

NM441 の唾液中および抜歯創内移行

唐木田一成・山崎 純子・佐々木次郎

東海大学医学部口腔外科学教室*

新規合成抗菌薬 NM441 の唾液中および抜歯創内への移行について検討した。

1) 10 名の健常成人男性志願者に本剤 200mg を空腹時および食後の 2 条件下で服用させ、経時的に NM441 の抗菌活性体 NM394 の血清中および唾液中濃度を bioassay 法にて測定した。血清中濃度は、空腹時投与で T_{max} 0.85h, C_{max} 1.02 μ g/ml, $T_{1/2}$ 2.73h および AUC 4.45 μ g \cdot h/ml, 食後投与で T_{max} 1.52h, C_{max} 0.82 μ g/ml, $T_{1/2}$ 3.47h および AUC 4.66 μ g \cdot h/ml であった。唾液中濃度は、空腹時投与で T_{max} 2.23h, C_{max} 0.19 μ g/ml, $T_{1/2}$ 3.05h および AUC 0.97 μ g \cdot h/ml, 食後投与で T_{max} 2.38h, C_{max} 0.19 μ g/ml, $T_{1/2}$ 3.24h および AUC 1.00 μ g \cdot h/ml であった。

2) 40 例の抜歯予定患者に本剤 200mg を服用させ、抜歯時に抜歯創内貯留液をペーパーディスクに採取し、NM394 の濃度を bioassay 法により測定した。服用後 1～5 時間の抜歯創内貯留液中の濃度は 0.15～0.97 μ g/ml であった。

Key words: NM441, NM394, 唾液中濃度, 抜歯創内濃度, ニューキノロン系抗菌薬

NM441 は新しく合成されたプロドラッグ型のニューキノロン系抗菌薬である。本剤は経口投与で後上部消化管より吸収され、生体内で NM394 として抗菌活性を示す¹⁾。NM394 はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトルを有し、特に緑膿菌, その他グラム陰性菌などの実験的マウス感染症モデルに対して強い抗菌力を示す^{2,3)}。今回我々は、本剤の歯科・口腔外科領域感染症に対する有用性を組織移行の面から評価する目的で唾液移行および抜歯創内移行について検討した。

I. 材料と方法

1. 唾液移行性試験

健常成人男性志願者の中から、事前の健康診断、臨床検査の結果から 10 名を被験者として採用した。被験者はあらかじめ本試験の意義、内容、目的、方法および安全性について十分な説明を受け、自由意志による同意の後、試験に参加した。被験者の年齢は 35.7 \pm 9.0 歳、体重は

64.3 \pm 8.0kg, 身長は 168.1 \pm 5.1cm で、隔週に 5 名ずつ (No. 1～5 および No. 6～10) 空腹時投与群と食後投与群の 2 群に分け、クロスオーバー法にて実施した (Table 1)。

試験のスケジュールを Fig. 1 に示した。被験者は両群ともに前夜 22 時以降絶食とし、翌朝食後投与群は朝食摂取後 30 分に、空腹時投与群は絶食のまま NM441 200mg を 200ml の水とともに服用した。服用後 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6 および 12 時間に採血し自然流出唾液を採取した。また、投与前および投与後 24 時間に問診を行い、同時に自覚症状の有無について確認した。

採取した血液より分離した血清および自然流出唾液は、遮光容器に薬物濃度測定まで -20°C にて凍結保存した。NM394 の濃度測定は松田らの方法⁴⁾ に準じ、株式会社三菱化学ビーシーエルにて直径 6mm Thin ペーパー

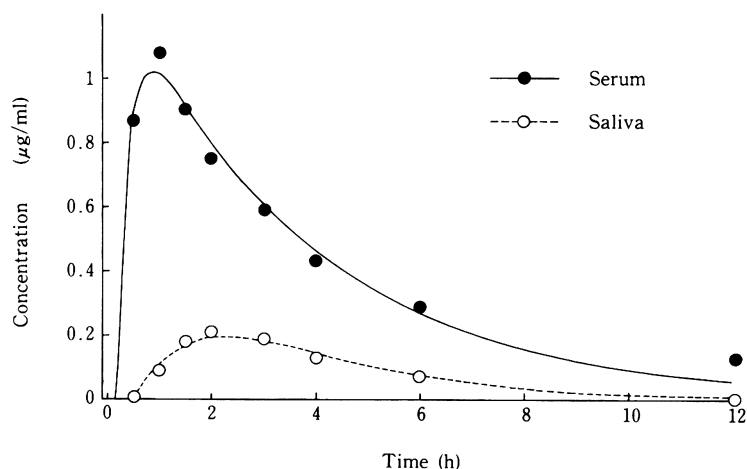
Table 1. Background characteristics and allocation of 10 healthy male subjects

Group	Subject no.	Age (yr)	Body height (cm)	Body weight (kg)	Treatment			
					Day I	Day II	Day III	Day IV
1	1	58	174	63	non-fasting	—	fasting	—
	2	38	161	54				
	3	33	174	74				
	4	32	172	55				
	5	43	163	56				
2	6	32	165	65	—	non-fasting	—	fasting
	7	32	174	78				
	8	28	169	67				
	9	33	166	69				
	10	28	163	62				
Mean		35.7	168.1	64.3				
±SD		± 9.0	± 5.1	± 8.0				

	Time after administration												
	-0.5	0	0.5	1	1.5	2	3	4	6	10	12	24	
NM441 administration		○											
Meal	○*							○		○			
Interview		○										○	
Subjective and objective symptoms		-----											
Body height and body weight		○											
Serum NM394 concentration			○	○	○	○	○	○	○	○	○		
Saliva NM394 concentration			○	○	○	○	○	○	○	○	○		

* non-fasting

Fig. 1. Study schedule



	T_{max} (h)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	$T_{1/2}$ (h)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	MRT (h)	VRT (h^2)
Serum	0.85	1.02	2.73	4.45	3.83	13.12
Saliva	2.23	0.19	3.05	0.97	3.72	7.61

Fig. 2. Simulation curves and pharmacokinetic parameters of NM394 after oral administration of NM441 in fasting

ディスク（東洋製作所）を用いたディスク法による bio-assay 法にて行った。検定菌は *Escherichia coli* Kp 株を、平板培地はミューラーヒントン寒天培地（栄研化学株式会社）を使用した。

得られた結果については、井本の方法^{5,6)}による one compartment model 解析プログラムを用いて薬物速度論的解析を行った。

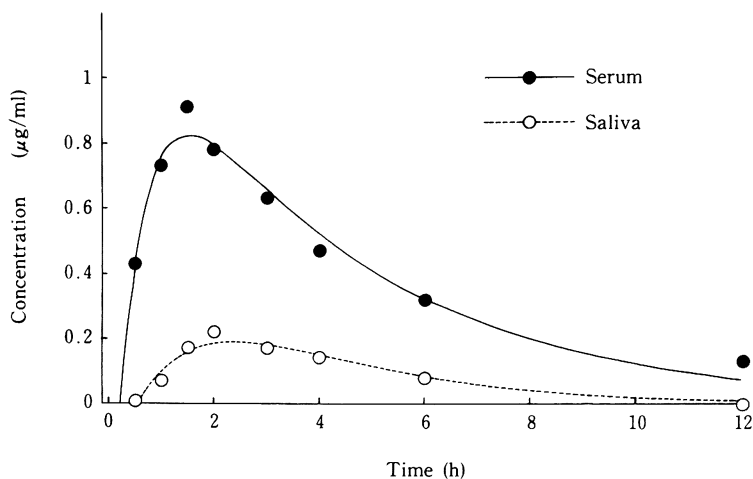
2 抜歯創内濃度

1993年5月から6月までに東海大学口腔外科で抜歯が予定され、本治験参加について自由意志による同意が文書により得られた患者（年齢20～57歳）に本剤200mgを内服させ、抜歯後、抜歯創内に貯留した浸出液を直径6mm Thin ペーパーディスクに採取した。NM394の濃度測定は株式会社三菱化学ビーシーエルにて血清中および唾液中濃度の測定と同様の方法で行った。

II. 結 果

1. 唾液移行性試験

健康成人男性志願者10名にNM441 200mgを空腹時および食後に投与した際の血清中および唾液中NM394濃度の平均値を薬物速度論的に解析して得られた理論曲線およびパラメーターをFig. 2およびFig. 3に示した。血清中濃度は、空腹時投与で T_{max} 0.85h, C_{max} 1.02 $\mu\text{g}/\text{ml}$, $T_{1/2}$ 2.73h, AUC 4.45 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, MRT 3.83hおよびVRT 13.12 h^2 , 食後投与で T_{max} 1.52h, C_{max} 0.82 $\mu\text{g}/\text{ml}$, $T_{1/2}$ 3.47h, AUC 4.66 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, MRT 4.69hおよびVRT 17.34 h^2 であり、食後投与で T_{max} の延長および C_{max} の低下がうかがわれたが、AUCに差はみられなかった。唾液中濃度は、空腹時投与で T_{max} 2.23h, C_{max} 0.19 $\mu\text{g}/\text{ml}$, $T_{1/2}$ 3.05h, AUC 0.97 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, MRT 3.72hおよびVRT 7.61 h^2 , 食後投与



	T_{max} (h)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	$T_{1/2}$ (h)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	MRT (h)	VRT (h^2)
Serum	1.52	0.82	3.47	4.66	4.69	17.34
Saliva	2.38	0.19	3.24	1.00	3.93	8.33

Fig. 3. Simulation curves and pharmacokinetic parameters of NM394 after oral administration of NM441 in non-fasting

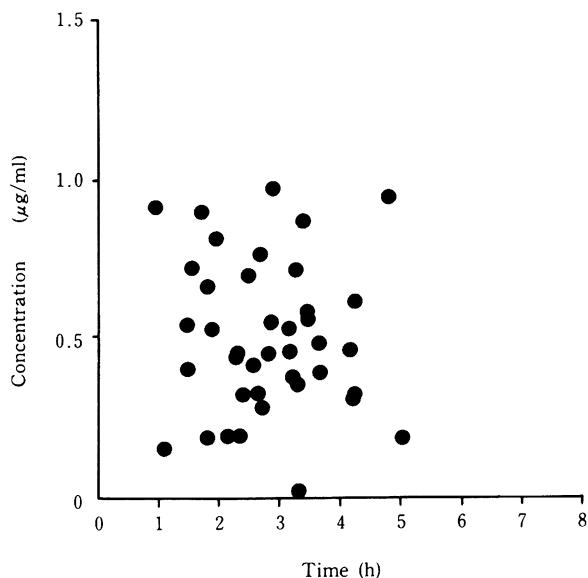


Fig. 4. Effusion level of tooth extraction wounds of NM394 after oral administration of NM441

で T_{max} 2.38h, C_{max} 0.19 $\mu\text{g}/\text{ml}$, $T_{1/2}$ 3.24h, AUC 1.00 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, MRT 3.93h および VRT 8.33 h^2 であり, 空腹時投与と食後投与の2条件下での各濃度推移およびパラメータは類似していた。

2. 抜歯創内濃度

抜歯が予定された患者40例に本剤200mgを食後に内服させ, 抜歯直後に採取した抜歯創内貯留液中のNM394濃度の実測値をFig. 4に示した。他の経口抗菌薬と同様に個人差があるものの⁷⁻⁹⁾, 服用後1~5時間で

0.15~0.97 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度が得られた。

III. 考 察

NM441は新しく合成されたプロドラッグ型のニューキノロン系抗菌薬で, その活性体であるNM394はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトルを有し, また各組織に良好な移行が認められている¹⁾。唾液中濃度が高いことと除菌効果との関連は不明であるが, ニューキノロン系抗菌薬はnorfloxacin (NFLX)を除き, 唾液移行性がよく, 血清中濃度の50~90%の移行率(C_{max} 比)である⁹⁾。本剤200mgの空腹時および食後投与時での血清中NM394濃度の C_{max} は1.02および0.82 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 唾液中NM394濃度の C_{max} はいずれも0.19 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり, 他のニューキノロン系抗菌薬と比較して唾液中への移行性はやや低いものと推察された。

歯科・口腔外科領域で多用されるペニシリン系およびマクロライド系薬剤は吸収性において食事の影響を受けることが知られている¹⁰⁾。今回血清中NM394濃度は空腹時投与で T_{max} 0.85h, C_{max} 1.02 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 食後投与で T_{max} 1.52h, C_{max} 0.82 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり, 食後投与で T_{max} の延長および C_{max} の低下がうかがわれた。

抜歯創内濃度の成績では, 服用後1~5時間で0.15~0.97 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度が得られたが, 今回の唾液移行性試験での食後投与時の血清中濃度の値と類似したものであった。

以上, 本剤は唾液中への移行はやや低いものの, 抜歯創内へは良好な移行を示した。

文 献

- 1) 名出頼男, 副島林造: 第 42 回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム。NM441, 名古屋, 1994
- 2) Ozaki M, et al: *In vitro* antibacterial activity of a new quinolone, NM394. *Antimicrob Agents Chemother* 35: 2490~2495, 1991
- 3) Ozaki M, et al: *In vivo* evaluation of NM441, a new thiazeto-quinoline derivative. *Antimicrob Agents Chemother* 35: 2496~2499, 1991
- 4) 松田真人, 奥山義男, 森野 昭, 尾崎正邦: NM441 の体液内濃度測定法。日化療誌 44(S-1): 147~154
- 5) 井本 隆: 内服用抗菌性物質投与時の組織および臓器内濃度の薬動学的解析方法。歯薬療法 8: 123~126, 1989
- 6) 唐木田一成, 井本 隆: セフテラム ピボキシル (cefteram pivoxil) のヒト血中濃度解析。歯薬療法 8: 194~204, 1989
- 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(S-2): 1388~1401, 1988
- 8) 金子明寛, 坂本春生, 森島 丘, 太田嘉英, 佐々木次郎, 森鼻健史, 富田文貞: 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
- 9) 植松正孝, 森島 丘, 毒島保信, 山崎純子, 加藤久視, 佐々木次郎: 口腔外科領域における temafloxacin の基礎的検討: 抜歯創および唾液中への移行性について。Chemotherapy 41(S-5): 723~729, 1993
- 10) 坂本春生, 植松正孝, 佐々木次郎: 感染予防としての抗菌剤の投与一経口抗生剤常用投与量における比較。歯薬療法 1: 100~107, 1982

NM441, penetration in saliva and effusion level of tooth extraction wounds

Kazunari Karakida, Junko Yamazaki and Jiro Sasaki
 Department of Oral Surgery, School of Medicine, Tokai University
 Bouseidai, Isehara 259-11, Japan

We performed pharmacokinetic studies on NM441, a new quinolone, in the field of dentistry and oral surgery.

1) NM441 was administered to 10 healthy subjects before and after meal at 200mg, and the serum and the saliva concentrations of NM394 (an active form of NM441) were determined periodically.

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

	Serum		Saliva	
	Fasting	Non-fasting	Fasting	Non-fasting
T _{max} (h)	0.85	1.52	2.23	2.38
C _{max} (μg/ml)	1.02	0.82	0.19	0.19
T _{1/2} (h)	2.73	3.47	3.05	3.24
AUC (μg·h/ml)	4.45	4.66	0.97	1.00

2) NM441 200mg was administered to 40 patients and the effusion of tooth extraction wounds of NM394 was measured when tooth was extracted. At 1~5 hour after administration, the concentration in the effusion of NM394 revealed 0.15~0.97μg/ml.