

Fleroxacinの血中濃度と唾液中濃度

坂本春生

足利赤十字病院歯科・口腔外科*

内藤博之

東海大学医学部口腔外科学教室

新合成抗菌剤fleroxacinについて口腔外科領域への有用性を基礎的に検討した。

6名の男子健常成人ボランティアに本剤200mgを空腹時と食後投与時の2条件下で服用させ、経時的に血清及び唾液中の濃度を測定し比較した。

血清中濃度は、空腹時投与の場合、最高血中濃度到達時間(T_{max})3.93h, 最高血中濃度(C_{max})2.05 µg/ml, 血中半減期(T_{1/2})7.11h, 血清中濃度曲線下面積(AUC)29.36 µg·h/ml, mean residence time (MRT: 平均体内滞留時間)12.25h, variance of residence time (VRT: 体内滞留時間変動)131.03h²であり、食後投与では各々2.62h, 2.42 µg/ml, 8.73h, 32.25 µg·h/ml, 13.61h, 206.32h²であった。唾液中濃度は空腹時投与の場合、各々3.39h, 1.84 µg/ml, 5.45h, 20.65 µg·h/ml, 9.58h, 69.97h²であり、食後投与では各々2.60h, 2.02 µg/ml, 6.16h, 21.26 µg·h/ml, 9.81h, 87.56h²であった。

薬動学的な検討はone compartment modelとモーメント解析法を用いて行った。

Key words : Fleroxacin, 血中濃度, 唾液中濃度, One compartment model, モーメント解析法

新合成抗菌剤であるfleroxacinは、ニューキノロン系の新しく合成された抗菌剤で、優れた経口吸収と代謝的に安定した化合物である。

*In vitro*での抗菌性は、他のニューキノロン系抗菌剤とはほぼ同程度であるが、諸組織への分布が良好で、尿中、胆汁中へ高濃度で、しかも活性体として排泄されること、また血中半減期が長く服用回数の低減が図れるなど興味深い体内動態が示されている¹⁾。

今回、fleroxacinを用いて男子健常成人ボランティア6名に、空腹時と食後にそれぞれ本剤200mgを経口投与し、血中濃度と唾液中濃度をクロスオーバー法で比較し、その結果に若干の考察を加え報告する。

I. 試験方法

被験者は、試験に先立ち、薬剤、試験の目的、内容について詳細な説明を受けた後、書面により同意した、男子健常成人ボランティア6名、年齢26~51歳(平均32.8歳)、体重53~69.5kg(平均64.0kg)に、①早朝空腹時②朝食(約500Kcal)摂取後30分の2条件下にてクロスオーバー法によりfleroxacinの100mg錠2個を水200mlで経口投与した。投与後0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 10および24時間に肘静脈より採血し、同時に口腔内自然流出唾液を6mm thickペーパーディスクにて採取した。これらの検体は濃度測定時まで-80℃にて保存し、検定菌に*Escherichia coli* NIHJ C-2を、また測定培地として感性ディス

ク用培地(ニッスイ)を用い、Bioassay法にて濃度測定を行った。標準液は1/15Mリン酸緩衝液(pH7.4)を用いて調整した。

実測値より一次吸収one compartment modelによる薬動学的解析をNEC 9801パーソナルコンピューターを用いて計算し、parameterを求め理論曲線を描いた。この理論曲線である時間濃度曲線(simulated curve)をもとにモーメント解析を行い、mean residence time(MRT), variance of residence time(VRT)を算出した。以上の解析は教室の井本の方法²⁾によった。

II. 成績

男子健常成人ボランティア6名のfleroxacin 200mg経口投与後における血中濃度と、唾液中濃度を①早朝空腹時(fasting)②朝食(500Kcal)摂取後30分(nonfasting)の2条件下で比較し、その結果をTable 1, 2, 3, 4, Fig. 1, 2および3に示した。

Table 3, 4にはone compartment modelにより解析した薬動学的parameterとして最高血中濃度到達時間(T_{max}), 最高血中濃度(C_{max}), 血中半減期(T_{1/2})および血清中濃度曲線下面積(AUC)を、またモーメント解析による薬動学的解析から算出したMRT, VRTを結果として併せて呈示した。

Fig. 1は、6名の平均値による空腹時投与における血中、唾液中移行の時間濃度曲線を示した。血中、唾液移

* 〒326 足利市本城3-2100

行濃度曲線は近似した形を示し、C_{max}の比較では血中2.05 µg/mlに対し、唾液中1.84 µg/mlと良好な移行を示した。

Fig. 2は食後投与時における血中濃度と、唾液中濃度の比較を示した。食後投与でも、空腹時と同様に良好な唾液中移行を示した。

Fig. 3は血中濃度における空腹時と食後投与時の比較

を示した。血中濃度における2条件下での平均値の比較では、C_{max}は食後投与の方が0.37 µg/ml高く、AUCも食後投与の方が10%大きかった。T_{1/2}において空腹時の方が1.62h早く、またT_{max}において食後投与の方が1.31h早かった。

唾液中濃度では、C_{max}は食後投与が0.18 µg/ml高く、T_{max}では食後投与で0.79h早かった。食後投与において

Table 1. Blood level in male volunteers after administration of fleroxacin 200 mg (µg/ml)

	Case	Age (y)	Weight (kg)	Time after administration (h)							
				0.5	1	2	3	4	6	10	24
Fasting	A	51	65.0	0.35	0.48	0.41	1.12	1.53	1.16	1.07	0.47
	B	30	65.0	0.36	0.51	1.84	2.36	2.41	2.00	1.15	0.39
	C	31	53.0	1.76	2.25	1.93	1.68	1.58	1.02	0.71	0.18
	D	30	69.5	0.54	0.60	0.65	1.63	2.51	2.26	2.09	1.08
	E	26	66.0	0.45	1.00	1.73	2.31	2.56	1.60	0.80	ND
	F	29	66.0	0.27	1.96	2.32	1.63	1.60	1.46	1.16	0.28
	mean ±SD	32.8	64.0	0.62 0.57	1.13 0.78	1.48 0.77	1.79 0.47	2.03 0.51	1.58 0.48	1.16 0.49	0.40 0.37
Non Fasting	A			0.54	2.51	1.87	1.79	1.73	0.96	0.94	0.36
	B			0.11	0.86	2.36	2.46	3.77	2.56	1.96	0.80
	C			1.53	1.76	1.93	1.20	1.29	0.81	0.68	0.60
	D			0.80	2.36	2.66	2.22	1.88	1.81	1.44	0.98
	E			3.62	4.35	3.77	3.27	2.04	2.00	1.47	0.49
	F			0.29	0.50	0.73	0.92	1.29	0.99	0.88	0.57
	mean ±SD			1.15 1.31	2.06 1.38	2.22 1.00	1.98 0.86	2.00 0.92	1.52 0.71	1.23 0.48	0.63 0.22

ND: not done

Table 2. Saliva penetration level in male volunteers after administration of fleroxacin 200 mg (µg/ml)

	Case	Age (y)	Weight (kg)	Time after administration (h)							
				0.5	1	2	3	4	6	10	24
Fasting	A	51	65.0	ND	0.12	0.40	1.39	1.53	1.37	1.04	0.30
	B	30	65.0	ND	0.42	—	1.81	1.67	2.00	0.94	0.25
	C	31	53.0	1.18	3.21	2.43	1.65	1.53	1.48	0.93	0.15
	D	30	69.5	ND	ND	0.41	1.77	2.13	2.09	0.36	0.25
	E	26	66.0	0.28	0.80	2.13	1.60	1.47	1.25	0.96	ND
	F	29	66.0	ND	1.70	1.60	1.65	1.04	1.20	0.64	—
	mean ±SD	32.8	64.0	0.24 0.47	1.04 1.23	1.39 0.95	1.65 0.15	1.56 0.35	1.57 0.39	0.81 0.26	0.19 0.12
Non Fasting	A			ND	0.81	1.79	1.65	1.39	1.65	1.00	ND
	B			ND	0.34	3.07	2.17	1.92	1.67	1.08	0.55
	C			1.21	2.95	1.84	1.77	1.84	—	0.76	ND
	D			0.37	1.53	2.13	2.09	1.84	1.47	1.50	0.90
	E			2.95	2.13	1.67	1.53	1.15	0.83	0.62	ND
	F			ND	ND	0.99	0.74	0.93	1.31	0.99	1.02
	mean ±SD			0.76 1.17	1.16 0.92	1.92 0.68	1.66 0.51	1.51 0.42	1.39 0.34	0.99 0.30	0.41 0.48

ND: not done

Table 3. Pharmacokinetic parameters of feroxacin after a single oral administration of 200 mg (blood)

	Case	T _{max} (h)	C _{max} (μg/ml)	T _{1/2} (h)	AUC (μg·h/ml)	MRT (h)	VRT (h ²)
Fasting	A	5.30	1.22	12.92	29.85	20.68	351.69
	B	3.96	2.28	5.16	27.42	9.40	59.35
	C	1.00	2.18	5.14	18.07	7.65	55.21
	D	7.95	2.35	8.15	53.90	17.25	168.63
	E	3.21	2.24	3.72	20.52	7.07	31.75
	F	2.13	2.05	7.56	26.39	11.47	119.56
	mean ±SD	3.93 2.47	2.05 0.42	7.11 3.29	29.36 12.81	12.25 5.53	131.03 119.15
Non Fasting	A	1.72	2.12	5.65	20.58	8.61	66.79
	B	4.84	3.10	5.01	41.36	10.13	60.75
	C	0.86	1.73	7.18	19.18	10.51	107.54
	D	2.18	2.36	12.90	48.79	19.14	346.67
	E	0.96	4.13	4.53	31.17	6.82	42.94
	F	5.14	1.07	17.12	32.42	26.47	613.22
	mean ±SD	2.62 1.90	2.42 1.08	8.73 5.12	32.25 11.53	13.61 7.60	206.32 229.07

AUC: area under the curve

MRT: mean residence time

VRT: variance of residence time

Table 4. Pharmacokinetic parameters of feroxacin after a single oral administration of 200 mg (saliva)

	Case	T _{max} (h)	C _{max} (μg/ml)	T _{1/2} (h)	AUC (μg·h/ml)	MRT (h)	VRT (h ²)
Fasting	A	6.29	1.42	6.29	24.71	13.23	106.04
	B	4.36	1.73	6.51	25.20	11.52	92.77
	C	1.33	2.65	4.44	19.92	6.73	41.17
	D	4.35	1.74	3.76	18.28	7.89	35.55
	E	2.76	1.75	5.50	18.78	8.94	64.11
	F	1.27	1.74	6.20	17.01	9.14	80.15
	mean ±SD	3.39 1.97	1.84 0.42	5.45 1.12	20.65 3.47	9.58 2.39	69.97 28.19
Non Fasting	A	3.26	1.74	6.01	20.86	9.90	76.82
	B	2.97	2.30	5.88	26.00	9.47	73.00
	C	1.53	2.10	5.53	19.92	8.43	64.05
	D	2.41	2.14	6.97	26.40	10.78	101.82
	E	0.27	32.74	3.15	12.80	4.57	20.72
	F	5.13	1.12	9.41	21.59	15.69	188.94
	mean ±SD	2.60 1.65	2.02 0.55	6.16 2.04	21.26 4.95	9.81 3.61	87.56 56.27

AUC: area under the curve

MRT: mean residence time

VRT: variance of residence time

も血中、唾液中とも良好な移行を示す結果が得られた。

Ⅲ. 考 察

Fleroxacinの血中濃度推移及び唾液中移行について検討したところ、ヒトボランティア試験では、ニューキノロン系のofloxacin(OFLX), enoxacin(ENX)と同様の高い唾液中移行を示し、しかも血中濃度とパラレルな濃度推移を示した²⁾。

抗菌剤の唾液中移行濃度を測定する目的は、口腔内で菌との接触時間が長い方が口腔内感染症に対して有利であるという推測の他に、唾液中移行濃度から血中移行濃度を類推する試み、すなわちTDM(Therapeutic Drug Monitoring)が可能であるかどうかを検討することにある。ニューキノロンではOFLXなどにおいてはすでにTDMが可能であるとの報告がなされており⁴⁾、本剤にお

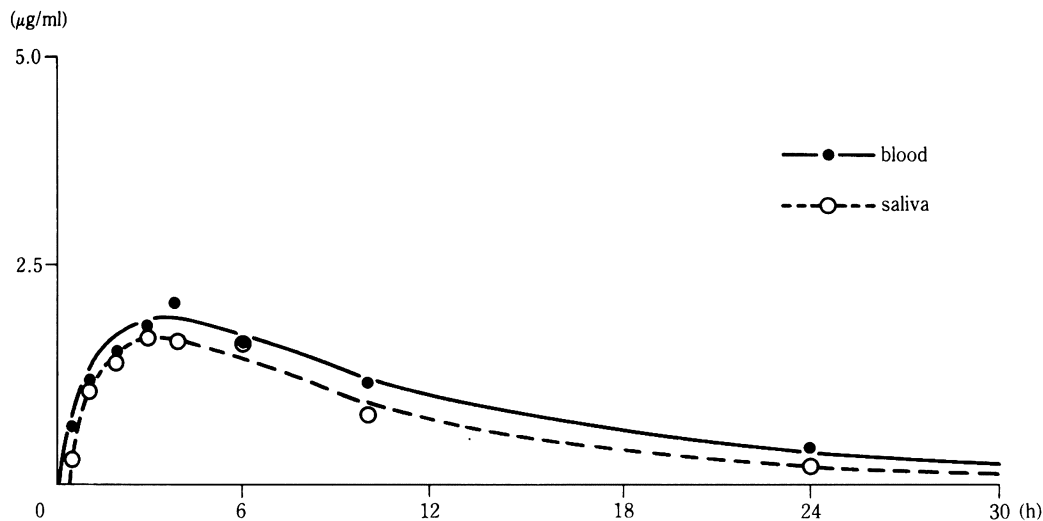


Fig. 1. Mean blood and saliva penetration levels of fleroxacin after a single oral administration (200 mg) in fasting subjects.

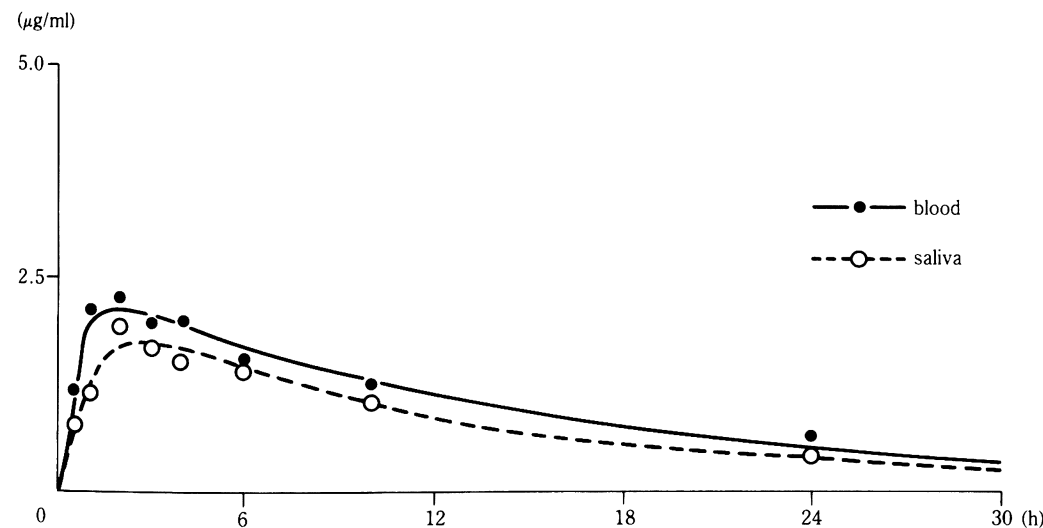


Fig. 2. Mean blood and saliva penetration levels of fleroxacin after a single oral administration (200 mg) in non-fasting subjects.

いてもその可能性が期待された。その結果、本剤においてはCmaxの比較では、唾液濃度は血中濃度の約80%と高い移行を示し、またsimulated curveでもよく一致していた。このことは今後、本剤もまたOFLX, ENXなどと同様に唾液濃度より血中濃度が推測可能な薬剤であると考えられる³⁻⁷⁾。

歯科・口腔外科領域感染症に汎用される経口penicillin系抗菌剤やmacrolide系抗菌剤の経口吸収性は食事の影響を受けやすいことが知られている⁸⁾。今回、本剤の食事の影響について検討したところ、食後投与においても空腹時投与に遜色ない血中、唾液中移行濃度が得られ、AUCでも差を認めなかった。これはtosufloxacinと同様の結果で、本剤は食事の影響を受けにくい薬剤であることが結論される⁸⁾。薬剤投与に際し、消化器系の副作用を軽減できるという観点から、本剤の利点のひとつとして挙げられる。

本剤の体内動態について特徴的なことは、 $T_{1/2}$ が血中濃度では空腹時投与平均7.11h、食後投与で平均8.73hと長いことにある。本剤の基ともいべきノルフロキサシン(NFLX)との比較では、血中濃度の $T_{1/2}$ において、fleroxacinの方が約2倍の長さを示した。有効血中濃度をどこに設定するか問題もあるが、 $T_{1/2}$ が長いことは、投与回数を減らすことのできる可能性が示唆された。

今回は、薬動学的解析に際して、one compartment modelの解析と共に、one compartment modelより求められた時間濃度曲線をもとに、当教室井本のプログラムによりモーメント解析を行った⁹⁾。モーメント解析は、時

間濃度曲線を統計分布曲線とみなして、AUC, MRT, VRTを算出し、曲線の性格を数的に表したものである¹⁰⁾。AUCは曲線下面積であり、データの量的な情報、MRTは平均滞留時間で速度的情報、VRTは滞留時間の分散で薬物分子の体内挙動のばらつきに関する情報を表している。Compartment modelは非線型最小二乗法により、モデルに含まれるparameterのセットの最適値を求める方法であるから、得られる情報はモデルに依存しparameterはmodel dependentな量である。これに対してモーメント解析法はcompartment modelで画かれた曲線を統計分布曲線として取扱うことにより、直接数値計算により薬物速度論的情報を算出するために、モデルに依存せずparameterはmodel independentな量とよばれる¹¹⁾。モーメント解析で得られたMRTが大きいことは、薬物1分子の平均滞留時間が長く、VRTが大きいことは、長時間にわたって吸収され続けることを表している。

今回の結果では、モーメント解析のパラメーターであるMRTは、食後投与で血中13.61h、唾液中で9.81h、空腹時投与で血中12.25h、唾液中で9.58hと食後の方が延長する傾向が認められた。またVRTは、食後血中で206.32h²、唾液中で87.56h²に対して、空腹時血中131.03h²、唾液中69.97h²で食後投与の方が分散が大きく、体内挙動にばらつきが大きいことを表している。Tmaxが食後投与の方がはやく、Cmaxも高いことを考えると、食後投与によりfleroxacinの生体内吸収は促進され、長時間にわたって吸収されつづける動態を示すことが示唆された。

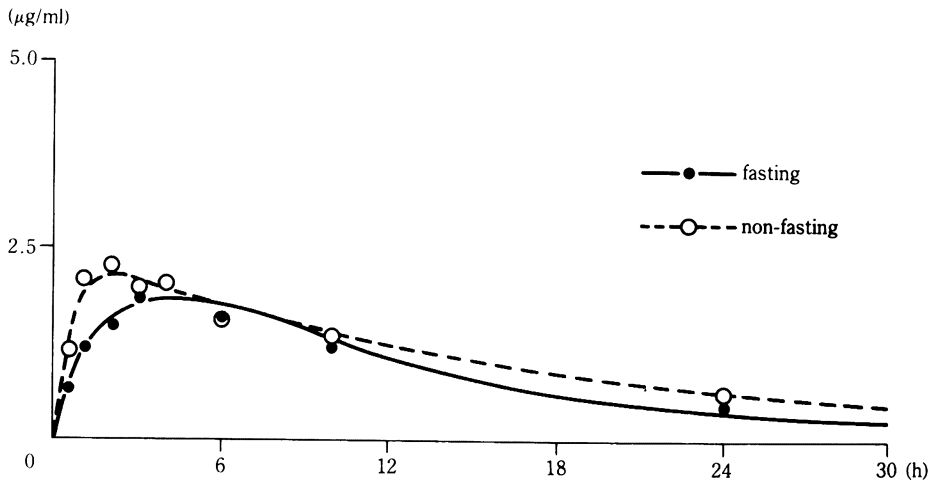


Fig. 3. Mean blood level of fleroxacin after a single oral administration (200 mg) in fasting and non-fasting subjects.

薬物の吸排を理解する上で、compartment modelで得られたmodel dependentな独立したparameterをもって他剤、或いは異なった条件下での比較をすることは薬物の生体内挙動の判断を誤る可能性があり、model independentなparameterをもつモーメント解析は同一の特性値により、他条件との比較が可能ならにその意義は大きいものと思われる。

文 献

- 1) 谷村 弘, 副島林造: 第37回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム。AM-833 (Fleroxacin), 和歌山, 1989
- 2) 井本 隆: 経口用抗菌薬のモーメント解析法—Cefpodoxime proxetilのヒト血中濃度解析—。歯薬療法 7: 180~188, 1988
- 3) 太田嘉英, 近内寿勝: オフロキサシンの血中, 唾液中濃度—同一被験者における繰返し試験—。歯薬療法 6: 101~105, 1987
- 4) UEMATSU M, MORIHANA T, SEKIGUCHI T, IMOTO T, SASAKI J: The pharmacokinetics and salivary penetration of ofloxacin, norfloxacin, enoxacin and piperidic acid. Recent advances in chemotherapy, Antimicrobial section 2, 1891~1892, 1985
- 5) 佐々木次郎, 坂本春生, 植松正孝, 山根伸夫, 森島 丘, 森鼻健史, 金子明寛, 河野誠之: ofloxacinの血中, 唾液中濃度—歯科・口腔外科領域における評価—。歯薬療法 6: 26~33, 1987
- 6) 森鼻健史, 坂本春生, 植松正孝, 山田善雄, 佐々木次郎, 椎木一雄: 口腔外科領域におけるDL-8280の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 32 (S-1): 1070~1081, 1984
- 7) 森島 丘, 他: 口腔外科領域におけるNY-198の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 36: 1388~1400, 1988
- 8) 坂本春生, 唐木田一成: T-3262の血中濃度と唾液中濃度。歯薬療法 2: 112~116, 1988
- 9) 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: 100~107, 1982
- 10) 中川照真, 渋川明正, 土屋陽子, 田中 久, 萩中 淳: BRL28500 (clavulanic acid-Ticarcillin) のHPLC分析ならびにヒトにおける薬物速度論的考察。Chemotherapy 34(S-4): 341~346, 1986
- 11) 山岡 清: マイコンによる薬物体内動態解析法 1版 92~97, 145~160, 1984 南山堂 東京

BLOOD LEVEL AND SALIVA PENETRATION OF FLEROXACIN

HARUO SAKAMOTO

Department of Dentistry and Oral Surgery, Ashikaga Red Cross Hospital
3-2100 Honjyo, Ashikaga, Tochigi 326, Japan

HIROYUKI NAITO

Department of Oral Surgery, School of Medicine, Tokai University

We performed an experimental study on fleroxacin, a new synthetic antimicrobial agent for oral use, in the field of oral surgery.

Fleroxacin was administered to 6 healthy volunteers before and after meals at 200 mg and the serum and salivary concentrations were determined periodically. A pharmacokinetic study was performed using a one-compartment model and moment analysis. The parameters of pharmacokinetic analysis were as follows.

	Blood		Saliva	
	Fasting	Non-fasting	Fasting	Non-fasting
Tmax(h)	3.92	2.62	3.39	2.60
Cmax(μ g/ml)	2.05	2.41	1.84	2.02
T _{1/2} (h)	7.11	8.73	5.45	6.16
AUC(μ g·h/ml)	29.35	32.25	20.65	21.26