

口腔外科領域におけるtemafloxacinの基礎的検討： 抜菌創および唾液中への移行性について

植松正孝・森島 丘・毒島保信・山崎純子
加藤久視・佐々木次郎
東海大学医学部口腔外科学教室*

新合成抗菌剤temafloxacinについて口腔外科領域への適応を基礎的に検討した。

1) 143例の抜菌予定患者を対象に、本剤を150mgないし300mg服用させ、抜菌時に抜菌創貯留液をペーパーディスクに採取し濃度を測定した。本剤150mg服用群の51例についてみると、服用後1～4時間の創濃度が $0.39\mu\text{g/ml}$ を越える率は41/44(93.1%)であった。また300mg服用群92例についてみると、 $0.39\mu\text{g/ml}$ を越える率は73/78例(93.5%)であった。

2) 9名の健常成人ボランティアに本剤150mgを空腹時と食後投与時の2条件下で服用させ、経時的に血液および唾液中の濃度を測定した。

空腹時投与の場合、最高血中濃度到達時間(T_{max})1.80h、最高血中濃度(C_{max}) $1.07\mu\text{g/ml}$ であり、食後投与では各々1.51h、 $1.15\mu\text{g/ml}$ と平均値をみる限り食事の影響をほとんど受けなかった。唾液中濃度は空腹時、食後投与とも $0.61\mu\text{g/ml}$ で唾液移行率を C_{max} から概算すると、空腹時投与で血清中の62%、食後投与で47%と、良好な唾液移行を認めた。

Key words : temafloxacin, 唾液中濃度, 抜菌創濃度, ニューキノロン剤

Temafloxacin(TMFX)はニューキノロン系合成抗菌剤で殺菌的に作用し、グラム陽性菌、グラム陰性菌および嫌気性菌に対して幅広い抗菌スペクトルを有し、マウス感染実験についても、同系薬剤と比較して優れた効果が認められている¹⁾。今回、我々は、口腔外科領域感染症への適応性をみるための一環として本剤の唾液移行および抜菌創への移行性を検討した。なお、本試験は平成2年7月から平成3年4月までの期間に実施した。

I. 試験方法

1. 唾液中移行試験

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、文書または口頭にて自由意思による参加を了承した健常成人男子9名(年齢 34 ± 2.78 歳、体重 66.4 ± 1.68 kg)にTMFX 150mgを空腹時および食後に投与するクロスオーバー法で行った。食事の内容は規定していないが、各人が普通の朝食をとった後、30分後にコップ1杯の水で服用している。なお、両検討には1週間の間をおいた。

服用0.5, 1, 2, 3, 4, 6および8時間後に肘静脈より採血し、同時に自然流出唾液を採取した。血液は

1500rpmで3分間遠心分離して血清とし、また唾液は同様に遠心分離した後、その上清を試料とした。測定はHPLCで行い、その条件は次の通りである。

測定機器 LC-9A(島津製作所)

カラム STR-ODS(M)

移動相 10mMリン酸緩衝液(pH2.6)+100mM過塩素酸ナトリウム/アセトニトリル=5/3

検出 λ_{ex} 280nm, λ_{ex} 450nm

得られた結果はone compartment modelにて薬動学的解析を行った。

2. 抜菌創貯留液中濃度

東海大学口腔外科で抜菌が予定され、かつ本試験に対する承諾が得られた患者143例(年齢18～89歳)に対し、本剤150mg(51名)および300mg(92名)を内服させた後、適時抜菌を施行し、その直後に抜菌創に貯留した浸出液を直径6mmのthick paper disc 3枚に採取し、その移行濃度を測定した。

濃度測定はbioassay法で行い、検定菌は*Escherichia coli* NIHJ-JC2を使用、培地は感性ディスク用培地(ニッスイ)を用い、2時間の予備拡散の後37℃ 18時間培養した。なお、標準液の希釈は1/15Mリン酸緩衝液を

*〒259-11 伊勢原市望星台

用い調整した。

II. 成績

1. 唾液中移行試験

健康成人男子9名にTMFX 150mgを空腹時および食後に投与した際の血清中、唾液中濃度の実測値をTable 1, 2に示した。

次に9名の平均値を薬動学的に解析して、得られた理論曲線とパラメータをFig. 1~4に示す。空腹時投与では血清中濃度の C_{max} が $1.07\mu\text{g/ml}$ 、 T_{max} が1.80時間、食後投与では C_{max} が $1.15\mu\text{g/ml}$ 、 T_{max} が1.51時間で、平均値をみる限り食事の影響をほとんど受けなかった。一方、唾液中濃度は空腹時、食後とも $0.61\mu\text{g/ml}$ で唾液移行率を C_{max} から概算すると、空腹時投与で血清中濃度の62%、食後投与で47%と、良好な唾液移行を認めた。ただし、当然ながら個体差があり、

Table 3, 4は9名の個々のデータから薬動学的解析により得られた C_{max} は $0.54\sim 1.91\mu\text{g/ml}$ 、食後投与でも $1.08\sim 2.87\mu\text{g/ml}$ と高い人は低い人の2倍以上血清中濃度が上昇した。また、唾液移行率でも空腹時投与で35%~103%、食後投与で25%~73%と2倍以上の差があった。

2. 抜歯創貯留液中濃度

抜歯が予定された患者143例(年齢18~89歳)に対し、本剤150mg(51名)および300mg(92名)を内服させた後、抜歯しその直後に抜歯創に貯留した浸出液内のTMFX濃度をbioassay法で測定した結果をFig. 5, 6に示した。他の経口抗菌剤と同様に個人差があるものの²⁻³⁾、服用後1~4時間後の創濃度が $0.39\mu\text{g/ml}$ を越える率は150mg投与群では41/44例(93.1%)で、300mg投与群でも73/78(93.5%)と高値を示した。

Table 1. Serum and saliva concentrations of temafloxacin in healthy volunteers

- fasting -

Volunteer no.	Age (yr)	Weight (kg)	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)							
			0.5 h	1 h	2 h	3 h	4 h	6 h	8 h	
1	55	62	serum	0.69	0.96	1.03	1.28	0.89	0.84	0.67
			saliva	0.23	0.32	0.56	0.71	0.43	0.46	0.42
2	36	65	serum	1.95	1.66	1.37	1.24	1.21	0.79	0.57
			saliva	1.09	0.96	0.41	0.48	0.30	0.32	0.27
3	34	71	serum	0.26	0.38	0.55	0.57	0.49	0.40	0.37
			saliva	0.19	0.20	0.15	0.23	0.17	0.15	0.14
4	34	70	serum	0.19	0.63	0.89	0.65	0.61	0.50	0.49
			saliva	ND	0.23	0.50	0.42	0.30	0.31	0.37
5	31	65	serum	0.68	0.76	0.89	0.94	0.83	0.67	0.56
			saliva	0.24	0.30	0.42	0.53	0.40	0.32	0.23
6	28	65	serum	0.31	1.36	1.51	1.78	1.15	0.95	0.78
			saliva	0.20	0.32	0.67	0.63	0.48	0.46	0.35
7	28	73	serum	0.75	0.96	1.44	0.97	0.89	0.73	0.71
			saliva	0.28	0.60	1.25	1.22	1.19	0.64	0.47
8	30	70	serum	0.59	0.82	0.88	0.95	0.75	0.54	0.57
			saliva	0.32	0.58	1.00	0.66	0.63	0.57	0.44
9	30	57	serum	0.63	0.84	1.17	0.85	0.75	0.57	0.44
			saliva	0.55	0.89	0.83	0.52	0.55	0.37	0.29
Mean ±SE	34.0 ± 2.78	66.4 ± 1.68	serum	0.67 ±0.16	0.93 ±0.12	1.08 ±0.10	1.03 ±0.12	0.84 ±0.07	0.67 ±0.06	0.58 ±0.04
			saliva	0.39 ±0.10	0.49 ±0.09	0.64 ±0.11	0.60 ±0.09	0.49 ±0.09	0.40 ±0.05	0.33 ±0.03

SE: standard error

Table 2. Serum and saliva concentrations of temafloxacin in healthy volunteers

- non-fasting -

Volunteer no.	Age (yr)	Weight (kg)	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)							
			0.5 h	1 h	2 h	3 h	4 h	6 h	8 h	
1	55	62	serum	0.04	0.05	1.18	1.08	1.06	0.92	0.65
			saliva	ND	ND	0.58	0.89	0.63	0.28	0.27
2	36	65	serum	0.91	1.47	1.13	1.01	0.92	0.55	0.47
			saliva	0.26	0.94	0.66	0.60	0.55	0.46	0.20
3	34	71	serum	0.89	1.11	1.05	0.87	0.76	0.57	0.44
			saliva	0.33	0.49	0.50	0.21	0.30	0.18	0.15
4	34	70	serum	0.29	0.97	1.45	1.15	0.96	0.78	0.59
			saliva	0.13	0.48	0.71	0.63	0.48	0.37	0.33
5	31	65	serum	0.79	1.18	0.92	0.84	0.75	0.56	0.39
			saliva	0.15	0.31	0.29	0.21	0.17	0.10	0.14
6	28	65	serum	0.06	1.93	1.39	1.04	0.80	0.74	0.48
			saliva	ND	0.42	0.41	0.42	0.22	0.30	0.15
7	28	73	serum	0.11	0.71	1.57	1.02	0.94	0.69	0.63
			saliva	ND	0.30	1.03	1.05	0.56	0.50	0.40
8	30	70	serum	1.29	1.11	1.08	0.81	0.69	0.61	0.36
			saliva	0.32	0.53	0.64	0.46	0.25	0.21	0.12
9	30	57	serum	2.73	1.26	0.71	0.74	0.61	0.42	0.31
			saliva	0.89	0.95	0.74	0.39	0.36	0.24	0.16
Mean \pm SE	34.0 \pm 2.78	66.4 \pm 1.68	serum	0.79 \pm 0.27	1.09 \pm 0.16	1.16 \pm 0.08	0.95 \pm 0.04	0.83 \pm 0.05	0.65 \pm 0.05	0.48 \pm 0.04
			saliva	0.35 \pm 0.10	0.89 \pm 0.29	0.62 \pm 0.07	0.54 \pm 0.09	0.39 \pm 0.05	0.29 \pm 0.04	0.21 \pm 0.03

SE: standard error

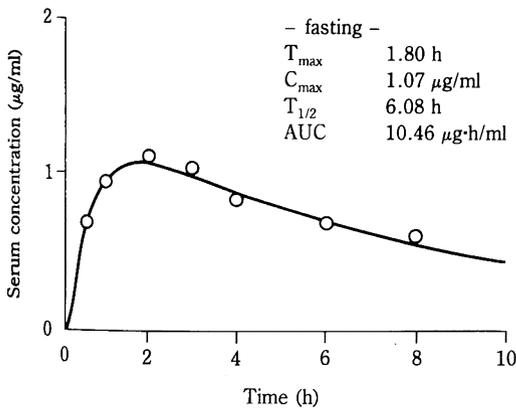


Fig. 1. Serum concentration of temafloxacin and pharmacokinetic parameters.

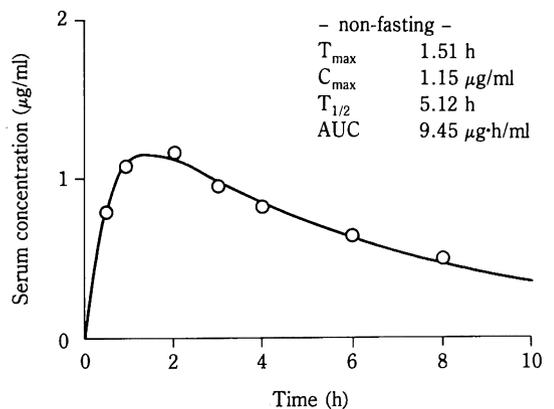


Fig. 2. Serum concentration of temafloxacin and pharmacokinetic parameters.

Ⅲ. 考 察

TMFXは新しく合成されたニューキノロン系経口抗菌剤であり、グラム陽性菌、グラム陰性菌および嫌気性菌に対して幅広い抗菌スペクトルを有し殺菌的に作用する。また、本剤は各組織に良好な移行が認められている¹⁾。

今回の抜歯創貯留液中濃度測定の結果をみると、他の経口抗菌剤と同様に個人差があるものの²⁾、服用後1~4時間後の抜歯創濃度が $0.39 \mu\text{g/ml}$ を越える率は150mg投与群では41/44例(93.1%)で、300mg投与群でも73/78(93.5%)と高値を示した。一方、唾液移行については一般にペニシリン系、セフェム系といった

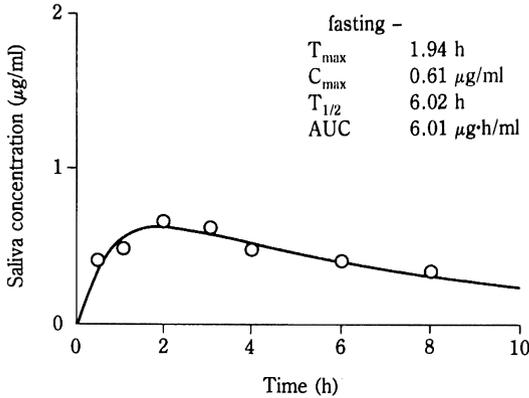


Fig. 3. Saliva concentration of temafloxacin and pharmacokinetic parameters.

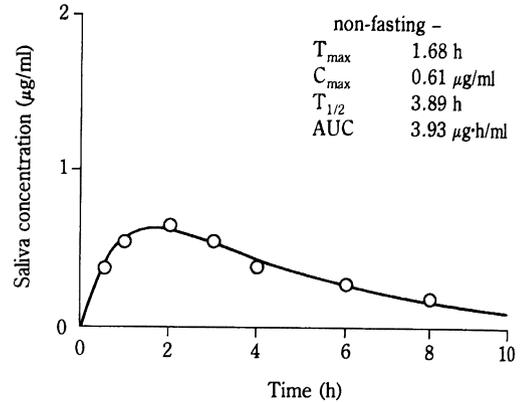


Fig. 4. Saliva concentration of temafloxacin and pharmacokinetic parameters.

Table 3. C_{\max} of serum and saliva and saliva move rate in temafloxacin

Volunteer no.		C_{\max} ($\mu\text{g/ml}$)	- fasting -
			Saliva move rate (%)
1	serum	1.14	50.0
	saliva	0.57	
2	serum	1.91	57.1
	saliva	1.09	
3	serum	0.54	35.2
	saliva	0.19	
4	serum	0.77	53.2
	saliva	0.41	
5	serum	0.93	49.5
	saliva	0.46	
6	serum	1.63	36.8
	saliva	0.60	
7	serum	1.19	103.4
	saliva	1.23	
8	serum	0.92	88.0
	saliva	0.81	
9	serum	1.03	81.6
	saliva	0.84	
Mean	serum	1.12	61.6
	saliva	0.69	

Table 4. C_{max} of serum and saliva and saliva move rate in temafloxacin

- non-fasting -

Volunteer no.		C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	Saliva move rate (%)
1	serum	1.10	66.4
	saliva	0.73	
2	serum	1.33	60.9
	saliva	0.81	
3	serum	1.11	42.3
	saliva	0.47	
4	serum	1.29	50.4
	saliva	0.65	
5	serum	1.08	26.9
	saliva	0.29	
6	serum	1.76	25.0
	saliva	0.44	
7	serum	1.24	73.4
	saliva	0.91	
8	serum	1.31	45.0
	saliva	0.59	
9	serum	2.87	33.4
	saliva	0.96	
Mean	serum	1.45	47.1
	saliva	0.65	

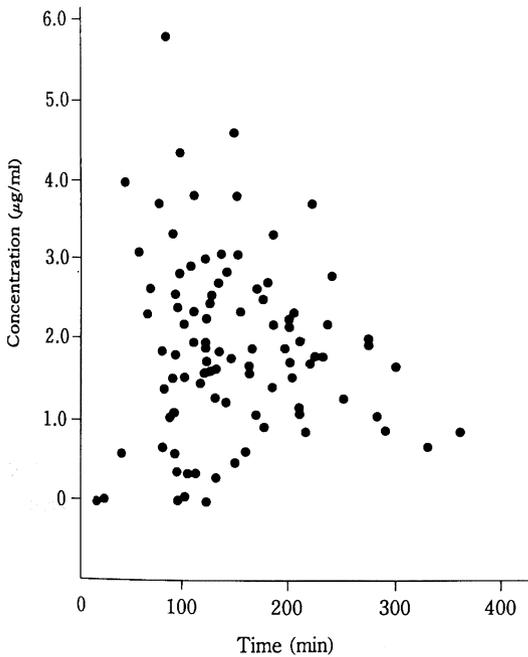


Fig. 5. Concentration of temafloxacin in serum of operative field after administration to patients. (300 mg, P.O., n=92)

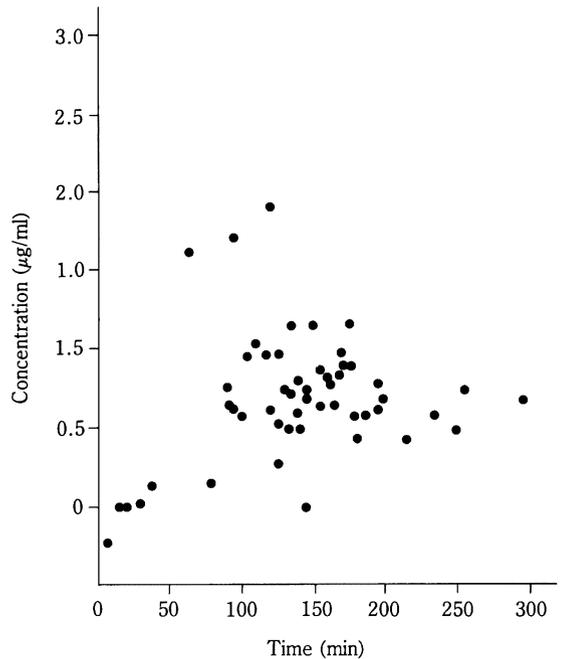


Fig. 6. Concentration of temafloxacin in serum of operative field after administration to patients. (150 mg, P.O., n=51)

Table 5. Saliva move ratio, protein binding ratio and dissociation constant in temafloxacin and other antibiotics

Antibiotic	Method of administration	Saliva move rate (%)	Protein binding rate (%)	Dissociation constant
Norfloxacin 200 mg	fasting	31	10	6.3
	non-fasting	—		8.7
Enoxacin 200 mg	fasting	74	29	6.2
	non-fasting	—		8.8
Ofloxacin 200 mg	fasting	94	34	5.7
	non-fasting	99		7.9
Lomefloxacin 200 mg	fasting	75	20	6.0
	non-fasting	83		9.0
Tosufloxacin 150 mg	fasting	66	37	5.8
	non-fasting	77		8.7
Sparfloxacin 200 mg	fasting	80	43	6.2
	non-fasting	70		9.3
Fleroxacin 200 mg	fasting	88	32	5.0
	non-fasting	78		8.6
Levofloxacin 100 mg	fasting	86*	32	5.5
	non-fasting	91*		8.0
Temafoxacin 150 mg	fasting	62*	38	5.88
	non-fasting	47*		8.92

*: HPLC

β ラクタム剤は唾液中への移行が悪く、せいぜい血清中濃度の1~2%が移行するに過ぎず、マクロライド系抗生物質は20~100%の移行を示す。いわゆるニューキノロン剤はnorfloxacin(NFLX)を除き唾液移行性がよく、Table 5に示したように血清中濃度の50~90%の移行率を示す。本剤も今回健常人ボランティアで検討した結果、45%以上の唾液移行を認めた。また唾液移行の良し悪しは蛋白結合率や解離定数に関係するともいわれている。確かにニューキノロン剤は β ラクタム剤等に比べ蛋白結合率は10~40%と低く、解離定数は高く、唾液移行がよい条件を満たしている。しかし、同じニューキノロン剤の中で唯一唾液移行率の低いNFLXもこれらの条件から特に外れているわけではなく、蛋白結合や解離定数のみから説明することはむずかしい。

今日の口腔外科領域感染症の主な起炎菌としてOral streptococciが重要であることは論をまたないが、嫌気性菌が検討症例の半数以上から分離されているという佐々木らの報告⁴⁾からこれら嫌気性菌も治療を考え

る場合重要で、本剤のようなグラム陽性菌、グラム陰性菌および嫌気性菌に強い抗菌力を有し、かつ唾液中および拔牙創へ移行性が良好なことは浅在性の感染には有利であるが、深在性感染症についてはこのかぎりではない。一方、唾液中に高濃度に移行するため、常在菌叢の乱れを引き起こす可能性もありうる。

以上の結果から本剤は、経口剤の問題点の一つである食事の影響をほとんど受けず、食後投与で十分な血清中濃度と速やかな濃度上昇を示し、唾液移行も良好であること、また拔牙創濃度も個人差があるものの十分な血清中濃度を保持していることから、歯科・口腔外科感染症の臨床応用に期待がもてるものと考えられる。

文 献

- 1) 那須 勝, 熊澤浄一: 第39回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム. Temafloxacin(TA-167), 大分, 1991
- 2) 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(S-2): 1388~1401, 1988

- 3) 金子明寛, 他: 口腔外科領域におけるFleroxacinの基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 38(S-2): 657~665, 1990
- 4) 佐々木次郎, 他: 口腔外科領域感染症からの分離菌とその薬剤感受性。感染症誌59: 289~302, 1985

Basic studies on temafloxacin in oral surgery:
Concentration of temafloxacin in saliva and serum of operative field

Masataka Uematsu, Takashi Morishima, Yasunobu Busujima, Junko Yamazaki,
Hisashi Kato and Jiro Sasaki

Department of Oral Surgery, School of Medicine, Tokai University
Bouseidai, Isehara 259-11, Japan

We performed experimental studies on temafloxacin (TMFX), a new synthetic antimicrobial agent for oral use, in the field of oral surgery.

1. TMFX, at 150 mg or 300 mg, was administered to 143 patients, and the concentration measured in wound blood when a tooth was extracted. At 1~4 h after administration, the concentration in blood was 0.39 $\mu\text{g}/\text{ml}$ or higher in 93% of the 114 subjects.

2. TMFX was administered to 9 healthy volunteers before and after meals at 150 mg, and the serum and salivary concentrations were determined periodically.

A pharmacokinetic study was performed using a one-compartment model. The parameters of pharmacokinetic analysis was as follows:

	Blood		Saliva	
	Fasting	Non-fasting	Fasting	Non-fasting
T_{max} (h)	1.80	1.51	1.94	1.68
C_{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	1.07	1.15	0.61	0.61
$T_{1/2}$ (h)	6.08	5.12	6.02	3.89
AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	10.46	9.45	6.01	3.93