

【臨床試験】

Micafungin の第 I 相試験

東 純一¹⁾・中原 邦夫²⁾・加賀山 彰²⁾・梶保 徳昭²⁾
河村 章生²⁾・末松 裕之²⁾・向井 知人²⁾

¹⁾大阪大学大学院薬学研究科臨床薬効解析学*

²⁾藤沢薬品工業株式会社

健康成人男子 36 名を対象に、micafungin (MCFG) の第 I 相試験を実施し、安全性および薬物動態を検討した。単回投与試験では、MCFG の 2.5, 5, 12.5, 25, 50 mg を 2 時間かけて静脈内に定速持続注入した。反復投与試験では、MCFG の 25 mg またはプラセボとして生理食塩液を 1 時間かけて 1 日 1 回 7 日間静脈内に定速持続注入した。その結果、以下の成績を得た。

- 1) 本薬に起因すると考えられる異常所見は認められず、忍容性は良好であった。
- 2) 血漿中未変化体濃度は投与終了時に最高となり、その後、2 相性で消失した。
- 3) 単回投与における未変化体の消失速度定数 (β)、消失半減期 ($t_{1/2}$)、定常状態の分布容積 (V_{dss}) および全身クリアランス (CL_r) には投与量間で差が認められなかった。また、投与後無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 ($AUC_{0-\infty}$) および最高血漿中濃度 (C_{max}) は投与量に比例して増加した。これらのことから、本薬の体内動態は線形であると考えられた。
- 4) 反復投与における未変化体の血漿中濃度は第 4 日に定常状態に達し、反復投与による蓄積傾向も認められなかった。
- 5) 血漿中には、ラットおよびイヌで認められた活性代謝物の M1 (カテコール体) および M2 (メトキシ体) はほとんど検出されなかった。また、未変化体、M1 および M2 の尿中排泄は、いずれもきわめて微量であった。

Key words: micafungin, FK 463, 第 I 相試験, 安全性, 薬物動態

Micafungin (MCFG) は、藤沢薬品工業株式会社により創製されたキャンディン系抗真菌薬(治験薬コード: FK 463)であり、真菌に特異的な細胞壁の主要な構成成分のひとつである 1,3- β -D-glucan の生合成を阻害する新規作用機序を有した注射用抗真菌薬である。本薬は深在性真菌症の主要起因菌であるカンジダ属、アスペルギルス属などに対して優れた試験管内抗真菌活性を示し、また、マウスの全身感染および呼吸器感染に対して優れた防御効果を示すことが確認されている¹⁻³⁾。

今回、本薬のヒトでの安全性および薬物動態を検討する目的で健康成人男子を対象に第 I 相試験を実施した。単回投与試験は 1997 年 2 月~6 月、反復投与試験は 1997 年 10 月~11 月に大阪臨床薬理研究所にて実施した。なお、本試験における血漿および尿中薬物濃度ならびに血漿中蛋白結合率の測定は、株式会社日本医学臨床検査研究所にて実施した。

I. 試験方法

1. 治験薬

本試験では、MCFG 25 mg (力価) バイアル (Lot No.711967 K) および 50 mg (力価) バイアル (Lot No.712067 K) を使用した。以下の含量表示はすべて力価で示した。

2. 被験者

1) 同意

本試験の実施に際し、参加希望者に対して、本試験の目的、方法、安全性などについて、文書を用いて十分な説明を行い、自由意思による文書での同意を得た。試験参加後の途中脱退は本人の自由とした。

2) 被験者の選定

試験参加を希望する健康成人男子のなかから、スクリーニング検査(診察、臨床検査および理学的検査)の結果をもとに、本試験の対象として適当と判定された 36 名を被験者として採用した。採用した被験者の背景を Tables 1, 2 に示す。被験者の年齢は 20~56 歳、体重は 51.0~80.6 kg、身長は 161.4~182.9 cm であった。

3. 投与量および投与方法

単回投与試験では、生理食塩液に溶解した MCFG の 2.5, 5, 12.5, 25 または 50 mg を、空腹時、輸液ポンプを用い 2 時間かけて静脈内に定速持続注入した。また、反復投与試験では、生理食塩液 100 mL に溶解した MCFG の 25 mg を朝食後、輸液ポンプを用い 1 時間かけて静脈内に定速持続注入した。なお、反復投与試験ではプラセボ群を設け、生理食塩液を同様の方法で投与し

*大阪府吹田市山田丘 1-6

Table 1. Background characteristics and allocation of 27 healthy male subjects in single administration study

Dose (mg)	Subject no.	Age (yr)	Weight (kg)	Height (cm)
2.5	1	33	72.7	172.8
	2	56	59.3	171.5
	3	32	69.1	173.2
	mean	40.3	67.0	172.5
	S. D.	13.6	6.9	0.9
5	4	50	77.1	173.4
	5	47	59.7	172.6
	6	27	63.1	171.8
	7	41	54.8	172.9
	8	40	64.9	171.0
	9	32	72.9	177.9
	mean	39.5	65.4	173.3
	S. D.	8.7	8.3	2.4
	12.5	10	45	67.4
11		43	59.2	170.2
12		49	64.7	166.9
13		36	62.0	166.1
14		35	64.0	177.0
15		33	57.3	166.9
mean		40.2	62.4	169.2
S. D.	6.4	3.7	4.1	
25	16	56	67.1	166.3
	17	49	64.3	169.8
	18	44	74.2	177.9
	19	44	65.5	180.3
	20	36	53.8	161.4
	21	28	63.4	175.7
	mean	42.8	64.7	171.9
S. D.	9.8	6.6	7.3	
50	22	49	78.8	173.9
	23	51	73.2	170.4
	24	48	79.3	178.9
	25	45	63.2	173.0
	26	36	80.6	180.8
	27	40	59.1	167.3
	mean	44.8	72.4	174.1
S. D.	5.8	9.1	5.1	

た。反復投与試験での食事については、第 1, 4 および 7 日の朝食のみ以下のメニューに統一し、それ以外の食事については特に規定を設けなかった。

ロールパン 2 個 70 g, マーガリン 5 g, チーズ 20 g, 半熟卵 1 個, オレンジジュース 100 mL, 低脂肪ミルク 150 mL (総カロリー約 460 kcal, 蛋白質 22 g, 脂肪 17 g, 糖質 57 g 程度)。

4. 安全性の検査項目

単回投与試験は Figs. 1, 2, 反復投与試験は Fig. 3 に示す試験スケジュールにしたがい、以下の項目を検査した。

1) 自覚症状

Table 2. Background characteristics and allocation of 9 healthy male subjects in repeated administration study

Group	Subject no.	Age (yr)	Weight (kg)	Height (cm)
Micafungin 25 mg u. i. d.	1	27	75.1	172.5
	2	22	63.0	178.7
	4	20	54.5	174.6
	5	20	60.1	178.2
	6	29	72.7	172.7
	8	23	63.2	182.9
	mean	23.5	64.8	176.6
	S. D.	3.7	7.8	4.1
Placebo	3	22	51.0	169.1
	7	20	61.0	182.6
	9	20	62.2	181.4
	mean	20.7	58.1	177.7
	S. D.	1.2	6.1	7.5

単回投与試験, 反復投与試験ともに、投与前から退院まで、自覚症状の内容, 程度, 発現日時および消失日時を調査した。

2) 診察

単回投与試験では、投与前, 投与開始後 0.5, 1, 2, 3, 4, 8, 24, 48 時間 (2.5 および 5 mg 群では投与開始後 24 時間まで) に実施した。反復投与試験では、第 1 日の投与前, 投与開始後 0.5, 1, 2, 4, 8 時間, 第 2 ~ 7 日の投与前, 投与開始後 1 時間, 第 8 日 (最終投与開始後 23 時間), 第 9 日 (最終投与開始後 47 時間) に実施した。

3) 臨床検査

単回投与試験では、投与前および退院時に、反復投与試験では、第 1, 4, 7 日の投与前および退院時に、Table 3 に示す項目を検査した。

4) 理学的検査

単回投与試験では、血圧・脈拍数および体温は、投与前, 投与開始後 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48 時間 (2.5 および 5 mg 群では投与開始後 24 時間まで) に測定した。標準 12 誘導心電図は、投与前, 投与開始後 2.5, 4, 8, 24, 48 時間 (2.5 および 5 mg 群では投与開始後 24 時間まで) に測定した。また、投与中に、心電図の連続モニターを行った。

反復投与試験では、血圧・脈拍数および体温は、第 1, 4, 7 日の投与前, 投与開始後 0.5, 1, 2, 4, 8, 12 時間, 第 2, 3, 5, 6 日の投与前, 投与開始後 0.5, 1 時間, 第 8 日 (最終投与開始後 23 時間), 第 9 日 (最終投与開始後 47 時間) に検査した。標準 12 誘導心電図は、第 1, 4, 7 日の投与前, 投与開始後 1.5 時間, 第 9 日 (最終投与開始後 47 時間) に測定した。第 1 日の投与前中に、心電図の連続モニターを行った。聴力検査は、入院日, 第 3 日 (投与開始後 9 時間) および第 8 日 (最終投与開始後 33 時間) に、また、視力検査は、第 1 お

	Day-1	Day 1												Day 2		Follow-up ^{a)}	
		time after start of administration (h)															
		-1	0	0.5	1	2	2.25	2.5	3	4	6	8	10	12	23		24
Hospitalization	○																
Administration		←————→															
Meal									↑			↑					
Height, weight	○																
Blood pressure, pulse rate, temp		○			○	○			○	○	○	○		○		○	○
12-lead ECG		○							○		○		○			○	○
Monitor ECG		←————→															
Subjective symptom		←————→															
Medical examination		○		○	○	○			○	○		○				○	○
Laboratory tests		○														○	○
Plasma drug concn.		○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Urinary drug concn.		○	←							↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

^{a)} 1 week after dosing

Fig. 1. Schedule of single administration study (2.5 and 5 mg dose group).

	Day-1	Day 1														Day 2	Day 3	Follow-up	
		time after start of administration (h)																	
		-1	0	0.5	1	2	2.25	2.5	3	4	6	8	10	12	24	36	48	1 wk ^{a)}	2 wk ^{b)}
Hospitalization	○																		
Administration		←————→																	
Meal									↑			↑		↑↑↑					
Height, weight	○																		
Blood pressure, pulse rate, temp		○			○	○			○	○	○	○		○	○		○	○	
12-lead ECG		○							○		○		○			○	○	○	
Monitor ECG		←————→																	
Subjective symptom		←————→																	
Medical examination		○		○	○	○			○	○		○			○		○	○	
Laboratory tests		○															○	○	
Plasma histamine concn. ^{c)}		○				○						○			○		○		
Audiometry ^{c)}	○																	○	
Plasma drug concn.		○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
Urinary drug concn.		○	←							↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	

^{a)} 1 week after dosing, ^{b)} 2 weeks after dosing, ^{c)} Only for 50 mg dose group

Fig. 2. Schedule of single administration study (12.5, 25 and 50 mg dose group).

よび4日の投与前, 第9日(最終投与開始後47時間)に実施した。体重は第1~9日の朝食前に測定した。

5) 事後検査

単回投与試験では投与後1週に, 反復投与試験では最終投与後1週に事後検査を実施した(Figs. 1~3)。臨床検査項目は, アルブミン/クレアチニン比を除き, 入院期間中と同一とした(Table 3)。

5. 薬物動態検討のための採血および採尿

未変化体, ラットおよびイヌで認められた2種の活

性代謝物M1(カテコール体), M2(メトキシ体)の血漿中濃度, 尿中排泄率および未変化体の血漿中蛋白結合率を検討するため, Figs. 1~3に示す試験スケジュールにしたがって採血および採尿を行った。

1) 採血

単回投与試験では, 投与前, 投与開始後0.5, 1, 2, 2.25, 2.5, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 36および48時間(2.5および5mg投与では投与開始後24時間まで)に採血を行った。反復投与試験では, 第1, 4, 7日の

	Day 1												Day 2												Day 3												Day 4											
	time after start of administration (h)												time after start of administration (h)												time after start of administration (h)												time after start of administration (h)											
	-1	0	0.5	1	1.25	1.5	2	4	6	8	10	12	-1	0	0.5	1	4	10	12	-1	0	0.5	1	4	9	10	12	-1	0	0.5	1	1.25	1.5	2	4	6	8	10	12									
Hospitalization	○																																															
Administration	←→												←→												←→												←→											
Meal	↑												↑												↑												↑											
Height, weight	○ ^{c)}												○ ^{c)}												○ ^{c)}												○ ^{c)}											
Blood pressure, pulse rate, temp	○												○												○												○											
12-lead ECG	○												○												○												○											
Monitor ECG	←→												←→												←→												←→											
Subjective symptom	←																																															
Medical examination	○												○												○												○											
Laboratory tests	○												○												○												○											
Plasma histamine concn.	○												○												○												○											
Audiometry	○												○												○												○											
Visual acuity test	○												○												○												○											
Plasma drug concn.	○												○												○												○											
Urinary drug concn.	○												○												○												○											
Administration	←→												←→												←→												←→											
Meal	↑												↑												↑												↑											
Height, weight	○ ^{c)}												○ ^{c)}												○ ^{c)}												○ ^{c)}											
Blood pressure, pulse rate, temp	○												○												○												○											
12-lead ECG	○												○												○												○											
Subjective symptom	←																																															
Medical examination	○												○												○												○											
Laboratory tests	○												○												○												○											
Plasma histamine concn.	○												○												○												○											
Audiometry	○												○												○												○											
Visual acuity test	○												○												○												○											
Plasma drug concn.	○												○												○												○											
Plasma protein binding	○												○												○												○											
Urinary drug concn.	○												○												○												○											

a) 1 week after dosing, b) 2 weeks after dosing, c) Weight only

Fig. 3. Schedule of repeated administration study.

Table 3. Parameters of laboratory tests

Hematology	WBC, WBC differential, RBC, hemoglobin, hematocrit, MCV, MCH, MCHC, platelet count, reticulocyte count
Blood chemistry	Glucose, total cholesterol, HDL-cholesterol, triglyceride, total protein, albumin, A/G, urea nitrogen, uric acid, creatinine, total bilirubin, direct bilirubin, AST, ALT, γ -GTP, LDH, ALP, LAP, CK, amylase, ChE, Ca, P, Na, K, Cl, CRP, haptoglobin
Urinalysis	Specific gravity, albumin/creatinine ratio*, pH, glucose, protein, occult blood, urobilinogen, sediment

*Not measured in follow-up

投与前, 投与開始後 0.5, 1, 1.25, 1.5, 2, 4, 6, 8, 12 時間, 第 2, 3, 5, 6 日の投与前, 投与開始後 1 時間, 第 8 日の最終投与開始後 24, 36 時間, 第 9 日の最終投与開始後 48 時間に採血を行った。各時点で, 血液 5 mL をヘパリンナトリウム添加の採血管に採取し, 4°C, 3,000 rpm で 10 分間遠心した。遠心分離により得られた血漿 1.5 mL に, 血漿中代謝物の分解を避けるため, 蒸留水で 3 倍希釈したリン酸溶液 15 μ L を添加し, 血漿中薬物濃度測定時まで -80°C 以下で凍結保存した。

また, 反復投与試験の第 7 日投与開始後 1 時間には, 未変化体の血漿中蛋白結合率の測定のため, 血液 10 mL を採取し, 4°C, 3,000 rpm で 10 分間遠心した。遠心分離により得られた血漿 3 mL には, リン酸溶液を添加せず, 測定時まで冷蔵保存した。

2) 採尿

単回投与試験では, 投与前 (スポット尿), 投与開始後 0~4, 4~8, 8~12, 12~24, 24~36 および 36~48 時間 (2.5 および 5 mg 投与では投与開始後 24 時間まで) の尿を採取した。反復投与試験では, 第 1 日の投与前 (スポット尿), 投与開始後 0~12 および 12~24 時間, 第 2~6 日の投与開始後 0~12 および 12~24 時間, 第 7~9 日の最終投与開始後 0~12, 12~24, 24~36 および 36~48 時間の尿を採取した。採尿容器への本薬の吸着を避けるため, 5% Tween 20 溶液 50 mL をあらかじめ容器に添加した。尿量を測定した後, 10 mL を濃度測定時まで -80°C 以下で凍結保存した。

5. 定量法

未変化体, M1 および M2 の血漿および尿中濃度の測定は, 蛍光検出器を用いた HPLC 法により行った。本法による血漿中薬物濃度の定量限界は血漿 50 μ L を用いて 0.050 μ g/mL, 尿中薬物濃度のそれは 5% Tween 20 溶液添加後の尿 100 μ L を用いて 0.025 μ g/mL であった。

未変化体の血漿中蛋白結合率の測定 (*in vivo* 法) は, セントリフリー (MPS-3, アミコン社製) を用いた限外濾過法にて行った。すなわち, 限外濾過で得られた血漿および濾液中の薬物濃度を蛍光検出器を用いた HPLC 法により測定し, 血漿中濃度 (総濃度) と濾液中濃度 (非結合体濃度) から非結合型分率を算出することにより, 血漿中蛋白結合率を求めた。なお, 血漿中濃

度が低く濾液中濃度が定量限界以下になることが予想されたため, 血漿試料に 10 μ g/mL 濃度相当の MCFG を添加した後の蛋白結合率を測定した。また, 同時に, *in vitro* での血漿中蛋白結合率を求めるため, プラセボ群から採取したブランク血漿に MCFG を 10 μ g/mL の濃度になるように添加した試料についても蛋白結合率を測定した。

6. 薬物動態解析

1) 薬物動態パラメータの算出

薬物動態パラメータは WinNonlin (Scientific Consulting Inc.) を用いて, モデルによらない方法で算出した。すなわち, MCFG 投与後の最高血漿中濃度 (C_{max}) および C_{max} 到達時間 (T_{max}) は測定値から直接求めた。消失速度定数 (β) は, 単回投与および反復投与第 7 日のそれぞれ投与後 8 時間以降の血漿中濃度を対数変換し, 線形最小二乗法により求めた。消失相の半減期 ($t_{1/2}$) は $\ln 2/\beta$ で算出した。反復投与第 1, 4 および 7 日の消失相を比較するため, それぞれの投与後 8 時間から 24 時間までの血漿中濃度から見かけの消失速度定数 (β_{app}), 半減期 ($t_{1/2app}$) を算出した。血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) については, 単回投与では, 投与後無限大時間までの AUC ($AUC_{0-\infty}$) を $AUC_{0-t} + C_t/\beta$ で算出した。ここで AUC_{0-t} は最終測定時 (t) までの AUC であり, 台形公式で算出した。また, C_t として線形最小二乗法で求めた最終測定時点の濃度の推定値を用いた。反復投与では, 第 1, 4 および 7 日の AUC_{0-24} を台形公式で算出するとともに, 第 1 日については, $AUC_{0-\infty}$ を $AUC_{0-24} + C_t/\beta_{app}$ で算出した。全身クリアランス (CL_L) は, 単回投与では MCFG の投与量を $AUC_{0-\infty}$ で除して求め, 反復投与では第 7 日の AUC_{0-24} で除して求めた。さらに, 体重で除した CL_L も算出した。単回投与における定常状態の分布容積 (V_{dss}) はモーメント法⁴⁾を用いて, 投与量/ $AUC_{0-\infty}$ \times 平均滞留時間 (MRT) から算出した。尿中排泄率は尿中排泄量を投与量で除して算出した。

2) モデルへのあてはめ

未変化体のモデルへのあてはめは WinNonlin を用いて行った。モデルとしては以下に示す 0 次のインプットを有する線形な 2-コンパートメントモデルを用い, 重みは $1/y^2$ とした。

投与中:

$$C_p = A(\exp(-at) - 1) + B(\exp(-\beta t) - 1)$$

投与終了後:

$$C_p = A(\exp(-at) - \exp(-a(t-T))) + B(\exp(-\beta t) - \exp(-\beta(t-T)))$$

ここで、

C_p = 血漿中濃度

t = 時間

T = 注入時間

$$A = D(K_{21} - a) / (T Vc(a - \beta)a)$$

$$B = -D(K_{21} - \beta) / (T Vc(a - \beta)\beta)$$

$$a\beta = K_{21}K_{el}$$

$$a + \beta = K_{12} + K_{21} + K_{el}$$

D = 投与量

Vc = セントラルコンパートメントの分布容積

a , β , K_{12} , K_{21} , K_{el} = 速度定数

とした。

薬物動態パラメータとしては、モデルへのあてはめで直接得られる Vc , K_{12} , K_{21} および K_{el} 以外に A , B , a , β , Vd_{ss} , $t_{1/2}$, C_{max} および $AUC_{0-\infty}$ についても算出した。

代謝物 M1 のモデルへのあてはめも同様に行った。モデルとしては 1 次の生成速度定数 (K_f) と消失速度定数 (K_{el}) を有する以下の 1-コンパートメントモデルを用いた。

$$C_p = C(\exp(-K_{el}t) - \exp(-K_f t))$$

ここで、 C は係数である。また、得られたパラメータを用い $t_{1/2}$, $AUC_{0-\infty}$, 定常状態における平均血漿中濃度 (C_{ss}) および蓄積係数 (R) を算出した。なお、 C_{ss} および R は以下の式で算出した。

$$C_{ss} = AUC_{0-\infty} / 24$$

$$R = 1 / (1 - \exp(-24 K_{el}))$$

7. 統計解析

単回投与時の薬物動態パラメータの各投与量における差を評価するため、 β , $t_{1/2}$, Vd_{ss} , CL_t および投与量で除して正規化した C_{max} および $AUC_{0-\infty}$ について、5~50 mg の範囲で一元配置分散分析および Tukey の多重比較を行った。 C_{max} および $AUC_{0-\infty}$ については投与量に対する直線回帰分析も行った。また、反復投与時の薬物動態パラメータ値の経時的な差の検定については、二元配置分散分析および Tukey の多重比較を行った。これらの検定は SAS (SAS Institute Inc.) を用いて行い、両側 5% を有意水準とした。

II. 試験成績

1. 安全性

1) 単回投与試験

すべての臨床検査の結果を Table 4 に、また、随伴症状を Table 5 に示した。

単回投与試験の 12.5 mg 投与の 1 名に、投与後 13 日に耳鳴およびそれに伴う聴力の低下が発現した。通院治

療を受け、聴力は投与後 30 日に回復し、耳鳴は投与後 75 日に消失した。当該事象は、単回投与で、投与後 13 日に発現していることから、本薬との因果関係はたぶんなしと判断した。

25 mg 投与の 1 名に、投与開始後 6 時間より自覚症状のない軽度の発赤が両上腕~手首、胸部~下腹部、背面肩胛骨~腰部、両下肢大腿部に発現した。当該被験者において、追加検査として、総 IgE, サルを用いた PCA 反応による抗体検査、抗 MCFG 抗体価、リンパ球幼若化反応、血漿中ヒスタミン濃度、*in vitro* での末梢血好塩基球からのヒスタミン遊離作用について検討したが、異常所見は認められなかった (Table 6)。また、*in vitro* でのヒト末梢血好塩基球からのヒスタミン遊離作用、ラット皮膚肥満細胞の脱顆粒についても検討したが、本薬と発赤との関連を示唆する成績は得られなかった (Table 7)。これらの検討結果より、本薬との因果関係はたぶんなしと判断した。

その他に、自覚症状、臨床検査値などにおいて、本薬投与に起因すると考えられる異常所見は認められなかった。

2) 反復投与試験

すべての臨床検査の結果を Table 8 に、また、随伴症状を Table 9 に示した。

反復投与試験では、BUN の軽度上昇が、本薬投与の 2 名で第 7 および 9 日に認められた (Table 10)。同様にプラセボ投与でも 2 名で第 9 日に認められ、BUN の上昇または上昇傾向はプラセボ群も含めた全被験者 9 名中 8 名にみられた (Fig. 4)。一般に、BUN の上昇は腎機能低下に起因することが多いが、血清クレアチニンに変動は認められなかった。また、腎機能低下に連動して上昇することが知られている血清 β_2 -マイクログロブリンおよび α_1 -マイクログロブリンを追加測定したが、異常は認められなかった (Table 10)。これらのことから、この変動は腎外性の要因による可能性が高いと考えられた。腎外性要因について考えた場合、体液量の減少は尿量の推移から否定的であり、その他、脱水、消化管出血などについても、その発現を示唆する所見および臨床検査値異常は認められなかった。したがって、明確な原因は不明であるが、食事の影響あるいは臨床試験参加による環境変化が原因で生じた可能性が高いと考えた。

単回投与試験で発赤が発現したことから、反復投与試験では血漿中ヒスタミン濃度の検査を実施したところ、本薬投与の 3 名 (No.1, 2 および 5) で一過性の軽度上昇が認められた。第 4 日投与終了時に上昇が認められた 2 名については、第 1 および 7 日の投与終了時には上昇は認められず、皮膚などにおける臨床症状もまったく認められなかった。第 9 日 (最終投与開始後 47 時間) に上昇が認められた 1 名についても、投与期間中には上昇は認められず、臨床症状も認められなかった。これ

Table 4-1. Clinical laboratory findings in single administration study

Parameter	Normal range	Subject no. 1			Subject no. 2				
		H 0	H 24	follow-up	H 0	H 24	follow-up		
Hematology	WBC	31-94 (10 ³ /μL)	49	55	54	64	55	64	
	Differential WBC	Neutrophils	42-74 (%)	56	62	59	64	70	72
		Eosinophils	1-8 (%)	2	2	4	1	1	1
		Basophils	0-1 (%)	0	0	0	0	0	0
		Lymphocytes	19-48 (%)	38	32	33	30	25	22
		Monocytes	2-7 (%)	4	4	4	5	4	5
	RBC	410-573 (10 ⁶ /μL)	480	476	487	462	434	448	
	Hb	12.9-17.6 (g/dL)	15.3	15.1	15.5	13.6	12.9	13.2	
	Ht	38.1-49.7 (%)	43.6	43.0	43.8	41.3	38.8	39.8	
	MCV	82.7-95.1 (fL)	90.8	90.3	89.9	89.4	89.4	88.8	
	MCH	28.0-33.4 (pg)	31.9	31.7	31.8	29.4	29.7	29.5	
	MCHC	32.5-36.5 (g/dL)	35.1	35.1	35.4	32.9	33.2	33.2	
	Platelet	12.4-32.7 (10 ⁴ /μL)	19.4	19.6	20.6	25.7	24.2	23.4	
Reticulocyte	4-19 (%)	9	8	14	6	7	6		
Blood chemistry	Glucose	79-108 (mg/dL)	90	95	93	107	105	96	
	Total cholesterol	109-239 (mg/dL)	181	188	178	193	184	193	
	HDL-cholesterol	37-71 (mg/dL)	52	50	45	56	53	57	
	Triglyceride	35-183 (mg/dL)	56	68	70	72	79	39	
	Total protein	6.1-8.1 (g/dL)	7.1	7.0	7.2	7.0	6.9	7.3	
	Albumin	3.9-5.2 (g/dL)	4.2	4.2	4.7	4.4	4.1	4.5	
	A/G	1.42-2.36	1.45	1.50	1.88	1.69	1.46	1.61	
	BUN	8.6-20.6 (mg/dL)	19.1	17.6	14.6	17.0	18.9	20.2	
	Uric acid	3.7-7.9 (mg/dL)	6.6	6.0	5.9	6.2	5.6	6.5	
	Creatinine	0.8-1.2 (mg/dL)	0.9	0.8	0.9	1.2	1.0	1.1	
	Total bilirubin	≤1.4 (mg/dL)	0.7	0.7	0.7	0.3	0.3	0.4	
	Direct bilirubin	≤0.9 (mg/dL)	0.5	0.5	0.5	0.2	0.2	0.3	
	AST	≤56 (IU/L)	18	14	16	16	13	18	
	ALT	≤61 (IU/L)	22	19	18	12	13	15	
	γ-GTP	≤32 (IU/L)	13	13	14	20	19	19	
	LDH	160-366 (IU/L)	270	247	274	300	273	315	
	ALP	80-233 (IU/L)	86	84	87	90	88	98	
	LAP	34-68 (IU/L)	38	38	39	41	37	39	
	CPK	37-259 (IU/L)	141	163	98	91	78	102	
	Amylase	55-214 (somogyiU)	100	112	107	116	117	99	
	ChE	0.68-1.55 (ΔpH)	1.38	1.34	1.40	1.12	1.02	1.05	
	Electrolyte	Ca	4.1-5.4 (mEq/L)	4.4	4.4	4.6	4.6	4.2	4.8
		P	2.5-5.5 (mg/dL)	3.9	3.1	3.7	3.3	3.0	3.1
Na		135-147 (mEq/L)	144	144	142	141	141	142	
K		3.3-5.0 (mEq/L)	3.9	3.9	4.0	4.0	4.0	4.1	
Cl		96-110 (mEq/L)	108	108	103	105	106	103	
CRP	≤0.5 (mg/dL)	0.1	0.2	0.1	0.1	0.2	0.1		
Haptoglobin	1-1	150-325 (mg/dL)	219	211	206				
	2-1	96-350 (mg/dL)				236	210	240	
	2-2	30-252 (mg/dL)							
Urinanalysis	Specific gravity	1.001-1.040	1.035	1.033	1.024	1.025	1.028	1.018	
	pH	4.5-8.0	5.5	6.0	6.5	5.5	6.5	7.0	
	Glucose	(-)	-	-	-	-	-	-	
	Protein	(-) ~ (±)	±	-	±	-	-	±	
	Occult blood	(-)	-	-	-	-	-	-	
	Urobilinogen	(±)	±	±	±	±	±	±	
	Sediment	RBC	(-): 0~1/f	-	-	-	-	-	-
		WBC	(-): 0~2/f	-	-	-	-	-	-
Albumin/creatinine	3.5-14.0	4.4	6.5		4.2	4.0			

Table 4-2. Clinical laboratory findings in single administration study

Parameter	Normal range	Subject no. 3				Subject no. 4			
		H 0	H 24	follow-up	day 19	H 0	H 24	follow-up	
Hematology	WBC	31-94 (10 ³ /μL)	63	66	51	74	62	88	
	Differential WBC	Neutrophils	42-74 (%)	69	71	64	58	49	59
		Eosinophils	1-8 (%)	2	2	2	2	3	2
		Basophils	0-1 (%)	0	0	0	0	0	0
		Lymphocytes	19-48 (%)	24	24	29	38	45	34
		Monocytes	2-7 (%)	5	3	5	2	3	5
	RBC	410-573 (10 ⁶ /μL)	464	469	457	412	411	407 L	
	Hb	12.9-17.6 (g/dL)	14.5	14.8	14.4	14.5	14.5	14.3	
	Ht	38.1-49.7 (%)	42.4	42.7	41.6	40.6	40.5	40.4	
	MCV	82.7-95.1 (fL)	91.4	91.0	91.0	98.5 H	98.5 H	99.3 H	
	MCH	28.0-33.4 (pg)	31.3	31.6	31.5	35.2 H	35.3 H	35.1 H	
	MCHC	32.5-36.5 (g/dL)	34.2	34.7	34.6	35.7	35.8	35.4	
	Platelet	12.4-32.7 (10 ³ /μL)	18.1	18.4	17.0	17.8	18.4	17.1	
Reticulocyte	4-19 (%)	13	14	14	7	6	8		
Blood chemistry	Glucose	79-108 (mg/dL)	101	97	88	97	95	93	
	Total cholesterol	109-239 (mg/dL)	190	194	211	221	226	226	
	HDL-cholesterol	37-71 (mg/dL)	54	51	52	31 L	27 L	33 L	
	Triglyceride	35-183 (mg/dL)	101	151	103	174	207 H	137	
	Total protein	6.1-8.1 (g/dL)	7.1	7.1	7.0	6.3	6.3	6.7	
	Albumin	3.9-5.2 (g/dL)	4.3	4.2	4.5	4.0	3.8 L	4.1	
	A/G	1.42-2.36	1.54	1.45	1.80	1.74	1.52	1.58	
	BUN	8.6-20.6 (mg/dL)	17.8	18.3	↑ 21.6 H	15.2	12.9	14.2	13.6
	Uric acid	3.7-7.9 (mg/dL)	5.5	5.3	4.5	6.5	6.6	6.2	
	Creatinine	0.8-1.2 (mg/dL)	1.0	1.0	1.0	1.2	1.1	1.1	
	Total bilirubin	≤1.4 (mg/dL)	0.6	0.6	0.6	0.3	0.4	0.4	
	Direct bilirubin	≤0.9 (mg/dL)	0.4	0.4	0.4	0.2	0.3	0.2	
	AST	≤56 (IU/L)	13	14	15	13	13	15	
	ALT	≤61 (IU/L)	19	20	16	8	8	10	
	γ-GTP	≤32 (IU/L)	15	16	14	16	16	17	
	LDH	160-366 (IU/L)	261	256	268	226	218	270	
	ALP	80-233 (IU/L)	110	115	112	145	142	138	
	LAP	34-68 (IU/L)	34	32 L	34	38	39	40	
	CPK	37-259 (IU/L)	89	77	99	87	78	128	
	Amylase	55-214 (somogyiU)	101	111	100	69	68	68	
	ChE	0.68-1.55 (ΔpH)	1.23	1.26	1.28	1.07	1.09	1.13	
	Electrolyte	Ca	4.1-5.4 (mEq/L)	4.7	4.5	4.8	4.2	4.2	4.3
		P	2.5-5.5 (mg/dL)	3.0	2.9	2.8	3.3	3.2	3.4
		Na	135-147 (mEq/L)	141	141	141	143	141	144
		K	3.3-5.0 (mEq/L)	4.1	4.0	4.2	3.9	3.6	3.8
		Cl	96-110 (mEq/L)	106	106	105	107	106	105
CRP	≤0.5 (mg/dL)	0.1	0.3	0.1	0.1	0.1	0.1		
Haptoglobin	1-1	150-325 (mg/dL)				221	240	229	
	2-1	96-350 (mg/dL)							
	2-2	30-252 (mg/dL)	83	88	60				
Urinalysis	Specific gravity	1.001-1.040	1.022	1.024	1.021	1.011	1.013	1.026	
	pH	4.5-8.0	6.5	6.0	7.0	6.5	6.0	6.0	
	Glucose	(-)	-	-	-	-	-	-	
	Protein	(-) ~ (±)	-	-	-	-	-	-	
	Occult blood	(-)	-	-	-	-	-	-	
	Urobilinogen	(±)	±	±	±	±	±	±	
	Sediment	RBC	(-): 0~1/f	-	-	-	-	-	-
		WBC	(-): 0~2/f	-	-	-	-	-	-
Albumin/creatinine	3.5-14.0	2.9 L	3.1 L		4.2	3.4 L			

H/L: above/below normal range

↑/↓: Abnormal value

Table 4-3. Clinical laboratory findings in single administration study

Parameter	Normal range	Subject no. 5			Subject no. 6				
		H 0	H 24	follow-up	H 0	H 24	follow-up		
Hematology	WBC	31-94 (10 ³ /μL)	89	77	85	54	55	56	
	Differential WBC	Neutrophils	42-74 (%)	70	66	70	47	50	61
		Eosinophils	1-8 (%)	5	6	4	4	4	3
		Basophils	0-1 (%)	0	0	0	0	0	1
		Lymphocytes	19-48 (%)	21	25	24	45	42	30
		Monocytes	2-7 (%)	4	3	2	4	4	5
	RBC	410-573 (10 ⁴ /μL)	485	492	493	494	487	498	
	Hb	12.9-17.6 (g/dL)	16.5	16.8	17.0	15.3	15.1	15.6	
	Ht	38.1-49.7 (%)	46.5	47.3	47.3	44.5	43.9	44.6	
	MCV	82.7-95.1 (fL)	95.9 H	96.1 H	95.9 H	90.1	90.1	89.6	
	MCH	28.0-33.4 (pg)	34.0 H	34.1 H	34.5 H	31.0	31.0	31.3	
	MCHC	32.5-36.5 (g/dL)	35.5	35.5	35.9	34.4	34.4	35.0	
	Platelet	12.4-32.7 (10 ⁴ /μL)	16.1	16.8	18.7	17.5	17.3	16.6	
Reticulocyte	4-19 (%)	12	12	11	10	9	15		
Blood chemistry	Glucose	79-108 (mg/dL)	100	98	96	95	100	94	
	Total cholesterol	109-239 (mg/dL)	200	208	225	190	181	180	
	HDL-cholesterol	37-71 (mg/dL)	38	37	39	45	42	45	
	Triglyceride	35-183 (mg/dL)	167	174	191 H	83	108	88	
	Total protein	6.1-8.1 (g/dL)	6.5	6.6	7.1	7.0	6.9	7.3	
	Albumin	3.9-5.2 (g/dL)	4.2	4.0	4.6	4.6	4.6	4.7	
	A/G	1.42-2.36	1.83	1.54	1.84	1.92	2.00	1.81	
	BUN	8.6-20.6 (mg/dL)	11.2	12.0	11.1	19.2	21.0 H	18.4	
	Uric acid	3.7-7.9 (mg/dL)	4.9	4.6	5.3	5.1	5.0	5.6	
	Creatinine	0.8-1.2 (mg/dL)	0.9	0.9	1.0	1.1	1.1	1.2	
	Total bilirubin	≤1.4 (mg/dL)	0.4	0.6	0.7	0.5	0.7	0.5	
	Direct bilirubin	≤0.9 (mg/dL)	0.3	0.4	0.4	0.3	0.5	0.3	
	AST	≤56 (IU/L)	17	19	19	18	19	17	
	ALT	≤61 (IU/L)	21	25	28	14	14	11	
	γ-GTP	≤32 (IU/L)	24	27	27	9	11	10	
	LDH	160-366 (IU/L)	241	227	267	245	247	281	
	ALP	80-233 (IU/L)	108	106	105	97	93	99	
	LAP	34-68 (IU/L)	52	56	58	39	40	41	
	CPK	37-259 (IU/L)	86	73	98	123	105	128	
	Amylase	55-214 (somogyiU)	139	138	137	118	114	130	
	ChE	0.68-1.55 (ΔpH)	1.06	1.10	1.19	1.15	1.18	1.23	
	Electrolyte	Ca	4.1-5.4 (mEq/L)	4.5	4.5	4.8	4.3	4.4	4.8
		P	2.5-5.5 (mg/dL)	3.7	3.5	3.8	4.6	3.7	4.4
Na		135-147 (mEq/L)	140	139	141	141	141	143	
K		3.3-5.0 (mEq/L)	3.9	4.1	4.1	3.7	3.8	3.9	
Cl		96-110 (mEq/L)	107	105	104	104	104	101	
CRP	≤0.5 (mg/dL)	0.1	0.2	0.1	0.1	0.1	0.3		
Haptoglobin	1-1	150-325 (mg/dL)							
	2-1	96-350 (mg/dL)	203	230	209				
	2-2	30-252 (mg/dL)				73	70	109	
Urinalysis	Specific gravity	1.001-1.040	1.009	1.013	1.022	1.029	1.035	1.034	
	pH	4.5-8.0	7.0	7.0	6.0	6.5	6.0	5.5	
	Glucose	(-)	-	-	-	-	-	-	
	Protein	(-) ~ (±)	-	-	-	±	±	±	
	Occult blood	(-)	-	-	-	-	-	-	
	Urobilinogen	(±)	±	±	±	±	±	±	
	Sediment	RBC	(-): 0~1/f	-	-	-	-	-	-
		WBC	(-): 0~2/f	-	-	-	-	-	-
Albumin/creatinine	3.5-14.0	3.7	4.2		2.9 L	2.7 L			

H/L: above/below normal range

Table 4-4. Clinical laboratory findings in single administration study

Parameter	Normal range	Subject no. 7				Subject no. 8				
		H 0	H 24	follow-up	day 15	H 0	H 24	follow-up		
Hematology	WBC	31-94 (10 ³ /μL)	66	62	64	66	38	43	44	
	Differential WBC	Neutrophils	42-74 (%)	62	56	52	56	59	56	63
		Eosinophils	1-8 (%)	3	3	↑ 9 H	3	3	4	2
		Basophils	0-1 (%)	0	0	0	0	0	0	0
		Lymphocytes	19-48 (%)	29	37	35	36	35	37	30
		Monocytes	2-7 (%)	6	4	4	5	3	3	5
	RBC	410-573 (10 ⁴ /μL)	435	437	424	435	451	456	459	
	Hb	12.9-17.6 (g/dL)	14.2	14.1	13.9	14.3	14.4	14.5	14.9	
	Ht	38.1-49.7 (%)	40.9	41.4	40.1	40.9	40.1	40.8	40.8	
	MCV	82.7-95.1 (fL)	94.0	94.7	94.6	94.0	88.9	89.5	88.9	
MCH	28.0-33.4 (pg)	32.6	32.3	32.8	32.9	31.9	31.8	32.5		
MCHC	32.5-36.5 (g/dL)	34.7	34.1	34.7	35.0	35.9	35.5	36.5		
Platelet	12.4-32.7 (10 ⁴ /μL)	22.7	20.8	19.4	22.0	20.7	20.1	22.3		
Reticulocyte	4-19 (%)	11	11	13		8	9	13		
Blood chemistry	Glucose	79-108 (mg/dL)	105	103	100		104	101	100	
	Total cholesterol	109-239 (mg/dL)	167	156	171		151	156	166	
	HDL-cholesterol	37-71 (mg/dL)	70	62	76 H		43	41	43	
	Triglyceride	35-183 (mg/dL)	51	86	36		74	120	87	
	Total protein	6.1-8.1 (g/dL)	6.9	6.6	7.0		6.7	6.8	6.9	
	Albumin	3.9-5.2 (g/dL)	4.5	4.4	4.8		3.9	3.9	4.2	
	A/G	1.42-2.36	1.87	2.00	2.18		1.39 L	1.34 L	1.56	
	BUN	8.6-20.6 (mg/dL)	17.3	17.4	15.8		16.1	15.6	19.0	
	Uric acid	3.7-7.9 (mg/dL)	5.1	4.9	4.8		5.2	4.7	4.9	
	Creatinine	0.8-1.2 (mg/dL)	0.9	0.9	0.9		0.9	0.9	0.9	
	Total bilirubin	≤ 1.4 (mg/dL)	0.6	0.7	0.6		0.6	0.8	0.3	
	Direct bilirubin	≤ 0.9 (mg/dL)	0.5	0.5	0.5		0.4	0.6	0.3	
	AST	≤ 56 (IU/L)	19	18	27		23	21	23	
	ALT	≤ 61 (IU/L)	12	10	13		38	30	34	
	γ-GTP	≤ 32 (IU/L)	12	13	11		21	22	24	
	LDH	160-366 (IU/L)	252	233	290		214	205	223	
	ALP	80-233 (IU/L)	131	128	129		149	149	156	
	LAP	34-68 (IU/L)	43	44	43		52	55	57	
	CPK	37-259 (IU/L)	125	93	↑ 370 H	113	202	136	76	
	Amylase	55-214 (somogyiU)	144	140	151		124	128	127	
	ChE	0.68-1.55 (ΔpH)	1.01	1.00	1.01		1.06	1.10	1.17	
	Electrolyte	Ca	4.1-5.4 (mEq/L)	4.5	4.5	4.6		4.3	4.4	4.6
		P	2.5-5.5 (mg/dL)	3.6	3.2	3.6		3.0	3.0	3.5
Na		135-147 (mEq/L)	141	141	141		140	140	141	
K		3.3-5.0 (mEq/L)	4.5	4.1	4.3		4.0	4.2	4.0	
Cl		96-110 (mEq/L)	103	104	100		105	104	104	
CRP	≤ 0.5 (mg/dL)	0.1	0.1	0.1		0.1	0.1	0.1		
Haptoglobin	1-1	150-325 (mg/dL)								
	2-1	96-350 (mg/dL)				113	115	115		
	2-2	30-252 (mg/dL)	66	58	63					
Urinalysis	Specific gravity	1.001-1.040	1.019	1.028	1.022		1.028	1.023	1.025	
	pH	4.5-8.0	6.5	6.5	6.5		6.5	6.0	6.0	
	Glucose	(-)	-	-	-		-	-	-	
	Protein	(-) ~ (±)	±	-	-		-	-	-	
	Occult blood	(-)	-	-	-		-	-	-	
	Urobilinogen	(±)	±	±	±		±	±	±	
	Sediment	RBC	(-): 0~1/f	-	-	-		-	-	-
		WBC	(-): 0~2/f	-	-	-		-	-	-
Albumin/creatinine	3.5-14.0	4.5	2.9 L			3.6	4.4			

H/L: above/below normal range

↑ / ↓ : Abnormal value

Table 4-5. Clinical laboratory findings in single administration study

Parameter	Normal range	Subject no. 9			Subject no. 10				
		H 0	H 24	follow-up	H 0	H 48	follow-up		
Hematology	WBC	31-94 ($10^3/\mu\text{L}$)	36	37	37	41	52	43	
	Differential WBC	Neutrophils	42-74 (%)	56	58	57	59	61	49
		Eosinophils	1-8 (%)	3	3	3	1	1	1
		Basophils	0-1 (%)	0	0	0	0	0	0
		Lymphocytes	19-48 (%)	37	34	33	36	35	46
		Monocytes	2-7 (%)	4	5	7	4	3	4
RBC	410-573 ($10^4/\mu\text{L}$)	466	475	461	508	550	499		
Hb	12.9-17.6 (g/dL)	14.7	14.8	14.6	14.8	15.6	14.2		
Ht	38.1-49.7 (%)	41.1	41.9	40.7	42.6	45.9	42.3		
MCV	82.7-95.1 (fL)	88.2	88.2	88.3	83.9	83.5	84.8		
MCH	28.0-33.4 (pg)	31.5	31.2	31.7	29.1	28.4	28.5		
MCHC	32.5-36.5 (g/dL)	35.8	35.3	35.9	34.7	34.0	33.6		
Platelet	12.4-32.7 ($10^4/\mu\text{L}$)	19.9	21.0	23.2	16.2	16.7	17.2		
Reticulocyte	4-19 (%)	8	8	12	7	7	5		
Blood chemistry	Glucose	79-108 (mg/dL)	95	98	85	112 H	113 H	107	
	Total cholesterol	109-239 (mg/dL)	173	165	181	191	199	171	
	HDL-cholesterol	37-71 (mg/dL)	49	40	49	47	42	40	
	Triglyceride	35-183 (mg/dL)	98	140	80	119	148	100	
	Total protein	6.1-8.1 (g/dL)	6.9	6.9	7.2	7.1	7.5	6.9	
	Albumin	3.9-5.2 (g/dL)	4.1	4.2	4.7	4.4	4.7	4.5	
	A/G	1.42-2.36	1.46	1.56	1.88	1.63	1.68	1.87	
	BUN	8.6-20.6 (mg/dL)	18.1	17.6	17.0	18.4	17.2	19.6	
	Uric acid	3.7-7.9 (mg/dL)	6.0	6.0	5.6	5.3	5.1	5.1	
	Creatinine	0.8-1.2 (mg/dL)	1.0	1.1	1.0	1.0	1.0	1.0	
	Total bilirubin	≤ 1.4 (mg/dL)	0.6	0.7	0.5	0.5	0.8	0.7	
	Direct bilirubin	≤ 0.9 (mg/dL)	0.4	0.5	0.4	0.3	0.5	0.4	
	AST	≤ 56 (IU/L)	17	16	17	21	15	15	
	ALT	≤ 61 (IU/L)	12	11	12	19	16	15	
	γ -GTP	≤ 32 (IU/L)	11	13	13	16	17	15	
	LDH	160-366 (IU/L)	246	240	283	274	252	250	
	ALP	80-233 (IU/L)	135	127	155	101	99	94	
	LAP	34-68 (IU/L)	46	49	48	44	47	41	
	CPK	37-259 (IU/L)	111	89	96	258	93	98	
	Amylase	55-214 (somogyiU)	117	124	122	98	116	88	
	ChE	0.68-1.55 (ΔpH)	1.02	1.07	1.10	1.03	1.13	0.98	
	Electrolyte	Ca	4.1-5.4 (mEq/L)	4.3	4.5	4.8	4.7	4.8	4.6
		P	2.5-5.5 (mg/dL)	3.2	2.7	3.4	3.3	3.1	3.4
		Na	135-147 (mEq/L)	139	140	141	140	142	140
		K	3.3-5.0 (mEq/L)	3.9	4.0	4.0	4.2	4.5	4.2
		Cl	96-110 (mEq/L)	103	103	101	102	102	101
	CRP	≤ 0.5 (mg/dL)	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2	
Haptoglobin	1-1	150-325 (mg/dL)	209	209	156				
	2-1	96-350 (mg/dL)							
	2-2	30-252 (mg/dL)				76	78	79	
Urinalysis	Specific gravity	1.001-1.040	1.015	1.016	1.015	1.018	1.015	1.025	
	pH	4.5-8.0	6.0	6.0	7.0	6.5	6.0	6.0	
	Glucose	(-)	-	-	-	-	-	-	
	Protein	(-) ~ (\pm)	-	-	-	-	-	-	
	Occult blood	(-)	-	-	-	-	-	-	
	Urobilinogen	(\pm)	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	
	Sediment	RBC	(-): 0~1/f	-	-	-	-	-	-
		WBC	(-): 0~2/f	-	-	-	-	-	-
Albumin/creatinine	3.5-14.0	5.9	4.1		5.9	3.8			

H/L: above/below normal range

Table 4-6. Clinical laboratory findings in single administration study

Parameter	Normal range	Subject no. 11			Subject no. 12				
		H 0	H 48	follow-up	H 0	H 48	follow-up		
Hematology	WBC	31-94 (10 ³ /μL)	46	55	51	47	49	51	
	Differential WBC	Neutrophils	42-74 (%)	64	57	61	53	↓ 38 L	59
		Eosinophils	1-8 (%)	3	4	3	6	6	4
		Basophils	0-1 (%)	0	0	0	0	0	0
		Lymphocytes	19-48 (%)	29	35	33	37	↑ 50 H	32
		Monocytes	2-7 (%)	4	4	3	4	6	5
	RBC	410-573 (10 ⁴ /μL)	504	487	513	383 L	392 L	397 L	
	Hb	12.9-17.6 (g/dL)	15.3	14.9	15.4	13.4	13.7	13.7	
	Ht	38.1-49.7 (%)	44.5	42.6	45.1	37.8 L	38.7	39.4	
	MCV	82.7-95.1 (fL)	88.3	87.5	87.9	98.7 H	98.7 H	99.2 H	
MCH	28.0-33.4 (pg)	30.4	30.6	30.0	35.0 H	34.9 H	34.5 H		
MCHC	32.5-36.5 (g/dL)	34.4	35.0	34.1	35.4	35.4	34.8		
Platelet	12.4-32.7 (10 ⁴ /μL)	25.7	23.7	27.1	20.5	20.6	19.8		
Reticulocyte	4-19 (%)	9	9	9	17	15	14		
Blood chemistry	Glucose	79-108 (mg/dL)	98	95	91	93	97	93	
	Total cholesterol	109-239 (mg/dL)	225	209	217	204	208	222	
	HDL-cholesterol	37-71 (mg/dL)	69	54	66	57	50	60	
	Triglyceride	35-183 (mg/dL)	64	106	86	60	101	51	
	Total protein	6.1-8.1 (g/dL)	7.2	6.7	7.6	6.5	6.6	7.5	
	Albumin	3.9-5.2 (g/dL)	4.3	4.0	4.7	4.2	4.3	4.9	
	A/G	1.42-2.36	1.48	1.48	1.62	1.83	1.87	1.88	
	BUN	8.6-20.6 (mg/dL)	16.3	15.3	14.9	17.3	14.2	14.0	
	Uric acid	3.7-7.9 (mg/dL)	6.0	5.9	6.1	5.3	4.9	5.4	
	Creatinine	0.8-1.2 (mg/dL)	1.1	1.0	1.1	0.9	0.9	0.9	
	Total bilirubin	≤ 1.4 (mg/dL)	0.6	0.6	0.6	0.4	0.5	0.5	
	Direct bilirubin	≤ 0.9 (mg/dL)	0.4	0.4	0.4	0.3	0.3	0.4	
	AST	≤ 56 (IU/L)	17	14	17	14	14	16	
	ALT	≤ 61 (IU/L)	19	15	18	13	16	17	
	γ-GTP	≤ 32 (IU/L)	18	15	17	28	29	30	
	LDH	160-366 (IU/L)	243	207	246	306	283	354	
	ALP	80-233 (IU/L)	137	123	138	121	125	138	
	LAP	34-68 (IU/L)	51	49	50	53	55	55	
	CPK	37-259 (IU/L)	65	51	64	151	106	235	
	Amylase	55-214 (somogyiU)	193	201	161	114	126	99	
	ChE	0.68-1.55 (ΔpH)	1.10	1.04	1.13	1.19	1.24	1.25	
	Electrolyte	Ca	4.1-5.4 (mEq/L)	4.8	4.5	4.9	4.6	4.6	4.6
		P	2.5-5.5 (mg/dL)	3.7	3.3	4.0	3.3	2.5	2.9
		Na	135-147 (mEq/L)	141	141	140	141	142	143
		K	3.3-5.0 (mEq/L)	4.3	4.1	4.4	4.2	4.1	3.8
Cl		96-110 (mEq/L)	103	104	99	105	105	105	
CRP	≤ 0.5 (mg/dL)	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2		
Haptoglobin	1-1	150-325 (mg/dL)							
	2-1	96-350 (mg/dL)							
	2-2	30-252 (mg/dL)	74	67	77	39	53	33	
Urinalysis	Specific gravity	1.001-1.040	1.023	1.017	1.021	1.027	1.023	1.026	
	pH	4.5-8.0	6.0	5.5	5.0	6.0	5.5	7.0	
	Glucose	(-)	-	-	-	-	-	-	
	Protein	(-) ~ (±)	-	-	-	-	-	±	
	Occult blood	(-)	-	-	-	-	-	-	
	Urobilinogen	(±)	±	±	±	±	±	±	
	Sediment	RBC	(-): 0~1/f	-	-	-	-	-	-
		WBC	(-): 0~2/f	-	-	-	-	-	-
Albumin/creatinine	3.5-14.0	4.8	2.4 L		5.1	2.4 L			

H/L: above/below normal range

↑ / ↓ : Abnormal value

Table 4-7. Clinical laboratory findings in single administration study

Parameter	Normal range	Subject no. 13			Subject no. 14				
		H 0	H 48	follow-up	H 0	H 48	follow-up		
Hematology	WBC	31-94 (10 ³ /μL)	48	56	48	55	55	55	
	Differential WBC	Neutrophils	42-74 (%)	39 L	43	47	60	60	55
		Eosinophils	1-8 (%)	1	1	1	2	2	1
		Basophils	0-1 (%)	0	0	0	0	0	0
		Lymphocytes	19-48 (%)	54 H	53 H	50 H	32	35	40
		Monocytes	2-7 (%)	6	3	2	6	3	4
	RBC	410-573 (10 ⁴ /μL)	459	472	456	502	478	498	
	Hb	12.9-17.6 (g/dL)	13.6	14.2	13.6	15.0	14.4	14.7	
	Ht	38.1-49.7 (%)	40.0	41.2	39.6	43.9	41.7	43.6	
	MCV	82.7-95.1 (fL)	87.1	87.3	86.8	87.5	87.2	87.6	
MCH	28.0-33.4 (pg)	29.6	30.1	29.8	29.9	30.1	29.5		
MCHC	32.5-36.5 (g/dL)	34.0	34.5	34.3	34.2	34.5	33.7		
Platelet	12.4-32.7 (10 ⁴ /μL)	15.0	15.9	16.0	25.6	25.1	22.8		
Reticulocyte	4-19 (%)	15	14	11	10	8	10		
Blood chemistry	Glucose	79-108 (mg/dL)	98	97	93	97	92	90	
	Total cholesterol	109-239 (mg/dL)	201	216	212	228	212	220	
	HDL-cholesterol	37-71 (mg/dL)	52	50	51	55	47	53	
	Triglyceride	35-183 (mg/dL)	113	109	57	154	186 H	169	
	Total protein	6.1-8.1 (g/dL)	7.1	7.3	7.1	7.3	7.1	7.5	
	Albumin	3.9-5.2 (g/dL)	4.3	4.1	4.7	4.6	4.3	4.8	
	A/G	1.42-2.36	1.54	1.28 L	1.96	1.70	1.54	1.78	
	BUN	8.6-20.6 (mg/dL)	19.8	19.2	21.0 H	19.7	18.1	16.8	
	Uric acid	3.7-7.9 (mg/dL)	6.0	5.7	6.2	7.6	6.3	7.3	
	Creatinine	0.8-1.2 (mg/dL)	0.9	1.0	1.0	1.1	0.9	1.0	
	Total bilirubin	≤1.4 (mg/dL)	0.5	1.1	1.0	0.5	0.7	0.7	
	Direct bilirubin	≤0.9 (mg/dL)	0.4	0.7	0.6	0.3	0.4	0.4	
	AST	≤56 (IU/L)	13	11	15	16	16	20	
	ALT	≤61 (IU/L)	12	12	15	20	18	24	
	γ-GTP	≤32 (IU/L)	14	14	14	36 H	32	31	
	LDH	160-366 (IU/L)	266	256	280	234	203	253	
	ALP	80-233 (IU/L)	161	164	161	114	101	116	
	LAP	34-68 (IU/L)	43	45	42	58	55	57	
	CPK	37-259 (IU/L)	78	72	98	85	58	100	
	Amylase	55-214 (somogyiU)	168	183	156	104	107	101	
	ChE	0.68-1.55 (ΔpH)	0.87	0.91	0.87	1.27	1.25	1.27	
	Electrolyte	Ca	4.1-5.4 (mEq/L)	4.7	4.4	4.8	4.7	4.3	4.7
		P	2.5-5.5 (mg/dL)	3.4	2.9	3.3	4.1	3.0	3.7
		Na	135-147 (mEq/L)	141	142	141	142	141	141
		K	3.3-5.0 (mEq/L)	3.8	3.8	4.1	4.2	3.9	4.1
Cl		96-110 (mEq/L)	104	104	103	103	103	100	
CRP	≤0.5 (mg/dL)	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.3		
Haptoglobin	1-1	150-325 (mg/dL)							
	2-1	96-350 (mg/dL)							
	2-2	30-252 (mg/dL)	48	65	51	120	120	127	
Urinalysis	Specific gravity	1.001-1.040	1.015	1.023	1.031	1.030	1.020	1.010	
	pH	4.5-8.0	6.5	6.0	6.0	5.5	5.5	6.5	
	Glucose	(-)	-	-	-	-	-	-	
	Protein	(-) ~ (±)	-	-	±	±	-	-	
	Occult blood	(-)	-	-	-	-	-	-	
	Urobilinogen	(±)	±	±	±	±	±	±	
	Sediment	RBC	(-): 0~1/f	-	-	-	-	-	-
		WBC	(-): 0~2/f	-	-	-	-	-	-
Albumin/creatinine	3.5-14.0	4.9	2.6 L		4.5	3.8			

H/L: above/below normal range

Table 4-8. Clinical laboratory findings in single administration study

Parameter		Normal range	Subject no. 15			Subject no. 16			
			H 0	H 48	follow-up	H 0	H 48	follow-up	
Hematology	WBC	31-94 (10 ³ /μL)	44	49	37	47	56	54	
	Differential WBC	Neutrophils	42-74 (%)	51	55	53	63	69	62
		Eosinophils	1-8 (%)	6	5	5	2	2	1
		Basophils	0-1 (%)	0	0	0	0	0	0
		Lymphocytes	19-48 (%)	38	36	39	31	27	32
		Monocytes	2-7 (%)	5	4	3	4	2	5
	RBC	410-573 (10 ⁴ /μL)	459	462	462	487	483	493	
	Hb	12.9-17.6 (g/dL)	14.3	14.2	14.4	15.2	15.1	15.4	
	Ht	38.1-49.7 (%)	42.2	42.3	42.3	44.0	43.7	44.5	
	MCV	82.7-95.1 (fL)	91.9	91.6	91.6	90.3	90.5	90.3	
	MCH	28.0-33.4 (pg)	31.2	30.7	31.2	31.2	31.3	31.2	
	MCHC	32.5-36.5 (g/dL)	33.9	33.6	34.0	34.5	34.6	34.6	
	Platelet	12.4-32.7 (10 ⁴ /μL)	21.7	22.5	22.7	15.2	16.0	14.9	
Reticulocyte	4-19 (‰)	7	10	7	4	7	7		
Blood chemistry	Glucose	79-108 (mg/dL)	106	98	99	93	93	93	
	Total cholesterol	109-239 (mg/dL)	159	147	160	188	176	204	
	HDL-cholesterol	37-71 (mg/dL)	70	57	64	42	39	43	
	Triglyceride	35-183 (mg/dL)	53	89	41	61	94	58	
	Total protein	6.1-8.1 (g/dL)	6.8	6.7	7.0	6.6	6.5	6.9	
	Albumin	3.9-5.2 (g/dL)	4.2	4.2	4.5	4.3	4.1	4.5	
	A/G	1.42-2.36	1.62	1.68	1.80	1.87	1.71	1.87	
	BUN	8.6-20.6 (mg/dL)	21.5 H	17.1	20.3	20.3	19.1	22.4 H	
	Uric acid	3.7-7.9 (mg/dL)	5.1	4.6	4.7	5.9	5.4	5.6	
	Creatinine	0.8-1.2 (mg/dL)	1.0	1.0	1.0	0.8	0.9	1.0	
	Total bilirubin	≤1.4 (mg/dL)	0.6	0.7	0.4	0.8	0.8	0.7	
	Direct bilirubin	≤0.9 (mg/dL)	0.5	0.5	0.3	0.5	0.5	0.5	
	AST	≤56 (IU/L)	18	14	15	17	17	19	
	ALT	≤61 (IU/L)	16	12	12	7	7	9	
	γ-GTP	≤32 (IU/L)	11	10	11	13	14	15	
	LDH	160-366 (IU/L)	277	243	238	255	240	261	
	ALP	80-233 (IU/L)	96	96	101	105	104	112	
	LAP	34-68 (IU/L)	38	39	38	46	45	46	
	CPK	37-259 (IU/L)	221	90	80	90	77	85	
	Amylase	55-214 (somogyiU)	84	88	83	109	113	102	
	ChE	0.68-1.55 (ΔpH)	0.86	0.87	0.84	1.11	1.04	1.10	
	Electrolyte	Ca	4.1-5.4 (mEq/L)	4.8	4.5	4.8	4.5	4.5	4.6
		P	2.5-5.5 (mg/dL)	4.0	2.9	3.6	3.1	2.9	3.4
Na		135-147 (mEq/L)	140	141	141	142	142	141	
K		3.3-5.0 (mEq/L)	4.1	4.0	4.3	4.0	3.9	4.1	
Cl		96-110 (mEq/L)	104	104	101	104	106	103	
CRP	≤0.5 (mg/dL)	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1		
Haptoglobin	1-1	150-325 (mg/dL)							
	2-1	96-350 (mg/dL)							
	2-2	30-252 (mg/dL)	53	52	71	50	50	48	
Urinalysis	Specific gravity	1.001-1.040	1.028	1.014	1.023	1.023	1.020	1.023	
	pH	4.5-8.0	5.5	5.5	7.0	5.5	6.0	6.0	
	Glucose	(-)	-	-	-	-	-	-	
	Protein	(-) ~ (±)	±	-	-	-	-	-	
	Occult blood	(-)	-	-	-	-	-	-	
	Urobilinogen	(±)	±	±	±	±	±	±	
	Sediment	RBC	(-): 0~1/f	-	-	-	-	-	-
		WBC	(-): 0~2/f	-	-	-	-	-	-
Albumin/creatinine	3.5-14.0	5.0	5.2		7.2	6.1			

H/L: above/below normal range

Table 4-9. Clinical laboratory findings in single administration study

Parameter	Normal range	Subject no. 17			Subject no. 18				
		H 0	H 48	follow-up	H 0	H 48	follow-up		
Hematology	WBC	31-94 (10 ³ /μL)	73	67	87	77	92	90	
	Differential WBC	Neutrophils	42-74 (%)	69	70	71	62	67	72
		Eosinophils	1-8 (%)	3	3	2	2	2	2
		Basophils	0-1 (%)	0	0	0	0	0	0
		Lymphocytes	19-48 (%)	24	24	25	31	27	22
		Monocytes	2-7 (%)	4	3	2	5	4	4
RBC	410-573 (10 ⁴ /μL)	486	493	498	454	468	449		
Hb	12.9-17.6 (g/dL)	16.2	16.4	16.4	14.6	15.0	14.3		
Ht	38.1-49.7 (%)	45.2	45.7	45.9	41.9	43.4	41.6		
MCV	82.7-95.1 (fL)	93.0	92.7	92.2	92.3	92.7	92.7		
MCH	28.0-33.4 (pg)	33.3	33.3	32.9	32.2	32.1	31.8		
MCHC	32.5-36.5 (g/dL)	35.8	35.9	35.7	34.8	34.6	34.4		
Platelet	12.4-32.7 (10 ⁴ /μL)	24.8	25.2	28.4	36.0 H	37.7 H	37.4 H		
Reticulocyte	4-19 (%)	7	10	8	7	10	8		
Blood chemistry	Glucose	79-108 (mg/dL)	101	99	105	107	101	102	
	Total cholesterol	109-239 (mg/dL)	154	157	177	189	205	178	
	HDL-cholesterol	37-71 (mg/dL)	32 L	33 L	34 L	27 L	29 L	24 L	
	Triglyceride	35-183 (mg/dL)	113	121	141	171	164	174	
	Total protein	6.1-8.1 (g/dL)	6.3	6.5	6.7	7.0	7.3	6.9	
	Albumin	3.9-5.2 (g/dL)	4.1	4.1	4.4	4.2	4.3	4.2	
	A/G	1.42-2.36	1.86	1.71	1.91	1.50	1.43	1.56	
	BUN	8.6-20.6 (mg/dL)	15.1	14.4	12.5	11.4	13.7	15.5	
	Uric acid	3.7-7.9 (mg/dL)	4.8	5.0	4.7	6.1	6.2	5.5	
	Creatinine	0.8-1.2 (mg/dL)	1.0	1.0	1.0	0.9	1.0	1.0	
	Total bilirubin	≤1.4 (mg/dL)	0.6	0.8	0.9	0.5	0.8	0.3	
	Direct bilirubin	≤0.9 (mg/dL)	0.4	0.5	0.5	0.3	0.5	0.3	
	AST	≤56 (IU/L)	13	11	13	14	13	15	
	ALT	≤61 (IU/L)	9	11	13	19	19	23	
	γ-GTP	≤32 (IU/L)	12	14	14	13	16	12	
	LDH	160-366 (IU/L)	223	221	235	279	280	274	
	ALP	80-233 (IU/L)	120	120	138	142	143	140	
	LAP	34-68 (IU/L)	39	39	41	42	43	39	
	CPK	37-259 (IU/L)	64	64	87	68	61	66	
	Amylase	55-214 (somogyiU)	146	138	122	119	129	124	
	ChE	0.68-1.55 (ΔpH)	0.92	0.90	0.95	1.40	1.40	1.31	
	Electrolyte	Ca	4.1-5.4 (mEq/L)	4.4	4.4	4.5	4.5	4.5	4.4
		P	2.5-5.5 (mg/dL)	2.8	2.7	3.1	3.7	3.3	3.3
Na		135-147 (mEq/L)	141	141	141	140	141	139	
K		3.3-5.0 (mEq/L)	3.9	3.8	3.9	3.9	4.1	4.3	
Cl		96-110 (mEq/L)	106	106	103	103	105	104	
CRP	≤0.5 (mg/dL)	0.1	0.1	0.1	0.2	0.1	0.2		
Haptoglobin	1-1	150-325 (mg/dL)							
	2-1	96-350 (mg/dL)	158	158	139	202	224	194	
	2-2	30-252 (mg/dL)							
Urinalysis	Specific gravity	1.001-1.040	1.012	1.011	1.021	1.013	1.011	1.024	
	pH	4.5-8.0	7.5	7.0	7.0	6.0	5.5	5.5	
	Glucose	(-)	-	-	-	-	-	-	
	Protein	(-) ~ (±)	-	-	-	-	-	±	
	Occult blood	(-)	-	-	-	-	-	-	
	Urobilinogen	(±)	±	±	±	±	±	±	
	Sediment	RBC	(-): 0~1/f	-	-	-	-	-	-
		WBC	(-): 0~2/f	-	-	-	-	-	-
Albumin/creatinine	3.5-14.0	6.1	6.9		5.0	4.9			

H/L: above/below normal range

Table 4-10. Clinical laboratory findings in single administration study

Parameter	Normal range	Subject no. 19			Subject no. 20					
		H 0	H 48	follow-up	H 0	H 48	follow-up	day 21		
Hematology	WBC	31-94 (10 ³ /μL)	49	54	60	47	46	↑ 114 H	49	
	Differential WBC	Neutrophils	42-74 (%)	62	66	61	59	58	↑ 78 H	55
		Eosinophils	1-8 (%)	4	4	4	5	5	1	3
		Basophils	0-1 (%)	0	0	0	0	0	0	0
		Lymphocytes	19-48 (%)	32	27	30	33	33	↓ 17 L	37
		Monocytes	2-7 (%)	2	3	5	3	4	4	5
	RBC	410-573 (10 ⁴ /μL)	490	483	514	451	433	466	421	
	Hb	12.9-17.6 (g/dL)	15.5	15.2	15.9	14.4	13.8	14.7	13.2	
	Ht	38.1-49.7 (%)	43.8	43.4	45.9	40.5	39.0	41.9	38.3	
	MCV	82.7-95.1 (fL)	89.4	89.9	89.3	89.8	90.1	89.9	91.0	
MCH	28.0-33.4 (pg)	31.6	31.5	30.9	31.9	31.9	31.5	31.4		
MCHC	32.5-36.5 (g/dL)	35.4	35.0	34.6	35.6	35.4	35.1	34.5		
Platelet	12.4-32.7 (10 ³ /μL)	19.4	19.5	21.4	20.1	18.9	17.9	23.6		
Reticulocyte	4-19 (‰)	7	9	12	6	7	8			
Blood chemistry	Glucose	79-108 (mg/dL)	111 H	102	97	106	101	104		
	Total cholesterol	109-239 (mg/dL)	166	168	191	232	217	221		
	HDL-cholesterol	37-71 (mg/dL)	33 L	33 L	37	66	67	69		
	Triglyceride	35-183 (mg/dL)	243 H	289 H	184 H	99	93	64		
	Total protein	6.1-8.1 (g/dL)	6.1	6.2	6.7	7.1	7.1	7.7		
	Albumin	3.9-5.2 (g/dL)	3.9	4.1	4.4	4.8	4.6	5.0		
	A/G	1.42-2.36	1.77	1.95	1.91	2.09	1.84	1.85		
	BUN	8.6-20.6 (mg/dL)	13.7	13.4	14.9	19.1	17.8	15.8		
	Uric acid	3.7-7.9 (mg/dL)	6.2	5.9	5.7	4.9	4.2	4.4		
	Creatinine	0.8-1.2 (mg/dL)	0.9	1.0	1.1	1.1	1.0	1.1		
	Total bilirubin	≤ 1.4 (mg/dL)	0.4	0.6	0.9	0.5	0.8	0.7		
	Direct bilirubin	≤ 0.9 (mg/dL)	0.3	0.3	0.5	0.3	0.5	0.5		
	AST	≤ 56 (IU/L)	15	16	17	15	15	15		
	ALT	≤ 61 (IU/L)	14	13	14	10	8	11		
	γ-GTP	≤ 32 (IU/L)	11	13	12	8	12	10		
	LDH	160-366 (IU/L)	202	214	244	291	264	335		
	ALP	80-233 (IU/L)	111	106	113	123	114	153		
	LAP	34-68 (IU/L)	43	45	46	49	48	51		
	CPK	37-259 (IU/L)	58	69	113	79	76	93		
	Amylase	55-214 (somogyiU)	126	132	109	118	126	107		
	ChE	0.68-1.55 (ΔpH)	0.66 L	0.62 L	0.69	1.01	0.92	0.98		
	Electrolyte	Ca	4.1-5.4 (mEq/L)	4.3	4.4	4.5	4.7	4.5	4.7	
		P	2.5-5.5 (mg/dL)	3.4	3.0	3.4	3.7	2.8	3.3	
		Na	135-147 (mEq/L)	140	142	141	141	141	141	
		K	3.3-5.0 (mEq/L)	3.8	3.8	3.9	4.0	3.7	3.9	
		Cl	96-110 (mEq/L)	106	107	105	102	105	100	
	CRP	≤ 0.5 (mg/dL)	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	↑ 1.0 H	0.2	
Haptoglobin	1-1	150-325 (mg/dL)								
	2-1	96-350 (mg/dL)	109	118	109					
	2-2	30-252 (mg/dL)				70	78	143		
Urinalysis	Specific gravity	1.001-1.040	1.013	1.018	1.025	1.024	1.029	1.024		
	pH	4.5-8.0	6.0	5.0	5.5	5.5	5.5	5.0		
	Glucose	(-)	-	-	-	-	-	-		
	Protein	(-) ~ (±)	-	-	-	-	-	-		
	Occult blood	(-)	-	-	-	-	-	-		
	Urobilinogen	(±)	±	±	±	±	±	±		
	Sediment	RBC	(-): 0~1/f	-	-	-	-	-	-	
		WBC	(-): 0~2/f	-	-	-	-	-	-	
Albumin/creatinine	3.5-14.0	2.6 L	2.4 L		3.9	4.3				

H/L: above/below normal range

↑/↓: Abnormal value

Table 4-11. Clinical laboratory findings in single administration study

Parameter	Normal range	Subject no. 21			Subject no. 22				
		H 0	H 48	follow-up	H 0	H 48	follow-up		
Hematology	WBC	31-94 (10 ³ /μL)	56	53	52	51	62	48	
	Differential WBC	Neutrophils	42-74 (%)	61	68	63	57	57	55
		Eosinophils	1-8 (%)	1	1	1	1	2	1
		Basophils	0-1 (%)	0	0	0	0	0	0
		Lymphocytes	19-48 (%)	34	28	32	38	37	41
		Monocytes	2-7 (%)	4	3	4	4	4	3
	RBC	410-573 (10 ⁴ /μL)	466	452	484	476	494	497	
	Hb	12.9-17.6 (g/dL)	15.0	14.7	15.3	14.1	14.9	14.9	
	Ht	38.1-49.7 (%)	42.4	41.1	43.8	41.8	43.4	43.0	
	MCV	82.7-95.1 (fL)	91.0	90.9	90.5	87.8	87.9	86.5	
	MCH	28.0-33.4 (pg)	32.2	32.5	31.6	29.6	30.2	30.0	
	MCHC	32.5-36.5 (g/dL)	35.4	35.8	34.9	33.7	34.3	34.7	
	Platelet	12.4-32.7 (10 ⁴ /μL)	35.5 H	31.0	27.4	21.7	22.9	23.8	
Reticulocyte	4-19 (‰)	6	9	10	10	14	9		
Blood chemistry	Glucose	79-108 (mg/dL)	91	91	103	111 H	103	112 H	
	Total cholesterol	109-239 (mg/dL)	152	149	169	216	217	216	
	HDL-cholesterol	37-71 (mg/dL)	49	47	55	43	39	46	
	Triglyceride	35-183 (mg/dL)	44	45	54	83	146	109	
	Total protein	6.1-8.1 (g/dL)	6.8	6.7	7.3	7.0	6.9	7.1	
	Albumin	3.9-5.2 (g/dL)	4.3	4.4	4.8	4.3	4.5	4.5	
	A/G	1.42-2.36	1.72	1.91	1.92	1.59	1.87	1.73	
	BUN	8.6-20.6 (mg/dL)	16.8	17.8	17.6	11.7	13.7	12.6	
	Uric acid	3.7-7.9 (mg/dL)	5.6	5.7	6.1	7.9	7.7	7.9	
	Creatinine	0.8-1.2 (mg/dL)	1.0	0.9	1.1	1.0	1.0	1.1	
	Total bilirubin	≤1.4 (mg/dL)	0.6	0.8	0.9	1.0	1.1	0.4	
	Direct bilirubin	≤0.9 (mg/dL)	0.5	0.6	0.6	0.7	0.6	0.3	
	AST	≤56 (IU/L)	14	13	15	18	16	18	
	ALT	≤61 (IU/L)	15	16	17	25	21	22	
	γ-GTP	≤32 (IU/L)	16	18	16	15	15	16	
	LDH	160-366 (IU/L)	204	184	220	240	234	254	
	ALP	80-233 (IU/L)	120	119	134	100	100	110	
	LAP	34-68 (IU/L)	45	43	47	51	52	55	
	CPK	37-259 (IU/L)	50	51	68	76	62	70	
	Amylase	55-214 (somogyiU)	135	128	131	118	126	130	
	ChE	0.68-1.55 (ΔpH)	1.12	1.06	1.15	1.19	1.27	1.25	
Electrolyte	Ca	4.1-5.4 (mEq/L)	4.5	4.4	4.6	4.7	4.6	4.8	
	P	2.5-5.5 (mg/dL)	3.6	3.1	3.4	3.3	3.1	3.6	
	Na	135-147 (mEq/L)	140	141	141	140	140	142	
	K	3.3-5.0 (mEq/L)	4.4	4.1	4.5	4.1	4.2	4.3	
	Cl	96-110 (mEq/L)	102	104	102	102	104	104	
CRP	≤0.5 (mg/dL)	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2	0.1		
Haptoglobin	1-1	150-325 (mg/dL)							
	2-1	96-350 (mg/dL)							
	2-2	30-252 (mg/dL)	53	48	44	42	54	66	
Urinalysis	Specific gravity	1.001-1.040	1.018	1.018	1.018	1.009	1.019	1.020	
	pH	4.5-8.0	6.5	6.0	6.0	5.5	5.5	5.0	
	Glucose	(-)	-	-	-	-	-	-	
	Protein	(-) ~ (±)	-	-	-	-	-	-	
	Occult blood	(-)	-	-	-	-	-	-	
	Urobilinogen	(±)	±	±	±	±	±	±	
	Sediment	RBC	(-): 0~1/f	-	-	-	-	-	-
		WBC	(-): 0~2/f	-	-	-	-	-	-
Albumin/creatinine	3.5-14.0	3.4 L	3.6		4.6	5.6			

H/L: above/below normal range

Table 4-12. Clinical laboratory findings in single administration study

Parameter	Normal range	Subject no. 23			Subject no. 24				
		H 0	H 48	follow-up	H 0	H 48	follow-up		
Hematology	WBC	31-94 (10 ³ /μL)	44	54	48	44	53	48	
	Differential WBC	Neutrophils	42-74 (%)	55	59	53	56	49	60
		Eosinophils	1-8 (%)	3	4	4	2	2	1
		Basophils	0-1 (%)	0	0	0	0	0	0
		Lymphocytes	19-48 (%)	37	33	39	39	44	36
		Monocytes	2-7 (%)	5	4	4	3	5	3
	RBC	410-573 (10 ⁴ /μL)	444	469	457	480	481	479	
	Hb	12.9-17.6 (g/dL)	13.9	14.9	14.5	15.7	16.1	15.8	
	Ht	38.1-49.7 (%)	40.3	42.4	41.3	45.2	45.6	44.7	
	MCV	82.7-95.1 (fL)	90.8	90.4	90.4	94.2	94.8	93.3	
	MCH	28.0-33.4 (pg)	31.3	31.8	31.7	32.7	33.5 H	33.0	
	MCHC	32.5-36.5 (g/dL)	34.5	35.1	35.1	34.7	35.3	35.3	
	Platelet	12.4-32.7 (10 ⁴ /μL)	21.8	21.0	22.3	17.7	17.0	16.9	
	Reticulocyte	4-19 (‰)	14	10	9	11	9	8	
	Blood chemistry	Glucose	79-108 (mg/dL)	92	94	97	105	100	106
Total cholesterol		109-239 (mg/dL)	209	225	223	179	179	180	
HDL-cholesterol		37-71 (mg/dL)	58	59	62	39	35 L	43	
Triglyceride		35-183 (mg/dL)	66	103	63	107	168	133	
Total protein		6.1-8.1 (g/dL)	6.5	6.6	7.0	6.6	6.9	6.7	
Albumin		3.9-5.2 (g/dL)	4.2	4.3	4.6	4.3	4.4	4.4	
A/G		1.42-2.36	1.83	1.87	1.92	1.87	1.76	1.91	
BUN		8.6-20.6 (mg/dL)	13.6	12.6	13.7	12.9	15.6	10.6	
Uric acid		3.7-7.9 (mg/dL)	7.8	6.5	7.3	6.3	5.8	6.0	
Creatinine		0.8-1.2 (mg/dL)	1.0	0.9	1.1	1.0	0.9	1.0	
Total bilirubin		≤1.4 (mg/dL)	0.6	0.7	0.4	0.6	0.8	0.4	
Direct bilirubin		≤0.9 (mg/dL)	0.4	0.4	0.3	0.4	0.6	0.3	
AST		≤56 (IU/L)	16	17	17	16	18	20	
ALT		≤61 (IU/L)	10	10	12	16	17	21	
γ-GTP		≤32 (IU/L)	13	10	12	34 H	36 H	31	
LDH		160-366 (IU/L)	264	264	294	230	224	273	
ALP		80-233 (IU/L)	82	84	92	137	141	147	
LAP		34-68 (IU/L)	47	49	51	49	52	52	
CPK		37-259 (IU/L)	92	85	176	130	88	126	
Amylase		55-214 (somogyiU)	181	206	197	106	110	86	
ChE		0.68-1.55 (ΔpH)	1.20	1.29	1.22	1.17	1.22	1.17	
Electrolyte		Ca	4.1-5.4 (mEq/L)	4.3	4.3	4.5	4.5	4.5	4.6
		P	2.5-5.5 (mg/dL)	3.0	2.5	3.6	3.4	2.7	2.9
		Na	135-147 (mEq/L)	140	140	142	139	140	142
		K	3.3-5.0 (mEq/L)	3.9	4.0	4.2	4.2	4.1	4.3
		Cl	96-110 (mEq/L)	104	105	103	103	105	107
CRP		≤0.5 (mg/dL)	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	
Haptoglobin	1-1	150-325 (mg/dL)							
	2-1	96-350 (mg/dL)							
	2-2	30-252 (mg/dL)	96	108	94	104	111	93	
Urinalysis	Specific gravity	1.001-1.040	1.008	1.017	1.011	1.013	1.019	1.017	
	pH	4.5-8.0	6.0	6.0	7.0	6.0	6.0	5.5	
	Glucose	(-)	-	-	-	-	-	-	
	Protein	(-) ~ (±)	-	-	-	-	-	-	
	Occult blood	(-)	-	-	-	-	-	-	
	Urobilinogen	(±)	±	±	±	±	±	±	
	Sediment	RBC	(-): 0~1/f	-	-	-	-	-	-
		WBC	(-): 0~2/f	-	-	-	-	-	-
Albumin/creatinine	3.5-14.0	6.4	5.6		3.7	3.8			

H/L: above/below normal range

Table 4-13. Clinical laboratory findings in single administration study

Parameter	Normal range	Subject no. 25			Subject no. 26				
		H 0	H 48	follow-up	H 0	H 48	follow-up		
Hematology	WBC	31-94 (10 ³ /μL)	55	59	66	76	82	85	
	Differential WBC	Neutrophils	42-74 (%)	58	64	63	68	67	67
		Eosinophils	1-8 (%)	2	2	2	2	2	2
		Basophils	0-1 (%)	0	0	0	0	0	0
		Lymphocytes	19-48 (%)	37	31	31	24	26	27
		Monocytes	2-7 (%)	3	3	4	6	5	4
	RBC	410-573 (10 ⁴ /μL)	441	459	463	499	516	492	
	Hb	12.9-17.6 (g/dL)	14.2	14.6	14.8	15.6	15.9	15.2	
	Ht	38.1-49.7 (%)	40.3	42.1	42.2	44.0	45.6	43.3	
	MCV	82.7-95.1 (fL)	91.4	91.7	91.1	88.2	88.4	88.0	
	MCH	28.0-33.4 (pg)	32.2	31.8	32.0	31.3	30.8	30.9	
	MCHC	32.5-36.5 (g/dL)	35.2	34.7	35.1	35.5	34.9	35.1	
	Platelet	12.4-32.7 (10 ⁴ /μL)	19.0	18.7	19.0	29.1	29.4	29.5	
Reticulocyte	4-19 (‰)	9	9	8	16	14	13		
Blood chemistry	Glucose	79-108 (mg/dL)	103	96	100	99	99	94	
	Total cholesterol	109-239 (mg/dL)	170	173	187	193	209	175	
	HDL-cholesterol	37-71 (mg/dL)	45	40	46	33 L	31 L	30 L	
	Triglyceride	35-183 (mg/dL)	72	108	89	248 H	228 H	194 H	
	Total protein	6.1-8.1 (g/dL)	6.0 L	5.9 L	6.5	7.0	6.9	7.0	
	Albumin	3.9-5.2 (g/dL)	4.0	3.9	4.4	4.3	4.4	4.3	
	A/G	1.42-2.36	2.00	1.95	2.10	1.59	1.76	1.59	
	BUN	8.6-20.6 (mg/dL)	17.4	18.5	19.7	14.1	13.8	11.7	
	Uric acid	3.7-7.9 (mg/dL)	5.3	4.9	5.2	5.7	6.0	5.7	
	Creatinine	0.8-1.2 (mg/dL)	1.0	1.0	1.1	0.9	0.9	1.0	
	Total bilirubin	≤1.4 (mg/dL)	0.3	0.5	0.4	0.7	0.9	0.4	
	Direct bilirubin	≤0.9 (mg/dL)	0.2	0.3	0.3	0.5	0.5	0.3	
	AST	≤56 (IU/L)	14	14	19	18	17	15	
	ALT	≤61 (IU/L)	16	15	18	27	29	20	
	γ-GTP	≤32 (IU/L)	11	12	13	22	21	20	
	LDH	160-366 (IU/L)	267	262	294	304	297	311	
	ALP	80-233 (IU/L)	113	104	121	169	167	164	
	LAP	34-68 (IU/L)	43	42	49	54	52	54	
	CPK	37-259 (IU/L)	76	73	119	92	94	92	
	Amylase	55-214 (somogyiU)	118	136	121	95	96	99	
	ChE	0.68-1.55 (ΔpH)	0.91	0.92	1.00	1.50	1.57 H	1.46	
	Electrolyte	Ca	4.1-5.4 (mEq/L)	4.1	4.1	4.5	4.4	4.3	4.4
P		2.5-5.5 (mg/dL)	2.8	2.4 L	2.9	3.0	2.6	3.2	
Na		135-147 (mEq/L)	141	144	143	139	139	141	
K		3.3-5.0 (mEq/L)	4.1	4.2	4.2	4.1	4.1	4.2	
Cl		96-110 (mEq/L)	106	109	106	103	105	106	
CRP	≤0.5 (mg/dL)	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1		
Haptoglobin	1-1	150-325 (mg/dL)							
	2-1	96-350 (mg/dL)	161	174	159				
	2-2	30-252 (mg/dL)				81	84	70	
Urinalysis	Specific gravity	1.001-1.040	1.014	1.016	1.005	1.015	1.020	1.017	
	pH	4.5-8.0	6.5	6.0	6.5	6.5	6.0	6.5	
	Glucose	(-)	-	-	-	-	-	-	
	Protein	(-) ~ (±)	-	-	-	-	-	-	
	Occult blood	(-)	-	-	-	-	-	-	
	Urobilinogen	(±)	±	±	±	±	±	±	
	Sediment	RBC	(-): 0~1/f	-	-	-	-	-	-
		WBC	(-): 0~2/f	-	-	-	-	-	-
Albumin/creatinine	3.5-14.0	11.2	9.2		12.4	11.9			

H/L: above/below normal range

Table 4-14. Clinical laboratory findings in single administration study

Parameter		Normal range	Subject no. 27				
			H 0	H 48	follow-up	day 13	
Hematology	WBC	31-94 (10 ³ /μL)	48	47	48		
	Differential WBC	Neutrophils	42-74 (%)	51.0	52.0	56.0	
		Eosinophils	1-8 (%)	2.0	2.0	2.0	
		Basophils	0-1 (%)	0.0	0.0	0.0	
		Lymphocytes	19-48 (%)	43.0	40.0	38.0	
		Monocytes	2-7 (%)	4.0	6.0	4.0	
	RBC	410-573 (10 ⁴ /μL)	457	462	469		
	Hb	12.9-17.6 (g/dL)	14.4	14.6	14.7		
	Ht	38.1-49.7 (%)	41.9	42.4	42.9		
	MCV	82.7-95.1 (fL)	91.7	91.8	91.5		
	MCH	28.0-33.4 (pg)	31.5	31.6	31.3		
	MCHC	32.5-36.5 (g/dL)	34.4	34.4	34.3		
	Platelet	12.4-32.7 (10 ⁴ /μL)	27.8	27.6	30.1		
Reticulocyte	4-19 (%)	8	4	5			
Blood chemistry	Glucose	79-108 (mg/dL)	95	90	99		
	Total cholesterol	109-239 (mg/dL)	174	169	184		
	HDL-cholesterol	37-71 (mg/dL)	108 H	97 H	106 H		
	Triglyceride	35-183 (mg/dL)	35	43	43		
	Total protein	6.1-8.1 (g/dL)	6.3	6.4	6.7		
	Albumin	3.9-5.2 (g/dL)	4.4	4.5	4.7		
	A/G	1.42-2.36	2.32	2.37 H	2.35		
	BUN	8.6-20.6 (mg/dL)	17.3	17.8	17.5		
	Uric acid	3.7-7.9 (mg/dL)	5.7	5.4	5.7		
	Creatinine	0.8-1.2 (mg/dL)	0.9	0.9	0.9		
	Total bilirubin	≤1.4 (mg/dL)	0.8	0.7	0.3		
	Direct bilirubin	≤0.9 (mg/dL)	0.6	0.5	0.3		
	AST	≤56 (IU/L)	17	15	20		
	ALT	≤61 (IU/L)	16	14	20		
	γ-GTP	≤32 (IU/L)	29	25	30		
	LDH	160-366 (IU/L)	300	276	295		
	ALP	80-233 (IU/L)	115	109	125		
	LAP	34-68 (IU/L)	42	41	47		
	CPK	37-259 (IU/L)	227	116	137		
	Amylase	55-214 (somogyiU)	145	150	196		
	ChE	0.68-1.55 (ΔpH)	0.73	0.76	0.77		
	Electrolyte	Ca	4.1-5.4 (mEq/L)	4.4	4.4	4.7	
		P	2.5-5.5 (mg/dL)	3.4	2.8	3.8	
Na		135-147 (mEq/L)	140	140	144		
K		3.3-5.0 (mEq/L)	4.1	4.0	4.3		
Cl		96-110 (mEq/L)	101	102	102		
CRP	≤0.5 (mg/dL)	0.1	0.1	0.1			
Haptoglobin	1-1	150-325 (mg/dL)					
	2-1	96-350 (mg/dL)					
	2-2	30-252 (mg/dL)	54	47	55		
Urinalysis	Specific gravity	1.001-1.040	1.027	1.026	1.025	1.023	
	pH	4.5-8.0	6.0	6.0	6.5	6.0	
	Glucose	(-)	-	-	-	-	
	Protein	(-) ~ (±)	-	-	-	±	
	Occult blood	(-)	-	-	↑ ± H	-	
	Urobilinogen	(±)	±	±	±	±	
	Sediment	RBC	(-): 0~1/f	-	-	↑ + H 2.9~5 f	-
		WBC	(-): 0~2/f	-	-	-	-
	Albumin/creatinine	3.5-14.0	3.6	4.7			

H/L: above/below normal range

↑ / ↓ : Abnormal value

Table 5. The list of subjective symptoms, objective findings and abnormal vital signs in single administration study

Dose (mg)	Subject no.	Symptoms/Findings/ Vital signs	Course		Severity	Relation to drug
			onset	disappearance		
5	7	left forearm bruise pain	5 days after administration	11 days after administration	mild	none
12.5	15	tinnitus with low-tone hearing loss	tinnitus (right) 13 days after administration (left) 14 days after administration hearing loss 16 days after administration	67 days after administration 75 days after administration 30 days after administration	moderate	unlikely
25	19	redness both forearms to wrists chest to lower abdomen dorsal shoulder blade to lumbar area both lower limbs to thighs	6 h after start of administration 8 h after start of administration 8 h after start of administration 8 h after start of administration 13 h after start of administration	36 h after start of administration 36 h after start of administration 36 h after start of administration 11 h after start of administration 14 h after start of administration	mild	unlikely
	20	common cold symptoms throat pain cough headache feeling of warmth nasal discharge slight fever	4 days after administration 4 days after administration 7 days after administration: 37.2°C	7 days after administration 13 days after administration 20 days after administration: 36.8°C	mild	none
50	24	slight fever	12 h after start of administration: 37.1°C	24 h after start of administration: 36.1°C	mild	none

Table 6. Additional tests in the subject no. 19 with rednees

Items	Results
1) Total IgE	No change between before and after administration
2) Antibody test with PCA reaction in monkey	Negative
3) Anti-micafungin antibody titer (ELISA method)	Negative
4) Lymphocyte stimulation test	Negative
5) Plasma histamine concentration (Normal range: ≤ 0.2 ng/mL)	No symptom-related change 10 h after start of administration: 0.26 ng/mL 24 h after start of administration: 0.76 ng/mL 48 h after start of administration: 0.26 ng/mL 1 wk after administration: 0.51 ng/mL
6) Effect on histamine release from peripheral blood basophils <i>in vitro</i>	No effect from micafungin up to 32 μ g/mL

Table 7. Pharmacological tests to identify the effect of micafungin on the redness

Items	n	Dose	Results
Effect of micafungin on histamine release from human peripheral blood basophils <i>in vitro</i>	3*	3.2, 10 and 32 μ g/mL	no effect
Effect of micafungin on rat cutaneous mast cells	2	10 mg/kg i. v. 32 mg/kg i. v. 100 mg/kg i. v.	no-degranulation slight-degranulation evident-degranulation

*Not enrolled in this study

Table 8-1. Clinical laboratory findings in repeated administration study

Parameter	Normal range	Subject no. 1 (micafungin 25 mg u. i. d.)							
		day 1	day 4	day 7	day 7 (H 8)	day 9	follow-up		
Hematology	WBC	31-94 (10 ³ /μL)	77	60	60		57	62	
	Differential WBC	Neutrophils	42-74 (%)	54.0	57.0	59.0		56.0	57.0
		Eosinophils	1-8 (%)	3.0	3.0	4.0		4.0	4.0
		Basophils	0-1 (%)	0.0	0.0	0.0		0.0	0.0
		Lymphocytes	19-48 (%)	40.0	37.0	33.0		35.0	34.0
		Monocytes	2-7 (%)	3.0	3.0	4.0		5.0	5.0
	RBC	410-573 (10 ⁴ /μL)	492	490	473		485	498	
	Hb	12.9-17.6 (g/dL)	15.8	15.6	15.0		15.4	15.9	
	Ht	38.1-49.7 (%)	43.0	43.3	41.7		42.2	44.2	
	MCV	82.7-95.1 (fL)	87.4	88.4	88.2		87.0	88.8	
	MCH	28.0-33.4 (pg)	32.1	31.8	31.7		31.8	31.9	
	MCHC	32.5-36.5 (g/dL)	36.7 H	36.0	36.0		36.5	36.0	
Platelet	12.4-32.7 (10 ⁴ /μL)	23.8	21.9	22.4		23.7	24.3		
Reticulocyte	4-19 (%)	7	6	11		10	11		
Blood chemistry	Glucose	79-108 (mg/dL)	99	94	92		93	103	
	Total cholesterol	109-239 (mg/dL)	138	141	137		140	142	
	HDL-cholesterol	37-71 (mg/dL)	40	40	40		38	40	
	Triglyceride	35-183 (mg/dL)	93	76	79		108	130	
	Total protein	6.1-8.1 (g/dL)	6.9	6.8	6.7		6.8	7.2	
	Albumin	3.9-5.2 (g/dL)	4.2	4.1	4.2		4.5	4.6	
	A/G	1.42-2.36	1.56	1.52	1.68		1.96	1.77	
	BUN	8.6-20.6 (mg/dL)	11.0	13.6	15.8		17.3	11.0	
	Uric acid	3.7-7.9 (mg/dL)	6.2	5.7	5.5		6.2	6.1	
	Creatinine	0.8-1.2 (mg/dL)	1.2	1.0	1.0		1.0	1.1	
	Total bilirubin	≤1.4 (mg/dL)	1.0	0.8	0.7		0.8	0.4	
	Direct bilirubin	≤0.9 (mg/dL)	0.7	0.6	0.5		0.6	0.3	
	AST	≤56 (IU/L)	18	18	18		21	17	
	ALT	≤61 (IU/L)	36	35	35		38	28	
	γ-GTP	≤32 (IU/L)	23	19	18		17	17	
	LDH	160-366 (IU/L)	235	210	211		226	259	
	ALP	80-233 (IU/L)	143	137	139		144	150	
	LAP	34-68 (IU/L)	56	53	51		52	55	
	CPK	37-259 (IU/L)	92	81	79		84	88	
	Amylase	55-214 (somogyiU)	84	76	75		78	95	
	ChE	0.68-1.55 (ΔpH)	0.81	0.81	0.76		0.78	0.81	
	Electrolyte	Ca	4.1-5.4 (mEq/L)	4.6	4.5	4.5		4.5	4.5
		P	2.5-5.5 (mg/dL)	4.2	3.9	3.7		3.9	3.5
		Na	135-147 (mEq/L)	141	141	141		142	140
		K	3.3-5.0 (mEq/L)	3.8	3.9	3.8		3.7	3.7
		Cl	96-110 (mEq/L)	105	106	109		108	104
	CRP	≤0.5 (mg/dL)	0.1	0.1	0.1		0.1	0.1	
Haptoglobin (2-2)	30-252 (mg/dL)	92	96	78		80	92		
β ₂ -Microglobulin	0.7-2.0 (mg/dL)	1.4		1.3					
α ₁ -Microglobulin	10.0-25.0 (mg/L)	22.7		17.4					
Histamine	H 0	≤0.2 (ng/mL)	0.29 H	0.16	0.24 H		0.19		
	H 1		0.25 H	↑ 1.14 H	0.18				
Urinalysis	Specific gravity	1.001-1.040	1.017	1.036	1.036	1.026	1.034	1.006	
	pH	4.5-8.0	6.0	5.5	5.5	6.5	5.5	6.0	
	Glucose	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	Protein	(-) ~ (±)	(-)	(±)	(±)	(-)	(±)	(-)	
	Occult blood	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	Urobilinogen	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	
	Sediment	RBC	(-): 0-1/f	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		WBC	(-): 0-2/f	(-)	↑ (±) H 0-2, 8-4/f	↑ (+) H 4-6, 7-8/f	(-)	(-)	(-)
	Albumin/creatinine	3.5-14.0	3.7	3.2 L	6.0		4.6		

H/L: above/below normal range

↑ / ↓ : Abnormal value

Table 8-2. Clinical laboratory findings in repeated administration study

Parameter	Normal range	Subject no. 2 (micafungin 25 mg u. i. d.)						
		day 1	day 4	day 7	day 9	follow-up		
Hematology	WBC	31-94 (10 ³ /μL)	55	47	42	47	44	
	Differential WBC	Neutrophils	42-74 (%)	53.0	57.0	49.0	48.0	53.0
		Eosinophils	1-8 (%)	4.0	4.0	5.0	5.0	5.0
		Basophils	0-1 (%)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		Lymphocytes	19-48 (%)	40.0	36.0	43.0	42.0	38.0
		Monocytes	2-7 (%)	3.0	3.0	3.0	5.0	4.0
	RBC	410-573 (10 ⁴ /μL)	540	507	497	521	499	
	Hb	12.9-17.6 (g/dL)	15.9	14.7	14.4	15.4	14.7	
	Ht	38.1-49.7 (%)	46.1	43.5	42.5	44.1	42.2	
	MCV	82.7-95.1 (fL)	85.4	85.8	85.5	84.6	84.6	
MCH	28.0-33.4 (pg)	29.4	29.0	29.0	29.6	29.5		
MCHC	32.5-36.5 (g/dL)	34.5	33.8	33.9	34.9	34.8		
Platelet	12.4-32.7 (10 ⁴ /μL)	28.5	23.5	21.0	21.1	20.8		
Reticulocyte	4-19 (‰)	8	9	9	8	8		
Blood chemistry	Glucose	79-108 (mg/dL)	96	85	88	87	86	
	Total cholesterol	109-239 (mg/dL)	156	146	150	162	153	
	HDL-cholesterol	37-71 (mg/dL)	51	49	53	58	56	
	Triglyceride	35-183 (mg/dL)	83	57	53	60	68	
	Total protein	6.1-8.1 (g/dL)	6.9	6.7	6.6	7.0	7.1	
	Albumin	3.9-5.2 (g/dL)	4.0	4.1	4.0	4.5	4.4	
	A/G	1.42-2.36	1.38 L	1.58	1.54	1.80	1.63	
	BUN	8.6-20.6 (mg/dL)	9.7	12.5	13.5	15.9	10.7	
	Uric acid	3.7-7.9 (mg/dL)	4.8	4.8	4.2	5.0	4.7	
	Creatinine	0.8-1.2 (mg/dL)	1.0	1.0	1.0	1.0	1.1	
	Total bilirubin	≤1.4 (mg/dL)	0.5	0.7	0.7	0.7	0.3	
	Direct bilirubin	≤0.9 (mg/dL)	0.4	0.5	0.5	0.5	0.3	
	AST	≤56 (IU/L)	17	19	15	19	16	
	ALT	≤61 (IU/L)	13	23	18	22	15	
	γ-GTP	≤32 (IU/L)	9	9	10	10	8	
	LDH	160-366 (IU/L)	230	215	199	223	262	
	ALP	80-233 (IU/L)	92	96	98	106	113	
	LAP	34-68 (IU/L)	45	42	42	46	48	
	CPK	37-259 (IU/L)	56	78	67	67	122	
	Amylase	55-214 (somogyiU)	99	86	84	88	88	
	ChE	0.68-1.55 (ΔpH)	0.92	0.91	0.90	0.97	0.96	
	Electrolyte	Ca	4.1-5.4 (mEq/L)	4.4	4.5	4.4	4.6	4.7
		P	2.5-5.5 (mg/dL)	3.4	3.8	3.7	3.9	4.1
		Na	135-147 (mEq/L)	140	140	139	141	141
		K	3.3-5.0 (mEq/L)	4.4	4.2	4.1	4.2	4.3
		Cl	96-110 (mEq/L)	104	103	105	102	104
	CRP	≤0.5 (mg/dL)	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	
Haptoglobin (2-2)	30-252 (mg/dL)	57	46	43	42	35		
β ₂ -Microglobulin	0.7-2.0 (mg/dL)	1.6		1.3				
α ₁ -Microglobulin	10.0-25.0 (mg/L)	14.8		11.8				
Histamine	H 0	≤0.2 (ng/mL)	<0.11	<0.11	0.16	↑ 0.45 H		
	H 1		0.25 H	0.15	<0.11			
Specific gravity	1.001-1.040	1.014	1.021	1.018	1.018	1.024		
pH	4.5-8.0	6.5	6.0	6.0	6.0	6.0		
Glucose	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
Protein	(-) ~ (±)	(-)	(-)	(-)	(-)	(±)		
Occult blood	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
Urobilinogen	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)		
Sediment	RBC	(-): 0-1/f	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	WBC	(-): 0-2/f	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
Albumin/creatinine	3.5-14.0	2.7 L	1.1 L	5.5	2.6 L			

H/L: above/below normal range

↑ / ↓ : Abnormal value

Table 8-3. Clinical laboratory findings in repeated administration study

Parameter	Normal range	Subject no. 4 (micafungin 25 mg u. i. d.)						
		day 1	day 4	day 7	day 9	follow-up		
Hematology	WBC	31-94 (10 ³ /μL)	56	54	52	55	42	
	Differential WBC	Neutrophils	42-74 (%)	47.0	48.0	49.0	52.0	54.0
		Eosinophils	1-8 (%)	6.0	7.0	6.0	6.0	4.0
		Basophils	0-1 (%)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		Lymphocytes	19-48 (%)	44.0	43.0	41.0	38.0	36.0
		Monocytes	2-7 (%)	3.0	2.0	4.0	4.0	6.0
	RBC	410-573 (10 ⁴ /μL)	509	486	484	499	459	
	Hb	12.9-17.6 (g/dL)	15.1	14.6	14.2	14.8	13.5	
	Ht	38.1-49.7 (%)	43.0	41.1	40.9	41.7	38.7	
	MCV	82.7-95.1 (fL)	84.5	84.6	84.5	83.6	84.3	
	MCH	28.0-33.4 (pg)	29.7	30.0	29.3	29.7	29.4	
	MCHC	32.5-36.5 (g/dL)	35.1	35.5	34.7	35.5	34.9	
Platelet	12.4-32.7 (10 ⁴ /μL)	24.1	22.0	21.6	24.3	21.8		
Reticulocyte	4-19 (%)	8	9	12	12	8		
Blood chemistry	Glucose	79-108 (mg/dL)	102	96	93	99	100	
	Total cholesterol	109-239 (mg/dL)	164	145	153	161	169	
	HDL-cholesterol	37-71 (mg/dL)	66	60	62	62	65	
	Triglyceride	35-183 (mg/dL)	78	63	100	137	38	
	Total protein	6.1-8.1 (g/dL)	7.5	6.7	6.9	7.2	7.1	
	Albumin	3.9-5.2 (g/dL)	4.6	4.2	4.4	4.8	4.7	
	A/G	1.42-2.36	1.59	1.68	1.76	2.00	1.96	
	BUN	8.6-20.6 (mg/dL)	12.3	14.2	14.8	19.1	18.2	
	Uric acid	3.7-7.9 (mg/dL)	4.8	5.1	4.8	5.7	5.3	
	Creatinine	0.8-1.2 (mg/dL)	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	
	Total bilirubin	≤1.4 (mg/dL)	0.5	0.5	0.3	0.5	0.3	
	Direct bilirubin	≤0.9 (mg/dL)	0.4	0.4	0.3	0.4	0.3	
	AST	≤56 (IU/L)	17	17	16	23	20	
	ALT	≤61 (IU/L)	9	11	13	19	18	
	γ-GTP	≤32 (IU/L)	16	19	17	19	22	
	LDH	160-366 (IU/L)	221	189	182	195	216	
	ALP	80-233 (IU/L)	97	89	93	100	93	
	LAP	34-68 (IU/L)	53	47	48	51	50	
	CPK	37-259 (IU/L)	100	91	104	126	120	
	Amylase	55-214 (somogyiU)	127	121	124	121	110	
	ChE	0.68-1.55 (ΔpH)	1.17	1.06	1.04	1.12	1.09	
	Electrolyte	Ca	4.1-5.4 (mEq/L)	4.8	4.7	4.7	4.9	4.8
		P	2.5-5.5 (mg/dL)	3.9	4.2	4.0	4.3	4.3
Na		135-147 (mEq/L)	141	140	140	140	141	
K		3.3-5.0 (mEq/L)	3.8	3.8	3.8	4.0	3.9	
Cl		96-110 (mEq/L)	101	101	104	103	104	
CRP	≤0.5 (mg/dL)	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1		
Haptoglobin (2-1)	96-350 (mg/dL)	136	131	126	133	127		
β ₂ -Microglobulin	0.7-2.0 (mg/dL)	1.1		1.0				
α ₁ -Microglobulin	10.0-25.0 (mg/L)	13.4		14.5				
Histamine	H 0	≤0.2 (ng/mL)	0.13	<0.11	<0.11	0.14		
	H 1		0.15	0.11	<0.11			
Urinalysis	Specific gravity	1.001-1.040	1.015	1.021	1.021	1.019	1.031	
	pH	4.5-8.0	6.5	6.0	6.0	6.0	6.0	
	Glucose	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	Protein	(-) ~ (±)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	Occult blood	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	Urobilinogen	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	
	Sediment	RBC	(-): 0-1/f	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		WBC	(-): 0-2/f	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Albumin/creatinine	3.5-14.0	2.5 L	1.3 L	5.1	2.7 L			

H/L:above/below normal range

Table 8-4. Clinical laboratory findings in repeated administration study

Parameter		Normal range	Subject no. 5 (micafungin 25 mg u. i. d.)						
			day 1	day 4	day 7	day 8	day 9	follow-up	
Hematology	WBC	31-94 (10 ³ /μL)	77	65	67		74	55	
	Differential WBC	Neutrophils	42-74 (%)	37.0 L	45.0	47.0		46.0	52.0
		Eosinophils	1-8 (%)	6.0	6.0	7.0		6.0	7.0
		Basophils	0-1 (%)	0.0	0.0	0.0		0.0	0.0
		Lymphocytes	19-48 (%)	53.0 H	44.0	43.0		44.0	35.0
		Monocytes	2-7 (%)	4.0	5.0	3.0		4.0	6.0
	RBC	410-573 (10 ⁴ /μL)	501	476	487		492	448	
	Hb	12.9-17.6 (g/dL)	15.2	14.5	14.8		14.9	14.1	
	Ht	38.1-49.7 (%)	43.4	41.3	42.3		42.3	39.0	
	MCV	82.7-95.1 (fL)	86.6	86.8	86.9		86.0	87.1	
	MCH	28.0-33.4 (pg)	30.3	30.5	30.4		30.3	31.5	
	MCHC	32.5-36.5 (g/dL)	35.0	35.1	35.0		35.2	36.2	
	Platelet	12.4-32.7 (10 ⁴ /μL)	22.5	19.7	22.6		23.8	23.2	
	Reticulocyte	4-19 (%)	7	8	10		10	12	
	Blood chemistry	Glucose	79-108 (mg/dL)	83	86	83		84	93
Total cholesterol		109-239 (mg/dL)	140	135	144		156	147	
HDL-cholesterol		37-71 (mg/dL)	50	47	50		51	51	
Triglyceride		35-183 (mg/dL)	66	48	63		69	47	
Total protein		6.1-8.1 (g/dL)	6.9	6.6	6.8		7.0	6.8	
Albumin		3.9-5.2 (g/dL)	4.7	4.3	4.5		4.8	4.7	
A/G		1.42-2.36	2.14	1.87	1.96		2.18	2.24	
BUN		8.6-20.6 (mg/dL)	17.8	17.4	↑ 22.9 H	↑ 24.2 H	↑ 22.0 H	17.9	
Uric acid		3.7-7.9 (mg/dL)	5.9	5.8	5.6		6.4	6.1	
Creatinine		0.8-1.2 (mg/dL)	1.0	0.9	0.9	1.0	1.0	1.0	
Total bilirubin		≤ 1.4 (mg/dL)	0.5	0.6	0.5		0.6	0.5	
Direct bilirubin		≤ 0.9 (mg/dL)	0.4	0.5	0.3		0.4	0.4	
AST		≤ 56 (IU/L)	12	14	16		19	14	
ALT		≤ 61 (IU/L)	10	13	18		22	13	
γ-GTP		≤ 32 (IU/L)	12	10	10		12	10	
LDH		160-366 (IU/L)	247	227	223		243	250	
ALP		80-233 (IU/L)	149	139	137		144	137	
LAP		34-68 (IU/L)	41	38	38		40	39	
CPK		37-259 (IU/L)	65	68	60		62	85	
Amylase		55-214 (somogyiU)	93	90	84		95	102	
ChE		0.68-1.55 (ΔpH)	0.96	0.91	0.93		0.97	0.91	
Electrolyte		Ca	4.1-5.4 (mEq/L)	4.7	4.7	4.6		4.8	4.6
		P	2.5-5.5 (mg/dL)	4.6	4.5	4.5		4.7	4.0
		Na	135-147 (mEq/L)	141	142	140		140	140
		K	3.3-5.0 (mEq/L)	4.1	3.9	3.9		3.9	3.9
		Cl	96-110 (mEq/L)	103	104	106		105	107
CRP		≤ 0.5 (mg/dL)	0.1	0.1	0.2		0.1	0.1	
Haptoglobin (1-1)		150-325 (mg/dL)	152	151	149 L		146 L	141 L	
β ₂ -Microglobulin		0.7-2.0 (mg/dL)	1.4	1.2	1.2	1.3	1.3		
α ₁ -Microglobulin		10.0-25.0 (mg/L)	15.1	12.2	15.6	16.8	14.4		
Histamine	H 0	≤ 0.2 (ng/mL)	0.13	0.17	0.17		0.19		
	H 1		0.15	↑ 0.81 H	0.16				
Urinalysis	Specific gravity	1.001-1.040	1.017	1.021	1.026		1.024	1.027	
	pH	4.5-8.0	7.0	6.5	6.0		6.0	6.0	
	Glucose	(-)	(-)	(-)	(-)		(-)	(-)	
	Protein	(-) ~ (±)	(-)	(-)	(±)		(-)	(±)	
	Occult blood	(-)	(-)	(-)	(-)		(-)	(-)	
	Urobilinogen	(±)	(±)	(±)	(±)		(±)	(±)	
	Sediment	RBC	(-): 0-1/f	(-)	(-)	(-)		(-)	(-)
		WBC	(-): 0-2/f	(-)	(-)	(-)		(-)	(-)
Albumin/creatinine	3.5-14.0	3.4 L	1.9 L	5.5		4.9			

H/L: above/below normal range

↑/↓: Abnormal value

Table 8-5. Clinical laboratory findings in repeated administration study

Parameter		Normal range	Subject no. 6 (micafungin 25 mg u. i. d.)					
			day 1	day 4	day 7	day 9	follow-up	
Hematology	WBC	31-94 (10 ³ /μL)	98 H	60	66	66	81	
	Differential WBC	Neutrophils	42-74 (%)	48.0	60.0	53.0	57.0	56.0
		Eosinophils	1-8 (%)	5.0	5.0	5.0	3.0	6.0
		Basophils	0-1 (%)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		Lymphocytes	19-48 (%)	41.0	33.0	38.0	36.0	32.0
		Monocytes	2-7 (%)	6.0	2.0	4.0	4.0	6.0
	RBC	410-573 (10 ⁶ /μL)	497	451	438	464	448	
	Hb	12.9-17.6 (g/dL)	15.2	13.8	13.2	14.1	13.5	
	Ht	38.1-49.7 (%)	43.4	39.4	38.3	40.2	39.2	
	MCV	82.7-95.1 (fL)	87.3	87.4	87.4	86.6	87.5	
	MCH	28.0-33.4 (pg)	30.6	30.6	30.1	30.4	30.1	
	MCHC	32.5-36.5 (g/dL)	35.0	35.0	34.5	35.1	34.4	
	Platelet	12.4-32.7 (10 ⁴ /μL)	21.1	20.7	20.0	19.7	19.0	
Reticulocyte	4-19 (‰)	12	14	16	15	19		
Blood chemistry	Glucose	79-108 (mg/dL)	91	83	76 L	84	90	
	Total cholesterol	109-239 (mg/dL)	192	182	190	196	173	
	HDL-cholesterol	37-71 (mg/dL)	70	66	68	69	60	
	Triglyceride	35-183 (mg/dL)	135	83	94	105	154	
	Total protein	6.1-8.1 (g/dL)	7.0	6.4	6.7	6.8	6.5	
	Albumin	3.9-5.2 (g/dL)	4.4	4.0	4.2	4.4	4.2	
	A/G	1.42-2.36	1.69	1.67	1.68	1.83	1.83	
	BUN	8.6-20.6 (mg/dL)	14.1	14.4	15.8	18.4	11.7	
	Uric acid	3.7-7.9 (mg/dL)	7.2	8.0 H	7.6	8.1 H	6.2	
	Creatinine	0.8-1.2 (mg/dL)	1.1	1.0	1.0	1.0	1.0	
	Total bilirubin	≤1.4 (mg/dL)	0.8	0.8	0.9	0.7	0.4	
	Direct bilirubin	≤0.9 (mg/dL)	0.5	0.6	0.6	0.5	0.3	
	AST	≤56 (IU/L)	15	14	14	14	16	
	ALT	≤61 (IU/L)	15	15	12	14	18	
	γ-GTP	≤32 (IU/L)	9	12	9	6	8	
	LDH	160-366 (IU/L)	207	184	193	199	218	
	ALP	80-233 (IU/L)	104	92	92	97	112	
	LAP	34-68 (IU/L)	48	44	43	45	45	
	CPK	37-259 (IU/L)	62	68	70	72	74	
	Amylase	55-214 (somogyiU)	150	126	125	141	199	
	ChE	0.68-1.55 (ΔpH)	1.01	0.94	0.91	0.96	0.89	
	Electrolyte	Ca	4.1-5.4 (mEq/L)	4.6	4.5	4.5	4.6	4.5
		P	2.5-5.5 (mg/dL)	3.9	4.3	4.1	4.3	4.0
		Na	135-147 (mEq/L)	140	141	140	139	140
		K	3.3-5.0 (mEq/L)	4.0	3.6	3.6	3.7	3.9
		Cl	96-110 (mEq/L)	103	104	105	104	103
	CRP	≤0.5 (mg/dL)	0.1	0.1	0.2	0.1	0.1	
	Haptoglobin (2-2)	30-252 (mg/dL)	72	65	65	64	69	
	β ₂ -Microglobulin	0.7-2.0 (mg/dL)	1.2		1.1			
	α ₁ -Microglobulin	10.0-25.0 (mg/L)	21.0		23.8			
Histamine	H 0	≤0.2 (ng/mL)	0.20	0.16	0.17	0.18		
	H 1		0.15	0.18	0.16			
Urimalysis	Specific gravity	1.001-1.040	1.021	1.023	1.019	1.024	1.006	
	pH	4.5-8.0	6.0	5.5	6.0	6.0	6.0	
	Glucose	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	Protein	(-) ~ (±)	(-)	(-)	(-)	(±)	(-)	
	Occult blood	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	Urobilinogen	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	
	Sediment	RBC	(-): 0-1/f	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		WBC	(-): 0-2/f	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
	Albumin/creatinine	3.5-14.0	7.4	3.0 L	7.9	5.3		

H/L: above/below normal range

Table 8-6. Clinical laboratory findings in repeated administration study

Parameter	Normal range	Subject no. 8 (micafungin 25 mg u. i. d.)								
		day 1	day 4	day 7	day 8	day 9	follow-up (1 W)	follow-up (2 W)		
Hematology	WBC	31-94 (10 ³ /μL)	68	67	75		69	↑106 H	81	
	Differential WBC	Neutrophils	42-74 (%)	48.0	53.0	57.0		58.0	70.0	57.0
		Eosinophils	1-8 (%)	3.0	3.0	3.0		3.0	2.0	3.0
		Basophils	0-1 (%)	0.0	0.0	0.0		0.0	0.0	0.0
		Lymphocytes	19-48 (%)	46.0	41.0	37.0		36.0	22.0	37.0
		Monocytes	2-7 (%)	3.0	3.0	3.0		3.0	6.0	3.0
	RBC	410-573 (10 ⁴ /μL)	504	440	451		463	442	461	
	Hb	12.9-17.6 (g/dL)	15.9	14.1	14.3		14.7	14.2	14.8	
	Ht	38.1-49.7 (%)	43.9	38.5	39.3		40.2	38.4	40.2	
	MCV	82.7-95.1 (fL)	87.1	87.5	87.1		86.8	86.9	87.2	
	MCH	28.0-33.4 (pg)	31.5	32.0	31.7		31.7	32.1	32.1	
	MCHC	32.5-36.5 (g/dL)	36.2	36.6 H	36.4		36.6 H	37.0 H	36.8 H	
	Platelet	12.4-32.7 (10 ⁴ /μL)	19.9	17.5	17.6		18.7	18.4	21.9	
Reticulocyte	4-19 (%)	15	15	18		17	20 H	22 H		
Blood chemistry	Glucose	79-108 (mg/dL)	102	92	92		94	97		
	Total cholesterol	109-239 (mg/dL)	165	151	166		170	153		
	HDL-cholesterol	37-71 (mg/dL)	52	49	56		58	51		
	Triglyceride	35-183 (mg/dL)	126	66	63		77	69		
	Total protein	6.1-8.1 (g/dL)	7.4	6.5	6.8		7.1	7.0		
	Albumin	3.9-5.2 (g/dL)	4.6	4.2	4.5		4.7	4.7		
	A/G	1.42-2.36	1.64	1.83	1.96		1.96	2.04		
	BUN	8.6-20.6 (mg/dL)	17.2	19.0	↑22.6 H	↑24.0 H	↑23.5 H	16.4		
	Uric acid	3.7-7.9 (mg/dL)	6.3	6.2	5.6		6.6	6.1		
	Creatinine	0.8-1.2 (mg/dL)	1.1	1.0	1.0	1.2	1.1	1.0		
	Total bilirubin	≤1.4 (mg/dL)	0.6	0.6	0.6		0.8	0.7		
	Direct bilirubin	≤0.9 (mg/dL)	0.4	0.4	0.5		0.6	0.5		
	AST	≤56 (IU/L)	16	14	15		15	16		
	ALT	≤61 (IU/L)	16	13	15		15	13		
	γ-GTP	≤32 (IU/L)	18	15	19		14	14		
	LDH	160-366 (IU/L)	227	194	202		212	261		
	ALP	80-233 (IU/L)	119	108	107		111	110		
	LAP	34-68 (IU/L)	52	46	47		49	50		
	CPK	37-259 (IU/L)	59	56	53		59	97		
	Amylase	55-214 (somogyiU)	142	137	130		144	134		
	ChE	0.68-1.55 (ΔpH)	0.93	0.81	0.82		0.85	0.80		
	Electrolyte	Ca	4.1-5.4 (mEq/L)	4.9	4.7	4.5		4.9	4.6	
		P	2.5-5.5 (mg/dL)	4.6	4.6	4.6		4.7	4.1	
		Na	135-147 (mEq/L)	141	142	143		142	142	
		K	3.3-5.0 (mEq/L)	4.3	3.8	3.6		3.7	3.7	
Cl		96-110 (mEq/L)	104	105	108		107	108		
CRP	≤0.5 (mg/dL)	0.1	0.1	0.1		0.1	0.1			
Haptoglobin (2-2)	30-252 (mg/dL)	98	99	98		90	92			
β ₂ -Microglobulin	0.7-2.0 (mg/dL)	1.4	1.3	1.2	1.2	1.2				
α ₁ -Microglobulin	10.0-25.0 (mg/L)	18.2	19.9	21.0	24.1	19.1				
Histamine	H 0	≤0.2 (ng/mL)	0.12	<0.11	0.11	<0.11				
	H 1		0.14	<0.11	0.13					
Urinalysis	Specific gravity	1.001-1.040	1.025	1.027	1.032		1.033	1.018		
	pH	4.5-8.0	5.5	5.5	6.0		5.5	5.5		
	Glucose	(-)	(-)	(-)	(-)		(-)	(-)		
	Protein	(-) ~ (±)	(-)	(-)	(±)		(±)	(-)		
	Occult blood	(-)	(-)	(-)	(-)		(-)	(-)		
	Urobilinogen	(±)	(±)	(±)	(±)		(±)	(±)		
	Sediment	RBC	(-): 0-1/f	(-)	(-)	(-)		(-)	(-)	
		WBC	(-): 0-2/f	(-)	(-)	(-)		(-)	(-)	
Albumin/creatinine	3.5-14.0	3.3 L	1.9 L	5.5		3.5				

H/L: above/below normal range

↑/↓: Abnormal value

Table 8-7. Clinical laboratory findings in repeated administration study

Parameter		Normal range	Subject no. 3 (placebo)					
			day 1	day 4	day 7	day 9	follow-up	
Hematology	WBC	31-94 ($10^3/\mu\text{L}$)	47	35	41	45	36	
	Differential WBC	Neutrophils	42-74 (%)	42.0	53.0	48.0	43.0	50.0
		Eosinophils	1-8 (%)	4.0	2.0	2.0	3.0	2.0
		Basophils	0-1 (%)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		Lymphocytes	19-48 (%)	52.0 H	43.0	47.0	48.0	44.0
		Monocytes	2-7 (%)	2.0	2.0	3.0	6.0	4.0
	RBC	410-573 ($10^6/\mu\text{L}$)	448	407 L	406 L	423	395 L	
	Hb	12.9-17.6 (g/dL)	15.2	13.7	13.4	14.3	13.3	
	Ht	38.1-49.7 (%)	42.9	39.2	38.9	40.2	37.6 L	
	MCV	82.7-95.1 (fL)	95.8 H	96.3 H	95.8 H	95.0	95.2 H	
	MCH	28.0-33.4 (pg)	33.9 H	33.7 H	33.0	33.8 H	33.7 H	
	MCHC	32.5-36.5 (g/dL)	35.4	34.9	34.4	35.6	35.4	
	Platelet	12.4-32.7 ($10^4/\mu\text{L}$)	22.7	21.1	21.6	23.9	21.3	
Reticulocyte	4-19 (‰)	6	10	10	10	12		
Blood chemistry	Glucose	79-108 (mg/dL)	102	97	89	95	87	
	Total cholesterol	109-239 (mg/dL)	164	145	142	151	142	
	HDL-cholesterol	37-71 (mg/dL)	102 H	81 H	83 H	92 H	96 H	
	Triglyceride	35-183 (mg/dL)	64	40	39	55	25 L	
	Total protein	6.1-8.1 (g/dL)	6.8	5.9 L	6.0 L	6.5	6.6	
	Albumin	3.9-5.2 (g/dL)	4.5	4.0	4.1	4.6	4.5	
	A/G	1.42-2.36	1.96	2.11	2.16	2.42 H	2.14	
	BUN	8.6-20.6 (mg/dL)	16.8	15.8	16.6	↑ 21.1 H	16.4	
	Uric acid	3.7-7.9 (mg/dL)	6.2	5.6	5.2	6.0	5.1	
	Creatinine	0.8-1.2 (mg/dL)	1.0	0.9	0.9	0.9	0.9	
	Total bilirubin	≤ 1.4 (mg/dL)	0.8	0.7	0.5	0.4	1.0	
	Direct bilirubin	≤ 0.9 (mg/dL)	0.6	0.6	0.4	0.3	0.8	
	AST	≤ 56 (IU/L)	13	10	10	11	13	
	ALT	≤ 61 (IU/L)	7	8	10	9	10	
	γ-GTP	≤ 32 (IU/L)	21	17	17	17	18	
	LDH	160-366 (IU/L)	245	203	197	216	261	
	ALP	80-233 (IU/L)	91	80	85	96	92	
	LAP	34-68 (IU/L)	49	44	44	48	48	
	CPK	37-259 (IU/L)	57	49	52	52	78	
	Amylase	55-214 (somoogyiU)	153	155	166	180	118	
	ChE	0.68-1.55 (ΔpH)	0.66 L	0.59 L	0.59 L	0.65 L	0.63 L	
	Electrolyte	Ca	4.1-5.4 (mEq/L)	4.8	4.5	4.4	4.7	4.5
		P	2.5-5.5 (mg/dL)	4.1	4.2	4.2	4.6	4.0
		Na	135-147 (mEq/L)	142	142	141	143	140
		K	3.3-5.0 (mEq/L)	3.9	4.1	3.8	3.9	3.9
		Cl	96-110 (mEq/L)	104	106	107	104	105
	CRP	≤ 0.5 (mg/dL)	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	
Haptoglobin (2-1)	96-350 (mg/dL)	205	190	181	189	177		
β ₂ -Microglobulin	0.7-2.0 (mg/dL)	1.4		1.0	1.2			
α ₁ -Microglobulin	10.0-25.0 (mg/L)	20.6		14.4	19.3			
Histamine	H 0	≤ 0.2 (ng/mL)	< 0.11	0.11	0.11	0.21 H		
	H 1		0.16	0.12	0.15			
Urinalysis	Specific gravity	1.001-1.040	1.025	1.031	1.026	1.029	1.029	
	pH	4.5-8.0	6.5	6.0	6.0	6.5	5.5	
	Glucose	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	Protein	(-) ~ (±)	(±)	(±)	(-)	(±)	(-)	
	Occult blood	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	Urobilinogen	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	
	Sediment	RBC	(-): 0-1/f	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		WBC	(-): 0-2/f	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Albumin/creatinine	3.5-14.0	3.4 L	2.5 L	5.5	3.0 L			

H/L: above/below normal range

↑/↓: Abnormal value

Table 8-8. Clinical laboratory findings in repeated administration study

Parameter	Normal range	Subject no. 7 (placebo)						
		day 1	day 4	day 7	day 9	follow-up		
Hematology	WBC	31-94 (10 ³ /μL)	74	71	75	76	68	
	Differential WBC	Neutrophils	42-74 (%)	53.0	57.0	58.0	55.0	53.0
		Eosinophils	1-8 (%)	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
		Basophils	0-1 (%)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		Lymphocytes	19-48 (%)	42.0	37.0	36.0	37.0	38.0
		Monocytes	2-7 (%)	2.0	3.0	3.0	5.0	6.0
	RBC	410-573 (10 ⁴ /μL)	530	512	492	520	490	
	Hb	12.9-17.6 (g/dL)	16.2	15.6	15.2	15.8	14.9	
	Ht	38.1-49.7 (%)	46.9	45.3	43.4	45.4	43.1	
	MCV	82.7-95.1 (fL)	88.5	88.5	88.2	87.3	88.0	
	MCH	28.0-33.4 (pg)	30.6	30.5	30.9	30.4	30.4	
	MCHC	32.5-36.5 (g/dL)	34.5	34.4	35.0	34.8	34.6	
Platelet	12.4-32.7 (10 ³ /μL)	19.2	18.2	19.0	20.3	20.3		
Reticulocyte	4-19 (%)	11	13	12	13	11		
Blood chemistry	Glucose	79-108 (mg/dL)	92	86	88	87	91	
	Total cholesterol	109-239 (mg/dL)	151	135	138	147	144	
	HDL-cholesterol	37-71 (mg/dL)	55	48	50	52	54	
	Triglyceride	35-183 (mg/dL)	123	80	77	94	50	
	Total protein	6.1-8.1 (g/dL)	7.4	7.1	7.1	7.2	7.1	
	Albumin	3.9-5.2 (g/dL)	4.6	4.5	4.4	4.6	4.6	
	A/G	1.42-2.36	1.64	1.73	1.63	1.77	1.84	
	BUN	8.6-20.6 (mg/dL)	15.1	14.8	16.5	↑20.8 H	15.7	
	Uric acid	3.7-7.9 (mg/dL)	6.9	6.3	6.0	7.0	7.9	
	Creatinine	0.8-1.2 (mg/dL)	0.9	0.9	0.8	0.9	0.9	
	Total bilirubin	≤1.4 (mg/dL)	0.4	0.3	0.3	0.3	0.7	
	Direct bilirubin	≤0.9 (mg/dL)	0.3	0.3	0.3	0.2	0.5	
	AST	≤56 (IU/L)	23	22	22	21	18	
	ALT	≤61 (IU/L)	15	16	22	27	15	
	γ-GTP	≤32 (IU/L)	15	14	16	16	18	
	LDH	160-366 (IU/L)	276	255	239	244	292	
	ALP	80-233 (IU/L)	217	197	204	214	185	
	LAP	34-68 (IU/L)	58	54	53	54	56	
	CPK	37-259 (IU/L)	86	75	66	68	95	
	Amylase	55-214 (somogyiU)	153	151	152	159	125	
	ChE	0.68-1.55 (ΔpH)	1.03	0.97	0.92	0.95	0.96	
	Electrolyte	Ca	4.1-5.4 (mEq/L)	4.7	4.7	4.6	4.7	4.7
		P	2.5-5.5 (mg/dL)	4.1	4.3	4.5	4.6	4.3
		Na	135-147 (mEq/L)	141	141	141	141	142
		K	3.3-5.0 (mEq/L)	4.0	3.9	4.0	3.9	3.5
		Cl	96-110 (mEq/L)	104	105	108	106	106
	CRP	≤0.5 (mg/dL)	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	
Haptoglobin (2-2)	30-252 (mg/dL)	23 L	31	41	61	38		
β ₂ -Microglobulin	0.7-2.0 (mg/dL)	1.1		1.0	1.6			
α ₁ -Microglobulin	10.0-25.0 (mg/L)	14.5		12.8	21.2			
Histamine	H 0	≤0.2 (ng/mL)	0.24 H	0.14	0.17	0.18		
	H 1		0.19	0.23 H	0.18			
Urinalysis	Specific gravity	1.001-1.040	1.026	1.018	1.019	1.029	1.033	
	pH	4.5-8.0	6.5	6.5	6.0	6.5	6.0	
	Glucose	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	Protein	(-) ~ (±)	(±)	(-)	(-)	(-)	(±)	
	Occult blood	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	Urobilinogen	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	
	Sediment	RBC	(-): 0-1/f	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		WBC	(-): 0-2/f	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Albumin/creatinine	3.5-14.0	3.5	2.0 L	6.7	3.6			

H/L: above/below normal range

↑/↓: Abnormal value

Table 8-9. Clinical laboratory findings in repeated administration study

Parameter	Normal range	Subject no. 9 (placebo)						
		day 1	day 4	day 7	day 9	follow-up		
Hematology	WBC	31-94 (10 ³ /μL)	66	64	69	63	62	
	Differential WBC	Neutrophils	42-74 (%)	58.0	63.0	68.0	60.0	68.0
		Eosinophils	1-8 (%)	5.0	4.0	4.0	4.0	1.0
		Basophils	0-1 (%)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		Lymphocytes	19-48 (%)	33.0	30.0	25.0	30.0	24.0
		Monocytes	2-7 (%)	4.0	3.0	3.0	6.0	6.0
	RBC	410-573 (10 ⁴ /μL)	492	463	437	464	458	
	Hb	12.9-17.6 (g/dL)	15.8	14.6	14.1	14.8	14.8	
	Ht	38.1-49.7 (%)	44.3	41.7	39.5	41.3	41.1	
	MCV	82.7-95.1 (fL)	90.0	90.1	90.4	89.0	89.7	
	MCH	28.0-33.4 (pg)	32.1	31.5	32.3	31.9	32.3	
	MCHC	32.5-36.5 (g/dL)	35.7	35.0	35.7	35.8	36.0	
Platelet	12.4-32.7 (10 ³ /μL)	21.1	21.6	20.0	20.1	21.4		
Reticulocyte	4-19 (%)	12	12	13	10	8		
Blood chemistry	Glucose	79-108 (mg/dL)	97	93	93	92	100	
	Total cholesterol	109-239 (mg/dL)	198	176	170	174	186	
	HDL-cholesterol	37-71 (mg/dL)	42	40	41	41	42	
	Triglyceride	35-183 (mg/dL)	156	104	88	107	82	
	Total protein	6.1-8.1 (g/dL)	8.0	6.9	6.7	7.0	7.1	
	Albumin	3.9-5.2 (g/dL)	4.7	4.3	4.3	4.6	4.6	
	A/G	1.42-2.36	1.42	1.65	1.79	1.92	1.84	
	BUN	8.6-20.6 (mg/dL)	11.5	12.2	13.0	14.6	10.5	
	Uric acid	3.7-7.9 (mg/dL)	3.6 L	4.1	3.6 L	4.2	3.3 L	
	Creatinine	0.8-1.2 (mg/dL)	0.8	0.8	0.8	0.9	0.8	
	Total bilirubin	≤1.4 (mg/dL)	0.9	0.8	1.2	1.2	1.1	
	Direct bilirubin	≤0.9 (mg/dL)	0.5	0.5	0.7	0.7	0.7	
	AST	≤56 (IU/L)	20	17	17	17	16	
	ALT	≤61 (IU/L)	13	12	11	12	10	
	γ-GTP	≤32 (IU/L)	11	14	14	9	10	
	LDH	160-366 (IU/L)	285	211	237	220	237	
	ALP	80-233 (IU/L)	191	186	171	190	174	
	LAP	34-68 (IU/L)	58	55	51	55	56	
	CPK	37-259 (IU/L)	81	74	71	66	88	
	Amylase	55-214 (somogyiU)	113	113	98	107	95	
	ChE	0.68-1.55 (ΔpH)	0.95	0.90	0.83	0.90	0.89	
	Electrolyte	Ca	4.1-5.4 (mEq/L)	4.7	4.6	4.5	4.8	4.7
		P	2.5-5.5 (mg/dL)	3.5	4.3	3.9	4.1	4.2
		Na	135-147 (mEq/L)	141	140	138	141	140
		K	3.3-5.0 (mEq/L)	4.3	4.1	4.2	3.9	4.1
		Cl	96-110 (mEq/L)	103	103	106	107	106
	CRP	≤0.5 (mg/dL)	0.1	0.1	0.2	0.1	0.1	
Haptoglobin (2-1)	96-350 (mg/dL)	134	129	120	138	124		
β ₂ -Microglobulin	0.7-2.0 (mg/dL)	1.2		1.1				
α ₁ -Microglobulin	10.0-25.0 (mg/L)	17.6		13.4				
Histamine	H 0	≤0.2 (ng/mL)	0.13	0.15	0.11	<0.11		
	H 1		0.19	0.19	0.14			
Urinalysis	Specific gravity	1.001-1.040	1.014	1.017	1.021	1.019	1.010	
	pH	4.5-8.0	6.5	6.5	6.5	6.5	7.0	
	Glucose	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	Protein	(-)~(±)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	Occult blood	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	Urobilinogen	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	
	Sediment	RBC	(-): 0-1/f	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
		WBC	(-): 0-2/f	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
	Albumin/creatinine	3.5-14.0	4.8	0.6 L	4.5	3.7		

H/L: above/below normal range

↑/↓: Abnormal value

Table 9. The list of subjective symptoms and objective findings in repeated administration study

Group	Subject no.	Symptoms/Findings	Course		Severity	Relation to drug
			onset	disappearance		
Miconazole 25 mg u.i.d.	4	headache	3 days after final administration	3 days after final administration	mild	none
	8	common cold symptoms sore throat nasal obstruction	6 days after final administration	12 days after final administration	mild	none
Placebo	9	nasal bleeding	11:20' after the start of administration on day 1 20' before the start of administration on day 4	11:25' after the start of administration on day 1 15' before the start of administration	mild	—

Table 10. List of serum parameters of renal function in subject with repeated administrations

Group	Subject no.	Parameter	Course				
			day 1	day 4	day 7	day 9	follow-up
Miconazole 25 mg u.i.d.	5	BUN	17.8	17.4	22.9 H	22.0 H	17.9
		creatinine	1.0	0.9	0.9	1.0	1.0
		β_2 -microglobulin	1.4	1.2	1.2	1.3	—
		α_1 -microglobulin	15.1	12.2	15.6	14.4	—
	8	BUN	17.2	19.0	22.6 H	23.5 H	16.4
		creatinine	1.1	1.0	1.0	1.1	1.0
		β_2 -microglobulin	1.4	1.3	1.2	1.2	—
		α_1 -microglobulin	18.2	19.9	21.0	19.1	—
Placebo	3	BUN	16.8	15.8	16.6	21.1 H	16.4
		creatinine	1.0	0.9	0.9	0.9	0.9
		β_2 -microglobulin	1.4	—	1.0	1.2	—
		α_1 -microglobulin	20.6	—	14.4	19.3	—
	7	BUN	15.1	14.8	16.5	20.8 H	15.7
		creatinine	0.9	0.9	0.8	0.9	0.9
		β_2 -microglobulin	1.1	—	1.0	1.6	—
		α_1 -microglobulin	14.5	—	12.8	21.2	—

H: Above normal range

—: Not measured

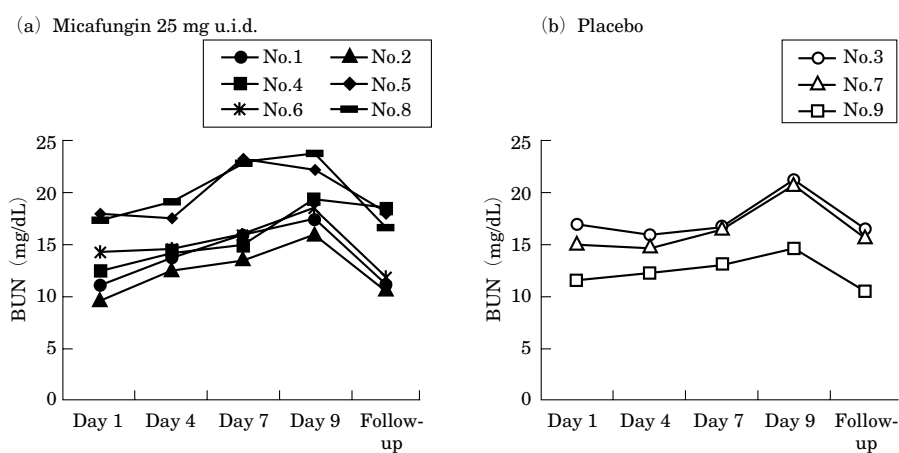
Normal ranges BUN: 8.6–20.6 (mg/dL), creatinine: 0.8–1.2 (mg/dL), β_2 -microglobulin: 0.7–2.0 (mg/dL), α_1 -microglobulin: 10.0–25.0 (mg/dL)

Fig. 4. The changes in BUN in individual subjects.

Table 11. Plasma concentrations of micafungin during/after 2 hour intravenous infusion in single administration study

Dose (mg)	Subject no.	Plasma concentrations of micafungin ($\mu\text{g/mL}$)														
		time after start of administration (h)														
		0	0.5	1	2	2.25	2.5	3	4	6	8	10	12	24	36	48
2.5	1	N. D.	0.067	0.118	0.208	0.190	0.172	0.161	0.149	0.117	0.103	0.086	0.078	N. D.	N. S.	N. S.
	2	N. D.	0.066	0.118	0.201	0.189	0.175	0.160	0.144	0.122	0.104	0.087	0.085	N. D.	N. S.	N. S.
	3	N. D.	0.066	0.113	0.198	0.174	0.168	0.159	0.156	0.121	0.112	0.094	0.087	N. D.	N. S.	N. S.
	mean	0	0.066	0.116	0.202	0.184	0.172	0.160	0.150	0.120	0.106	0.089	0.083	0		
	S. D.	0	0.001	0.003	0.005	0.009	0.004	0.001	0.006	0.003	0.005	0.004	0.005	0		
5	4	N. D.	0.134	0.221	0.381	0.338	0.326	0.290	0.283	0.241	0.207	0.191	0.164	0.088	N. S.	N. S.
	5	N. D.	0.187	0.279	0.471	0.417	0.389	0.372	0.352	0.279	0.245	0.220	0.195	0.107	N. S.	N. S.
	6	N. D.	0.146	0.246	0.427	0.390	0.375	0.351	0.325	0.280	0.256	0.214	0.199	0.114	N. S.	N. S.
	7	N. D.	0.122	0.212	0.390	0.357	0.335	0.311	0.313	0.257	0.218	0.200	0.174	0.093	N. S.	N. S.
	8	N. D.	0.112	0.205	0.364	0.337	0.325	0.309	0.291	0.222	0.210	0.187	0.165	0.094	N. S.	N. S.
12.5	9	N. D.	0.111	0.203	0.350	0.328	0.311	0.290	0.278	0.221	0.195	0.154	0.149	0.086	N. S.	N. S.
	mean	0	0.135	0.228	0.397	0.361	0.344	0.321	0.307	0.250	0.222	0.194	0.174	0.097		
	S. D.	0	0.029	0.030	0.045	0.035	0.031	0.034	0.028	0.026	0.024	0.024	0.019	0.011		
	10	N. D.	0.347	0.578	1.001	0.912	0.906	0.834	0.796	0.651	0.604	0.521	0.464	0.275	0.158	0.096
	11	N. D.	0.306	0.534	0.940	0.869	0.845	0.812	0.768	0.622	0.565	0.474	0.427	0.246	0.130	0.079
25	12	N. D.	0.334	0.579	0.962	0.889	0.842	0.779	0.754	0.615	0.528	0.474	0.424	0.242	0.132	0.084
	13	N. D.	0.302	0.481	0.922	0.835	0.818	0.797	0.751	0.683	0.576	0.508	0.472	0.287	0.177	0.109
	14	N. D.	0.347	0.581	0.981	0.899	0.862	0.816	0.777	0.603	0.553	0.485	0.429	0.242	0.136	0.081
	15	N. D.	0.303	0.529	0.878	0.821	0.781	0.735	0.677	0.593	0.533	0.450	0.406	0.244	0.143	0.085
	mean	0	0.323	0.547	0.947	0.871	0.842	0.796	0.754	0.628	0.560	0.485	0.437	0.256	0.146	0.089
50	S. D.	0	0.022	0.040	0.044	0.036	0.042	0.035	0.041	0.033	0.028	0.026	0.025	0.020	0.018	0.011
	16	N. D.	0.603	1.081	1.808	1.672	1.565	1.484	1.362	1.160	1.051	0.948	0.852	0.524	0.315	0.197
	17	N. D.	0.547	0.936	1.585	1.498	1.455	1.359	1.275	1.033	0.908	0.809	0.713	0.382	0.211	0.122
	18	N. D.	0.553	0.984	1.652	1.597	1.514	1.403	1.357	1.073	1.009	0.908	0.821	0.475	0.285	0.171
	19	N. D.	0.735	1.190	2.007	1.814	1.710	1.581	1.551	1.253	1.101	0.969	0.866	0.503	0.266	0.147
100	20	N. D.	0.721	1.311	2.423	2.224	2.117	1.963	1.855	1.554	1.452	1.197	1.037	0.570	0.310	0.179
	21	N. D.	0.597	1.045	1.712	1.655	1.547	1.400	1.364	1.103	1.011	0.890	0.801	0.463	0.262	0.158
	mean	0	0.626	1.091	1.865	1.743	1.651	1.532	1.461	1.196	1.089	0.954	0.848	0.486	0.275	0.162
	S. D.	0	0.082	0.138	0.310	0.257	0.243	0.226	0.214	0.191	0.189	0.132	0.107	0.064	0.038	0.026
	22	N. D.	1.219	2.123	3.584	3.368	3.241	3.007	2.756	2.209	2.006	1.787	1.651	1.038	0.585	0.357
200	23	N. D.	1.106	1.924	3.256	3.158	2.945	2.718	2.465	2.053	1.817	1.714	1.458	0.849	0.486	0.289
	24	N. D.	1.173	1.852	3.152	2.857	2.603	2.462	2.343	1.903	1.780	1.574	1.408	0.833	0.462	0.274
	25	N. D.	1.321	2.240	3.797	3.705	3.371	3.269	2.943	2.494	2.351	2.018	1.871	1.132	0.630	0.365
	26	N. D.	1.106	1.758	3.069	2.767	2.586	2.360	2.351	1.904	1.721	1.516	1.378	0.827	0.447	0.275
	27	N. D.	1.103	1.985	3.308	3.203	3.075	2.865	2.643	2.244	2.018	1.851	1.658	0.957	0.541	0.311
400	mean	0	1.171	1.980	3.361	3.176	2.970	2.780	2.584	2.135	1.949	1.743	1.571	0.939	0.525	0.312
	S. D.	0	0.087	0.177	0.277	0.343	0.325	0.340	0.240	0.228	0.231	0.184	0.190	0.126	0.073	0.040

N. D.: Not determined ($<0.050 \mu\text{g/mL}$), set to zero, N. S.: No sampling

Table 12. Pharmacokinetic parameters of micafungin after 2 hour intravenous infusion in single administration study

Dose (mg)	Subject no.	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	β (h^{-1})	$t_{1/2}$ (h)	Vd_{ss} (L/kg)	CL_r	
								(mL/min)	(mL/min/kg)
2.5	1	0.208	2	2.51	0.0695	10.0	0.188	16.6	0.229
	2	0.201	2	3.05	0.0504	13.7	0.258	13.7	0.230
	3	0.198	2	2.80	0.0631	11.0	0.199	14.9	0.216
	mean	0.202	2	2.78	0.0610	11.6	0.215	15.1	0.225
	S. D.	0.005	0	0.27	0.0097	2.0	0.038	1.5	0.008
5	4	0.381	2	5.90	0.0539	12.9	0.193	14.1	0.183
	5	0.471	2	7.22	0.0515	13.5	0.210	11.5	0.193
	6	0.427	2	7.43	0.0483	14.3	0.210	11.2	0.178
	7	0.390	2	6.24	0.0536	12.9	0.258	13.4	0.244
	8	0.364	2	6.16	0.0495	14.0	0.240	13.5	0.209
	9	0.350	2	5.75	0.0475	14.6	0.233	14.5	0.199
	mean	0.397	2	6.45	0.0507	13.7	0.224	13.0	0.201
	S. D.	0.045	0	0.70	0.0027	0.7	0.024	1.4	0.024
	12.5	10	1.001	2	18.26	0.0453	15.3	0.210	11.4
11		0.940	2	16.30	0.0487	14.2	0.248	12.8	0.216
12		0.962	2	16.37	0.0465	14.9	0.234	12.7	0.197
13		0.922	2	19.02	0.0411	16.9	0.244	11.0	0.177
14		0.981	2	16.50	0.0478	14.5	0.230	12.6	0.197
15		0.878	2	16.19	0.0447	15.5	0.283	12.9	0.225
mean		0.947	2	17.11	0.0457	15.2	0.242	12.2	0.197
S. D.	0.044	0	1.22	0.0027	0.9	0.024	0.8	0.021	
25	16	1.808	2	34.59	0.0417	16.6	0.244	12.0	0.180
	17	1.585	2	26.51	0.0503	13.8	0.270	15.7	0.244
	18	1.652	2	31.79	0.0442	15.7	0.227	13.1	0.177
	19	2.007	2	32.90	0.0498	13.9	0.217	12.7	0.193
	20	2.423	2	39.12	0.0512	13.5	0.217	10.6	0.198
	21	1.712	2	30.85	0.0462	15.0	0.259	13.5	0.213
	mean	1.865	2	32.63	0.0472	14.8	0.239	12.9	0.201
S. D.	0.310	0	4.18	0.0038	1.2	0.023	1.7	0.025	
50	22	3.584	2	66.38	0.0429	16.2	0.209	12.6	0.159
	23	3.256	2	56.91	0.0463	15.0	0.242	14.6	0.200
	24	3.152	2	54.36	0.0465	14.9	0.234	15.3	0.193
	25	3.797	2	71.94	0.0457	15.2	0.228	11.6	0.183
	26	3.069	2	53.49	0.0458	15.1	0.237	15.6	0.193
	27	3.308	2	62.47	0.0468	14.8	0.274	13.3	0.226
	mean	3.361	2	60.93	0.0457	15.2	0.237	13.8	0.192
S. D.	0.277	0	7.32	0.0014	0.5	0.021	1.6	0.022	
5~50	mean	—	2	—	0.0473	14.7	0.235	13.0	0.198
	S. D.	—	0	—	0.0033	1.0	0.023	1.4	0.022

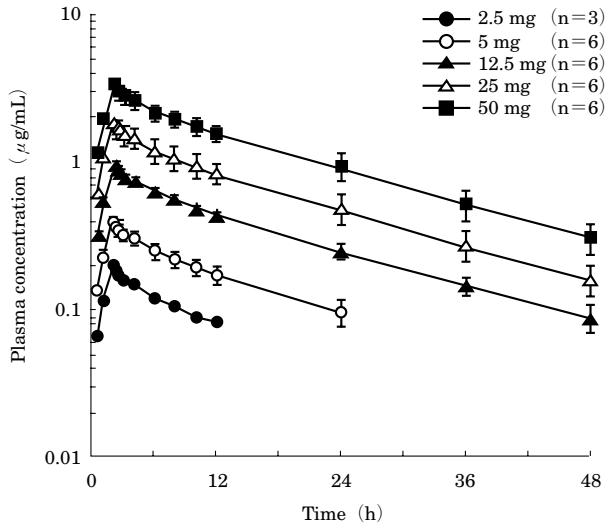


Fig. 5. Plasma concentrations of micafungin (MCFG) after single intravenous infusion of MCFG (Mean±S. D.).

らの上昇は、当該施設のバックグラウンドデータを大きく逸脱するものではなかったことから、本薬によるものとは判断しなかった。

その他にも有害事象が散見されたが、投与との時間的關係などから本薬との因果関係はないと判断した。

2. 薬物動態

1) 単回投与試験

2.5 mg 投与群の血漿中濃度測定結果より、未変化体の消失半減期が約 11 時間であることが判明したため、12.5~50 mg 投与群の採血および採尿を投与開始後 48 時間まで延長した。なお、統計解析においては、2.5 mg 投与群は、被験者数が 3 名と他の投与群の 6 名に比べて少ないこと、血漿中の未変化体が定量できた時点が 12 時間までと短く、半減期の値を過小評価していると考えられたことから、2.5 mg を除いた 5~50 mg の範囲で検討した。

MCFG を単回投与したとき、血漿中未変化体濃度は投与終了時に最高となり、その後、2 相性で消失した (Table 11, Fig. 5)。

Table 12 には個々の被験者の薬物動態パラメータを示した。その結果、 V_{dss} および CL_t は 5~50 mg の各投与群間で有意な差がなく、平均値±標準偏差はそれぞれ 0.235 ± 0.023 L/kg および 0.198 ± 0.022 mL/min/kg であった。 β および $t_{1/2}$ について、5 mg 投与群と 12.5 mg 投与群、5 mg 投与群と 50 mg 投与群間で有意な差 ($p < 0.05$) がみられたが、その差は 10% 程度と体内動態的に問題となる差ではなく、 β および $t_{1/2}$ はそれぞれ 0.0473 ± 0.0033 h⁻¹ および 14.7 ± 1.0 h であった。なお、 T_{max} はいずれの被験者においても 2 h であった。

投与量と $AUC_{0-\infty}$ および C_{max} の関係を Fig.6 に示した。

Table 13. Urinary excretions of micafungin after 2 hour intravenous infusion in single administration study

Dose (mg)	Urinary amount of micafungin (µg)						Urinary recovery of micafungin (%)										
	time after start of administration (h)						time after start of administration (h)										
	0	0~4	4~8	8~12	12~24	24~36	36~48	Total	0	0~4	4~8	8~12	12~24	24~36	36~48	Total	
2.5	mean	0	0	0	0	N.S.	N.S.	0	0	0	0	0	0	0	0	N.S.	0
	S.D.	0	0	0	0	0	N.S.	0	0	0	0	0	0	0	0	N.S.	0
5	mean	0	0	0	2.09	1.88	N.S.	3.97	0	0	0	0.04	0.04	N.S.	N.S.	0.08	0.08
	S.D.	0	0	0	3.29	4.61	N.S.	7.41	0	0	0	0.07	0.09	N.S.	N.S.	0.15	0.15
12.5	mean	0	0	0.92	11.54	37.60	2.95	53.01	0	0	0.01	0.09	0.30	0.02	0	0.42	0.42
	S.D.	0	0	2.25	1.97	3.49	7.23	3.48	0	0	0.02	0.02	0.03	0.06	0	0.03	0.03
25	mean	0	0	9.14	25.02	61.81	39.18	141.63	0	0	0.04	0.10	0.25	0.16	0.03	0.57	0.57
	S.D.	0	0	1.43	4.02	4.63	4.50	15.54	0	0	0.01	0.02	0.02	0.02	0.04	0.06	0.06
50	mean	0	0	16.97	49.75	119.36	81.12	303.91	0	0	0.04	0.10	0.24	0.16	0.07	0.61	0.61
	S.D.	0	0	3.48	15.30	19.24	9.75	49.58	0	0	0.00	0.03	0.04	0.02	0.04	0.10	0.10

N.S.: No sampling

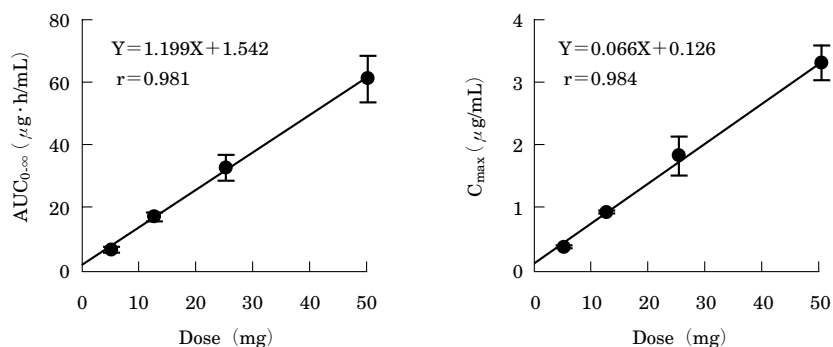


Fig. 6. Relationship between AUC or C_{max} versus doses (Mean \pm S.D., n=6).

Table 14. Plasma concentrations of micafungin during/after repeated 1 hour intravenous infusion of 25 mg micafungin once daily for 7 days

		Plasma concentrations of micafungin ($\mu\text{g}/\text{mL}$)													
Subject no.	day 1										day 2		day 3		
	time after start of administration (h)														
	0	0.5	1	1.25	1.5	2	4	6	8	12	0	1	0	1	
1	N. D.	1.140	1.893	1.476	1.339	1.279	1.060	0.878	0.826	0.622	0.325	2.104	0.437	2.198	
2	N. D.	1.009	1.792	1.572	1.439	1.353	1.094	0.940	0.845	0.670	0.361	2.030	0.477	2.181	
4	N. D.	1.190	2.222	1.914	1.706	1.651	1.413	1.217	1.069	0.891	0.542	2.525	0.728	2.793	
5	N. D.	1.074	1.788	1.517	1.405	1.259	1.052	0.861	0.813	0.664	0.337	2.136	0.485	2.296	
6	N. D.	0.964	1.693	1.460	1.347	1.225	1.039	0.879	0.811	0.656	0.392	1.989	0.584	2.120	
8	N. D.	1.228	2.093	1.734	1.600	1.527	1.181	0.996	0.881	0.728	0.392	2.279	0.515	2.432	
Mean	0	1.101	1.914	1.612	1.473	1.382	1.140	0.962	0.874	0.705	0.392	2.177	0.538	2.337	
S. D.	0	0.103	0.203	0.178	0.148	0.170	0.143	0.135	0.099	0.097	0.079	0.198	0.105	0.249	

		Plasma concentrations of micafungin ($\mu\text{g}/\text{mL}$)													
Subject no.	day 4										day 5		day 6		
	time after start of administration (h)														
	0	0.5	1	1.25	1.5	2	4	6	8	12	0	1	0	1	
1	0.500	1.476	2.280	1.909	1.812	1.677	1.516	1.288	1.142	0.934	0.558	2.281	0.493	2.244	
2	0.535	1.441	2.256	2.019	1.897	1.776	1.586	1.326	1.267	0.938	0.560	2.476	0.542	2.309	
4	0.828	2.161	2.965	2.709	2.605	2.333	2.096	1.899	1.741	1.404	0.904	3.009	0.906	2.983	
5	0.519	1.630	2.277	2.110	2.001	1.735	1.554	1.391	1.070	1.008	0.574	2.478	0.586	2.377	
6	0.619	1.532	2.246	2.065	1.876	1.762	1.601	1.429	1.311	1.029	0.681	2.364	0.668	2.408	
8	0.551	1.644	2.306	2.131	2.033	1.822	1.543	1.385	1.293	1.046	0.583	2.546	0.584	2.497	
Mean	0.592	1.647	2.388	2.157	2.037	1.851	1.649	1.453	1.304	1.060	0.643	2.526	0.630	2.470	
S. D.	0.123	0.264	0.283	0.282	0.290	0.241	0.221	0.224	0.234	0.175	0.136	0.255	0.147	0.266	

		Plasma concentrations of micafungin ($\mu\text{g}/\text{mL}$)													
Subject no.	day 7										day 8		day 9		
	time after start of administration (h)														
	0	0.5	1	1.25	1.5	2	4	6	8	12	24	36	48		
1	0.510	1.651	2.327	2.042	2.026	1.825	1.670	1.397	1.261	1.041	0.525	0.305	0.158		
2	0.569	1.499	2.115	2.000	1.940	1.841	1.440	1.398	1.243	0.966	0.536	0.286	0.175		
4	0.845	2.049	2.947	2.666	2.631	2.602	2.202	1.937	1.924	1.483	0.873	0.530	0.331		
5	0.512	1.544	2.457	2.111	2.070	1.798	1.732	1.529	1.417	1.089	0.586	0.324	0.181		
6	0.714	1.645	2.419	2.166	2.140	1.947	1.640	1.526	1.368	1.193	0.707	0.432	0.274		
8	0.581	1.776	2.510	2.279	2.122	1.946	1.635	1.595	1.344	1.093	0.586	0.334	0.170		
Mean	0.622	1.694	2.463	2.211	2.155	1.993	1.720	1.564	1.426	1.144	0.636	0.369	0.215		
S. D.	0.132	0.199	0.275	0.244	0.244	0.305	0.256	0.199	0.253	0.182	0.133	0.094	0.071		

N. D.: Not determined ($<0.050 \mu\text{g}/\text{mL}$), set to zero

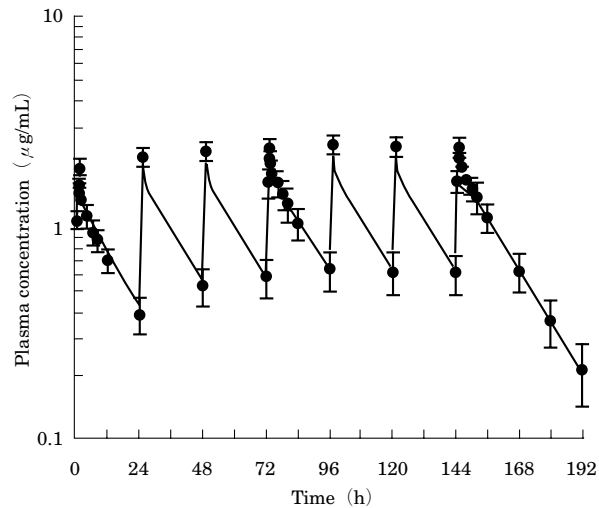


Fig. 7. Plasma concentrations of micafungin (MCFG) during/after repeated 1 hour intravenous infusion of 25 mg MCFG once daily for 7 days (Mean±S.D., n=6).

The line represents the best fit of the data to two-compartment model with 1 hour intravenous infusion.

Table 15. Pharmacokinetic parameters of micafungin during/after repeated intravenous infusion of 25 mg micafungin once daily for 7 days

Subject no.	C_{max} (µg/mL)	AUC_{0-24} (µg·h/mL)	β_{app}^a (h^{-1})	$t_{1/2app}^a$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (µg·h/mL)	β^b (h^{-1})	$t_{1/2}^b$ (h)	CL_c		
								(mL/min)	(mL/min/kg)	
Day 1	1	1.89	17.0	0.0573	12.1	22.7	—	—	—	
	2	1.79	17.9	0.0528	13.1	24.7	—	—	—	
	4	2.22	23.5	0.0422	16.4	36.3	—	—	—	
	5	1.79	17.3	0.0554	12.5	23.4	—	—	—	
	6	1.69	17.4	0.0449	15.5	26.1	—	—	—	
	8	2.09	19.5	0.0508	13.6	27.2	—	—	—	
	mean	1.91	18.8	0.0506	13.9	26.7	—	—	—	
	S. D.	0.20	2.5	0.0059	1.7	5.0	—	—	—	
Day 4	1	2.28	24.8	0.0443	15.6	—	—	—	—	
	2	2.26	25.6	0.0492	14.1	—	—	—	—	
	4	2.97	36.8	0.0400	17.3	—	—	—	—	
	5	2.28	25.9	0.0408	17.0	—	—	—	—	
	6	2.25	27.5	0.0394	17.6	—	—	—	—	
	8	2.31	27.0	0.0495	14.0	—	—	—	—	
	mean	2.39	27.9	0.0439	15.9	—	—	—	—	
	S. D.	0.28	4.5	0.0046	1.6	—	—	—	—	
Day 7	1	2.33	26.8	0.0553	12.5	—	0.0517	13.4	15.6	0.207
	2	2.12	25.6	0.0518	13.4	—	0.0492	14.1	16.3	0.259
	4	2.95	38.4	0.0482	14.4	—	0.0434	16.0	10.9	0.199
	5	2.46	28.4	0.0544	12.7	—	0.0510	13.6	14.7	0.244
	6	2.42	29.9	0.0418	16.6	—	0.0407	17.0	13.9	0.192
	8	2.51	28.5	0.0519	13.4	—	0.0512	13.5	14.6	0.231
	mean	2.46	29.6	0.0506	13.8	—	0.0479	14.6	14.3	0.222
	S. D.	0.27	4.6	0.0050	1.5	—	0.0047	1.5	1.9	0.027

— : Not estimated

^{a)} Estimated from plasma concentration–time data between 8 and 24 hours postadministration

^{b)} Estimated from plasma concentration–time data between 8 and 48 hours postadministration

Table 16. Accumulation ratio of C_{max} and AUC_{0-24} of micafungin during/after repeated administration

Subject no.	C_{max}					AUC_{0-24}				
	day 1		day 4		day 7	day 1		day 4		day 7
	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	R^a	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	R^a	AUC_{0-24} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	AUC_{0-24} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	R^a	AUC_{0-24} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	R^a
1	1.89	2.28	1.2	2.33	1.2	17.0	24.8	1.5	26.8	1.6
2	1.79	2.26	1.3	2.12	1.2	17.9	25.6	1.4	25.6	1.4
4	2.22	2.97	1.3	2.95	1.3	23.5	36.8	1.6	38.4	1.6
5	1.79	2.28	1.3	2.46	1.4	17.3	25.9	1.5	28.4	1.6
6	1.69	2.25	1.3	2.42	1.4	17.4	27.5	1.6	29.9	1.7
8	2.09	2.31	1.1	2.51	1.2	19.5	27.0	1.4	28.5	1.5
Mean	1.91	2.39	1.2	2.46	1.3	18.8	27.9	1.5	29.6	1.6
S. D.	0.20	0.28	0.1	0.27	0.1	2.5	4.5	0.1	4.6	0.1

^a) Accumulation ratio (ratio to day 1)Table 17. Accumulation ratio of C_{min} of micafungin during/after repeated intravenous infusion of 25 mg micafungin once daily for 7 days

Subject no.	Day 2		Day 3		Day 4		Day 5		Day 6		Day 7		Day 8	
	C_{min} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	C_{min} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	R^a	C_{min} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	R^a	C_{min} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	R^a	C_{min} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	R^a	C_{min} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	R^a	C_{min}^b ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	R^a	
1	0.325	0.437	1.3	0.500	1.5	0.558	1.7	0.493	1.5	0.510	1.6	0.525	1.6	
2	0.361	0.477	1.3	0.535	1.5	0.560	1.6	0.542	1.5	0.569	1.6	0.536	1.5	
4	0.542	0.728	1.3	0.828	1.5	0.904	1.7	0.906	1.7	0.845	1.6	0.873	1.6	
5	0.337	0.485	1.4	0.519	1.5	0.574	1.7	0.586	1.7	0.512	1.5	0.586	1.7	
6	0.392	0.584	1.5	0.619	1.6	0.681	1.7	0.668	1.7	0.714	1.8	0.707	1.8	
8	0.392	0.515	1.3	0.551	1.4	0.583	1.5	0.584	1.5	0.581	1.5	0.586	1.5	
Mean	0.392	0.538	1.4	0.592	1.5	0.643	1.6	0.630	1.6	0.622	1.6	0.636	1.6	
S. D.	0.079	0.105	0.1	0.123	0.1	0.136	0.1	0.147	0.1	0.132	0.1	0.133	0.1	

^a) Accumulation ratio (ratio to day 2)^b) Plasma concentration 24 hours after the last administration

Table 18. Pharmacokinetic parameters of micafungin obtained by curve-fitting to a two-compartment model in repeated administration study

Subject no.	V_c^a (L)	K_{12}^a (h^{-1})	K_{21}^a (h^{-1})	K_{el}^a (h^{-1})	A ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	B ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	α (h^{-1})	β (h^{-1})	V_{ss} (L)	$t_{1/2}$ (h)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	r^b
1	9.28	1.06	0.977	0.109	1.47	1.22	2.09	0.0510	19.3	13.6	1.81	24.7	0.994
2	11.3	0.535	0.776	0.0870	0.974	1.24	1.35	0.0501	19.1	13.8	1.74	25.4	0.996
4	9.21	0.569	0.829	0.0732	1.17	1.54	1.43	0.0425	15.5	16.3	2.13	37.1	0.996
5	10.0	0.733	0.779	0.0965	1.29	1.20	1.56	0.0482	19.5	14.4	1.82	25.8	0.994
6	11.8	0.541	0.666	0.0747	1.01	1.10	1.24	0.0400	21.4	17.3	1.66	28.3	0.996
8	9.27	0.740	0.829	0.0988	1.36	1.34	1.62	0.0507	17.5	13.7	1.98	27.3	0.996
Mean	10.2	0.696	0.809	0.0899	1.21	1.27	1.55	0.0471	18.7	14.9	1.86	28.1	—
S. D.	1.1	0.199	0.101	0.0142	0.20	0.15	0.30	0.0047	2.0	1.6	0.17	4.6	—
Mean data ^c	10.0	0.693	0.813	0.0885	1.22	1.27	1.55	0.0465	18.6	14.9	1.86	28.1	0.997

—: Not estimated

^a) Model parameters directory obtained by curve-fitting^b) Correlation coefficient of curve-fitting^c) Mean plasma concentration data of 6 subjects were used for curve-fitting

いずれも投与量の増加に伴い増加し、5~50 mg 投与の値 ($n=24$) について直線式 $y=ax+b$ にあてはめた結果、 $AUC_{0-\infty}$ では $y=1.199x+1.542$ 、相関係数 $r=0.981$ 、 C_{max} では $y=0.066x+0.126$ 、 $r=0.984$ と良好な直線関

係が認められた。さらに投与量で正規化した $AUC_{0-\infty}$ および C_{max} は分散分析の結果、5~50 mg の投与量間で有意な差は認められなかった。

血漿中の M1 および M2 濃度はすべて定量限界以下

Table 19. Plasma concentrations of M 1 ($\mu\text{g}/\text{mL}$) during/after repeated intravenous infusion of 25 mg micafungin once daily for 7 days

	Day 1										Day 2		Day 3	
	time after start of administration (h)													
	0	0.5	1	1.25	1.5	2	4	6	8	12	0	1	0	1
Mean	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
S. D.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	Day 4										Day 5		Day 6	
	time after start of administration (h)													
	0	0.5	1	1.25	1.5	2	4	6	8	12	0	1	0	1
Mean	0.019	0.020	0.019	0.036	0.020	0.028	0.037	0.038	0.039	0.039	0.062	0.054	0.067	0.066
S. D.	0.029	0.031	0.030	0.028	0.030	0.031	0.029	0.030	0.031	0.031	0.010	0.028	0.011	0.012

	Day 7										Day 8		Day 9
	time after start of administration (h)												
	0	0.5	1	1.25	1.5	2	4	6	8	12	24	36	48
Mean	0.072	0.072	0.073	0.074	0.075	0.073	0.075	0.078	0.079	0.079	0.077	0.074	0.068
S. D.	0.013	0.014	0.014	0.013	0.014	0.015	0.015	0.012	0.014	0.013	0.013	0.014	0.015

Table 20. Pharmacokinetic parameters of M 1 on day 7 in repeated administration study

Subject no.	C_{\max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	t_{\max} (h)	AUC_{0-24} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)
1	0.083	12	1.90
2	0.079	8	1.69
4	0.105	8	2.42
5	0.073	8	1.63
6	0.083	12	1.92
8	0.068	6	1.57
Mean	0.082	9.0	1.86
S. D.	0.013	2.4	0.31

であった。

尿中の未変化体は、5 mg 以上の投与群において定量感度以上の濃度が得られたが、そこから求めた排泄率は非常に低く、5, 12.5, 25 および 50 mg 投与群の平均排泄率はそれぞれ 0.08, 0.42, 0.57 および 0.61% であった (Table 13)。M 1 および M 2 の尿中濃度はすべて定量限界以下であった。

2) 反復投与試験

未変化体の血漿中濃度は、投与終了時に C_{\max} が得られ、その後、2 相性で消失した (Table 14, Fig. 7)。第 7 日の最終投与後の $t_{1/2}$ は 14.6 ± 1.5 h と単回投与での値と変わらなかった (Table 15)。

C_{\max} は、第 1, 4 および 7 日でそれぞれ 1.91 ± 0.20 , 2.39 ± 0.28 および 2.46 ± 0.27 $\mu\text{g}/\text{mL}$ となり、第 4 日は第 1 日に比して有意に高かったが ($p<0.05$)、第 4 日と第 7 日では有意な差はみられなかった。 C_{\max} の蓄積係数を第

1 日との比で求めると、第 4 日は 1.2 ± 0.1 、第 7 日は 1.3 ± 0.1 とほぼ同じであった (Table 16)。同様に、 AUC_{0-24} は、第 1, 4 および 7 日がそれぞれ 18.8 ± 2.5 , 27.9 ± 4.5 , 29.6 ± 4.6 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であり、第 1 日との比は、第 4 日が 1.5 ± 0.1 、第 7 日が 1.6 ± 0.1 と増加したが ($p<0.05$)、第 4 日と第 7 日では有意な差は認められなかった (Table 16)。

トラフ濃度 (投与直前値) は、第 2 日から第 4 日まで有意に増加したが ($p<0.05$)、第 4 日以降ほぼ一定した値になった ($p>0.05$, Table 17)。なお、第 2 日に対する第 4 日ないし第 8 日のトラフ濃度の蓄積係数はいずれも 1.5 または 1.6 であった。

$t_{1/2\text{app}}$ は、第 1, 4 および 7 日でそれぞれ 13.9 ± 1.7 , 15.9 ± 1.6 および 13.8 ± 1.5 h となった (Table 15)。第 4 日の $t_{1/2\text{app}}$ は第 1 日および第 7 日に比べて有意に大きかったが ($p<0.05$)、 $t_{1/2\text{app}}$ 値に投与日数に伴う一定の傾向がみられなかったことから、経時的な体内動態の変化ではないと考えた。第 7 日の AUC_{0-24} より求めた CL_t は 0.222 ± 0.027 $\text{mL}/\text{min}/\text{kg}$ であった (Table 15)。

モデル解析で得られたパラメータを Table 18 に、またそのあてはめ曲線を Fig. 7 に示した。モデルへのあてはめは良好であり、実測値はモデルからの推定曲線とよく一致した。モデル解析で得られた $\text{AUC}_{0-\infty}$ は 28.1 ± 4.6 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、 $t_{1/2}$ は 14.9 ± 1.6 h であり、これらの値はモデルによらない方法で求めた第 7 日の AUC_{0-24} (29.6 ± 4.6 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) および $t_{1/2}$ (14.6 ± 1.5 h) とほぼ同じであった。

血漿中 M 1 濃度は第 3 日まで定量限界以下の濃度であったが、第 4 日以降、わずかに検出された (Table 19)。

Table 21. Model-dependent pharmacokinetic parameters of M 1 in repeated administration study

Subject no.	C ^{a)} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	K _t ^{a)} (h^{-1})	K _a ^{a)} (h^{-1})	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	C _{ss} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	R ^{b)}	r ^{c)}
1	0.117	0.0306	0.0197	35.1	2.10	0.0876	2.65	0.960
2	12.1	0.0256	0.0255	27.2	1.86	0.0774	2.19	0.918
4	0.0908	0.0302	0.0154	45.1	2.90	0.121	3.24	0.989
5	0.0247	0.0703	0.0104	66.8	2.03	0.0846	4.54	0.831
6	0.0459	0.0330	0.0120	58.0	2.45	0.102	4.01	0.977
8	2.22	0.0225	0.0221	31.4	1.77	0.0736	2.43	0.884
Mean	2.43	0.0353	0.0175	43.9	2.18	0.0910	3.18	—
S. D.	4.81	0.0175	0.0059	15.7	0.42	0.0176	0.93	—

—: Not estimated

^{a)} Model parameters directory obtained by curve-fitting

^{b)} Accumulation ratio of plasma concentration at steady state to first administration

^{c)} Correlation coefficient of curve-fitting

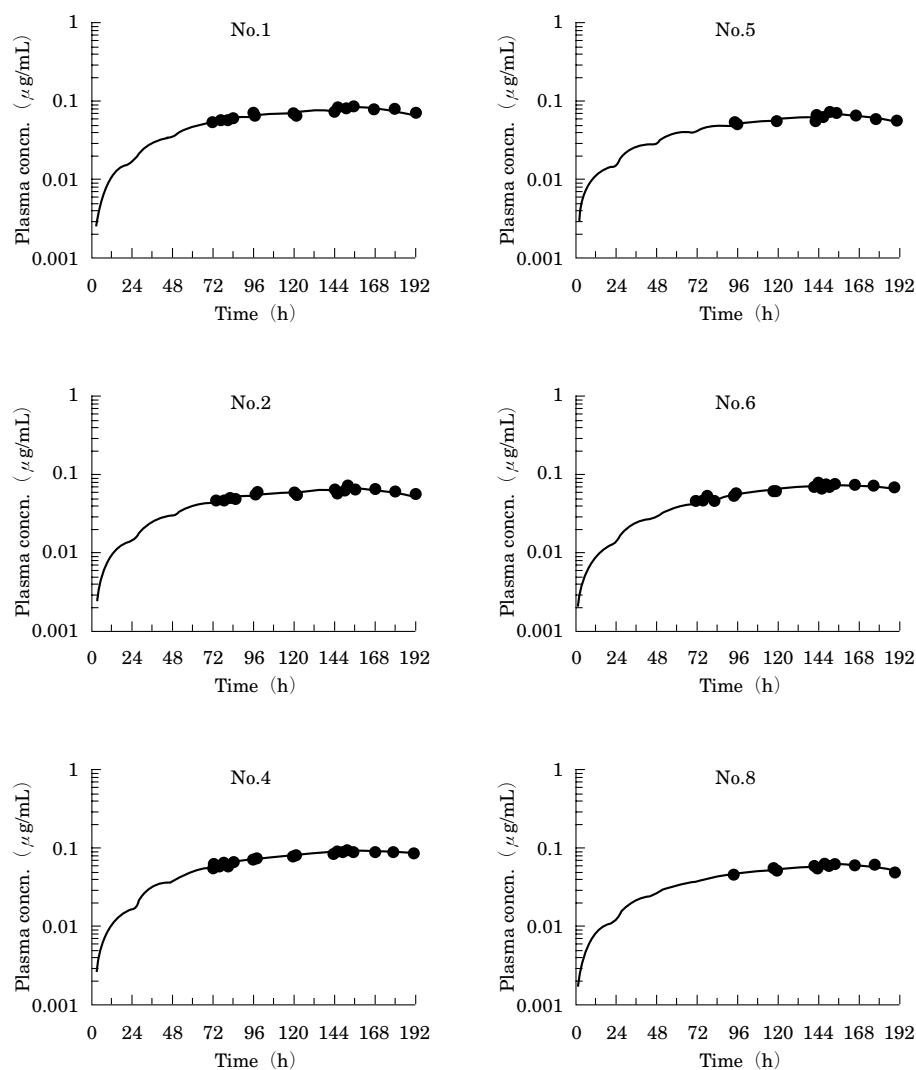


Fig. 8. Plasma concentrations of M 1 in individual subjects during/after repeated 1 hour intravenous infusion of 25 mg micafungin once daily for 7 days. The line represents the best fit of the data to one-compartment model with first order formation and elimination rates.

Table 22. Urinary concentrations of micafungin during/after repeated intravenous infusion of 25 mg micafungin once daily for 7 days

Subject no.	Urinary concentrations of micafungin ($\mu\text{g/mL}$)																
	day 1		day 2		day 3		day 4		day 5		day 6		day 7-day 9				
	collection period (h)																
	pre	0-12	12-24	0-12	12-24	0-12	12-24	0-12	12-24	0-12	12-24	0-12	12-24	0-12	12-24	24-36	36-48
1	N. D.	0.060	0.065	0.111	0.110	0.144	0.130	0.142	0.125	0.143	0.151	0.150	0.141	0.133	0.099	0.085	0.044
2	N. D.	0.043	0.050	0.093	0.073	0.116	0.107	0.094	0.114	0.135	0.116	0.136	0.096	0.096	0.071	0.050	N. D.
4	N. D.	0.057	0.068	0.109	0.091	0.104	0.117	0.090	0.140	0.183	0.158	0.143	0.107	0.113	0.125	0.071	0.033
5	N. D.	0.036	0.058	0.044	0.056	0.076	0.051	0.065	0.048	0.117	0.066	0.134	0.057	0.061	0.091	0.032	N. D.
6	N. D.	N. D.	0.043	0.073	0.080	0.056	0.059	0.104	0.109	0.123	0.066	0.087	0.092	0.077	0.084	0.059	0.028
8	N. D.	0.040	0.063	0.055	0.098	0.110	0.102	0.083	0.094	0.115	0.128	0.125	0.111	0.110	0.147	0.069	0.031
Mean	0	0.039	0.058	0.081	0.085	0.101	0.094	0.096	0.105	0.136	0.114	0.129	0.101	0.098	0.103	0.061	0.023
S. D.	0	0.022	0.010	0.028	0.019	0.031	0.032	0.026	0.032	0.025	0.040	0.022	0.027	0.026	0.028	0.018	0.018

N. D.: Not determined ($<0.025 \mu\text{g/mL}$), set to zero

Table 23. Urinary excreted amount of micafungin during/after repeated intravenous infusion of 25 mg micafungin once daily for 7 days

Subject no.	Urinary excreted amount of micafungin (μg)															
	day 1			day 2			day 3			day 4						
	collection period (h)															
	pre	0-12	12-24	total	0-12	12-24	total	0-12	12-24	total	0-12	12-24	total	0-12	12-24	total
1	N. D.	45.56	47.97	93.53	82.65	67.27	149.92	90.32	68.58	158.89	100.41	69.36	169.77			
2	N. D.	46.66	46.87	93.52	84.17	66.06	150.23	91.07	65.10	156.17	101.35	69.94	171.29			
4	N. D.	45.24	60.48	105.72	100.15	77.18	177.33	114.36	83.34	197.70	110.60	86.76	197.36			
5	N. D.	35.42	44.72	80.14	82.06	37.98	120.04	88.46	40.81	129.27	107.76	52.62	160.38			
6	N. D.	N. D.	25.15	25.15	63.53	64.83	128.36	59.74	39.26	99.00	63.80	67.29	131.09			
8	N. D.	25.49	33.48	58.97	25.74	77.25	102.99	73.17	48.38	121.55	74.60	53.64	128.27			
Mean	0	33.06	43.11	76.17	73.05	65.09	138.15	86.19	57.58	143.76	93.09	66.61	159.69			
S. D.	0	18.14	12.31	29.63	25.92	14.39	26.38	18.49	17.56	34.64	19.20	12.56	26.31			

Subject no.	Urinary excreted amount of micafungin (μg)													
	day 5			day 6			day 7			day 8-day 9			day 1-day 9	
	collection period (h)													
	0-12	12-24	total	0-12	12-24	total	0-12	12-24	total	0-12	12-24	total	total	
1	93.32	75.48	168.81	97.41	73.36	170.77	104.79	76.14	180.93	51.99	22.32	74.32	1,166.93	
2	108.84	71.95	180.79	100.61	77.49	178.10	105.13	72.19	177.32	54.50	N. D.	54.50	1,161.93	
4	115.91	111.77	227.68	134.19	98.62	232.81	131.67	125.89	257.56	91.91	27.67	119.58	1,515.73	
5	101.16	69.68	171.29	88.95	53.77	142.72	84.32	58.70	143.02	45.25	N. D.	45.25	992.11	
6	73.44	46.75	120.20	49.05	50.49	99.54	81.06	64.05	145.11	45.33	13.63	58.96	807.41	
8	76.82	61.73	138.55	88.14	58.77	146.91	55.59	106.24	161.83	46.99	13.42	60.41	919.50	
Mean	94.99	72.90	167.89	93.06	68.75	161.81	93.76	83.87	177.63	55.99	12.84	68.84	1,093.93	
S. D.	17.15	21.62	37.12	27.37	18.15	44.39	26.06	26.41	42.20	17.99	11.32	26.59	249.30	

N. D.: Not determined ($<0.025 \mu\text{g/mL}$), set to zero

M1の平均血漿中濃度は第5日から見かけ上定常状態に達したが、第7日の投与前～投与開始後12時間の濃度は $0.072\sim 0.079 \mu\text{g/mL}$ と血漿中未変化体濃度のトラフ値に比して1/5以下の低い値であった。M1の第7日の C_{max} 、 T_{max} および AUC_{0-24} はそれぞれ $0.082\pm 0.013 \mu\text{g/mL}$ 、 $9.0\pm 2.4 \text{ h}$ および $1.86\pm 0.31 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった (Table 20)。モデル解析で得られたパラメータを Table 21 に、個別の血漿中濃度とあてはめ曲線を Fig. 8

に示した。M1の $\text{AUC}_{0-\infty}$ は $2.18\pm 0.42 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、 $t_{1/2}$ は $43.9\pm 15.7 \text{ h}$ 、 R は 3.18 ± 0.93 、 C_{ss} は $0.0910\pm 0.0176 \mu\text{g/mL}$ であった (Table 21)。

血漿中のM2濃度はすべて定量限界以下であった。

未変化体およびM1の尿中排泄結果を Tables 22～26 に示した。第1日から第9日までの総排泄量を総投与量 ($25 \text{ mg}\times 7 \text{ 回}$) で除して尿中排泄率を求めたところ、未変化体の尿中排泄率は $0.63\pm 0.14\%$ と、きわめて少な

Table 24. Urinary recovery of micafungin during/after repeated intravenous infusion of 25 mg micafungin once daily for 7 days

Subject no.	Urinary recovery of micafungin (% of administered dose)												
	day 1			day 2			day 3			day 4			
	collection period (h)												
	pre	0-12	12-24	total	0-12	12-24	total	0-12	12-24	total	0-12	12-24	total
1	N. D.	0.18	0.19	0.37	0.33	0.27	0.60	0.36	0.27	0.64	0.40	0.28	0.68
2	N. D.	0.19	0.19	0.37	0.34	0.26	0.60	0.36	0.26	0.62	0.41	0.28	0.69
4	N. D.	0.18	0.24	0.42	0.40	0.31	0.71	0.46	0.33	0.79	0.44	0.35	0.79
5	N. D.	0.14	0.18	0.32	0.33	0.15	0.48	0.35	0.16	0.52	0.43	0.21	0.64
6	N. D.	N. D.	0.10	0.10	0.25	0.26	0.51	0.24	0.16	0.40	0.26	0.27	0.52
8	N. D.	0.10	0.13	0.24	0.10	0.31	0.41	0.29	0.19	0.49	0.30	0.21	0.51
Mean	0	0.13	0.17	0.30	0.29	0.26	0.55	0.34	0.23	0.58	0.37	0.27	0.64
S. D.	0	0.07	0.05	0.12	0.10	0.06	0.11	0.07	0.07	0.14	0.08	0.05	0.11

Subject no.	Urinary recovery of micafungin (% of administered dose)												total recovery form day 1 to day 9
	day 5			day 6			day 7			day 8-day 9			
	collection period (h)												
	0-12	12-24	total	0-12	12-24	total	0-12	12-24	total	0-12	12-24	total	
1	0.37	0.30	0.68	0.39	0.29	0.68	0.42	0.30	0.72	0.21	0.09	0.30	0.67
2	0.44	0.29	0.72	0.40	0.31	0.71	0.42	0.29	0.71	0.22	N. D.	0.22	0.66
4	0.46	0.45	0.91	0.54	0.39	0.93	0.53	0.50	1.03	0.37	0.11	0.48	0.87
5	0.41	0.28	0.69	0.36	0.22	0.57	0.34	0.23	0.57	0.18	N. D.	0.18	0.57
6	0.29	0.19	0.48	0.20	0.20	0.40	0.32	0.26	0.58	0.18	0.05	0.24	0.46
8	0.31	0.25	0.55	0.35	0.24	0.59	0.22	0.42	0.65	0.19	0.05	0.24	0.53
Mean	0.38	0.29	0.67	0.37	0.28	0.65	0.38	0.34	0.71	0.22	0.05	0.28	0.63
S. D.	0.07	0.09	0.15	0.11	0.07	0.18	0.10	0.11	0.17	0.07	0.05	0.11	0.14

N. D.: Not determined (<0.025 µg/mL), set to zero

Table 25. Urinary concentrations of M 1 (µg/mL) during/after repeated intravenous infusion of 25 mg micafungin once daily for 7 days

	Day 1		Day 2		Day 3		Day 4		
	collection period (h)								
	pre	0-12	12-24	0-12	12-24	0-12	12-24	0-12	12-24
	Mean	0	0	0	0	0	0	0	0
S. D.	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	Day 5		Day 6		Day 7-Day 9			
	collection period (h)							
	0-12	12-24	0-12	12-24	0-12	12-24	24-36	36-48
	Mean	0.010	0.009	0.009	0.004	0.008	0.004	0.005
S. D.	0.015	0.013	0.014	0.010	0.013	0.011	0.011	0

Table 26. Urinary recovery of M 1 (% of administered dose) during/after repeated intravenous infusion of 25 mg micafungin once daily for 7 days

	Day 1			Day 2			Day 3			Day 4			Day 5		
	collection period (h)														
	0-12	12-24	total	0-12	12-24	total	0-12	12-24	total	0-12	12-24	total	0-12	12-24	total
Mean	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.02	0.02	0.05
S. D.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.04	0.03	0.07

	Day 6			Day 7			Day 8-Day 9			total recovery form day 1 to day 9
	collection period (h)									
	0-12	12-24	total	0-12	12-24	total	0-12	12-24	total	
Mean	0.03	0.01	0.04	0.03	0.01	0.05	0.01	0.00	0.01	0.02
S. D.	0.04	0.02	0.06	0.05	0.03	0.05	0.03	0.00	0.03	0.03

Table 27. Plasma protein binding of micafungin at the end of intravenous infusion on day 7 in repeated administration study

Group	Subject no.	Total drug ^{a)} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Unbound drug ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Unbound fraction (%)	Bound fraction (%)
Micafungin 25 mg u. i. d.	1	12.711	0.024	0.19	99.81
	2	11.584	0.017	0.15	99.85
	4	13.322	0.018	0.14	99.86
	5	11.878	0.023	0.19	99.81
	6	12.997	0.018	0.14	99.86
	8	12.411	0.021	0.17	99.83
	mean	12.484	0.020	0.16	99.84
	S. D.	0.663	0.003	0.03	0.03
Placebo	3	10.678	0.022	0.21	99.79
	7	10.557	0.019	0.18	99.82
	9	10.831	0.015	0.14	99.86
	mean	10.689	0.019	0.17	99.83
	S. D.	0.137	0.004	0.03	0.03

^{a)}About 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ of micafungin was added

かった (Table 24)。M 1 については、第 4 日まですべての被験者で定量限界以下の濃度であり (Table 25)、尿中排泄率は $0.02 \pm 0.03\%$ と少なかった (Table 26)。M 2 はすべての尿検体で定量限界以下の濃度であった。

未変化体の血漿中蛋白結合率 (*in vivo* 法) は、第 7 日投与開始後 1 時間に得た血漿に MCFG の $10 \mu\text{g}/\text{mL}$ ($1 \text{ mg}/\text{mL}$ を $1/100$ 容量) を添加して測定した。本薬の *in vivo* 法における蛋白結合率は $99.84 \pm 0.03\%$ と高く、プラセボ群に本薬を添加して得た *in vivo* 法での値 $99.83 \pm 0.03\%$ と差は認められなかった (Table 27)。

III. 考 察

第 I 相試験において異常所見が散見されたが、本薬の投与に関連のある異常所見は認められず、忍容性は良好であった。

薬物動態に関しては、単回投与試験では、未変化体の $\text{AUC}_{0-\infty}$ および C_{max} は投与量に比例して増加し、かつ β 、 $t_{1/2}$ 、 Vd_{ss} および CL_t に投与量間で差が認められなかつ

たことから、本薬の体内動態は線形であると考えられた。なお、未変化体の尿中排泄率については、投与量に依存して増加しているような結果が得られたが、これは投与量の増加に伴い、それまで定量限界以下であった未変化体濃度が定量されるようになったことによる見かけの現象であると考えた。このことは各投与群で被験者 6 名とも未変化体の定量値が揃っている検体、たとえば 12.5、25 および 50 mg 投与群の 8~12 時間の検体を比較しても、8~12 時間の排泄率はそれぞれ 0.09、0.10 および 0.10% と投与量に依存せず同程度の値であったことから裏づけられる。したがって、未変化体の尿中排泄率は投与量に依存せず、かつその排泄率も 1% 以下と非常に低いものと考えられた。

反復投与試験において、 $t_{1/2\text{app}}$ 値は第 1、4、7 日の間でほとんど差がみられなかったこと、第 1 日の血漿中濃度値から推定して求めた $\text{AUC}_{0-\infty}$ ($26.7 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) は第 7 日の AUC_{0-24} ($29.6 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) とほぼ同じ値であ

ったこと、さらに未変化体の血漿中濃度値は線形な2-コンパートメントモデルでよくあてはまったことから、本薬の体内動態は反復投与中も線形であると考えられた。

反復投与中の未変化体の C_{max} およびトラフ濃度の推移から未変化体の体内動態は第4日（第1日の初回投与開始後72時間）には定常状態に達していると考えられた。最終投与後の $t_{1/2}$ および CL_t はそれぞれ 14.6 ± 1.5 h および 0.222 ± 0.027 mL/min/kg と、単回投与時の $t_{1/2}$ (14.7 ± 1.0 h) および CL_t (0.198 ± 0.022 mL/min/kg) とほぼ同じ値であった。

ラットおよびイヌでの検討結果から、本薬には数種の代謝物が存在し⁵⁾、そのうち、M1およびM2は抗真菌活性を有する活性代謝物であることが確認されている⁶⁾。そこで、本試験では、これら活性代謝物についても薬物動態の検討を行った。

血漿中M1濃度は第4日にはじめて定量限界をわずかに上回った値として測定された。第1日の濃度値が得られなかったため、反復投与におけるM1の蓄積については、モデル解析を試みた。その結果、定常状態でのM1の C_{ss} は 0.0910 μ g/mLと推定された。M1の C_{ss} と比較するため、未変化体についても C_{ss} を第7日の AUC_{0-24} を24時間で除して算出したところ、 1.23 μ g/mLとなった。このことから、M1の C_{ss} は未変化体の C_{ss} の7%程度であると推定された。また、M1の定常状態到達時間はTable 21の $t_{1/2}$ (43.9 h) の4倍として計算すると176 h (7.3日) と推定された。*In vitro* の

検討では、M1およびM2は、カンジダ属およびアスペルギルス属に対して、MCFGに比してやや弱いないし同程度の抗真菌活性を有することが報告されているが⁶⁾、本試験で得られた薬物動態成績をみると、ヒトでは、本薬の抗真菌作用における血中代謝物の寄与は少ないと考えられた。

以上、本薬の体内動態は線形で表現されると結論される。

文 献

- 1) 池田文昭, 大友寿美, 中井 徹, 他: キャンディン系抗真菌薬 micafungin の *in vitro* 抗真菌活性。日化療会誌 50 (S-1): 8~19, 2002
- 2) 松本 哲, 若井芳美, 渡部悦子, 他: *Candida* 属および *Aspergillus fumigatus* によるマウス全身感染に対する micafungin の防御効果。日化療会誌 50 (S-1): 30~36, 2002
- 3) 松本 哲, 若井芳美, 渡部悦子, 他: *Aspergillus fumigatus* によるマウス呼吸器感染に対する micafungin の防御効果。日化療会誌 50 (S-1): 37~42, 2002
- 4) Gibaldi M, Perrier D: Pharmacokinetics 2nd ed. Marcel Dekker Inc, New York, 1982
- 5) 金子勇人, 山戸康弘, 寺村有理子, 他: ラットおよびイヌにおける micafungin の代謝物。日化療会誌 50 (S-1): 88~94, 2002
- 6) 池田文昭, 大友寿美, 若井芳美, 他: Micafungin の代謝物 M1, M2 および M5 の抗真菌活性。日化療会誌 50 (S-1): 54~57, 2002

Phase I study of micafungin

Junichi Azuma¹⁾, Kunio Nakahara²⁾, Akira Kagayama²⁾, Tokuaki Kajihō²⁾,
Akio Kawamura²⁾, Hiroyuki Suematsu²⁾ and Tomohito Mukai²⁾

¹⁾Clinical Evaluation of Medicines and Therapeutics, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University, 1-6 Yamadaoka Suita, Osaka 565-0854, Japan

²⁾Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.

The safety and pharmacokinetics of micafungin (MCFG) were examined using 36 healthy male volunteers both in single and repeated administration studies. In the single administration study, 2.5, 5, 12.5, 25 and 50 mg of MCFG were given intravenously with continuous infusion pump over a 2-hour period. In the repeated administration study, 25 mg of MCFG or placebo was given intravenously once daily for seven days with continuous infusion pump over a 1-hour period. The results were as follows:

- 1) MCFG was well tolerated with no drug-related adverse events observed.
- 2) Mean plasma concentrations of unchanged drug reached maximum at the end of administration, and declined in a bi-exponential manner afterwards.
- 3) There were no differences among dose groups in elimination rate constant (β), elimination half-life ($t_{1/2}$), volume of distribution at steady state ($V_{d_{ss}}$) and total clearance (CL_t). Area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity ($AUC_{0-\infty}$) and maximum plasma concentration (C_{max}) increased in proportion to the dose. Consequently, the pharmacokinetics of MCFG were considered to be linear over the dose range studied.
- 4) The plasma concentrations of unchanged drug reached a steady state by day 4 in the repeated administration study with no accumulation observed.
- 5) The metabolites M 1 (catechol form) and M 2 (methoxy form), that are found in rats and dogs, were hardly detected. Urinary excretion was extremely low for the unchanged drug, and for metabolites M 1 and M 2.