

口腔外科領域における CS-807 の基礎的・臨床的検討

坂本春生・森島 丘・植松正孝・太田嘉英

関口登喜子・佐々木次郎

東海大学医学部口腔外科学教室

新セフェム系経口用抗生剤の CS-807 について基礎的、臨床的検討を行った。

1) 本剤 20mg/kg を NZW 種家兎に経口投与し、血清中および組織移行を測定し、実測値をもとに薬動学的解析を行った。血清中濃度の T_{max} は 0.88hr, C_{max} は $13.8\mu\text{g/ml}$, 口腔各組織移行は、舌 T_{max} 0.92hr, C_{max} $11.0\mu\text{g/g}$, 歯肉 T_{max} 0.80hr, C_{max} $14.0\mu\text{g/g}$, 耳下腺 T_{max} 0.76hr, C_{max} $12.2\mu\text{g/g}$, 顎下腺 T_{max} 0.72hr, C_{max} $7.38\mu\text{g/g}$, 顎下リンパ節 T_{max} 0.51hr, C_{max} $7.38\mu\text{g/g}$, 下顎骨 T_{max} 1.09hr, C_{max} $3.20\mu\text{g/g}$ であった。

2) 11名の健常 volunteer に本剤 200mg を経口投与し、CS-807 の血清中濃度において空腹時投与、食後投与の比較を行った。空腹時投与では、2 時間にピークをもつもの 5 例、3 時間にピークをもつもの 5 例であり、空腹時投与では、血清ピーク値の平均は $2.67\mu\text{g/ml}$ であった。また、食後投与では、3 時間にピークをもつものが多くピーク値の平均値は、 $2.57\mu\text{g/ml}$ であった。このうち、食後投与が空腹時投与よりも、ピーク値の高いものが 5 例あった。また、ほぼ同程度の移行を示したものが 2 例あり、食後投与の方が空腹時投与よりも、ピーク値の高い例が認められた。

3) 131例の患者の抜歯創血液移行について、本剤 200mg 投与後、抜歯創の血液を採取し測定した。個体差がありバラツキが大きいが $0.39\mu\text{g/ml}$ をターゲットと仮定すると、2 時間から 4 時間では 90% の症例がターゲットを越える濃度を示していた。

4) 口腔外科領域化膿性炎 18 例に対し、本剤を投与したところ、94.4% の有効率であった。また、1 例に軽度の下痢をみとめたものの、他に重篤な副作用はみとめられず、臨床検査値の異常もみとめられなかった。

新しく開発された経口用セファロスポリン剤である CS-807 は、R-3763 の 4 位カルボン酸にイソプロポキシカルボニルオキシエチルをエステル結合させることにより経口吸収性を高めた薬剤である (Fig. 1)。

CS-807 は、腸壁で吸収後、活性な R-3763 として循環血中に存在する。本剤は、グラム陽性、陰性菌に対し広範な抗菌スペクトラムを有し、 β -Lactamase にも安定であるため、その効果が期待されている¹⁾。

われわれは、CS-807 の口腔外科領域の歯性感染症に対する有用性を検討するため、基礎的、臨床的検討を行ったので報告する。

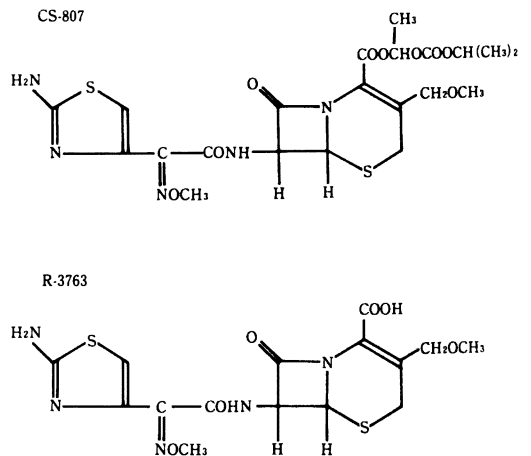
I. 基礎的検討

1) NZW 家兎における組織移行について

(a) 方法

体重 2~3 kg の雄 NZW 家兎を 24 時間前より絶食と

Fig. 1 Chemical structure of CS-807 and R-3763



し、一群2羽を用いCS-807の20mg/kgを胃カテーテルより投与後、血清中濃度、および舌、歯肉、顎下腺、耳下腺、頸部リンパ節および下顎骨の濃度を測定した。

血清は投与後、15分、30分、45分、60分、70分、90分、120分、135分、150分、180分、210分、240分、270分、300分、330分および360分に耳静脈より採血した血液を、3000rpm、15分遠心分離して得られたものを用いた。口腔各組織は、60分、90分、150分、180分、360分および600分に屠殺して採取し、ホモジナイズ後、0.1Mリン酸緩衝液 (pH7.0) で3倍希釈後得られたエマルジョンを3000rpm、15分間遠心分離して得られた上清を検体とした。

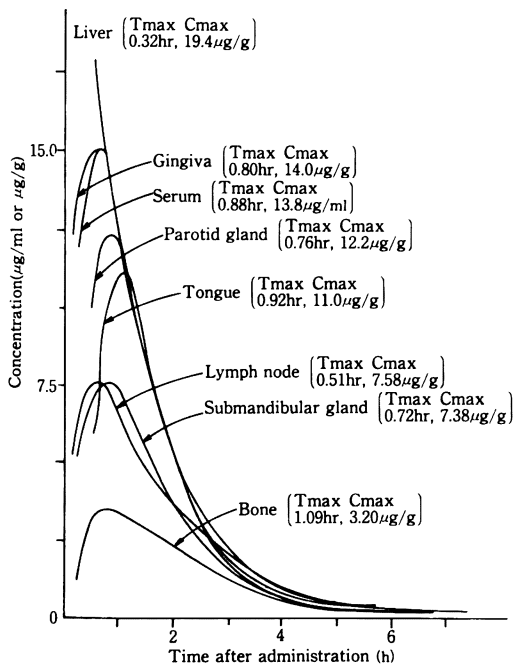
濃度測定に対し、*Morganella morganii* IFO 3848を検定菌とし、調整培地 (ペプトン5g、肉エキス3g、酵母エキス2g、寒天15g、蒸留水1ℓ) を用いる寒天平板拡散法により測定した。

実測値は、当教室の井本の開発した、Two compartment modelを用いて、薬動力学的解析を行った。

(b) 成績

NZW家兎における血清と組織移行濃度は Fig. 2 に示すとおりである。

Fig. 2 Serum and tissue concentrations of CS-807 after administration to NZW rabbits (20mg/kg, p.o., fasting)



血清中の Tmax は0.88hr, Cmax は13.8μg/ml, 口腔組織移行は、舌 Tmax 0.92hr, Cmax 11.0μg/g, 歯肉 Tmax 0.80hr, Cmax 14.0μg/g, 耳下腺 Tmax 0.76hr, Cmax 12.2μg/g, 顎下腺 Tmax 0.72hr, Cmax 7.38μg/g, 顎下リンパ節 Tmax 0.51hr, Cmax 7.58μg/g, 下顎骨 Tmax 1.09hr, Cmax 3.20μg/g, また、肝では Tmax 0.32hr, Cmax 19.4μg/g であった。

口腔各組織への移行は他剤と比較して高く、歯肉では Tmax 0.80hr, Cmax 14.0μg/g で、血清中とほぼ同程度の移行がみとめられた。下顎骨を除いた口腔組織の Tmax は顎下リンパ節の0.51hr が最も早く、舌の Tmax の0.92hr が、最も遅れていたが、ピークへ至る時間も速やかであることがわかる。

2) 健常 volunteer における血中濃度について ——空腹時投与と食後投与の比較——

(a) 方法

健常 volunteer 11名 (年齢22歳~50歳) に CS-807, 200mg を空腹時、および食後投与については食後すぐに、200ml の水とともに服用させ、服用後、0.5時間、1時間、2時間、3時間、4時間、6時間、8時間または10時間に血液を肘静脈より採取した。得られた血液は、血清を分離し Bioassay により測定した。

(b) 成績

血清移行濃度は、Table 1 に示すとおりである。空腹時投与では、2時間にピークを示すもの5例、3時間にピーク値を示すものが5例で、ピーク値の平均値は2.67μg/ml であった。食後投与では、3時間にピーク値を示すものが多く、ピーク値の平均値は、2.57μg/ml であった。

個々のピーク値の比較では、食後投与が、空腹時よりも高いものが、volunteer 2, 4, 5, 9, 10, 11 と6例あり、volunteer 3 では同程度の移行を示している (Fig. 3)。

3) 抜歯創血液移行について

(a) 方法

全身疾患、合併症、急性炎症を伴わない抜歯予定患者131名に本剤200mgを服用させ、抜歯終了後に抜歯創より唾液の流入するのを避けて、6mm thick disk 4枚に採取した。

(b) 成績

Fig. 4 に示すとおり、個体差があり、バラつきが大きいが、投与後2時間から4時間で、0.39μg/ml をターゲットと仮定すると90%が、0.78μg/ml をターゲットとすると、79%がターゲットを越える濃度を得た。

Table 1 Serum level in human volunteers after administration of CS-807

(200 mg, p.o.)

	Case no.	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)							
		Time after administration (h)							
		0.5	1	2	3	4	6	8	10
Fasting	1	0.00	1.61	3.25	2.69	2.59	1.27	0.75	
	2	1.57	2.48	2.73	1.95	1.66	0.88	0.31	
	3	1.03	2.06	2.29	1.80	1.51	0.88	0.38	
	4	1.01	2.17	2.62	3.43	2.32	0.90	0.43	
	5	0.83	1.61	2.45	2.35	1.77	0.89	0.28	
	6	2.66	3.32	3.58	3.72	3.39	1.51	0.97	
	7	1.06	1.95	2.52	2.84	2.62	1.75	0.79	
	8	1.21	1.70	2.09	2.66	2.20	0.90	0.41	
	9	0.00	0.26	2.01	2.08	2.01	1.15	0.57	0.29
	10	0.00	0.00	0.62	1.14	1.55	1.28	0.87	
	11	0.21	1.27	2.32	1.64	1.57	0.95	0.33	
		Mean	0.87	1.68	2.41	2.39	2.11	1.12	0.55
	\pm S.D.	0.81	0.94	0.76	0.77	0.59	0.30	0.25	
After meals	1	0.21	0.68	1.65	1.55	1.49	0.74	0.32	0.20
	2	0.53	2.60	3.16	2.16	1.96	1.13	0.39	0.16
	3	0.00	1.08	1.44	2.21	1.82	1.32	0.91	0.47
	4	0.24	1.49	3.12	3.49	3.24	2.06	0.90	0.26
	5	0.62	1.14	3.40	3.53	2.24	1.20	0.43	0.13
	6	0.38	1.61	1.89	2.41	2.08	1.84	1.07	0.43
	7	0.81	1.65	1.73	1.75	1.57	0.78	0.32	0.09
	8	1.91	2.32	2.38	2.06	1.80	1.20	0.39	0.14
	9	0.00	1.35	2.23	2.23	2.00	1.35	0.66	0.16
	10	0.00	1.29	2.03	2.07	3.16	2.06	1.11	0.45
	11	0.00	0.28	1.11	2.00	2.25	1.49	0.84	0.00
		Mean	0.43	1.32	2.19	2.31	2.15	1.38	0.67
	\pm S.D.	0.57	0.71	0.75	0.64	0.57	0.45	0.31	0.16

Fig. 3 Serum concentration of CS-807 after administration of 200mg to human volunteers

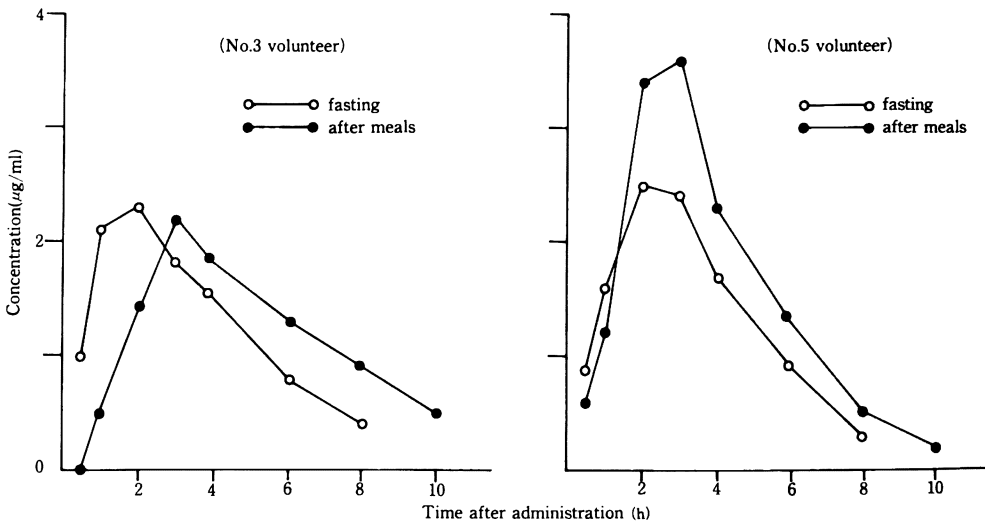
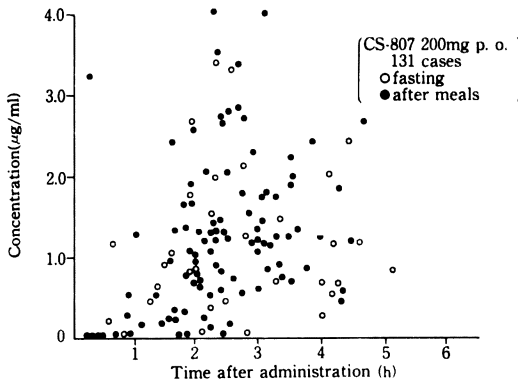


Fig. 4 CS-807 concentration in blood after tooth extraction



II. 臨床的検討

1) 投与対象

昭和61年2月から4月までの3ヵ月間に東海大学医学部口腔外科を受診した口腔領域化膿性炎18例にCS-807を投与し、臨床的有効性、安全性につき検討した。投与対象の年齢は、23歳から65歳まで、男性12名、女性6名である。症例の内訳は、Table 2に示すとおりであり、I群(歯周組織炎)8例、II群(歯冠周囲炎)4例およびIII群(顎炎)6例である。

2) 投与方法

投与量は、1日400mgを1日2回、朝夕食後に経口投与した。投与期間は、2.5日間から10日間で、4日間から8日間投与例が多かった。総投与量は1.6gから3.2g例が多かった。

3) 抗菌力

今回の投与症例中12例からneedle aspirationによって得られた検体を、TCSポーターに注入後、(株)科学技術研究所に送り、菌の分離、同定、およびMIC測定を依頼した。

菌検索が可能であった12例のうち、9例に菌が検出された。単独菌検出5例、複数菌検出例は、2菌種1例、3菌種1例、4菌種以上2例であった(Table 3)。単独菌感染では、好気性菌によるもの3例、嫌気性菌2例であった。複数菌感染は、すべて好気性菌+嫌気性菌の組み合わせの4例であった。検出菌は、好気性菌9株、嫌気性菌7株で、そのMICは接種菌量 10^6 cfu/mlで、*Enterococcus faecalis*の1例を除き、 $\leq 0.05\mu\text{g/ml}$ から、 $0.78\mu\text{g/ml}$ に分布しており $\leq 0.05\mu\text{g/ml}$ の7株が最も多かった。

4) 効果の判定

本剤の効果判定は、口腔外科領域における抗生物質の

効果判定基準に従い投与開始後3日後に判定を行い、3日後の合計点数を投与開始日の合計点数で除した値をもとに、著効、有効および無効の点数評価を行った²⁾。また、主治医判定では、臨床症状と副作用の発現ならびに検出菌のMICをもとに、著効、有効、やや有効および無効の4段階に判定した。

5) 成績

効果判定は18例全例につき可能であった。点数判定によるものでは、著効6例、有効11例、無効1例であり、有効率は94.4%であった(Table 4)。主治医判定では、著効4例、有効11例、やや有効1例および無効1例であった。

疾患群別の有効率は、歯周組織炎100%、歯冠周囲炎75%、顎炎100%であった。

III. 考察

口腔外科領域の歯性感染症に対する経口用セフェム剤として、CEX、CCLが歯科の適応をとり汎用されているが、近年、CEXに対する耐性菌の増加が指摘されている³⁾。新しいセフェム系の経口剤CS-807について、基礎的、臨床的検討を行い既報のCEX、CCLとの比較もあわせて、口腔外科領域の歯性感染症に対する有効性、安全性につき検討をした。

CS-807 20mg/kgをNZW家兔に投与した結果では、各組織移行は良好でCEX、CCLについての著者らの同一実験結果と比較しても、血清濃度のピーク値は、CS-807 $13.8\mu\text{g/ml}$ 、CCL $1.04\mu\text{g/ml}$ 、またCEX $6.4\mu\text{g/ml}$ であり、CS-807は高い血清中濃度を示している⁴⁾。また、口腔組織移行については、歯肉ではそれぞれ、CS-807 $13.8\mu\text{g/g}$ 、CCL $5.4\mu\text{g/g}$ 、CEX $4.5\mu\text{g/g}$ 、舌CS-807 $11.0\mu\text{g/g}$ 、CCL $3.5\mu\text{g/g}$ 、CEX $3.0\mu\text{g/g}$ 、顎下腺CS-807 $7.38\mu\text{g/g}$ 、CCL $3.7\mu\text{g/g}$ 、CEX $2.3\mu\text{g/g}$ 、耳下腺CS-807 $12.2\mu\text{g/g}$ 、CCL $4.1\mu\text{g/g}$ 、CEX $2.6\mu\text{g/g}$ および、顎下リンパ節では、CS-807 $7.58\mu\text{g/g}$ 、CCL $3.6\mu\text{g/g}$ 、CEX $2.1\mu\text{g/g}$ であり、血清中、および、口腔各組織移行でも優れた成績を示している。

ヒトvolunteerにおける血中濃度のcross over testでは、血中濃度のピークは、空腹時投与では、2~3hrであり、食後投与では3時間値にあるものが多かった。血中濃度のピーク値は、空腹時投与では、 $1.55\mu\text{g/ml}$ ~ $3.72\mu\text{g/ml}$ 、食後投与では $1.65\mu\text{g/ml}$ ~ $3.53\mu\text{g/ml}$ の間であった。ヒトvolunteerのcross over testの結果で興味深い点は、食後投与でも空腹時投与と比較して遜色のない血中濃度が得られる点であり、volunteer 2, 4, 5, 9, 10, 11の6名では、明らかに

Table 2 Clinical results of CS-807 administration

Case no. Age, Sex	Group	Disease	Administration				Isolated organism	MIC $\mu\text{g/ml}$ (10^8CFU/ml)	Score			Evaluation by criteria	Dr's evaluation	Remarks
			route	daily dose (g \times times)	duration (days)	total (g)			R-3746	Per	3rd days			
1 A.I. 35 F	I	Periodontitis	P.O.	0.2 \times 2	6	2.4			12	3	0.25	Excellent	Good	
2 E.T. 37 F	I	Periodontitis	P.O.	0.2 \times 2	8	3.2	<i>E. faecalis</i>	25	14	5	0.36	Effective	Good	
3 K.O. 39 F	I	Periodontitis	P.O.	0.2 \times 2	6	2.4	<i>Peptostreptococcus</i> <i>Eubacterium lentum</i> <i>S. haemolyticus</i> <i>Streptococcus</i> sp.	0.39 \leq 0.05 0.78 0.20	15	4	0.27	Excellent	Excellent	
4 K.A. 41 M	I	Periodontitis	P.O.	0.2 \times 2	4	1.6	(-)		12	7	0.58	Effective	Good	
5 T.S. 43 F	I	Periodontitis	P.O.	0.2 \times 2	8	3.2	(-)		15	2	0.13	Excellent	Excellent	
6 S.S. 49 F	I	Periodontitis	P.O.	0.2 \times 2	6	2.4	<i>Corynebacterium</i> sp.	0.39	14	9	0.64	Effective	Good	
7 S.H. 59 M	I	Periodontitis	P.O.	0.2 \times 2	4	1.6	<i>Peptostreptococcus</i> <i>tetradius</i> <i>S. sanguis</i>	0.39 0.10	18	11	0.61	Effective	Good	
8 I.B. 34 M	I	Periodontitis	P.O.	0.2 \times 2	4	1.6			12	6	0.50	Effective	Good	
9 S.N. 37 M	II	Pericoronitis	P.O.	0.2 \times 2	3	1.2			15	10	0.67	Effective	Good	
10 K.I. 25 M	II	Pericoronitis	P.O.	0.2 \times 2	8	3.2			11	5	0.45	Effective	Good	
11 K.N. 23 M	II	Pericoronitis	P.O.	0.2 \times 2	3	1.2			13	13	1	Ineffective	Poor	
12 C.N. 23 F	II	Pericoronitis	P.O.	0.2 \times 2	2.5	1.0			11	2	0.18	Excellent	Excellent	Diarrhea
13 M.O. 65 M	III	Osteitis	P.O.	0.2 \times 2	4	1.6	<i>Veillonella</i> sp.	0.78	16	7	0.44	Effective	Good	
14 T.K. 52 M	III	Osteitis	P.O.	0.2 \times 2	4	1.6	<i>S. mitis</i>	\leq 0.05	15	2	0.13	Excellent	Excellent	
15 Y.M. 29 M	III	Osteitis	P.O.	0.2 \times 2	4	1.6	<i>Eubacterium</i> sp.	\leq 0.05	22	11	0.50	Effective	Good	
16 K.J. 28 M	III	Osteitis	P.O.	0.2 \times 2	8	3.2	(-)		21	14	0.67	Effective	Fair	
17 M.H. 29 M	III	Osteitis	P.O.	0.2 \times 2	10	4.0	<i>Streptococcus</i> sp. GNR <i>Eubacterium lentum</i> <i>Peptostreptococcus</i> <i>anaerobius</i>	0.20 \leq 0.05 \leq 0.05 \leq 0.05	20	4	0.20	Excellent	Excellent	
18 S.T. 32 M	III	Osteitis	P.O.	0.2 \times 2	8	3.2	GNR <i>S. milleri</i> <i>S. intermedius</i>	\leq 0.05 0.20 0.39	17	11	0.65	Effective	Good	

Table 3 MIC of R-3763 against isolated organisms

Organism	MIC : 10 ⁶ CFU/ml (μ g/ml)												
	≤ 0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>					1								
<i>Streptococcus</i>			2										
<i>Streptococcus mitis</i>	1												
<i>Streptococcus sanguis</i>		1											
<i>Streptococcus milleri</i>			1										
<i>Enterococcus faecalis</i>										1			
<i>Corynebacterium</i>				1									
GNR	2												
<i>Peptostreptococcus micros</i>				1									
<i>Peptostreptococcus tetradius</i>				1									
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	1												
<i>Streptococcus intermedius</i>				1									
<i>Veillonella</i>					1								
<i>Eubacterium</i>	1												
<i>Eubacterium lentum</i>	2												
Total	7	1	3	4	2					1			

MIC of CCL against isolated organisms

Organism	MIC : 10 ⁶ CFU/ml (μ g/ml)												
	≤ 0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>				1									
<i>Streptococcus</i>							1		1				
<i>Streptococcus mitis</i>					1								
<i>Streptococcus sanguis</i>							1						
<i>Streptococcus milleri</i>							1						
<i>Enterococcus faecalis</i>										1			
<i>Corynebacterium</i>							1						
GNR					2								
<i>Peptostreptococcus micros</i>							1						
<i>Peptostreptococcus tetradius</i>								1					
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>					1								
<i>Streptococcus intermedius</i>								1					
<i>Veillonella</i>				1									
<i>Eubacterium</i>			1										
<i>Eubacterium lentum</i>		1	1										
Total		1	2	2	4		5	2	1	1			

MIC of CEX against isolated organisms

Organism	MIC : 10 ⁶ CFU/ml (μ g/ml)												
	≤ 0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>						1							
<i>Streptococcus</i>							1	1					
<i>Streptococcus mitis</i>						1							
<i>Streptococcus sanguis</i>								1					
<i>Streptococcus milleri</i>							1						
<i>Enterococcus faecalis</i>										1			
<i>Corynebacterium</i>								1					
GNR				1			1						
<i>Peptostreptococcus micros</i>						1							
<i>Peptostreptococcus tetradius</i>							1						
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>				1									
<i>Streptococcus intermedius</i>							1						
<i>Veillonella</i>				1									
<i>Eubacterium</i>	1												
<i>Eubacterium lentum</i>	2												
Total	3			3	2	2	5	2			1		

Table 4 Effect of CS-807 treatment

Disease	No. of cases	Excellent	Effective	Ineffective
Periodontitis	8	3	5	
Pericoronitis	4	1	2	1
Osteitis	6	2	4	
Total	18	6	11	1

食後投与の方が空腹時投与に比較して、高い最高血中濃度を示したほか、Volunteer 3では、ほぼ同程度の血中移行を示した。

一般に経口用抗生物質は、食事の影響を受けやすく、特にマクロライド系薬剤は顕著であることが知られている⁵⁾。

しかし、副作用の軽減、特に胃腸の不快感を減ずるためには、原則的には食後投与が選択されるため、食後投与でも腸管吸収性が優れ、十分な組織内濃度を得ることができる薬剤が望まれている。セフェム剤のCEXは腸管吸収性が比較的良いとされているが、ピーク濃度の空腹時/食後投与の比は、73.1%であり⁵⁾、CS-807の今回の結果は、臨床的に評価に価すると考えられる。

食後による本剤の吸収増加については、胃の酸度と運

動性が関与しているといわれている。イヌを用いた実験では、胃のpHが低く胃の運動が盛んになるほど、吸収が増加したとの報告があり、食事により胃酸分泌、胃の運動が亢進するためと考えられている¹⁾。

抗生物質の抜歯創移行濃度を131例につき測定した。術前にCS-807の200mgを服用させ、抜歯後、抜歯窩に貯留した血液を採取したが、抜歯創への移行濃度は抜歯後菌血症に対する予防投与の一つの指標となると考えられるが、Fig. 4に示すように個体差が大きく、ばらつきの大きいことがわかる。各個体の条件も異なり、一括して表現することは、困難であるが、ターゲット濃度を0.78 μ g/mlと仮定すると、79%の症例がターゲットを越えていた。

菌性感染症18例につき、本剤の有効性では、3日目の点数判定では、17例に有効であり、その有効率は94.4%であった。症例数は少ないが、この結果は従来より使用されているCCL、CEX、あるいはAMPC[®]と比較しても優れた成績といえる。また、CS-807の投与量が1回200mg 1日2回投与でよいことも、本剤の利点であると考えられる。他科での本剤投与は、1回100mg 1日2回投与も検討されており¹⁾、口腔感染症に対しても、投与量を減らすことのできる可能性がある。副作用として、軟便が認められた。臨床分離株の感受性試験の結果

では、 10^6 cfu/mlのMIC分布は、CCL、CEXに比較して *E. faecalis* の1株はほぼ同等だがそれ以外は、優れており、 $0.78\mu\text{g/ml}$ 以下のMICを示している。われわれは、口腔外科領域化膿性炎からの検出菌につき、最近5ヵ年800症例1446株について検索したところでは、 α -*Streptococcus*、*Peptostreptococcus*などの、グラム陽性球菌が全体の60%を占めている。今回の優れたMIC値は、臨床的な有効性の裏付けをするものと考えられる⁷⁾。

一般に、経口剤に求められる条件としては、1) 有効血中濃度に達する時間が短く、また血中濃度が持続すること。2) 食事の影響をうけにくいこと。3) 個体差の少ないこと。4) 副作用が少ないことの4点が重要視されている⁸⁾。以上の点について、CS-807は従来の同系の薬剤に比較して、上記の条件をよく満たすものであり、有用性の高いものであった。

また、安全性についても、副作用の発現頻度も少なく、基礎的、および、臨床的な結果からも、口腔外科領域化膿性炎に対して評価に値する抗菌性物質であると判断できる。

文 献

- 1) 第35回日本化学療法学会総会，新薬シンポジウムII。CS-807，盛岡，1987。
- 2) 佐々木次郎，久野吉雄，道徳一，高井宏：歯性感染症に対する抗生物質の効果判定基準について：歯薬療法1：120-160，1982。
- 3) 近内寿勝，椎木一雄，佐々木次郎，坂本春生他：経口用抗生剤の口腔組織内移行 chemotherapy 30：456-457，1982。
- 4) 森鼻健史，坂本春生，後藤潤他：口腔外科領域における cefaclor の基礎的ならびに臨床的検討：Jap. J. Antibiotics 37：(6)，1006-1022，1984。
- 5) 坂本春生，植松正孝，佐々木次郎：感染予防としての抗生剤の投与，歯薬療法1：100-109，1982。
- 6) 椎木一雄，村瀬桂三，佐々木次郎他：口腔外科領域における持続性 Amoxicillin の臨床使用成績：Jap. J. Antibiotics 36：433-451，1983。
- 7) 植松正孝，坂本春生，佐々木次郎他：口腔領域化膿性炎よりの検出菌と薬剤感受性：歯薬療法：3：117-121，1984。

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON CS-807 IN THE FIELD OF ORAL SURGERY

HARUO SAKAMOTO, TAKASHI MORISHIMA, MASATAKA UEMATSU, YOSHIHIDE OOTA,
TOKIKO SEKIGUCHI, JIRO SASAKI

Department of Oral Surgery, School of Medicine, Tokai University, Isehara

We carried out basic and clinical studies on CS-807, a new oral cephem antibiotic.

1) 20mg/kg of CS-807 was given orally to NZW rabbits to measure the distribution of CS-807 in to various tissues, and a pharmacodynamic analysis was carried out.

Tmax and Cmax of the serum level of CS-807 were 0.88h and 13.8 μ g/ml, and the transfer to each tissue was: Tmax 0.92h and Cmax 11.0 μ g/ml in the tongue; Tmax 0.80h and Cmax 14.0 μ g/g in the gingiva; Tmax 0.76h and Cmax 12.2 μ g/g in the parotid gland; Tmax 0.72h and Cmax 7.38 μ g/g in the submandibular gland; Tmax 0.51h and Cmax 7.38 μ g/g in the cervical lymph node; and Tmax 1.09h and Cmax 3.20 μ g/g in the mandibula.

2) 200mg of CS-807 was administered to 11 healthy volunteers to compare the serum level of CS-807 between fasting and non-fasting administration. With the former, the peak level appeared within 2h in 6 subjects and within 3h in 5 subjects, the mean of the serum peaks being 2.86 μ g/ml. After meals, the peak appeared within 3h in most cases, the mean being 2.56 μ g/ml. Four subjects had a higher peak with nonfasting than with fasting administration. Two subjects showed approximately the same mode of transfer. Some subjects had better serum transfer with postprandial than with fasting administration.

3) To examine blood concentration at the wound site after exodontia, 200mg of CS-807 was given to 131 subjects and the blood after extraction was sampled for measurement. Considerable individual difference was observed, when the target was set at 0.39 μ g/ml, however, 90% of the cases showed levels exceeding the target level.

4) The result of administering CS-807 to 18 cases of odontogenic infection was an efficacy rate of 94.4%. Mild diarrhea was observed in one case, but no severe adverse effect was seen, or abnormal clinical test value observed.

We thus consider CS-807 to be an antimicrobial useful against bacterial infection in the oro-facial field.