.05±0.06 7.15±0.35	7.00±0.00 6.90±0.00	6.90±0.00 7.00±0.10	7.05±0.06 7.15±0.35
	A/G	CS 2.00±0.11 P 2.20±0.10	2.15±0.10 2.20±0.10	1.95±0.14 2.05±0.15	2.17±0.10	2.22±0.00	2.12±0.10	2.05±0.16 2.05±0.05	2.47±0.15 2.50±0.00	2.50±0.12 2.50±0.00	2.05±0.16 2.05±0.05	2.47±0.15 2.50±0.00	2.50±0.12 2.50±0.00
血液	アルブミン	CS 67.30±1.13 P 69.85±0.05	68.12±0.93 69.05±1.35	65.67±1.47 67.30±1.90	69.25±1.02	69.53±0.99	67.78±1.11	72.37±1.22 73.95±0.25	70.83±1.23 71.50±0.30	71.29±1.03 71.35±0.05	72.37±1.22 73.95±0.25	70.83±1.23 71.50±0.30	71.29±1.03 71.35±0.05
	α-1	CS 2.07±0.05 P 2.05±0.05	2.00±0.06 2.15±0.15	2.35±0.11 2.35±0.15	2.15±0.11	2.15±0.11	2.17±0.09	1.33±0.00 1.15±0.05	1.63±0.00 1.60±0.10	1.57±0.00 1.50±0.00	1.33±0.00 1.15±0.05	1.63±0.00 1.60±0.10	1.57±0.00 1.50±0.00
	α-2	CS 5.07±0.40 P 5.00±0.40	6.03±0.27 6.50±0.20	6.27±0.37 6.35±0.95	5.22±0.23	5.25±0.21	5.32±0.27	4.73±0.09 4.35±0.45	5.20±0.47 4.90±0.50	4.46±0.45 4.55±0.55	4.73±0.09 4.35±0.45	5.20±0.47 4.90±0.50	4.46±0.45 4.55±0.55
血液	β	CS 11.62±0.27 P 11.30±0.70	10.90±0.21 10.40±0.60	11.20±0.40 11.45±0.05	10.83±0.25	10.70±0.22	11.20±0.37	9.53±0.42 8.65±0.05	9.40±0.39 8.90±1.20	9.47±0.21 8.60±0.40	9.53±0.42 8.65±0.05	9.40±0.39 8.90±1.20	9.47±0.21 8.60±0.40
	γ	CS 13.27±0.00 P 12.00±0.30	12.87±0.09 12.30±0.00	14.43±1.12 12.55±0.05	13.55±0.01	13.37±0.04	13.53±1.14	12.83±0.91 12.00±1.50	12.65±1.01 13.10±1.50	13.23±0.02 14.00±1.00	12.83±0.91 12.00±1.50	12.65±1.01 13.10±1.50	13.23±0.02 14.00±1.00
	アルブミン	CS 4.10±0.04 P 4.35±0.05	4.02±0.03 4.25±0.15	4.33±0.03 4.40±0.00	4.18±0.07	4.30±0.06	4.30±0.07	4.35±0.06 4.30±0.00	4.33±0.06 4.40±0.10	4.35±0.04 4.40±0.20	4.35±0.06 4.30±0.00	4.33±0.06 4.40±0.10	4.35±0.04 4.40±0.20
血液	総ビリルビン	CS 0.93±0.18 P 1.05±0.25	1.02±0.16 1.15±0.15	0.73±0.11 0.90±0.10	0.92±0.05	0.97±0.08	0.92±0.10	0.90±0.07 1.00±0.10	0.87±0.06 1.10±0.10	0.95±0.16 1.15±0.25	0.90±0.07 1.00±0.10	0.87±0.06 1.10±0.10	0.95±0.16 1.15±0.25

mean±SD・CS：実験群・P：プラセボ群

表 6 つづき (4)

項目	ステップ	I - 5 (120mg × 1)				I - 6 (60mg × 1, 食後30分)				I - 7 (60mg × 3)			
		投与前	1 日後	1 週間後	投与前	1 日後	1 週間後	投与前	1 日後	1 週間後	投与前	1 日後	1 週間後
血	GOT	CS 17.17±1.00 P 14.00±0.60	14.17±0.60 12.50±0.50	19.00±1.88 15.50±1.50	13.00±1.53	15.33±1.58	17.83±2.15	15.67±1.69 17.00±4.00	15.50±1.23 16.17±1.14	10.17±1.14 10.00±5.00	15.67±1.69 17.00±4.00	15.50±1.23 16.17±1.14	10.17±1.14 10.00±5.00
	GPT	CS 11.50±2.11 P 13.00±4.00	9.17±1.62 11.00±4.00	13.83±3.29 13.00±0.60	11.33±3.17	13.00±2.94	13.17±3.06	10.67±2.93 11.00±1.00	12.00±2.44 13.00±2.00	12.17±1.32 14.00±1.00	10.67±2.93 11.00±1.00	12.00±2.44 13.00±2.00	12.17±1.32 14.00±1.00
	ALP	CS 153.67±13.92 P 145.00±8.00	130.00±12.75 138.50±5.50	154.00±13.51 142.00±1.00	151.67±22.59	151.67±22.28	151.83±21.11	167.17±22.39 141.00±9.50	166.67±21.37 143.50±41.50	160.33±17.00 153.00±30.00	167.17±22.39 141.00±9.50	166.67±21.37 143.50±41.50	160.33±17.00 153.00±30.00
液	γ-GTP	CS 17.83±3.33 P 14.00±2.00	15.00±2.84 12.50±2.50	16.00±2.46 13.00±1.00	17.83±2.33	10.17±1.97	10.50±1.00	22.83±4.08 25.50±9.50	21.83±4.62 26.50±9.50	22.67±4.81 26.50±9.50	22.83±4.08 25.50±9.50	21.83±4.62 26.50±9.50	22.67±4.81 26.50±9.50
	LDH	CS 253.17±5.49 P 211.00±6.00	238.17±10.34 217.00±11.00	275.67±7.82 230.50±9.50	236.33±16.63	223.67±17.16	254.50±16.75	277.17±4.85 231.00±17.00	255.17±7.73 212.50±15.50	276.67±4.83 240.50±12.50	277.17±4.85 231.00±17.00	255.17±7.73 212.50±15.50	276.67±4.83 240.50±12.50
	CK	CS 90.83±6.50 P 90.50±17.50	79.33±5.90 95.50±23.50	119.83±10.42 115.00±16.00	83.33±11.14	72.17±7.86	100.83±16.56	117.00±11.27 64.50±1.50	98.67±4.89 58.00±3.00	149.83±19.04 75.00±3.00	117.00±11.27 64.50±1.50	98.67±4.89 58.00±3.00	149.83±19.04 75.00±3.00
生	LAP	CS 55.83±4.41 P 55.50±2.50	51.50±3.19 52.50±3.50	53.83±4.37 53.50±0.50	50.00±3.12	49.17±2.95	58.83±2.71	57.33±3.96 46.00±4.00	55.33±3.90 46.00±4.00	55.33±3.81 40.00±4.00	57.33±3.96 46.00±4.00	55.33±3.90 46.00±4.00	55.33±3.81 40.00±4.00
	アミラーゼ	CS 119.17±21.83 P 116.00±6.00	115.50±16.86 118.50±7.00	130.83±39.55 118.00±7.00	125.67±17.58	124.33±16.88	111.83±13.29	124.83±15.78 122.80±37.00	124.83±15.78 122.80±37.00	124.83±15.78 122.80±37.00	124.83±15.78 122.80±37.00	124.83±15.78 122.80±37.00	124.83±15.78 122.80±37.00
	血糖	CS 87.83±3.30 P 87.00±0.00	91.33±2.00 94.00±5.00	90.17±2.46 94.00±8.00	118.83±2.18	90.17±2.33	96.83±2.36	87.33±1.84 95.50±5.50	92.00±1.73 95.50±5.50	82.50±1.54 95.50±5.50	87.33±1.84 95.50±5.50	92.00±1.73 95.50±5.50	82.50±1.54 95.50±5.50
化	総コレステロール	CS 186.83±5.83 P 173.50±15.50	179.17±6.96 165.00±13.00	183.17±6.41 160.00±9.00	182.33±2.83	157.00±1.55	158.00±4.32	188.00±12.86 163.00±29.50	180.00±12.20 173.50±27.50	176.67±12.55 173.00±3.00	188.00±12.86 163.00±29.50	180.00±12.20 173.50±27.50	176.67±12.55 173.00±3.00
	中性脂肪	CS 125.00±18.66 P 86.00±16.00	141.67±22.44 165.00±14.00	90.83±17.82 83.50±7.50	74.50±14.21	106.33±15.49	90.17±24.68	180.50±26.83 133.50±5.50	124.83±32.66 150.50±16.58	57.17±12.75 132.00±14.00	180.50±26.83 133.50±5.50	124.83±32.66 150.50±16.58	57.17±12.75 132.00±14.00
	BUN	CS 13.50±1.20 P 16.50±4.50	12.50±1.31 14.00±2.00	12.17±1.25 13.00±1.00	10.50±0.76	10.50±0.56	10.33±0.49	14.00±0.86 9.00±1.00	13.50±0.56 9.50±1.50	15.50±1.57 11.00±0.00	14.00±0.86 9.00±1.00	13.50±0.56 9.50±1.50	15.50±1.57 11.00±0.00
学	クレアチニン	CS 8.77±0.83 P 8.85±0.85	8.75±0.82 8.80±0.80	8.78±0.83 8.86±0.86	8.73±0.85	8.77±0.84	8.73±0.84	8.77±0.82 8.80±0.80	8.78±0.83 8.75±0.85	8.72±0.82 8.75±0.85	8.77±0.82 8.80±0.80	8.78±0.83 8.75±0.85	8.72±0.82 8.75±0.85
	尿酸	CS 6.22±0.49 P 5.55±0.75	5.92±0.34 5.10±0.30	5.72±0.41 4.85±0.65	4.93±0.73	4.87±0.71	4.52±0.73	6.30±0.25 6.85±0.35	5.40±0.16 6.50±0.20	5.08±0.30 6.80±0.50	6.30±0.25 6.85±0.35	5.40±0.16 6.50±0.20	5.08±0.30 6.80±0.50
	Na	CS 138.67±0.76 P 130.50±1.50	138.17±0.60 136.00±1.00	137.50±0.67 140.50±1.50	141.17±0.54	130.83±0.48	137.67±0.88	136.33±0.88 137.50±0.50	137.50±0.67 138.00±1.00	135.83±0.79 135.00±2.00	136.33±0.88 137.50±0.50	137.50±0.67 138.00±1.00	135.83±0.79 135.00±2.00
検	K	CS 3.93±0.86 P 3.85±0.25	4.07±0.87 3.90±0.19	3.85±0.87 3.88±0.18	4.19±0.84	4.28±0.80	3.93±0.86	3.98±0.89 3.70±0.10	4.12±0.87 3.70±0.10	3.97±0.89 3.70±0.20	3.98±0.89 3.70±0.10	4.12±0.87 3.70±0.10	3.97±0.89 3.70±0.20
	Cl	CS 106.33±0.80 P 105.50±2.50	107.83±0.75 105.00±1.00	106.17±0.95 107.50±1.50	107.00±0.68	105.50±0.43	105.17±0.68	104.33±0.88 105.00±2.00	9.20±0.11 9.46±0.15	104.17±0.68 104.50±1.50	105.33±0.56 107.00±2.00	9.20±0.11 9.46±0.15	104.17±0.68 104.50±1.50
	Ca	CS 9.23±0.15 P 9.05±0.25	9.07±0.11 9.45±0.85	9.43±0.11 9.68±0.88	9.33±0.86	9.55±0.80	9.45±0.86	9.22±0.88 8.95±0.86	9.20±0.11 9.46±0.15	9.17±0.32 89.00±0.00	9.22±0.88 8.95±0.86	9.20±0.11 9.46±0.15	9.17±0.32 89.00±0.00
査	IgA	CS 256.50±32.10 P 364.00±11.00	243.50±28.37 268.00±7.00	255.00±28.57 363.00±29.00	249.33±33.18	256.33±32.91	248.83±30.92	306.33±43.53 152.00±30.00	319.50±45.30 108.00±41.00	300.83±41.75 105.50±34.50	306.33±43.53 152.00±30.00	319.50±45.30 108.00±41.00	300.83±41.75 105.50±34.50
	IgG	CS 1217.83±86.45 P 1136.00±58.00	1167.17±81.86 1163.00±40.00	1279.33±80.28 1198.00±150.00	1333.17±97.12	1351.50±95.18	1330.17±104.46	1169.50±72.15 1251.00±114.00	1191.67±70.84 1270.83±102.00	1089.67±128.40 1318.50±153.50	1169.50±72.15 1251.00±114.00	1191.67±70.84 1270.83±102.00	1089.67±128.40 1318.50±153.50
	IgM	CS 123.33±23.51 P 160.50±73.50	117.50±23.02 150.50±70.50	122.67±22.95 157.50±65.50	153.50±21.31	100.50±22.38	150.17±21.43	103.83±10.98 90.50±10.50	158.17±17.32 89.00±0.00	143.00±16.00 86.00±15.00	103.83±10.98 90.50±10.50	158.17±17.32 89.00±0.00	143.00±16.00 86.00±15.00
尿	pH	CS 6.17±0.17 P 5.50±0.50	6.00±0.00 6.00±0.00	5.50±0.34 5.50±0.50	6.67±0.21	5.33±0.21	6.17±0.31	6.00±0.00 6.00±0.00	5.83±0.17 6.00±0.00	6.17±0.17 6.00±0.00	6.00±0.00 6.00±0.00	5.83±0.17 6.00±0.00	6.17±0.17 6.00±0.00

mean±SD・CS：実薬群・P：プラセボ群

表 7 連続投与試験における血液一般、生化学および尿検査の検査値推移 (1)

ステ ッ プ	症 例 No	性 別	年 齢	血 液 学 的 検 査										血 球 分 画																									
				白血球数					ヘマトクリット値					血小板数					白血球分画																				
				4.0~10.0(×10 ³ /mm ³)					11.5~16.5(g/dl)					15.0~35.0(×10 ⁴)					H P X																				
				投 与 直 前	2 日 後	4 日 後	6 日 後	7 日 後	13 日 後	投 与 直 前	2 日 後	4 日 後	6 日 後	7 日 後	13 日 後	投 与 直 前	2 日 後	4 日 後	6 日 後	7 日 後	13 日 後	投 与 直 前	2 日 後	4 日 後	6 日 後	7 日 後													
I 60mg 1173回 7日間	A 男 30	P	3.2	4.2	4.1	3.8	4.1	7.1	5.01	5.09	4.94	5.02	5.00	4.91	15.9	16.8	15.8	16.0	16.1	15.1	45.5	46.0	45.1	45.4	45.7	44.3	10.3	18.7	18.3	20.2	20.6	16.5	0.1	0.5	0.4	0.6	0.4	0.9	
	B 男 29	CS	8.1	6.9	7.7	8.0	8.9	7.5	5.27	4.98	4.94	4.90	4.92	5.12	16.4	15.5	15.4	15.4	15.8	15.9	47.9	46.5	45.2	44.5	44.7	46.6	19.7	19.8	19.8	21.1	21.7	22.8	0.6	0.9	0.8	0.7	0.8	0.9	
	C 男 31	P	3.9	3.8	3.9	4.3	3.7	5.1	4.90	4.74	4.69	4.78	4.95	4.79	14.9	14.3	14.1	14.3	15.1	14.1	43.8	42.5	42.2	42.7	44.1	43.0	18.5	19.1	19.3	21.4	19.1	20.4	0.2	0.3	0.4	0.2	0.4	0.9	
	D 男 23	CS	5.2	5.2	6.0	6.0	5.8	7.6	4.79	4.98	5.07	5.02	5.16	4.94	14.8	15.2	15.6	15.3	16.0	15.1	43.8	45.4	45.6	46.5	44.7	45.3	26.3	26.3	25.5	27.6	27.9	29.4	0.3	0.4	0.7	0.5	0.5	0.9	
	E 男 26	CS	4.0	4.0	4.5	5.0	4.5	5.8	4.03	4.00	4.70	4.00	4.01	4.73	14.5	14.5	13.9	14.4	14.2	13.9	41.9	42.4	42.8	41.8	42.0	41.2	15.2	10.0	13.0	15.0	14.5	15.5	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5	0.5	
	F 男 28	CS	4.6	4.6	4.1	4.4	4.1	4.1	5.07	4.86	4.74	4.87	4.89	5.03	15.1	14.8	14.6	14.9	14.8	15.3	45.1	43.8	43.1	43.6	43.8	44.9	26.3	26.3	25.9	25.6	27.7	26.9	0.5	0.2	0.4	0.3	0.2	0.6	
	G 男 38	CS	4.5	4.2	4.4	4.6	5.1	4.8	5.25	5.00	5.01	4.97	5.08	5.06	16.6	15.7	15.5	15.5	15.9	16.2	49.0	45.9	46.3	45.8	46.3	46.4	38.6	18.0	19.4	19.5	19.3	19.5	0.2	0.4	0.4	0.4	0.2	0.6	
	H 男 38	CS	7.2	7.7	7.4	7.2	7.6	6.0	4.88	4.56	4.46	4.38	4.42	4.48	15.9	15.0	14.6	14.6	14.8	14.8	46.4	44.5	43.8	42.8	43.4	43.6	32.0	33.4	31.5	32.2	33.5	34.4	0.8	1.0	0.7	0.8	0.8	0.7	
II 60mg 1133回 7日間	A 男 38	P	42.9	44.6	42.9	45.3	44.3	70.1	2.9	3.6	2.9	1.9	2.2	1.4	46.9	45.8	47.2	46.3	47.8	23.0	5.7	4.4	5.3	4.6	3.9	4.6	0.8	0.8	1.0	1.0	1.1	1.4	0.5	0.5	0.5	0.5	0.4	0.5	
	B 男 29	CS	53.5	55.4	51.3	55.2	63.5	61.5	3.4	3.5	3.6	3.4	3.5	3.4	2.7	3.1	35.9	34.3	37.5	34.6	27.8	29.4	5.9	5.8	6.5	5.9	5.3	5.1	0.5	0.4	0.5	0.3	0.4	0.6	0.8	0.5	0.6	0.5	0.5
	C 男 31	P	40.9	41.7	44.8	43.1	42.7	49.9	2.3	2.7	1.9	1.8	2.5	1.4	48.2	49.2	45.9	37.6	48.0	41.2	6.5	4.6	5.1	5.0	4.2	5.0	1.6	1.4	1.7	1.5	1.9	1.6	0.6	0.4	0.7	0.7	0.6	0.8	0.4
	D 男 23	CS	56.2	52.7	52.3	53.6	69.2	2.6	2.9	2.3	2.3	1.7	2.5	44.7	41.9	38.3	37.4	37.0	21.8	4.3	3.9	4.6	5.7	4.3	4.9	2.1	1.6	1.6	1.6	1.7	1.8	0.9	0.5	0.5	0.5	0.5	0.8	0.4	
	E 男 26	CS	53.1	56.4	55.3	55.2	61.5	65.0	1.5	1.4	1.5	1.0	1.4	1.2	37.2	34.8	35.7	36.3	29.9	26.1	6.8	5.9	6.0	6.1	5.3	5.3	0.9	0.8	0.8	0.8	1.1	1.1	0.8	0.7	0.6	0.9	0.7	0.7	
	F 男 28	CS	46.1	50.9	47.8	43.8	47.1	52.7	7.5	5.6	6.1	5.2	5.1	6.1	38.9	38.1	39.1	44.7	40.6	35.8	5.7	4.5	5.2	4.6	5.5	4.3	0.9	1.0	1.1	1.1	1.0	1.3	1.0	0.8	0.6	0.6	0.6		
	G 男 38	CS	45.6	48.4	49.2	43.3	48.2	50.9	2.9	2.8	3.0	3.0	2.1	1.6	43.7	41.1	39.9	45.9	42.4	32.0	6.5	6.1	5.2	6.2	5.2	6.1	0.8	0.8	0.9	0.8	1.0	0.8	0.5	0.8	1.0	0.9	1.1	0.7	
	H 男 38	CS	57.1	56.2	56.3	52.5	61.4	57.5	3.1	2.6	2.5	2.6	1.9	2.4	33.5	33.6	34.4	37.5	29.7	34.2	4.9	4.1	5.4	5.7	5.6	4.0	0.8	1.0	0.8	1.1	1.0	1.4	0.6	0.5	0.6	0.6	0.4	0.5	
II 60mg 1133回 7日間	A 男 38	P	11	12	13	15	13	22	12.0	12.1	11.7	12.0	12.1	11.9	100K	100K	100K	100K	100K	100K	7.9	6.8	6.9	7.3	7.1	7.3	2.1	1.9	2.1	2.1	2.1	2.1	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	
	B 男 29	CS	14	6	10	10	9	7	12.5	12.5	12.2	12.6	12.4	12.4	87.8	87.8	96.6	95.2	90.6	90.6	7.0	6.6	6.5	6.7	6.9	7.5	2.5	2.5	2.4	2.6	2.2	2.8	71.4	71.2	71.0	72.6	68.6	73.8	73.8
	C 男 31	P	16	14	14	15	11	15	12.0	11.8	11.5	11.8	11.9	11.5	100K	100K	100K	100K	100K	7.2	6.8	7.1	7.1	7.5	7.7	1.8	2.0	1.7	1.9	1.4	2.0	63.9	66.2	63.5	65.7	58.3	66.7	66.7	
	D 男 23	CS	22	8	10	12	10	12	12.0	12.0	12.2	12.5	12.3	12.3	100K	100K	100K	100K	100K	95.6	95.6	95.6	95.6	95.6	95.6	6.7	6.6	6.9	7.1	7.1	7.2	2.1	2.2	2.0	2.3	2.3	2.3	67.4	69.5
	E 男 26	CS	8	12	8	14	10	11	12.0	12.2	11.8	12.0	12.0	12.2	96.6	96.6	100K	100K	100K	95.6	95.6	95.6	95.6	95.6	95.6	7.1	7.1	2.1	2.1	2.1	2.1	2.1	2.1	2.1	2.1	2.1	68.4	69.4	
	F 男 28	CS	21	18	15	16	13	13	12.2	12.2	11.9	12.0	12.0	11.9	100K	100K	100K	100K	100K	95.6	95.6	95.6	95.6	95.6	95.6	7.1	7.1	2.1	2.1	2.1	2.1	2.1	2.1	2.1	2.1	2.1	64.3	67.8	
	G 男 38	CS	16	9	18	14	10	26	12.1	12.2	11.9	12.1	11.9	11.8	100K	100K	100K	100K	100K	95.6	95.6	95.6	95.6	95.6	95.6	7.3	6.7	6.9	6.9	7.1	7.4	2.2	2.3	2.2	2.3	2.3	2.3	68.5	69.6
	H 男 38	CS	12	13	14	15	11	18	11.5	11.4	11.2	11.5	11.5	11.7	100K	100K	100K	100K	100K	6.7	6.3	6.5	6.4	6.8	6.9	2.1	2.4	1.9	2.4	2.7	2.7	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	67.5	70.4	

CS: 末梢群, P: プラセボ群

表 7 つづき (2)

ス テ ッ プ	症 例 No	性 別	年 齢	試 験	血 液 生 化 学 的 検 査																																			
					ALPH-1				ALPH-2				BETA				GAMMA				OTHER																			
					1.8~2.9(%)				4.9~8.3(%)				7.7~12.1(%)				10.5~19.9(%)				0.0(%)																			
					投 与 直 前	2 日 後	4 日 後	7 日 後	13 日 後	投 与 直 前	2 日 後	4 日 後	6 日 後	7 日 後	13 日 後	投 与 直 前	2 日 後	4 日 後	6 日 後	7 日 後	13 日 後	投 与 直 前	2 日 後	4 日 後	6 日 後	7 日 後	13 日 後													
II 60mg 1日3回 7日間	A	男	38	P	1.8	1.8	2.0	1.7	1.7	2.2	4.8	4.5	5.3	4.2	4.5	6.1	8.8	9.8	7.8	9.2	7.6	17.7	18.6	18.2	18.5	18.7	16.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	4.0	4.1	4.1	4.1	4.1		
	B	男	29	CS	2.5	1.9	1.8	1.7	2.1	1.7	5.6	5.3	5.6	5.3	6.2	5.2	8.6	9.3	9.2	8.3	9.8	8.3	11.9	12.3	12.4	12.1	13.3	11.8	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	4.0	4.1	4.1	4.1	4.1	
	C	男	31	P	1.8	1.7	1.9	1.7	2.3	1.8	6.0	4.9	6.1	5.1	5.6	6.5	5.4	9.4	9.8	9.7	9.8	11.2	9.4	18.9	18.2	18.8	18.8	21.7	16.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	4.1	4.0	4.1	4.1	4.1
	D	男	23	CS	3.4	2.1	1.8	1.5	1.6	1.7	6.4	6.2	6.6	5.8	6.9	6.4	9.5	10.2	10.8	9.8	10.1	13.3	13.1	13.8	12.5	12.2	12.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	4.0	4.1	4.3	4.4	4.5		
	E	男	26	CS	1.9	2.0	2.1	1.7	1.8	1.9	5.1	4.8	5.9	4.8	5.5	5.2	7.9	7.5	8.8	7.5	6.9	8.4	17.0	16.2	17.0	16.8	16.4	15.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	4.1	4.2	4.2	4.4	4.3	
	F	男	28	CS	1.9	1.6	1.9	1.6	1.7	2.1	6.1	5.1	5.8	5.1	6.0	5.8	11.8	10.1	10.5	9.0	8.3	10.8	16.7	15.4	16.5	15.7	15.0	14.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	4.2	4.2	4.1	4.1	4.3	
	G	男	30	CS	1.7	2.3	1.8	1.6	1.8	2.2	6.6	6.3	7.1	6.4	6.6	7.3	9.9	9.6	9.5	9.1	9.4	9.4	13.3	12.2	13.2	12.9	12.8	11.8	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	4.5	4.2	4.2	4.3	4.6	
	H	男	38	CS	2.3	2.2	2.6	2.3	1.7	2.4	8.4	7.2	8.8	7.9	7.9	7.9	9.1	8.8	9.7	8.5	8.8	9.1	12.7	11.2	13.6	10.9	10.0	11.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	4.2	4.0	4.1	4.8	4.4	

ス テ ッ プ	症 例 No	性 別	年 齢	試 験 薬	血 液 生 化 学 的 検 査																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
					総ビリルビン 0.2~1.2 (mg/dl)				直接ビリルビン 0.4<(mg/dl)				G O T 8~28(U/l)				G P T 3~35(U/l)				A L P 73~248(U/l)				γ-GTP 6~60(U/l)																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
					2		4		6		7		2		4		6		7		2		4		6		7																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											
					投与 直前	後	後	後	投与 直前	後	後	後	投与 直前	後	後	後	投与 直前	後	後	後	投与 直前	後	後	後	投与 直前	後	後	後																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
II 60mg 1日3回 7日間	A	男	30	P	0.9	0.8	0.9	0.8	0.9	1.0	0.2	0.1	0.1	0.1	0.2	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	

ステ ッ プ	症 例 No	性 別	年 齢	試 験	血 液 生 化 学 的 検 査																総コレステロール																															
					L D H								C K								L A P								ア ミ ラ ー ゼ								血 糖															
					166~340(IU l)								50~176(IU l)								27~66(IU l)								57~226(IU l)								60~110(mg dl)								125~240(mg dl)							
					投 与 直 前	2 日 後	4 日 後	6 日 後	7 日 後	13 日 後	投 与 直 前	2 日 後	4 日 後	6 日 後	7 日 後	13 日 後	投 与 直 前	2 日 後	4 日 後	6 日 後	7 日 後	13 日 後	投 与 直 前	2 日 後	4 日 後	6 日 後	7 日 後	13 日 後	投 与 直 前	2 日 後	4 日 後	6 日 後	7 日 後	13 日 後																		
II 60mg 1日3回 7日間	A	男	38	P	261	257	268	276	259	257	276	407	275	248	142	87	54	51	48	56	53	58	173	184	162	183	177	157	94	90	85	87	88	56	134	136	147	158	158	148												
	B	男	29	CS	272	251	268	268	261	262	479	212	159	144	125	130	57	51	48	52	55	53	56	57	84	93	82	85	89	82	77	81	79	96	161	153	158	165	176	193												
	C	男	31	P	245	217	236	226	234	266	128	172	159	126	119	185	54	58	54	53	58	56	97	88	89	87	84	82	85	89	121	116	122	129	146	138																
	D	男	23	CS	195	182	196	197	197	204	93	86	189	98	88	85	48	47	46	48	49	47	161	199	184	172	165	147	89	86	83	87	99	137	171	165	185	197	229													
	E	男	26	CS	249	244	274	262	241	252	138	120	168	146	135	142	49	49	46	50	51	47	88	94	92	96	96	81	72	76	75	78	79	94	136	142	143	145	149	139												
	F	男	28	CS	242	232	242	242	241	262	190	112	139	107	97	148	48	46	43	45	48	47	139	158	134	128	143	117	86	84	83	84	87	99	165	175	179	192	193	205												
	G	男	38	CS	316	268	306	264	271	299	189	131	139	106	126	53	48	46	48	49	48	49	134	151	146	151	145	151	81	97	91	92	88	222	214	218	232	266														
	H	男	38	CS	243	244	258	264	258	253	70	92	97	121	88	83	47	43	48	41	43	41	88	91	88	83	82	69	88	83	87	82	87	89	168	168	183	191	187													

CS:実薬群, P:プラセボ群

表 7 つづき (3)

表 7 つづき (4)

[illegible][illegible]CS:実業群
P:プラセボ群

・2:無晶性リン酸

1: 精液系

査の1時間前から検査終了までは喫煙および激しい運動も禁止した。

(7) 体内動態

CS-670 は非臨床試験成績から4種の主代謝物(trans-OH 体, cis-OH 体, 不飽和 OH 体, 飽和ケトン体)が確認されており, CS-670 およびそれら代謝物について Step I-1 を除く各 Step で体内動態の検討を実施した。

なお, 定量分析および解析は, 三共(株)第一生産技術研究所にて実施した。

① 血漿中濃度

各 Step における採血の実施時期を, 表 3～5 に示す。血漿中の CS-670 およびその代謝物は図 2 に示した操作方法に従い, 前処理法として Bond Elut® C₈ カラムを用いた HPLC 法⁴⁾にて測定した。

体内動態の解析は one compartment open model に従って行い, 非線形性最小 2 乗法プログラム “MULTI”⁵⁾ に血漿中濃度データを当てはめ, 半減期を算出した。さらに 台形公式法を用いて AUC_{0-∞} (血漿中濃度-時間曲線下面積) を算出し, 他の薬物速度論パラメーターも算出した。

② 尿中排泄

各 Step における蓄尿の実施時期を, 表 3～5 に示す。尿中の CS-670 およびその代謝物は図 2 に示した操作方法に従い, gluculase 処理し, HPLC 法にて測定した。

③ 蛋白結合率

Step I-5, Step II において, 遊離型の CS-670 およびその四つの主代謝物を測定することにより, 蛋白結合率を算出した。方法は, 血漿 1 ml を限外濾過用の Centrifree® (MDS-S, Amicon) に入れ, アングル型ローターを用いて, 超遠心分離を行い, HPLC にてその濾液の薬物濃度を測定し, 以下の数式にて蛋白結合率を求めた。

蛋白結合率(%) =

$$\left[1 - \frac{\text{血漿中遊離型薬物濃度}}{\text{血漿中総薬物濃度}} \right] \times 100$$

成績と考案

(1) 単回投与試験(Step I)

血液学的検査, 血液生化学的検査, 血液免疫学的検査, 尿検査および便潜血検査について, その成績を表 6 に示す。

図 2 血漿, 尿中の CS-670 および代謝物の濃度測定法

*1): 37°C, 18時間振盪

*2): Bond Elut® C₈; Analytichem International

*3): カラム; NUCLEOSIL₅C₁₈

移動相; アセトニトリル:H₂O:酢酸:トリ
エチルアミン (25:45:0.1:0.1)

*4): 操作にはすべて, 褐色の試験管を用いる。

血液生化学検査では, CK, 中性脂肪, アミラーゼが投与1週後に正常域を軽度逸脱する例があった。これらの変動の理由として, CK の場合は検査前に行った運動, 中性脂肪の場合は前夜遅くに食べた食事, アミラーゼの場合は唾液の分泌過剰などが考えられ, 薬剤との因果関係が疑われるものはなかった。その他, 特記すべき異常は認めなかった。

血液免疫学的検査では, Step I-2の実薬群1例に, 抗核抗体(正常範囲; 20×以下)が投与直前80×から投与1週間後320×と上昇を示した。同じ血清を用いて他社(SRL社)にて測定した結果, 投与直前, 投与1週間後ともに80×と, 同様な上昇は認められず, 薬剤との因果関係は不明と判定した。また, Step I-7の実薬群1例に, IgG値が投与直前1018から投与1週間後606 mg/dlと低下を示した。

一般に, 血清蛋白のγ-グロブリン分画は, 大部分IgGによって占められ, その増減はIgGの動きを反映することが多い。しかし, γ-グロブリン

図 3 CS-670 およびその代謝物の血漿中濃度推移 (Step I)

の分画・量ともに低下を認めず、また IgA, IgM 値も特に変化を認めなかったため、薬剤との因果関係は不明と判定した。その他、特記すべき異常は認めなかった。

便潜血検査では、Step I-4 の実薬群に、グアヤック法において投与 1 日後に陽性化した例が 1 例あった。しかし、R-PHA 法では陰性であったため、特に問題はないと判断した。

その他、自覚症状、一般診察、理学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、血液免疫学的検査、尿検査、便潜血検査、心電図で、特記すべき異常は認めなかった。

(2) 連続投与試験(Step II)

血液学的検査、血液生化学的検査、血液免疫学的検査、尿検査、および便潜血検査成績を表 7 に

示す。

血液生化学的検査では、特記すべき異常は認めなかった。

また、単回投与試験にて変動を認めた抗核抗体、IgG 値は、連続投与試験では特に異常な変動は認めなかった。変動と用量に相関が認められないことなどから、臨床問題はないと判断した。

その他、自覚症状、一般診察、理学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、血液免疫学的検査、尿検査、便潜血検査、心電図で、特記すべき異常は認めなかった。

(3) 血漿中・尿中薬物動態

Step I での血漿中濃度推移を図 3 に、薬物動態学的パラメーターを表 8 に示す。CS-670 は吸収後、速やかに代謝され、抗炎症作用に対する活性

表 8 空腹時単回投与における CS-670 および各代謝物の吸収特性 (n=6)

dose/body	化 合 物	パラメーター				
		Cmax ($\mu\text{g/ml}$)	Tmax (hr)	T1/2 (hr)	AUC ₀ [∞] ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$)	CL total/F (ml/min/kg)
15 mg	CS-670	0.18±0.02	0.58±0.08	0.27±0.03	0.15±0.02	29.6±3.99
	trans-OH 体	0.41±0.06	0.83±0.11	1.2±0.05	1.00±0.10	—
	cis-OH 体	0.31±0.03	1.33±0.21	2.9±0.22	1.77±0.18	—
	不飽和 OH 体	0.19±0.03	0.75±0.11	0.79±0.05	0.32±0.03	—
	飽和ケトン体	0.09±0.01	0.67±0.11	0.34±0.10	0.09±0.01	—
30 mg	CS-670	0.27±0.05	0.50±0.00	0.36±0.06	0.28±0.05	36.4±7.93
	trans-OH 体	0.68±0.09	0.75±0.11	1.5±0.11	1.94±0.15	—
	cis-OH 体	0.55±0.05	2.17±0.40	2.6±0.22	3.22±0.42	—
	不飽和 OH 体	0.39±0.04	0.75±0.11	0.97±0.09	0.75±0.05	—
	飽和ケトン体	0.13±0.01	0.50±0.00	0.42±0.08	0.24±0.04	—
60 mg	CS-670	0.56±0.09	0.50±0.00	0.38±0.07	0.57±0.06	26.6±3.13
	trans-OH 体	1.20±0.08	1.00±0.22	1.4±0.06	4.31±0.29	—
	cis-OH 体	1.16±0.06	2.17±0.40	2.8±0.28	7.15±0.34	—
	不飽和 OH 体	0.63±0.12	0.83±0.11	0.87±0.05	1.44±0.22	—
	飽和ケトン体	0.31±0.05	0.50±0.00	0.41±0.13	0.46±0.03	—
120 mg	CS-670	1.78±0.28	0.75±0.11	0.32±0.09	1.46±0.36	31.0±6.93
	trans-OH 体	3.72±0.31	1.08±0.20	1.5±0.09	12.21±0.84	—
	cis-OH 体	2.79±0.20	1.50±0.22	3.0±0.22	15.47±1.26	—
	不飽和 OH 体	2.13±0.23	0.75±0.11	0.87±0.06	3.94±0.43	—
	飽和ケトン体	1.06±0.09	0.75±0.11	0.33±0.02	1.04±0.10	—

mean±SE

代謝物(trans-OH 体, 不飽和 OH 体)への変換率が高かった。また, 投与量と血漿中濃度時間曲線下面積(AUC₀[∞])の間に, 線形性を認めた。

薬剤の吸収に及ぼす食事の影響は, ほとんど認めなかった。

Step I での尿中排泄を図 4, 5 に示す。尿中排泄は良好で, 投与量の約 60% が投与後 24 時間以内に排泄された。

Step II での, 投与第 1 日目と第 7 日目の血漿中濃度を図 6 に示す。投与第 1 日目と第 7 日目はほぼ同じであり, 投与第 1 日目からすでに定常状態となることが示唆された。

Step II での, 投与第 1 日目と第 7 日目の尿中排泄量を図 7 に示す。尿中排泄量も, 投与第 1 日目と第 7 日目はほぼ同じであり, 蓄積性はないと考えられた。

以上より, CS-670 は非臨床試験と同様にヒトにおいても速やかに吸収され, また効率よく代謝され, 活性代謝物への変換率および変換速度が良

好であることから, プロドラッグとして理想的であると考えられる。また, 尿中排泄も速やかで蓄積性がないことは, 本剤の長期投与での使用を考えたときに望ましい結果と考えられた。

(4) 蛋白結合率

Step I-5 での蛋白結合率を表 9 に示す。CS-670 およびその代謝物は, それぞれ 90% 以上と高い結合率を示した。

Step II でも, 同様に投与第 1 日目, 第 7 日目で, 活性代謝物 trans-OH 体, 不飽和 OH 体のいずれも 90% 以上と, 高い結合率を示した。蛋白結合率がきわめて高いことから, これまでの非ステロイド性抗炎症剤と同様に他の薬剤との相互作用^{6,7)}を考慮する必要が示唆された。

まとめ

CS-670 の 120 mg までの単回投与および 1 回 60 mg 1 日 3 回 7 日間連続投与により, 安全性および体内動態について検討した。

図 4 CS-670 およびその代謝物の尿中排泄率 (Step I)

表 9 120 mg 空腹時単回経口投与における蛋白結合率 (%)

時間(hr)	CS-670	trans-OH 体	cis-OH 体	不飽和 OH 体	飽和ケトン体
0.5	99.3 ± 0.22 (4)	94.9 ± 2.56 (5)	97.6 ± 1.84 (2)	95.9 ± 2.75 (4)	93.3 (1)
1.0	99.2 ± 0.20 (3)	95.3 ± 1.71 (6)	97.8 ± 1.05 (5)	95.3 ± 2.21 (6)	94.9 (1)
2.0	—	93.7 ± 1.97 (6)	96.7 ± 0.65 (6)	93.0 ± 4.41 (6)	—
4.0	—	91.9 ± 4.74 (6)	96.3 ± 1.59 (6)	—	—
6.0	—	90.2 ± 6.34 (6)	98.4 ± 0.74 (5)	—	—
8.0	—	93.2 ± 1.95 (6)	98.0 (1)	—	—

mean ± SD. (): 測定例数. — : not determine

図 5 CS-670 およびその代謝物の尿中排泄量 (Step I)

図 6 CS-670 およびその代謝物の血漿中濃度推移 (Step II)

安全性は、自覚症状、一般診察、理学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、血液免疫学的検査、尿検査、便潜血検査、心電図について検討した。

その結果、臨床上特に問題とすべき異常は認め

図 7 CS-670 およびその代謝物の尿中排泄量 (Step II)

られなかった。

体内動態は、血漿中および尿中濃度、蛋白結合率について検討した。

その結果、CS-670は速やかに吸収、代謝され、活性代謝物への変換率が高かった。尿中排泄も良好であり、連続投与試験より蓄積性がないことも示唆された。また、蛋白結合率が90%以上と高く、薬物相互作用を考慮する必要が示唆された。

以上、CS-670は健康成人では1回120mgまで、また、1日180mgまで完全に投与できると考えられ、これ以下の用量にて、十分な検査および管理のもとに患者への適応を検討することができると判断された。

文 献

- 1) 飯塚義夫, 小島高義, 中溝里美, 山口 武, 佐藤由美子, 小林 和: 免疫調節作用を有する新非ステロイド抗炎症薬CS-670 (RS-2131). 三共研究所年報 39: 77-111, 1987.

- 2) Kobayashi, K., Abe, C., Iizuka, Y., Shiokawa, Y.: Immunomodulation by RS-2131, a new non-steroidal antiinflammatory drug. *Immunopharmacology* 12: 213-220, 1986.
- 3) 佐々木正明, 蔵方慎一, 黒澤浩子, 飯塚義男, 北村公一, 田中喜一郎: 新抗炎症薬 2-[4-(2-oxocyclohexylidenemethyl)phenyl]propionic acid. *炎症* 3: 315-316, 1983.
- 4) 小林 和, 安倍千之, 塩川優一: 2-[4-(2-oxocyclohexylidenemethyl)phenyl]propionic acid (RS-2131) の免疫調節作用. *炎症* 3: 315, 317-318, 1983.
- 5) 川端 清, 星山和子: CS-670 の生物学的検討第2報 (社内報告).
- 6) Yamaoka, K., Tanigawara, Y., Nakagawa, T., Uno, T.: A pharmacokinetic analysis program (MULTI) for microcomputer. *J. Pharm. Dyn.* 4: 879-885, 1981.
- 7) 桜田 健: 解熱・鎮痛・消炎剤. *医薬ジャーナル* 27: 971-976, 1986.

— * * *