

ピリドンカルボン酸系抗菌剤の臨床薬理学的検討 (2)

—実験動物データに基づいたヒトにおける体内動態の予測—

中島 光好・長沼 英夫・植松 俊彦・金丸 光隆

浜松医科大学薬理学教室*

(平成2年1月17日受付・平成2年3月12日受理)

新規開発中および近年実用化された9種のピリドンカルボン酸系合成抗菌剤の前臨床試験での体内動態と健常人における体内動態の成績との関係について検討した。BOXENBAUMの方法にしたがって、マウス、ラット、ウサギ、イヌおよびサル5種の実験動物から得られた各薬剤の薬物速度論パラメータとヒトのパラメータとをそれぞれについての回帰分析を行い、その相関性を評価した。みかけの血漿クリアランス (CL_p/F) は、イヌおよびラットの値がヒトの値と有意な正の相関を示したが、とりわけイヌは高い相関がみられた ($r=0.966$, $p<0.01$)。同様に、イヌの腎クリアランス (CL_r) と定常状態のみかけの分布容積 (V_{ss}) についてもヒトの値と良く相関した。しかしながら、消失相半減期 ($t_{1/2}$) は、いずれの種族においてもヒトの値と相関性が認められなかった。ヒトとイヌとの回帰式から推定したヒトのクリアランスおよび分布容積は、実測値と良く一致していた。今回の検討より、新たに開発されるピリドンカルボン酸誘導体に関しては適当な実験動物により体内動態を検討し、これらの結果を外挿することによって、ヒトにおける血中動態や尿中排泄をおおよそ推定できることが示唆された。

Key words : ピリドンカルボン酸, 前臨床試験, 第1相臨床試験, 薬物体内動態, アニマルスケールアップ

医薬品開発における前臨床試験は、ヒトに適用したときの安全性と有効性を推測するうえで重要な試験である。しかしながら、これら薬物作用にはヒトと動物とでまた正常と病態とはかなりの隔りがあるのが常であり¹⁾、医薬品が本来適用されるべき病態時の患者における作用を一概に推定するのは困難な場合が多かった²⁾。

一般に多くの薬物の作用は、作用点 (biophase) における薬剤と生体を構成する膜や酵素との相互作用、すなわち pharmacodynamics とそこでの経時的な薬剤の存在状態、すなわち pharmacokinetics の2つの要因に支配されており、種族間また病態時の薬効の差は後者に起因するところが多いことが認められるようになった。近年、ヒトと動物における薬物動態の差異を定量的に関連づけることによって患者における薬物動態、ひいては薬物作用を推定する試み、いわゆる、アニマルスケールアップに関する研究が数多く報告されている³⁻¹¹⁾。方法的にもさまざまなアプローチがなされているが、BOXENBAUM が benzodiazepine 系の薬剤で報告しているような近縁薬物誘導体の薬物動態値に関して、ヒトと特定な1つの動物種との相関性を検討することにより、ある未知の誘導体のヒトにおけるパラメータを

予測する手法⁹⁻¹¹⁾は、多くの動物種での実験値が得られていない場合には有効な手段である²⁾。今回、目下臨床試験中の開発品を含め9種類のキノロンカルボン酸系抗菌剤の健常人における体内動態と実験動物による体内動態との相関性をBOXENBAUMの方法に従って比較することにより、この系統の薬剤のヒトにおける体内動態に関して、前臨床試験データからの予測性について検討した。

I 実験材料および方法

1. 臨床試験

昭和61年1月から昭和63年1月までに当施設において実施されたニューキノロン剤の臨床第1相試験のうち単回経口投与時の血中濃度 (血清または血漿) および尿中排泄のデータを対象とした¹²⁾。検討した化合物とメーカーは以下の通りである。

Tosufloxacin¹³⁾ (TFLX, 富山化学), lomefloxacin¹⁴⁾ (LMFX, 北陸製薬), fleroxacin (FLRX, 杏林製薬), DR-3355¹⁵⁾ (第一製薬), amifloxacin (AMFX, 山之内製薬), AT-4140¹⁶⁾ (大日本製薬), temafloxacin (TMLX, 田辺製薬)

いずれの薬剤とも各メーカーの社内ボランティア

*浜松市半田町 3600 番地

Table 1. Summary of pharmacokinetic parameters of antimicrobial quinolone derivatives in human and laboratory animals

Derivative	Species	CLp/F ^a	CLr ^a	Vss/F ^b	t _{1/2} (hour)
1. Ciprofloxacin	Human	686	337	203	5.01
	Rabbit	309	c	51.9	3.42
	Rat	269	c	43.6	1.91
2. Tosufloxacin	Human	916	25.9	341	3.77
	Dog	31.9	1.37	19.5	5.86
	Rabbit	102	7.11	34.0	3.40
	Rat	189	21.4	50.1	2.44
	Mouse	60.8	11.3	22.5	4.25
3. Lomefloxacin	Human	238	177	145	8.48
	Dog	7.18	3.07	2.41	4.29
	Monkey	10.1	6.15	3.48	3.26
	Rat	13.3	9.30	2.14	1.90
	Mouse	17.2	c	4.48	3.02
4. Ofloxacin	Human	171	144	79.9	4.47
	Dog	2.27	0.95	1.27	4.37
	Monkey	4.84	2.01	1.99	2.81
	Rabbit	20.2	c	3.32	1.61
	Rat	20.1	9.49	8.88	5.12
5. Fleroxacin	Human	91.1	55.0	77.4	9.90
	Dog	1.62	0.41	1.28	9.42
	Monkey	4.03	2.42	1.21	3.45
	Rabbit	10.2	1.94	1.07	1.57
	Rat	5.83	1.75	1.44	2.65
6. DR-3355	Human	167	134	81.3	5.97
	Dog	3.11	1.29	2.39	8.40
	Monkey	5.52	3.75	2.05	3.85
	Rat	27.2	10.0	15.4	8.53
	7. Amifloxacin	Human	184	120	71.1
Monkey		14.8	8.35	5.31	3.48
Rat		28.4	6.96	5.32	3.19
Mouse		92.6	c	9.35	1.12
8. AT-4140	Human	214	13.4	307	16.3
	Dog	5.27	0.45	c	8.70
	Rat	51.1	6.60	c	3.04
	Mouse	130	18.2	c	4.25
9. Temafloxacin	Human	195	131	113	6.75
	Dog	2.88	1.26	1.47	c
	Rat	62.7	15.4	13.3	3.50

^a Each clearance is expressed as 'ml/min/body' in human and 'ml/min/kg' in animals.

^b Each volume of distribution is expressed as 'L/body' in human and 'L/kg' in animals.

^c Data not available.

(1群4~6名)を被験者とし、投与量はT-3262が150 mgであることを除いて200 mgを空腹時1回経口投与の薬物動態解析値を用いた。

検討に用いた薬物速度論パラメータは、みかけの血漿クリアランス(CLP/F)、腎クリアランス(CLR)、みかけの定常状態分布容積(V_{ss}/F)および消失相半減期(t_{1/2})とした。

Ciprofloxacin (CPFX, バイエル)および ofloxacin (OFLX, 第一製薬)の体内動態値は既報の第1相試験の文献値より引用した^{17,18)}。

2. 実験動物における体内動態値

各ピリドンカルボン酸誘導体の実験動物における体内動態値は既報の文献より引用した^{17,19-20)}。薬物速度論パラメータの記載があった薬剤(OFLX, FLRX, AT-4140)についてはその値を用い、記載のなかったもの(CPFX, TFLX, LMFEX, DR-3355, AMFX)については、グラフから読み取った値をモデル非依存的に解析²⁹⁾しSHAM特性値を求めた。薬剤によって検討している動物種や実験方法が異なっていたことから、解析の都合上9種のピリドンカルボン酸のうち4種類以上でヒトと特定な動物種とで経口投与時の体内動態が検討されており、かつ比較する薬物速度論パラメータ

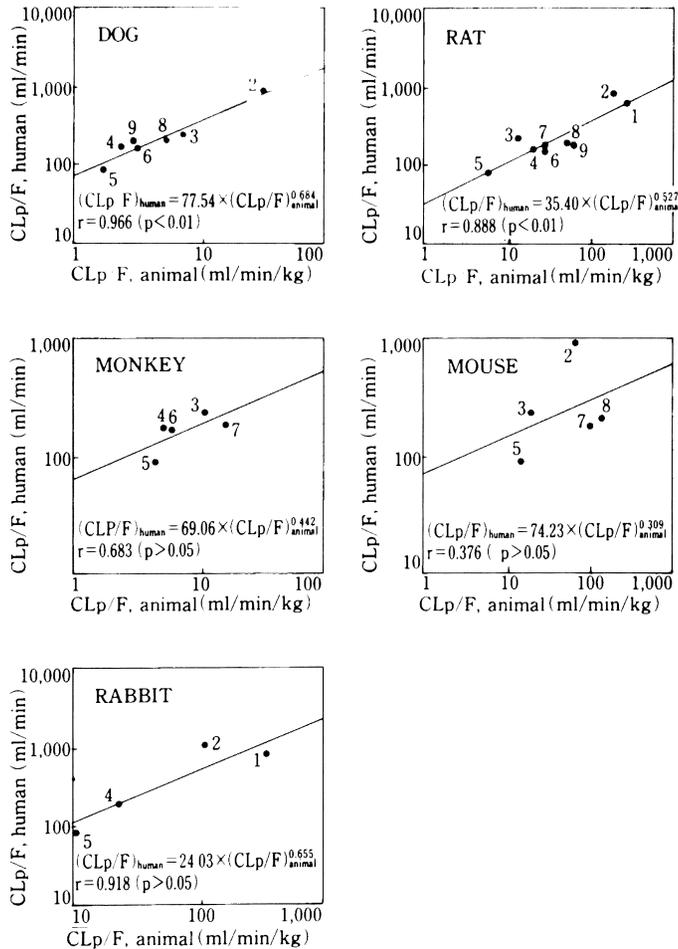


Fig. 1. Correlations between the apparent plasma clearance (CLp/F) of antimicrobial quinolone derivatives in human and laboratory animals. Each number corresponds to the following derivatives: (1) Ciprofloxacin, (2) Tosufloxacin, (3) Lomefloxacin, (4) Ofloxacin, (5) Fleroxacin, (6) DR-3355, (7) Amifloxacin, (8) AT-4140, and (9) Temafloxacin

が今回の解析に有効なものを対象とした。一部の薬剤 (OFLX, DR-3355, AMFX) では、血中濃度推移の検討に放射活性体を用い血中レベルが総放射活性で表わされていた。OFLX では、別途試験によりラット、イヌおよびサルについて血中総放射活性に対する未変化活性体の比率 (それぞれ 0.76, 0.90, 0.80) が求められており、この値は時間の経過に伴って大きく変動していなかったため³⁰⁾、OFLX とその光学活性体である DR-3355 の血中濃度についてはこの値を乗じて未変化体換算のパラメータとした。AMFX についても同様サルおよびラットにおける血漿中の未変化体比率 (それぞれ 0.87, 0.65) によって補正した²⁹⁾。また、これら 3 剤の尿中回収率も総放射活性として表わされているため、それぞれについて総放射活性に対する未変化体の比率で同様に補正し解析に供した^{26,30)}。各薬剤のヒトおよび動物における薬物速度論パラメータを Table 1 に示した。

3. 統計解析

ヒトおよび動物試験から得られた薬物速度論パラメータは、BOXENBAUM および沢田らの方法⁹⁻¹¹⁾に準じて各種族の特定のパラメータ毎にその両対数をプロットし回帰係数および相関係数を求めた。相関については、危険率を 5% として有意性の有無を検定した。

予測の精度を確認する目的で、回帰式から求められる推定値 (Pred) と実測値 (Obs) との見積り誤差の絶対値 (ϵ , %) を次式より計算した¹⁰⁾。

$$\epsilon = \left| \frac{\text{Obs} - \text{Pred}}{\text{Obs}} \right| \times 100$$

II. 結 果

今回解析の対象としたピリドンカルボン酸誘導体のヒトおよび動物における体内動態値を Table 1 に総括した。動物での体内動態は、イヌ、サル、ウサギ、ラット、モルモットおよびマウスの計 6 種族について検討がなされており、それぞれの化合物については少なくとも 3 種族以上の体内動態データが有効であった。モルモットを除く 5 種の実験動物とヒトの CLp/F との相関を Fig. 1 に示した。この中では、イヌとラットの値とヒトの値と有意な正の相関を示した ($p < 0.01$) が、ウサギでは解析に有効であった薬剤が 4 種類と少なかったため、相関は良いものの統計的には有意ではなかった。CLr については 3 種の動物種で比較が可能であった (Fig. 2)。

このなかでは、イヌとヒトの値が有意に相関していた ($r = 0.771$, $p < 0.05$)。同様に、Vss/F はイヌとヒトの値が有意に相関していた (Fig. 3)。 $t_{1/2}$ は、ヒト、いずれの動物ともに各薬剤間で高々 4 倍程度の違いしか

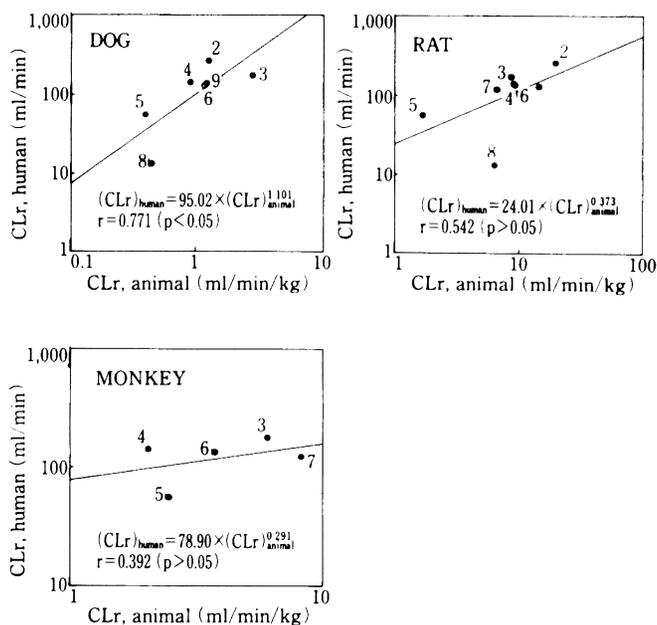


Fig. 2. Correlations between the apparent renal clearance (CLr) of antimicrobial quinolone derivatives in human and laboratory animals. The numbers of the derivatives are as in Fig. 1

なくいずれの種族とも相関性は認められなかった。以上、 $t_{1/2}$ を除いてイヌの体内動態値がヒトと最も良く相関していたことから、CLp/F、CLr および Vss/F のそれぞれについてイヌとヒトとの回帰式から予測し結果を Table 2 に示した。CLp/F および Vss/F は、いずれの化合物ともヒトの予測値は実測値と比較的良く一致しており、このときの見積り誤差の平均値は高々 16% であった。一方、CLr の見積り誤差は 59% とやや大きく、これはヒトで AT 4140 の尿中回収率がきわめて遅いため CLr を下回って見積もっていることに起因するものと思われた。

III. 考 察

ヒトにおける臓器の血流量など生理学的特性値や薬物の体内消長の程度を動物のデータから予測する試み

は、1970 年の初めに DIEDERICK らが制ガン剤について報告して以来いくつかの検討がなされてきた³⁻¹¹⁾。これらの検討の中で、BOIXENBAUM は 12 種の benzodiazepine 誘導体の薬物動態値にはイヌとヒトで有効な相関性があること報告しており⁹⁾、また、沢田らは 6 種の静注 β -ラクタム系抗生剤のヒトにおける体内動態をサル成績から高い精度で予測している¹⁰⁾。このように、1 つの特定の動物種とヒトの薬物体内動態値を取り上げ類縁化合物毎にプロットすることによって構造-薬物動態相関として検討するアニマルスケールアップは、従来静注時の体内動態値に基づいて検討がなされてきたか、経口投与時のデータ、すなわち消化管吸収を含めた検討ははまだ報告されていない。我々は、近年開発中の誘導体を含めて 9 種類のピリドンカルボ

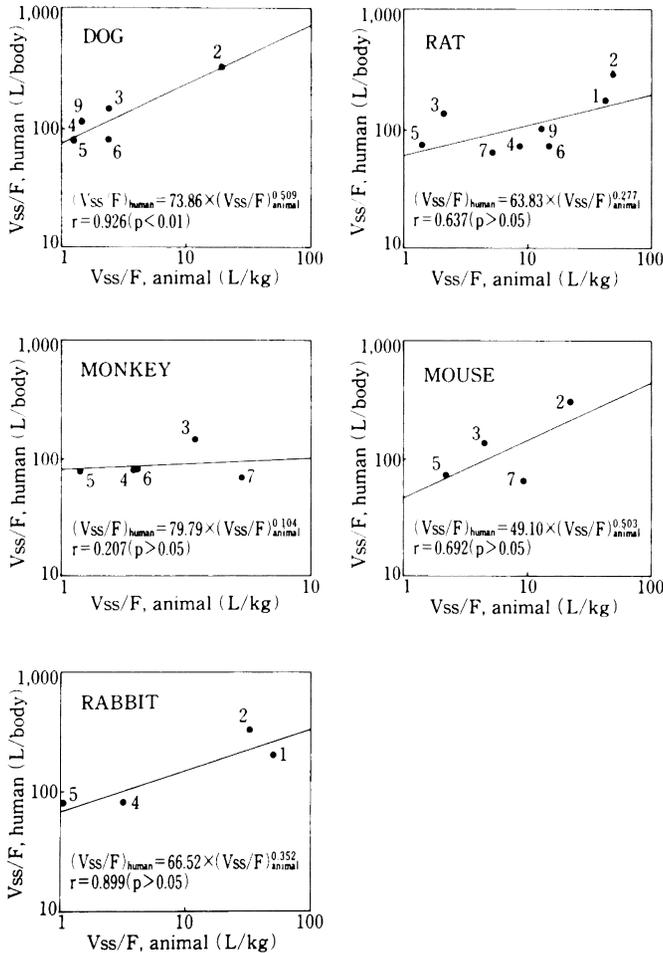


Fig. 3. Correlations between the steady state volume of distribution (Vss/F) of antimicrobial quinolone derivatives in human and laboratory animals. The numbers of the derivatives are as in Fig. 1

Table 2. Observed and speculated pharmacokinetic parameters of antimicrobial quinolone derivatives in human by extrapolation from those in dog

Derivative		CL _p /F (ml/min/body)	CL _r	V _{ss} /F (L/body)
1. Ciprofloxacin	Obs.	686	337	203
	Spec.	a	a	a
2. Tosufloxacin	Obs.	916	259	341
	Spec.	829	134	336
3. Lomefloxacin	Obs.	238	177	145
	Spec.	299	326	116
4. Ofloxacin	Obs.	171	144	79.9
	Spec.	136	89.8	83.4
5. Fleroxacin	Obs.	91.1	55.0	77.4
	Spec.	108	35.6	83.8
6. DR 3355	Obs.	167	134	81.3
	Spec.	168	126	115
7. Amifloxacin	Obs.	184	120	71.1
	Spec.	a	a	a
8. AT-4140	Obs.	214	13.4	307
	Spec.	242	39.4	a
9. Temafloxacin	Obs.	195	131	113
	Spec.	160	123	89.9
Average of absolute estimation error (%) ^b		15.1	58.8	16.0

^a Can not be estimated.

^b $\Sigma |(\text{Obs.} - \text{Spec.}) / \text{Obs.}| \times 100 / n$.

ン酸系抗菌剤の経口投与時の薬物動態値について、5種の実験動物による前臨床試験と健常人による第1相試験の成績との相関性を検討した。この結果、血漿クリアランスとみかけの分布容積には、数種の実験動物とヒトの値とで有意な正の相関性が認められ、このなかでもイヌの試験成績を用いることによってかなりの精度でヒトの体内動態値を推定しうることが示唆された。一方、 $t_{1/2}$ はいずれの種族ともヒトの値との相関はなかった。一般に、体内動態値の相関性は $t_{1/2}$ や血漿クリアランス(CL_p)などの分布、代謝、排泄過程を複合した hybrid パラメータよりも臓器固有クリアランス(CL_{int})や遊離体換算の組織分布容積(V_t/f_t)のような intrinsic パラメータで比較するほうが良好であることが知られている^{2,8-11)}。今回、intrinsic パラメータの計算に必要な血清あるいは組織蛋白結合に関する詳細な検討がなされていない薬剤が含まれていたため、

あえて hybrid パラメータのままヒトと実験動物との相関性を検討したものの比較的良好な相関が得られた。これは、今回検討したニューキノロン誘導体の血清蛋白結合率は総じて小さくまた消化管吸収率も比較的良好で薬剤間で大きな差がないことなどが考えられる。今回の検討によって、新規に開発がなされるピリドンカルボン酸系抗菌剤については前臨床試験の段階で少なくともイヌによる血中動態と尿中排泄を測定しておくことによってヒトに適用したときのおおよその体内動態が予測できることが判明した。これによって、前臨床段階での体内動態の検討には不適當な実験動物を使ったむやみな試験を軽減することができる一方、相関性の良い動物種を用いたより質の高い体内動態の評価が要求されるものである。しかしながら、今回の検討は9種類の薬剤に限定されており、経験則とするのに十分な数とは言いがたい。

今後同様のデータを蓄積し追加、再解析することによってさらに予測精度の高いアニマルスケールアップを確立し、さらに抗菌力や毒性などの情報を加味することにより臨床への応用が期待される。

文 献

- 1) ZBINDEN G : The significance of pharmacologic screening tests in the preclinical safety evaluation of new drugs. *J. New Drugs* 6 : 1, 1966
- 2) 沢田康文：アニマルスケールアップ。花野 学，梅村甲子郎，伊賀立二編：医薬品開発のためのファーマコキネティクス実験法。p 474～514，ソフトサイエンス社，東京，1985
- 3) DEDRICK R L, FORESTER D D, CANNON J N, EIDAREN S M, MELLET L B : Pharmacokinetics of 1- β -D-arbino-furanosylcytoscine (Ara-C) deamination in several species. *Biochem. Pharmacol.* 22 : 2405～2417, 1973
- 4) BISCHOFF K B, DEDRICK R L, ZAHARKO D S, LONSTRETH J A : Methotrexate pharmacokinetics. *J. Pharm. Sci.* 60 : 1128～1133, 1971
- 5) BENOWITZ N, FORSYTH R P, MELMON K L, ROWLAND M : Lidocaine disposition kinetics in monkey and man I. Prediction by a perfusion model. *Clin. Pharmacol. Therap.* 16 : 87～98, 1974
- 6) IGARI Y, SUGIYAMA Y, SAWADA Y, IGA T, HANANO M : Prediction of diazepam disposition in rat and man by physiologically based pharmacokinetic model. *J. Pharmacokin. Biopharm.* 11 : 577～593, 1983
- 7) BOXENBAUM H : Interspecies variation in liver weight, hepatic blood flow, and antipyrine intrinsic clearance : extrapolation of data to benzodiazepines and phenytoin. *J. Pharmacokin. Biopharm.* 8 : 165～176, 1980
- 8) BOXENBAUM H : Interspecies scaling, allometry, physiological time, and the ground plan of pharmacokinetics. *J. Pharmacokin. Biopharm.* 10 : 201～227, 1982
- 9) BOXENBAUM H : Comparative pharmacokinetics of benzodiazepines in dog and man. *J. Pharmacokin. Biopharm.* 10 : 411～426, 1982
- 10) SAWADA Y, HANANO M, SUGIYAMA Y, IGA T : Prediction of the disposition of β -lactam antibiotics in humans from pharmacokinetic parameters in animals. *J. Pharmacokin. Biopharm.* 12 : 241～261, 1984
- 11) SAWADA Y, HANANO M, SUGIYAMA Y, IGA T : Prediction of the disposition of nine weak acidic and six weak basic drugs in humans from pharmacokinetic parameters in rat. *J. Pharmacokin. Biopharm.* 13 : 477～492, 1985
- 12) 中島光好，長沼英夫，植松俊彦，金丸光隆：ピリドンカルボン酸系抗菌剤の臨床薬理学的検討(1)―健康人における体内動態と抗菌力の比較一。Chemotherapy 38 : 533～539, 1990
- 13) 中島光好，植松俊彦，金丸光隆，保田 隆，渡辺泰雄，田井 賢：T-3262の臨床第一相試験。Chemotherapy 36 (S-9) : 158～180, 1988
- 14) 中島光好，植松俊彦，滝口祥令，水野淳宏，金丸光隆，久保信治，高原義男，桶崎英一，永田 治：NY-198の第一相臨床試験。Chemotherapy 36(S-2) : 201～239, 1988
- 15) NAKASHIMA M, UEMATSU T, KANAMARU M, OKAZAKI O, HASHIMOTO K, TACHIZAWA H : Pharmacokinetics of DR-3355, a new quinolone, in healthy volunteers. Presented at the 28th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. October 23～26, 1988, Los Angeles. Abstract 951, 278.
- 16) KANAMARU M, NAKASHIMA M, UEMATSU T, TAKIKUCHI Y : Pharmacokinetics and safety of a new quinolone, AT-4140, in healthy volunteers. Presented at the 28th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. October 23～26, 1988, Los Angeles. Abstract 1490, 375.
- 17) 松本文夫：第32回日本化学療法学会西日本支部会，新薬シンポジウム (I)，BAYo-9867。p 88～119，岡山，1984
- 18) 一原規方，立澤晴夫，津村光義，采 孟，佐藤敬喜：DL-8280の第一相臨床試験。Chemotherapy 32 (S-1) : 118～149, 1984
- 19) 保田 隆，渡辺泰雄，南新三郎，熊野克彦，高木伸一，恒田礼子，金子淳子：新ピリドンカルボン酸系抗菌剤T-3262の各種動物における吸収，分布，代謝および排泄。Chemotherapy 36 (S-9) : 149～157, 1988
- 20) 桶崎英一，大道光一，小池祥二，高橋慶衛，牧野栄一，寺崎哲也，辻 彰：NY-198の体内動態 I - Biossyによる各種動物における吸収，分布および排せつ。Chemotherapy 36 (S-2) : 132～137, 1988
- 21) 永田 治，山田健久，高橋和余，桶崎英一，柳田知司，中西秀樹：NY-198の体内動態 III - HPLCによるサルにおける吸収，代謝，排せつ。Chemotherapy 36 (S-2) : 144～150, 1988
- 22) 津村光義，佐藤敬喜，采 孟，立澤晴夫：DL-8280の体内動態 第1報 - Bioassay法とHPLC法によるサルとイヌにおける吸収排せつの比較一。Chemotherapy 32 (S-1) : 1179～1184, 1984
- 23) 岡崎 治，倉田忠司，橋本浩一，須藤賢一，津村光義，立澤晴夫：DL-8280の体内動態 第2報 - ¹⁴C-DL-8280各種動物における吸収，分布，代謝，排せつ。Chemotherapy 32 (S-1) : 1184～1202, 1984
- 24) TAKAGI K, HOSAKA M, KUSAJIMA H, OOMORI Y, HIRAI K, UCHIDA H, IRIKURA T : AM-833, a new norfloxacin analog. II. Absorption, distribution and excretion in animals. Presented at the 23rd Interscience Conference on Antimicrobial

- Agents and Chemotherapy. October 24~26, 1983, Las Vegas. Abstract 659, 204.
- 25) TACHIZAWA H, OKAZAKI O, KUTATA T, MITSUGI K, EZUMI Y : Metabolic disposition of DR 3355, a new quinolone antibacterial. Presented at the 28th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. October 4~7, 1987, New York. Abstract 260, 155.
- 26) JOHNSON J A, BENZIGER D P : Metabolism and disposition of amifloxacin in laboratory animals. Antimicrobial Agent Chemotherapy. 27 : 774~781, 1985
- 27) SEKINE Y, MATSUNAGA Y, MIYAZAKI H, YAMAGUCHI T, MIZUKI Y, ITOH T, KYURIBE S, NAKAMURA S, HASHIMOTO M, SHIMIZU M : Absorption, distribution, metabolism and excretion of AT-4140 in animals. Presented at the 28th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. October 23~26, 1988 Los Angeles. Abstract 1489, 375.
- 28) HARDY D J, SWANSON R N, HENSEY D M, RAMER N R, BOWER R R, HANSON C W, CHU D T W, FERNANDES P B : Comparative antimicrobial activities of temafloxacin hydrochloride (A-62254) and two reference fluoroquinolones. Antimicrobial Agent Chemotherapy 31 : 1768~1774, 1987
- 29) 花野 学, 杉山雄一 : モデル非依存定数の算出. 花野 学編 : ファーマコキネティクス—演習による理解—入門編. p 165~208, 南山堂, 東京, 1987
- 30) 須藤賢一, 橋本浩一, 倉田忠司, 岡崎 治, 津村光義, 立澤晴夫 : DL-8280 の体内動態 第3報—¹⁴C-DL-8280 の各種動物における代謝—. Chemotherapy 32 (S-1) : 1203~1210, 1984

CLINICAL PHARMACOLOGY OF ANTIMICROBIAL
PYRIDONECARBOXYLIC ACIDS (II)
—PREDICTION OF PHARMACOKINETICS IN MAN BY
EXTRAPOLATION OF LABORATORY ANIMALS—

MITSUYOSHI NAKASHIMA*, HIDEO NAGANUMA, TOSHIHIKO UEMATSU and MITSUTAKA KANAMARU
Department of Pharmacology Hamamatsu University School of Medicine,
3600 Handa-cho, Hamamatsu 431-31, Japan

*Corresponding author.

We investigated the pharmacokinetic relationships of nine newly developed antimicrobial quinolones in healthy human and in five laboratory animal species according to BOXENBAUM's approach. Significant positive correlations were observed between the apparent plasma clearance (CLp/F) in human and both in dog ($r=0.966$, $p<0.01$) and in rat ($r=0.888$, $p<0.01$). The renal clearance (CLr) and the steady state volume of distribution (Vss/F) in human also correlated those in dog. For the elimination half-life ($t_{1/2}$), however, no obvious correlation was found between human and any animal species examined. Such pharmacokinetic parameters in human as CLp/F and Vss/F, which were extrapolated from the regression parameters in dog, coincided fairly well with the actual observations. These results uphold the idea that the overall pharmacokinetic behavior of an antimicrobial quinolone derivative in human can in fact be estimated with sufficient accuracy from those obtained in preclinical study.