

Pazufloxacin の臨床第 I 相試験

中島光好・小菅和仁[#]・植松俊彦^{##}

浜松医科大学薬理学教室*

(*現 浜松医科大学臨床薬理学教室)

(**現 岐阜大学医学部薬理学教室)

健康成人男子 28 名を対象に、pazufloxacin(PZFX) の臨床第 I 相試験を行った。空腹時単回投与試験では、20mg より開始し 50, 100, 200, 400mg まで経口投与した。食事の影響については、同一被験者で 200mg 単回投与試験で検討した。連続投与試験では、1 回 300mg 1 日 3 回、7 日間にわたり計 19 回食後経口投与した。これらの試験から以下の成績を得た。

連続投与試験の 1 例に、7 日目両上腕および大腿部内側に発疹がみられた。この症例の臨床検査値に異常はみられず、発疹は投与終了後 1 週間で消失した。この症例以外に、自他覚所見、理学所見、心電図、臨床検査値などに異常はみられなかった。

PZFX100, 200, 400mg 空腹時単回投与試験の血中濃度は用量依存的に推移し、T_{max} は 0.58~0.94 時間、T_{1/2} は 2.01~2.48 時間、C_{max} はそれぞれ、0.944, 2.98, 4.51 μ g/ml であった。C_{max} および AUC と用量間には比例関係がみられた。尿中排泄率には用量による差はほとんどなく、投与 24 時間までに 81.2~85.8% 排泄された。食事の影響の検討試験では、食後投与の C_{max} 2.02 μ g/ml は空腹時の C_{max} 2.98 μ g/ml に比べると低かった。しかし、T_{max} は 1.21 時間(空腹時 0.576 時間)と延長した。T_{1/2} は 1.88 時間と空腹時の 2.28 時間より短い、AUC はほぼ同じであった。1 日 3 回、7 日間連続投与試験で、血中濃度の推移は 1 日目よりプラトーに達し、尿中排泄率からも蓄積性は認められなかった。

以上の成績より、PZFX は服薬に起因すると考えられる重篤な副作用は認められず、体内動態および各種細菌に対する抗菌力を考えると、PZFX は臨床評価を行うに値するものと考えられる。

Key words : PZFX, 臨床第 I 相試験, 体内動態

Pazufloxacin(PZFX) は富山化学工業(株)で開発されたピリドンカルボン酸系抗菌薬¹⁾である。本剤は構造上、ピリド[1, 2, 3-de][1, 4]ベンゾオキサジン環の 10 位に 1-アミノシクロプロピル基を有する新しい物質である。

本剤はグラム陽性菌および *Pseudomonas aeruginosa* を含むグラム陰性菌に対して、広範囲な抗菌スペクトルを有し、ほとんどの菌種において ofloxacin(OFLX) より強い抗菌活性を示した。特に、グラム陰性菌に対しては多くの菌種で ciprofloxacin(CPFX) と同等か、やや強い抗菌力を示した^{2, 3)}。

本剤は各種毒性試験および一般薬理試験結果⁴⁾から従来のピリドンカルボン酸系抗菌薬と同様に高い安全性を有することが推定された。そこで今回の健康成人男子を対象に本剤の忍容性と体内動態の検討を目的とし、臨床第 I 相試験を実施したので、その成績を報告する。本試験は平成 2 年 10 月 1 日より施行された「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」に準拠し、平成 3 年 5 月から平成 3 年 8 月までの期間に医療法人新風会丸山病院で

実施した。

I. 試験方法

1. 被験者

第 I 相試験の目的、試験内容、本剤の毒性、薬理作用および予想される副作用、試験の途中脱退は被験者の自由意志によること等に関する十分な説明を受けたもののうち、健康診断の結果、被験者として適格であると判断された富山化学工業(株)の男子社員 28 名を対象とした。被験者からの試験の同意は文書により得た。被験者の年齢、体重を各試験のステップ毎に Table 1 に示した。

2. 投与量、投与方法

薬剤は 20mg 錠 (Lot. TJ021F)、50mg 錠 (Lot. TJ052F)、100mg 錠 (Lot. TI102F) および 200mg 錠 (Lot. TJ202F) を用いた。各錠剤は富山化学工業(株)で製造した。

試験は Table 1 に示したように、単回投与試験の 20 mg 空腹時投与より開始し、忍容性を確認しながら、50, 100, 200(100mg 錠を 2 錠) および 400mg(100mg 錠を 4 錠) まで漸次増量した。本剤を水 150ml と共に服用し、

投与2時間後にも水150mlを飲水した。20および50mg投与試験については、パイロット試験として2名で、その他の試験はいずれも6名で行った。なお、200mg試験では、食事の影響を同一被験者で7日間の休薬期間において検討した。食事の内容は、ロールパン(2個)、バター(8g)、オレンジジュース(150ml)、牛乳(150ml)、ゆで卵(1個)とし、食後30分に本剤を服用した。また、400mg空腹単回投与試験に先立ち、PZFXの尿中排泄濃度が高くなり結晶尿の恐れが予想されたので、尿量確保のための飲水負荷試験を実施した。飲水は服用1時間前、服用時、服用1時間後および2時間後の計4回各150mlとした。その後同一被験者で400mg空腹単回投与試験を実施した。

連続投与試験は、本剤1回300mg(200mg錠及び100mg錠各1錠ずつ)、1日3回、7日間にわたり計19回食後投与を行った。各投与日の初回は、水150mlと共に服用し、2時間後にも水150mlを飲水した。その後は服用時のみ150ml飲水した。被験者は、試験開始1週間前より種々の薬剤の服用、および試験前日よりアルコール、

カフェイン等の摂取を禁止した。

3. 試験スケジュール

理学検査、臨床検査、体内動態の検討などを含めたタイムスケジュールはFig. 1, 2に示した。なお、被験者は、本剤投与前日より医師の管理下におき、投与24時間後の諸検査終了後、自他覚症状、臨床検査などに異常のないことを確認の上、退院させた。

単回投与試験の投与量は、各種毒性試験、一般薬理試験および類似薬の臨床用量を参考にしながら、本剤の薬効、薬理試験の成績をもとに臨床用量を200mgと推定し、最小投与量を20mg、最高投与量を400mgと設定した。連続投与試験の投与量は、単回投与試験成績を考慮し1回300mg、1日3回7日間と設定した。

4. 検査項目

本試験の検査項目はTable 2に示し、Fig. 1, Fig. 2に示したタイムスケジュールで実施した。重心動揺試験は、400mg飲水負荷試験の投与前、2時間後の計2回、および連続投与試験の投与前と1日目、4日目、7日目の初回投与後2時間の計4回を、重心動揺計(アニマSG-1)を用いて実施した。脳液は、連続投与試験の投与前と、5日目の初回投与後2時間の計2回に実施した。尿中NAG、 β_2 -ミクログロブリンは200, 400mgの単回投与試験及び連続投与試験で実施した。唾液中濃度は200mg単回空腹時投与試験で測定し、糞中濃度は400mg飲水負荷試験で投与後3日間の糞を採取して測定した。尿中のPZFX結晶の有無は、パイロット試験を除く空腹時単回投与試験において投与後2時間毎8時間まで、連続投与試験において1日目、4日目の各投与時に2時間毎4時間まで、排尿直後の尿および室温1時間放置の尿を、1,500rpm 10分間遠心濃縮し、顕微鏡下で観察した。

5. 体内濃度測定およびデータ解析

血清および尿中濃度の測定はHPLC法⁹⁾によって行い、唾液および糞中濃度の測定は下記の前処理を行った後、それぞれ血清および尿中濃度測定と同じHPLC条件で測定した。唾液はメンブランフィルター(0.45 μ)で濾過後HPLCで測定した。糞はその0.5gに1N NaOH 2mlを加えてホモジナイズした後沸騰水浴上で5分間放置し、遠心(12,000rpm, 10分)した上清1.5mlに0.8N HCl 0.6mlを加え攪拌し、遠心(3,500rpm, 10分)した上清をメンブランフィルター(0.45 μ)で濾過後HPLCで測定した。検出限界は血清では0.01 μ g/ml、尿では0.05 μ g/ml、唾液では0.01 μ g/ml、糞では0.5 μ g/gであった。各試験における血清、尿、唾液および糞便は採取後直ちに凍結し、濃度測定まで-40℃以下で凍結保存した。薬動力学的解析は、平均血中濃度を用いた2-compartment model(モンテカルロ法、シンプレックス法)で行った。また、評価関数は重みつき残差二乗和を用いた。なお、濃度測定は富

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

Test No.	Dose	Volunteer		
		No.	Age (yr)	BW (kg)
1	20 mg \times 1 (fasting)	P-1-1	50	61
		P-1-2	37	59
2	50 mg \times 1 (fasting)	P-2-1	34	62
		P-2-2	43	61
3	100 mg \times 1 (fasting)	S-1-1	42	68
		S-1-2	47	55
		S-1-3	40	61
		S-1-4	43	75
		S-1-5	47	61
		S-1-6	49	62
4 5	200 mg \times 1 (fasting) (non-fasting)	S-2-1	46	69
		S-2-2	39	61
		S-2-3	44	69
		S-2-4	38	70
		S-2-5	42	57
		S-2-6	41	64
6 7	400 mg \times 1 (fasting, water load) (fasting, non-water load)	S-3-1	42	68
		S-3-2	47	55
		S-3-3	40	60
		S-3-4	43	75
		S-3-5	48	62
		S-3-6	41	59
8	300 mg \times 3/day for 7 days	R-1-1	37	57
		R-1-2	36	80
		R-1-3	38	68
		R-1-4	35	60
		R-1-5	36	58
		R-1-6	44	66
Mean \pm SD			41.8 \pm 4.45	63.7 \pm 6.29

山化学工業(株)総合研究所において行った。

II. 試験結果

1. 被験者

被験者 28 名の平均年齢は 41.7 歳 (34~50 歳), 平均体重 63.7kg(55~80kg)であった (Table 1)。

2. 自覚症状, 他覚所見

連続投与の 1 例 (R-1-6) に発疹が認められた。本症例は, 服用 7 日目朝, 両上腕及び両腿部内側に発疹が認められたが, 症状が軽かったので最終投与 (19 回目) を行った。7 日目までの, 問診, 検査では異常は確認できなかった。発疹は投与終了翌日から軽減し, 投与終了後 1 週間には消失した。

上記以外, 本剤に起因すると思われる異常所見は認められなかった。

3. 理学的所見

体温, 血圧, 心拍数, 呼吸数, 心電図, 重心動揺試験および脳波に, 本剤に起因すると思われる異常は認められなかった。

4. 臨床検査

血液検査, 臨床生化学検査, 尿検査に本剤に起因すると思われる異常は認められなかった (Table 3-1~3-8)。また, 連続投与で発疹の認められた被験者 (R-1-6) の臨床検査値および PZFX に対するリンパ球幼若化反応を調べたが, 異常は認められなかった。

5. 体内動態

1) 空腹時単回投与試験

パイロット試験として, PZFX を 20 および 50mg を経口投与した。各 2 例の投与後の平均最高血中濃度は,

Table 2. Laboratory test items

1. Symptoms
2. Blood pressure, body temperature, pulse rate, ECG, equilibrium test, EEG
3. Laboratory test
1) Hematology: RBC, WBC, platelet, differential WBC, Hb, Ht
2) Blood chemistry: A/G, total protein, GOT, GPT, ALP, LDH, γ -GTP, ZTT, TTT, LAP, T-bilirubin, D-bilirubin, BUN, creatinine, Total-cho., HDL-cho., triglyceride, amylase, ChE, glucose, Na ⁺ , K ⁺ , Cl ⁻
3) Urinalysis: pH, specific gravity, colour, protein, glucose, urobilinogen, sediment
4) Others: CRP, Coombs test, Ccr, β_2 -microglobulin, urinary NAG
4. Serum concentration, urinary concentration, fecal concentration, salivary concentration, crystalluria, fecal bacterial flora

Item	Time	-1	(9:00)	1	2	(12:00)	3	4	5	(15:00)	6	7	(17:00)	8	(19:00)	10	(21:00)	12	24 h	
	Drug administration			↑																
Meal			(○) ^a																	
Water (150 ml)		(○) ^b	○	(○) ^b	○															
Symptoms																				
Blood pressure			○	○	○	○	○	○		○				○						○
Pulse rate																				
Body temperature																				
Laboratory test																				
ECG			○																	○
Equilibrium test ^b			○		○															
Blood sampling			○	○	○	○	○	○		○			○					○		○
Urine collection			○	○	○	○	○	○		○			○					○		○
Crystals in urine						○	○	○		○			○							
Feces sampling ^b			○																	○ (72 h)
Saliva sampling ^c			○	○	○	○	○	○		○			○					○		

a: Performed only on the 200 mg administration (non-fasting)

b: Performed only on the 400 mg administration (water load)

c: Performed only on the 200 mg (fasting)

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

それぞれ 0.364, 0.864 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示し、最高血中濃度到達時間は、投与 2 時間までであった (Table 4, Fig. 3)。また、尿中濃度は投与後 4 時間までにピークを示し (Table 6, Fig. 3)、累積排泄率は 24 時間で 93.1%, 89.1% を示した。この事より、PZFX は、吸収・排泄が速く、かつ吸収率が高いことがわかった。この結果をもとに、本試験を各々 6 例で行った。

PZFX を 100, 200, 400mg 経口投与後の平均最高血中濃度はそれぞれ 0.970, 2.91, 4.59 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示した。最高

血中濃度到達時間は平均して投与 0.5~1 時間後であったが、個人差があり 0.5~6 時間の開きがあった (Table 4, Fig. 4)。投与 12 時間後の血中濃度はそれぞれ 0.026, 0.060, 0.164 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示した。24 時間後では 200, 400 mg で 0.011, 0.031 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示し、100mg では検出限界以下 (<0.010 $\mu\text{g}/\text{ml}$) であった。薬動学的解析により、最高血中濃度 (Cmax) は 100, 200, 400mg でそれぞれ 0.944, 2.98, 4.51 $\mu\text{g}/\text{ml}$ となり、血中濃度半減期 ($T_{1/2}$) は 2.01~2.48 時間を示した (Table 6)。Cmax 及び AUC に

Item	Time	-0.5	(8:00)	(10:00)	(12:00)	(14:00)	(16:00)	(18:00)	(20:00)	(22:00)	24 h	
			0	2	4	6	8	10	12	14		
Drug administration			↑ (1st)						↑ (3rd)			
Meal		○				○			○			
Water (150 ml)			○	○		○			○			
Day 1 Day 4	Symptoms		○	○	○	○	○		○	○	○	
	Blood pressure Pulse rate		○	○	○	○	○		○		○	
	Body temperature ECG		○	○			○		○		○	
	Laboratory test		○								○	
	EEG		○									
	Equilibrium test		○*	○								
	Blood sampling		○	○	○	○	○	○*	○*	○	○*	○*
	Urine collection		×	×	×	×	×		×	×	×	
	Crystals in urine			○	○							
* Performed only on Day 1												
Day 2 Day 3 Day 5 Day 6	Symptoms		○	○								
	Blood pressure Pulse rate		○	○								
	Body temperature		○	○								
	EEG				○*							
	Blood sampling		○									
	Urine collection		×								×	
* Performed only on Day 5												
Day 7	Symptoms		○	○	○	○	○				○	
	Blood pressure Pulse rate		○	○	○	○					○	
	Body temperature ECG		○	○	○						○	
	Laboratory test										○	
	Equilibrium test			○								
	Blood sampling		○	○	○	○	○	○		○	○	
	Urine collection		×	×	×	×	×		×	×	×	

Fig. 2. Schedule of multiple oral dose study.

Table 3-1. Pazufloxacin clinical laboratory findings (20 mg single: fasting)

Item			Normal range	P-1-1		P-1-2		Mean		
				Before	After	Before	After	Before	After	
Hematology	RBC	$\times 10^4/\text{mm}^3$	354 ~ 574	383	395	513	501	448	448	
	WBC	/mm ³	3,500 ~ 8,300	6,500	6,400	5,300	5,100	5,900	5,800	
	Platelet	$\times 10^4/\text{mm}^3$	12.0 ~ 40.0	25.0	25.0	23.6	23.3	24.3	24.2	
	WBC fraction (%)	Stab.	%	0 ~ 19	16	8	2	3	9	6
		Seg.	%	28 ~ 68	47	45	64	51	56	48
		Eos.	%	0 ~ 10	2	2	1	4	2	3
		Baso.	%	0 ~ 5	1	2	1	3	1	3
		Lymp.	%	17 ~ 57	29	41	30	35	30	38
	Mono.	%	0 ~ 10	5	2	2	4	4	3	
	Hb	g/dl	12.0 ~ 18.0	13.2	13.5	15.9	15.7	14.6	14.6	
Ht	%	38.0 ~ 51.0	39.4	40.5	46.0	44.8	42.7	42.7		
Blood chemistry	A/G		1.0 ~ 2.5	1.5	1.5	1.7	1.8	1.6	1.7	
	Total protein	g/dl	6.0 ~ 8.0	7.0	7.1	7.1	7.0	7.1	7.1	
	GOT	KU	5 ~ 40	14	13	14	15	14	14	
	GPT	KU	4 ~ 35	8	7	12	13	10	10	
	ALP	KAU	2.5 ~ 11.5	5.0	5.3	7.4	7.3	6.2	6.3	
	LDH	WU	170 ~ 450	234	230	232	223	233	227	
	γ -GTP	IU/l	0 ~ 50	28	28	45	44	37	36	
	ZTT	KuU	1.0 ~ 12.0	6.9	7.1	5.8	5.8	6.4	6.5	
	TTT	KuU	0.1 ~ 4.0	0.9	0.8	1.4	1.3	1.2	1.1	
	LAP	GRU	110 ~ 172	133	131	194	183	164	157	
	Bilirubin	Total	mg/dl	0.3 ~ 1.2	0.9	0.6	1.0	0.7	1.0	0.7
		Direct	mg/dl	0.1 ~ 0.6	0.4	0.3	0.4	0.3	0.4	0.3
	BUN	mg/dl	8 ~ 20	16.7	14.7	14.5	18.0	15.6	16.4	
	Creatinine	mg/dl	0.6 ~ 1.3	1.3	1.2	1.2	1.1	1.3	1.2	
	Total cho.	mg/dl	120 ~ 230	194	201	183	193	189	197	
	HDL-cho.	mg/dl	30 ~ 75	54	59	43	46	49	53	
	Triglyceride	mg/dl	40 ~ 170	156	127	144	104	150	116	
	Amylase	SU/dl	70 ~ 210	112	118	86	94	99	106	
	ChE	Δ PH	0.6 ~ 1.3	0.91	0.92	0.92	1.02	0.92	0.97	
	Glucose	mg/dl	70 ~ 110	99	96	95	96	97	96	
Na ⁺	mEq/l	134 ~ 145	141	140	141	139	141	140		
K ⁺	mEq/l	3.4 ~ 5.0	4.9	4.5	3.8	4.2	4.4	4.4		
Cl ⁻	mEq/l	98 ~ 110	105	104	105	104	105	104		
Urinalysis	pH		4.8 ~ 7.5	5.6	5.4	6.4	6.4	6.0	5.9	
	Specific gravity		1.003 ~ 1.032	1.028	1.015	1.021	1.020	1.025	1.018	
	Colour			Y	PY	Y	PY			
	Protein		-	-	-	-	-			
	Glucose		-	-	-	-	-			
	Urobilinogen		\pm	\pm	\pm	\pm	\pm			
	Sediment (/SF)	RBC		1 ~ 2/1 ↓	0 ~ 1/S	0 ~ 1/S	0 ~ 1/S	0 ~ 1/S		
WBC			1 ~ 2/1 ↓	0 ~ 1/S	0 ~ 1/S	0 ~ 1/S	1 ~ 2/S			
Epithelium			1 ~ 3/1 ↓	0 ~ 1/S	0 ~ 1/S	0 ~ 1/S	0 ~ 1/S			

Y: yellow PY: pale yellow

Table 3-2. Pazufloxacin clinical laboratory findings (50 mg single: fasting)

Item			Normal range	P-2-1		P-2-2		Mean		
				Before	After	Before	After	Before	After	
Hematology	RBC	$\times 10^4/\text{mm}^3$	354 ~ 574	490	486	470	459	480	473	
	WBC	$/\text{mm}^3$	3,500 ~ 8,300	5,600	5,700	6,300	6,600	6,000	6,200	
	Platelet	$\times 10^4/\text{mm}^3$	12.0 ~ 40.0	29.0	26.7	24.3	23.1	26.7	24.9	
	WBC fraction (%)	Stab.	%	0 ~ 19	6	5	8	4	7	5
		Seg.	%	28 ~ 68	46	51	47	51	47	51
		Eos.	%	0 ~ 10	3	1	1	1	2	1
		Baso.	%	0 ~ 5	2	1	1	1	2	1
		Lymp.	%	17 ~ 57	39	33	39	38	39	36
	Mono.	%	0 ~ 10	4	9	4	5	4	7	
	Hb	g/dl	12.0 ~ 18.0	15.6	15.1	14.4	14.1	15.0	14.6	
Ht	%	38.0 ~ 51.0	45.6	45.4	42.4	41.6	44.0	43.5		
Blood chemistry	A/G		1.0 ~ 2.5	1.8	1.7	1.6	1.6	1.7	1.7	
	Total protein	g/dl	6.0 ~ 8.0	6.8	6.8	7.4	6.9	7.1	6.9	
	GOT	KU	5 ~ 40	21	18	15	14	18	16	
	GPT	KU	4 ~ 35	20	20	17	16	19	18	
	ALP	KAU	2.5 ~ 11.5	5.7	5.4	5.8	5.7	5.8	5.6	
	LDH	WU	170 ~ 450	286	263	244	250	265	257	
	γ -GTP	IU/l	0 ~ 50	53	51	23	22	38	37	
	ZTT	KuU	1.0 ~ 12.0	4.5	4.2	7.6	8.3	6.1	6.3	
	TTT	KuU	0.1 ~ 4.0	1.4	1.2	1.5	3.2	1.5	2.2	
	LAP	GRU	110 ~ 172	216	198	149	135	183	167	
	Bilirubin	Total	mg/dl	0.3 ~ 1.2	1.7	1.4	0.8	0.7	1.3	1.1
		Direct	mg/dl	0.1 ~ 0.6	0.8	0.7	0.4	0.4	0.6	0.6
	BUN	mg/dl	8 ~ 20	13.1	15.9	16.3	19.6	14.7	17.8	
	Creatinine	mg/dl	0.6 ~ 1.3	1.1	1.1	1.0	1.0	1.1	1.1	
	Total cho.	mg/dl	120 ~ 230	190	201	191	186	191	194	
	HDL-cho.	mg/dl	30 ~ 75	86	91	37	33	62	62	
	Triglyceride	mg/dl	40 ~ 170	143	128	176	309	160	219	
	Amylase	SU/dl	70 ~ 210	130	153	123	167	127	160	
	ChE	ΔPH	0.6 ~ 1.3	0.96	0.95	1.02	0.97	0.99	0.96	
	Glucose	mg/dl	70 ~ 110	110	114	103	113	107	114	
Na ⁺	mEq/l	134 ~ 145	141	140	141	140	141	140		
K ⁺	mEq/l	3.4 ~ 5.0	4.3	5.1	4.3	4.3	4.3	4.7		
Cl ⁻	mEq/l	98 ~ 110	105	104	104	104	105	104		
Urinalysis	pH		4.8 ~ 7.5	5.6	6.6	5.6	6.0	5.6	6.3	
	Specific gravity		1.003 ~ 1.032	1.025	1.020	1.034	1.034	1.030	1.027	
	Colour			Y	PY	Y	PY			
	Protein		-	-	-	-	-			
	Glucose		-	-	-	-	-			
	Urobilinogen		\pm	\pm	\pm	\pm	\pm			
	Sediment (/SF)	RBC		1 ~ 2/1 ↓	1 ~ 2/S	0 ~ 1/S	1 ~ 2/S	0 ~ 1/S		
		WBC		1 ~ 2/1 ↓	1 ~ 2/S	0 ~ 1/S	1 ~ 2/S	0 ~ 1/S		
Epithelium			1 ~ 3/1 ↓	0 ~ 1/S	0 ~ 1/S	0 ~ 1/S	0 ~ 1/S			

Y: yellow PY: pale yellow

Table 3-3. Pazufloxacin clinical laboratory findings (100 mg single: fasting)

Item			Normal range	S-1-1		S-1-2		S-1-3		S-1-4		S-1-5		S-1-6		Mean ± SD		
				Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	
Hematology	RBC	× 10 ⁴ /mm ³	354 ~ 574	507	497	455	452	441	440	512	518	391	395	494	471	467 ± 47	462 ± 44	
	WBC	/mm ³	3,500 ~ 8,300	5,100	4,600	5,700	5,900	5,000	4,700	8,900	8,700	6,900	6,600	4,100	3,800	6,000 ± 1,700	5,700 ± 1,800	
	Platelet	× 10 ⁴ /mm ³	12.0 ~ 40.0	26.7	24.2	16.2	15.5	19.1	18.7	21.4	22.1	27.8	28.1	26.3	25.6	22.9 ± 4.7	22.4 ± 4.6	
	WBC fraction (%)	Stab.	%	0 ~ 19	3	9	12	21	7	11	8	5	5	9	7	5	7 ± 3	10 ± 6
		Seg.	%	28 ~ 68	55	52	48	41	43	35	46	50	53	54	43	28	48 ± 5	43 ± 10
		Eos.	%	0 ~ 10	7	4	2	7	1	1	20	22	6	4	1	1	6 ± 7	7 ± 8
		Baso.	%	0 ~ 5	1	0	0	0	0	2	0	1	2	0	0	0	1 ± 1	1 ± 1
		Lymp.	%	17 ~ 57	29	33	34	22	47	48	21	19	29	22	43	51	34 ± 10	33 ± 14
	Mono.	%	0 ~ 10	5	2	4	9	2	3	5	3	5	11	6	15	5 ± 1	7 ± 5	
	Hb	g/dl	12.0 ~ 18.0	15.0	14.8	14.3	14.0	14.0	14.0	16.1	16.2	12.8	13.2	15.7	15.0	14.7 ± 1.2	14.5 ± 1.0	
Ht	%	38.0 ~ 51.0	44.7	44.0	42.0	41.9	40.9	40.8	46.2	46.4	38.3	39.0	45.5	43.5	42.9 ± 3.1	42.6 ± 2.6		
Blood chemistry	A/G		1.0 ~ 2.5	1.7	1.6	1.9	1.8	1.9	1.8	1.7	1.6	1.7	1.6	1.6	1.7	1.8 ± 0.1	1.7 ± 0.1	
	Total protein	g/dl	6.0 ~ 8.0	6.4	6.4	6.4	6.3	6.6	6.4	6.8	6.8	6.1	6.4	7.4	7.5	6.6 ± 0.4	6.6 ± 0.5	
	GOT	KU	5 ~ 40	13	12	11	12	14	12	15	15	17	16	19	17	15 ± 3	14 ± 2	
	GPT	KU	4 ~ 35	15	13	7	7	14	11	23	22	24	23	15	15	16 ± 6	15 ± 6	
	ALP	KAU	2.5 ~ 11.5	6.7	6.4	5.9	6.0	9.3	9.3	5.3	5.4	5.9	6.1	4.4	4.5	6.3 ± 1.7	6.3 ± 1.6	
	LDH	WU	170 ~ 450	266	240	255	226	287	260	338	262	317	289	303	250	294 ± 31	255 ± 22	
	γ-GTP	IU/l	0 ~ 50	15	15	11	11	20	20	28	25	40	40	26	24	23 ± 10	23 ± 10	
	ZTT	KuU	1.0 ~ 12.0	4.7	4.7	5.4	5.4	5.0	5.1	6.9	6.9	5.3	5.3	5.0	5.1	5.4 ± 0.8	5.4 ± 0.8	
	TTT	KuU	0.1 ~ 4.0	0.2	0.2	0.6	0.6	0.7	0.7	2.5	2.3	0.9	1.0	0.8	0.8	1.0 ± 0.8	0.9 ± 0.7	
	LAP	GRU	110 ~ 172	119	122	132	141	184	188	160	168	142	152	145	162	147 ± 23	156 ± 23	
	Bilirubin	Total	mg/dl	0.3 ~ 1.2	0.6	0.6	0.8	0.6	0.9	0.9	0.7	0.7	0.5	0.5	0.9	1.0	0.7 ± 0.2	0.7 ± 0.2
		Direct	mg/dl	0.1 ~ 0.6	0.3	0.3	0.4	0.3	0.4	0.4	0.3	0.3	0.2	0.2	0.4	0.5	0.3 ± 0.1	0.3 ± 0.1
	BUN	mg/dl	8 ~ 20	14.9	15.5	21.1	22.2	17.2	17.0	18.7	18.4	9.6	11.1	18.3	18.6	16.6 ± 4.0	17.1 ± 3.7	
	Creatinine	mg/dl	0.6 ~ 1.3	1.2	1.2	1.0	1.1	1.0	1.0	1.1	1.1	1.0	1.1	1.1	1.1	1.1 ± 0.1	1.1 ± 0.1	
	Total cho.	mg/dl	120 ~ 230	163	161	116	114	165	169	235	237	147	156	208	203	172 ± 43	173 ± 42	
	HDL-cho.	mg/dl	30 ~ 75	47	45	47	46	40	41	33	32	45	46	73	72	48 ± 14	47 ± 13	
	Triglyceride	mg/dl	40 ~ 170	69	66	86	92	67	77	251	263	57	67	99	111	105 ± 73	113 ± 76	
	Amylase	SU/dl	70 ~ 210	125	132	97	109	121	133	117	121	138	202	86	93	114 ± 19	132 ± 38	
	ChE	ΔPH	0.6 ~ 1.3	0.90	0.90	0.93	0.90	1.01	0.99	1.00	0.99	0.60	0.60	1.26	1.24	0.95 ± 0.21	0.94 ± 0.21	
	Glucose	mg/dl	70 ~ 110	91	93	97	104	88	93	101	98	97	107	121	117	99 ± 12	102 ± 9	
	Na ⁺	mEq/l	134 ~ 145	141	141	143	142	141	140	139	139	143	142	141	141	141 ± 2	141 ± 1	
	K ⁺	mEq/l	3.4 ~ 5.0	4.4	4.3	4.5	4.5	4.3	4.4	4.4	4.3	4.3	4.7	4.0	3.8	4.3 ± 0.2	4.3 ± 0.3	
	Cl ⁻	mEq/l	98 ~ 110	105	105	108	107	106	106	105	104	109	108	105	106	106 ± 2	106 ± 1	
Urinalysis	pH		4.8 ~ 7.5	5.4	5.8	5.2	5.4	5.8	5.6	5.4	5.6	5.2	5.4	5.0	5.4	5.3 ± 0.3	5.5 ± 0.2	
	Specific gravity		1.003 ~ 1.032	1.031	1.025	1.033	1.032	1.025	1.025	1.029	1.022	1.014	1.026	1.031	1.033	1.027 ± 0.007	1.027 ± 0.004	
	Colour			Y	Y	YB	Y	PY	Y	Y	Y	PY	Y	Y	Y			
	Protein		-	-														
	Glucose		-	-	-													
	Urobilinogen		±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±			
	Sediment (SF)	RBC		1 ~ 2/1 ↓	0 ~ 1/S	0 ~ 1/S	0 ~ 1/S	1 ~ 2/S	0 ~ 1/S	0 ~ 1/S	1 ~ 2/S	0 ~ 1/S	0 ~ 1/S	1 ~ 2/S	1 ~ 2/S			
		WBC		1 ~ 2/1 ↓	1 ~ 2/S	0 ~ 1/S												
Epithelium			1 ~ 3/1 ↓	0 ~ 1/S	0 ~ 1/S	1 ~ 2/S	0 ~ 1/S	1 ~ 2/S	1 ~ 2/S									

Y: yellow YB: yellow brown PY: pale yellow

Table 3-4. Pazufloxacin clinical laboratory findings (200 mg single: fasting)

Item			Normal range	S-2-1		S-2-2		S-2-3		S-2-4		S-2-5		S-2-6		Mean ± SD		
				Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	
Hematology	RBC	× 10 ⁴ /mm ³	354 ~ 574	470	473	486	476	450	471	452	468	430	440	471	480	460 ± 20	468 ± 14	
	WBC	/mm ³	3,500 ~ 8,300	4,500	4,800	5,000	5,300	5,800	4,900	6,600	6,800	7,400	9,400	5,500	6,500	5,800 ± 1,100	6,300 ± 1,700	
	Platelet	× 10 ⁴ /mm ³	12.0 ~ 40.0	28.0	28.5	23.8	23.2	24.2	22.9	26.2	25.6	21.6	23.0	30.4	31.5	25.7 ± 3.2	25.8 ± 3.5	
	WBC fraction (%)	Stab.	%	0 ~ 19	7	4	2	6	9	10	8	7	3	5	5	5	6 ± 3	6 ± 2
		Seg.	%	28 ~ 68	43	45	51	43	49	47	26	46	45	52	46	58	43 ± 9	49 ± 6
		Eos.	%	0 ~ 10	8	5	3	2	1	2	4	7	4	4	6	5	4 ± 2	4 ± 2
		Baso.	%	0 ~ 5	1	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	1 ± 1	0 ± 1
		Lymp.	%	17 ~ 57	35	42	39	46	34	33	53	34	43	34	37	25	40 ± 7	36 ± 7
		Mono.	%	0 ~ 10	6	4	5	3	7	8	9	6	3	3	6	7	6 ± 2	5 ± 2
	Hb	g/dl	12.0 ~ 18.0	15.2	15.4	15.2	14.9	13.9	14.4	13.8	14.4	14.4	14.6	14.3	14.7	14.5 ± 0.6	14.7 ± 0.4	
	Ht	%	38.0 ~ 51.0	45.0	45.3	45.1	44.3	40.7	42.4	41.2	42.6	41.3	42.3	41.8	42.6	42.5 ± 2.0	43.3 ± 1.2	
Blood chemistry	A/G		1.0 ~ 2.5	1.5	1.5	1.4	1.3	1.5	1.4	1.6	1.5	1.9	1.8	1.5	1.5	1.6 ± 0.2	1.5 ± 0.2	
	Total protein	g/dl	6.0 ~ 8.0	6.9	6.7	7.0	7.0	6.8	7.0	6.7	7.1	6.3	6.5	7.4	7.5	6.9 ± 0.4	7.0 ± 0.3	
	GOT	KU	5 ~ 40	13	14	14	14	17	17	15	16	15	13	15	17	15 ± 1	15 ± 2	
	GPT	KU	4 ~ 35	12	13	17	16	23	21	12	12	15	13	26	29	18 ± 6	17 ± 7	
	ALP	KAU	2.5 ~ 11.5	8.9	8.6	6.3	5.9	4.2	4.3	9.3	9.4	8.2	8.7	7.0	7.2	7.3 ± 1.9	7.4 ± 2.0	
	LDH	WU	170 ~ 450	211	222	222	218	264	260	249	254	273	261	238	233	243 ± 24	241 ± 19	
	γ-GTP	IU/l	0 ~ 50	23	25	20	20	14	15	14	16	42	42	43	45	26 ± 13	27 ± 13	
	ZTT	KuU	1.0 ~ 12.0	5.1	5.4	6.2	6.1	7.2	7.5	5.3	5.5	2.6	2.7	6.7	7.2	5.5 ± 1.6	5.7 ± 1.7	
	TTT	KuU	0.1 ~ 4.0	0.3	0.4	1.4	1.3	1.2	1.5	0.6	0.8	0.4	0.6	0.4	0.5	0.7 ± 0.5	0.9 ± 0.5	
	LAP	GRU	110 ~ 172	160	166	147	140	145	150	157	166	176	184	198	203	164 ± 20	168 ± 23	
	Bilirubin	Total	mg/dl	0.3 ~ 1.2	0.7	0.8	1.0	1.1	0.6	0.6	0.6	0.7	0.8	0.8	0.8	0.9	0.8 ± 0.2	0.8 ± 0.2
		Direct	mg/dl	0.1 ~ 0.6	0.3	0.4	0.5	0.5	0.3	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4 ± 0.1	0.4 ± 0.1
	BUN	mg/dl	8 ~ 20	14.7	13.8	16.9	18.2	19.7	14.2	16.5	13.9	14.7	17.9	11.9	12.3	15.7 ± 2.6	15.1 ± 2.4	
	Creatinine	mg/dl	0.6 ~ 1.3	1.1	1.2	1.1	1.0	1.2	1.2	1.1	1.1	1.2	1.1	1.0	1.0	1.1 ± 0.1	1.1 ± 0.1	
	Total cho.	mg/dl	120 ~ 230	182	177	153	145	189	201	166	178	160	168	179	189	172 ± 14	176 ± 19	
	HDL-cho.	mg/dl	30 ~ 75	45	48	40	38	38	37	46	48	40	40	39	39	41 ± 3	42 ± 5	
	Triglyceride	mg/dl	40 ~ 170	94	92	102	75	105	139	155	115	91	86	125	84	112 ± 24	99 ± 24	
	Amylase	SU/dl	70 ~ 210	81	77	105	94	109	118	93	104	93	95	101	100	97 ± 10	98 ± 13	
	ChE	ΔPH	0.6 ~ 1.3	0.89	0.88	0.70	0.68	0.80	0.86	0.94	0.97	0.61	0.88	0.79	1.01	0.79 ± 0.12	0.88 ± 0.11	
	Glucose	mg/dl	70 ~ 110	95	91	93	94	98	99	95	94	92	96	91	93	94 ± 3	95 ± 3	
	Na ⁺	mEq/l	134 ~ 145	141	141	142	142	142	141	142	141	143	143	141	141	142 ± 1	142 ± 1	
	K ⁺	mEq/l	3.4 ~ 5.0	4.6	4.8	4.0	4.1	4.1	4.4	4.3	4.7	4.3	4.4	4.5	4.6	4.3 ± 0.2	4.5 ± 0.3	
	Cl ⁻	mEq/l	98 ~ 110	105	105	106	107	106	105	107	105	108	108	106	106	106 ± 1	106 ± 1	
	Urinalysis	pH		4.8 ~ 7.5	5.8	5.8	6.2	6.4	5.8	5.8	5.8	5.6	5.6	5.8	6.2	5.6	5.9 ± 0.2	5.8 ± 0.3
		Specific gravity		1.003 ~ 1.032	1.015	1.023	1.025	1.022	1.027	1.018	1.022	1.016	1.015	1.024	1.026	1.026	1.022 ± 0.005	1.022 ± 0.004
		Colour			PY	Y	Y	Y	Y	Y	Y	PY	Y	Y	Y	Y		
		Protein		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Glucose			-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
Urobilinogen			±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±			
Sediment (/SF)		RBC		1 ~ 2/1 ↓	0 ~ 1/S	0 ~ 1/S	1 ~ 2/S	0 ~ 1/S	1 ~ 2/S	0 ~ 1/S	0 ~ 1/S	0 ~ 1/S						
		WBC		1 ~ 2/1 ↓	0 ~ 1/S	0 ~ 1/S												
		Epithelium		1 ~ 3/1 ↓	0 ~ 1/S	0 ~ 1/S												
β ₂ -microglobulin		μg/l	≤ 230	57	110	190	120	670	170	76	50	58	100	97	85	191 ± 240	106 ± 40	
NAG	U/l	≤ 7.0	2.0	2.8	6.0	3.4	3.6	2.7	2.1	1.4	2.1	5.2	3.1	2.3	3.2 ± 1.5	3.0 ± 1.3		

Y: yellow PY: pale yellow

Table 3-5. Pazufloxacin clinical laboratory findings (200 mg single: non-fasting)

Item		Normal range	S-2-1		S-2-2		S-2-3		S-2-4		S-2-5		S-2-6		Mean ± SD			
			Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After		
Hematology	RBC	× 10 ⁴ /mm ³	354 ~ 574	457	472	468	461	470	458	441	433	431	429	463	470	455 ± 16	454 ± 18	
	WBC	/mm ³	3,500 ~ 8,300	5,300	4,600	4,500	4,900	8,700	6,700	5,900	6,400	7,500	8,300	5,300	5,100	6,200 ± 1,600	6,000 ± 1,400	
	Platelet	× 10 ⁴ /mm ³	12.0 ~ 40.0	30.8	29.4	23.3	23.0	24.3	25.3	25.2	24.7	18.9	19.8	32.9	30.9	25.9 ± 5.1	25.5 ± 4.1	
	WBC fraction (%)	Satb.	%	0 ~ 19	8	6	6	5	9	10	8	5	2	5	6	5	7 ± 3	6 ± 2
		Seg.	%	28 ~ 68	37	45	35	51	57	52	48	45	44	55	48	53	45 ± 8	50 ± 4
		Eos.	%	0 ~ 10	2	3	5	4	1	1	4	10	8	9	9	5	5 ± 3	5 ± 4
		Baso.	%	0 ~ 5	0	0	0	1	0	0	3	0	0	0	2	1	1 ± 1	0 ± 1
		Lymp.	%	17 ~ 57	46	42	49	36	24	33	29	33	42	28	31	29	37 ± 10	34 ± 5
	Mono.	%	0 ~ 10	7	4	5	3	9	4	8	7	4	3	4	7	6 ± 2	5 ± 2	
	Hb	g/dl	12.0 ~ 18.0	14.7	15.1	14.5	14.3	14.1	14.1	13.3	13.3	14.0	13.9	13.8	14.2	14.1 ± 0.5	14.2 ± 0.6	
Ht	%	38.0 ~ 51.0	43.9	45.1	43.7	42.8	42.1	40.8	40.4	39.7	41.1	40.9	40.8	41.6	42.0 ± 1.5	41.8 ± 1.9		
Blood chemistry	A/G		1.0 ~ 2.5	1.6	1.7	1.6	1.6	1.7	1.6	1.8	1.7	1.8	1.7	1.5	1.5	1.7 ± 0.1	1.6 ± 0.1	
	Total protein	g/dl	6.0 ~ 8.0	6.4	6.5	6.4	6.5	6.7	6.8	6.4	6.7	6.4	6.3	7.3	7.6	6.6 ± 0.4	6.7 ± 0.5	
	GOT	KU	5 ~ 40	14	13	16	15	16	17	13	13	12	11	16	16	15 ± 2	14 ± 2	
	GPT	KU	4 ~ 35	12	13	16	16	25	25	11	10	12	10	28	29	17 ± 7	17 ± 8	
	ALP	KAU	2.5 ~ 11.5	8.2	8.4	5.7	5.9	4.2	4.3	9.4	9.0	7.7	7.7	6.9	6.7	7.0 ± 1.9	7.0 ± 1.7	
	LDH	WU	170 ~ 450	247	237	242	246	272	266	259	255	285	265	249	239	259 ± 17	251 ± 13	
	γ-GTP	IU/l	0 ~ 50	27	29	20	21	14	16	16	17	46	44	48	49	29 ± 15	29 ± 14	
	ZTT	KuU	1.0 ~ 12.0	5.3	5.2	5.8	5.7	7.2	7.0	5.1	5.3	2.5	2.6	6.8	7.1	5.5 ± 1.7	5.5 ± 1.6	
	TTT	KuU	0.1 ~ 4.0	0.4	0.4	1.3	1.1	1.3	1.1	0.5	0.6	0.4	0.5	0.5	0.6	0.7 ± 0.4	0.7 ± 0.3	
	LAP	GRU	110 ~ 172	150	163	127	125	121	125	149	144	172	161	180	195	150 ± 23	152 ± 27	
	Bilirubin	Total	mg/dl	0.3 ~ 1.2	0.8	0.8	1.1	1.1	0.7	0.8	0.7	0.6	1.0	0.8	1.0	0.8	0.9 ± 0.2	0.8 ± 0.2
		Direct	mg/dl	0.1 ~ 0.6	0.4	0.4	0.5	0.5	0.3	0.4	0.3	0.3	0.4	0.4	0.5	0.4	0.4 ± 0.1	0.4 ± 0.1
	BUN	mg/dl	8 ~ 20	17.8	17.0	13.0	14.2	19.8	15.7	12.3	13.7	13.8	17.5	11.1	12.8	14.6 ± 3.4	15.2 ± 1.9	
	Creatinine	mg/dl	0.6 ~ 1.3	1.1	1.2	1.0	1.0	1.3	1.2	1.1	1.1	1.2	1.1	1.1	1.0	1.1 ± 0.1	1.1 ± 0.1	
	Total cho.	mg/dl	120 ~ 230	171	177	141	142	177	186	178	179	163	169	178	179	168 ± 14	172 ± 16	
	HDL-cho.	mg/dl	30 ~ 75	46	48	40	40	40	42	46	50	43	44	39	40	42 ± 3	44 ± 4	
	Triglyceride	mg/dl	40 ~ 170	94	92	88	75	121	116	90	96	65	72	81	84	90 ± 18	89 ± 16	
	Amylase	SU/dl	70 ~ 210	68	70	103	110	105	99	89	96	87	88	86	96	90 ± 13	93 ± 13	
	ChE	ΔPH	0.6 ~ 1.3	0.87	0.87	0.60	0.65	0.81	0.81	0.91	0.90	0.86	0.84	1.00	0.99	0.84 ± 0.13	0.84 ± 0.11	
	Glucose	mg/dl	70 ~ 110	87	94	92	93	94	99	98	94	91	95	91	95	92 ± 4	95 ± 2	
Na ⁺	mEq/l	134 ~ 145	141	141	143	143	141	141	141	141	143	143	141	141	142 ± 1	142 ± 1		
K ⁺	mEq/l	3.4 ~ 5.0	4.9	4.6	3.9	3.9	4.2	4.2	4.4	4.6	3.9	4.4	4.6	4.4	4.3 ± 0.4	4.4 ± 0.3		
Cl ⁻	mEq/l	98 ~ 110	105	105	107	107	105	105	106	106	109	109	105	105	106 ± 2	106 ± 2		
Urinalysis	pH		4.8 ~ 7.5	5.4	5.2	5.4	5.8	5.6	5.4	5.8	5.4	5.8	5.8	5.6	5.6	5.6 ± 0.2	5.5 ± 0.2	
	Specific gravity		1.003 ~ 1.032	1.029	1.021	1.022	1.011	1.029	1.023	1.016	1.015	1.015	1.019	1.024	1.027	1.023 ± 0.006	1.019 ± 0.006	
	Colour			Y	Y	Y	PY	Y	Y	PY	Y	PY	PY	Y	Y			
	Protein		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
	Glucose		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
	Urobilinogen		±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±			
	Sediment (SF)	RBC		1 ~ 2/1 ↓	0 ~ 1/S	0 ~ 1/S												
		WBC		1 ~ 2/1 ↓	1 ~ 2/S	0 ~ 1/S	0 ~ 1/S	0 ~ 1/S	0 ~ 1/S	1 ~ 2/S	0 ~ 1/S	0 ~ 1/S	1 ~ 2/S	1 ~ 2/S	0 ~ 1/S	0 ~ 1/S		
		Epithelium		1 ~ 3/1 ↓	0 ~ 1/S	0 ~ 1/S												
	β ₂ -microglobulin	μg/l	≤ 230	39	11	150	90	210	330	58	35	86	110	53	93	99 ± 67	112 ± 114	
NAG	U/l	≤ 7.0	4.4	2.8	4.9	3.9	3.8	6.1	1.3	1.1	4.3	2.9	1.9	3.0	3.4 ± 1.5	3.3 ± 1.6		

Y: yellow PY: pale yellow

Table 3-6. Pazufloxacin clinical laboratory findings (400 mg single: fasting, water load)

Item			Normal range	S-3-1		S-3-2		S-3-3		S-3-4		S-3-5		S-3-6		Mean ± SD		
				Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	
Hematology	RBC	× 10 ⁴ /mm ³	354~574	501	488	481	465	440	438	504	493	391	394	471	455	465 ± 43	456 ± 36	
	WBC	/mm ³	3,500~8,300	5,300	4,800	5,900	6,600	4,700	4,100	9,300	8,800	6,400	7,100	4,200	4,200	6,000 ± 1,800	5,900 ± 1,900	
	Platelet	× 10 ⁴ /mm ³	12.0~40.0	27.1	25.9	17.5	16.1	19.1	19.1	22.6	22.0	32.3	31.6	20.5	21.5	23.2 ± 5.6	22.7 ± 5.4	
	WBC fraction (%)	Stab.	%	0~19	4	3	29	30	5	5	9	5	9	6	2	3	10 ± 10	9 ± 11
		Seg.	%	28~68	52	56	31	47	40	42	57	46	44	53	44	46	45 ± 9	48 ± 5
		Eos.	%	0~10	1	3	4	2	4	6	15	19	3	1	8	8	6 ± 5	7 ± 7
		Baso.	%	0~5	0	0	1	1	0	0	0	1	1	1	2	1	1 ± 1	1 ± 1
		Lymp.	%	17~57	36	36	27	16	44	43	17	20	41	33	36	35	34 ± 10	31 ± 10
	Mono.	%	0~10	7	2	8	4	7	4	2	9	2	6	8	8	6 ± 3	5 ± 2	
	Hb	g/dl	12.0~18.0	14.9	14.5	15.0	14.6	13.9	13.8	15.8	15.3	12.9	13.0	14.7	14.0	14.5 ± 1.0	14.2 ± 0.8	
Ht	%	38.0~51.0	43.9	43.1	44.4	43.1	41.0	40.5	45.3	44.5	38.7	39.0	44.0	42.7	42.9 ± 2.5	42.2 ± 2.0		
Blood chemistry	A/G		1.0~2.5	1.6	1.6	1.6	1.7	1.5	1.5	1.6	1.6	1.6	1.6	1.5	1.5	1.6 ± 0.1	1.6 ± 0.1	
	Total protein	g/dl	6.0~8.0	6.7	6.6	7.1	7.0	7.2	7.0	6.7	6.6	6.4	6.9	6.9	6.7	6.8 ± 0.3	6.8 ± 0.2	
	GOT	KU	5~40	11	10	10	9	15	13	13	12	14	16	14	14	13 ± 2	12 ± 3	
	GPT	KU	4~35	12	10	7	6	13	11	19	17	17	18	15	14	14 ± 4	13 ± 5	
	ALP	KAU	2.5~11.5	6.5	6.3	6.6	6.8	9.2	8.8	5.2	4.9	6.0	6.0	5.3	5.0	6.5 ± 1.5	6.3 ± 1.4	
	LDH	WU	170~450	323	230	283	233	287	253	292	253	278	307	284	245	291 ± 16	254 ± 28	
	γ-GTP	IU/l	0~50	16	15	12	12	17	17	25	23	32	33	18	17	20 ± 7	20 ± 8	
	ZTT	KuU	1.0~12.0	4.7	4.5	5.3	5.0	4.7	4.5	6.8	6.5	5.4	5.3	4.8	4.6	5.7 ± 0.8	5.1 ± 0.8	
	TTT	KuU	0.1~4.0	0.1	0.1	0.6	0.5	0.6	0.5	2.1	1.9	1.3	1.1	0.4	0.5	0.9 ± 0.7	0.8 ± 0.6	
	LAP	GRU	110~172	115	124	136	142	183	182	148	150	141	148	149	148	145 ± 22	149 ± 19	
	Bilirubin	Total	mg/dl	0.3~1.2	0.8	0.7	0.7	0.6	0.9	0.7	1.0	0.8	0.7	0.5	1.2	0.9	0.9 ± 0.2	0.7 ± 0.1
		Direct	mg/dl	0.1~0.6	0.3	0.3	0.3	0.3	0.4	0.3	0.4	0.3	0.4	0.3	0.5	0.4	0.4 ± 0.1	0.3 ± 0.0
	BUN	mg/dl	8~20	13.9	12.4	18.4	16.3	19.4	17.9	15.9	14.4	12.7	12.0	14.9	13.1	15.9 ± 2.6	14.4 ± 2.3	
	Creatinine	mg/dl	0.6~1.3	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1	1.2	1.2	1.2	1.1	1.3	1.3	1.2 ± 0.1	1.2 ± 0.1	
	Total cho.	mg/dl	120~230	150	151	120	116	155	162	222	226	165	178	178	175	165 ± 34	168 ± 36	
	HDL-cho.	mg/dl	30~75	45	45	50	46	44	43	50	46	50	52	48	51	48 ± 3	47 ± 4	
	Triglyceride	mg/dl	40~170	60	56	87	71	55	50	189	205	86	72	68	80	91 ± 50	89 ± 58	
	Amylase	SU/dl	70~210	123	136	99	112	138	139	117	112	133	178	126	128	123 ± 14	134 ± 24	
	ChE	ΔPH	0.6~1.3	0.89	0.91	0.95	0.95	0.95	0.99	0.95	0.94	0.63	0.66	0.84	0.84	0.87 ± 0.12	0.88 ± 0.12	
	Glucose	mg/dl	70~110	89	95	99	107	90	95	94	101	104	98	95	101	95 ± 6	100 ± 5	
	Na ⁺	mEq/l	134~145	141	141	142	142	141	141	140	140	141	142	141	142	141 ± 1	141 ± 1	
	K ⁺	mEq/l	3.4~5.0	4.4	4.4	4.6	4.8	4.4	4.2	4.3	4.2	4.6	4.5	4.1	4.4	4.4 ± 0.2	4.4 ± 0.2	
	Cl ⁻	mEq/l	98~110	105	105	105	105	106	106	105	106	107	107	106	107	106 ± 1	106 ± 1	
Urinalysis	pH		4.8~7.5	5.2	5.8	5.2	5.8	5.6	5.6	5.4	5.6	5.6	5.4	5.6	5.4	5.4 ± 0.2	5.6 ± 0.2	
	Specific gravity		1.003~1.032	1.035	1.029	1.030	1.027	1.026	1.022	1.026	1.023	1.017	1.020	1.021	1.026	1.026 ± 0.006	1.025 ± 0.003	
	Colour			Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	PY	PY	Y	Y			
	Protein			-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
	Glucose			-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
	Urobilinogen		±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±			
	Sediment (/SF)	RBC		1~2/1 ↓	0~1/S	0~1/S	0~1/S	0~1/S										
		WBC		1~2/1 ↓	0~1/S	0~1/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	1~2/S	1~2/S		
		Epithelium		1~3/1 ↓	0~1/S	0~1/S	0~1/S	0~1/S										
	β ₂ -microglobulin	μg/l	≤230	140	190	240	460	170	160	100	85	62	63	62	94	129 ± 69	175 ± 148	
NAG	U/l	≤7.0	4.8	5.5	5.6	4.7	10.2	10.8	11.8	8.7	2.8	3.8	5.8	6.0	6.8 ± 3.4	6.6 ± 2.6		

Y: yellow PY: pale yellow

Table 3-7. Pazufloxacin clinical laboratory findings (400 mg single: fasting, non-water load)

Item		Normal range	S-3-1		S-3-2		S-3-3		S-3-4		S-3-5		S-3-6		Mean ± SD			
			Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After		
Hematology	RBC	× 10 ⁴ /mm ³	354 ~ 574	470	492	478	466	451	456	498	495	400	400	457	470	459 ± 33	463 ± 34	
	WBC	/mm ³	3,500 ~ 8,300	5,000	4,600	5,900	5,300	4,800	4,600	9,400	9,400	6,100	7,200	3,700	3,900	5,800 ± 2,000	5,800 ± 2,100	
	Platelet	× 10 ⁴ /mm ³	12.0 ~ 40.0	26.7	27.6	16.6	16.1	19.1	18.2	20.9	21.9	29.6	28.5	21.8	20.6	22.5 ± 4.8	22.2 ± 5.0	
	WBC fraction (%)	Stab.	%	0 ~ 19	3	4	15	12	4	9	7	6	7	6	5	4	7 ± 4	7 ± 3
		Seg.	%	28 ~ 68	44	52	41	45	41	40	55	55	40	54	40	55	44 ± 6	50 ± 6
		Eos.	%	0 ~ 10	4	3	5	5	4	4	13	13	3	1	8	9	6 ± 4	6 ± 4
		Baso.	%	0 ~ 5	0	0	1	0	1	0	0	2	0	0	0	0	0 ± 1	0 ± 1
		Lymp.	%	17 ~ 57	43	37	32	33	44	45	22	22	42	36	38	26	37 ± 8	33 ± 8
	Mono.	%	0 ~ 10	6	4	6	5	6	2	3	2	8	3	9	6	6 ± 2	4 ± 2	
	Hb	g/dl	12.0 ~ 18.0	13.8	14.7	14.7	14.3	14.4	14.6	15.6	15.7	13.1	13.2	14.2	14.7	14.3 ± 0.8	14.5 ± 0.8	
Ht	%	38.0 ~ 51.0	41.7	43.6	44.3	43.1	42.4	42.8	45.3	45.0	39.7	39.8	43.0	44.2	42.7 ± 2.0	43.1 ± 1.8		
Blood chemistry	A/G		1.0 ~ 2.5	1.8	1.7	1.9	1.9	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.7	1.5	1.6	1.7 ± 0.2	1.7 ± 0.1	
	Total protein	g/dl	6.0 ~ 8.0	6.2	6.7	6.4	6.6	6.7	6.8	6.7	7.0	6.4	6.5	6.6	6.9	6.5 ± 0.2	6.8 ± 0.2	
	GOT	KU	5 ~ 40	13	12	11	11	20	17	17	23	18	16	14	15	16 ± 3	16 ± 4	
	GPT	KU	4 ~ 35	13	13	9	9	30	26	32	36	25	22	13	14	20 ± 10	20 ± 10	
	ALP	KAU	2.5 ~ 11.5	6.1	6.8	5.8	5.8	9.3	9.4	4.9	5.4	5.7	5.7	5.4	5.6	6.2 ± 1.6	6.5 ± 1.5	
	LDH	WU	170 ~ 450	288	298	223	226	286	284	275	299	276	267	259	250	268 ± 24	271 ± 29	
	γ-GTP	IU/l	0 ~ 50	14	13	14	11	36	30	26	27	38	38	15	12	24 ± 11	22 ± 11	
	ZTT	KuU	1.0 ~ 12.0	4.2	4.4	5.3	5.3	4.9	5.1	6.7	6.7	5.1	5.2	4.9	5.1	5.2 ± 0.8	5.3 ± 0.8	
	TTT	KuU	0.1 ~ 4.0	0.1	0.1	0.6	0.5	0.7	0.8	2.2	2.2	1.1	1.0	0.6	0.7	0.9 ± 0.7	0.9 ± 0.7	
	LAP	GRU	110 ~ 172	116	124	141	133	189	190	158	163	144	145	141	146	148 ± 24	150 ± 24	
	Bilirubin	Total	mg/dl	0.3 ~ 1.2	0.6	0.6	0.9	0.9	0.8	0.9	0.7	0.9	0.7	0.6	0.9	1.2	0.8 ± 0.1	0.9 ± 0.2
		Direct	mg/dl	0.1 ~ 0.6	0.2	0.3	0.4	0.4	0.4	0.4	0.3	0.4	0.3	0.3	0.4	0.5	0.3 ± 0.1	0.4 ± 0.1
	BUN	mg/dl	8 ~ 20	8.8	10.7	23.5	19.5	15.5	16.3	17.2	15.7	11.0	12.2	12.5	12.6	14.8 ± 5.2	14.5 ± 3.3	
	Creatinine	mg/dl	0.6 ~ 1.3	1.1	1.2	1.0	1.1	1.1	1.1	1.1	1.2	1.2	1.2	1.3	1.3	1.1 ± 0.1	1.2 ± 0.1	
	Total cho.	mg/dl	120 ~ 230	143	160	123	121	192	204	242	250	155	164	164	177	170 ± 42	179 ± 44	
	HDL-cho.	mg/dl	30 ~ 75	50	50	47	47	49	46	33	32	51	51	70	71	50 ± 12	50 ± 13	
	Triglyceride	mg/dl	40 ~ 170	60	56	82	62	72	79	201	171	73	66	63	69	92 ± 54	84 ± 43	
	Amylase	SU/dl	70 ~ 210	130	138	88	92	123	121	124	121	94	114	128	137	115 ± 18	121 ± 17	
	ChE	ΔPH	0.6 ~ 1.3	0.87	0.98	1.00	0.97	1.03	1.07	0.91	1.00	0.64	0.65	0.88	0.89	0.89 ± 0.14	0.93 ± 0.15	
	Glucose	mg/dl	70 ~ 110	93	96	96	101	89	96	99	97	98	103	100	100	96 ± 4	99 ± 3	
Na ⁺	mEq/l	134 ~ 145	141	140	143	140	140	139	140	138	142	141	141	140	141 ± 1	140 ± 1		
K ⁺	mEq/l	3.4 ~ 5.0	4.3	4.4	4.6	4.6	4.2	4.1	4.3	4.4	4.3	4.5	4.2	4.4	4.3 ± 0.1	4.4 ± 0.2		
Cl ⁻	mEq/l	98 ~ 110	105	104	108	105	105	104	106	104	107	106	106	105	106 ± 1	105 ± 1		
Urinalysis	pH		4.8 ~ 7.5	5.8	5.6	5.4	5.2	5.8	5.4	5.2	5.2	5.8	5.2	5.6	5.8	5.6 ± 0.3	5.4 ± 0.3	
	Specific gravity		1.003 ~ 1.032	1.024	1.026	1.032	1.028	1.031	1.026	1.030	1.027	1.020	1.026	1.022	1.021	1.027 ± 0.005	1.026 ± 0.002	
	Colour			PY	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y			
	Protein		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
	Glucose		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
	Urobilinogen		±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±			
	Sediment (/SF)	RBC		1 ~ 2/1 ↓	0 ~ 1/S	1 ~ 2/S	0 ~ 1/S	0 ~ 1/S	1 ~ 2/S	0 ~ 1/S	0 ~ 1/S							
		WBC		1 ~ 2/1 ↓	1 ~ 2/S	1 ~ 2/S	0 ~ 1/S	1 ~ 2/S	0 ~ 1/S									
		Epithelium		1 ~ 3/1 ↓	0 ~ 1/S													
	β ₂ -microglobulin	μg/l	≤ 230	150	160	140	81	260	130	49	45	76	53	87	93	127 ± 76	94 ± 45	
NAG	U/l	≤ 7.0	3.5	3.2	6.1	3.6	12.4	6.7	11.8	11.1	3.9	5.0	4.3	3.3	7.0 ± 4.1	5.5 ± 3.1		

Y: yellow PY: pale yellow

Table 3-8. Pazufloxacin clinical laboratory findings (300 mg × 3/day × 7 days)

Item	Normal range	R-1-1			R-1-2			R-1-3			R-1-4			R-1-5			R-1-6			Mean ± SD					
		Before	Day 4	After	Before	Day 4	After	Before	Day 4	After	Before	Day 4	After	Before	Day 4	After	Before	Day 4	After	Before	Day 4	After			
Hematology	RBC	× 10 ⁴ /mm ³	354 ~ 574	404	380	399	502	498	490	549	537	544	472	466	469	454	441	436	478	477	468	477 ± 48	467 ± 53	468 ± 49	
	WBC	/mm ³	3,500 ~ 8,300	5600	4600	4200	3900	4000	3700	10500	8700	10500	4800	3600	5900	3500	3100	4200	5000	4200	5000	5600 ± 2500	4700 ± 2000	5600 ± 2500	
	Platelet	× 10 ⁴ /mm ³	12.0 ~ 40.0	23.2	24.3	24.4	13.4	12.5	13.1	24.0	23.5	25.1	27.7	25.8	25.8	20.7	19.5	17.5	24.9	23.3	22.0	22.3 ± 4.9	21.5 ± 4.9	21.3 ± 5.0	
	WBC fraction (%)	Stab.	%	0 ~ 19	5	5	8	3	2	3	11	6	6	3	6	9	15	14	11	4	7	3	7 ± 5	7 ± 4	7 ± 3
		Seg.	%	28 ~ 68	48	34	52	43	54	51	55	47	69	46	46	57	45	44	53	52	45	55	48 ± 5	45 ± 6	56 ± 7
		Eos.	%	0 ~ 10	6	9	6	11	8	2	1	3	1	3	1	1	4	5	1	5	8	3	5 ± 3	6 ± 3	2 ± 2
		Baso.	%	0 ~ 5	0	0	0	1	0	2	0	0	0	0	0	2	0	1	0	2	1	0	1 ± 1	0 ± 1	1 ± 1
		Lymp.	%	17 ~ 57	35	48	30	38	32	37	28	41	22	35	42	24	28	30	31	29	31	31	32 ± 4	37 ± 7	29 ± 5
	Mono.	%	0 ~ 10	6	4	4	4	4	5	5	3	2	13	5	7	8	6	4	8	8	8	7 ± 3	5 ± 2	5 ± 2	
	Hb	g/dl	12.0 ~ 18.0	13.5	12.6	13.2	15.4	15.3	15.1	16.8	16.6	16.5	14.8	14.6	14.7	13.3	12.9	12.6	14.4	14.4	14.2	14.7 ± 1.3	14.4 ± 1.5	14.4 ± 1.4	
Ht	%	38.0 ~ 51.0	40.2	37.6	39.2	45.1	44.7	43.8	49.0	48.0	48.3	43.7	43.0	43.0	39.0	38.0	37.4	43.6	43.7	42.5	43.4 ± 3.6	42.5 ± 4.0	42.4 ± 3.8		
Blood chemistry	A/G		1.0 ~ 2.5	1.4	1.4	1.4	1.4	1.5	1.6	1.8	1.8	1.9	1.5	1.6	1.6	1.5	1.5	1.6	1.3	1.4	1.4	1.5 ± 0.2	1.5 ± 0.2	1.6 ± 0.2	
	Total protein	g/dl	6.0 ~ 8.0	7.3	7.1	7.6	7.0	6.5	6.9	6.6	6.5	6.7	7.4	7.2	7.3	7.0	7.1	6.8	7.4	7.3	7.2	7.1 ± 0.3	7.0 ± 0.4	7.1 ± 0.3	
	GOT	KU	5 ~ 40	20	19	17	16	14	13	14	13	14	15	14	14	11	13	13	15	14	15	15 ± 3	15 ± 2	14 ± 2	
	GPT	KU	4 ~ 35	32	27	20	15	14	14	15	15	16	15	14	16	10	11	14	5	5	7	15 ± 9	14 ± 7	15 ± 4	
	ALP	KAU	2.5 ~ 11.5	7.4	7.1	7.9	6.2	5.9	6.0	5.2	5.0	5.2	4.2	3.9	4.6	6.1	5.7	5.7	5.5	5.2	5.3	5.8 ± 1.1	5.5 ± 1.1	5.8 ± 1.1	
	LDH	WU	170 ~ 450	266	228	211	348	259	235	355	302	295	324	263	234	287	265	257	249	209	197	305 ± 44	254 ± 32	238 ± 35	
	γ-GTP	IU/l	0 ~ 50	27	24	24	20	20	22	31	27	24	45	42	41	8	9	9	19	19	19	25 ± 13	24 ± 11	23 ± 10	
	ZTT	KuU	1.0 ~ 12.0	6.7	6.7	6.8	5.6	5.6	5.5	4.6	4.6	4.7	6.1	5.7	5.8	6.1	6.2	6.4	7.8	7.6	7.4	6.2 ± 1.1	6.1 ± 1.0	6.1 ± 1.0	
	TTT	KuU	0.1 ~ 4.0	0.3	0.2	0.2	0.5	0.4	0.4	1.1	0.9	1.1	0.4	0.3	0.4	1.1	1.2	1.1	0.4	0.3	0.3	0.6 ± 0.4	0.6 ± 0.4	0.6 ± 0.4	
	LAP	GRU	110 ~ 172	172	162	164	160	165	159	154	137	130	157	142	143	124	121	106	122	122	110	148 ± 20	142 ± 19	135 ± 24	
	Bilirubin	Total	mg/dl	0.3 ~ 1.2	1.0	1.6	1.4	1.0	1.1	0.8	0.9	1.2	0.7	0.8	1.0	1.0	1.1	0.9	1.1	0.7	0.8	1.1	0.9 ± 0.1	1.1 ± 0.3	1.0 ± 0.2
		Direct	mg/dl	0.1 ~ 0.6	0.5	0.7	0.6	0.5	0.5	0.4	0.4	0.5	0.3	0.4	0.4	0.5	0.5	0.4	0.5	0.3	0.4	0.5	0.4 ± 0.1	0.5 ± 0.1	0.5 ± 0.1
	BUN	mg/dl	8 ~ 20	12.1	12.9	13.8	16.8	20.3	18.1	13.1	15.4	14.6	18.6	19.8	21.3	20.4	18.2	18.0	15.1	18.8	18.7	16.0 ± 3.2	17.6 ± 2.9	17.4 ± 2.8	
	Creatinine	mg/dl	0.6 ~ 1.3	1.1	1.0	1.0	1.3	1.2	1.2	1.0	0.9	1.0	1.2	1.1	1.1	1.2	1.1	1.1	1.1	1.0	1.0	1.2 ± 0.1	1.1 ± 0.1	1.1 ± 0.1	
	Total cho.	mg/dl	120 ~ 230	204	194	203	206	199	191	221	207	205	153	149	145	127	139	147	155	150	142	178 ± 38	173 ± 30	172 ± 31	
	HDL-cho.	mg/dl	30 ~ 75	77	71	71	46	39	41	36	33	32	46	43	42	37	35	38	51	48	48	49 ± 15	45 ± 14	45 ± 14	
	Triglyceride	mg/dl	40 ~ 170	62	52	55	107	102	90	197	185	201	64	50	50	63	99	50	56	52	40	92 ± 55	90 ± 52	81 ± 61	
	Amylase	SU/dl	70 ~ 210	196	195	190	203	223	231	136	137	134	116	123	125	96	98	92	146	115	109	149 ± 43	149 ± 49	147 ± 53	
	ChE	ΔPH	0.6 ~ 1.3	1.06	1.01	1.08	0.93	0.87	0.87	0.91	0.83	0.86	0.91	0.81	0.79	0.89	0.86	0.88	0.80	0.74	0.76	0.92 ± 0.08	0.85 ± 0.09	0.87 ± 0.11	
	Glucose	mg/dl	70 ~ 110	92	91	96	99	99	102	102	101	106	85	85	87	97	104	102	92	91	89	95 ± 6	95 ± 7	97 ± 8	
Na ⁺	mEq/l	134 ~ 145	142	142	143	140	141	141	140	142	141	140	139	140	140	140	142	140	141	141	140 ± 1	141 ± 1	141 ± 1		
K ⁺	mEq/l	3.4 ~ 5.0	4.3	4.2	4.2	4.2	4.1	4.1	4.0	3.8	3.8	4.0	4.0	3.8	4.1	3.9	4.3	4.8	4.2	4.0	4.2 ± 0.3	4.0 ± 0.2	4.0 ± 0.2		
Cl ⁻	mEq/l	98 ~ 110	106	107	107	106	106	106	106	107	106	105	104	105	105	106	107	105	105	106	106 ± 1	106 ± 1	106 ± 1		
Urinalysis	pH		4.8 ~ 7.5	5.2	5.8	5.8	5.8	5.8	6.0	5.6	6.0	5.0	5.4	5.4	5.4	5.6	5.6	5.2	5.4	5.6	5.4 ± 0.4	5.6 ± 0.2	5.7 ± 0.2		
	Specific gravity		1.003 ~ 1.032	1.025	1.022	1.033	1.028	1.023	1.028	1.019	1.024	1.023	1.029	1.027	1.032	1.031	1.024	1.024	1.020	1.028	1.028	1.025 ± 0.005	1.025 ± 0.002	1.028 ± 0.004	
	Colour			Y	Y	Y	Y	Y	Y	PY	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y				
	Protein																								
	Glucose																								
	Urobilinogen		±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±				
	Sediment (SF)	RBC		1 ~ 2/1 ↓	0 ~ 1/S0	1/S1	1 ~ 2/S0	1/S0	1/S0	1/S0	1/S0	1/S0	1/S0	1/S0	1/S0	1/S0									
		WBC		1 ~ 2/1 ↓	0 ~ 1/S0	1/S0	1/S0	1/S0	1/S0	1/S0	1/S0	1/S0	1/S0	1/S0	1/S0	1/S0	1/S0	1/S0	1/S0	1/S0	1/S0	1/S0	1/S0	1/S0	1/S0
		Epithelium		1 ~ 3/1 ↓	0 ~ 1/S0	1/S0	1/S0	1/S0	1/S0	1/S0	1/S0	1/S0	1/S0	1/S0	1/S0	1/S0	1/S0	1/S0	1/S0	1/S0	1/S0	1/S0	1/S0	1/S0	1/S0
	β ₂ -microglobulin	μg/l	≤ 230	77	83	85	96	110	90	120	85	79	84	75	78	210	92	83	75	98	110	110 ± 52	91 ± 12	88 ± 12	
NAG	U/l	≤ 7.0	2.1	2.2	4.4	3.0	2.5	4.1	4.6	5.5	5.3	4.0	3.2	4.8	5.7	2.0	2.8	4.5	3.3	6.6	4.0 ± 1.3	3.1 ± 1.3	4.7 ± 1.3		

Y: yellow YB: yellow brown PY: pale yellow

用量依存性がみられた。投与 24 時間までの尿中排泄率は 100, 200, 400mg でそれぞれ平均 85.8, 85.5, 81.2% を示した (Table 5, Fig. 4)。なお尿中濃度は投与 0~2 もしくは 2~4 時間にピークを示し、それぞれ 338, 420, 994 μ g/ml を示した。なお、個々の測定値の中で最高尿中濃度は 400mg 投与の 2, 216 μ g/ml であった。

2) 食事の影響

本剤 200mg 投与後の最高血中濃度は食後投与のほうが空腹時投与より低く、食後で 2 時間後 1.76 μ g/ml、空腹時で 0.5 時間後 2.91 μ g/ml を示した (Table 4, Fig. 5)。薬動学的解析により、食後投与の C_{max} は 2.02 μ g/ml と空腹時の 2.98 μ g/ml より低濃度となり、 T_{max} は 1.21

Table 4. Serum levels after a single oral administration of pazufloxacin

Dose	Volunteer No.	Time after administration (h) (μ g/ml)											
		0.25	0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	12	24	
20 mg (fasting)	P-1-1		0.014	0.017		0.446		0.136					
	P-1-2		0.102	0.260		0.281		0.093					
	Mean		0.058	0.139		0.364		0.115					
50 mg (fasting)	P-2-1		1.13	0.718	0.492	0.380		0.156	0.060	0.034			
	P-2-2		0.598	0.647	0.485	0.428		0.170	0.073	0.039			
	Mean		0.864	0.683	0.489	0.404		0.163	0.067	0.037			
100 mg (fasting)	S-1-1	0.046	0.809	0.793		0.804	0.677	0.497	0.225	0.116	0.036	<0.010	
	S-1-2	<0.010	0.011	0.030		0.248	1.16	0.849	0.282	0.129	0.037	<0.010	
	S-1-3	1.25	2.43	1.30		0.682	0.469	0.302	0.123	0.067	<0.010	<0.010	
	S-1-4	<0.010	<0.010	0.027		0.591	0.935	0.584	0.224	0.114	0.039	<0.010	
	S-1-5	<0.010	0.120	1.83		0.877	0.586	0.358	0.156	0.078	0.027	<0.010	
	S-1-6	2.36	2.45	1.42		0.720	0.405	0.213	0.097	0.039	0.015	<0.010	
	Mean \pm SD	0.609 \pm 0.991	0.970 \pm 1.17	0.900 \pm 0.752		0.654 \pm 0.222	0.705 \pm 0.290	0.467 \pm 0.230	0.185 \pm 0.071	0.091 \pm 0.035	0.026 \pm 0.015	<0.010	
200 mg	(fasting)	S-2-1	0.465	4.20	2.16		1.18	0.718	0.477	0.234	0.111	0.034	<0.010
		S-2-2	2.01	4.92	2.38		1.24	0.663	0.430	0.181	0.073	0.024	<0.010
		S-2-3	<0.010	0.016	0.041		0.097	0.234	0.768	1.10	0.485	0.126	0.014
		S-2-4	0.105	2.92	2.54		1.82	1.23	0.923	0.408	0.201	0.060	0.012
		S-2-5	0.046	2.42	3.18		2.03	1.34	0.924	0.416	0.200	0.065	0.012
		S-2-6	0.051	2.98	3.54		1.83	1.06	0.723	0.331	0.153	0.049	<0.010
	Mean \pm SD	0.446 \pm 0.785	2.91 \pm 1.69	2.31 \pm 1.22		1.37 \pm 0.71	0.874 \pm 0.414	0.708 \pm 0.213	0.445 \pm 0.334	0.204 \pm 0.147	0.060 \pm 0.036	0.011 \pm 0.002	
	(non-fasting)	S-2-1	0.050	5.70	2.42		1.20	0.845	0.535	0.265	0.114	0.023	<0.010
		S-2-2	<0.010	0.340	2.18		1.95	1.09	0.677	0.243	0.090	0.021	<0.010
		S-2-3	<0.010	0.031	0.762		1.70	1.41	0.937	0.402	0.197	0.055	<0.010
		S-2-4	<0.010	<0.010	0.716		2.15	1.99	1.17	0.566	0.262	0.072	<0.010
		S-2-5	<0.010	0.096	1.27		1.66	2.15	1.26	0.608	0.278	0.077	0.011
		S-2-6	0.032	2.22	3.08		1.89	1.17	0.705	0.397	0.176	0.052	<0.010
Mean \pm SD	0.014 \pm 0.022	1.40 \pm 2.27	1.74 \pm 0.97		1.76 \pm 0.33	1.44 \pm 0.52	0.881 \pm 0.291	0.414 \pm 0.150	0.186 \pm 0.076	0.050 \pm 0.024	<0.010		
400 mg	(fasting water load)	S-3-1	<0.010	1.02	2.21		3.68	2.60	1.79	0.816	0.414	0.126	0.022
		S-3-2	<0.010	0.045	0.204		0.761	2.68	2.44	1.22	0.496	0.126	0.026
		S-3-3	<0.010	0.70	7.64		4.07	2.51	1.77	0.685	0.287	0.087	0.016
		S-3-4	0.061	6.20	5.46		2.83	1.92	1.40	0.651	0.327	0.099	0.023
		S-3-5	0.023	3.49	3.70		2.84	2.01	1.47	0.631	0.311	0.102	0.029
		S-3-6	0.841	4.43	4.27		3.38	2.60	2.04	1.02	0.531	0.168	0.029
	Mean \pm SD	0.154 \pm 0.337	2.65 \pm 2.44	3.91 \pm 2.57		2.93 \pm 1.17	2.39 \pm 0.33	1.82 \pm 0.38	0.837 \pm 0.237	0.394 \pm 0.102	0.118 \pm 0.029	0.024 \pm 0.005	
	(fasting non-water load)	S-3-1	0.017	2.30	3.10		3.02	2.77	2.39	1.29	0.693	0.220	0.044
		S-3-2	<0.010	0.070	0.111		0.688	3.14	3.66	1.73	0.760	0.192	0.039
		S-3-3	0.014	2.05	6.91		4.80	3.06	2.19	0.938	0.469	0.128	0.023
		S-3-4	<0.010	0.096	5.93		3.67	2.64	1.84	0.864	0.428	0.127	0.025
		S-3-5	0.033	2.24	5.67		3.81	3.10	2.25	1.00	0.507	0.134	0.026
		S-3-6	0.131	1.88	5.83		4.33	3.64	2.48	1.25	0.594	0.180	0.027
Mean \pm SD	0.033 \pm 0.050	1.44 \pm 1.06	4.59 \pm 2.54		3.39 \pm 1.45	3.06 \pm 0.35	2.47 \pm 0.62	1.18 \pm 0.32	0.575 \pm 0.131	0.164 \pm 0.039	0.031 \pm 0.009		

時間と空腹時の0.576時間より延長し、 $T_{1/2}$ は1.88時間と短くなったが、AUCはほぼ同値であった(Table 6)。投与24時間までの尿中排泄率は食後で80.6%、空腹時で85.5%を示し、最高尿中濃度は食後で496 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、空腹時で420 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示した(Table 5, Fig. 5)。

3) 400mg 飲水負荷試験

400mg 投与試験に先立ち実施した。結果を Table 4, 5 および Fig. 6 に示す。Cmax は服用後約1時間後で3.91 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。24時間までの尿中排泄率は75.3%であり、個々の測定値の中で最高尿中濃度は560 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。飲水負荷なしの結果と比較すると、Cmax は約0.7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 低かったが、同様な血中濃度推移を示し、尿中排泄率は約5%低かった。

4) 連続投与試験

1回300mgを1日3回、計19回投与時の血中濃度推移(Table 7, Fig. 7)、累積尿中排泄率(Table 8-1, Fig. 7)を示した。投与第2, 3, 4, 5, 6, 7日目の初回投与前の血中濃度は0.201~0.299 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の範囲にあり、蓄積傾向はみられなかった。また、第1, 4, 7日目の初回投与後0.5, 1,

2, 3, 4, 6時間まで経時的に血中濃度を測定した結果、第1日目の推移(1時間:1.32 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 2時間:2.97, 3時間:2.51, 4時間:1.71)、第4日目の推移(1時間:1.96 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 2時間:2.73, 3時間:2.34, 4時間:1.81)および第7日目の推移(1時間:1.97 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 2時間:2.81, 3時間:2.28, 4時間:1.84)はほぼ同様な推移を示し、最終投与(19回目)の24時間後の血中濃度は0.019 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示し蓄積傾向は見られなかった。

累積尿中排泄率は、第1日目24時間までに83.3%、2, 3, 4, 5, 6日までにそれぞれ85.2, 85.6, 86.1, 86.3, 86.2%を示し、最終投与の24時間後までに、総投与量の86.5%が排泄された(Table 8-1)。

尿中濃度のピークは、1日、4日目の第2回投与後の2~6時間、7日目の2~4時間にあり、それぞれ1,133, 839, 835 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。個々の測定値の中で最高尿中濃度は1,821 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった(Table 8-2)。

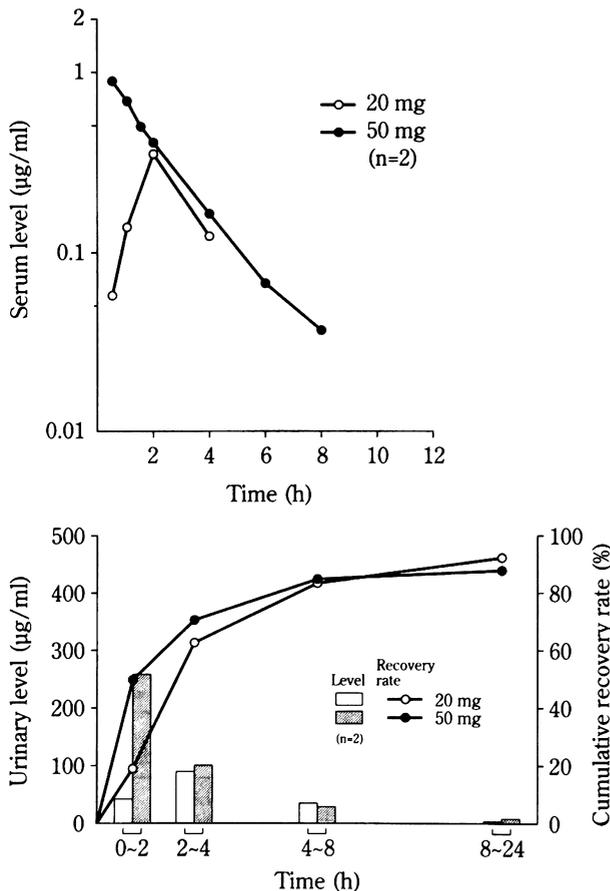


Fig. 3. Serum level and urinary excretion after a single administration of pazufloxacin (fasting, 20 mg, 50 mg).

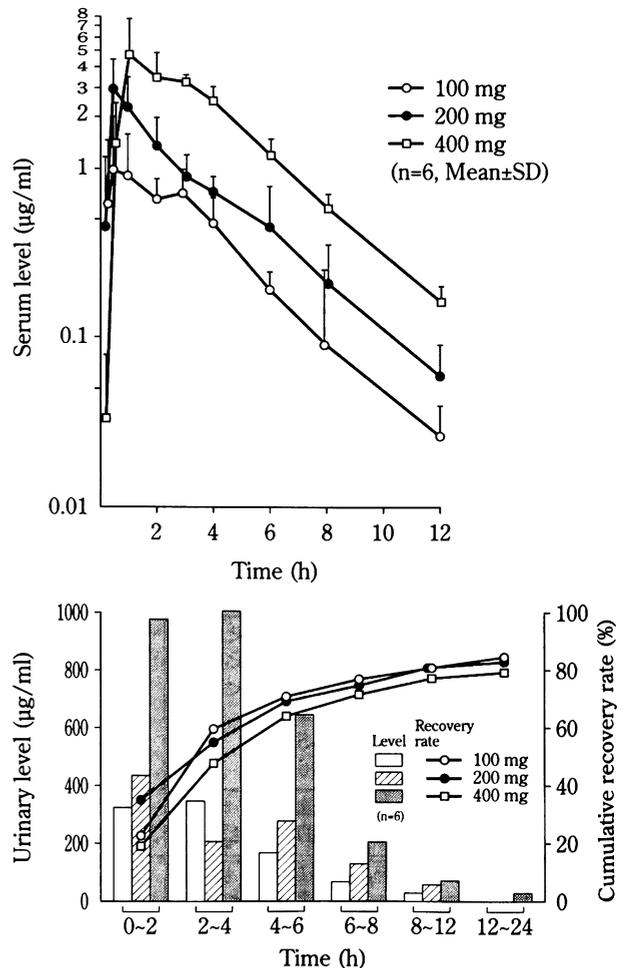


Fig. 4. Serum level and urinary excretion after a single administration of pazufloxacin (fasting, 100 mg, 200 mg, 400 mg).

Table 5. Urinary concentration and cumulative urinary excretion recovery of pazufloxacin after a single oral administration

Dose	Volunteer No.	Urinary concentration of pazufloxacin ($\mu\text{g/ml}$)						Cumulative urinary excretion recovery of pazufloxacin (% of dose)						
		0~2 h*	2~4	4~6	6~8	8~12	12~24	2 h	4	6	8	12	24	
20 mg (fasting)	P-1-1	8.10	139	36.2		1.37		3.4	55.6	81.8		92.6		
	P-1-2	72.8	36.7	33.4		1.92		34.9	69.8	86.5		93.6		
	Mean	40.5	87.9	34.8		1.65		19.2	62.7	84.2		93.1		
50 mg (fasting)	P-2-1	250	103	30.0		1.87		53.0	72.4	85.3		89.2		
	P-2-2	255	93.6	36.6		3.91		45.9	70.2	83.6		89.0		
	Mean	253	98.3	33.3		2.89		49.5	71.3	84.5		89.1		
100 mg (fasting)	S-1-1	372	418	250	88.6	27.2	4.17	31.2	60.5	73.0	80.3	85.2	87.5	
	S-1-2	44.1	618	286	62.4	14.4	7.17	3.1	46.3	69.5	79.4	84.6	87.2	
	S-1-3	448	163	122	37.8	15.3	3.45	48.4	67.9	77.0	81.7	84.9	86.7	
	S-1-4	50.5	428	186	51.0	10.5	4.86	4.3	48.0	63.3	73.0	79.2	82.4	
	S-1-5	211	122	108	28.0	10.8	2.67	38.0	60.3	69.2	74.8	78.1	80.4	
	S-1-6	752	276	47.1	25.3	7.49	6.32	52.6	72.5	79.0	82.6	85.0	86.2	
	Mean \pm SD	313 \pm 271	338 \pm 187	167 \pm 90.9	48.9 \pm 24.0	14.3 \pm 6.9	4.77 \pm 1.71	29.6 \pm 21.4	59.3 \pm 10.5	71.8 \pm 5.7	78.6 \pm 3.9	82.4 \pm 4.1	85.8 \pm 1.9	
200 mg	(fasting)	S-2-1	331	124	176	75.6	24.0	4.88	43.7	62.5	70.1	74.0	77.3	79.8
		S-2-2	927	237	71.9	22.2	24.5	3.84	51.0	71.1	78.9	81.9	84.0	85.9
		S-2-3	10.1	51.2	761	293	57.9	10.5	1.1	10.3	48.4	69.2	80.4	86.7
		S-2-4	363	216	106	82.9	28.4	4.53	35.6	58.9	70.2	75.5	79.5	82.2
		S-2-5	558	267	247	101	37.6	8.88	38.5	62.5	73.2	78.9	83.0	86.7
		S-2-6	330	208	219	88.6	34.0	6.84	46.2	70.1	80.2	85.3	88.8	91.9
	Mean \pm SD	420 \pm 304	184 \pm 80.7	263 \pm 253	111 \pm 93.4	34.4 \pm 12.7	6.58 \pm 2.66	36.0 \pm 18.0	55.9 \pm 22.8	70.2 \pm 11.5	77.5 \pm 5.8	82.2 \pm 4.0	85.5 \pm 4.2	
	(non-fasting)	S-2-1	694	128	168	64.1	25.2	4.24	46.8	66.4	74.9	79.2	82.1	83.6
		S-2-2	613	252	139	37.8	12.3	2.40	35.2	65.5	76.9	81.7	84.3	85.5
		S-2-3	384	336	169	50.8	21.5	5.78	22.5	55.7	69.6	75.4	78.8	81.2
		S-2-4	179	260	65.6	71.8	31.2	5.99	13.6	46.4	55.4	57.5	62.3	64.7
		S-2-5	441	436	315	109	43.4	7.45	17.6	48.2	64.9	72.5	78.1	80.5
		S-2-6	666	339	205	82.2	33.8	7.56	42.0	65.0	76.9	82.1	86.0	88.0
Mean \pm SD	496 \pm 199	292 \pm 104	177 \pm 82.3	69.3 \pm 24.9	27.9 \pm 10.7	5.57 \pm 1.98	29.6 \pm 13.6	57.9 \pm 9.1	69.8 \pm 8.5	74.7 \pm 9.2	78.6 \pm 8.5	80.6 \pm 8.3		
400 mg	(fasting water load)	S-3-1	204	329	324	243	109	20.8	27.2	55.2	67.8	74.8	79.5	81.7
		S-3-2	33.3	269	504	154	123	30.4	3.3	28.6	50.0	59.3	65.3	68.1
		S-3-3	234	429	419	150	44.0	15.1	28.4	54.3	67.2	73.5	77.2	78.9
		S-3-4	427	200	297	135	35.7	18.8	35.4	56.9	68.4	75.0	79.9	82.5
		S-3-5	259	180	232	106	64.2	20.5	24.4	46.0	55.8	60.5	64.1	66.5
		S-3-6	246	218	560	253	87.2	27.1	31.2	52.3	62.4	66.2	71.9	74.2
	Mean \pm SD	234 \pm 126	271 \pm 94	389 \pm 127	174 \pm 60	77.2 \pm 35.2	22.1 \pm 5.6	25.0 \pm 11.3	48.9 \pm 10.6	61.9 \pm 7.5	68.2 \pm 7.2	73.0 \pm 7.0	75.3 \pm 6.9	
	(fasting non-water load)	S-3-1	772	808	368	73.4	53.9	22.5	21.6	44.6	59.9	68.4	74.0	78.2
		S-3-2	61.0	1,205	1,359	434	133	27.1	1.5	25.0	50.8	62.7	70.0	74.0
		S-3-3	2,216	1,462	522	223	69.3	10.3	29.9	57.0	71.3	76.8	81.6	83.8
		S-3-4	1,092	1,046	669	132	30.9	12.1	25.7	53.4	68.4	76.6	82.1	84.7
		S-3-5	1,100	1,085	548	192	71.9	10.2	26.4	50.8	65.1	72.1	76.8	79.3
		S-3-6	591	355	381	160	52.5	16.8	29.0	57.7	71.4	79.0	84.4	87.1
Mean \pm SD	972 \pm 720	994 \pm 379	641 \pm 369	202 \pm 125	68.6 \pm 34.8	16.5 \pm 7.0	22.4 \pm 10.6	48.1 \pm 12.3	64.5 \pm 8.0	72.6 \pm 6.2	78.2 \pm 5.5	81.2 \pm 4.9		

*time after administration

Table 6. Pharmacokinetic parameters of pazufloxacin after a single oral administration (n=6)

Administration condition	Dose (mg)	Vd/F (l)	K _a (h ⁻¹)	K ₁₂ (h ⁻¹)	K ₂₁ (h ⁻¹)	K _{el} (h ⁻¹)	Time lag (h)	T _{1/2} (h)	T _{max} (h)	C _{max} ($\mu\text{g/ml}$)	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)
Fasting	100	27.5	2.05	8.51	5.25	0.945	0.0639	2.01	0.935	0.944	3.86
	200	39.6	5.17	1.18	1.37	0.641	0.232	2.28	0.576	2.98	7.87
	400	37.8	5.86	8.09	7.87	0.577	0.472	2.48	0.868	4.51	18.4
Non-fasting	200	45.9	1.97	2.57	5.70	0.545	0.248	1.88	1.21	2.02	8.00

Calculated from mean serum level.

Model: 2-compartment open model. (Monte Carlo method and Simplex method)

Estimate function: weighted residual sum of square.

5) 唾液中濃度

200mg 空腹時投与後の唾液中濃度推移を Table 9, Fig. 8 に示す。投与1時間後に0.843 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の最高唾液中濃度を示した。唾液中濃度は、血中濃度に比して約35%の濃度で同様に推移した。

6) 糞中濃度

400mg 飲水負荷試験で行った。投与後24時間までに糞中濃度は13.0~204 $\mu\text{g}/\text{g}$ の糞中濃度、平均109 $\mu\text{g}/\text{g}$ を示し、4.7%の回収率であった。投与24~48時間では1.34~396 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、平均134 $\mu\text{g}/\text{g}$ を示し、4.4%の回収率であった。48~72時間では、ほぼ全員が測定限界以下(<0.5 $\mu\text{g}/\text{g}$)となった。投与後72時間までに糞中へ9.3%、投与後24時間までに尿中へ75.3%排泄され、合計84.6%が回収された(Table 10)。

7) 尿中結晶

100, 200, 400mg 単回投与および連続投与試験で、排泄直後尿ならびに室温で1時間放置した尿を、顕微鏡下でPZFXに由来する結晶の有無を調べたが、結晶は認め

られなかった。特に、400mg 投与では最高尿中濃度が2,216 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に達していたが結晶は認められなかった。

III. 考 察

従来のピリドンカルボン酸系抗菌薬の有している臨床上の問題点として、①中枢神経系に対する副作用 ②耐性菌の増加が挙げられる。PZFXは、これらの点を克服する薬剤として開発された。実験動物での中枢神経系に対する痙攣誘発作用は、単独投与および非ステロイド性消炎鎮痛剤併用時に認められず⁴⁾、中枢神経系に対する副作用は少ないものと予想された。また、グラム陽性菌および*P. aeruginosa*を含むグラム陰性菌に対して、広範囲な抗菌スペクトルを有し、ほとんどの菌種においてOFLXより強い抗菌活性を示した。特にグラム陰性菌に対しては多くの菌種でCPF_Xと同等か、やや強い抗菌力を示した。

今回実施した臨床第I相試験では、空腹単回経口投与試験の初回投与量は、各種毒性試験を勘案して20mgと

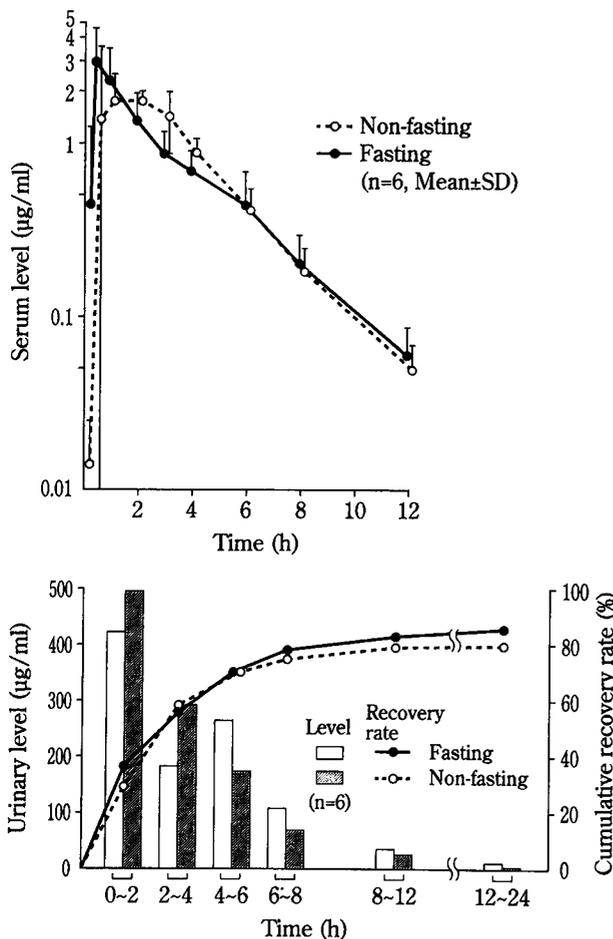


Fig. 5. Serum level and urinary excretion after single oral administration of pazufloxacin (non-fasting and fasting, 200 mg).

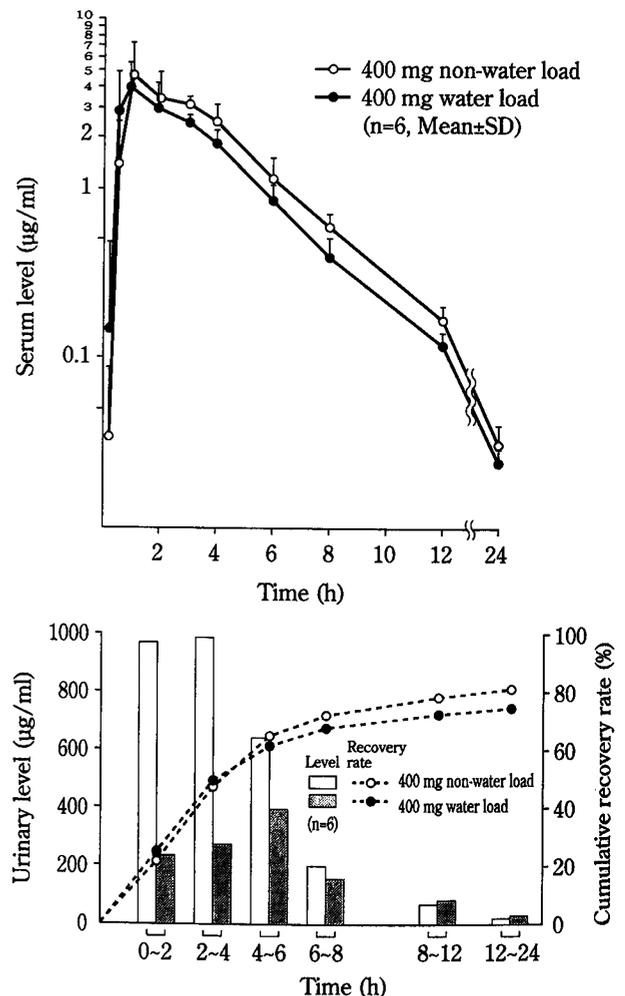


Fig. 6. Serum level and urinary excretion after a single administration of pazufloxacin (fasting, non-water load and water load, cross over 400 mg).

し、順次増量した。臨床推定用量は、本剤の薬効および薬理試験の成績をもとに同系薬剤の投与量を参考にして 200mg とし、200mg 投与での食事の影響を同一被験者により調べた。最高用量 400mg まで、自覚症状や臨床検査値に異常は認められなかった。

この単回投与試験での本剤の高い安全性の結果を踏まえて、推定臨床用量の 1.5 倍量の 1 回 300mg 日 3 回 7 日間計 19 回の連続経口投与試験を行った。中枢神経系の自覚症状の出現の有無を注意深く観察するとともに、重心動揺検査、脳波測定を行ったが、いずれにおい

Table 7. Serum levels of pazufloxacin after multiple oral administration of 300 mg t.i.d. for 7 days

Day	Volunteer No.	Time after administration (h)											
		0** (1st)	0.5	1	2	3	4	6** (2nd)*	7	8 (3rd)*	12**	13	14
Day 1	R-1-1	<0.010	<0.010	0.431	3.69	2.66	1.74	0.751	0.521	1.74	1.31	1.08	3.93
	R-1-2	<0.010	0.017	0.650	3.40	2.40	1.60	0.864	1.11	1.63	1.75	2.44	2.50
	R-1-3	<0.010	0.249	4.11	2.98	1.58	1.03	0.482	4.28	2.30	0.437	2.71	1.76
	R-1-4	<0.010	<0.010	1.72	3.53	2.81	1.88	0.995	5.18	3.48	0.981	3.16	3.88
	R-1-5	<0.010	<0.010	0.347	1.16	3.28	2.36	1.13	0.814	1.16	1.74	1.34	2.79
	R-1-6	<0.010	<0.010	0.657	3.04	2.33	1.63	0.721	1.13	2.94	1.07	0.636	0.588
	Mean ±SD	<0.010	0.044	1.32 ±1.45	2.97 ±0.93	2.51 ±0.57	1.71 ±0.43	0.824 ±0.227	2.17 ±2.01	2.21 ±0.87	1.21 ±0.50	1.89 ±1.01	2.57 ±1.28
Day 4	R-1-1	0.221	0.125	0.951	3.54	2.54	1.64	0.741			0.768		
	R-1-2	0.560	1.12	3.66	3.21	2.22	1.62	0.863			1.08		
	R-1-3	0.142	0.608	3.65	2.99	1.78	1.16	0.524			1.05		
	R-1-4	0.432	0.235	1.91	3.35	2.87	2.00	1.02			1.74		
	R-1-5	0.204	0.103	0.142	0.536	2.31	2.99	1.61			1.09		
	R-1-6	0.234	0.160	1.42	2.74	2.29	1.46	0.695			1.87		
	Mean ±SD	0.299 ±0.161	0.392 ±0.402	1.96 ±1.44	2.73 ±1.11	2.34 ±0.36	1.81 ±0.64	0.909 ±0.382			1.27 ±0.44		
Day 7	R-1-1	0.187	0.161	0.311	2.99	3.16	2.06	0.784		0.341	0.095		
	R-1-2	0.270	0.738	2.27	3.50	2.45	1.84	0.900		0.462	0.162		
	R-1-3	0.129	0.818	3.63	2.92	1.78	1.06	0.460		0.201	0.072		
	R-1-4	0.314	0.310	3.33	3.69	2.58	1.73	0.822		0.416	0.122		
	R-1-5	0.160	0.118	0.150	0.688	1.75	3.14	1.49		0.595	0.159		
	R-1-6	0.144	0.505	2.13	3.08	1.95	1.18	0.506		0.204	0.064		
	Mean ±SD	0.201 ±0.075	0.442 ±0.295	1.97 ±1.47	2.81 ±1.08	2.28 ±0.55	1.84 ±0.75	0.827 ±0.370		0.370 ±0.154	0.112 ±0.042		

Volunteer No.	Day 2 1st 0 h	Day 3 1st 0 h	Day 5 1st 0 h	Day 6 1st 0 h	Day 8 0 h
R-1-1	0.209	0.169	0.141	0.204	0.017
R-1-2	0.403	0.357	0.309	0.301	0.036
R-1-3	0.181	0.101	0.190	0.254	0.012
R-1-4	0.254	0.342	0.258	0.445	0.018
R-1-5	0.221	0.175	0.175	0.155	0.017
R-1-6	0.298	0.211	0.163	0.177	0.016
Mean ±SD	0.261 ±0.080	0.226 ±0.102	0.206 ±0.064	0.256 ±0.107	0.019 ±0.008

*: excepted on the day 7.

** : Numbers of column of 0, 6 and 12 hours represent values just before administration.

でも異常を認めなかった。連続投与試験において、軽度の発疹が投与最終日に 1 例認められた。発疹は両腕、両大腿部内側に限局されており、既存のピリドンカルボン酸系抗菌薬で問題視されている光過敏症の症状とは異なっていた。本症例の臨床検査値には異常はなかった。本症例以外に特記すべき異常は認められなかった。

PZFX 単回投与時においては、投与量に関係なく T_{max} は 0.5~6 時間と個人差が大きくみられた。しか

し、尿中排泄率からみた吸収率に個人差は少なく、吸収速度に個人差がある事がわかった。

400mg までは吸収率の低下はほとんど認められず、服用後 24 時間までに 80~90% 尿中に排泄された。糞中排泄率は約 10% であった。食事の影響は 200mg 投与で cross-over 法により実施した結果、空腹時服用は食後服用よりも、C_{max} の低下、T_{max} の遅れが観察されたが、吸収率については影響を受けなかった。

Table 8-1. Cumulative urinary excretion of pazufloxacin after multiple oral administration of 300 mg t.i.d. for 7 days

Volunteer No.	Cumulative urinary excretion rate (%) (24 h)						
	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7
R-1-1	86.1	85.2	86.5	87.3	87.3	87.1	87.3
R-1-2	81.0	82.9	84.4	85.0	85.1	85.3	85.7
R-1-3	81.1	83.9	84.7	84.5	84.3	82.6	83.0
R-1-4	89.1	89.3	86.2	86.9	87.1	87.4	87.9
R-1-5	84.4	86.7	87.6	87.7	87.9	88.4	88.6
R-1-6	78.3	83.2	84.4	85.3	85.8	86.1	86.5
Mean ±SD	83.3 ±3.9	85.2 ±2.5	85.6 ±1.3	86.1 ±1.3	86.3 ±1.4	86.2 ±2.0	86.5 ±2.0

Table 8-2. Urinary concentration of pazufloxacin after multiple oral administration of 300 mg t.i.d. for 7 days

Day	Volunteer No.	Urinary concentration (μg/ml)					
		0~2 h (1st)	2~4 h	4~6 h	6~8 h (2nd)*	8~12 h	12~14 h (3rd)*
Day 1	R-1-1	377	1,035	615	90.6	1,821	774
	R-1-2	181	328	186	103	712	753
	R-1-3	1,015	628	401	378	510	944
	R-1-4	642	925	536	1,111	947	793
	R-1-5	217	603	911	352	1,761	863
	R-1-6	575	614	262	173	1,046	464
	Mean ±SD	501 ±312	689 ±254	485 ±264	368 ±384	1,133 ±543	765 ±163
Day 4	R-1-1	719	652	477	550	1,286	938
	R-1-2	495	301	144	269	297	504
	R-1-3	1,531	977	445	320	772	466
	R-1-4	497	578	404	159	1,024	720
	R-1-5	28.6	868	1,117	645	1,147	1,019
	R-1-6	875	919	200	201	506	1,331
	Mean ±SD	691 ±501	716 ±256	465 ±347	357 ±196	839 ±384	830 ±331
Day 7	R-1-1	481	1,365	295	93.0	85.7	16.3
	R-1-2	341	411	157	100	58.8	17.4
	R-1-3	1,284	859	388	52.4	24.0	8.99
	R-1-4	243	619	304	89.1	100	19.3
	R-1-5	142	832	1,271	407	91.4	16.6
	R-1-6	1,126	922	421	117	48.1	18.8
	Mean ±SD	603 ±482	835 ±321	473 ±402	143 ±131	68.0 ±29.3	16.2 ±3.7

*excepted on the day 7.

従来のピリドンカルボン酸系抗菌薬に比べ⁶⁾ PZFX は吸収性に優れ、排泄も早く、尿中排泄濃度は服用後4時間までに、最高濃度に達した。最高の尿中濃度を示したのは、飲水負荷しなかった400mg投与例で、2,216 μ g/mlであったが、PZFXに由来する結晶は観察されなかった。

連続投与試験では、1回300mg 1日3回、7日間投与において1日目より血中濃度は一定であり、また1,4,7日目に測定したC_{max}も一定であること、更に尿中排泄濃度も1日目よりほぼ一定であることより蓄積性は認められなかった。

組織移行性の目安として、唾液への移行性を200mg空腹時投与試験で調べた。最高血中濃度を示した時間は服用後0.5時間であったが、唾液中最高濃度では1時間であった。移行率は約35%と低いが、高い血中濃度を反映して唾液中最高濃度も0.843 μ g/mlと高濃度に移行していることがわかった。

以上、本剤は、服薬に起因すると考えられる重篤な副作用は認められず、体内動態の検討より吸収は速やかで、吸収率も高かつ蓄積性もみられず、本剤の抗菌力を考慮すると、十分臨床評価に値する薬剤と思われる。

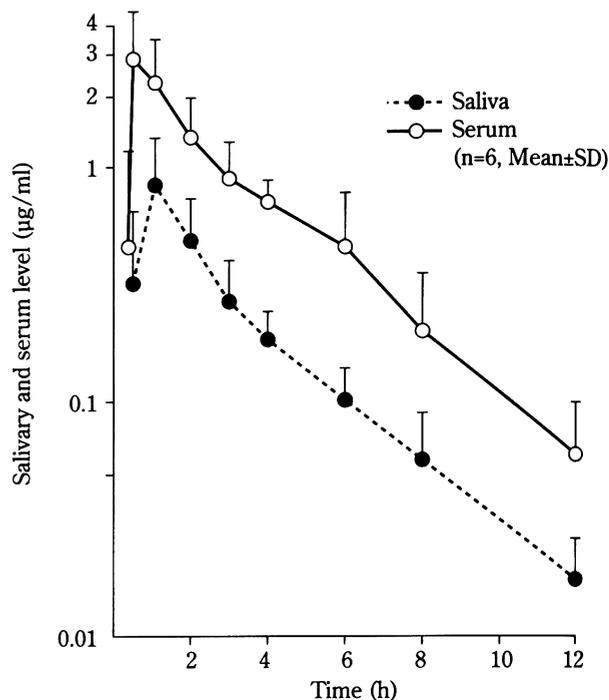


Fig. 8. Salivary level after a single oral administration of pazufloxacin (fasting, 200 mg).

Table 9. Salivary concentration of pazufloxacin after a single oral administration (fasting)

(Dose: 200 mg)

Volunteer No.	Time after administration (h)								(µg/ml)
	0.5	1	2	3	4	6	8	12	
S-2-1	0.517	0.761	0.345	0.213	0.139	0.069	0.029	0.011	
S-2-2	0.866	1.37	0.595	0.273	0.182	0.068	0.031	0.011	
S-2-3	<0.010	0.010	0.023	0.056	0.178	0.174	0.110	0.032	
S-2-4	0.342	0.878	0.612	0.479	0.300	0.135	0.088	0.024	
S-2-5	0.159	0.688	0.567	0.296	0.143	0.086	0.048	0.015	
S-2-6	0.033	1.35	0.749	0.265	0.176	0.078	0.038	0.013	
Mean ± SD	0.320 ± 0.331	0.843 ± 0.502	0.482 ± 0.260	0.264 ± 0.137	0.186 ± 0.059	0.102 ± 0.043	0.057 ± 0.034	0.018 ± 0.009	

Table 10. Fecal and urinary excretion rate of pazufloxacin after a single oral administration (fasting, water load)

(Dose: 400 mg)

Volunteer No.	Feces						Urine	Total (%)
	0~24 h		24~48 h		48~72 h		0~24 h	
	Concentration (µg/g)	Excretion rate (%)	Concentration (µg/g)	Excretion rate (%)	Concentration (µg/g)	Excretion rate (%)	Excretion rate (%)	
S-3-1	13.0	0.2	106	2.6	33.1	1.1	81.7	85.6
S-3-2	204	6.5	396	10.1	<0.5	—	68.1	84.7
S-3-3	31.4	1.5	1.34	0.03	<0.5	—	78.9	80.4
S-3-4	101	3.8	2.33	0.2	<0.5	—	82.5	86.5
S-3-5	156	10.1	291	13.1	<0.5	—	66.5	89.7
S-3-6	147	6.1	4.77	0.19	2.14	0.1	74.2	80.6
Mean ± SD	109 ± 75	4.7 ± 3.6	134 ± 171	4.4 ± 5.8	5.9 ± 13.4	0.2 ± 0.4	75.3 ± 6.9	84.6 ± 3.6

文 献

- 1) Todo Y, Takagi H, Iino F, Fukuoka Y, Takahata M, Okamoto S, Saikawa I and Narita H: Pyridonecarboxylic Acids as Antibacterial Agents. IX. Chem Pharm Bull 42(12): 2569~2574, 1994
- 2) Muratani T, Inoue M and Mitsuhashi S: *In vitro* activity of T-3761, a new fluoroquinolone. Antimicrob Agents Chemother 36:2293~2303, 1992
- 3) Fukuoka Y, Ikeda Y, Yamashiro Y, Takahata M, Todo Y and Narita H: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of T-3761, a new quinolone derivative. Antimicrob Agents Chemother 37:384~392, 1993
- 4) 熊澤浄一, 小林宏行: 第 42 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム。T-3761, 福岡, 1994
- 5) 田井 賢, 藤巻久美, 清水祐子: T-3761 の高速液体クロマトグラフィーによる体液内濃度測定。Jap J Antibiotics 48(5): 621~625, 1995
- 6) 中島光好, 植松俊彦: 臨床薬理学からみたキノロン薬。キノロン薬(上田 泰, 清水喜八郎, 紺野昌俊, 松本文夫編), p99~106, ライフ・サイエンス, 東京, 1991

Phase I clinical study of pazufloxacin

Mitsuyoshi Nakashima, Kazuhiro Kosuge[#] and Toshihiko Uematsu^{##}

Department of Pharmacology, Hamamatsu University School of Medicine

3600 Handa-cho, Hamamatsu 431-31, Japan

(#Present address: Department of Clinical Pharmacology, Hamamatsu University School of Medicine)

(**Present address: Department of Pharmacology, Gifu University School of Medicine)

A phase I clinical study on pazufloxacin (PZFX) was conducted in 23 healthy male adults. The single-dose study was started from 20 mg in the fasting state, and serially increased to 50, 100, 200 and 400 mg. The effect of food intake was investigated by same volunteers in the single-dose study with 200 mg. The multiple-dose study was carried out a total of 19 times at a single dose of 300 mg given 3 times a day after meals for 7 days. The following results were obtained.

Rash was observed in both the brachia and the inside of a thigh in 1 patient on day 7 in the multiple-dose study. This disappeared within 1 week after withdrawal, showing no abnormal laboratory test values. No other abnormal subjective or objective findings, physical findings, electrocardiographic findings or laboratory test values were observed.

Dose-dependent changes were observed in the blood levels during the single-dose study in the fasting state with 100, 200 and 400 mg of PZFX. The average maximum blood levels were observed between 0.58 and 0.94 hour, 0.944, 2.975 and 4.512 $\mu\text{g}/\text{ml}$, respectively, with half-lives in blood of 2.01~2.48 hours. C_{max} and AUC were proportionally related with the dose. Urinary excretion rates showed little change with increasing dose, and were 81.2~85.1% at 24 hours after administration. In the study of effects of food intake, C_{max} , at 2.97 $\mu\text{g}/\text{ml}$ in the fasting state, was higher than the postprandial C_{max} , 2.02 $\mu\text{g}/\text{ml}$, but the postprandial T_{max} of 1.20 hours was longer than the fasting value, 0.576 hours. $T_{1/2}$ in the fasting state was 2.27 hours, longer than the postprandial value (1.88 hours); however, AUC were almost the same in both states. The blood levels reached a plateau on day 1 in the multiple-dose study, 3 times a day for 7 days, and no accumulation was observed on the basis of urinary excretion rates.

Thus, PZFX is considered to have no problem with safety, and, taking into consideration its pharmacokinetics and the microbial activity against various organisms, its clinical evaluation seems warranted.