

## Balofloxacinの臨床第I相試験 I. 単回経口投与

中島光好・植松俊彦・福地美保・中野真子・小菅和仁  
浜松医科大学薬理学教室\*

健康成人男子にbalofloxacin (BLFX)を経口投与し、安全性と体内薬物動態について検討した。空腹時単回投与は、予備試験として各々2名の被験者を対象に10mg投与より開始し、安全性を確認しながら20mg, 50mgと順次増量した。

次いで、本試験として、100mg, 200mgおよび400mgを順次経口投与した。200mg投与では食事の影響をみるため、1週間の休薬期間をおくクロスオーバー法により同一被験者に朝食前と朝食後の2回投与した。その結果、200mg食後投与群のうち1例が軽度かつ一過性の頭重感を、また400mg投与群では1例に立ちくらみ様の症状(約10分間で消失)が発現した。いずれの症状も特別の処置を施すことなく一過性に消失した。他に特に問題となる症状・所見は発現しなかった。

BLFX投与後の血中濃度は用量に比例して増加した。C<sub>max</sub>は100mg投与で約1 $\mu$ g/ml, 200mg投与で約2 $\mu$ g/mlとなった。T<sub>max</sub>は1.0~1.2h, T<sub>1/2</sub>は7.0~8.3hで、腸管吸収が速やかで、比較的長く血中に持続した。食後投与ではT<sub>max</sub>が遅延し、C<sub>max</sub>が低下したが、AUC<sub>0 $\rightarrow$  $\infty$</sub> , 累積尿中排泄率は空腹時投与とほぼ同等であったため、吸収にはほとんど影響しないと考えられた。

いずれの投与量においても累積尿中排泄率は70~80%であった。代謝物としてグルクロン酸抱合体が約4%, 脱メチル体が約0.4%検出された。自然排泄便中の未変化体の回収率は2.8~10.7%で、回収率が高い被験者では尿中排泄率が低い傾向がみられた。

以上の成績より、BLFXは安全性上特に問題なく、体内動態に優れるため、感染症患者を対象に臨床評価することが可能であると考えられた。

**Key words** : Balofloxacin, 第I相試験, 単回経口投与, 体内薬物動態

Balofloxacin (BLFX, 開発記号Q-35)は中外製薬株式会社研究所にて創製された経口用キノロン薬である。キノリン環7位にメチルアミノピペリジン環を配して、グラム陽性菌やマイコプラズマ, クラミジアへの抗菌力を増強<sup>1,2)</sup>, また8位にメトキシ基を導入して光線過敏症の発現を抑制している<sup>3,4)</sup>。

実験動物における本剤の各種毒性試験や、一般薬理試験の結果、ヒトへの移行に問題はないと考えられた<sup>5)</sup>。そこで、健康成人男子志願者を対象とした臨床第I相試験を実施し、本剤のヒトにおける安全性と体内薬物動態について検討した。

### I. 試験方法

#### 1. 被験者

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

同意は文書にて取得した。被験者は服薬直前の検査に

て異常が認められない者を対象とした。年齢29~56歳, 体重52.0~77.1kg, 身長158~182cmの成人男子23名であった(Table 1)。

#### 2. 投与方法

投与薬剤はBLFXを10mg (Lot No. SIA08) および100mg (Lot No. SIA05)含有する錠剤を使用した。

単回経口投与は10mgの空腹時投与(ステップ1)より開始し、安全性に問題がないことを確認しながら20mg(ステップ2)→50mg(ステップ3)→100mg(ステップ4)→200mg(ステップ5, 6)と増量し、最高用量400mg(ステップ7)まで実施した。200mg投与においては吸収に及ぼす食事の影響をみるため、空腹時と食後30分での単回投与を同一被験者に対し1週間の休薬期間をおくクロスオーバー法により行った。食事はマレンダー食(パン, 牛乳, バター, ハム, 卵, 560Kcal)を使用した。

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。

試験は平成3年4月~同年6月の期間に医療法人社団新風会丸山病院にて治験審査委員会の承認を得て実施し

た。被験者は試験前日の夕刻に入院し、最終検査の結果で異常が認められないことを確認した後退院させた。入院中は医師の管理下においた。被験者は、試験開始1週間前より他の薬剤の服用を禁じ、また試験前日よりアルコールやカフェイン等の摂取を禁じた。

### 3. 試験スケジュールおよび検査項目

試験スケジュール(Fig. 1)に基づき自他覚所見、体温、血圧、脈拍、心電図、臨床検査(血液学的検査、血液生化学検査、尿検査: Table 2)などの各種検査を実施すると共に、高用量投与群(ステップ7)では平衡機能検査(重心動揺試験)と細隙灯による眼検査を実施した。

また、経時的に血清、尿および唾液を採取し、BLFX濃度を測定した。高用量投与群では投与5日後まで、毎日自然排泄便を貯め、便中濃度を測定した。蓄便は全重量を測り、ビニール袋内でよく混釈したのち、その一部を濃度測定用として採取した。

### 4. 濃度測定法

薬物濃度は、中外製薬株式会社薬物代謝センター(責任者: 大久保一三)にてHPLC法<sup>6)</sup>およびBioassay法<sup>7)</sup>により測定した。グルクロン酸抱合代謝物は強アルカリ処理法によりフリー体として定量した<sup>6)</sup>。

Table 1. Background for healthy male volunteers

Step	Doses	Volunteer no.	Age (yr.)	Body weight (kg)	Height (cm)
1	10 mg (fasting)	1	45	72.5	174
		2	35	60.4	177
		mean	40.0	66.5	175.5
2	20 mg (fasting)	3	29	76.6	175
		4	49	52.5	158
		mean	39.0	64.6	166.5
3	50 mg (fasting)	5	56	63.4	164
		6	47	73.6	168
		mean	51.5	68.5	166.0
4	100 mg (fasting)	7	30	70.8	179
		8	30	70.8	179
		9	30	65.4	169
		10	48	72.4	169
		11	29	77.1	182
		mean±SE	33.4±3.7	71.3±1.9	175.6±2.7
5,6	200 mg cross-over (fasting and non-fasting)	12	44	66.3	170
		13	42	75.6	167
		14	35	55.0	163
		15	43	72.5	171
		16	38	56.4	165
		17	34	69.2	169
mean±SE	39.3±1.7	65.8±3.5	167.5±1.3		
7	400 mg (fasting)	18	31	71.4	175
		19	34	74.2	181
		20	27	68.1	174
		21	49	54.6	163
		22	39	62.4	163
		23	44	52.0	159
mean±SE	37.3±3.4	63.8±3.7	169.2±3.5		

Ⅱ. 成績

1. 自・他覚症状

本試験中に発現した自覚症状をTable 3に示す。200mg投与群(食後)で、1例(Vol No. 12)が投与3時間後より軽度の頭重感を訴えたが、2時間程で消失した。な

お、本被験者は1週間後に200mgを空腹時服用したが、本症状は認められなかった。

400mg投与群(空腹時)では1例(Vol No. 20)が立ちくらみ様の症状を起こした。本被験者は服用1時間後の重心動揺試験のため、ベッドより立ち上がり試験器材まで

Item	Time after administration (h)												
	0	0.5	1	2	3	4	6	8	12	24	36	48	72
Administration	↑												
Body temperature	○		○	○		○	○	○	○	○	△	△	□
Blood pressure													
Pulse rate													
Symptom	○		○	○		○	○	○	○	○	△	△	□
ECG	○									○			
Ophthalmological test*2	□							□					
Equilibrium test*2	□		□										
Laboratory test	○									○			
Sampling													
Blood	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	□
Saliva	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○			
Urine*1,2	×			×		×	×	×	×	×	×	×	→
Feces*2	←									×		×	→

△ and \*1 : performed in a 200 mg-dose  
 □ and \*2 : performed in a 400 mg-dose

Fig. 1. Schedule for the single oral dose of balofloxacin.

Table 2. Examination items

1. Symptom
2. Body temperature, Blood pressure, Pulse rate, ECG
3. Laboratory tests
1) Hematology : RBC count, Hemoglobin, Hematocrit, Platelet count, WBC count, differential WBC
2) Blood chemistry :Glucose, Total protein, A/G ratio, Total and direct bilirubin, TTT, ZTT, GOT, GPT, LDH, ALP, γ-GTP, Creatinine, Total cholesterol, Triglyceride, Uric acid, BUN, CRP, Na, K, Cl
3) Urinalysis : pH, Protein, Glucose, Urobilinogen, Sediment
4. Equilibrium test (Stabilography) <sup>2)</sup> , EEG <sup>2)</sup>
5. Crystal in urine
6. Plasma level, Salivary level <sup>1)</sup> , Urinary level (excretion), Fecal level (excretion) <sup>2)</sup> , Urinary metabolite

1) Measured in single administration of 100 to 400 mg

2) Performed in single administration of 400 mg

歩み寄り際にふらつきを感じた。そこで、側のイスに座り安静にしたところ約10分間でその症状は消失した。

これらの2例を除き、本剤に起因する異常を訴えた例はなかった。

## 2. 体温, 血圧, 脈拍

試験結果をTable 4a~gに示した。いずれの試験においても異常な変動は認められなかった。

## 3. 心電図, 細隙灯眼検査および重心動揺試験

心電図は全てのステップで投与前後に実施したが、異常は認められなかった。400mg投与群では投薬前日(15時)と投薬6時間後(15時)に細隙灯による眼検査を実施したが、異常所見は観察されなかった。また、重心動揺試験は400mg服薬1時間後に実施したが、1分当たりの重心動揺距離(LNG/time), 重心動揺面積(REC area), 重心動揺集中面積(SD area)とも投与前値との比較において異常な変化は認められなかった(Table 5)。

## 4. 臨床検査

Table 6に投薬前後の臨床検査値を示す。投薬後に正常域を越えた項目は、Vol No. 2の好酸球比増加(6→11%), Vol No. 13の単球比増加(5→11%)およびVol No. 22の好酸球比増加(8→12%)の3件であった。この他にもわずかに正常域を越える項目が散見されたが、有意な異常変動とは考えられなかった。

## 5. 尿中薬物結晶

400mg投与群の投与後2~4時間尿の沈渣を鏡検したが、薬物結晶と推測される結晶物は認められなかった(Table 6g)。

## 6. 薬物動態

### 1) HPLC法とBioassay法の相関性

HPLC法とBioassay法との相関性をFig. 2に示す。

血清中濃度において

$$Y(\text{HPLC法}) = 0.90078X + 0.038$$

尿中濃度において

$$Y = 1.0247X - 2.036$$

とほぼ1:1の相関性が認められたことから、以下にはHPLC法による成績のみを示す。

### 2) 10mg投与(Table 7)

空腹被験者に10mgを経口投与し、30分、1時間および2時間後の血中未変化体濃度と、8時間後までの蓄尿中未変化体濃度を測定した。いずれの試料においても定量可能な濃度が検出された。

### 3) 20mg投与(Table 8)

上記試験結果を踏まえ、2名の被験患者で投与24時間後まで所定の時間(Fig. 1)に採血、採尿を実施した。最高血中濃度は投与1時間後に0.18または0.26 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に達し、以後漸減した。24時間後までの累積尿中排泄率は69%と81%であった。

### 4) 50mg投与(Table 9)

最高血中濃度はVol No. 5で服薬2時間後に0.34 $\mu\text{g}/\text{ml}$ , Vol No. 6で30分後に0.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に達した。累積尿中排泄率は59%と69%であった。

### 5) 100mg投与(Table 10)

最高血中濃度は服薬30分~2時間後に0.73~1.63 $\mu\text{g}/\text{ml}$ まで増加し、12時間後でも0.18 $\pm$ 0.01 $\mu\text{g}/\text{ml}$ が測定さ

Table 3. Results of subjective symptoms

Step	Doses	No. of Volunteers	Result	
1	10 mg fasting	2	no problem	
2	20 mg fasting	2	no problem	
3	50 mg fasting	2	no problem	
4	100 mg fasting	5	no problem	
5,6	cross-over 200 mg	fasting	6	no problem
		non-fasting	6	One volunteer felt transiently heavy in his head 2-3 hours after administration.
7	400 mg fasting	6	One volunteer felt transiently unsteady in his head for approximately 10 min after 1 hour of administration.	

Table 4. Vital signs

a) 10mg single-dose									
Item	Volunteer no.	Time after administration (h)							
		-1	1	2	4	6	8	12	24
Body temperature (°C)	1	35.2	35.8	35.2	34.8	35.4	36.2		35.5
	2	35.6	35.3	35.7	36.0	36.2	36.8		36.0
Blood pressure (mmHg)	1	111/72	117/66	114/69	123/78	107/59	116/65		111/65
	2	112/63	96/52	96/53	95/53	106/53	105/57		95/50
Pulse rate (/min)	1	53	48	50	57	72	67		58
	2	64	52	51	51	66	66		56
b) 20mg single-dose									
Item	Volunteer no.	Time after administration (h)							
		-1	1	2	4	6	8	12	24
Body temperature (°C)	3	34.8	36.0	35.9	36.3	35.3	36.6	36.1	35.4
	4	36.4	36.9	36.6	36.7	36.7	36.8	36.2	36.0
Blood pressure (mmHg)	3	132/85	127/69	129/75	132/80	125/74	122/70	131/73	127/77
	4	139/84	134/78	133/83	128/83	121/72	131/73	132/75	145/85
Pulse rate (/min)	3	56	52	48	57	65	64	67	54
	4	79	66	64	61	66	63	65	65
c) 50mg single-dose									
Item	Volunteer no.	Time after administration (h)							
		-1	1	2	4	6	8	12	24
Body temperature (°C)	5	34.3	35.1	35.2	35.5	35.3	35.5	35.6	34.4
	6	35.5	35.3	36.0	36.1	35.2	36.0	36.7	35.4
Blood pressure (mmHg)	5	129/82	118/77	118/77	118/75	117/71	115/70	121/77	115/80
	6	126/81	112/72	120/75	114/69	113/69	113/67	112/66	103/65
Pulse rate (/min)	5	59	53	53	61	64	61	72	60
	6	56	52	53	56	58	59	67	52
d) 100mg single-dose									
Item	Volunteer no.	Time after administration (h)							
		-1	1	2	4	6	8	12	24
Body temperature (°C)	7	36.5	36.6	36.5	36.4	36.7	36.6	36.7	36.0
	8	36.0	36.2	36.3	36.1	36.5	36.5	36.7	35.9
	9	35.7	36.1	36.4	36.6	36.7	36.4	36.4	36.4
	10	35.6	35.8	35.9	35.9	36.3	35.5	36.2	35.4
	11	35.6	35.9	36.4	36.4	36.6	36.6	37.2	35.1
Blood pressure (mmHg)	7	123/73	130/73	123/71	117/61	122/66	117/64	125/70	129/72
	8	119/73	115/64	108/62	115/66	112/65	105/55	120/63	117/63
	9	115/64	114/66	102/56	107/57	105/56	112/55	109/61	110/64
	10	116/64	126/73	122/75	127/78	117/64	121/66	119/65	117/66
	11	108/68	106/54	109/65	109/67	116/66	112/66	113/64	116/67
Pulse rate (/min)	7	68	53	54	55	57	53	61	54
	8	53	53	50	53	59	61	63	51
	9	53	54	54	53	63	57	68	49
	10	61	55	55	58	66	62	67	61
	11	57	59	63	65	74	64	74	61

Table 4. Vital signs (continued)

e) 200mg single-dose (fasting)		Time after administration (h)								
Item	Volunteer no.	-1	1	2	4	6	8	12	24	
Body temperature (°C)	12	35.6	35.9	36.3	36.1	36.3	35.5	35.4	35.8	
	13	35.5	35.7	35.9	35.6	35.8	36.1	36.2	35.4	
	14	35.0	35.4	36.1	35.9	35.8	36.3	36.0	35.4	
	15	36.0	35.9	36.2	36.6	36.7	36.4	35.5	35.6	
	16	36.6	35.3	36.6	36.7	36.5	36.5	36.1	35.4	
	17	35.6	36.1	36.7	35.6	36.4	36.6	36.2	35.6	
Blood pressure (mmHg)	12	120/73	117/72	123/72	110/75	125/76	114/66	120/68	114/70	
	13	116/67	111/69	112/73	115/67	118/65	108/61	123/69	108/62	
	14	106/65	106/63	116/67	115/62	123/68	114/62	118/61	103/58	
	15	129/81	123/75	132/77	134/83	136/77	127/73	130/75	130/79	
	16	127/77	121/77	120/70	113/64	113/64	116/63	123/67	111/64	
	17	112/70	100/65	108/65	111/68	114/63	109/64	118/67	114/68	
Pulse rate (/min)	12	53	47	48	49	54	54	51	51	
	13	53	51	51	51	62	59	57	51	
	14	46	45	44	46	67	57	62	45	
	15	84	78	81	71	95	93	92	82	
	16	65	57	58	51	65	64	59	51	
	17	61	54	57	56	70	64	68	58	

f) 200mg single-dose (non-fasting)		Time after administration (h)								
Item	Volunteer no.	-1	1	2	4	6	8	12	24	
Body temperature (°C)	12	36.3	35.8	36.4	36.2	36.2	36.0	35.8	35.9	
	13	35.8	36.3	36.3	36.5	36.1	36.5	35.9	35.2	
	14	36.1	36.5	36.5	36.0	35.8	36.8	35.8	35.5	
	15	35.5	35.9	36.3	35.9	36.2	36.1	36.3	35.4	
	16	35.4	36.1	35.9	35.1	36.2	35.8	36.3	35.8	
	17	35.2	36.7	35.3	35.1	36.3	36.0	36.4	34.9	
Blood pressure (mmHg)	12	129/73	110/69	120/68	120/71	116/65	128/75	112/66	114/69	
	13	124/75	115/66	118/71	122/73	113/62	115/64	121/72	113/66	
	14	121/63	110/59	116/62	115/58	120/58	119/62	121/66	107/58	
	15	115/70	119/74	132/82	121/75	122/69	122/76	124/76	120/71	
	16	120/65	114/63	110/63	116/66	111/61	124/67	117/58	118/66	
	17	113/66	110/60	102/61	105/67	118/64	115/66	119/70	110/64	
Pulse rate (/min)	12	52	51	52	48	57	57	53	50	
	13	56	57	54	51	57	54	55	51	
	14	55	60	57	49	66	70	72	48	
	15	76	77	74	74	88	84	89	80	
	16	53	56	50	44	60	56	56	53	
	17	57	62	58	52	75	64	64	57	

g) 400mg single-dose		Time after administration (h)								
Item	Volunteer no.	-1	1	2	4	6	8	12	24	
Body temperature (°C)	18	35.7	36.1	36.0	36.0	36.7	36.7	36.8	35.5	
	19	35.8	36.3	36.5	36.5	35.5	36.4	36.5	35.7	
	20	35.6	36.1	36.0	36.7	36.6	36.5	36.9	35.2	
	21	36.3	36.5	36.8	36.8	36.7	36.6	36.3	35.3	
	22	35.3	35.8	36.2	35.7	36.0	35.9	36.6	35.7	
	23	36.0	35.8	35.9	36.2	36.4	36.1	36.1	35.5	
Blood pressure (mmHg)	18	117/74	119/75	120/78	110/65	112/64	116/61	118/62	125/69	
	19	113/68	114/65	113/68	110/64	121/61	110/63	124/63	118/65	
	20	115/59	131/67	124/60	109/56	132/63	131/59	123/61	124/66	
	21	132/94	130/84	132/83	139/75	112/61	113/66	120/65	/	
	22	130/77	118/68	114/66	131/70	125/69	120/65	113/60	120/67	
	23	130/80	121/70	109/68	106/61	104/63	109/61	103/59	110/67	
Pulse rate (/min)	18	49	48	50	49	59	59	63	50	
	19	69	61	61	61	70	62	64	61	
	20	55	53	50	55	64	63	62	54	
	21	63	53	55	53	60	57	59		
	22	55	53	59	53	65	62	63	57	
	23	66	61	60	57	76	78	73	61	

れた。唾液中の最高濃度は血中より30分～1時間程度遅れ、その濃度比は75～89%であった。尿中濃度は0～2時間尿で $181 \pm 17 \mu\text{g/ml}$ 、8～12時間尿で $59 \sim \pm 8 \mu\text{g/ml}$ であった。48時間後までの累積尿中排泄率は約77%であった。

#### 6) 200mg空腹時投与 (Table 11)

最高血中濃度は服薬30分～2時間後にみられ、平均 $2.0 \pm 0.3 \mu\text{g/ml}$ であった。唾液中の最高濃度到達時間は血中より30分～1時間遅延し、唾液/血清比は79～98%であった。尿中濃度は0～4時間尿で $200 \mu\text{g/ml}$ を越え、8～12時間尿でも $47 \sim 136 \mu\text{g/ml}$ の濃度が測定された。累積尿中排泄率は60～94% (平均80%)であった。

#### 7) 200mg食後投与 (Table 12)

最高血中濃度到達時間は空腹時よりも1～2時間遅延し、最高血中濃度も約20%程度低下した。唾液中濃度も血中に比例し、最高濃度到達時間の遅延と低下がみられた。しかしながら、累積尿中排泄率は63～95% (平均80%)で空腹時投与における成績と変わらなかった。

#### 8) 400mg空腹時投与

最高血中濃度到達時間は3時間目の1例 (Vol No. 18)を除き、30分～1時間後で、平均最高血中濃度は $3.1 \pm 0.5 \mu\text{g/ml}$ であった (Table 13)。最高唾液中濃度は平均 $2.8 \sim 2.9 \mu\text{g/ml}$ に達し、その時間帯では血中濃度を上回った。尿中濃度は12～24時間尿でも $100 \mu\text{g/ml}$ を越えた。累積尿中排泄率はVol No. 23でやや低かったものの、他は64～85%であった。

自然排泄便中のBLFX濃度は0～24時間便で $39 \sim 162 \mu\text{g/ml}$  (平均 $93 \mu\text{g/g}$ )が測定されたが、3日目になると1例を除き検出されなかった (Table 14)。累積便中排泄率は2.8～10.7%であり、便中からの回収率が高い被験者では尿中排泄率が低くなる傾向がみられた。

#### 9) 代謝物の検出

血中濃度測定時のHPLC泳動図から脱メチル体はいずれの試料からも検出されなかった。これらの試料を3N

NaOH処理してもフリー体の増加は全く検出されなかった。

一方、空腹時200mg投与群のうち、尿中排泄率の高かった3例 (Vol No. 12, 13および14)の蓄積尿を3N NaOH処理すると、グルクロン酸抱合体が投与量の約4%、脱メチル体が約0.4%検出された (Table 15)。この際、未変化体は約90%が排泄された。

#### 10) 薬動力学的解析

最高血中濃度 ( $C_{\text{max}}$ ) と血中濃度時間曲線下面積 ( $AUC_{0-\infty}$ ) は投与量の増加に伴って高くなった (Table 16, Fig. 3)。最高血中濃度到達時間 ( $T_{\text{max}}$ ) は空腹時で1.0～1.2時間であった。食事のあとに服用すると、 $T_{\text{max}}$ が1～2時間程度遅延し、 $C_{\text{max}}$ も約20%低下した (Fig. 4)。

血中半減期 ( $T_{1/2}$ ) は投与量に関係なく7.0～8.3時間で、平均薬物残留時間 (MRT) は10時間前後であった。Clenも用量の影響はみられなかった。48時間後までの累積尿中排泄率はおよそ70～80%であった (Fig. 5)。

### III. 考 察

BLFXは安全性上いくつかの改善を加えた新規キノロン薬とされる。GABA受容体阻害作用はenoxacinより1/1000程低下している<sup>8)</sup>。肝の代謝酵素P450もほとんど阻害せず<sup>9)</sup>、Theophyllinの血中濃度を高めない<sup>9,10)</sup>。本剤は紫外線領域の光線照射に極めて安定で<sup>3)</sup>、光線過敏症発現の可能性を減じている<sup>4)</sup>。また、本剤の脂溶性はnorfloxacinより高くofloxacin (OFLX) より低くなるようデザインされているので、腸管からの吸収は良好であるにもかかわらず血液脳関門の通過が抑制され、中枢への影響はOFLXより少ないとされる<sup>5)</sup>。その他、実験動物における本剤の各種毒性試験や一般薬理試験で、特に問題となる所見は認められていない<sup>5)</sup>。これらの安全性試験ならびに薬効・薬理に関する本剤の基礎的検討の結果、臨床応用に十分値するものと考えられたので、今回健康常成人男子を対象とする臨床第I相試験を実施した。

Table 5. Stabilography

Volunteer no.	LNG/time (mm)		REC area (cm <sup>2</sup> )		SD area (mm <sup>2</sup> )	
	Before	After	Before	After	Before	After
18	16.3	14.4	8.6	9.7	98.5	90.5
19	12.8	11.6	6.9	6.1	111.2	83.2
20	8.4	9.1	4.5	6.3	64.7	75.4
21	8.0	7.5	3.4	2.1	33.6	25.5
22	14.6	11.9	8.2	4.4	82.1	61.0
23	17.5	11.9	6.0	3.5	63.4	48.0
mean±SE	12.93±1.63	11.07±0.99	6.27±0.84	5.35±1.08	75.33±11.41	63.93±9.91

※ Tested 1 h after oral dose of 400 mg.

Table 6. Clinical laboratory tests

## a) 10 mg single-dose

Items	Nomal range	Volunteer no.					
		1		2			
		Before	After	Before	After		
Hematology	RBC ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	380-530	513	523	516	511	
	Hb (g/dl)	12.4-17.2	16.0	16.2	15.4	15.3	
	Ht (%)	38.0-54.0	46.7	47.2	45.0	44.4	
	Platelet ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	11.0-34.0	26.3	26.5	17.3	16.5	
	WBC (/mm <sup>3</sup> )	3,000-8,500	7200	7500	5400	5200	
	Differ. WBC	Stab. (%)	0-19	5	3	6	7
		Seg. (%)	28-68	51	55	41	46
		Eos. (%)	0-10	9	3	6	<u>11</u>
		Baso. (%)	0-5	0	1	2	2
		Mono. (%)	0-10	2	6	4	4
Lymph. (%)		17-57	33	32	41	30	
Blood chemistry	Glucose (mg/dl)	70-110	106	105	102	99	
	TP (g/dl)	6.0-8.0	6.8	7.1	6.9	6.8	
	A/G	1.0-2.5	1.5	1.5	1.7	1.7	
	T-bil. (mg/dl)	0.3-1.2	0.6	0.7	0.8	0.7	
	TTT (U)	0.1-4.0	1.1	0.9	0.9	0.9	
	ZTT (U)	2.3-12.0	6.4	6.4	7.7	7.6	
	GOT (U)	5-40	19	17	14	14	
	GPT (U)	4-35	24	21	10	10	
	LDH (U)	170-450	345	352	219	214	
	Al-p (KAU)	3.0-11.0	5.5	5.6	4.9	5.0	
	$\gamma$ -GTP (U/l)	0-50	20	21	6	6	
	CPK (U/l)	10-100	<u>133</u>	<u>128</u>	49	40	
	T-chol (mg/dl)	120-230	204	215	155	155	
	triglycerid (mg/dl)	40-170	86	82	57	59	
	UA (mg/dl)	2.9-6.5	4.5	4.6	5.6	5.9	
	BUN (mg/dl)	8.0-20.0	16.3	16.1	18.6	20.0	
	Cr (mg/dl)	0.6-1.3	1.2	1.3	<u>1.4</u>	<u>1.5</u>	
	Na (mEq/l)	134-145	144	142	142	142	
K (mEq/l)	3.4-5.0	4.9	4.5	4.5	4.3		
Cl (mEq/l)	98-110	109	106	105	105		
Ca (mEq/l)	4.0-5.0	4.2	4.4	4.4	4.3		
P (mg/dl)	2.7-4.6	3.1	3.2	3.3	3.4		
Immunology	CRP	-	-	-	-	-	
Urinalysis	Protein	-	-	-	-	-	
	glucose	-	-	-	-	-	
	Urob.	- ~ $\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	
	Specific gravity	1.01-1.03	1.018	1.016	1.026	1.028	
	pH	4.5-7.0	6.4	5.2	5.6	5.4	
	ketone	-	-	-	-	-	
	occult bleeding	-	-	-	-	-	
	Sedi.	RBC	0-2/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S
WBC		0-2/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S	1-2/S	
Epith.		0-2/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S	

— : abnormal value



## b) 20 mg single-dose

Items	Normal range	Volunteer no.					
		3		4			
		Before	After	Before	After		
Hematology	RBC ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	380~530	471	476	434	424	
	Hb (g/dl)	12.4~17.2	15.0	15.0	14.7	14.3	
	Ht (%)	38.0~54.0	44.1	44.4	43.5	42.5	
	Platelet ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	11.0~34.0	24.3	24.0	23.7	21.2	
	WBC (/mm <sup>3</sup> )	3,000~8,500	<u>12700</u>	<u>10300</u>	5000	4300	
	Stab. (%)	0~19	8	7	2	3	
	Seg. (%)	28~68	56	61	55	58	
	Eos. (%)	0~10	1	4	4	3	
	Baso. (%)	0~5	0	0	1	0	
	Mono. (%)	0~10	4	6	7	6	
Lymph. (%)	17~57	31	22	31	30		
Blood chemistry	Glucose (mg/dl)	70~110	93	102	103	102	
	TP (g/dl)	6.0~8.0	6.4	6.5	6.8	6.5	
	A/G	1.0~2.5	1.9	1.8	1.6	1.6	
	T-bil. (mg/dl)	0.3~1.2	0.8	0.7	1.0	0.9	
	TTT (U)	0.1~4.0	1.3	1.3	0.4	0.3	
	ZTT (U)	2.3~12.0	5.2	5.1	5.6	5.6	
	GOT (U)	5~40	15	13	18	17	
	GPT (U)	4~35	15	15	11	11	
	LDH (U)	170~450	371	306	274	241	
	Al-p (KAU)	3.0~11.0	7.7	8.0	5.3	5.1	
	$\gamma$ -GTP (U/l)	0~50	42	42	12	11	
	CPK (U/l)	10~100	<u>110</u>	66	64	57	
	T-chol (mg/dl)	120~230	186	193	159	152	
	triglycerid (mg/dl)	40~170	137	140	95	72	
	UA (mg/dl)	2.9~6.5	<u>7.0</u>	<u>6.8</u>	<u>6.8</u>	6.0	
	BUN (mg/dl)	8.0~20.0	11.7	13.6	<u>20.3</u>	18.8	
	Cr (mg/dl)	0.6~1.3	1.1	1.1	1.2	1.1	
	Na (mEq/l)	134~145	142	141	142	142	
	K (mEq/l)	3.4~5.0	4.3	4.5	4.5	4.6	
Cl (mEq/l)	98~110	107	106	106	107		
Ca (mEq/l)	4.0~5.0	4.4	4.5	4.5	4.3		
P (mg/dl)	2.7~4.6	4.3	4.2	2.8	2.9		
Immunology	CRP	-	-	-	-	-	
Urinalysis	Protein	-	-	-	-	-	
	glucose	-	-	-	-	-	
	Urob.	- ~ ±	±	±	±	±	
	Specific gravity	1.01~1.03	1.018	1.014	1.031	1.015	
	pH	4.5~7.0	5.6	5.8	5.6	5.8	
	ketone	-	-	-	-	-	
	occult bleeding	-	-	-	-	-	
	Sedi.	RBC	0~2/S	1~2/S	0~1/S	0~1/S	0~1/S
		WBC	0~2/S	1~2/S	0~1/S	0~1/S	0~1/S
Epith.		0~2/S	0~1/S	0~1/S	0~1/S	0~1/S	

— : abnormal value

## c) 50 mg single-dose

Items	Nomal range	Volunteer no.					
		5		6			
		Before	After	Before	After		
Hematology	RBC ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	380-530	454	466	499	509	
	Hb (g/dl)	12.4-17.2	14.8	15.1	16.0	16.1	
	Ht (%)	38.0-54.0	42.2	43.3	46.0	46.9	
	Platelet ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	11.0-34.0	18.3	19.3	21.4	20.2	
	WBC (/mm <sup>3</sup> )	3,000-8,500	6500	7100	5700	6500	
	Differ. WBC	Stab. (%)	0-19	5	8	4	4
		Seg. (%)	28-68	61	60	62	56
		Eos. (%)	0-10	8	8	3	2
		Baso. (%)	0-5	1	0	1	3
		Mono. (%)	0-10	5	4	6	4
Lymph. (%)		17-57	20	20	24	31	
Blood chemistry	Glucose (mg/dl)	70-110	97	105	103	106	
	TP (g/dl)	6.0-8.0	6.9	7.2	6.9	7.1	
	A/G	1.0-2.5	1.9	1.8	1.8	1.7	
	T-bil. (mg/dl)	0.3-1.2	0.9	1.0	0.7	0.8	
	TTT (U)	0.1-4.0	1.0	0.9	1.6	1.6	
	ZTT (U)	2.3-12.0	5.8	5.9	6.2	6.3	
	GOT (U)	5-40	24	21	14	13	
	GPT (U)	4-35	31	29	21	19	
	LDH (U)	170-450	251	241	202	196	
	Al-p (KAU)	3.0-11.0	8.0	8.3	8.1	8.1	
	$\gamma$ -GTP (U/l)	0-50	44	45	15	16	
	CPK (U/l)	10-100	29	27	44	36	
	T-chol (mg/dl)	120-230	194	206	150	151	
	triglycerid (mg/dl)	40-170	122	136	159	158	
	UA (mg/dl)	2.9-6.5	4.6	5.1	5.3	5.7	
	BUN (mg/dl)	8.0-20.0	19.3	23.7	16.0	19.4	
	Cr (mg/dl)	0.6-1.3	1.0	1.1	1.2	1.3	
	Na (mEq/l)	134-145	142	142	141	141	
	K (mEq/l)	3.4-5.0	4.1	4.5	4.9	4.7	
	Cl (mEq/l)	98-110	106	106	105	105	
Ca (mEq/l)	4.0-5.0	4.5	4.7	4.5	4.5		
P (mg/dl)	2.7-4.6	3.3	3.0	3.2	3.0		
Immunology	CRP	-	-	-	-	-	
Urinalysis	Protein	-	-	-	-	-	
	glucose	-	-	-	-	-	
	Urob.	- ~ $\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	
	Specific gravity	1.01-1.03	1.022	1.026	1.018	1.026	
	pH	4.5-7.0	5.8	6.0	5.6	5.8	
	ketone	-	-	-	-	-	
	occult bleeding	-	-	-	-	-	
	Sedi.	RBC	0-2/S	1-2/S	1-2/S	0-1/S	0-1/S
		WBC	0-2/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S	1-2/S
		Epith.	0-2/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S

## d) 100 mg single-dose

Items	Normal range	Volunteer no.											
		7		8		9		10		11			
		Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After		
Hematology	RBC ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	380~530	495	486	494	483	506	526	459	443	529	<u>544</u>	
	Hb (g/dl)	12.4~17.2	16.2	16.1	16.4	16.0	16.3	16.7	15.2	14.8	16.0	16.4	
	Ht (%)	38.0~54.0	47.1	46.4	47.4	46.5	46.7	48.3	44.7	43.2	46.9	48.3	
	Platelet ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	11.0~34.0	25.3	26.1	22.6	22.4	23.4	24.4	17.7	18.0	24.9	22.9	
	WBC (/mm <sup>3</sup> )	3,000~8,500	4900	7200	5000	4900	6100	6300	4300	5100	7600	8200	
	Differ. WBC	Stab. (%)	0~19	2	2	15	12	9	4	8	9	12	11
		Seg. (%)	28~68	53	61	40	33	49	55	29	42	57	60
		Eos. (%)	0~10	4	1	9	8	4	8	7	4	8	5
		Baso. (%)	0~5	1	1	3	0	0	2	3	0	0	0
		Mono. (%)	0~10	5	4	4	8	6	2	4	5	1	4
Lymph. (%)		17~57	35	31	29	39	32	29	49	40	22	20	
Blood chemistry	Glucose (mg/dl)	70~110	103	101	97	97	88	92	88	95	94	103	
	TP (g/dl)	6.0~8.0	7.4	7.2	7.8	7.6	7.0	7.1	6.8	6.7	7.0	7.3	
	A/G	1.0~2.5	1.6	1.5	1.4	1.4	1.8	1.8	1.6	1.7	1.7	1.6	
	T-bil. (mg/dl)	0.3~1.2	0.9	0.7	0.7	0.7	1.0	1.0	0.7	0.7	0.9	0.8	
	TTT (U)	0.1~4.0	1.0	0.8	1.4	1.4	1.1	1.0	0.6	0.5	0.6	0.8	
	ZTT (U)	2.3~12.0	6.2	6.1	8.3	8.2	5.0	5.2	5.5	5.5	4.6	4.9	
	GOT (U)	5~40	18	18	16	13	21	21	15	16	19	21	
	GPT (U)	4~35	17	17	15	15	20	24	13	15	28	32	
	LDH (U)	170~450	259	240	209	185	231	218	219	223	206	210	
	Al-p (KAU)	3.0~11.0	7.7	7.7	9.8	9.4	5.4	5.1	8.2	8.4	6.2	6.1	
	LAP (U)	112~172	151	153	157	154	155	156	138	140	150	159	
	$\gamma$ -GTP (U/l)	0~50	43	41	16	14	17	16	20	19	49	48	
	CPK (U/l)	10~100	69	55	46	42	69	67	55	52	59	48	
	T-chol (mg/dl)	120~230	174	175	203	206	225	<u>234</u>	150	152	156	160	
	triglycerid (mg/dl)	40~170	140	117	111	124	<u>216</u>	<u>201</u>	162	100	97	138	
	UA (mg/dl)	2.9~6.5	5.3	5.5	4.8	4.7	6.5	6.5	5.3	5.6	5.6	6.0	
	BUN (mg/dl)	8.0~20.0	17.2	19.4	12.2	13.2	14.9	19.0	13.3	17.2	13.2	13.7	
	Cr (mg/dl)	0.6~1.3	1.2	1.2	1.0	1.0	1.3	1.3	1.2	1.1	1.2	1.2	
Na (mEq/l)	134~145	140	140	141	141	141	141	141	141	142	142		
K (mEq/l)	3.4~5.0	4.4	4.3	4.2	4.3	4.2	4.7	4.6	4.3	4.0	4.3		
Cl (mEq/l)	98~110	105	104	105	105	104	105	106	107	106	106		
Ca (mEq/l)	4.0~5.0	4.6	4.4	4.8	4.7	4.7	4.7	4.5	4.4	4.7	4.6		
P (mg/dl)	2.7~4.6	2.3	2.8	3.9	3.6	3.6	3.4	3.9	4.1	4.0	4.1		
Immunology	CRP	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Urinalysis	Protein	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	glucose	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Urob.	- ~ ±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	
	Specific gravity	1.01~1.03	1.021	1.029	1.024	1.016	1.028	1.032	1.020	1.021	1.033	1.031	
	pH	4.5~7.0	5.4	5.6	5.6	5.6	5.6	5.8	5.4	5.4	5.0	5.8	
	ketone	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	occult bleeding	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Sedi.	RBC	0~2/S	0~1/S	0~1/S	1~2/S	0~1/S	0~1/S	0~1/S	0~1/S	0~1/S	0~1/S	1~2/S
		WBC	0~2/S	1~2/S	0~1/S	1~3/S	0~1/S	0~1/S	1~2/S	0~1/S	0~1/S	0~1/S	0~1/S
		Epith.	0~2/S	0~1/S	0~1/S	0~1/S	0~1/S	0~1/S	0~1/S	0~1/S	0~1/S	0~1/S	0~1/S

— : abnormal value

## e) 200 mg single-dose

Items	Nomal range	Volunteer no.													
		12		13		14		15		16		17			
		Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After		
Hematology	RBC ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	380-530	501	502	473	484	450	450	522	519	462	452	521	518	
	Hb (g/dl)	12.4-17.2	15.3	15.2	15.1	15.4	14.5	14.3	15.9	15.7	14.4	14.0	15.4	15.0	
	Ht (%)	38.0-54.0	44.3	44.4	43.2	44.2	41.5	41.5	45.6	45.6	41.7	41.0	44.1	43.7	
	Platelet ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	11.0-34.0	24.0	24.3	26.1	27.7	24.6	25.8	30.9	30.5	18.6	19.5	21.7	22.7	
	WBC (/mm <sup>3</sup> )	3,000-8,500	3400	3800	5000	5400	6900	6900	7800	<u>8700</u>	6500	4800	5600	5100	
	Differ. WBC	Stab. (%)	0-19	7	6	2	1	4	4	6	6	12	18	11	17
		Seg. (%)	28-68	61	44	53	43	53	58	55	59	58	46	37	44
		Eos. (%)	0-10	2	3	9	6	1	1	3	2	6	12	2	3
		Baso. (%)	0-5	0	0	2	0	0	0	0	1	0	0	1	0
		Mono. (%)	0-10	6	8	5	<u>11</u>	7	3	8	3	10	8	<u>12</u>	9
Lymph. (%)		17-57	24	39	29	39	35	34	28	29	<u>14</u>	<u>16</u>	37	27	
Blood chemistry	Glucose (mg/dl)	70-110	98	97	97	100	109	<u>112</u>	103	102	106	109	99	95	
	TP (g/dl)	6.0-8.0	6.7	7.0	7.2	7.4	7.0	6.9	7.4	7.3	6.9	6.9	7.0	6.9	
	A/G	1.0-2.5	1.5	1.4	1.7	1.6	1.9	2.0	1.4	1.4	1.6	1.5	1.6	1.5	
	T-bil. (mg/dl)	0.3-1.2	1.1	0.8	0.7	0.6	1.0	0.8	1.0	0.9	<u>1.3</u>	0.9	<u>1.5</u>	<u>1.7</u>	
	TTT (U)	0.1-4.0	2.0	1.8	1.1	1.3	0.4	0.5	0.8	0.9	0.3	0.3	0.9	0.8	
	ZTT (U)	2.3-12.0	8.5	8.5	6.8	7.1	2.5	2.5	6.4	6.5	4.6	4.6	5.8	5.6	
	GOT (U)	5-40	17	17	17	19	17	15	19	19	19	15	16	17	
	GPT (U)	4-35	13	14	18	23	18	17	31	31	29	22	17	16	
	LDH (U)	170-450	259	308	269	267	180	172	229	232	286	248	292	275	
	Al-p (KAU)	3.0-11.0	6.0	5.9	6.4	6.8	6.2	6.1	8.2	7.8	9.0	7.8	5.0	4.6	
	LAP (U)	112-172	128	117	<u>186</u>	<u>180</u>	136	134	152	140	<u>173</u>	165	170	151	
	$\gamma$ -GTP (U/l)	0-50	12	11	32	32	34	30	23	22	19	18	27	24	
	CPK (U/l)	10-100	90	59	43	44	53	40	62	51	54	42	49	53	
	T-chol (mg/dl)	120-230	197	196	170	182	222	213	199	200	126	128	214	201	
	triglycerid (mg/dl)	40-170	113	109	<u>247</u>	<u>216</u>	156	<u>184</u>	<u>185</u>	<u>202</u>	90	100	109	126	
	UA (mg/dl)	2.9-6.5	4.3	4.4	<u>7.5</u>	<u>7.3</u>	6.1	6.4	<u>6.7</u>	6.1	6.3	6.2	<u>7.1</u>	6.3	
	BUN (mg/dl)	8.0-20.0	12.9	13.7	14.6	16.2	13.3	13.5	14.4	15.5	12.6	17.4	<u>21.7</u>	19.7	
	Cr (mg/dl)	0.6-1.3	1.1	1.2	1.1	1.2	1.1	1.1	1.1	1.2	1.3	1.3	1.3	1.2	
	Na (mEq/l)	134-145	143	142	141	141	142	141	142	141	140	138	141	141	
	K (mEq/l)	3.4-5.0	4.7	4.4	4.3	4.4	4.1	4.2	4.2	4.6	4.3	4.9	4.0	4.3	
Cl (mEq/l)	98-110	107	106	104	104	106	105	107	106	105	103	105	105		
Ca (mEq/l)	4.0-5.0	4.5	4.5	4.6	4.8	4.8	4.8	4.7	4.6	4.5	4.5	4.7	4.5		
P (mg/dl)	2.7-4.6	2.4	2.7	3.4	3.8	3.9	3.9	2.7	2.9	2.9	3.5	3.1	3.0		
Immunology	CRP	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Urinalysis	Protein	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	glucose	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	Urob.	- ~ ±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±		
	Specific gravity	1.01-1.03	1.027	1.023	1.023	1.022	1.029	1.019	1.034	1.034	1.027	1.023	1.029	1.028	
	pH	4.5-7.0	5.4	5.6	5.8	5.2	5.8	5.2	5.4	5.4	5.8	6.4	5.8	6.6	
	ketone	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	occult bleeding	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Sedi.	RBC	0-2/S	1-2/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S	1-2/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S	1-2/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S
		WBC	0-2/S	1-2/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S	1-2/S	1-2/S	1-2/S	0-1/S	0-1/S
Epith.		0-2/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S	

— : abnormal value

## f) 200 mg single-dose

Items	Nomal range	Volunteer no.													
		12		13		14		15		16		17			
		Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After		
Hematology	RBC (×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	380-530	512	519	476	480	462	444	508	508	451	470	481	502	
	Hb (g/dl)	12.4-17.2	15.6	15.8	15.1	15.3	14.8	14.4	15.4	15.1	13.8	14.3	14.2	14.7	
	Ht (%)	38.0-54.0	45.7	46.1	43.5	43.9	42.9	41.3	44.5	44.7	40.9	42.5	40.5	42.2	
	Platelet (×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	11.0-34.0	23.6	22.7	27.5	27.7	24.7	22.0	28.2	29.2	24.9	27.0	22.3	23.4	
	WBC (/mm <sup>3</sup> )	3,000-8,500	3800	3700	5000	5000	7300	6700	7800	8100	5600	5900	6000	6400	
	Differ. WBC	Stab. (%)	0-19	6	6	2	3	5	4	4	8	8	5	12	12
		Seg. (%)	28-68	43	50	44	46	55	62	61	62	59	57	50	34
		Eos. (%)	0-10	4	4	7	3	1	1	5	3	4	5	1	3
		Baso. (%)	0-5	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0
		Mono. (%)	0-10	7	3	4	<u>11</u>	3	7	5	6	3	5	5	4
Lymph. (%)		17-57	40	37	43	36	36	26	25	20	26	27	32	47	
Blood chemistry	Glucose (mg/dl)	70-110	101	98	103	101	108	108	94	100	100	103	95	96	
	TP (g/dl)	6.0-8.0	7.1	7.2	7.1	7.2	7.2	6.8	6.8	6.9	6.4	6.8	6.4	6.6	
	A/G	1.0-2.5	1.4	1.3	1.7	1.7	1.9	2.0	1.6	1.6	1.6	1.6	1.7	1.6	
	T-bil. (mg/dl)	0.3-1.2	<u>1.3</u>	1.0	0.7	0.7	1.1	1.2	0.8	0.7	1.1	0.9	<u>2.0</u>	<u>1.3</u>	
	TTT (U)	0.1-4.0	1.6	1.8	0.7	0.9	0.4	0.4	0.9	1.0	0.4	0.3	1.0	1.1	
	ZTT (U)	2.3-12.0	8.5	9.1	6.5	6.9	2.6	2.7	6.0	6.1	4.8	4.8	5.3	5.5	
	GOT (U)	5-40	18	16	14	16	17	15	18	17	16	17	18	17	
	GPT (U)	4-35	15	15	16	17	20	19	29	29	20	23	16	15	
	LDH (U)	170-450	282	249	281	269	186	177	206	202	272	263	298	270	
	Al-p (KAU)	3.0-11.0	6.2	6.2	6.4	6.4	6.1	5.7	7.6	7.7	7.7	8.3	4.3	4.5	
	LAP (U)	112-172	132	131	<u>187</u>	<u>189</u>	154	136	137	129	152	157	147	152	
	γ-GTP (U/l)	0-50	11	13	32	31	37	33	21	20	19	19	24	24	
	CPK (U/l)	10-100	77	53	49	44	48	43	56	45	56	50	66	57	
	T-chol (mg/dl)	120-230	207	216	153	155	<u>242</u>	222	181	184	130	142	189	216	
	triglycerid (mg/dl)	40-170	105	116	111	163	<u>206</u>	<u>175</u>	<u>194</u>	<u>179</u>	130	93	115	129	
	UA (mg/dl)	2.9-6.5	4.7	4.7	7.9	7.4	6.6	6.2	6.1	5.8	5.1	5.7	5.8	6.1	
	BUN (mg/dl)	8.0-20.0	16.5	17.3	17.1	18.1	13.1	15.2	13.2	13.1	13.2	16.6	16.1	16.6	
	Cr (mg/dl)	0.6-1.3	1.1	1.2	1.2	1.2	1.1	1.0	1.1	1.1	1.3	1.3	1.2	1.3	
	Na (mEq/l)	134-145	142	142	142	141	141	140	143	142	142	141	141	140	
	K (mEq/l)	3.4-5.0	4.8	4.6	4.3	4.3	3.9	4.2	4.4	4.5	4.6	4.5	3.8	4.1	
Cl (mEq/l)	98-110	107	107	108	106	105	105	107	107	106	105	105	104		
Ca (mEq/l)	4.0-5.0	4.7	4.6	4.8	4.8	4.9	4.9	4.4	4.5	4.3	4.5	4.5	4.6		
P (mg/dl)	2.7-4.6	3.0	3.1	3.4	3.7	3.5	3.6	2.8	2.7	3.3	3.7	2.8	2.9		
Immunology	CRP	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Urinalysis	Protein	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	glucose	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	Urob.	- ~ ±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±		
	Specific gravity	1.01-1.03	1.031	1.028	1.025	1.027	1.030	1.027	1.027	1.029	1.017	1.024	1.024	1.021	
	pH	4.5-7.0	5.4	5.2	5.4	5.4	5.2	5.8	5.8	5.4	5.6	5.6	5.4	6.2	
	ketone	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	occult bleeding	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Sedi.	RBC	0-2/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S	1-2/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S
		WBC	0-2/S	1-2/S	1-2/S	0-1/S	<u>8-10/1</u>	0-1/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S	1-2/S	0-1/S	0-1/S
		Epith.	0-2/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S	<u>1-3/1</u>	0-1/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S

— : abnormal value

## g) 400 mg single-dose

Items	Nomal range	Volunteer no.													
		18		19		20		21		22		23			
		Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After		
Hematology	RBC ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	380-530	459	456	525	529	480	468	525	508	529	542	484	466	
	Hb (g/dl)	12.4-17.2	14.7	14.5	15.9	16.0	14.9	14.5	15.3	15.0	16.4	16.9	15.3	14.8	
	Ht (%)	38.0-54.0	43.5	42.9	45.6	45.9	43.1	42.2	45.6	44.1	47.0	48.4	45.1	43.7	
	Platelet ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	11.0-34.0	17.5	17.7	27.8	27.5	22.4	22.4	19.4	19.0	23.7	23.5	19.5	18.8	
	WBC (/mm <sup>3</sup> )	3,000-8,500	5000	4800	6100	5900	7000	5800	4100	3700	5700	5800	7900	5900	
	Differ. WBC	Stab. (%)	0-19	8	8	2	4	7	6	15	11	2	6	18	16
		Seg. (%)	28-68	45	44	55	55	49	40	42	54	58	50	53	45
		Eos. (%)	0-10	4	6	5	4	4	1	1	3	8	<u>12</u>	1	1
		Baso. (%)	0-5	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2	0	1
		Mono. (%)	0-10	10	3	7	7	8	6	5	7	3	2	4	5
Lymph. (%)		17-57	33	38	31	30	32	47	37	25	29	28	24	32	
Blood chemistry	Glucose (mg/dl)	70-110	93	97	108	110	100	99	105	106	98	106	<u>115</u>	108	
	TP (g/dl)	6.0-8.0	6.0	6.4	6.8	7.0	6.7	6.9	6.7	6.8	6.7	7.1	7.3	7.3	
	A/G	1.0-2.5	1.9	1.8	1.6	1.6	1.9	1.8	1.5	1.5	1.9	1.8	1.5	1.6	
	T-bil. (mg/dl)	0.3-1.2	0.9	0.6	1.0	0.7	1.1	0.9	1.0	0.8	1.1	0.7	0.6	0.6	
	TTT (U)	0.1-4.0	1.3	1.3	1.9	1.9	1.1	1.1	1.0	0.9	2.4	3.1	2.5	1.9	
	ZTT (U)	2.3-12.0	4.8	5.0	7.8	8.0	5.2	5.2	7.3	7.6	7.0	7.9	6.9	6.7	
	GOT (U)	5-40	16	17	16	15	27	23	19	17	21	21	17	17	
	GPT (U)	4-35	13	14	20	19	30	27	22	20	18	19	17	18	
	LDH (U)	170-450	218	223	309	250	272	244	272	228	286	272	277	265	
	Al-p (KAU)	3.0-11.0	5.3	5.4	7.8	8.0	5.7	5.6	4.2	4.1	8.0	8.0	7.6	7.3	
	LAP (U)	112-172	<u>174</u>	<u>180</u>	138	149	145	134	138	146	169	<u>182</u>	150	159	
	$\gamma$ -GTP (U/l)	0-50	29	27	17	16	24	23	18	17	36	41	41	41	
	CPK (U/l)	10-100	44	42	70	66	<u>166</u>	96	51	57	69	60	40	36	
	T-chol (mg/dl)	120-230	124	129	176	166	186	187	214	211	213	216	<u>273</u>	<u>258</u>	
	triglycerid (mg/dl)	40-170	105	96	158	148	163	<u>183</u>	139	100	<u>392</u>	<u>563</u>	<u>264</u>	159	
	UA (mg/dl)	2.9-6.5	6.3	6.0	<u>6.7</u>	6.5	5.8	5.6	3.5	3.5	6.3	5.8	4.3	4.2	
	BUN (mg/dl)	8.0-20.0	12.8	13.5	14.8	13.7	13.7	14.8	16.4	17.6	17.5	17.2	12.5	15.0	
	Cr (mg/dl)	0.6-1.3	1.1	1.2	1.1	1.1	1.0	1.0	1.1	1.1	1.1	1.1	0.9	0.9	
	Na (mEq/l)	134-145	142	142	140	139	141	141	140	140	139	139	141	141	
	K (mEq/l)	3.4-5.0	4.6	4.3	4.7	4.5	4.1	4.1	4.2	4.1	4.5	4.6	4.9	4.9	
Cl (mEq/l)	98-110	106	107	104	104	105	105	104	104	104	104	105	105		
Ca (mEq/l)	4.0-5.0	4.3	4.3	4.5	4.5	4.7	4.5	4.4	4.3	4.6	4.5	4.7	4.6		
P (mg/dl)	2.7-4.6	3.1	3.3	2.8	2.7	3.9	3.9	3.1	3.2	2.9	2.9	2.5	2.9		
Immunology	CRP	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Urinalysis	Protein	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	glucose	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	Urob.	-- $\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$	$\pm$		
	Specific gravity	1.01-1.03	1.032	1.030	1.025	1.026	1.020	1.026	1.014	1.014	1.025	1.022	1.013	1.014	
	pH	4.5-7.0	5.2	5.6	5.6	5.4	5.4	5.6	5.4	5.4	6.0	5.8	5.2	5.6	
	ketone	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	occult bleeding	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Sedi.	RBC	0-2/S	1-2/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S	1-2/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S	1-2/S
		WBC	0-2/S	1-2/S	1-2/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S	1-2/S	1-2/S	0-1/S
Epith.		0-2/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S	0-1/S	
Crystal		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

— : abnormal value

本剤の初期投与量10mgは、急性毒性試験において最も感受性の高いイヌのLD<sub>50</sub> (400mg/kg以上<sup>5)</sup>)の1/600以下<sup>11)</sup>および亜急性毒性試験において最も感受性の高いイヌの無作用量 (10mg/kg<sup>5)</sup>)の1/60以下<sup>11)</sup>を参考に設定した。まず、予備的試験として1回10mgを2名の被験者に投与し、安全性と薬物の吸収の有無を確認した。次いで、20mg, 50mgを各2名に投与したが、自・他覚的に全く異常は認められなかった。この時点で、本剤の腸管吸収が良好で、比較的長く血中に残存し、多くは尿中へ排泄される、いわゆる腎排泄型キノロン薬であることが推測された。

そこで、本試験として臨床期待用量の100 mg, 200mg

および高用量の400mg単回投与試験を順次実施した。その結果、200mg食後投与群で1例に軽い頭重感が発現し、また400mg空腹時投与群で1例に一過性の立ちくらみ様症状が発現した。

頭重感は200mg服用3時間後より発現しているため、本剤との因果関係を否定しえないが、翌週空腹時の同量服用しても、全く異常を訴えなかった。このことより可能性はうすいと判断した。

一方、立ちくらみ様症状は服用1時間後の重心動揺試験に臨み、ベッドからその器材まで歩いてくる内に発現しており、薬剤との因果関係を否定しえるものではないが、急にベッドから立ち上がったことや空腹が影響して

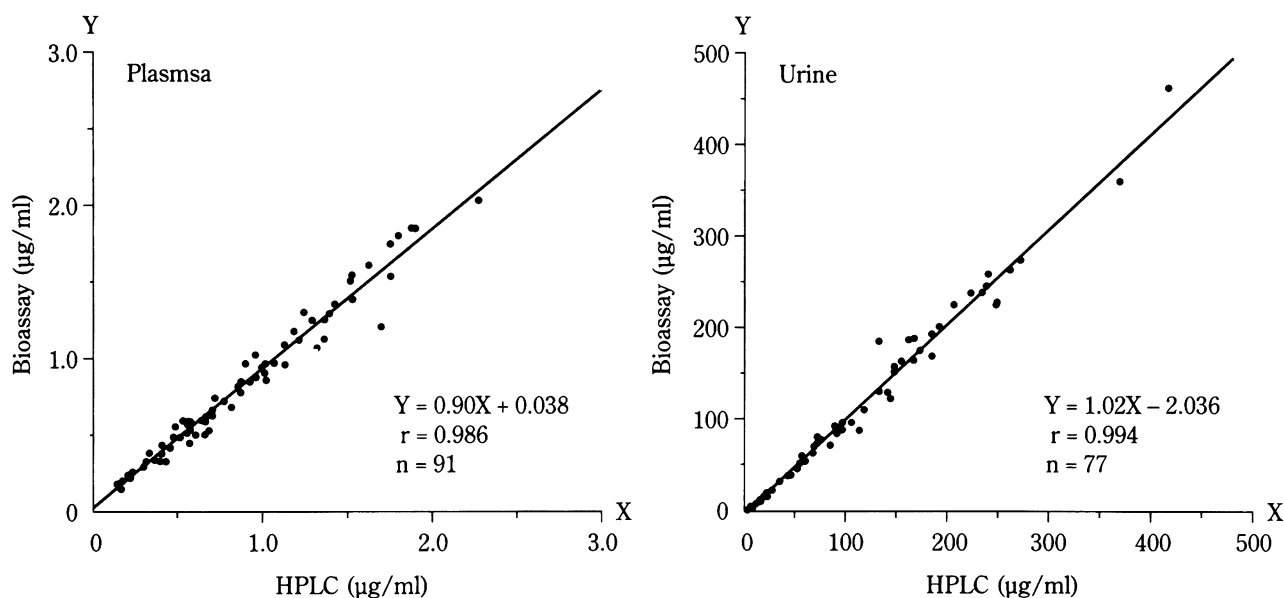


Fig. 2. Correlation between balofloxacin concentrations measured by HPLC and bioassay methods.

Table 7. Serum and urinary concentrations after oral dose of 10 mg in fasting volunteers

a) Serum concentration				
	(µg/ml)			
Volunteer no.	Time after administration (h)			
	0	0.5	1	2
1	0	0.03	0.05	0.06
2	0	0.10	0.08	0.07
mean	0	0.07	0.07	0.07

b) Urinary concentration	
	(µg/ml)
Volunteer no.	Time after administration (h)
	0-8
1	4.07
2	6.11
mean	5.09

Table 8. Serum and urinary concentrations after oral dose of 20 mg in fasting volunteers

a) Serum concentration											( $\mu\text{g/ml}$ )
Volunteer no.	Time after administration (h)										
	0	0.5	1	2	3	4	6	8	12	24	
3	0	0.16	<u>0.18</u>	0.11	0.10	0.08	0.06	0.05	0.03	0.01	
4	0	0.14	<u>0.26</u>	0.18	0.14	0.12	0.09	0.08	0.05	0.02	
mean	0	0.15	0.22	0.15	0.12	0.10	0.08	0.07	0.04	0.02	

— : peak concentration

b) Urinary concentration											( $\mu\text{g/ml}$ )
Volunteer no.	Time after administration (h)										
	0-12					12-24					
3	10.83					2.60					
4	30.31					4.17					
mean	20.57					3.39					

c) Cumulative urinary excretion rate											(%)
Volunteer no.	Time after administration (h)										
	0-12					12-24					
3	62.49					68.71					
4	63.65					80.58					
mean	63.07					74.65					

Table 9. Serum and urinary concentrations after oral dose of 50 mg in fasting volunteers

a) Serum concentration											( $\mu\text{g/ml}$ )
Volunteer no.	Time after administration (h)										
	0	0.5	1	2	3	4	6	8	12	24	
5	0	0.29	0.32	<u>0.34</u>	0.28	0.25	0.20	0.14	0.09	0.04	
6	0	<u>0.40</u>	0.37	0.29	0.22	0.20	0.17	0.12	0.08	0.03	
mean	0	0.35	0.35	0.32	0.25	0.23	0.19	0.13	0.09	0.04	

b) Urinary concentration											( $\mu\text{g/ml}$ )
Volunteer no.	Time after administration (h)										
	0-2		2-4		4-8		8-12		12-24		
5	51.94		56.14		55.27		23.60		10.42		
6	35.71		36.85		52.84		25.93		11.42		
mean	43.83		46.50		54.06		24.77		10.92		

c) Cumulative urinary excretion rate											(%)
Volunteer no.	Time after administration (h)										
	0-2		2-4		4-8		8-12		12-24		
5	11.77		23.42		36.69		47.88		59.05		
6	16.70		28.31		45.24		57.04		69.18		
mean	14.24		25.87		40.97		52.46		64.12		



Table 10. Serum, salivary and urinary concentrations after oral dose of 100 mg in fasting volunteers

## a) Serum concentration

(µg/ml)

Volnuteer no.	Time after administration (h)												
	0	0.25	0.5	1	2	3	4	6	8	12	24	36	48
7	0	0.03	0.57	<u>0.90</u>	0.73	0.58	0.49	0.42	0.32	0.20	0.08	0.03	0.02
8	0	0.08	0.57	<u>0.96</u>	0.86	0.65	0.56	0.42	0.30	0.17	0.05	0.01	0.01
9	0	0.02	<u>0.97</u>	0.87	0.71	0.57	0.49	0.40	0.32	0.20	0.07	0.02	0.01
10	0	0.19	<u>1.63</u>	1.19	0.77	0.58	0.53	0.40	0.32	0.20	0.08	0.02	0.01
11	0	N.D.	<u>0.14</u>	0.42	<u>0.73</u>	0.55	0.47	0.31	0.23	0.13	0.05	0.01	0.01
mean	0	0.08	0.78	0.87	0.76	0.59	0.51	0.39	0.30	0.18	0.07	0.02	0.01
±SE		0.04	0.25	0.13	0.03	0.02	0.02	0.02	0.02	0.01	0.01	0.00	0.00

N.D. : not detected

## b) Salivary concentration

(µg/ml)

Volnuteer no.	Time after administration (h)									
	0	0.5	1	2	3	4	6	8	12	24
7	0	0.04	<u>0.65</u>	0.52	0.35	0.22	0.15	0.11	0.05	0.02
8	0	0.06	0.78	<u>0.94</u>	0.51	0.43	0.31	0.24	0.07	0.03
9	0	0.07	<u>0.72</u>	0.51	0.31	0.24	0.16	0.11	0.05	0.02
10	0	0.08	<u>0.96</u>	0.87	0.54	0.46	0.24	0.21	0.08	0.04
11	0	N.D.	0.12	<u>0.54</u>	0.52	0.38	0.22	0.15	0.08	0.02
mean	0	0.06	0.65	0.68	0.45	0.35	0.22	0.16	0.07	0.03
±SE		0.01	0.14	0.09	0.05	0.05	0.03	0.03	0.01	0.00

N.D. : not detected

## c) Uriany concentration

(µg/ml)

Volnuteer no.	Time after administration (h)						
	0-2	2-4	4-8	8-12	12-24	24-36	36-48
7	142.18	106.24	67.28	50.64	27.54	14.22	3.49
8	240.73	247.18	55.26	58.74	17.04	2.56	3.64
9	162.16	146.68	89.30	54.99	45.41	5.42	3.97
10	173.58	154.81	134.57	91.00	14.57	9.94	1.97
11	186.10	147.76	96.14	41.52	33.02	8.02	4.38
mean	180.95	160.53	88.51	59.38	27.52	8.03	3.49
±SE	16.60	23.28	13.67	8.41	5.60	1.98	0.41

## d) Cumulative urinary excretion rate

(%)

Volnuteer no.	Time after administration (h)						
	0-2	2-4	4-8	8-12	12-24	24-36	36-48
7	17.80	31.57	46.40	57.41	68.91	80.38	82.43
8	18.21	38.30	52.78	68.81	80.74	84.59	85.95
9	14.78	24.97	40.57	51.00	69.46	71.21	73.00
10	14.83	24.98	42.68	45.93	60.88	66.81	68.91
11	9.57	21.69	45.25	59.41	68.48	73.31	74.83
mean	15.04	28.30	45.54	56.51	69.69	75.26	77.02
±SE	1.54	2.97	2.08	3.89	3.18	3.20	3.13

Table 11. Serum, salivary and urinary concentrations after oral dose of 200 mg in fasting volunteers

a) Serum concentration													
(µg/ml)													
Volunteer no.	Time after administration (h)												
	0	0.25	0.5	1	2	3	4	6	8	12	24	36	48
12	0	0.25	<u>2.16</u>	1.75	1.31	1.16	1.04	0.80	0.62	0.40	0.13	0.04	0.02
13	0	0.14	1.30	<u>2.23</u>	1.60	1.38	1.29	0.89	0.71	0.46	0.15	0.04	0.02
14	0	0.03	2.33	<u>2.76</u>	1.94	1.77	1.61	1.13	0.81	0.48	0.17	0.04	0.02
15	0	0.61	1.76	<u>2.28</u>	1.54	1.25	1.32	0.70	0.57	0.46	0.11	0.03	0.01
16	0	0.69	1.70	<u>1.76</u>	1.37	1.14	1.03	0.82	0.66	0.44	0.16	0.05	0.03
17	0	0.40	1.01	1.38	<u>1.81</u>	1.40	1.03	1.01	0.81	0.33	0.22	0.07	0.03
mean	0	0.35	1.71	2.03	1.60	1.36	1.22	0.89	0.70	0.43	0.16	0.05	0.02
±SE		0.11	0.20	0.20	0.10	0.09	0.10	0.06	0.04	0.02	0.02	0.01	0.00

b) Salivary concentration												
(µg/ml)												
Volunteer no.	Time after administration (h)											
	0	0.25	0.5	1	2	3	4	6	8	12	24	
12	0	-	0.29	<u>1.44</u>	0.87	0.60	0.50	0.31	0.26	0.10	0.04	
13	0	-	0.14	1.77	<u>1.79</u>	1.28	0.86	0.50	0.36	0.18	0.05	
14	0	-	0.21	<u>2.67</u>	2.20	1.09	1.06	0.60	0.47	0.24	0.05	
15	0	0.01	0.21	1.28	<u>1.77</u>	1.15	0.90	0.36	0.33	0.14	0.04	
16	0	0.02	0.48	<u>1.22</u>	0.86	0.63	0.60	0.41	0.27	0.13	0.04	
17	0	0.01	0.38	1.25	<u>1.87</u>	1.14	0.91	0.65	0.43	0.21	0.07	
mean	0	0.01	0.29	1.61	1.56	0.98	0.81	0.47	0.35	0.17	0.05	
±SE		0.00	0.05	0.23	0.23	0.12	0.09	0.06	0.03	0.02	0.00	

- : not collected

c) Urinary concentration							
(µg/ml)							
Volunteer no.	Time after administration (h)						
	0~2	2~4	4~8	8~12	12~24	24~36	36~48
12	260.07	226.44	68.60	136.16	53.55	17.00	7.53
13	173.25	122.54	161.82	71.76	53.21	12.24	6.01
14	550.32	215.00	123.87	46.74	60.55	8.57	8.93
15	271.46	370.79	248.10	113.70	85.40	19.49	6.52
16	263.00	191.74	119.20	66.85	52.07	17.45	7.58
17	184.02	234.58	167.60	93.51	71.25	21.89	7.59
mean	283.69	226.85	148.20	88.12	62.67	16.11	7.36
±SE	56.08	33.18	24.71	13.45	5.42	1.99	0.41

d) Cumulative urinary excretion rate							
(%)							
Volunteer no.	Time after administration (h)						
	0~2	2~4	4~8	8~12	12~24	24~36	36~48
12	18.40	31.92	51.61	65.27	85.64	91.71	93.79
13	19.70	34.40	54.62	63.47	81.94	86.58	88.75
14	18.43	32.59	48.81	54.97	82.14	87.13	88.71
15	15.01	28.56	46.70	58.20	71.30	78.03	79.55
16	9.70	17.15	29.25	38.28	52.50	58.24	60.34
17	9.80	19.75	34.87	45.37	60.41	68.72	70.93
mean	15.17	27.40	44.31	54.26	72.32	78.40	80.35
±SE	1.83	2.95	4.09	4.31	5.48	5.23	5.20

Table 12. Serum, salivary and urinary concentrations after oral dose of 200 mg in non-fasting volunteers

a) Serum concentration (µg/ml)													
Volunteer no.	Time after administration (h)												
	0	0.25	0.5	1	2	3	4	6	8	12	24	36	48
12	0	0.06	0.46	1.22	<u>1.43</u>	1.13	1.00	0.67	0.55	0.52	0.11	0.03	0.01
13	0	N.D.	0.02	0.05	1.02	<u>1.53</u>	1.30	0.93	0.67	0.41	0.14	0.04	0.02
14	0	N.D.	N.D.	0.86	<u>1.91</u>	1.88	1.52	1.07	0.87	0.36	0.16	0.04	0.02
15	0	N.D.	N.D.	0.11	0.91	<u>1.64</u>	1.32	0.90	0.70	0.41	0.12	0.03	0.02
16	0	0.01	0.17	1.02	1.72	<u>1.77</u>	1.57	1.13	0.90	0.57	0.21	0.06	0.03
17	0	N.D.	0.05	0.55	<u>1.78</u>	1.64	1.47	1.14	0.91	0.61	0.26	0.08	0.04
mean	0	0.04	0.18	0.64	1.46	1.60	1.36	0.97	0.77	0.48	0.17	0.05	0.02
±SE			0.10	0.20	0.17	0.11	0.08	0.07	0.06	0.04	0.02	0.01	0.00
N.D. : not detected													
b) Salivary concentration (µg/ml)													
Volunteer no.	Time after administration (h)												
	0	0.50	1	2	3	4	6	8	12	24			
12	-	0.01	0.29	<u>0.79</u>	0.70	0.53	0.33	0.22	0.11	0.03			
13	-	N.D.	N.D.	0.22	<u>1.38</u>	1.06	0.83	0.31	0.16	0.05			
14	-	N.D.	0.14	<u>1.66</u>	1.54	1.23	0.84	0.58	0.28	0.06			
15	0	N.D.	N.D.	0.50	<u>1.36</u>	1.16	0.56	0.39	0.17	0.05			
16	0	N.D.	0.19	<u>1.24</u>	1.19	0.91	0.54	0.37	0.18	0.06			
17	0	N.D.	0.07	0.99	<u>1.31</u>	0.81	0.53	0.37	0.19	0.06			
mean	0	0.01	0.17	0.90	1.25	0.95	0.61	0.37	0.18	0.05			
±SE			0.05	0.21	0.12	0.11	0.08	0.05	0.02	0.00			
N.D. : not detected													
c) Urinary concentration (µg/ml)													
Volunteer no.	Time after administration (h)												
	0~2	2~4	4~8	8~12	12~24	24~36	36~48						
12	167.17	205.90	97.28	69.28	57.59	17.46	3.95						
13	23.10	238.07	144.31	76.17	66.74	22.64	6.05						
14	418.36	222.64	53.10	96.81	66.23	10.49	4.87						
15	64.80	303.70	211.90	87.06	74.62	12.27	9.16						
16	115.75	134.85	129.25	52.64	71.24	11.41	11.93						
17	70.25	137.77	74.15	97.26	59.74	19.24	6.56						
mean	143.24	207.16	118.33	79.87	66.03	15.59	7.09						
±SE	58.58	26.18	23.24	7.09	2.66	2.01	1.21						
d) Cumulative urinary excretion rate (%)													
Volunteer no.	Time after administration (h)												
	0~2	2~4	4~8	8~12	12~24	24~36	36~48						
12	10.77	24.74	34.51	40.95	55.73	61.19	62.54						
13	1.44	19.67	39.95	48.16	63.05	69.99	71.89						
14	4.13	18.08	25.52	52.25	66.35	71.05	72.42						
15	4.98	26.34	50.46	65.76	83.68	90.14	91.76						
16	10.86	29.20	51.17	64.48	85.44	93.22	95.39						
17	7.44	21.18	38.97	50.37	70.91	81.75	85.00						
mean	6.60	23.20	40.10	53.66	70.86	77.89	79.83						
±SE	1.54	1.74	3.98	3.95	4.79	5.13	5.25						

Table 13. Serum, salivary and urinary cumulative after oral dose of 400 mg in fasting volunteers

a) Serum concentration															( $\mu\text{g/ml}$ )
Volunteer no.	Time after administration (h)														
	0	0.25	0.5	1	2	3	4	6	8	12	24	36	48	60	72
18	0	0.03	0.77	0.93	2.47	<u>3.15</u>	2.52	2.28	1.77	1.03	0.37	0.10	0.04	0.02	0.02
19	0	0.19	2.97	<u>3.24</u>	2.73	2.44	2.30	1.71	1.60	0.84	0.28	0.07	0.03	0.01	0.01
20	0	0.05	1.59	<u>4.68</u>	2.11	3.26	3.43	2.36	1.79	1.24	0.28	0.06	0.02	0.01	0.01
21	0	1.41	<u>3.77</u>	<u>3.22</u>	2.75	2.61	2.58	1.96	1.63	0.96	0.35	0.10	0.04	0.02	0.01
22	0	0.65	<u>4.27</u>	3.29	3.06	2.50	2.28	1.72	1.37	0.85	0.27	0.07	0.03	0.01	0.01
23	0	0.38	<u>2.89</u>	<u>2.95</u>	1.90	1.63	1.63	1.17	0.83	0.45	0.15	0.03	0.02	0.01	N.D.
mean	0	0.45	2.71	3.05	2.50	2.60	2.46	1.87	1.50	0.90	0.28	0.07	0.03	0.01	0.01
$\pm\text{SE}$		0.21	0.54	0.49	0.18	0.24	0.24	0.18	0.15	0.11	0.03	0.01	0.00	0.00	0.00

N.D. : not detected

b) Salivary concentration												( $\mu\text{g/ml}$ )
Volunteer no.	Time after administration (h)											
	0	0.5	1	2	3	4	6	8	12	24		
18	0	N.D.	0.61	2.91	<u>3.99</u>	3.47	1.81	1.41	0.80	0.24		
19	0	0.34	2.67	<u>2.83</u>	2.26	1.67	1.33	0.90	0.57	0.11		
20	0	0.09	2.03	2.79	<u>3.38</u>	3.19	1.99	1.27	0.88	0.17		
21	0	3.30	<u>4.88</u>	2.79	<u>2.48</u>	2.65	2.35	1.29	0.48	0.10		
22	0	0.93	<u>3.25</u>	3.62	<u>3.65</u>	1.82	1.40	0.95	0.60	0.11		
23	0	0.67	<u>2.19</u>	1.77	1.67	0.95	0.89	0.61	0.30	0.06		
mean	0	1.07	2.61	2.79	2.91	2.29	1.63	1.07	0.61	0.13		
$\pm\text{SE}$		0.58	0.58	0.24	0.37	0.40	0.21	0.12	0.09	0.03		

N.D. : not detected

c) Urinary concentration										( $\mu\text{g/ml}$ )
Volunteer no.	Time after administration (h)									
	0~2	2~4	4~8	8~12	12~24	24~36	36~48	48~60	60~72	
18	242.02	385.30	440.65	241.16	188.87	55.30	20.83	5.01	6.29	
19	365.24	196.78	245.56	287.37	104.26	43.91	10.06	3.61	3.76	
20	502.48	803.36	223.56	139.36	169.32	54.21	22.48	2.73	3.73	
21	115.02	77.54	551.62	226.96	60.48	63.85	7.73	4.78	3.47	
22	292.46	178.92	311.16	180.58	80.62	32.02	11.24	1.91	3.47	
23	78.58	110.48	261.06	118.94	29.63	16.97	3.43	1.27	1.06	
mean	265.97	292.06	338.94	199.06	105.53	44.38	12.63	3.22	3.63	
$\pm\text{SE}$	64.54	111.20	53.06	26.25	25.45	7.07	3.06	0.62	0.68	

d) Cumulative urinary excretion rate

d) Cumulative urinary excretion rate										(%)
Volunteer no.	Time after administration (h)									
	0~2	2~4	4~8	8~12	12~24	24~36	36~48	48~60	60~72	
18	7.75	21.04	36.90	48.72	68.27	74.67	77.07	78.48	79.08	
19	11.14	21.47	36.08	47.15	63.51	68.85	70.94	71.84	72.28	
20	9.30	18.94	44.20	58.06	76.01	81.65	83.91	84.58	84.87	
21	20.13	27.81	43.53	56.46	73.37	79.86	82.10	83.06	83.51	
22	11.11	20.60	33.20	43.04	55.98	61.21	62.91	63.69	63.97	
23	10.49	18.33	28.25	34.20	43.30	45.95	46.98	47.43	47.69	
mean	11.65	21.37	37.03	47.94	63.41	68.70	70.65	71.51	71.90	
$\pm\text{SE}$	1.78	1.38	2.49	3.60	4.97	5.48	5.68	5.76	5.78	

Table 14. Fecal concentrations after oral dose of 400 mg in fasting volunteers

a) Fecal concentrations					( $\mu\text{g/g}$ )
Volunteer no.	Time after administration (h)				
	24	48	72		
18	39.20	53.77	15.02		
19	78.12	19.75	ND		
20	45.40	ND	ND		
21	162.02	31.31	ND		
22	107.46	28.29	ND		
23	124.49	ND	ND		
mean	92.78	22.19	2.50		
$\pm\text{SE}$	19.45	8.38			

ND : not detected

b) Cumulative fecal excretion rate					(%)
Volunteer no.	Time after administration (h)				
	0-24	24-48	48-72		
18	0.17	2.24	2.82		
19	4.36	5.21	5.21		
20	3.97	3.97	3.97		
21	4.46	5.96	5.96		
22	3.76	6.47	6.47		
23	10.71	10.71	10.71		
mean	4.57	5.76	5.86		
$\pm\text{SE}$	1.39	1.17	1.11		

Table 15. Urinary excretion of balofloxacin and the metabolites after oral dose of 200 mg in fasting volunteers

Time (h)	Volunteer no.	Excretion rate (% of dose)		
		unchanged	glucuronide form	desmethyl form
0-24	12	85.6	3.3	0.40
	13	81.9	4.2	0.31
	14	82.2	3.4	0.34
	mean $\pm\text{SE}$	83.2 $\pm$ 1.2	3.6 $\pm$ 0.3	0.35 $\pm$ 0.03
24-48	12	8.2	0.5	0.07
	13	6.9	0.6	0.04
	14	6.6	0.1	0.04
	mean $\pm\text{SE}$	7.2 $\pm$ 0.5	0.4 $\pm$ 0.2	0.05 $\pm$ 0.01
Total (0-48)	12	93.8	3.8	0.47
	13	88.8	4.8	0.35
	14	88.8	3.5	0.38
	mean $\pm\text{SE}$	90.4 $\pm$ 1.7	4.0 $\pm$ 0.4	0.40 $\pm$ 0.04

いるかもしれない。症状は約10分で消失した。諸種検査で特に注目すべき変化は認めなかった。

臨床検査では、好酸球数増多が2件(6→11%, 8→12%)と単球数増多が1件(5→11%)発現したが、正常域をわずかに越える程度で、特に問題となる異常変動とは考えられなかった。Vol No. 3は服薬前より白血球数が異常に高かったが、以前より高いこと、他の検査項目で異常は認められないこと、扁桃リンパ節の腫脹や扁桃部の発赤が観察されないことより治験参加を許可した。

400mg投与群では投与1時間後に重心動揺試験を、また6時間後に細隙灯による眼検査を実施したが、全く異

常は観察されなかった。以上の諸種安全性試験の結果から、本剤は安全性上特に問題はないと考えられた。

空腹時単回投与後の血清中濃度は投与量によく相関し、C<sub>max</sub>とAUC<sub>0→∞</sub>は投与量に応じて高くなった。本剤の吸収は良好で、T<sub>max</sub>は投与量に関係なく1.0~1.2時間であった。C<sub>max</sub>は100mg投与で約1 $\mu$ g/ml, 200mg投与で約2.2 $\mu$ g/mlであり、T<sub>1/2</sub>は7.0~8.3時間であるので、臨床で使用する場合は1回100mgまたは200mgの1日2回投与が可能であると考えられた。これらのことより、本剤は10mg~400mgの投与量において、吸収に飽和は認められず、また排泄の速度が一定であることが示

Table 16. Pharmacokinetic parameters

Doses	Volunteer no.	T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> ( $\mu$ g/ml)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>0→∞</sub> ( $\mu$ g·h/ml)	MRT (h)	Cl <sub>ren</sub> (ml/h)
100 (fasting)	7	1.0	0.90	5.42	8.01	11.85	10289
	8	1.0	0.96	8.35	7.25	8.56	11852
	9	0.5	0.97	6.13	7.63	9.96	9563
	10	0.5	1.63	8.66	8.42	9.48	8189
	11	2.0	0.73	6.66	5.58	9.74	13412
	mean ±SE	1.0 0.3	1.04 0.15	7.04 0.63	7.38 0.49	9.92 0.54	10661 907
200 (fasting)	12	0.5	2.16	7.30	15.24	9.83	12308
	13	1.0	2.23	9.63	17.29	9.63	10264
	14	1.0	2.76	6.24	20.44	8.98	8682
	15	1.0	2.28	7.37	15.88	8.56	10016
	16	1.0	1.76	7.97	16.41	11.11	7353
	17	2.0	1.81	8.45	17.36	11.60	8170
mean ±SE	1.1 0.2	2.17 0.15	7.83 0.47	17.11 0.75	9.95 0.49	9466 725	
200 (non-fasting)	12	2.0	1.43	10.83	14.15	9.72	8840
	13	3.0	1.53	4.56	14.20	11.12	10124
	14	2.0	1.91	9.90	17.29	9.78	8380
	15	3.0	1.64	6.24	13.92	10.46	13187
	16	3.0	1.77	8.77	19.93	11.18	9570
	17	2.0	1.78	9.76	20.75	12.61	8195
mean ±SE	2.5 0.2	1.68 0.07	8.34 0.99	16.71 1.26	10.81 0.44	9716 755	
400 (fasting)	18	3.0	3.15	7.62	35.19	11.74	8760
	19	1.0	3.24	13.33	31.98	9.90	8874
	20	1.0	4.68	7.79	39.23	9.32	8556
	21	0.5	3.77	9.50	36.20	10.57	9072
	22	0.5	4.27	5.46	32.27	9.62	7797
	23	1.0	2.95	6.08	20.35	8.68	9234
mean ±SE	1.2 0.4	3.68 0.28	8.30 1.16	32.54 1.34	9.97 0.44	8716 208	

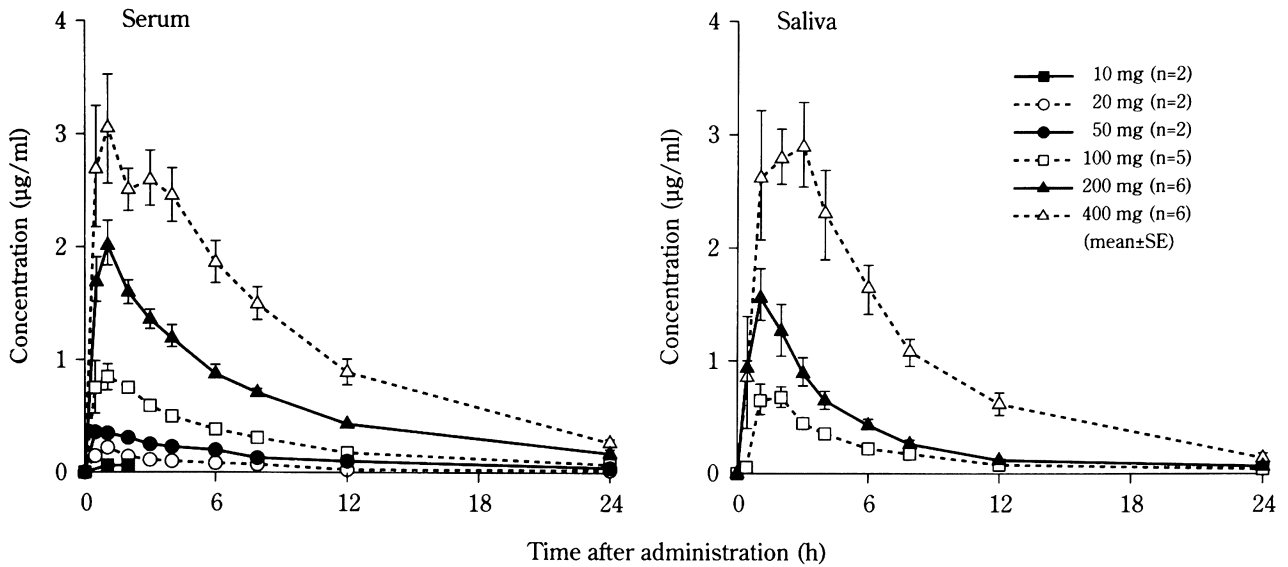


Fig. 3. Serum and saliva levels of balofloxacin after single oral dose in fasting volunteers.

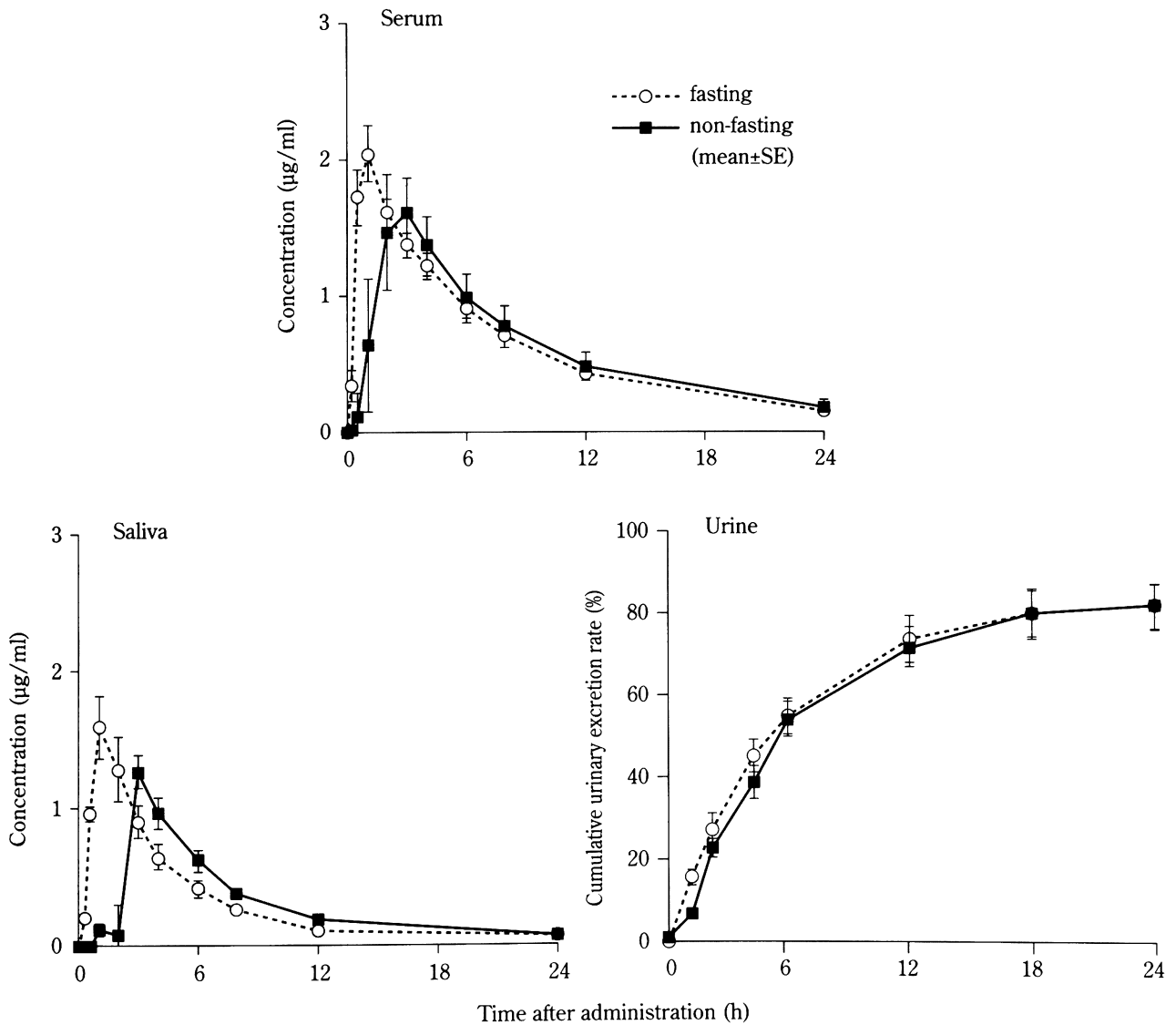


Fig. 4. Effect of food intake on the absorption of balofloxacin (200 mg, cross-over, n=6).

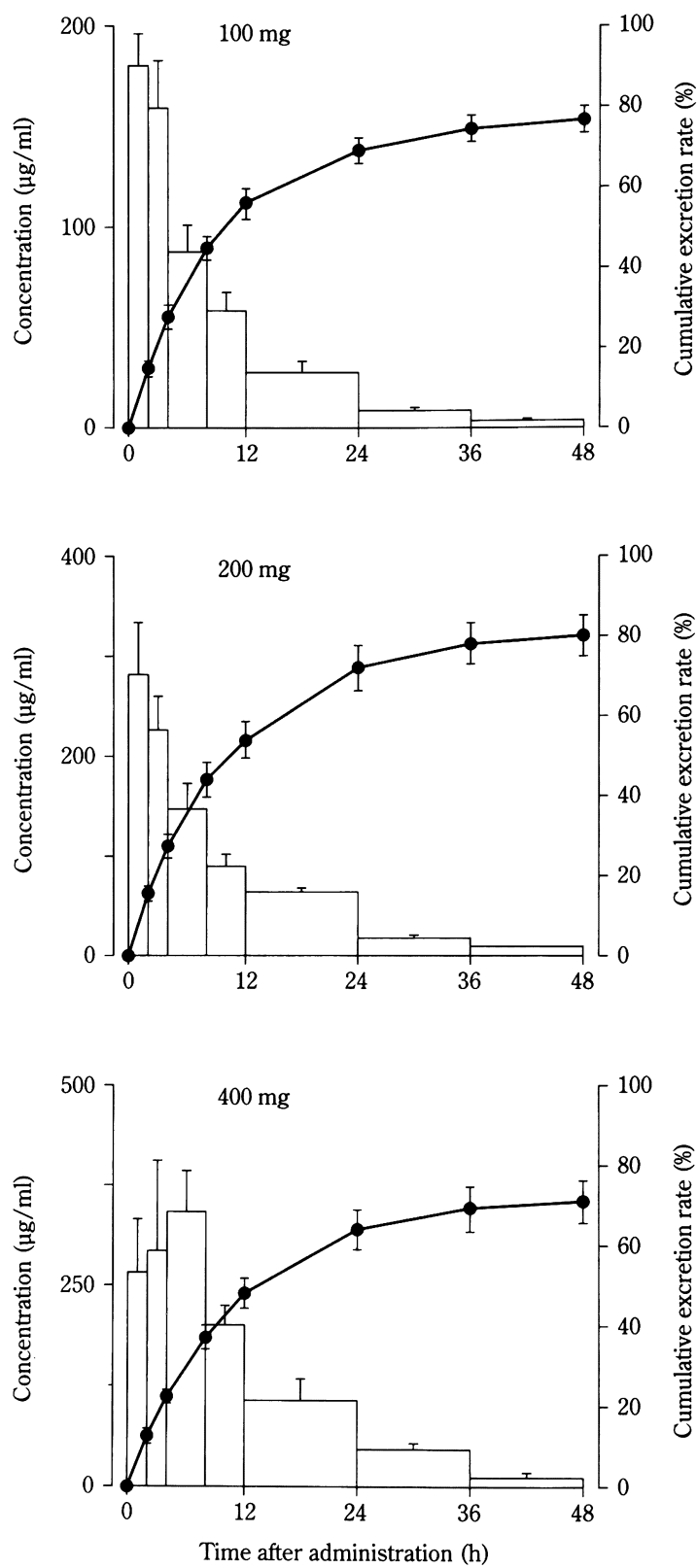


Fig. 5. Urinary excretion of balofloxacin after oral dose in fasting volunteers.



唆された。

一般にキノロン薬は組織移行性に優れ、とくに腺組織では血中濃度より高くなることが知られる<sup>12)</sup>。唾液中濃度は血中濃度と同等かやや低い程度とされるが、今回のBLFXを用いた試験結果でもほぼ同様の成績が得られた。唾液中濃度のTmaxは血中よりやや遅れるものの、BLFX投与3~6時間後に唾液を採取すれば血中濃度の代替モニターとして応用することも可能と考えられる。また、口腔内感染症や上部呼吸器感染症の治療に有利な薬物動態上の特徴と考えられる。

尿中排泄率は未変化体として70~80%回収された。200mg投与群で代謝物の尿中排泄率を定量したところ、グルクロン酸抱合体が約4%、ピペラジン環3位の脱メチル体が約0.4%回収された。この代謝物の割合は、例えばsparfloxacinの総尿中排泄率約35%中、その約2/3がグルクロン酸抱合物との成績<sup>13)</sup>と比べればはるかに低い。

100mg投与後の尿中濃度は0~2時間尿で150 $\mu$ g/mlを越え、8~12時間尿でも50 $\mu$ g/mlを越えた。また、200mg投与群では0~2、2~4時間尿で200 $\mu$ g/mlを越え、8~12時間尿でも100 $\mu$ g/ml近い濃度であった。このように本剤の未変化体が高い濃度で尿路に排泄されるところから、尿路感染症に対しても高い有用性が期待される。

本剤の自然排泄便中の回収率は2.8~10.7%であった。被験者毎に解析すると、便中回収率の高い被験者では尿中排泄率が低くなる傾向がみられた。

200mg単回投与時に、同一被験者を用いて検討した食事による影響は、Tmaxの遅延とCmaxの低下がみられたが、AUC<sub>0-∞</sub>やMRTではほとんど変わりがなかった。このことより、食事の有無は本剤の吸収にほとんど影響せず、胃内滞留時間の延長に伴う吸収の遅延をもたらすものと考えられた。

以上、BLFXを健常成人男子に単回経口投与する臨床第I相試験の結果、本剤は経口吸収が良好で、比較的長く血中に持続したのち、そのほとんどは未変化体のまま尿中に排泄される薬物動態的特徴を有し、かつ安全性に問題がない新規キノロン薬であると考えられた。

## 文 献

- 1) Ito T, Otsuki M, Nishino T: *In vitro* antibacterial activity of Q-35, a new fluoroquinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 1708~1714, 1992
- 2) Iwasaki H, Miyazaki S, Tsuji A, Yamaguchi K, Goto S: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of Q-35, a novel fluoroquinolone. *Chemotherapy* 41: 100~112, 1995
- 3) Matsumoto M, Kojima K, Nagano H, Matsubara S, Yokota T: Photostability and biological activity of fluoroquinolones substituted at the 8 position after UV irradiation. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 1715~1719, 1992
- 4) Marutani K, et al: Reduced phototoxicity of a fluoroquinolone antibacterial agent with a methoxy group at the 8 position in mice irradiated with long-wavelength UV light. *Antimicrob Agents Chemother* 37: 2217~2223, 1993
- 5) 熊澤浄一, 松本文夫: 第42回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム. Balofloxacin (Q-35), 福岡, 1994
- 6) 寺尾公男, 宇津 恵, 西宮智子, 湯谷義人, 大澤康次, 羽田正利, 福島政文, 蒲池信一: 新規ニューキノロン系合成抗菌薬balofloxacinのHPLCを用いたヒト生体試料中の定量法. *日化療会誌* 43(S-5): 84~89, 1995
- 7) 郷司 憲, 吉橋久雄, 森 聖一, 金丸寿美子, 久保寺美典, 寺田勝英, 斉藤仁俊: ニューキノロン系合成抗菌薬balofloxacinの体液内濃度測定法. *日化療会誌* 43(S-5): 90~93, 1995
- 8) 堀 誠治, 嶋田甚五郎: 新キノロン薬, balofloxacinのGABA受容体結合に及ぼす影響とマウスにおける痙攣誘発作用に関する検討. *日化療会誌* 43(S-5): 111~114, 1995
- 9) 名淵義明, 矢野圭一, 麻生良典, 田中公一, 高頭迪明: ピリドンカルボン酸系抗菌剤Q-35のラット肝ミクロソームにおけるtheophylline代謝阻害に関する研究. *薬物動態* 8(2): 239~245, 1993
- 10) 橋口浩二, 中林美枝子, 吉田耕一郎, 宮下修行, 中島正光, 二木芳人, 副島林造: Balofloxacinの経口Theophylline血中濃度に及ぼす影響. *日化療会誌* 43(S-5): 168~173, 1995
- 11) 中島光好, 他: 新薬開発におけるPhase I Studyへの移行とPreclinical Study: 教室におけるPhase I Studyの経験から. *臨床薬理* 15(2): 279~290, 1984
- 12) 松本文夫, 柴 孝也: キノロン薬動力学. キノロン薬(上田 泰, 他編)p. 107~120, ライフサイエンス, 東京, 1991
- 13) 中島光好, 金丸光隆, 植松俊彦, 滝口祥令: ピリドンカルボン酸系抗菌剤Sparfloxacinの臨床第I相試験. *臨床医薬* 7(8): 1639~1684, 1991

## Clinical phase I study of balofloxacin I. Single oral administration

Mitsuyoshi Nakashima, Toshihiko Uematsu, Miho Fukuchi, Mako Nakano and Kazuhiro Kosuge

Department of Pharmacology, Hamamatsu University School of Medicine

3600 Handa-cho, Hamamatsu 431-31, Japan

Balofloxacin (BLFX) was orally administered to healthy male volunteers, and its safety and pharmacodynamics were investigated.

A preliminary test was performed on two patients at each dose of 10 mg, 20 mg and 50 mg during fasting by single administration.

Subsequently, oral administration was initiated at 100 mg, then gradually increased to 200 and 400 mg, as the test. The drug was administered at a dose of 200 mg twice, before and after breakfast, to the same subject by the cross-over method in which a one-week drug-cessation period was included for the purpose of investigating the influence of meals. One patient in the group to which 200 mg was administered postprandially had mild and transient dull headache, and one in the group to which 400 mg was administered had symptoms resembling dizziness that disappeared about 10 minutes later. All the symptoms subsided rapidly without any specific treatment. No other problematic symptoms or findings were observed.

The blood concentration increased in proportion to dose after the administration of BLFX. The maximum concentration ( $C_{max}$ ) was about 1  $\mu\text{g}/\text{ml}$  with the administration of 100 mg, and about 2  $\mu\text{g}/\text{ml}$  with the administration of 200 mg. The time of maximum concentration ( $T_{max}$ ) was 1.0~1.2 hours, and the half-life ( $T_{1/2}$ ) was 7.0~8.3 hours, showing rapid intestinal absorption and relatively long duration in the blood.  $T_{max}$  was prolonged and  $C_{max}$  was decreased by postprandial administration, but there seemed to be no influence on absorption, because the cumulative rate of urinary excretion was approximately equal to that with administration during fasting.

Regardless of dose, the cumulative rate of urinary excretion was 70~80%. Glucuronic conjugated material was detected at about 4% and demethylated substance at about 0.4%. The rate of unchanged bodies recovered in the spontaneously excreted feces was 2.8~10.7%, showing a tendency for the urinary excretion rate to be low in the subjects who showed a high recovery rate.

These results suggest that BLFX can be clinically administered in patients with infectious diseases, because it is safe and shows excellent pharmacodynamics.