

Fleroxacinの第1相臨床試験Ⅱ — 200mg及び300mg連続服用試験 —

中島光好・植松俊彦・滝口祥令・水野淳宏
浜松医科大学 薬理学教室*

金丸光隆
新風会 丸山病院

大家 毅・町田正明・草嶋久生・石田了三・内田 広
杏林製薬株式会社 中央研究所

Fleroxacin 200mg及び300mgを1日1回、7日間連続服用した健康成人男子被験者における、fleroxacinの体内動態及び耐容性を検討した。

血清中濃度及び尿中濃度は、両用量とも2~3回服用後定常状態に達した。定常状態に達してからの服用後2時間における血清中未変化体濃度は、200mg群で1.9~2.8 $\mu\text{g/ml}$ (n=4), 300mg群で3.7~4.2 $\mu\text{g/ml}$ (n=5)であり、服用後24時間では200mg群で0.4~0.5 $\mu\text{g/ml}$, 300mg群で0.7~0.9 $\mu\text{g/ml}$ であった。血清中半減期は用量及び連続服用に影響されず、8.3~8.7時間であった。

また、定常状態に達した後の24時間蓄尿中の未変化体濃度は、200mg及び300mg群でそれぞれ120及び170 $\mu\text{g/ml}$ 程度であった。200mg及び300mg初回服用後24時間における尿中未変化体濃度は、それぞれ54及び87 $\mu\text{g/ml}$ であった。尿中排泄率は両用量群で変わらず、最終服用後72時間までに、200mg群で全服用量の77%, 300mg群で78%が未変化体として尿中に排泄された。代謝物も含めた尿中総排泄率は各々87及び88%であった。

両用量とも、薬剤に起因すると思われる副作用はみられなかった。

Key words: Fleroxacin, 第1相臨床試験, 連続服用, 体内動態

Fleroxacin [6, 8-difluoro-1-(2-fluoroethyl)-1, 4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid] は広い抗菌スペクトルを示し、グラム陽性菌及びグラム陰性菌に対して強い抗菌力を有する新規キノロンカルボン酸誘導体である^{1,2)}。

実験動物における体内動態研究で、fleroxacinは消化管からの吸収性に優れ、浸出液や組織への分布が良好であり、ウサギを除いて代謝を受けにくいことが知られている^{3,4)}。

また、健康人による試験において、fleroxacinは吸収性が良好で、ほかのキノロンカルボン酸系薬剤に比べて血清中半減期が長いことが見出されている⁵⁻⁷⁾。さらに、fleroxacin 200mg及び400mgを1日2回、7日間服用した試験で、連続服用によりfleroxacinの体内動態が変化することはなく、また、蓄積性は認められなかった⁷⁾。健康人によるこれらの試験においては、ごく少数例に軽度でかつ一過性の副作用がみられた⁷⁾。

Fleroxacinは血清中半減期が長いことから、1日1回の

服用で十分薬効が期待できる。また、そのことによってさらに副作用の軽減も期待できる。そこで今回、fleroxacin 200mg及び300mgを1日1回、7日間服用した健康人における体内動態及び耐容性について検討した。

I. 材料と方法

1. 被験者

被験者は、試験実施前に理学的検査、血液一般検査、血液生化学検査、免疫学的検査、尿検査及び心電図検査を行い、異常の認められない成人男子志願者9名(Table 1)であった。被験者には試験の目的、意義及び方法を十分説明し、書面にて同意を得た。

2. 被験薬剤及び試験方法

被験薬剤として、fleroxacin 100mg錠(Lot No.S71 0880)を使用した。試験は医療法人社団新風会丸山病院にて実施した。Table 2に示したスケジュールに従って、被験者9名のうち4名(200mg群)は被験薬剤2錠を、ほかの5名(300mg群)は3錠を7日間にわたって、朝食後30分(午前9時)に水約150mlと共に服用した。初回服用前夜

* 〒431-31 浜松市半田町3600

から10日目の朝までの各食事は、すべての被験者で同時刻に同一の内容とした。

薬物濃度測定のための採血及び採尿は、Table 2のスケジュールに従って行った。即ち、採血は、初回服用前、服用後1, 2, 3, 5, 8及び12時間、2~6回目服用直前及び服用後2時間、7回目服用直前、服用後1, 2, 3, 5, 8, 12, 24, 48及び72時間に行った。採尿は、初回服用前、服用後0~4, 4~8, 8~12及び12~24時間、2~6回目服用後それぞれ0~24時間、7回目服用後0~4, 4~8, 8~12, 12~24, 24~48及び48~72時間の間隔で行った。なお、初回服用後12~24時間、7回目服用後12~24, 24~48及び48~72時間の採尿においては、22~24, 46~48及び70~72時間の尿は別に採尿し、少量をその時間における濃度測定用として分取した後、残りをそれぞれの蓄尿分と合わせた。血液から常法により血清を得た。尿はその量を測定した後一部を分取した。血清及び尿は分析時まで-20℃で凍結保存した。

服用前後で自覚症状を観察すると共に、理学的検査、血液一般検査、血液生化学検査、尿検査及び心電図検査を実施した。

3. 血清中及び尿中濃度の測定

既報の方法⁷⁾に従い、血清中未変化体濃度及び尿中未変化体、デメチル体、N-オキソ体濃度を測定した。

なお、血清中未変化体濃度測定における抽出操作では、Zymark社製のZymate II ロボットシステムを使用した⁸⁾。

4. 薬物速度論的パラメーターの算出

初回及び最終服用後の血清中未変化体濃度について、既報⁷⁾と同様にして薬物速度論的パラメーターを算出した。

II. 成 績

1. 血清中濃度

Fleroxacin 200mg及び300mgを1日1回、7日間服用したときの血清中未変化体濃度をそれぞれTable 3及び4に示した。また、それらの平均値の推移をFig. 1に示した。各被験者とも3回目の服用でほぼ定常状態に達した。定常状態に達してからの服用後2時間における血清中濃度の平均値は、200mg群では1.9~2.8 µg/ml、300mg群で3.7~4.2 µg/mlであった。また、服用後24時間ではそれぞれ平均0.4~0.5及び0.7~0.9 µg/mlであった。

初回及び最終服用後24時間までの血清中濃度から算出した薬物速度論的パラメーターをそれぞれTable 5及び6に示した。200mg群のT_{max}は、初回及び最終服用でそれぞれ4.0及び3.5hであり、300mg群のそれぞれ2.0及び1.9hに比較してやや遅かった。C_{max}は200mg群の初回及び最終服用でそれぞれ1.89及び2.40 µg/ml、300mg群でそれぞれ3.59及び3.83 µg/mlであり、連続服用による上昇は1.1~1.3倍であった。初回服用後の血清中濃度から算出した見かけの分布容積V_d/Fは200mg群で1.41 l/kg、300mg群では1.44 l/kgと、両用量で同程度であった。200mg群の初回及び最終服用後のT_{1/2}は、それぞれ8.7及び8.3h、300mg群ではそれぞれ8.7及び8.6hであり、T_{1/2}は用量、連続服用に影響されなかった。

200mg群初回服用時のAUC_{0~24}及びAUC_{0~∞}はそれぞれ23.4及び28.3 µg·h/mlであり、最終服用時のそれらはそれぞれ27.6及び32.5 µg·h/mlであった。また、300mg群初回服用時のAUC_{0~24}及びAUC_{0~∞}はそれぞれ36.2及び43.4 µg·h/ml、最終服用時のそれらはそれぞれ43.1及び51.3 µg·h/mlであった。両用量とも、初回服用時のAUC_{0~∞}と最終服用時のAUC_{0~24}がほとんど同じ値とな

Table 1. Volunteers and doses

Volunteer no.	Age (years)	Height (cm)**	Weight (kg)**	Dose (mg/day)
1	28	173	63.0	200
2	28	168	60.5	200
3*				
4	39	165	64.9	200
5	37	167	67.3	200
6	25	161	52.5	300
7	30	176	63.1	300
8	24	175	71.0	300
9	40	167	65.3	300
10	41	175	56.3	300

* dropped out of test, because of liver function test values abnormally high immediately before first administration

** values obtained on the first day

Table 2-1. Schedule for phase I study of feroxacin

Time Item	Day 1										Day 2		Day 3		Day 4	
	8:00 -1	9:00 0	10:00 1	11:00 2	12:00 3	13:00 4	14:00 5	17:00 8	21:00 12	9:00 24	11:00 26	9:00 48	11:00 50	9:00 72	11:00 74	
Administration	↑										↑		↑		↑	
Meal Water	↑			↑		↑		↑		↑	↑↑	↑	↑↑	↑	↑↑	
Serum level (5 ml)	↑		↑	↑	↑			↑	↑	↑	↑*	↑	↑*	↑	↑*	↑
Urine level	↑										↑					
Medical examination	physical examination	↑		↑	↑	↑					↑		↑		↑	
	blood pressure	↑		↑	↑	↑										
	heart rate	↑		↑	↑	↑										
	respiratory rate	↑		↑	↑	↑										
	temperature	↑		↑	↑	↑										
	electrocardiogram	↑			↑											
	laboratory test	↑														
	subjective symptoms															

Floxacin was administered once a day for 7 days at doses of 200 mg and 300 mg

* just before administration

Table 2-2. Schedule for phase I study of feroxacin

Time Item	Day 5		Day 6		Day 7								Day 8	Day 9	Day 10		
	9:00 96	11:00 98	9:00 120	11:00 122	9:00 144	10:00 145	11:00 146	12:00 147	13:00 148	14:00 149	17:00 152	21:00 156	9:00 168	9:00 192	8:00 216		
Administration	↑		↑		↑												
Meal Water	↑	↑↑	↑	↑↑	↑					↑		↑	↑↑↑	↑	↑↑	↑	↑↑
Serum level (5 ml)	↑*	↑	↑*	↑	↑*	↑	↑	↑			↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
Urine level	↑										↑		↑		↑		
Medical examination	physical examination	↑		↑		↑	↑	↑	↑				↑	↑	↑		
	blood pressure					↑	↑	↑	↑				↑				
	heart rate					↑	↑	↑	↑				↑				
	respiratory rate					↑	↑	↑	↑				↑				
	temperature					↑	↑	↑	↑				↑				
	electrocardiogram												↑				
	laboratory test												↑				
	subjective symptoms																

Floxacin was administered once a day for 7 days at doses of 200 mg and 300 mg

* just before administration

Table 3. Serum fleroxacin concentrations during and after multiple administration of fleroxacin, 200 mg once a day for 7 days

	Time* (h)	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)					
		1**	2	4	5	mean	SD
Day 1	1	0.09	0.10	0.97	0.17	0.33	0.43
	2	0.47	1.71	1.75	1.57	1.38	0.61
	3	1.10	2.02	1.74	1.95	1.70	0.42
	5	1.81	1.67	1.79	1.72	1.75	0.06
	8	1.44	1.18	1.55	1.59	1.44	0.18
Day 2	12	0.95	0.77	0.98	0.98	0.92	0.10
	24	0.42	0.31	0.43	0.41	0.39	0.06
Day 3	26	1.72	2.54	1.75	2.36	2.09	0.42
	48	0.34	0.32	0.46	0.37	0.37	0.06
Day 4	50	2.63	1.16	2.68	2.68	2.29	0.75
	72	0.53	0.36	0.50	0.44	0.46	0.08
Day 5	74	2.28	2.99	3.03	2.86	2.79	0.35
	96	0.53	0.38	0.52	0.37	0.45	0.09
Day 6	98	1.61	2.87	2.87	2.38	2.43	0.60
	120	0.48	0.46	0.62	0.47	0.51	0.08
Day 7	122	2.27	3.06	3.03	2.38	2.69	0.42
	144	0.48	0.45	0.57	0.48	0.50	0.05
	145	1.68	0.46	0.63	0.72	0.87	0.55
	146	2.11	2.12	1.70	1.63	1.89	0.26
	147	2.22	2.56	2.42	2.29	2.37	0.15
	149	2.33	1.97	2.19	2.09	2.15	0.15
Day 8	152	1.28	1.38	1.61	1.62	1.47	0.17
	156	0.88	0.91	1.12	1.10	1.00	0.13
Day 9	168	0.34	0.36	0.51	0.47	0.42	0.08
Day 10	192	0.03	0.04	0.07	0.05	0.05	0.02
Day 10	216	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

* time after the first administration

** volunteer no.

Table 4. Serum fleroxacin concentrations during and after multiple administration of fleroxacin, 300 mg once a day for 7 days

	Time* (h)	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)						
		6**	7	8	9	10	mean	SD
Day 1	1	0.04	4.01	1.58	0.93	1.82	1.68	1.48
	2	1.18	3.73	2.91	3.97	4.14	3.19	1.22
	3	2.91	2.96	2.26	2.93	3.33	2.88	0.39
	5	2.59	2.27	1.96	2.44	2.81	2.41	0.32
	8	2.34	1.86	1.51	2.02	2.30	2.01	0.34
	12	1.50	1.33	0.89	1.25	1.71	1.34	0.31
Day 2	24	0.59	0.63	0.29	0.45	0.80	0.55	0.19
	26	3.91	3.67	2.89	3.09	4.85	3.68	0.77
Day 3	48	0.61	0.66	0.41	0.48	1.21	0.67	0.32
	50	4.12	3.56	3.29	2.70	5.07	3.75	0.90
Day 4	72	0.90	0.72	0.48	0.57	1.44	0.82	0.38
	74	4.60	2.82	3.34	3.67	5.49	3.98	1.06
Day 5	96	0.88	0.83	0.34	0.64	1.29	0.80	0.35
	98	4.70	3.83	3.01	4.63	4.75	4.18	0.76
Day 6	120	1.16	0.79	0.35	0.81	1.40	0.90	0.40
	122	4.73	2.94	3.25	3.78	3.53	3.65	0.68
Day 7	144	1.04	0.92	0.38	0.53	1.39	0.85	0.40
	145	2.28	4.10	2.78	3.78	4.10	3.41	0.83
	146	3.84	3.80	2.90	3.26	4.47	3.65	0.60
	147	3.92	3.43	2.70	3.22	4.47	3.55	0.68
	149	3.31	2.87	2.05	2.42	3.85	2.90	0.71
	152	2.50	2.23	1.47	1.97	2.93	2.22	0.55
Day 8	156	1.55	1.42	0.93	1.10	2.02	1.40	0.42
Day 9	168	0.76	0.76	0.30	0.48	1.05	0.67	0.29
Day 10	192	0.09	0.09	0.02	0.04	0.21	0.09	0.07
Day 10	216	0.02	0.00	0.00	0.00	0.06	0.02	0.03

* time after the first administration

** volunteer no.

った。 C_{max} 及びAUCは用量にほぼ比例した。

2. 尿中排泄

Fleroxacin 200mg及び300mgを1日1回、7日間服用したときの未変化体、デメチル体及びN-オキシド体の尿中濃度、及びそれら各化合物並びにそれらの合計の総服用量に対する累積尿中排泄率を、それぞれTable 7及び8に示した。また、平均尿中濃度の推移を、それぞれFig. 2及び3に示した。24時間蓄尿中の未変化体濃度は、各被験者とも2~3回目服用後ほぼ一定の値となり、200mg群で120 $\mu\text{g/ml}$ 程度、300mg群で170 $\mu\text{g/ml}$ 程度であった。それに対して、デメチル体、N-オキシド体はその1/10以下であった。初回服用後22~24時間における尿中未変化体濃度は、200mg群及び300mg群でそれぞれ54.3及び86.8 $\mu\text{g/ml}$ であった。また、最終服用後、22~24、46~48及び70~72時間における未変化体濃度は、200mg群でそれぞれ65.7、10.0及び2.4 $\mu\text{g/ml}$ 、300mg群でそれぞれ82.7、14.0及び3.6 $\mu\text{g/ml}$ であった。

未変化体、代謝物及びそれらの合計の投与量に対する累積尿中排泄率の平均値をFig. 4及び5に示した。200mg群及び300mg群における最終服用後72時間までの累積尿中排泄率は、未変化体がそれぞれ76.5及び77.9%、デメチル体が5.5及び5.2%、N-オキシド体が5.0及び4.8%であった。それらの三者の合計、総排泄率はそれぞれ87.0及び87.9%であった。

3. 臨床症状・臨床検査値

本薬剤に起因すると思われる副作用及び臨床検査値の変動(Table 9)は見られなかった。

Ⅲ. 考 察

定常状態に達してからの服用後2時間における血清中未変化体濃度は、300mg群で平均3.7~4.2 $\mu\text{g/ml}$ であった。この値は、既報⁷⁾の200mg1日2回服用後の定常状態における値と同程度であった。しかし、服用後24時間、即ち、次回服用直前には平均0.7~0.9 $\mu\text{g/ml}$ となり、この値は200mg1日2回服用における場合の1/2以下であった。

200mg群における初回及び最終服用後の T_{max} は、それぞれ平均4.0及び3.5hであった。300mg群では、それぞれ2.0及び1.9hであった。 T_{max} については、NAKASHIMAら⁷⁾は平均1.2~2.0hと報告しており、また、WEIDKAMMら⁶⁾は1.0~2.3hの値を得ている。食事の内容に大きな差もないことより200mg群の吸収が遅れたのは個体差によることも考えられる。

尿中未変化体濃度は、それが最も低くなるはずの初回服用22~24時間においても、200mg群で平均54 $\mu\text{g/ml}$ 、300mg群で87 $\mu\text{g/ml}$ と高い値であった。

線形速度論が成り立つならば、連続投与による定常状態における $AUC_{0-\tau}$ (τ は投与間隔)は単回投与の $AUC_{0-\infty}$ と等しい。今回の試験では、3回目の服用後定常状態に

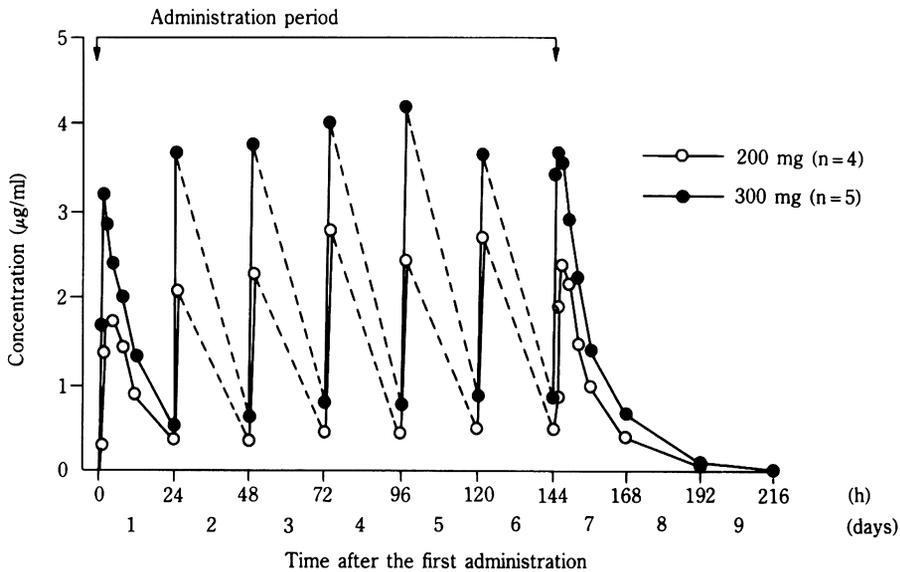


Fig. 1. Mean serum concentrations of fleroxacin during and after multiple administration of fleroxacin, 200 mg or 300 mg once a day for 7 days.

Table 5. Pharmacokinetic parameters of fleroxacin after first administration

(1) 200 mg

No.	T_{max} (h)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	$T_{1/2}$ (h)	V_d/F (l/kg)	AUC	
					0→24 h	0→ ∞
					($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	
1	5.0	1.81	9.0	1.52	21.9	27.2
2	3.0	2.02	7.8	1.52	21.2	24.5
4	5.0	1.79	9.0	1.29	25.7	31.2
5	3.0	1.95	9.1	1.29	24.8	30.2
Mean \pm SD	4.0 \pm 1.2	1.89 \pm 0.11	8.7 \pm 0.6	1.41 \pm 0.13	23.4 \pm 2.2	28.3 \pm 3.0

(2) 300 mg

No.	T_{max} (h)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	$T_{1/2}$ (h)	V_d/F (l/kg)	AUC	
					0→24 h	0→ ∞
					($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	
6	3.0	2.91	8.9	1.69	35.8	43.5
7	1.0	4.01	9.7	1.41	38.8	47.3
8	2.0	2.91	6.9	1.42	26.9	29.8
9	2.0	3.97	7.7	1.27	35.2	40.1
10	2.0	4.14	10.3	1.41	44.5	56.2
Mean \pm SD	2.0 \pm 0.7	3.59 \pm 0.62	8.7 \pm 1.4	1.44 \pm 0.15	36.2 \pm 6.4	43.4 \pm 9.7

Table 6. Pharmacokinetic parameters of fleroxacin after last administration

(1) 200 mg

No.	T_{max} (h)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	$T_{1/2}$ (h)	AUC	
				0→24 h	0→ ∞
				($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	
1	5.0	2.33	7.3	26.7	30.1
2	3.0	2.56	7.6	25.8	29.5
4	3.0	2.42	9.2	29.4	35.9
5	3.0	2.29	9.0	28.5	34.5
Mean \pm SD	3.5 \pm 1.0	2.40 \pm 0.12	8.3 \pm 1.0	27.6 \pm 1.6	32.5 \pm 3.2

(2) 300 mg

No.	T_{max} (h)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	$T_{1/2}$ (h)	AUC	
				0→24 h	0→ ∞
				($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	
6	3.0	3.92	8.8	46.5	55.5
7	1.0	4.10	9.6	44.4	54.3
8	2.0	2.90	6.7	29.4	32.2
9	1.0	3.78	7.7	36.8	41.8
10	2.5	4.47	10.0	58.3	72.7
Mean \pm SD	1.9 \pm 0.9	3.83 \pm 0.58	8.6 \pm 1.4	43.1 \pm 10.9	51.3 \pm 15.3

Table 7-1. Urinary excretion of feroxacin and its metabolites during and after multiple administration of feroxacin 200 mg once a day for 7 days

(1) Feroxacin

	Time (h)	Urinary concentration ($\mu\text{g/ml}$)						Cumulative excretion (% of total dose)					
		1*	2	4	5	mean	SD	1	2	4	5	mean	SD
Day 1	0~4	82.2	93.8	75.1	110	90.3	15.2	1.2	2.0	1.4	1.5	1.5	0.3
	4~8	177	174	105	145	150.3	33.4	3.9	4.8	4.0	3.9	4.2	0.4
	8~12	105	159	84.3	128	119.1	32.0	6.1	6.9	5.5	5.7	6.1	0.6
	12~24	75.0	106	71.4	64.5	79.2	18.4	9.2	9.7	8.3	8.5	8.9	0.6
Day 2	24~48	90.5	155	102	103	112.6	28.8	20.6	20.4	18.1	18.7	19.5	1.2
Day 3	48~72	89.2	140	116	111	114.1	20.8	30.5	31.7	28.2	28.4	29.7	1.7
Day 4	72~96	138	190	112	87.4	131.9	43.9	43.0	42.6	39.0	39.3	41.0	2.1
Day 5	96~120	94.2	173	109	69.8	111.5	44.1	54.4	53.8	49.4	50.1	51.9	2.5
Day 6	120~144	88.6	204	121	113	131.7	50.2	66.6	64.8	59.0	60.1	62.6	3.7
Day 7	144~148	124	143	115	97.7	119.9	18.9	70.4	67.6	61.6	62.8	65.6	4.1
	148~152	160	178	83.8	171	148.2	43.6	73.6	71.1	64.6	65.8	68.8	4.3
	152~156	74.6	144	111	125	113.7	29.3	75.8	73.4	66.8	67.9	71.0	4.3
	156~168	86.6	101	81.1	91.5	90.1	8.4	78.6	76.7	70.3	70.8	74.1	4.2
Day 8	168~192	17.2	25.3	24.2	22.2	22.2	3.6	80.4	78.7	72.6	73.0	76.2	4.0
Day 9	192~216	2.0	4.2	3.6	3.6	3.4	0.9	80.6	79.0	73.0	73.3	76.5	3.9

* volunteer no.

Table 7-2. Urinary excretion of feroxacin and its metabolites during and after multiple administration of feroxacin 200 mg once a day for 7 days

(2) Demethyl feroxacin

	Time (h)	Urinary concentration ($\mu\text{g/ml}$)						Cumulative excretion (% of total dose)					
		1*	2	4	5	mean	SD	1	2	4	5	mean	SD
Day 1	0~4	2.4	2.4	3.3	3.7	3.0	0.7	0.0	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
	4~8	9.6	8.5	7.5	8.4	8.5	0.9	0.2	0.2	0.3	0.2	0.2	0.1
	8~12	7.1	9.2	8.0	8.8	8.3	0.9	0.3	0.3	0.4	0.3	0.3	0.1
	12~24	6.6	6.4	8.3	5.3	6.7	1.2	0.6	0.5	0.7	0.6	0.6	0.1
Day 2	24~48	5.8	8.1	9.1	6.6	7.4	1.5	1.4	1.1	1.7	1.2	1.4	0.3
Day 3	48~72	9.3	6.3	11.8	7.4	8.7	2.4	2.5	1.6	2.7	1.9	2.2	0.5
Day 4	72~96	6.8	11.2	10.6	5.6	8.6	2.8	3.1	2.3	3.8	2.6	3.0	0.7
Day 5	96~120	5.3	9.6	10.4	3.9	7.3	3.2	3.8	2.9	4.8	3.3	3.7	0.8
Day 6	120~144	6.4	11.0	12.3	7.4	9.3	2.8	4.7	3.5	5.8	4.0	4.5	1.0
Day 7	144~148	5.5	5.9	6.9	3.9	5.6	1.2	4.9	3.7	6.0	4.1	4.7	1.0
	148~152	11.0	8.9	6.0	8.9	8.7	2.1	5.1	3.8	6.2	4.2	4.8	1.1
	152~156	6.0	7.7	10.7	7.8	8.1	2.0	5.3	4.0	6.4	4.4	5.0	1.1
	156~168	8.6	6.1	9.4	6.9	7.8	1.5	5.6	4.2	6.8	4.6	5.3	1.2
Day 8	168~192	1.5	1.5	2.7	1.7	1.9	0.6	5.7	4.3	7.1	4.8	5.5	1.2
Day 9	192~216	0.2	0.2	0.4	0.3	0.3	0.1	5.8	4.3	7.2	4.8	5.5	1.3

* volunteer no.

Table 7-3. Urinary excretion of fleroxacin and its metabolites during and after multiple administration of fleroxacin 200 mg once a day for 7 days

(3) Fleroxacin N-oxide

	Time (h)	Urinary concentration ($\mu\text{g/ml}$)						Cumulative excretion (% of total dose)					
		1*	2	4	5	mean	SD	1	2	4	5	mean	SD
Day 1	0~4	1.5	2.2	2.2	6.6	3.1	2.3	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.1
	4~8	7.0	10.1	6.4	14.1	9.4	3.5	0.1	0.2	0.2	0.3	0.2	0.1
	8~12	4.6	11.1	7.1	11.5	8.6	3.3	0.2	0.3	0.3	0.5	0.3	0.1
	12~24	3.4	6.9	5.9	5.3	5.4	1.5	0.4	0.5	0.5	0.7	0.5	0.1
Day 2	24~48	3.6	10.2	7.1	9.3	7.6	2.9	0.8	1.2	1.2	1.6	1.2	0.3
Day 3	48~72	6.9	8.7	9.5	10.7	9.0	1.6	1.5	1.9	2.0	2.5	2.0	0.4
Day 4	72~96	5.5	13.6	8.1	7.8	8.8	3.4	2.0	2.6	2.7	3.4	2.7	0.6
Day 5	96~120	3.5	12.2	8.0	6.0	7.4	3.7	2.4	3.4	3.5	4.3	3.4	0.8
Day 6	120~144	3.9	15.4	9.4	11.4	10.0	4.8	2.9	4.2	4.2	5.3	4.2	1.0
Day 7	144~148	3.2	6.0	4.7	6.2	5.0	1.4	3.0	4.3	4.3	5.4	4.3	1.0
	148~152	7.0	13.5	5.8	18.0	11.1	5.7	3.2	4.5	4.5	5.7	4.5	1.0
	152~156	3.3	11.0	10.0	11.6	9.0	3.8	3.2	4.7	4.7	5.9	4.6	1.1
	156~168	3.8	7.5	7.2	8.0	6.6	1.9	3.4	4.9	5.0	6.1	4.9	1.1
Day 8	168~192	0.7	1.6	1.8	1.8	1.5	0.5	3.4	5.1	5.1	6.3	5.0	1.2
Day 9	192~216	0.0	0.3	0.3	0.3	0.2	0.2	3.4	5.1	5.2	6.3	5.0	1.2

* volunteer no.

Table 7-4. Urinary excretion of fleroxacin and its metabolites during and after multiple administration of fleroxacin 200 mg once a day for 7 days

(4) Total

	Time (h)	Cumulative excretion (% of total dose)					
		1*	2	4	5	mean	SD
Day 1	0~4	1.2	2.1	1.5	1.7	1.6	0.4
	4~8	4.2	5.2	4.4	4.4	4.6	0.4
	8~12	6.7	7.5	6.2	6.5	6.7	0.6
	12~24	10.2	10.7	9.6	9.7	10.1	0.5
Day 2	24~48	22.8	22.6	21.0	21.5	22.0	0.9
Day 3	48~72	34.5	35.1	32.9	32.8	33.8	1.2
Day 4	72~96	48.1	47.5	45.5	45.3	46.6	1.4
Day 5	96~120	60.6	60.1	57.7	57.7	59.0	1.5
Day 6	120~144	74.3	72.5	69.0	69.3	71.3	2.6
Day 7	144~148	78.3	75.6	71.9	72.2	74.5	3.0
	148~152	81.8	79.4	75.3	75.7	78.1	3.1
	152~156	84.3	82.0	77.9	78.2	80.6	3.1
	156~168	87.5	85.8	82.1	81.5	84.2	2.9
Day 8	168~192	89.6	88.1	84.8	84.0	86.6	2.7
Day 9	192~216	89.8	88.4	85.3	84.4	87.0	2.5

* volunteer no.

Table 8-1. Urinary excretion of feroxacin and its metabolites during and after multiple administration of feroxacin 300 mg once a day for 7 days

(1) Feroxacin

	Time (h)	Urinary concentration ($\mu\text{g/ml}$)							Cumulative excretion (% of total dose)						
		6*	7	8	9	10	mean	SD	6	7	8	9	10	mean	SD
Day 1	0~4	112	185	122	200	80.7	139.9	50.6	1.4	2.4	2.5	2.2	1.6	2.0	0.5
	4~8	198	189	137	122	117	152.6	38.2	4.1	4.7	5.0	4.6	3.6	4.4	0.6
	8~12	187	196	137	75.7	153	149.7	47.9	6.0	6.4	6.8	6.5	5.4	6.2	0.5
	12~24	130	155	97.1	70.5	112	112.9	32.1	9.3	9.1	8.8	8.9	8.6	8.9	0.3
Day 2	24~48	187	236	155	160	154	178.4	34.9	20.2	20.6	18.9	18.5	17.6	19.2	1.2
Day 3	48~72	164	260	163	87.0	218	178.4	65.2	30.3	31.5	29.4	28.5	28.6	29.7	1.3
Day 4	72~96	288	204	130	104	133	171.8	74.8	42.4	43.6	41.8	39.6	39.7	41.4	1.7
Day 5	96~120	226	169	127	110	136	153.6	45.8	52.9	55.4	52.4	50.5	51.4	52.5	1.9
Day 6	120~144	250	174	117	111	208	172.0	59.4	63.8	66.0	62.1	61.9	61.8	63.1	1.8
Day 7	144~148	226	244	116	130	170	177.2	56.7	67.2	70.0	66.0	66.0	65.6	67.0	1.8
	148~152	266	153	142	101	139	160.2	62.3	71.0	72.6	68.8	68.6	68.0	69.8	1.9
	152~156	141	242	91.0	90.3	140	140.9	61.8	73.3	75.0	70.7	70.6	70.7	72.1	2.0
	156~168	147	161	86.0	94.0	146	126.8	34.2	76.9	78.3	73.1	73.2	74.6	75.2	2.3
Day 8	168~192	22.5	54.7	10.5	14.7	49.7	30.4	20.4	79.5	80.8	74.3	74.8	78.0	77.5	2.9
Day 9	192~216	6.8	7.8	3.0	2.0	10.4	6.0	3.5	79.9	81.2	74.5	75.0	78.8	77.9	3.0

* volunteer no.

Table 8-2. Urinary excretion of feroxacin and its metabolites during and after multiple administration of feroxacin 300 mg once a day for 7 days

(2) Demethyl feroxacin

	Time (h)	Urinary concentration ($\mu\text{g/ml}$)							Cumulative excretion (% of total dose)						
		6*	7	8	9	10	mean	SD	6	7	8	9	10	mean	SD
Day 1	0~4	3.2	4.0	5.0	10.5	1.7	4.9	3.4	0.0	0.1	0.1	0.1	0.0	0.1	0.1
	4~8	10.0	6.2	9.0	9.6	5.5	8.1	2.1	0.2	0.1	0.3	0.3	0.1	0.2	0.1
	8~12	11.6	8.8	10.0	6.6	8.3	9.1	1.9	0.3	0.2	0.4	0.5	0.2	0.3	0.1
	12~24	9.1	8.3	8.4	7.2	7.3	8.1	0.8	0.5	0.4	0.6	0.7	0.5	0.5	0.1
Day 2	24~48	12.0	11.6	10.1	12.8	9.1	11.1	1.5	1.3	1.0	1.3	1.5	1.0	1.2	0.2
Day 3	48~72	11.0	13.8	12.5	7.3	16.8	12.3	3.5	2.0	1.6	2.1	2.4	1.9	2.0	0.3
Day 4	72~96	20.0	9.4	8.4	8.5	9.2	11.1	5.0	2.8	2.1	3.0	3.4	2.7	2.8	0.5
Day 5	96~120	16.2	8.2	7.1	9.6	9.5	10.1	3.6	3.6	2.7	3.6	4.3	3.5	3.5	0.6
Day 6	120~144	16.8	8.1	7.6	9.9	13.0	11.1	3.8	4.4	3.2	4.2	5.4	4.2	4.3	0.8
Day 7	144~148	10.0	8.6	4.8	6.9	5.8	7.2	2.1	4.5	3.4	4.4	5.6	4.3	4.4	0.8
	148~152	13.4	7.2	7.6	8.5	6.2	8.6	2.8	4.7	3.5	4.5	5.9	4.5	4.6	0.9
	152~156	8.6	12.4	5.5	8.2	7.3	8.4	2.5	4.9	3.6	4.7	6.0	4.6	4.8	0.9
	156~168	10.6	9.2	6.0	9.9	8.8	8.9	1.8	5.2	3.8	4.8	6.3	4.8	5.0	0.9
Day 8	168~192	1.4	2.6	0.6	1.4	2.7	1.7	0.9	5.3	4.0	4.9	6.5	5.0	5.1	0.9
Day 9	192~216	0.5	0.4	0.3	0.2	0.7	0.4	0.2	5.4	4.0	4.9	6.5	5.1	5.2	0.9

* volunteer no.

Table 8-3. Urinary excretion of fleroxacin and its metabolites during and after multiple administration of fleroxacin 300 mg once a day for 7 days

(3) Fleroxacin N-oxide

	Time (h)	Urinary concentration ($\mu\text{g/ml}$)							Cumulative excretion (% of total dose)						
		6*	7	8	9	10	mean	SD	6	7	8	9	10	mean	SD
Dya 1	0~4	2.5	5.8	2.9	7.3	1.4	4.0	2.5	0.0	0.1	0.1	0.1	0.0	0.1	0.1
	4~8	9.6	11.6	7.2	9.5	6.9	9.0	1.9	0.2	0.2	0.2	0.3	0.1	0.2	0.1
	8~12	9.8	11.5	8.5	5.7	11.1	9.3	2.3	0.2	0.3	0.3	0.4	0.3	0.3	0.1
	12~24	6.4	8.9	6.4	5.5	8.5	7.1	1.5	0.4	0.4	0.4	0.6	0.5	0.5	0.1
Day 2	24~48	9.9	13.4	8.6	11.1	11.7	10.9	1.8	1.0	1.1	1.0	1.2	1.2	1.1	0.1
Day 3	48~72	9.6	15.6	11.2	6.9	20.0	12.7	5.2	1.5	1.7	1.6	2.0	2.1	1.8	0.3
Day 4	72~96	17.8	11.2	7.7	7.9	10.5	11.0	4.1	2.2	2.3	2.4	2.8	3.0	2.5	0.3
Day 5	96~120	14.6	9.8	7.0	8.8	10.8	10.2	2.8	2.9	3.0	2.9	3.6	3.9	3.3	0.5
Day 6	120~144	15.4	11.3	7.2	8.4	17.6	12.0	4.5	3.5	3.7	3.5	4.4	4.7	4.0	0.6
Day 7	144~148	8.0	10.8	4.3	5.5	7.5	7.2	2.5	3.6	3.8	3.6	4.6	4.9	4.1	0.6
	148~152	13.2	11.2	9.8	8.3	10.4	10.6	1.8	3.8	4.0	3.8	4.8	5.0	4.3	0.6
	152~156	8.0	15.0	6.6	7.0	11.3	9.6	3.5	4.0	4.2	3.9	5.0	5.2	4.5	0.6
	156~168	7.9	9.5	6.3	7.2	11.9	8.6	2.2	4.1	4.3	4.1	5.2	5.5	4.6	0.7
Day 8	168~192	1.0	2.7	0.7	1.0	3.1	1.7	1.1	4.2	4.5	4.2	5.3	5.7	4.8	0.7
Day 9	192~216	0.4	0.4	0.3	0.0	0.7	0.4	0.3	4.3	4.5	4.2	5.3	5.8	4.8	0.7

* volunteer no.

Table 8-4. Urinary excretion of fleroxacin and its metabolites during and after multiple administration of fleroxacin 300 mg once a day for 7 days

(4) Total

	Time (h)	Cumulative excretion (% of total dose)						
		6*	7	8	9	10	mean	SD
Day 1	0~4	1.5	2.5	2.6	2.4	1.6	2.1	0.5
	4~8	4.4	5.1	5.5	5.2	3.8	4.8	0.7
	8~12	6.6	6.9	7.5	7.3	5.9	6.8	0.6
	12~24	10.2	9.9	9.8	10.2	9.6	9.9	0.3
Day 2	24~48	22.4	22.7	21.2	21.3	19.7	21.5	1.2
Day 3	48~72	33.8	34.8	33.2	32.9	32.6	33.5	0.9
Day 4	72~96	47.5	48.0	47.1	45.8	45.3	46.7	1.1
Day 5	96~120	59.5	61.1	58.9	58.5	58.8	59.4	1.0
Day 6	120~144	71.7	72.9	69.8	71.7	70.7	71.4	1.2
Day 7	144~148	75.4	77.2	74.0	76.2	74.8	75.5	1.2
	148~152	79.6	80.1	77.2	79.3	77.5	78.7	1.3
	152~156	82.2	82.8	79.3	81.6	80.5	81.3	1.4
	156~168	86.2	86.5	82.0	84.7	85.0	84.9	1.8
Day 8	168~192	89.0	89.2	83.4	86.5	88.8	87.4	2.5
Day 9	192~216	89.5	89.6	83.7	86.8	89.7	87.9	2.6

* volunteer no.

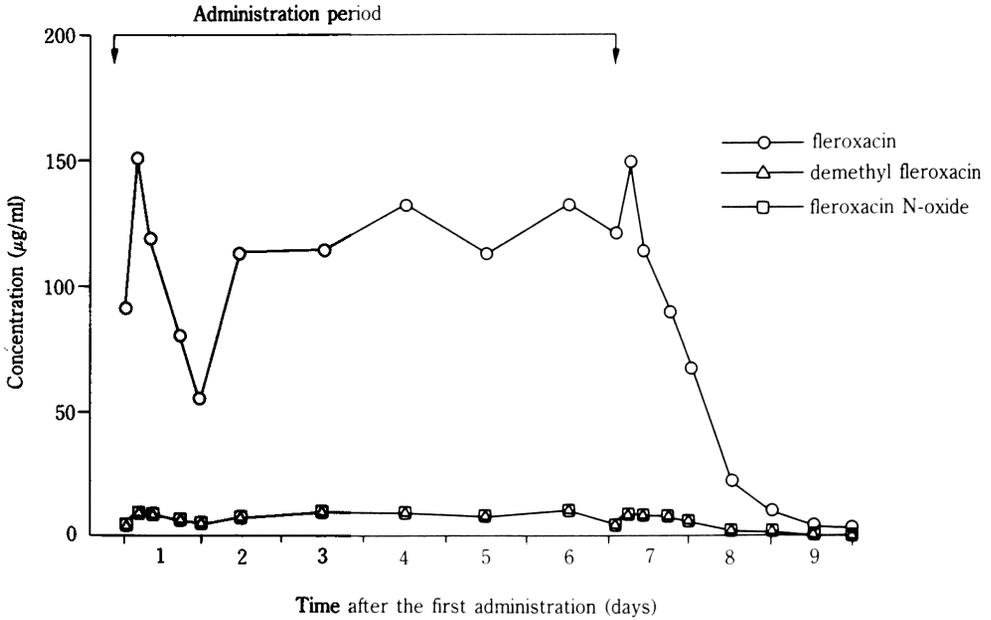


Fig. 2. Mean urinary concentrations of fleroxacin and its metabolites during and after multiple administration of fleroxacin, 200 mg once a day for 7 days to 4 healthy volunteers.

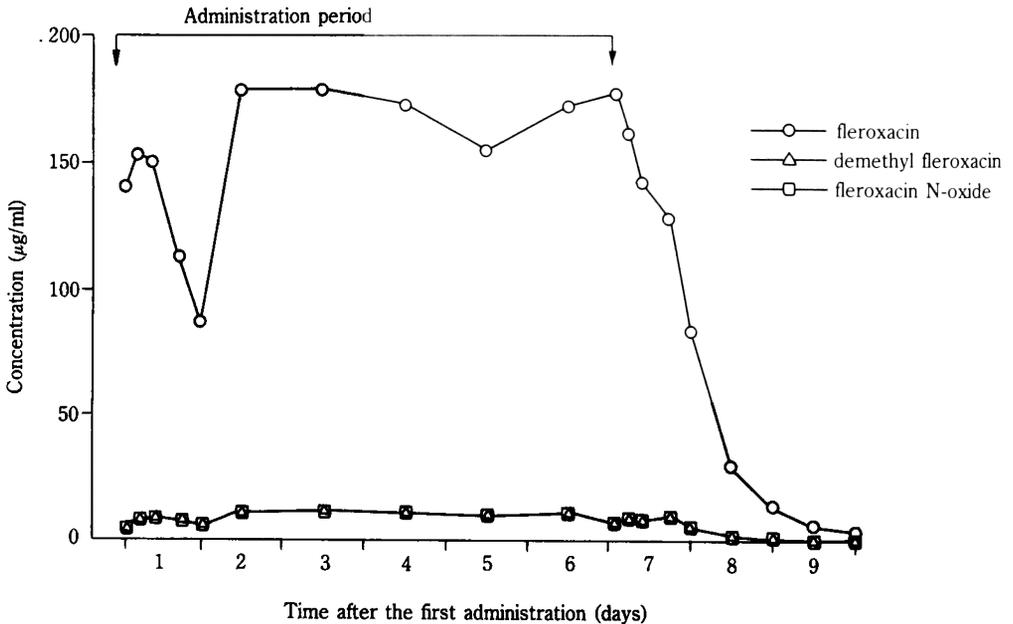


Fig. 3. Mean urinary concentrations of fleroxacin and its metabolites during and after multiple administration of fleroxacin, 300 mg once a day for 7 days to 5 healthy volunteers.

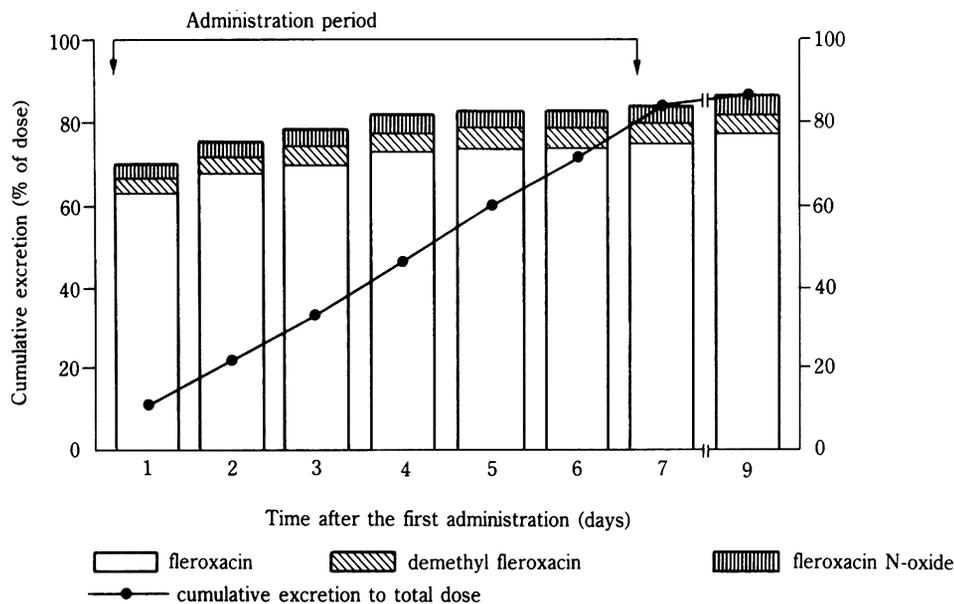


Fig. 4. Cumulative urinary excretion to successive and total doses during and after multiple administration of fleroxacin, 200 mg once a day for 7 days to 4 healthy volunteers.

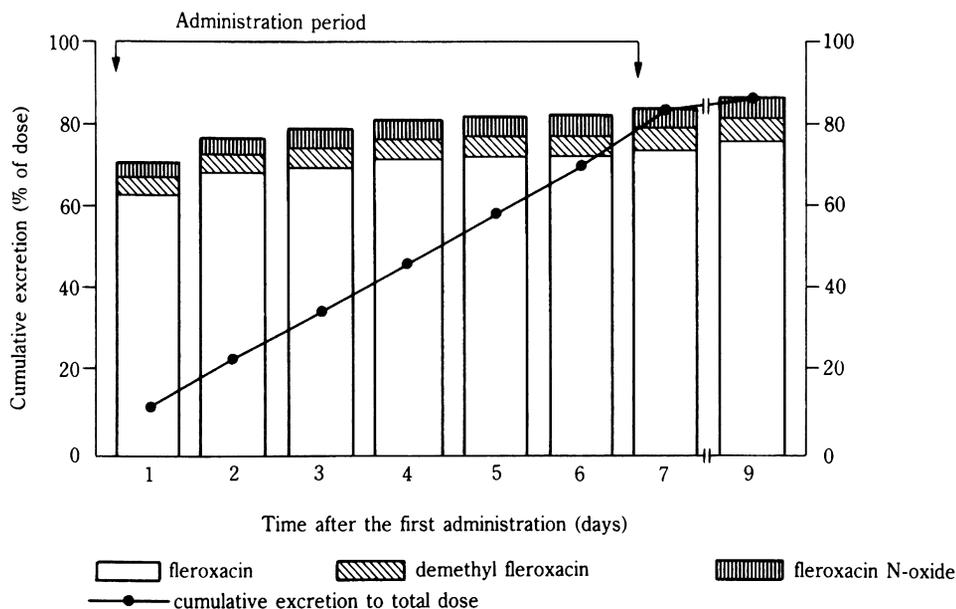


Fig. 5. Cumulative urinary excretion to successive and total doses during and after multiple administration of fleroxacin, 300 mg once a day for 7 days to 5 healthy volunteers.

Table 9-1. Clinical laboratory findings before and after multiple administration of fleroxacin

(1) 200 mg

Item		1*		2		4		5		
		B	A	B	A	B	A	B	A	
Hematology	WBC (/mm ³)	7,500	6,700	4,300	4,200	9,200	8,800	4,700	5,700	
	RBC ($\times 10^4$ /mm ³)	486	495	504	497	469	443	499	479	
	Hb (g/dl)	15.1	14.9	15.5	15.4	14.9	14.2	15.7	15.1	
	Ht (%)	44.2	44.4	45.3	44.3	44.4	42.0	45.3	43.7	
	platelets ($\times 10^4$ /mm ³)	21.0	21.5	21.2	17.8	26.9	27.2	27.6	25.7	
	segmentation	baso. (%)	1	2	3	0	0	1	1	1
		eosino. (%)	3	5	3	6	1	1	0	0
stabs. (%)		7	10	7	9	5	6	3	7	
segs. (%)		37	38	43	37	59	52	46	47	
mono. (%)		5	5	3	6	3	7	7	6	
lympho. (%)		47	40	41	42	32	33	43	39	
Blood chemistry	T. protein (g/dl)	6.7	6.6	6.8	6.6	6.7	6.2	6.7	6.5	
	albumin (g/dl)	4.1	4.0	4.3	4.1	4.2	3.9	4.3	4.2	
	A/G	1.6	1.5	1.7	1.6	1.7	1.7	1.8	1.8	
	glucose (mg/dl)	89	85	88	82	99	90	98	87	
	BUN (mg/dl)	19.1	18.4	19.8	18.3	18.8	17.0	19.6	19.7	
	creatinine (mg/dl)	1.2	1.1	0.9	0.9	1.2	1.2	1.1	1.1	
	uric acid (mg/dl)	5.3	3.9	4.6	4.1	5.8	4.3	5.8	4.6	
	Na (mEq/l)	141	141	142	139	142	142	141	141	
	K (mEq/l)	4.6	4.6	4.1	4.0	4.5	4.4	4.4	4.3	
	Cl (mEq/l)	105	105	107	105	108	108	105	105	
	Ca (mEq/l)	4.4	4.5	4.5	4.5	4.6	4.5	4.6	4.6	
	P (mg/dl)	3.6	3.1	3.1	3.3	3.1	2.8	2.7	3.3	
	Mg (mg/dl)	2.1	2.2	2.0	1.9	2.2	2.1	2.2	2.2	
	T. bilirubin (mg/dl)	1.5	1.5	1.1	1.3	1.1	1.0	1.2	1.3	
	D. bilirubin (mg/dl)	0.7	0.6	0.5	0.6	0.5	0.4	0.5	0.5	
	Al-P (KAU)	4.2	3.8	6.1	6.5	7.3	6.6	7.5	7.2	
	GOT (KU)	14	14	19	18	20	20	19	18	
	GPT (KU)	12	14	25	25	29	30	24	26	
	LDH (WU)	185	182	238	212	283	280	227	211	
	γ -GTP (mU/ml)	13	14	24	26	100	80	25	24	
LAP (GR)	117	116	81	83	155	151	160	160		
T. cholesterol (mg/dl)	136	127	120	115	180	166	184	197		
triglyceride (mg/dl)	79	46	75	78	135	108	196	183		
ZTT (U)	6.7	6.3	7.2	7.3	5.9	5.7	5.9	5.0		
TTT (U)	0.9	0.5	1.5	1.5	0.9	0.7	0.8	0.6		
Urinalysis	glucose	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	protein	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	urobilinogen	(\pm)	(\pm)	(\pm)	(\pm)	(\pm)	(\pm)	(\pm)	(\pm)	
	blood	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	pH	5.4	5.4	5.4	5.4	5.2	5.6	5.2	5.4	
precipitate				(+)**						

B: before first administration, A: 23 h after last administration

* volunteer no.

** calcium oxalate

Table 9-2. Clinical laboratory findings before and after multiple administration of fleroxacin

(2) 300 mg

Item		6*		7		8		9		10		
		B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	
Hematology	WBC (/mm ³)	4,900	5,800	4,300	4,000	5,400	5,200	6,600	8,200	4,100	3,900	
	RBC (× 10 ⁴ /mm ³)	528	478	431	407	482	476	483	464	495	446	
	Hb (g/dl)	15.9	14.5	13.9	13.2	16.0	15.7	15.3	14.7	12.8	11.6	
	Ht (%)	45.6	41.4	39.9	37.9	46.5	45.3	44.4	42.6	39.8	36.1	
	platelets (× 10 ⁴ /mm ³)	20.0	17.4	15.4	14.4	18.5	16.4	21.7	21.7	22.9	20.4	
	segmentation	baso. (%)	1	0	0	0	0	0	2	1	0	2
		eosino. (%)	0	1	2	2	2	5	0	0	1	2
		stabs. (%)	1	4	8	9	7	7	4	10	2	2
		segs. (%)	44	45	38	50	44	44	41	43	35	30
		mono. (%)	1	6	2	4	3	5	4	5	3	5
lympho. (%)		53	44	50	35	44	39	49	41	59	59	
Blood chemistry	T. protein (g/dl)	6.7	6.1	7.1	6.7	6.5	6.1	6.8	6.6	7.0	6.2	
	albumin (g/dl)	4.2	3.8	4.2	3.9	4.1	3.8	4.2	4.0	4.1	3.7	
	A/G	1.7	1.7	1.5	1.4	1.7	1.7	1.6	1.5	1.4	1.5	
	glucose (mg/dl)	92	83	95	90	93	80	93	81	81	78	
	bun (mg/dl)	16.9	14.7	15.6	16.3	19.0	17.2	17.0	19.0	19.9	19.5	
	creatinine (mg/dl)	1.1	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.1	1.1	1.1	1.1	
	uric acid (mg/dl)	4.3	3.4	4.8	4.2	5.2	4.4	5.3	4.7	3.5	2.7	
	Na (mEq/l)	141	140	141	140	139	140	140	140	140	141	
	K (mEq/l)	4.5	3.9	4.3	4.0	4.8	4.9	4.1	4.0	4.3	4.2	
	Cl (mEq/l)	105	105	106	105	104	104	105	105	105	106	
	Ca (mEq/l)	4.5	4.3	4.3	4.3	4.5	4.3	4.4	4.5	4.3	4.2	
	P (mg/dl)	3.5	3.5	3.4	3.3	3.4	3.3	3.1	3.2	3.1	3.1	
	Mg (mg/dl)	2.0	2.0	2.1	2.0	2.2	2.0	2.0	2.1	2.1	2.1	
	T. bilirubin (mg/dl)	0.9	0.8	1.4	1.1	1.2	0.9	0.8	0.8	0.8	0.6	
	D. bilirubin (mg/dl)	0.4	0.4	0.7	0.5	0.5	0.4	0.3	0.3	0.4	0.3	
	Al-P (KAU)	5.5	5.2	7.0	6.5	5.3	5.2	4.6	4.6	5.5	5.1	
	GOT (KU)	15	14	12	13	15	14	17	18	20	18	
	GPT (KU)	10	11	9	12	8	10	19	20	10	11	
	LDH (WU)	229	209	207	174	194	182	236	234	257	205	
	γ-GTP (mU/ml)	16	12	24	24	18	18	18	19	9	8	
LAP (GR)	146	139	162	160	128	130	131	133	139	134		
T. cholesterol (mg/dl)	188	160	140	132	188	175	157	151	196	178		
triglyceride (mg/dl)	82	75	55	51	83	143	79	113	55	59		
ZTT (U)	6.3	6.1	5.5	5.3	5.8	5.9	7.7	7.7	7.3	7.2		
TTT (U)	1.0	0.8	1.1	0.8	1.1	1.1	0.8	0.7	0.7	0.6		
Urinalysis	glucose	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	protein	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	urobilinogen	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	
	blood	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	pH	5.2	5.4	5.6	5.6	5.4	5.6	5.4	6.2	5.2	5.4	
	precipitate		(+)**				(-)**					

B: before first administration, A: 23 h after last administration

* volunteer no.

** calcium oxalate

達していることから、最終服用時の AUC_{0-24} は上述の $AUC_{0-\infty}$ に相当する。200mg群、300mg群共に、初回服用時の $AUC_{0-\infty}$ と最終服用時の AUC_{0-24} とがほとんど同じ値となった。このことはfloxacinのヒトにおける体内動態が、線形速度論に従っており、しかも連続服用によって体内動態に変化がなかったことの1つの指標となる。更に、 $T_{1/2}$ は連続服用によって影響されず、また、連続服用後の尿中への総排泄率、未変化体及び代謝物の組成比は、前報^{7,8)}の単回服用の値とほぼ同程度であった。WEIDEKAMMら⁶⁾も、floxacinの体内動態は連続服用で変化しないことを報告している。これらのことから、両用量とも、1日1回7日間の服用では、蓄積性や酵素誘導はないものと考えられた。

Floxacinの強い抗菌力^{1,2)}を考慮すると、今回得られた血清中濃度及び尿中濃度から、200及び300mgの1日1回服用は、臨床において多くの感染症に対して十分な治療効果が期待できると考えられた。

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 Ro23-6240, a new difluoroquinolone derivative, compared with that of other antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 30 : 330~332, 1986
- 3) 川原富美男, 大家 毅, 内田 広: 新キノロン系抗菌剤Floxacinのヒト及び各種実験動物における代謝. *Chemotherapy* 38 (S-2): 122~134, 1990
- 4) 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
- 5) WISE R, KIRKPATRICK B, ASHBY J, GRIGGS D J: Pharmacokinetics and tissue penetration of Ro23-6240, a new trifluoroquinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 31 : 161~163, 1987
- 6) WEIDEKAMM E, PORTMANN R, SUTER K, PARTOS C, DELL D, LÜCKER P W: Single- and multiple- dose pharmacokinetics of floxacin, a trifluorinated quinolone, in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 31 : 1909~1914, 1987
- 7) NAKASHIMA M, KANAMARU M, UEMATSU T, TAKIGUCHI A, MIZUNO A, ITAYA T, KAWAHARA F, OOIE T, SAITO S, UCHIDA H, and MASUZAWA K: Clinical pharmacokinetics and tolerance of floxacin in healthy male volunteers. *J Antimicrob Chemother* 22 (Suppl. D), 133~144, 1988
- 8) 大家 毅, 石田了三, 川原富美男, 内田 広: 生体試験中の薬物濃度測定における前処理自動化システム, 日本薬学会第109年会講演要旨集V, P.157, 1989

PHASE I STUDY OF FLEROXACIN (Ⅱ)
—MULTIPLE ADMINISTRATION OF 200 mg AND 300 mg—

MITSUYOSHI NAKASHIMA, TOSHIHIKO UEMATSU, YOSHIHARU TAKIGUCHI and ATSUHIRO MIZUNO
Department of Pharmacology, Hamamatsu University School of Medicine,
3600 Handa-cho, Hamamatsu, Shizuoka 431-31, Japan

MITSUTAKA KANAMARU
Shimpukai Maruyama Hospital

TSUYOSHI OOIE, MASAOKI MACHIDA, HISAO KUSAJIMA, RYOZO ISHIDA and HIROSHI UCHIDA
Central Research Laboratories, Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.

We studied the pharmacokinetics and tolerance of fleroxacin in healthy male volunteers given 200 mg and 300 mg of the drug once daily for 7 days.

Serum and urinary concentrations of unchanged drug reached a steady-state after 2–3 days with both doses. During the steady-state, mean serum concentrations of unchanged drug at 2 h after administration of 200 and 300 mg were 1.9–2.8 (n=4) and 3.7–4.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (n=5), and those at 24 h after administration were 0.4–0.5 and 0.7–0.9 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Serum half-life was 8.3–8.7 h, independent of the dose and multiple administration.

Fleroxacin concentrations in urine for 24 h at steady-state were about 120 and 170 $\mu\text{g}/\text{ml}$ on average at 200 and 300 mg. Mean urinary fleroxacin concentrations at 24 h after the first administration of 200 and 300 mg were 54 and 87 $\mu\text{g}/\text{ml}$. The amounts of the drug excreted in urine up to 72 h after the last administration were 77–78% of the total dose on average, independent of the dose. Total urinary excretion, including metabolites, amounted to 87–88% of the total dose.

No side-effects related to the drug were observed during the study.