

新キノロン系抗菌薬 gatifloxacin の臨床第 I 相試験, II. 反復経口投与

中島光好¹⁾*・植松俊彦²⁾・小菅和仁³⁾

浜松医科大学薬理学教室

草嶋久生⁴⁾・大家 毅・石田了三⁴⁾・内田 広

杏林製薬株式会社中央研究所

¹⁾ 現 株式会社浜松シーピーティー研究所*, ²⁾ 現 岐阜大学医学部薬理学教室,³⁾ 現 浜松医科大学臨床薬理学教室, ⁴⁾ 現 杏林製薬株式会社研究センター)

健常成人男子6名を対象に, 新キノロン系抗菌薬 gatifloxacin (GFLX) 300mg を, 1日2回, 7日間(計13回)反復経口投与し, 安全性および体内動態について検討した。血液生化学検査において, 7日間の投与終了後, 1例の被験者にGPTの一過性の上昇が認められたが, 4日目以降には正常範囲に復した。その他の血液生化学検査, 自覚および他覚症状, 血圧, 脈拍数, 体温, 血液学的検査, 尿検査, 心電図, 脳波, 聴力検査, 眼科的検査, 平衡機能検査には, いずれも異常は認められなかった。また, 薬物による尿中結晶も認められなかった。一方, 投与初日, 4および7日目における血中動態に, 投薬回数の増加による変化は認められず, 血清中濃度の実測値はシミュレーション曲線によく一致した。尿中排泄も速やかであり, 総投与量に対する未変化体の累積尿中排泄率は最終投与後72時間では78.8%であった。血清中濃度および尿中排泄は, 投与開始後2~3日で定常状態に達し, 本剤の体内動態は反復投与時においても線形性が保たれ, 蓄積性はないと考えられた。

以上, 本剤は健常人における安全性に問題はなく, その良好な体内動態, ならびに強い抗菌活性と広範囲な抗菌スペクトルを考慮すると, 各種感染症に対し十分な治療効果が期待できると考えられた。

Key words : gatifloxacin, AM-1155, 臨床第 I 相試験, 安全性, 体内動態

Gatifloxacin (GFLX, AM-1155) は, グラム陽性および陰性菌, 嫌気性菌, マイコプラズマなどに対して, 強力な抗菌活性と広範囲な抗菌スペクトルを有する¹⁻⁴⁾ 新規のキノロン系抗菌薬である。本剤の健常成人における単回経口投与試験^{5,6)} の結果, その吸収は良好であり, 血中濃度は投与量に比例して増加することが確認された。また, 血中半減期は6.93~8.41時間と比較的長く, 投与量の大部分は未変化体のまま尿中へと排泄され, 尿中累積排泄率は81.6~87.9%であった。一方, 投与量600mgまで投薬に起因すると考えられる副作用や臨床検査値異常は見られなかった。そこで, 引き続き, 本剤の1回300mg, 1日2回, 7日間の反復経口投与試験を実施した。以下にその結果を報告する。

I. 試験方法

1. 被験者

被験者は, 試験の目的, 内容, 薬剤の性質などについて十分な説明を受けた上で, 自由意志により書面にて参加に同意した成人男子志願者6名であった (Table 1)。

Table 1. Background of subjects

Volunteer no.	Age (yrs)	Body weight (kg)	Height (cm)
1	31	69.1	183.0
2	32	63.0	174.7
3	40	53.4	163.8
4	22	64.6	176.1
5	44	58.9	175.5
6	20	55.2	170.0
Mean	31.5	60.7	173.9
S.D.	9.5	6.0	6.5

Item	Time	Before dosing	Day 1					Day 2		Day 3		Day 4					Day 5		
		0 ¹⁾	2	4	6	8	10	24	34	48	58	72	74	76	78	80	82	96	106
Administration			↑					↑	↑	↑	↑								
Food intake					△			△	△	△	△			△				△	↑
Blood sampling		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Urine sampling		○																	
Crystal in urine		○																	
Creatinine clearance		○																	
Feces sampling (Intestinal flora)		○																	
Laboratory test, NAG, β ₂ -microglobulin		○																	
Objective symptom ²⁾		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
BP, PR, BT ³⁾		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
ECG		○																	
Electroencephalogram		○																	
Audiometry		○																	
Ophthalmological test		○																	
Balance test		○																	
Item	Time	Day 6		Day 7						Day 8	Day 9	Day 10	Day 21-22 (Day 14-15 post-dosing)		Day 37-38 (Day 30-31 post-dosing)				
		120	130	144	146	148	150	152	154	156	168	192	216						
Administration			↑	↑															
Food intake		△	△	△							△	△	△	△	△	△	△		
Blood sampling		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		
Urine sampling		○																	
Crystal in urine		○																	
Creatinine clearance		○																	
Feces sampling (Intestinal flora)		○																	
Laboratory test, NAG, β ₂ -microglobulin		○																	
Objective symptom ²⁾		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		
BP, PR, BT ³⁾		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		
ECG		○																	
Electroencephalogram		○																	
Audiometry		○																	
Ophthalmological test		○																	
Balance test		○																	
Subjective symptoms		Subjective symptoms, if any, were to be reported to the doctor in charge at any time.																	

¹⁾ Time after the first administration
²⁾ Auscultation, percussion, inspection and palpation
³⁾ BP: blood pressure; PR: pulse rate; BT: body temperature

Fig. 1. Schedule for the multiple-dose study of gatifloxacin

Table 2. Laboratory test items

Test	Item
Physical examination	Auscultation, percussion, inspection, palpation, blood pressure, pulse rate, body temperature
Hematology	RBC, Hb, WBC, Ht, platelets, WBC differential counts
Blood biochemistry	GOT, GPT, Al-P, LDH, LAP, γ-GTP, ChE, total protein, A/G, BUN, creatinine, uric acid, Na, K, Cl, Ca, P, glucose, total cholesterol, triglycerides, total bilirubin
Urinalysis	pH, protein, glucose, urobilinogen, occult blood, urinary sediment
Crystal in urine	Observation with microscope
Renal function test	Creatinine clearance, NAG, β ₂ -microglobulin
Effect on intestinal flora	See reference 7
ECG	12 leads at rest
Electroencephalogram	
Audiometry	Audiography
Ophthalmological test	Eidoptometry, slit lamp microscopy
Balance test	Stabilography
Pharmacokinetics	Concentrations in serum and urine

これら被験者は、試験に先立ち、理学的検査、血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、免疫学的検査、心電図、聴力検査、眼科的検査および問診をうけて、対象として適格であることが、試験担当医師により確認された。被験者の年齢は20~44歳、体重は53.4~69.1kg、身長は163.8~183.0cmであった。

本試験は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、平成3年10月に実施した。

2. 被験薬剤

被験薬剤として、GFLX 100mg錠 (Lot No. S190050) を用いた。本剤はGFLXを無水物として100mgを含有し、杏林製薬株式会社から提供された。

3. 試験スケジュールおよび検査項目

被験者は投与前日から最終投与後72時間まで、医師の管理下に置かれ、同じ時刻に同一内容の食事を摂取した。

薬剤は臨床での使用形態を想定して10時間/14時間間隔で、1日2回、7日間（最終日は1回のみ投与）に計13回の投与を行った。薬剤は毎回約150mLの水と共に投与された。試験スケジュールをFig. 1に、検査項目をTable 2にそれぞれ示す。投与前、ならびに投与後所定の時間において、血圧、脈拍数、体温、血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、尿中結晶の検索、心電図、脳波、聴力検査、眼科的検査、平衡機能検査、ならびに腸内細菌叢に関する検査を行い、自覚および他覚症状を随時記録した。これらの検査において、服薬開始後異常を認めた場合には正常に復するまで観察・検査を継続した。なお、腸内細菌叢に関する検査結果については、上野ら¹⁾が別報にて報告する。

4. 生体試料の採取

薬物濃度測定のための試料は、Fig. 1のスケジュール

Table 3. Vital signs in volunteers during and after multiple oral administration of 300 mg twice daily for 7 consecutive days

Item	Vol. no.	Day 1										Day 2		Day 3		Day 4				
		-1.5 ¹⁾	0	1	2	3	4	6	8	10	22.5	24	46.5	48	70.5	72	74	76	78	
Blood pressure (mmHg)	1	118/65	126/68	123/64	122/65	120/61	119/63	128/64	123/66	121/63	114/58	137/71	116/61	124/64	117/62	129/67	123/65	127/69	120/61	
	2	115/64	119/64	114/62	117/63	111/64	107/59	110/61	115/64	124/69	111/62	112/60	117/65	114/62	119/66	125/69	120/67	116/65	118/62	
	3	127/82	123/72	115/67	107/67	110/70	108/66	115/68	118/72	122/71	108/66	109/65	119/75	119/64	116/75	111/70	105/64	106/62	101/63	
	4	124/64	114/60	106/51	118/60	120/60	121/67	121/62	121/62	128/66	118/64	124/64	118/61	120/61	110/60	112/55	111/53	111/56	114/59	
	5	112/74	118/69	114/64	114/69	115/70	111/70	114/67	109/71	116/71	103/64	114/67	109/69	107/59	110/68	117/74	110/63	118/66	108/61	
	6	115/64	110/56	108/52	111/51	105/57	102/50	123/62	116/61	120/66	101/49	111/56	109/56	107/53	112/52	118/60	104/52	107/54	106/52	
Pulse rate (/min)	1	65	64	68	70	63	61	70	77	73	59	70	64	70	60	66	64	65	72	
	2	54	58	56	52	55	53	56	55	60	57	59	56	61	56	62	57	55	61	
	3	60	60	61	63	61	58	68	64	64	59	71	57	69	54	54	60	54	68	
	4	49	53	56	55	53	54	60	59	61	55	66	52	65	51	54	53	51	61	
	5	51	56	59	56	54	53	62	56	53	51	62	50	60	49	56	54	61	64	
	6	54	58	56	61	55	54	70	66	63	55	65	55	66	52	55	56	50	67	
Body temperature (°C)	1	35.9	36.0	36.0	36.3	35.9	36.6	37.0	36.5	36.4	36.2	36.2	36.0	36.0	35.5	35.9	36.3	36.2	36.2	
	2	36.3	35.1	36.5	36.2	36.5	36.5	36.2	35.7	36.3	35.8	36.2	36.2	36.1	36.2	36.1	36.4	36.1	35.9	
	3	35.9	35.6	36.1	36.1	36.5	36.2	36.7	36.0	36.7	35.5	36.1	35.6	36.3	35.7	35.6	36.2	36.1	36.6	
	4	35.7	35.8	36.4	36.5	36.0	36.0	36.5	36.5	36.6	36.1	36.3	35.9	36.1	35.8	36.0	36.6	36.1	36.2	
	5	35.6	36.4	36.1	36.6	35.5	36.5	36.9	36.4	36.3	34.9	36.2	36.2	35.8	35.9	36.0	36.2	36.2	36.8	
	6	36.7	36.7	36.7	37.0	36.7	36.6	37.2	36.9	37.0	36.5	36.6	36.6	36.6	36.4	36.5	36.7	36.9	37.1	

Item	Vol. no.	Day 4		Day 5		Day 6		Day 7								Day 8		
		80	82	94.5	96	118.5	120	142.5	144	145	146	147	148	150	152	154	156	166.5
Blood pressure (mmHg)	1	118/61	120/66	118/63	117/60	120/62	121/64	111/56	121/64	118/65	124/67	122/61	116/63	122/62	122/66	131/68	125/66	118/62
	2	113/63	117/63	117/68	121/66	115/65	106/56	115/68	116/65	115/61	114/63	108/57	112/63	119/64	114/61	113/67	115/61	113/64
	3	108/68	122/72	107/70	110/64	114/72	108/61	113/70	111/62	101/61	101/57	100/61	100/61	103/58	108/59	119/69	101/59	105/60
	4	111/56	117/60	117/58	121/62	118/60	122/65	111/62	111/57	112/54	110/58	120/63	115/58	114/58	110/55	118/60	125/66	120/65
	5	106/62	116/66	107/65	100/56	108/63	107/62	108/68	101/60	111/63	109/62	106/60	104/64	107/62	113/66	107/61	116/64	112/63
	6	115/61	119/60	111/55	114/60	109/55	103/52	109/58	102/54	105/53	105/57	94/48	96/46	105/48	119/60	113/56	123/67	105/53
Pulse rate (/min)	1	70	89	64	71	68	78	63	67	68	69	78	68	71	67	71	72	64
	2	56	59	58	70	56	59	56	58	59	59	57	58	59	59	60	57	59
	3	67	72	58	69	57	72	58	59	61	62	58	55	67	63	68	66	56
	4	53	58	55	64	54	62	53	59	57	56	53	53	60	54	63	58	52
	5	57	56	56	60	56	63	58	59	60	59	56	53	59	61	54	56	60
	6	59	66	51	65	53	56	53	58	59	53	49	51	68	67	68	61	54
Body temperature (°C)	1	36.9	36.7	36.2	36.3	36.1	36.6	36.0	35.7	36.0	36.9	36.0	35.9	36.6	36.5	36.2	36.9	35.9
	2	35.8	36.7	35.9	35.7	36.2	35.8	36.5	36.5	36.6	36.4	36.8	36.5	36.4	36.5	36.0	36.7	36.0
	3	35.7	36.8	35.4	35.8	35.3	36.1	35.6	35.8	36.3	36.7	36.5	36.4	36.4	35.8	36.4	36.1	35.3
	4	36.3	36.3	36.1	35.9	35.9	36.3	36.2	35.6	36.6	36.5	35.9	36.5	36.6	36.6	36.4	36.3	36.1
	5	36.3	36.3	35.1	36.2	35.5	36.4	35.0	36.0	36.1	36.8	36.0	36.7	36.3	36.4	35.8	36.3	35.0
	6	36.7	36.9	36.2	36.6	36.3	36.6	36.6	36.4	36.8	36.6	36.3	36.4	37.1	37.1	36.9	36.6	36.3

¹⁾ Time (hours) after the first administration

Table 4-1. Clinical laboratory tests in volunteers during and after multiple oral administration of 300 mg twice daily for 7 consecutive days

Item	Normal range	Volunteer no. 1				Volunteer no. 2				Volunteer no. 3									
		B	Day2	Day4	Day8	B	Day2	Day4	Day8	B	Day2	Day4	Day8	Day9	Day10	Day11	Day15		
Hematology	RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	354-574	516	495	488	470	464	456	465	451	465	457							
	Hb (g/dL)	12.0-18.0	15.4	14.6	14.5	13.7	13.5	13.3	14.5	14.1	14.5	14.0							
	WBC ($/\text{mm}^3$)	3500-8300	4900	3700	4100	5900	4700	4600	9900	7200	7200	7300							
	Ht (%)	38.0-51.0	45.2	43.5	43.4	41.8	41.0	40.4	43.2	42.3	43.7	43.0							
	Platelet ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	12.0-40.0	26.9	24.1	25.2	23.8	22.8	24.1	39.1	37.3	37.9	39.0							
	WBC differential counts	Eosinophils (%)	0-10	1	2	5	2	6	4	7	7	9	7						
		Basophils (%)	0-5	0	0	0	2	0	2	1	1	0	1						
		Neutro. stab. (%)	0-19	5	3	2	11	10	10	5	6	3	7						
		Neutro. seg. (%)	28-68	46	39	46	46	39	45	54	51	48	43						
		Lymphocytes (%)	17-57	44	50	41	34	39	36	27	30	32	38						
Monocytes (%)		0-10	4	6	6	5	6	3	6	5	8	4							
Blood biochemistry	GOT (K.U)	5-40	16	15	15	15	14	15	18	21	27	33	28	23	17				
	GPT (K.U)	4-35	13	15	14	7	9	11	12	17	39	44	39	33	19				
	Al-P (KA.U)	2.5-11.5	10.2	9.0	9.2	5.9	5.5	5.3	7.4	7.1	7.7	8.0	8.2	8.0	7.9				
	LDH (W.U)	170-450	281	256	233	266	244	213	334	297	262	314	279	269	261				
	LAP (GR.U)	110-172	96	85	72	128	127	116	159	144	153	167	162	160	154				
	γ -GTP (IU/L)	0-50	12	12	10	12	11	9	33	32	34	36	34	32	26				
	ChE (Δ pH)	0.6-1.3	0.94	0.86	0.88	0.88	0.84	0.86	0.52	0.51	0.52								
	T.protein (g/dL)	6.0-8.0	7.2	7.0	6.8	7.3	6.8	7.1	6.9	6.6	6.7								
	A/G	1.0-2.5	1.7	1.6	1.6	1.5	1.6	1.6	1.7	1.6	1.7								
	BUN (mg/dL)	8.0-20.0	12.7	12.2	12.6	10.8	14.2	15.0	15.3	14.3	13.5								
	Creatinine (mg/dL)	0.6-1.3	1.0	0.9	0.9	1.0	1.1	1.0	1.0	1.0	1.0								
	Uric acid (mg/dL)	2.9-6.5	3.7	3.6	3.7	6.7	6.3	6.4	6.1	5.6	6.1								
	Electrolytes	Na (mEq/L)	134-145	142	141	141	141	140	141	141	141	141							
		K (mEq/L)	3.4-5.0	4.3	4.5	4.2	4.2	4.1	4.2	4.5	5.0	5.2							
		Cl (mEq/L)	98-110	105	105	105	105	104	105	105	105	104							
		Ca (mEq/L)	4.0-5.0	4.7	4.6	4.6	4.6	4.6	4.7	4.6	4.6	4.7							
		P (mg/dL)	2.0-4.5	4.2	3.7	3.5	3.7	3.9	3.8	3.6	3.5	3.9							
Glucose (mg/dL)	70-110	87	93	87	82	94	96	95	102	103									
T. cholesterol (mg/dL)	120-230	162	145	154	163	164	167	162	165	173									
Triglycerides (mg/dL)	40-170	78	86	65	130	78	48	73	71	87									
T. bilirubin (mg/dL)	0.3-1.2	1.0	0.8	1.1	1.0	0.8	1.0	1.0	0.4	0.6									
Urinalysis	pH	4.8-7.5	6.8	5.8	5.6	5.4	5.4	5.4	6.0	5.8	5.8								
	Protein	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)								
	Glucose	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)								
	Urobilinogen	(\pm)	(\pm)	(\pm)	(\pm)	(\pm)	(\pm)	(\pm)	(\pm)	(\pm)	(\pm)								
	Occult blood	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)								
	Urinary sediment	RBC, WBC 1-2/f Epith. 1-3/f Oxalate crystals. casts : (-) etc.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.								
Renal function test	Creatinine clearance (mL/min)	70-130	95.0	116.2	103.1 ¹⁾	93.3	84.5	95.7 ¹⁾	105.8	91.5	92.9								
	NAG (U/L)	0-7	2.2	2.2	1.5	0.9	0.5	1.1	1.7	1.2	0.9								
	β -micro-globulin ($\mu\text{g/L}$)	0-250	100	96	65	28	107	14	76	52	33								

B: Before dosing, n.s.: Nothing specially

¹⁾ Creatinine clearance was measured on Day 9.

Table 4-2. Clinical laboratory tests in volunteers during and after multiple oral administration of 300 mg twice daily for 7 consecutive days

Item	Normal range	Volunteer no. 4							Volunteer no. 5				Volunteer no. 6			
		B	Day2	Day4	Day8	Day9	Day10	Day15	B	Day2	Day4	Day8	B	Day2	Day4	Day8
Hematology	RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	354-574	522	525	521				501	509	492		528	502	506	
	Hb (g/dL)	12.0-18.0	15.7	15.8	15.6				15.4	15.8	15.2		15.6	15.1	15.0	
	WBC ($/\text{mm}^3$)	3500-8300	4800	4500	4500				4000	3700	3900		5500	4200	4600	
	Ht (%)	38.0-51.0	46.8	46.7	46.0				45.8	46.7	45.2		45.9	43.6	43.9	
	Platelet ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	12.0-40.0	14.8	14.3	15.1				19.4	19.7	20.5		30.1	26.7	25.9	
	WBC differential counts	Eosinophils (%)	0-10	3	4	1				3	3	4		4	11	3
		Basophils (%)	0-5	0	0	0				2	3	0		1	0	2
		Neutro. stab. (%)	0-19	3	3	4				2	3	2		4	2	5
		Neutro. seg. (%)	28-68	44	43	54				38	31	33		50	43	50
		Lymphocytes (%)	17-57	45	41	37				46	52	54		36	42	33
		Monocytes (%)	0-10	5	9	4				9	8	7		5	2	7
	Blood biochemistry	GOT (K.U)	5-40	13	13	22	21	21	17	19	20	22		12	14	14
GPT (K.U)		4-35	10	12	30	27	28	20	9	10	19		9	10	12	
Al-P (KA.U)		2.5-11.5	4.5	4.3	4.4	4.2	4.6	4.4	7.6	6.9	7.1		7.0	6.5	6.6	
LDH (W.U)		170-450	308	208	193	204	203	207	334	299	249		288	235	219	
LAP (GR.U)		110-172	139	133	137	139	138	146	145	139	140		151	150	151	
γ -GTP (IU/L)		0-50	12	11	12	12	11	12	12	11	11		16	15	15	
ChE (Δ pH)		0.6-1.3	0.89	0.87	0.89				0.82	0.85	0.80		0.96	0.92	0.91	
T.protein (g/dL)		6.0-8.0	7.5	7.4	7.3				7.3	7.0	6.8		7.1	6.6	6.7	
A/G		1.0-2.5	1.6	1.6	1.6				1.4	1.3	1.4		1.6	1.6	1.7	
BUN (mg/dL)		8.0-20.0	9.8	12.7	15.2				14.8	18.7	14.9		16.6	11.5	12.7	
Creatinine (mg/dL)		0.6-1.3	1.0	1.0	1.1				1.0	1.0	1.0		1.1	1.0	1.1	
Uric acid (mg/dL)		2.9-6.5	3.9	4.1	4.9				3.6	3.5	3.7		5.2	4.5	5.1	
Electrolytes		Na (mEq/L)	134-145	140	138	139				141	140	140		141	141	139
		K (mEq/L)	3.4-5.0	4.6	4.0	4.4				4.1	4.4	4.1		4.6	4.4	4.3
		Cl (mEq/L)	98-110	105	103	104				106	105	104		106	106	105
		Ca (mEq/L)	4.0-5.0	4.7	4.7	4.8				4.5	4.5	4.4		4.7	4.6	4.7
		P (mg/dL)	2.0-4.5	3.8	3.6	3.9				3.6	3.3	3.4		4.0	3.7	4.2
Glucose (mg/dL)		70-110	90	89	87				85	93	94		84	88	89	
T. cholesterol (mg/dL)		120-230	151	155	161				195	187	180		152	154	155	
Triglycerides (mg/dL)		40-170	86	51	42				55	56	54		54	59	58	
T. bilirubin (mg/dL)	0.3-1.2	0.7	0.7	1.0				1.0	0.7	0.8		1.0	0.6	0.8		
Urinalysis	pH	4.8-7.5	5.4	5.4	5.8	5.6			6.4	5.6	5.6		6.6	6.0	5.4	
	Protein	(-)	(\pm)	(-)	(-)	(-)			(-)	(-)	(-)		(-)	(-)	(-)	
	Glucose	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)			(-)	(-)	(-)		(-)	(-)	(-)	
	Urobilinogen	(\pm)	(\pm)	(\pm)	(\pm)	(\pm)			(\pm)	(\pm)	(\pm)		(\pm)	(\pm)	(\pm)	
	Occult blood	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)			(-)	(-)	(-)		(-)	(-)	(-)	
	Urinary sediment	RBC, WBC 1-2/f Epith. 1-3/f Oxalate crystals. casts : (-) etc.	WBC 15-20	n.s.	n.s.	n.s.			n.s.	n.s.	n.s.		n.s.	n.s.	n.s.	
Renal function test	Creatinine clearance (mL/min)	70-130	84.4	109.2	97.1			87.9	83.4	95.2 ¹⁾		97.6	105.4	92.3 ¹⁾		
	NAG (U/L)	0-7	1.0	0.8	4.1			1.4	1.9	1.9		2.7	1.1	3.3		
	β_2 -micro-globulin ($\mu\text{g/L}$)	0-250	53	10	76			64	65	19		184	65	71		

B: Before dosing, n.s.: Nothing specially

¹⁾ Creatinine clearance was measured on Day 9.

に従って採取した。血液は、初回投与前、投与後1, 2, 3, 4, 6, 8および10時間、2~6日の第1回投与直前、4日目の第1回投与後2, 4, 6, 8, 10時間、ならびに7日目の投与直前、投与後1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 48および72時間で採取し、常法により血清を分離した。また、尿は、初回投与前、投与後0~2, 2~4, 4~6, 6~8, 8~10および10~24時間、2日目以降24時間ごとに最終投与後72時間まで、それぞれ蓄尿により採取した。これら試料は、採取後速やかに凍結して、杏林製薬(株)中央研究所へ輸送し、分析前まで-20℃以下で保存した。

5. 薬物濃度の測定

血清中の未変化体濃度をカラムスイッチング高速液体クロマトグラフ法³⁾(HPLC)により、また尿中未変化体濃度をイオン対逆相HPLC法⁴⁾によりそれぞれ定量した。定量時に使用したGFLX標準品(Lot No. G955320)は、杏林製薬(株)で合成した。血清および尿中におけるGFLXの検出限界は、それぞれ0.01, 0.1 μg/mLであった。

6. データ解析

体内動態に関する成績は、平均値および標準偏差とし

て示した。投与初日、4および7日目の血清中濃度について、コンパートメントモデルによらない方法により解析した。ピーク血清中濃度(C_{max})およびC_{max}到達時間(T_{max})を実測値から、また血中半減期(T_{1/2})をそれぞれ投与後10時間までの消失相の血清中濃度を一次速度式に近似して算出した。さらに、初回投与後の平均血清中濃度の推移をtwo-compartment modelにて解析し、重ね合わせ法により、反復投与時における血清中濃度のシミュレーション曲線を求めた。

II. 成績

1. 安全性

自覚および他覚症状(聴診, 打診, 視診, 触診), 血圧, 脈拍数, 体温(Table 3)に異常変動は認められなかった。また、血液検査および尿検査において、投薬に起因すると考えられる異常変動は認められなかった。血液生化学検査において、7日間の投与終了後1例(被験者no. 3)にGPTの一過性の上昇が認められたが、4日目以降には正常範囲に復した(Table 4)。その他の血液生化学検査, 腎機能検査, 心電図, 脳波, 聴力検査, 眼科

Table 5. Concentrations of gatifloxacin in serum during and after multiple oral administration of 300 mg twice daily for 7 consecutive days

Volunteer no.	Concentration (μg/mL)									
	Before dosing	1h	2h	3h	4h	6h	8h	10h	24h	48h
1	n.d.	3.04	1.99	1.60	1.48	1.08	0.81	0.61	0.69	0.79
2	n.d.	0.17	3.13	2.63	2.21	1.63	1.31	1.15	1.22	1.48
3	n.d.	0.63	2.74	2.45	2.10	1.59	1.15	0.91	0.80	0.96
4	n.d.	2.29	2.18	1.80	1.51	1.12	0.87	0.67	0.73	0.85
5	n.d.	0.71	3.41	2.40	1.96	1.56	1.17	0.96	1.09	1.31
6	n.d.	0.42	1.55	1.99	1.94	1.48	1.17	0.87	0.97	0.96
Mean		1.21	2.50	2.15	1.87	1.41	1.08	0.86	0.92	1.06
S.D.		1.17	0.71	0.41	0.30	0.25	0.20	0.20	0.21	0.27

Volunteer no.	Concentration (μg/mL)									
	72h	74h	76h	78h	80h	82h	96h	120h	144h	145h
1	0.69	2.81	2.02	1.51	1.31	1.05	0.90	0.89	0.77	2.65
2	1.61	4.08	3.25	2.71	2.47	1.90	1.73	1.70	1.50	2.58
3	1.01	3.17	2.89	2.18	1.77	1.39	0.98	0.88	0.81	3.32
4	0.77	3.33	2.15	1.69	1.40	1.13	0.93	0.92	0.87	2.36
5	1.33	4.36	3.15	2.64	2.27	1.84	1.52	1.39	1.31	3.72
6	0.92	2.96	2.52	2.07	1.71	1.36	1.17	1.25	1.12	1.47
Mean	1.06	3.45	2.66	2.13	1.82	1.45	1.21	1.17	1.06	2.68
S.D.	0.35	0.63	0.52	0.49	0.46	0.35	0.35	0.33	0.30	0.78

Volunteer no.	Concentration (μg/mL)									
	146h	147h	148h	150h	152h	154h	156h	168h	192h	216h
1	2.69	2.28	2.01	1.39	1.11	0.86	0.62	0.18	0.04	0.02
2	3.90	3.66	3.26	2.56	2.11	1.75	1.33	0.49	0.09	0.03
3	3.08	2.74	2.38	1.82	1.40	1.05	0.75	0.21	0.03	0.02
4	3.30	2.47	2.12	1.55	1.26	1.01	0.78	0.25	0.04	n.d.
5	3.85	3.26	2.97	2.30	1.85	1.45	1.10	0.41	0.10	0.04
6	2.97	3.09	2.85	2.13	1.72	1.32	1.04	0.33	0.05	0.02
Mean	3.30	2.92	2.60	1.96	1.58	1.24	0.94	0.31	0.06	0.02
S.D.	0.49	0.52	0.50	0.45	0.38	0.33	0.27	0.12	0.03	0.01

n.d.: Not detected (<0.01 μg/mL)

的検査, 平衡機能検査において, 異常変動, 異常所見はいずれも認められなかった。薬物による尿中結晶は認められなかった。

2. 血清中濃度

GFLX 300mg の1日2回, 7日間反復投与時における血清中濃度推移を Table 5 に, その実測値をシミュレーション曲線と共に Fig. 2 に示す。また, 投与初日, 4 および7日目における C_{max} , T_{max} および $T_{1/2}$ を Table 6 に示す。平均血清中濃度はいずれも投与後2時間以内で

ピークに達し, 投与初日, 4 および7日目における C_{max} はそれぞれ 2.77, 3.45, 3.36 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。また, $T_{1/2}$ はそれぞれ 5.4, 7.0, 5.7 時間であり, 投薬回数増加による変化は認められなかった。さらに, 血清中濃度の実測値はシミュレーション曲線によく一致し, 投薬終了後速やかに消失した。予測される血清中濃度は, 投与3日目以降ほぼ一定となり, 定常状態における最高血清中濃度は 3.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 最低血清中濃度は 1.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と算出された。

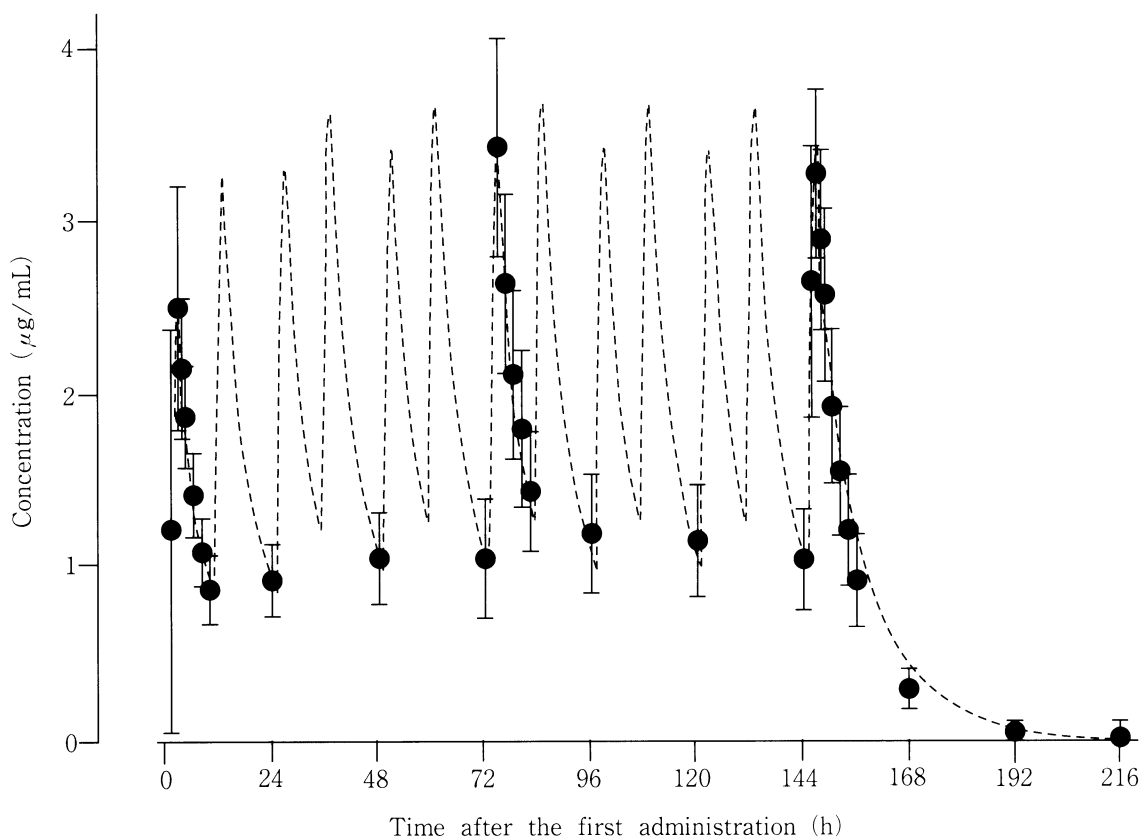


Fig. 2. Concentrations of gatifloxacin in serum during and after multiple oral administration of 300 mg twice daily for 7 consecutive days (Mean \pm S.D., $n=6$)
Dashed line: theoretical simulating curve

Table 6. Pharmacokinetic parameters of gatifloxacin during and after multiple oral administration of 300 mg twice daily for 7 consecutive days

Volunteer no.	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)			T_{max} (h)			$T_{1/2}$ (h)		
	Day 1	Day 4	Day 7	Day 1	Day 4	Day 7	Day 1	Day 4	Day 7
1	3.04	2.81	2.69	1.0	2.0	2.0	4.7	6.6	5.0
2	3.13	4.08	3.90	2.0	2.0	2.0	6.4	8.1	6.7
3	2.74	3.17	3.32	2.0	2.0	1.0	4.9	5.8	5.1
4	2.29	3.33	3.30	1.0	2.0	2.0	5.2	6.5	5.7
5	3.41	4.36	3.85	2.0	2.0	2.0	5.7	7.9	5.9
6	1.99	2.96	3.09	3.0	2.0	3.0	5.2	6.8	5.5
Mean	2.77	3.45	3.36	1.8	2.0	2.0	5.4	7.0	5.7
S.D.	0.54	0.63	0.46	0.8	0.0	0.6	0.6	0.9	0.6

3. 尿中排泄

GFLX 300mgの1日2回, 7日間反復投与時における尿中濃度をTable 7に, 総投与量に対する累積排泄率をTable 8およびFig. 3に示す。初回投与時の尿中濃度は2~4時間で317 $\mu\text{g}/\text{mL}$ のピークを示し, 2回目の投与直前, すなわち初回投与後8~10時間ではその約1/2の値となった。各被験者において, 尿中排泄は2~3日ではほぼ一定となり, 初回投与後2~6日目における尿中濃度は

1日の蓄尿の平均値で221~285 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。総投与量に対する累積尿中排泄率は最終投与後24時間で77.7%, 72時間では78.8%であった。

III. 考 察

血液生化学検査において, 投与終了後にGPTの一過性の上昇が1例に見られた。この変動は薬剤との因果関係は否定し得ないが, 軽度のものであり, 4日目以降には正

Table 7. Concentrations of gatifloxacin in urine during and after multiple oral administration of 300 mg twice daily for 7 consecutive days

Volunteer no.	Concentration ($\mu\text{g}/\text{mL}$)							
	Before dosing	0-2h	2-4h	4-6h	6-8h	8-10h	10-24h	24-48h
1	n.d.	226	268	295	173	193	398	367
2	n.d.	40.3	230	200	93.9	146	186	183
3	n.d.	160	440	333	269	111	137	172
4	n.d.	324	238	217	212	170	357	271
5	n.d.	91.9	245	281	192	107	299	171
6	n.d.	180	483	394	138	71.0	339	248
Mean		170	317	287	180	133	286	235
S.D.		100	113	72.3	60.5	45.0	103	77.0

Volunteer no.	Concentration ($\mu\text{g}/\text{mL}$)						
	48-72h	72-96h	96-120h	120-144h	144-168h	168-192h	192-216h
1	269	269	246	376	241	17.7	4.2
2	185	209	183	198	190	30.2	5.0
3	184	146	133	205	92.8	6.9	2.0
4	271	257	293	384	276	18.9	3.2
5	300	326	225	259	183	24.2	6.5
6	199	206	243	290	194	20.2	3.9
Mean	235	236	221	285	196	19.7	4.1
S.D.	51.1	62.2	55.7	80.9	62.1	7.7	1.5

n.d.: Not detected ($<0.1 \mu\text{g}/\text{mL}$)

Table 8. Cumulative recovery of gatifloxacin in urine during and after multiple oral administration of 300 mg twice daily for 7 consecutive days

Volunteer no.	Cumulative recovery (% of total dose)						
	0-2h	0-4h	0-6h	0-8h	0-10h	0-24h	0-48h
1	1.2	2.8	3.7	3.9	4.4	9.2	20.9
2	0.2	1.4	2.2	2.9	3.4	8.5	20.5
3	0.6	1.8	2.8	3.7	4.3	10.3	22.3
4	1.2	2.5	3.5	4.2	4.8	10.1	22.1
5	0.6	1.7	2.1	2.7	3.3	7.9	19.4
6	0.4	1.4	2.0	2.8	3.4	8.9	20.1
Mean	0.7	1.9	2.7	3.4	3.9	9.2	20.9
S.D.	0.4	0.6	0.7	0.6	0.6	0.9	1.1

Volunteer no.	Cumulative recovery (% of total dose)						
	0-72h	0-96h	0-120h	0-144h	0-168h	0-192h	0-216h
1	34.2	46.9	59.2	72.3	80.6	81.3	81.4
2	33.1	45.1	55.5	68.0	76.9	78.0	78.3
3	33.9	47.1	56.0	68.4	74.1	74.7	74.8
4	34.7	46.6	59.3	71.2	79.5	80.1	80.2
5	31.4	43.1	56.1	67.9	76.2	77.5	77.8
6	33.7	45.8	58.2	70.7	78.9	79.8	80.0
Mean	33.5	45.8	57.4	69.8	77.7	78.6	78.8
S.D.	1.2	1.5	1.7	1.9	2.4	2.4	2.3

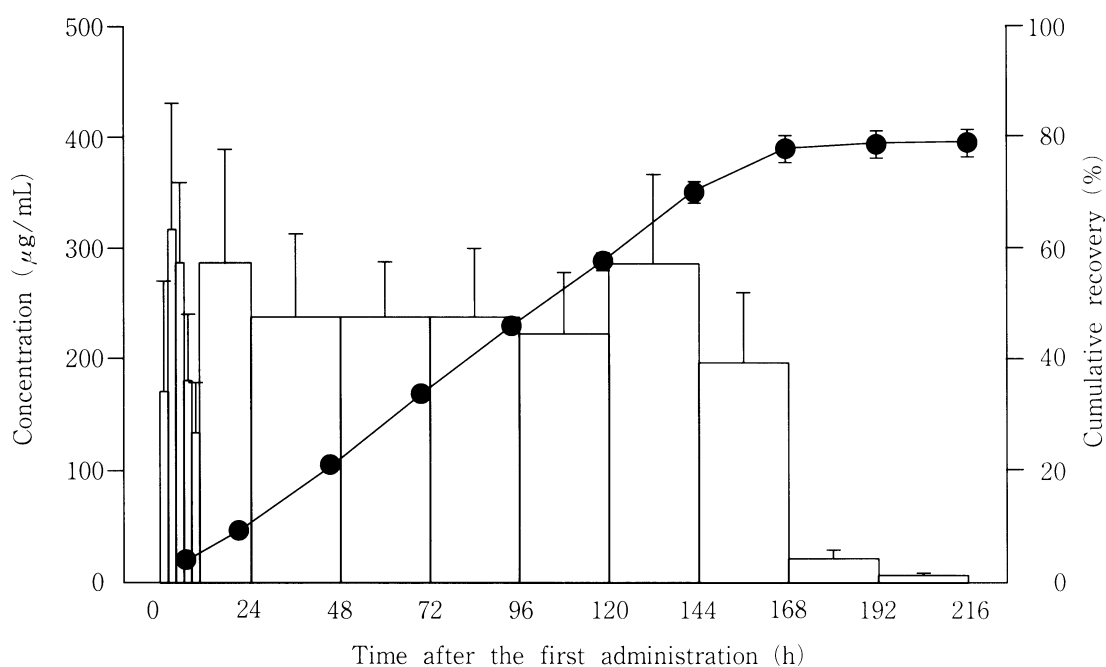


Fig. 3. Concentrations of gatifloxacin in urine (bars) and its cumulative recovery to total dose (circles) during and after multiple oral administration of 300 mg twice daily for 7 consecutive days (Mean \pm S.D., n=6)

常範囲に復したことから、大きな問題とはなり得ないと判断した。

血清中濃度推移、尿中排泄は投与開始後2~3日で定常状態に達した。また、血清中濃度の実測値はシミュレーション曲線に一致し、投与終了後速やかに消失したことから、本剤の体内動態は反復投与時において線形性が保たれ、蓄積性はないと考えられた。定常状態における最小血清中濃度は、本剤に感受性を有する起炎菌のMIC₅₀^{1,4}より高く、1日2回の投与が妥当と考えられた。

以上、今回実施した臨床第I相試験の結果、GFLXは経口吸収が良好で、血中半減期が7~8時間と比較的長く、かつ蓄積性がなく、安全性に問題のない薬剤であることが明らかとなった。基礎的に検討された、強い抗菌活性と広範囲な抗菌スペクトル^{1,4}、種々の組織への優れた移行性⁵を考慮すると、本剤は呼吸器感染症、尿路感染症をはじめとして、各種感染症に対し、十分な治療効果が期待できると考えられた。

文 献

- 1) Hosaka M, Yasue T, Fukuda H, et al.: In vitro and in vivo antibacterial activities of AM-1155, a new 6-fluoro-8-methoxy quinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 2108~2117, 1992
- 2) Tomioka H, Saito H, Sato K: Comparative

antimycobacterial activities of the newly synthesized quinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 37: 1259~1263, 1993

- 3) Hirai K, Yasue T, Hosaka M, et al.: In vitro antibacterial activity of AM-1155. *Drugs* 45 (Suppl. 3): 182~183, 1993
- 4) Wakabayashi E, Mitsuhashi S: In vitro antibacterial activity of AM-1155, a novel 6-fluoro-8-methoxy quinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 38: 594~601, 1994
- 5) Nakashima M, Uematsu T, Kosuge K, et al.: Single- and multiple-dose pharmacokinetics of AM-1155, a new 6-fluoro-8-methoxy quinolone, in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 39: 2635~2640, 1995
- 6) 中島光好, 植松俊彦, 小菅和仁, 他: 新キノロン系抗菌薬 gatifloxacin の臨床第I相試験, I. 単回経口投与. *日化療会誌* 47 (S-2): 175~207, 1999
- 7) 上野一恵, 渡辺邦友, 加藤直樹, 他: Gatifloxacin 投与による健康成人糞便内細菌叢の変動. *日化療会誌* 47 (S-2): 84~92, 1999
- 8) 出澤 彰, 伊澤 成, 小関 望, 他: [¹⁴C] Gatifloxacin のラットにおける単回経口投与時の吸収, 分布, 排泄. *日化療会誌* 47 (S-2): 131~140, 1999

Phase I study of gatifloxacin, a new quinolone
II. Multiple-dose study

Mitsuyoshi Nakashima¹⁾, Toshihiko Uematsu²⁾, and Kazuhiro Kosuge³⁾

Department of Pharmacology, Hamamatsu University School of Medicine
3600 Handa-cho, Hamamatsu 431-3124, Japan

Hisao Kusajima⁴⁾, Tsuyoshi Ooie, Ryoza Ishida⁴⁾, and Hiroshi Uchida

Central Research Laboratories, Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.

(¹⁾ Present address: Hamamatsu Institute of Clinical Pharmacology and Therapeutics

(²⁾ Present address: Department of Pharmacology, Gifu University

(³⁾ Present address: Department of Clinical Pharmacology, Hamamatsu University School of Medicine

(⁴⁾ Present address: Research Center, Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.)

A Phase I study of gatifloxacin (GFLX), a new quinolone, was conducted to evaluate its safety and pharmacokinetics in healthy adult male volunteers. Six volunteers received 13 total oral doses of 300 mg twice daily on seven consecutive days at 10/14-hour intervals. One subject showed a transitory elevation of glutamic pyruvic transaminase (GPT) on the day after the last dosing, but it returned to normal on the 4th day and later. Except for that, blood biochemistry, subjective and objective symptoms, vital signs, hematology, blood chemistry, urinalysis, ECG, electroencephalogram, audiometry, ophthalmological test, and balance test all showed no abnormal changes attributable to the trial medication. No crystalluria was observed. No significant change was found in disposition in serum on Day 1, 4 and 7 with the succession of doses. Furthermore, the measured concentrations in serum fitted the simulation curve well. The drug was rapidly excreted: within 72 hours after the last dose, 78.8 % of the total dose was eliminated renally unchanged. Concentrations of GFLX in serum and urine reached a steady state within 2 to 3 days. These findings indicate the persistence of linear pharmacokinetics and no accumulation of GFLX in serum during multiple dosing.

In conclusion, GFLX was tolerated well by healthy subjects. This drug is expected to be clinically useful against various infections because of its potent and broad spectrum of antibacterial activity, and its favourable pharmacokinetics.