

Terafloxacinの臨床第I相試験

中島光好・植松俊彦・長嶋 悟・小菅和仁
浜松医科大学薬理学教室*

金丸光隆
新風会丸山病院

健康成人男子を対象にtemafloxacin(TMFX)の臨床第I相試験を行い、安全性および体内動態について検討した。

空腹時単回投与試験では、100, 200, 400, 600mgを経口投与した。食事による影響は、200mg投与群で同一被験者を用い検討した。連続投与試験では、1回300mg, 450mgを1日2回、7日間に計13回食後経口投与した。これらの試験より以下の知見を得た。

全試験を通じて、自覚症状、血圧、脈拍、体温、心電図、血液一般検査、血液生化学検査、尿検査においてTMFXの投与に起因すると考えられる異常所見は認められなかった。

TMFX 100, 200, 400および600mgを空腹時単回投与した時の血清中濃度は、用量依存的に推移し、最高血清中濃度(Cmax)は投与後1.3~2.3時間の間にそれぞれ0.98, 1.64, 3.20, 4.07 μ g/mlまで上昇した。血清中濃度-時間曲線下面積(AUC₀₋₄₈)は、それぞれ7.97, 17.10, 34.86, 48.49 μ g \cdot h/mlであった。また、血清中濃度半減期(T_{1/2})は、6.51~7.35時間であった。一方、尿中へは、投与後48時間までに66.9~77.1%が未変化体のまま排泄された。100, 200, 400および600mg単回投与時の最高尿中濃度は、それぞれ88.1, 204.7, 297.3, 473.3 μ g/mlであった。400mg単回投与時の糞中へは、投与後72時間までに14.8%が排泄された。600mg投与時に唾液中への移行性の検討を行ったところ、唾液中濃度は血清中濃度と同様に推移し、移行率は投与後1~4時間で約0.7であった。また、食後投与を行った場合、空腹時投与に比べ血清中濃度の上昇に若干の遅れが生じ、最高血清中濃度到達時間は、1.9時間から3.0時間へと延長した。また、Cmax, AUC₀₋₄₈は、約10%低下したが、累積尿中排泄率にはほとんど差は認められなかったため、吸収にはほとんど影響がないと考えられた。血清蛋白結合率は、32.9%~38.3%と採取時間に関係なくほぼ一定の値が得られた。

1日2回、7日間連続投与時の血清中濃度の推移は、1回300mg1日2回、1回450mg1日2回の両試験ともに、3日目頃より定常状態に達したと考えられた。3日目と7日目のAUC₀₋₁₂を比較したところ、ほぼ同じ値が得られたので、蓄積性は無いと考えられた。尿中へは、約70%が未変化体として排泄された。一方、1回300mg1日2回投与時の糞中濃度は、投与期間中に612.1 μ g/gが認められた。

以上の成績より、TMFXは安全性に問題なく、臨床評価を実施することが可能であると考えられた。

Key words : temafloxacin, 第I相試験, 体内動態

Terafloxacin(TMFX)は、米国アボット社により合成されたピリドンカルボン酸系経口抗菌剤である。本剤の抗菌力は、グラム陽性菌、グラム陰性菌、嫌気性菌に対しても優れている¹⁾。

本剤の実験動物における毒性試験、一般薬理試験の

結果、安全性において特に問題となる知見は認められず、ヒトに対する投与が可能であると考えられた。今回健康成人男子志願者を対象とした臨床第I相試験を実施し、ヒトにおける安全性および体内動態について検討した。

I. 試験方法

1. 被験者

試験の目的および内容、予期される危険性、薬理作用、試験参加に同意しない場合でも不利益を受けないこと、試験開始後でも随時これを撤回できることなどの説明を受けたもののうち、自発意志により試験参加に同意した田辺製薬株式会社の社員を被験者とした。

同意は、文書にて取得した。被験者は、健康診断の結果、異常の認められない者を対象とした。年齢25～44歳、体重52.7～77.0kg、身長153.5～182.7cmの成人男子のべ42名であった(Table 1)。単回投与試験は、昭和63年7月および平成2年2月に、連続投与試験は、昭和63年8月および平成2年3月に実施した。

Table 1. List of healthy male volunteers in the phase I study of temafloracin

Group	Volunteer no.	Age (years)	Weight (kg)	Height (cm)
100 mg×1 Fasting	S-11	44	55.6	160.5
	S-12	34	71.6	176.3
	S-13	32	63.0	176.5
	S-14	34	74.5	176.4
	S-15	32	63.4	167.6
	S-16	31	68.2	168.1
	mean ± SD	34.5 ± 4.8	66.1 ± 6.8	170.9 ± 6.6
200 mg×1 Fasting and non-fasting	S-21	33	71.0	171.5
	S-22	27	54.1	160.6
	S-23	31	63.2	168.4
	S-24	27	67.2	169.9
	S-25	36	67.8	170.6
	S-26	39	59.8	164.5
	mean ± SD	32.2 ± 4.8	63.9 ± 6.2	167.6 ± 4.2
400 mg×1 Fasting	S-31	44	55.9	160.6
	S-32	34	71.8	177.0
	S-33	32	73.9	181.6
	S-34	34	74.8	176.4
	S-35	32	63.4	168.2
	S-36	31	67.8	168.6
	mean ± SD	34.5 ± 4.8	67.9 ± 7.3	172.1 ± 7.6
600 mg×1 Fasting	S-41	26	66.3	173.7
	S-42	26	65.2	177.0
	S-43	28	77.0	178.0
	S-44	26	54.0	176.8
	S-45	31	58.0	165.0
	S-46	41	77.0	167.0
	mean ± SD	29.7 ± 5.9	66.3 ± 9.5	172.9 ± 5.6
300 mg×2/day for 7 days	M-11	37	58.0	165.9
	M-12	41	60.4	153.5
	M-13	30	71.8	176.2
	M-14	43	73.2	169.5
	M-15	42	65.4	164.0
	M-16	42	52.7	156.7
	mean ± SD	39.2 ± 5.0	63.6 ± 8.0	164.3 ± 8.3
450 mg×2/day for 7 days	M-21	32	56.3	163.2
	M-22	26	64.4	172.1
	M-23	32	70.2	177.5
	M-24	35	70.0	175.1
	M-25	25	66.8	182.7
	M-26	42	71.0	163.3
	mean ± SD	32.0 ± 6.2	66.5 ± 5.6	172.3 ± 7.8

2. 投与薬剤

投与薬剤にはTMFXを100mgおよび150mg含有する錠剤(Lot No.800010およびLot No.9X001)を使用した。

3. 投与方法・投与量

単回投与試験は100, 200mgの空腹時経口投与から開始し, 安全性に問題のないことを確認し400mgの空腹時経口投与試験を実施した。100, 200および400mgの空腹時単回投与試験の安全性を確認した後, 1回300mg1日2回の連続経口投与試験を実施した。その後600mgの単回投与試験を実施した。さらに1回450mg1日2回の連続投与試験を忍容性の検討を行うために実施した。食事による影響は, 200mg空腹時単回投与と同一被験者に対し1週間の休薬期間をおいて, 食後30分に200mgを投与した。

薬剤は, 水150mlと共に服用させ, 服用後30分間は坐位姿勢をとらせた。また食事は, 一定時刻に全員同一のものを摂らせ, 食後投与時の場合は, 食後30分に薬剤を投与した。いずれの試験においても被験者は, 投与開始前夜から少なくとも投与終了後30時間までは, 医師の管理下においた。被験者は, 試験開始1週

間前よりの薬剤の服用, および試験前日よりのアルコール, カフェイン等の摂取を禁止した。

4. 試験スケジュールおよび検査項目

単回投与時の試験スケジュールをFig. 1, 連続投与時の試験スケジュールをFig. 2に示す。この試験スケジュールに基づき血圧, 脈拍数, 体温, 心電図, 自他覚所見, 尿中結晶検査, 臨床検査(血液学的検査, 血液生化学検査, 尿検査)の検査項目所見を得た。臨床検査項目をTable 2に示す。

同時に血清中濃度, 尿中濃度, 400mg空腹時単回投与時および1回300mg1日2回連続投与試験時に糞中濃度, 600mg空腹時単回投与時に唾液中濃度を測定した。400mg空腹時単回投与後1時間, 3時間, 6時間, 12時間, 24時間の血清の遊離体濃度を測定し, 血清蛋白結合率を算出した。

5. 濃度測定方法

血清中濃度および尿中濃度の測定は, HPLC法²⁾, Bioassay法³⁾により測定した。糞中濃度の測定は, 以下のとおりである。すなわち, 糞をポリエチレン製ボトルにいれ, 5~9倍量の水道を添加し, 室温で約1

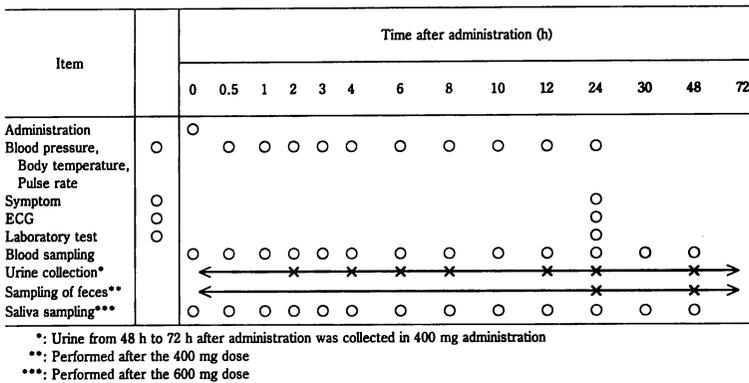


Fig. 1. Schedule of the single oral dose study.

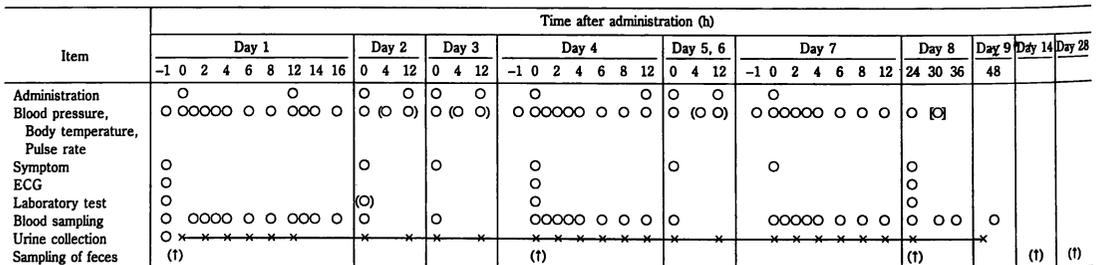


Fig. 2. Schedule of the multiple oral dose study.

時間浸透した。そのうち約5mlを採取しポリトロンを用いて固形物を破碎した。この糞水混和物を約2ml採取し同量の2N NaOHを加え、室温下約30分振盪攪拌し3000rpm, 20分間遠沈後、上清を1N HClで中和しさらに10000rpm, 20分間遠沈してその上清を検体とした。唾液中濃度は、超音波処理(日本精器製作所NS-300-20型, 発振周波数: 28±3kHz, 室温, 15分間処理)で粘度をおとし、この遠沈上清を以下の測定検体とした。それぞれの検体は、HPLC法およびBioassay法にてTMFXの濃度を測定した。濃度の測定は、全て田辺製薬株式会社生物研究所にて行った。

6. 血清蛋白結合率

400mg単回投与時の血清を用いて、血清蛋白結合率を測定した。投与後1時間, 3時間, 6時間, 12時間, 24時間に採取した血清について検討した。血清をセントリフリー(MPS-3; グレースジャパン)をもちいて遠心限外濾過を行い、その濾液中濃度をHPLC法で測定し遊離体濃度とした。先に求めた血清中濃度をT, 遊離体濃度をFとすると血清蛋白結合率R(%)は次式のように表される。

$$R = \frac{T-F}{T} \times 100$$

II. 結 果

1. 自覚症状

1回300mg, 1日2回, 7日間連続投与試験において、被験者1名に投与開始日(1日目)の夕刻にのみ軟便1回を認めた。この1例を除き全ての試験において異常を訴えた例はなかった。

2. 血圧, 脈拍, 体温, 心電図

全ての試験において血圧, 脈拍, 体温, 心電図に異常は、認められなかった。

3. 臨床検査

全ての試験において臨床検査値の異常変動は、認められなかった(Table 3-1~3-7)。

4. 薬物動態

1) HPLC法とBioassay法の相関性

HPLC法とBioassay法には、ヒト血清において $Y(\text{HPLC法}) = 0.931X(\text{Bioassay法}) + 0.059$, 相関係数:

$r = 0.988$, ヒト尿において $Y(\text{HPLC法}) = 1.006X(\text{Bioassay法}) + 1.911$, 相関係数: $r = 0.995$ と、ヒト血清, ヒト尿ともほぼ1:1の相関が認められた²⁾。従って、本論文においては、HPLC法による結果のみを記載することとした。

2) 血清中濃度

単回投与時の血清中濃度の結果をFig. 3, Table 4に示す。また、その実測値により算出した薬動学的パラメーターをTable 5に示す。空腹時に100, 200, 400および600mgを投与した時の最高血清中濃度(Cmax)は、投与後1.3~2.3時間の間にそれぞれ0.98, 1.64, 3.20, 4.07μg/mlとなった。

血清中濃度-時間曲線下面積(AUC₀₋₄₈)は、それぞれ7.97, 17.10, 34.86, 48.49μg·h/mlと用量依存的な推移を認めた。また、血清中濃度半減期(T_{1/2})は6.51~7.35時間であった。

食事による影響は、摂食により最高血清中濃度到達時間(Tmax)が1.9時間から3.0時間へと延長したが、Cmax, AUC₀₋₄₈は、約10%低下し、それぞれ1.47μg/ml, 14.80μg·h/mlであった。

次に、1日2回, 7日間連続投与試験の結果をFig. 4, Table 6に示す。また、実測値より算出した薬動学的パラメーターをTable 7に示す。血清中濃度の予測値の算出には、1-コンパートメントモデルを用いた。1回300mgおよび1回450mgの連続投与試験では、初回投与時のCmaxは、それぞれ投与後4.2, 3.3時間に2.33, 3.17μg/mlとなった。

血清中濃度は、投与回数を重ねるごとに上昇し、投与開始4日目(7回目)には、1回300mgおよび1回450mgの両連続投与試験ともに、7日目(最終回)とほぼ同様の血清中濃度の推移が観察された。

3) 尿中排泄

単回投与時の未変化体の尿中濃度および累積尿中排泄率をFig. 5, Table 9に示す。

空腹時に100, 200, 400および600mgを投与した時の最高尿中濃度は、いずれも投与後4~6時間にそれぞれ、88.2, 204.7, 297.3および473.3μg/mlとなった。尿中濃度は、その後徐々に低下したが、投与後

Table 2. Laboratory test items

Hematology	: RBC count, hemoglobin, WBC count, hematocrit, platelet count, differential WBC
Blood chemistry:	GOT, GPT, ALP, LDH, γ-GTP, total protein, albumin, A/G ratio, BUN, creatinine, uric acid, Na, K, Cl, Ca, P, glucose (fasting state), total cholesterol, triglyceride, total and direct bilirubin
Urinalysis	: pH, protein, glucose, urobilinogen, sediment

Table 3-1. Clinical laboratory findings before and after a single oral dose of temafloxacin (100 mg, fasting)

Item	Normal range	S-11		S-12		S-13		S-14		S-15		S-16			
		B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A		
RBC (×10 ⁴)	380~530	437	427	535	547	492	511	518	517	546	541	445	432		
Hemoglobin (g/dl)	12.4~17.2	14.0	13.5	16.3	16.6	15.2	15.6	15.8	15.7	17.3	17.2	14.1	13.7		
Hematocrit (%)	38.0~54.0	41.8	40.8	46.9	47.5	43.5	44.9	46.1	45.4	50.5	50.0	41.4	40.3		
WBC	3000~8500	7900	7500	5400	4800	5000	5000	7400	6900	8300	6700	6700	5200		
Hematology	WBC differential (%)	Neutrophil Stab.	0~19	8	7	5	3	6	2	8	7	7	4	4	
		Neutrophil Seg.	28~68	45	47	42	43	36	43	42	46	57	56	36	31
	Eosinophil	0~10	1	1	3	6	0	1	2	2	2	2	3	4	
	Basophil	0~5	1	0	1	0	1	0	3	2	1	1	3	0	
	Lymphocyte	17~57	40	40	44	42	46	47	39	37	28	33	53	58	
	Monocyte	0~10	5	5	5	6	11	7	6	6	5	1	1	3	
Platelet (×10 ⁴)	11.0~34.0	23.8	23.4	13.5	13.5	21.1	23.7	24.8	24.1	23.7	23.3	36.1	33.9		
Prothrombin time (sec)		11.8	11.8	12.4	12.5	11.8	11.9	12.1	12.3	11.5	11.8	12.7	12.7		
Control (sec)		12.0	11.9	12.0	11.9	12.0	11.9	12.0	11.9	12.0	11.9	12.0	11.9		
Ratio		0.98	0.99	1.03	1.05	0.98	1.00	1.01	1.03	0.96	0.99	1.06	1.07		
S-GOT (U)	5~40	21	19	20	18	20	18	12	11	21	17	14	13		
S-GPT (U)	4~35	25	22	25	24	20	19	14	12	34	29	20	17		
AL-Pase (U)	3.0~11.0	6.4	6.1	5.8	5.6	5.4	5.4	6.2	6.1	6.5	6.5	5.0	4.8		
LDH (U)	170~450	239	217	271	246	299	283	259	250	236	205	226	210		
γ-GTP (U)	0~50	67	62	25	26	13	13	21	20	84	85	29	26		
Total protein (g/dl)	6.0~8.0	6.9	6.8	7.2	7.1	7.1	7.1	7.4	7.1	7.0	7.1	6.9	6.7		
Albumin (g/dl)	3.2~5.0	4.2	4.2	4.3	4.3	4.3	4.4	4.2	4.1	4.3	4.5	4.0	4.0		
A/G	1.0~2.5	1.6	1.6	1.5	1.5	1.5	1.6	1.3	1.4	1.6	1.7	1.4	1.5		
BUN (mg/dl)	8.0~20.0	18.7	13.4	19.6	17.7	16.6	13.6	17.0	14.5	20.8	19.8	19.1	16.6		
Creatinine (mg/dl)	0.6~1.3	1.2	1.1	0.8	0.9	1.1	1.1	1.1	1.0	1.1	1.0	1.2	1.1		
Uric acid (mg/dl)	2.9~6.5	5.9	4.9	6.4	6.0	6.1	6.0	7.5	7.0	3.7	3.8	5.8	5.5		
Blood chemistry	Electrolyte	Na (mEq/l)	134~145	141	140	141	141	141	140	140	139	140	141	141	
		K (mEq/l)	3.4~5.0	4.3	4.3	4.0	4.4	4.6	4.7	4.6	4.7	4.2	4.2	4.1	4.8
		Cl (mEq/l)	98~110	105	105	105	106	106	106	105	105	104	105	106	106
		Ca (mEq/l)	4.0~5.0	4.7	4.7	4.6	4.6	4.8	4.8	4.6	4.6	4.6	4.7	4.7	4.7
		P (mEq/l)	2.7~4.6	3.3	2.9	3.3	3.0	3.2	3.3	3.2	3.2	3.8	3.9	3.9	3.9
		Blood sugar (mg/dl)	70~110	91	94	99	95	93	94	90	88	82	82	91	87
Total cholesterol (mg/dl)	120~230	290	278	162	166	163	156	150	149	173	176	176	167		
Triglyceride (mg/dl)	40~170	211	230	283	300	90	93	86	90	247	202	122	98		
Bilirubin (mg/dl)	Total	0.3~1.2	0.6	0.6	1.0	0.8	1.0	1.1	1.1	1.0	1.0	1.1	1.2	1.1	
	Direct	0.1~0.6	0.3	0.3	0.5	0.4	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5		
pH	4.8~7.5	5.8	5.4	5.6	5.4	5.8	5.2	6.2	5.4	5.6	5.6	5.6	5.6		
Protein	(-)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Sugar	(-)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Urobilinogen	(±)	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±		
Occult blood	(-)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Urinalysis	Sediment	RBC		0~1/S											
		WBC		0~1/S	0~1/S	0~1/S	0~1/S	1~2/S	1~2/S	0~1/S	0~1/S	0~1/S	0~1/S	0~1/S	
		Epithelium		0~1/S											
		Crystals					OX.Ca								

B: before A: after

Table 3-2. Clinical laboratory findings before and after a single oral dose of temafloxacin (200 mg, fasting)

Items			Normal range	S-21		S-22		S-23		S-24		S-25		S-26	
				B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A
RBC (×10 ⁴)			380~530	460	490	441	435	438	434	463	467	443	454	517	530
Hemoglobin (g/dl)			12.4~17.2	13.7	14.2	14.9	15.0	14.0	14.2	13.9	14.2	14.2	14.6	15.4	15.8
Hematocrit (%)			38.0~54.0	39.3	41.1	44.9	44.2	41.0	40.7	42.6	42.8	41.3	42.0	46.9	48.0
WBC			3000~8500	3500	4000	8600	7900	6500	5700	6500	4900	3400	3200	5300	6200
Hematology	WBC differential	Stab.	0~19	8	10	6	3	8	10	8	6	12	7	5	7
		Seg.	28~68	32	36	57	49	37	34	37	40	29	41	41	46
		Eosinophil	0~10	3	4	1	1	2	1	11	8	1	2	3	1
		Basophil	0~5	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0
		Lymphocyte	17~57	56	47	33	40	50	49	40	37	51	43	47	40
		Monocyte	0~10	1	2	2	7	3	6	4	8	7	7	3	6
		Platelet (×10 ⁴)	11.0~34.0	17.1	18.5	24.4	24.6	33.9	34.0	18.6	19.9	18.9	20.3	20.5	20.4
Prothrombin time (sec)				12.1	12.2	12.0	12.0	11.4	11.7	11.7	12.0	11.9	12.3	11.6	11.7
Control (sec)				12.0	11.9	12.0	11.9	12.0	11.9	12.0	11.9	12.0	11.9	12.0	11.9
Ratio				1.01	1.03	1.00	1.01	0.95	0.98	0.98	1.01	0.99	1.03	0.97	0.98
S-GOT (U)			5~40	14	14	19	16	15	14	16	15	17	16	16	15
S-GPT (U)			4~35	18	16	11	10	12	11	16	15	15	14	31	31
AL-Pase (U)			3.0~11.0	4.3	4.5	5.4	5.5	3.7	3.7	4.3	4.4	3.7	3.7	6.1	6.1
LDH (U)			170~450	299	280	324	236	235	212	250	243	219	207	236	242
γ-GTP (U)			0~50	15	14	17	16	17	18	16	16	10	10	44	45
Total protein (g/dl)			6.0~8.0	6.7	6.6	6.6	6.6	6.2	6.4	6.7	7.3	6.6	6.5	7.1	7.2
Albumin (g/dl)			3.2~5.0	4.1	4.1	4.1	4.1	3.8	4.0	4.0	4.4	4.2	4.2	4.2	4.4
A/G			1.0~2.5	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.7	1.5	1.5	1.8	1.8	1.4	1.6
BUN (mg/dl)			8.0~20.0	19.2	16.3	19.4	17.1	14.7	13.0	14.9	11.5	18.7	19.7	16.2	16.2
Creatinine (mg/dl)			0.6~1.3	1.2	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	0.9	1.0	0.9	1.0	1.1	1.0
Uric acid (mg/dl)			2.9~6.5	5.2	4.7	4.9	4.8	5.1	5.2	3.6	3.5	5.0	5.2	5.8	5.5
Blood chemistry	Electrolyte	Na (mEq/l)	134~145	142	140	141	140	141	141	139	138	140	138	140	140
		K (mEq/l)	3.4~5.0	4.2	4.2	4.9	4.9	4.2	4.2	4.1	4.7	4.3	4.7	4.5	4.5
		Cl (mEq/l)	98~110	107	105	105	105	106	106	104	103	105	104	105	105
		Ca (mEq/l)	4.0~5.0	4.4	4.4	4.7	4.8	4.3	4.4	4.4	4.7	4.5	4.6	4.4	4.6
		P (mEq/l)	2.7~4.6	3.6	3.5	3.4	3.5	3.7	3.6	2.7	2.9	2.8	2.9	2.9	3.1
		Blood sugar (mg/dl)	70~110	92	98	87	97	90	96	98	99	114	108	94	100
	Total cholesterol (mg/dl)	120~230	205	211	186	192	153	169	217	234	118	119	237	244	
Triglyceride (mg/dl)			40~170	70	108	107	170	121	225	153	236	58	74	182	242
Bilirubin (mg/dl)	Total	0.3~1.2	0.8	0.8	0.9	0.8	0.8	1.1	0.7	1.0	0.7	0.7	1.0	1.3	
	Direct	0.1~0.6	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.5	0.3	0.5	0.3	0.3	0.5	0.6	
pH			4.8~7.5	6.8	5.4	6.6	5.8	6.2	6.0	6.4	5.6	6.8	5.8	6.0	5.6
Protein (-)				-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sugar (-)				-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Urobilinogen (±)				±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	
Occult blood (-)				-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Urinalysis	Sediment	RBC		0~1/S											
		WBC		0~1/S	0~1/S	0~1/S	0~1/S	0~1/S	1~2/S	0~1/S	0~1/S	0~1/S	0~1/S	1~2/S	0~1/S
	Epithelium		0~1/S	0~1/S	0~1/S	0~1/S	0~1/S	0~1/S	0~1/S	0~1/S	0~1/S	0~1/S	0~1/S	0~1/S	
	Crystals														

B: before A: after

Table 3-3. Clinical laboratory findings before and after a single oral dose of temafloxacin (200 mg, non-fasting)

Items			Normal range	S-21		S-22		S-23		S-24		S-25		S-26		
				B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	
Hematology	RBC (x10 ⁴)		380 ~ 530	476	472	406	409	417	411	435	439	431	448	497	510	
	Hemoglobin (g/dl)		12.4 ~ 17.2	13.5	13.6	13.7	14.4	13.3	13.6	13.3	14.0	13.8	14.4	15.0	15.4	
	Hematocrit (%)		38.0 ~ 54.0	40.5	40.2	41.1	41.4	39.0	38.9	40.1	40.3	40.1	41.5	45.5	46.5	
	WBC		3000 ~ 8500	3500	4000	6600	7200	4800	6400	5200	5200	3500	3300	5600	5400	
	WBC differential	Neutrophil	Stab.	0 ~ 19	6	3	5	7	14	16	5	5	9	5	7	9
			Seg.	28 ~ 68	30	38	43	39	27	34	49	48	37	37	48	50
		Eosinophil		0 ~ 10	4	3	1	1	0	2	10	5	1	1	1	2
		Basophil		0 ~ 5	0	1	0	0	1	0	2	0	0	2	1	1
		Lymphocyte		17 ~ 57	55	51	43	48	53	45	30	36	46	51	38	31
		Monocyte		0 ~ 10	5	4	8	5	5	3	4	6	7	4	5	7
		Platelet (x10 ⁴)		11.0 ~ 34.0	16.6	17.0	22.8	22.1	31.9	32.6	19.9	21.4	21.8	22.5	19.6	17.9
	Prothrombin time (sec)			12.4	12.1	12.2	11.9	12.1	11.6	11.8	11.7	12.4	12.0	11.7	11.6	
	Control (sec)			12.2	12.0	12.2	12.0	12.2	12.0	12.2	12.0	12.2	12.0	12.2	12.0	
	Ratio			1.02	1.01	1.00	0.99	0.99	0.97	0.97	0.98	1.02	1.00	0.96	0.97	
	Blood chemistry	S-GOT (U)		5 ~ 40	17	17	17	18	11	12	17	18	18	15	16	15
		S-GPT (U)		4 ~ 35	26	29	12	13	10	10	13	15	13	12	28	27
AL-Pase (U)		3.0 ~ 11.0	4.6	4.5	5.0	5.2	3.5	3.5	4.4	4.5	3.5	3.4	5.9	5.9		
LDH (U)		170 ~ 450	284	289	238	264	188	244	298	290	209	213	264	257		
γ-GTP (U)		0 ~ 50	14	14	15	15	16	16	16	17	10	11	41	42		
Total protein (g/dl)		6.0 ~ 8.0	6.5	6.5	6.1	6.2	6.0	6.5	7.0	7.1	6.4	6.6	7.0	7.2		
Albumin (g/dl)		3.2 ~ 5.0	4.0	4.0	3.8	3.9	3.7	4.0	4.3	4.3	4.1	4.2	4.2	4.4		
A/G		1.0 ~ 2.5	1.6	1.6	1.7	1.7	1.6	1.6	1.6	1.5	1.8	1.8	1.5	1.6		
BUN (mg/dl)		8.0 ~ 20.0	16.9	18.4	19.7	18.5	13.7	16.2	11.7	16.6	16.8	19.8	14.3	15.9		
Creatinine (mg/dl)		0.6 ~ 1.3	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	0.9	0.9	1.0	1.0	1.0	1.0		
Uric acid (mg/dl)		2.9 ~ 6.5	5.0	4.9	4.9	4.6	5.4	5.1	3.2	3.5	5.5	5.3	5.6	5.3		
Electrolyte		Na (mEq/l)		134 ~ 145	140	140	141	142	140	141	140	139	138	140	140	140
		K (mEq/l)		3.4 ~ 5.0	4.2	4.1	4.7	4.9	4.0	4.6	4.0	4.6	4.6	4.3	4.3	5.0
		Cl (mEq/l)		98 ~ 110	105	105	106	107	105	105	105	105	104	105	105	105
		Ca (mEq/l)		4.0 ~ 5.0	4.4	4.3	4.5	4.6	4.3	4.4	4.6	4.6	4.6	4.6	4.4	4.5
		P (mEq/l)		2.7 ~ 4.6	3.6	3.6	3.3	3.0	3.4	3.5	2.9	3.1	3.0	2.9	3.1	3.0
		Blood sugar (mg/dl)		70 ~ 110	91	95	89	89	89	87	94	95	102	108	92	99
Total cholesterol (mg/dl)		120 ~ 230	212	207	160	168	152	164	212	222	122	124	210	216		
Triglyceride (mg/dl)		40 ~ 170	98	137	88	103	135	132	151	168	55	64	198	201		
Bilirubin (mg/dl)		Total	0.3 ~ 1.2	0.7	0.8	0.5	0.7	1.0	0.9	0.8	1.0	0.7	0.7	1.1	1.2	
	Direct	0.1 ~ 0.6	0.3	0.4	0.2	0.3	0.5	0.4	0.4	0.5	0.3	0.3	0.5	0.6		
Urinanalysis	pH		4.8 ~ 7.5	5.6	5.8	6.8	5.2	5.4	5.8	6.8	5.8	5.6	5.6	5.4	5.6	
	Protein		(-)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Sugar		(-)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Urobilinogen		(±)	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	
	Occult blood		(-)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Sediment	RBC			0 ~ 1/S	1 ~ 2/S	0 ~ 1/S									
		WBC			0 ~ 1/S	1 ~ 2/S	1 ~ 2/S									
		Epithelium			0 ~ 1/S											
Crystals			-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		

B: before A: after

Table 3-4. Clinical laboratory findings before and after a single oral dose of temafloxacin (400 mg, fasting)

Items			Normal range	S-31		S-32		S-33		S-34		S-35		S-36		
				B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	
RBC ($\times 10^4$)			380-530	426	423	545	535	462	467	514	491	524	531	419	420	
Hemoglobin (g/dl)			12.4-17.2	13.7	13.4	16.3	16.2	14.5	14.5	15.6	14.9	17.0	17.1	13.8	13.0	
Hematocrit (%)			38.0-54.0	40.7	40.2	47.2	46.4	42.5	42.9	45.4	43.5	48.7	48.9	39.4	39.3	
WBC			3000-8500	8200	8700	5200	5300	4400	4600	6000	6500	8400	7600	5000	4600	
Hematology	WBC differential	Neutrophil	0-19	9	9	8	5	5	7	8	8	3	4	1	2	
		Seg.	28-68	46	50	26	38	38	34	40	55	44	47	32	36	
		Eosinophil	0-10	2	2	3	3	4	3	2	4	4	1	4	2	
		Basophil	0-5	1	1	1	3	0	0	5	3	0	0	1	2	
		Lymphocyte	17-57	37	35	60	47	47	52	43	28	45	40	55	57	
		Monocyte	0-10	5	3	2	4	6	4	2	2	4	8	7	1	
		Platelet ($\times 10^4$)	11.0-34.0	22.4	23.4	15.6	14.1	20.8	21.5	25.6	23.9	23.1	24.1	30.4	29.3	
		Prothrombin time (sec)		12.1	12.1	13.0	12.8	12.0	12.1	12.3	12.2	11.9	11.9	12.6	13.0	
	Control (sec)		12.2	12.0	12.2	12.0	12.2	12.0	12.2	12.0	12.2	12.0	12.2	12.0		
	Ratio		0.99	1.01	1.07	1.07	0.98	1.01	1.01	1.02	0.98	0.99	1.03	1.08		
S-GOT (U)			5-40	21	20	21	18	17	15	13	12	22	20	14	12	
S-GPT (U)			4-35	22	21	27	28	15	14	14	14	36	29	18	16	
AL-Pase (U)			3.0-11.0	6.4	6.1	5.9	5.6	6.2	5.9	5.7	5.6	6.3	6.4	5.0	4.7	
LDH (U)			170-450	263	205	315	242	270	247	271	245	234	220	219	194	
γ -GTP (U)			0-50	68	63	27	25	16	16	22	20	85	81	24	21	
Total protein (g/dl)			6.0-8.0	6.7	6.6	7.3	6.9	6.6	6.6	7.1	6.9	7.2	7.0	6.9	6.3	
Albumin (g/dl)			3.2-5.0	4.1	4.1	4.4	4.2	4.3	4.2	4.2	4.0	4.6	4.4	4.1	3.8	
A/G			1.0-2.5	1.6	1.6	1.5	1.6	1.9	1.8	1.4	1.4	1.8	1.7	1.5	1.5	
Blood chemistry	BUN (mg/dl)			8.0-20.0	14.9	19.7	16.5	18.8	16.9	18.6	16.1	17.6	18.7	19.6	18.1	19.0
	Creatinine (mg/dl)			0.6-1.3	1.1	1.1	1.0	1.1	1.1	1.1	1.1	1.0	1.1	1.1	1.1	1.1
	Uric acid (mg/dl)			2.9-6.5	5.3	5.1	5.9	4.5	6.0	5.6	7.1	5.6	3.7	3.7	5.5	5.2
	Electrolyte	Na (mEq/l)		134-145	139	140	138	140	140	140	139	140	141	141	141	142
		K (mEq/l)		3.4-5.0	4.1	4.4	4.1	4.3	4.0	4.2	4.6	4.6	4.4	4.3	4.4	4.4
		Cl (mEq/l)		98-110	104	105	103	105	105	105	105	105	105	105	106	106
		Ca (mEq/l)		4.0-5.0	4.7	4.6	4.6	4.5	4.6	4.6	4.6	4.5	4.7	4.7	4.7	4.6
		P (mEq/l)		2.7-4.6	3.5	3.1	3.4	3.0	3.1	3.3	3.5	2.8	4.1	3.9	3.8	3.5
	Blood sugar (mg/dl)			70-110	96	99	98	103	95	97	82	89	90	83	90	86
	Total cholesterol (mg/dl)			120-230	267	258	165	157	177	168	160	155	172	160	161	146
	Triglyceride (mg/dl)			40-170	178	239	298	269	75	125	103	132	188	210	73	90
	Bilirubin (mg/dl)	Total		0.3-1.2	0.6	0.6	1.0	0.8	1.0	0.9	0.9	1.0	1.1	0.9	1.1	1.0
		Direct		0.1-0.6	0.3	0.3	0.5	0.4	0.5	0.4	0.4	0.5	0.5	0.4	0.5	0.4
	pH			7.35-7.45	7.35	7.35	7.35	7.35	7.35	7.35	7.35	7.35	7.35	7.35	7.35	7.35
Protein (-)			-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Sugar (-)			-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Urobilinogen (\pm)			\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	
Occult blood (-)			-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Urinalysis	Sediment	RBC		0-1/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S	1-2/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S	
		WBC		0-1/S	0-1/S	1-2/S	1-2/S	0-1/S	0-1/S	1-2/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S	
		Epithelium		0-1/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S
		Crystals						OX.Ca								

B: before A: after

Table 3-5. Clinical laboratory findings before and after a single oral dose of temafloxacin (600 mg, fasting)

Items		Normal range	S-41		S-42		S-43		S-44		S-45		S-46			
			B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A		
Hematology	RBC (×10 ⁴)	380-530	519	524	516	522	511	514	509	501	508	504	498	520		
	Hemoglobin (g/dl)	12.4-17.2	16.0	15.7	15.6	15.4	15.8	15.5	15.8	15.9	14.9	15.2	15.5	16.0		
	Hematocrit (%)	38.0-54.0	47.0	46.9	45.3	45.4	45.3	45.1	46.0	45.4	43.7	43.5	45.1	46.7		
	WBC	3000-8500	7500	5500	4300	6100	5500	5000	4100	4800	4100	4900	7200	6900		
	WBC differential	Neutrophil	Stab.	0-19	8	11	13	7	14	14	9	8	11	8	11	11
			Seg.	28-68	52	34	43	47	50	36	36	38	46	50	52	39
		Eosinophil	0-10	1	3	8	1	6	6	5	7	1	1	4	5	
		Basophil	0-5	0	0	1	1	0	0	2	1	2	1	0	0	
		Lymphocyte	17-57	32	47	32	36	26	41	44	41	35	38	28	37	
		Monocyte	0-10	7	5	3	8	4	3	4	5	5	2	5	8	
	Platelet (×10 ⁴)	11.0-34.0	24.2	23.9	30.8	31.2	17.1	18.0	24.5	26.3	27.5	26.4	24.9	25.8		
	Prothrombin time (sec)		12.2	12.2	12.1	12.3	12.2	12.4	12.1	12.0	12.0	12.1	11.8	11.8		
	Control (sec)		12.4	12.2	12.4	12.2	12.4	12.2	12.4	12.2	12.4	12.2	12.4	12.2		
	Ratio		0.98	1.00	0.98	1.01	0.98	1.02	0.98	0.98	0.97	0.99	0.95	0.97		
	Blood chemistry	S-GOT (U)	5-40	16	15	19	18	16	16	20	18	14	12	21	19	
		S-GPT (U)	4-35	9	8	30	28	14	13	17	15	32	26	23	22	
AL-Pase (U)		3.0-11.0	5.8	5.9	8.1	8.5	6.1	6.1	6.5	6.8	5.9	5.9	7.1	7.4		
LDH (U)		170-450	264	248	300	258	244	237	211	240	201	183	320	309		
γ-GTP (U)		0-50	8	9	16	18	10	11	38	39	9	11	26	28		
Total protein (g/dl)		6.0-8.0	7.0	7.1	7.3	7.4	7.6	7.7	7.1	7.1	6.4	6.5	6.8	7.1		
Albumin (g/dl)		3.2-5.0	4.4	4.4	4.2	4.4	4.4	4.5	4.3	4.4	4.1	4.2	4.2	4.4		
A/G		1.0-2.5	1.7	1.6	1.4	1.5	1.6	1.4	1.5	1.6	1.8	1.8	1.6	1.6		
BUN (mg/dl)		8.0-20.0	18.9	17.8	13.9	14.1	14.0	15.3	11.8	12.5	16.5	18.8	17.7	16.0		
Creatinine (mg/dl)		0.6-1.3	1.0	1.0	1.0	1.0	1.1	1.1	0.9	0.9	0.9	1.0	1.1	1.2		
Uric acid (mg/dl)		2.9-6.5	6.2	5.4	6.6	5.3	6.0	5.6	5.0	4.0	5.3	4.7	7.4	6.5		
Electrolyte		Na (mEq/l)	134-145	142	140	142	142	141	140	139	140	142	143	140	139	
		K (mEq/l)	3.4-5.0	4.0	4.1	4.1	4.6	4.1	4.9	4.2	4.3	4.0	3.9	4.4	4.7	
		Cl (mEq/l)	98-110	106	105	106	106	105	105	104	105	106	107	105	104	
		Ca (mEq/l)	4.0-5.0	4.7	4.6	4.7	4.8	4.7	4.8	4.6	4.7	4.6	4.6	4.6	4.7	
		P (mEq/l)	2.7-4.6	3.9	3.4	3.4	3.0	3.2	3.3	3.8	3.7	3.6	3.9	2.8	2.6	
Blood sugar (mg/dl)		70-110	88	95	84	90	95	99	92	96	97	105	95	103		
Total cholesterol (mg/dl)		120-230	144	141	141	153	133	139	174	179	164	181	163	187		
Triglyceride (mg/dl)		40-170	74	101	76	74	61	79	51	81	79	96	139	162		
Bilirubin (mg/dl)		Total	0.3-1.2	0.5	0.5	0.8	0.8	0.7	0.7	1.1	0.9	0.9	0.8	0.8	0.8	
	Direct	0.1-0.6	0.2	0.2	0.3	0.4	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4	0.4	0.3	0.4		
Urinalysis	pH	4.8-7.5	5.8	5.6	5.8	5.4	6.0	5.6	6.0	6.0	6.6	5.4	6.2	5.2		
	Protein	(-)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	Sugar	(-)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	Urobilinogen	(±)	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±		
	Occult blood	(-)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	Sediment	RBC		0-1/S	1-2/S	0-1/S										
		WBC		1-3/1	1-3/1	1-2/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S	1-3/1	1-2/S	1-2/S	0-1/S	
		Epithelium		0-1/S												
Crystals														OX.Ca		

B: before A: after

Table 3-6. Clinical laboratory findings before and after multiple oral doses of temafloxacin (300 mg, b.i.d.)

Item	Normal range	M-11		M-12		M-13		M-14		M-15		M-16																
		B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A															
RBC (x10 ⁴)	380-530	486	463	466	442	483	467	441	451	489	491	497	470	468	453	460	449	471	456	432	426	451	453	434	433			
Hemoglobin (g/dl)	12.4-17.2	15.1	14.5	14.4	13.7	14.7	14.4	13.4	13.5	15.3	15.4	15.5	14.6	15.1	14.7	14.6	14.2	15.4	15.0	14.4	14.1	13.7	13.3	13.0	12.9			
Hematocrit (%)	38.0-54.0	44.1	41.8	41.9	39.4	43.2	41.5	39.2	39.7	44.2	44.1	44.3	42.0	43.7	42.3	42.6	41.2	45.2	43.8	41.2	40.5	41.7	41.9	39.8	39.5			
WBC	3000-8500	6600	7100	6800	6700	6400	6000	5300	5000	7300	6000	6400	6000	5200	4900	5100	4100	6200	6100	5600	6000	7200	6200	5600	5400			
Hematology	WBC differential	Stab.	0-19	3	5	3	2	7	6	5	6	9	9	4	7	6	8	3	7	2	1	2	2	5	9	6	7	
		Seg.	28-68	33	36	37	31	40	49	41	43	50	51	46	51	41	47	47	43	55	49	50	46	37	46	41	42	
		Eosinophil	0-10	5	5	9	6	3	0	2	2	3	1	2	1	4	4	1	2	0	3	5	5	2	4	4	1	
		Basophil	0-5	1	0	0	5	1	1	1	1	0	1	1	0	1	1	0	2	1	2	0	1	0	0	0	0	1
		Lymphocyte	17-57	53	50	47	52	45	40	44	45	33	35	41	32	45	34	40	41	37	41	35	42	49	37	45	42	
		Monocyte	0-10	5	4	4	4	4	4	7	3	5	3	6	9	3	6	9	5	5	4	8	4	7	4	4	7	
	Platelet (x10 ⁴)	11.0-34.0	21.6	22.0	21.8	20.4	26.5	24.7	25.3	28.2	20.2	20.6	22.1	20.1	17.8	18.9	17.5	17.2	17.8	18.4	18.5	18.0	24.4	24.8	25.2	23.1		
	Prothrombin time (sec)		12.8	12.6	12.9	12.2	12.6	12.4	12.7	12.1	12.5	12.1	12.6	12.2	11.9	11.8	12.2	11.7	11.8	11.8	12.1	11.6	11.8	12.0	12.0	12.3		
	Control (sec)		12.3	12.0	12.3	12.1	12.3	12.0	12.3	12.1	12.3	12.0	12.3	12.1	12.3	12.0	12.3	12.1	12.3	12.0	12.1	12.0	12.0	12.0	12.0	12.2		
Ratio		1.04	1.05	1.05	1.01	1.02	1.03	1.03	1.00	1.02	1.01	1.02	1.01	0.97	0.98	0.99	0.97	0.96	0.98	0.98	0.96	0.98	0.98	1.00	1.01			
S-GOT (U)	5-40	12	11	11	14	23	21	20	19	21	18	18	17	25	22	22	26	27	24	24	22	16	14	16	16			
S-GPT (U)	4-35	11	11	10	13	22	20	18	15	36	33	32	28	28	27	27	32	58	51	46	41	14	13	15	15			
Al-Pase (U)	3.0-11.0	5.8	5.5	5.3	5.4	7.1	6.9	6.3	6.0	3.7	3.8	3.7	3.6	3.5	3.3	3.3	3.3	6.2	5.8	5.6	5.3	4.1	3.8	3.6	3.6			
LDH (U)	170-450	233	219	206	205	250	251	239	235	276	252	247	246	279	271	245	243	302	290	313	279	305	270	276	263			
γ-GTP (U)	0-50	16	15	15	15	14	13	12	12	45	43	46	42	43	40	39	39	26	24	24	21	17	15	15	15			
Total protein (g/dl)	6.0-8.0	7.0	6.9	6.8	6.6	7.3	7.1	6.7	6.9	6.6	6.7	7.0	6.6	6.9	6.6	6.5	6.4	7.0	6.6	6.4	6.3	7.1	6.8	6.5	6.6			
Albumin (g/dl)	3.2-5.0	4.4	4.2	4.2	4.1	4.5	4.4	4.1	4.2	4.2	4.2	4.3	4.1	3.9	3.8	3.8	3.8	4.3	4.1	4.1	3.9	4.3	4.2	4.1	4.2			
A/G	1.0-2.5	1.7	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.8	1.7	1.6	1.6	1.3	1.4	1.4	1.5	1.6	1.6	1.8	1.6	1.5	1.6	1.7	1.8			
BUN (mg/dl)	8.0-20.0	19.7	19.1	19.6	19.0	18.1	19.7	19.0	19.5	17.8	18.1	18.5	18.4	18.7	18.9	19.0	19.0	23.1	24.3	23.0	22.6	19.6	19.4	19.6	20.0			
Creatinine (mg/dl)	0.6-1.3	1.0	1.0	1.0	0.9	1.0	1.1	1.0	1.0	1.2	1.1	1.2	1.2	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.2	1.1	1.0	1.0	1.0			
Uric acid (mg/dl)	2.9-6.5	3.9	3.1	3.5	3.6	6.1	5.5	5.5	5.3	5.2	4.6	5.3	5.1	7.0	6.1	6.6	5.9	5.1	4.4	4.8	4.0	4.9	4.3	3.8	4.3			
Blood chemistry	Electrolyte	Na (mEq/l)	134-145	142	141	141	141	141	140	140	138	140	139	140	140	140	140	140	141	141	140	141	142	142	142	141		
		K (mEq/l)	3.4-5.0	4.1	4.0	4.2	4.0	4.1	4.1	4.0	4.0	4.3	4.2	4.3	4.2	4.0	4.2	4.1	3.9	4.2	4.1	4.0	4.2	3.7	3.8	3.9	4.0	
		Cl (mEq/l)	98-110	106	106	106	106	105	106	105	105	104	105	104	106	105	105	105	105	105	105	105	106	107	107	108	106	
		Ca (mEq/l)	4.0-5.0	4.5	4.5	4.5	4.4	4.6	4.6	4.4	4.6	4.3	4.4	4.5	4.4	4.3	4.3	4.3	4.3	4.4	4.4	4.4	4.4	4.5	4.6	4.4	4.4	
		P (mEq/l)	2.7-4.6	2.9	3.4	3.0	3.2	3.4	3.6	3.1	3.3	3.4	3.8	3.4	3.6	3.2	3.3	3.3	3.3	3.4	3.3	3.3	3.6	3.3	3.1	2.7	3.1	
		Blood sugar (mg/dl)	70-110	101	93	95	93	82	83	92	91	88	87	93	91	94	89	96	97	102	100	100	103	91	93	90	92	
Total cholesterol (mg/dl)	120-230	176	164	156	157	216	219	209	218	159	161	167	158	236	221	215	209	221	208	202	202	191	183	162	169			
Triglyceride (mg/dl)	40-170	66	95	112	97	183	126	133	104	104	153	151	90	301	296	215	231	148	166	162	127	81	124	90	80			
Bilirubin (mg/dl)	Total	0.3-1.2	1.5	0.9	1.3	0.9	1.2	1.1	1.0	1.1	1.3	1.0	1.1	1.1	1.1	0.8	1.0	0.9	0.9	0.7	0.9	0.8	1.1	1.0	0.9	1.0		
	Direct	0.1-0.6	0.7	0.4	0.6	0.4	0.5	0.5	0.5	0.5	0.6	0.5	0.5	0.5	0.5	0.4	0.4	0.4	0.4	0.3	0.4	0.4	0.5	0.5	0.4	0.5		
pH	4.8-7.5	6.2	5.4	5.2	5.6	5.8	5.6	5.4	5.6	5.8	5.6	5.4	5.8	5.6	5.6	5.2	5.8	5.6	5.4	5.2	5.4	5.6	5.6	5.6	5.6			
Protein	(-)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
Sugar	(-)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
Urobilinogen	(±)	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±			
Occult blood	(-)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
Urinalysis	Sediment	RBC		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	1-2	0-1	0-1		
		WBC		1-2	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	1-2	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1	1-2	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	
		Crystals														OX. Ca	OX. Ca	OX. Ca										

B: before A: after

Table 3-7. Clinical laboratory findings before and after multiple oral doses of temafloxacin (450 mg, b.i.d.)

Item	Normal range	M-21			M-22			M-23			M-24			M-25			M-26				
		B	day 4	A	B	day 4	A	B	day 4	A	B	day 4	A	B	day 4	A	B	day 4	A		
RBC ($\times 10^4$)	380-530	473	445	450	483	522	465	536	538	526	472	464	480	486	478	494	468	477	482		
Hemoglobin (g/dl)	12.4-17.2	14.6	13.8	13.8	14.4	15.4	13.7	16.0	16.0	15.5	14.3	14.1	14.3	15.7	15.3	15.5	15.3	15.4	14.6		
Hematocrit (%)	38.0-54.0	41.9	38.9	39.5	41.3	44.0	39.3	45.8	45.7	44.5	41.0	40.5	41.5	44.9	43.8	44.3	44.3	44.5	42.1		
WBC	3000-8500	5900	5500	4900	5700	4600	3500	5900	5200	5100	6000	5300	5200	5100	4900	4200	4500	4300	5300		
Hematology	Neutrophil	Stab.	0-19	4	3	3	6	3	5	14	15	9	10	7	6	10	10	17	8	8	14
		Seg.	28-68	28	38	35	36	32	28	39	42	29	26	31	30	42	50	37	38	45	47
	Eosinophil	0-10	4	3	6	3	1	1	9	6	11	12	9	12	4	2	3	1	1	2	
	Basophil	0-5	1	2	0	0	2	2	0	0	0	1	0	1	0	1	1	2	0	2	
	Lymphocyte	17-57	55	50	50	45	54	50	29	31	47	44	45	44	41	31	32	47	43	32	
	Monocyte	0-10	8	4	6	10	8	14	9	6	4	7	8	7	3	6	10	4	3	3	
	Platelet ($\times 10^4$)	11.0-34.0	27.0	26.0	25.2	30.2	28.9	24.2	20.8	20.5	20.7	34.6	33.7	34.9	28.9	26.7	24.6	23.6	22.1	24.2	
Prothrombin time (sec)		13.6	14.1	13.7	12.6	13.1	12.8	12.6	13.0	12.5	12.6	12.8	12.4	12.2	12.6	12.1	12.1	12.6	12.3		
Control (sec)		12.8	12.7	12.5	12.8	12.7	12.5	12.8	12.7	12.5	12.8	12.7	12.5	12.8	12.7	12.5	12.8	12.7	12.5		
Ratio		1.06	1.11	1.10	0.98	1.03	1.02	0.98	1.02	1.00	0.98	1.01	0.99	0.95	0.99	0.97	0.95	0.99	0.96		
S-GOT (U)	5-40	12	14	14	13	15	17	16	16	22	15	16	17	11	13	14	17	15	15		
S-GPT (U)	4-35	8	10	15	13	18	18	15	16	25	9	13	15	9	11	10	12	13	13		
AL-Pase (U)	3.0-11.0	4.8	4.1	4.0	4.6	4.4	3.9	10.1	9.6	9.2	8.8	7.6	7.9	8.0	7.2	7.5	8.7	7.0	7.3		
LDH (U)	170-450	243	223	214	208	202	177	276	274	256	241	280	224	204	201	193	230	208	265		
γ -GTP (U)	0-50	12	10	10	37	36	28	23	21	18	21	18	16	16	14	13	23	22	19		
Total protein (g/dl)	6.0-8.0	7.4	6.3	6.8	7.8	8.3	7.3	6.8	6.9	6.4	7.3	6.8	7.1	7.4	7.1	7.2	7.0	6.7	6.7		
Albumin (g/dl)	3.2-5.0	4.5	4.0	4.2	4.6	4.9	4.3	4.1	4.1	3.9	4.3	4.1	4.3	4.6	4.5	4.5	4.5	4.3	4.3		
A/G	1.0-2.5	1.6	1.7	1.6	1.4	1.4	1.4	1.5	1.5	1.6	1.4	1.5	1.5	1.6	1.7	1.7	1.8	1.8	1.8		
BUN (mg/dl)	8.0-20.0	20.0	21.6	15.8	15.9	22.7	19.2	13.6	14.5	13.5	14.5	12.6	11.9	14.3	17.4	14.2	13.1	19.6	16.9		
Creatinine (mg/dl)	0.6-1.3	1.1	1.2	1.2	1.0	1.1	1.1	1.1	1.1	1.2	1.1	1.0	1.0	1.1	1.2	1.2	1.2	1.2	1.1		
Uric acid (mg/dl)	2.9-6.5	5.5	5.7	4.4	6.4	7.5	5.9	6.2	5.5	5.3	5.3	5.0	4.8	6.5	6.8	5.7	5.5	5.4	4.6		
Electrolyte	Na (mEq/l)	134-145	142	141	143	140	140	141	139	141	140	140	141	140	140	141	141	141	141		
	K (mEq/l)	3.4-5.0	4.2	4.4	4.2	4.8	5.0	4.9	4.1	4.4	4.5	3.9	4.1	3.9	4.3	4.7	4.5	4.7	4.5	4.0	
	Cl (mEq/l)	98-110	106	105	108	104	104	104	107	105	107	105	105	106	105	105	105	105	105	106	
	Ca (mEq/l)	4.0-5.0	4.7	4.5	4.6	4.9	5.1	4.9	4.4	4.6	4.6	4.6	4.5	4.7	4.8	4.8	4.8	4.8	4.7	4.6	
	P (mEq/l)	2.7-4.6	4.8	4.6	4.3	4.8	4.6	4.4	3.3	3.3	3.5	3.4	3.8	3.5	3.9	3.9	3.8	3.4	3.5	3.1	
	Blood sugar (mg/dl)	70-110	89	85	96	96	94	96	93	89	95	95	95	98	99	95	100	91	87	92	
Total cholesterol (mg/dl)	120-230	165	142	145	211	217	179	165	154	152	175	150	164	169	162	155	168	165	160		
Triglyceride (mg/dl)	40-170	101	73	79	237	86	113	60	58	51	129	142	156	88	86	63	96	91	84		
Bilirubin (mg/dl)	Total	0.3-1.2	0.6	0.8	1.1	0.8	1.2	1.0	1.2	1.1	1.1	1.0	0.9	0.9	1.3	1.3	1.2	1.0	0.9	1.0	
	Direct	0.1-0.6	0.3	0.4	0.5	0.4	0.5	0.4	0.5	0.5	0.5	0.4	0.4	0.4	0.6	0.6	0.6	0.4	0.4	0.5	
pH	7.35-7.45	7.35	7.35	7.35	7.35	7.35	7.35	7.35	7.35	7.35	7.35	7.35	7.35	7.35	7.35	7.35	7.35	7.35	7.35		
Protein	(-)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Sugar	(-)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Urobilinogen	(\pm)	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm		
Occult blood	(-)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Sediment	RBC		0-1 /S																		
	WBC		1-2 /S	0-1 /S	0-1 /S	0-1 /S	1-2 /S	0-1 /S	0-1 /S	0-1 /S	1-2 /S	1-2 /S	0-1 /S	1-2 /S	0-1 /S						
	Epithelium		0-1 /S																		
	Crystals																				

B: before A: after

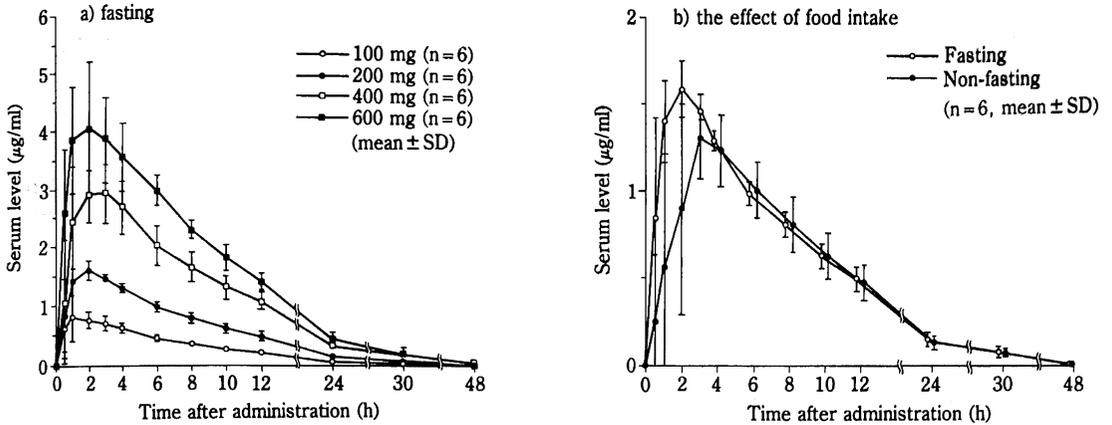


Fig. 3. Serum levels of temafloxacin after a single oral dose.

Table 4. Serum concentration of temafloxacin after a single oral dose

Group	n	Serum concentration (µg/ml)											
		Time after administration (h)											
		0.5	1	2	3	4	6	8	10	12	24	30	48
100 mg fasting	6	0.61 ±0.48	0.80 ±0.40	0.76 ±0.14	0.71 ±0.12	0.62 ±0.08	0.45 ±0.04	0.37 ±0.03	0.27 ±0.03	0.21 ±0.02	0.06 ±0.01	0.04 ±0.01	0.00 ±0.01
200 mg fasting	6	0.83 ±0.59	1.40 ±0.23	1.59 ±0.16	1.46 ±0.05	1.29 ±0.06	0.98 ±0.07	0.80 ±0.07	0.62 ±0.07	0.49 ±0.07	0.15 ±0.04	0.08 ±0.03	0.02 ±0.01
400 mg fasting	6	1.06 ±1.04	2.42 ±1.00	2.88 ±0.46	2.92 ±0.52	2.68 ±0.45	2.01 ±0.33	1.64 ±0.25	1.31 ±0.19	1.08 ±0.14	0.32 ±0.03	0.17 ±0.02	0.04 ±0.01
600 mg fasting	6	2.45 ±0.90	3.57 ±0.86	3.89 ±0.90	3.77 ±0.60	3.50 ±0.41	2.91 ±0.18	2.33 ±0.15	1.85 ±0.12	1.50 ±0.14	0.45 ±0.12	0.22 ±0.08	0.04 ±0.02
200 mg non-fasting	6	0.24 ±0.39	0.55 ±0.66	0.89 ±0.61	1.31 ±0.25	1.23 ±0.21	1.00 ±0.17	0.81 ±0.16	0.62 ±0.13	0.47 ±0.10	0.13 ±0.04	0.07 ±0.02	0.02 ±0.00

Values represent means ± SD

Not detectable, calculated as zero

Table 5. Pharmacokinetic parameters of temafloxacin after a single oral dose

Group	n	C _{max} (µg/ml)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)	AUC _{0→48} (µg·h/ml)
100 mg fasting	6	0.98 ± 0.20	1.3 ± 1.0	6.51 ± 0.79	7.97 ± 0.82
200 mg fasting	6	1.64 ± 0.12	1.9 ± 0.8	6.75 ± 0.97	17.10 ± 1.78
400 mg fasting	6	3.20 ± 0.36	2.3 ± 1.3	7.35 ± 0.59	34.86 ± 3.54
600 mg fasting	6	4.07 ± 0.65	2.2 ± 0.8	6.55 ± 0.96	48.49 ± 4.40
200 mg non-fasting	6	1.47 ± 0.26	3.0 ± 1.7	7.06 ± 0.42	14.80 ± 2.00

Values represent means ± SD

8~12時間でも100, 200, 400および600mgを投与した時の尿中濃度は、それぞれ44.9, 92.8, 141.6および287.4 $\mu\text{g/ml}$ と高値を示した。また、投与後48時間までの未変化体の尿中排泄率は、投与量の約67~77%であった。

食後の未変化体の累積尿中排泄率は、空腹時72.7%から食後69.8%とほとんど変化を見なかった。

次に、1日2回、7日間連続投与試験の結果をFig. 6, Table 9に示す。

1回300mgおよび1回450mgの連続投与試験では、

尿中に最終回投与後48時間までに未変化体として、全投与量のそれぞれ68.7%および71.8%が排泄された。

4) 糞中排泄

400mg単回投与時の糞中濃度は、投与後0~24時間で165.4 $\mu\text{g/g}$ 、24~48時間で134.8 $\mu\text{g/g}$ 、48~72時間で79.1 $\mu\text{g/g}$ であった(Table 10)。累積糞中排泄率は、投与後72時間までに14.8%であった。また、1回300mgの連続投与試験時の糞中濃度は、1例で糞の採取ができなかったので5例の結果をTable 11に示す。

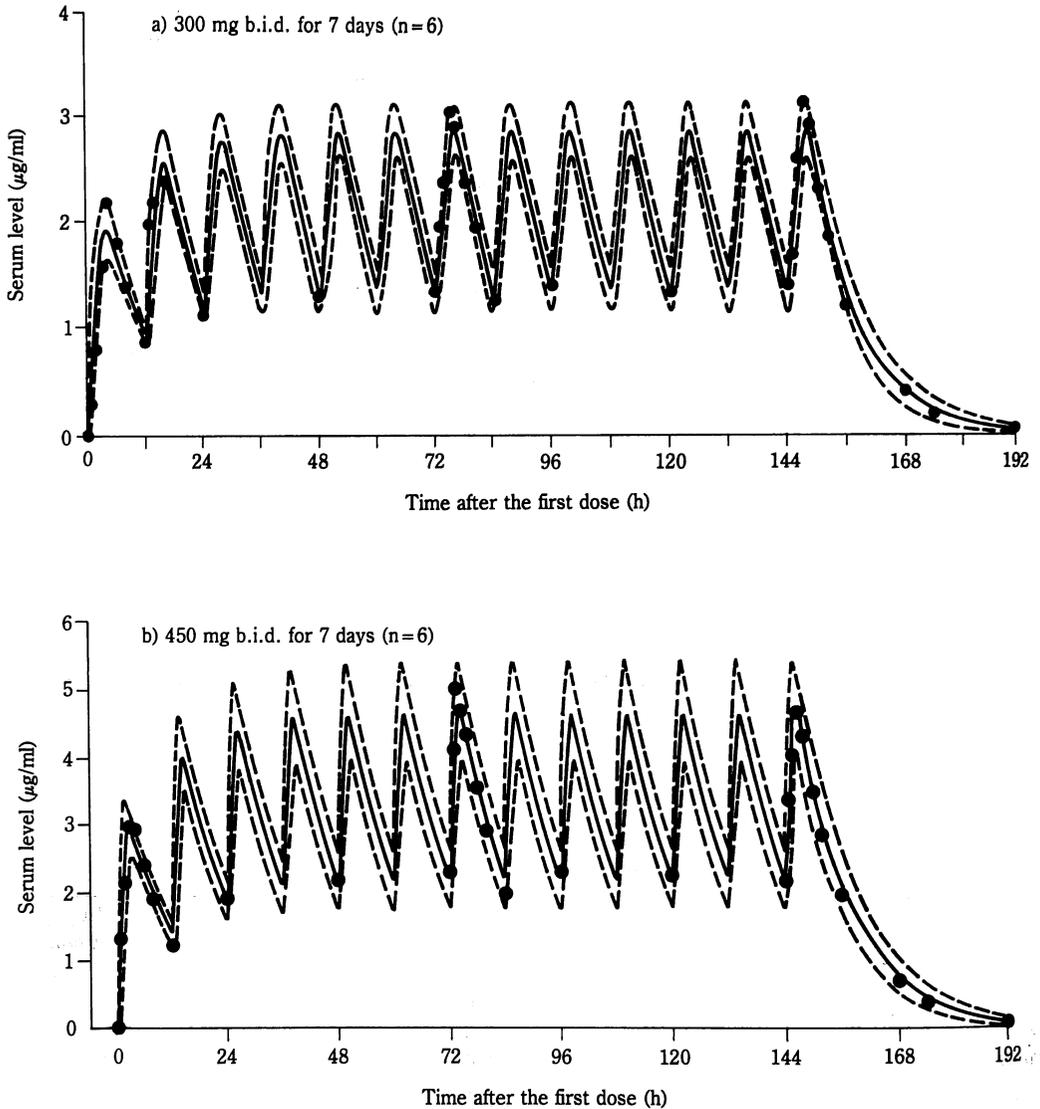


Fig. 4. Serum concentration of temafloxacin after multiple oral doses.

Table 6. Serum concentration of temafloracin after multiple oral doses

Group	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)														
	Time after the first dose (h)														
	0	1	2	3	4	6	8	12	13	14	16	24	30	48	
300 mg b.i.d. (n=6)	Day1	0.29±0.44	0.80±1.03	1.57±0.80	2.17±0.41	1.79±0.22	1.39±0.17	0.88±0.10	1.95±0.82	2.17±0.77	2.35±0.43				
	Day2	1.13±0.17													
	Day3	1.30±0.17													
	Day4	1.34±0.11	1.94±1.09	2.35±0.99	3.02±0.47	2.91±0.27	2.35±0.22	1.93±0.21	1.26±0.16						
	Day5	1.41±0.24													
	Day6	1.36±0.10													
	Day7,8,9	1.40±0.17	1.69±0.69	2.59±0.32	3.11±0.41	2.91±0.27	2.30±0.23	1.86±0.21	1.21±0.16				0.41±0.09	0.02±0.06	0.05±0.02
450 mg b.i.d. (n=6)	Day1	1.29±1.34	2.15±1.06	2.98±0.52	2.95±0.33	2.41±0.28	1.90±0.24	1.21±0.18							
	Day2	1.92±0.35													
	Day3	2.19±0.40													
	Day4	2.33±0.50	4.13±1.00	5.02±0.67	4.70±0.83	4.33±0.74	3.57±0.61	2.93±0.58	2.01±0.49						
	Day5	2.34±0.46													
	Day6	2.27±0.49													
	Day7,8,9	2.19±0.49	3.42±1.42	4.05±1.10	4.66±0.55	4.31±0.53	3.51±0.57	2.89±0.50	1.98±0.42				0.72±0.25	0.38±0.17	0.08±0.04

Values represent means \pm SD

Table 7. Pharmacokinetic parameters of temafloracin after multiple oral doses

Group	n		C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	T_{max} (h)	$T_{1/2}$ (h)	AUC_{0-12} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)
300 mg b.i.d.	6	Day1	2.33 \pm 0.37	4.2 \pm 1.0	5.92 \pm 0.81	15.41 \pm 2.38
		Day4	3.22 \pm 0.32	2.8 \pm 1.1	6.47 \pm 0.78	25.33 \pm 2.05
		Day7	3.16 \pm 0.38	3.0 \pm 1.1	6.34 \pm 0.64	25.03 \pm 1.89
450 mg b.i.d.	6	Day1	3.17 \pm 0.28	3.3 \pm 0.8	6.01 \pm 0.54	23.83 \pm 2.82
		Day4	5.08 \pm 0.69	2.2 \pm 0.4	7.09 \pm 0.95	41.47 \pm 7.37
		Day7	4.88 \pm 0.64	2.5 \pm 0.8	7.16 \pm 0.82	39.36 \pm 6.37

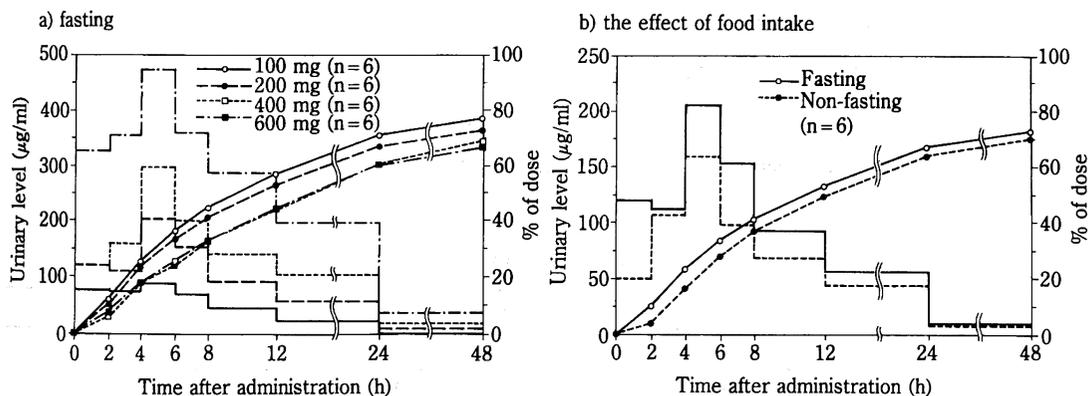
Values represent means \pm SD

Fig. 5. Urinary concentrations and cumulative urinary excretion of temafloracin after a single oral dose.

Table 8. Urinary concentration and cumulative urinary excretion of temafloxacin after a single oral dose

Group	n	Time after administration (h)							
		0~2	2~4	4~6	6~8	8~12	12~24	24~48	48~72
100 mg fasting	6	75.9± 52.1	74.5±30.9	88.2± 26.2	69.8± 10.4	44.9±14.5	23.7± 7.1	4.1± 1.3	
concentration (µg/ml)									
cumulative excretion rate (%)		11.7± 4.8	25.8± 3.6	36.1± 2.8	44.7± 2.9	57.1± 3.1	71.3± 4.5	77.1± 4.2	
200 mg fasting	6	119.8± 69.0	111.9±50.0	204.7± 52.4	153.1± 34.1	92.8±28.2	56.9±25.6	10.0± 4.8	
concentration (µg/ml)									
cumulative excretion rate (%)		10.1± 1.4	23.4± 3.2	33.5± 5.0	41.1± 5.5	52.9± 5.9	67.0± 5.2	72.7± 4.4	
400 mg fasting	6	121.9± 70.7	159.3±47.1	297.3± 60.1	200.9± 44.4	141.6±38.5	105.1±32.4	19.7± 4.1	2.6±1.1
concentration (µg/ml)									
cumulative excretion rate (%)		6.0± 2.2	17.0± 3.5	25.5± 3.5	32.7± 4.1	44.4± 4.3	60.6± 4.2	68.5± 4.5	69.6±4.5
600 mg fasting	6	326.8±125.3	355.6±75.1	473.3±244.0	360.1±114.9	287.4±52.9	196.8±51.8	38.5±11.2	
concentration (µg/ml)									
cumulative excretion rate (%)		7.7± 1.7	17.7± 2.9	24.4± 5.3	32.8± 3.9	44.0± 4.1	60.1± 4.1	66.9± 3.6	
200 mg non-fasting	6	49.8± 46.1	107.1±66.1	159.1± 91.3	98.0± 51.9	68.3±32.4	44.4±14.9	8.0± 2.1	
concentration (µg/ml)									
cumulative excretion rate (%)		4.0± 4.1	16.1± 7.3	27.6± 6.5	36.9± 6.4	49.5± 5.9	63.9± 4.3	69.8± 3.7	

Values represent means ± SD

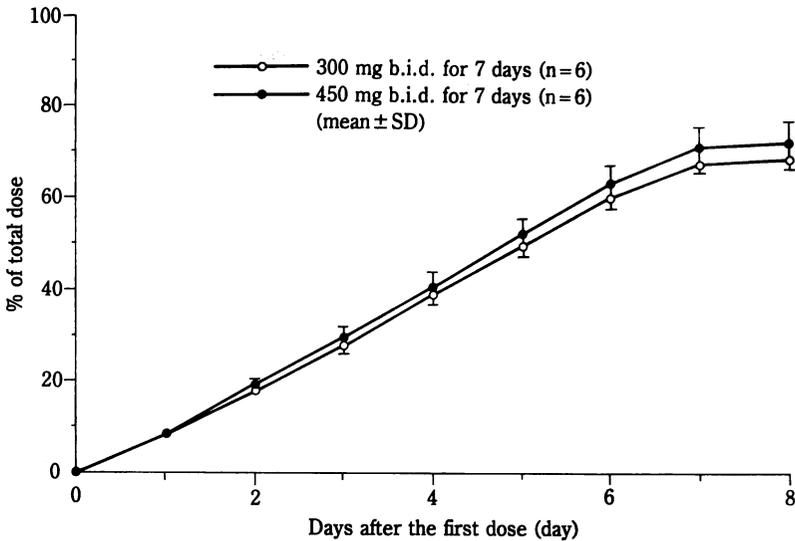


Fig. 6. Cumulative urinary excretion of temafloxacin after multiple oral doses.

Table 9. Cumulative urinary excretion rate of temafloxacin after multiple oral doses

Group	n	Cumulative urinary excretion rate (% of total dose)							
		Day after administration							
		Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7	Day 8
300 mg b.i.d.	6	7.9±0.5	17.8±0.9	27.9±1.8	38.8±2.2	49.3±2.0	59.9±2.3	67.7±2.3	68.7±2.3
450 mg b.i.d.	6	8.3±0.7	19.0±1.3	29.4±2.3	40.6±2.8	51.7±3.4	62.9±4.1	70.7±4.5	71.8±4.4

Values represent means ± SD

投与期間中(4日目)の糞中濃度は、612.1 $\mu\text{g/g}$ であった。

5) 唾液中濃度

600mg単回投与時の唾液中濃度は、血清中濃度とよく相関して推移し(Fig. 7, Table 12), 投与後2時間で最高濃度に達し、2.79 $\mu\text{g/ml}$ となった。また、移行率(唾液中濃度/血清中濃度)は、投与後1時間から4時間の間で、約0.7を示した(Fig. 7, Table 12)。

6) 血清蛋白結合率

蛋白結合率は、32.9~38.3%と血清採取時間に関係なくほぼ一定であった(Table 13)。

Ⅲ. 考 察

TMFXは、米国アボット社により合成されたニューキノロン系の経口抗菌剤であり、グラム陽性菌、グラ

ム陰性菌、嫌気性菌および特殊細菌に対しても優れた抗菌力を有している^{1,11-13)}。

本剤の実験動物における各種毒性試験¹⁰⁻¹²⁾の結果、安全性において問題となる知見は認められていない。また、実験動物における体内動態の検討¹³⁾および実験動物における感染実験の結果¹⁴⁾、各種感染症に対し有効性の高い薬剤であることが推察される。

今回実施した臨床第Ⅰ相試験では、1回300mgの連続投与試験において1例に一過性の軟便が投与開始日の夕刻に認められたが、その後軟便は全く認められず、環境の変化による偶発的なものと考えられた。この1例を除き全試験において自他覚所見の異常は認められず、安全性には問題ないものと考えられた。

Table 10. Fecal concentration and cumulative fecal excretion of temafloxacin after a single 400 mg oral dose

Time after administration (h)	Fecal concentration ($\mu\text{g/g}$)	Cumulative fecal excretion rate (%)
0~24	165.4 \pm 50.9	6.0 \pm 5.7
24~48	134.8 \pm 110.1	13.0 \pm 4.3
48~72	79.1 \pm 143.5	14.8 \pm 3.3

Values represent means \pm SD (n=6)

Table 11. Fecal concentration of temafloxacin in the 300 mg b.i.d. multiple oral dose group

Day	Fecal concentration ($\mu\text{g/g}$)
4	612.1 \pm 215.8
8	385.1 \pm 161.3
14	2.2 \pm 1.6
21	0.0 \pm 0.0

Values represent means \pm SD (n=5)

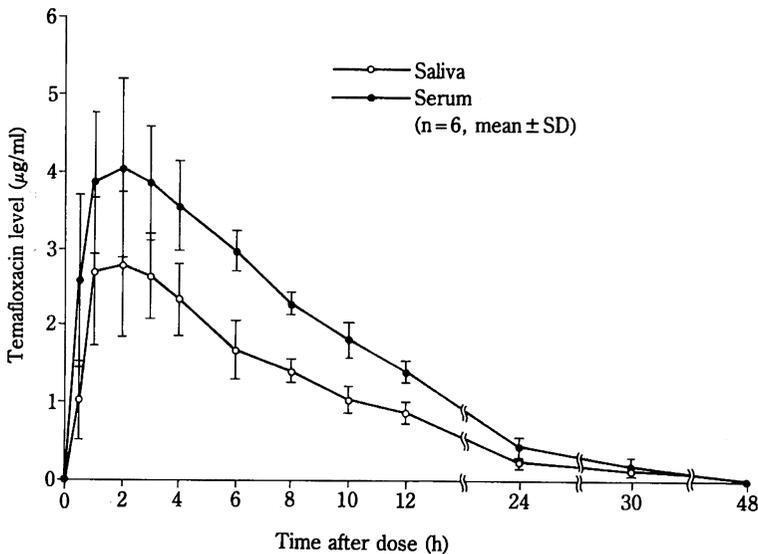


Fig. 7. Salivary and serum levels of temafloxacin after a single 600 mg oral dose.

Table 12. Salivary concentration of temafloxacin and ratios to serum concentration after a 600 mg single oral dose

	Time after administration (h)											
	0.5	1	2	3	4	6	8	10	12	24	30	48
Salivary concentration ($\mu\text{g/g}$)	1.03 ± 0.51	2.69 ± 0.96	2.79 ± 0.94	2.63 ± 0.55	2.43 ± 0.47	1.68 ± 0.38	1.40 ± 0.15	1.03 ± 0.17	0.86 ± 0.14	0.23 ± 0.07	0.12 ± 0.04	0.01 ± 0.01
Ratio*	0.42 ± 0.10	0.75 ± 0.13	0.71 ± 0.14	0.70 ± 0.11	0.67 ± 0.12	0.58 ± 0.13	0.64 ± 0.06	0.55 ± 0.08	0.57 ± 0.09	0.51 ± 0.04	0.53 ± 0.05	0.32 ± 0.11

Values represent means \pm SD (n=6)

*: salivary concentration / serum concentration

空腹時単回投与試験において、血清中濃度の推移は投与量に良く相関しており、 C_{max} 、 AUC_{0-48} は、血清中濃度の推移と同様に投与量に良く相関した。 T_{max} 、 $T_{1/2}$ は、投与量に関係なくほぼ一定の値が得られた。また、 $T_{1/2}$ は、6.51~7.35時間と比較的長く、臨床で使用する場合1日2回投与が可能であると考えられた。これらのことより、本剤は100~600mgの投与量において、吸収に飽和は認められず、また、排泄の速度が一定であることが示唆された。

また、400mg単回投与時には、尿中に未変化体で投与量の69.6%が、さらに糞中に14.8%排泄されている。さらに、600mg単回投与時の結果ではあるが既知の代謝物として約3.5%が尿中に排泄されているので、投与された本剤は、ほぼ体外に排泄されていると考えられた。尿中への排泄が主な排泄経路であることより、本剤は尿路感染症に対しても高い有用性を持つと考えられた。

200mg単回投与時に同一被験者を用いて検討した食事による影響は、 T_{max} の遅延が認められたが、 C_{max} 、 AUC_{0-48} は、約10%の低下にとどまった。さらに、尿中への累積排泄率は、ほとんど影響を受けなかった。これらのことより、食事の有無は、本剤の吸収にはほとんど影響をおよぼさず、胃内滞留時間の延長に伴う吸収の遅延をもたらすものと考えられた。

連続投与試験において、 T_{max} および $T_{1/2}$ は、単回投与試験時のものとはほぼ一致した。一方、投与開始3日目の血清中濃度の推移は、投与開始7日目のそれとはほぼ一致し、また C_{max} 、 AUC_{0-12} もよく一致していることより、投与開始3日目には、定常状態に達し、蓄積性も無いと考えられた。

ヒトにおける血清蛋白結合率は、約35%とはほぼ一定で、同系統の他剤¹⁴⁻¹⁷⁾と比しほぼ同じ値が得られた。

以上、今回実施したTMFXの臨床第I相試験の結果、経口吸収が良好で、尿中排泄率が高く、蓄積性がなく、安全性に問題がない薬剤であると考えられた。

Table 13. Serum protein binding temafloxacin

Time after administration (h)	Serum protein binding rate (%)
1	33.3 \pm 4.5
3	32.9 \pm 3.7
6	34.8 \pm 5.6
12	37.2 \pm 8.1
24	38.3 \pm 3.4

Values represent means \pm SD (n=6)

文 献

- Hardy D J, et al: Comparative antibacterial activities of temafloxacin hydrochloride (A-62254) and two reference fluoroquinolones. *Antimicrob Agent Chemother* 31: 1768~1774, 1987
- 武田勝男, 矢野 茂, 佐久間由光, 山口東太郎: TemafloxacinのHPLC法による体液内濃度測定法。 *Chemotherapy* 41 (S-5): 122~127, 1993
- 武田勝男, 佐久間由光, 矢野 茂, 小山八重子, 山口東太郎: Temafloxacinのbioassay法による体液内濃度測定法。 *Chemotherapy* 41 (S-5): 116~121, 1993
- 五島瑛智子, 佐久間由光, 宮崎修一, 金子康子, 桑原章吾: 新ピリドンカルボン酸系抗菌剤 temafloxacinの*in vitro*, *in vivo*抗菌作用。 *Chemotherapy* 41 (S-5): 25~42, 1993
- 加藤直樹, 加藤はる, 田中保知, 田中香お里, 渡辺邦友, 上野一恵: 新ニューキノロン系抗菌剤 temafloxacinの嫌気性菌に対する抗菌力。 *Chemotherapy* 41 (S-5): 43~49, 1993
- 西野武志, 芝田和夫, 川井真好, 汐月紀子, 大槻雅子: Temafloxacinの*in vitro*および*in vivo*抗菌力。 *Chemotherapy* 41 (S-5): 50~66, 1993
- 加藤元一, 久世文幸: Temafloxacinの各種抗酸

- 菌に対する試験管内抗菌力。Chemotherapy 41 (S-5): 743~747, 1993
- 8) 荒井澄夫, 合原幸子: *In vitro, in vivo*での temafloxacinの抗*Mycoplasma pneumoniae*活性。Chemotherapy 41 (S-5): 81~88, 1993
- 9) 永山在明, 中尾偕主, 北島静江: Temafloxacinの*Chlamydia trachomatis*に対する*in vitro*抗菌力。Chemotherapy 41 (S-5): 748~749, 1993
- 10) 山村高章, 久世 博, 周参見正行, 川合是彰, 堀 正樹: Temafloxacinのラットを用いた経口投与方法による26週間反復投与毒性試験。Chemotherapy 41 (S-5): 199~213, 1993
- 11) 山村高章, 久世 博, 周参見正行, 川合是彰, 堀 正樹: Temafloxacinのイヌを用いた経口投与方法による26週間反復投与毒性試験。Chemotherapy 41 (S-5): 214~224, 1993
- 12) 那須 勝, 熊澤浄一: 第39回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム。Temafloracin(TA-167), 大分, 1991
- 13) 武田勝男, 矢野 茂, 佐久間由光, 小山八重子, 山口東太郎: Temafloxacinの各種実験動物における吸収, 分布および排泄。Chemotherapy 41 (S-5): 128~139, 1993
- 14) 上田 泰: 第28回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム。AM-715, 東京, 1980
- 15) 勝 正孝, 斎藤 篤: 第30回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム。DL-8280, 名古屋, 1982
- 16) 石神襄次, 松本文夫: 第31回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム(Ⅲ)。AT-2266, 大阪, 1983
- 17) 真下啓明: 第32回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム(I)。BAYo 9867(Ciprofloxacin), 岡山, 1984

Phase I study of temafloxacin

Mitsuyosi Nakashima, Toshihiko Uematsu, Satoru Nagashima and Kazuhiro Kosuge
Department of Pharmacology, School of Medicine, Hamamatsu University,
3600 Handa-cho, Hamamatsu 431-31, Japan

Mitsutaka Kanamaru
Shinbukai Maruyama Hospital

A phase I clinical study on temafloxacin was conducted in healthy male volunteers to evaluate its safety and pharmacokinetics.

In the single-dose study, 100, 200, 400 and 600 mg of temafloxacin (TMFX) were administered in the fasting state. In the multiple-dose study, 300 mg and 450 mg of TMFX were administered twice a day, at 12-hour intervals, after meals, for 7 days. The effects of food intake were investigated at the 200 mg dose.

No side effects or abnormal findings attributable to TMFX were observed during this study. The serum concentrations after single oral doses of 100, 200, 400 and 600 mg in the fasting group showed dose-dependency, and the peak levels were 0.98, 1.64, 3.20 and 4.07 $\mu\text{g/ml}$, respectively, 1.3~2.3 hours after administration. The elimination half lives were 6.51~7.53 hours, and no dose-dependency was observed. The cumulative urinary excretion rates were about 70%. At the 400 mg dose of TMFX 14.8% of TMFX was excreted into feces. Salivary levels were correlated with serum levels and the penetration ratio was approximately 0.7 from 1 to 4 hours after the 600 mg dose. The peak serum level in the non-fasting group decreased to about 90% of that in the fasting group, while the urinary excretion rate showed little difference between the two groups. Therefore it appeared that there was no effect of food intake on absorption. The serum protein binding rates were approximately 35%. The serum concentration following multiple dosing reached a plateau after Day 3, and no further accumulation was observed.