

症例報告 入院管理下臨床試験における健康被験者の エネルギー摂取量と血清トランスアミナーゼ値の推移の関係

¹⁾ 昭和大学臨床薬理研究所

²⁾ 昭和大学医学部薬理学講座（臨床薬理学部門）

³⁾ 昭和大学薬学部病院薬剤学講座

⁴⁾ 東京理科大学薬学部疾病病態学・臨床薬理学研究室

外谷衣都子*¹⁾ 鈴木 立紀^{1,4)} 龍 家 圭¹⁾

山崎 太義¹⁾ 竹ノ下祥子¹⁾ 肥田 典子^{1,2)}

三邊 武彦^{1,2)} 内倉 健³⁾ 内田 直樹^{1,2)}

小林 真一¹⁾

抄録：昭和大学臨床薬理研究センターで実施された健康成人男性対象の第Ⅰ相試験において、8泊9日の入院期間中に血清トランスアミナーゼ（TA）上昇例を認めた。TA上昇は入院期間中のエネルギーの過剰摂取に由来すると考え、エネルギー摂取量の調節により基準値逸脱の発現を抑制し得た事例を報告する。入院期間中に2,500 kcal/dayを摂取した群（コホート1, 2）では血清アスパラギン酸トランスアミナーゼ（AST）およびアラニントランスアミナーゼ（ALT）値とも、入院中に基準値逸脱を認めた。一方、入院期間中の摂取エネルギーに調整を加えたコホート3（全期間2,200 kcal/day）、コホート4（2,500 kcal/dayで開始し入院5日目に2,200 kcal/dayに減量）、コホート5（2,200 kcal/dayで開始し入院6日目に2,300 kcal/dayに増量）では血清AST, ALT値の基準値逸脱は認めなかった。入院管理下の健康成人男性に生じる血清TA値の上昇は、アンバランスなエネルギー収支により生じると考えられた。入院期間中の適切なエネルギー摂取により、試験薬との因果関係のない臨床検査値の変動を抑制できると考えた。

キーワード：健康成人、エネルギー摂取量、入院管理下、身体活動レベル、血清トランスアミナーゼ

はじめに

入院管理下にて行われる健康成人を対象とした臨床試験において、長期入院中にAST, ALTなどの血清TA値の上昇を認める例が散見されることがある¹⁻⁴⁾。特に健康成人男性を対象に行われる第Ⅰ相試験においては、入院中は通常の日常生活と比較して身体活動レベルが著しく低下するため、エネルギー消費量も低下することが想像される。入院中のエネルギー摂取量が消費量よりも大きい場合、余剰なエネルギーは体内に蓄積し脂肪細胞等に蓄えられることになる。その結果、一過性の肥満ないし脂肪肝に陥ってしまう可能性がある⁵⁾。

今回われわれは第Ⅰ相試験において認められた血清TA値上昇例を詳細に検討し、エネルギー摂取量の調節を行うことにより、食事由来による臨床検査値逸脱の発現を抑制することにつながった事例を報告する。

解析対象試験

2012年8月から2013年3月に昭和大学臨床薬理研究センター（2014年4月に臨床薬理研究所に改組）にて実施した第Ⅰ相試験に参加した日本人健康成人男性より得られた試験期間中のデータを集計・解析対象とした。対象となった試験は、昭和大学附属烏山病院臨床試験審査委員会にて審査・承認された

*責任著者

後、同意取得し、スクリーニング検査により被験者の適格性確認を行った。被験者の選択基準は、1) 同意取得時に年齢が20歳以上45歳未満の男性、2) 本人から同意説明文書による治験参加の同意が得られている者、3) 日本人（第一世代：両親とも日本人）である者、4) スクリーニング検査時のBMIが18.5 kg/m²以上25.0 kg/m²未満にある者とした。また、治験薬に特異的でなく健康成人の定義に関わる除外基準は以下の通りであった。1) 薬物依存もしくはアルコール依存の既往を有する者、または合併している者、2) 臨床的に重要なアレルギー（アナフィラキシーショック、アナフィラキシー様症状）の既往を有する者、3) 臨床上問題となる呼吸器系、循環器系、内分泌系、血液系、消化器系、免疫系、精神・神経系、腎臓・肝臓疾患、またはアレルギー性疾患等のある者、4) 結核の既往を有する者、またはスクリーニング時にクオンティフェロン法による結核検査が陽性の者、5) スクリーニング検査時にHIV抗原・抗体、HBs抗原、HCV抗体、または梅毒血清反応が陽性の者、6) スクリーニング検査時に明らかな感染症を有している者、7) スクリーニング検査時に臨床的な異常が認められた者、8) その他、本治験の対象として好ましくないと治験責任医師、または治験分担医師が判断した者。

試験は5つのコホート（それぞれ8泊9日の入院）から成り、それぞれのコホートに異なる被験者が8名ずつ組み入れられた。最初の2つのコホート（コホート1、コホート2）では1日エネルギー摂取量を全期間2,500 kcal/dayに固定したところ、入院後半に血清TA値の上昇と基準値逸脱を認めた。そのため、以降のコホートでは入院期間中の1日エネルギー摂取量を以下の通り再設定し臨床検査値への影響を調整した。コホート3では全期間を2,200 kcal/dayに固定、コホート4では入院5日目に2,500 kcal/dayから2,200 kcal/dayに変更、コホート5では入院6日目に2,200 kcal/dayから2,300 kcal/dayに変更した。入院中のエネルギー摂取量調節による臨床検査値への影響は、血清AST、ALT、総蛋白（TP）、アルブミン（Alb）、クレアチンキナーゼ（CK）値の推移で評価した。各臨床検査値はスクリーニング時（SCR）、入院日（Day 1）、入院4日目（Day 4）、入院6日目（Day 6）、退院時（Day 9）のものを用いた。血清AST、ALT、TP、Alb、CK値の基準範囲から

の逸脱は、試験実施施設での基準値（AST 10～40 U/l、ALT 5～45 U/l、TP 6.5～8.2 g/dl、Alb 3.7～5.5 g/dl、CK 50～230 U/l）に基づき評価した。

結 果

入院被験者の背景をTable 1に示す。各コホートの被験者背景に有意な差は認めなかった。

コホート1、2では全16例中、退院時のAST、ALT値がともに基準範囲から逸脱した症例を1例（退院時AST 42 U/l、ALT 70 U/l）、ALT値のみ逸脱した症例を1例（退院時ALT 55 U/l）認めた（Fig. 1）。両例とも、入院翌日から退院日までの朝に測定したバイタルサインはそれぞれ以下の範囲内で大きな変化は認めなかった（体温35.4～36.0℃、35.2～36.1℃、収縮期血圧104～122 mmHg、104～121 mmHg、拡張期血圧69～80 mmHg、63～77 mmHg、脈拍59～70 bpm、67～92 bpm）。入院中の栄養状態と身体活動レベルがエネルギー収支に影響を及ぼす可能性を考え、栄養状態の指標として血清TP、Alb値⁶⁾、身体活動レベルの指標として血清CK値⁷⁾の入院期間中の推移に着目したところ、TP、Alb値は入院時から退院時への変化を認めなかったのに対し、CK値は184.5±178.8 U/lから76.8±29.2 U/lへと著明に低下した（Table 2A）。これらの結果より、当該コホートの被験者においては入院中のエネルギー消費量に対して摂取量が過多となっていたと推測し、後続の入院コホートに対してエネルギー摂取量の調節を試みた。

コホート3では入院全期間のエネルギー摂取量を2,200 kcal/dayとして、コホート1、2同様、血清AST、ALT値の推移を観察したところ、入院中全期間を通してAST、ALT値が基準範囲から逸脱する症例は認めなかった（Fig. 2）。また、TP、Alb値の変化も認めなかった一方で、CK値はコホート1、2と同様に顕著に減少した（Table 2B）。

本報告の試験実施施設では入院被験者の退院時に入院環境等に関するアンケートを実施しているが、コホート3の退院時アンケートで食事量に対する不満が多く見られたため、コホート4では入院時のエネルギー摂取量を2,500 kcal/dayとし入院5日目に2,200 kcal/dayに減量（Fig. 3）、コホート5では2,200 kcal/dayで開始し、入院6日目に2,300 kcal/dayに増量した（Fig. 4）。その結果、これらのコホー

Table 1 スクリーニング時の被験者背景

	年齢	身長 (cm)	体重 (kg)	BMI (kg/m ²)
コホート 1	33.25 ± 8.01	171.11 ± 5.76	62.43 ± 5.84	21.31 ± 1.62
コホート 2	32.38 ± 8.21	171.51 ± 4.69	62.54 ± 3.95	21.28 ± 1.37
コホート 3	27.88 ± 7.53	171.55 ± 3.51	60.54 ± 4.59	20.58 ± 1.56
コホート 4	28.38 ± 6.95	168.01 ± 4.12	59.96 ± 5.66	21.20 ± 1.27
コホート 5	33.00 ± 4.28	167.73 ± 4.37	60.21 ± 4.07	21.42 ± 1.56

(mean ± SD)

Table 2 各カロリーを摂取した群における血清 TP, Alb, CK 値の変化

A コホート 1, 2

	Day 1	Day 9
TP (g/dl)	6.60 ± 1.68	6.73 ± 1.71
Alb (g/dl)	4.13 ± 1.05	4.18 ± 1.06
CK (U/l)	184.5 ± 178.8	76.8 ± 29.2

B コホート 3

	Day 1	Day 9
TP (g/dl)	7.11 ± 0.48	6.85 ± 0.32
Alb (g/dl)	4.55 ± 0.25	4.35 ± 0.13
CK (U/l)	122.0 ± 40.9	79.0 ± 18.3

C コホート 4

	Day 1	Day 9
TP (g/dl)	6.83 ± 0.21	7.13 ± 0.49
Alb (g/dl)	4.53 ± 0.13	4.63 ± 0.22
CK (U/l)	105.5 ± 23.4	73.5 ± 25.7

D コホート 5

	Day 1	Day 9
TP (g/dl)	6.93 ± 0.35	6.78 ± 0.30
Alb (g/dl)	4.45 ± 0.21	4.33 ± 0.16
CK (U/l)	144.3 ± 147.1	65.0 ± 30.7

- A: 入院した全期間 2,500 kcal/day を摂取した群 (コホート 1, 2) (n = 16).
 B: 全期間 2,200 kcal/day を摂取した群 (コホート 3) (n = 8).
 C: 2,500 kcal/day で開始し入院 5 日目に 2,200 kcal/day に減量した群 (コホート 4) (n = 8).
 D: 2,200 kcal/day で開始し入院 6 日目に 2,300 kcal/day に増量した群 (コホート 5) (n = 8).
 各群においてスクリーニング時 (SCR), 退院時 (Day 9) における TP, Alb, CK 値を測定し平均値および標準偏差を算出した (means ± SD).

トでも血清 AST, ALT 値の基準範囲からの逸脱は認められなかった。また, コホート 1, 2, コホート 3 同様に, 入院期間中の TP, Alb 値に大きな変化は認めず, CK 値は減少した (Table 2C, D).

考 察

多くの医薬品は肝臓で代謝されることから, 肝機能の低下ないし肝障害は医薬品の効果・副作用に大きな影響を与える。また医薬品による肝機能障害発現の有無は, 安全な使用には重要な情報であることから, 医薬品の開発早期においてその発現の有無を適切に評価することは, 当該治験薬の開発における重要な知見を与える。第 I 相試験では治験薬の安全性に関する評価が行われる。治験薬の肝臓への影響を評価することは非常に重要であることから, 血清 AST, ALT 値の変動の確認は重要な意味を持つ。しかしながら, 第 I 相試験の特に反復投与において血清 AST, ALT 値の上昇がしばしば見られ, この現象はプラセボにおいても認められている¹⁻⁴⁾。この原因として, 第 I 相試験の入院期間中の活動量に比してエネルギー摂取量が過多であることが考えられる。治験薬投与後に発現した AST, ALT 値の上昇と当該治験薬との因果関係を完全に否定することは難しい。当該治験薬の開発過程において適切な情報を提供するには, 因果関係のない有害事象が発現してしまう状況をできるだけ回避しなくてはならない。

今回, 入院期間を通して 2,500 kcal/day を摂取した高エネルギー摂取群 (コホート 1, 2) において血清 AST, ALT 値が基準範囲外まで上昇した症例を認めたが, 入院期間中のエネルギー摂取量を入院中の一定期間 2,200 ~ 2,300 kcal/day に制限 (コホート 3, 4, 5) することにより血清 AST, ALT 値の基準範囲外への逸脱は認めなかった。一方, 入院期間中の栄養状態の指標として検討した TP, Alb 値

エネルギー摂取量と肝逸脱酵素の推移

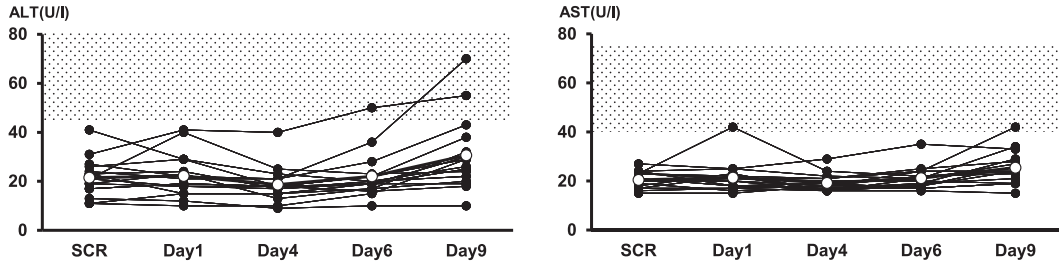


Fig. 1 全期間 2,500 kcal/day を摂取した群 (コホート 1, 2) における血清 AST, ALT 値の変化
 入院した全期間 2,500 kcal/day を摂取した群 (コホート 1, 2) において、スクリーニング時 (SCR)、入院日 (Day 1)、入院 4 日目 (Day 4)、6 日目 (Day 6)、退院時 (Day 9) における血清 AST, ALT 値を示す。(n = 16) ○：全体の平均、●：個々のデータ、：基準値逸脱領域

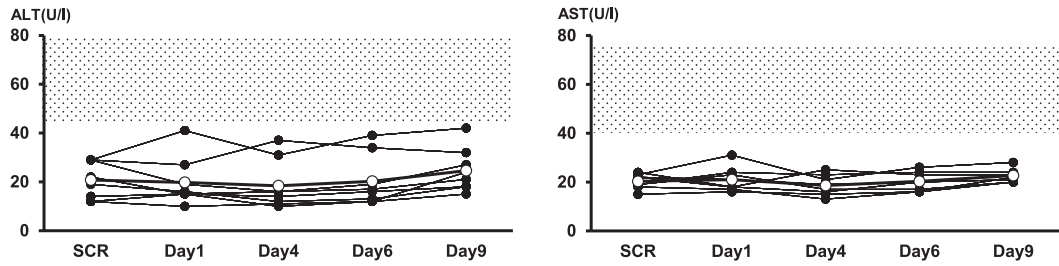


Fig. 2 全期間 2,200 kcal/day を摂取した群 (コホート 3) における血清 AST, ALT 値の変化
 入院した全期間 2,200 kcal/day を摂取した群 (コホート 3) において、スクリーニング時 (SCR)、入院日 (Day 1)、入院 4 日目 (Day 4)、6 日目 (Day 6)、退院時 (Day 9) における血清 AST, ALT 値を示す。(n = 8) ○：全体の平均、●：個々のデータ、：基準値逸脱領域

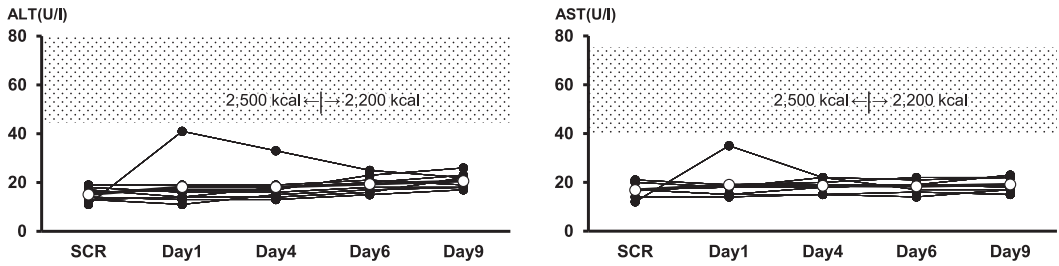


Fig. 3 2,500 kcal/day から 2,200 kcal/day に摂取量を変更した群 (コホート 4) における血清 AST, ALT 値の変化
 2,500 kcal/day で開始し入院 5 日目に 2,200 kcal/day に減量した群 (コホート 4) において、スクリーニング時 (SCR)、入院日 (Day 1)、入院 4 日目 (Day 4)、6 日目 (Day 6)、退院時 (Day 9) における血清 AST, ALT 値を示す。(n = 8) ○：全体の平均、●：個々のデータ、：基準値逸脱領域

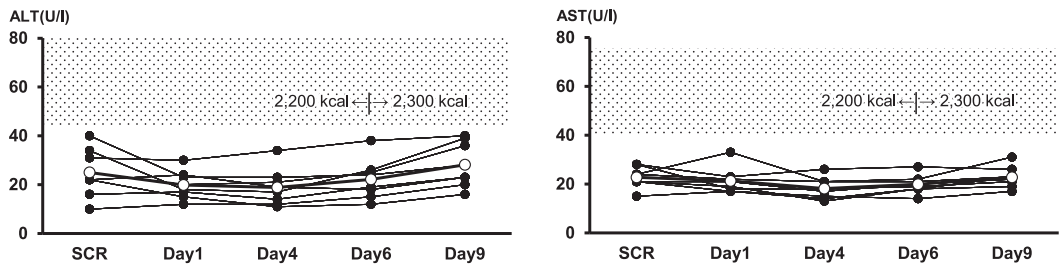


Fig. 4 2,200 kcal/day から 2,300 kcal/day に摂取量を変更した群 (コホート 5) における血清 AST, ALT 値の変化
 2,200 kcal/day で開始し入院 6 日目に 2,300 kcal/day に増量した群 (コホート 5) において、スクリーニング時 (SCR)、入院日 (Day 1)、入院 4 日目 (Day 4)、6 日目 (Day 6)、退院時 (Day 9) における血清 AST, ALT 値を示す。(n = 8) ○：全体の平均、●：個々のデータ、：基準値逸脱領域

には、入院期間を通じて変化を認めなかったことから、エネルギー摂取量の不足はなかったものと考えられる。加えて、入院によりCK値は全コホートにおいて減少を認めたことから、治験実施施設内での被験者の身体活動レベルは日常の活動レベルに比較して制限された状況であったことが推測される。さらに、コホート1, 2における血清AST, ALT値逸脱例で入院中のバイタルサインの著変は認めず、感冒罹患等の偶発的要因は否定的であったことから、入院管理下の健康成人男性に生じる血清TA値の上昇はエネルギー摂取量と消費量のアンバランスにより生じる摂取過多の可能性が示唆され、一過性の脂肪肝などの肝臓への負荷が生じることで起こる現象と考えられた。治験中のTA値の変動は、治験薬に起因する有害事象の判別において重要である。入院期間中の適切なエネルギー摂取量の設定が血清TA値の上昇を抑え、入院中のエネルギー収支を原因とする治験薬との因果関係のない臨床検査値異常を減らす有用な方法のひとつとなると考えられた。

今回対象とした被験者は20歳以上45歳未満の健康成人男性であることから入院中の身体活動レベルの低下を考慮した。厚生労働省「日本人の食事摂取基準(2015年版)」⁸⁾によれば、身体活動レベルIの18～49歳の日本人男性の推定エネルギー必要量は2,300 kcal/dayと記されている。また、今回の被験者の平均身長(170.0 cm)を考慮すると、平均標準体重は63.6 kgとなり、年齢相応の基礎代謝基準値(22.3～24.0 kcal/kg/day)から算出される基礎代謝量は約1,470 kcal/dayとなることから、今回の被験者集団に対する適切なエネルギー摂取量は約2,210 kcal/dayであったと推察される。さらに、各コホートの標準体重・基礎代謝量・エネルギー必要

量を算出した(Table 3)。この結果、コホート1, 2のエネルギー必要量は約2,240 kcal/dayであり、約260 kcal/dayの過剰なエネルギーを摂取していた可能性がある。コホート3のエネルギー必要量は約2,250 kcal/dayであり、実際の摂取量と必要量がほぼ同等であった。コホート4, コホート5のエネルギー必要量はそれぞれ約2,160 kcal/day, 2,150 kcal/dayであり、減量後のエネルギー摂取量は理想に近い値であった。年齢、体重、身長、身体活動レベルが同じ集団におけるエネルギー必要量の個人間差は、19歳以上でBMIが18.5 kg/m²以上25.0 kg/m²未満の男性では、標準偏差が199 kcal/dayであったと報告されている⁹⁾。治験においては、治療目的の入院患者のように個別に厳密なエネルギー摂取量の調節を行うことは、摂取栄養バランスの統一性を損なうなどの不都合を生じる可能性があり非現実的であり、実際のエネルギー摂取量を集団の理想とされる平均エネルギー必要量から±200 kcal/day以内に収めることが、より現実的と思われる。今回の研究において、2,200 kcal/day摂取群、2,500 kcal/dayから2,200 kcal/dayに減量した群、2,200 kcal/dayから2,300 kcal/dayに増量した群の3群(コホート3, 4, 5)、計24例においてはTA値が上昇する症例を認めなかったことから、第I相試験の入院中のエネルギー必要量は2,200～2,300 kcal/dayが妥当であると考えられた。

個々の症例に着目すると、コホート1, 2で血清TA値が基準範囲外まで上昇した2症例の年齢・身長は36歳・173.0 cmと38歳・178.4 cmであり、30～49歳の基礎代謝基準値(22.3 kcal/kg/day)と身体活動レベルIの係数(1.50)を用いてエネルギー必要量を計算すると、それぞれ、約2,200 kcal/day, 約2,340 kcal/day(理想体重あたりのエネルギー必

Table 3 各カロリーを摂取した群における理想体重・基礎代謝量・エネルギー必要量

	身長 (cm)	理想体重 (kg)	基礎代謝量 (kcal/day)	エネルギー必要量 (kcal/day)
コホート 1, 2	171.3 ± 5.1	64.6 ± 3.8	1,495.9	2,243.9
コホート 3	171.6 ± 3.5	64.7 ± 2.7	1,499.4	2,249.1
コホート 4	168.0 ± 4.1	62.1 ± 3.1	1,438.4	2,157.6
コホート 5	167.7 ± 4.4	61.9 ± 3.2	1,433.8	2,150.7

(mean ± SD)

要量とともに 33.5 kcal/kg/day) となるため、実際の 2,500 kcal/day (理想体重あたりそれぞれ 38.0 kcal/kg/day, 35.7 kcal/kg/day) の摂取が過多であったことは否定し得ない。更に全症例についてコホート横断的に理想体重あたりの 1 日エネルギー必要量を算出し、退院時の実際のエネルギー摂取量との差を求めたところ、全 40 症例中 ± 2.0 kcal/kg/day の範囲内に収まっていたのは 17 例、 -2.0 kcal/kg/day 未満の摂取エネルギー過少症例は 3 例のみであり、TA 値が上昇した 2 例 (それぞれ $+4.5$ kcal/kg/day, $+2.3$ kcal/kg/day) を含む 20 例は $+2.0$ kcal/kg/day を超えた摂取エネルギー過多症例であった。

興味深いことに、このような血清 TA 値の上昇は完全静脈栄養法 (Total Parenteral Nutrition; TPN) においても問題となる現象である¹⁰⁾。TPN を施行された成人の多くは、糖質・アミノ酸の過剰投与により TPN 開始初期に脂肪肝を呈する¹¹⁾。健康人が食事を摂取する際には、三大栄養素の血中濃度・消失時間にずれが生じるが、持続的に投与される TPN に関しては全てがほぼ同時に起こるため、脂肪肝を生じる危険性が高まるのが危惧される¹²⁾。脂肪肝に起因する肝機能障害に関しては、エネルギーの摂取過多とそれに伴う過剰な糖の吸収が血清 AST, ALT 値の上昇に関与し、特に炭水化物がこの上昇を増強することが報告されている¹³⁾。よって、入院管理下の第 I 相試験においても TPN と同様に脂肪肝に起因する肝機能障害を予防するためには、エネルギー摂取量の調節に加え、食事の栄養素のバランスも重要であり、第 I 相試験における適切な評価を導く要素として重要な事項となり得る。本報告においては、エネルギー摂取量の設定のみを考慮したが、エネルギー摂取量を一定にした条件下で炭水化物のバランスを低く設定するなど、栄養素のバランスの調整による血清 TA 値の変化についても今後検討する必要があると考えられた。

さらに、入院下での第 I 相試験期間中の体重増加についても注目すべきである。長期入院中に高エネルギー摂取を継続すると体重が増加することが報告されている⁴⁾。本研究も先行研究と類似した環境下であることから、入院期間中对象者の体重が増加した可能性がある。今回は、スクリーニング時のみ体重測定を行ったが、体重の増減は臨床検査値の変動にも影響すると考えられ、血清 TA 値の変動に

も関連している可能性がある。今後は入院期間中の体重変動についても検討が必要であると考えられた。

結 語

健康成人男性を対象とした入院管理下での臨床研究を実施する場合には、エネルギー摂取量を 2,200 ~ 2,300 kcal/day に設定することにより、エネルギー収支のアンバランスに起因する臨床検査値の逸脱発現頻度を減少させることが可能であると考えられた。

文 献

- 1) Merz M, Seiberling M, Hoxter G, *et al.* Elevation of liver enzymes in multiple dose trials during placebo treatment: are they predictable? *J Clin Pharmacol.* 1997;37:791-798.
- 2) Kobayashi M, Yamada N, Shibata H, *et al.* Elevation of serum transaminase value after administration of non-toxic drugs in some volunteers for phase I trials: a study on the selection of volunteers. *Jpn J Clin Pharmacol Ther.* 1991;22:497-500.
- 3) Rosenzweig P, Miget N, Brohier S. Transaminase elevation on placebo during Phase I trials: prevalence and significance. *Br J Clin Pharmacol.* 1999;48:19-23.
- 4) 金丸光隆, 長嶋 悟, 植松俊彦, ほか. 7 日間の長期入院拘束が健常人の生化学検査結果に与える影響. *臨薬理.* 1989;20:493-503.
- 5) 河田照雄. 肥満と生活習慣病: 脂肪細胞の功罪. *微量栄養素研究.* 2005;22:1-5.
- 6) 青木芳和. 血漿蛋白による栄養アセスメント. *臨病理レビュー.* 2003;(127):12-16.
- 7) Newham DJ, Jones DA, Edwards RH. Large delayed plasma creatine kinase changes after stepping exercise. *Muscle Nerve.* 1983;6:380-385.
- 8) 厚生労働省. 日本人の食事摂取基準 (2015 年版) の概要. (2017 年 3 月 10 日アクセス) <http://www.mhlw.go.jp/file/04-Houdouhappyou-10904750-Kenkoukyoku-Gantaisakukenkouzoushinka/0000041955.pdf>
- 9) Brooks GA, Butte NF, Rand WM, *et al.* Chronicle of the institute of medicine physical activity recommendation: how a physical activity recommendation came to be among dietary recommendations. *Am J Clin Nutr.* 2004;79:921S-930S.
- 10) 千崎昭輝, 室井延之, 横山 正, ほか. Total parenteral Nutrition (TPN) は消化器がん術後の肝障害発症のリスクとなるか 胃がん・大腸

- がん術後患者における TPN 肝障害の発生状況に関する検討. 日病薬師会誌. 2008;44:931-934.
- 11) 丸山昌広, 松下勝彦, 松木慶子, ほか. TPN 施行患者の肝機能異常症例の検討. 医療薬. 2004;30:812-815.
- 12) 田中芳明, 八木 実. 栄養代謝トピックス TPN に伴う肝障害の病因・病態. 医のあゆみ. 2006;218:409-412.
- 13) Purkins L, Love ER, Eve MD, *et al.* The influence of diet upon liver function tests and serum lipids in healthy male volunteers resident in a Phase I unit. *Br J Clin Pharmacol.* 2004; 57:199-208.

A CORRELATION BETWEEN THE AMOUNT OF ENERGY INTAKE AND THE CHANGE IN SERUM TRANSAMINASE IN HOSPITALIZED HEALTHY VOLUNTEERS FOR A PHASE I TRIAL

Etsuko TOYA¹⁾, Tatsunori SUZUKI^{1,4)}, Kakei RYU¹⁾,
Taigi YAMAZAKI¹⁾, Sachiko TAKENOSHITA¹⁾, Noriko HIDA^{1,2)},
Takehiko SAMBE^{1,2)}, Takeshi UCHIKURA³⁾, Naoki UCHIDA^{1,2)},
and Shinichi KOBAYASHI¹⁾

¹⁾ Showa University Clinical Research Institute for Clinical Pharmacology and Therapeutics

²⁾ Department of Pharmacology Clinical Pharmacology School of Medicine, Showa University

³⁾ Department of Hospital Pharmaceutics Showa University School of Pharmacy

⁴⁾ Laboratory of Pharmaco-pathology and Clinical Pharmacology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokyo University of Science

Abstract — In a phase I trial at Showa University Clinical Research Center, we found an elevation of serum transaminases in healthy male volunteers hospitalized for 9 days. We report the cases in whom controlled energy intake attenuated the elevation of transaminase values which seemed to be caused by excessive energy intake. Both aspartate transaminase (AST) and alanine transaminase (ALT) values at day 8 were significantly elevated compared with those at day 1 in the group who took the 2,500 kcal/day diet for the whole period (cohorts 1, 2). In contrast, serum AST and ALT values were not elevated in cohort 3 (2,200 kcal/day diet for the whole period), cohort 4 (2,500 kcal/day diet switched to 2,200 kcal/day diet at day 4) and cohort 5 (2,200 kcal/day diet switched to 2,300 kcal/day diet at day 4). In conclusion, the elevation of serum transaminase values in hospitalized healthy male volunteers seemed to be induced by unbalanced excessive energy intake. The findings suggested that an adequate energy balance reduced the number of abnormal laboratory data unrelated to investigational drugs.

Key words: healthy men, energy intake, under hospitalization, physical activity levels, serum transaminases

[受付：2月17日, 受理：4月4日, 2017]