

Cinoxacin の臨床第一相試験

神 木 照 雄

国立大阪病院臨床検査部

山 田 秀 雄

塩野義製薬株式会社研究所

健康成人男子 19 名を対象に Cinoxacin (CINX) の臨床第一相試験を行ない、ヒトでの安全性と吸収・排泄動態を検討した。

試験期間中、自他覚的所見の精査、各種臨床検査を実施し、CINX の身体諸機能におよぼす影響について検討したが、単回投与群では全例に何らの異常を認めず、連続投与群で薬剤によると思われる軽度の便秘を訴えた 1 名を除き、異常は認められなかった。

CINX を空腹時単回投与したときの平均血漿中濃度推移は、投与 1.5 ないし 2 時間後にピークにいたり、投与量に比例した dose response がみられ、以後約 1 時間の半減期で漸減した。対照薬 Nalidixic acid 500 mg の空腹時投与でもほぼ同様のパターンであったが、CINX 400 mg 投与にくらべ高い血漿中濃度推移を示した。CINX を食後 30 分に単回投与したときは、空腹時投与に比し、血漿中濃度の上昇がややおそく、ピーク時間の遅れとピーク濃度の低下がみられた。

尿中回収率はいずれの投与方法においても 60~70% と一定であった。食事の影響は、尿中濃度にも血漿中濃度と同様の傾向がみられたが尿中回収率は 8 時間以降ではほぼ同じ水準に達し、多くの経口剤でみられるように空腹時投与に比して食後投与では吸収がやや遅延するものの、吸収率には差がないものと考えられた。連続投与群で初回、5 回、9 回、17 回投与時に血漿中濃度および尿中排泄を測定した結果、血漿中濃度は各回ともほぼ同様のパターンを示し、また尿中排泄率には前回投与量の繰り出し現象、いわゆる carry-over があるものの顕著なものではなかった。

は じ め に

Cinoxacin (CINX) は米国 Eli Lilly 社で開発されたキノロンカルボン酸系抗菌剤で、Fig. 1 の構造式を有する。

CINX は Nalidixic acid (NA) と比較するとき、*in vitro* よりも *in vivo* において、より優れた有効性を発揮するといわ

れている^{1,2)}。

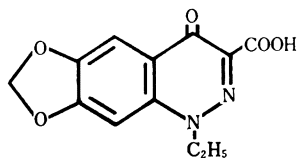
今回、健康成人男子 19 名を対象に以下の臨床第一相試験を行ない、CINX のヒトにおける安全性およびその吸収・排泄動態を明らかにするとともに、対照薬 NA との比較検討をおこない若干の知見を得たので報告する。

試 験 方 法

1. 対 象

被験者は Table 1 に示した健康成人男子 19 名で年齢は 20~47 歳、身長は 160~176 cm、体重は 50~73 kg、体表面積は 1.55~1.86 m² に分布していた。被験者は試験の 1 カ月以内の健康診断および 1 週間前のスクリーニングテストで正常と判断されたものに限り、試験にさき立ち、試験の目的、内容、使用薬剤、防護対策などについて十分な説明をおこない、書面許諾を得て自発的に参加してもらった volunteers であった。

Fig. 1 Chemical structure of cinoxacin



Mol. Wt.: 262.22

1-ethyl-1, 4-dihydro-4-oxo[1,3]dioxolo-
[4,5-g]cinnoline-3-carboxylic acid

2. 使用薬剤および投与量

CINX は 200 mg または 400 mg カプセルを用い、

Table 1 Volunteers for phase I studies of cinoxacin

(A) Single 200 mg, 400 mg CINX and 500 mg NA

No.	Name	Age	Height	Weight	Body surface area
1	T. Ko.	36	170 cm	72 kg	1.83 m ²
2	T. I.	43	167	50	1.55
3	O. T.	31	170	58	1.67
4	H. Ta.	40	165	59	1.65
5	A. J.	25	168	60	1.68
6	E. Y.	33	167	54	1.59
7	K. A.	30	163	57	1.60
8	H. Y.	23	176	62	1.76
9	S. M.	39	165	55	1.60
10	K. Ka.	20	175	70	1.85
11	K. H.	40	168	64	1.72
12	K. N.	23	171	65	1.76
Average		31	168.8	60.5	1.69

(B) 800 mg CINX and multiple 400 mg CINX

No.	Name	Age	Height	Weight	Body surface area
13	T. K.	47	160 cm	65 kg	1.68 m ²
14	H. S.	43	170	63	1.73
15	Y. Y.	36	171	64	1.75
16	Y. S.	40	164	60	1.65
17	H. T.	39	173	73	1.86
18	K. K.	39	175	70	1.85
19	T. A.	40	172	65	1.76
Average		40.7	169.3	65.7	1.75

NA は市販のウイントマイロン®錠（第一製薬）を使用した。投与量は、CINX では 200 mg, 400 mg, 800 mg, NA では 500 mg とし、CINX 800 mg の場合には 400 mg カプセル 2 個を、他の場合にはそれぞれの投与量に相当する CINX カプセルまたは NA の錠剤 1 個ずつを用いた。

3. 投与方法

Table 2 に示すように、単回投与では、空腹時に CINX 200 mg, 400 mg, 800 mg または NA 500 mg を服用した場合、および食後 30 分に CINX 400 mg を服用した場合について試験をおこなった。また、連続投与においては CINX 400 mg を 12 時間間隔で 1 日 2 回、9 日間にわたって計 17 回服用する試験を実施した。被験者は試験前日の夕食以降飲食せず、当日は朝食を摂らずに参加した。空腹時投与の場合には湯ざまし 100 ml とともに薬剤を服用し、その 3 時間後に食事を摂取した。食後投与の場合には規定の食事摂取後 30 分に湯ざまし 100 ml とともに薬剤を服用し、その 5 時間後に次の食事を摂取した。いずれの場合も飲み水は、湯ざましのみとし、過度を避けて自由とした。連続投与の場合には、採血日のみ上記空腹時投与に準じ、それ以外の日の飲食は過度を避け自由とした (Fig. 2)。なお試験当日の負荷食事は、計算例では、総カロリー数 488 Cal (炭水化物 79.6 g, 蛋白質 21.1 g, 脂肪 6.3 g) であり、実施日により献立は若干変化したもの、これと大差ない内容であった。

4. 忍容性試験方法

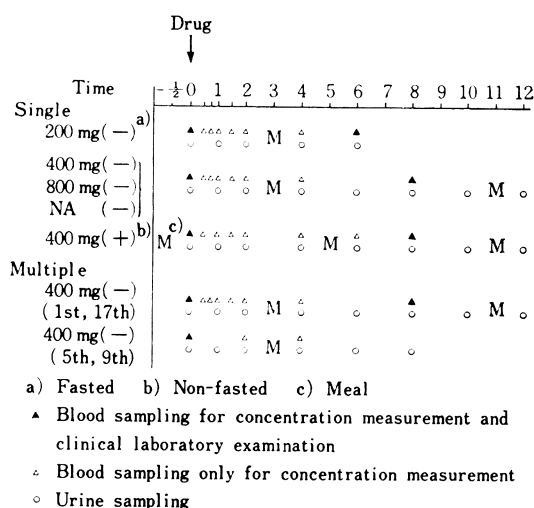
試験実施期間中は、一定の調査表および問診により被験者の自覚症状、アレルギー症状その他の身体的ならびに精神的状況について連日調査し、不測の事故に対応し得るようにした。

また Table 3 に示す臨床検査項目について定期的に検査し、その都度その測定値につき検討を加えることにより、異常をでき得る限り早期に検出するように心掛け

Table 2 Conditions of administration and number of volunteers in the phase I studies of cinoxacin

Administration	Drug	Dose (mg)	Food	No. of volunteers
Single	Cinoxacin	200	—	12
		400	—	12
		400	+	12
	Nalidixic acid	500	—	12
		800	—	7
Multiple	Cinoxacin	400 mg b. i. d. 9 days		7

Fig. 2 Sampling interval of blood and urine



た。この際、単回投与群では、臨床検査を投与直前、投与後6ないし8時間および1週間の3時点において実施し、連続投与群では初回服薬、17回目服薬の投与直前、8時間後、5、9回目服薬の投与直前、および最終投与1週間後の7時点で実施した。

5. 体内濃度測定用試料の作成

体内濃度測定用の採血、採尿は Fig. 2 に示すようなスケジュールでおこなった。

採血した血液は直ちにヘパリンを含むチューブに移し、遠心分離して血漿を分取し、速やかに凍結させ、 -20°C に保存した。尿試料は尿量を測ったのち一部を直ちに凍結させて -20°C に保存した。

6. 体内濃度測定法

凍結試料を室温で、自然融解させたのち、CINX 投与後の試料は Bioassay 法と蛍光分析法の2種の方法により、また NA 投与後の試料は、Bioassay 法のみにより測定をおこなった。

i) CINX および NA の Bioassay 法

試料は融解したのち、血漿試料はそのまま、尿試料は M/20 phosphate buffer (pH 7.0) で希釈し、*E. coli* X-161 を検定菌とし Trypto-soy agar を培地とする agar well 法にて測定した。標準曲線は血漿試料についてはヒト血漿を用い、尿試料については M/20 phosphate buffer (pH 7.0) を用いて作成した。

ii) CINX の蛍光分析法

試料 1 ml に 1 N HCl 0.5 ml および CHCl_3 を加えて振とう後遠心分離、上層を吸引除去し、残った CHCl_3 層 5 ml を別の遠沈管にとり、pH 9.0 の borate

Table 3 Clinical laboratory examination

- ★ Hematology ;
RBC, HGB, HCT, Platelet,
Index(MCV, MCH, MCHC),
WBC and Differential counts
- ★ Blood Chemistry ;
Total bilirubin, TTT, ZTT, Cholesterol,
Triglycerides, S-GOT, S-GPT, LDH, LAP,
Alkaline phosphatase, γ -GTP,
Total protein, Albumin, A/G,
BUN, Creatinine, Uric acid,
Electrolytes (Na, K, Cl, Ca)
- ★ Urinalysis ;
Appearance (Colour, Turbidity), pH,
Spec. grav., Occult blood, Protein, Sugars,
Urobilinogen, Urobilin, Bilirubin,
Acetone bodies, Sediment (RBC, WBC, Ep.,
Cast, Bac., etc)
- ★ Others ;
COOMBS test (Direct, Indirect), CRP,
Creatinine clearance

buffer 5 ml を加えて振とう、遠心分離し、上層 4 ml をとり 1 N H_2SO_4 1 ml を加えてよく混合した。この混液を 345 nm の励起光を用いて、432 nm のけい光極大波長における、けい光強度を測定し、標準 CINX 溶液 4 ml に 1 N H_2SO_4 1 ml を加えて同条件で測定して得られた検量線から定量値を算出した。試料ブランクには水 1 ml を同様に処理して用いた。

7. 活性代謝物の検索法

尿試料 5 ml を silicagel F₂₅₄ T.L.C. (Merck) 上にスポットし n-BuOH : AcOH : H_2O (3 : 1 : 1) の溶媒系を用いて展開したのち、antibiotic medium No. 1 (Difco) を培地とし *E. coli* X-161 を用いる bioautography をおこなった。

試験成績

1. 忍容性試験成績

単回投与群で CINX 200 mg, 400 mg, 800 mg の延43回、および NA 500 mg 12回の服薬により自覚的副作用を訴えたものは認められなかった。しかし連続投与群の CINX 400 mg 1日2回、9日間の投薬を行なった7名中に、Table 4 に示したような自覚的訴えが認められた。このうち本薬剤と関連あるものとしては、1名に軽度の便秘がみられたにすぎなかった。この便秘も2日間で消失し、7名全員が9日間の服薬が可能であった。

試験期間中および試験終了1週間後に実施した各種臨

床検査 (Table 3)のうち, S-GOT, S-GPT, BUN, S-Cr の成績について Fig. 3~6 に示した。この成績で明らかに問題となるような測定値は認められなかつ

た。また掲載を割愛した他の臨床検査項目についても薬剤に起因すると考えられる異常値はみられなかった。

2. 血漿中濃度

蛍光分析法および Bioassay 法による測定結果を Table 5~7 に示した。個々の試料に対する両分析法による測定値の比較をおこない Fig. 7 に示したが, よい一致性が認められた。しかし Bioassay 法の定量限界は $2.5 \mu\text{g/ml}$ であり, 感度の面では蛍光分析法のほうが優れていた。Table 5~7 に示した Bioassay の測定値に Trace と記載されているのは, 検出はされるが定量限界以下であることを意味している。これらの表で Bioassay 法による平均血漿中濃度の算出に当っては, Trace とあるところに $0.9 \mu\text{g/ml}$ という値を入れて計算した。この値は, Table 5 および 7 の Bioassay の成績が Trace となっている 208 個の試料について, それぞれの蛍光分析法の測定値を集めて平均し, Fig. 7 に示した式により Bioassay の値に換算したものである。

Table 4 Subjective complains

Multiple administration : 7 volunteers

Gastrointestinal :	Loss of appetite	0
	Nausea	0
	Vomiting	0
	Diarrhea/soft stool	0
	Abdominal pain	0
	Obstipation	1
Allergic :	Rash	0
	Pruritus	0
	Tingling	0
	Dizziness	0
Nervous System :	Dizziness	0
Others :	Headache	(2)
	Itching at blood sampling point	(1)

() considered unrelated to the drug

Fig. 3 Laboratory findings of volunteers before and after administration of cinoxacin or nalidixic acid

GOT

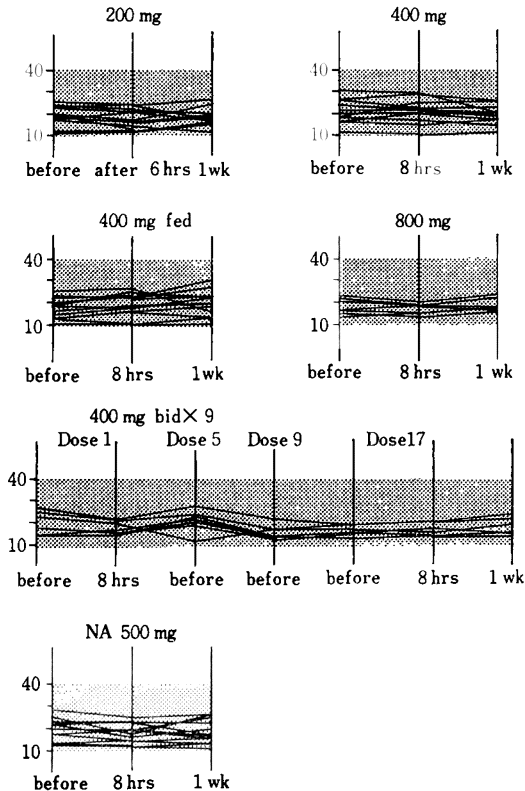


Fig. 4 Laboratory findings of volunteers before and after administration of cinoxacin or nalidixic acid

GPT

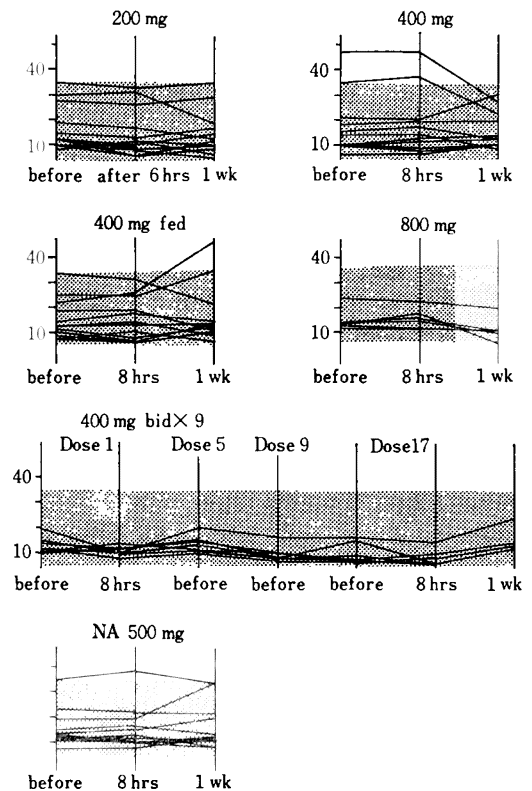


Fig. 5 Laboratory findings of volunteers before and after administration of cinoxacin or nalidixic acid

BUN

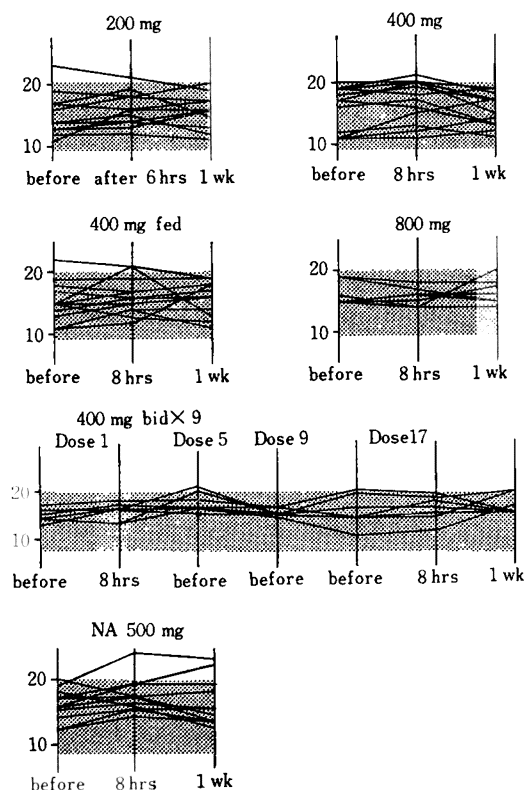
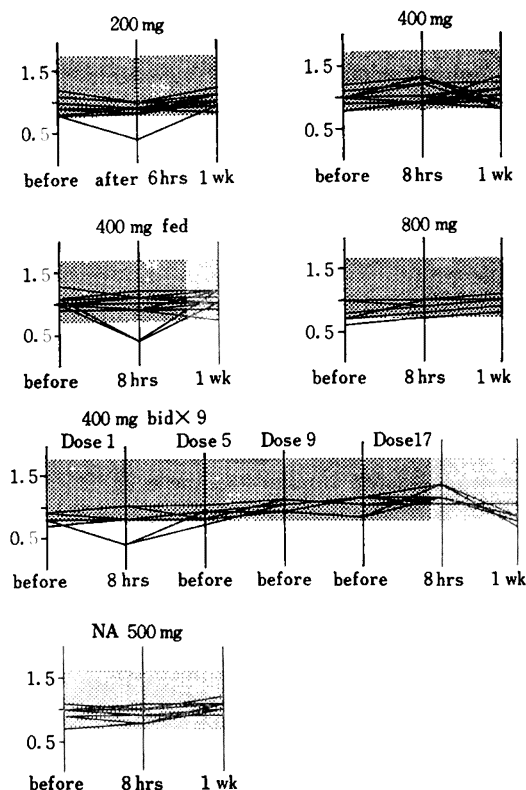


Fig. 6 Laboratory findings of volunteers before and after administration of cinoxacin or nalidixic acid

Creatinine



各単回投与群での平均血漿中濃度を時間に対してプロットし、蛍光分析法の結果を Fig. 8 に、Bioassay 法の結果を Fig. 9 に示した。空腹時 200 mg, 400 mg および 800 mg 投与において、血漿中濃度は投与量にほぼ比例していた。食事摂取 30 分後に CINCX 400 mg を経口投与した場合には、空腹時に 400 mg を投与した場合に比して血漿中濃度の上昇がややおそくピーク値が低くなっていた。なお、NA 500 mg を空腹時に投与した場合には、Fig. 9 に見られるように、CINCX 400 mg よりかなり高い血漿中濃度を示した。

連続投与した場合の第 1, 第 5, 第 9 および第 17 回投与後の蛍光分析法による測定結果の平均値を時間に対してプロットしたグラフを Fig. 10 に示した。いずれの場合もよく似た結果を示し、血中濃度における明らかな蓄積傾向は認められなかった。

3. 尿中排泄

蛍光分析法および Bioassay 法による尿中 CINCX 濃度およびその累積尿中回収率を Table 8~12 に示した。

これら両分析法による尿中濃度の測定値の比較をおこなうと、Fig. 11 に見られるように良好な相関性を示していた。

単回投与後の 1 時間当りの尿中排泄量について、投与群別平均値の推移を Fig. 12 に示した。この図の CINCX 空腹時投与の成績を見ると、投与量に比例して増大しており、血漿中濃度と同様、dose response が認められた。また、食後 30 分に 400 mg の CINCX を投与した群においては空腹時 400 mg 投与群に比して排泄がやや遅延する傾向があり、これも血漿中濃度の推移とよく対応する結果であった。一方、NA 500 mg を投与した場合には、時間当り尿中排泄量は極めて低い値で、CINCX 200 mg 投与に比してもはるかに低い結果を示した。蛍光分析法により求めた単回投与後の尿中濃度の成績を Fig. 13 に示した。空腹時投与においてはおおむね投与量に比例した濃度を示していた。また、400 mg 投与の場合、食後と空腹時とで比較すると、投与後 4 時間までは空腹時投与のほうの濃度が高く、6~8 時間以

Table 5 Plasma levels of cinoxacin after single oral administration

Dose & food	No.	Time after administration (hours)																	
		Fluorometry (μg/ml)									Microbiological assay (μg/ml)								
		Before	0.5	3/4	1	1.5	2	4	6	8	Before	0.5	3/4	1	1.5	2	4	6	8
200 mg without food	1	0.1	0.3	0.3	0.3	7.0	7.0	2.4	0.3		0	Trace*	Trace	Trace		6.5	6.6	Trace	Trace
	2	0.1	1.6	2.4	4.2	5.0	4.2	1.4	0.4		0	Trace	Trace		4.3	5.6	5.1	Trace	Trace
	3	0.0	6.6	7.5	7.2	5.5	4.1	0.6	0.2		0	6.3	7.0	6.6	5.1	4.3	Trace	Trace	
	4	0.1	4.3	6.6	6.0	4.6	3.1	0.5	0.1		0	4.5	6.5	5.6	4.0	2.8	Trace	Trace	
	5	0.0	0.1	0.2	0.3	1.4	7.5	3.5	0.6		0	Trace	Trace	Trace	Trace	7.5	3.4	Trace	
	6	0.0	0.1	0.3	0.4	1.3	2.8	4.8	0.6		0	Trace	Trace	Trace	Trace	2.8	4.9	Trace	
	7	0.0	1.1	1.3	1.2	1.5	7.8	3.3	0.6		0	Trace	Trace	Trace	Trace	8.8	2.9	Trace	
	8	0.0	3.6	4.7	4.8	3.9	3.2	0.9	0.2		0	3.3	4.6	4.0	3.1	2.7	Trace	Trace	
	9	0.0	4.5	4.7	4.3	3.8	3.4	0.9	0.1		0	5.0	4.3	4.0	3.6	3.2	Trace	Trace	
	10	0.0	0.7	1.2	1.2	1.7	1.5	3.9	0.7		0	Trace	Trace	Trace	Trace	Trace	3.4	Trace	
	11	0.0	0.2	0.5	0.5	5.5	6.1	2.4	0.5		0	Trace	Trace	Trace	Trace	5.1	6.0	2.9	Trace
	12	0.0	0.4	0.6	0.7	0.6	0.5	2.6	0.9		0	Trace	Trace	Trace	Trace	Trace	4.2	Trace	
	Mean**	0.0	2.0	2.5	2.6	3.5	4.3	2.3	0.4		0	2.2	2.5	2.6	3.1	4.3	2.3	0.9	
	±S.E.	0.0	0.6	0.8	0.7	0.6	0.7	0.4	0.1		0	0.6	0.7	0.6	0.6	0.7	0.4	0	
400 mg with food	1	0.0	0.0		0.1	0.5	4.6	11.0	5.0	1.2	0	Trace		Trace	Trace	6.1	12.2	4.9	Trace
	2	0.0	0.7		4.1	6.7	8.4	6.0	2.1	0.5	0	Trace		4.5	5.6	8.4	6.3	Trace	Trace
	3	0.0	0.0		0.0	3.2	8.3	5.1	1.4	0.4	0	Trace		Trace	3.3	8.6	4.5	Trace	Trace
	4	0.0	0.4		4.2	3.8	7.4	3.0	0.6	0.2	0	Trace		4.0	3.8	6.7	3.0	Trace	Trace
	5	0.0	0.0		6.3	7.5	4.4	5.5	2.0	0.9	0	Trace		6.3	7.3	9.0	7.8	2.7	Trace
	6	0.0	0.1		2.2	3.3	9.4	7.9	4.3	1.0	0	Trace		Trace	3.0	4.0	4.9	3.9	Trace
	7	0.1	0.1	0.1	0.1	0.8	2.1	6.9		1.0	0	Trace	Trace	Trace	Trace	Trace	6.8		Trace
	8	0.0	0.2	0.5	1.1	4.3	5.0	3.4		0.3	0	Trace	Trace	Trace	5.1	6.1	4.3		Trace
	9	0.1	0.1	0.1	0.1	0.6	1.3	2.3		1.1	0	Trace	Trace	Trace	Trace	Trace	Trace		Trace
	10	0.1	0.1		0.2	1.0	4.3	5.7	1.1	0.3	0	Trace		Trace	Trace	3.9	5.1	Trace	Trace
	11	0.1	0.1		0.5	1.2	1.4	2.1	5.9	1.9	0	Trace		Trace	Trace	2.5	Trace	6.5	Trace
	12	0.0	1.6		2.6	4.7	5.7	5.7	2.1	0.5	0	Trace		Trace	5.1	6.0	5.7	Trace	Trace
	Mean	0.0	0.3	0.2	1.8	3.1	5.2	5.4	2.7	0.8	0	0.9	0.9	1.9	3.1	5.2	5.2	2.5	0.9
	±S.E.	0.0	0.1	0.1	0.6	0.7	0.8	0.7	0.5	0.1	0	0	0	0.6	0.7	0.8	0.9	0.7	0
400 mg without food	1	0.1	1.1	1.1	3.0	15.3	12.4	3.8		0.3	0	Trace	Trace	2.8	16.3	12.6	4.0		Trace
	2	0.0	9.8	13.7	14.4	15.2	12.5	4.6		0.4	0	9.7	12.8	13.3	15.2	12.5	5.0		Trace
	3	0.1	7.8	13.9	14.2	11.8	10.2	1.8		0.2	0	7.7	14.6	14.5	11.9	9.7	Trace		Trace
	4	0.1	13.7	14.5	14.4	12.7	11.1	4.3		0.3	0	16.2	17.0	17.0	13.3	11.9	4.4		Trace
	5	0.0	0.6	2.4	5.0	18.6	14.9	4.6		0.4	0	Trace	Trace	4.4	17.2	16.3	4.4		Trace
	6	0.0	0.5	0.7	1.0	6.0	4.8	10.0		0.4	0	Trace	Trace	Trace	6.6	5.1	10.0		Trace
	7	0.0	0.1	1.6	1.6	4.4	4.6	12.0		1.0	0	Trace	Trace	Trace	3.6	3.6	10.5		Trace
	8	0.0	0.2	1.0	1.1	5.6	11.4	3.0		0.2	0	Trace	Trace	Trace	4.9	10.5	3.4		Trace
	9	0.0	1.6	0.3	2.3	2.3	2.0	2.9		0.5	0	Trace	Trace	Trace	Trace	Trace	Trace		Trace
	10	0.0	0.6	0.7	0.9	1.5	3.8	6.6		0.4	0	Trace	Trace	Trace	Trace	4.0	6.8		Trace
	11	0.0	0.3	0.7	1.1	3.5	5.0	10.4		0.9	0	Trace	Trace	Trace	4.1	5.3	10.8		Trace
	12	0.0	12.9	17.0	16.5	15.2	11.7	3.2		0.2	0	11.5	14.7	14.8	13.7	11.0	3.3		Trace
	Mean	0.0	4.1	5.7	6.3	9.3	8.7	5.6		0.4	0	4.4	5.5	6.0	9.0	8.6	5.4		0.9
	±S.E.	0.1	1.6	2.0	1.9	1.7	1.3	1.0		0.1	0	1.6	2.0	1.9	1.8	1.4	1.0		0
800 mg without food	13	0.0	10.0	14.1	15.1	18.7	13.8	3.9		0.3	0	8.3	13.3	14.3	18.8	14.1	2.7		Trace
	14	0.0	4.2	6.8	13.9	26.1	31.9	14.8		1.2	0	4.7	6.8	13.9	24.5	29.5	14.4		Trace
	15	0.0	0.3	0.4	0.6	5.4	20.9	14.7		0.7	0	Trace	Trace	Trace	4.1	19.8	15.8		Trace
	16	0.0	6.5	10.2	15.6	19.7	20.8	7.1		0.6	0	3.8	8.5	14.3	17.3	19.4	8.7		Trace
	17	0.0	0.1	0.2	1.4	5.7	7.0	10.9		0.6	0	Trace	Trace	Trace	3.1	10.4	11.5		Trace
	18	0.0	1.5	2.9	5.7	28.7	23.7	8.4		1.0	0	Trace	Trace	5.2	28.7	22.4	7.3		Trace
	19	0.0	0.9	4.2	13.8	32.7	24.2	7.2		0.3	0	Trace	3.8	13.1	32.2	23.4	7.1		Trace
	Mean	0.0	3.3	5.5	9.4	19.6	20.3	9.6		0.7	0	2.9	5.0	8.9	18.4	19.9	9.6		0.9
	±S.E.	0.0	1.4	2.0	2.5	4.1	3.0	1.6		0.1	0	1.1	1.8	2.4	4.3	2.4	1.7		0

* 0<Trace<2.5 $\mu\text{g/ml}$ ** Calculated by replacing of "Trace" with 0.9 $\mu\text{g/ml}$ obtained by the equation in Fig. 10 from a mean of assay values by fluorometry for 208 samples showing the concentration of "Trace" by microbiological assay in Table 5 and 7.

降の尿では逆転していた。この結果は、Fig. 12 において、食後投与の場合の時間当りの尿中排泄量が空腹時投与のそれに比しておくることと一致した現象であっ

た。尿中累積排泄率の平均値を Fig. 14 に示した。12 時間までの CINC の尿中回収率はいづれも 60~70% の値であった。

連続投与の場合の第1, 第5, 第9, 第17回投与後の尿中濃度および累積排泄率については蛍光分析法による成績をTable 13に, Bioassay法による成績をTable 14に示した。蛍光分析法によって求めた累積排泄率の平均値を時間に対してプロットしたグラフをFig. 15に示した。いずれも, 類似した推移を示し, 8時間までに60~70%前後の未変化体が尿中に回収された。

4. 尿中代謝物

CINX投与後のヒト尿中代謝物については, Fig. 16に示すようなものが認められており³⁾, 坂野⁴⁾らにより測定されたそれぞれの尿中回収率を, Fig. 16の各代謝物の下の括弧内にパーセンテージとして示した。

ここでは bioautography をおこない, 抗菌活性代謝物の有無を検討したが, Fig. 17に見られるように, CINX以外に抗菌活性を示す代謝物は認められなかった。

なお, 坂野⁴⁾らの方法により, 連続投与時の2例につき第1回目投与時と第17回目投与時の0~12時間の尿中代謝物の測定を行ない, その結果をTable 15に示した。大部分はCINXおよびCINX-conjugateであり, 6-Methoxy Cinoxacin (MCINX)およびMCINX-conjugateとして排泄される割合は2~3%程度であって, 連続投与による代謝パターンの変化は認められなかった。

考 察

CINXは, 米国では1973年BLACK^{5~7)}らが臨床第一相試験を行ない, ヒトにおける安全性および吸収排泄動態を検討しており, また臨床試験では1978年10月までに250 mgあるいは500 mgカプセルを用い, 1日投与量1,000 mgで1,118例を集積しているという⁹⁾。

CINXの本邦での臨床評価に先立ち, 同系統のNAに消化器系その他の副作用が少なくないこと⁸⁾, また外国人に比べて日本人の体重が小さいことなどを勘案して200 mg, 400 mgのカプセルを作成し, 臨床第一相試験を行なった。その結果, 単回投与では全員に自覚症状は認められず, 連続投与群中の1名に軽度かつ一過性の便秘の訴えを見たにすぎなかった。また, 各種臨床検査からもCINX投与に起因する異常は認められなかった。連続投与群の忍容性試験成績については, BLACK⁵⁾はCINX 250 mgを1日4回, 10日間投与した4名, 1回500 mgを1日4回, 10日間投与した6名, 1回1 gを1日2回, 10日間投与した4名および1回500 mgを1日2回, 4~28日間投与した9名について, いずれも自覚症状の訴えおよび各種臨床検査値に異常をみていないと報告している。これらの忍容性試験成績と今回の我々の成績は同様の結果であり, これら volunteers での成績の範囲では, CINXは, か

Table 6 Plasma levels of nalidixic acid after single oral administration

Microbiological assay ($\mu\text{g/ml}$)

Dose & food	Volunteer	Time after administration (hours)							
		0	0.5	3/4	1	1.5	2	4	8
NA 500 mg without food	1 T. K.	0	9.9	13.5	18.2	16.2	12.0	Trace	Trace
	2 T. I.	0	5.2	8.2	12.3	18.9	25.3	10.8	Trace
	3 O. T.	0	18.8	24.7	25.5	21.8	18.2	6.7	Trace
	4 H. T.	0	17.9	20.5	19.8	18.6	13.7	2.5	Trace
	5 A. J.	0	Trace ^{a)}	Trace	2.5	15.2	19.7	6.8	Trace
	6 E. Y.	0	Trace	Trace	Trace	3.9	9.7	18.8	Trace
	7 K. A.	0	5.8	9.2	16.4	21.7	19.2	6.5	Trace
	8 H. Y.	0	6.0	7.0	7.6	16.8	19.9	8.8	Trace
	9 S. M.	0	Trace	Trace	Trace	Trace	Trace	19.2	Trace
	10 K. K.	0	Trace	8.3	11.1	16.7	23.6	4.4	Trace
	11 K. H.	0	Trace	Trace	13.9	14.5	15.8	4.3	Trace
	12 K. N.	0	Trace	Trace	Trace	10.3	18.4	10.9	Trace
Mean		0	5.8	8.0	10.8	14.6	16.4	8.4	0.9
±S. E.		0	1.9	2.3	2.4	1.9	1.9	1.7	0

a) $0 < \text{Trace} < 2.5 \mu\text{g/ml}$

Table 7 Plasma levels of cinoxacin after multiple oral administration (Dose : 400 mg b.i.d. 9 days)

Multiple administration	No.	Time after administration (hours)															
		Fluorometric assay ($\mu\text{g/ml}$)								Microbiological assay ($\mu\text{g/ml}$)							
		Before	0.5	3/4	1	1.5	2	4	8	Before	0.5	3/4	1	1.5	2	4	8
1st (Day 1)	13	0.0	0.4	0.8	4.3	12.9	13.8	5.1	0.3	0	Trace*	Trace	4.0	11.8	12.9	5.1	Trace
	14	0.0	13.4	15.6	19.0	17.8	15.6	7.8	0.6	0	12.6	13.7	17.3	15.8	14.8	8.0	Trace
	15	0.0	0.3	0.3	0.4	0.3	0.4	13.9	0.7	0	Trace	Trace	Trace	Trace	Trace	15.0	Trace
	16	0.0	4.7	6.2	6.8	9.7	12.7	4.9	0.4	0	4.1	6.0	6.3	8.5	11.2	4.8	Trace
	17	0.0	0.1	0.2	0.2	6.3	7.5	5.0	0.3	0	Trace	Trace	Trace	6.4	7.3	5.0	Trace
	18	0.1	2.3	10.6	14.1	11.0	8.3	19.4	0.4	0	Trace	10.1	13.3	10.5	7.0	Trace	Trace
	19	0.0	2.0	19.0	19.8	13.2	9.4	2.7	0.2	0	Trace	17.0	17.0	11.5	8.0	2.5	Trace
	Mean**	0.0	3.3	7.5	9.2	10.2	9.7	5.9	0.4	0	3.0	7.1	8.5	9.3	8.9	5.9	0.9
	$\pm$ S.E.	0.0	1.8	2.9	3.2	2.1	1.9	1.5	0.1	0	1.7	2.5	2.7	1.8	1.7	1.7	0
5th (Day 3)	13	3.9					10.5	1.5		3.4					11.1	Trace	
	14	12.8					13.2	9.5		12.6					12.2	8.4	
	15	2.3					1.2	8.0		Trace					Trace	6.9	
	16	4.8					13.4	10.4		4.5					12.2	10.4	
	17	0.4					1.2	11.8		Trace					Trace	11.1	
	18	5.5					14.0	6.2		5.4					13.6	5.9	
	19	0.4					13.5	4.8		Trace					14.1	4.0	
	Mean	4.3					9.6	7.5		4.1					9.3	6.8	
	$\pm$ S.E.	1.6					2.2	1.3		1.6					2.2	1.4	
9th (Day 5)	13	1.1					10.7	11.9		Trace					10.1	10.0	
	14	0.9					20.7	8.7		Trace					17.9	8.2	
	15	0.3					0.4	16.2		Trace					Trace	17.2	
	16	3.0					14.2	5.8		3.0					14.1	5.4	
	17	2.5					13.2	3.4		Trace					12.4	2.9	
	18	1.8					12.2	3.0		Trace					13.0	3.1	
	19	1.0					4.1	14.3		Trace					3.7	16.1	
	Mean	1.5					10.8	9.0		1.2					10.3	9.0	
	$\pm$ S.E.	0.4					2.5	2.0		0.3					2.3	2.2	
17th (Day 9)	13	1.8	13.6	14.8	16.1	12.8	9.8	3.5	0.4	Trace	13.9	14.1	15.6	12.9	8.2	3.3	Trace
	14	5.0	5.1	5.7	5.9	9.2	18.1	14.0	1.5	5.0	5.1	5.5	5.5	8.8	20.6	14.0	Trace
	15	3.7	2.4	2.3	2.0	2.1	1.6	17.8	1.2	3.5	Trace	Trace	Trace	Trace	Trace	18.3	Trace
	16	1.0	1.0	1.5	4.6	13.4	14.8	5.2	0.4	Trace	Trace	Trace	4.7	12.1	16.8	5.8	Trace
	17	1.9	1.6	1.6	1.7	1.8	2.0	3.9	0.3	Trace	Trace	Trace	Trace	Trace	Trace	4.3	Trace
	18	4.6	4.4	9.0	14.2	15.0	13.8	8.1	1.1	3.9	4.8	8.3	12.4	13.4	12.6	8.7	Trace
	19	8.4	14.0	29.1	25.7	19.0	16.0	6.2	0.5	8.8	15.0	29.4	26.8	18.9	15.2	5.8	Trace
	Mean	3.8	6.0	9.1	10.0	10.5	10.9	8.4	0.8	3.4	5.9	8.6	9.5	9.7	10.7	8.6	0.9
	$\pm$ S.E.	1.0	2.1	3.8	3.4	2.5	2.5	2.1	0.2	1.1	2.3	3.9	3.6	2.5	2.9	2.1	0

* $0 < \text{Trace} < 2.5 \mu\text{g/ml}$

** Calculated by replacing of "Trace" with $0.9 \mu\text{g/ml}$ obtained by the equation in Fig. 10 from a mean of assay values by fluorometry for 208 samples showing the concentration of "Trace" by microbiological assay in Table 5 and 7.

なり忍容性の高い薬剤であると考えられる。しかし、米国での 1,118 例の臨床例における副作用の集計⁹⁾をみると、消化器症状 27 例（発生頻度 2.4%）、発疹など

の過敏症状 15 例（1.3%）およびめまいなどの中枢神経系症状 9 例（0.8%）などが報告されており、これらの副作用は頻度は小さいとはいえ質的には NA など他

Fig. 7 Correlation between analytical methods used in the assay of cinoxacin in human plasma

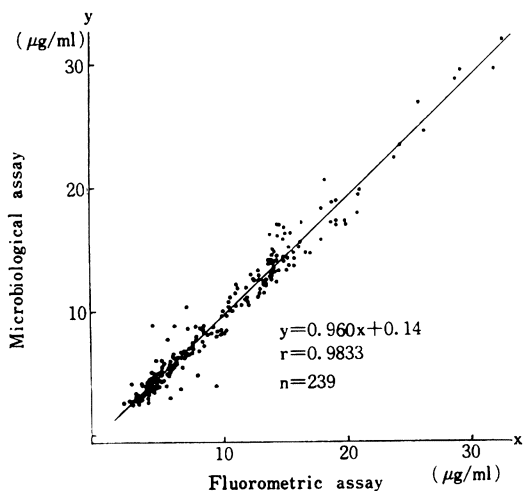
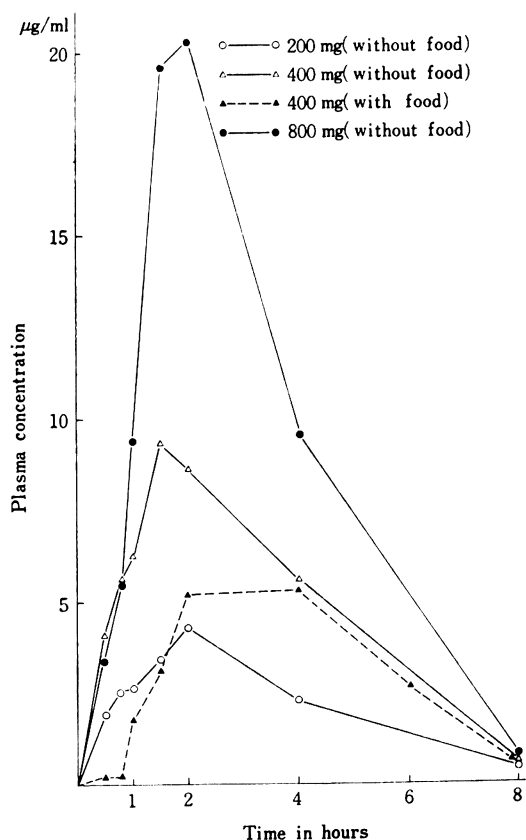


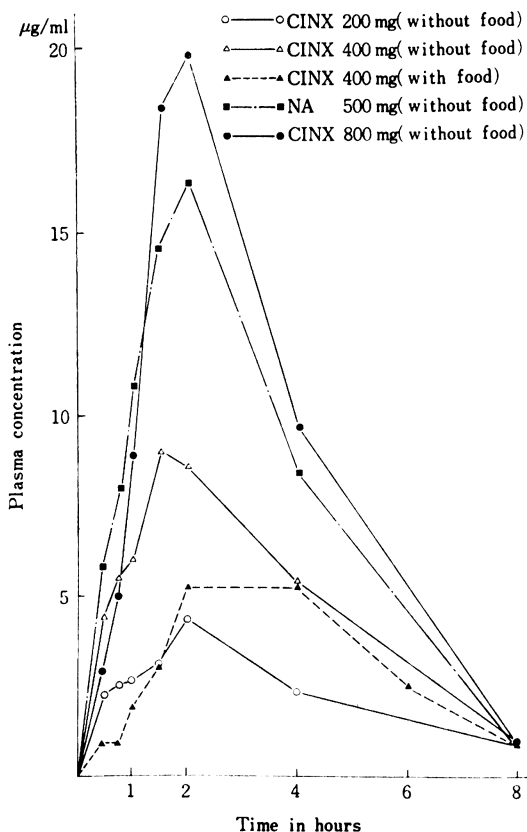
Fig. 8 Mean plasma concentrations after single oral administration of cinoxacin—Fluorometric assay—



のキノロンカルボン酸系の抗菌剤と同様のものではあった。したがって、今後の本邦での臨床評価に際しては、この系統の薬剤に特徴的な中枢神経系症状とともに一般的に日本での発生頻度が外国にくらべ高いとされる消化器症状の発現には注意が必要であろう。

本剤は Bioassay 法のほか蛍光分析法によっても測定が可能である。今回の試験における CINX 投与後の血漿試料および尿試料はいずれも両分析法による測定をおこない、それぞれの値を比較した。その結果、血漿試料について満足すべきよい一致性が認められた (Fig. 7)。一方、尿試料に関しては、Bioassay 法のほうが蛍光分析法に比して、やや低い値を与える傾向がみられたが、両測定法の間には高い相関性が認められた (Fig. 11)。抗菌活性を直接測定するという点では Bioassay 法の方が実際上の意義が大きく、測定感度の点では蛍光分析法の方が優っている。

Fig. 9 Mean plasma concentrations after single oral administration of cinoxacin and nalidixic acid—Microbiological assay—



CINX を空腹時単回投与した場合の蛍光分析法および Bioassay 法で求めた平均血漿中濃度は 1.5～2 時間にピークを示し、その値は 200 mg ではそれぞれ 4.3 および 4.3 $\mu\text{g/ml}$, 400 mg では 9.3 および 9.0 $\mu\text{g/ml}$, 800 mg では 20.3 および 19.9 $\mu\text{g/ml}$ であって

(Table 5, Fig. 8), 明らかに dose response が認められた。

蛍光分析法による平均血漿中濃度について求めた AUC (Area Under the Curve) は 200 mg, 400 mg, 800 mg でそれぞれ 14.4, 38.5, 71.3 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$

Table 8 Urinary excretion of cinoxacin after single oral administration

Fluorometry									
Dose & food	Volunteer	Urinary concentration ($\mu\text{g/ml}$)				Cumulative urinary recovery (%)			
		Time after administration (hours)				Time after administration (hours)			
		0~1	1~2	2~4	4~6	0~1	~2	~4	~6
200 mg without food	1 T. K.	20	408	423	137	0.8	12.9	42.3	57.1
	2 T. I.	179	613	388	157	6.3	31.8	64.8	72.7
	3 O. T.	136	182	180	75	23.6	48.1	68.1	72.5
	4 H. T.	505	677	261	49	24.5	48.2	65.7	69.9
	5 A. J.	17	211	800	399	3.5	8.7	39.1	64.2
	6 E. Y.	29	137	787	302	0.5	3.9	38.5	61.1
	7 K. A.	75	102	347	224	2.8	8.8	41.1	57.8
	8 H. Y.	204	262	235	70	15.2	36.7	66.6	74.4
	9 S. M.	156	543	338	48	14.8	44.1	63.2	69.8
	10 K. K.	60	193	464	378	2.5	8.9	33.3	62.3
	11 K. H.	7	116	333	136	0.5	12.8	49.4	68.6
	12 K. N.	12	37	278	366	0.9	4.0	28.9	51.3
	Mean	117	290	403	195	8.0	22.4	50.1	65.1
	$\pm$ S. E.	41	62	58	39	2.6	5.2	4.2	2.1
Microbiological assay									
Dose & food	Volunteer	Urinary concentration ($\mu\text{g/ml}$)				Cumulative urinary recovery (%)			
		Time after administration (hours)				Time after administration (hours)			
		0~1	1~2	2~4	4~6	0~1	~2	~4	~6
200 mg without food	1 T. K.	0	317	335	107	0	9.4	32.7	44.3
	2 T. I.	126	408	311	117	4.4	21.4	47.9	53.9
	3 O. T.	103	155	167	61	17.8	38.7	57.2	60.9
	4 H. T.	409	450	256	36	19.9	35.7	52.9	55.9
	5 A. J.	0	186	705	310	0	4.6	31.4	50.9
	6 E. Y.	26	116	620	359	0.5	3.4	30.7	57.6
	7 K. A.	76	122	347	196	2.8	10.1	42.4	56.9
	8 H. Y.	218	323	263	59	16.2	42.7	76.2	82.8
	9 S. M.	187	633	386	53	17.8	52.0	73.8	81.1
	10 K. K.	62	188	491	413	2.5	8.7	34.5	66.3
	11 K. H.	7	116	339	145	0.5	12.8	50.1	70.5
	12 K. N.	14	39	297	330	1.1	4.4	31.0	51.1
	Mean	102	254	376	182	7.0	20.3	46.7	61.0
	$\pm$ S. E.	35	50	45	39	2.4	5.0	4.7	3.5

であっていずれも投与量にほぼ比例した値であった。また、半減期はそれぞれ 0.85 時間, 1.13 時間, 1.04 時間で互いに近い値であった。これらの半減期は, H. R. BLACK ら⁵⁾が, 健康成人に経口投与して求めた 1.3 ± 0.3 時間, K. S. ISRAEL ら¹⁰⁾が健康成人に静脈

内注射して求めた値, 0.95 ± 0.14 時間, および N. RODRIGUEZ ら¹¹⁾が健康成人に点滴静注をおこなって求めた 1.3 時間とよく一致するものであった。なお, 今回の成績はいずれの場合にも投与 8 時間後には Bioassay 法では定量限界以下となり, より感度の高

Table 9 Urinary excretion of cinoxacin after single oral administration

Fluorometry

Dose & food	Volunteer	Urinary concentration ($\mu\text{g/ml}$)							Cumulative urinary recovery (%)						
		Time after administration (hours)							Time after administration (hours)						
		0~1	1~2	2~4	4~6	6~8	8~10	10~12	0~1	~2	~4	~6	~8	~10	~12
400 mg without food	1 T. K.	95	1,369	985	248	31	17	9	1.6	19.7	43.4	56.4	58.9	59.7	60.1
	2 T. I.	446	438	321	391	74	26	29	10.3	22.7	36.4	52.7	55.6	56.3	56.9
	3 O. T.	1,165	919	590	165	80	10	9	27.1	45.7	68.0	74.8	76.1	77.1	77.6
	4 H. T.	879	1,171	626	390	75	15	7	16.9	33.9	47.2	58.6	60.8	61.7	62.2
	5 A. J.	41	519	1,195	571	106	22	27	0.5	8.3	41.8	60.7	64.1	64.7	65.2
	6 E. Y.	52	542	774	831	166	48	25	0.8	18.4	39.3	60.1	65.6	67.6	68.2
	7 K. A.	39	137	415	687	230	56	25	0.5	2.7	19.4	42.4	50.6	52.5	53.7
	8 H. Y.	39	679	747	179	34	6	6	0.7	16.8	65.6	77.6	79.9	80.8	81.1
	9 S. M.	58	135	1,047	146	29	14	19	3.5	10.9	49.9	61.8	63.6	65.4	66.2
	10 K. K.	58	156	1,105	512	120	42	26	0.8	7.0	46.5	71.0	76.2	77.4	77.8
	11 K. H.	5	41	189	624	76	19	29	0.2	3.9	14.2	39.9	47.0	48.4	49.2
	12 K. N.	2,042	1,636	1,650	420	78	37	29	13.8	20.8	40.6	53.6	56.4	57.4	57.9
	Mean	410	645	804	430	87	26	20	6.4	17.6	42.7	59.1	62.9	64.1	64.7
	$\pm$ S. E.	185	153	120	64	18	5	3	2.5	3.6	4.5	3.4	3.0	3.0	2.9

Microbiological assay

Dose & food	Volunteer	Urinary concentration ($\mu\text{g/ml}$)							Cumulative urinary recovery (%)						
		Time after administration (hours)							Time after administration (hours)						
		0~1	1~2	2~4	4~6	6~8	8~10	10~12	0~1	~2	~4	~6	~8	~10	~12
400 mg without food	1 T. K.	89	1,225	963	213	26	12	7	1.5	17.7	39.6	50.8	52.9	53.5	53.9
	2 T. I.	432	422	350	257	62	25	26	9.9	21.8	36.8	47.5	50.0	50.7	51.2
	3 O. T.	926	851	530	114	20	12	10	21.5	38.7	58.7	63.4	64.3	65.5	66.1
	4 H. T.	690	855	605	360	54	16	8	13.3	25.7	38.6	49.1	50.7	51.7	52.3
	5 A. J.	30	342	1,010	486	80	0	0	0.3	5.4	33.7	49.7	52.3	52.3	52.3
	6 E. Y.	43	630	665	695	123	37	20	0.6	21.1	39.1	56.5	60.6	62.1	62.6
	7 K. A.	42	155	322	574	183	43	22	0.6	3.1	16.1	35.3	41.8	43.2	44.3
	8 H. Y.	38	641	756	181	30	5	5	0.6	15.8	65.1	77.2	79.2	79.9	80.2
	9 S. M.	57	136	959	141	27	12	14	3.4	10.8	46.5	58.0	59.7	61.2	61.8
	10 K. K.	63	155	950	513	119	28	18	0.9	7.0	41.0	65.5	70.7	71.5	71.8
	11 K. H.	30	54	262	566	114	32	18	1.3	6.2	20.5	43.8	54.4	56.8	57.3
	12 K. N.	1,593	1,735	1,325	451	62	35	33	10.8	18.2	34.1	48.1	50.3	51.2	51.8
	Mean	336	600	725	379	75	21	15	5.4	16.0	39.2	53.8	57.2	58.3	58.8
	$\pm$ S. E.	144	146	94	56	15	4	3	2.0	3.0	3.9	3.2	3.0	3.0	2.9

い蛍光分析法によって、わずかに検出される程度の血漿中濃度であった。

なお、今回の試験で得られた血漿中濃度および尿中排泄の成績を用い CINCX の健康成人における腎クリアランスの算出を試みた。正確な値を求めるためには、安定した血漿中濃度を維持することが望ましいが、経口投与による本剤では血漿中濃度の測定値は個体間の変動が大きく、しかも一定の血漿中濃度水準を維持することができない。そこで、投与後 1.5 時間の血漿中濃度が極端に低いもの、およびその前後の血漿中濃度の変動の激しい例を避け、比較的ゆるやかな推移を示す 17 例について蛍光分析法による投与 1.5 時間後の血漿中 CINCX 濃度と、その前後 30 分の間に排泄された尿中 CINCX 量とを用いて、次式 (1)、(2) から体表面積 1.48 m² 当り

の CINCX の腎クリアランス Cl CINCX (A)、および体重 1 kg 当りの CINCX の腎クリアランス Cl CINCX (W) を算出した。

$$Cl\ CINCX\ (A) = \frac{U \cdot V}{C_p} \cdot \frac{1.48}{A} \dots\dots (1)$$

$$Cl\ CINCX\ (W) = \frac{U \cdot V}{C_p} \cdot \frac{1}{W} \dots\dots (2)$$

ただし、U : 尿中濃度 (μg/ml)
V : 1 分当りの尿量 (ml/min)
Cp : 血漿中濃度 (μg/ml)
A : 体表面積 (m²)
W : 体重 (kg)

その結果、Cl CINCX (A) は 111±55 ml/min/1.48 m²、Cl CINCX (W) は 2.09 ± 1.08 ml/min/kg という値が

Table 10 Urinary excretion of cinoxacin after single oral administration

Fluorometry															
Dose & food	Volunteer	Urinary concentration (μg/ml)							Cumulative urinary recovery (%)						
		Time after administration (hours)							Time after administration (hours)						
		0~1	1~2	2~4	4~6	6~8	8~10	10~12	0~1	~2	~4	~6	~8	~10	~12
800 mg without food	13 T. K.	858	933	766	197	29	19	26	7.2	83.4	68.0	76.5	77.9	78.2	78.5
	14 H. S.	119	1,055	1,139	1,084	245	56	76	1.0	10.8	30.6	50.4	55.9	56.6	57.2
	15 Y. Y.	70	1,158	3,183	1,372	174	105	48	0.3	7.8	34.5	58.2	63.5	64.4	64.7
	16 Y. S.	151	718	1,356	654	88	23	31	6.4	25.0	51.6	62.6	63.9	64.5	64.9
	17 H. T.	19	633	1,526	474	178	49	33	0.2	6.7	47.7	67.4	70.1	71.3	71.8
	18 K. K.	71	668	1,070	531	160	55	70	1.3	25.5	54.4	66.5	69.6	70.0	70.5
	19 T. A.	132	1,954	1,467	667	137	37	35	1.2	31.2	61.3	73.9	76.8	77.2	77.6
	Mean	203	1,017	1,501	711	144	49	46	2.5	20.1	49.7	65.1	68.2	68.9	69.3
	±S. E.	110	173	297	149	26	11	8	1.1	4.2	5.0	3.4	2.9	2.9	2.8
Microbiological assay															
Dose & food	Volunteer	Urinary concentration (μg/ml)							Cumulative urinary recovery (%)						
		Time after administration (hours)							Time after administration (hours)						
		0~1	1~2	2~4	4~6	6~8	8~10	10~12	0~1	~2	~4	~6	~8	~10	~12
800 mg without food	13 T. K.	772	937	780	216	27	16	21	6.5	32.9	68.1	77.5	78.8	79.0	79.3
	14 H. S.	126	926	831	1,089	237	62	79	1.0	9.6	24.0	43.9	49.2	50.0	50.7
	15 Y. Y.	72	921	1,869	996	178	100	47	0.3	6.3	21.9	39.1	44.6	45.5	45.8
	16 Y. S.	175	566	1,169	630	95	19	27	7.4	22.0	44.9	55.5	56.9	57.4	57.7
	17 H. T.	18	610	1,450	432	171	31	18	0.2	6.5	45.5	63.5	66.1	66.9	67.1
	18 K. K.	81	681	966	507	159	53	64	1.5	26.2	52.3	63.8	66.9	67.4	67.9
	19 T. A.	125	1,639	1,132	646	142	32	31	1.2	26.4	49.6	61.8	64.8	65.2	65.4
	Mean	196	897	1,171	645	144	45	41	2.6	18.5	43.8	57.9	61.0	61.6	62.0
	±S. E.	98	138	145	117	25	11	9	1.2	4.1	6.1	4.9	4.4	4.3	4.3

得られた。CINX を静注して求めた値として、K. S. ISRAEL ら¹⁰⁾ は 153 ± 60 ml/min/ 1.73 m^2 という数値を報告している。これを 1.48 m^2 当りに換算すると 131 ± 51 ml/min/ 1.48 m^2 であり、今回の試験から求めた ClCINX (A) 値はこれに近い値といふことができ

よう。

次に食事の影響についてみると、CINX 400 mg を空腹時投与した場合にくらべ食後投与した場合には、明らかに吸収・排泄が遅れる傾向が認められた。平均血漿中濃度のピーク値は空腹時投与の場合には1.5時間また

Table 11 Urinary excretion of cinoxacin after single oral administration

Fluorometry

Dose & food	Volunteer	Urinary concentration ($\mu\text{g/ml}$)							Cumulative urinary recovery (%)						
		Time after administration (hours)							Time after administration (hours)						
		0~1	1~2	2~4	4~6	6~8	8~10	10~12	0~1	~2	~4	~6	~8	~10	~12
400 mg with food	1 T. K.	1	104	404	226	236	68	51	0.0	1.2	8.6	24.3	36.8	39.2	40.4
	2 T. I.	139	647	366	374	193	33	23	1.8	15.1	32.4	60.0	68.0	69.4	70.1
	3 O. T.	1	645	1,161	551	67	25	12	0.0	10.0	54.7	74.0	74.7	75.9	76.4
	4 H. T.	95	929	1,030	224	40	18	8	1.0	16.8	59.6	67.5	70.0	70.8	71.1
	5 A. J.	12	1,108	767	569	234	42	44	0.2	15.5	39.7	56.1	61.0	62.0	63.1
	6 E. Y.	26	321	315	421	358	86	30	0.4	8.7	23.0	37.8	50.1	52.6	53.6
	7 K. A.	2	77	249	368	289	87	29	0.1	2.6	17.5	47.2	59.4	62.2	63.7
	8 H. Y.	21	274	370	244	50	18	11	0.9	16.7	49.2	69.1	73.3	74.4	74.8
	9 S. M.	0	65	504	157	402	38	17	0.0	1.7	27.7	50.3	67.6	71.7	72.8
	10 K. K.	6	147	1,214	485	48	14	17	0.2	3.4	52.9	72.0	73.3	73.8	75.0
	11 K. H.	12	88	119	394	390	83	70	0.5	3.4	11.2	83.2	60.5	67.1	71.3
	12 K. N.	168	923	725	293	157	29	25	3.9	14.8	42.2	54.4	63.0	64.2	64.8
	Mean	40	444	602	359	205	45	28	0.8	9.2	34.9	53.8	63.1	65.3	66.4
	$\pm$ S. E.	17	112	107	39	39	8	5	0.3	1.8	5.0	4.6	3.1	3.0	3.0

Microbiological assay

Dose & food	Volunteer	Urinary concentration ($\mu\text{g/ml}$)							Cumulative urinary recovery (%)						
		Time after administration (hours)							Time after administration (hours)						
		0~1	1~2	2~4	4~6	6~8	8~10	10~12	0~1	~2	~4	~6	~8	~10	~12
400 mg with food	1 T. K.	0	111	538	224	228	55	57	0	1.3	11.1	26.6	38.7	40.6	42.0
	2 T. I.	144	591	503	438	202	33	19	1.9	14.0	37.8	70.1	78.4	79.9	80.5
	3 O. T.	0	516	1,089	797	40	18	0	0	8.0	49.9	77.8	78.2	79.1	79.1
	4 H. T.	81	696	833	155	37	16	6	0.9	12.7	47.3	52.8	55.1	55.8	56.1
	5 A. J.	10	533	453	532	194	33	36	0.1	7.4	21.7	37.0	41.0	41.8	42.8
	6 E. Y.	22	190	231	328	355	72	25	0.3	5.2	15.7	27.3	39.5	41.6	42.5
	7 K. A.	0	67	228	322	228	56	20	0	2.2	15.9	41.9	51.5	53.3	54.3
	8 H. Y.	0	130	328	208	32	0	0	0	7.5	36.3	53.3	56.0	56.0	56.0
	9 S. M.	0	59	421	147	346	33	18	0	1.6	23.3	44.8	59.7	63.3	64.2
	10 K. K.	0	145	1,035	375	29	20	18	0	3.2	45.4	60.2	61.0	61.8	62.9
	11 K. H.	0	86	119	246	349	84	70	0	2.8	10.5	24.3	48.7	55.4	59.6
	12 K. N.	151	715	570	214	137	28	21	3.5	11.9	33.4	42.4	49.8	51.0	51.6
	Mean	34	320	529	332	181	37	24	0.6	6.5	29.0	46.5	54.8	56.6	57.7
	$\pm$ S. E.	17	76	90	54	37	7	6	0.3	1.3	4.2	4.9	3.8	3.8	3.7

Table 12 Urinary excretion of nalidixic acid after single oral administration
Microbiological assay

Dose & food	Volunteer	Urinary concentration ($\mu\text{g/ml}$)							Cumulative urinary recovery (%)						
		Time after administration (hours)							Time after administration (hours)						
		0~1	1~2	2~4	4~6	6~8	8~10	10~12	0~1	~2	~4	~6	~8	~10	~12
500 mg without food	1 T.K.	104	137	80	44	9	0	0	1.4	3.0	4.6	6.1	6.5	6.5	6.5
	2 T.I.	28	90	126	89	21	10	10	0.2	1.8	4.3	6.1	6.7	7.0	7.2
	3 O.T.	93	136	93	113	16	5	8	0.8	2.2	4.5	7.4	7.7	7.8	8.0
	4 H.T.	60	114	103	41	11	10	8	1.4	3.8	7.2	8.7	9.2	9.5	9.7
	5 A.J.	24	107	200	130	24	11	11	0.2	1.2	5.3	8.4	9.3	10.3	10.6
	6 E.Y.	14	12	86	178	23	21	15	0.2	0.6	5.1	9.4	10.6	11.1	11.4
	7 K.A.	21	73	67	28	29	13	8	0.2	0.8	1.9	2.7	3.4	3.7	3.8
	8 H.Y.	43	41	71	64	31	12	8	0.4	1.4	4.5	7.5	8.9	9.8	9.6
	9 S.M.	0	7	137	68	20	5	8	0	0.2	3.8	7.6	9.8	10.0	10.3
	10 K.K.	16	39	87	34	14	11	10	0.3	1.1	3.0	3.7	4.0	4.3	4.5
	11 K.H.	0	7	16	47	6	0	0	0	0.2	1.3	3.0	3.4	3.4	3.4
	12 K.N.	4	36	80	67	17	6	5	0.1	1.1	3.5	5.4	6.0	6.2	6.4
	Mean	34	67	96	75	18	9	8	0.4	1.4	4.1	6.3	7.1	7.4	7.6
	$\pm$ S.E.	10	14	13	13	2	2	1	0.1	0.3	0.5	0.7	0.7	0.8	0.8

Fig. 10 Mean plasma concentration after multiple oral administration of cinoxacin
—Fluorometric assay—

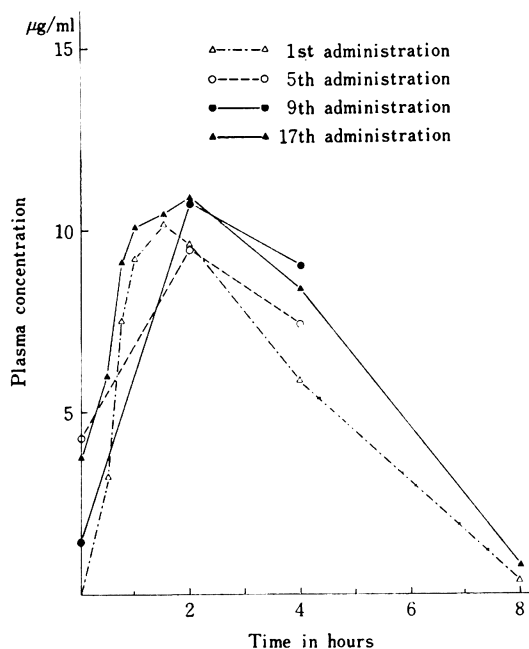
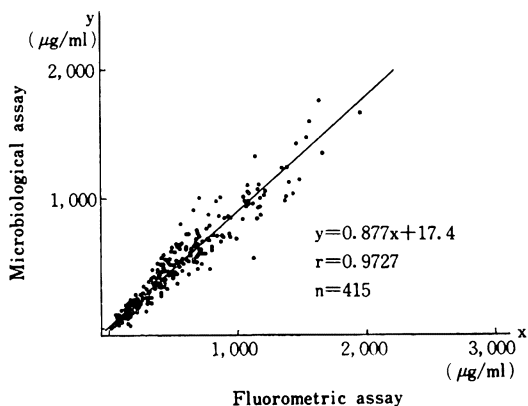


Fig. 11 Correlation between analytical methods used in the assay of cinoxacin in human urine



は2時間に見られるのに対し、食後投与の場合には2時間と4時間の間にあるものと思われる (Fig. 8, 9)。尿中回収率は、空腹時投与に比し食後投与の場合にはやや遅れる傾向があるが8時間以降では同じ水準に達した (Fig. 14)。従って、CINXの吸収は、多くの経口投与剤に見られるように空腹時投与に比して食後投与でやや遅延するものの、吸収率には差がないものと考えられる。

Fig. 12 Urinary excretion (mg/hour) of cinoxacin or nalidixic acid after single oral administration
—Microbiological assay—

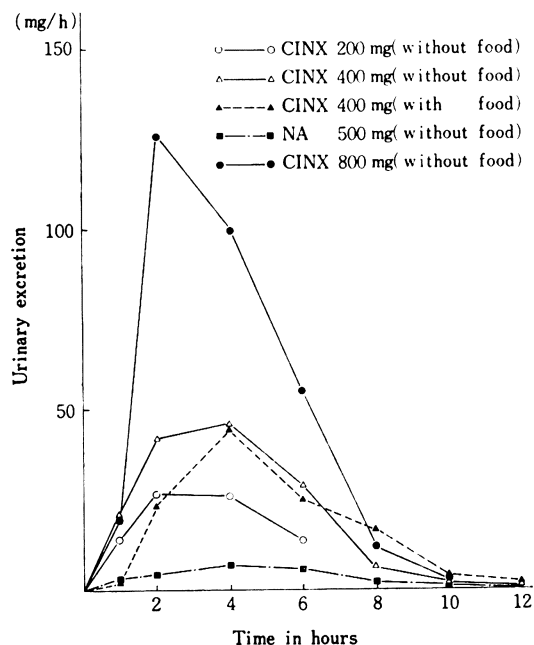
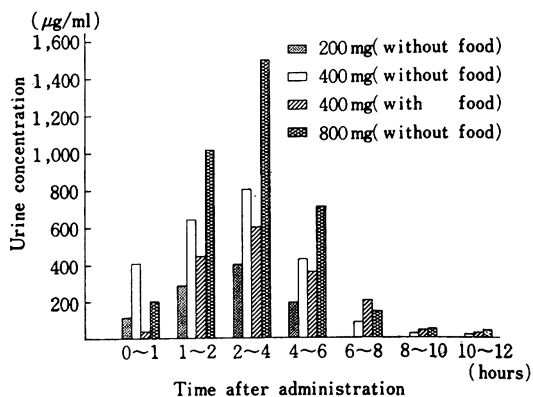


Fig. 13 Urine concentration of cinoxacin after single oral administration
—Fluorometric assay—



NAと比較してみると、血漿中濃度のパターンはNA 500 mg投与においてCINXの400 mg投与よりかなり高くむしろ800 mg投与に近い値を示す (Fig. 9) のに対し、尿中濃度ではNA 500 mg投与の値はCINX 200 mg投与に比してもかなり低くなっている。CINXはNAに比して尿中排泄率が高い点に特徴があるといえる。

Fig. 14 Cumulative urinary recovery of cinoxacin after single oral administration
—Fluorometric assay—

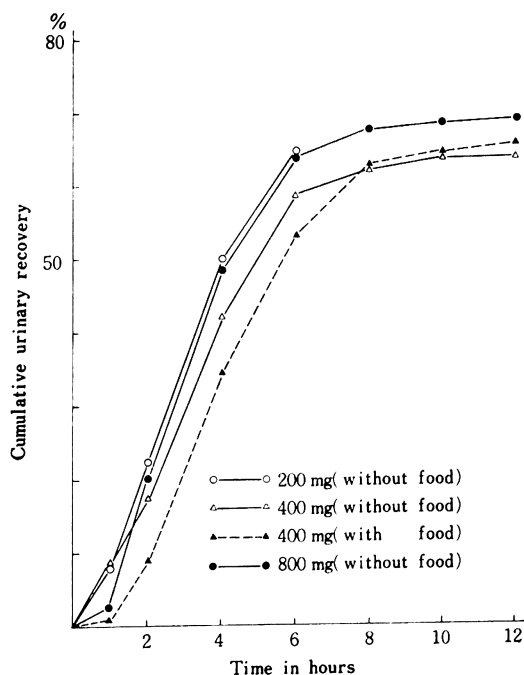


Fig. 15 Urinary recovery of cinoxacin after multiple oral administration
—Fluorometric assay—

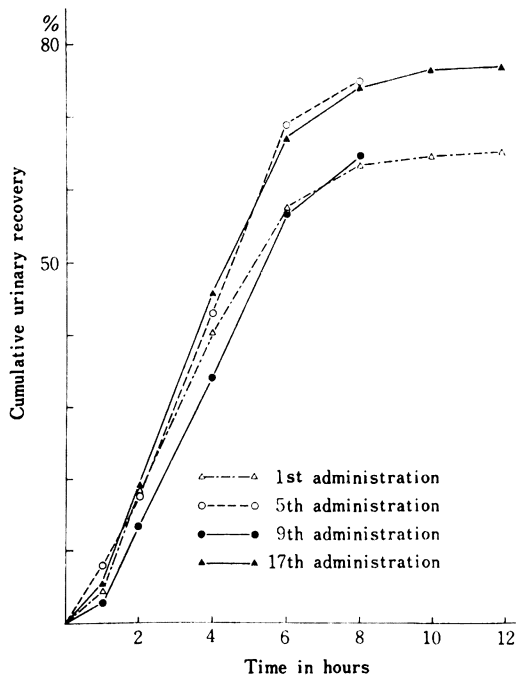


Table 13 Urinary excretion of cinoxacin after multiple oral administration
(Dose 400 mg b.i.d. 9 days)

Fluorometry

Multiple administ- ration	Volunteer	Urinary concentration ($\mu\text{g/ml}$)							Cumulative urinary recovery (%)						
		Time after administration (hours)							Time after administration (hours)						
		0~1	1~2	2~4	4~6	6~8	8~10	10~12	0~1	~2	~4	~6	~8	~10	~12
1st (Day 1)	13 T. K.	45	704	686	208	141	14	15	0.7	10.6	41.0	56.9	68.6	69.3	69.6
	14 H. S.	589	1,075	481	442	124	41	34	4.9	14.8	22.4	38.7	44.1	45.4	46.1
	15 Y. Y.	27	51	429	1,165	201	38	34	0.6	1.4	12.3	57.7	68.7	69.7	70.3
	16 Y. S.	167	427	648	493	77	12	21	6.5	22.1	41.6	50.6	53.6	54.2	54.7
	17 H. T.	7	295	614	201	43	19	10	0.2	6.2	49.0	67.0	70.5	71.4	72.1
	18 K. K.	220	391	278	147	30	7	18	8.8	33.0	56.3	63.5	64.8	65.2	65.9
	19 T. A.	538	943	464	201	28	12	21	10.6	38.4	58.5	69.6	72.0	72.5	72.9
	Mean	228	555	514	408	92	20	22	4.6	18.1	40.2	57.7	63.2	64.0	64.5
	$\pm$ S. E.	92	139	54	136	25	5	4	1.6	5.2	6.5	4.0	3.9	3.9	3.9
5th (Day 3)	13 T. K.	1,335	1,415	672	75	76	—	—	16.7	38.3	64.5	72.2	74.6	—	—
	14 H. S.	509	413	483	557	116	—	—	14.9	29.0	64.6	86.7	93.0	—	—
	15 Y. Y.	167	86	366	1,135	369	—	—	3.4	4.9	19.0	70.3	82.2	—	—
	16 Y. S.	120	48	534	322	78	—	—	2.6	5.9	24.7	46.2	49.9	—	—
	17 H. T.	37	63	561	977	84	—	—	0.6	2.0	23.3	64.3	71.8	—	—
	18 K. K.	191	261	516	361	78	—	—	4.4	16.1	47.7	68.6	71.7	—	—
	19 T. A.	859	645	704	530	130	—	—	12.9	28.2	56.4	73.6	78.6	—	—
	Mean	460	419	548	565	133	—	—	7.9	17.8	42.9	68.8	74.5	—	—
	$\pm$ S. E.	181	185	43	141	40	—	—	2.5	5.4	7.6	4.6	5.0	—	—
9th (Day 5)	13 T. K.	25	75	432	415	59	—	—	0.3	3.7	19.8	48.5	55.0	—	—
	14 H. S.	84	603	829	686	192	—	—	1.1	9.4	30.5	52.3	58.2	—	—
	15 Y. Y.	33	20	328	2,318	789	—	—	0.5	1.1	6.9	42.3	57.1	—	—
	16 Y. S.	350	716	870	675	66	—	—	6.5	18.7	40.0	55.2	59.1	—	—
	17 H. T.	284	498	563	383	83	—	—	5.6	19.8	57.1	69.7	73.7	—	—
	18 K. K.	88	610	1,043	382	58	—	—	5.4	38.6	73.0	85.4	89.8	—	—
	19 T. A.	105	135	406	1,388	427	—	—	1.1	3.1	10.7	45.4	58.4	—	—
	Mean	138	380	639	892	239	—	—	2.9	13.5	34.0	57.0	64.5	—	—
	$\pm$ S. E.	48	110	104	272	105	—	—	1.0	5.1	9.2	5.8	4.8	—	—
17th (Day 9)	13 T. K.	413	3,503	1,445	366	17	46	11	2.5	27.9	55.4	69.1	70.7	72.4	72.6
	14 H. S.	161	333	765	856	403	109	59	2.4	6.4	24.6	44.7	59.1	62.7	64.3
	15 Y. Y.	374	190	850	1,358	307	125	64	4.8	7.7	21.1	63.2	77.3	80.2	81.2
	16 Y. S.	101	1,153	1,078	620	35	27	17	1.8	18.0	44.4	59.8	63.4	64.5	64.7
	17 H. T.	152	115	592	205	44	21	23	5.5	11.4	68.2	81.8	85.6	87.1	83.0
	18 K. K.	70	203	450	464	137	31	68	4.6	14.1	40.7	65.9	71.4	72.5	74.7
	19 T. A.	1,076	1,561	891	683	96	41	61	14.5	41.0	66.8	85.6	90.7	92.6	93.7
	Mean	335	1,008	867	650	148	57	43	5.2	18.1	45.9	67.2	74.0	76.0	76.3
	$\pm$ S. E.	133	466	123	143	57	16	9	1.7	4.7	7.1	5.1	4.3	4.2	4.0

— : not done

Table 14 Urinary excretion of cinoxacin after multiple oral administration
(Dose 400 mg b.i.d. 9 days)

Microbiological assay

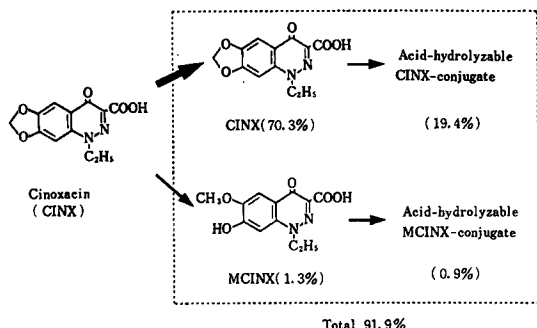
Multiple administ- ration	Volunteer	Urinary concentration ($\mu\text{g/ml}$)							Cumulative urinary recovery (%)						
		Time after administration (hours)							Time after administration (hours)						
		0~1	1~2	2~4	4~6	6~8	8~10	10~12	0~1	~2	~4	~6	~8	~10	~12
1st (Day 1)	13 T. K.	45	996	599	198	29	0	0	0.7	14.7	41.2	56.4	58.8	58.8	58.8
	14 H. S.	621	1,043	586	302	109	34	26	5.1	14.8	24.0	35.1	39.8	40.9	41.5
	15 Y. Y.	25	63	374	987	132	41	42	0.6	1.6	11.1	49.6	56.8	57.9	58.6
	16 Y. S.	140	367	514	414	73	11	16	5.5	18.9	34.3	41.9	44.7	45.2	45.5
	17 H. T.	0	274	508	148	31	14	6	0	5.6	41.0	54.3	56.8	57.5	57.9
	18 K. K.	193	486	191	94	21	0	0	7.7	37.8	53.9	58.5	59.4	59.4	59.4
	19 T. A.	461	843	402	172	21	0	0	9.1	34.0	51.4	60.9	62.8	62.8	62.8
	Mean $\pm$ S. E.	212 91	582 144	454 54	331 117	59 17	14 6	13 6	4.1 1.4	18.2 5.1	36.7 5.7	50.9 3.6	54.1 3.2	54.6 3.1	54.9 3.1
5th (Day 3)	13 T. K.	1,232	1,021	495	68	63	—	—	15.3	30.9	50.2	57.2	59.3	—	—
	14 H. S.	648	430	616	436	106	—	—	19.0	33.7	79.1	96.4	102.1	—	—
	15 Y. Y.	188	87	418	1,309	339	—	—	3.8	5.4	21.5	80.7	91.6	—	—
	16 Y. S.	175	90	623	384	69	—	—	3.7	9.8	31.8	57.8	61.1	—	—
	17 H. T.	40	66	527	679	106	—	—	0.7	2.1	22.1	50.6	60.0	—	—
	18 K. K.	222	317	646	340	68	—	—	5.2	19.5	59.1	78.8	81.4	—	—
	19 T. A.	660	908	703	502	138	—	—	9.9	31.5	59.6	75.9	81.2	—	—
	Mean $\pm$ S. E.	452 159	417 151	575 38	531 148	127 37	— —	— —	8.2 2.6	19.0 5.1	46.2 8.2	71.0 6.2	76.7 6.4	— —	— —
9th (Day 5)	13 T. K.	48	108	517	428	42	—	—	0.6	5.5	24.8	54.4	59.0	—	—
	14 H. S.	102	716	973	722	155	—	—	1.3	11.2	36.0	58.9	63.6	—	—
	15 Y. Y.	33	20	438	2,051	603	—	—	0.5	1.1	8.9	40.2	51.5	—	—
	16 Y. S.	388	660	700	539	58	—	—	7.2	18.4	35.6	47.7	51.2	—	—
	17 H. T.	230	583	651	352	44	—	—	4.5	21.1	64.2	75.8	78.1	—	—
	18 K. K.	108	715	998	345	33	—	—	6.6	45.6	78.5	89.7	92.2	—	—
	19 T. A.	120	137	475	1,107	410	—	—	1.2	3.2	12.1	39.8	52.3	—	—
	Mean $\pm$ S. E.	147 47	420 119	679 87	792 234	192 86	— —	— —	3.1 1.1	15.2 5.8	37.1 9.8	58.1 7.1	64.0 5.9	— —	— —
17th (Day 9)	13 T. K.	492	2,417	1,408	348	23	38	12	3.0	20.5	47.3	60.4	62.6	64.0	64.5
	14 H. S.	213	446	867	998	434	93	40	3.2	8.6	29.3	52.8	68.3	71.4	72.4
	15 Y. Y.	386	210	863	970	280	71	62	4.9	8.1	21.7	51.8	64.7	66.3	67.2
	16 Y. S.	101	1,063	949	558	33	24	24	1.8	16.7	40.0	53.8	57.2	58.2	58.5
	17 H. T.	172	131	604	210	31	16	21	6.2	12.9	70.9	84.8	87.4	88.5	89.4
	18 K. K.	79	257	496	527	150	39	43	5.3	17.3	46.6	75.2	81.2	82.5	88.9
	19 T. A.	1,033	1,582	826	553	107	99	99	14.0	40.9	64.9	50.1	85.8	90.2	92.0
	Mean $\pm$ S. E.	354 127	872 330	808 73	595 111	151 58	54 13	43 11	5.5 1.5	17.8 4.2	45.7 6.7	65.5 5.1	72.4 4.6	74.4 4.8	75.4 4.9

— : not done

Table 15 Urinary excretion of cinoxacin (CINX), CINX-conjugate, MCINX and MCINX-conjugate after multiple administration (Dose 400 mg b.i.d. 9 days)

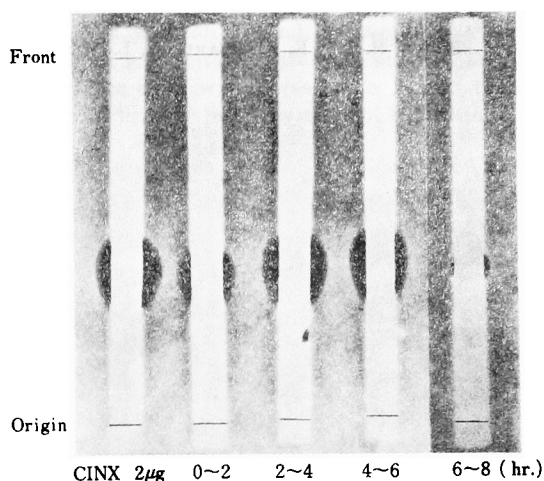
Administration	Volunteer No.	Urinary recovery (0~12h) (%)						Total
		CINX			MCINX			
		Free	Conjugate	Sub-total	Free	Conjugate	Sub-total	
1 st (Day 1)	14	50.57	35.03	85.60	2.17	1.46	3.63	89.23
	18	68.46	14.23	82.69	0.56	0.42	0.98	83.67
	Mean	59.59	24.63	84.22	1.37	0.94	2.31	86.45
17 th (Day 9)	14	64.86	28.50	93.36	1.38	0.99	2.37	95.73
	18	76.01	41.69	117.70	1.27	1.06	2.33	120.02
	Mean	70.44	35.11	105.54	1.33	1.03	2.36	107.88

Fig. 16 Metabolic pattern of cinoxacin in human urine



CINX を 12 時間間隔で連続投与した時の血漿中濃度の投与前値を見ると、蛍光分析法では全例検出可能であったが、Bioassay 法では定量限界を超える場合とそれ以下の場合とがあり前回投与の影響がわずかに認められた (Table 7)。平均血漿中濃度の推移は、いずれも大差なく (Fig. 10)、ピークの見られる 1.5 時間または 2 時間においては相互に有意差がなかった。血漿中濃度が低下した 8 時間後の値では 1 回目投与に比して 17 回目投与の場合のほうがわずかに高かった。尿中排泄について平均尿中累積排泄率の経過を見ると (Fig. 15)、6 時間、8 時間では初回投与に比べ 5 回目投与では高い値を示しているが、9 回目では逆に低い値となり、17 回目では再び 5 回目の値に近くなっており、投与を重ねるにつれて高くなるという傾向ではなかった。10 時間、12 時間でも 1 回目に比し 17 回目はかなり高い値となっていたが 5 % の危険率で、有意差はなかった。これらの結果、本剤の 12 時間間隔での連続投与の際の排泄には、わずかに前回投与量の繰り出し現象、いわゆる carry-over

Fig. 17 Bioautograms of human urine after oral administration (400 mg/man) of cinoxacin



Assay system

TLC: Silicagel F₂₅₄ (Merck) 1×15cm

Solvent: n-BuOH:AcOH:H₂O (3:1:1)

Urine: 5μl/spot

Test organism: *E. coli* X-161

があると思われるが、顕著なものではなかった。

以上の本剤に関する吸収、排泄の動態は、全般的にみて、BLACK ら⁵⁾ の報告とよく類似した成績であるといえることができる。

尿中の活性代謝物検索の結果、CINX 未変化体以外に抗菌活性のあるスポットは認められず、また、Fig. 16 に示す代謝物 MCINX については、俵¹⁾ らが抗菌力の検討をおこなったが、抗菌活性は認められなかつ

た。

謝 辞

本研究における各種臨床検査は、国立大阪病院臨床検査部ならびに塩野義製薬株式会社臨床検査部の協力を得た。また、体内濃度の測定および bioautography には、塩野義製薬株式会社研究所、天野為之、坂野俊行、増田佐智子、同社製造部発酵開発部門、加藤 博、松田繁雄の諸氏の御協力を得た。記して深謝する次第である。

文 献

- 1) 俵 勝也, 吉田 正, 竹間盛夫, 元川清司, :
Cinoxacin の *in vitro* 抗菌作用。 *Chemotherapy*
28(S-4) : 46~65, 1980
- 2) 松浦真三, 三和秀明, 深尾 孝 : Cinoxacin の *in vivo*
抗菌作用。 *Chemotherapy* 28 (S-4) : 66~72, 1980
- 3) WOLEN, R. L. ; B. D. OBERMEYER, E. A. ZIEGE
& H. L. BLACK : Metabolic fate of cinoxacin in
man. *Clin. Pharmacol. & Ther.* 19 (1) : 119, 1976
- 4) 坂野俊行, 増田佐智子, 天野為之 : Cinoxacin ヒト
尿中代謝物の定量法。 *Chemotherapy*, 28(S-4) : 139
~142, 1980
- 5) BLACK, H. R. ; K. S. ISRAEL, R. L. WOLEN,

G. L. BRIER, B. D. OBERMEYER, E. A. ZIEGE & J. D.
WOLNY : Pharmacology of cinoxacin in humans.
Antimicrob. Agents & Chemother. 15 (2) : 165~170,
1979

6) WOLEN, R. L. ; B. D. OBERMEYER, H. R. BLACK,
J. WELLES & J. WOLD : Single dose studies with
compound 64716. Personal communication, 1973

7) GRIFFITH, R. S. ; H. R. BLACK & R. B. KAMMER
: Safety determination of multiple dose (500 mg b.
i. d. for 28 days) of cinoxacin : a comparison with
nalidixic acid (1 g q. i. d. for 28 days). personal
communication, 1974

8) 厚生省 : ナリジクス酸の副作用 (WHO への報告),
医薬品副作用情報 No. 9, 1974

9) 村尾裕史 : Cinoxacin の概要 Ⅷ, シノキサシンの外
国臨床成績, 塩野義製薬株式会社, 1978

10) ISRAEL, K. S. ; H. R. BLACK, R. L. NELSON,
M. K. BRUNSON, J. F. NASH, G. L. BRIER & J. D.
WOLNEY : Cinoxacin : Pharmacokinetics and the
effect of probenecid. *J. Clin. Pharmacol.* 18 : 491
~499, 1978

11) RODRIGUEZ, N. ; P. O. MADSEN & P. G.
WELLING : Influence of probenecid on serum levels
and urinary excretion of cinoxacin. *Antimicrob.
Agents & Chemother.* 15(3) : 465~469, 1979

PHASE I STUDY OF CINOXACIN

TERUO KAMIKI

Clinical Laboratories, Osaka National Hospital

HIDEO YAMADA

Shionogi Research Laboratories, Shionogi & Co., Ltd.

Cinoxacin (CINX), a new synthetic organic antibacterial, was administered orally to nineteen healthy adult male volunteers to study the degree of safety and pharmacological properties. In single dose studies, 19 volunteers were randomly assigned to the doses of 200 mg, 400 mg and 800 mg of CINX or 500 mg of nalidixic acid (NA) with or without food, then they received different dose every weekend for 4 weeks. In multiple dose studies, 7 volunteers received 400 mg of CINX every 12 hours for nine days.

Tolerance of administered CINX was, in general, good and no side effect or adverse reaction was found except one case with transient mild obstipation in multiple dose studies.

The peak values of the mean plasma concentration observed at 1.5 or 2 hours after administration of 200, 400 and 800 mg of CINX without food were 4.3, 9.3 and 20.3 $\mu\text{g/ml}$, respectively. The plasma concentration was proportional to the dose. The elimination half-life was about 1 hour. The recovery of CINX in 12 hour urine was about 65% of the dose, which was much higher than that of NA. Although food delayed the absorption, the 12 hour urinary recovery was not significantly changed.