

AT-2266 の臨床第 1 相試験

川合 満・中西通泰・前川暢夫

京都大学結核胸部疾患研究所内科一

健康成人男子志願者22名を対象に、ピリドンカルボン酸系の新合成抗菌薬 AT-2266 の臨床第 1 相試験を行い、安全性と体内動態について検討した。1 回投与群では 200, 400, および 800 mg を食後経口投与し、連続投与群では 1 日量 800 mg とし、朝食後と夕食後にそれぞれ 400 mg ずつを 7 日間経口投与した。

自覚症状として、800 mg 1 回投与群の 1 例が顔のほてり、他の 1 例が胃重感を訴え、連続投与群の 1 例が便秘、他の 1 例が口渇を訴えたが、いずれも軽度で一過性であった。その他の自・他覚症状、血圧、脈拍数、呼吸数、体温、心電図、血液一般検査、血液生化学検査、尿検査、平衡機能検査および聴力検査において、AT-2266 に明らかに起因すると考えられる異常所見は認めなかった。ただ、200 mg 1 回投与群の 1 例に GPT の軽度上昇が見られたが、400 および 800 mg 1 回投与群ならびに 800 mg 連続投与群においては GPT の上昇は認めておらず、この上昇は AT-2266 に起因するものではないと考えられるが、今後の臨床試験において肝機能に注意する必要がある。

AT-2266 100, 200, 400 および 800 mg を 1 回経口投与した際の血漿中濃度は、投与後 1~2 時間にピークに達し、その濃度はそれぞれ 0.403, 1.68, 3.14 および 6.98 $\mu\text{g/ml}$ であった。また、血中からの消失半減期は 4.87~6.35 時間の範囲にあった。投与 24 時間までの尿中回収率は 54.4~64.3 % であった。また、400 mg 投与群について食事の影響をクロスオーバー法で検討した結果、本薬の吸収に食事の影響はほとんどないと考えられる成績であった。1 日 800 mg, 7 日間連続経口投与を行っても血中への蓄積傾向は認められなかった。

AT-2266 は Pipemidic acid (以下 PPA と略) に次ぐ薬剤として大日本製薬株式会社において開発が進められているピリドンカルボン酸系抗菌薬であり、化学名は 1-ethyl-6-fluoro-1, 4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-1, 8-naphthyridine-3-carboxylic acid sesquihydrate である (Fig. 1)。従来、この系統の薬剤は主としてグラム陰性菌に抗菌スペクトラムを有し、グラム陽性菌に対する抗菌力は弱いものであった。

しかるに本薬は *P. aeruginosa*, *S. marcescens* をはじめとするグラム陰性菌に対し Nalidixic acid (以下 NA と略) や PPA と比較して約 8~16 倍強い抗菌力を示し、さらにグラム陽性菌にも強い抗菌力を示す幅広い抗菌スペクトラムを有するので今後の臨床応用が大いに期待される薬剤である。

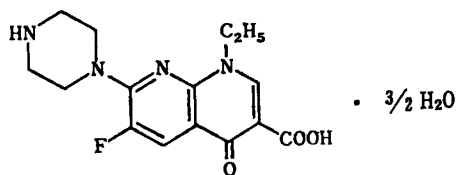
今回、われわれは昭和 56 年 11 月から 12 月にかけて、健康成人男子志願者を対象に臨床第 1 相試験を行い、AT-2266 のヒトにおける安全性と体内動態の検討を試みたので、その成績を報告する。

I. 方 法

1. 対 象

被験者は年齢 28~55 歳、体重 48~77 kg の成人 22 名 (延 24 名) であり、本試験 10 日前の健康診断により正常と診断されたものである (Table 1)。

Fig. 1 Chemical structure of AT-2266



これらの被験者は試験に先立ち、試験の目的、内容、さらには本薬の性質を十分に知り、自発的に志願し、かつ書面による試験承諾書に署名したものである。

2. 使用薬剤および試験方法

使用薬剤は AT-2266 200 mg 錠を用いた。試験方法は、まず 1 回投与 (シリーズ 1~3) から始め、200 mg 1 回経口投与 (シリーズ 1) の安全性を確認した後、400 mg (シリーズ 2)、800 mg (シリーズ 3) と漸次増量した。なお、薬剤はいずれも、朝食 30 分後に水約 200 ml とともに服用させた。

これらの 1 回投与試験を終了し、安全性を確認した上で、連続投与試験 (シリーズ 4) を実施した。1 日量 800 mg, 7 日間、合計 13 回投与とし、朝食 30 分後に 400

Table 1 Healthy volunteers of the studies on AT-2266

Series	Dose		No.	Name	Sex	Age (year)	Height (cm)	Weight (kg)
1	Single administration	200 mg × 1	1	J . M.	M	42	169	57
			2	K. I .	M	32	161	52
			3	J . N.	M	42	166	65
			4	S . M.	M	35	172	65
			5	T . M.	M	36	179	63
			6	T . I .	M	35	168	63
2		400 mg × 1	1	M . S .	M	35	170	62
			2	R . F .	M	41	168	58
			3	K . N .	M	40	171	71
			4	Y . Y .	M	32	165	59
			5	Y . N .	M	28	184	68
			6	H . E .	M	29	168	57
3		800 mg × 1	1	Y . O .	M	39	160	66
			2	K . T .	M	35	171	55
			3	T . I .	M	35	168	63
			4	J . M.	M	42	169	57
			5	H . H .	M	40	173	59
			6	T . M.	M	34	175	59
4	Multiple administration	400 mg × 2/day × 7days	1	H . K .	M	41	166	64
			2	B . A .	M	42	175	77
			3	T . O .	M	55	154	48
			4	E . T .	M	40	168	62
			5	H . S .	M	42	173	76
			6	S . K .	M	43	166	64

mg, 夕食30分後(初回服用12時間後)に400 mgを水約200 mlとともに服用させた。

なお, これら1回および連続投与試験終了後, 400 mg 1回投与群の被験者6名について, 食事の影響を検討する目的で, 12時間絶食後に400 mgを1回服用させ, 血漿中および尿中濃度を測定した。また, 100 mgを1回食事30分後服用時の体内動態を検討するために, 別の志願者6名についても同様の試験を行った(本試験時にのみ100 mg錠を用いた)。

3. 試験スケジュール

1回および連続投与群ともに理学的検査, 臨床検査などを実施し, 食事30分後の午前8時30分から, 5分間隔で薬剤を服用させ, Table 2, 3のスケジュールに従って, 採血, 採尿および各種の検査を施行した。

4. 観察項目ならびに臨床検査項目

1回投与の場合は試験中経時的に自・他覚症状の観察,

理学的検査を実施するとともに血液一般検査, 血液生化学検査, 尿検査およびAT-2266の尿中結晶の有無, 血漿中濃度, 尿中排泄を測定した(Table 4)。また, 連続投与の場合は, 上述の1回投与の項目に追加して, 投与前および投与5日目に聴力・平衡機能検査と糞便内細菌数を測定し, 5日目の糞便についてはAT-2266の濃度も併せ測定した(Table 4)。

5. 薬物濃度の測定

AT-2266の濃度測定は*E. coli* Kp株を検定菌とする薄層カッパ法²⁾により実施した。なお, 定量培地(ミューラーヒントン培地・栄研)はpH 7.0に修正して用いた。AT-2266標品を1/15 Mリン酸緩衝液(pH 7.0)にて1, 0.5, 0.25および0.125 μg/mlの濃度に希釈し, 検量線を作製した。血漿および尿サンプルは1/15 Mリン酸緩衝液(pH 7.0)で適宜希釈し, 定量に供した。また, 糞便は約0.3 gを秤量し, 9倍量の同リン酸緩衝液で懸濁

Table 2 Schedule for examination (single administration)

Time Items	before	Time after administration (hours)							
		0	2	4	6	8	12	24	
Administration of drug		↑							
Blood pressure · Pulse rate	○		○	○		○	○	○	
ECG	○								
Body temperature	○		○	○		○	○	○	
Symptoms	○		○	○		○	○	○	
Laboratory tests	○								
Blood sampling		↑↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	
Urine sampling		←	←	←	←	←	←	←	

Table 3 Schedule for examination (multiple administration)

Time Items		before	Day after administration (days)													
			1		2		3		4		5		6		7	8
Administration of drug			↑ ①	↑ ②	↑ ③	↑ ④	↑ ⑤	↑ ⑥	↑ ⑦	↑ ⑧	↑ ⑨	↑ ⑩	↑ ⑪	↑ ⑫	↑ ⑬	
Blood pressure · Pulse rate	○		○		○		○		○		○		○		○	○
ECG	○					○										○
Body temperature	○		○		○	○		○	○		○	○	○		○	○
Symptoms	○		○		○	○		○	○		○	○	○		○	○
Laboratory tests	○							○								○
Equilibrium test & audiometry	○										○					
Feces sampling	○										○					
Blood Sampling			↑↑↑↑↑	↑	↑↑	↑↑		↑↑	↑↑		↑↑	↑↑	↑↑		↑↑↑↑↑↑↑	↑
Urine sampling			↔		↔		↔		↔		↔		↔		↔	

後、沸騰水浴中で約5分間加熱し、冷却後、遠心して上清を測定試料とした。

1) 血漿中濃度

1回投与時では薬剤投与0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12および24時間後に採血した。また、連続投与時では初回および最終投与時のみ経時的に採血し、投与3, 5, 7, 9および11回目は投与直前と1時間後に採血した。

2) 尿中排泄

1回投与では薬剤投与後0～2, 2～4, 4～6, 6～8, 8～12, 12～24時間毎に蓄尿した。連続投与では1日目と7日目は1回投与と同時間間隔で採尿し、投与

2日目から6日目は0～24時間毎に蓄尿した。

3) 糞便中濃度

連続投与5日目に採便し、バラツキを避けるため各個体とも3カ所から試料を採取した。

6. 薬動力学的解析

1回経口投与後の血漿中濃度推移は2-コンパートメント・モデルを用いて解析した⁹⁾。

回帰式は

$$C_p = A \cdot e^{-\alpha(t-t_0)} + B \cdot e^{-\beta(t-t_0)} - (A+B) \cdot e^{-k_a(t-t_0)}$$

であり、式中のパラメータは非線形最小二乗法のプログラムを用いて算出した。なお、 k_a , α , β はそれぞれ

Table 4 Examination items

Series	Items
1	1) Symptoms
	2) Blood pressure, Pulse rate, Respiratory rate, Body temperature, ECG
	3) Laboratory tests
	Hematology : RBC, WBC and differential counts, Hemoglobin, Hematocrit, Platelet
	Blood chemistry : Total protein, Albumin, A/G, Total Bilirubin, TTT, ZTT, Total cholesterol, Triglyceride,
2	GOT, GPT, LDH, Al-p, γ -GTP, Ch. E, BUN, Creatinine, Uric acid, Na ⁺ , K ⁺ , Cl ⁻ , Glucose
3	Urinalysis: Glucose, Protein, pH, Urobilinogen, Blood
	4) AT-2266 crystal in urine
	5) Plasma level and Urinary excretion of AT-2266
4	1)~5) : Same items of series 1, 2, 3
	6) Equilibrium test & audiometry
	7) Fecal bacterial flora
	8) Fecal level of AT-2266

収相, 分布相および消失相の速度定数 (h^{-1}) に対応し, A , B は濃度 ($\mu g/ml$) の係数で, t_0 は吸収の遅延時間 (h) である。この回帰式より血漿中濃度の最大値 C_{max} ($\mu g/ml$), C_{max} を示す時間 T_{max} (h), 消失相の半減期 $T_{1/2}$ (h) および血漿中濃度曲線下の面積 $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ ($h \cdot \mu g/ml$) の各パラメータを求めた。

II. 成績

1. 安全性

1) 臨床症状

800 mg 1回投与群の1例が顔のほてりを, 他の1例が胃重感を訴えた。また, 1回 400 mg, 1日2回, 7日間連続投与群の1例が5日目に便秘を, 他の1例が5日目および6日目に口渇を訴えたが, いずれも軽度, 一過性であった。その他は全く異常を訴えず, とくに羞明やめまいなどを訴えたものは1例もなかった。

2) 血圧, 脈拍, 呼吸数, 体温, 心電図

Table 2, 3 に示したスケジュールに従って検査を実施したが, 1回および連続投与群ともに異常は認められなかった (Table 5~12)。

3) 臨床検査

AT-2266 投与前後の血液一般検査, 生化学検査および尿検査における成績を Table 13~16 に示す。

血液検査および尿検査において, 本薬に起因すると考えられる異常は認めなかった。血液生化学検査において 200 mg 1回投与群の1例に GPT の軽度上昇 (30U→45U) が認められたが, 投与終了1ヵ月後には前値 (24U) に復しており, また GOT, Al-p などその他の生化学検査に異常は認められず, 特に問題となるものとは考えられなかった。

その他, 1回および連続投与群のいずれにおいても, 本薬に起因すると思われる臨床検査値の異常は認めなかった。

4) 結晶尿

全例の4時間尿について, 排尿直後の尿検体の一部を採取し, その沈渣を鏡検した。また, 尿の混濁が認められた例 (400 mg 投与群の8時間尿2例, 12時間尿1例, 800 mg 投与群の8時間尿1例, 24時間尿1例, 7日間連続投与群の1例の3日目と7日目の6時間尿) についても同様に鏡検を実施した。その結果, いずれの検体についても AT-2266 の結晶は全く認めなかった。

5) 平衡機能および聴力検査

7日間連続投与群において, 投与前および投与5日目に平衡機能検査として, 立直り反射検査, 斜面台検査, 遮眼書字検査, 足踏検査, 眼振検査を実施するとともに聴力検査も併せて実施した。その結果, Table 17 に示したごとく, 異常は全く認めなかった。

6) 腸内細菌叢

7日間連続投与群において, 投与前, 投与5日目および投与終了後10日目の糞便中細菌叢を検討した。その結果, Table 18 に示したごとく本薬投与により *Enterobacteriaceae* は有意に減少したが, *Anaerobes* および *Streptococci* はほとんど変動を示さなかった。なお, 投与終了後10日目の菌叢は投与前とほぼ同様であった。

2. 体内動態

1) 血漿中濃度

AT-2266 100, 200, 400 および 800 mg 1回投与時の血漿中濃度を Table 19, Fig. 2 に示す。平均血漿中濃度のピークは, 投与1~2時間後に認められ, その濃度は 0.403 $\mu g/ml$ (100 mg), 1.68 $\mu g/ml$ (200 mg), 3.14 $\mu g/ml$ (400 mg) および 6.98 $\mu g/ml$ (800 mg) であった。また, 投与3時間以後の血漿中濃度は緩やかに低下し,

Table 5 Blood pressure

Series	Volunteer No.	before	Time after administration (hours)					
			1	2	4	8	12	24
1	1	120/76	122/70	128/74	112/64	118/66	118/70	118/70
	2	134/90	128/76	110/64	110/64	118/76	114/68	108/70
	3	126/70	116/70	114/70	110/70	114/66	124/70	114/70
	4	130/74	112/70	130/74	114/70	114/70	108/66	106/60
	5	110/72	110/68	104/70	110/70	114/66	104/64	104/60
	6	122/86	112/64	114/66	104/64	114/64	108/60	110/70
2	1	120/77	116/70	114/68	112/68	120/70	110/64	110/66
	2	126/74	126/74	124/70	106/60	104/62	118/64	104/60
	3	120/76	116/76	122/74	120/70	104/64	118/70	114/74
	4	112/64	120/68	110/70	116/68	110/64	110/62	102/60
	5	106/70	110/70	118/70	110/66	120/68	120/70	110/62
	6	118/70	110/60	116/66	110/72	108/66	110/66	106/64
3	1	112/70	108/66	108/70	106/62	114/70	116/70	114/70
	2	120/70	110/60	114/68	118/70	114/64	110/64	120/70
	3	106/60	104/60	114/70	104/60	112/60	110/64	104/62
	4	110/68	106/70	110/70	108/66	114/70	122/70	114/74
	5	118/70	124/78	110/68	120/70	112/70	116/74	116/70
	6	110/70	104/70	120/70	110/62	120/70	112/62	114/70

Table 6 Pulse rate

Series	Volunteer No.	before	Time after administration (hours)					
			1	2	4	8	12	24
1	1	62	64	64	68	66	68	68
	2	64	72	72	72	76	80	68
	3	76	72	76	72	80	80	80
	4	68	72	62	64	64	64	62
	5	60	76	72	76	76	80	68
	6	60	60	64	64	68	80	64
2	1	68	68	68	68	76	76	72
	2	76	80	72	76	84	80	80
	3	72	80	72	72	72	80	76
	4	52	56	60	60	60	60	64
	5	58	54	54	54	56	60	56
	6	58	64	60	72	72	70	72
3	1	72	78	72	76	84	80	76
	2	72	80	72	70	72	76	76
	3	64	60	64	66	72	72	68
	4	72	72	76	76	72	72	70
	5	60	64	62	64	64	64	68
	6	76	80	64	68	66	72	76

Table 7 Respiratory rate

Series	Volunteer No.	before	Time after administration (hours)					
			1	2	4	8	12	24
1	1	18	17	18	18	18	18	18
	2	14	13	12	14	13	13	14
	3	16	14	14	15	15	14	15
	4	16	14	16	16	14	16	15
	5	20	17	19	20	15	18	16
	6	16	14	14	13	14	13	13
2	1	14	15	16	14	16	16	15
	2	12	12	12	12	12	13	12
	3	14	15	16	16	16	17	15
	4	20	18	17	20	20	21	18
	5	14	14	16	14	14	15	14
	6	20	16	16	16	16	16	16
3	1	16	16	16	16	17	15	16
	2	17	17	17	18	16	18	17
	3	14	14	14	14	13	13	14
	4	18	18	18	17	17	18	18
	5	12	13	14	13	14	14	12
	6	18	18	18	17	17	18	16

Table 8 Body temperature

Series	Volunteer No.	before	Time after administration (hours)					
			1	2	4	8	12	24
1	1	36.6	36.7	36.8	36.8	36.6	36.8	36.5
	2	36.3	36.3	36.3	35.9	36.5	36.7	36.3
	3	36.4	36.5	36.2	36.6	36.9	36.8	36.4
	4	36.2	36.6	36.5	36.6	36.6	36.6	36.2
	5	36.1	36.3	36.2	36.2	36.1	36.7	36.0
	6	35.8	35.9	35.8	36.1	36.3	36.6	36.0
2	1	36.2	36.3	36.6	36.3	36.4	36.4	36.2
	2	36.4	36.7	36.7	36.7	36.7	37.0	36.6
	3	36.4	36.5	36.2	36.5	36.7	36.2	36.2
	4	36.0	36.3	36.3	36.3	36.6	36.9	36.2
	5	35.7	36.2	36.3	36.1	36.1	36.4	35.9
	6	35.7	36.4	36.8	36.3	36.1	36.5	35.8
3	1	36.0	36.0	36.2	36.5	36.2	36.4	36.2
	2	35.9	35.9	35.9	36.4	36.2	36.0	35.9
	3	35.9	35.8	36.0	36.2	36.4	36.4	35.8
	4	36.4	36.6	36.7	36.7	36.8	36.7	36.3
	5	35.8	35.8	35.9	36.1	36.4	36.4	35.8
	6	36.3	36.4	36.2	36.1	36.4	36.2	36.2

Table 9 Blood

Days Time after admi- nistration (hrs)	1st			2nd			3rd		
Volunteer No.	before	1	12	0	1	12	0	1	12
1	126/80	130/86	132/80	128/72	130/92	124/82	118/80	122/86	124/80
2	122/82	130/84	128/74	128/72	124/74	126/74	132/76	138/84	134/72
3	110/66	118/80	114/70	124/70	112/68	114/70	114/74	102/74	120/70
4	112/70	110/70	110/70	120/74	108/76	110/70	112/70	108/72	106/70
5	140/88	132/88	138/86	122/64	118/76	132/80	122/78	118/72	136/78
6	102/70	108/66	110/74	100/70	100/68	110/70	92/60	96/60	100/66

Table 10 Pulse

Days Time after admi- nistration (hrs)	1st			2nd			3rd		
Volunteer No.	before	1	12	0	1	12	0	1	12
1	68	72	76	80	84	76	84	72	84
2	60	60	72	60	60	64	60	68	64
3	60	60	64	64	60	72	68	64	78
4	76	64	74	64	68	72	76	72	72
5	62	62	76	64	64	80	68	68	72
6	72	78	78	72	72	80	76	80	82

Table 11 Respiratory

Days Time after admi- nistration (hrs)	1st			2nd			3rd		
Volunteer No.	before	1	12	0	1	12	0	1	12
1	11	10	11	12	10	11	11	11	12
2	20	18	20	17	18	18	16	16	17
3	18	19	18	18	20	18	18	19	20
4	18	16	16	16	16	16	16	16	16
5	12	10	10	10	11	11	10	10	12
6	16	15	16	15	16	16	17	17	17

Table 12 Body

Days Time after admi- nistration (hrs)	1st			2nd			3rd		
Volunteer No.	before	1	12	0	1	12	0	1	12
1	35.9	36.2	36.6	36.2	36.4	36.6	36.3	36.4	36.4
2	35.8	36.1	36.7	36.1	36.4	36.5	36.2	36.5	36.2
3	35.6	36.0	36.3	35.3	35.5	35.4	35.3	35.6	36.3
4	36.4	36.4	36.5	36.0	36.2	36.2	36.0	36.3	36.2
5	36.4	36.3	36.3	36.2	36.5	36.8	36.7	36.7	36.7
6	35.9	36.3	36.5	35.8	35.8	36.0	36.0	36.2	36.4

pressure-series 4

4th			5th			6th			7th			
0	1	12	0	1	12	0	1	12	0	1	12	24
122/76	124/84	120/80	118/68	128/88	122/82	122/74	124/88	126/78	122/70	114/76	120/72	130/76
114/68	118/78	124/74	116/72	130/78	134/76	132/68	136/78	138/80	126/78	136/76	132/74	132/70
120/78	116/78	122/70	114/74	118/78	120/70	108/68	110/66	122/74	124/70	120/76	112/64	124/70
104/74	112/78	124/78	114/68	106/68	106/64	118/62	122/74	116/78	110/68	104/66	108/64	106/70
122/78	128/82	134/78	136/84	128/84	142/84	128/72	132/84	138/84	118/68	128/78	132/72	126/70
100/62	96/64	116/70	114/68	104/72	106/72	102/68	100/68	104/74	102/66	100/68	110/72	116/70

rate-series 4

4th			5th			6th			7th			
0	1	12	0	1	12	0	1	12	0	1	12	24
80	84	84	84	80	72	80	76	80	76	76	76	78
68	68	76	80	64	68	68	64	64	60	72	68	72
76	76	70	84	76	70	64	64	72	62	64	72	80
72	76	72	76	76	68	76	68	64	70	66	70	80
68	64	72	76	72	68	76	68	72	60	66	72	76
84	88	84	88	84	82	80	84	80	80	88	84	84

rate-series 4

4th			5th			6th			7th			
0	1	12	0	1	12	0	1	12	0	1	12	24
12	12	12	10	12	11	11	11	12	11	11	11	13
16	16	19	16	15	18	15	18	18	15	16	17	15
18	18	18	17	18	17	18	18	18	19	18	18	17
16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16
10	10	10	11	10	10	11	10	10	10	11	11	11
16	17	17	18	18	17	16	16	16	17	17	18	17

temperature-series 4

4th			5th			6th			7th			
0	1	12	0	1	12	0	1	12	0	1	12	24
36.4	36.8	36.5	36.2	36.1	36.6	35.9	36.0	36.4	35.8	36.1	36.6	36.1
36.0	36.2	36.8	36.3	36.3	36.6	36.0	36.5	36.6	36.1	36.4	36.4	36.0
35.8	36.2	36.5	35.8	36.2	36.3	35.7	35.9	36.4	36.0	36.0	36.4	35.6
36.1	36.3	36.2	36.3	36.3	36.0	35.8	36.0	35.9	35.8	35.8	36.1	36.2
36.1	36.3	36.4	36.4	36.6	36.5	35.9	36.1	36.5	36.1	36.3	36.7	36.4
35.9	36.2	36.3	36.3	36.0	36.2	36.1	35.8	36.0	35.7	36.0	35.8	35.8

Table 13 Laboratory findings-series 1

Items		Normal range	J M		K I		J N		S M		T M		T I	
			B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
Hematology	WBC	5,000~8,000 × /mm ³	5,800	5,700	6,400	5,500	4,700	5,800	5,600	6,600	5,100	3,900	5,200	7,100
	RBC	410~530 × 10 ⁴ /mm ³	462	438	473	459	468	447	535	525	429	413	442	448
	Hb	12.2~18.5 g/dl	15.2	14.2	15.1	15.0	14.8	14.8	16.5	16.3	13.9	13.6	16.2	16.6
	Ht	38~54 %	44	42	44	44	45	44	48	48	40	40	48	49
	Platelet	18.7~25.3 × 10 ⁴ /mm ³	19.3	15.3	23.6	22.6	22.1	23.5	21.8	22.5	19.0	19.3	23.1	19.8
	Baso.	0~1 %	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	Eosino.	1~4 %	0	2	0	2	1	1	4	3	2	1	3	1
	Stab.	3~6 %	1	4	4	6	5	7	4	4	8	4	6	9
	Seg.	45~55 %	67	65	40	49	70	64	41	41	55	52	50	62
	Mono.	4~7 %	9	3	7	1	2	3	5	3	5	6	3	2
	Lympho.	30~45 %	23	26	49	42	22	25	46	49	30	37	37	26
Blood chemistry	T. protein	6.5~8.0 g/dl	7.4	7.2	7.8	7.8	7.3	7.6	8.8	8.8	7.8	7.8	7.0	7.3
	Albumin	3.5~4.7 g/dl	4.5	4.3	4.5	4.3	4.2	4.3	4.5	4.4	4.6	4.5	4.3	4.3
	A/G	1.2~2.0	1.5	1.5	1.3	1.2	1.4	1.3	1.1	1.0	1.4	1.4	1.6	1.4
	Albumin	59.4~73.4 %	71.6	70.0	68.7	68.0	66.9	67.7	61.4	63.5	67.3	68.8	71.4	70.5
	α ₁ -Globulin	1.8~3.4 %	2.0	2.1	1.9	2.3	1.9	2.7	2.1	2.3	2.3	2.3	2.4	2.4
	α ₂ -Globulin	4.6~9.0 %	5.2	5.8	6.8	6.6	7.1	6.7	7.2	5.7	7.1	6.7	6.1	6.3
	β-Globulin	7.5~14.4 %	9.0	9.5	9.4	9.0	11.1	9.9	10.9	10.2	9.0	9.1	8.8	8.9
	γ-Globulin	7.9~19.0 %	12.2	12.6	13.2	14.1	13.0	13.0	18.4	18.3	14.3	13.1	11.4	11.8
	Glucose	65~130 mg/dl	86	91	88	92	95	112	89	107	84	91	98	108
	BUN	9~17 mg/dl	18	15	13	13	14	19	16	16	15	10	14	15
	Creatinine	1~2 mg/dl	1.3	1.1	1.2	1.1	1.3	1.1	1.3	1.1	1.1	0.8	1.1	1.3
	Uric acid	3~7 mg/dl	5.4	5.1	5.1	5.5	3.9	4.7	5.8	5.6	4.6	4.8	4.8	4.7
	Na ⁺	138~146 mEq/l	139	142	141	140	142	143	138	138	142	140	142	141
	K ⁺	3.8~5.1 mEq/l	4.2	4.4	4.1	4.2	4.9	4.3	4.5	4.2	4.3	4.0	4.4	4.7
	Cl ⁻	96~109 mEq/l	99	100	101	101	101	99	98	97	99	97	99	98
	T. bilirubin	0.2~0.8 mg/dl	0.6	0.6	0.5	0.6	0.4	0.4	0.5	0.6	0.6	0.5	0.4	0.5
	Al-p	2.7~10.0 U	9	9	9	8	5	5	6	6	6	5	6	6
	GOT	8~40 U	17	17	28	36	14	19	27	33	14	21	20	38
	GPT	5~35 U	11	11	30	45	9	13	17	21	7	12	14	35
	LDH	200~400 U	282	267	282	287	291	277	343	292	207	205	196	252
	Ch. E	0.7~1.1 ΔpH	0.7	0.8	1.0	1.0	0.7	0.8	1.3	1.3	1.0	1.1	0.7	0.8
Urinalysis	γ-GTP ⁺	0~46 mU/ml	8	11	5	9	5	9	11	14	8	11	5	9
	T. cholesterol	130~230 mg/dl	166	168	172	167	138	152	182	180	163	159	165	172
	Triglyceride	50~140 mg/dl	78	102	58	56	78	79	90	110	62	118	69	94
	ZTT	2~11 U	3	3	6	6	2	3	7	9	4	5	3	4
	TTT	0~3.5 U	1	1	2	1	1	1	3	3	1	1	2	2
	Glucose		(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
	Protein		(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
	Urobilinogen		N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
	Blood		(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
	pH		6	6	7	6	6	6	6	6	6	6	6	6

B: before, A: after, N: normal

Table 14 Laboratory findings-series 2

	Items	Normal range	MS		RF		KN		YY		YN		HE	
			B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
Hematology	WBC	5,000~8,000× /mm ³	4,900	5,000	5,300	5,800	4,900	4,900	3,600	4,500	3,000	3,300	5,500	3,800
	RBC	410~530× 10 ⁴ /mm ³	440	440	501	491	456	473	489	492	449	466	434	457
	Hb	12.2~18.5 g/dl	14.0	14.2	15.8	16.3	14.3	14.8	15.0	15.2	14.8	15.1	13.7	14.5
	Ht	38~54 %	42	42	48	50	43	43	43	45	43	44	41	45
	Platelet	18.7~25.3× 10 ⁴ /mm ³	18.7	17.6	26.3	16.7	17.1	14.5	15.4	20.5	17.2	25.9	22.9	23.1
	Baso.	0~1 %	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	1
	Eosino.	1~4 %	3	2	0	1	2	4	0	1	5	4	1	2
	Stab.	3~6 %	8	7	3	3	8	7	6	3	1	1	5	4
	Seg.	45~55 %	51	47	45	47	56	49	46	50	55	41	66	43
	Mono.	4~7 %	1	2	2	5	2	1	2	3	3	4	2	2
Blood chemistry	Lympho.	30~45 %	37	41	49	44	32	39	46	43	36	49	25	48
	T. protein	6.5~8.0 g/dl	8.3	7.9	8.5	8.1	8.5	8.4	7.7	7.6	8.3	7.8	7.8	8.0
	Albumin	3.5~4.7 g/dl	4.6	4.5	4.7	4.5	4.6	4.5	4.3	4.3	4.6	4.4	4.4	4.6
	A/G	1.2~2.0	1.3	1.3	1.3	1.3	1.2	1.2	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3	1.4
	Albumin	59.4~73.4 %	67.2	66.5	68.3	67.2	65.0	63.4	67.7	67.4	70.3	70.2	71.7	69.4
	α ₁ -Globulin	1.8~3.4 %	2.3	2.5	1.8	2.1	2.1	2.2	2.3	2.3	1.9	2.1	2.2	2.8
	α ₂ -Globulin	4.6~9.0 %	5.2	5.9	5.6	5.9	6.6	7.3	6.4	5.9	5.5	5.1	5.5	6.4
	β-Globulin	7.5~14.4 %	8.1	8.2	9.9	11.5	9.5	9.6	10.9	11.4	7.6	8.4	8.2	9.6
	γ-Globulin	7.9~19.0 %	17.1	17.0	14.4	13.3	16.9	17.5	12.8	13.1	14.7	14.2	12.4	11.8
	Glucose	65~130 mg/dl	81	89	97	90	91	85	75	86	85	95	80	89
Urinalysis	BUN	9~17 mg/dl	16	13	17	15	15	14	13	10	18	12	16	10
	Creatinine	1~2 mg/dl	1.0	1.0	1.3	1.2	1.2	1.2	1.0	1.1	1.5	1.1	0.9	0.9
	Uric acid	3~7 mg/dl	4.2	4.2	4.7	4.4	7.4	7.9	5.8	5.0	5.5	5.7	4.9	5.0
	Na ⁺	138~146 mEq/l	141	144	141	142	144	142	145	143	144	137	145	143
	K ⁺	3.8~5.1 mEq/l	3.9	4.4	4.3	4.8	3.9	4.1	3.8	4.0	4.4	4.2	5.1	4.9
	Cl ⁻	96~109 mEq/l	101	102	101	101	100	96	102	102	100	97	102	98
	T. bilirubin	0.2~0.8 mg/dl	0.4	0.5	0.4	1.0	0.3	0.4	0.5	0.8	0.8	0.8	0.7	0.7
	Al-p	2.7~10.0 U	7	7	5	5	6	6	7	6	6	6	6	7
	GOT	8~40 U	17	18	25	30	21	23	14	12	26	24	24	23
	GPT	5~35 U	16	17	27	33	19	26	11	11	9	16	13	19
	LDH	200~400 U	296	301	261	283	328	349	315	269	355	233	318	302
	Ch. E	0.7~1.1 ΔpH	1.0	0.9	1.0	1.0	0.9	1.0	1.2	1.2	1.1	1.1	0.8	0.9
	γ-GTP	0~46 mU/ml	11	16	21	24	8	14	13	17	7	12	14	19
	T. cholesterol	130~230 mg/dl	175	181	222	223	182	201	179	204	140	149	156	180
	Triglyceride	50~140 mg/dl	52	58	79	83	72	82	146	90	40	39	46	52
	ZTT	2~11 U	6	6	5	5	6	6	4	4	5	5	3	3
	TTT	0~3.5 U	2	2	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1
	Glucose		(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
	Protein		(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
	Urobilinogen		N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
	Blood pH		(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)

B: before, A: after, N: normal

Table 15 Laboratory findings-series 3

Items		Normal range	YO		KT		TI		JM		HH		TM	
			B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
Hematology	WBC	5,000~8,000× /mm ³	6,700	6,200	5,900	6,000	7,600	5,900	5,900	6,500	4,100	5,800	5,700	5,800
	RBC	410~530× 10 ⁴ /mm ³	478	486	438	454	430	458	455	467	515	518	502	517
	Hb	12.2~18.5 g/dl	15.5	15.3	14.3	14.6	15.8	16.5	14.9	15.0	17.1	17.2	14.6	14.9
	Ht	38~54 %	47	47	43	44	47	48	42	44	50	50	46	48
	Platelet	18.7~25.3× 10 ⁴ /mm ³	19.4	15.7	17.5	18.9	20.8	23.3	19.3	18.3	18.2	21.3	20.0	17.4
	Segmentation	Baso.	0~1	%	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
		Eosino.	1~4	%	4	0	2	1	2	0	2	1	2	3
		Stab.	3~6	%	3	2	4	2	3	4	4	5	13	2
		Seg.	45~55	%	45	52	42	46	68	56	64	61	36	51
		Mono.	4~7	%	2	5	2	2	1	2	1	2	0	1
		Lympho.	30~45	%	46	41	49	49	25	38	29	31	49	43
Blood chemistry	T. protein	6.5~8.0 g/dl	7.8	7.4	7.5	8.0	7.4	7.3	7.7	7.5	7.2	7.0	7.7	7.8
	Albumin	3.5~4.7 g/dl	4.7	4.5	4.0	4.3	4.3	4.2	4.5	4.4	4.2	4.1	4.6	4.8
	A/G	1.2~2.0	1.5	1.6	1.2	1.2	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4	1.5	1.6
	Fraction of protein	Albumin	59.4~73.4	%	72.3	67.7	63.3	68.1	70.8	70.4	70.8	70.7	71.2	71.5
		α ₁ -Globulin	1.8~3.4	%	2.2	2.9	2.3	2.0	2.6	2.6	2.4	2.5	2.6	2.0
		α ₂ -Globulin	4.6~9.0	%	6.1	8.4	5.8	5.0	6.8	6.4	5.7	5.8	5.9	6.4
		β-Globulin	7.5~14.4	%	11.1	9.7	10.5	8.7	10.1	9.0	9.8	8.7	10.4	9.7
		γ-Globulin	7.9~19.0	%	8.3	11.4	18.0	16.1	9.7	11.6	11.2	12.3	9.8	10.3
	Glucose	65~130 mg/dl	95	99	75	78	92	93	86	94	75	75	86	89
	BUN	9~17 mg/dl	16	16	18	15	17	12	18	15	13	9	17	15
	Creatinine	1~2 mg/dl	1.1	1.1	0.8	1.3	1.3	1.1	1.4	1.2	1.1	1.0	1.2	1.1
	Uric acid	3~7 mg/dl	5.9	6.0	4.7	5.3	6.0	5.5	6.1	6.3	4.1	3.8	6.7	7.1
	Na ⁺	138~146 mEq/l	145	145	140	145	144	146	141	144	144	146	141	139
	K ⁺	3.8~5.1 mEq/l	4.3	4.1	4.0	3.4	4.4	4.2	4.7	4.2	4.1	3.4	4.3	4.2
	Cl ⁻	96~109 mEq/l	101	101	99	101	99	101	99	100	101	102	101	102
	T. bilirubin	0.2~0.8 mg/dl	0.5	0.7	0.4	0.4	0.3	0.4	0.4	0.5	0.3	0.6	0.4	0.6
	Al-p	2.7~10.0 U	7	7	6	6	6	6	9	9	8	7	6	6
	GOT	8~40 U	23	23	28	21	19	20	15	18	25	21	17	21
	GPT	5~35 U	24	21	29	19	16	13	6	10	16	20	14	17
	LDH	200~400 U	373	302	337	343	244	205	297	265	384	309	411	297
	Ch. E	0.7~1.1 4pH	1.1	1.2	1.1	1.1	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.9	0.9
	γ-GTP	0~46 mU/ml	20	18	11	6	8	7	13	11	9	8	6	5
	T. cholesterol	130~230 mg/dl	191	190	217	215	165	174	172	175	149	150	172	183
	Triglyceride	50~140 mg/dl	134	160	59	58	86	106	108	92	62	78	95	37
	ZTT	2~11 U	2	2	5	5	3	3	3	3	3	3	2	2
	TTT	0~35 U	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1
Urinalysis	Glucose		(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
	Protein		(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(±)	(-)
	Urobilinogen		N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
	Blood		(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
	pH		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

B: before, A: after, N: normal

Table 16 Laboratory findings-series 4

Items	Normal range	HK		BA		TO		ET		HS		SK	
		B	4th	A	B	4th	A	B	4th	A	B	4th	A
WBC	5,000~8,000× /mm ³	6,800	7,400	7,100	8,900	7,600	7,700	5,200	5,700	5,200	5,600	5,400	5,500
RBC	410~530× 10 ⁶ /mm ³	472	477	456	469	484	453	442	500	491	457	439	464
Hb	12.2~18.5 g/dl	15.8	16.0	15.3	15.2	14.8	14.9	14.2	16.0	14.4	15.1	14.9	15.3
Ht	38~54 %	45	47	45	43	44	43	42	47	42	45	44	45
Platelet	18.7~25.3×10 ⁴ /mm ³	25.8	20.9	19.3	19.1	21.2	26.9	21.6	16.6	19.5	14.7	19.5	24.2
Segmentation	Baso.	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
	Eosino.	2	4	1	1	2	10	1	1	1	2	4	9
	Stab.	2	1	4	3	1	4	4	3	1	4	2	3
	Seg.	48	53	43	66	64	54	57	58	49	58	63	57
	Mono.	4	2	4	1	2	4	5	3	8	2	1	4
Lympho.	30~45 %	44	39	48	28	31	38	33	35	41	35	29	33
T. protein	6.5~8.0 g/dl	7.9	7.9	7.4	7.4	7.3	7.1	7.5	8.1	7.3	8.0	8.0	7.7
Albumin	3.5~4.7 g/dl	4.6	4.4	4.4	4.2	4.0	4.1	4.2	4.4	4.1	4.5	4.4	4.4
A/G	1.2~2.0	1.4	1.3	1.4	1.3	1.2	1.4	1.3	1.2	1.3	1.3	1.3	1.3
Blood chemistry	Albumin	65.1	71.2	66.4	67.5	69.7	67.4	65.2	66.4	66.0	68.3	70.4	68.1
	α_1 -Globulin	2.9	2.0	2.8	2.6	2.4	2.6	2.9	2.3	2.4	2.2	1.7	2.1
	α_2 -Globulin	6.4	5.0	6.2	6.7	5.8	6.5	6.0	6.2	6.0	6.0	5.7	6.2
	β -Globulin	9.9	7.8	9.3	10.4	9.2	10.8	9.8	9.4	9.8	8.3	7.8	8.7
	γ -Globulin	15.8	14.1	15.3	12.8	12.9	12.7	16.1	15.7	15.8	15.3	14.4	15.0
Glucose	65~130 mg/dl	84	88	82	87	91	84	78	101	92	86	95	90
BUN	9~17 mg/dl	15	15	14	16	17	14	16	17	17	19	21	18

Table 16 (Continued)

Items	Normal range	HK			BA			TO			ET			HS			SK		
		B	4th	A	B	4th	A	B	4th	A	B	4th	A	B	4th	A	B	4th	A
Creatinine	1~2 mg/dl	1.2	1.3	1.2	1.4	1.6	1.4	1.2	1.3	1.4	1.5	1.5	1.5	1.2	1.3	1.4	1.1	1.2	1.3
Uric acid	3~7 mg/dl	4.9	5.5	4.9	6.2	6.3	5.3	4.3	4.7	4.6	6.0	5.6	4.9	6.5	6.9	6.4	4.7	4.8	4.9
Na ⁺	138~146 mEq/l	139	142	142	140	143	141	143	140	147	141	138	138	142	143	140	140	142	139
K ⁺	3.8~5.1 mEq/l	4.0	4.2	4.1	4.2	3.8	3.8	4.9	4.2	4.0	3.9	3.9	3.8	4.5	4.6	4.4	4.1	3.9	3.8
Cl ⁻	96~109 mEq/l	99	101	101	101	100	102	102	101	104	100	100	101	105	106	103	101	100	101
T. bilirubin	0.2~0.8 mg/dl	0.6	0.7	0.9	0.7	0.8	0.7	0.8	0.6	0.5	0.9	0.6	0.9	0.5	0.4	0.7	0.5	0.8	0.5
Al-p	2.7~10.0 U	7	8	5	7	6	5	8	9	10	10	9	7	9	10	8	6	5	5
GOT	8~40 U	14	16	17	15	13	16	17	18	19	18	23	30	22	28	35	20	11	14
GPT	5~35 U	9	10	9	16	8	14	7	10	11	11	14	16	16	21	32	18	7	11
LDH	200~400 U	280	266	264	279	273	253	262	253	234	342	313	311	342	305	350	300	279	250
Ch. E	0.7~1.1 ΔpH	0.8	0.8	0.8	0.9	0.9	0.9	1.2	1.3	1.1	0.9	0.9	0.9	1.1	1.1	1.1	1.2	1.1	1.1
γ-GTP	0~46 mU/ml	15	17	13	17	18	13	7	10	9	10	11	8	23	35	36	17	16	12
T. cholesterol	130~230 mg/dl	185	171	157	199	223	198	188	219	183	224	230	204	201	205	183	245	239	229
Triglyceride	50~140 mg/dl	87	65	88	278	124	145	58	82	81	98	66	62	152	163	194	98	118	127
ZTT	2~11 U	4	4	4	3	3	3	4	5	5	6	6	6	4	5	5	5	6	6
TTT	0~3.5 U	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	3	1	2	2
Glucose		(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Protein		(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Urobilinogen		N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Blood		(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
pH		6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6

B : before, A : after, N : normal

血中からの消失半減期はそれぞれ5.82, 5.91, 4.87 およ
び6.35時間であった (Table 24)。

AT-2266 400 mgを 1日 2回, 7日間連続投与時の血
漿中濃度を Table 20~21, Fig. 3 に示す。初回投与1
時間後の平均血漿中濃度は 2.33 $\mu\text{g/ml}$ であった。連続

投与により平均血漿中濃度は次第に高くなったが, 5回
目 (3日目)以降はほぼ一定となり, 初回投与の約2倍
に達した。初回および最終投与時における血中消失半減
期は, それぞれ5.97 および6.21時間であり, ほぼ同様
であった。

Table 17 Equilibrium test and audiometry

Items		Time after administration	
		before	5th day
Equilibrium test	1 Test of righting reflex		
	1) Romberg test	(-)	(-)
	2) Mann test	(-)	(-)
	3) One-leg test	(-)	(-)
	2 Goniometer test	normal	normal
Equilibrium test	3 Blindfolded vertical writing test	(-)	(-)
	4 Stepping test	normal	normal
	5 Nystagmus test		
	1) Spontaneous nystagmus	(-)	(-)
	2) Positional nystagmus	(-)	(-)
Audiometry		normal	normal

Fig. 2 Mean plasma levels of AT-2266 in six healthy
volunteers receiving single oral doses of 100,
200, 400, and 800 mg

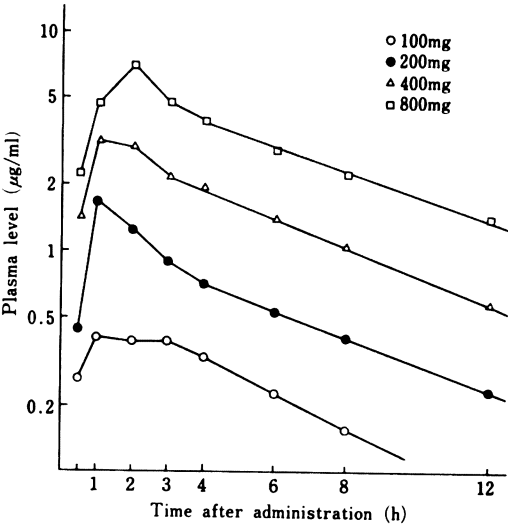
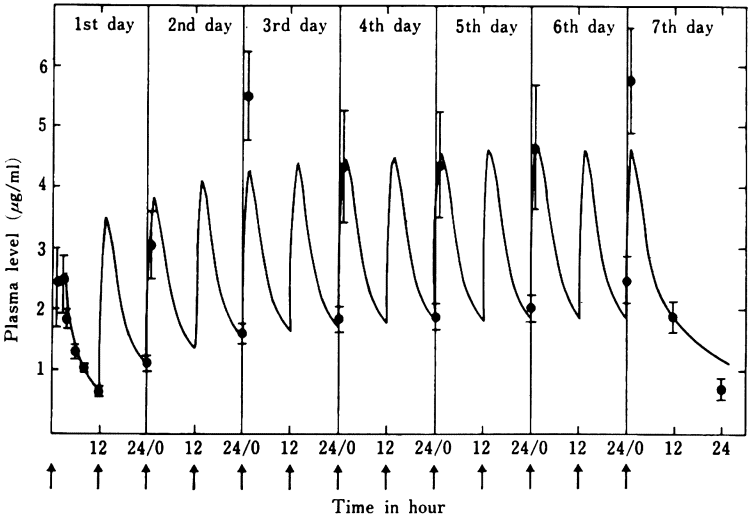


Fig. 3 Plasma levels of AT-2266 in six healthy volunteers
receiving 13 oral doses of 400 mg every 12 h



Arrows indicate administration of AT-2266. Each point represents
a mean $\pm$ standard error of six healthy volunteers.

Table 18 Effect of AT-2266 on bacterial flora in healthy volunteer feces

Organism	Volunteer No.	Bacterial no. per feces ($\log_{10}$)		
		Premedication	5th day	17th day
<i>Enterobacteriaceae</i>	1	5.9	<2.8	7.5
	2	6.8	3.1	4.1
	3	7.0	6.4	5.8
	4	7.5	3.8	5.6
	5	5.6	<2.8	4.8
	6	5.6	4.0	6.8
	Ave. $\pm$ SD	6.4 $\pm$ 0.81*	2.9 $\pm$ 2.50	5.8 $\pm$ 1.25
<i>Staphylococci</i>	1	3.3	<2.8	<2.8
	2	3.3	<2.8	<2.8
	3	3.4	<2.8	<2.8
	4	<2.8	<2.8	<2.8
	5	4.5	<2.8	<2.8
	6	3.1	<2.8	<2.8
	Ave. $\pm$ SD	2.9 $\pm$ 1.52	<2.8	<2.8
<i>Streptococci</i>	1	6.4	8.0	7.9
	2	7.8	3.3	7.9
	3	6.8	5.3	7.3
	4	6.8	6.3	6.6
	5	6.1	4.9	6.3
	6	5.9	6.3	5.8
	Ave. $\pm$ SD	6.6 $\pm$ 0.68	5.7 $\pm$ 1.59	7.0 $\pm$ 0.87
Yeast-like organism	1	<2.8	3.9	<2.8
	2	<2.8	<2.8	<2.8
	3	<2.8	<2.8	<2.8
	4	<2.8	3.1	<2.8
	5	3.3	4.3	<2.8
	6	4.9	5.0	3.6
	Ave. $\pm$ SD	1.4 $\pm$ 2.18	2.7 $\pm$ 2.19	0.6 $\pm$ 1.47
<i>Anaerobes</i>	1	10.1	9.9	10.2
	2	10.4	10.0	10.4
	3	10.8	10.7	10.5
	4	9.6	10.1	10.6
	5	10.2	9.9	9.7
	6	11.0	10.6	10.6
	Ave. $\pm$ SD	10.4 $\pm$ 0.51	10.2 $\pm$ 0.36	10.3 $\pm$ 0.34

*Mean $\pm$ SD (n=6), The no. of organisms in undetected samples was regarded as zero in calculation.

2) 尿中排泄

AT-2266 100, 200, 400 および 800 mg 1 回投与時の尿中排泄を Table 22 と Fig. 4 に示す。

平均尿中濃度のピークは 0～2 または 2～4 時間に認められ、その濃度は 74.1 $\mu\text{g/ml}$ (100 mg), 217 $\mu\text{g/ml}$ (200 mg), 236 $\mu\text{g/ml}$ (400 mg) および 569 $\mu\text{g/ml}$ (800 mg) であった。また、投与 24 時間までの累積回収率はそ

れぞれ 54.4, 64.3, 55.6, および 60.0 % であった。連続投与時の尿中排泄を Table 23 と Fig. 5 に示す。投与 3 日目以降の尿中回収率 (0～24 時間) はほぼ一定であり、66.9～79.1 % であった。

3) 薬動力学的解析

AT-2266 1 回投与後の血漿中濃度より求めた薬動力学的パラメータを Table 24 に示す。2-コンパートメン

Table 19 Plasma levels of AT-2266 in healthy volunteers after a single oral administration

Dose (mg)	Volunteer No.	Time after administration (h)								
		0.5	1	2	3	4	6	8	12	24
100	1	nd	nd	nd	*0.542	0.516	0.243	0.162	nd	nd
	2	0.572	0.481	0.327	0.251	0.211	0.162	nd	nd	nd
	3	0.362	0.763	0.476	0.336	0.306	0.239	0.188	nd	nd
	4	nd	0.539	0.593	0.385	0.296	0.217	0.173	nd	nd
	5	nd	nd	0.550	0.476	0.364	0.272	0.214	nd	nd
	6	0.675	0.635	0.396	0.330	0.286	0.222	0.176	nd	nd
	Mean $\pm$ SE	0.268 $\pm$ 0.127	0.403 $\pm$ 0.133	0.390 $\pm$ 0.088	0.387 $\pm$ 0.043	0.330 $\pm$ 0.042	0.226 $\pm$ 0.015	0.152 $\pm$ 0.031		
200	1	2.20	1.73	1.05	0.855	0.733	0.558	0.447	0.299	nd
	2	nd	2.79	1.79	1.19	0.909	0.716	0.544	0.357	nd
	3	0.466	1.94	1.14	0.886	0.774	0.545	0.442	0.283	nd
	4	nd	2.73	1.25	0.905	0.660	0.503	0.397	0.282	nd
	5	nd	0.517	0.989	0.712	0.502	0.350	0.256	nd	nd
	6	nd	0.387	1.32	0.842	0.633	0.455	0.352	0.201	nd
	Mean $\pm$ SE	0.444 $\pm$ 0.359	1.68 $\pm$ 0.425	1.26 $\pm$ 0.118	0.898 $\pm$ 0.065	0.702 $\pm$ 0.056	0.521 $\pm$ 0.050	0.406 $\pm$ 0.040	0.237 $\pm$ 0.052	
400	1	2.80	3.87	2.89	2.10	2.05	1.24	1.05	0.505	nd
	2	0.491	4.69	3.11	2.43	2.09	1.58	1.18	0.613	nd
	3	2.83	3.51	2.55	2.15	1.95	1.46	1.15	0.726	nd
	4	2.69	3.41	3.15	2.19	1.96	1.44	1.11	0.616	nd
	5	nd	0.736	2.77	2.06	1.75	1.28	0.968	0.571	nd
	6	nd	2.64	2.98	2.02	1.69	1.28	0.821	0.413	nd
	Mean $\pm$ SE	1.47 $\pm$ 0.588	3.14 $\pm$ 0.553	2.91 $\pm$ 0.092	2.16 $\pm$ 0.060	1.92 $\pm$ 0.066	1.38 $\pm$ 0.055	1.05 $\pm$ 0.055	0.574 $\pm$ 0.044	
800	1	12.3	8.28	5.85	4.03	3.45	2.68	2.01	1.31	nd
	2	1.11	7.10	8.04	5.20	4.75	3.38	2.85	1.77	0.548
	3	nd	nd	5.46	4.42	3.43	2.58	1.99	1.21	nd
	4	nd	2.66	7.90	4.48	3.66	2.77	2.33	1.67	0.555
	5	nd	6.17	6.96	4.92	4.18	2.68	2.06	1.31	0.548
	6	nd	3.90	7.68	5.34	3.84	2.93	2.06	1.19	nd
	Mean $\pm$ SE	2.24 $\pm$ 2.02	4.69 $\pm$ 1.26	6.98 $\pm$ 0.449	4.73 $\pm$ 0.206	3.89 $\pm$ 0.207	2.84 $\pm$ 0.119	2.22 $\pm$ 0.136	1.41 $\pm$ 0.101	0.275 $\pm$ 0.123

*Concentration ($\mu\text{g/ml}$)

nd: not detectable

ト・モデルに従って得られた指数多項式のパラメータ k_a , α , β , A , B , t_0 から計算される血漿中濃度 C_p は実測値の推移と良く一致した。なお, k_a と A の標準誤差が大きいが, これは吸収に関わる消化管内での錠剤の崩壊・分散・溶出の過程が個々の症例で均一でないことによるものと思われる。Fig. 6 にはピーク平均血漿中濃度, C_{max} , T_{max} , $T_{1/2}$, AUC および尿中回収率と投与量との関係を示す。ピーク平均血漿中濃度, C_{max} および AUC と投与量との間には一次の相関 ($r > 0.99$) が認められ, T_{max} , $T_{1/2}$ および尿中回収率は投与量に

関係なくほぼ一定であった。

4) 食時の影響

AT-2266 の吸収に及ぼす食事の影響を検討するために健康成人 6 名を対象としてクロスオーバー法で検討した結果を Table 25 に示す。

空腹時の平均血漿中濃度は投与 1 時間後にピークがみられ, その濃度は $2.46 \mu\text{g/ml}$ であった。食後投与時のピーク血漿中濃度 ($3.14 \mu\text{g/ml}$) と比較すると, 空腹時のそれは若干低値を示したが, いずれの時間においても著明な差は見られず, また, 空腹時の血中消失半減期,

Table 20 Plasma levels of AT-2266 in six healthy volunteers receiving 13 oral doses of 400 mg every 12 hour

Volunteer No.	Day													
	1		2		3		4		5		6		7	
	1st dose		3rd dose		5th dose		7th dose		9th dose		11th dose		13th dose	
	0*	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
1	—	3.23#	1.11	5.18	1.57	5.25	1.74	5.87	1.79	5.59	1.89	7.12	1.90	5.54
2	—	nd	0.997	2.30	1.54	4.15	1.76	1.77	1.76	4.21	1.89	2.76	2.17	5.61
3	—	3.07	1.14	2.85	2.26	8.14	2.62	5.79	2.75	5.05	2.84	4.21	4.05	7.35
4	—	3.27	1.50	3.37	1.76	7.41	2.27	4.88	2.07	2.62	2.47	4.74	3.17	7.88
5	—	nd	0.986	1.05	1.16	4.49	1.30	1.25	1.39	1.37	1.53	1.29	2.09	1.78
6	—	4.43	0.832	3.53	1.39	3.77	1.48	6.50	1.46	7.40	1.54	7.92	1.54	6.44
Mean		2.33	1.09	3.05	1.61	5.54	1.86	4.34	1.87	4.37	2.03	4.67	2.49	5.77
±SE		0.764	0.093	0.562	0.153	0.742	0.202	0.923	0.203	0.880	0.214	1.03	0.383	0.883

* Time after administration (h)

Plasma level ($\mu\text{g/ml}$), nd; not detectable ($< 0.2 \mu\text{g/ml}$)

Table 21 Plasma levels of AT-2266 in six healthy volunteers receiving 13 oral doses of 400 mg every 12 hour

Volunteer No.	1st dose ($T_{1/2}=5.97 \text{ h}$)						13 th dose ($T_{1/2}=6.21 \text{ h}$)							
	1*	2	4	6	8	12	0	1	2	4	6	8	12	24
1	3.23#	2.29	1.49	1.07	0.855	0.580	1.90	5.54	4.95	3.72	3.26	2.74	1.66	0.493
2	nd	2.69	1.86	1.28	0.985	0.645	2.17	5.61	5.08	3.69	3.41	2.61	1.61	0.524
3	3.07	3.09	1.99	1.54	1.31	0.936	4.05	7.35	6.65	5.79	4.86	4.51	2.82	1.47
4	3.27	3.38	2.28	1.55	1.13	0.687	3.17	7.88	7.35	5.41	4.58	3.88	2.37	0.816
5	nd	nd	1.93	1.47	1.24	0.722	2.09	1.78	4.86	3.94	3.06	2.61	1.63	0.580
6	4.43	2.58	1.53	1.13	0.791	0.428	1.54	6.44	4.45	3.30	2.50	2.00	1.12	0.301
Mean	2.33	2.34	1.85	1.34	1.05	0.666	2.49	5.77	5.56	4.31	3.61	3.06	1.87	0.697
±SE	0.764	0.493	0.122	0.086	0.086	0.069	0.383	0.883	0.473	0.420	0.374	0.383	0.251	0.169

* Time after administration (h)

Plasma level ($\mu\text{g/ml}$), nd: not detectable ($< 0.2 \mu\text{g/ml}$)

Table 22 Urinary excretion of AT-2266 in healthy volunteers after a single oral administration

Dose (mg)	Volunteer No.	Urine level ($\mu\text{g/ml}$)						Cumulative recovery (%)					
		0-2*	2-4	4-6	6-8	8-12	12-24	0-2	-4	-6	-8	-12	-24
100	1	8.82	174	135	46.1	19.2	9.91	1.23	16.0	27.5	35.3	41.1	45.8
	2	39.2	29.7	60.0	28.0	13.0	7.69	18.4	30.7	36.7	40.9	44.8	48.4
	3	148	49.8	79.0	60.0	19.6	13.2	14.8	28.7	37.4	43.4	49.5	59.5
	4	55.4	78.3	43.7	27.7	14.4	7.82	18.0	36.8	48.4	54.7	59.9	66.9
	5	20.9	63.6	46.8	15.8	17.5	22.5	7.73	22.4	30.1	36.8	42.9	52.8
	6	41.6	49.3	20.7	16.9	16.9	11.9	17.1	27.7	35.9	41.4	46.3	53.1
	Mean	52.3	74.1	64.2	32.4	16.8	12.2	12.9	27.1	36.0	42.1	47.4	54.4
	$\pm\text{SE}$	20.3	21.0	16.2	7.09	1.07	2.25	2.83	2.92	2.96	2.81	2.76	3.14
200	1	444	140	144	137	45.0	41.8	21.1	33.8	42.5	48.4	56.1	66.2
	2	113	141	175	188	72.6	63.8	13.3	27.7	36.9	43.5	54.2	63.5
	3	250	81.5	42.8	166	110	44.8	19.9	36.4	43.8	49.6	58.6	67.3
	4	275	133	172	158	49.7	69.9	18.3	37.8	47.2	54.3	63.0	76.1
	5	92.0	186	96.5	120	48.3	14.3	10.3	28.9	37.3	42.4	47.8	52.2
	6	126	282	107	177	36.5	34.4	12.4	27.9	40.5	47.0	54.4	60.5
	Mean	217	161	123	158	60.4	44.8	15.9	32.1	41.4	47.5	55.7	64.3
	$\pm\text{SE}$	55.0	27.8	20.8	10.3	11.1	8.24	1.82	1.84	1.62	1.77	2.07	3.23
400	1	276	260	236	164	124	81.5	17.6	37.1	43.9	48.8	56.1	64.6
	2	479	144	253	46.6	59.1	140	12.3	30.2	37.7	43.0	49.9	58.9
	3	210	78.8	75.4	123	106	51.5	10.1	22.0	27.4	31.6	39.1	47.9
	4	236	229	235	184	125	133	13.6	26.2	35.0	40.5	48.3	58.7
	5	81.9	107	163	156	102	73.3	5.53	17.5	25.7	31.2	40.4	51.4
	6	136	133	95.5	107	101	76.4	11.6	22.5	30.8	36.8	44.6	51.9
	Mean	236	159	176	130	103	92.6	11.8	25.9	33.4	38.7	46.4	55.6
	$\pm\text{SE}$	56.3	28.9	31.5	20.2	9.77	14.5	1.63	2.84	2.79	2.79	2.60	2.53
800	1	377	234	343	383	121	105	14.1	27.2	36.8	44.5	51.3	64.4
	2	284	290	343	308	119	360	14.0	26.1	36.4	43.9	52.7	70.7
	3	144	233	464	187	113	192	4.95	19.9	29.5	34.9	44.6	56.9
	4	797	770	373	158	83.1	209	6.48	19.5	26.2	30.0	35.4	48.1
	5	445	406	401	326	211	184	9.73	21.5	28.8	33.9	42.7	57.4
	6	513	1,480	234	172	135	161	7.37	24.9	33.4	41.7	50.9	62.3
	Mean	427	569	360	256	130	202	9.44	23.2	31.9	38.2	46.3	60.0
	$\pm\text{SE}$	90.9	200	31.2	38.8	17.6	34.9	1.59	1.35	1.77	2.46	2.72	3.15

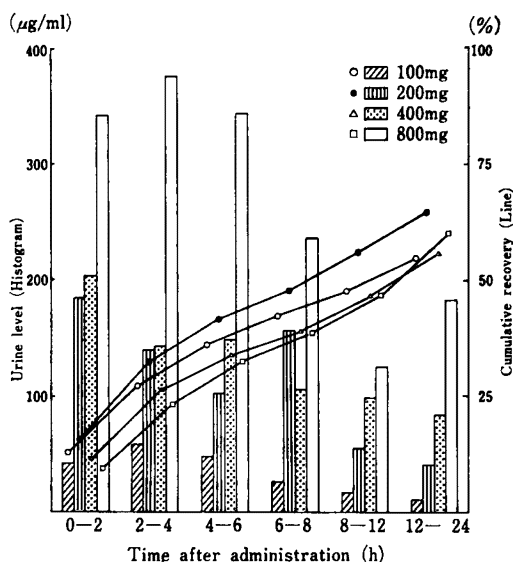
* Time after administration (h)

Table 23 Urinary excretion of AT-2266 in six healthy volunteers receiving 13 oral doses of 400 mg every 12 hour

Volunteer No.	Urine level ($\mu\text{g/ml}$)							Recovery (%)						
	1*	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7
1	122	279	239	177	279	354	226	49.4	63.1	87.5	54.6	90.4	107	85.6
2	248	288	411	474	509	288	401	45.4	76.3	73.0	87.7	73.2	57.6	76.7
3	199	220	337	423	521	270	507	38.8	46.5	70.3	56.6	74.5	70.9	80.0
4	253	356	495	552	486	381	348	50.4	71.2	78.0	78.0	81.6	71.4	72.7
5	216	292	474	291	252	258	245	43.7	72.6	74.1	61.1	84.2	71.6	69.2
6	184	202	408	435	374	273	502	53.2	54.3	86.2	63.1	70.5	71.3	60.9
Mean	204	273	394	392	404	304	372	46.8	64.0	78.2	66.9	79.1	75.0	74.2
$\pm\text{SE}$	19.7	22.6	38.5	55.2	48.7	20.8	49.7	2.13	4.75	2.93	5.36	3.11	6.79	3.53

* Day of administration

Fig. 4 Urinary excretion of AT-2266 in six healthy volunteers receiving single oral doses of 100, 200, 400, and 800mg



AUC および24時間尿中回収率は、それぞれ5.92時間、20.4 h $\cdot\mu\text{g/ml}$ 、58.7%を示し、食後投与時との間に有意差は認めなかった (Table 26, 27)。

以上の結果から、本薬の吸収に食事の影響はほとんどないものと考えられる。なお、本試験では投与96時間後まで尿中濃度を測定したが、AT-2266 は56時間後までにはほぼ完全に排泄され、80~96時間尿からは全く検出さ

れなかった。

5) 糞便中濃度

1回400 mg、1日2回、7日間連続投与5日目の糞便中濃度を Table 28 に示す。6例平均の糞便中濃度は644 $\mu\text{g/g}$ であった。

III. 考 察

ピリドンカルボン酸系の新合成抗菌薬である AT-2266 の臨床評価に先立ち、健康成人男子志願者を対象に本薬の安全性および体内動態について検討を行った。

本薬の急性毒性試験⁴⁾の結果、LD₅₀値はマウスおよびラットで静脈内投与時236~391 mg/kg、経口投与時5,000 mg/kg 以上であり、イヌおよびサルで経口投与時1,600 mg/kg 以上であった。ラット⁵⁾およびサル⁶⁾における亜急性ならびに慢性毒性試験成績では高用量で軟便、体重増加の抑制、盲腸重量の増加などの異常所見が見られるとともに NA、PPA と同様、本薬にも幼若犬の関節障害が認められたが、ヒトの推定常用量では問題となる所見はほとんど認められていない。また、ラット⁷⁾およびイヌ⁸⁾における生殖試験においても本薬に起因する催奇形性作用はみられていない。

本薬の吸収、排泄⁹⁾についてマウスおよびラットに50 mg/kg を、イヌに25 mg/kg を1回経口投与した場合の血漿中濃度のピークは、それぞれ2.39、1.63および4.99 $\mu\text{g/ml}$ であり、24時間までの尿中回収率は40.6~64.1%であった。

以上の前臨床試験ならびに細菌学的検討¹⁾成績から、本薬は臨床応用に十分値するものと考えられたので、今回臨床第1相試験を実施した。

本薬を1群6名、計22名(延24名)の健康成人男子に

Table 24 Pharmacokinetic parameters of AT-2266 in healthy volunteers after a single oral administration

Dose (mg)	Volunteer No.	Parameter							
		k_a (h ⁻¹)	α (h ⁻¹)	β (h ⁻¹)	t_0 (h)	C_{max} (μg/ml)	T_{max} (h)	$T_{1/2}$ (h)	AUC (h·μg/ml)
100	1	5.66	1.31	0.177	2.85	0.741	3.26	3.92	2.68
	2	3.71	1.28	0.104	0.00	0.569	0.542	6.66	3.35
	3	2.36	2.31	0.108	0.389	0.768	0.935	6.42	4.42
	4	25.0	1.08	0.107	0.974	1.01	1.12	6.48	4.11
	5	5.18	1.47	0.118	1.75	0.621	2.22	5.87	3.98
	6	3.25	2.80	0.125	0.217	0.726	0.659	5.55	3.92
	Mean	7.53	1.71	0.123	1.03	0.739	1.46	5.82	3.74
	±SE	3.53	0.280	0.011	0.446	0.063	0.436	0.416	0.256
200	1	12.8	1.61	0.117	0.351	2.30	0.571	5.92	10.5
	2	7.03	0.793	0.0915	0.396	2.93	0.787	7.58	14.8
	3	18.6	1.54	0.129	0.490	2.44	0.661	5.37	10.1
	4	9.53	1.45	0.120	0.542	3.00	0.802	5.78	10.3
	5	1.84	1.08	0.122	0.810	1.03	1.68	5.68	5.96
	6	2.46	1.64	0.135	0.938	1.49	1.57	5.13	7.52
	Mean	8.71	1.35	0.119	0.588	2.20	1.01	5.91	9.86
	±SE	2.61	0.139	0.0061	0.096	0.322	0.197	0.354	1.23
400	1	2.36	2.22	0.159	0.263	3.89	0.921	4.36	21.9
	2	3.17	2.70	0.146	0.483	4.70	0.968	4.75	25.0
	3	3.37	3.06	0.125	0.304	3.67	0.791	5.55	24.7
	4	1.32	1.25	0.124	0.050	3.48	1.14	5.59	24.9
	5	4.17	1.87	0.141	0.959	3.21	1.48	4.92	19.3
	6	1.52	1.50	0.172	0.500	3.10	1.45	4.04	17.5
	Mean	2.65	2.10	0.145	0.427	3.68	1.13	4.87	22.2
	±SE	0.456	0.285	0.008	0.126	0.237	0.117	0.255	1.32
800	1	3.88	2.98	0.161	0.00	12.8	0.370	4.31	48.7
	2	1.44	1.18	0.0952	0.453	8.28	1.46	7.28	64.5
	3	9.69	1.71	0.126	1.87	6.44	2.15	5.50	36.1
	4	5.49	1.61	0.0920	0.972	12.3	1.33	7.53	57.0
	5	8.33	0.505	0.0816	0.873	8.44	1.27	8.49	53.1
	6	2.52	1.27	0.139	0.863	8.36	1.57	4.99	45.4
	Mean	5.23	1.54	0.116	0.839	9.44	1.36	6.35	50.8
	±SE	1.33	0.336	0.0127	0.254	1.03	0.236	0.673	4.00

Table 25 Plasma levels of AT-2266 in healthy volunteers
after a single oral administration

Dose (mg)	Volunteer No.	Time after administration (h)								
		0.5	1	2	3	4	6	8	12	24
400 (Non- fasting)	1	*2.80	3.87	2.89	2.10	2.05	1.24	1.05	0.505	nd
	2	0.491	4.69	3.11	2.43	2.09	1.58	1.18	0.613	nd
	3	2.83	3.51	2.55	2.15	1.95	1.46	1.15	0.726	nd
	4	2.69	3.41	3.15	2.19	1.96	1.44	1.11	0.616	nd
	5	nd	0.736	2.77	2.06	1.75	1.28	0.968	0.571	nd
	6	nd	2.64	2.98	2.02	1.69	1.28	0.821	0.413	nd
	Mean	1.47	3.14	2.91	2.16	1.92	1.38	1.05	0.574	
	±SE	0.588	0.553	0.092	0.060	0.066	0.055	0.055	0.044	
400 (Fasting)	1	2.93	3.07	2.25	1.75	1.47	1.16	0.927	0.455	nd
	2	1.55	2.41	3.45	2.98	2.15	1.26	1.11	0.570	0.208
	3	0.270	1.26	2.29	2.23	2.07	1.57	1.30	0.645	0.206
	4	2.07	2.53	2.41	2.15	1.80	1.28	1.01	0.531	0.160
	5	1.88	2.21	1.86	1.51	1.33	0.960	0.890	0.490	0.196
	6	2.21	3.28	2.15	1.85	1.37	1.01	0.766	0.345	nd
	Mean	1.82	2.46	2.40	2.08	1.70	1.21	1.00	0.506	0.128
	±SE	0.362	0.292	0.223	0.210	0.147	0.090	0.076	0.042	0.041

* Concentration ($\mu\text{g/ml}$), nd: Not detectable ($<0.1 \mu\text{g/ml}$)

The data of non-fasting volunteers cited from Table 19.

Table 26 Pharmacokinetic parameters of AT-2266 in healthy volunteers
after a single oral administration

Dose (mg)	Volunteer No.	Parameter							
		k_a (h^{-1})	α (h^{-1})	β (h^{-1})	t_0 (h)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	T_{max} (h)	$T_{1/2}$ (h)	AUC ($\text{h} \cdot \mu\text{g/ml}$)
400 (Non- fasting)	1	2.36	2.22	0.159	0.263	3.89	0.921	4.36	21.9
	2	3.17	2.70	0.146	0.483	4.70	0.968	4.75	25.0
	3	3.37	3.06	0.125	0.304	3.67	0.791	5.55	24.7
	4	1.32	1.25	0.124	0.050	3.48	1.14	5.59	24.9
	5	4.17	1.87	0.141	0.959	3.21	1.48	4.92	19.3
	6	1.52	1.50	0.172	0.500	3.10	1.45	4.04	17.5
	Mean	2.65	2.10	0.145	0.427	3.68	1.13	4.87	22.2
	±SE	0.456	0.285	0.008	0.126	0.237	0.117	0.255	1.32
400 (Fasting)	1	8.43	1.06	0.131	0.323	3.35	0.688	5.29	19.4
	2	0.583	0.570	0.105	0.00	3.12	1.97	6.60	23.6
	3	1.40	3.59	0.133	0.297	2.31	2.49	5.21	22.4
	4	2.24	0.193	0.0923	0.00	2.59	1.26	7.51	21.6
	5	2.96	0.712	0.0991	0.0884	2.21	0.954	6.99	19.0
	6	19.5	2.24	0.178	0.469	4.23	0.630	3.89	16.3
	Mean	5.85	1.39	0.123	0.196	2.97	1.33	5.92	20.4
	±SE	2.95	0.524	0.0129	0.0794	0.312	0.306	0.552	1.09

The parameters of non-fasting volunteers cited from Table 24.

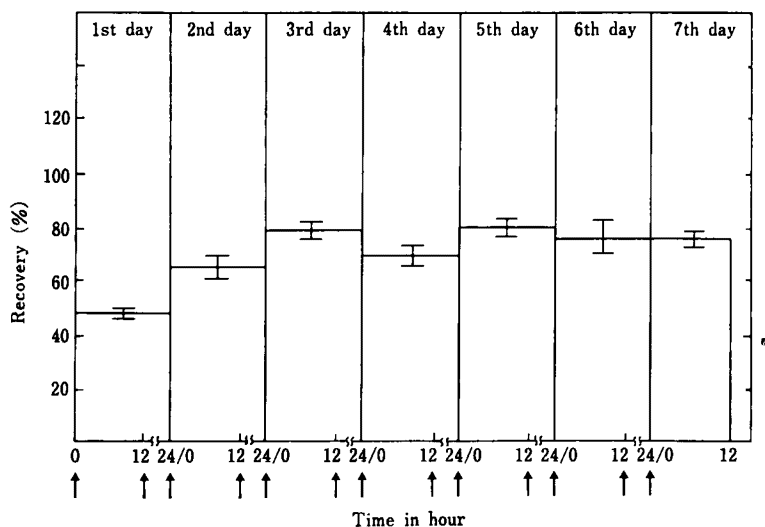
Table 27 Urinary excretion of AT-2266 in healthy volunteers
after a single oral administration

Dose (mg)	Volunteer No.	Urine level ($\mu\text{g/ml}$)						Cumulative recovery (%)					
		0-2*	2-4	4-6	6-8	8-12	12-24	0-2	-4	-6	-8	-12	-24
400 (Non- fasting)	1	276	260	236	164	124	81.5	17.6	37.1	43.9	48.8	56.1	64.6
	2	479	144	253	46.6	59.1	140	12.3	30.2	37.7	43.0	49.9	58.9
	3	210	78.8	75.4	123	106	51.5	10.1	22.0	27.4	31.6	39.1	47.9
	4	236	229	235	184	125	133	13.6	26.2	35.0	40.5	48.3	58.7
	5	81.9	107	163	156	102	73.3	5.53	17.5	25.7	31.2	40.4	51.4
	6	136	133	95.5	107	101	76.4	11.6	22.5	30.8	36.8	44.6	51.9
	Mean $\pm$ SE	236 56.3	159 28.9	176 31.5	130 20.2	103 9.77	92.6 14.5	11.8 1.63	25.9 2.84	33.4 2.79	38.7 2.79	46.4 2.60	55.6 2.53
400 (fasting)	1	369	398	355	279	183	107	12.0	20.5	29.3	35.6	43.8	55.5
	2	237	166	95.3	198	153	104	13.0	25.9	36.6	45.0	55.0	66.7
	3	99.5	151	176	149	85.1	57.8	7.34	20.0	29.9	36.2	43.7	58.8
	4	294	718	550	417	224	81.3	12.9	22.7	29.6	36.4	43.4	50.6
	5	547	334	334	183	146	104	8.21	17.4	27.4	33.8	42.4	52.4
	6	251	142	159	207	175	133	13.2	27.2	39.1	47.4	61.0	68.3
	Mean $\pm$ SE	300 61.2	318 91.0	278 68.6	239 39.7	161 18.9	97.9 10.4	11.1 1.07	22.3 1.52	32.0 1.92	39.1 2.31	48.2 3.20	58.7 3.01

* Time after administration (h)

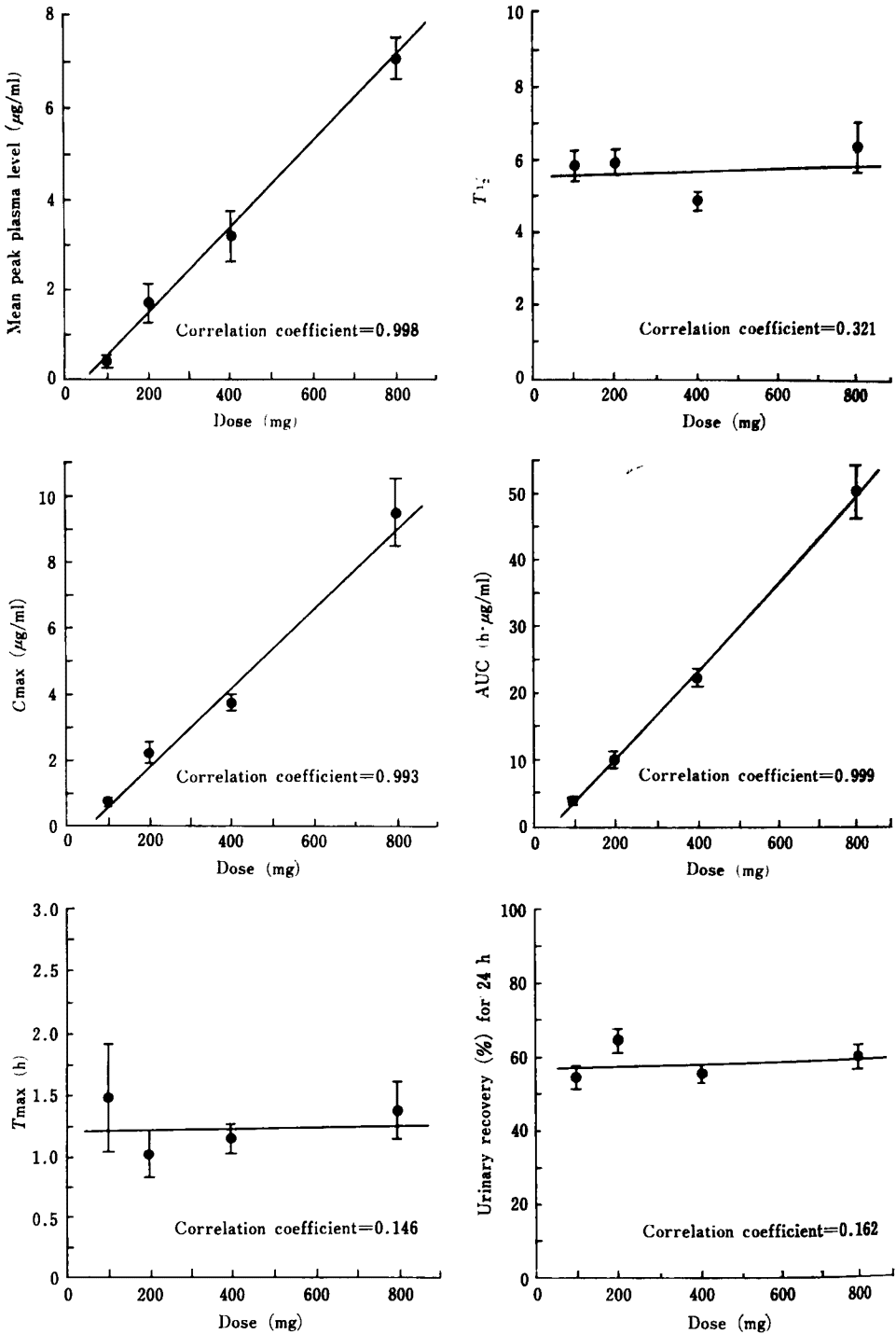
The data of non-fasting volunteers cited from Table 22.

Fig. 5 Urinary excretion of AT-2266 in six healthy volunteers
receiving 13 oral doses of 400 mg every 12 h



Arrows indicate administration of AT-2266. Each point represents a mean $\pm$ standard error of six healthy volunteers.

Fig. 6 Plots of the mean peak plasma level, C_{max} , T_{max} , $T_{1/2}$, AUC, and urinary recovery versus the administered dose of AT-2266



Each point represents a mean $\pm$ standard error of six healthy volunteers.

Table 28 Fecal levels of AT-2266 in healthy volunteers AT-2266: 400mg × 2 doses/day, 5th day

Volunteer No.	Sample No.			Mean ± SE
	1	2	3	
1	*363	544	514	474 ± 56.0
2	642	399	316	452 ± 97.8
3	885	794	553	744 ± 99.0
4	575	1,010	1,230	938 ± 192
5	837	1,040	421	766 ± 182
6	515	650	304	490 ± 101
Mean	636	740	556	644
±SE	80.7	105	141	

* Concentration (μg/g)

Samples were taken from 3 part of feces.

1回または7日間連続経口投与した。臨床症状として1回投与の800mg群の2例がそれぞれ、顔のほてり、胃重感を訴え、1回400mg、1日2回、7日間連続投与群の1例が便秘を、他の1例が口渴を訴えたが、いずれも軽度で一過性であった。その他の例では全く異常はなく、特に問題となる所見は認められなかった。

各種の臨床検査成績では1回投与の200mg群の1例にGPTの軽度上昇(30U→45U)が見られたが、投与終了1ヶ月後には正常値に復していた。本例ではGOT、Al-pなど、その他の検査値に異常は見られず、また、1回投与の400および800mg群、さらには7日間連続投与群においてもトランスアミナーゼの異常は全く認められていないことから、このGPTの上昇が本薬に起因するものとは考え難い。その他の例では、本薬に起因すると思われる臨床検査値の異常は全く認めなかった。また、本薬の結晶が、排尿直後の尿中に出現するか否かを4時間尿(尿中濃度が最高に達すると考えられる尿)の沈渣について鏡検したが、AT-2266の結晶は認めなかった。次に、ある種の合成抗菌薬ではめまい、ふらつき等の症状が出現することが報告されている¹⁰⁾。これらのことを考慮して、連続投与群において投与前と投与5日目に平衡機能検査を行ったが、今回実施し得た範囲内の検査においては、全く異常は認めなかった。

体内動態に関する成績では、本薬の経口投与による消化管吸収は良好で、ピーク平均血漿中濃度、 C_{max} 、AUCにはdose responseが認められた。また、血中からの消失半減期は5～6時間で比較的長く、投与24時間

までの尿中回収率は投与量の約60%であった。7日間連続投与した場合の血漿中濃度ならびに24時間までの尿中回収率は投与3～4日目にplateauに達し、とくに蓄積傾向は認めなかった。次に、食事の影響を見るために6例を対象に、食後と空腹時に400mgを1回経口投与した結果、ピーク時の血漿中濃度は食後投与に比し空腹時の方が若干低値を示したが、AUCおよび24時間までの尿中排泄率に有意差は見られず、本薬の吸収に食事の影響はほとんどないものと考えられる。

また、連続投与群について、投与前、投与5日目および終了後10日目の糞便中の細菌叢について検討したが、本薬の抗菌スペクトラムを反映し、Enterobacteriaceaeのみが著明に減少する成績が得られ、PPA¹¹⁾と同様の傾向を示した。

以上、今回実施したAT-2266の臨床第1相試験の結果では、1回投与および7日間連続投与ともに、安全性の面でとくに問題となる所見は認められず、また体内動態の面からも、本薬の臨床応用の可能性が示唆されたものとする。

謝 辞

本試験において平衡機能および聴力検査にご協力いただいた京都大学医学部耳鼻咽喉科教室ならびに濃度測定、糞便中の菌検索を実施していただいた大日本製薬(株)総合研究所化学療法研究部に深謝いたします。

文 献

- 1) 中村信一、片江宏巳、南 明、中田勝久、井上 了、山岸純一、高瀬善行、清水富尚：AT-2266の*in vitro*および*in vivo*抗菌作用。Chemotherapy 32(S-3)：70～85, 1984
- 2) 清水喜八郎、紺野昌俊、深谷一太、松本丈夫、中山一誠、岩井重富、清水富尚、中村信一：Pipemidic acidの体液濃度測定に関する検討。Chemotherapy 23(9)：2707～2716, 1975
- 3) SPYER D. A.; R. J. RUGLOSKI, R. L. VANN & W. M. O'BRIEN：Pharmacokinetics of amoxicillin：Dose dependence after intravenous, oral, and intramuscular administration. Antimicrob. Agents Chemother. 11(1)：132～141, 1977
- 4) 仙田博美、中野幸穂、山吉迪子、矢寺成次、吉田耕一：AT-2266の毒性学的研究。第1報 マウス、ラット、イヌおよびサルにおける急性毒性試験。Chemotherapy 32(S-3)：192～198, 1984
- 5) 竹本勇一、仙田博美、中野幸穂、山添浩史、山吉迪子、松岡信男、大西久美雄、吉田耕一：AT-2266の毒性学的研究。第2報 ラットにおける亜急性ならびに慢性毒性試験。Chemotherapy 32(S-3)：199～220, 1984
- 6) 仙田博美、矢寺成次、竹本勇一、松岡信男、大西久美雄、吉田耕一：AT-2266の毒性学的研究。第3報 サルにおける亜急性毒性試験。Chemotherapy 32(S-3)：221～241, 1984

- 7) 寺田芳規, 西村耕一, 小紫正一, 吉岡真智子, 吉田耕一: AT-2266 の生殖試験 (第1報)。ラットにおける妊娠前および妊娠初期投与試験。Chemotherapy 32 (S-3): 279~292, 1984
- 8) 西村耕一, 椋本健次, 寺田芳規, 竹中秀子, 吉田耕一: AT-2266 の生殖試験 (第5報)。イヌにおける胎仔の器官形成期投与試験。Chemotherapy 32 (S-3): 327~333, 1984
- 9) 中村信一, 黒部暢之, 柏本茂樹, 大植富夫, 高瀬善行, 清水嵩尚: AT-2266 の実験動物における吸収, 分布, 排泄および代謝。Chemotherapy 32 (S-3): 86~94, 1984
- 10) 熊沢淳一: Cinoxacin の副作用。Chemotherapy 28(S-4): 368~376, 1980
- 11) 三輪谷俊夫, 他: 急性腸炎に対する Pipemidic acid の二重盲検比較試験による薬効評価。Chemotherapy 29 (3): 228~249, 1981

PHASE I STUDY OF AT-2266

MITSURU KAWAI, MICHIMASU NAKANISHI and NOBUO MAEKAWA

First Department of Medicine, Chest Disease Research Institute, Kyoto University

The phase I study of AT-2266, a new synthetic antibacterial agent of pyridonecarboxylic acid class, was performed on 22 healthy male volunteers to investigate its pharmacokinetics and safety. In the single dose group, the drug was administered orally in a dose of 200, 400 or 800 mg after the meal. In the repeated-dose group, the daily dose of 800 mg was orally administered into two equally divided doses, i. e. after breakfast and after supper for 7 days.

With regard to subjective symptoms, 1 patient each in the single 800 mg dose group reported face flush and heavy feeling of stomach and 1 patient each in the repeated-dose group reported constipation and thirst. All of these side effects were mild and transient. No abnormal findings which were definitely attributable to AT-2266 were found in other subjective and objective symptoms, blood pressure, heart rate, respiratory rate, body temperature, ECG, hematology, blood chemistry, urinalysis, equilibrium test or audiometry. Slight elevation of GPT was found in 1 patient given a single dose of 200 mg. However, elevated GPT was not found in patients given single doses of 400 or 800 mg or those given repeated doses of 800 mg. Therefore, it appears that this elevation was not attributed to AT-2266. In future studies, attention will be required to be given to the liver function.

The plasma concentration of AT-2266 after administration of single doses of 100, 200, 400 and 800 mg reached a peak 1 to 2 hours after administration and the peak values were 0.403, 1.68, 3.14 and 6.98 $\mu\text{g/ml}$, respectively. The elimination half-life from the blood ranged from 4.87 to 6.35 hours. The urinary recovery within 24 hours after administration ranged from 54.4 - 64.3%. The effect of meals was investigated in a crossover design using the 400 mg group. It was found that meals had no appreciable effect on the absorption of this drug. Even when a daily dose of 800 mg was orally administered for 7 consecutive days, there was no tendency for this drug to accumulate in the blood.