Grepafloxacinの臨床第一相試験

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* *(現)岐阜大学医学部薬理学教室

> 金丸光隆## 新風会丸山病院 ##(現) 志都呂クリニック

健康成人男子を対象に、新合成抗菌薬grepafloxacin(GPFX)の臨床第一相試験を行い、安全性と体内動態について検討した。

空腹時単回投与群では、10,25,50,100,200,300および400mgを経口投与し、反復投与群では、300mg(1日1回)および200mg(1日2回)を7日間経口投与した。また、食事の影響も、200mg単回投与群で検討した。

被験者延べ47例において,自他覚症状として頭痛3例,頭重感1例,ふらつき感1例,口内苦味1例,臨床検査値の異常変動としてBUN,GPT上昇が各1例認められたが,いずれも軽度であった。その他の自他覚症状,血圧,脈拍数,体温,心電図,血液一般検査,血液生化学検査,尿検査および平衡機能検査において,GPFXの投与と関連性のある異常所見は認められなかった。

GPFX経口投与時の血漿中濃度推移は用量依存性が認められ、100、200、300および400mg の最高血漿中濃度 (Cmax) は、それぞれ0.41、0.66、0.99および1.62 μ g/mlであった。また、血漿中の β 相における消失半減期 ($T_{1/2}$) は11~12.5時間で、72時間までの累積尿中排泄率は10~12.6%であった。また、糞便中には投与後72時間までに投与量の31.5%が未変化体として排泄され、尿および糞を合わせた回収率は投与量の41.2%であった。食後投与は、空腹時投与に比し、最高血中到達時間 (Tmax) は約1.2時間遅れるが、Cmaxおよび血漿中濃度時間曲下面積 ($AUC_{0-\infty}$) はほぼ同程度であり、本剤は食事による影響がないものと考えられた。200mg 単回投与時の唾液中への検討で、移行率は投与後1.5~4時間で約0.4~0.6を示し、投与3時間後に唾液中の最高濃度に達した。また、反復投与時の血漿中濃度は、両試験ともに投与4日目以降定常状態に達し、蓄積性は認められなかった。以上の成績より、GPFX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る。

Key words: grepafloxacin, OPC-17116, 臨床第一相試験, 体内動態

Grepafloxacin (GPFX) は大塚製薬株式会社で開発されたピリドンカルボン酸系合成抗菌薬で、キノリン骨格の5位にメチル基を導入した化合物であり、1位にシクロプロピル基、6位にフッ素および7位に3-メチルピペラジニル基を有する新しい物質である。本剤はグラム陽性菌をはじめ、緑膿菌を含むグラム陰性菌およびBacteroides等の嫌気性菌に対して広範囲な抗菌スペクトラムと強い抗菌力を示す¹²⁾。

本剤の安全性については,一般毒性,生殖・発生毒性,抗原性,変異原性および一般薬理試験などにおいて特に問題となる知見は認められず,吸収,分布,代謝,および排泄の検討により,経口投与での良好な吸収と肺をは

じめとする各臓器への優れた移行性が報告されている³¹。

今回,我々は健康成人男子志願者を対象に臨床第一相 試験としてGPFXのヒトにおける安全性と体内動態の検 討を行ったのでその成績を報告する。

I. 試 験 方 法

1. 被験者

被験者は、大塚製薬株式会社の社員で、試験の目的、 試験内容、予期される危険性、本剤の毒性、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文書で同

^{*〒431-31} 浜松市半田町3600

意した健康成人男子を被験者とした。被験者の平均年齢 は31.6歳(21~46歳)、平均体重は、63.7kg(53.6~ 77.3kg), 身長170.2cm (162.5~180.0cm) の成人男子の ベ47人であった(Table 1)。単回投与試験は、平成元年 11月から平成2年3月に、 反復投与試験は平成2年1月お よび平成2年4月に実施した。

2. 投与薬剤

投与薬剤にはGPFXを10,25,50および100mgを含有 するフィルムコーティング錠を使用した。

3. 投与方法・投与量

単回経口投与試験は、10,25,50mgの低用量のパイロ ット試験(n=2)を行った後, 臨床期待用量である100, 200, 300mg (n=6) および400mg (n=5) の空腹時経口投与 試験を実施した(投与直前に1例カゼの為, 投与不可能 となり実施できなかった)。尚、糞便中薬剤濃度を測定 する為, 400mg(n=6)の空腹時経口投与試験を追加実施 した後、反復投与試験としては1日200mg 1日2回,1日 300mg 1日1回の2つの試験を実施した。食事による影 響の検討の為, 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、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200mgを投与 した。

薬剤は、水150mlと共に服用させ、服用後 2時間は坐 位姿勢をとらせた。また、食事は、一定時刻に摂り、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. 1-1~1-4. 反復 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自他覚所見, 血圧, 脈拍数, 呼吸数 体温, 心電図, 平衡機能検査(100, 200, 400mg群で 実施), 脳波検査(400mg群で実施), 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に示した。

同時に血漿中濃度, 尿中濃度, 400mg空腹時単回投与 時(n=6)には糞便中薬剤濃度を測定した。また,200mg 単回投与で唾液中薬剤濃度の検討も行った。

5. 濃度測定方法

血漿中濃度および尿中濃度の測定は、HPLC法により 測定した⁴⁾。糞便中濃度の測定は, 糞を120倍量(W/V) の0.1Mりん酸緩衝液(pH 7.0)でホモジナイズし, 3000rpmで10分間遠心分離した後,この上清0.2ml中に おける濃度を、血漿中濃度の測定法に準じてHPLC法に より測定した。薬剤濃度の測定は全て大塚製薬株式会社

T 11 1	T 1 / C 1 1/1				~ ·
Table I.	List of healthy	male volunteers	in phase I	study on	grepatioxacin

Group		Dose	No. of volunteer	Age (mean)	Weight (kg) (mean)	Height (cm) (mean)
1		10 mg × 1 fasting	2	26~27 (26.5)	55.1 ~ 63.5 (59.3)	167.7~167.8 (167.8)
2		25 mg × 1 fasting	2	27~35 (31.0)	54.1 ~ 57.0 (55.6)	169.8~172.7 (171.3)
3		50 mg × 1 fasting	2	35~40 (37.5)	57.9~64.1 (61.0)	162.5~168.0 (165.3)
4	dose	100 mg × 1 fasting	6	24~43 (30.7)	53.6 ~ 70.6 (60.5)	165.7~173.9 (169.8)
5	single do	200 mg × 1 fasting	6	24 ~ 38 (32.7)	65.0 ~ 74.1 (70.1)	166.5~175.2 (171.2)
6	Sii	200 mg × 1 after meal	6	24~38 (32.7)	64.3~73.9 (70.5)	167.0~175.4 (171.7)
7		300 mg × 1 fasting	6	24~40 (33.2)	56.9 ~ 73.0 (64.7)	157.0~175.5 (168.2)
8		400 mg × 1 fasting	5	27~43 (35.0)	56.9~71.2 (63.0)	157.0~176.0 (167.5)
9		400 mg × 1 fasting	6	23~46 (30.7)	60.8~71.0 (65.6)	163.0~177.4 (170.5)
10	le dose	200 mg × 2/day for 7 days after meal	6	21~31 (27.2)	54.5~68.3 (62.1)	165.2 ~ 176.6 (172.3)
11	multiple	$300 \text{ mg} \times 1/\text{day}$ for 7 days after meal	6	21~43 (31.8)	54.0~77.3 (65.5)	168.9~180.0 (173.5)

				Tim	ne after a	dministr	ation (h))		
Test item	Before	0 L	1	2	3	4	6 	8 1	12	J
Meal							7		Δ	Δ
Drug administration		↑		·······						
Symptom	0		0	0	0	0	0	0	0	0
Vital sign	0		0	0	0	0	0	0	0	0
ECG test	0			0		****				0
Clinical test	0									0
Blood sampling ¹⁾		↑*	↑*	<u></u>	↑*	↑*		1	1	1
Saliva sampling ²⁾		1		1						
Urine sampling ³⁾	0							→ ←		

- ↑*: draw blood in 10 mg group
- 1): Drug concentration in plasma
- 2): Drug concentration in saliva
- 3): Drug concentration in urine

Fig. 1-1. Schedule of 10 mg and 25 mg single oral dose study.

							Time	e after a	dminist	ration (h)			
Test item	Before	0	1	1		2 	3 	4 	6 	8 1	12	24 	36 l	48
Meal									Δ	-	Δ	4	Δ	-
Drug administration		1								,				
Symptom	0			0		0	0	0 .	0	0	0	0		
Vital sign	0			0		0	0	0	0	0	0	0		
ECG test	0					0						0		
Clinical test	0											0		
Blood sampling ¹⁾		1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Saliva sampling ²⁾		1				1								
Urine sampling ³⁾	0	←				→ ←		→ ←		→ ←	→ ←	→←	→ ←	

Fig. 1-2. Schedule of 50 mg single oral dose study.

,					Tin	ne afte	er admi	inistrat	ion (h)			
Test item	Before	-1 	0	1	2	3 	4	6	8	12	24 	48	72
Meal ¹⁾		(Δ	١)				4	Δ		Δ	ΔΔ	ΔΔΔ	ΔΔΔ
Drug administration			1										
Symptom	0			0	0	0	0	0	0	0	0		
Vital sign	0			0	0	0	0	0	0	0	0		*
ECG test ³⁾	0				0						0		
Balance test ³⁾	0				0						0		
Brain wave test ²⁾	0										0		
Clinical test	0										0		
Blood sampling			111	1 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Saliva sampling ³⁾		1.0.40	† ††	1* 1	↑ *	1	↑*	1	1	1	†*	1	1
Urine sampling	0				→ ←		→ ←	→ ←	→ ←	→ ←	→ ←	→ ←	
Feces sampling ²⁾	0		-								→ ←	→ ←	→

- ↑*: draw blood in 100 mg group
- 1) (Δ) was done after meal.
- 2) Only 400 mg group was done.
- 3) 300 mg group was omitted.

Fig. 1-3. Schedule of 100 mg, 200 mg, 300 mg and 400 mg oral dose study.

					Ti	ime af	ter ad	ministi	ration	(h)		(D2)	(D3)	(D4)	(D5)	(D6)	(D7)	(D8)
Test item	Before	-1	0		1	2	3	4	6	8	12	24	48	72	96	120	144	168
				Ш.	لـــــا	$\sqcup \bot$												
Meal								Δ			Δ							
Drug administration			1															
Symptom	0			()	0	0	0	0	0	0	0						
Blood sampling			1	11	1	1 1	1	1	1	1	1	1	†	1				
Urine sampling	0	•	-			→ ←				→	→ ←							→
Feces sampling	0		←									→						→

D: day

Fig. 1-4. Schedule of 400 mg single oral dose study.

	Test item	Before	Т	`ime	afte	r adı	ninis	tratio	on (h)							end of	
			-1	0	1	2 	3 	4	6 	8 	12 	24	48 			D14 I	
	Meal ¹⁾		 					4	Δ		Δ						
	Drug administration ²⁾			1							(†)					• • • • • • • • • • • • • • • • • • • •	
	Symptom	0			0	0		0		0	0						
	Vital sign	0			0	0		0		0	0						
4	ECG test	0				0											
Day 1 and 4	Brain wave test	0															
ay 1	Balance test ³⁾	0				0											
Ä	Clinical test	0															
	Blood sampling			1 1	*↑	† *†	1	1	†*	1	1						
	Urine sampling	0 ,		←								→					
	Test of intestial bacterial flora ³⁾	0															
	Meal		Δ					4	7		Δ						
۔	Drug administration ²⁾			Ť		0					(†)						
o and	Symptom	0				0											
'n	Vital sign	0				0					•						
, , ,	Brain wave test ¹⁾					0											
Day	Blood sampling			1									,				
	Urine sampling			-								→					
	Meal							4	Δ		Δ	Δ	 ₩	Δ,	Δ		
	Drug administration ²⁾			1													
	Symptom	0			0	0		0		0	0	0					
	Vital sign	0			0	0		0		0	0	0				-	
, <u>,</u>	ECG test	0				0						0					
Day	Balance test ³⁾	0		-		0						0					
	Clinical test											0		0	0	0	
	Blood sampling			1 1	1	1 1	1	1	1	1	1	1	1	1		ù vy	
	Urine sampling			—								→ ←	→ ←	\rightarrow			_
	Test of intestial bacterial flora ³⁾											0			0		0

^{†*:} blood sampling only on the 1st day.

Fig. 2. Schedule of 200 mg \times 2/day for 7 days and 300 mg \times 1/day for 7 days multiple oral dose study.

¹⁾ It was done on the 5th or 6th day.

^{2) (†)} was done only in 200 mg \times 2/day for 7 days group.

³⁾ It was done only in 200 mg $\times\,2/\text{day}$ for 7 days group.

徳島研究所代謝研究部にて行った。

以上のプロトコールは、事前に丸山病院倫理委員会の 審査を経て承認されたものである。

Ⅱ. 結果

1. 自覚症状

100 mgの単回投与試験において、被験者2例に軽度の頭痛がみられた。その発現時間は、 1例は投与12時間後(血漿中濃度 $0.09 \mu g/\text{ml}$)に現れたが、翌朝には消失していた。また、もう1例は投与 8時間後(血漿中濃度 $0.25 \mu g/\text{ml}$)にみられたが、2時間程で消失した。300 mg 1日1回、7日間反復投与試験において、そのうち軽度頭痛の1例は4日目の投与10分後(投与直前の血漿中濃度 $0.37 \mu g/\text{ml}$)にみられ、30分程で消失、軽度の頭重感の1例は1日目の投与45分後(投与1時間後の血漿中濃度1.03

 μ g/ml) にみられ,30分程で消失,軽度のふらつき感の1例は3日目の投与2時間過ぎ(投与直前の血漿中濃度0.22 μ g/ml) にみられ,3時間程で消失,口内苦味の1例は投与6日目(投与直前の血漿中濃度 0.33μ g/ml) の昼食で,たまねぎが苦く感じた。以上の4例は,いずれも一過性のもので重篤なものではなかった(Table 3)。

2. 血圧, 脈拍数, 体温, 心電図

全ての試験において血圧,脈拍数,体温,心電図に異常は認められなかった。

3. 平衡機能検査, 脳波検査

全ての平衡機能検査および脳波検査に異常は認められなかった。

4. 臨床検査

200mg 1日2回,7日間反復投与試験においてBUNが

Table 2. Laboratory test items

1. Symptom	
2. Vital sign (blood pressure, pulse and respiration rates, body temperature)	
3. ECG test	
4. Balance test	

- 5. Brain wave test6. Clinical test
 - 1) Hematology: RBC, reticulocyte, Hb, Ht, WBC, differential WBC (Stab, Seg, Lym, Mono, Eosino, Baso), platelet
 - Blood chemistry: total protein, albumin, A/G, differential protein, BUN, uric acid, creatinine, total cholesterol, triglyceride, total bilirubin, direct bilirubin, GOT, GPT, Al-P, LDH, LAP, TTT, ZTT, blood sugar, electrolyte (Na+, K+, Cl-, Ca²⁺)
 - 3) Urinalysis: pH, color tone, protein, sugar, urobilinogen, sediment (RBC, WBC, epithelium)
- Drug concentration in plasma, urinary concentration (excretion rate), concentration in saliva, concentration in feces (excretion rate)

Table 3. Summary of result in test

Test item	Result
Symptom	slight headache (two cases; 100 mg/day ¹⁾ ; one case; 300 mg × 1/day for 7 days ²⁾) feeling of slightly heavy head (one case; 300 mg × 1/day for 7 days ³⁾) slight stagger (one case; 300 mg × 1/day for 7 days ⁴⁾) bitter taste in the mouth (one case; 300 mg × 1/day for 7 days ⁵⁾)
Vital sign	normal
ECG test	normal
Clinical test	normal
Balance test	normal
Brain wave test	normal
Laboratory findings test	BUN (one case; 200 mg × 2/day for 7 days ⁶) GPT (one case; 300 mg × 1/day for 7 days ⁷)

- No. 404; it was appeared in 12 hours after administration, but it was disappeared next morning.
 No. 405; it was appeared in 8 hours after administration, but it was disappeared after 2 hours.
- 2) No. 1003; it was appeared in 10 minutes after administration on the 4th day, but it disappeared after 20 minutes.
- 3) No. 1002; it was appeared in 45 minutes after administration on the 1st day, but it was disappeared after 30 minutes.
- 4) No. 1005; it was appeared in more 2 hours after administration, but it was disappeared after 3 hours.
- 5) No. 1004; onion felt bitter when lunch was eaten on the 6th day.
- 6) No. 903; the slight elevation of BUN was observed on the 8th day (21.7 mg/dl), but it returned to normal on the 14th day (16.6 mg/dl).
- 7) No. 1006; the slight elevation of GPT was observed on the 8th day (50 KU), but it returned to normal on the 14th day (35 KU).

Table 4-1. Clinical laboratory findings before and after of grepafloxacin single oral dose

1) 10 mg, 25 mg and 50 mg (fasting)

	1) 10	mg, 25 mg	and 50 mg (fas	ting)	Те	st no	1 (10 r	ng)	Те	st no.	2 (25 r	ng)	Te	st no.	3 (50	mg)
		Iten	n	Normal range		01		02		01	,	02		01		02
		1001	•	Troimar range	В	A	В	A	В	Α	В	A	В	A	В	A
	RBC	2	$(\times 10^4/\text{mm}^3)$	380 ~ 530	501	500	481	500	466	465	508	472	471	460	490	493
	Reti	culocyte	(/1000)	4~20	13	12	9	9	10	9	10	12	12	11	13	15
	Hen	noglobin	(g/dl)	12.4~17.2	15.0	15.6	14.7	15.7	16.2	16.3	15.0	14.4	15.3	14.8	15.0	15.3
	Hen	natocrit	(%)	38.0~54.0	44.7	44.9	43.2	44.8	46.8	46.8	43.8	41.1	44.6	43.9	43.4	43.7
5 2	WB	С	(/mm³)	3000 ~ 8500	6700	6400	4900	5000	8000	7300	4600	4800	4900	4100	5800	4700
Hematology		Stab form le	eucocyte	0~19	7	6	6	7	8	4	2	8	12	15	9	12
emat	%) II	Segmented	leucocyte	28~68	30	36	51	49	46	52	32	35	47	51	25	41
He	WBC differential (%)	Lymphocyte	e	17~57	52	52	29	31	42	36	48	42	31	27	55	33
	differ	Monocyte		0~10	7	1	6	6	3	7	8	5	4	5	5	10
	BC (Eosinophil		0~10	4	5	7	5	1	1	8	8	6	2	6	4
	*	Basophil		0~5	0	0	1	2	0	0	2	2	0	0	0	0
	Plat	elet	$(\times 10^4/\text{mm}^3)$	11.0~34.0	21.6	21.6	20.0	20.2	18.7	18.5	27.9	24.3	23.7	22.3	19.8	18.5
		al protein	(g/dl)	6.0~8.0	7.5	7.4	7.2	7.9	6.7	6.7	7.5	7.2	6.9	6.6	7.4	7.1
		ımin	(g/dl)	3.2~5.0	4.9	4.8	4.5	4.8	4.3	4.2	4.4	4.1	4.1	4.0	4.6	4.4
	A/G			1.0~2.5	1.9	1.8	1.7	1.5	1.8	1.7	1.4	1.3	1.5	1.5	1.6	1.6
	BU		(mg/dl)	8.0~20.0	18.3	21.5	12.8	14.8	13.3	9.0	17.0	15.8	17.4	18.5	19.6	22.3
		acid	(mg/dl)	2.9~6.5	5.3	5.6	6.9	7.1	3.9	3.5	5.3	5.4	6.2	5.9	3.7	3.4
	ļ	atinine	(mg/dl)	0.6~1.3	1.2	1.3	1.1	1.2	1.0	0.9	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1
		al cholestero		120~230	170	170	161	186	146	153	192	198	184	185	153	149
		lyceride	(mg/dl)	40~170	146	150	121	142	77	79	116	191	90	75	152	139
	Bilirubin (ma/dl)	Total		0.3~1.2	0.8	0.7	0.8	0.9	1.2	0.9	0.8	0.8	0.8	0.9	0.8	0.9
stry				0.1~0.6	0.4	0.3	0.4	0.4	0.6	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
Bloody chemistry	GO		(KU)	5~40	13	11	18	16	24	21	20	22	20	20	13	13
ly ch	GPT		(KU)	4~35	13	11	20	18	21	20	16	17	14	15	11	11
looc	Al-F		(KAU)	3.0~11.0	4.7	5.1	7.3	7.4	7.2	7.1	4.0	4.1	3.7	3.4	6.4	6.5
Щ	LDI γ-G		(WU)	170~450 0~50	252	250	201	205	301	282	269	248	234	217	321	294
	LAF		(mU/ml) (GR)	112~172	14	141	25	26	47	45	15	12	15	14	17	17
	TTT				139 0.7	0.6	143	150 1.2	175	171	145	140	120	118	173	176
	ZTI		(U) (U)	$0.1 \sim 4.0$ $2.3 \sim 12.0$	6.7	6.7			0.3	0.3	0.6	0.9	0.3	0.3	1.6	1.5
		od sugar	(mg/dl)	70~110	104	104	6.2	6.5 99	4.0	3.9	6.7	6.8	4.6	4.7	6.6	6.6
	Dioc	Na+	(mEq/l)	134~145	141	141	141	141	89 143	85 142	98 142	94	91	98 142	104 142	99
	lyte	K+	(mEq/l)	3.4~5.0	4.3	4.6	4.2	4.5	4.3	4.2	4.3	4.5	4.2		4.1	4.5
	Electrolyte	Cl-	(mEq/l)	98~110	105	105	104	104	104	105	105		107	3.9	106	105
	Ele	Ca ²⁺	(mEq/l)	4.0~5.0	4.7	4.6	4.6	4.8	4.5	4.4	4.9	105 4.7	4.5	107 4.4	4.6	4.6
_	pН		(4.8~7.5	5.4	5.4	5.6	5.4	5.0	5.8	5.6	5.4	5.2	5.2	5.4	5.8
		or tone			Y	Y	Y	Y	YB	Y	Y	Y Y	Y Y	Y	Y	Y
	Prot			_		<u> </u>								_	_	
ysis	Suga		_		_	_		_	_		_		_			
Urinalysis		bilinogen		<u>±</u>	±	±	±	±	<u>+</u>	<u>+</u>			±	<u>+</u>	±	<u>+</u>
Ď					0~1		0~1	0~1		0~1	0~1			0~1		
	imer SF)	WBC			0~1					1~2				0~1		
	Sediment (/SF)	Epitheliu	m	777			0~1		0~1		L					
I	befo			YB: yellow br				J 1	0.51	0.01	0~1	0~1	0.01	0 - 1	<u> </u>	

Table 4-2. Clinical laboratory findings before and after of grepafloxacin single oral dose

2) 100 mg (fasting)

	2) 10	00 mg (tasting	5/						Tes	st no. 4	(100	mg)				
		Iten	1	Normal range	40	01	4()2	40)3	40)4	40)5	40	06
					В	A	В	A	В	A	В	A	В	A	В	Α
	RB	3	$(\times 10^4/\text{mm}^3)$	380~530	471	487	489	485	500	501	438	432	501	515	455	472
	Reti	culocyte	(/1000)	4~20	13	11	9	10	13	10	12	12	8	8	11	10
	Hen	noglobin	(g/dl)	12.4~17.2	14.7	15.0	15.8	16.0	15.6	15.4	15.1	15.2	14.2	14.4	15.2	15.8
	Hen	natocrit	(%)	38.0~54.0	42.1	43.4	46.3	45.8	45.0	44.9	44.1	43.5	40.7	41.6	43.8	45.2
5 2	WB	С	(/mm ³)	3000 ~ 8500	5500	4300	4300	4500	5200	4800	13700	10300	7800	6100	4400	4800
Hematology		Stab form leu	ıcocyte	0~19	6	6	9	4	8	6	22	14	7	7	3	4
ema	1 (%	Segmented le	eucocyte	28~68	35	29	38	55	42	49	53	58	60	55	35	44
Ξ	enti	Lymphocyte		17~57	48	47	43	29	42	37	19	22	28	30	51	47
	differential (%)	Monocyte		0~10	6	6	6	4	7	7	5	5	4	7	6	3
	WBC (Eosinophil		0~10	5	10	3	8	1	1	1	1	1	0	4	2
	M	Basophil		0~5	0	2	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0
	Plat	elet	$(\times 10^4/\text{mm}^3)$	11.0~34.0	18.3	18.1	17.5	16.0	21.5	22.0	18.5	17.9	20.1	19.4	23.7	22.6
	Tota	al protein	(g/dl)	6.0~8.0	7.4	7.6	7.4	7.3	7.2	7.2	6.5	6.4	6.9	7.0	6.0	6.5
	Albı	ımin	(g/dl)	3.2~5.0	4.4	4.5	4.5	4.4	4.6	4.5	4.2	4.2	4.3	4.4	4.0	4.3
	A/G			1.0~2.5	1.5	1.5	1.6	1.5	1.8	1.7	1.8	1.9	1.7	1.7	2.0	2.0
	BUI	V	(mg/dl)	8.0~20.0	15.7	13.2	14.3	15.5	18.4	16.8	9.1	8.5	17.7	15.9	12.9	14.6
	Urio	acid	(mg/dl)	2.9~6.5	7.4	7.5	4.5	4.6	5.6	5.3	3.3	3.2	5.8	6.2	5.7	5.8
	Cre	atinine	(mg/dl)	0.6~1.3	1.2	1.1	1.1	1.0	1.0	0.9	1.0	0.9	1.1	1.1	1.2	1.3
	Tota	al cholesterol	(mg/dl)	120~230	158	177	159	161	209	202	150	141	152	157	150	159
	Trig	lyceride	(mg/dl)	40~170	128	150	51	63	165	208	76	56	142	97	97	94
	di di	Total	(mg/dl)	0.3~1.2	0.8	0.8	1.7	1.4	0.8	0.7	1.4	1.1	0.7	0.9	0.7	0.7
try	Bir	Direct (mg/dl)		0.1~0.6	0.4	0.4	0.8	0.6	0.4	0.3	0.7	0.5	0.3	0.4	0.3	0.3
Bloody chemistry	GO'	Γ	(KU)	5~40	21	19	17	13	22	21	21	18	26	22	22	21
, che	GP1		(KU)	4~35	18	18	13	11	28	26	16	15	22	20	18	19
oods	Al-F	,	(KAU)	3.0~11.0	7.0	7.2	7.5	7.5	7.1	7.2	7.5	7.2	6.3	6.5	6.8	7.1
B	LDI	I	(WU)	170~450	202	206	221	210	263	239	306	251	233	221	241	252
	γ-G	TP	(mU/ml)	0~50	22	24	16	16	19	19	43	43	16	18	26	29
	LAF)	(GR)	112~172	144	146	194	195	160	157	165	166	143	144	147	149
	TTT		(U)	0.1~4.0	1.0	1.1	0.4	0.5	1.3	1.4	0.3	0.3	2.1	1.7	0.3	0.3
	ZTT		(U)	2.3~12.0	6.3	6.7	6.0	6.0	4.4	4.5	3.8	3.6	7.8	7.6	3.4	3.6
	Bloc	d sugar	(mg/dl)	70~110	91	93	91	96	93	93	91	87	99	94	98	99
	ا بو ا	Na+	(mEq/l)	134 ~ 145	140	140	139	139	140	140	140	140	141	141	142	142
	Electrolyte	K+	(mEq/l)	$3.4 \sim 5.0$	4.2	4.4	4.1	4.3	4.4	4.6	3.8	4.2	4.2	4.1	4.3	4.5
	lect	Cl-	(mEq/l)	98~110	104	105	104	104	105	105	104	105	105	105	106	106
	E	Ca ²⁺	(mEq/l)	4.0~5.0	4.5	4.6	4.6	4.6	4.6	4.6	4.3	4.3	4.5	4.5	4.3	4.5
	pН			4.8~7.5	5.8	5.4	5.4	5.6	5.4	5.2	6.6	6.4	5.4	5.8	5.4	5.4
	Colo	r tone			Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
is	Prot	ein		_	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	_	_
Urinalysis	Suga	r		_	_	-	-	_	-	-	_	-	-	-	-	_
Urin	Urol	oilinogen		±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	int	RBC			0~1	0~1	0~1	0~1	0~1	0~1	1~2	1~2	0~1	0~1	0~1	0~1
	Sediment (/SF)	WBC			0~1	0~1	0~1	0~1	0~1	0~1	1~2	0~1	0~1	0~1	0~1	0~1
	Se	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
B:	befor	e A: after	Y: yellow Y	B: yellow brown	L								·			

Table 4-3. Clinical laboratory findings before and after of grepafloxacin single oral dose

3) 200 mg (fasting)

	3) 20	0 mg (fasting))								4 (000					
		_					50	D. A.			A (200 50		50	<u></u>	50	6A
		Item		Normal range	50		50		50 B	A A	В	A	B	A	B	A
	DDC				В	A	B	A 400	461	441	494	501	531	533	527	516
	RBC		$(\times 10^4/\text{mm}^3)$	380 ~ 530	508	500	497	498		9	11	11	14	12	10	
		culocyte	(/1000)	4~20	12	13	11	10	10		15.4	15.4	15.4	15.6	16.2	16.3
		noglobin	(g/dl)	12.4 ~ 17.2	14.9	14.8	14.9	15.0	13.2	12.9		45.2				-
		natocrit	(%)	38.0 ~ 54.0	44.9	44.4	42.8	43.2	39.6	37.8	44.3		44.6	44.7	48.8	48.0
gg	WB		(/mm ³)	3000 ~ 8500	5500	5000	4200	4200	4400	3000	7400	8100	4200	4000	5200	4900
Hematology	@ -	Stab form le		0~19	3	4	6	6	3	6	4	4	9	8	13	12
emg) lai	Segmented I	<u>-</u>	28 ~ 68	45	51	51	40	59	49	44	42	35	41	46	49
H	differential (%)	Lymphocyte		17~57	44	33	31	45	31	34	41	41	46	43	33	33
	diff.	Monocyte		0~10	7	7	6	5	3	7	8	7	9	5	5	4
	WBC	Eosinophil		0~10	1	5	4	4	3	2	2	4	1	3	2	2
	Δ	Basophil		0~5	0	0	2	0	1	2	1	2	0	0	1	0
	Plat	elet	$(\times 10^4/\text{mm}^3)$	11.0~34.0	27.4	27.1	20.8	21.2	15.2	14.1	15.6	17.0	21.4	22.4	20.8	19.9
	Tota	al protein	(g/dl)	6.0~8.0	6.8	6.8	6.7	6.6	6.4	6.6	6.5	6.1	7.4	7.6	6.9	7.0
	Albı	ımin	(g/dl)	3.2~5.0	4.4	4.4	4.3	4.3	4.1	4.2	4.1	3.9	4.1	4.2	4.4	4.4
	A/G	•		1.0~2.5	1.8	1.8	1.8	1.9	1.8	1.8	1.7	1.8	1.2	1.2	1.8	1.7
	BU	N	(mg/dl)	8.0~20.0	11.0	13.0	8.3	10.7	12.1	14.5	12.2	11.5	15.7	18.0	14.6	14.5
	Urio	acid	(mg/dl)	2.9~6.5	5.3	5.6	4.5	5.1	5.1	6.2	5.1	4.7	7.4	7.4	4.7	4.9
	Cre	atinine	(mg/dl)	0.6~1.3	1.2	1.3	0.8	0.8	1.0	0.9	1.0	1.0	1.0	1.0	1.2	1.1
	Tot	al cholesterol	(mg/dl)	120~230	206	201	172	165	148	148	196	187	126	128	220	215
		glyceride	(mg/dl)	40~170	96	103	91	140	123	110	90	93	145	159	173	221
	Bilirubin (mg/dl)	Total	(mg/dl)	0.3~1.2	0.6	0.6	0.8	0.8	0.8	0.7	0.6	0.6	0.9	0.8	0.6	0.7
Ϋ́	Bilin	Direct	(mg/dl)	0.1~0.6	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4	0.3	0.3	0.3	0.4	0.4	0.3	0.3
Bloody chemistry	GO'	T	(KU)	5~40	11	11	13	14	16	15	12	12	17	17	19	19
che	GP'	Γ	(KU)	4~35	8	7	22	23	19	16	11	10	20	18	23	23
ody	Al-F)	(KAU)	3.0~11.0	8.2	7.6	6.6	6.5	5.1	5.3	4.6	4.5	7.6	7.5	5.8	5.8
Blo	LDI	H	(WU)	170~450	219	201	175	172	252	243	235	233	282	286	232	234
	γ-G	TP	(mU/ml)	0~50	21	16	19	15	25	20	19	16	28	22	22	18
	LAI)	(GR)	112~172	140	131	120	123	150	136	134	137	157	150	153	150
	TT	Γ	(U)	0.1~4.0	0.4	0.4	0.6	0.6	0.8	0.6	0.6	0.6	4.4	4.2	1.5	1.5
	ZTI	Γ	(U)	2.3~12.0	4.3	4.1	4.0	4.4	6.2	5.8	4.5	4.6	12.4	12.3	7.1	7.0
	Bloc	od sugar	(mg/dl)	70~110	99	100	91	93	97	103	99	98	99	105	104	101
	ره	Na+	(mEq/l)	134 ~ 145	142	141	141	140	142	141	143	142	140	141	141	141
	Electrolyte	K+	(mEq/l)	3.4~5.0	4.7	4.9	4.1	3.9	3.9	3.9	4.0	3.9	4.2	4.2	4.9	4.8
	ectr	Cl-	(mEq/l)	98~110	106	105	105	105	106	106	108	107	105	106	105	106
	国	Ca ²⁺	(mEq/l)	4.0~5.0	4.8	4.6	4.7	4.6	4.5	4.4	4.4	4.3	4.6	4.4	4.7	4.5
	pН			4.8~7.5	5.2	5.4	6.0	5.4	5.0	5.2	5.4	5.2	5.2	5.4	5.2	5.4
	Cole	or tone			Y	Y	Y	YB	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
10	Pro	tein		_	<u> </u>	_	_	 _ 	_	_	† <u>-</u> -	_	-	-		-
Urinalysis	Sug			_	 - 	-	+-	_	 _	-	-	-		_	_	-
rina		bilinogen		±	±	<u>+</u>	±	<u>±</u>	±	±	±	±	±	±	±	±
Ω		·			0~1			0~1			0~1	ļ	0~1	ļ		0~1
	mer	WBC	****		0~1		0~1		0~1		1~2					0~1
	Sediment	Epitheliur	n				0~1	L	0~1		1	0~1				
R				YB: yellow b	<u> </u>	L 1	1, 1	10.31	10-1	0~1	10~1	10~1	10-1	10.51		<u> </u>

Table 4-4. Clinical laboratory findings before and after of grepafloxacin single oral dose

4) 200 mg (non-fasting) Test no. 5B (200 mg) 506B Item Normal range 501B 504B 505B 502B 503B В В В A В A Α R A A В Α $(\times 10^4/\text{mm}^3)$ 380-530 479 RBC 473 481 452 445 528 527 484 463 433 428 456 (/1000)9 8 $4 \sim 20$ 10 11 9 10 9 11 11 8 Reticulocyte 13 8 (g/dl) $12.4 \sim 17.2$ 14.5 14.6 13.9 15.4 15.5 15.6 Hemoglobin 13.8 14.0 12.9 12.8 14.1 15.4 (%) $38.0 \sim 54.0$ Hematocrit 42.3 42.8 37.2 44.1 45.2 44.7 39.6 40.6 36.8 40.8 39.9 44.0 WBC $(/mm^3)$ $3000 \sim 8500$ 6600 6300 6600 6100 4500 4600 7400 4400 4200 3600 3600 6500 Hematology Stab form leucocyte $0 \sim 19$ 4 4 5 7 3 5 3 18 10 5 15 11 8 47 Segmented leucocyte $28 \sim 68$ 61 41 46 46 55 26 42 32 39 46 61 differential 17~57 23 28 35 46 44 34 42 32 51 33 46 46 Lymphocyte Monocyte $0 \sim 10$ 2 6 5 5 5 6 10 4 8 9 3 4 WBC Eosinophil $0 \sim 10$ 1 1 4 6 3 2 8 3 3 1 1 1 0 2 0 $0 \sim 5$ 0 1 1 0 2 0 1 0 0 Basophil $(\times 10^4/\text{mm}^3)$ Platelet $11.0 \sim 34.0$ 32.6 32.6 21.1 21.9 14.5 13.2 17.0 18.0 24.5 20.7 22.9 24.4 Total protein (g/dl) $6.0 \sim 8.0$ 6.5 6.8 6.5 6.7 6.9 6.6 6.0 6.1 7.8 7.8 7.0 7.2 $3.2 \sim 5.0$ Albumin (g/dl) 4.2 4.2 4.3 4.4 4.4 4.2 4.1 3.8 3.9 4.2 4.3 4.4 A/G $1.0 \sim 2.5$ 1.8 1.8 1.8 1.9 1.6 1.6 1.7 1.8 1.2 1.2 1.6 1.6 BUN (mg/dl) $8.0 \sim 20.0$ 14.4 12.5 9.7 9.7 16.1 15.3 11.2 12.1 18.3 20.2 10.8 13.0 Uric acid (mg/dl) $2.9 \sim 6.5$ 5.8 5.4 4.5 4.4 5.9 5.6 4.7 4.5 6.9 7.1 4.4 4.4 $0.6 \sim 1.3$ 0.9 Creatinine (mg/dl) 1.1 1.1 0.8 0.8 1.0 0.9 1.0 1.1 1.0 1.1 1.1 Total cholesterol (mg/dl) $120 \sim 230$ 195 200 173 177 191 145 156 150 186 141 196 198 113 Triglyceride (mg/dl) $40 \sim 170$ 131 104 135 166 125 81 118 203 193 137 122 Bilirubin (mg/dl) $0.3 \sim 1.2$ 0.9 0.7 1.0 0.9 0.5 0.6 0.9 0.9 0.8 Total (mg/dl) 0.6 0.6 0.8 Direct (mg/dl) $0.1 \sim 0.6$ 0.4 0.3 0.4 0.4 0.2 0.3 0.3 0.3 0.4 0.3 0.4 0.4 Bloody chemistry GOT (KU) $5 \sim 40$ 9 11 18 15 13 12 19 21 22 22 15 14 **GPT** 7 7 17 22 19 (KU) $4 \sim 35$ 29 26 14 13 28 31 18 Al-P (KAU) $3.0 \sim 11.0$ 7.8 8.2 6.1 6.5 5.2 5.2 4.3 4.5 7.0 7.3 6.3 6.4 LDH (WU) $170 \sim 450$ 207 224 214 197 231 228 279 274 290 286 237 215 γ-GTP (mU/ml) $0 \sim 50$ 19 17 22 21 21 19 19 18 41 39 23 22 LAP (GR) $112 \sim 172$ 136 132 131 129 146 143 133 130 173 166 149 145 TTT (U) $0.1 \sim 4.0$ 0.4 0.5 0.3 0.4 0.8 0.8 0.3 0.5 5.0 5.1 0.8 0.9 ZTT (U) 12.6 12.5 5.5 $2.3 \sim 12.0$ 3.3 3.6 3.1 3.0 5.7 5.6 3.2 3.3 5.5 Blood sugar (mg/dl) $70 \sim 110$ 90 98 93 94 101 101 98 99 98 105 104 107 134 ~ 145 Na 142 142 142 142 143 142 143 143 140 141 141 141 (mEq/l)Electrolyte K+ $3.4 \sim 5.0$ 4.7 4.9 3.9 4.0 4.1 4.1 4.2 3.7 4.3 4.5 4.7 (mEq/l) 4.4 C1- $98 \sim 110$ 106 106 107 106 107 107 108 109 105 107 105 105 (mEq/l)Ca2+ 4.7 4.7 4.6 4.7 4.5 4.5 4.4 4.3 4.5 (mEq/l) $4.0 \sim 5.0$ 4.6 4.6 4.6 pН $4.8 \sim 7.5$ 5.6 5.8 5.4 5.8 5.4 5.6 5.4 5.6 5.4 6.4 5.4 6.2 Color tone YB YB YΒ Y YB YB Y Y Y Y Y Y Protein _ _ Sugar _ Urobilinogen \pm ± ± ± ± ± ± ± ± ± + \pm ± RBC $0 \sim 1$ $0 \sim 1$ $0 \sim 1$ $0 \sim 1$ 0~1 $0 \sim 1$ $0 \sim 1$ Sediment (/SF) **WBC** $1 \sim 2$ $0 \sim 1$ $0 \sim 1$ **Epithelium** $0 \sim 1$ 0~1 $0 \sim 1$ $0 \sim 1$ 0~1 0~1 $0 \sim 1$ 0~1 $0 \sim 1$ 0~1 $0 \sim 1$

Table 4-5. Clinical laboratory findings before and after of grepafloxacin single oral dose

5) 300 mg (fasting)

			g)						Test	no. 6	B (300	mg)				
		Iten	n	Normal range	60)1	60)2	,	03	60		60)5	6	06
					В	A	В	A	В	Α	В	A	В	A	В	A
	RBC		$(\times 10^4/\text{mm}^3)$	380 ~ 530	487	490	485	469	473	473	497	485	487	492	442	437
Ì	Retic	ulocyte	(/1000)	4~20	8	. 9	11	7	10	7	7	11	9	9	9	7
	Hemo	oglobin	(g/dl)	12.4~17.2	15.9	16.3	15.3	14.9	14.7	14.7	15.4	15.1	15.6	15.7	13.5	13.4
Ì	Hema	atocrit	(%)	38.0~54.0	46.3	46.7	43.8	42.7	42.0	42.0	44.1	43.1	44.6	45.2	38.7	38.6
Α.	WBC		(/mm ³)	3000 ~ 8500	4500	4100	6500	5900	5800	5700	4900	4900	8500	8300	6600	4000
Hematology		Stab form le	eucocyte	0~19	7	17	16	18	16	15	7	11	10	10	6	6
mat	1 20 I	Segmented		28~68	36	28	48	35	29	30	40	33	40	44	55	39
He	entia	Lymphocyt	e	17~57	37	45	23	35	37	43	46	52	43	41	31	51
	iffer	Monocyte		0~10	6	4	7	3	4	4	3	3	6	2	5	1
		Eosinophil		0~10	14	5	6	9	13	6	4	1	1	3	1	1
	M	Basophil		0~5	0	1	0	0	1	2	0	0	0	0	2	2
	Plate	let	$(\times 10^4/\text{mm}^3)$	11.0~34.0	26.2	23.2	18.8	18.3	15.5	15.4	23.5	22.1	15.7	15.5	15.5	13.5
	Total	protein	(g/dl)	6.0~8.0	7.1	7.0	7.0	6.9	7.6	7.8	7.0	6.8	6.4	6.6	6.7	6.8
ŀ	Albur		(g/dl)	3.2~5.0	4.2	4.2	4.4	4.4	4.5	4.7	4.5	4.4	3.9	4.1	4.2	4.2
ł	A/G			1.0~2.5	1.4	1.5	1.7	1.8	1.5	1.5	1.8	1.8	1.6	1.6	1.7	1.6
	BUN		(mg/dl)	8.0~20.0	12.7	15.1	25.1	24.4	15.9	17.2	11.5	11.4	10.9	11.2	10.8	14.2
	Uric	acid	(mg/dl)	2.9~6.5	4.7	5.7	2.9	2.8	6.2	6.7	5.2	5.2	4.5	4.4	6.3	6.7
ł	Creat	tinine	(mg/dl)	0.6~1.3	1.1	1.2	1.1	1.1	1.1	1.1	1.0	0.9	1.1	1.1	1.0	1.1
1	Total	Total cholesterol (mg/dl)		120~230	168	177	138	125	188	191	195	196	187	197	158	151
Ì	Trigly	yceride	(mg/dl)	40~170	80	58	210	151	166	105	279	134	59	67	110	94
}		Total	(mg/dl)	0.3~1.2	0.8	1.0	1.2	0.8	0.8	0.9	0.8	0.9	0.8	0.9	0.6	0.7
5	Bilirubin (mg/dl)	Direct	(mg/dl)	0.1~0.6	0.4	0.4	0.6	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.3	0.4	0.3	0.3
Bloody chemistry	GOT		(KU)	5~40	20	22	14	15	17	16	11	11	11	11	14	13
cher	GPT		(KU)	4~35	19	20	10	13	23	23	16	17	11	12	19	16
dy	Al-P		(KAU)	3.0~11.0	3.4	3.1	6.0	5.9	7.3	7.1	7.0	6.8	4.2	4.4	5.1	4.8
Bloc	LDH		(WU)	170~450	240	229	297	277	244	223	171	169	228	226	263	235
Ì	γ-GT	`P	(mU/ml)	0~50	16	16	16	17	40	40	16	15	14	16	20	19
Ì	LAP		(GR)	112~172	123	125	165	167	161	161	123	121	135	145	148	141
1	TTT		(U)	0.1~4.0	0.3	0.3	2.4	1.7	1.9	1.3	1.0	0.7	0.4	0.4	0.8	0.6
Ì	ZTT		(U)	2.3~12.0	5.4	5.2	7.1	6.7	7.3	6.8	4.1	4.0	4.4	4.5	6.2	5.8
ŀ	Blood	l sugar	(mg/dl)	70~110	96	92	107	99	98	100	102	100	94	96	92	102
Ì	4)	Na+	(mEq/l)	134 ~ 145	143	142	141	141	142	141	141	141	143	143	142	142
	Electrolyte	K+	(mEq/l)	3.4~5.0	4.2	4.1	4.3	4.3	4.3	4.2	3.9	3.9	3.9	4.2	3.9	4.0
	ctrc	C1-	(mEq/l)	98~110	107	106	105	106	106	105	105	105	109	108	107	107
	ğ	Ca ²⁺	(mEq/l)	4.0~5.0	4.5	4.5	4.4	4.4	4.7	4.8	4.7	4.7	4.2	4.4	4.5	4.4
	pН			4.8~7.5	5.8	5.2	6.6	6.8	5.4	5.4	5.6	5.6	5.6	6.2	5.6	5.6
ŀ	Color	tone			Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y Y	LY	Y	Y
}	Prote			_	_		_	_	_		_	_		_	_	
Urinalysis	Sugar			_	_	_	_	_								
rina		ilinogen		<u>+</u>	<u>+</u>	±	±	±								
		RBC		_	0~1	0~1	0~1	0~1	0~1	0~1	0~1		± 0~1	0~1	0~1	0~1
	imer 3F)	WBC			0~1	0~1		1~2	0~1			0~1				
	Sediment (/SF)	Epitheliu	m		0~1		0~1			0~1	0~1		0~1 0~1	0~1 0~1		
	befor	L		YB: yellow br			ght yel		0~1	0~1	0~1	0~1	0~1	0~1	0~1	0~1

Table 4-6. Clinical laboratory findings before and after of grepafloxacin single oral dose

6) 400 mg (fasting)

	6) 40	0 mg (fasting	3)			***************************************		Т,	est no. 7	7 (400 m	σ)			
		Iten	1	Normal range	70	01	70)2	70)4	70)5
					В	A	В	A	В	Á	В	A	В	A
	RBC	<u> </u>	$(\times 10^4/\text{mm}^3)$	380 ~ 530	457	463	441	433	519	515	471	509	478	482
		culocyte	(/1000)	4~20	9	10	10	10	10	9	9	10	14	15
		noglobin	(g/dl)	12.4~17.2	15.0	15.1	14.9	14.6	15.3	15.2	14.4	15.2	14.7	14.8
		natocrit	(%)	38.0~54.0	43.1	43.3	42.6	41.8	44.0	43.6	41.1	43.8	42.0	42.3
_	WB		(/mm ³)	3000~8500	4000	4800	4600	4200	4800	4600	4900	4000	5000	5200
Hematology	ΗŢ	Stab form le		0~19	13	13	6	6	17	15	7	8	8	11
natc	8	Segmented		28~68	36	38	35	41	44	49	27	35	38	34
Heı	differential (%)	Lymphocyte		17~57	41	37	49	47	32	32	46	37	43	40
	ffere	Monocyte		0~10	4	5	8	5	4	2	8	9	2	4
	Cdi	Eosinophil		0~10	6	7	2	1	0	1	12	10	8	10
	WBC	Basophil		0~5	0	0	0	0	3	1	0	1	1	1
	Plat		(×10 ⁴ /mm ³)	11.0~34.0	20.4	21.3	22.9	23.1	23.4	23.8	19.4	18.7	14.0	13.4
		al protein	(g/dl)	6.0~8.0	6.7	6.7	6.4	6.3	7.0	7.5	7.0	7.4	7.5	7.8
		ımin	(g/dl)	3.2~5.0	4.1	4.1	4.1	4.1	4.4	4.7	4.2	4.3	4.4	4.5
	A/G		Q - ,	1.0~2.5	1.6	1.6	1.8	1.9	1.7	1.7	1.5	1.4	1.4	1.4
	BUI		(mg/dl)	8.0~20.0	10.8	15.4	14.8	14.2	15.3	18.0	17.5	19.4	17.9	17.3
		acid	(mg/dl)	2.9~6.5	4.7	5.5	6.2	6.0	4.6	5.3	5.5	5.8	7.0	7.5
		atinine	(mg/dl)	0.6~1.3	1.1	1.0	1.3	1.2	1.2	1.3	1.3	1.2	1.2	1.2
		al cholestero		120~230	194	202	149	159	141	152	198	206	192	208
		lyceride	(mg/dl)	40~170	102	83	89	109	138	144	127	120	166	155
			(mg/dl)	0.3~1.2	0.8	0.7	0.6	0.7	0.8	0.9	0.7	0.8	0.8	1.0
.	Bilirubin (mg/dl)	Direct	(mg/dl)	0.1~0.6	0.4	0.3	0.3	0.3	0.4	0.4	0.3	0.4	0.4	0.5
Bloody chemistry	GO		(KU)	5~40	21	23	18	17	17	17	18	29	23	22
cher	GP1	<u> </u>	(KU)	4~35	17	19	19	20	28	28	14	28	36	38
ody	Al-P)	(KAU)	3.0~11.0	3.2	3.4	6.4	6.5	9.4	9.4	4.3	4.6	7.7	8.1
Blo	LDF		(WU)	170~450	240	241	229	233	253	252	230	254	256	245
	γ-G	TP	(mU/ml)	0~50	16	16	70	67	15	16	13	15	60	60
	LAF)	(GR)	112~172	127	125	158	155	126	123	143	153	185	180
	TTI		(U)	0.1~4.0	0.3	0.3	0.2	0.2	1.4	1.5	1.1	1.2	2.0	1.9
	ZTI	•	(U)	2.3~12.0	5.2	5.2	3.3	3.3	5.8	6.3	7.8	8.0	7.6	7.8
	Bloc	d sugar	(mg/dl)	70~110	93	100	94	104	87	90	92	95	95	103
	6)	Na+	(mEq/l)	134~145	142	141	143	141	141	140	142	140	141	139
	Electrolyte	K+	(mEq/l)	3.4~5.0	4.1	3.9	4.2	4.1	4.3	4.4	4.2	4.0	4.4	4.6
	ectr	Cl-	(mEq/l)	98~110	106	105	108	106	105	104	106	105	105	104
	国	Ca ²⁺	(mEq/l)	4.0~5.0	4.4	4.5	4.5	4.5	4.8	4.9	4.6	4.8	4.6	4.7
	pН			4.8~7.5	6.8	5.2	6.0	5.4	6.0	5.4	6.4	5.2	5.4	5.2
	Colo	r tone			Y	Y	Y	Y	LY	Y	Y	Y	Y	Y
ø	Prot	ein		_	_	-	_	-	_	_	_	_	_	-
Urinalysis	Suga	ır		_	_	-	_	-	_	_	_	-	-	
Jrins		oilinogen		±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	<u>±</u>
٦					0~1	0~1	0~1	0~1	0~1	0~1	0~1	0~1	0~1	0~1
i	Sediment (/SF)	WBC			0~1	0~1	0~1	1~3	1~3	1~2	0~1	1~2	1~2	0~1
	Sed (Epitheliu	m		0~1	0~1	0~1	0~1	0~1	0~1	0~1	0~1	0~1	0~1
	hefo			VR· vellow br	L	L	l	L	L	l	L	L	L	

B: before A: after Y: yellow YB: yellow brown LY: light yellow

Table 4-7. Clinical laboratory findings before and after multiple oral dose

	7) 2	200 mg × 2/day for 7 days (non-fasting) Test no. 9 (200 mg × 2/day for 7 days)																				
										Test n	o. 9 (2	200 mg	× 2/da	y for '	7 days))			,			
		Item	:	Normal range		901			902			903			904			905			906	
					В	D4	A	В	D4	A	В	D4	A	В	D4	A	В	D4	A	В	D4	A
	RBC	(x	10 ⁴ /mm ³)	380~530	517	510	510	454	457	431	493	467	451	551	512	533	478	465	446	472	437	458
	Reti	culocyte	(/1000)	4~20	10	9	10	10	9	10	8	8	9	9	10	11	14	12	14	8	8	8
	Hen	oglobin	(g/dl)	12.4~17.2	16.9	17.0	16.9	14.5	14.6	14.0	14.7	14.0	13.6	16.0	15.3	15.4	14.8	14.5	14.2	14.5	13.9	14.6
		atocrit	(%)	38.0~54.0	48.4	48.9	48.6	41.5	42.5	40.2	43.2	42.0	40.5	46.3	44.2	45.2	43.7	43.6	41.6	41.4	39.9	41.8
	WB		(/mm ³)	3000~8500	5200	4600	5400	7200	6500	6100	5100	5400	6200	3100	3900	5800	9800	10000	9000	4600	3500	4400
Hematology	\vdash	Stab form leu		0~19	9	9	6	15	10	7	9	13	9	16	9	4	9	10	12	3	7	6
matc	ᇛ	Segmented le		28~68	44	44	44	54	50	60	32	43	40	22	49	44	44	44	39	42	31	53
He	differential	Lymphocyte		17~57	31	36	41	25	29	25	42	25	37	50	35	47	27	35	31	45	53	31
	iffe.	Monocyte		0~10	7	5.	6	3	6	7	3	5	7	6	3	3	12	6	8	9	8	9
	WBC	Eosinophil		0~10	6	4	2	2	2	1	11	13	7	6	2	1	7	5	7	1	1	0
	×	Basophil		0~10	3	2	1	1	3	0	3	1	0	0	2	1	1	0	3	0	0	1
	DI-4	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	104/3\							19.6	28.8	31.5	30.2	22.6	21.9	26.4	32.3	30.2	26.3	23.6	26.2	27.9
	Plat		10 ⁴ /mm ³)	11.0~34.0	29.3	29.9	30.1	22.6	6.9	_		7.0	7.1	7.5	7.3	7.3	6.8	7.2	7.0	6.6	6.8	7.0
		l protein	(g/dl)	6.0~8.0	6.8	7.2	7.3	6.7		7.0	6.8						3.9			3.8	3.8	
	Albu	min	(g/dl)	3.2~5.0	4.5	4.7	4.7	4.6	4.3	4.5	4.1	4.0	4.4	4.3	4.0	4.1	1.3	4.0	4.0			4.2
	A/G			1.0~2.5	2.0	1.9	1.8	2.2	1.7	1.8	1.5	1.3	1.6	1.3	1.2	1.3		1.3	1.3	1.4	1.3	1.5
	Protein differential (%)	Albumin		56.7~71.5	65.9	65.2	64.9	68.3	61.9	64.7	60.8	56.9	61.3	57.6	55.0	55.7	57.5	55.7	57.3	57.1	56.2	60.6
	entia	α ₁ -globulin		1.4~4.0	3.3	3.4	3.1	2.1	3.7	3.3	3.5	3.8	3.5	3.0	3.3	3.5	3.1	3.3	3.6	3.9	3.7	3.3
	differ	α ₂ -globulin		4.9~10.5	8.0	8.0	8.6	6.6	7.8	7.1	9.1	8.8	8.8	9.2	9.4	8.3	8.7	9.1	9.1	8.7	8.4	8.8
	tein	β-globulin		6.5~12.3	11.3	11.3	10.5	9.3	12.2	10.6	11.1	13.2	10.9	11.9	14.0	13.2	14.1		14.0	13.2		10.8
		γ-globulin		11.3~21.1	11.5	12.1	12.9	13.7	14.4	14.3	15.5	17.3	15.5	18.3	18.3	19.3	16.6	17.0	16.0	17.1	17.6	17.1
	BUI		(mg/dl)	8.0~20.0	13.8	12.9	15.4	16.7	14.7	17.1	17.7	19.9	21.7	11.5	14.2	16.2	12.1	12.7	15.7	13.4	16.1	16.8
	Uric acid (mg/dl)		2.9~6.5	4.4	4.3	5.5	2.7	3.4	3.9	5.3	5.9	6.1	5.7	6.1	6.3	6.1	6.4	6.6	4.4	5.5	5.6	
			0.6~1.3	1.1	1.2	1.2	1.2	1.2	1.3	1.2	1.3	1.3	1.1	1.2	1.1	1.2	1.2	1.3	1.1	1.1	1.1	
₹	Tota	l cholesterol	(mg/dl)	120~230	153	166	168	154	153	153	113	127	146	191	188	222	142	186	167	133	145	170
Bloody chemistry	Trig	lyceride	(mg/dl)	40~170	145	112	83	110	99	82	73	74	70	121	110	161	80	82	67	123	72	64
che	iģ	€ Total	(mg/dl)	0.3~1.2	0.6	0.4	0.8	0.5	0.6	0.9	0.4	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.8	0.5	0.6	0.6	0.7
oody	Bilirubin	Direct	(mg/dl)	0.1~0.6	0.3	0.2	0.4	0.2	0.3	0.4	0.2	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.4	0.2	0.2	0.3	0.3
B	GO'	[(IU/I)	5~40	20	24	22	18	22	26	13	16	15	20	22	30	17	16	16	14	19	17
	GP7	•	(IU/I)	4~35	17	25	25	17	23	22	13	17	17	18	21	32	20	20	16	14	18	14
	Al-P		(KAU)	3.0~11.0	6.9	6.9	7.0	5.2	5.6	5.4	5.6	5.6	5.2	7.8	7.5	7.5	8.7	8.6	8.2	5.6	5.7	6.2
	LDF	I	(IU/I)	170~450	283	274	298	241	241	276	201	193	208	266	260	285	254	261	257	218	212	213
	γ-G	ГР	(IU/I)	0~50	19	20	19	13	13	11	24	24	21	14	13	13	20	17	15	23	22	20
	LAF)	(GR)	112~172	133	141	149	145	157	153	165	175	163	174	170	172	151	150		136	137	137
	TTI	`	(U)	0.1~4.0	0.3	0.6	0.3	1.0	1.3	1.0	0.4	0.8	0.6	0.5	0.8	1.1	1.3	1.2	0.8	1.3	1.3	1.1
	ZTI	1	(U)	2.3~12.0	3.2	3.7	3.8	4.7	5.4	5.3	3.3	4.8	4.6	6.3	7.2	7.6	6.3	6.7	6.4	5.6	6.1	6.3
	Bloc	d sugar	(mg/dl)	70~110	86	94	90	86	87	84	106	107	108	100	97	105	97	92	98	105	103	110
		Na+	(mEq/l)	134 ~ 145	141	141	140	141	141	139	141	142	141	138	139	139	142	140		142	143	143
	lyte	K+	(mEq/l)	3.4~5.0	4.4	4.2	4.6	4.3	3.8	4.1	4.1	4.0	4.1	3.9	4.0	4.2	4.0	4.1	4.3	3.7	3.9	4.2
	Electrolyte	CI-	(mEq/l)	98~110	105	105	105	105	105	104	106	106	106	102	103					_		109
	菌	Ca ²⁺	(mEq/l)	4.0~5.0	4.8	4.9	4.9	4.7	4.7	4.8					-	104	108	105		108	109	
	pН		(IIIDq/I)	4.8~7.5	5.8	6.0	6.4	5.8			4.5	4.5	4.6	4.5	4.5	4.6	4.2	4.4	4.5	4.3	4.4	4.6
	Ľ-	r tone		4.0~7.0					5.2	5.4	5.6	5.0	5.2	6.4	6.2	5.8	5.6	5.0		6.0	5.2	5.4
			-		Y	Y	LY	Y	YB	Y	Y	YB	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	<u>Y</u>
Urinalysis	Prot			_	_	_	_		_	_		_	_	_		_	_	_	-	_		_
Trina	Suga			-	-	_	-			_	_	_	_	_	_	_	_	_	_	-		
7		oilinogen		±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	ent	RBC				0~1				0~1					0~1	1~2	0~1			0~1		
	Sediment	WBC								0~1			ł	1	0~1		0~1	0~1	0~1	1~2	1~2	1~3
		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
B:	befor	e A: after	D: day	Y: yellow L	Y: ligh	t vello	w	YB: ve	llow b	rown					•		•					

B: before A: after D: day Y: yellow LY: light yellow YB: yellow brown

Table 4-8. Clinical laboratory findings before and after multiple oral dose

8) 300 mg × 1/day for 7 days (non-fasting)

8) 300 mg × 1/day for 7 days (non-tasting) Test no. 10.(300 mg × 1/day for 7 days)																					
		Item	Normal range	-	1001		ı	1002		cst II	1003	JUV II)	R ~ 1/0	1004	, udys	''	1005		Γ	1006	
		item	Troffilal fallge	В	D4	A	В	D4	A	В	D4	A	В	D4	A	В	D4	A	В	D4	A
	RBC	(×10 ⁴ /mn	3) 410~530	502	502	478	499	499	504	462	479	450	515	503	510	526	529	519	535	528	521
		culocyte (/100	<u></u>	45	40	43	23	26	31	12	25	23	26	21	24	25	17	20	36	47	27
		noglobin (g/		15.6	16.1	15.4	15.0	15.0	15.4	14.2	14.5	14.2	15.6	15.0	15.4	15.8	16.1	15.6	15.1	15.3	14.5
		natocrit (48.6	49.0	47.0	46.1	45.7	46.6	44.1	45.3	43.4	47.1	45.8	46.7	50.5	50.0	50.0	49.3	47.4	47.2
	WBO			6200	4500	4000	4500	4400	4600	44.1		4000	5100	45.8	ļ	4100	4000	4900	6800	6200	7000
ogy	WB	Stab form leucocyte	0~18	0200	1	1	0		4000		4800				4300						0
Hematology		Segmented leucocyte	27~70	54	52	51	63	0		1	0	1	1	0	1	0	0	0	2	0	64
Her	differential	Lymphocyte	18~59	44	42	39	26	54 43	53	48	54	56 32	46 52	39	55	51	42	56	62	58 33	35
	liffer	Monocyte	0~11	2	1	39	9	0	41	44	42			60	42	46	50	41	28	2	├
	WBC o	Eosinophil	0~11	0	4	6	2	3	2	3	3	5 6	1	0	1	3	7	3	3 5	7	0
	≊	Basophil	0~10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Plate			30.2	27.1	26.7	21.1	19.0	18.7			34.3	25.5	23.0	23.3						├
	-	al protein (g/		7.0	6.6	6.5	7.5	7.2	7.6	31.3 7.4	37.5 7.6			7.4	7.5	7.3	7.1	13.5 7.5	24.8 8.2	7.9	21.9 8.0
	Albu			4.3	4.0	4.1	4.4	4.5	4.5	4.2		7.6	7.6								
	A/G					ļ <u>.</u>	├				4.1	4.2	4.3	4.5	4.4	4.4	4.2	4.3	4.6	4.6	4.5
	<u> </u>	Albumin	1.00~2.00 55.3~71.7	1.59	1.53	1.70	64.1	1.66	1.45 61.5	1.31	1.17	1.23 62.0	1.30	1.55	1.41	1.51	1.44	1.34	1.27	1.39	1.28
	al (%)		1.8~3.8	 		ļ		<u> </u>		60.5		<u> </u>	61.5	65.2	61.0	66.5	69.1	65.5	59.1	62.6	58.6
	renti	α ₁ ~ globulin		2.9	3.2	3.1	2.3	2.7	2.6	3.6	3.5	3.0	2.7	2.0	3.0	3.4	2.9	3.2	2.8	2.7	3.2
	Protein differential	α ₂ -globulin	6.2~11.9	8.3	9.5	9.3	8.5	9.1	8.8	8.2	8.6	7.5	7.2	8.4	7.2	8.6	8.5	8.4	6.7	7.5	7.3
	roteir	β-globulin	6.1~11.5	8.5	8.4	9.5	8.8	7.7	9.5	11.8	10.6	11.9	8.7	8.6	9.1	9.4	9.0	10.5	10.7	10.0	11.5
	BUN	γ-globulin	11.1~23.2	11.7	10.5	12.7	16.3	14.4	17.6	15.9	13.1	15.6	19.9	15.8	19.7	12.1	10.5	12.4	20.7	17.2	19.4
			·	11.6	13.3	13.3	13.9	15.2	13.2	15.0	12.4	13.9	15.8	14.4	17.2	11.7	11.7	16.0	12.3	15.9	17.9
		acid (mg/	·	4.7	5.2	5.5	8.6	7.6	8.0	6.3	5.8	6.2	7.3	6.6	6.8	5.4	5.6	5.7	6.9	6.0	6.1
	├	atinine (mg/		0.9	0.8	1.0	1.0	0.9	1.0	0.9	0.8	0.9	0.9	0.8	0.8	0.9	0.8	1.0	0.9	0.9	0.9
		al cholesterol (mg/		130	145	146	134	142	152	157	179	170	231	229	224	148	155	160	190	183	189
stry		lyceride (mg/		49	64	60	275	157	140	106	59	61	119	72	68	108	112	107	79	99	150
iemi	Bilirubin	Total (mg/		0.5	0.3	0.6	0.5	0.5	0.5	0.8	0.4	0.7	0.7	0.8	1.2	0.9	0.6	1.1	0.6	0.4	0.5
Bloody chemistry				0.2	0.1	0.1	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.3	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
Bloo	GOT			18	15	15	25	21	22	24	19	18	26	24	20	20	18	24	31	24	28
	GPT		·	14	12	17	32	29	33	25	19	22	24	25	25	12	15	21	32	33	50
	Al-P	·		6.9	6.7	5.9	4.6	4.5	4.6	8.3	7.7	7.0	5.1	5.0	4.9	4.7	5.2	4.6	5.3	5.8	5.5
	LDH	V		311	249	237	224	190	191	231	220	186	273	235	220	274	237	231	251	222	212
	γ-G7			12	13	12	38	36	40	44	38	33	23	22	20	24	23	24	46	40	47
	LAP			141	136	124	174	162	172	195	182	169	153	146	149	146	143	146	152	152	158
	TTT			0.5	0.6	0.4	2.5	1.5	1.0	1.2	1.0	0.8	2.0	1.7	1.5	0.9	1.0	0.8	1.4	2.1	2.4
	ZTT			5.8	5.5	5.6	9.2	8.5	8.1	7.4	7.4	6.9	9.5	9.7	9.7	6.4	5.2		10.5	10.6	10.3
	B100	d sugar (mg/c		93	85	84	91	90	84	153	91	98	101	99	102	105	102	100	101	97	97
	휥	Na+ (mEq		142	141	142	141	140	141	143	142	144	140	139	142	142	140	142	143	141	143
	Electrolyte	K+ (mEq		3.9	4.3	4.4	4.1	4.1	4.2	3.7	3.8	4.2	4.1	3.8	4.4	3.8	3.6	4.1	4.5	4.1	4.6
	Elec	Cl- (mEq.		105	105	107	105	103	104	105	105	107	106	105	107	106	103	106	108	106	108
		Ca ²⁺ (mEq.) 4.2~5.3	4.7	4.8	4.6	4.8	4.8	4.8	4.5	4.4	4.3	4.7	4.5	4.5	4.4	4.6	4.4	4.8	4.7	4.4
	pН			6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
		r tone		LY	LY	LY	LY	LY	LY	LY	LY	LY	LY	LY	LY	LY	LY	LY	LY	LY	LY
'SiS	Prote		-	-	-	_	_		-	_	_	_	_		_		-		-		_
Urinalysis	Sugar				_	-	-	- 1	_	_	-	_	-	_	-	_	-		-		_
- 1		ilinogen	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	ent (RBC				1~3		2~4											1~3		
ı	Sediment (/SF)	WBC		2~4			1~2												1~2		
				1~2	1~2	1~2	1~2	1~2		1~3	2~4	1~2	1~2	1~2	1~2	1~3	1~3	1~2	1~2	1~2	4~6
В:	before	e A: after D: day	Y: yellow I	Y: ligh	t yello	w }	И: уе	llow br	own												

投与8日目に21.7mg/dlと正常値上限を越えた例が1例みられた。また300mg 1日1回,7日間反復投与時にGPTが投与8日目に50KUと上昇した例が1例みられたが,いずれも無処置にて14日目には正常に復した(Table 4.7,4.8)。

5. 薬物動態

1) 血漿中濃度

単回投与時の血漿中濃度の結果をTable 5, Fig. 3に示す。また、その実測値から算出した薬動力学的パラメー

ター(2-コンパートメントモデル)をTable 6に示す。空腹時に100, 200, 300および400mgを投与した時の最高血漿中濃度(Cmax)は投与後 $1.4\sim2.6$ 時間の間にそれぞれ $0.41, 0.66, 0.99および<math>1.62\mu g/ml$ であった。

血漿中濃度時間曲線下面積 $(AUC_{0-\infty})$ はそれぞれ 4.67, 9.02, 15.53, 22.12 μ g・h/mlと用量依存的な推移を 認めた。また,血漿中濃度半減期 $(T_{1/2})$ は11.0~12.5時間であった。

食事による影響は、Fig. 4に示すように摂食により最

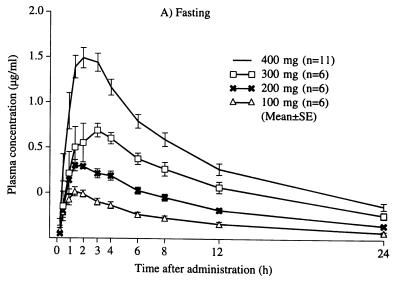
Table 5. Plasma concentration of grepafloxacin after a single oral dose

(HPLC)

(HPLC)

				Plas	sma concen	tration (μg/	ml)			
Group				Tin	ne after adn	ninistration	(h)			
	0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	12	24
10 mg (n 2)		0.05	7.1.	0.05	0.04	0.04				
10 mg (n=2)		0.05		0.05	0.05	0.04				
25 (0)		0.09		0.08	0.07	0.06		0.03	0.02	0.01
25 mg (n=2)		0.10		0.09	0.08	0.07		0.04	0.03	0.01
E0 === (== 2)	0.08	0.13	0.15	0.18	0.19	0.16	0.14	0.11	0.09	0.04
50 mg (n=2)	0.13	0.19	0.17	0.17	0.14	0.13	0.10	0.09	0.06	0.03

ND: not detected; $< 0.025 \mu g/ml$



Time after administration (h) Group 0.25 0.5 1.5 2 3 4 6 8 12 24 100 mg 0.07±0.02 0.23±0.05 0.40±0.05 0.41±0.04 0.39±0.03 0.32±0.03 0.13 ± 0.02 0.29±0.03 0.21±0.02 0.18±0.02 0.06±0.01 200 mg 0.04 ± 0.01 0.24±0.04 0.51±0.08 0.64±0.05 0.63 ± 0.02 0.57±0.04 0.55±0.04 0.42±0.03 0.36 ± 0.03 0.25 ± 0.02 0.12±0.01 300 mg ND 0.28±0.13 0.57±0.19 0.80 ± 0.18 0.84±0.17 0.95±0.06 0.88 ± 0.05 0.70±0.05 0.21±0.03 0.61±0.06 0.45±0.05 400 mg 0.14±0.03 0.62±0.12 1.20±0.16 1.51±0.10 1.59±0.09 1.55±0.08 1.33±0.07 1.03±0.06 0.86 ± 0.06 0.29±0.03 0.61±0.05

Mean±SE

ND: not detected; <0.010 µg/ml

Fig. 3. Plasma concentration of grepafloxacin after single oral dose in fasting.

高血漿中濃度到達時間 (Tmax) が 1.9 時間 から 3.1 時間 へと延長したが、Cmax、 $AUC_{0\sim\infty}$ は、空腹時とほぼ同程度であった。

次に200mg 1日2回,7日間反復投与試験の結果をFig.5に示し,300mg 1日1回,7日間反復投与試験の結果をFig.6に示す。初回投与時のCmaxは,それぞれ投与後1.5時間に0.55,1.11µg/mlとなった。血漿中濃度は,投与回数を重ねるごとに上昇し,投与開始4日目には,いづれの投与量においても,7日目とほぼ同様の血漿中濃度の推移が観察され,定常状態に達した。

2) 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Table 7, Fig. 7に示す。

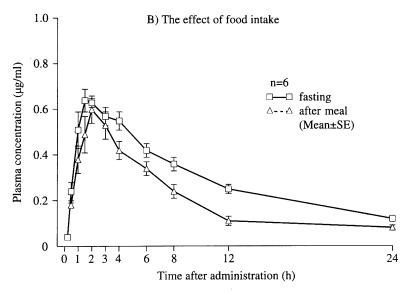
空腹時に100, 200, 300および400mgを投与した時の最高尿中濃度は、投与後4~6時間にそれぞれ12.48, 26.44, 49.14および51.86 μ g/mlとなった。尿中濃度は、その後徐々に低下したが、投与後8~12時間でも100, 200, 300および400mgを投与した時の尿中濃度は、それぞれ5.40, 14.55, 29.38および25.26 μ g/mlの値を示した。また、投与後72時間までの未変化体の累積排泄率は、

Table 6. Pharmacokinetic parameters of grepafloxacin after a single oral dose by two-compartment model

(HPLC)

	Dose	n	Cmax	Tmax	T1/2 (β)	AUC _{0~∞}
100	(fasting)	6	$(\mu g/ml)$ 0.41 ± 0.03	(h)	(h)	(μg·h/ml)
100 mg	T	0		1.4 ± 0.2	11.0 ± 0.5	4.67 ± 0.51
200 mg	(fasting)	6	0.66 ± 0.03	1.9 ± 0.3	11.9 ± 0.9	9.02 ± 1.01
200 mg	(after meal)		0.61 ± 0.02	3.1 ± 0.4	12.5 ± 1.3	8.90 ± 0.62
300 mg	(fasting)	6	0.99 ± 0.09	2.6 ± 0.5	12.5 ± 0.9	15.53 ± 1.68
400 mg	(fasting)	11	1.62 ± 0.07	2.3 ± 0.3	12.3 ± 0.5	22.12 ± 1.61

Mean \pm SE



(HPLC) Time after administration (h) Group 0.25 0.5 1 1.5 3 6 8 12 24 Fasting 0.51±0.08 0.04 ± 0.01 0.24±0.04 0.64±0.05 0.63 ± 0.02 0.57±0.04 0.55±0.04 0.42 ± 0.03 0.36 ± 0.03 0.25 ± 0.02 0.12±0.01 After meal ND 0.49 ± 0.06 0.60 ± 0.06 0.53 ± 0.04 0.42 ± 0.03 0.34 ± 0.03 0.24 ± 0.02 0.11±0.01 0.01 ± 0.01 0.18±0.06 0.38 ± 0.08

Mean±SE

ND : not detected ; $<0.010 \mu g/ml$

Fig. 4. Plasma concentration of grepafloxacin after single oral dose of 200 mg in the effect of food intake.

各用量でそれぞれ10.02, 12.18, 12.61および10.75%であり、投与量にかかわらずほぼ一定であった。

200mg 1日2回,7日間反復投与時の累積尿中排泄率をFig.8-1,300mg 1日1回,7日間反復投与時の累積尿中排泄率をFig.8-2に示す。投与開始後9日間(最終投与72時間)の累積排泄率は、それぞれ9.95,13.44%で、単回投与の場合と同程度であった。

3) 糞便中排泄

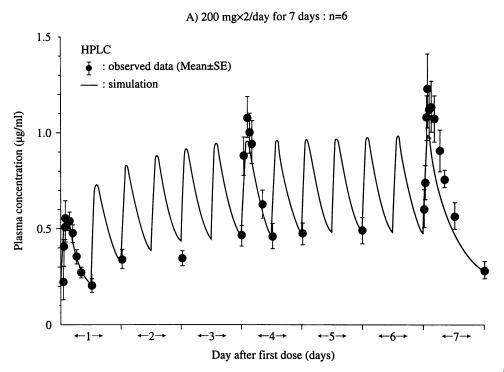
400mg単回投与時(n=6)の未変化体の累積糞便中排泄率と累積尿中排泄率をFig. 9に示した。投与開始後3日目までに, 糞便中31.48%, 尿中に9.75%が回収され, それ以降は殆ど不変であった。

4) 唾液中濃度

200mg単回投与時の唾液中濃度は、血漿中濃度とよく相関して推移し(Fig. 10), 投与後3時間で最高濃度に達し、0.32μg/mlとなった。また、移行率(唾液中濃度/血清中濃度)は、投与後1.5時間から4時間の間で0.36~0.58を示した。

Ⅲ. 考 察

今回の試験で認められた100mgの単回投与2例の頭痛,300mg(1日1回),7日間反復投与4例の頭痛,頭重感, ふらつき感および口内苦味の随伴症状は、本剤投与と関連性が深かったが、いずれも軽度で一過性であり、投与中止と共に消失している。血圧、脈拍数、体温、心電図、

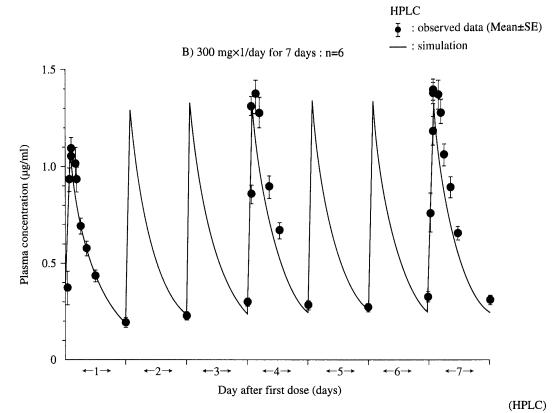


(HPLC) Time after administration (h) Day 0 0.5 1.5 4 6 8 12 ND 0.22±0.09 0.41±0.10 1 st 0.55±0.10 0.50±0.07 0.54±0.05 0.48 ± 0.04 0.35±0.04 0.28±0.03 0.20±0.03 2 nd 0.34±0.05 3 rd 0.35±0.04 4 th 0.46±0.06 0.88±0.10 1.08±0.11 1.01±0.09 0.95±0.12 0.63±0.08 0.46±0.07 0.47±0.06 5 th 0.49±0.06 6 th 7th 0.60 ± 0.10 0.73±0.09 1.07±0.11 1.22±0.19 1.11±0.13 1.13±0.13 1.07±0.12 0.90±0.11 0.56±0.07 0.75±0.09 8 th 0.28±0.05

Mean±SE

ND : not detected ; $<0.01 \mu g/ml$

Fig. 5. Simulation curve and observed data of cocentration of grepafloxacin after mutiple oral dose of 200 mg×2/day for 7 days.



Day	Time after administration (h)													
Day	0	0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	12				
1 st	ND	0.37±0.09	0.94±0.07	1.11±0.05	1.08±0.03	1.02±0.08	0.94±0.07	0.69±0.04	0.58±0.04	0.43±0.03				
2 nd	0.19±0.02													
3 rd	0.22±0.02													
4 th	0.30±0.02		0.86±0.05		1.32±0.05	1.39±0.06	1.29±0.07		0.90±0.06	0.67±0.04				
5 th	0.28±0.02													
6 th	0.28±0.02													
7 th	0.32±0.02	0.77±0.10	1.19±0.07	1.39±0.06	1.41±0.05	1.38±0.07	1.29±0.06	1.07±0.05	0.90±0.05	0.66±0.04				
8 th	0.31±0.02					-								

Mean±SE

ND: not detected; <0.01 µg/ml

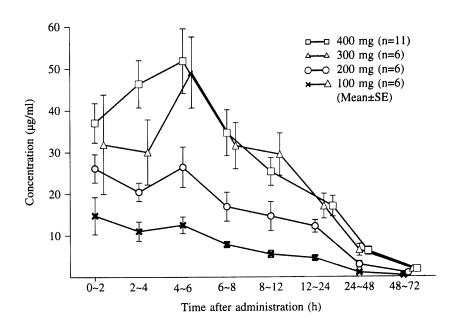
Fig. 6. Simulation curve and observed data of cocentration of grepafloxacin after mutiple dose of 300 mg×1/day for 7 days.

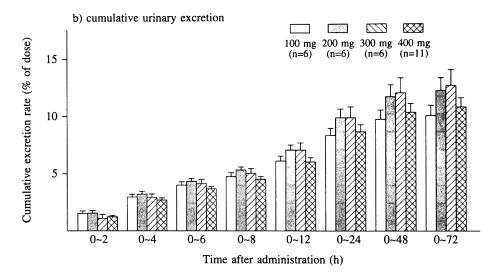
Table 7. Urinary concentration and cumulative excretion rate of grepafloxacin after a single dose

		Time after administration (h)										
	Group		0~8		8~2	4	04 00	00 10				
		0~2	2~4	4~8	8~12	12~24	24~36	36~48				
10 mg (n - 2)	Concentration (µg/ml) Excretion rate (%)*	2.56 0.92 7.30 12.82										
10 mg (n=2)	Concentration (µg/ml) Excretion rate (%)*	1.88 5.58			ı	0.63 0.01						
25 mg (n=2)	Concentration (µg/ml) Excretion rate (%)*		2.84 4.54		ł.	0.45 7.04						
25 mg (n=2)	Concentration (µg/ml) Excretion rate (%)*		1.67 3.94		1	0.63 5.68						
50 mg (n=2)	Concentration (µg/ml) Excretion rate (%)*	7.98 1.20	8.38 2.54	6.77 4.65	5.97 6.33 6.75 10.3		1.11 11.63	1.45 12.56				
50 mg (n=2)	Concentration (µg/ml) Excretion rate (%)*	11.31 1.81	8.06 3.26	2.90 4.74	3.26 5.90	2.77 8.34		0.38 9.41				

^{*} Cumulative excretion rate after administration

a) urinary concentration





(HPLC) Time after administration (h) Group 0~2 2~4 4~6 48~72 6~8 8~12 12~24 24~48 14.72±4.5 10.98±2.32 Concentration (µg/ml) 12.48±2.01 7.77±0.78 5.40±0.92 4.44±0.73 0.96±0.16 0.25±0.08 100 mg Excretion rate (%)* 1.52±0.21 2.95±0.24 3.98±0.30 4.72±0.34 6.07±0.44 8.29±0.62 9.69±0.80 10.01±0.89 Concentration (µg/ml) 26.11±3.41 20.46±2.21 26.44±4.87 16.89±3.48 14.55±3.50 12.09±1.52 2.87±0.83 0.84±0.17 200 mg Excretion rate (%)* 1.54±0.23 3.20±0.25 4.32±0.25 12.18±1.12 5.30±0.26 7.03±0.44 9.83±0.76 11.66±1.03 Concentration (µg/ml) 31.87±11.93 30.05±7.82 49.14±8.50 31.53±5.54 29.38±5.06 16.93±2.97 6.36±1.45 1.81±0.50 300 mg Excretion rate (%)* 1.10±0.32 2.92±0.29 4.11±0.38 5.01±0.42 7.02±0.63 9.83±0.95 11.99±1.30 12.61±1.39 Concentration (µg/ml) 37.04±4.73 46.39±5.66 51.86±7.75 34.64±5.50 25.26±3.33 6.13±0.98 1.72±0.31 16.89±2.47 400 mg

(Mean±SE) *Cumulative excretion rate after administration

1.23±0.11

Excretion rate (%)*

Fig. 7. Urinary concentration and cumulative urinary excretion of grepafloxacin after single dose.

3.67±0.20

4.49±0.25

5.99±0.39

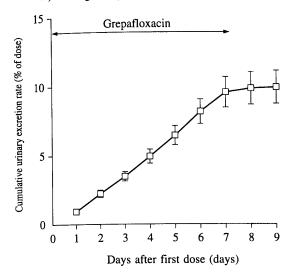
10.30±0.79

8.61±0.64

10.75±0.84

2.69±0.18

A) 200 mg×2/day for 7 days: n=6 (Mean±SE)

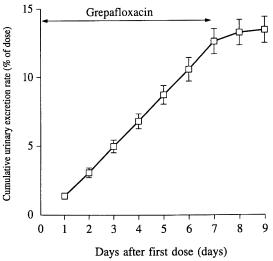


								(H	PLC)
			Da	ays afte	r first d	lose (da	ys)		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Cumulative excretion rate (% of dose)	0.93 ±0.11			4.93 ±0.51		8.17 ±0.89		9.86 ±1.18	9.95 ±1.20

Mean +SE

Fig. 8-1. Cumulative urinary excretion of grepafloxacin after multiple doses of 200 mg×2/day for 7 days.

B) 300 mg×1/day for 7 days: n=6 (Mean±SE)



								(H	PLC)
			D	ays afte	r first d	lose (da	ıys)		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Cumulative excretion rate (% of dose)	1.38 ±0.18	3.08 ±0.35	4.99 ±0.46			10.57 ±0.86		13.25 ±0.93	
								1	Maan

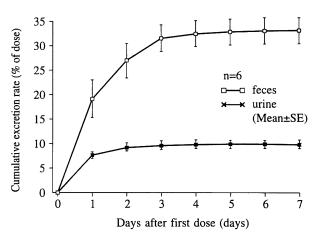
Mean ±SE

Fig. 8-2. Cumulative urinary excretion of grepafloxacin after multiple doses of 300 mg×1/day for 7 days.

平衡機能検査,および脳波検査に対する異常は認めず, 反復投与時にBUNの軽度上昇1例,GPTの軽度上昇の1 例は薬剤の関連性はないと判断した。

空腹時単回投与試験において,血漿中濃度の推移は用量依存的に良好な相関を示しており,Cmax, $AUC_{0-\infty}$ も,血漿中濃度の推移と同様に用量依存的に良く相関した。Tmax, $T_{1/2}$ は投与量に応じて,それぞれ $1.4\sim2.6$ 時間, $11.0\sim12.5$ 時間で, $T_{1/2}$ は今までの同系他剤に比べて $^{5\sim8}$ 比較的長いことから臨床で使用する場合は,1日 $1\sim2$ 回投与が可能であると考えられた。

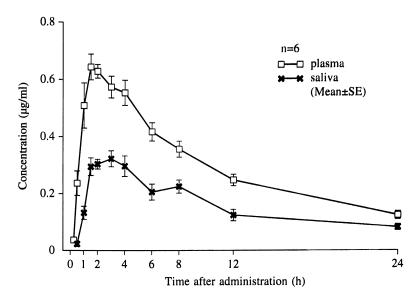
 $400 \, \mathrm{mg}$ 単回投与時には投与後72時間までに尿中に未変化体で投与量の $9.6\,\%$ が、さらに糞便中に $31.5\,\%$ が回収され、その濃度は投与 $0\sim24$ 時間 $493.7\,\mu\mathrm{g/g}$, $24\sim48$ 時間 $307.2\,\mu\mathrm{g/g}$ および $48\sim72$ 時間 $82.0\,\mu\mathrm{g/g}$ と高濃度であった。また、既知の代謝物としては、尿中に $13.0\,\%$ 、糞便中に $9.7\,\%$ が排泄されており、全体として約 $64\,\%$ が回収されている 9 。動物実験およびヒトでの結果より、本剤の主な排泄経路は胆汁を介して、糞便中に排泄されるものと推測された。このことより、GPFX は胆嚢炎、胆管炎および腸管感染症にも効果が期待出来ると推定された。 $200\,\mathrm{mg}$ 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、 $100\,\mathrm{mg}$ 工のなり、 $100\,\mathrm{mg}$ であられたが、 $100\,\mathrm{mg}$ とほぼ同程度であられたが、 $100\,\mathrm{mg}$ とは空腹時とほぼ同程度であ



						(F	IPLC)
Cumulative excretion rate		Da	ys aftei	first d	ose (da	ys)	
(% of dose)	1	2	3	4	5	6	7
Urine	7.77 ±0.56	9.37 ±0.72	9.75 ±0.77	9.91 ±0.79	9.91 ±0.79	9.91 ±0.79	9.91 ±0.79
Feces	19.27 ±3.83	27.04 ±3.42	31.48 ±2.73	32.54 ±2.64	32.84 ±2.69	32.99 ±2.67	33.04 ±2.68
							Mean +SF

Fig. 9. Cumulative urinary and fecal excretion of grepafloxacin after single dose of 400 mg.

(HPLC)



Time after administration (h) Group 0.25 0.5 1.5 2 6 12 24 0.04±0.01 Plasma 0.63 ± 0.02 0.57±0.04 0.55±0.04 0.42 ± 0.03 0.36 ± 0.03 0.25 ± 0.02 0.24±0.04 0.51±0.08 0.64 ± 0.05 0.12±0.01 Saliva ND 0.02±0.01 0.13 ± 0.02 0.30±0.03 0.30 ± 0.02 0.32 ± 0.03 0.30±0.04 0.21 ± 0.03 0.23±0.02 0.12±0.02 0.08±0.01

Mean±SE

Plasma (ND : not detected ; $<0.010 \mu g/ml$) Saliva (ND : not detected ; $<0.010 \mu g/ml$)

Fig. 10. Plasma and saliva concentration of grepafloxacin after single oral dose of 200 mg.

った。このことより食事の有無は、本剤の吸収率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のみをもたらすものと考えられた。7日間の反復投与試験において、1日300mgおよび200mg 1日2回投与ではどちらも4日目で定常状態に達し、血漿中濃度は、それぞれ $1.29\mu g/ml$ 、 $1.08\mu g/ml$ となり、それ以上の血漿中濃度の上昇はみられず、投与終了後すみやかに減少していることより蓄積性も無いと考えられた。

以上今回実施した臨床第一相試験の結果, GPFXは経口吸収が良好で, 血中半減期が長く, 1日1~2回投与が可能で, かつ蓄積性がなく, 安全性には問題がない薬剤であり, 基礎的に検討された広範囲な抗菌スペクトラムと強い抗菌力および肺をはじめとする各臓器への優れた移行性を考慮すると呼吸器感染症をはじめ, 各種感染症に対し, 十分な治療効果が期待できると考えられた。

文 献

- Imada T, Miyazaki S, Nishida M, Yamaguchi K and Goto S: In vitro and in vivo antibacterial activities of a new quinolone, OPC-17116. Antimicrob Agents Chemother 36: 573~579, 1992
- Wakebe H, and Mitsuhashi S: Comparative in vitro activities of a new quinolone OPC-17116, possessing potent activitiy against Gram-positive bacter-

- ia. Antimicrob Agents Chemother 36: $2185 \sim 2191, 1992$
- 3) 守殿貞夫,副島林造:第41回日本化学療法学会 西日本支部総会,新薬シンポジウム。Grepafloxacin(OPC-17116),神戸,1993
- 4) 向井典江,大森和則,玉岡 寿,菊地幹雄,秋山 仁,小富正昭:Grepafloxacinの体内濃度測定法の検討。日化療会誌43(S-1):91~98,1995
- 5) 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
- 6) 勝 正孝, 斉藤 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, 1983
- 7) 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
- 8) 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
- 9) 秋山 仁, 小池正己, 急式和代, 鈴木 敬, 楠木直俊, 森田清司, 小富正昭: Grepafloxacinの体内動態(IV)ーラット, サルおよびヒトにおける代謝ー。日化療会誌43(S-1): 131~149, 1995

Phase I study of grepafloxacin

Mitsuyoshi Nakashima, Toshihiko Uematsu[#], Satoru Nagashima, and Kazuhiro Kosuge
Department of Pharmacology, School of Medicine, Hamamatsu University,
3600 Handa-cho, Hamamatsu 431-31, Japan
(* Present Institute: Department of pharmacology, School of Medicine Gifu University)

Mitsutaka Kanamaru^{##}
Shinpukai Maruyama Hospital
(## Present Institute: Shitoro Clinic)

A Phase I study of grepafloxacin (GPFX), a new synthetic antibacterial agent, was conducted to determine the safety and pharmacokinetics of the compound in healthy adult male volunteers.

GPFX was administered orally to fasted volunteers in single doses of 10, 25, 50, 100, 200, 300 and 400 mg and in 7-day multiple doses of 200 mg twice daily and 300 mg once daily. The effect of a meal was also investigated at 200 mg.

In 47 healthy adult male volunteers, the subjective and objective symptoms observed were headache in 3 volunteers, dull headache in 1 volunteer, light-headed feeling in 1 volunteer and bitter tasete in 1 volunteer. Abnormal laboratory test values were slightly increased BUN and GPT in one volunteer each. However, all of these symptoms and changes were mild and transient. No GPFX-related abnormalities were observed in any other parameters.

The plasma concentrations of GPFX increased dose-dependently after single oral administration, indicating maxima of 0.41, 0.66, 0.99 and 1.62 μ g/ml at 100, 200, 300 and 400 mg, respectively, in fasting volunteers. The elimination half-life ($T_{1/2}$) of the plasma concentration in the β phase was 11.0 \sim 12.5 hours. The cumulative urinary excretion during the the first 0 \sim 72 hours was 10.0% \sim 12.6%. The fecal excretion of unchanged GPFX during the period of 0 \sim 72 hours was 31.5% of the administered dose. The meal had no effect on the absorption of GPFX by the digestive tracts. The change in the saliva concentration after single administration at 200 mg was similar to that in the plasma concentration, and the transfer ratio (ratio of the plasma concentration to the saliva concentration) at 1.5 \sim 4 hours was about 0.4 \sim 0.6. The plasma concentration in repeated administration at 200 mg twice daily and 300 mg once daily for 7 days reached a steady-state on the fourth day of multiple dosing, and no accumulation was found. These results suggested that, from the safety point of view, it is possible to perform further clinical evaluation.