

Fleroxacinの第1相臨床試験Ⅰ

中島光好・植松俊彦・滝口祥令・水野淳宏・板谷武彦
浜松医科大学 薬理学教室*

金丸光隆
新風会 丸山病院

川原富美男・大家 毅・斉藤静樹・保坂雅喜
内田 広・増澤国泰
杏林製薬株式会社 中央研究所

健康成人男子を対象にfleroxacinの耐受性と体内動態について検討した。

Fleroxacinの100, 200及び400mg単回服用において、血清中未変化体濃度は服用後1～2時間でピークに達し、それぞれの最高血清中濃度は1.6, 2.9, 5.1 $\mu\text{g/ml}$ であった。生物学的半減期は服用量に依存せず約10時間であった。尿中には3日間で服用量の約75%が未変化体として、約6及び5%が代謝物であるデメチル体とN-オキシド体として排泄された。尿中未変化体濃度は服用後24時間にわたってほぼ一定した濃度を示し、服用量に依存して増加し、それぞれ約50, 100, 150 $\mu\text{g/ml}$ であった。食後服用によって薬物速度論のパラメーター、尿中回収率はほとんど変化しなかった。Fleroxacin 200及び400mg 1日2回7日間の連続服用では、3日目より血清中未変化体濃度は定常状態に達し、それぞれ2～4 $\mu\text{g/ml}$, 5～9 $\mu\text{g/ml}$ であった。このとき尿中未変化体濃度はそれぞれ約200 $\mu\text{g/ml}$, 約300 $\mu\text{g/ml}$ であった。代謝物の比率は連続服用によって変化せず、代謝物を含めて全服用量の86%が尿中に回収された。血清たん白結合率は32%であった。唾液濃度は総血清中濃度の約40%, 非結合体血清中濃度の約60%であった。200mg食後単回服用における糞中排泄率は服用後3日間で3%であった。

本試験において、服薬に起因すると考えられる重篤な副作用は特に認められなかった。

Key words : Fleroxacin, 第1相臨床試験, 体内動態, 耐受性

Fleroxacin [6,8-difluoro-1-(2-fluoroethyl)-1, 4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid] は杏林製薬株式会社に合成された新規キノロンカルボン酸系抗菌剤である。本剤はグラム陽性菌及びグラム陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌力を有する^{1,2)}。In vitro抗菌力ばかりかin vivo抗菌力に優れており、その性質は本剤の特徴の1つと考えられている¹⁾。実験動物による検討では、経口吸収に優れ、脳を除く各組織に良好に分布し³⁾、ウサギを除いて代謝的に比較的安定である¹⁾ことが見出されている。

本剤の動物による吸収、分布、代謝、排泄試験^{3,4)}、毒性試験⁵⁻¹⁰⁾、一般薬理試験¹¹⁾などの前臨床試験成績、海外での第1相臨床試験成績¹²⁾から、安全性の面で特に問題となるような知見を認めなかったことより、健康成人男子志願者を対象とした第1相臨床試験を実施し、ヒ

トにおける耐受性と吸収、代謝、排泄等について検討した。

Ⅰ. 試験方法

1. 被験者

被験者はTable 1に示す延30名で、年齢21～39歳、体重53～81kg、身長163～184cmの成人男子である。被験者は試験に先立ち、試験の目的、内容、薬剤の性質等につき十分な説明を受けた上で、書面により同意した志願者である。被験者はいずれも事前に血液検査、血液生化学検査、尿検査、理学検査及び問診を受け、被験者として適格であることが確認された。

2. 使用薬剤及び試験方法

薬剤としてはfleroxacin 100mg錠(Lot No. S660611)及び200mg錠(Lot No. S660612)を使用し、いずれの試験も5名で行った。空腹時100mgの単回服用から始め、

* 〒431-31 浜松市半田町3600

Table 1. List of male healthy volunteers in phase I study on fleroxacin

Test no.	Dose	Volunteer no.	Age (years)	Height (cm)	Body weight (kg)
1	100 mg × 1	1	36	170	68
		2	23	168	63
		3	33	165	53
		4	34	172	63
		5	35	167	66
		mean ±SD	32 ± 5	168 ± 3	63 ± 6
2	200 mg × 1	6	37	175	67
		7	22	170	64
		8	27	175	68
		9	26	168	65
		10	29	165	67
		mean ±SD	28 ± 6	171 ± 4	66 ± 2
3	400 mg × 1	11	27	175	62
		12	25	168	60
		13	38	168	57
		14	35	168	68
		15	26	169	70
		mean ±SD	30 ± 6	170 ± 3	63 ± 5
4	200 mg × 1 (non-fasting)	6	37	175	65
		7	22	170	63
		8	27	175	67
		9	26	168	66
		10	29	165	65
		mean ±SD	28 ± 6	171 ± 4	65 ± 1
5	200 mg × 2 for 7 days	16	39	172	65
		17	21	171	70
		18	39	176	58
		19	35	173	64
		20	26	184	69
		mean ±SD	32 ± 8	175 ± 5	65 ± 5
6	400 mg × 2 for 7 days	21	26	178	71
		22	36	176	62
		23	34	163	66
		24	26	170	62
		25	36	177	81
		mean ±SD	32 ± 5	173 ± 6	68 ± 8

SD: standard deviation

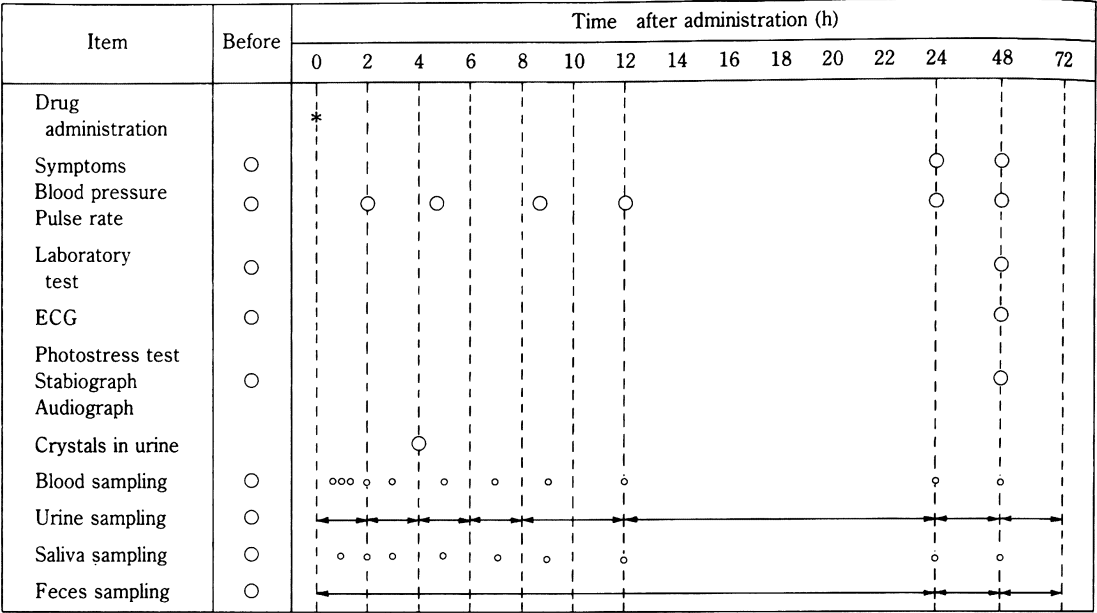


Fig. 1. Examination schedule for single oral administration.

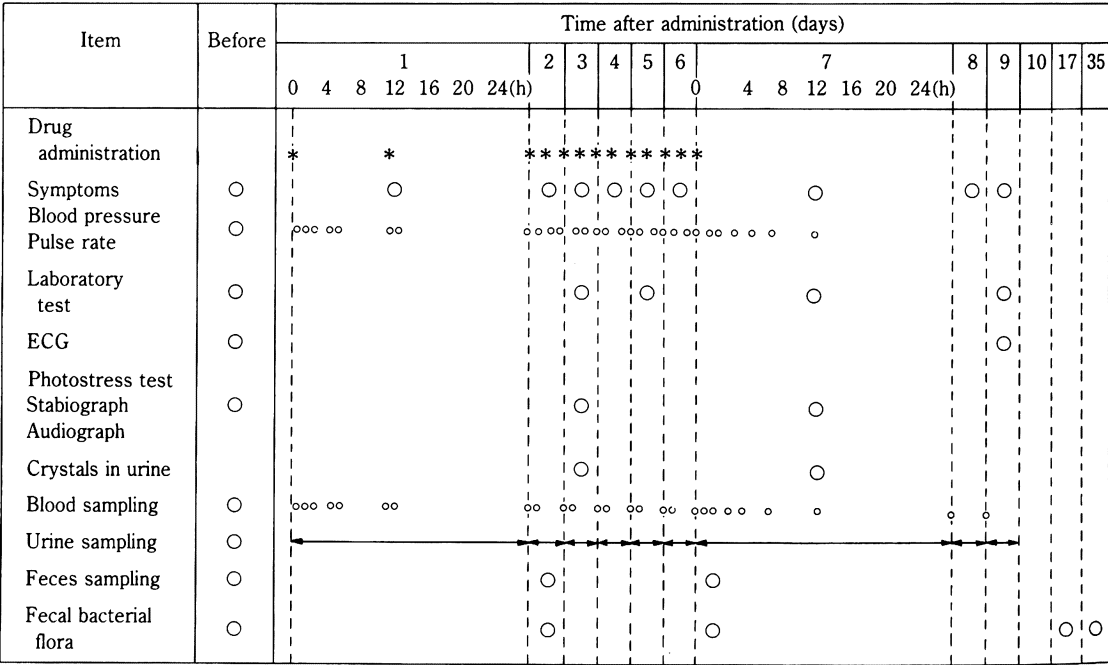


Fig. 2. Examination schedule in multiple oral administration.

安全性を確認しながら200mg、400mgと漸増した。食事の影響を検討するため、200mg服用群では上記試験1週間後に軽食(ロールパン、バター、ジュース、半熟卵)を摂り、その30分後に服用した。これら単回服用による安全性を確認した上で、200mg1日2回7日間の連続服用(13回)を行った。この安全性を確認したのちに、引き続き400mg1日2回7日間の連続服用(13回)を実施した。いずれの試験においても薬剤は100mlの水と共に服用された。

被験者は服用日(連続服用では服用開始日)前夜から服用日の(連続服用では最終服用日)翌々朝まで医師の管理下におき、食事は一定時刻に同一内容のものを摂った。空腹時試験では服用前10時間以上と服用後4時間は絶食とした。

単回及び連続服用時の試験スケジュールをFig. 1、2、検査項目をTable 2、3に示した。

3. 薬物濃度の測定

血清、限外ろ液、尿、糞便、唾液中濃度はすべて高速液体クロマトグラフ(HPLC)法にて定量した(Fig. 3、4)。予備的検討によると、尿以外の検体ではほとんどが未変化体のみであったので、Fig. 3の方法に従い定量した。尿については代謝物であるデメチル体(demethyl fleroxacin)及びN-オキシド体(fleroxacin N-oxide)が検出されたので、Fig. 4の方法に従い分析した。一部の血清サンプル(200mg空腹時)については*Escherichia coli* NIHJ JC-2を検定菌とし、検量線にConsera(日水)を用いた薄層カップ法(bioassay法)¹³⁾でも定量した。

定量時に使用した標品は杏林製薬(株)で合成された。メタノール(HPLC grade)は関東化学(株)、硫酸水素テトラ-n-ブチルアンモニウム及びドデシル硫酸ナトリウムは東京化成工業(株)より購入し、その他の試薬は市販特級品を用いた。各試験における血清、限外ろ液、唾液、

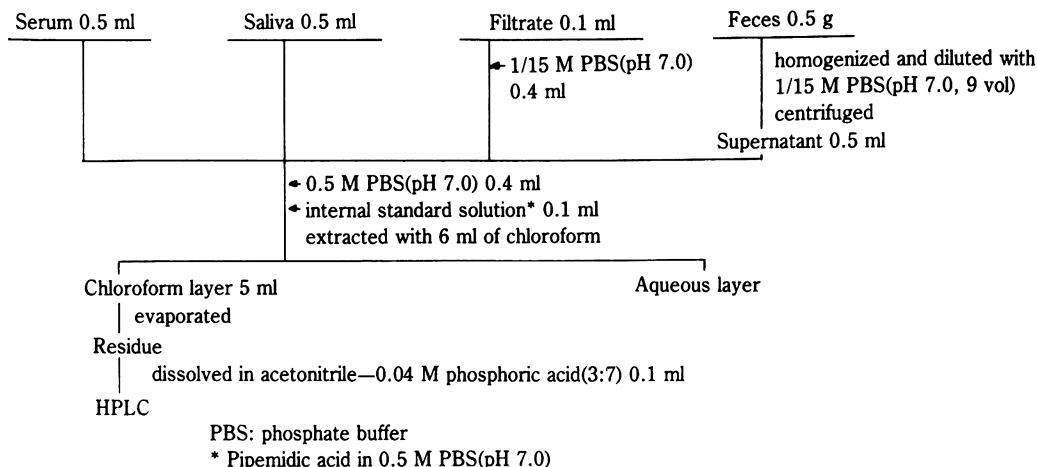
Table 2. Clinical laboratory test

Item	Test no.
1) Symptoms	1~6
2) Blood pressure, pulse rate, body temperature, respiratory rate, body weight	
3) Laboratory tests	
a) Hematology: RBC, WBC and differential counts, platelets, hemoglobin, hematocrit	
b) Blood chemistry: total protein, albumin, A/G, total bilirubin, total cholesterol, triglycerides, ZTT, GOT, GPT, ALP, LDH, LAP*, γ -GTP*, BUN, creatinine, uric acid, Na ⁺ , K ⁺ , Cl ⁻ , Ca ⁺⁺ , Mg ⁺⁺ , P, glucose	
c) Urinalysis: pH, protein, glucose, urobilinogen, blood, ketones**, sediment, [Na ⁺ , K ⁺ , Cl ⁻ , Ca ⁺⁺ , Mg ⁺⁺ , P]	

* only multiple administration
** only test no.6
[] except test no.5

Table 3. Examination items

Item	Test no.
1) ECG	1~6
2) Ophthalmological test (photostress test)	3, 6
3) Equilibrium test (stabiography)	
4) Audiometry (audiography)	
5) Crystals in urine	1~6
6) Serum and urine concentration	
7) Saliva concentration	2
8) Feces concentration	4, 6
9) Protein binding	2
10) Correlation between HPLC and bioassay	2
11) Fecal bacterial flora	6



(HPLC operating conditions)

Apparatus: HITACHI 655A-12 Liquid Chromatograph

Column: TSKgel ODS-120T (TOSOH) 4.6 × 250 mm

Guard column: TSKgel ODS-120T(TOSOH) 4.0 × 10 mm

Mobile phase: Methanol/5 mM tetra-n-butylammonium hydrogen sulfate(28:72)

Flow rate: 0.75 ml/min

Detection: Fluorescence spectrophotometer F-1000 (HITACHI). $\lambda_{ex} = 290$ nm, $\lambda_{em} = 450$ nm

Fig. 3. Determination procedure of fleroxacin by HPLC method.

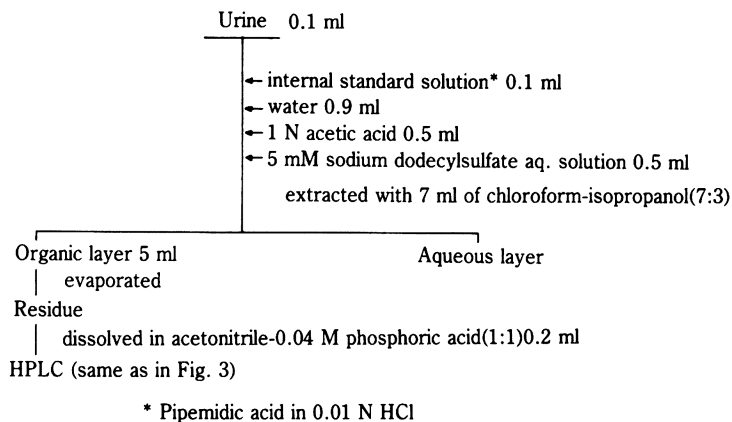


Fig. 4. Determination procedure of fleroxacin and its metabolites by HPLC method.

尿及び糞便是採取後直ちに凍結し、すべてを定量まで -20°C 以下で凍結保存した。保存中における投与血清中のfloxacinと尿中のfloxacin, デメチル体, N-オキシド体の安定性を経時的に調べた結果、いずれの場合も本条件下で20日間以上安定であることが確認された。

1) 血清

単回服用では薬剤服用後0.33, 0.67, 1, 2, 3, 5, 7, 9, 12, 24, 48時間に採血を行った。連続服用時には、初回及び最終服用時のみ経時的に採血し、2～6日目は服用直前と2時間後に採血した。常法に従い血清を分離した。

2) 尿

単回服用時には薬剤服用後0～2, 2～4, 4～6, 6～8, 8～12, 12～24, 24～48, 48～72時間ごとに、連続服用では24時間ごとに蓄尿した。

3) 唾液

空腹時200mg単回服用時のみ採取し、薬剤服用後1, 2, 3, 5, 7, 9, 12, 24, 48時間に混合唾液として無刺激法で採取した。採取後直ちに密封し、 $2,000\times\text{g}$, 15分間の遠心分離により上清を分取した。

4) 糞便

食後200mg単回服用時には3日間にわたり1日ごとにすべての糞便を採取した。十分練合し、4カ所以上から採取して1試料とした。測定時再度練合し、3カ所から採取してそれぞれを測定し、その平均値を求めた。400mg1日2回の連続服用時には2及び7日目に糞便を集め、上記処理を施した。

5) たん白結合

空腹時200mg単回服用後1, 3, 5, 12時間の血清を試料とした。採血後直ちに分離した血清を遠心型たん白結合試験器MPS-1型(アミコン)で遠心分離し($1,000\times\text{g}$, 10分, 15°C), 限外ろ液(F)と、ろ過前の血清(S)の測定値から結合率(PB)を次式より求めた。

$$\text{PB}(\%) = \frac{(S)-(F)}{(S)} \times 100$$

6) ヒト尿中溶解度

Fleroxacin, デメチル体をヒトの尿に添加し、 37°C で48時間振とうしたのち、ミリポアフィルター($0.22\mu\text{m}$)を通してろ液とし、これを定量して溶解度とした。

7) データ解析

$\text{AUC}_{0-\infty}$ は、台形法で計算される最終測定点までの値と外挿値を加えて求めた。生物学的半減期($t_{1/2}$)は対数濃度-時間曲線の消失相から最小二乗法を用い、直線回帰を行って求めた。見かけの全身クリアランス(Cl/f)及び見かけの分布容積(Vd/f)は次式より算出した。

$\text{Cl}/f = \text{dose}/\text{AUC}_{0-\infty}$, $\text{Vd}/f = (\text{Cl}/f) \cdot t_{1/2}/0.693$, f : 吸収率

最高血中濃度(C_{max})と最高血中濃度到達時間(T_{max})は実測値を用いた。

II. 試験成績

1. HPLC法及びBioassay法とそれらの相関性

HPLC法では血清、唾液で濃度は $0.01\mu\text{g}/\text{ml}$, 限外ろ液は $0.05\mu\text{g}/\text{ml}$, 糞は $0.1\mu\text{g}/\text{g}$, 尿は $0.25\mu\text{g}/\text{ml}$ まで妨害ピークもなく、検量線に良好な直線性が見られ定量可能であった(Fig. 5, 6)。Bioassay法では $0.05\mu\text{g}/\text{ml}$ まで定量可能であった。

空腹時200mg単回服用後1, 3, 5, 12時間の血清を用い、両定量法の相関性について検討した(Fig. 7)。 $Y(\text{bioassay}) = 1.12X(\text{HPLC}) + 0.06$, 相関係数0.988と両定量法でよい相関性が認められた。

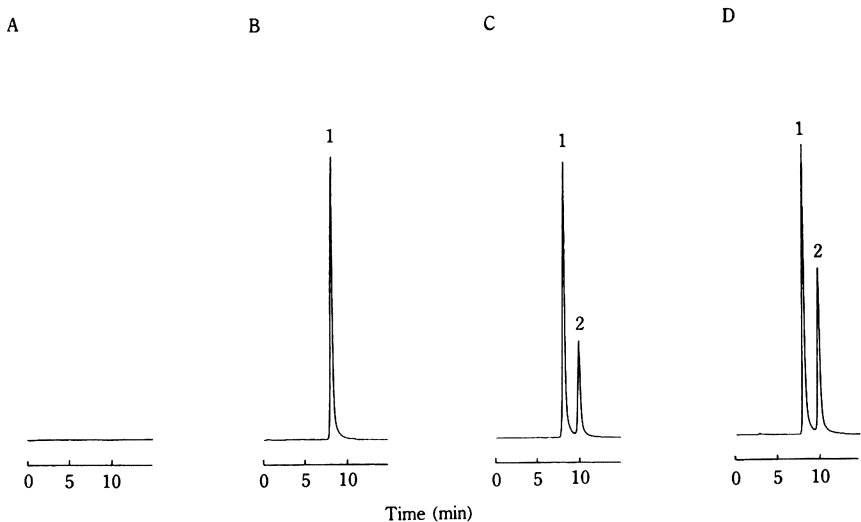
2. 血清中濃度

空腹時100, 200及び400mgを単回服用したときのfloxacinの血清中濃度をFig. 8に示した。血清中floxacin濃度は速やかに上昇し、服用後1～2時間でピークとなり、それ以降比較的緩やかに低下し、48時間後にはピーク値の約1/30となった。単回服用時の薬物速度論的パラメーターをTable 4に示した。空腹時の C_{max} は100, 200及び400mgでそれぞれ1.58, 2.92, $5.06\mu\text{g}/\text{ml}$, $\text{AUC}_{0-\infty}$ はそれぞれ18.33, 36.60, $66.29\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ となり、それらは服用量に応じて増加した。 $t_{1/2}$ はTable 4で示すように服用量によらず約10時間であった。 Vd/f 値も服用量によらず一定の値を示し、 $1.19\sim 1.40\text{ l}/\text{kg}$ であった。

Fleroxacin 200mg及び400mgを1日2回7日間連続服用したときの血清中濃度をFig. 9に示した。200mg1日2回連続服用では、初回服用後の C_{max} は約 $2\mu\text{g}/\text{ml}$ となり、3日目以降の服用後2時間の値は約 $4\mu\text{g}/\text{ml}$ とはほぼ一定の値を示した。服用直前値も3日目以降約 $2\mu\text{g}/\text{ml}$ の一定値を示した。400mg1日2回連続服用では、初回服用後の C_{max} は約 $4\mu\text{g}/\text{ml}$ となり、3日目以降の服用後2時間の値は約 $9\mu\text{g}/\text{ml}$ と一定の値となった。服用直前の値も3日目以降一定となり、約 $5\mu\text{g}/\text{ml}$ の値を示した。即ち、floxacinを1日2回連続服用したとき、血清中濃度は3日目で定常状態に至り、それは初回時の C_{max} の2倍程度であった。最終服用後の $t_{1/2}$ は200mg服用時11.8時間、400mg服用時10.4時間であり、単回服用時と変わらなかった(Table 5)。

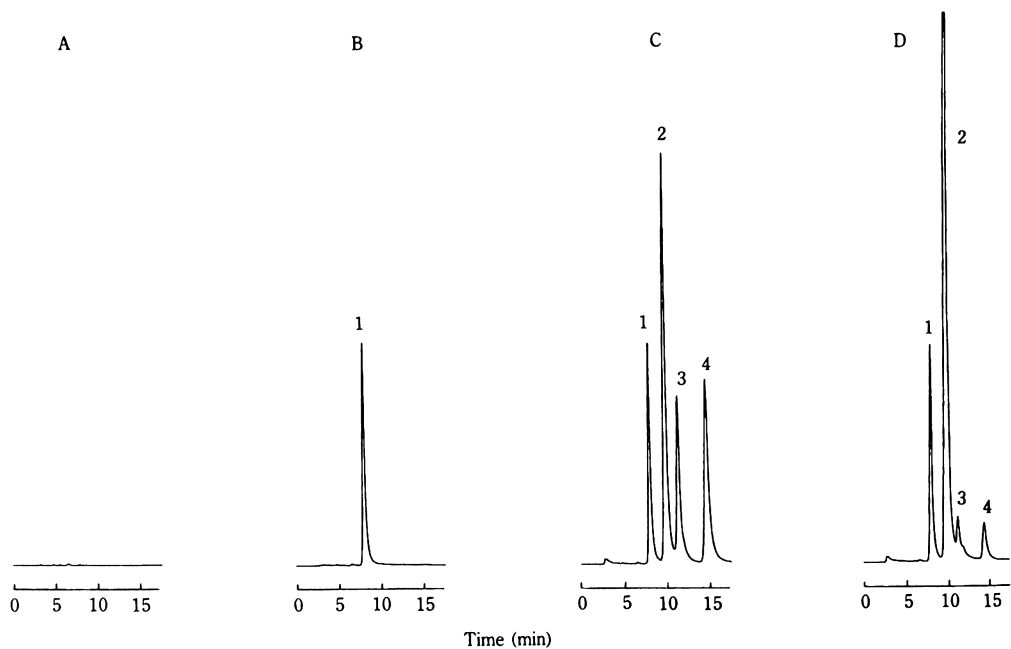
3. 尿中排泄

Fleroxacin単回服用時の尿中未変化体濃度と累積尿中排泄率をTable 6, デメチル体のそれをTable 7, N-オキシド体のそれをTable 8に示した。いずれの服用量においても服用後4～6時間で尿中未変化体濃度はピークとなり、服用後12～24時間においてもその約1/2と高い



- (A) Control serum
- (B) Serum spiked with internal standard (1)
- (C) Serum spiked with internal standard and 0.5 µg/ml of fleroxacin (2)
- (D) Serum during multiple oral administration

Fig. 5. Representative chromatograms of serum.



- (A) Control urine
- (B) Urine spiked with internal standard (1)
- (C) Urine spiked with internal standard and 50 µg/ml of fleroxacin (2) demethyl fleroxacin (3) and fleroxacin N-oxide (4)
- (D) Urine during multiple oral administration

Fig. 6. Representative chromatograms of urine.

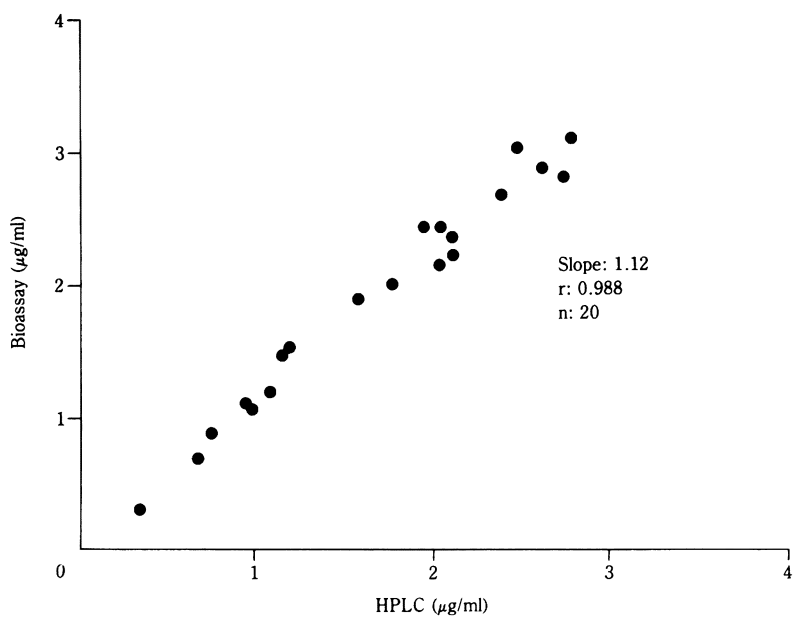


Fig. 7. Correlation between concentrations of fleroxacin by HPLC and bioassay.

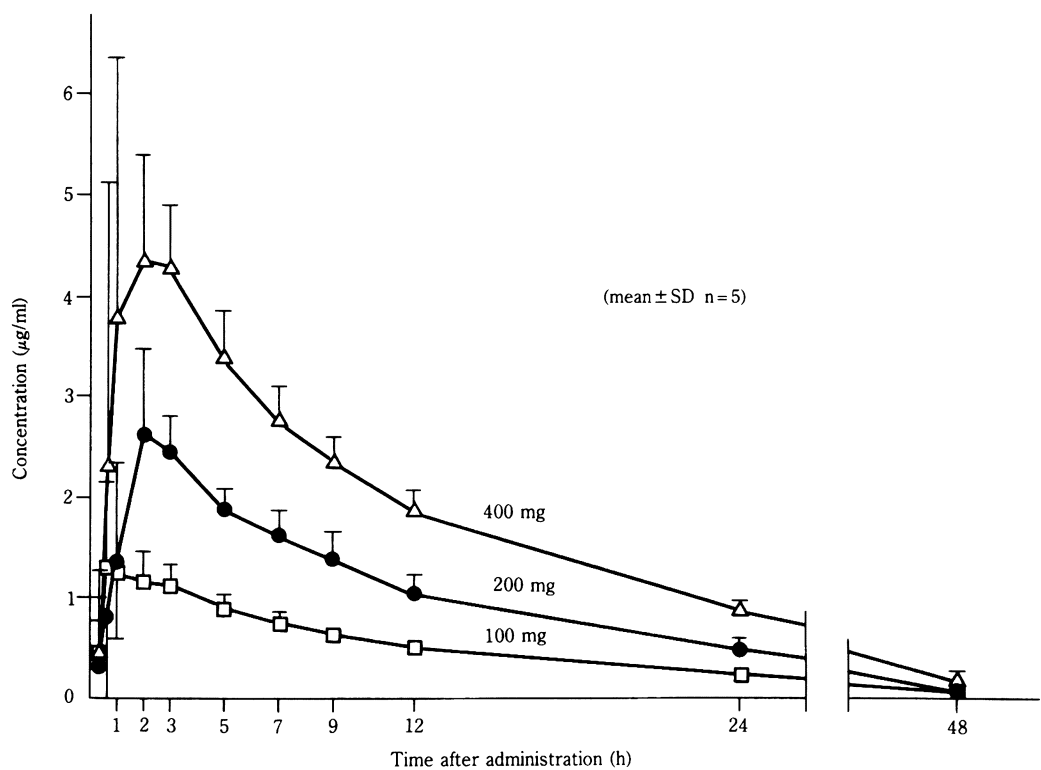


Fig. 8. Serum concentration of fleroxacin in fasting male healthy volunteers after a single oral administration.

尿中濃度を示した。尿中濃度は服用量にほぼ比例して上昇し、ピーク時における尿中未変化体濃度は空腹時100、200及び400mgでそれぞれ66、142、207 $\mu\text{g/ml}$ であった。尿中代謝物濃度も服用量に比例して上昇したが、デメチル体のピーク濃度(4～6時間)は空腹時100、200及び400mgでそれぞれ4.4、9.6、17.4 $\mu\text{g/ml}$ であり、N-オキシド体のそれは4.1、10.0、18.2 $\mu\text{g/ml}$ であった。即ち、両代謝物の尿中濃度は近似しており、未変化体の1/10以下の尿中レベルにあった。服用後72時間までの未変化体の累積尿中排泄率は空腹時100、200及び400mg服用でそれぞれ服用量の72.0、77.3、73.1%であり、服用量によらず一定した高い排泄率を示した。代謝物の累積尿中排泄率も服用量によらず一定であり、デメチル体が約6%、N-オキシド体が約5%であった。即ち、3者を合計すると服用量の85%が尿中に回収され、その

85%以上が未変化体であった。

200mg1日2回7日間連続服用したときの尿中濃度をFig. 10に示した。3日目以降はほぼ一定した尿中濃度を示し、1日の平均濃度として未変化体が約200 $\mu\text{g/ml}$ 、デメチル体及びN-オキシド体が約20 $\mu\text{g/ml}$ であった。最終服用後3日までで全服用量の74.5%が未変化体として、6.6%がデメチル体として、6.0%がN-オキシド体として排泄され、その総計は87%に達した。

400mg1日2回7日間連続服用したときの尿中濃度をFig. 10に示した。3日目以降はほぼ一定した尿中濃度を示し、1日の平均濃度として未変化体が約300 $\mu\text{g/ml}$ 、デメチル体及びN-オキシド体が約35 $\mu\text{g/ml}$ であった。最終服用後3日までで全服用量の69.1%が未変化体として、7.9%がデメチル体として、7.4%がN-オキシド体として排泄され、その総計は84%に達した。即ち、200及び

Table 4. Pharmacokinetic parameters of fleroxacin in male healthy volunteers after a single oral administration

Dose (mg)	Volunteer no.	T _{max} (h)	C _{max} ($\mu\text{g/ml}$)	t _{1/2} (h)	Vd/f (l/kg)	AUC _{0→∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)
100	1	1.0	1.55	9.9	1.18	17.85
	2	0.7	1.43	11.3	1.53	16.91
	3	0.7	2.41	10.0	1.20	22.60
	4	3.0	1.10	10.0	1.47	15.61
	5	0.7	1.39	11.6	1.36	18.66
	mean ±SD	1.2 ±1.0	1.58 ±0.49	10.6 ±0.8	1.35 ±0.16	18.33 ±2.65
200	6	2.0	3.17	11.3	1.12	43.30
	7	1.0	2.45	8.5	1.41	27.23
	8	1.0	2.38	10.4	1.26	35.24
	9	2.0	3.82	8.7	0.99	39.04
	10	3.0	2.77	10.6	1.19	38.20
	mean ±SD	1.8 ±0.8	2.92 ±0.59	9.9 ±1.2	1.19 ±0.16	36.60 ±5.98
400	11	1.0	5.39	11.6	1.37	78.84
	12	3.0	4.27	11.4	1.78	61.36
	13	1.0	7.28	7.9	1.14	70.32
	14	2.0	5.07	8.6	1.17	61.97
	15	3.0	3.31	11.0	1.53	58.98
	mean ±SD	2.0 ±1.0	5.06 ±1.48	10.1 ±1.7	1.40 ±0.27	66.29 ±8.22
200 (non-fasting)	6	2.0	2.29	11.4	1.57	32.20
	7	2.0	2.69	9.6	1.91	23.01
	8	2.0	2.25	11.5	1.71	28.98
	9	1.0	4.32	9.1	1.37	28.99
	10	2.0	2.09	11.2	1.63	30.55
	mean ±SD	1.8 ±0.4	2.73 ±0.92	10.6 ±1.1	1.64 ±0.20	28.75 ±3.47

SD: standard deviation

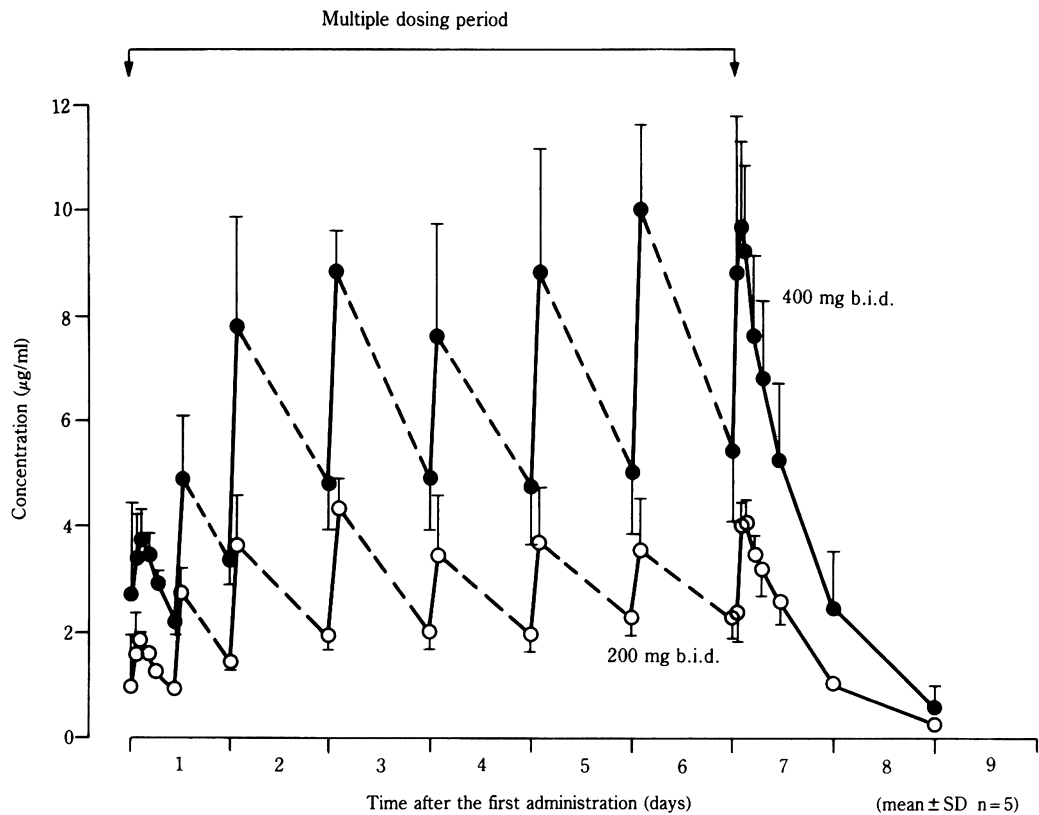


Fig. 9. Serum concentration of fleroxacin in male healthy volunteers during and after multiple oral administration of 200 mg and 400 mg b.i.d. for 7 days.

Table 5. Pharmacokinetic parameters of fleroxacin in male healthy volunteers during and after multiple oral administration

Dose	Volunteer no.	T _{max} (h)		C _{max} (µg/ml)		t _{1/2} (h)*
		1st day	7th day	1st day	7th day	
200 mg × 2 for 7 days	16	5	2.5	1.80	3.60	11.4
	17	2	2	1.95	4.70	12.1
	18	1	3	2.55	4.45	11.9
	19	2	3	2.25	4.60	12.8
	20	3	2	1.60	4.25	10.7
	mean ± SD	2.6 ± 1.5	2.5 ± 0.5	2.03 ± 0.38	4.32 ± 0.44	11.8 ± 0.8
400 mg × 2 for 7 days	21	1	1	5.00	12.0	10.4
	22	3	1	4.20	9.4	8.6
	23	5	2	4.15	10.8	12.0
	24	3	1	4.20	11.0	11.3
	25	3	2	3.50	7.6	9.8
	mean ± SD	3.0 ± 1.4	1.4 ± 0.5	4.21 ± 0.53	10.2 ± 1.7	10.4 ± 1.3

* t_{1/2} after the last administration
SD: standard deviation

Table 6. Urine concentration and cumulative urinary excretion recovery of feroxacin in male healthy volunteers after a single oral administration

Dose (mg)	Volunteer no.	Urine concentration of feroxacin (µg/ml)								Cumulative urinary excretion recovery of feroxacin (% of dose)							
		0-2 h*	2-4	4-6	6-8	8-12	12-24	24-48	48-72	2 h	4	6	8	12	24	48	72
100	1	28.1	26.3	55.6	35.6	32.6	25.9	5.2	1.7	11.0	20.5	26.3	31.8	39.8	53.1	62.7	64.9
	2	76.5	75.1	97.6	36.6	34.9	32.4	7.2	2.0	9.6	14.9	20.9	28.2	40.0	55.6	68.5	71.0
	3	84.3	28.5	71.4	36.1	30.3	37.6	6.8	1.6	11.8	20.1	27.6	35.3	45.3	63.3	75.2	77.5
	4	21.5	39.6	41.3	30.5	22.7	26.5	4.7	1.2	8.0	19.1	27.3	35.0	45.4	61.8	71.1	73.1
	5	20.7	31.0	61.6	42.5	53.4	33.1	11.3	1.5	13.7	22.5	27.8	33.1	41.9	57.5	70.2	73.3
200	mean ± SD	46.2 ± 31.5	40.1 ± 20.2	65.5 ± 21.0	36.3 ± 4.3	34.8 ± 11.4	31.1 ± 4.9	7.0 ± 2.6	1.6 ± 0.3	10.8 ± 2.2	19.4 ± 2.8	26.0 ± 2.9	32.7 ± 2.9	42.5 ± 2.7	58.3 ± 4.2	69.5 ± 4.5	72.0 ± 4.6
	6	74.7	52.4	84.4	94.3	89.2	74.9	30.5	7.2	7.1	15.4	20.0	26.6	34.7	54.5	71.5	75.0
	7	90.4	75.8	199	106	85.1	48.4	12.2	3.6	12.5	22.9	31.3	37.7	46.0	63.0	74.0	76.0
	8	115	58.0	85.9	80.3	107	89.0	30.8	6.2	11.2	20.4	27.7	34.7	44.9	61.5	75.5	79.0
	9	55.5	107	194	172	138	101	28.7	5.3	6.5	17.2	25.5	32.4	42.4	61.5	75.0	77.0
400	10	64.0	168	147	98.6	90.2	82.4	28.2	6.7	3.2	11.6	19.7	28.6	41.2	61.5	76.0	79.5
	mean ± SD	79.9 ± 23.5	92.2 ± 47.4	142 ± 56	110 ± 36	102 ± 22	79.1 ± 19.7	26.1 ± 7.8	5.8 ± 1.4	8.1 ± 3.8	17.5 ± 4.4	24.8 ± 5.0	32.0 ± 4.5	41.8 ± 4.4	60.4 ± 3.4	74.4 ± 1.8	77.3 ± 1.9
	11	101	94.8	181	153	67.1	152	71.9	8.5	5.9	10.8	17.3	24.4	33.3	52.3	70.3	74.3
	12	76.6	101	117	65.2	63.3	130	35.6	10.4	4.8	12.5	21.4	26.8	37.8	54.3	68.3	71.8
	13	340	222	260	188	134	202	44.6	7.1	11.9	19.7	26.8	35.3	45.8	65.3	76.3	78.3
200 (non- fasting)	14	161	366	328	147	111	89.3	47.2	8.8	6.9	14.2	23.2	30.5	41.8	58.8	69.0	71.5
	15	50.2	102	147	191	126	109	44.4	10.3	3.8	8.6	15.9	22.4	32.5	50.3	65.8	69.5
	mean ± SD	146 ± 116	177 ± 118	207 ± 86	149 ± 51	100 ± 33	136 ± 43	48.7 ± 13.7	9.0 ± 1.4	6.7 ± 3.2	13.2 ± 4.2	20.9 ± 4.4	27.9 ± 5.1	38.2 ± 5.6	56.2 ± 6.0	69.9 ± 3.9	73.1 ± 3.4
	6	37.5	74.3	130	121	84.7	64.6	19.5	3.1	8.5	17.0	24.2	32.0	42.2	62.0	76.0	78.5
	7	72.7	74.5	169	136	52.6	40.7	12.1	2.9	6.6	20.4	30.5	40.0	53.0	70.0	79.0	80.5
200 (non- fasting)	8	66.7	51.6	82.4	94.4	70.0	59.1	23.0	5.0	11.7	22.0	27.7	35.7	45.2	62.5	76.0	79.0
	9	98.4	107	110	131	77.0	53.8	19.7	2.7	11.6	22.8	31.1	38.9	51.0	67.5	77.0	78.5
	10	94.6	148	124	132	92.4	86.4	25.2	5.2	4.7	12.9	22.2	30.8	42.4	61.0	74.5	77.5
	mean ± SD	74.0 ± 24.5	91.1 ± 37.4	123 ± 32	123 ± 17	75.3 ± 15.2	60.9 ± 16.8	19.9 ± 5.0	3.8 ± 1.2	8.6 ± 3.1	19.0 ± 4.1	27.1 ± 3.9	35.5 ± 4.1	46.8 ± 5.0	64.6 ± 3.9	76.5 ± 1.7	78.8 ± 1.1

* time after administration
SD: standard deviation

Table 7. Urine concentration and cumulative urinary excretion recovery of demethyl fleroxacin in male healthy volunteers after a single oral administration

Dose (mg)	Volunteer no.	Urine concentration of demethyl fleroxacin (μg/ml)							Cumulative urinary excretion recovery of demethyl fleroxacin (% of dose)								
		0~2 h*	2~4	4~6	6~8	8~12	12~24	24~48	48~72	2 h	4	6	8	12	24	48	72
100	1	1.0	1.3	4.3	2.8	3.3	2.5	0.5	—	0.4	0.9	1.4	1.8	2.7	4.0	4.9	4.9
	2	2.9	4.7	6.7	2.4	2.5	2.6	0.6	—	0.4	0.7	1.2	1.7	2.5	3.8	4.9	4.9
	3	2.7	1.3	3.6	2.2	2.1	2.7	0.5	—	0.4	0.8	1.2	1.7	2.4	3.8	4.6	4.6
	4	0.5	1.7	2.8	2.5	2.1	2.5	0.6	—	0.2	0.7	1.3	1.9	2.9	4.6	5.7	5.7
	5	0.7	1.6	4.7	3.5	6.1	3.5	1.1	—	0.5	0.9	1.4	1.8	2.9	4.5	5.8	5.8
	mean ±SD	1.6 ±1.1	2.1 ±1.5	4.4 ±1.5	2.7 ±0.5	3.2 ±1.7	2.8 ±0.4	0.7 ±0.3	—	0.4 ±0.1	0.8 ±0.1	1.3 ±0.1	1.8 ±0.1	2.7 ±0.2	4.1 ±0.4	5.2 ±0.5	5.2 ±0.5
200	6	1.9	2.1	3.9	5.0	6.2	4.8	2.2	0.8	0.2	0.5	0.8	1.1	1.7	3.0	4.3	4.7
	7	4.4	5.6	17.2	8.7	7.8	4.7	1.3	0.5	0.6	1.4	2.2	2.7	3.5	5.3	6.5	6.8
	8	3.7	3.0	5.3	5.6	9.0	7.5	2.7	0.7	0.4	0.9	1.3	1.8	2.7	4.2	5.5	5.9
	9	1.4	5.7	13.2	15.8	14.3	9.6	2.8	0.7	0.2	0.8	1.3	2.0	3.1	5.0	6.4	6.7
	10	1.9	7.6	8.5	5.9	6.3	6.2	2.4	0.6	0.1	0.5	1.0	1.5	2.4	4.0	5.3	5.6
	mean ±SD	2.7 ±1.3	4.8 ±2.2	9.6 ±5.5	8.2 ±4.5	8.7 ±3.3	6.6 ±2.1	2.3 ±0.6	0.7 ±0.1	0.3 ±0.2	0.8 ±0.4	1.3 ±0.5	1.8 ±0.6	2.7 ±0.7	4.3 ±0.9	5.6 ±0.9	5.9 ±0.9
400	11	4.4	7.4	14.8	11.4	5.8	13.7	6.7	1.2	0.3	0.7	1.2	1.8	2.6	4.3	6.1	6.7
	12	4.4	10.6	14.2	7.4	8.3	20.7	5.2	2.0	0.3	1.1	2.3	2.9	4.4	7.1	9.3	10.0
	13	14.4	15.6	20.8	14.8	11.3	18.0	3.9	1.1	0.5	1.1	1.7	2.4	3.3	5.1	6.1	6.4
	14	6.6	26.8	23.4	11.0	9.8	7.9	5.3	1.5	0.3	0.8	1.5	2.1	3.1	4.7	5.9	6.3
	15	2.6	9.0	13.8	17.0	13.0	13.9	5.5	1.7	0.2	0.6	1.4	2.0	3.0	5.4	7.4	8.0
	mean ±SD	6.5 ±4.6	13.9 ±7.8	17.4 ±4.4	12.3 ±3.7	9.6 ±2.8	14.8 ±4.9	5.3 ±1.0	1.5 ±0.4	0.3 ±0.1	0.9 ±0.2	1.6 ±0.4	2.2 ±0.4	3.3 ±0.7	5.3 ±1.1	7.0 ±1.4	7.5 ±1.6
200 (non- fasting)	6	5.0	9.0	7.7	7.2	5.8	4.7	1.8	0.8	1.2	2.3	2.7	3.2	3.9	5.4	6.8	7.4
	7	4.6	12.8	14.8	11.3	4.7	4.0	1.6	—	0.4	2.9	3.8	4.6	5.9	7.6	8.9	8.9
	8	9.6	8.8	6.1	6.6	5.6	5.2	2.5	1.0	1.8	3.6	4.0	4.6	5.4	7.0	8.5	9.1
	9	9.4	14.1	9.6	10.4	6.0	5.1	2.3	0.7	1.2	2.7	3.4	4.1	5.1	6.7	7.9	8.2
	10	2.7	10.7	9.4	10.3	7.7	8.1	2.7	1.0	0.1	0.8	1.5	2.2	3.2	5.0	6.5	7.1
	mean ±SD	6.3 ±3.1	11.1 ±2.3	9.5 ±3.3	9.2 ±2.1	6.0 ±1.1	5.4 ±1.6	2.2 ±0.5	0.7 ±0.4	0.9 ±0.7	2.5 ±1.0	3.1 ±1.0	3.7 ±1.0	4.7 ±1.1	6.3 ±1.1	7.7 ±1.0	8.1 ±0.9

* time after administration
— : less than detectable limit (0.25 μg/ml)
SD: standard deviation

Table 8. Urine concentration and cumulative urinary excretion recovery of feroxacin N-oxide in male healthy volunteers after a single oral administration

Dose (mg)	Volunteer no.	Urine concentration of feroxacin N-oxide ($\mu\text{g/ml}$)						Cumulative urinary excretion recovery of feroxacin N-oxide (% of dose)									
		0~2 h*	2~4	4~6	6~8	8~12	12~24	24~48	48~72	2 h	4	6	8	12	24	48	72
100	1	0.9	1.6	5.1	3.0	3.2	2.2	0.4	—	0.4	0.9	1.4	1.9	2.6	3.7	4.4	4.4
	2	1.8	4.3	5.8	1.8	1.7	1.7	0.4	—	0.2	0.5	0.9	1.2	1.7	2.5	3.2	3.2
	3	1.9	1.2	3.5	1.9	1.8	2.0	0.3	—	0.3	0.6	1.0	1.3	1.9	2.8	3.3	3.3
	4	—	0.9	1.9	1.5	1.3	1.5	—	—	0.0	0.3	0.6	1.0	1.5	2.4	2.4	2.4
	5	0.4	1.3	4.3	3.1	4.9	2.7	0.7	—	0.3	0.6	1.0	1.3	2.1	3.3	4.1	4.1
	mean $\pm$ SD	1.0 $\pm$ 0.8	1.9 $\pm$ 1.4	4.1 $\pm$ 1.5	2.3 $\pm$ 0.7	2.6 $\pm$ 1.5	2.0 $\pm$ 0.5	0.4 $\pm$ 0.3	—	0.2 $\pm$ 0.2	0.6 $\pm$ 0.2	1.0 $\pm$ 0.3	1.3 $\pm$ 0.3	2.0 $\pm$ 0.4	2.9 $\pm$ 0.6	3.5 $\pm$ 0.8	3.5 $\pm$ 0.8
200	6	1.8	3.2	6.7	7.5	9.9	6.6	2.2	0.8	0.2	0.7	1.0	1.5	2.4	4.0	5.2	5.6
	7	2.0	3.7	12.4	6.2	6.4	3.5	0.9	0.3	0.3	0.9	1.3	1.6	2.2	3.4	4.2	4.4
	8	3.4	3.8	7.1	6.7	11.1	8.0	2.3	0.6	0.3	0.7	1.5	2.0	3.0	4.5	5.5	5.8
	9	1.0	6.0	13.0	12.7	11.8	6.6	1.6	0.4	0.1	0.7	1.2	1.7	2.5	3.7	4.4	4.6
	10	1.6	8.2	10.6	6.3	6.5	5.6	1.8	0.5	0.1	0.5	1.0	1.6	2.4	3.8	4.7	4.9
	mean $\pm$ SD	2.0 $\pm$ 0.9	5.0 $\pm$ 2.1	10.0 $\pm$ 2.9	7.9 $\pm$ 2.7	9.1 $\pm$ 2.5	6.1 $\pm$ 1.7	1.8 $\pm$ 0.6	0.5 $\pm$ 0.2	0.2 $\pm$ 0.1	0.7 $\pm$ 0.1	1.2 $\pm$ 0.2	1.7 $\pm$ 0.2	2.5 $\pm$ 0.3	3.9 $\pm$ 0.4	4.8 $\pm$ 0.5	5.1 $\pm$ 0.6
400	11	3.2	7.8	15.8	12.4	5.5	11.1	4.6	0.7	0.2	0.6	1.1	1.7	2.4	3.7	4.8	5.1
	12	2.0	5.4	9.4	5.2	5.6	12.5	2.5	1.1	0.1	0.5	1.2	1.6	2.6	4.1	5.0	5.4
	13	5.8	9.8	12.0	7.8	5.8	8.4	1.4	0.5	0.2	0.5	0.8	1.2	1.6	2.4	2.7	2.9
	14	7.2	44.8	37.8	14.2	11.0	7.3	3.9	1.1	0.3	1.2	2.1	2.8	3.9	5.2	6.0	6.3
	15	1.6	8.0	16.0	21.6	15.9	14.3	4.3	1.2	0.1	0.5	1.2	1.9	3.2	5.4	6.8	7.3
	mean $\pm$ SD	4.0 $\pm$ 2.4	15.2 $\pm$ 16.6	18.2 $\pm$ 11.3	12.2 $\pm$ 6.3	8.8 $\pm$ 4.6	10.7 $\pm$ 2.9	3.3 $\pm$ 1.4	0.9 $\pm$ 0.3	0.2 $\pm$ 0.1	0.7 $\pm$ 0.3	1.3 $\pm$ 0.5	1.8 $\pm$ 0.6	2.7 $\pm$ 0.9	4.2 $\pm$ 1.2	5.1 $\pm$ 1.5	5.4 $\pm$ 1.6
200 (non-fasting)	6	0.9	5.0	11.7	10.8	8.8	5.8	1.8	0.4	0.2	0.8	1.4	2.0	3.1	4.8	6.0	6.3
	7	1.1	3.4	12.2	9.8	3.9	3.1	1.1	0.4	0.1	0.7	1.4	2.1	3.0	4.2	5.1	5.3
	8	1.9	4.6	8.5	8.8	6.9	5.7	1.6	0.6	0.3	1.2	1.8	2.5	3.4	5.0	5.9	6.3
	9	3.3	9.4	9.0	10.5	5.7	4.1	1.5	—	0.4	1.3	2.0	2.6	3.5	4.6	5.3	5.3
	10	2.2	11.9	10.8	10.6	7.1	6.7	1.9	0.5	0.1	0.7	1.5	2.2	3.0	4.4	5.4	5.7
	mean $\pm$ SD	1.9 $\pm$ 1.0	6.9 $\pm$ 3.6	10.4 $\pm$ 1.6	10.1 $\pm$ 0.8	6.5 $\pm$ 1.8	5.1 $\pm$ 1.4	1.6 $\pm$ 0.3	0.4 $\pm$ 0.2	0.2 $\pm$ 0.1	0.9 $\pm$ 0.3	1.6 $\pm$ 0.3	2.3 $\pm$ 0.3	3.2 $\pm$ 0.2	4.6 $\pm$ 0.3	5.5 $\pm$ 0.4	5.8 $\pm$ 0.5

* time after administration

— : less than detectable limit (0.25 $\mu\text{g/ml}$)

SD: standard deviation

400mgの1日2回連続服用では尿中濃度が服用量にはほぼ比例し、1日の平均尿中未変化体濃度としてそれぞれ約200 $\mu\text{g/ml}$ 、約300 $\mu\text{g/ml}$ であった。200mgと400mgの代謝物も含めた累積尿中排泄率(当日までの全服用量に対する累積排泄率-棒グラフと全服用量に対する累積排泄率-折線グラフ)をFig. 11とFig. 12に示した。いずれの服用時においても代謝物と未変化体の比率が時間によらず一定であり、単回服用時のそれと変わらなかった。

4. 食事の影響

Fleroxacinの体内動態に及ぼす食事の影響について検討すべく、1週間の間隔で同一の志願者が空腹時と食後30分に200mgを単回服用した。食後服用時の血清中未変化体濃度、薬物速度論的パラメーター、尿中濃度及び累積尿中排泄率をそれぞれFig 13、Table 4、Table 6～8に示した。食後服用時の血清中未変化体濃度及びAUC_{0-∞}は空腹時のそれに比べてやや低い値を示したが、その他の薬物速度論的パラメーター、尿中濃度、累積尿中排泄率では両群で著明な差は認められなかった。

5. 糞中排泄

食後200mg単回服用時の糞中未変化体濃度は2日目に26.9 $\mu\text{g/g}$ の最高値を示し、3日目までの糞中排泄率は服用量の3.2%であった(Table 9)。したがって、この場合尿中代謝物も含めた総尿糞中排泄率は全服用量の約96%に達した。

400mg1日2回連続服用時の2日目と7日目に糞便を採取して、糞中濃度を測定したところ、それぞれ97.3、159 $\mu\text{g/g}$ (n=5)であった(Table 10)。

6. たん白結合

空腹時200mg単回服用後の血清を用いて限外ろ過法で検討した結合率は、総血清中濃度によらずほぼ一定であり、その平均値(n=20)は32%であった(Fig. 14)。

7. 唾液濃度

空腹時200mg単回服用時の唾液中未変化体濃度を同時に採取した総血清中濃度と共に図示した(Fig. 15)。服用1時間後の1点を除き、唾液中濃度は血清中濃度より低かった。全点での相関係数は0.884であり、両者はよ

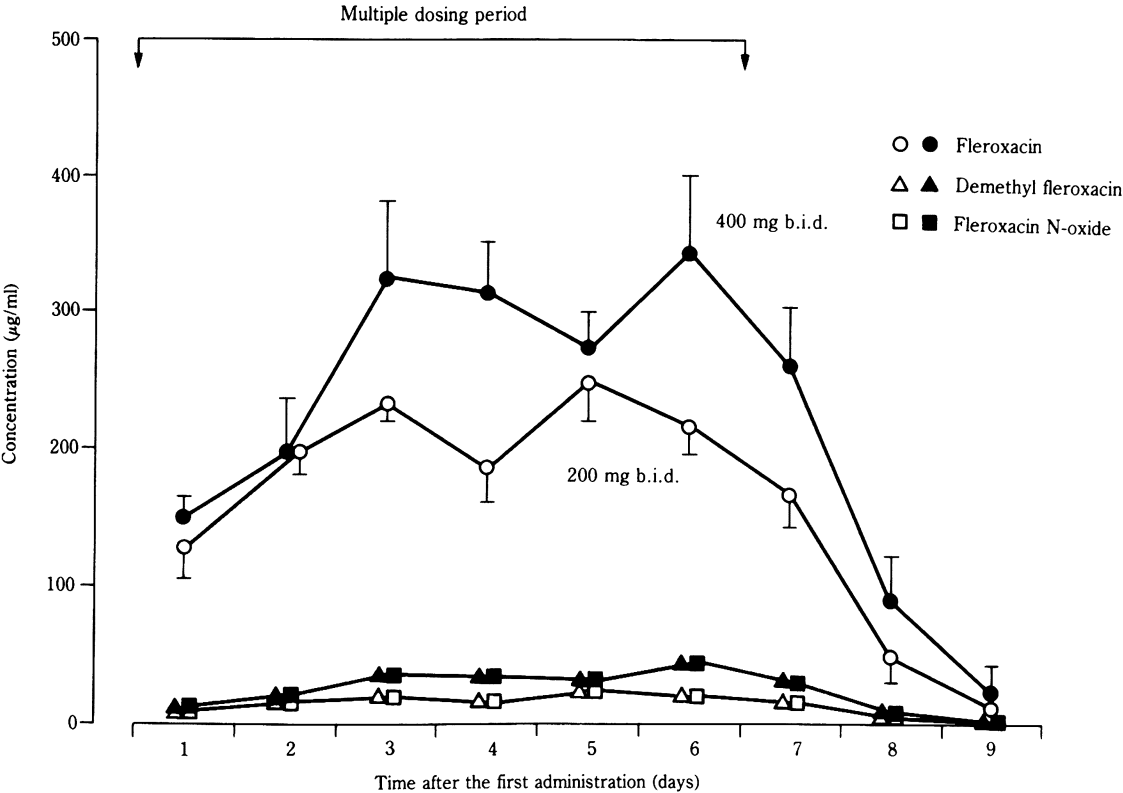


Fig. 10. Urine concentration of fleroxacin and its metabolites in male healthy volunteers during and after multiple oral administration of 200 mg and 400 mg b.i.d. for 7 days (mean $\pm$ SD, n=5)
Open and closed symbols indicate 200 mg and 400 mg b.i.d., respectively.

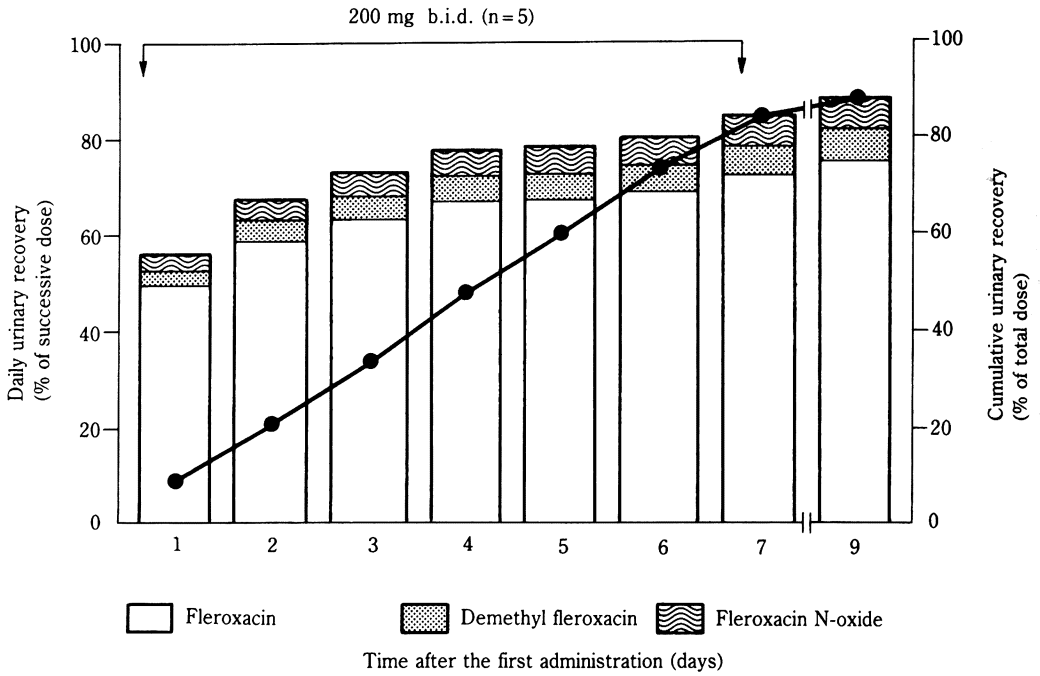


Fig. 11. Mean cumulative urinary recovery of fleroxacin and its metabolites in male healthy volunteers against successive and total doses during and after multiple oral administration of 200 mg b.i.d. for 7 days.

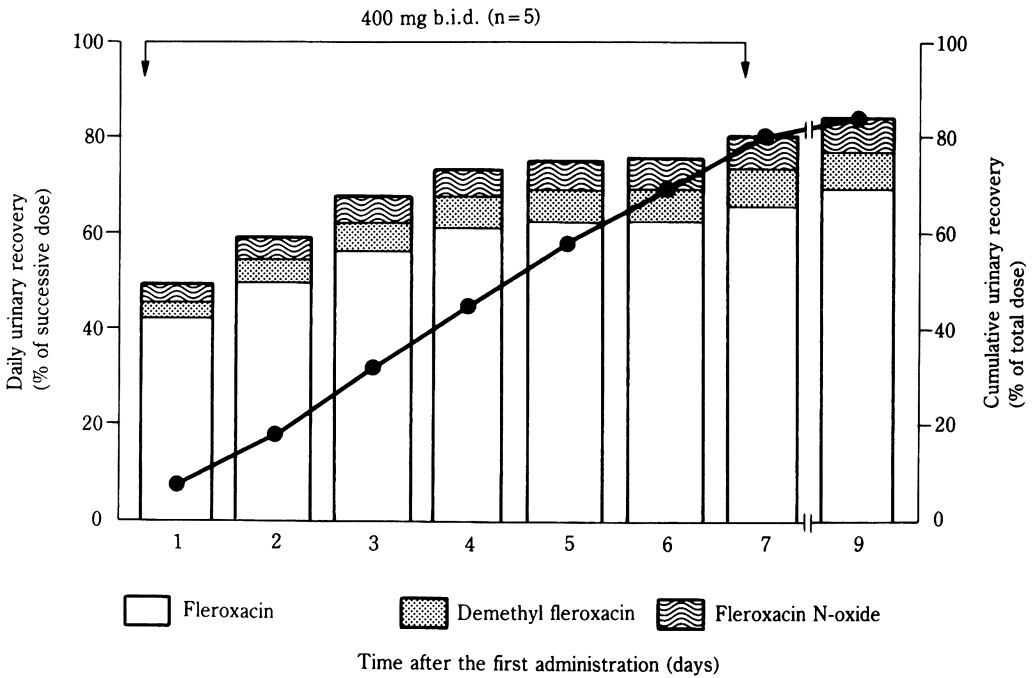


Fig. 12. Mean cumulative urinary recovery of fleroxacin and its metabolites in male healthy volunteers against successive and total doses during and after multiple oral administration of 400 mg b.i.d. for 7 days.

く相関し、唾液／血清濃度比は約0.4であった。また、この濃度比が時間によらないことにより、唾液への移行は速やかなものと考えられた。なお、この唾液中濃度は非結合体血清中濃度の約60%に相当する。

8. 尿中溶解度

Fleroxacinとデメチル体のヒト尿への溶解度をTable 11に示した。FleroxacinはいずれのpHでも2000 µg/ml以上の溶解度を持ち、デメチル体も500 µg/ml以上溶解した。なお、N-オキシド体については検討していないが、その極性からしてfleroxacinと同程度以上溶けやすいものと推測された。これらの値は今回測定された尿中濃度のいずれより十分高い値であった。

9. 耐容性

1) 臨床症状

400mg1日2回連続服用時1名が軟便(投与後4～5日目)、3名が頭重感を訴えたが、いずれも軽度、一過性のものであった。その他全く異常を訴えず、めまい、不眠などを訴えたものは1例もなかった。

2) 血圧、脈拍、体温、呼吸数、心電図すべての試験で異常な変動は見られなかった(Table 12～17)。

3) 臨床検査

血液検査及び尿検査において、本剤に起因すると考えられる異常は認められなかった。血液生化学検査においては200mg食後服用時の1例にGOT(23→51U・4日目)、GPT(27→87U・4日目)の上昇が認められたが、13日後には前値(GOT: 24U, GPT: 22U)に復しており、リンパ球刺激試験においても異常を認めなかった。その他の血液生化学検査値にはいずれの試験でも異常を認めなかった(Table 18～26)。

4) 結晶尿

400mg単回服用、400mg1日2回連続服用時、尿を肉眼観察し、一部については検鏡したが尿の混濁もなく、fleroxacinの結晶も全く認めなかった。

5) 眼底圧検査、平衡機能検査、聴力検査

400mg単回服用、400mg1日2回連続服用時に実施したが、何ら異常な変化を認めなかった。

Ⅲ. 考 察

Fleroxacinの臨床評価に先立ち、健康成人男子志願者を対象に本剤の耐容性と体内動態につき検討した。

100～400mg単回服用後の血清中未変化体濃度は服用

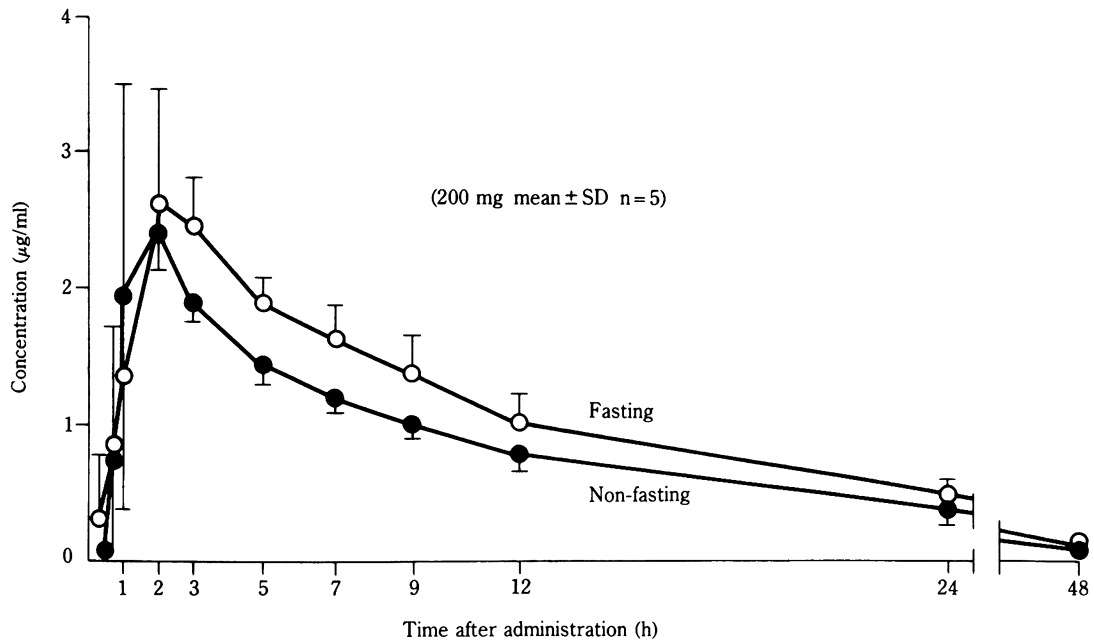


Fig. 13. Effect of food intake on the serum concentration of fleroxacin in male healthy volunteers after a single oral administration.

後速やかに上昇し、1～2時間でピークに達する。200mg服用時のC_{max}は約3 μg/mlであり、そのレベルは類 剤 norfloxacin¹⁴⁾、enoxacin¹⁵⁾、ofloxacin¹⁶⁾、ciprofloxacin¹⁷⁾のいずれより高い。また、本剤の半減期は約10時間であり、これはnorfloxacinの4～5時間¹⁴⁾、enoxacinの5～6時間¹⁵⁾、ofloxacinの3～5時間¹⁶⁾、ciprofloxacinの3～5時間¹⁷⁾と比べて長いものであった。Fleroxacinでは1日2回の連続服用によっても変動の少ない血清レベルを得ることが今回の試験で確認された。Fleroxacin 200mg1日2回の連続服用により血清中濃度は2～4 μg/mlを推移したが、enoxacinの場合このレベルを得るには400mg1日2回程度¹⁵⁾、ofloxacinの場合200mg1日3回程度¹⁶⁾の服薬が必要となろう。

本剤の経口吸収が良好なことは各種実験動物の結果から予想されていたが³⁾、本研究によりヒトにおいても経口吸収が良好と推察された。単回服用後の尿中回収率は代謝物を含めて服用量の約85%であり、しかも糞便中への回収率は3%程度であった事は、本剤がヒトで経口服用した場合もほぼ完全に吸収されることを示唆した。食事によりAUC_{0-∞}はやや低下したが、血清ピークレベルは空腹時と同程度のレベルになり、尿中濃度、尿中排泄率にも差のないことから、本剤の吸収に対して食事の影

Table 10. Feces concentration of fleroxacin in male healthy volunteers during multiple oral administration (400 mg b.i.d. for 7 days)

Volunteer no.	Feces concentration of fleroxacin (μg/g)	
	2nd day**	7th day**
21	98.7 ± 13.7*	134 ± 27
22	88.1 ± 1.3	109 ± 50
23	139 ± 3	246 ± 22
24	113 ± 12	206 ± 21
25	47.9 ± 3.1	102 ± 16
Mean ± SD	97.3 ± 33.6	159 ± 64

* each value represents mean ± SD of 3 determinations.

** time after the first administration.

SD: standard deviation

Table 9. Feces concentration of fleroxacin in male healthy volunteers after a single oral administration of 200 mg following a light meal

Volunteer no.	Feces concentration (μg/g)			Cumulative fecal recovery (% of dose)
	0～24 h	24～48 h	48～72 h	
6	29.8 ± 3.4*	43.6 ± 10.0	12.7 ± 4.9	5.2
7	6.2 ± 1.7	14.6 ± 0.6	10.7 ± 3.5	1.6
8	6.6 ± 2.5	31.7 ± 4.9	5.9 ± 1.7	2.6
9	5.4 ± 0.9	28.8 ± 3.9	4.6 ± 2.6	3.7
10	24.1 ± 1.5	16.0 ± 10.4	1.7 ± 0.4	2.7
Mean ± SD	14.4 ± 11.6	26.9 ± 12.0	7.1 ± 4.5	3.2 ± 1.4

* each value represents mean ± SD of 3 determinations.

SD: standard deviation

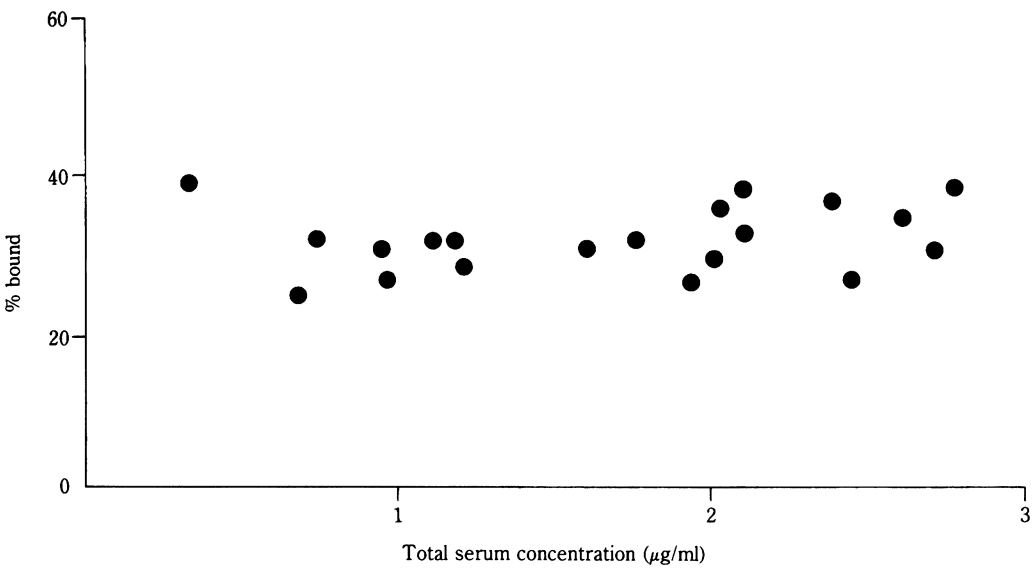


Fig. 14. Protein binding of fleroxacin in serum taken after a single oral administration of 200 mg to fasting male healthy volunteers.

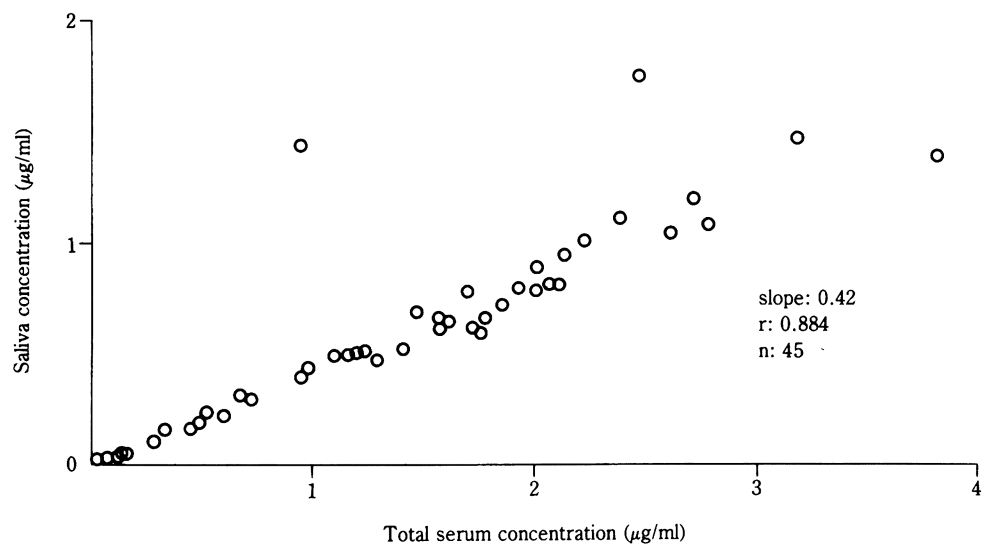


Fig. 15. Correlation between saliva and serum concentrations of fleroxacin after a single oral administration of 200 mg to fasting male healthy volunteers.

響は無視しえるものと考えられた。

Fleroxacin服用後に得た血清について調べたfleroxacinのたん白結合率は32%であり、ほかのキノロンカルボン酸系抗菌剤と同様に中程度であった。検討した濃度範囲(0.33~2.77 $\mu\text{g/ml}$)で結合率は濃度に依存せず一定であり、この現象は比較的弱い親和性を示唆するものと考えられた。単回服用より得たVd/fは1.3 l/kgであった。吸収率fは0.9以上と考えられたので、Vdは1 l/kg以上とな

り、本剤の組織移行性の良好なことが示唆された。なお、本剤の炎症性浸出液への移行性が良好なこと及び各組織への移行性の良好なこと³⁾はラットで確認されている。唾液中濃度は血清中濃度とよく相関し、総血清中濃度に対する比は約0.4であった。また、本剤は唾液にも速やかに移行する薬剤であることが確認された。

Fleroxacinと同様、ピペラジン環にN-メチル基を有するキノロンカルボン酸系抗菌剤のうちpefloxacinは代謝

Table 11. Solubility of fleroxacin and demethyl fleroxacin in human urine (37°C)

Sample no.	Fleroxacin		Demethyl fleroxacin	
	conc. (mg/ml)	final pH	conc. (mg/ml)	final pH
1	2.68	5.32	1.32	4.87
2	4.57	5.18	1.55	5.02
3	2.75	5.60	0.89	5.52
4	2.73	7.22	0.66	7.38
5	2.65	7.62	0.52	7.81
6	3.83	5.08	1.01	4.87
Mean ± SD	3.20 ± 0.81		0.99 ± 0.39	

SD: standard deviation

Table 12. Vital signs (100 mg single-dose)

Day Time (h) Volunteer no.		1st									2nd	3rd
		AM 8:00 (-1)	10:00 (1)	11:00 (2)	12:00 (3)	PM 1:00 (4)	2:00 (5)	4:00 (7)	6:00 (9)	9:00 (12)	AM 9:00 (24)	AM 9:00 (48)
Blood pressure (mmHg)	1	111/61	104/59	113/58	107/56	110/61	107/55	107/54	99/54	105/56	105/58	99/55
	2	96/54	104/53	105/57	105/55	99/50	115/52	109/51	114/57	107/52	101/58	102/56
	3	106/61	103/58	111/63	99/53	99/57	100/55	103/57	93/52	105/57	90/54	106/60
	4	117/67	109/67	114/70	117/68	114/72	114/61	115/68	111/63	116/60	107/65	112/64
	5	115/64	106/60	101/52	100/54	103/56	97/50	107/55	106/58	107/57	100/52	101/56
Pulse rate (/min)	1	58	57	59	57	59	73	73	71	70	60	65
	2	70	67	67	67	59	77	75	75	75	81	78
	3	77	72	75	64	69	84	82	79	79	83	88
	4	64	62	64	58	64	75	69	72	73	75	83
	5	75	75	67	69	67	71	75	79	77	70	67
Respiratory rate (/min)	1	20	20	19	20	20	24	24	13	15	15	18
	2	15	16	15	13	14	17	17	15	17	17	14
	3	19	18	17	13	15	16	16	18	16	14	16
	4	16	15	20	16	18	14	20	13	16	18	15
	5	12	12	13	12	10	11	12	11	12	11	11
Body temperature (°C)	1	36.2	35.8	35.8	36.2	35.7	36.0	36.5	36.5	36.7	36.1	35.8
	2	36.0	35.6	35.5	35.7	36.0	36.2	36.0	36.2	36.5	35.9	35.9
	3	36.4	36.2	36.1	36.0	36.2	36.7	36.6	36.7	36.4	36.2	36.4
	4	36.0	35.8	36.0	36.0	35.9	36.1	36.1	36.5	36.5	36.2	36.1
	5	36.0	36.0	35.7	36.1	36.5	36.3	35.8	37.0	36.5	35.8	36.1

Table 13. Vital signs (200 mg single-dose, cross-over, fasting)

Day Time Volunteer no.		1st									2nd	3rd
		AM 8:00 (-1)	10:00 (1)	11:00 (2)	12:00 (3)	PM 1:00 (4)	2:00 (5)	4:00 (7)	6:00 (9)	9:00 (12)	AM 9:00 (24)	AM 9:00 (48)
Blood pressure (mmHg)	6	117/75	124/80	116/87	124/83	121/87	123/79	124/84	112/78	118/72	116/76	110/77
	7	107/55	104/55	99/52	101/48	106/52	106/57	107/52	102/55	106/56	105/55	102/55
	8	114/65	106/59	114/62	108/63	107/67	119/60	119/60	111/58	110/59	114/61	117/61
	9	136/78	128/79	127/77	124/73	125/68	137/76	137/73	133/71	125/70	123/71	121/71
	10	120/67	126/69	116/68	110/63	120/66	120/65	116/63	115/61	117/64	117/67	117/61
Pulse rate (/min)	6	69	69	67	65	70	86	83	82	85	76	70
	7	72	70	70	65	65	91	85	85	91	81	82
	8	85	80	72	77	79	90	86	87	89	74	77
	9	88	73	76	72	66	91	92	74	79	79	85
	10	59	52	50	47	52	58	58	52	63	56	62
Respiratory rate (/min)	6	16	16	12	14	14	14	13	14	18	14	14
	7	20	18	21	19	20	17	21	21	22	18	18
	8	20	18	16	18	15	17	18	21	18	20	19
	9	18	20	17	18	16	16	14	18	19	17	19
	10	18	16	19	19	16	16	18	18	18	18	18
Body temperature (°C)	6	35.5	35.3	35.8	36.0	35.9	36.2	36.4	36.6	36.5	36.0	35.9
	7	36.7	36.0	35.8	36.3	36.3	36.7	36.8	36.2	36.7	36.3	36.0
	8	36.5	36.5	36.4	36.8	36.7	36.6	36.7	36.8	36.8	36.2	36.4
	9	36.7	35.9	35.5	36.1	36.3	36.6	36.5	37.0	37.0	36.3	36.3
	10	36.2	36.3	36.2	36.0	36.3	36.2	36.5	36.3	36.7	36.3	36.6

Table 14. Vital signs (200 mg single-dose, cross-over, non-fasting)

Day Time Volunteer no.		1st							2nd	3rd
		AM 8:00 (-1)	10:00 (1)	11:00 (2)	12:00 (3)	PM 2:00 (5)	6:00 (9)	9:00 (12)	9:00 (24)	9:00 (48)
Blood pressure (mmHg)	6	133/80	113/66	122/75	112/73	114/67	115/67	124/73	115/73	119/69
	7	103/51	111/56	105/62	102/58	119/59	111/55	120/63	122/65	109/61
	8	129/69	110/63	115/67	108/65	115/67	119/67	116/67	123/63	114/63
	9	119/68	112/65	110/63	109/65	114/64	122/65	127/69	129/74	123/71
	10	121/69	110/62	111/60	103/59	103/58	115/64	116/63	111/64	119/66
Pulse rate (/min)	6	66	71	69	63	74	66	72	79	82
	7	54	57	59	52	72	66	75	81	69
	8	55	60	55	54	67	59	67	60	65
	9	65	66	64	65	75	79	84	90	89
	10	51	52	49	44	55	54	59	54	63
Respiratory rate (/min)	6	12	13	13	13	14	13	14	14	13
	7	15	16	17	16	15	17	16	15	16
	8	17	18	19	13	15	16	14	15	18
	9	16	15	17	14	15	16	15	15	16
	10	14	15	18	14	16	15	17	19	17
Body temperature (°C)	6	36.1	36.6	36.0	35.1	36.1	36.0	36.1	35.6	35.4
	7	36.3	36.4	35.8	35.9	35.7	35.7	36.3	35.8	35.9
	8	35.9	36.7	36.2	36.1	36.0	36.4	35.9	35.8	35.5
	9	35.8	36.5	36.1	36.4	36.5	36.1	35.9	35.8	35.8
	10	36.0	36.5	35.5	35.9	35.4	36.0	36.1	35.6	35.6

を受けやすく¹⁸⁾、ofloxacinは代謝を受けにくい¹⁶⁾といわれている。本剤では血清中にごくわずかな代謝物を検出するのみであり¹⁹⁾、尿中に回収されるものの85%以上が未変化体であったことから、本剤はヒトにおいて体内変化を受け難い薬剤であるといえた。また、連続服用により代謝物の尿中排泄比率は変化せず、少なくとも本服用期間中に本剤の代謝(酸化反応)に関与する薬物代謝酵素系に影響はないものと考えられた。連続服用時服用回数の増加と共に血清中濃度は増加したが、1日2回連続服用により3日目には定常状態が得られた。定常状態時の血清レベルは初回服用時の2倍程度にとどまり、しかも連続服用中の血清レベルは単回服用時の薬物速度論的パラメーターを用いた1-コンパートメントモデルの式で良好にシミュレートされた。また、連続服用時の最終服用後の血清中濃度より計算された $t_{1/2}$ は単回服用時とほとんど同じであった。更には、連続服用による全尿中回収率は85%の高率であり、単回服用時の値に近似した。これらの事実は本剤の経口吸収性が連続服用においても単回服用と同様に良好であり、しかも連続服用による蓄積性のないことを示唆するものと考えられた。ちなみに、200mg食後単回服用の志願者からは3日間にわたりすべての尿及び糞を採取したが、尿中の代謝物を含めると服

用量の約96%という高率で体外に排泄されていた。

本剤は主に尿中排泄され、しかも血中消失半減期が比較的長いことにより、腎機能が低下した高齢者や腎機能障害者には十分注意して投薬されるべきと考えられた。今回、floxacinを100mgから漸増して400mgまで単回服用し、その後200mg1日2回7日間の連続服用、更には400mg1日2回7日間の連続服用まで健常成人を対象に耐容性について詳細に検討したが、200mg食後服用の1例にGOT、GPTの軽度の上昇、400mg連続服用の1例に一過性の軟便を認めた。いずれも軽度、一過性のものであるが、第2相臨床試験以後の成績に留意したい。今回、結晶尿の例を認めなかった。本剤はヒト尿に2000 $\mu\text{g/ml}$ 以上溶解すること、400mg連続服用時でもそれより十分低い尿中濃度となること、更には急激に尿中濃度が上昇しない性質をもつことなどを考え合わせると、本剤の予想臨床用量からみても、今後臨床面で結晶尿が問題になることはないものと考えられた。

以上、floxacinはヒトにおいて経口吸収性に優れ、組織移行性も良好で、しかも蓄積性がなく、代謝を受け難く、かつ尿中排泄の良好な、安全性の高い薬剤であると考ええる。高い血清レベルがしかも持続して得られる本剤の性質は、強力な抗菌活性とあいまって経口抗菌剤と

Table 15. Vital signs (400 mg single-dose)

Day Time Volunteer no.		1st						2nd	3rd
		AM 8:00 (-1)	11:00 (2)	12:00 (3)	PM 2:00 (5)	6:00 (9)	9:00 (12)	9:00 (24)	9:00 (48)
Blood pressure (mmHg)	11	103/55	103/58	98/58	104/53	101/51	102/57	107/59	107/55
	12	95/52	96/55	98/50	106/57	103/57	109/59	104/56	117/65
	13	107/67	105/63	98/60	95/48	99/55	99/55	102/57	100/54
	14	109/65	110/63	109/68	113/69	114/69	114/67	111/69	110/65
	15	109/64	103/61	101/63	107/55	109/58	113/61	112/62	107/58
Pulse rate (/min)	11	55	60	63	61	56	68	60	65
	12	41	45	45	57	50	56	56	68
	13	79	60	57	59	61	62	64	65
	14	60	54	58	77	62	77	76	71
	15	50	51	55	56	53	56	58	56
Body temperature (°C)	11	36.0	35.8	36.0	35.7	35.9	35.9	35.8	35.9
	12	35.9	36.0	36.2	35.9	36.0	36.1	35.6	35.6
	13	36.1	35.8	36.2	35.9	36.1	36.4	36.0	36.4
	14	35.9	36.0	36.1	36.1	35.9	35.8	35.2	35.7
	15	35.8	35.8	35.9	36.2	36.3	36.4	35.7	36.2

Table 17. Vital signs

(400 mg $\times$ 2/day $\times$ 7 days)

	Day	1st						2nd		3rd		4th		5th		6th		7th						8th	9th						
		Time (h)	AM (-1)	10:00 (1)	11:00 (2)	12:00 (3)	PM (5)	4:00 (7)	8:00 (11)	10:00 (13)	AM (0)	11:00 (2)	8:00 (-1)	9:00 (0)	11:00 (2)	8:00 (-1)	9:00 (0)	11:00 (2)	8:00 (-1)	9:00 (0)	11:00 (2)	10:00 (1)	8:00 (-1)			9:00 (0)	11:00 (2)	12:00 (3)	PM (5)	4:00 (7)	8:00 (9)
Blood pressure (mmHg)	21	123/72	122/67	113/66	113/66	122/67	123/70	129/68	121/62	129/75	121/67	128/70	119/67	121/71	123/66	125/71	111/67	122/69	13/66	124/66	115/67	115/69	122/69	113/64	114/67	115/68	122/70	128/65	142/66	112/65	114/69
	22	111/65	99/55	102/59	96/57	105/61	108/60	111/64	103/58	113/61	103/56	103/60	113/66	105/62	112/67	103/57	110/62	110/66	107/62	113/67	106/61	111/64	110/65	103/61	106/61	104/60	108/60	113/70	113/64	106/62	111/63
	23	108/55	106/54	103/52	103/52	105/52	103/52	110/54	112/56	109/54	110/59	105/54	105/52	107/55	118/57	111/60	107/56	125/60	113/55	110/55	107/56	110/57	115/56	111/58	109/56	112/56	113/56	112/57	123/61	110/57	113/57
	24	125/68	112/54	110/59	112/64	115/61	125/63	124/62	113/59	123/61	102/55	107/57	119/61	116/59	123/60	116/62	113/64	129/64	123/61	126/65	123/66	106/57	126/66	111/59	121/62	114/61	128/63	123/65	128/62	131/70	127/69
	25	120/71	112/62	104/58	98/54	107/58	103/60	107/62	111/63	113/67	102/55	110/64	115/67	105/61	112/64	108/61	112/61	110/61	99/55	106/61	97/54	100/57	108/61	96/54	106/57	100/55	99/52	100/52	109/60	106/61	109/59
Pulse rate (/min)	21	66	64	61	58	67	64	67	69	81	69	67	71	69	68	71	66	73	62	68	62	70	71	68	67	84	78	74	74	74	67
	22	66	70	66	69	75	72	76	76	74	68	65	77	79	81	75	64	81	80	88	80	76	87	82	84	78	85	90	84	86	82
	23	50	49	49	49	51	53	54	52	56	54	53	55	58	55	58	58	68	64	64	59	55	61	58	60	62	64	66	65	66	61
	24	57	57	58	55	67	66	69	66	66	66	64	66	66	66	63	60	69	69	71	69	62	68	67	73	71	79	80	72	76	82
	25	62	74	73	66	79	77	82	72	76	68	66	75	71	67	76	63	71	68	78	69	67	75	72	72	71	76	74	83	75	72
Body temperature (°C)	21	35.3	35.5	35.3	35.1	35.5	35.6	35.3	35.5	35.2	35.2	35.8	35.0	34.9	35.4	35.9	35.2	35.6	35.5	35.3	35.2	34.4	35.6	36.1	35.1	35.4	36.2	36.5	35.0	34.9	35.1
	22	35.1	35.8	35.3	35.1	34.8	35.0	36.0	36.2	35.2	35.5	34.9	34.5	35.6	35.4	36.2	35.0	35.0	35.7	35.1	35.8	34.5	35.2	35.6	35.6	35.7	34.9	36.6	35.9	35.4	35.4
	23	35.6	35.5	35.7	35.9	35.8	36.2	35.2	36.0	35.6	35.9	35.1	35.5	36.2	35.4	36.1	35.9	35.5	35.3	36.2	35.6	35.3	35.9	35.8	36.2	36.5	35.6	36.6	35.9	35.6	35.7
	24	36.5	36.7	36.4	36.7	36.1	36.6	36.5	36.7	36.4	36.4	36.6	36.4	36.3	36.6	36.7	36.8	36.5	37.0	36.6	36.8	36.3	36.5	36.4	37.0	36.0	36.8	36.7	36.7	36.2	36.7
	25	36.0	36.7	36.1	34.8	36.4	36.1	36.2	35.5	35.5	35.8	34.6	36.0	36.0	35.2	36.5	36.0	35.3	36.0	35.9	36.7	35.9	35.6	36.5	36.4	36.3	36.7	36.6	36.7	36.5	36.1

Table 18. Clinical laboratory findings

Item		Normal range	100 mg Single-dose (fasting)										400 mg Single-dose (fasting)										
			1		2		3		4		5		11		12		13		14		15		
			B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	
RBC (× 10 ⁴ /mm ³)		380 ~ 530	516	493	501	510	535	500	453	454	491	488	455	459	487	507	491	478	497	501	460	462	
WBC (/mm ³)		3000 ~ 8500	3600	3900	5700	5500	5800	4700	5000	4500	5600	5600	4500	5000	4800	5900	5500	5800	5000	5300	4700	5000	
Hb (g/dl)		12.4 ~ 17.2	15.1	14.3	14.9	14.8	16.9	16.0	14.2	14.1	14.9	15.1	13.9	13.9	16.0	16.6	15.5	15.1	15.8	15.9	15.1	15.0	
Ht (%)		38.0 ~ 54.0	44.2	42.5	42.8	43.3	48.8	45.6	40.6	40.5	43.5	43.5	39.9	40.5	45.9	47.6	44.4	43.1	45.1	45.6	43.1	43.0	
Hematology WBC differential	neutrophils	stabs.	0 ~ 19	1	2	9	5	3	6	8	7	10	5	6	4	1	1	6	5	4	4	2	0
		segs.	28 ~ 68	56	41	47	34	49	31	59	44	38	27	43	58	30	45	48	50	46	55	43	44
	lymphocytes	17 ~ 57	30	43	33	44	39	55	26	40	44	56	45	28	50	39	36	34	45	33	43	50	
	eosinophils	0 ~ 10	5	6	10	10	5	3	0	0	4	7	2	5	11	6	5	6	0	0	6	3	
	basophils	0 ~ 5	3	3	0	1	0	1	1	3	0	0	2	1	1	1	0	1	3	1	1	1	
	monocytes	0 ~ 10	5	5	1	6	4	4	6	6	4	5	2	4	7	8	5	4	2	7	5	2	
	platelets (× 10 ⁴ /mm ³)	11.0 ~ 34.0	20.0	20.7	24.3	24.9	15.1	14.0	20.0	21.6	16.1	16.0	20.0	21.6	13.1	14.9	22.4	22.6	25.1	23.7	22.0	23.0	
GOT (U)		5 ~ 40	24	20	19	16	18	15	15	14	18	16	14	13	18	22	15	14	19	18	21	20	
GPT (U)		4 ~ 35	18	17	12	10	10	8	10	8	10	9	6	7	14	19	11	11	28	21	29	29	
LDH (U)		170 ~ 450	315	307	362	236	308	250	271	275	330	317	233	222	252	263	268	233	220	205	220	219	
Al-P (KAU)		3.0 ~ 11.0	4.6	4.4	5.8	5.7	4.9	4.5	4.0	3.9	5.0	5.0	4.1	4.1	6.1	6.5	5.5	5.2	4.7	5.4	4.7	4.7	
γ-GTP (U)		<50																					
LAP (G-R)		112 ~ 172																					
BUN (mg/dl)		8.0 ~ 20.0	12.8	10.7	12.9	12.6	11.7	10.6	10.7	11.9	11.2	10.2	11.3	12.7	10.7	10.6	13.3	12.4	14.6	15.5	11.4	12.4	
CRTN (mg/dl)		0.6 ~ 1.3	0.9	0.9	1.1	1.1	1.0	0.9	1.1	1.0	1.0	0.9	0.9	0.9	1.0	1.0	0.9	0.9	1.0	1.0	1.0	1.0	
UA (mg/dl)		2.9 ~ 6.5	5.6	5.7	7.1	6.8	6.3	5.7	4.0	4.2	5.2	5.0	7.0	7.0	4.6	5.3	4.6	4.2	4.8	4.8	6.5	6.2	
total bilirubin (mg/dl)		0.3 ~ 1.2	0.7	0.6	0.8	0.7	1.3	0.8	1.1	1.0	0.6	0.5	0.7	0.7	0.6	0.6	1.0	1.0	1.4	1.2	0.6	0.4	
ZTT (U)		2.3 ~ 12.0	6.1	6.3	10.4	10.5	4.6	4.7	6.2	6.2	5.4	6.0	4.3	4.5	3.7	3.8	6.3	6.6	4.1	4.2	4.5	4.5	
total protein (g/dl)		6.0 ~ 8.0	7.2	6.9	7.5	7.5	7.2	7.0	7.0	7.0	7.2	7.3	6.8	6.9	6.5	6.9	7.3	6.9	6.9	6.5	6.8	6.7	
albumin (g/dl)		3.2 ~ 5.0	4.2	4.1	4.3	4.2	4.5	4.5	4.3	4.2	4.3	4.3	4.3	4.4	4.1	4.3	4.4	4.2	4.3	4.1	4.3	4.3	
A/G		1.0 ~ 2.5	1.4	1.5	1.3	1.3	1.7	1.8	1.6	1.5	1.5	1.4	1.7	1.8	1.7	1.7	1.5	1.6	1.7	1.7	1.7	1.8	
glucose (mg/dl)		70 ~ 110	91	94	90	90	98	101	83	91	86	94	100	107	95	121	90	94	100	103	101	106	
chol-T (mg/dl)		120 ~ 230	202	209	193	186	163	154	170	174	137	137	171	175	176	183	176	165	200	191	154	154	
TG (mg/dl)		40 ~ 170	96	130	130	147	106	141	47	46	77	86	89	95	95	114	100	145	106	150	139	191	
Na ⁺ (mEq/L)		134 ~ 145	141	143	139	141	139	141	141	142	135	142	141	141	141	141	142	141	141	140	141	141	
K ⁺ (mEq/L)		3.4 ~ 5.0	4.3	4.4	4.3	4.2	4.5	4.9	4.7	4.5	4.1	4.6	4.4	4.1	4.3	4.3	3.9	3.9	4.0	4.0	4.2	4.1	
Cl ⁻ (mEq/L)		98 ~ 110	105	107	104	106	105	107	106	107	101	108	105	105	106	105	108	106	106	105	105	105	
Ca ²⁺ (mEq/L)		4.0 ~ 5.0	4.4	4.3	4.5	4.4	4.4	4.4	4.3	4.3	4.4	4.3	4.4	4.5	4.2	4.3	4.2	4.2	4.4	4.5	4.4	4.5	
P (mg/dl)		2.7 ~ 4.6	3.1	3.1	3.6	3.2	3.1	2.8	2.7	2.6	3.0	3.1	3.8	3.2	3.9	3.9	3.1	3.0	3.2	3.1	3.6	3.5	
Mg (mg/dl)		1.8 ~ 2.6	1.9	1.9	1.9	1.8	2.0	1.9	1.8	1.9	1.9	2.0	1.8	1.8	2.0	2.2	2.1	2.1	2.0	2.0	1.9	1.8	
pH		4.8 ~ 7.5	6.2	5.2	5.6	5.4	6.2	5.4	7.0	5.4	7.0	6.0	5.2	7.0	7.0	6.6	6.0	6.2	6.0	5.4	5.8	5.2	
protein		(-) ~ (±)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(±)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
glucose		(-) ~ (±)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
urobilinogen		(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	
occult bleeding			(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
Urinalysis	sediment	RBC (/SF)		0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	1-2	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1
		WBC (/SF)		1-2	0-1	1-2	0-1	0-1	0-1	0-1	1-2	0-1	0-1	1-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1
		epithelium		0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1/F	0-1	0-1	0-1
		others						OX.CA.						OX.CA.		Phosp.		OX.CA.	OX.CA.				

B: before administration OX.CA.: calcium oxalate positive Phosp.: phosphate positive
A: 48 h after administration

Table 19. Clinical laboratory findings

Item			Normal range	200 mg Single-dose (cross-over, fasting)										200 mg Single-dose (cross-over, non-fasting)									
				6		7		8		9		10		6		7		8		9		10	
				B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
Hematology	RBC (× 10 ⁴ /mm ³)		380 ~ 530	508	482	503	497	515	502	490	472	513	527	498	515	487	514	517	513	461	498	509	548
	WBC (/mm ³)		3000 ~ 8500	5100	4600	5700	4400	5400	4700	6800	6300	6400	5100	4800	5700	5400	5500	4800	5600	6600	7100	4500	6600
	Hb (g/dl)		12.4 ~ 17.2	15.2	14.8	15.4	15.2	16.0	15.5	16.4	15.8	16.1	16.2	14.6	15.3	14.7	15.5	15.6	15.7	15.5	16.4	15.8	16.8
	Ht (%)		38.0 ~ 54.0	43.5	41.3	43.9	43.4	45.6	44.5	46.9	45.5	45.9	46.7	42.8	43.8	42.2	44.4	45.6	45.0	44.3	48.1	45.4	48.3
	neutrophils	stabs.	0 ~ 19	1	4	9	11	3	3	8	9	3	5	6	2	7	7	4	3	9	7	3	4
		segs.	28 ~ 68	45	45	44	32	39	48	58	48	43	32	43	40	46	44	44	44	43	57	32	38
	lymphocytes		17 ~ 57	38	46	42	49	47	39	26	34	46	54	42	51	43	40	42	39	38	28	57	57
	eosinophils		0 ~ 10	4	2	0	2	6	4	0	1	2	7	2	3	1	1	4	9	2	0	5	2
	basophils		0 ~ 5	2	0	0	0	0	2	0	1	0	0	3	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	monocytes		0 ~ 10	10	3	5	6	5	4	8	7	6	2	4	4	3	7	6	5	8	8	3	3
platelets (× 10 ⁴ /mm ³)		11.0 ~ 34.0	28.8	25.6	25.7	26.6	14.5	15.5	30.2	28.0	25.1	25.1	26.5	26.7	27.8	28.2	15.0	16.1	28.5	29.2	24.7	26.4	
GOT (U)		5 ~ 40	20	20	16	16	10	10	20	24	15	14	19	21	15	14	10	11	23	35	15	16	
GPT (U)		4 ~ 35	12	11	13	13	8	7	18	22	14	12	11	14	12	13	7	10	27	48	11	13	
LDH (U)		170 ~ 450	338	271	296	273	232	241	315	297	245	278	274	277	222	222	241	218	273	265	237	239	
Al-P (KAU)		3.0 ~ 11.0	6.5	6.1	5.6	5.6	4.4	4.0	6.0	5.6	4.2	4.2	6.2	6.6	5.3	5.6	4.2	4.4	5.6	5.8	4.0	4.2	
γ-GTP (U)		< 50																					
LAP (G-R)		112 ~ 172																					
BUN (mg/dl)		8.0 ~ 20.0	10.5	11.1	12.6	13.0	14.3	18.2	10.1	8.6	15.0	16.5	11.3	12.2	11.6	12.4	13.0	17.2	9.5	10.9	17.0	18.1	
CRTN (mg/dl)		0.6 ~ 1.3	1.2	1.1	0.9	0.9	1.1	1.1	1.1	1.0	1.1	1.1	1.1	1.0	0.9	0.9	1.0	1.0	1.0	1.0	1.1	1.1	
UA (mg/dl)		2.9 ~ 6.5	6.1	5.5	4.3	4.5	5.4	5.5	8.1	7.6	7.0	6.9	5.5	5.1	4.1	4.3	5.7	5.2	7.3	7.0	7.2	7.4	
total bilirubin (mg/dl)		0.3 ~ 1.2	0.9	0.7	0.9	1.0	1.1	1.1	0.8	0.7	0.8	0.8	0.9	0.8	0.8	0.8	1.2	1.1	0.5	0.6	0.8	0.9	
ZTT (U)		2.3 ~ 12.0	5.3	4.5	8.0	7.3	5.7	4.9	4.4	3.9	6.0	5.5	5.0	5.0	7.6	7.6	5.0	5.1	3.7	3.5	5.0	5.0	
total protein (g/dl)		6.0 ~ 8.0	6.9	6.6	7.3	7.4	7.1	6.9	6.9	6.6	7.1	7.0	6.7	7.0	6.9	7.2	6.8	6.9	6.5	6.7	6.8	7.1	
albumin (g/dl)		3.2 ~ 5.0	4.2	4.1	4.1	4.2	4.5	4.2	4.3	4.1	4.4	4.4	4.2	4.4	4.0	4.2	4.3	4.5	4.1	4.2	4.3	4.5	
A/G		1.0 ~ 2.5	1.6	1.6	1.3	1.3	1.7	1.6	1.7	1.6	1.6	1.7	1.7	1.7	1.4	1.4	1.7	1.9	1.7	1.7	1.7	1.7	
glucose (mg/dl)		70 ~ 110	88	88	87	86	97	96	98	92	94	94	93	97	91	88	97	94	94	89	97	80	
chol-T (mg/dl)		120 ~ 230	177	174	146	142	147	142	169	176	202	209	175	192	135	138	146	156	174	203	192	217	
TG (mg/dl)		40 ~ 170	76	70	73	67	74	74	143	126	178	127	64	106	49	95	58	61	114	146	137	163	
Na ⁺ (mEq/L)		134 ~ 145	141	141	139	139	141	142	141	141	141	141	142	142	139	139	142	141	142	142	141	141	
K ⁺ (mEq/L)		3.4 ~ 5.0	4.1	4.3	4.1	4.1	3.8	4.0	4.2	4.0	3.8	4.0	4.3	4.0	4.2	4.2	3.9	4.1	3.9	4.0	3.8	4.1	
Cl ⁻ (mEq/L)		98 ~ 110	106	106	104	105	105	107	107	108	106	106	107	106	104	104	108	106	107	107	106	106	
Ca ²⁺ (mEq/L)		4.0 ~ 5.0	4.6	4.7	4.3	4.4	4.5	4.5	4.6	4.5	4.4	4.4	4.4	4.6	4.3	4.4	4.5	4.6	4.4	4.5	4.4	4.3	
P (mg/dl)		2.7 ~ 4.6	3.6	3.4	3.2	3.2	2.7	2.6	3.0	2.8	3.3	3.1	3.3	3.6	3.4	4.0	3.0	2.9	3.3	3.2	3.5	3.3	
Mg (mg/dl)		1.8 ~ 2.6	2.0	1.8	1.9	2.0	2.0	2.0	2.0	1.9	1.9	1.9	1.9	1.9	2.0	2.0	1.9	2.1	1.9	2.0	1.9	1.9	
pH		4.8 ~ 7.5	6.4	6.4	5.4	7.0	5.4	6.4	5.2	5.4	5.4	5.4	6.6	5.8	6.6	5.8	6.6	5.6	5.4	5.4	5.4	5.2	
protein		(-) ~ (±)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
glucose		(-) ~ (±)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
urobilinogen		(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	
occult bleeding			(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
sediment	RBC (/SF)		0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	1-2	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	
	WBC (/SF)		1-2	0-1	1-2	0-1	0-1	1-2	0-1	1-2	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	1-3/F	0-1/F	0-1	0-1	
	epithelium		0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	
	others																			OX.CA.			

B: before administration OX.CA.: calcium oxalate positive

A: 48 h after administration

Table 20. Clinical laboratory findings

(200 mg × 2 × 7 days)

Item		Normal range	16					17					18					19					20					
			B	3rd	5th	7th	A	B	3rd	5th	7th	A	B	3rd	5th	7th	A	B	3rd	5th	7th	A	B	3rd	5th	7th	A	
Hematology	RBC (× 10 ⁶ /mm ³)		380 – 530	491	500	487	494	502	508	513	517	500	515	439	451	441	442	439	574	563	538	526	525	482	498	475	443	470
	WBC (/mm ³)		3000 – 8500	5900	6000	5300	5900	5500	5800	5700	5300	5700	6000	5300	4800	4100	5200	4900	5100	5100	4700	4800	5000	6200	6400	5700	8000	6800
	Hb (g/dl)		12.4 – 17.2	14.8	15.2	14.7	14.9	15.0	16.2	16.3	16.4	15.6	16.1	13.6	14.0	13.3	13.5	13.4	14.8	14.6	14.2	13.8	13.8	15.1	15.5	14.8	13.8	14.4
	Ht (%)		38.0 – 54.0	42.9	43.6	42.2	42.5	43.0	46.7	46.7	46.8	44.7	46.1	39.3	40.4	39.0	39.0	38.6	44.0	42.9	40.8	39.7	39.8	43.1	44.4	42.3	39.4	41.3
	neutrophils	stabs.	0 – 19	3	7	6	5	5	1	5	3	3	2	1	2	1	4	3	6	7	2	4	6	4	7	2	5	2
		segs.	28 – 68	22	48	56	60	45	21	28	41	33	32	18	33	44	39	36	52	57	29	56	57	43	40	14	58	48
	lymphocytes		17 – 57	67	39	26	26	44	74	61	48	57	54	73	60	50	42	45	33	31	62	34	29	45	46	79	30	42
	eosinophils		0 – 10	4	3	7	6	2	1	1	4	4	6	2	3	2	9	6	4	1	1	2	3	6	3	3	1	4
	basophils		0 – 5	1	2	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1	1	2	0	0	3	2	0	1	1	1	0	1
	monocytes		0 – 10	3	1	5	3	4	3	5	3	2	6	6	1	2	5	8	5	4	3	2	5	1	3	1	6	3
platelets (× 10 ⁴ /mm ³)		11.0 – 34.0	21.0	22.0	22.6	22.9	21.5	27.3	28.4	28.3	27.2	25.6	28.0	26.9	26.7	26.3	25.6	26.0	24.9	22.4	22.0	22.5	16.9	18.3	16.8	16.6	17.9	
Biochemistry	GOT (U)		5 – 40	15	13	12	17	18	16	19	18	22	20	19	18	19	21	24	15	16	15	19	16	17	19	16	18	16
	GPT (U)		4 – 35	12	12	11	15	17	14	18	18	20	18	11	10	18	17	14	14	17	16	19	17	13	16	15	16	12
	LDH (U)		170 – 450	280	287	237	231	245	303	282	251	235	268	319	269	259	249	266	356	296	298	317	308	235	229	207	223	259
	Al-P (KAU)		3.0 – 11.0	4.7	4.9	4.6	5.0	5.1	4.0	4.2	3.9	4.2	4.2	5.2	5.3	4.8	5.5	5.6	6.5	6.6	6.1	6.2	6.2	5.2	5.3	5.1	5.2	5.3
	γ-GTP (U)		< 50	22	27	20	19	18	19	19	19	19	17	12	13	11	11	10	8	9	7	8	7	22	23	21	23	21
	LAP (G-R)		112 – 172	146	150	144	143	141	161	170	168	166	160	146	147	145	148	142	168	165	161	157	154	154	162	156	153	156
	BUN (mg/dl)		8.0 – 20.0	15.0	14.1	12.0	11.8	11.4	11.2	15.3	13.8	16.6	15.9	20.2	16.2	15.8	17.3	13.0	19.2	17.4	12.5	15.9	14.5	13.1	14.4	13.4	13.9	11.8
	CRTN (mg/dl)		0.6 – 1.3	0.8	0.9	0.9	0.9	0.9	1.0	1.0	1.0	1.1	1.0	1.0	0.9	0.9	0.9	0.9	1.0	1.0	0.9	1.0	0.9	1.1	1.0	1.1	1.0	1.0
	UA (mg/dl)		2.9 – 6.5	3.6	3.3	3.1	3.2	3.5	6.3	6.2	5.8	6.0	6.1	3.9	3.2	3.0	3.0	3.4	6.4	6.3	6.0	6.6	6.7	5.7	5.5	5.3	5.1	5.3
	total bilirubin (mg/dl)		0.3 – 1.2	1.3	1.0	0.8	0.7	1.1	0.7	0.6	0.8	0.7	0.9	1.0	0.7	0.7	0.5	0.6	0.9	0.8	0.9	0.8	0.8	0.8	0.9	0.8	0.8	0.8
	ZTT (U)		2.3 – 12.0	8.2	8.9	8.4	8.9	8.7	5.5	5.8	5.9	6.1	6.2	6.0	5.4	6.0	6.4	6.2	4.7	5.3	5.1	5.0	5.3	4.5	5.0	5.0	5.1	5.1
	total protein (g/dl)		6.0 – 8.0	7.0	7.2	6.7	7.0	6.8	7.6	7.9	7.5	7.7	7.6	7.0	7.0	6.5	6.9	6.8	7.3	7.1	6.7	6.5	6.5	7.6	7.5	7.1	7.0	7.2
	albumin (g/dl)		3.2 – 5.0	4.1	4.2	3.9	4.1	4.1	4.6	4.8	4.6	4.8	4.6	4.0	4.1	3.8	4.0	3.8	4.5	4.4	4.1	4.0	4.1	4.7	4.7	4.5	4.3	4.5
	A/G		1.0 – 2.5	1.4	1.4	1.4	1.4	1.5	1.5	1.6	1.6	1.7	1.5	1.3	1.4	1.4	1.4	1.3	1.6	1.6	1.6	1.6	1.7	1.6	1.7	1.7	1.6	1.7
	glucose (mg/dl)		70 – 110	100	94	93	93	89	103	90	92	88	89	97	85	89	89	82	95	92	95	93	97	104	84	100	83	83
	chol-T (mg/dl)		120 – 230	189	193	177	177	176	159	165	164	154	155	197	199	183	190	189	169	160	150	152	159	134	137	127	120	120
	TG (mg/dl)		40 – 170	76	70	109	98	106	154	129	136	109	120	61	50	65	61	60	74	79	113	66	71	69	82	76	45	82
	Na ⁺ (mEq/L)		134 – 145	140	139	139	138	139	137	136	136	136	136	137	136	138	138	136	140	140	140	140	140	140	139	139	140	138
	K ⁺ (mEq/L)		3.4 – 5.0	4.0	4.4	4.5	4.6	4.6	4.4	4.5	4.5	4.6	4.7	4.7	4.3	4.1	4.1	4.4	4.9	4.4	4.0	3.9	4.0	4.4	4.2	4.1	3.9	4.2
	Cl [–] (mEq/L)		98 – 110	106	106	106	104	105	103	102	103	103	103	102	102	103	104	102	105	105	105	107	105	105	105	104	105	104
	Ca ²⁺ (mEq/L)		4.0 – 5.0	4.5	4.6	4.5	4.6	4.4	4.8	4.7	4.7	4.8	4.5	4.5	4.3	4.3	4.3	4.3	4.7	4.6	4.5	4.6	4.4	4.6	4.7	4.6	4.6	4.5
	P (mg/dl)		2.7 – 4.6	3.2	3.3	2.9	3.4	3.5	3.3	3.4	3.4	3.4	3.5	3.5	3.2	2.9	3.1	3.0	2.9	3.0	3.0	3.0	3.1	3.9	3.9	3.9	3.8	3.7
	Mg (mg/dl)		1.8 – 2.6	2.1	1.8	1.8	1.9	1.9	2.0	2.0	1.9	2.1	1.9	2.1	2.0	1.9	2.0	1.9	2.0	1.9	1.9	1.9	1.8	2.2	2.1	2.1	2.0	1.9
	pH		4.8 – 7.5	7.0	6.2	6.8	7.4	6.4	6.8	6.6	7.0	7.4	7.0	6.4	6.4	6.6	7.2	7.0	7.0	5.2	6.4	5.2	6.8	6.0	6.4	5.6	5.6	6.0
	protein		(–) – (±)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)
	glucose		(–) – (±)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)
	urobilinogen		(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)
occult bleeding			(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(–)	(±)	(–)	(±)	(±)	(±)	(–)	
Urinalysis	sediment	RBC (/SF)	0–1	0–1	0–1	0–1	0–1	0–1	0–1	0–1	0–1	0–1	0–1	0–1	0–1	0–1	0–1	1–2	0–1	0–1	1–2	0–1	0–1/F	0–1/F	1–3/F	0–1/F	0–1	
		WBC (/SF)	0–1	0–1	1–2	0–1	0–1	0–1	1–1	0–1	0–1	0–1	0–1	0–1	0–1	0–1	0–1	0–1	0–1	0–1	0–1	0–1	0–1	0–1	0–1	0–1	0–1	0–1
		epithelium	0–1	0–1	0–1	0–1	0–1	0–1	0–1	0–1	0–1	0–1	0–1	0–1	0–1	0–1	0–1	0–1	0–1	0–1	0–1	0–1	0–1	0–1	0–1	0–1	0–1	0–1
		others																										

B: before administration Phosp.: phosphate positive
A: 48 h after administration

Table 21. Clinical laboratory findings

(400 mg × 2 × 7 days)

Item		Normal range	21					22					23					24					25						
			B	3rd	5th	7th	A	B	3rd	5th	7th	A	B	3rd	5th	7th	A	B	3rd	5th	7th	A	B	3rd	5th	7th	A		
Hematology	RBC (× 10 ⁴ /mm ³)	380 ~ 530	513	567	544	548	552	534	548	528	517	535	510	524	505	482	497	517	497	486	514	515	513	517	516	508	501		
	WBC (/mm ³)	3000 ~ 8500	5800	6200	5500	5700	6400	4600	4700	4700	4800	4700	7200	7600	8300	6400	8000	5900	5400	5900	5800	6400	6500	6800	5800	6100	6600		
	Hb (g/dl)	12.4 ~ 17.2	15.0	16.3	15.7	15.7	15.7	15.8	16.4	15.7	15.4	15.8	15.9	16.4	15.9	15.0	15.4	15.5	14.9	14.8	15.4	15.4	15.5	15.5	15.4	15.2	14.8		
	Ht (%)	38.0 ~ 54.0	42.9	47.1	44.9	45.0	44.9	45.5	46.8	44.8	44.1	45.2	45.6	46.8	45.3	42.8	44.1	45.3	43.2	42.5	44.6	44.1	44.3	44.3	44.1	43.3	42.4		
	WBC differential	neutrophils	stabs.	0 ~ 19	9	9	6	11	7	6	8	7	5	11	7	7	10	14	7	6	6	7	14	13	4	6	6	2	7
			segs.	28 ~ 68	43	46	51	50	44	49	54	57	60	58	43	45	47	47	46	37	45	49	51	47	36	51	45	49	49
		lymphocytes		17 ~ 57	35	34	28	30	36	34	32	32	30	27	39	35	29	26	38	48	42	39	28	32	49	37	40	34	36
		eosinophils		0 ~ 10	7	5	5	3	5	5	3	1	3	1	5	8	3	4	0	2	0	1	1	3	4	2	3	5	2
	WBC differential	basophils		0 ~ 5	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	2	0	3	3	3	2	2	1	0	2	1	0	1	1	0
		monocytes		0 ~ 10	5	5	10	6	8	6	3	3	2	2	4	5	8	6	6	5	5	3	6	3	6	4	5	9	6
		platelets (× 10 ⁴ /mm ³)	11.0 ~ 34.0	25.1	25.6	21.5	22.5	20.8	23.2	21.3	22.4	21.5	22.6	24.0	24.5	23.2	23.5	23.6	27.8	26.5	25.9	25.2	25.6	27.7	27.7	26.4	25.1	25.9	
	Biochemistry	GOT (U)	5 ~ 40	15	15	14	15	15	14	14	15	15	18	15	16	16	19	21	16	16	15	22	21	19	15	17	18	18	
		GPT (U)	4 ~ 35	13	13	13	13	14	9	9	10	9	16	16	17	20	21	22	12	13	14	19	20	27	25	25	23	23	
		LDH (U)	170 ~ 450	230	240	193	215	264	186	180	177	172	182	217	230	209	228	220	239	198	193	216	238	191	237	223	212	239	
Al-P (KAU)		3.0 ~ 11.0	4.5	4.7	4.4	4.6	4.6	5.2	5.1	5.0	4.9	5.2	4.3	4.4	4.5	4.4	4.4	4.5	4.5	4.4	4.6	4.4	6.1	6.1	6.1	6.1	5.9		
γ-GTP (U)		< 50	27	25	24	23	23	7	8	8	6	8	24	28	30	27	28	21	20	22	23	24	67	68	69	68	62		
LAP (G-R)		112 ~ 172	146	157	146	145	143	120	117	112	110	111	142	148	146	140	139	152	148	146	152	148	167	169	170	168	161		
BUN (mg/dl)		8.0 ~ 20.0	10.4	9.5	13.1	12.6	12.3	14.3	10.1	11.6	10.7	13.0	11.3	13.0	14.5	11.2	12.7	16.1	13.2	12.5	13.0	15.4	14.7	13.3	11.8	13.8	14.6		
CRTN (mg/dl)		0.6 ~ 1.3	1.0	1.0	1.1	1.1	1.0	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	1.0	1.0	1.0	1.0	1.1	1.1	1.0	1.1	1.0	0.9	1.0	0.9	1.0	0.9		
UA (mg/dl)		2.9 ~ 6.5	6.4	6.5	5.6	6.3	5.7	4.0	3.7	3.5	4.1	3.8	6.2	6.6	6.1	6.2	6.4	5.5	5.4	4.6	5.4	5.4	6.8	6.7	5.7	6.6	6.2		
total bilirubin (mg/dl)		0.3 ~ 1.2	1.1	0.7	0.6	0.6	0.8	0.8	0.6	0.6	0.6	1.0	1.0	0.7	0.7	0.6	0.5	1.1	0.7	0.6	0.7	0.8	1.1	0.6	0.6	0.7	0.8		
ZTT (U)		2.3 ~ 12.0	6.2	6.5	6.6	6.6	6.5	7.0	7.0	7.0	6.7	6.9	3.8	3.9	4.2	4.3	4.2	5.4	5.3	5.6	5.6	6.0	5.0	5.2	5.9	5.2	5.0		
total protein (g/dl)		6.0 ~ 8.0	7.0	7.5	6.8	7.2	7.0	7.5	7.4	7.0	6.8	7.2	6.7	6.8	6.5	6.2	6.3	7.2	7.0	6.9	7.2	7.2	7.1	7.3	7.1	7.0	6.8		
albumin (g/dl)		3.2 ~ 5.0	4.4	4.6	4.3	4.4	4.3	4.3	4.3	3.9	3.9	4.0	4.3	4.3	4.1	3.9	4.0	4.5	4.5	4.3	4.6	4.5	4.3	4.5	4.4	4.3	4.2		
A/G		1.0 ~ 2.5	1.7	1.6	1.7	1.6	1.6	1.3	1.4	1.3	1.3	1.3	1.8	1.7	1.7	1.7	1.7	1.7	1.8	1.7	1.8	1.7	1.5	1.6	1.6	1.6	1.6		
glucose (mg/dl)		70 ~ 110	90	87	88	95	93	95	91	89	90	91	91	90	88	94	89	94	85	92	94	91	96	95	92	92	98		
chol-T (mg/dl)		120 ~ 230	179	196	186	178	176	164	158	140	130	136	190	199	197	176	183	179	173	170	172	179	160	163	132	143	140		
TG (mg/dl)		40 ~ 170	79	87	95	78	89	80	93	74	98	127	138	141	112	81	121	58	76	68	59	78	278	317	312	251	186		
Na ⁺ (mEq/L)		134 ~ 145	142	142	140	140	140	141	142	141	141	141	141	140	140	139	139	141	140	140	140	140	141	142	142	141	142		
K ⁺ (mEq/L)		3.4 ~ 5.0	4.2	4.2	3.9	4.1	3.9	4.0	4.1	3.9	3.8	4.1	4.0	4.3	4.1	3.9	4.0	4.2	4.3	4.2	4.3	4.0	3.8	4.1	3.9	3.9	3.8		
Cl ⁻ (mEq/L)		98 ~ 110	106	106	105	105	105	104	105	105	105	105	106	105	105	105	105	105	104	104	104	105	104	106	106	106	105	107	
Ca ²⁺ (mEq/L)	4.0 ~ 5.0	4.2	4.4	4.6	4.6	4.7	4.3	4.4	4.6	4.6	4.8	4.3	4.4	4.7	4.5	4.4	4.5	4.5	4.8	4.7	4.8	4.4	4.4	4.7	4.5	4.6			
P (mg/dl)	2.7 ~ 4.6	2.5	2.2	2.0	2.0	2.6	3.0	2.6	2.7	2.7	3.2	3.6	3.5	3.2	3.2	3.5	3.3	3.0	3.0	3.1	3.5	4.0	4.1	3.4	3.3	3.9			
Mg (mg/dl)	1.8 ~ 2.6	1.9	1.8	1.8	1.8	2.1	2.2	2.2	2.2	2.0	2.2	1.9	2.0	2.0	1.9	2.0	2.1	2.0	2.0	2.1	2.1	2.3	2.3	2.3	2.0	2.3			
Urinalysis	pH	4.8 ~ 7.5	5.4	5.4	5.2	5.2	5.2	7.2	7.0	7.2	7.2	7.6	5.0	5.4	5.2	5.2	5.2	5.6	5.2	5.4	5.4	5.4	6.0	5.2	5.4	5.2	5.4		
	protein	(-) ~ (±)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
	glucose	(-) ~ (±)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
	urobilinogen	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)		
	keton	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
	occult bleeding		(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
	sediment	RBC (/SF)		0-1	0-1	0-1	1-2	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	1-2	0-1	
WBC (/SF)			0-1	0-1	0-1	1-2	0-1	1-3/F	1-2	0-1	3-5/F	0-1/F	1-2	0-1	0-1	0-1	1-2	0-1/F	0-1	0-1	1-2	0-1	1-2	0-1	0-1	0-1	0-1		
epithelium			1-2	0-1	0-1	1-2	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	1-2	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1		
others								Phosp.	Phosp.	Phosp.	Phosp.	OX.CA.					OX.CA.									OX.CA.			

B: before administration Phosp.: phosphate positive OX.CA.: calcium oxalate positive
A: 48 h after administration

Table 22. Electrolytes* in urine (100 mg single-dose)

Time	Volunteer no.	1					2					3					4					5									
		Na	K	Cl	Ca	P	Mg	Na	K	Cl	Ca	P	Mg	Na	K	Cl	Ca	P	Mg	Na	K	Cl	Ca	P	Mg	Na	K	Cl	Ca	P	Mg
1st	AM 11:00 (2 h)	98	19.8	99	2.1	17.1	0.9	249	95.2	267	4.8	70.0	5.0	107	20.0	133	5.8	34.6	3.2	135	28.2	149	3.3	17.3	1.6	90	15.1	99	2.0	5.8	1.1
	PM 1:00 (4 h)	118	16.5	102	2.0	17.8	1.0	250	119.6	246	4.3	95.0	5.5	56	9.6	70	2.2	15.5	1.0	156	26.4	141	3.5	21.6	1.7	136	25.9	135	2.8	18.8	1.9
	PM 3:00 (6 h)	181	45.8	181	5.2	42.8	3.5	181	95.9	156	7.7	97.0	7.8	188	30.0	209	9.6	34.3	5.5	110	22.9	117	2.9	25.6	1.7	194	47.4	201	7.3	43.4	6.7
	PM 5:00 (8 h)	129	10.6	106	6.9	25.5	5.3	87	16.6	62	5.1	21.4	5.9	94	9.0	88	7.9	11.3	4.8	87	9.8	72	3.8	17.3	2.5	106	11.2	88	9.9	31.9	8.6
	PM 9:00 (12 h)	115	16.3	99	5.5	44.9	4.6	156	25.6	120	5.4	61.0	6.4	117	8.2	102	9.6	29.0	5.5	84	10.6	78	3.1	25.3	2.3	122	20.6	109	8.9	50.0	8.8
2nd	AM 9:00 (24 h)	144	32.8	132	8.0	88.0	6.3	169	42.6	152	7.0	88.0	8.5	177	22.5	164	13.0	67.0	8.1	168	30.5	180	9.8	57.0	7.0	187	39.5	189	9.8	78.0	9.2
	AM 9:00 (48 h)	132	18.1	137	6.0	43.7	3.8	136	25.3	136	5.6	44.3	6.3	170	17.2	167	9.3	37.9	5.4	125	17.8	129	5.1	33.3	3.9	254	32.7	238	10.0	79.0	7.9
		Na, K, Cl, Ca-mEq/L P, Mg-mg/dl																													

* Na, K, Cl, Ca-mEq/L P, Mg-mg/dl

Table 23. Electrolytes* in urine (200 mg single-dose, cross-over, fasting)

Volunteer no. Time		6					7					8					9					10									
		Na	K	Cl	Ca	P	Mg	Na	K	Cl	Ca	P	Mg	Na	K	Cl	Ca	P	Mg	Na	K	Cl	Ca	P	Mg						
1st	AM 11:00 (2 h)	160	42.8	177	2.6	22.8	3.9	105	37.3	138	2.5	20.0	3.0	215	52.4	219	4.8	18.0	3.5	175	26.1	205	5.2	20.3	2.9	303	42.7	314	9.4	24.6	6.4
	PM 1:00 (4 h)	88	27.5	96	1.3	12.7	1.4	81	33.4	103	1.4	23.2	1.7	113	24.0	106	2.3	11.3	1.5	145	23.7	165	3.1	27.9	1.4	295	47.3	279	5.3	49.9	3.5
	PM 3:00 (6 h)	84	31.2	90	2.4	30.4	3.4	201	49.9	203	9.3	72.0	8.8	94	30.1	94	4.8	28.0	4.2	190	37.1	199	10.7	71.0	6.2	262	37.5	248	7.6	57.0	5.4
	PM 5:00 (8 h)	188	42.7	140	4.0	34.3	5.2	191	31.4	143	5.6	34.8	6.2	137	21.0	100	6.3	13.1	5.7	152	28.3	144	9.7	36.6	6.1	294	26.0	235	5.5	28.5	4.8
2nd	PM 9:00 (12 h)	196	61.3	172	2.6	45.8	4.5	258	29.6	201	6.7	72.0	7.3	238	49.9	198	7.5	65.0	6.5	178	40.7	155	7.1	70.0	4.3	310	30.7	260	8.8	66.0	5.8
	AM 9:00 (24 h)	192	61.8	187	2.8	57.0	6.0	151	26.1	137	5.5	60.0	7.7	178	67.7	160	7.6	109.0	8.3	168	36.4	146	9.4	84.0	7.4	284	35.9	254	12.0	73.0	8.6
3rd	AM 9:00 (48 h)	230	45.4	227	7.1	69.0	7.4	189	25.0	177	4.8	44.2	6.4	250	54.3	249	10.2	74.0	8.3	251	36.0	258	9.6	68.0	5.9	273	38.5	277	11.1	81.0	6.6
		Na, K, Cl, Ca-mEq/L																													

* Na, K, Cl, Ca-mEq/L P, Mg-mg/dl

Table 24. Electrolytes* in urine (200 mg single-dose, cross-over, non-fasting)

Time	Volunteer no.	6					7					8					9					10									
		Na	K	Cl	Ca	P	Mg	Na	K	Cl	Ca	P	Mg	Na	K	Cl	Ca	P	Mg	Na	K	Cl	Ca	P	Mg	Na	K	Cl	Ca	P	Mg
1st	AM 11:00 (2 h)	217	25.7	230	11.0	12.5	9.4	88	13.4	90	2.0	6.1	2.4	126	11.5	120	4.2	9.1	3.0	100	4.6	101	7.6	11.8	3.3	262	24.6	286	14.6	21.7	1.7
	PM 1:00 (4 h)	202	41.4	195	4.1	12.8	4.2	91	24.7	100	2.3	9.8	2.9	117	17.6	106	2.6	12.1	1.7	128	13.3	126	4.4	13.9	2.0	268	57.2	269	7.4	46.0	5.4
	PM 3:00 (6 h)	188	39.7	173	5.4	49.6	7.0	255	27.3	221	11.2	39.2	10.0	163	20.6	128	6.4	34.6	5.2	186	10.7	155	10.4	41.6	4.7	278	31.7	245	8.2	44.1	5.8
	PM 5:00 (8 h)	253	48.0	205	4.8	44.0	6.4	270	33.1	218	6.8	33.5	9.2	242	35.7	195	6.8	35.4	6.5	241	13.2	203	10.1	36.2	5.7	291	32.2	241	9.4	47.0	8.2
2nd	PM 9:00 (12 h)	199	55.9	195	3.1	59.0	4.8	150	24.2	143	4.0	34.4	5.3	216	72.9	224	4.6	61.0	4.9	250	16.2	233	7.3	38.8	3.6	276	44.2	246	7.4	67.0	5.7
	AM 9:00 (24 h)	161	52.8	171	3.4	62.0	6.3	160	28.4	166	5.9	48.9	7.8	166	54.4	166	5.8	74.0	6.9	177	25.1	170	8.0	63.0	5.7	220	42.7	214	9.6	95.0	9.4
3rd	AM 9:00 (48 h)	186	57.1	188	4.8	50.2	7.3	227	43.4	211	9.0	45.4	9.1	289	48.5	277	8.0	59.0	8.3	289	48.5	277	11.8	61.0	6.7	252	52.7	236	9.2	75.0	8.5

* Na, K, Cl, Ca-mEq/L P, Mg-mg/dl

Table 25. Electrolytes* in urine (400 mg single-dose)

Time	Volunteer no.	11					12					13					14					15									
		Na	K	Cl	Ca	P	Mg	Na	K	Cl	Ca	P	Mg	Na	K	Cl	Ca	P	Mg	Na	K	Cl	Ca	P	Mg						
1st	AM 11:00 (2 h)	149	82.7	144	2.7	27.3	1.7	136	46.0	168	3.7	14.3	2.5	261	63.5	276	5.8	31.0	4.5	158	44.7	184	2.1	22.4	3.2	183	40.1	188	2.8	22.8	4.0
	PM 1:00 (4 h)	87	56.0	80	1.8	23.7	1.0	101	35.4	109	2.5	13.8	1.4	136	55.5	145	2.5	24.6	1.9	216	67.9	223	3.5	61.0	5.2	169	52.0	167	2.5	33.2	3.4
	PM 3:00 (6 h)	115	61.4	79	7.4	43.6	5.2	112	33.5	96	6.0	19.5	3.4	152	28.9	118	6.6	36.8	5.2	252	30.1	198	8.1	38.5	7.3	108	34.7	83	4.5	31.8	5.1
	PM 5:00 (8 h)	142	46.2	92	5.3	37.8	3.9	90	21.8	84	3.4	12.3	1.9	156	23.5	118	5.1	31.5	4.5	180	22.2	140	3.4	24.8	3.3	247	65.8	170	4.8	36.3	6.2
2nd	PM 9:00 (12 h)	91	30.5	88	3.1	34.7	2.1	93	24.4	97	3.8	28.0	3.2	111	36.3	122	3.3	43.1	3.1	132	22.2	118	2.2	41.2	2.6	158	70.3	170	2.1	60.0	3.6
	AM 9:00 (24 h)	136	63.8	163	9.3	96.0	8.8	134	40.3	129	9.9	90.0	9.8	172	67.0	207	10.4	81.0	9.8	131	30.6	149	3.5	31.7	5.3	120	65.6	152	2.1	76.0	6.6
3rd	AM 9:00 (48 h)	162	62.2	170	11.3	89.0	7.5	165	41.0	148	9.7	40.6	7.5	160	47.7	166	8.6	50.0	7.5	215	51.5	205	5.6	73.0	6.9	180	59.9	177	5.1	47.8	8.6
* Na, K, Cl, Ca-mEq/L P, Mg-mg/dl																															

Table 26. Electrolytes* in urine (400 mg × 2/day × 7 days)

Volunteer no. Time (day)	21						22						23						24						25					
	Na	K	Cl	Ca	P	Mg	Na	K	Cl	Ca	P	Mg	Na	K	Cl	Ca	P	Mg	Na	K	Cl	Ca	P	Mg	Na	K	Cl	Ca	P	Mg
2nd	140	24.6	134	4.9	25.0	5.0	138	21.9	137	6.7	25.7	5.1	168	25.0	160	7.7	28.5	4.6	160	31.5	153	10.9	32.4	6.3	127	19.7	124	9.4	27.5	4.4
3rd	75	18.3	82	3.5	23.6	3.5	130	20.7	124	7.3	27.7	4.6	130	22.4	124	7.0	30.7	4.1	108	30.1	113	9.2	34.2	4.6	99	14.9	102	9.0	26.9	3.4
4th	144	29.2	149	4.9	33.6	3.8	217	36.3	208	13.7	41.7	7.2	167	29.3	152	9.6	42.2	5.9	190	32.6	187	13.2	42.5	5.3	160	25.5	148	12.9	44.9	5.3
5th	155	29.6	156	6.4	30.9	4.2	156	15.8	147	10.8	29.1	4.8	187	28.5	177	9.0	35.1	4.8	208	29.4	207	15.8	36.1	4.8	183	17.9	189	12.4	32.9	4.7
6th	129	21.7	135	4.5	28.7	3.8	132	15.1	132	11.2	29.3	5.6	135	27.2	144	6.9	34.5	5.2	127	19.2	131	8.7	33.3	3.1	123	16.2	124	8.2	32.3	3.8
7th	126	28.5	139	7.1	29.9	4.8	186	24.5	195	18.1	27.6	7.3	159	22.8	159	11.4	33.0	5.8	114	16.4	113	13.9	32.6	5.2	137	20.7	145	14.7	31.3	5.3
8th	152	28.8	160	6.3	34.9	4.8	184	19.8	179	11.2	30.7	5.1	166	21.3	170	8.2	32.9	4.6	246	37.0	246	15.2	41.4	6.4	163	19.8	168	11.9	38.6	4.7
A	153	28.8	155	8.9	34.2	7.0	182	26.9	176	13.3	37.9	6.6	228	29.3	214	11.8	40.6	6.5	161	18.7	148	16.0	42.8	6.3	183	21.0	182	12.9	40.3	4.7

A: 48 h after the last administration
* Na, K, Cl, Ca-mEq/l P, Mg-mg/dl

してユニークな立場を築くものと期待される。

文 献

1) HIRAI K, AOYAMA H, HOSAKA M, OOMORI Y, NIWATA Y, SUZUE S, IRIKURA T : In vitro and in vivo antibacterial activity of AM-833, a new quinolone derivative. Antimicrob Agents Chemother 29 : 1059~1066, 1986

2) MANEK N, ANDREWS J M, WISE R : In vitro activity of Ro 23-6240, a new difluoroquinolone derivative, compared with that of other antimicrobial agents. Antimicrob Agents Chemother 30 : 330~332, 1986

3) KUSAJIMA H, ISHIKAWA N, MACHIDA M, UCHIDA H, IRIKURA T : Pharmacokinetics of a new quinolone, AM-833, in mice, rats, rabbits, dogs, and monkeys. Antimicrob Agents Chemother 30 : 304~309, 1986

4) KUSAJIMA H, OOIE I, KAWAHARA F, UCHIDA H . High-performance liquid chromatographic determination of 6,8-difluoro-1- (2-fluoroethyl) -1, 4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperazinyl) -4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid and its metabolites in laboratory animals. J Chromatogr 381 : 137 ~ 148, 1986

5) 相島 博, 土屋 剛, 篠田和俊, 佐山典子, 今井 繁, 野本恭之, 笠井正博, 棚瀬裕文, 大竹正二, 鳥屋部保, 阿部泰夫:新キノロン系抗菌剤Fleroxacinのマウス, ラット及びビヌにおける急性毒性試験. Chemotherapy 38 (S-2) : 135~144, 1990

6) 今井 繁, 野本恭之, 笠井正博, 大竹正二, 棚瀬裕文, 吉田安彦:新キノロン系抗菌剤Fleroxacinのラットにおける経口投与による亜急性毒性試験. Chemotherapy 38 (S-2) : 145~174, 1990

7) 今井 繁, 野本恭之, 笠井正博, 大竹正二, 鳥屋部保, 棚瀬裕文, 草嶋久生:新キノロン系抗菌剤Fleroxacinのイヌにおける経口投与による亜急性毒性試験. Chemotherapy 38 (S-2) 175~202, 1990

8) 原 三郎, 中西宣彦, 阿部泰夫:新キノロン系抗菌剤Fleroxacinの抗原性試験. Chemotherapy 38 (S-2) 241~251, 1990

9) 前田明利, 鈴木 博, 村山 淳, 中川一平, 笠原 靖, 阿部泰夫:新キノロン系抗菌剤Fleroxacinの変異原性試験. Chemotherapy 38 (S-2)

- 252~260, 1990
- 10) 鈴木 博, 高橋多喜夫, 佐藤祐子, 阿部泰夫: 新キノロン系抗菌剤Fleroxacinのラットにおける妊娠前及び妊娠初期投与試験。Chemotherapy 38 (S-2): 261~271, 1990
- 11) 百々研次郎, 中村幸司, 建入徳栄, 宮崎憲二, 木下 修, 西川 卓, 平山隆士, 山西充洋, 多賀福太郎, : 新キノロン系抗菌剤Fleroxacinの一般薬理試験。Chemotherapy 38 (S-2): 203~240, 1990
- 12) WEIDEKAMM E, PORTMANN R, SUTER K, PARTOS C, DELL D, LÜCKER P W : Single-and multiple-dose pharmacokinetics of fleroxacin, a trifluorinated quinolone, in humans. Antimicrob Agents Chemother 31 : 1909~1914, 1987
- 13) 平井敬二, 青山 博, 庭田 寧, 安江徳太郎, 福田秀行, 鈴江清吾, 入倉 勉 : 新キノロン系抗菌剤Fleroxacinの *in vitro* 抗菌力。Chemotherapy 38 (S-2) : 1~10, 1990
- 14) 安彦トヨ, 石浜淳美, 小川暢也, 内田 広, 村山 哲, 平井敬二, 大森康男, 阿部泰夫, 入倉 勉 : AM-715の臨床第一相試験。Chemotherapy 29(S-4) : 136~145, 1981
- 15) 川合 満, 中西通泰, 前川暢夫 : AT-2266の臨床第一相試験。Chemotherapy 32(S-3) : 334~358, 1984
- 16) 一原規方, 立澤晴男, 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
- 17) 小林宏行, 志村政文 : Bayo 9867(Ciprofloxacin)の臨床第一相試験。Chemotherapy 33(S-7) : 140~170, 1985
- 18) MONTAY G, GOUFFON Y, ROQUET F : Absorption, distribution, metabolic fate, and elimination of pefloxacin mesylate in mice, rats, dogs, monkeys and humans. Antimicrob Agents Chemother 25 : 463~472, 1984
- 19) 川原富美男, 大家 毅, 永津芳雄, 内田 広 : 新キノロン系抗菌剤Fleroxacinのヒト及び各種実験動物における代謝。Chemotherapy 38(S-2) : 122~134, 1990

PHASE I STUDY OF FLEROXACIN (I)

MITSUYOSHI NAKASHIMA, TOSHIHIKO UEMATSU, YOSHIHARU TAKIGUCHI, ATSUHIRO MIZUNO and TAKEHIKO ITAYA

Department of Pharmacology, Hamamatsu University School of Medicine*,

* 3600 Handa-cho, Hamamatsu, Shizuoka 431-31, Japan

MITSUTAKA KANAMARU

Shinpukai Maruyama Hospital

FUMIO KAWAHARA, TSUYOSHI OOIE, SHIZUKI SAITO, MASAKI HOSAKA, HIROSHI UCHIDA and KUNIYOSHI MASUZAWA

Central Research Laboratories, Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.

We studied the tolerance and pharmacokinetics of fleroxacin in healthy male adult volunteers.

The peak serum concentrations of unchanged fleroxacin were 1.6, 2.9 and 5.1 $\mu\text{g/ml}$ at 1-2 h after a single oral dose of 100, 200 or 400 mg. The apparent serum elimination half-life was about 10 h, independent of the dose.

Fleroxacin, demethyl fleroxacin and fleroxacin N-oxide excreted in urine over 3 days accounted for about 75%, 6% and 5% of the doses, respectively. The urine concentrations of unchanged drug were dose-related; the mean concentrations, sustained over 24 h, were about 50, 100 and 150 $\mu\text{g/ml}$ after 100, 200 and 400 mg doses, respectively.

Food intake scarcely influenced the pharmacokinetic parameters and urinary excretion.

Steady state serum concentrations were achieved from day 3 onwards by repeated doses twice daily and were 2-4 and 5-9 $\mu\text{g/ml}$ after 200 and 400 mg b.i.d., respectively. The mean concentrations of unchanged drug in urine were about 200 and 300 $\mu\text{g/ml}$ at the respective dosages. The pattern of urinary metabolites was not changed by repeated doses and about 86% of the total dose was recovered in urine, including metabolites. The serum protein binding of fleroxacin was 32%.

The saliva concentration was 40% of the total serum concentration or 60% of the free serum concentration.

The fecal recovery over 3 days was 3% of the dose following a single 200 mg dose after a meal. No severe dose-related side-effects were observed.