

NM441 の臨床第 I 相試験

中島 光好・植松 俊彦*・小菅 和仁**

浜松医科大学薬理学教室* (* 現：岐阜大学医学部薬理学教室, ** 現：浜松医科大学臨床薬理学教室)

健常成人男子を対象として NM441 の臨床第 I 相試験を実施し、安全性および体内動態を検討した。

単回投与試験は 20, 50, 100, 200 および 400mg を空腹時に投与し、連続投与試験は 1 回 300mg を 1 日 2 回 7 日間連続投与した。食事の影響は 200mg 単回投与で、同一被験者においてクロスオーバー法にて検討した。

単回投与試験の 100mg 投与 1 例に頭痛, 200mg 空腹時投与 1 例に頭重感が認められたが、いずれも軽度かつ一過性の症状であった。連続投与試験の 1 例に血清トランスアミナーゼの軽度上昇が、別の 1 例に総(間接)ビリルビンの上昇が認められたが、それぞれ投与終了 7 日後, 42 日後には投与前値に復した。その他の臨床症状, 理学的所見, 心電図, 臨床検査, 平衡機能検査および脳波には異常は認められなかった。また、尿中結晶は認められなかった。

空腹時 100, 200 および 400mg 単回投与時の抗菌活性体 NM394 の血漿中濃度は、投与後 0.5~1 時間でそれぞれ最高濃度 0.68, 1.09, 1.88 μ g/ml に達し、半減期 7.7~8.9 時間で消失した。血漿中濃度曲線下面積は用量とともに増加した。投与後 48 時間までの NM394 累積尿中排泄率はそれぞれ 46.0, 38.3, 30.6% であり、その他の代謝物は約 7% 認められた。唾液中 NM394 濃度は血漿中濃度の約 20% で推移した。400mg 単回投与時の投与後 72 時間までの NM394 累積糞中排泄率は 52.9% であり、未変化体 NM441 も 4.2% 認められた。

食後投与時の血漿中 NM394 濃度は、空腹時投与に比し T_{max} がやや遅延したが、 C_{max} , $AUC_{0-\infty}$ および尿中排泄率に差は認められなかった。

300mg 1 日 2 回 7 日間連続投与時の血漿中 NM394 濃度は、投与後 3~4 日目で定常状態に達し、その推移は単回投与から求めた予測値とよく一致した。最終投与後 48 時間までの NM394 累積尿中排泄率は 49.0% であった。

以上、NM441 は健常成人において良好な忍容性を示し、プロドラッグ型の新しい抗菌剤として吸収も良好で、また連続投与による異常な蓄積も認められないことより、臨床応用が可能であると判断した。

Key words: NM441, NM394, ピリドンカルボン酸系抗菌剤, 臨床第 I 相試験, 体内動態

NM441 は日本新薬株式会社 中央研究所にて合成されたプロドラッグ型のピリドンカルボン酸系抗菌剤であり、キノリン環骨格の 1 位と 2 位との間にイオウを介した 4 員環構造を有する。本剤は経口投与後、吸収の過程で 7 位ピペラジンのオキソジオキソニルメチル基が離脱し、抗菌活性体 NM394 となり生体内に広く分布する¹⁾。NM394 はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して広範囲の抗菌スペクトルを有し、特に緑膿菌を含むグラム陰性菌によるマウス実験的感染症に対して高い治療効果を示す^{2,3)}。

我々は、本剤の一般薬理試験、毒性試験等の非臨床試験を詳細に検討した結果、安全性の面で特に問題ないと判断し、健常成人男子における安全性と体内動態について検討したので報告する。本試験は 1991 年 4 月から 6 月にかけて、医療法人社団新風会 丸山病院で実施した。試験実施に際しては施設内治験審査委員会の承認を得た。

I 試験方法

1. 被験者

被験者は、日本新薬株式会社または明治製菓株式会社

に所属し、薬剤の概要、本試験の意義、内容、目的を十分に理解し、事前検査で治験担当医師が適当であると判断した健常成人男子 28 名 (延べ 34 名) を対象とした (Table 1)。試験前に被験者全員より、自由意志による同意を文書にて得た。

2. 投与方法

治験薬は抗菌活性体 NM394 換算量として 20mg, 50mg および 100mg を含有する NM441 錠を使用した。

単回投与試験では、初回投与を 20mg 空腹時投与とし、安全性を確認しながら漸次 50, 100, 200, 400mg まで増量した。200mg 投与においては体内動態に及ぼす食事の影響を検討する目的で、同一被験者に 2 週間の間隔において食後投与した。食事の内容はロールパン (2 個)、マーガリン (5g)、チーズ (20g)、オレンジジュース (100ml)、牛乳 (150ml)、ゆで卵 (1 個) であった⁴⁾。

連続投与試験では、単回投与試験での安全性を確認した後、1 回 300mg を 1 日 2 回朝夕食後、7 日間 (計 13 回)

連続投与した。

被験者は投与前日より丸山病院に入院させ、投与 24 時間後の諸検査で異常のないことを担当医が確認した後、退院させた。食事は全員同一時刻に同一内容のものを摂り、空腹時投与においては投与 11 時間前から投与後 4 時間は絶食とした。薬剤は水 200ml とともに服用し、投与 2 時間後に水 200ml を飲水させた。

単回および連続投与試験の検査項目を Table 2 に、試

験スケジュールを Fig. 1 および Fig. 2 に示す。

3. 薬物濃度の測定

NM441 濃度は血液および糞中、NM394 濃度は血漿、尿、糞および唾液中、その他の代謝物濃度は尿中において HPLC 法にて測定した。血漿および尿中の NM394 濃度は Bioassay 法にて測定した。各検体は採取後速やかに遮光し、測定まで -20°C で凍結保存した。各定量法を Fig. 3, 4 に示す。

Table 1. Healthy volunteers of the studies on NM441

Dose		Subject No.	Name	Age (years)	Height (cm)	Body Weight (kg)
Single oral administration	20mg×1 fasting	1	N.K.	30	167.4	68.0
		2	Y.N.	29	171.8	67.4
	50mg×1 fasting	1	M.T.	52	173.7	67.4
		2	I.N.	39	171.9	67.7
	100mg×1 fasting	1	O.Y.	44	176.3	67.9
		2	O.M.	37	163.2	56.6
		3	O.S.	35	160.2	50.4
		4	A.M.	33	174.3	77.8
		5	K.K.	33	173.7	72.9
		6	K.N.	28	168.4	58.0
	200mg×1 fasting and non-fasting (Cross over)	1	O.T.	48	171.0	70.8
		2	K.K.	48	169.3	66.9
		3	M.A.	47	177.0	80.1
		4	M.M.	34	176.9	70.8
		5	T.Y.	27	169.0	51.3
		6	Y.T.	25	184.3	82.5
	400mg×1 fasting	1	T.Y.	32	174.3	68.5
		2	K.Y.	42	174.6	58.8
		3	T.Y.	35	174.9	56.9
		4	S.T.	34	164.5	57.0
		5	O.T.	34	171.0	60.4
		6	S.Y.	32	165.7	62.2
	Multiple oral administration 300mg×2/day ×7 days non-fasting	1	S.K.	25	169.3	63.2
		2	K.K.	25	174.2	60.4
3		H.T.	33	169.4	56.0	
4		W.K.	30	178.6	78.0	
5		I.K.	39	171.1	64.4	
6		K.J.	39	169.6	71.2	

Table 2. Examination items

1. Symptoms
2. Blood pressure, Pulse rate, Respiratory rate ¹⁾ , Body temperature, Body weight, ECG
3. Laboratory test
1) Hematology: RBC, Hb, Ht, WBC, differential WBC, Platelets, Reticulocyte
2) Biochemistry: GOT, GPT, ALP, LDH, LAP, γ -GTP, ChE, CK, Amylase, Total cholesterol, Triglyceride, Glucose (fasting state), Total protein, A/G ratio, Albumin, Protein fraction, TTT, ZTT, Total and direct bilirubin, BUN, Creatinin, Uric acid, Na, K, Cl, Ca, P
3) Immunology: CRP, Coombs' test
4) Urinalysis: Specific gravity, pH, Glucose, Protein, Urobilinogen, Bilirubin, Urobilin, Ketone, Sediment, NAG, β_2 -microglobulin
4. Equilibrium test (stabilography) ⁴⁾⁵⁾ , EEG ⁵⁾
5. Crystal in urine (macroscopy and microscopy) ³⁾⁴⁾
6. Plasma concentration ²⁾⁻⁵⁾ , Urinary concentration (excretion) ²⁾⁻⁵⁾ , Salivary concentration ³⁾⁴⁾ , Fecal concentration (excretion) ⁴⁾ , Urinary metabolite ²⁾⁻⁴⁾ , Protein binding ⁵⁾

Performed in 1) single oral administration 2) 100mg single oral administration

3) 200mg single oral administration 4) 400mg single oral administration 5) multiple oral administration

Items	Before administration	Time after administration (h)											
		0	1	2	3	4	6	8	10	12	24	48	72
Hospitalization		←—————→											
Drug administration		↑											
Symptoms	○		○	○	○	○	○	○			○		
Blood pressure, Pulse rate, Respiratory rate, Body temperature	○		○	○	○	○	○	○			○		
Body weight	○										○		
ECG	○					○					○		
Laboratory test	○										○		
Equilibrium test	○		○										
Crystal in urine		—○— —○—											
Blood sampling	○	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
Urine collection	○	————— ————— ————— ————— —————											
Saliva sampling	○	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑			
Feces collection		————— ————— —————											

Fig. 1. Study schedule (single oral administration)

Items	Before administration	Time after administration (day)																																		
		1st					2nd			3rd			4th				5th			6th			7th				8th		9th							
		0	1	2	4	6	8	12	0	2	12	0	2	12	0	1	2	4	6	8	12	0	2	12	0	2	12	0	1	2	4	6	8	12	24	48
Hospitalization		←—————→																																		
Drug administration		↑																																		
Symptoms	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
Blood pressure, Pulse rate, Body temperature	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
Body weight	○								○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		
ECG	○		○										○	○							○	○									○	○				
Laboratory test	○												○	○																	○	○				
Equilibrium test	○		○										○	○																	○	○				
EEG	○														○																					
Blood sampling	○	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑			
Urine collection	○	————— ————— ————— ————— —————																																		
Protein binding																															○	○				

Fig. 2. Study schedule (multiple oral administration)

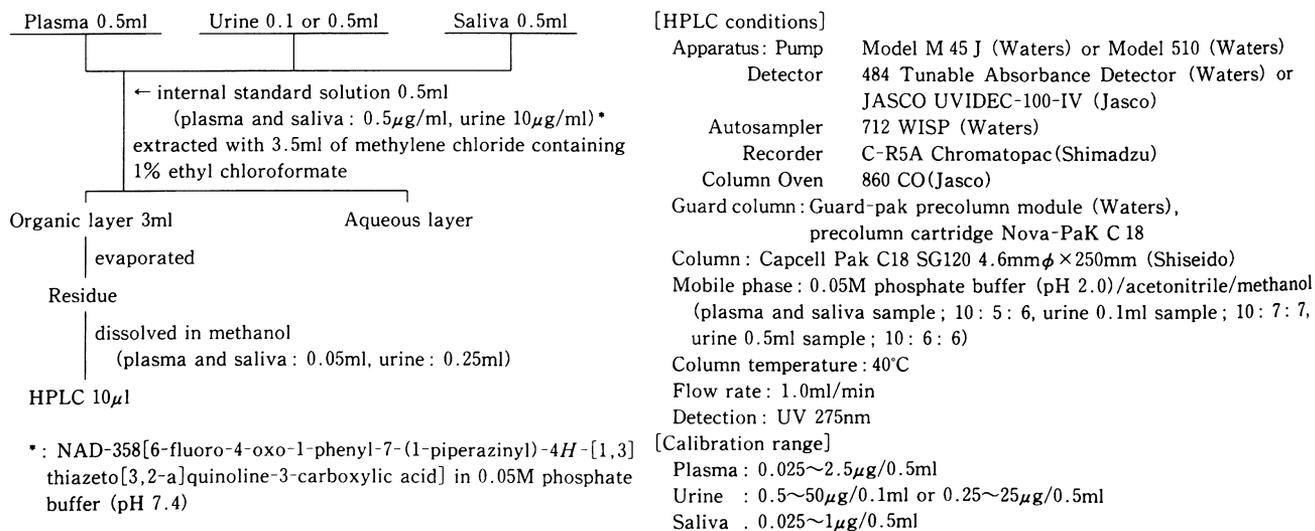


Fig. 3-1. Determination procedure of NM394 in plasma, urine and saliva by HPLC method

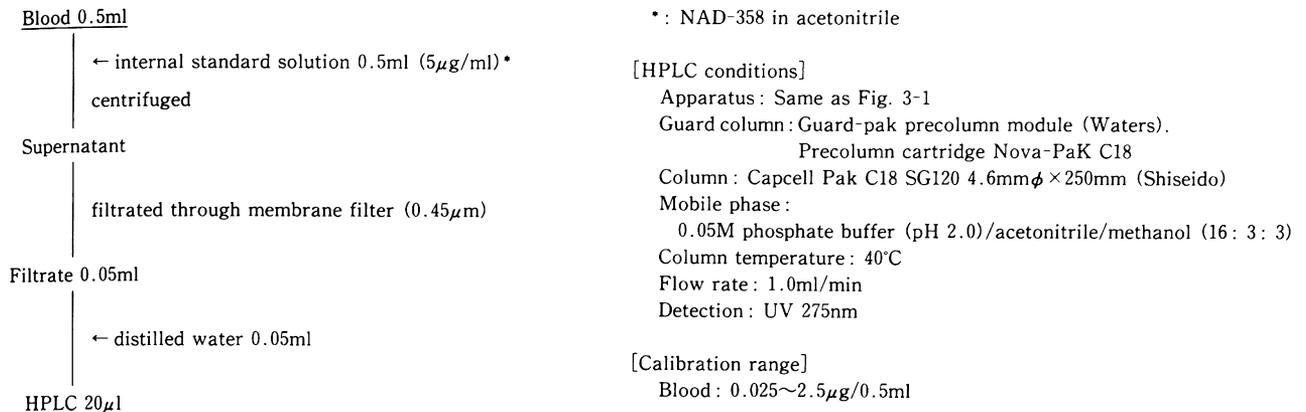


Fig. 3-2. Determination procedure of NM441 in blood by HPLC method

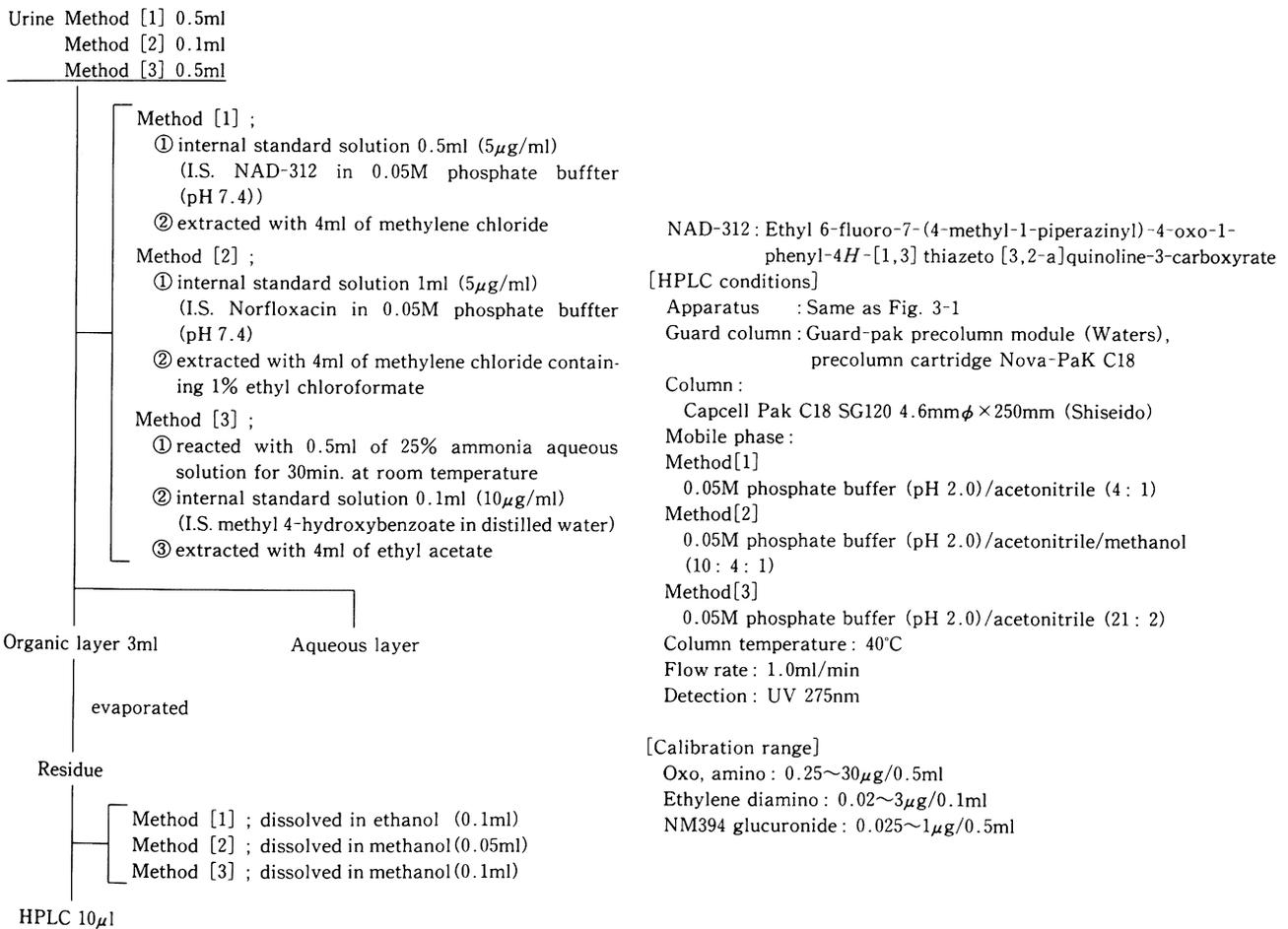


Fig. 3-3. Determination procedure of oxo and amino compounds (method [1]), ethylene diamino compound (method [2]) and NM394 glucuronide (method [3]) in urine by HPLC method

血漿中濃度推移の解析には1次吸収を伴う two compartment open model を使い、パラメーターの算出には非線形最小二乗法プログラム (MULTI) を用いた。

血清蛋白結合率は、連続投与と試験での最終投与と2時間後に得られた血清を遠心型蛋白結合試験器 MPS-3 型 (アマコン) で遠心分離し(2,000×g, 30分, 室温), 限外

濾液(F)中と濾過前の血清(S)中の NM394 濃度を測定し、次式より求めた。

$$\text{蛋白結合率}(\%) = \frac{(S) - (F)}{(S)} \times 100$$

なお、薬物濃度の測定は、日本新薬株式会社にて行った。

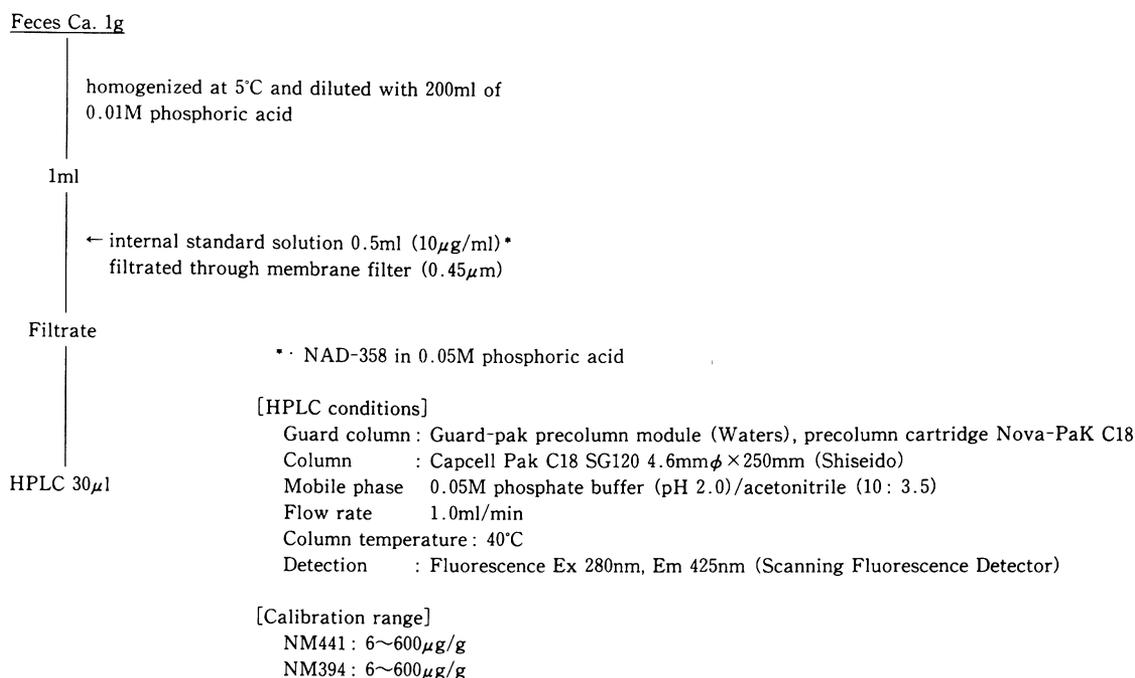


Fig. 3-4. Determination procedure of NM441 and NM394 in feces by HPLC method

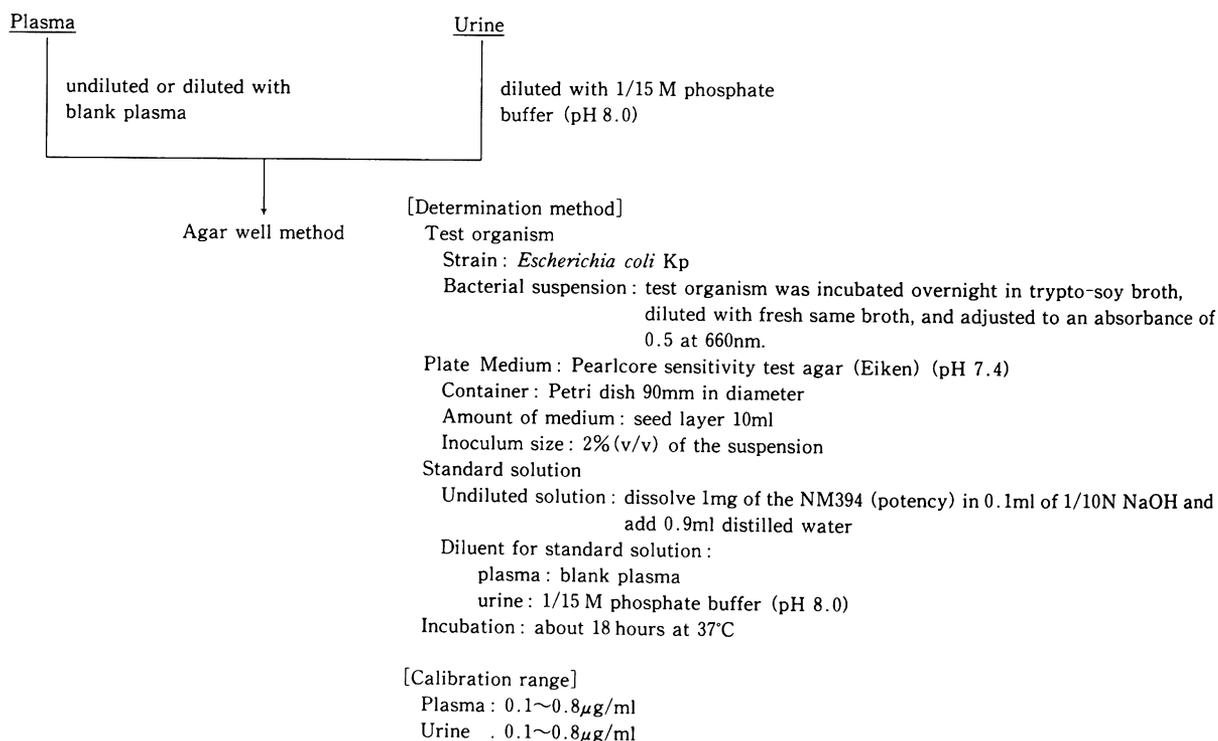


Fig. 4. Method for measurement of NM394 concentration in plasma and urine by bioassay method

II. 試験成績

1. 安全性

1) 臨床症状

単回投与試験の100mg投与1例に頭痛, 200mg空腹時投与1例に頭重感が認められたが, いずれも薬剤投与10時間後に発現した軽度かつ一過性の症状であった。そ

他の投与例には異常は認められなかった。

連続投与試験では異常は認められなかった。

2) 理学的所見, 心電図

血圧, 脈拍, 呼吸数, 体温, 心電図について異常は認められなかった (Table 3, 4)。

Table 3-1. Vital signs (single oral administration)

Items	Time (h)	20mg (fasting)		50mg (fasting)		100mg (fasting)						400mg (fasting)					
		1*	2	1	2	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6
Blood pressure (mmHg)	0	124/77	119/75	132/81	129/76	124/80	102/62	116/63	115/62	117/70	126/72	132/81	102/60	116/69	117/64	113/61	149/90
	1	121/70	120/64	121/77	121/69	118/74	97/54	111/63	105/58	103/62	119/64	127/71	108/63	112/69	126/72	115/68	136/84
	2	136/77	108/62	123/79	129/78	129/76	105/64	113/61	116/67	111/71	116/62	129/73	117/65	110/70	119/64	114/64	139/87
	3	126/73	106/65	123/73	124/74	117/72	108/57	104/54	112/66	116/73	115/62	118/70	110/63	106/63	118/67	114/61	127/84
	4	125/74	115/68	116/71	138/74	113/70	107/64	105/62	110/59	110/71	121/66	126/67	109/62	107/64	119/64	112/61	132/76
	6	140/71	128/66	119/72	130/70	115/66	108/59	114/61	116/67	116/59	132/68	125/65	100/53	111/60	133/72	120/71	125/70
	8	130/66	115/57	130/79	131/66	119/68	112/61	113/57	105/55	120/64	124/62	125/64	110/61	114/63	143/73	125/66	122/70
	24	138/83	115/64	114/66	119/71	125/73	115/64	116/63	109/57	112/64	120/65	117/70	114/66	114/65	117/68	128/72	123/73
Pulse rate (/min)	0	65	60	60	55	57	60	66	56	57	52	60	53	58	52	57	73
	1	62	60	60	51	49	55	60	56	56	50	54	57	50	50	56	63
	2	62	59	60	53	55	60	59	60	56	52	57	57	48	52	55	64
	3	62	55	60	54	46	59	57	55	53	49	56	56	47	52	56	64
	4	62	60	63	54	46	65	57	56	53	53	55	59	46	55	55	66
	6	79	78	71	63	61	72	81	71	66	74	67	66	59	68	81	88
	8	76	76	71	58	60	66	69	63	65	64	59	67	63	67	82	87
	24	66	62	58	55	62	65	81	54	64	63	55	65	56	54	66	75
Respiratory rate (/min)	0	19	13	14	15	18	12	15	16	18	18	14	13	18	16	12	18
	1	11	15	15	15	15	12	16	18	18	18	16	13	14	14	13	17
	2	15	15	15	14	16	14	18	18	18	18	12	14	13	14	15	18
	3	15	18	16	15	18	12	18	16	18	16	13	12	16	15	16	18
	4	14	15	18	15	16	14	15	18	18	18	14	13	12	14	14	18
	6	18	15	16	16	18	13	17	18	17	16	12	15	15	15	15	18
	8	18	18	15	14	18	13	16	16	18	16	13	16	15	15	12	18
	24	15	13	13	13	15	15	17	18	18	17	12	16	16	13	14	18
Body temperature (°C)	0	36.1	35.5	35.5	35.4	35.8	36.1	35.7	35.8	36.7	36.2	35.2	35.9	36.4	34.9	36.2	35.8
	1	35.7	36.0	35.8	35.7	35.2	36.0	36.0	36.1	36.1	36.0	36.1	35.2	36.3	35.2	35.9	36.3
	2	36.1	36.1	35.6	36.1	35.7	36.3	35.7	36.3	35.8	36.4	35.7	36.3	36.3	35.2	36.1	35.9
	3	35.3	36.1	36.0	35.5	35.1	35.9	35.9	35.8	36.1	36.9	35.7	36.3	36.4	35.3	36.5	34.4
	4	35.5	35.2	36.3	36.2	35.9	36.2	35.7	36.0	36.3	36.4	35.7	36.9	36.5	35.1	36.5	36.1
	6	36.1	36.4	36.3	36.8	36.0	37.1	36.6	36.6	36.6	36.6	36.3	36.8	36.8	36.2	37.2	37.0
	8	36.3	36.2	36.6	35.8	36.2	36.7	36.2	36.1	36.4	36.0	36.5	37.0	37.0	35.8	37.2	36.3
	24	35.4	36.0	35.3	35.3	36.2	36.9	34.7	35.4	36.3	35.5	35.9	36.1	36.5	34.9	36.2	35.4

*: Subject No.

3) 臨床検査

血液一般検査, 血液生化学検査, 尿検査, その他検査の成績を Table 5, 6 に示す。

連続投与試験において, 1 例に 7 日間の投与終了後に GOT (22 → 34 K.U.), GPT (25 → 44 K.U.) の軽度上昇が認められたが (Table 7-1), 投与終了 7 日後には投与前値まで復した (GOT : 25 IU/l, GPT : 27 IU/l)。別の 1 例で総(間接)ビリルビンが投与中から投与終了 7 ~ 21 日後にかけて上昇し, 42 日後までに投与前値に復した (Table 7-2)。その他の検査では異常変動例は認められなかった。

4) 平衡機能検査, 脳波, 尿中結晶

平衡機能検査については, 投与前後で重心動揺パターンに変化を認めなかった。脳波には投与前後で差を認めなかった。また, 400mg 単回投与時の投与後 0 ~ 2 時間

および 2 ~ 4 時間蓄尿の肉眼および光学顕微鏡による観察において, NM394 の結晶は認められなかった。

2. 体内動態

1) HPLC 法と Bioassay 法の相関性

本試験で得られた血漿および尿中の NM394 濃度測定値を用いて, 両定量法の相関性を検討した (Fig. 5)。血漿中濃度では, $[\text{Bioassay 法}] = 1.057 \times [\text{HPLC 法}] - 0.016$ (相関係数 0.990), 尿中濃度では, $[\text{Bioassay 法}] = 1.099 \times [\text{HPLC 法}] - 1.403$ (相関係数 0.989) であり, 両定量法間で良好な相関性が認められた。よって, 以後の実測値はすべて HPLC 法による値を表示する。

2) 空腹時単回投与試験

空腹時 100, 200 および 400mg 単回投与時の血漿中 NM394 濃度推移を Fig. 6 および Table 8 に, また単回投与時に得られた薬物速度論的パラメーターを Table 9

Table 3-2. Vital signs (single oral administration)

Items	Time (h)	200mg (fasting)						200mg (non-fasting)					
		1*	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6
Blood pressure (mmHg)	0	125/87	139/86	106/66	139/85	131/76	140/80	130/ 91	115/70	116/69	118/69	115/59	133/74
	1	129/93	126/79	108/63	130/79	129/67	136/74	127/ 81	126/71	101/60	131/74	110/53	129/66
	2	131/86	115/72	109/63	123/77	118/66	143/78	136/ 88	116/70	111/64	136/83	99/50	139/71
	3	134/86	120/72	95/59	124/77	108/54	142/79	146/102	118/71	111/63	132/78	117/63	141/79
	4	127/86	120/72	99/61	124/72	114/63	128/69	137/ 88	122/77	111/68	129/76	106/55	151/83
	6	135/84	109/63	111/64	125/68	116/61	133/71	129/ 82	113/66	116/66	148/77	114/55	132/66
	8	124/83	128/74	101/61	123/69	110/55	137/70	136/ 86	121/66	101/58	129/72	103/52	131/70
	24	131/91	122/74	112/67	124/72	111/56	143/77	126/ 83	110/70	107/64	122/70	100/47	132/73
Pulse rate (/min)	0	57	52	47	72	62	59	62	55	49	68	64	60
	1	56	52	45	64	64	57	66	60	51	71	66	59
	2	60	52	48	67	58	56	59	56	50	72	56	56
	3	60	53	47	65	59	59	72	51	45	69	56	54
	4	61	54	44	65	59	55	63	51	48	66	57	53
	6	79	63	67	83	66	68	73	58	68	73	65	58
	8	70	57	61	76	61	62	65	56	56	65	58	57
	24	62	56	50	82	58	63	63	57	55	76	53	55
Respiratory rate (/min)	0	16	14	13	15	15	12	17	17	17	15	18	18
	1	15	13	15	15	14	13	18	15	18	16	18	18
	2	15	15	15	15	14	12	17	18	15	17	18	19
	3	17	14	13	16	13	12	17	17	18	17	19	18
	4	18	15	15	14	14	12	18	15	15	18	19	18
	6	18	15	13	15	17	16	18	18	18	18	18	18
	8	15	15	12	16	18	12	18	15	18	16	19	17
	24	15	13	16	18	16	14	17	16	16	16	19	18
Body temperature (°C)	0	35.6	35.4	35.5	36.0	35.5	36.3	36.0	36.1	35.5	35.9	35.8	36.2
	1	35.8	36.0	35.7	35.4	35.9	36.1	36.5	36.1	35.9	36.2	36.4	36.4
	2	36.4	35.5	35.9	36.0	36.3	35.6	36.4	36.1	35.8	36.5	36.1	36.8
	3	36.7	35.5	35.6	36.1	36.2	36.2	36.4	35.9	35.9	36.4	36.6	36.5
	4	36.3	36.4	35.9	36.3	35.9	36.4	36.1	35.8	35.6	36.3	36.1	36.5
	6	36.6	36.5	35.6	37.1	36.5	36.6	36.9	36.8	36.3	36.9	36.6	36.6
	8	36.4	36.5	36.2	37.0	36.3	36.6	36.7	36.3	36.0	35.7	36.1	36.5
	24	36.0	35.3	35.1	35.8	35.5	35.8	36.0	35.6	36.1	36.5	35.7	35.8

*: Subject No.

に示す。NM394 濃度は経口投与後速やかに上昇し、投与後 0.5~1 時間で最高濃度に達し、 C_{max} はそれぞれ 0.68, 1.09, 1.88 $\mu\text{g}/\text{ml}$, $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 3.99, 6.41, 9.72 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ であった。消失相の $T_{1/2}$ は 7.7~8.9 時間であり、投与後 48 時間で NM394 濃度は検出限界以下となった。

未変化体 NM441 の血中濃度については、400mg 投与後 0.5~3 時間で測定したが、すべて検出限界以下であった (Table 8)。

各投与量における投与後 48 時間までの NM394 の尿中濃度および累積尿中排泄率を Fig. 7 および Table 10, 11 に示す。尿中濃度は投与後 0~2 時間でピークを示し、それぞれ 75.7, 164.4, 268.7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。投与後 48 時間までの累積尿中排泄率は、それぞれ 46.0, 38.3, 30.6% であり、用量を増すと低下する傾向が認められた。

尿中代謝物については、動物尿中で同定されている Fig. 8 に示す 4 種化合物を測定した。投与後 48 時間までにオキソ体 5.0~5.4%, エチレンジアミノ体 1.1~2.0% および NM394 グルクロン酸抱合体 0.2~0.3% が検出されたが、アミノ体は検出限界以下であった (Table 12)。400mg 投与後の血漿および尿の TLC-bioautography の結果では、各時間とも NM394 以外のスポットは認められなかった (Fig. 9)。

3) 食事の影響

食後 200mg 単回投与時の血漿中 NM394 濃度は、 T_{max} が 2.1 時間と空腹時投与の 0.7 時間に比べやや遅延したが、 C_{max} は 0.81 $\mu\text{g}/\text{ml}$, $AUC_{0-\infty}$ は 6.13 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ と差は認められなかった (Fig. 10, Table 8, 9)。尿中排泄についても、空腹時投与に比べ排泄の遅れが認められるものの、投与後 48 時間までの累積尿中排泄率は 39.0%

Table 4-1. Vital signs (multiple oral administration)

(300mg×2/day×7days)

Items	Day Time	1*								2							
		1 st	2 nd	3 rd	4 th	5 th	6 th	7 th	8 th	1 st	2 nd	3 rd	4 th	5 th	6 th	7 th	8 th
Blood pressure (mmHg)	0 h	107/58	97/50	104/54	110/57	118/59	103/53	105/53	107/58	132/80	119/65	120/64	119/67	122/64	118/65	119/65	130/82
	1	105/53			101/50			104/53		127/72			119/62			116/66	
	2	102/51	106/54	113/56	105/56	99/52	109/55	109/55		122/64	117/64	123/65	122/68	122/69	115/64	120/64	
	4	107/55			106/55			102/53		123/70			116/61			111/60	
	6	104/50			106/51			103/52		124/67			123/67			118/62	
	8	104/53			109/56			111/56		123/66			133/66			118/64	
	12	106/52			109/58					123/67			125/64				
Pulse rate (/min)	0	59	61	64	65	72	65	63	69	69	66	70	67	68	65	65	64
	1	60			65			66		71			66			65	
	2	57	58	64	64	61	60	62		70	64	66	67	66	67	65	
	4	54			59			57		67			66			63	
	6	60			62			63		67			71			68	
	8	57			63			64		66			65			66	
	12	60			64					70			67				
Body temperature (°C)	0	35.9	35.8	35.8	36.0	35.9	35.9	36.4	36.6	35.8	36.0	36.1	36.0	35.9	36.0	36.0	35.9
	1	36.1			36.7			36.8		36.6			36.4			36.5	
	2	36.4	35.7	35.9	36.8	35.4	36.2	36.4		36.4	36.5	36.5	36.7	36.6	36.3	36.6	
	4	35.4			36.4			36.4		36.4			36.8			36.4	
	6	35.8			36.9			36.2		36.4			36.5			36.5	
	8	36.0			36.5			36.3		36.5			36.5			36.4	
	12	36.2			36.6					36.1			36.4				

Items	Day Time	3								4							
		1 st	2 nd	3 rd	4 th	5 th	6 th	7 th	8 th	1 st	2 nd	3 rd	4 th	5 th	6 th	7 th	8 th
Blood pressure (mmHg)	0 h	97/52	100/55	101/56	92/50	93/52	94/53	94/54	91/51	112/62	110/58	113/60	111/59	113/64	111/60	107/59	110/66
	1	91/49			90/47			90/50		117/65			113/62			107/61	
	2	96/55	93/56	95/54	95/54	94/55	90/46	95/51		107/57	107/55	109/56	107/59	104/56	99/52	103/55	
	4	91/52			98/53			98/57		101/58			106/54			116/64	
	6	101/57			100/53			88/48		106/59			120/62			113/60	
	8	97/57			98/53			96/49		116/61			111/62			115/64	
	12	92/52			89/49					110/57			95/48				
Pulse rate (/min)	0	71	67	68	72	69	69	68	65	63	60	61	65	61	60	64	54
	1	66			65			64		62			57			60	
	2	64	56	63	64	62	62	64		55	54	56	54	57	51	53	
	4	58			63			61		49			49			52	
	6	66			72			65		61			62			62	
	8	65			64			62		62			58			61	
	12	64			69					61			57				
Body temperature (°C)	0	35.8	35.5	35.3	35.6	36.1	36.3	36.3	36.2	36.1	36.3	36.4	35.9	36.0	36.3	35.9	35.9
	1	36.7			35.8			36.8		36.9			36.7			36.6	
	2	36.0	36.3	36.3	36.1	36.3	36.3	36.7		36.6	35.2	36.3	36.6	35.9	35.9	36.7	
	4	35.8			36.3			36.1		35.7			36.0			35.5	
	6	36.1			36.5			36.1		35.9			35.8			36.0	
	8	35.8			36.5			36.1		36.4			36.4			36.0	
	12	36.4			36.3					36.5			36.3				

*: Subject No.

Table 4-2. Vital signs (multiple oral administration)

(300mg×2/day×7days)

Items	Day Time	5*								6							
		1st	2nd	3rd	4th	5th	6th	7th	8th	1st	2nd	3rd	4th	5th	6th	7th	8th
Blood pressure (mmHg)	0 h	113/60	103/54	109/58	104/53	111/57	106/53	108/57	104/55	125/73	121/70	111/61	119/69	123/71	120/66	116/68	109/70
	1	112/58			107/55			108/54		118/67			119/71			112/63	
	2	104/56	104/55	108/55	102/51	105/55	104/55	105/55		119/67	108/65	115/67	117/69	112/68	117/68	112/69	
	4	107/58			103/55			120/65		113/71			116/70			119/72	
	6	106/53			115/59			114/58		122/66			115/66			117/65	
	8	109/54			106/56			114/59		124/70			114/63			112/69	
	12	109/56			109/55					112/64			121/70				
Pulse rate (/min)	0	48	50	56	50	57	57	51	51	65	65	71	65	69	62	66	60
	1	48			53			53		63			59			60	
	2	48	47	55	52	55	49	50		55	55	63	57	57	59	53	
	4	44			51			56		50			55			54	
	6	47			53			55		64			64			62	
	8	53			53			54		55			59			57	
	12	51			56					62			60				
Body temperature (°C)	0	35.9	35.9	36.4	36.1	36.2	36.2	35.8	36.2	36.0	36.3	35.8	35.8	36.3	35.8	35.6	35.3
	1	36.8			36.4			36.6		36.6			36.0			35.7	
	2	36.4	36.4	36.5	36.6	36.4	36.0	36.3		35.8	36.5	36.2	36.3	36.2	36.1	36.1	
	4	35.8			36.3			36.3		35.8			36.4			36.6	
	6	35.6			36.2			36.8		36.2			36.8			36.0	
	8	36.2			36.5			36.4		36.7			36.1			36.1	
	12	36.4			36.6					36.4			35.8				

*: Subject No.

と差は認められなかった (Fig. 11, Table 10, 11)。

4) 連続投与と試験

本剤 300mg を 1 日 2 回, 7 日間 (計 13 回) 連続投与時の NM394 の血漿中濃度推移, 尿中濃度および累積尿中排泄率を Fig. 12, 13 および Table 13, 14 に示す。連続投与時の血漿中濃度推移は, 食後 200mg 単回投与時のパラメーターを用いて求めたシミュレーションカーブとよく一致し, 最終投与後には半減期 8.3 時間で消失し, 48 時間後には検出限界以下となった。毎朝投与前の血漿中濃度は, 第 3 日目以降ほぼ一定であった。第 1, 4, 7 日目に測定した経時的血漿中濃度において, 朝投与後の C_{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$) および AUC_{0-12} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) は第 1 日目 (1.26, 6.89) から第 4 日目 (1.54, 10.08) にかけて上昇し, 第 4 日目から第 7 日目 (1.41, 9.67) では変化がなかった (Table 15)。

尿中濃度は投与期間中 170~210 $\mu\text{g}/\text{ml}$ とほぼ一定に保たれ, 1 日あたりの尿中排泄率は第 2 日目以降一定であった。最終投与後 48 時間までの累積尿中排泄率は 49.0% であった。

5) 唾液中濃度

空腹時 200 および 400mg 単回投与時の唾液中 NM394 濃度は, 投与後 1.5 時間にそれぞれ 0.28, 0.51 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の最高濃度に達し, dose response が認められた (Fig. 14, Table 16)。唾液中 NM394 濃度は血漿中濃度

の約 20% であり, その推移は血漿中のものと類似していた。

6) 糞中排泄

空腹時 400mg 単回投与後 72 時間までの NM441 および NM394 の糞中濃度を Fig. 15 および Table 17 に示した。NM394 濃度は投与後 24 時間で 320~909 $\mu\text{g}/\text{g}$, 48 時間で 20~824 $\mu\text{g}/\text{g}$ であり, 投与後 72 時間までに 52.9% が排泄された。未変化体 NM441 は投与後 24 時間までに 3.9%, 投与後 72 時間までには 4.2% が排泄された。

以上の成績より, 空腹時 400mg 単回投与時の尿中および糞中の NM441, NM394 およびその他の代謝物を合計した回収率は, 投与後 72 時間で約 95% であった。

7) 蛋白結合

連続投与での最終投与 2 時間後の血清を用いて, *in vivo* での蛋白結合率を測定した (Table 18)。結合率は個体間で変動が少なく, 平均 45.2% であった。

III. 考 察

NM441 は抗菌活性体 NM394 の吸収性を高めるために開発された薬剤であり, イヌに経口投与した場合, NM394 投与時の約 4 倍の血漿中 NM394 濃度を示す³⁾。本剤経口投与後の各種動物の循環血中には NM441 は検出されておらず, 経口投与後の NM441 は, 体内では主として NM394 として存在することが確認されている¹⁾。

Table 5-1. Clinical laboratory findings before and after single oral administration

Items		Normal range	20mg(fasting)				50mg(fasting)				
			1*		2		1		2		
			B	A	B	A	B	A	B	A	
Hematology	WBC (/mm ³)	3500~8300	6400	6600	5200	6400	5900	5400	4100	4300	
	RBC ($\times 10^4$ /mm ³)	354~574	504	494	504	491	465	464	498	498	
	Hb (g/dl)	12.0~18.0	15.6	15.4	15.2	14.8	14.8	14.9	14.9	14.6	
	Ht (%)	38.0~51.0	44.7	44.1	46.0	45.0	42.5	42.6	43.1	43.2	
	Platelets ($\times 10^4$ /mm ³)	12.0~40.0	27.7	24.9	24.8	25.7	34.7	35.8	18.6	18.4	
	Reticulocyte (%)	3~20	12	9	10	10	10	9	11	10	
	neutrophils	Stab (%)	0~19	9	7	11	11	2	7	3	2
		Seg (%)	28~68	51	56	40	40	49	56	36	49
	differential WBC	lymphocytes (%)	17~57	33	33	39	34	42	22	48	33
		monocytes (%)	0~10	4	3	6	7	5	7	5	6
eosinophils (%)		0~10	3	1	4	7	2	8	5	8	
basophils (%)		0~5	0	0	0	1	0	0	3	2	
Biochemistry	GOT (K.U.)	5~40	19	17	17	17	16	16	14	14	
	GPT (K.U.)	4~35	28	24	19	19	21	21	12	12	
	ALP (KA.U)	2.5~11.5	6.1	6.0	7.3	7.6	6.6	6.5	5.4	5.0	
	LDH (W.U.)	170~450	241	225	247	233	304	285	300	255	
	LAP (GR.U)	110~172	169	165	153	143	152	150	90	92	
	γ -GTP (IU/l)	0~50	36	36	20	19	25	23	14	13	
	Bilirubin	Total (mg/dl)	0.3~1.2	1.1	0.8	0.7	0.4	0.6	0.7	1.4	1.5
		Direct (mg/dl)	0.0~0.6	0.5	0.4	0.3	0.2	0.3	0.3	0.6	0.7
	Cholinesterase (Δ pH)	0.6~1.3	1.21	1.23	1.10	1.01	1.34	1.31	1.03	1.02	
	CK (IU/l)	12~100	53	43	100	71	61	60	76	66	
	Amylase (SU/dl)	70~210	144	153	104	104	212	228	107	110	
	T-cholesterol (mg/dl)	120~230	220	217	180	168	200	200	148	147	
	Triglyceride (mg/dl)	40~170	202	153	84	75	173	167	75	92	
	Glucose (mg/dl)	70~110	93	94	103	105	108	114	93	100	
	TTT (Ku. U)	0.1~4.0	0.9	0.7	0.4	0.4	0.4	0.5	0.6	0.5	
ZTT (Ku. U)	1.0~12.0	5.0	4.8	6.1	6.0	4.9	5.1	6.4	6.6		
T-protein (g/dl)	6.0~8.0	7.6	7.4	7.4	6.8	7.3	7.0	7.2	7.2		
A/G ratio	1.0~2.5	1.8	1.6	1.6	1.6	1.1	1.2	1.4	1.3		
Albumin (g/dl)	3.2~5.0	4.9	4.5	4.6	4.2	3.9	3.8	4.2	4.1		
Fraction of protein	Albumin (%)	56.7~71.5	64.0	61.0	62.5	61.0	53.6	54.0	58.1	57.5	
	α_1 -globulin (%)	1.4~4.0	3.6	3.8	3.1	3.3	3.9	3.9	3.2	3.4	
	α_2 -globulin (%)	4.9~10.5	7.7	8.3	6.3	7.0	11.1	10.9	7.7	8.0	
	β -globulin (%)	6.5~12.3	12.5	13.3	12.8	13.4	15.8	15.9	12.8	12.6	
	γ -globulin (%)	9.9~21.1	12.2	13.6	15.8	15.3	15.6	15.3	18.2	18.5	
BUN (mg/dl)	8~20	15.3	14.8	12.4	12.2	12.3	16.3	13.8	17.6		
Creatinine (mg/dl)	0.6~1.3	1.2	1.2	1.2	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1		
Uric acid (mg/dl)	2.9~6.5	6.9	6.8	6.4	6.3	3.4	3.5	5.5	5.9		
Na (mEq/l)	134~145	140	140	141	142	141	140	142	141		
K (mEq/l)	3.4~5.0	4.4	4.6	4.3	4.4	4.2	3.9	4.0	4.1		
Cl (mEq/l)	98~110	104	104	105	106	104	103	105	105		
Ca (mEq/l)	4.0~5.0	4.7	4.7	4.5	4.4	4.7	4.6	4.5	4.6		
P (mg/dl)	2.0~4.5	3.2	3.3	4.4	4.5	3.4	2.9	3.3	3.0		
Immunology	CRP (mg/dl)	0.5 \geq	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	Coombs'	Direct	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
Indirect		(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
Urinalysis	Protein	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	Glucose	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	Urobilinogen	(\pm)	(\pm)	(\pm)	(\pm)	(\pm)	(\pm)	(\pm)	(\pm)	(\pm)	
	Bilirubin	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	Urobilin	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	pH	4.8~7.5	5.8	5.6	5.6	5.6	5.4	6.0	5.6	6.0	
	Specific gravity	1.003~1.032	1.028	1.031	1.021	1.028	1.021	1.026	1.024	1.027	
	Ketone	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
Sediment	RBC (/SF)	1~2	0~1	0~1	1~2	1~2	0~1	0~1	0~1	0~1	
	WBC (/SF)	1~2	0~1	0~1	1~2	1~2	0~1	0~1	0~1	0~1	
NAG (U/l)	7.0 \geq	4.8	6.5	2.1	3.3	3.1	4.3	5.6	3.6		
β_2 -microglobulin (μ g/l)	250 \geq	90	100	80	130	59	84	120	120		

B: before administration

A: 24 h after administration

*: Subject No.

Table 5-2. Clinical laboratory findings before and after single oral administration

Items	Normal range	100mg(fasting)													
		1*		2		3		4		5		6			
		B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A		
Hematology	WBC (/mm ³)	3500~8300	5700	5700	5200	4800	9300	8700	4600	4700	4600	5200	4800	4900	
	RBC (×10 ⁴ /mm ³)	354~574	507	515	484	471	486	486	508	513	495	495	442	457	
	Hb (g/dl)	12.0~18.0	14.0	14.3	14.9	14.5	14.3	14.4	14.1	14.4	15.8	16.0	14.7	15.2	
	Ht (%)	38.0~51.0	42.1	43.0	44.8	43.7	43.5	43.3	41.4	41.8	46.0	45.7	42.5	43.9	
	Platelets (×10 ⁴ /mm ³)	12.0~40.0	17.4	17.6	19.8	19.8	27.6	30.3	22.6	24.0	16.5	16.8	17.9	18.8	
	Reticulocyte (%)	3~20	11	10	13	11	6	7	7	8	9	10	11	10	
	neutrophils	Stab (%)	0~19	4	4	5	8	5	7	6	4	23	23	8	9
		Seg (%)	28~68	49	52	68	64	46	52	44	50	36	31	43	46
	differential WBC	lymphocytes (%)	17~57	36	34	21	17	39	33	40	36	34	41	43	37
		monocytes (%)	0~10	6	4	4	7	5	5	8	8	4	3	4	4
eosinophils (%)		0~10	4	6	2	3	4	1	1	1	3	2	1	4	
basophils (%)		0~5	1	0	0	1	1	2	1	1	0	0	1	0	
Biochemistry	GOT (K.U.)	5~40	14	13	15	16	13	15	13	14	13	13	16	15	
	GPT (K.U.)	4~35	14	14	21	23	15	18	15	16	17	18	14	14	
	ALP (KA.U)	2.5~11.5	6.8	7.6	5.1	5.1	6.6	6.9	5.7	5.9	5.7	6.1	6.3	6.5	
	LDH (W.U.)	170~450	196	194	226	239	249	242	222	249	276	266	234	248	
	LAP (GR.U)	110~172	125	121	126	123	166	167	134	126	126	124	146	154	
	γ-GTP (IU/l)	0~50	15	15	16	16	12	12	32	31	15	15	15	15	
	Bilirubin	Total (mg/dl)	0.3~1.2	0.5	0.5	0.6	0.6	0.4	0.4	0.6	0.4	0.7	0.6	1.1	0.7
		Direct (mg/dl)	0.0~0.6	0.3	0.3	0.3	0.3	0.2	0.2	0.3	0.2	0.3	0.3	0.5	0.3
	Cholinesterase (ΔpH)	0.6~1.3	1.13	1.20	0.93	0.93	0.75	0.79	0.98	1.03	0.88	0.91	0.69	0.74	
	CK (IU/l)	12~100	62	50	48	37	67	58	68	61	70	63	52	43	
	Amylase (SU/dl)	70~210	105	115	163	165	144	138	147	153	134	146	118	127	
	T-cholesterol (mg/dl)	120~230	161	171	152	158	145	157	142	141	200	201	127	136	
	Triglyceride (mg/dl)	40~170	189	237	63	70	142	104	147	91	113	88	69	69	
	Glucose (mg/dl)	70~110	106	119	97	100	95	108	95	98	99	100	99	98	
	TTT (Ku. U)	0.1~4.0	2.1	2.5	0.5	0.5	1.2	1.1	1.4	1.0	0.7	0.6	0.9	0.9	
	ZTT (Ku. U)	1.0~12.0	8.9	9.2	3.6	3.6	7.3	7.2	6.2	5.8	4.8	4.8	4.8	4.9	
	T-protein (g/dl)	6.0~8.0	7.1	7.6	6.4	6.6	6.9	7.2	6.7	7.0	6.4	6.6	6.0	6.3	
	A/G ratio	1.0~2.5	1.3	1.3	1.6	1.4	1.4	1.3	1.7	1.6	1.7	1.6	1.9	2.0	
	Albumin (g/dl)	3.2~5.0	4.0	4.3	3.9	3.9	4.0	4.1	4.2	4.3	4.0	4.1	3.9	4.2	
	Fraction of protein	Albumin (%)	56.7~71.5	56.6	55.9	60.9	59.2	58.2	57.1	62.4	61.0	62.8	62.6	65.7	66.3
α ₁ -globulin (%)		1.4~4.0	3.5	3.5	4.2	5.1	4.1	4.3	3.0	3.7	3.5	3.5	3.1	3.6	
α ₂ -globulin (%)		4.9~10.5	8.1	8.1	9.9	9.9	7.9	8.1	6.9	6.5	8.3	8.5	6.9	6.6	
β-globulin (%)		6.5~12.3	13.5	14.1	14.9	14.9	12.2	12.4	12.5	13.0	13.8	13.9	11.6	11.7	
γ-globulin (%)		9.9~21.1	18.3	18.4	10.1	10.9	17.6	18.1	15.2	15.8	11.6	11.5	12.7	11.8	
BUN (mg/dl)	8~20	11.0	12.6	13.8	14.7	21.6	17.9	15.4	19.0	18.0	15.8	11.1	11.5		
Creatinine (mg/dl)	0.6~1.3	1.1	1.0	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.1	1.1	1.1	1.1	1.1		
Uric acid (mg/dl)	2.9~6.5	5.5	5.3	5.7	5.2	4.4	4.7	5.2	5.5	6.5	6.1	4.8	4.6		
Na (mEq/l)	134~145	142	142	143	142	141	140	141	141	142	142	141	141		
K (mEq/l)	3.4~5.0	4.0	3.6	4.4	4.8	4.5	4.4	4.1	3.9	4.2	4.3	4.4	4.2		
Cl (mEq/l)	98~110	107	107	107	106	107	106	106	106	106	106	107	106		
Ca (mEq/l)	4.0~5.0	4.3	4.5	4.4	4.3	4.5	4.6	4.4	4.4	4.4	4.4	4.3	4.4		
P (mg/dl)	2.0~4.5	2.7	2.7	3.3	3.1	3.2	3.1	2.6	2.8	3.3	3.6	3.2	3.3		
Immunology	CRP (mg/dl)	0.5≥	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
	Coombs'	Direct	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
Indirect		(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
Urinalysis	Protein	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
	Glucose	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
	Urobilinogen	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)		
	Bilirubin	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
	Urobilin	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
	pH	4.8~7.5	6.4	5.2	5.8	5.4	6.2	6.4	5.8	5.8	5.6	6.0	5.6	5.8	
	Specific gravity	1.003~1.032	1.012	1.014	1.028	1.029	1.034	1.026	1.027	1.030	1.032	1.022	1.027	1.015	
	Ketone	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	Sediment	RBC (/SF)	1~2	1~2	0~1	1~2	1~2	1~2	1~2	1~2	0~1	0~1	0~1	1~2	1~2
		WBC (/SF)	1~2	0~1	0~1	0~1	0~1	0~1	0~1	0~1	1~2	1~2	1~2	1~2	1~2
NAG (U/l)	7.0≥	1.6	2.9	3.3	3.9	4.4	2.7	3.7	5.3	4.5	2.8	3.2	1.6		
β ₂ -microglobulin (μg/l)	250 ≥	36	46	64	99	310	260	98	150	99	63	120	65		

B: before administration

A: 24 h after administration

*: Subject No.

Table 5-3. Clinical laboratory findings before and after single oral administration

Items		Normal range	400mg (fasting)													
			1*		2		3		4		5		6			
			B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A		
Hematology	WBC (/mm ³)	3500~8300	6900	6400	3900	4200	9100	8900	6800	6100	10800	7900	8900	5700		
	RBC (×10 ⁴ /mm ³)	354~574	484	471	420	431	475	455	481	471	521	529	471	475		
	Hb (g/dl)	12.0~18.0	14.4	14.2	13.1	13.2	14.0	13.6	13.9	13.5	14.6	15.0	14.8	14.8		
	Ht (%)	38.0~51.0	43.5	42.3	38.5	39.5	43.0	41.2	40.8	39.9	43.9	44.3	42.4	43.0		
	Platelets (×10 ⁴ /mm ³)	12.0~40.0	15.7	16.6	21.9	20.9	35.7	36.2	26.9	27.7	23.3	23.5	18.3	19.2		
	Reticulocyte (%)	3~20	9	9	10	9	8	10	10	10	14	12	11	10		
	differential WBC	neutrophils	Stab (%)	0~19	4	5	6	3	18	15	7	3	2	6	9	5
			Seg (%)	28~68	53	52	45	54	46	44	47	45	60	56	54	40
		lymphocytes (%)	17~57	34	32	37	33	24	33	31	31	21	20	20	37	
		monocytes (%)	0~10	4	4	9	6	8	3	3	6	8	9	6	9	
eosinophils (%)		0~5	1	1	0	1	0	0	0	0	3	2	1	1		
	basophils (%)	0~5	1	1	0	1	0	0	0	0	3	2	1	1		
Biochemistry	GOT (K.U.)	5~40	15	14	15	15	16	16	13	12	17	17	18	18		
	GPT (K.U.)	4~35	14	13	12	13	28	27	18	17	18	18	23	22		
	ALP (K.A.U.)	2.5~11.5	6.4	6.7	7.0	7.6	6.2	6.3	6.3	6.2	5.9	6.3	6.2	6.3		
	LDH (W.U.)	170~450	294	277	212	219	253	270	229	198	289	296	188	195		
	LAP (G.R.U.)	110~172	143	140	138	138	123	120	136	130	128	129	137	141		
	γ-GTP (IU/l)	0~50	13	14	20	22	16	16	15	14	16	17	34	38		
	Bilirubin	Total (mg/dl)	0.3~1.2	1.1	0.8	0.6	0.4	0.6	0.5	0.5	0.4	0.5	0.4	1.2	0.6	
		Direct (mg/dl)	0.0~0.6	0.5	0.4	0.3	0.2	0.3	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.5	0.3	
	Cholinesterase (ΔpH)	0.6~1.3	1.03	1.01	1.06	1.07	0.96	0.91	0.89	0.85	1.18	1.21	0.93	0.94		
	CK (IU/l)	12~100	104	78	44	37	50	47	48	34	125	105	44	28		
	Amylase (SU/dl)	70~210	76	77	89	94	102	101	134	137	151	151	80	89		
	T-cholesterol (mg/dl)	120~230	170	163	163	166	134	134	147	142	181	180	178	182		
	Triglyceride (mg/dl)	40~170	162	100	148	113	71	62	65	62	102	94	352	219		
	Glucose (mg/dl)	70~110	108	103	98	102	90	89	96	100	99	102	99	99		
	TTT (Ku. U)	0.1~4.0	1.5	1.3	0.9	0.6	0.3	0.3	0.4	0.4	0.4	0.5	1.0	0.9		
ZTT (Ku. U)	1.0~12.0	5.5	5.6	6.7	6.5	5.2	5.3	5.0	5.0	4.3	4.4	8.1	7.7			
T-protein (g/dl)	6.0~8.0	7.0	7.1	7.0	7.0	7.3	7.1	6.4	6.3	6.8	7.3	6.9	7.2			
A/G ratio	1.0~2.5	1.8	1.6	1.5	1.5	1.4	1.4	1.6	1.5	1.6	1.6	1.6	1.4			
Albumin (g/dl)	3.2~5.0	4.5	4.4	4.2	4.2	4.3	4.1	3.9	3.8	4.2	4.5	4.2	4.2			
Fraction of protein	Albumin (%)	56.7~71.5	63.8	62.5	59.6	60.3	58.8	57.3	60.4	60.0	62.2	62.1	60.1	58.4		
	α ₁ -globulin (%)	1.4~4.0	3.2	3.6	3.4	3.0	3.6	4.0	3.5	3.2	3.6	3.5	3.1	3.6		
	α ₂ -globulin (%)	4.9~10.5	7.7	8.1	7.3	7.1	10.0	10.1	8.5	8.6	8.7	8.8	7.2	7.5		
	β-globulin (%)	6.5~12.3	13.0	13.3	11.3	11.4	12.0	12.0	12.9	13.8	13.9	13.5	12.3	12.3		
	γ-globulin (%)	9.9~21.1	12.3	12.5	18.4	18.2	15.6	16.6	14.7	14.4	11.6	12.1	17.3	18.2		
BUN (mg/dl)	8~20	19.2	20.0	12.0	15.6	10.1	10.9	14.4	13.2	12.8	14.3	10.3	12.0			
Creatinine (mg/dl)	0.6~1.3	1.0	1.1	0.9	0.9	0.9	1.0	1.2	1.1	1.0	1.0	0.9	1.0			
Uric acid (mg/dl)	2.9~6.5	5.9	6.2	4.7	5.1	5.3	5.2	5.6	5.3	5.7	6.1	7.7	7.8			
Na (mEq/l)	134~145	142	140	142	141	141	140	141	141	141	140	142	140			
K (mEq/l)	3.4~5.0	4.6	4.5	3.9	3.8	5.1	5.1	4.5	4.4	4.3	4.5	4.0	4.4			
Cl (mEq/l)	98~110	105	105	107	106	105	104	106	106	105	104	107	105			
Ca (mEq/l)	4.0~5.0	4.6	4.7	4.5	4.6	4.7	4.7	4.6	4.5	4.6	4.8	4.5	4.7			
P (mg/dl)	2.0~4.5	3.1	3.3	3.0	3.4	3.6	4.0	3.6	3.5	3.8	4.1	3.4	3.6			
Immunology	CRP (mg/dl)	0.5≥	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)			
	Coombs'	Direct	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
Indirect		(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)			
Urinalysis	Protein	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)			
	Glucose	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)			
	Urobilinogen	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)			
	Bilirubin	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)			
	Urobilin	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)			
	pH	4.8~7.5	5.4	5.4	5.8	5.2	5.6	5.4	5.4	5.4	5.6	5.6	5.6			
	Specific gravity	1.003~1.032	1.031	1.031	1.017	1.032	1.028	1.025	1.032	1.022	1.027	1.021	1.024			
	Ketone	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)			
	Sediment	RBC (/SF)	1~2	0~1	0~1	0~1	0~1	1~2	0~1	1~2	0~1	0~1	0~1	1~2		
		WBC (/SF)	1~2	1~2	0~1	0~1	1~2	0~1	0~1	1~2	0~1	0~1	0~1	1~2		
NAG (U/l)	7.0≥	2.3	2.6	1.2	6.0	4.7	2.6	5.3	3.3	7.0	3.3	6.9	3.2			
β ₂ -microglobulin (μg/l)	250 ≥	120	73	84	200	150	70	120	59	130	65	300	170			

B: before administration

A: 24 h after administration

*: Subject No.

Table 5-4. Clinical laboratory findings before and after single oral administration

Items		Normal range	200mg(fasting)													
			1*		2		3		4		5		6			
			B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A		
Hematology	WBC (/mm ³)	3500~8300	4900	4900	5800	6300	6300	5300	5100	5100	6600	6000	6000	5800		
	RBC (×10 ⁴ /mm ³)	354~574	512	497	461	458	449	437	527	520	488	468	507	508		
	Hb (g/dl)	12.0~18.0	16.7	16.2	14.9	14.7	14.4	14.2	16.0	15.8	15.3	14.5	15.3	15.3		
	Ht (%)	38.0~51.0	47.7	46.4	43.9	43.5	42.8	41.4	47.0	46.5	43.9	42.1	44.9	44.8		
	Platelets (×10 ⁴ /mm ³)	12.0~40.0	26.5	26.6	25.8	23.4	20.4	19.9	21.8	23.0	25.9	26.0	27.7	30.2		
	Reticulocyte (%)	3~20	9	9	7	6	11	10	11	10	6	5	6	6		
	differential WBC	neutrophils	Stab (%)	0~19	4	3	4	4	9	7	8	3	4	2	6	6
			Seg (%)	28~68	50	66	56	62	53	47	58	63	48	54	58	53
		lymphocytes (%)	17~57	31	20	31	27	33	29	24	25	36	36	30	29	
		monocytes (%)	0~10	10	10	2	4	4	7	6	5	7	1	2	5	
eosinophils (%)		0~10	4	1	7	2	1	9	3	3	1	4	3	5		
	basophils (%)	0~5	1	0	0	1	0	1	1	1	4	3	1	2		
Biochemistry	GOT (K.U.)	5~40	14	16	15	18	14	14	15	17	14	16	10	12		
	GPT (K.U.)	4~35	11	13	15	17	12	11	17	18	12	11	13	16		
	ALP (K.A.U.)	2.5~11.5	6.6	6.7	4.6	4.4	7.9	7.5	5.2	5.0	4.7	4.4	4.2	4.0		
	LDH (W.U.)	170~450	238	230	214	198	299	288	233	226	278	219	221	226		
	LAP (GR.U.)	110~172	187	185	124	128	125	123	134	141	150	142	134	133		
	γ-GTP (IU/l)	0~50	39	40	19	19	16	16	30	32	17	16	9	8		
	Bilirubin	Total (mg/dl)	0.3~1.2	0.9	0.9	2.0	1.2	0.7	0.5	1.1	0.8	1.2	0.6	0.6	0.6	
		Direct (mg/dl)	0.0~0.6	0.4	0.4	0.9	0.6	0.3	0.2	0.5	0.4	0.6	0.3	0.3	0.3	
	Cholinesterase (ΔpH)	0.6~1.3	0.98	0.95	0.86	0.95	0.89	0.88	1.18	1.23	0.97	0.94	0.96	0.96		
	CK (IU/l)	12~100	41	45	53	46	114	78	54	49	110	72	48	43		
	Amylase (SU/dl)	70~210	81	84	150	138	123	127	148	164	161	212	73	80		
	T-cholesterol (mg/dl)	120~230	183	180	169	155	157	154	195	197	208	200	134	131		
	Triglyceride (mg/dl)	40~170	119	100	100	121	135	126	192	132	138	101	105	91		
	Glucose (mg/dl)	70~110	103	103	101	100	102	103	101	106	97	99	90	95		
	TTT (Ku. U)	0.1~4.0	1.2	1.1	0.4	0.5	0.7	0.7	1.7	1.7	0.7	0.7	1.6	1.5		
	ZTT (Ku. U)	1.0~12.0	7.2	7.0	6.2	6.1	5.9	5.9	7.2	7.1	6.5	6.5	7.6	7.6		
	T-protein (g/dl)	6.0~8.0	6.8	7.0	6.9	6.7	6.3	6.2	7.2	7.1	7.5	7.3	7.0	7.0		
	A/G ratio	1.0~2.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.4	1.5	1.4	1.4	1.6	1.6	1.5	1.5		
	Albumin (g/dl)	3.2~5.0	4.1	4.2	4.1	4.0	3.7	3.7	4.2	4.2	4.6	4.5	4.2	4.2		
	Fraction of protein	Albumin (%)	56.7~71.5	59.9	60.1	58.8	59.1	58.5	59.5	58.9	59.1	60.7	60.9	59.7	60.0	
α ₁ -globulin (%)		1.4~4.0	3.7	3.6	3.2	3.2	3.3	3.3	3.2	3.2	3.2	3.2	3.5	3.3		
α ₂ -globulin (%)		4.9~10.5	6.9	7.0	7.3	7.3	8.0	7.6	7.7	7.6	8.1	8.1	7.2	7.5		
β-globulin (%)		6.5~12.3	12.8	12.8	13.7	13.7	13.5	13.4	12.8	13.0	13.3	13.2	12.3	11.9		
γ-globulin (%)		9.9~21.1	16.7	16.5	17.0	16.7	16.7	16.2	17.4	17.1	14.7	14.6	17.3	17.3		
BUN (mg/dl)	8~20	15.9	16.7	14.9	15.3	18.9	14.8	12.2	13.4	14.9	16.0	15.8	14.0			
Creatinine (mg/dl)	0.6~1.3	1.0	0.9	1.1	1.1	1.2	1.2	1.1	1.1	1.2	1.2	1.2	1.1			
Uric acid (mg/dl)	2.9~6.5	4.9	4.7	5.8	5.3	5.5	6.0	5.3	5.0	3.7	3.2	4.4	4.4			
Na (mEq/l)	134~145	142	142	141	141	141	142	141	140	142	141	141	140			
K (mEq/l)	3.4~5.0	4.7	4.4	4.1	4.2	4.3	4.2	4.1	4.3	4.2	4.1	4.1	4.2			
Cl (mEq/l)	98~110	105	105	106	106	108	108	104	104	106	105	105	105			
Ca (mEq/l)	4.0~5.0	4.4	4.5	4.2	4.2	4.2	4.2	4.3	4.4	4.5	4.5	4.3	4.4			
P (mg/dl)	2.0~4.5	4.0	4.0	2.8	2.8	2.6	2.6	3.2	2.9	3.1	3.2	3.9	3.8			
Immunology	CRP (mg/dl)	0.5≥	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)			
	Coombs'	Direct	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
Indirect		(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)			
Urinalysis	Protein	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)			
	Glucose	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)			
	Urobilinogen	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)			
	Bilirubin	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)			
	Urobilin	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)			
	pH	4.8~7.5	5.6	5.8	5.8	6.0	5.6	5.8	6.4	6.4	5.4	5.4	5.4	5.4		
	Specific gravity	1.003~1.032	1.029	1.030	1.029	1.026	1.032	1.014	1.017	1.018	1.029	1.034	1.031	1.024		
	Ketone	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
	Sediment	RBC (/SF)	1~2	0~1	1~2	1~2	1~2	0~1	0~1	0~1	0~1	0~1	0~1	0~1		
		WBC (/SF)	1~2	0~1	0~1	0~1	0~1	0~1	0~1	1~2	0~1	1~2	0~1	1~2		
NAG (U/l)	7.0≥	4.3	4.3	3.4	3.2	4.5	1.6	1.4	1.4	5.5	4.1	4.0	3.8			
β ₂ -microglobulin (μg/l)	250 ≥	140	130	120	95	150	40	71	75	130	82	130	92			

B: before administration A: 24 h after administration

*: Subject No.

Table 5-5. Clinical laboratory findings before and after single oral administration

Items		Normal range	200mg (non-fasting)												
			1*		2		3		4		5		6		
			B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	
Hematology	WBC (/mm ³)	3500~8300	4600	4700	5100	5200	5000	5300	4100	5200	5900	5700	5800	6500	
	RBC (×10 ⁴ /mm ³)	354~574	478	471	442	440	424	451	500	495	468	438	476	494	
	Hb (g/dl)	12.0~18.0	15.4	15.3	14.1	14.2	13.8	14.5	15.2	15.2	14.5	13.8	14.4	14.8	
	Ht (%)	38.0~51.0	44.3	43.9	42.4	42.1	40.1	42.6	44.5	44.4	42.2	39.9	42.0	43.6	
	Platelets (×10 ⁴ /mm ³)	12.0~40.0	27.5	25.9	24.5	24.4	18.9	20.4	21.4	22.3	27.2	24.8	30.0	31.7	
	Reticulocyte (%)	3~20	8	11	6	11	5	8	9	9	7	9	6	8	
	neutrophils	Stab (%)	0~19	10	3	8	6	8	9	7	5	5	7	10	7
		Seg (%)	28~68	56	63	52	54	37	48	62	71	61	57	46	61
	differential WBC	lymphocytes (%)	17~57	25	23	31	20	47	34	21	11	26	19	34	22
		monocytes (%)	0~10	4	4	5	6	4	5	5	6	3	7	4	5
eosinophils (%)		0~10	5	6	3	13	3	3	4	6	3	7	7	5	
basophils (%)		0~5	0	1	1	1	1	1	1	1	2	3	0	0	
Biochemistry	GOT (K.U.)	5~40	12	13	13	13	16	16	18	17	14	13	10	10	
	GPT (K.U.)	4~35	9	11	12	13	12	14	22	22	11	11	11	12	
	ALP (KA.U)	2.5~11.5	6.7	6.8	4.5	4.4	7.9	8.6	5.0	4.9	4.5	4.1	4.4	4.4	
	LDH (W.U.)	170~450	235	249	191	198	306	316	232	250	216	231	224	223	
	LAP (GR.U)	110~172	178	178	120	126	123	118	135	145	130	133	125	137	
	γ-GTP (IU/l)	0~50	41	39	18	17	14	15	36	34	16	15	10	9	
	Bilirubin	Total (mg/dl)	0.3~1.2	0.9	1.0	1.0	1.5	0.5	0.6	0.8	1.0	0.7	0.8	0.5	0.6
		Direct (mg/dl)	0.0~0.6	0.4	0.5	0.4	0.7	0.2	0.3	0.4	0.5	0.3	0.4	0.2	0.3
	Cholinesterase (ΔpH)	0.6~1.3	0.91	0.89	0.87	0.89	0.83	0.91	1.12	1.15	0.89	0.85	0.91	0.96	
	CK (IU/l)	12~100	45	39	38	37	172	110	52	45	67	58	48	41	
	Amylase (SU/dl)	70~210	70	75	128	136	114	136	126	147	158	178	65	74	
	T-cholesterol (mg/dl)	120~230	189	180	165	166	163	177	188	199	211	200	144	146	
	Triglyceride (mg/dl)	40~170	83	88	161	108	127	182	135	144	112	129	78	97	
	Glucose (mg/dl)	70~110	106	102	104	99	103	106	102	100	91	92	89	94	
	TTT (Ku. U)	0.1~4.0	0.8	0.8	0.6	0.5	0.6	0.8	1.5	1.5	0.5	0.5	1.1	1.3	
ZTT (Ku. U)	1.0~12.0	6.4	6.4	5.8	5.7	5.6	5.8	6.4	6.4	6.0	5.8	7.2	7.2		
T-protein (g/dl)	6.0~8.0	6.7	6.8	6.5	6.6	6.2	6.5	6.9	7.1	7.1	6.8	6.9	7.1		
A/G ratio	1.0~2.5	1.4	1.3	1.3	1.4	1.4	1.5	1.4	1.4	1.7	1.7	1.4	1.4		
Albumin (g/dl)	3.2~5.0	3.9	3.9	3.7	3.9	3.6	3.9	4.0	4.1	4.5	4.3	4.0	4.1		
Fraction of protein	Albumin (%)	56.7~71.5	57.7	58.0	57.5	58.4	58.4	59.2	58.1	58.3	63.3	63.3	58.5	57.9	
	α ₁ -globulin (%)	1.4~4.0	3.9	3.5	3.3	3.2	3.3	3.2	3.3	3.2	3.0	3.2	3.3	3.4	
	α ₂ -globulin (%)	4.9~10.5	7.7	8.2	8.6	8.5	7.9	8.0	8.2	8.5	8.1	8.3	7.7	7.8	
	β-globulin (%)	6.5~12.3	14.4	14.2	14.8	14.2	12.6	13.6	13.5	13.0	13.1	12.7	13.4	13.5	
	γ-globulin (%)	9.9~21.1	16.3	16.1	15.8	15.7	17.8	16.0	16.9	17.0	12.5	12.5	17.1	17.4	
BUN (mg/dl)	8~20	14.8	13.3	15.4	12.3	15.9	15.6	12.3	12.8	15.1	14.4	18.0	16.2		
Creatinine (mg/dl)	0.6~1.3	0.9	0.9	1.1	1.0	1.2	1.2	1.1	1.0	1.2	1.1	1.1	1.1		
Uric acid (mg/dl)	2.9~6.5	5.0	4.3	5.2	4.9	5.2	5.7	5.5	4.9	3.5	3.2	4.8	4.8		
Na (mEq/l)	134~145	142	142	142	142	142	142	141	141	141	141	141	141		
K (mEq/l)	3.4~5.0	4.3	4.4	4.3	4.2	4.2	4.4	4.1	4.3	4.1	4.4	4.1	4.2		
Cl (mEq/l)	98~110	105	105	106	106	108	108	105	105	105	105	105	105		
Ca (mEq/l)	4.0~5.0	4.6	4.4	4.4	4.3	4.2	4.4	4.3	4.2	4.7	4.5	4.3	4.4		
P (mg/dl)	2.0~4.5	3.9	3.5	3.3	3.0	2.8	3.0	3.1	3.0	3.9	3.2	3.9	3.7		
Immunology	CRP (mg/dl)	0.5≥	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
	Coombs'	Direct	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
Indirect		(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
Urinalysis	Protein	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
	Glucose	(-)	(-)	(±)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
	Urobilinogen	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)		
	Bilirubin	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
	Urobilin	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
	pH	4.8~7.5	5.8	5.8	5.8	5.6	6.0	5.4	5.8	5.8	5.6	5.4	5.8	5.4	
	Specific gravity	1.003~1.032	1.028	1.028	1.027	1.017	1.021	1.022	1.020	1.021	1.024	1.029	1.031	1.028	
	Ketone	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	Sediment	RBC (/SF)	1~2	0~1	0~1	1~2	0~1	0~1	0~1	0~1	0~1	0~1	0~1	0~1	
		WBC (/SF)	1~2	0~1	0~1	1~2	1~2	0~1	0~1	0~1	0~1	0~1	0~1	0~1	
NAG (U/l)	7.0≥	3.9	3.3	3.6	1.7	1.9	2.5	1.8	1.8	2.7	3.0	3.3	3.1		
β ₂ -microglobulin (μg/l)	250 ≥	190	170	130	55	79	68	90	120	91	82	140	99		

B: before administration

A: 24 h after administration

*: Subject No.

Table 6-1. Clinical laboratory findings in multiple oral administration

(300mg×2/day×7 days)

Items	Normal range	1*			2			3				
		B	4th	A	B	4th	A	B	4th	A		
Hematology	WBC (/mm ³)	3500~8300	5600	6000	4600	4800	5000	4900	6700	7400	3900	
	RBC (×10 ⁴ /mm ³)	354~574	475	490	481	493	472	487	456	455	444	
	Hb (g/dl)	12.0~18.0	14.3	15.0	14.6	14.5	14.1	14.4	14.0	14.1	13.8	
	Ht (%)	38.0~51.0	42.7	44.1	42.7	43.8	42.4	42.8	42.0	42.1	40.7	
	Platelets (×10 ⁴ /mm ³)	12.0~40.0	23.6	25.0	23.6	22.8	21.7	22.6	25.9	24.6	24.0	
	Reticulocyte (%)	3~20	6	6	6	7	9	8	8	9	9	
	neutrophils	Stab (%)	0~19	5	3	6	7	9	7	7	6	3
		Seg (%)	28~68	28	33	40	51	48	60	61	66	61
	differential WBC	lymphocytes (%)	17~57	52	43	40	35	34	25	25	24	24
		monocytes (%)	0~10	6	8	5	3	7	7	3	3	5
eosinophils (%)		0~10	9	10	9	4	2	1	2	1	5	
basophils (%)		0~5	0	3	0	0	0	0	2	0	2	
Biochemistry	GOT (K.U.)	5~40	10	15	18	12	15	16	8	11	11	
	GPT (K.U.)	4~35	11	14	20	6	5	8	7	8	7	
	ALP (K.A.U.)	2.5~11.5	4.8	4.8	5.0	5.5	5.0	5.8	8.0	7.3	7.3	
	LDH (W.U.)	170~450	202	217	212	253	242	244	226	201	200	
	LAP (GR.U.)	110~172	116	122	122	177	172	181	140	142	130	
	γ-GTP (IU/l)	0~50	15	14	14	22	21	22	10	10	9	
	Bilirubin	Total (mg/dl)	0.3~1.2	1.0	1.5	1.0	0.6	0.6	0.6	0.8	1.0	0.8
		Direct (mg/dl)	0.0~0.6	0.5	0.7	0.5	0.3	0.3	0.3	0.4	0.5	0.4
	Cholinesterase (ΔpH)	0.6~1.3	0.78	0.83	0.82	1.18	1.15	1.22	0.85	0.83	0.84	
	CK (IU/l)	12~100	55	62	53	58	156	55	44	192	55	
Amylase (SU/dl)	70~210	165	140	144	100	104	107	111	110	106		
T-cholesterol (mg/dl)	120~230	133	143	156	182	150	173	100	94	100		
Triglyceride (mg/dl)	40~170	60	66	41	139	149	125	39	40	35		
Glucose (mg/dl)	70~110	94	96	96	94	85	92	102	99	102		
TTT (Ku. U)	0.1~4.0	0.3	0.5	0.3	0.7	0.8	0.7	1.2	1.2	1.1		
ZTT (Ku. U)	1.0~12.0	5.7	5.7	6.2	5.7	5.4	5.7	7.9	7.4	7.6		
T-protein (g/dl)	6.0~8.0	6.9	7.7	7.6	7.7	7.9	8.1	7.2	7.1	7.0		
A/G ratio	1.0~2.5	1.6	1.6	1.5	1.7	1.6	1.6	1.3	1.3	1.3		
Albumin (g/dl)	3.2~5.0	4.2	4.7	4.6	4.8	4.9	5.0	4.0	4.0	3.9		
Fraction of protein	Albumin (%)	56.7~71.5	60.2	60.6	60.3	62.0	62.2	61.3	55.9	56.6	56.0	
	α ₁ -globulin (%)	1.4~4.0	2.9	2.7	2.8	3.3	3.1	3.4	2.9	3.1	3.1	
	α ₂ -globulin (%)	4.9~10.5	7.3	7.6	8.0	6.9	6.9	7.1	8.1	7.6	7.5	
	β-globulin (%)	6.5~12.3	12.7	12.8	12.5	13.8	13.6	13.9	12.4	12.5	12.8	
	γ-globulin (%)	9.9~21.1	16.9	16.3	16.4	14.0	14.2	14.3	20.7	20.2	20.6	
BUN (mg/dl)	8~20	17.8	13.0	16.2	16.7	10.9	14.4	21.8	12.8	15.5		
Creatinine (mg/dl)	0.6~1.3	1.2	1.1	1.2	1.1	1.0	1.1	1.0	1.0	1.0		
Uric acid (mg/dl)	2.9~6.5	5.8	6.1	5.6	5.3	6.8	5.6	3.1	3.4	2.7		
Na (mEq/l)	134~145	142	140	141	141	141	141	142	140	140		
K (mEq/l)	3.4~5.0	4.1	4.0	4.2	4.1	4.3	4.2	4.3	4.2	4.1		
Cl (mEq/l)	98~110	106	104	105	104	104	104	107	105	105		
Ca (mEq/l)	4.0~5.0	4.3	4.6	4.6	4.3	4.6	4.8	4.2	4.3	4.4		
P (mg/dl)	2.0~4.5	4.0	3.3	3.1	3.9	3.4	3.5	4.1	3.5	3.5		
Immunology	CRP (mg/dl)	0.5≥	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	
	Coombs'	Direct	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
Indirect		(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
Urinalysis	Protein	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	Glucose	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	Urobilinogen	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	
	Bilirubin	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	Urobilin	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	pH	4.8~7.5	6.0	5.6	5.8	6.4	6.2	5.8	5.8	5.8	6.0	
	Specific gravity	1.003~1.032	1.034	1.017	1.028	1.029	1.018	1.028	1.032	1.019	1.021	
	Ketone	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
	Sediment	RBC (/SF)	1~2	1~2	0~1	0~1	0~1	0~1	0~1	0~1	0~1	0~1
		WBC (/SF)	1~2	1~2	0~1	1~2	1~2	0~1	0~1	0~1	0~1	0~1
NAG (U/l)	7.0≥	2.3	1.2	2.8	4.6	2.9	7.8	4.6	3.0	4.0		
β ₂ -microglobulin (μg/l)	250 ≥	150	51	140	220	140	400	210	110	130		

B: before administration

4th: 4th day

A: after administration

*: Subject No.

Table 6-2. Clinical laboratory findings in multiple oral administration

(300mg×2/day×7 days)

Items	Normal range	4*			5			6					
		B	4th	A	B	4th	A	B	4th	A			
Hematology	WBC (/mm ³)	3500~8300	5900	5000	4600	5100	5000	4500	3800	5400	4300		
	RBC (×10 ⁴ /mm ³)	354~574	523	520	516	462	463	456	441	458	451		
	Hb (g/dl)	12.0~18.0	16.1	16.0	15.7	13.8	13.7	13.6	14.9	15.8	15.2		
	Ht (%)	38.0~51.0	46.2	45.8	45.0	40.3	40.6	39.7	43.5	45.3	43.4		
	Platelets (×10 ⁴ /mm ³)	12.0~40.0	23.2	21.6	22.7	26.5	24.9	24.6	23.4	23.8	23.4		
	Reticulocyte (%)	3~20	8	7	8	10	12	13	8	8	7		
	differential WBC	neutrophils	Stab (%) Seg (%)	0~19 28~68	2 38	8 37	9 40	10 40	6 61	9 57	7 30	4 34	8 39
		lymphocytes (%)		17~57	50	39	39	41	29	27	56	54	44
		monocytes (%)		0~10	5	6	6	5	3	5	6	5	5
		eosinophils (%)		0~10	5	10	5	3	1	1	1	2	3
basophils (%)			0~5	0	0	1	1	0	1	0	1	1	
Biochemistry	GOT (K.U.)	5~40	22	23	34	13	16	21	16	17	20		
	GPT (K.U.)	4~35	25	26	44	15	15	24	13	15	20		
	ALP (KA.U)	2.5~11.5	5.4	5.4	5.4	8.2	7.7	8.0	7.1	7.1	7.9		
	LDH (W.U.)	170~450	278	268	254	285	293	273	295	292	272		
	LAP (GR.U)	110~172	153	156	153	170	172	169	147	163	167		
	γ-GTP (IU/l)	0~50	20	18	19	35	34	37	14	13	12		
	Bilirubin	Total (mg/dl)	0.3~1.2	0.9	0.8	0.8	1.2	1.4	1.4	1.1	1.1	1.3	
		Direct (mg/dl)	0.0~0.6	0.4	0.4	0.4	0.6	0.6	0.6	0.5	0.5	0.6	
	Cholinesterase (ΔpH)	0.6~1.3	1.14	0.66	1.17	1.21	1.18	1.21	0.92	1.01	1.03		
	CK (IU/l)	12~100	143	248	100	62	150	65	89	112	72		
	Amylase (SU/dl)	70~210	70	73	73	121	142	122	138	180	169		
	T-cholesterol (mg/dl)	120~230	191	192	194	183	170	191	170	178	172		
	Triglyceride (mg/dl)	40~170	212	162	94	138	126	112	96	83	70		
	Glucose (mg/dl)	70~110	98	92	98	106	97	96	93	91	95		
	TTT (Ku. U)	0.1~4.0	1.0	0.9	0.9	0.4	0.5	0.4	0.5	0.5	0.5		
ZTT (Ku. U)	1.0~12.0	6.2	6.0	6.2	5.5	5.3	5.5	5.6	5.8	6.0			
T-protein (g/dl)	6.0~8.0	6.9	6.9	6.8	7.3	7.2	7.0	6.5	7.3	7.5			
A/G ratio	1.0~2.5	1.8	1.8	1.7	1.6	1.7	1.6	1.7	1.7	1.7			
Albumin (g/dl)	3.2~5.0	4.4	4.4	4.3	4.5	4.5	4.3	4.1	4.6	4.7			
Fraction of protein	Albumin (%)	56.7~71.5	63.9	63.9	62.6	61.7	62.1	61.6	62.8	62.6	62.3		
	α ₁ -globulin (%)	1.4~4.0	3.0	2.9	3.1	2.8	2.8	3.1	3.5	3.4	3.6		
	α ₂ -globulin (%)	4.9~10.5	7.1	7.6	7.5	6.5	6.7	6.5	6.6	7.4	7.2		
	β-globulin (%)	6.5~12.3	13.5	12.8	13.6	15.4	15.0	15.3	14.0	13.5	13.5		
	γ-globulin (%)	9.9~21.1	12.5	12.8	13.2	13.6	13.4	13.5	13.1	13.1	13.4		
BUN (mg/dl)	8~20	12.3	11.2	13.3	19.0	13.5	17.1	15.8	14.1	17.4			
Creatinine (mg/dl)	0.6~1.3	1.1	1.1	1.1	1.3	1.2	1.2	1.1	1.2	1.2			
Uric acid (mg/dl)	2.9~6.5	5.0	5.9	5.0	6.9	7.1	6.7	6.0	7.2	5.4			
Na (mEq/l)	134~145	143	140	141	142	141	141	141	141	141			
K (mEq/l)	3.4~5.0	3.8	3.9	4.0	4.1	4.1	4.0	4.1	4.2	4.5			
Cl (mEq/l)	98~110	107	104	105	107	106	106	107	106	106			
Ca (mEq/l)	4.0~5.0	4.2	4.5	4.6	4.4	4.6	4.6	4.0	4.3	4.5			
P (mg/dl)	2.0~4.5	3.6	3.4	3.4	4.2	3.6	3.7	3.4	3.1	3.4			
Immunology	CRP (mg/dl)	0.5≥	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
	Coombs'	Direct	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
Indirect		(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)			
Urinalysis	Protein	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
	Glucose	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
	Urobilinogen	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)	(±)		
	Bilirubin	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
	Urobilin	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
	pH	4.8~7.5	5.4	5.8	5.6	5.4	5.4	5.4	5.4	5.4	5.8		
	Specific gravity	1.003~1.032	1.033	1.027	1.026	1.030	1.021	1.024	1.028	1.015	1.027		
	Ketone	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)		
	Sediment	RBC (/SF)	1~2	0~1	0~1	0~1	1~2	0~1	0~1	0~1	0~1	0~1	
		WBC (/SF)	1~2	1~2	0~1	0~1	0~1	0~1	0~1	1~2	0~1	0~1	
NAG (U/l)	7.0≥	5.8	4.1	4.1	4.4	2.8	4.8	2.9	2.3	4.0			
β ₂ -microglobulin (μg/l)	250 ≥	120	110	110	77	56	44	93	51	110			

B: before administration 4th: 4th day A: after administration

*: Subject No.

Table 7-1. Increase of serum transaminase (multiple oral administration, Subject No. 4)

Items		Before	4th day	6th day	7th day	After 1 day	After 3 days	After 7 days	After 13 days
GOT	(K.U.)	22	23	33	28	34	29	25*	20*
GPT	(K.U.)	25	26	34	33	44	32	27*	22*
ALP	(K.A.U)	5.4	5.4	—	—	5.4	—	104*	104*
LDH	(W.U.)	278	268	—	—	254	—	333*	323*
LAP	(GR.U)	153	156	—	—	153	—	136	132
γ -GTP	(IU/l)	20	18	—	—	19	—	13	9
Total-bilirubin	(mg/dl)	0.9	0.8	—	—	0.8	—	1.3	0.8
Direct-bilirubin	(mg/dl)	0.4	0.4	—	—	0.4	—	0.3	0.2

*: (IU/l)

Table 7-2. Increase of serum bilirubin (multiple oral administration, Subject No. 5)

Items		Before	4th day	After 1 day	After 7 days	After 13 days	After 21 days	After 28 days	After 35 days	After 42 days
Total-bilirubin	(mg/dl)	1.2	1.4	1.4	2.0	2.6	2.8	2.1	2.3	1.2
Direct-bilirubin	(mg/dl)	0.6	0.6	0.6	0.4	0.5	0.4	0.9	0.4	0.5
Indirect-bilirubin	(mg/dl)	0.6	0.8	0.8	1.6	2.1	2.4	1.2	1.9	0.7
GOT	(K.U.)	13	16	21	20*	17*	14*	14	15*	17*
GPT	(K.U.)	15	15	24	28*	23*	19*	14	19*	14*
ALP	(K.A.U)	8.2	7.7	8.0	141*	156*	158*	7.0	139*	224*
LDH	(W.U.)	285	293	273	340*	324*	342*	322	367*	289*
LAP	(GR.U)	170	172	169	167	183	—	—	—	—
γ -GTP	(IU/l)	35	34	37	44	44	32	40	27	38

*: (IU/l)

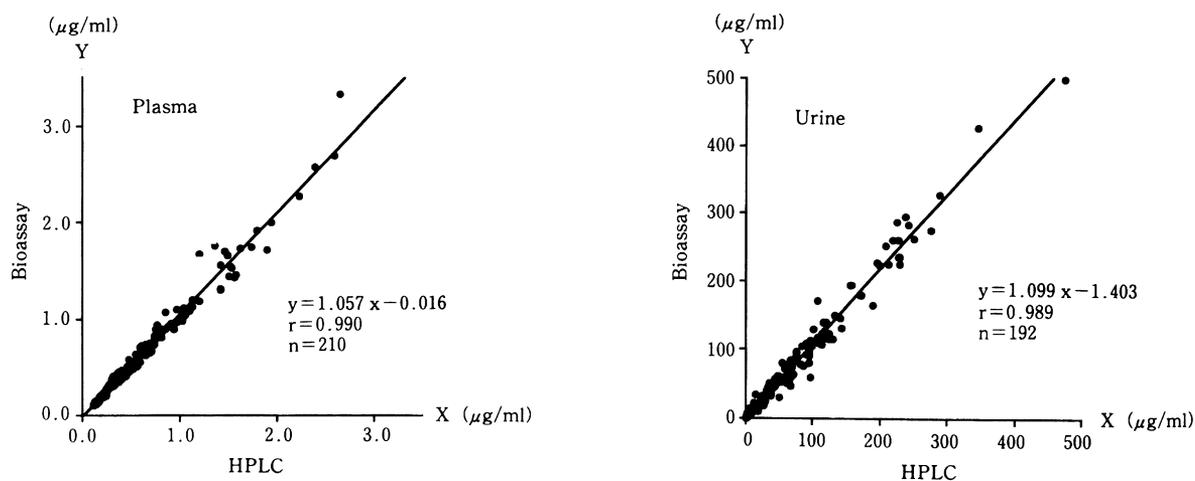


Fig. 5. Correlation between NM394 concentrations measured by HPLC method and bioassay method

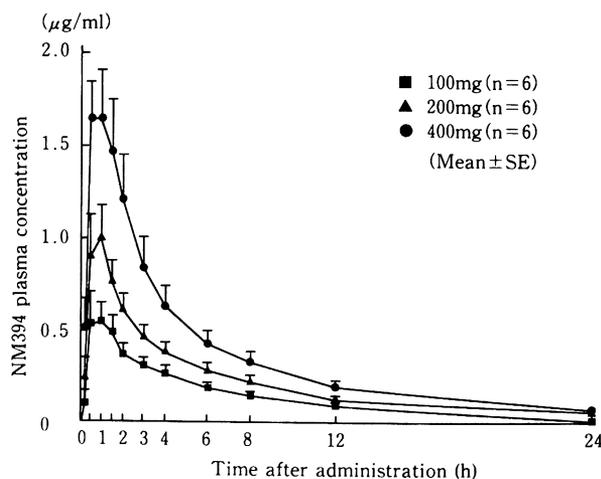


Fig. 6. Plasma concentrations of NM394 after single oral administration of NM441 (fasting)

Table 8. Plasma concentrations of NM394 after single oral administration of NM441

($\mu\text{g/ml}$)

Dose (mg)	Subject No.	Time after administration (h)											
		0.25	0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	12	24	48
100 (fasting)	1	0.08	0.60	0.81	0.74	0.53	0.44	0.38	0.28	0.23	0.15	0.07	N.T.
	2	0.13	1.09	0.74	0.63	0.45	0.37	0.35	0.24	0.19	0.12	0.06	N.T.
	3	N.D.	0.38	0.41	0.34	0.24	0.20	0.17	0.13	0.11	0.07	N.D.	N.T.
	4	N.D.	N.D.	0.13	0.15	0.17	0.23	0.18	0.12	0.11	0.08	N.D.	N.T.
	5	N.D.	0.11	0.56	0.58	0.41	0.32	0.26	0.16	0.13	0.08	N.D.	N.T.
	6	0.44	0.97	0.63	0.48	0.41	0.32	0.26	0.20	0.15	0.09	N.D.	N.T.
	Mean \pm SE	0.11 \pm 0.07	0.53 \pm 0.18	0.55 \pm 0.10	0.49 \pm 0.09	0.37 \pm 0.06	0.31 \pm 0.04	0.27 \pm 0.04	0.19 \pm 0.03	0.15 \pm 0.02	0.10 \pm 0.01	0.02 \pm 0.01	
200 (fasting)	1	0.17	0.81	0.64	0.57	0.51	0.39	0.28	0.21	0.16	0.10	0.05	N.D.
	2	0.07	0.55	0.48	0.38	0.31	0.23	0.19	0.14	0.13	0.09	0.05	N.D.
	3	0.15	0.85	1.21	0.76	0.65	0.46	0.40	0.30	0.23	0.15	0.06	N.D.
	4	0.52	1.62	1.49	1.13	0.85	0.59	0.46	0.36	0.30	0.18	0.08	N.D.
	5	N.D.	0.11	0.88	0.77	0.65	0.58	0.56	0.41	0.34	0.19	0.09	N.D.
	6	0.57	1.47	1.36	1.03	0.77	0.54	0.45	0.31	0.24	0.15	0.06	N.D.
	Mean \pm SE	0.25 \pm 0.10	0.90 \pm 0.23	1.01 \pm 0.17	0.77 \pm 0.11	0.62 \pm 0.08	0.47 \pm 0.06	0.39 \pm 0.05	0.29 \pm 0.04	0.23 \pm 0.03	0.14 \pm 0.02	0.07 \pm 0.01	
400 (fasting)	1	0.93	2.39	1.54	1.20	1.06	0.81	0.63	0.45	0.37	0.22	0.09	N.D.
	2	0.11	1.74	1.53	1.18	1.04	0.70	0.56	0.41	0.30	0.18	0.07	N.D.
	3	1.03	1.94	1.90	1.80	1.42	0.95	0.71	0.48	0.35	0.19	0.07	N.D.
	4	0.22	1.43	2.66	2.60	2.24	1.57	1.10	0.72	0.57	0.33	0.12	N.D.
	5	0.19	1.43	1.58	1.51	1.03	0.69	0.52	0.33	0.23	0.14	0.06	N.D.
	6	0.57	0.98	0.70	0.54	0.46	0.33	0.25	0.19	0.16	0.11	0.06	N.D.
	Mean \pm SE	0.51 \pm 0.16	1.65* \pm 0.20	1.65* \pm 0.26	1.47* \pm 0.28	1.21* \pm 0.24	0.84* \pm 0.17	0.63 \pm 0.11	0.43 \pm 0.07	0.33 \pm 0.06	0.20 \pm 0.03	0.08 \pm 0.01	
200 (non-fasting)	1	N.D.	N.D.	N.D.	0.08	0.40	0.72	0.74	0.37	0.25	0.15	0.05	N.D.
	2	N.D.	N.D.	N.D.	0.38	0.92	0.82	0.69	0.41	0.32	0.19	0.08	N.D.
	3	N.D.	N.D.	0.23	0.30	0.49	0.47	0.47	0.30	0.22	0.13	0.05	N.D.
	4	N.D.	0.18	0.75	0.70	0.65	0.65	0.54	0.38	0.29	0.15	0.07	N.D.
	5	N.D.	N.D.	0.65	0.81	0.81	0.64	0.49	0.32	0.26	0.15	0.07	N.D.
	6	N.D.	N.D.	N.D.	0.61	1.13	0.62	0.52	0.30	0.22	0.13	0.05	N.D.
	Mean \pm SE		0.03 \pm 0.03	0.27 \pm 0.14	0.48 \pm 0.11	0.73 \pm 0.11	0.65 \pm 0.05	0.58 \pm 0.05	0.35 \pm 0.02	0.26 \pm 0.02	0.15 \pm 0.01	0.06 \pm 0.01	

*: NM441 was not detectable.

N.D.: not detectable

N.T.: not tested

Table 9. Pharmacokinetic parameters of NM394 after single oral administration of NM441

Dose (mg)	Subject No.	T_{\max} (h)	C_{\max} ($\mu\text{g/ml}$)	$T_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	Dose (mg)	Subject No.	T_{\max} (h)	C_{\max} ($\mu\text{g/ml}$)	$T_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)
100 (fasting)	1	1.0	0.81	9.17	6.19	200 (fasting)	1	0.5	0.81	9.07	4.76
	2	0.5	1.09	9.29	5.49		2	0.5	0.55	11.98	3.94
	3	1.0	0.41	6.63	2.61		3	1.0	1.21	7.97	6.41
	4	3.0	0.23	10.00	2.70		4	0.5	1.62	8.38	8.43
	5	1.5	0.58	5.96	3.20		5	1.0	0.88	8.34	7.70
	6	0.5	0.97	5.24	3.75		6	0.5	1.47	7.78	7.23
	Mean \pm SE	1.25 \pm 0.38	0.68 \pm 0.14	7.72 \pm 0.82	3.99 \pm 0.61		Mean \pm SE	0.67 \pm 0.11	1.09 \pm 0.17	8.92 \pm 0.64	6.41 \pm 0.71
400 (fasting)	1	0.5	2.39	7.83	10.34	200 (non-fasting)	1	4.0	0.74	6.50	5.61
	2	0.5	1.74	7.30	8.64		2	2.0	0.92	7.82	7.37
	3	0.5	1.94	6.67	10.50		3	2.0	0.49	7.19	4.90
	4	1.0	2.66	7.05	15.80		4	1.0	0.75	7.60	6.70
	5	1.0	1.58	7.70	7.83		5	1.5	0.81	8.36	6.55
	6	0.5	0.98	11.07	5.21		6	2.0	1.13	7.19	5.65
	Mean \pm SE	0.67 \pm 0.11	1.88 \pm 0.24	7.94 \pm 0.65	9.72 \pm 1.45		Mean \pm SE	2.08* \pm 0.42	0.81 \pm 0.09	7.44 \pm 0.26	6.13 \pm 0.37

*: $p < 0.05$ (paired t-test, fasting and non-fasting)

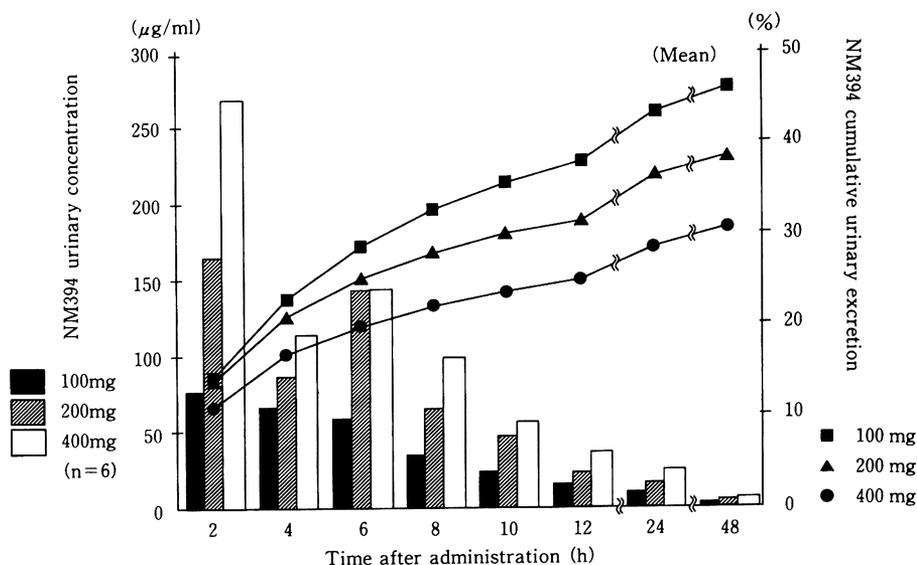


Fig. 7. Urinary concentrations and cumulative excretion of NM394 after single oral administration of NM441 (fasting)

Table 10. Urinary concentrations of NM394 after single oral administration of NM441

Dose (mg)	Subject No.	Urinary concentration of NM394 ($\mu\text{g/ml}$)							
		0~2 h*	2~4 h	4~6 h	6~8 h	8~10 h	10~12 h	12~24 h	24~48 h
100 (fasting)	1	54.9	71.8	68.0	53.2	30.2	24.8	9.4	2.2
	2	124.8	123.6	115.6	34.2	19.0	8.4	10.2	1.8
	3	44.2	23.3	21.4	14.5	17.2	11.6	5.5	1.8
	4	20.4	32.3	26.2	24.9	20.3	14.5	9.7	1.6
	5	115.6	107.1	65.8	37.5	21.0	14.1	6.6	1.1
	6	94.4	32.4	54.7	37.0	22.3	7.0	6.4	0.9
	Mean \pm SE	75.7 \pm 17.2	65.1 \pm 17.4	58.6 \pm 13.9	33.6 \pm 5.3	21.7 \pm 1.8	13.4 \pm 2.6	8.0 \pm 0.8	1.6 \pm 0.2
200 (fasting)	1	227.8	68.9	195.3	64.9	36.6	6.7	17.4	2.3
	2	33.2	24.7	34.6	9.9	2.8	4.9	6.8	2.3
	3	133.1	41.6	43.5	11.8	40.9	9.1	8.4	3.0
	4	219.9	171.2	227.7	141.2	87.1	44.8	14.7	4.3
	5	96.9	91.3	243.5	90.8	54.1	36.5	25.1	4.9
	6	275.5	117.8	114.3	66.9	51.7	24.1	12.5	4.1
	Mean \pm SE	164.4 \pm 37.5	85.9 \pm 21.8	143.2 \pm 37.6	64.3 \pm 20.3	45.5 \pm 11.2	21.0 \pm 6.9	14.2 \pm 2.7	3.5 \pm 0.5
400 (fasting)	1	213.0	77.0	75.0	69.8	37.6	26.8	28.3	5.8
	2	225.1	65.5	157.2	157.1	54.4	47.9	18.1	5.9
	3	346.8	173.4	239.1	155.1	90.8	53.9	25.4	4.1
	4	474.9	230.4	200.5	64.4	74.5	29.3	30.0	4.8
	5	289.9	102.0	121.2	83.5	41.4	27.1	16.7	3.4
	6	62.5	34.8	59.8	59.2	37.1	23.6	19.9	8.2
	Mean \pm SE	268.7 \pm 56.7	113.9 \pm 30.1	142.1 \pm 28.7	98.2 \pm 18.6	56.0 \pm 9.1	34.8 \pm 5.2	23.1 \pm 2.3	5.4 \pm 0.7
200 (non-fasting)	1	11.6	209.8	250.1	114.9	61.4	97.6	21.7	4.0
	2	31.9	230.1	94.7	30.8	31.8	49.9	19.7	4.5
	3	10.6	26.5	23.3	15.7	27.2	17.8	18.9	3.7
	4	98.6	130.4	142.5	83.3	36.9	14.7	12.1	3.6
	5	94.1	106.7	190.6	55.2	48.2	41.7	11.8	3.9
	6	38.8	110.6	65.3	66.5	67.3	27.5	26.5	4.7
	Mean \pm SE	47.6 \pm 16.1	135.7 \pm 30.5	127.8 \pm 34.2	61.1 \pm 14.6	45.5 \pm 6.7	41.5 \pm 12.5	18.5 \pm 2.3	4.1 \pm 0.2

*: time after administration

Table 11. Cumulative urinary excretion of NM394 after single oral administration of NM441

Dose (mg)	Subject No.	Cumulative urinary excretion of NM394 (% of dose)							
		0~2 h*	0~4 h	0~6 h	0~8 h	0~10 h	0~12 h	0~24 h	0~48 h
100 (fasting)	1	16.5	28.7	36.2	41.5	45.9	48.9	58.3	62.1
	2	20.6	29.9	36.8	40.0	43.4	45.9	52.6	56.1
	3	9.7	14.4	17.6	19.9	21.6	22.9	25.8	27.6
	4	3.4	9.7	13.9	16.9	19.6	21.4	26.7	29.8
	5	11.6	22.3	28.6	32.9	35.5	37.3	40.8	43.3
	6	23.6	32.5	39.3	44.5	47.8	50.1	54.4	56.8
	Mean ±SE		14.2 ±3.0	22.9 ±3.7	28.7 ±4.4	32.6 ±4.8	35.6 ±5.1	37.8 ±5.3	43.1 ±5.8
200 (fasting)	1	14.8	22.6	25.0	28.1	30.0	30.7	35.1	36.6
	2	6.0	8.7	10.2	11.2	11.6	12.0	14.4	15.9
	3	12.6	18.6	22.4	24.6	26.4	27.4	31.9	34.2
	4	19.2	28.6	34.3	38.5	41.5	44.0	50.6	53.1
	5	7.0	14.3	20.4	24.3	26.6	28.4	33.5	36.2
	6	23.4	32.8	38.2	41.4	44.2	46.1	51.4	54.0
	Mean ±SE		13.8 ±2.8	20.9 ±3.7	25.1 ±4.1	28.0 ±4.5	30.1 ±4.8	31.4 ±5.1	36.2 ±5.6
400 (fasting)	1	11.2	16.1	18.3	20.7	22.4	23.7	27.9	30.2
	2	11.3	17.7	20.5	22.5	23.9	25.1	27.9	29.6
	3	16.0	24.9	29.4	32.7	34.6	36.2	40.7	42.3
	4	10.1	18.2	22.2	25.3	27.5	29.2	33.4	35.7
	5	11.6	17.0	19.6	21.5	22.7	23.8	26.7	28.5
	6	4.8	7.2	8.5	9.5	10.4	11.1	14.6	17.3
	Mean ±SE		10.8 ±1.5	16.9 ±2.3	19.8 ±2.8	22.0 ±3.1	23.6 ±3.2	24.9 ±3.4	28.5 ±3.5
200 (non-fasting)	1	0.6	12.7	24.0	29.2	33.5	37.2	43.0	45.8
	2	1.8	15.0	22.1	25.3	28.7	30.7	40.3	43.9
	3	1.5	8.4	12.8	16.1	18.5	20.0	26.6	28.8
	4	7.6	19.0	25.4	29.6	31.7	32.4	36.7	39.8
	5	5.9	13.6	19.8	22.4	25.1	26.7	29.5	32.1
	6	3.5	19.5	25.5	29.2	33.1	34.5	40.6	43.6
	Mean ±SE		3.5 ±1.1	14.7 ±1.7	21.6 ±2.0	25.3 ±2.2	28.4 ±2.4	30.3 ±2.5	36.1 ±2.7

*: time after administration

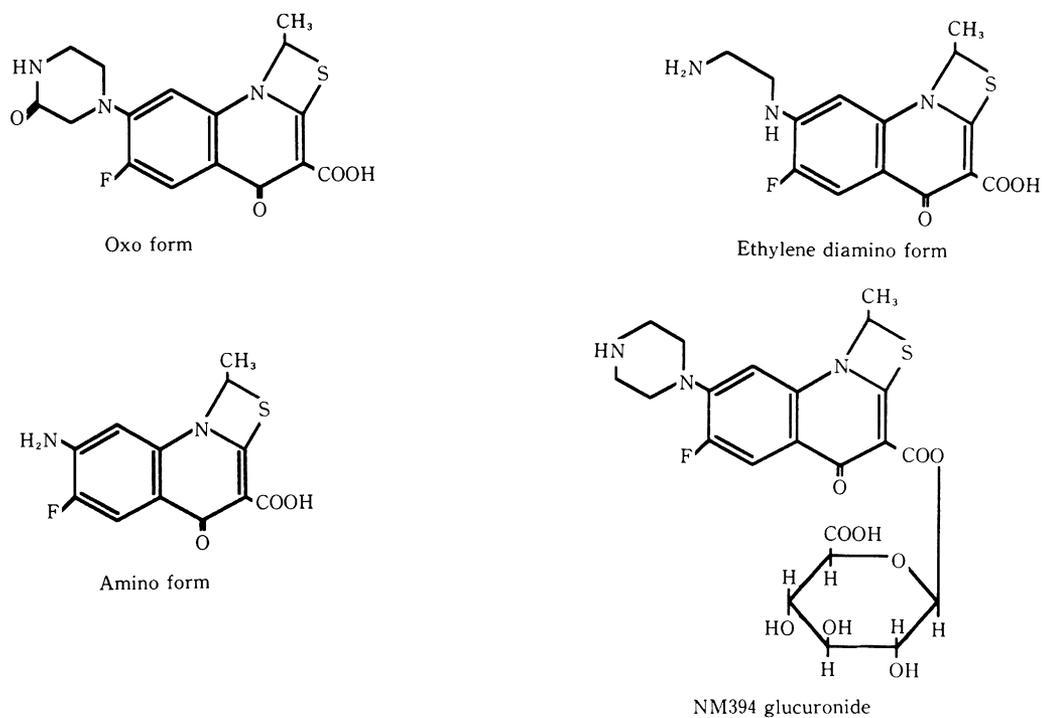


Fig. 8. Urinary metabolites of NM441 in various animal species

Table 12. Cumulative urinary excretion of NM441 metabolites after single oral administration of NM441

(Mean±SE)

Dose	Cumulative urinary excretion (% of dose)											
	0~12 h*				0~24 h				0~48 h			
	oxo form	ethylene diamino form	amino form	NM394 glucuronide	oxo form	ethylene diamino form	amino form	NM394 glucuronide	oxo form	ethylene diamino form	amino form	NM394 glucuronide
100mg (fasting)	4.4±0.6	0.9±0.1	N.D.	0.2±0.0	5.3±0.7	1.2±0.1	N.D.	0.3±0.0	5.3±0.7	2.0±0.2	N.D.	0.3±0.0
200mg (fasting)	4.4±0.6	0.6±0.1	N.D.	0.2±0.0	5.1±0.7	0.8±0.1	N.D.	0.2±0.0	5.4±0.8	1.1±0.1	N.D.	0.2±0.0
400mg (fasting)	3.8±0.6	0.6±0.1	N.D.	0.2±0.0	4.5±0.6	0.8±0.1	N.D.	0.2±0.0	5.0±0.6	1.9±0.6	N.D.	0.2±0.0

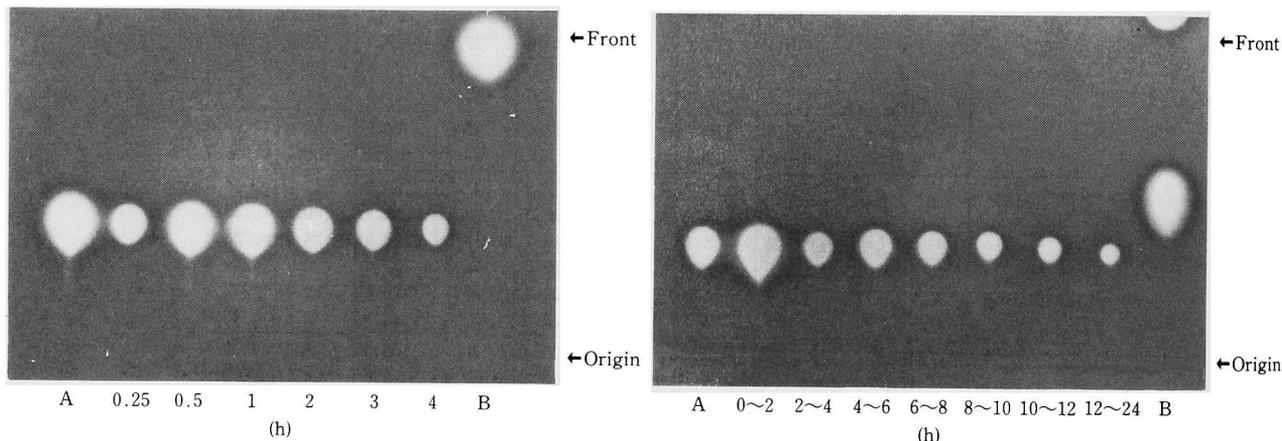
N.D. : not detectable

* : time after administration

TLC : DC-Alufolien Kieselgel 60F₂₅₄ (Merck)

Test organism : *Escherichia coli* Kp

A : Authentic NM394 B : Authentic NM441



(1) TLC-bioautogram of plasma

Solvent : chloroform : methanol : acetic acid : water (4 : 3 : 0.1 : 0.7)

(2) TLC-bioautogram of urine

Solvent : dioxane : water : formic acid (3 : 1.5 : 0.01)

Fig. 9. Thin-layer chromatography-bioautograms of plasma and urine collected after single oral administration of NM441 (400mg, fasting)

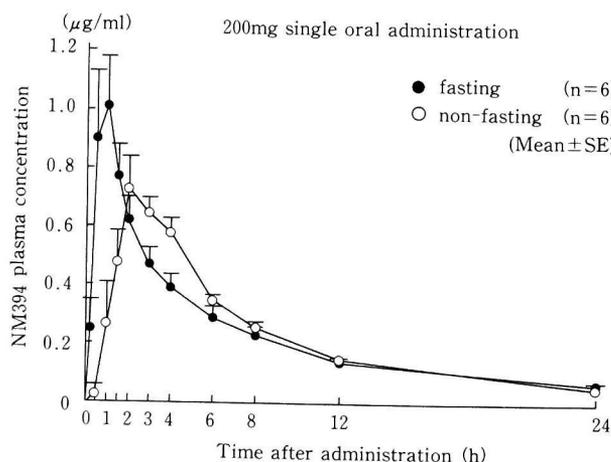


Fig. 10. Plasma concentrations of NM394 after single oral administration of NM441 (influence of meals)

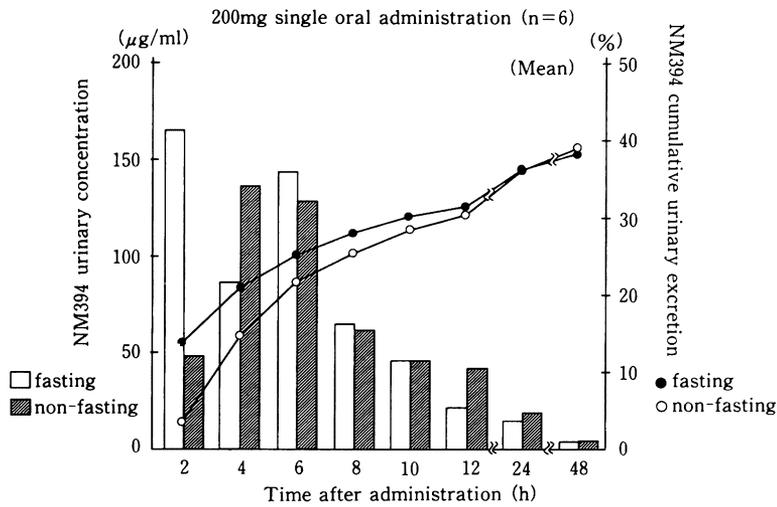


Fig. 11. Urinary concentrations and cumulative excretion of NM394 after single oral administration of NM441 (influence of meals)

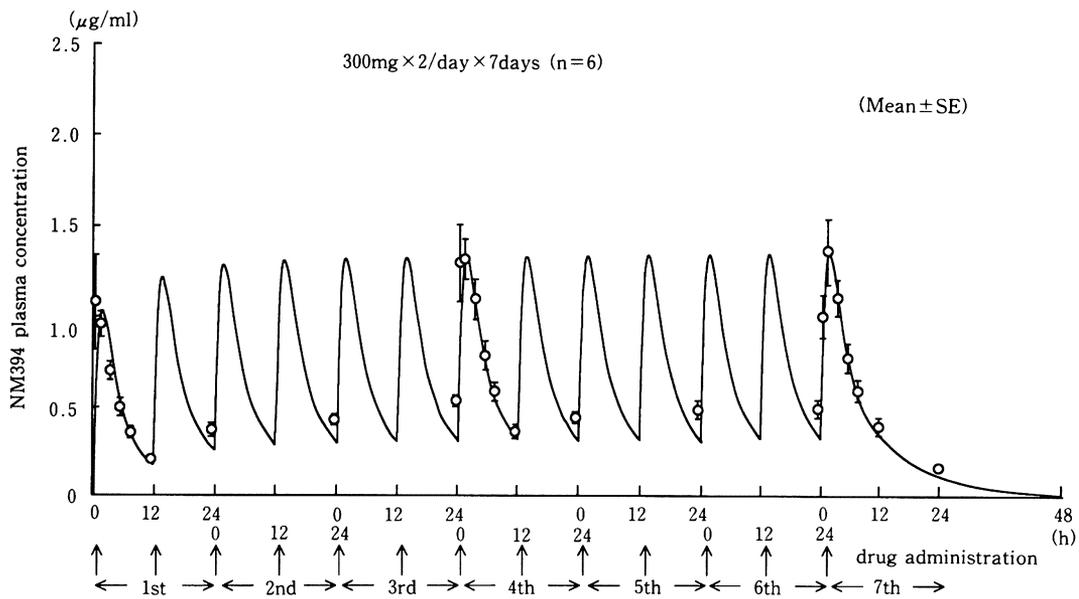


Fig. 12. Plasma concentrations of NM394 during and after multiple administration of NM441. Simulation curve was obtained from the mean plasma concentration after single oral administration for non-fasting.

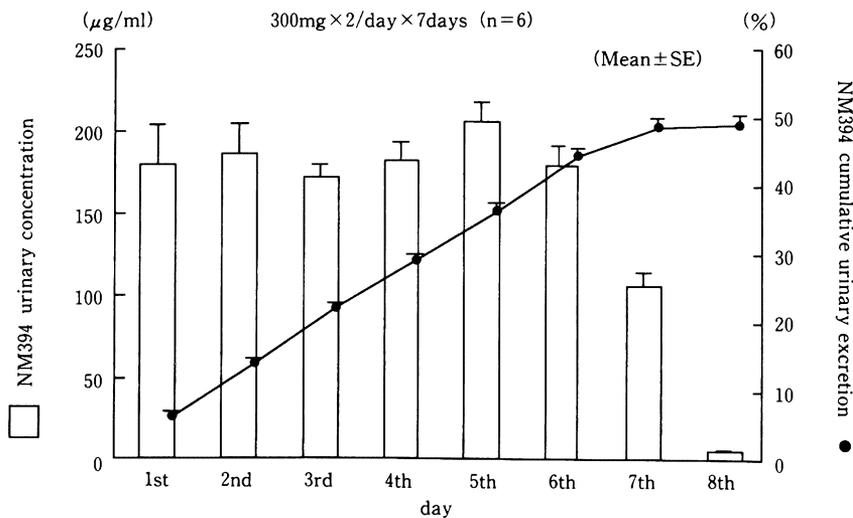


Fig. 13. Urinary concentrations and cumulative excretion of NM394 during and after multiple administration of NM441

Table 13. Plasma concentrations of NM394 after and during multiple oral administration of NM441

Time		Plasma concentration ($\mu\text{g/ml}$)							Mean \pm SE
Day	h	1*	2	3	4	5	6		
1st	1	1.37	0.90	2.28	0.98	0.44	0.75	1.12 \pm 0.26	
	2	0.94	1.09	1.33	0.91	0.87	0.87	1.00 \pm 0.07	
	4	0.69	0.76	0.75	0.56	0.94	0.76	0.74 \pm 0.05	
	6	0.48	0.54	0.53	0.38	0.73	0.55	0.54 \pm 0.05	
	8	0.36	0.42	0.43	0.29	0.51	0.40	0.40 \pm 0.03	
	12	0.22	0.26	0.24	0.19	0.34	0.25	0.25 \pm 0.02	
2nd	0	0.32	0.40	0.43	0.31	0.59	0.41	0.41 \pm 0.04	
3rd	0	0.48	0.46	0.48	0.33	0.57	0.45	0.46 \pm 0.03	
4th	0	0.57	0.58	0.56	0.43	0.60	0.63	0.56 \pm 0.03	
	1	1.18	1.34	1.82	0.91	0.70	2.00	1.33 \pm 0.21	
	2	1.06	1.43	1.50	1.18	1.14	1.75	1.34 \pm 0.11	
	4	0.99	1.17	1.02	0.80	1.60	1.15	1.12 \pm 0.11	
	6	0.71	0.85	0.76	0.57	1.13	0.82	0.81 \pm 0.08	
	8	0.55	0.63	0.56	0.46	0.84	0.62	0.61 \pm 0.05	
	12	0.35	0.40	0.31	0.29	0.55	0.42	0.39 \pm 0.04	
5th	0	0.46	0.51	0.41	0.37	0.60	0.44	0.47 \pm 0.03	
6th	0	0.48	0.42	0.46	0.41	0.74	0.51	0.50 \pm 0.05	
7th	0	0.50	0.39	0.53	0.37	0.72	0.48	0.50 \pm 0.05	
	1	0.77	1.89	1.23	0.61	0.79	0.74	1.01 \pm 0.20	
	2	1.22	1.69	1.53	1.06	1.47	1.23	1.37 \pm 0.10	
	4	1.04	0.97	1.09	0.81	1.54	1.18	1.11 \pm 0.10	
	6	0.74	0.69	0.75	0.57	1.13	0.80	0.78 \pm 0.08	
	8	0.57	0.52	0.59	0.44	0.89	0.58	0.60 \pm 0.06	
	12	0.38	0.32	0.36	0.29	0.60	0.43	0.40 \pm 0.05	
	24	0.16	0.14	0.15	0.13	0.25	0.17	0.17 \pm 0.02	
	48	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.		

*: Subject No.

N.D.: not detectable

Table 14. Urinary concentrations and excretion of NM394 during and after multiple oral administration of NM441

Day	Urinary concentration ($\mu\text{g/ml}$)							Cumulative urinary excretion (% of dose)						
	1*	2	3	4	5	6	Mean \pm SE	1	2	3	4	5	6	Mean \pm SE
1st	156.2	161.2	193.6	278.2	193.0	94.1	179.4 \pm 24.7	4.8	7.4	7.2	6.7	6.3	4.9	6.2 \pm 0.5 (40.5 \pm 3.0)
2nd	217.0	202.6	249.9	140.0	171.8	137.3	186.4 \pm 18.3	13.2	16.5	15.3	13.1	14.0	12.0	14.0 \pm 0.7 (50.8 \pm 2.5)
3rd	163.3	143.4	186.8	201.4	167.1	167.6	171.6 \pm 8.2	21.1	24.7	24.2	21.2	21.8	19.5	22.1 \pm 0.8 (52.5 \pm 1.3)
4th	213.3	148.0	187.1	186.0	152.8	205.7	182.2 \pm 10.9	28.0	32.6	31.0	27.6	28.6	26.6	29.1 \pm 0.9 (45.5 \pm 1.3)
5th	228.3	167.5	204.7	248.2	184.3	202.9	206.0 \pm 11.9	34.8	40.8	38.3	33.8	35.9	34.6	36.4 \pm 1.1 (47.5 \pm 1.9)
6th	230.5	178.7	174.0	136.6	162.4	191.1	178.9 \pm 12.8	42.7	48.9	46.4	41.3	44.8	42.5	44.4 \pm 1.2 (52.4 \pm 1.2)
7th	102.4	100.3	130.9	74.9	108.7	118.8	106.0 \pm 7.8	46.4	53.7	50.5	44.6	49.4	47.0	48.6 \pm 1.3 (54.2 \pm 3.1)
8th	7.2	4.3	5.0	4.2	7.0	4.5	5.4 \pm 0.6	46.8	54.1	50.8	45.0	49.9	47.4	49.0 \pm 1.3

(): daily urinary excretion

*: Subject No.

Table 15. Pharmacokinetic parameters during and after multiple oral administration of NM441

Subject No.	T _{max} (h)			C _{max} (μg/ml)			T _{1/2} (h)	AUC ₀₋₁₂ (μg·h/ml)		
	1st day	4th day	7th day	1st day	4th day	7th day	7th day	1st day	4th day	7th day
1	1.0	1.0	2.0	1.37	1.18	1.22	8.39	6.64	8.81	8.88
2	2.0	2.0	1.0	1.09	1.43	1.89	8.10	6.92	10.51	10.14
3	1.0	1.0	2.0	2.28	1.82	1.53	7.92	8.61	10.21	9.96
4	1.0	2.0	2.0	0.98	1.18	1.06	8.72	5.48	7.60	7.05
5	4.0	4.0	4.0	0.94	1.60	1.54	8.47	7.30	11.79	12.57
6	2.0	1.0	2.0	0.87	2.00	1.23	8.42	6.38	11.58	9.39
Mean	1.83	1.83	2.17	1.26	1.54	1.41	8.34	6.89	10.08	9.67
±SE	±0.48	±0.48	±0.40	±0.22	±0.14	±0.12	±0.12	±0.43	±0.66	±0.74

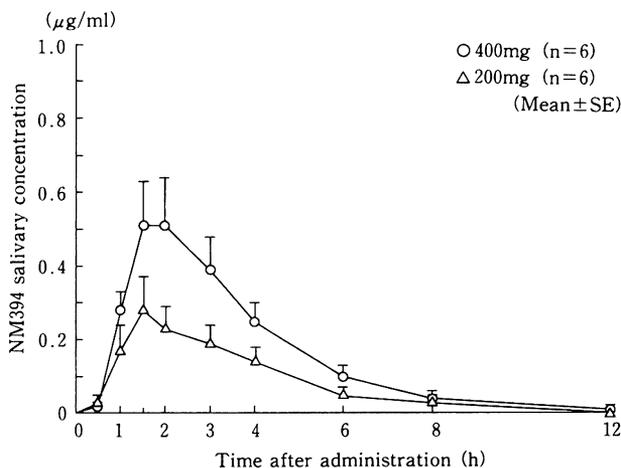


Fig. 14. Salivary concentrations of NM394 after single oral administration of NM441 (fasting)

Table 16. Salivary concentrations of NM394 after single oral administration of NM441 (fasting) (μg/ml)

Dose (mg)	Subject No.	Time after administration (h)								
		0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	12
200	1	N.D.	0.09	0.14	0.10	0.09	0.06	N.D.	N.D.	N.D.
	2	N.D.	0.06	0.09	0.07	0.05	0.06	N.D.	N.D.	N.D.
	3	N.D.	0.15	0.29	0.33	0.28	0.26	0.10	0.08	N.D.
	4	0.07	0.22	0.37	0.24	0.13	0.09	0.05	N.D.	N.D.
	5	N.D.	N.D.	0.11	0.18	0.17	0.14	0.10	0.07	N.D.
	6	0.11	0.47	0.66	0.47	0.40	0.25	0.07	N.D.	N.D.
	Mean ±SE	0.03 ±0.02	0.17 ±0.07	0.28 ±0.09	0.23 ±0.06	0.19 ±0.05	0.14 ±0.04	0.05 ±0.02	0.03 ±0.02	
400	1	0.06	0.22	0.30	0.27	0.22	0.15	0.06	N.D.	N.D.
	2	N.D.	0.35	0.56	0.49	0.42	0.39	0.10	0.07	0.06
	3	N.D.	0.19	0.33	0.26	0.22	0.13	0.07	N.D.	N.D.
	4	N.D.	0.35	0.92	0.95	0.76	0.33	0.23	0.11	N.D.
	5	0.06	0.41	0.77	0.83	0.53	0.36	0.11	0.07	N.D.
	6	N.D.	0.13	0.18	0.23	0.19	0.12	N.D.	N.D.	N.D.
	Mean ±SE	0.02 ±0.01	0.28 ±0.05	0.51 ±0.12	0.51 ±0.13	0.39 ±0.09	0.25 ±0.05	0.10 ±0.03	0.04 ±0.02	0.01 ±0.01

N.D.: not detectable

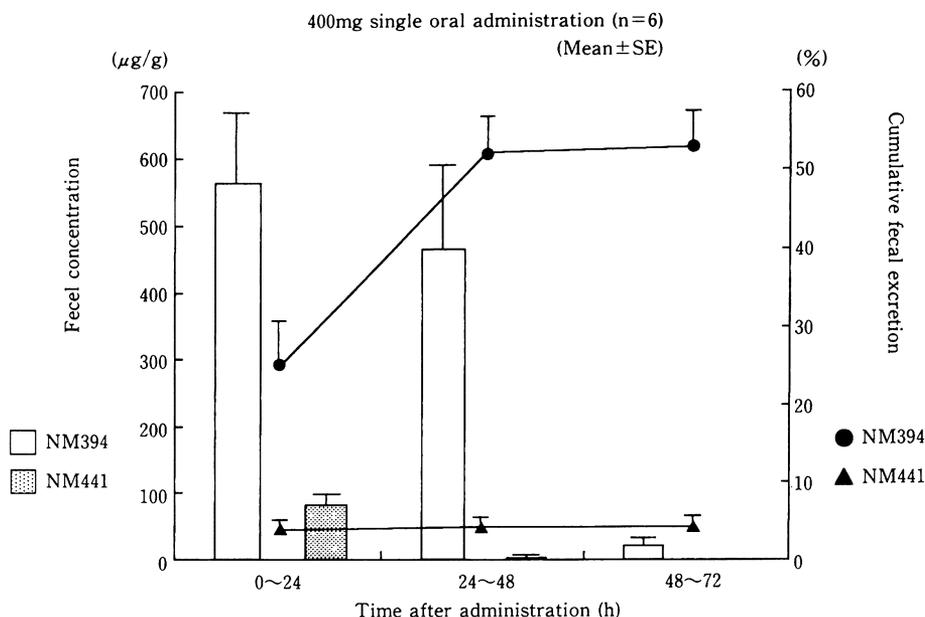


Fig. 15. Fecal concentrations and cumulative excretion of NM394 and NM441 after single oral administration of NM441 (fasting)

Table 17. Fecal concentrations and cumulative excretion of NM441 and NM394 after single oral administration of NM441 (fasting)

Dose : 400 mg

Subject No.	Fecal concentration (μg equivalent to NM394/g)						Cumulative excretion (% of dose)					
	0~24 h*		24~48 h		48~72 h		0~24 h		0~48 h		0~72 h	
	NM441	NM394	NM441	NM394	NM441	NM394	NM441	NM394	NM441	NM394	NM441	NM394
1	41.0	320.3	N.D.	305.3	N.D.	34.6	3.7	29.2	3.7	46.8	3.7	48.3
2	101.4	496.1	10.3	752.8	N.D.	28.2	2.4	11.9	3.1	64.6	3.1	65.8
3	30.3	358.9	4.9	287.6	N.D.	N.D.	0.9	10.8	1.4	38.5	1.4	38.5
4	58.3	909.4	N.D.	824.1	N.D.	66.0	1.6	24.4	1.6	45.5	1.6	46.7
5	122.1	860.3	N.D.	20.3	N.D.	N.D.	7.0	49.3	7.0	51.4	7.0	51.4
6	134.5	442.5	8.0	599.3	N.D.	N.D.	7.7	25.2	8.3	66.6	8.3	66.6
Mean	81.3	564.6	4.0	464.9		21.5	3.9	25.1	4.2	52.2	4.2	52.9
±SE	±17.9	±104.6	±1.9	±127.1		±10.9	±1.2	±5.7	±1.2	±4.6	±1.2	±4.6

N.D. : not detectable

* : time after administration

Table 18. Serum protein binding of NM394 in multiple oral administration of NM441

Subject No.	Binding (%)
1	43.0
2	43.8
3	44.3
4	46.4
5	48.4
6	45.3
Mean ± SE	45.2 ± 0.8

NM394は、ciprofloxacin (CPFX)と同程度のDNA gyrase 阻害活性を有することで、強力な殺菌作用を示す。NM394はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して広範囲の抗菌スペクトルを有し、特に緑膿菌を含むグラム陰性菌には良好な感受性を示す²⁾。このNM394の抗菌力を反映して、本剤は各種全身感染モデル、呼吸器

感染モデルおよび尿路感染モデルに対して優れた治療効果を示す³⁾。

一方、本剤の一般薬理試験、各種毒性試験において、本剤特有の作用は認められておらず、安全性の面でも他のピリドンカルボン酸系抗菌剤と比し特に問題のないことが報告されている⁵⁾。

以上の非臨床試験の結果から、我々は本剤が臨床応用に十分値する薬剤であると判断し、健康成人男子を対象に臨床第 I 相試験を実施した。臨床第 I 相試験の初回投与量設定根拠としては、種々のものが提唱されている⁶⁾。今回我々は、本剤の非臨床試験成績を勘案し、マウス、ラットおよびイヌの経口投与時 LD₅₀ の 1/600 以下およびイヌ 3 ヶ月反復投与毒性試験の最大耐用量の 1/60 以下⁵⁾ という基準をみたした 20mg を設定した。

25~52 歳までの健康成人男子延べ 34 名に、最大 400 mg までを単回または 1 日 600mg (分 2) 7 日間連続経口投与した結果、100mg および 200mg 単回投与 2 例に軽度頭痛または頭重感が発現した。1 例は投与前より咽頭痛の感冒様症状があり、頭痛発現後も無処置にて通常通り就寝し、翌日起床時には症状が消失していた。他の 1 例も頭重感発現後無処置にて、4 時間後には症状が消失した。以上 2 例とも軽度かつ一過性の症状であり、400 mg 単回投与時および連続投与時には認められなかったことより、薬剤の影響を完全には否定し得ないものの、特に問題はないと考えられる。また、平衡機能検査、脳波において異常は認められず、今回の成績においては、本剤の中樞神経系への影響はないと思われた。

連続投与試験で、血清トランスアミナーゼの軽度上昇が 1 例に認められた。この症例は上昇程度も軽度で回復も速やかであり、他の肝機能検査でも異常が認められないことより、入院拘束時にしばしばみられるカロリー摂取と消費とのアンバランスによるものと考えられる⁷⁾。別の 1 例で総(間接)ビリルビンの上昇が認められた。この症例は総(間接)ビリルビン (mg/dl) が、投与期間中に 1.2(0.6)→1.4(0.8)→1.4(0.8)と軽度上昇し、投与終了後の追跡調査でも 7 日後 2.0(1.6)、21 日後 2.8(2.4)と上昇を続け、42 日後に 1.2(0.7)と回復したもので、直接ビリルビン等の他の臨床検査値はほとんど変動していない。投与終了 28 日後に実施した腹部超音波検査、肝 CT 検査およびリンパ球幼若化検査で異常がなく、また本剤の動物での高用量反復投与毒性試験においてビリルビン上昇を疑う所見が全く観察されない⁵⁾ ことより、本剤が肝臓あるいは造血系に影響を及ぼしている可能性は低いと思われた。また、その後の追跡調査において、総(間接)ビリルビン (mg/dl) は 67 日後 1.9(1.1)、81 日後 1.9(1.1)、91 日後 1.5(0.9)、133 日後 2.1(1.3)と正常値を超えた変動を続けていることより、この被験者が元々ビリルビンのみの変動を繰り返していたものと推定され、本剤との因果関係はうすいと思われる。

本剤空腹時 400mg 単回投与時の血中に、未変化体 NM441 は検出されなかった。すなわち、各種動物と同様ヒトにおいても、NM441 は経口投与後吸収過程において NM394 に速やかに代謝されることが確認された。

本剤空腹時 200mg 単回投与で得られた NM394 の薬物速度論的パラメーターを、他のピリドンカルボン酸系

抗菌剤(CPFX, tosofloxacin(TFLX), lomefloxacin(LFLX), ofloxacin, fleroxacin, levofloxacin, amifloxacin および sparfloxacin(SPFX))のパラメーターと比較した⁸⁾。T_{max} は 0.7 時間と最も短く、C_{max} は 1.09μg/ml、AUC_{0-∞} は 6.41μg·h/ml と CPFX 程度、T_{1/2} は 8.9 時間と比較的長い方であった。また、投与後 24 時間までの累積尿中排泄率は 36.2% で、CPFX と同程度であった。

尿中代謝物については、動物で同定されたもののうちオキソ体、エチレンジアミノ体および NM394 グルクロン酸抱合体が確認されたが、その投与後 48 時間までの総排泄率は 6.7~7.6% と、NM394 の 30.6~46.0% と比べ少なかった。各代謝物の抗菌力はいずれも NM394 の 1/10 以下であると報告されており⁹⁾、bioautography の結果では NM394 以外のスポットが検出されなかったことより、本剤経口投与後の体内での NM394 以外の代謝物の抗菌作用への影響は、ほぼ無視し得ると考えられた。

200mg 単回投与時に食事の影響について検討したところ、SPFX⁹⁾、LFLX¹⁰⁾、CPFX¹¹⁾ と同様、食後投与時の吸収がやや遅延した。しかし、C_{max}、AUC_{0-∞} および尿中排泄率には空腹時投与と差が認められないことより、体内動態に及ぼす食事の影響は少ないと考えられた。

連続投与時の血漿中 NM394 濃度は、第 3~4 日目以降ほぼ一定値を保ち、定常状態に達していた。血漿中濃度の実測値と、食後 200mg 単回投与時のパラメーターを用いて求めたシミュレーションカーブとは良好に一致しており、投与終了後の T_{1/2} は単回投与時の値とほぼ等しかった。また、1 日投与量に対する NM394 尿中排泄率は、第 1 日目 (40.5%) を除き、第 2~7 日目までそれぞれ 50.8、52.5、45.5、47.5、52.4、54.2% とほぼ一定値を示し、最終投与後 48 時間までの累積尿中排泄率 49.0% と変わらなかった。従って、連続投与によって本剤の体内動態は影響を受けず、体内での蓄積性はないものと判断した。

本剤空腹時 100、200 および 400mg 単回投与時の NM394 の C_{max} および AUC_{0-∞} は投与量の増加比ほど上昇せず、尿中排泄率は投与量の増加に伴い低下する傾向を示した。TFLX の臨床第 I 相試験では、37.5、75、150、300mg と投与量の増加に従い、24 時間の累積尿中排泄率は 47.9、40.2、28.0、25.2% と低下することが報告されており、この原因として投与量増加による吸収率の低下を推測している¹²⁾。本剤においては、1 日 600mg 連続投与時の最終投与後 48 時間までの累積尿中排泄率 49.0% は、単回投与時の値をいずれも上回っており、投与量の増加に伴い吸収率が低下するとは必ずしも言い切れない。本試験において、食事の影響に関する試験を除き各投与量で異なる被験者を用いたことによる胃内 pH の影響など、個体間の体内動態のばらつきに起因すると

考えることもできる。この点に関しては、今後詳細な検討が必要であろう。

本剤の各種動物における主排泄経路は糞中であり、静脈内および経口投与後の尿中排泄率から求めた吸収率は約50%である¹⁾。ヒトにおいては400mg単回投与後72時間までの糞中排泄率は、NM394が52.9%、NM441が4.2%であった。このNM394は、主として未吸収のNM441が腸内で分解を受けたものと考えられるが、吸収後の胆汁排泄の寄与についても今後の検討が必要であろう。

以上の結果より、本剤は安全性および体内動態に特に問題はなく、臨床での有効性と安全性を評価するに値する薬剤であると結論した。

文 献

- 1) Morino A, Okuyama Y, Momota K, Ohyabu M, Ushimaru K: Pharmacokinetics of NM441, a new quinolone, in laboratory animals. 32nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Anaheim, October 1992
- 2) Ozaki M, et al: *In vitro* antibacterial activity of a new quinolone, NM394. *Antimicrob Agents Chemother* 35: 2490~2495, 1991
- 3) Ozaki M, et al: *In vivo* evaluation of NM441, a new thiazeto-quinoline derivative. *Antimicrob Agents Chemother* 35: 2496~2499, 1991

- 4) Melander A: Influence of food on the bioavailability of drugs. *Clin Pharmacokinet* 3: 337~351, 1978
- 5) 名出頼男, 副島林造: 第42回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム. NM441, 名古屋, 1994
- 6) 中島光好, 植松俊彦, 橋本久邦, 滝口祥令: 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: 279~290, 1984
- 7) 金丸光隆, 長嶋 悟, 植松俊彦, 中島光好: 7日間の長期入院拘束が健康人の生化学検査結果に与える影響. *臨床薬理* 20: 493~503, 1989
- 8) 中島光好, 植松俊彦, 金丸光隆, 長沼英夫: ピリドンカルボン酸系抗菌剤の臨床薬理学的検討(1)—健康人における体内動態と抗菌力の比較—。 *Chemotherapy* 38: 533~539, 1990
- 9) 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: 1639~1684, 1991
- 10) 中島光好, 植松俊彦, 滝口祥令, 水野淳宏, 金丸光隆, 久保信治, 高原義男, 楠崎英一, 永田 治: NY-198の第I相臨床試験. *Chemotherapy* 36(S-2): 201~239, 1988
- 11) 小林宏行, 志村政文: BAYo 9867 (Ciprofloxacin) の臨床第一相試験. *Chemotherapy* 33(S-7): 140~170, 1985
- 12) 中島光好, 植松俊彦, 金丸光隆, 保田 隆, 渡辺泰雄, 田井 賢: T-3262 の臨床第I相試験. *Chemotherapy* 36(S-9): 158~179, 1988

Pharmacokinetics and safety of NM441, a new quinolone, in healthy male volunteers

Mitsuyoshi Nakashima, Toshihiko Uematsu* and Kazuhiro Kosuge**

Department of Pharmacology, Hamamatsu University School of Medicine

3600 Handa-cho, Hamamatsu 431-31, Japan

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

** Present address: Department of Clinical Pharmacology, Hamamatsu University School of Medicine

The safety and pharmacokinetics of NM441, a prodrug of a new thiazeto-quinoline carboxylic acid derivative, NM394, were evaluated in healthy male volunteers given the drug orally in single doses of 20, 50, 100, 200 and 400mg, and multiple doses of 300mg twice daily for 6.5 days. No remarkable abnormalities were observed in symptoms, physical tests, laboratory tests, electrocardiogram (ECG), electroencephalogram (EEG) or equilibrium test. The mean plasma concentrations of active metabolite NM394 peaked between 0.5 and 1.0 hours, and the maximum concentrations were 0.68, 1.09 and 1.88 μ g/ml at doses of 100, 200 and 400mg, respectively. The mean half-lives were 7.7 to 8.9 hours and were not affected by dose. The mean urinary excretion rates of NM394 were 46.0, 38.3 and 30.6% of the doses within 48 hours, respectively, and other metabolites were excreted in urine by 7% the doses. The salivary concentrations of NM394 were approximately 20% of the plasma concentrations. The mean fecal excretion rates of NM394 and NM441 were 52.9 and 4.2%, respectively within 72 hours after dosing of 400mg. The C_{max} , AUC and urinary excretion rates were not altered by food intake, whereas the T_{max} was prolonged slightly. In the multiple-dose study, the steady state of plasma concentration of NM394 was achieved on day 3 or 4, and further accumulation did not occur thereafter. The mean urinary excretion rate of NM394 was 49.0% during and 48 hours after the multiple administration. The acceptable safety and tolerance and defined pharmacokinetic characteristics of NM441 supports further testing.