

新規経口用キノロン薬balofloxacinの口腔細菌に対する抗菌力と 唾液・抜歯創内移行について

佐々木次郎・唐木田一成・山根伸夫・太田嘉英・毒島保信・高倉 淳
東海大学医学部口腔外科*

金子明寛・富田文貞・加藤久視
足利赤十字病院歯科口腔外科

新規ニューキノロン系合成抗菌薬balofloxacinの口腔レンサ球菌4菌種(各20株)に対する抗菌力は、MIC₉₀が0.39~0.78 μ g/mlで、対照薬のtosufloxacinとほぼ同等で、ofloxacin, ciprofloxacinよりも2~4倍強かった。

健康成人男子7名に本剤200mgを空腹時投与すると、最高血中濃度は1.7時間後に1.35 \pm 0.12 μ g/mlまで上昇した。食後の服用ではT_{max}が若干延長したが、C_{max}やAUCにはほとんど差がみられなかった。唾液中濃度は血清中濃度とほぼ類似した推移を示し、対血清中濃度比は50~90%であった。

また、抜歯予定者に本剤100mg(29名)または200mg(44名)投与後、抜歯直後の抜歯創貯溜血液を測定したところ、100mg投与群では、1.75~4.5時間後で0~1.66 μ g/ml、200mg投与群では0.5~4.25時間後で0.01~2.4 μ g/mlに分布し、ほぼ血中濃度に相当する濃度が測定された。

Key words : balofloxacin, ニューキノロン薬, oral streptococci, 唾液中濃度, 抜歯創内移行

Balofloxacin (BLFX, 開発コード: Q-35)は、中外製薬株式会社研究所で創製され、日本チバガイギー株式会社と共同で開発されたニューキノロン系合成抗菌薬である。グラム陽性菌から陰性菌まで幅広い抗菌スペクトルを有し、特にメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)、肺炎球菌、マイコプラズマ、クラミジアなどに対して優れた抗菌力を示す¹⁻⁴⁾。本剤の経口吸収は良好で、血中濃度は速やかに高くなり、7~8時間の血中半減期を経て、ほぼ未変化体のまま尿中へ排泄される⁵⁾。投与48時間後までの累積尿中排泄率は70~85%に達する。

今回、歯科・口腔外科領域における基礎的検討として、口腔レンサ球菌に対する*in vitro*抗菌力、健康成人男子による唾液中移行、および抜歯創内濃度を測定したので報告する。

I. 実験材料と方法

1. 試験管内抗菌力試験

1991年に口腔・歯科領域感染症より分離された*Streptococcus mitis*, *Streptococcus constellatus*, *Streptococcus intermedius*および*Streptococcus anginosus*の各20株を供試した。これらの菌株を5%馬血液添加Mueller Hinton Medium (Difco)で増菌培養後、10⁶cfu/mlの菌浮遊液を作成し、接種菌液とした。

抗菌力試験は日本化学療法学会標準法⁶⁾に準じて測定した。対照薬にはofloxacin (OFLX, 第一製薬), ciproflo-

xacin (CPFX, バイエル薬品)およびtosufloxacin (TFLX, 富山化学)を用いた。

2. 健康成人男子における唾液中濃度の測定

本試験の主旨に同意を得た健康成人男子7名を対象とした。被験者の年齢は、27~57歳(平均: 35.3歳)、体重58~75kg(平均: 66.6kg)であった。また、BLFXの100mgフィルムコート錠は中外製薬株式会社より提供された。空腹時または食後30分にBLFX 200mgをコップ1杯の水と共に経口投与した。空腹時投与に際しては、投与前日19~20時以降降水以外を禁じ絶食とし、食後投与については投与30分前に約680kcalの朝食を摂取した。

投与後0.5, 1, 2, 3, 4, 8および24時間に採血し、同時に唾液を採取した。これらの検体は濃度測定時まで-80℃にて保存した。薬剤濃度の定量はHPLC法により行った⁷⁾。

3. 口腔組織内濃度の測定

1992年7月から翌年2月までの8ヵ月間に東海大学医学部口腔外科または足利赤十字病院歯科口腔外科を受診し、本治験の参加に同意の得られた抜歯予定患者73名(男性27名, 女性46名)を対象とした。抜歯開始前にBLFX100mgまたは200mg(100mg含有錠1錠または2錠)を経口投与した。抜歯直後に抜歯創に貯溜した血液をペーパーディスク(8mm thick: Advantec東洋)に吸収させ、また可能な患者では、歯肉の一部を採取し、HPLC

法による濃度測定まで -80°C に保存した。

II. 成 績

1. 試験管内抗菌活性

Table 1に口腔レンサ球菌4菌種20株に対するBLFXと対照薬の抗菌力を示した。

*S. mitis*に対するBLFXの MIC_{50} および MIC_{90} はともに $0.78\mu\text{g/ml}$ で、TFLXと同程度で、OFLX, CPFXより2~4倍強かった。

*S. constellatus*に対するBLFXの MIC_{50} , MIC_{90} は、ともに $0.39\mu\text{g/ml}$ で、TFLXと同程度で、OFLX, CPFXより4

~8倍強かった。

*S. intermedius*に対するBLFXの MIC_{50} , MIC_{90} はともに $0.78\mu\text{g/ml}$ で、 MIC_{50} はTFLXが2倍強かったが MIC_{90} は同程度で、OFLX, CPFXより2~4倍強かった。

*S. anginosus*に対するBLFXの MIC_{50} , MIC_{90} はそれぞれ 0.20 , $0.39\mu\text{g/ml}$ であった。 MIC_{50} はTFLXの方が2倍強かったが MIC_{90} は同等で、またOFLXとCPFXよりそれぞれ4倍, 2倍強かった。

2. 唾液中移行濃度

Fig. 1にBLFX 200mg経口投与後の血清中ならびに唾

Table 1. Antibacterial activity of balofloxacin and other new quinolones against oral streptococci

Organism (No. of strains)	Drugs (NQs)	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		range	MIC_{50}	MIC_{90}
<i>S. mitis</i> (20)	balofloxacin	0.39~1.56	0.78	0.78
	ofloxacin	1.56~6.25	3.13	3.13
	ciprofloxacin	3.13~6.25	3.13	6.25
	tosufloxacin	0.39~0.78	0.78	0.78
<i>S. constellatus</i> (20)	balofloxacin	0.20~0.78	0.39	0.39
	ofloxacin	0.78~3.13	1.56	3.13
	ciprofloxacin	0.78~1.56	1.56	1.56
	tosufloxacin	0.10~0.78	0.39	0.39
<i>S. intermedius</i> (20)	balofloxacin	0.20~0.78	0.78	0.78
	ofloxacin	1.56~3.13	3.13	3.13
	ciprofloxacin	0.78~3.13	1.56	3.13
	tosufloxacin	0.20~0.78	0.39	0.78
<i>S. anginosus</i> (20)	balofloxacin	0.10~0.39	0.20	0.39
	ofloxacin	0.39~1.56	0.78	1.56
	ciprofloxacin	0.20~0.78	0.39	0.78
	tosufloxacin	0.05~0.39	0.10	0.39

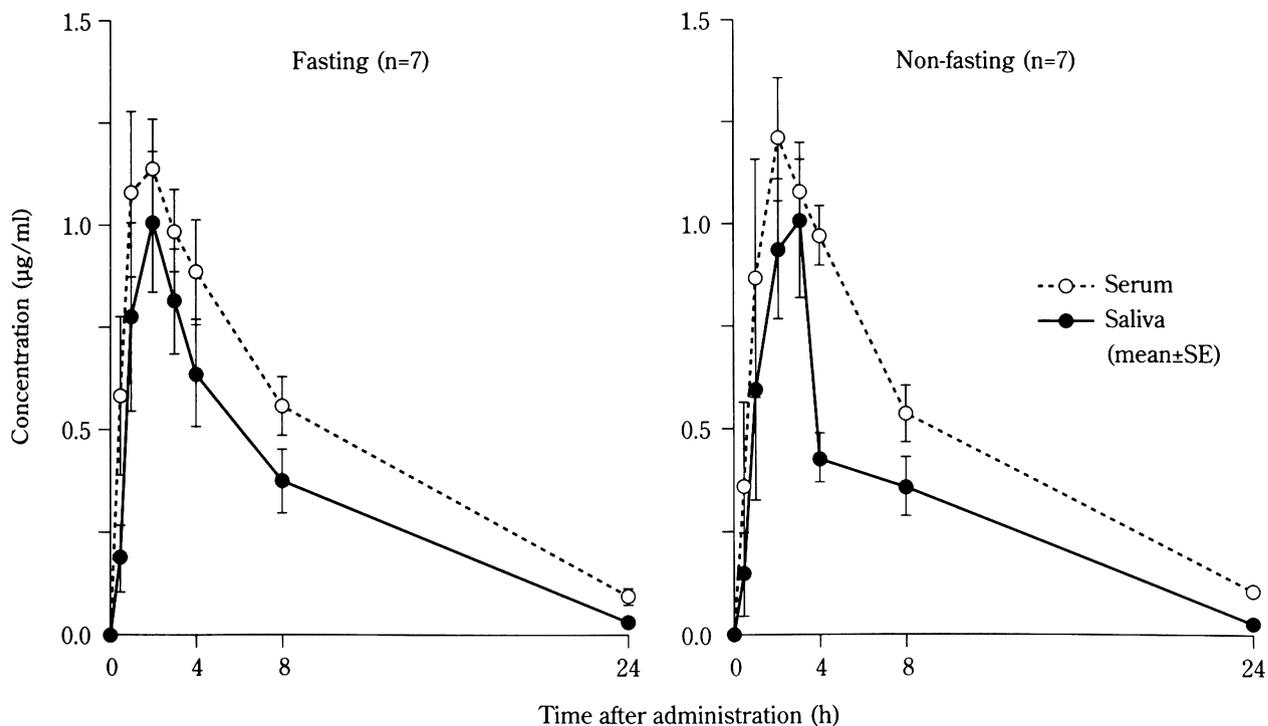


Fig. 1. Serum and saliva levels of balofloxacin after oral administration of 200 mg.

液中濃度推移を示した。空腹時における血清中濃度は投与2時間後に最高血中濃度($1.14 \pm 0.46 \mu\text{g/ml}$)に達した。唾液中濃度も血清中濃度と同様の推移を示し、投与2時間後の最高濃度は $1.01 \pm 0.41 \mu\text{g/ml}$ であった。

食後投与における血清中濃度推移は空腹時投与とほぼ同様で、2時間後の最高血中濃度は $1.21 \pm 0.49 \mu\text{g/ml}$ であった。唾液中の最高濃度は血清中より若干遅れ、投与3時間後に $1.01 \pm 0.41 \mu\text{g/ml}$ に達した。

唾液中濃度の対血清比は、空腹時投与では、投与1時間後以降より50%以上を示し、投与2時間後をピーク($84 \pm 34\%$)に投与8時間後まで50%以上を維持し、速やかに良好な移行性を示した。一方、食後投与では、空腹時よりも1時間遅れ、投与3時間後にピーク($89 \pm 36\%$)に達し、多少ばらつきがあるものの投与2~8時間後まで50%以上の移行率を示した。

Table 2に2-compartment modelにより解析した血清中濃度推移の薬動学的パラメーターを示した。空腹時および食後のパラメーターを比較すると、 T_{max} と $T_{1/2\beta}$ は摂食によりやや延長したが、 C_{max} および AUC ではほとんど差はみられなかった。

3. 抜歯創内移行濃度

Fig. 2およびTable 3に抜歯創内濃度を示した。100mg投与後の抜歯創内濃度は、1.75~4.5時間後で0~1.66 $\mu\text{g/ml}$ に分布した。症例によって多少のばらつきがみられるものの、1.5~4.5時間後の移行濃度は $0.45 \mu\text{g/ml}$ を上回った。200mg投与後の抜歯創内濃度は0.5~4.25時間後で $0.01 \sim 2.4 \mu\text{g/ml}$ に分布し、概ね $1.0 \mu\text{g/ml}$ を上回った。

た。100mgと200mg投与の間には用量依存性がみられた。

一方、図表には示さないが、歯肉および嚢胞内濃度は各1例のみの結果ながら、それぞれ $6.64 \mu\text{g/g}$ (投与2時間後)、 $1.19 \mu\text{g/g}$ (投与1.75時間後)であった。

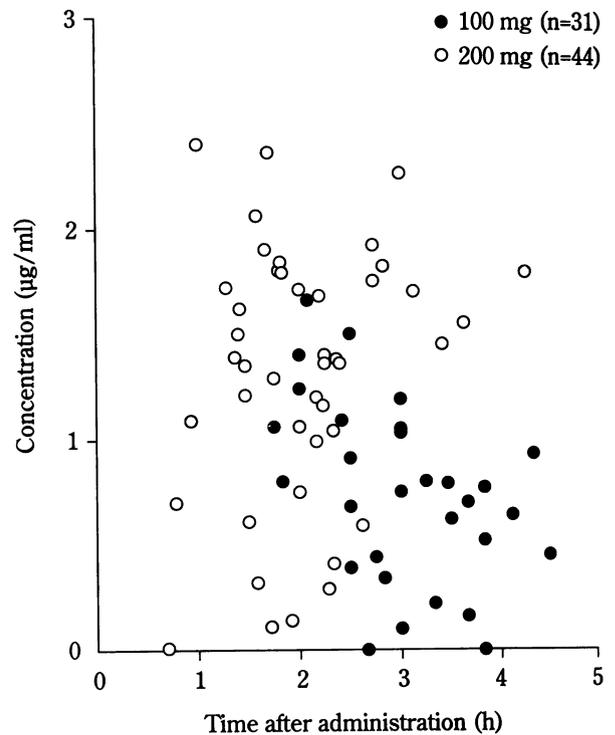


Fig. 2. Concentrations of balofloxacin in tooth extraction wounds after oral administration.

Table 2. Pharmacokinetic parameters of balofloxacin

Condition	T_{max} (h)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	$T_{1/2\beta}$ (h)	$AUC_{0 \rightarrow \infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)
Fasting (n=7)	1.71 ± 0.42	1.35 ± 0.12	7.88 ± 1.19	12.74 ± 1.24
Non-fasting (n=7)	2.00 ± 0.31	1.42 ± 0.13	9.54 ± 1.62	12.78 ± 1.27

Table 3. Concentration of balofloxacin in tooth extraction wounds after oral administration

Dose (mg)	Time after administration (min)	No. of samples	Concentration ($\mu\text{g/ml}$) (mean \pm SE)
100	90~119	3	0.93 ± 0.13
	120~149	4	1.35 ± 0.21
	150~179	7	0.61 ± 0.45
	180~209	8	0.74 ± 0.37
	210~239	6	0.46 ± 0.28
	240~269	2	0.79 ± 0.15
	270~	1	0.45
200	30~59	3	0.60 ± 0.45
	60~89	7	1.60 ± 0.36
	90~119	11	1.29 ± 0.80
	120~149	14	1.13 ± 0.40
	150~179	4	1.52 ± 0.54
	180~209	3	1.80 ± 0.34
	210~239	1	1.55
	240~	1	1.79

Ⅲ. 考 察

BLFXはキノロン環7位に3-methylaminopiperidinyl基を配し、グラム陽性菌に対する抗菌力を増強している^{1,2)}。今回の我々の口腔レンサ球菌に対する抗菌力試験においても、供試4菌種に対する本剤のMIC₉₀は0.39~0.78 μ g/mlで、TFLXと同様に強い抗菌活性を示すことが確認された。

一方、BLFX 200mg単回経口投与後の血中濃度は約2時間後に1.2 μ g/ml前後のピークに達し、7~10時間の血中半減期を経て減少した。朝食摂取の影響は大きくなかった。中島ら⁵⁾の健常成人男子を対象とするPhase I試験の成績では、食後投与でTmaxが遅延しCmaxも低下するとしているが、本検討とPhase Iとの間で食事の内容や量等について特筆すべき差は認められなかった。

唾液中濃度は血中と同様または若干遅れてピークに達し、ほぼ血中濃度推移と比例して減衰した。唾液/血中濃度比はピーク時で80%前後で、既存のキノロン薬と比較しても良好な移行を示す薬剤の一つであると考えられる。最高唾液中濃度は1 μ g/ml前後であった。但し、8時間後でも0.4 μ g/ml程度が測定され、上記のような口腔内細菌を殺菌するのに十分な濃度が長時間持続することが確認された。

また、拔牙創内濃度もほぼ血中濃度を反映して、BLFX 100mg投与2~4時間後では0.5~1.35 μ g/ml、200mg投与では1.1~1.8 μ g/mlまで増加し、用量依存性が確認された。更に、一例のみの測定であるが、歯肉内濃度は6.64 μ g/g(投与2時間後)、嚢胞内濃度は1.19 μ g/g(投与1.75時間後)と定量されており、本薬の口腔内組織への移行は比較的安定であることが推測された。

BLFXは経口吸収に優れ、比較的高い血中濃度と長い半減期を経て、ほとんど代謝されることなく尿中へ排泄される³⁾ことから、本剤の臨床用量は1回100mgまたは200mgの1日2回投与が推奨されている。我々も今回の結果から本領域感染症の化学療法においては、上記方法で十分と考えられた。

文 献

- 1) Ito T, Otsuki M, Nishino T: *In vitro* antibacterial activity of Q-35, a new fluoroquinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 1708~1714, 1992
- 2) Iwasaki H, Miyazaki S, Tsuji A, Yamaguchi K, Goto S: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of Q-35, a novel fluoroquinolone. *Chemotherapy* 41: 100~112, 1995
- 3) Gohara Y, Arai S, Akashi A, Kuwano K, Tseng Cheng-Chuang, Matsubara S, Matsumoto M, Furudera T: *In vitro* and *in vivo* activities of Q-35, a new fluoroquinolone, against *Mycoplasma pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 37: 1826~1830, 1993
- 4) 永山在明: Balofloxacinの*Chlamydia trachomatis*に対する*in vitro*抗菌力。日化療会誌43(S-5): 495~497, 1995
- 5) 中島光好, 植松俊彦, 福地美保, 中野真子, 小菅和仁: Balofloxacinの臨床第I相試験 I. 単回経口投与。日化療会誌 43(S-5): 115~140, 1995
- 6) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 7) 寺尾公男, 宇津 恵, 西宮智子, 湯谷義人, 大澤康次, 羽田正利, 福島政文, 蒲池信一: 新規ニューキノロン系合成抗菌薬balofloxacinのHPLCを用いたヒト生体試料中の定量法。日化療会誌 43(S-5): 84~89, 1995
- 8) 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の血中および唾液中濃度。歯薬療法 6: 26~33, 1987
- 9) 佐々木次郎, 関口登貴子, 植松正孝, 森島 丘, 太田嘉英, 森鼻健史, 金子明寛, 富田文貞, 近内寿勝: 口腔外科領域におけるT-3262の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 36(S-9): 1488~1507, 1988
- 10) 椎木一雄: New quinolone系抗菌剤の唾液中移行に関する研究。Chemotherapy 37: 604~609, 1989
- 11) 坂本春生, 内藤博之: Fleroxacinの血中濃度と唾液中濃度。Chemotherapy 38: 338~343, 1990

Antibacterial activity of balofloxacin against oral bacteria and the penetration into saliva and dental extraction wounds

Jiro Sasaki, Kazunari Karakida, Nobuo Yamane, Yoshihide Ohta,
Yasunobu Busujima and Atsushi Takakura
Department of Oral Surgery, School of Medicine, Tokai University
Bouseidai, Isehara 259-11, Japan

Akihiro Kaneko, Fumisada Tomita and Hisashi Kato
Department of Dentistry and Oral Surgery, Ashikaga Red Cross Hospital

Antibacterial activities of a newly synthesized quinolone antimicrobial drug, balofloxacin, against four species of *Streptococcus* in the oral cavity showed minimum 90% inhibitory concentrations (MIC_{90}) ranging from 0.39 to 0.78 $\mu\text{g/ml}$, which were approximately equal to that of the control drug, tosufloxacin, and stronger than those of ofloxacin and ciprofloxacin by 2~4 times.

When the drug was administered at a dose of 200 mg to seven healthy adult fasting volunteers, the maximum blood concentration rose to $1.35 \pm 0.12 \mu\text{g/ml}$ 1.7 hours after administration. The time when the concentration was at a maximum (T_{max}) was slightly prolonged by postprandial administration, but the blood maximum concentration (C_{max}) and the area under the curve (AUC) were nearly unchanged after administration. The salivary concentration showed changes generally resembling those of the serum concentration, and the salivary to serum blood concentration ratio was 50~90%.

When the concentration in blood retained at the wound immediately after extraction, with the drug being administered at a dose of 100 mg (to 29 subjects) or 200 mg (to 44 subjects) to subjects who were to undergo extraction, the 100 mg dose group showed a distribution from 0~1.66 $\mu\text{g/ml}$ 1.75~4.5 hours after administration, while the 200 mg dose group showed this distribution from 0.5 to 4.25 hours after administration, suggesting that wound concentrations essentially correspond to the blood concentrations.