

## 歯科・口腔外科領域における gatifloxacin の基礎的・臨床的検討

佐々木次郎\*・金子明寛

東海大学医学部口腔外科\*

椎木一雄

いわき市立総合磐城共立病院歯科・口腔外科

道脇幸博・道 健一

昭和大学歯科病院第一口腔外科

菅野和幸・大野朝也

奥羽大学歯学部第二口腔外科

山本 忠

豊橋市民病院歯科・口腔外科

山根伸夫

足利赤十字病院歯科・口腔外科

\* 論文執筆者

フルオロキノロン系抗菌薬 gatifloxacin (GFLX, AM-1155) について歯科・口腔外科領域への適応を基礎的、臨床的に検討し以下の成績を得た。

1) 手術予定患者に150mgを内服させた後の体液組織移行は、歯肉0.97~7.28  $\mu\text{g/g}$ 、歯槽骨0.13  $\mu\text{g/g}$ 、口蓋粘膜1.67  $\mu\text{g/g}$ 、嚢胞3.51  $\mu\text{g/g}$ であった。

2) 抜歯予定患者に100mgを内服させた後、抜歯時に抜歯創に貯留した血液の濃度を測定した。個人差はみられたが、投与後0.2~5.6時間で、 $< 0.01\sim 1.59 \mu\text{g/g}$ であった。

3) 臨床効果については1日200~400mgを投与した結果、主治医判定では評価対象症例76例において有効率は82.9%であった。点数判定では評価対象症例67例において有効率は85.1%であった。

4) 副作用は8例(7.7%)に認められた。いずれも重篤な症状ではなく投与継続中もしくは投与中止によりすべて消失した。臨床検査値異常は2例(2.8%)に認められた。

以上の成績より、GFLXは歯科・口腔外科領域の感染症に対し1日200~400mg投与で優れた治療効果を示し、安全性にも問題が認められないことから、本領域の感染症の治療に有用な薬剤となりうると考えられた。

**Key words** : GFLX, AM-1155, フルオロキノロン系抗菌薬, 歯科・口腔外科領域感染症, 組織移行

Gatifloxacin (GFLX, AM-1155) は杏林製薬株式会社で創製されたフルオロキノロン系の合成抗菌薬である。本薬はグラム陽性菌からグラム陰性菌、嫌気性菌、さらには抗酸菌、レジオネラ属、マイコプラズマ属、ク

ラミジア属等特殊菌（微生物）にまで広範囲な抗菌スペクトルを有する<sup>1,2</sup>。体内動態では既存のフルオロキノロン系抗菌薬と比較し、最高血清中濃度が高く、AUCも大きい薬剤となっている。また、キノロン骨格の8位へのメトキシ基の導入により動物実験における光毒性を軽減する<sup>3</sup>などの特徴を有することが確認されている。本薬は *Streptococcus* 属の標準菌株に対しても好気性菌、嫌気性菌ともに強い抗菌力が認められるため<sup>4</sup>、歯科・口腔外科領域感染症での分離頻度の高い口腔内レンサ球菌に対しても強い抗菌力が期待できる。

今回、本薬の歯科・口腔外科領域における体内動態ならびに有効性、安全性に対する検討を行ったので、その成績を報告する。

## I. 材料と方法

### 1. 口腔内組織ならびに抜歯創貯留液への移行性

#### 1) 対象疾患及び対象患者

口腔内組織への移行性の検討は、東海大学医学部口腔外科及び昭和大学歯科病院第一口腔外科を受診し、文書により本治療への参加に対する同意を患者の自由意思で得た患者18名を対象とし、また抜歯創貯留液への移行性は足利赤十字病院歯科・口腔外科を受診し同様に同意を得た患者51名を対象とした。

#### 2) 投与方法

手術前に本薬 100mg または 150mg を単回経口投与した。

#### 3) 検体採取方法

患者から採取した口腔内組織（歯肉、歯槽骨、嚢胞、口蓋粘膜）、抜歯創貯留液及び口腔内組織採取患者の一部で採取した血清は本薬の濃度測定まで -20℃ 以下で凍結保存した。

#### 4) 薬物濃度測定

口腔内組織、抜歯創貯留液及び血清中の濃度は杏林製薬株式会社で HPLC 法により測定した。

Table 1. Criteria for evaluation of clinical efficacy by the Japanese Society of Oral and Maxillo-Facial Surgeons

Grade of symptoms and numerical points	
1. Body temperature	0: less than 37°C, 1: from 37°C to 37.5°C 2: from 37.6°C to 37.9°C, 3: more than 38°C
2. Fatigue	1: none, 2: existence
3. Anorexia	1: none, 2: existence
4. Redness (local fever)	
a. Intraoral	0: none, 2: gingival redness on one or two teeth areas 4: gingival redness on more than three teeth areas, or redness with neighboring tissue (buccal mucosa, mouth floor, etc)
b. Extraoral	0: none, 1: redness or local fever on extraoral area 2: redness with local fever on extraoral area
5. Swelling	
a. Intraoral	0: none, 2: gingival swelling on one or two teeth areas 4: gingival swelling on more than three teeth areas, or swelling with neighboring tissue (buccal mucosa, mouth floor, etc)
b. Extraoral	0: none, 1: swelling on extraoral area 2: swelling more than hen's egg size on extraoral area
6. Induration	0: none, 1: induration by touch on face 2: induration with skin tonus
7. Pain	
a. Spontaneous pain	0: none, 1: moderate pain, 2: severe pain
b. Swallowing pain	0: none, 1: existence
c. Oppressive pain	0: none, 1: existence
8. Trismus (limitation of jaw movement)	0: more than 30 mm, 1: from 20 mm to 29 mm 2: from 10 mm to 19 mm, 3: less than 10 mm
9. Finding of lymphnode	0: no finding or swelling without tenderness 1: movable swelling with tenderness 2: fixed swelling with tenderness
Assessment of clinical efficacy	
Excellent	: R ≤ 0.3
Good	: 0.3 < R < 0.7
Poor	: R ≥ 0.7

$$\text{Score ratio (R)} = \frac{\text{Score (total numerical points) at Day 3}}{\text{Score (total numerical points) at Day 0}}$$

## 2. 臨床試験

### 1) 対象疾患及び対象患者

平成6年1月から平成6年7月までの期間に東海大学医学部口腔外科、いわき市立総合磐城共立病院歯科・口腔外科、昭和大学歯科病院第一口腔外科、奥羽大学歯学部第二口腔外科、豊橋市民病院歯科・口腔外科及び足利赤十字病院歯科・口腔外科の6施設を受診した患者合計104名にて実施した。

対象患者は以下に示す(1)対象疾患、(2)選択基準の各条件に合致し、かつ、(3)除外基準に抵触しない患者であり、担当医師があらかじめ文書により本治験への参加に対する同意を患者の自由意思で取得した後、本治験を実施した。

#### (1) 対象疾患

##### 第Ⅰ群：歯周組織炎（評点10点以上）

（歯槽骨炎、歯槽骨膜炎、歯牙支持組織炎、歯周囲膿瘍など）

##### 第Ⅱ群：歯冠周囲炎（評点10点以上）

（智歯周囲炎など）

##### 第Ⅲ群：顎炎（評点15点以上）

（顎骨骨髓炎、顎骨骨膜炎、顎骨骨炎、顎骨周囲炎など）

なお、開始時の評点についてはTable 1に示す「歯科口腔・外科領域における抗生物質の効果判定基準」に基づき算出した。

#### (2) 選択基準

- ①感染症として症状・所見が明確で、感染症重症度が軽度ないし中等度の症例
- ②年齢が16歳以上80歳未満の症例
- ③入院・外来は問わないが確実な経過観察が可能な症例
- ④起炎菌が検出可能な症例

#### (3) 除外基準

- ①自然治癒もしくは外科的処置のみによる治癒が想定される症例
- ②他の抗菌薬併用治療を必要とする症例
- ③フルオロキノロン系抗菌薬に無効な症例
- ④他の抗菌薬療法により症状が改善しつつあった症例（抗菌性薬剤を含有する外用薬や消毒薬を含む）
- ⑤重篤な基礎疾患、合併症を有し治験薬の薬効の評価が困難な症例
- ⑥重症感染症などで経口薬による治療が不相当と判断された症例
- ⑦高度な心・肝・腎機能障害のあった症例
- ⑧てんかん等の痙攣性疾患の合併症またはこれらの既往のあった症例
- ⑨キノロン系抗菌薬に対しアレルギーあるいは重篤な副作用の既往のあった症例
- ⑩妊娠、妊娠している可能性のあった症例もしくは授

#### 乳中の症例

⑪その他、担当医師が不相当と判断した症例

#### 2) 投与方法及び投与期間

投与方法は1錠中にGFLX無水物として100mgまたは150mg含有するフィルムコート錠を用い、1回100、150あるいは200mgを1日2回経口投与した。投与時期は原則として、朝・夕食後に投与した。投与期間は原則として7日間以内とした（最低3日間投与）。

#### 3) 併用薬剤・処置

他の抗菌薬、副腎皮質ステロイド薬、非ステロイド性消炎鎮痛薬、 $\gamma$ -グロブリン製剤、G-CSF製剤及び外用消毒薬は併用禁止とし、消炎酵素薬及び解熱鎮痛薬は原則として併用を行わないこととした。ただし、患者の解熱、疼痛の緩和等、倫理的に必要と担当医師が判断した場合、非ステロイド性消炎鎮痛薬の頓服に限り併用を認めることとした。その際、所見観察の事前には服用させないことを条件とした。さらに、カルシウム、マグネシウム、またはアルミニウムを含有する制酸薬、鉄製剤、ヒスタミンH<sub>2</sub>受容体拮抗薬あるいはテオフィリン製剤の併用も避けることとした。併用した場合には、その薬剤名、投与量、併用期間を症例記録に記載することとした。

#### 4) 中止基準

以下の中止基準を満たす場合には担当医師の判断で投与を中止してもよいこととした。ただし中止とした場合には、その時点で可能な限り所定の検査を実施し、中止日、中止理由、その後の経過、処置等を症例記録に記載した。

- ①治験目的を達成し、それ以上の投与が不要と判断される場合
- ②症状・所見の改善が認められず（悪化を含む）、継続投与が不相当と判断した場合（ただし、この判断は3日間以上投与後に判断した）  
この場合、有効と考えられる既存の薬剤に切り替え、その結果を症例記録に記載した。
- ③重篤な副作用、臨床検査値異常変動が出現した場合
- ④合併症の増悪または偶発症の発生（不慮の事故を含む）した場合
- ⑤治療方針の変更を必要とする場合
- ⑥上記以外の理由で治験実施計画書の遵守が不可能になった場合
- ⑦試験開始後に、対象疾患及び患者の選択基準に違反していることが判明した場合
- ⑧患者または法定代理人等による同意の撤回がなされた場合
- ⑨その他担当医師の判断により中止が必要とされる場合

#### 5) 細菌学的検査

細菌学的検査は、投与開始時、3日後及び終了時に閉塞膿瘍の形成が認められた場合に実施した。検体は閉塞膿瘍のみとし、穿刺にて採取した。採取した検体は東京総

合臨床検査センターにTCSポーター（クリニカルサブライ（株））にて送付し、同所にて分離、同定、菌量測定及びMIC測定を実施した。MICはGFLXの他tosufloxacin (TFLX), ciprofloxacin (CPFX), ofloxacin (OFLX), ampicillin (ABPC) に対するMIC測定を行った。MICは日本化学療法学会最小発育阻止濃度（MIC）測定標準法に従い測定した。また、原則として各施設においても菌の分離、同定及び菌量測定を行った。

#### 6) 臨床効果及び細菌学的効果

##### (1) 臨床効果（主治医判定）

臨床症状（体温、全身倦怠、食欲不振、発赤（熱感）、腫脹、硬結、疼痛、開口障害、リンパ節所見）、細菌学的検査成績及び臨床検査成績（白血球数、CRP等）の正常化ないし改善の程度、問診等をもとに投与7日後（投与終了時）に担当医師が「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」の4段階および「判定不能」で臨床効果を判定した。

##### (2) 臨床効果（点数判定）

臨床症状については小委員会においてTable 1に示す「歯科口腔・外科領域における抗生物質の効果判定基準」に基づき投与3日後の各項目の合計点数（評点）を投与開始前の評点で除して評点比を求め、評点比が $\leq 0.3$ を「著効」、 $> 0.3 \sim < 0.7$ を「有効」、 $\geq 0.7$ を「無効」と判定した。

##### (3) 細菌学的効果判定

以下の判定基準により「陰性化」「一部消失」、「菌交代」、「不変」の4段階及び「判定不能」で判断した。

##### ①陰性化

投与期間中に閉塞膿瘍の再形成が認められず、かつ投与期間中に排膿が見られなくなった症例。

##### ②一部消失

投与期間中に閉塞膿瘍の再形成が認められ、菌再検査の結果、投与開始時に検出された複数菌種の一部の菌が消失した症例。

##### ③菌交代

投与期間中に閉塞膿瘍の再形成が認められ、菌再検査の結果、投与開始時に検出された複数菌種がすべて消失し、新たな菌種が検出された症例。

##### ④不変

投与期間中に閉塞膿瘍の再形成が認められ、菌再検査の結果、投与開始時に検出された菌種と同一の菌種が検出された症例。

##### ⑤判定不能

投与開始時に菌検査を行ったが菌再検査を実施しなかった症例。投与開始時に菌検査を実施しなかった症例、及び菌検査を実施したが、菌が検出されなかった症例。

#### 7) 副作用

本薬投与開始後に随伴症状が出現した場合には、その症状、程度、発現日、処置、経過等を症例記録用紙に記載し、投与終了後も継続している場合には追跡調査を行い、その経過も記録することとした。程度に関しては「抗菌薬による治験症例における副作用、臨床検査値異常の判定基準」<sup>5)</sup> に準じて判定し、担当医師が本薬との因果関係を「明らかに関係あり」、「多分関係あり」、「関係ある

Table 2. Gingiva and serum levels of gatifloxacin after oral administration of 150 mg

No.	Initial	Time (h)	Gingiva ( $\mu\text{g/g}$ )	Serum ( $\mu\text{g/mL}$ )	G/S ratio
1	A.N.	1.1	1.97	—	—
2	M.J.	1.5	1.81	—	—
3	M.K.	2.0	1.82	—	—
4	K.H.	2.0	2.27	—	—
5	W.T.	2.5	7.28	—	—
6	H.K.	2.5	2.00	—	—
7*	O.M.	2.5	4.58	—	—
8	S.M.	2.5	5.14	—	—
9	S.H.	3.0	2.39	—	—
10	M.Y.	3.1	3.28	—	—
11	I.S.	3.5	5.07	—	—
12	M.H.	3.5	2.94	0.79	3.72
13	G.T.	4.0	1.30	—	—
14	I.M.	12.0	0.97	0.40	2.43

\*: After oral administration for 3 days

かもしれない], 「関係ないらしい], 「関係なし」の5段階で評価し, 因果関係が「明らかに関係あり], 「多分関係あり」もしくは「関係あるかもしれない」と判定された随伴症状を副作用として取り扱った。

#### 8) 臨床検査値異常変動

本薬投与開始後に臨床検査値異常変動項目が出現した場合には「抗菌薬による治験症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準」に準じて採択し, 担当医師が本薬との因果関係を「明らかに関係あり], 「多分関係あり], 「関係あるかもしれない], 「関係ないらしい], 「関係なし」の5段階で評価し, 因果関係が「明らかに関係あり], 「多分関係あり」もしくは「関係あるかもしれない」と判定された項目を臨床検査値異常として取り扱うこととした。

#### 9) 有用性

臨床効果, 細菌学的効果, 副作用, 臨床検査値異常を総合的に勘案し, 担当医師が, 「極めて有用], 「有用], 「やや有用], 「有用でない」の4段階及び「判定不能」で判定した。

#### 10) 症例の取り扱い

治験終了後, 治験総括医師が小委員会を開催し, 治験実施計画書違反例(不完全例)等の取り扱い及び症例記録記載事項の妥当性について検討を行い, 担当医師との協議の上, 最終決定とした。

## II. 結 果

### 1. 口腔内組織ならびに抜歯創貯留液への移行性

口腔内組織移行の検討での総投与症例は18例であったが, GCP上不適格と判断された2例(同一症例で2度の実施2例)を除く16例を組織移行解析対象とした。また, 抜歯創貯留液移行での検討では総投与症例は51例であったが, GCP上不適格と判断された6例(同一症例で2度の実施5例, 実施機関での契約期間外実施1例)を除く45例を抜歯創貯留液移行解析対象とした。

#### 1) 歯肉

歯肉及び血清中濃度の測定成績(検体数14)をTable 2に示した。本薬は150mg投与での歯肉中濃度は投与1.1~12時間後で0.97~7.28  $\mu\text{g/g}$ であった。血清を同時に採取した2検体について血清比をみると, 投与3.5時間後で3.72, 12時間後で2.43を示した。

#### 2) 歯槽骨

歯槽骨及び血清中濃度の測定成績(検体数2)をTable 3に示した。本薬150mg投与時の歯槽骨中濃度は投与3.5時間後, 12時間後ともに0.13  $\mu\text{g/g}$ であり, 血清比は0.16, 0.33倍を示した。

#### 3) 嚢胞

嚢胞中濃度の測定成績(検体数1)をTable 4に示した。本薬150mg投与時の嚢胞中濃度は投与2.6時間後で3.51  $\mu\text{g/g}$ であった。

Table 3. Alveolar bone and serum levels of gatifloxacin after oral administration of 150 mg

No.	Initial	Time (h)	Alveolar bone ( $\mu\text{g/g}$ )	Serum ( $\mu\text{g/mL}$ )	A/S ratio
1	M.H.	3.5	0.13	0.79	0.16
2	I.M.	12.0	0.13	0.40	0.33

Table 4. Cyst levels of gatifloxacin after oral administration of 150 mg

No.	Initial	Time (h)	Cyst ( $\mu\text{g/g}$ )
1	N.Y.	2.6	3.51

Table 5. Palatine mucosa and serum levels of gatifloxacin after oral administration of 150 mg

No.	Initial	Time (h)	Palatine mucosa ( $\mu\text{g/g}$ )	Serum ( $\mu\text{g/mL}$ )	P/S ratio
1	E.T.	12.0	1.67	0.51	3.27

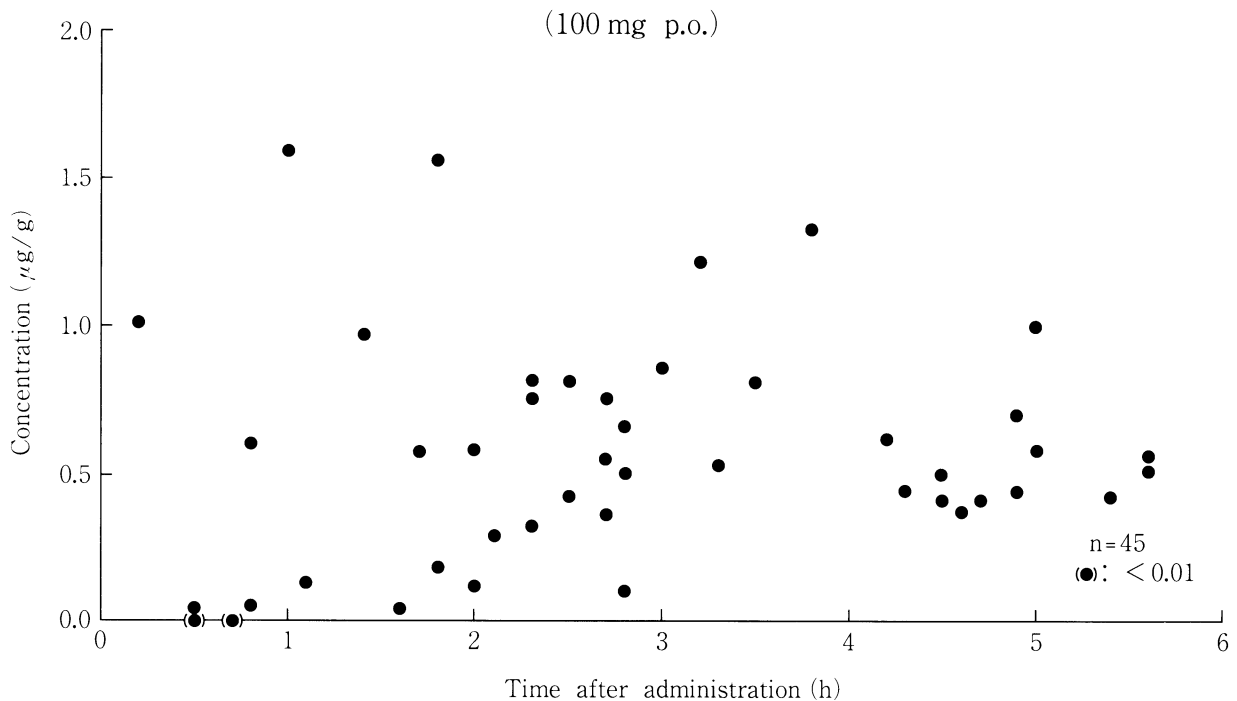


Fig. 1. Tooth extraction wound levels of gatifloxacin after oral administration

#### 4) 口蓋粘膜

口蓋粘膜及び血清中濃度の測定成績(検体数1)をTable 5に示した。本薬150mg投与時の口蓋粘膜中濃度は投与12時間後で1.67  $\mu\text{g/g}$ であり、血清比は3.27を示した。

#### 5) 拔牙創貯留液移行

拔牙創貯留液中濃度の測定成績(検体数45)をFig. 1及びTable 6に示した。本薬100mg投与時の拔牙創貯留液中濃度は投与1時間後以降では0.04~1.59  $\mu\text{g/g}$ であった。

### 2. 臨床試験

#### 1) 症例の内訳

総投与症例数は104例(Table 7)で、このうち除外症例9例(対象外疾患症例2例、投与開始日評点不足1例、投与直前にフルオロキノロン系抗菌薬による化学療法施行例5例、直前化学療法不明症例1例)及び脱落症例19例(併用薬違反9例、処置違反1例、初診日以降来院しなかった症例6例、副作用及び症状悪化のために中止した症例が2例、投与量不足症例1例)を除く76例を主治医判定対象症例とした。

さらに主治医判定対象症例76例中投与開始3日後評価の未実施例の9例を除く67例を小委員会により「歯科・口腔外科領域における抗生物質の効果判定基準」(Table 1)での点数判定対象症例とした。

主治医判定対象症例の内訳は菌周組織炎22例、菌冠周囲炎13例及び顎炎41例であった。同様に点数判定対象症

例の内訳は菌周組織炎19例、菌冠周囲炎11例及び顎炎37例であった。

#### 2) 患者背景

主治医判定対象症例の患者背景をTable 8に示す。性別については男性43例、女性33例とやや男性が多かった。年齢については20歳から59歳が84.2%を占めた。用法・用量については、100mg  $\times$  2回/日が7例、150mg  $\times$  2回/日が58例及び200mg  $\times$  2回/日が11例と150mg  $\times$  2回/日が約70%であった。投与回数については3日間投与が41例、4~7日間投与31例及び8日間以上が4例であった。

点数判定についてもTable 9に示すとおりほぼ同様の結果を示した。

#### 3) 臨床効果

##### (1) 主治医判定

主治医判定をTable 10に示す。評価対象症例76例中「著効」20例、「有効」43例、「やや有効」7例及び「無効」6例であった。そのうち「著効」、「有効」を合わせた有効率は82.9%であった。また著効率は26.3%であった。

疾患別臨床効果での有効率は、菌周組織炎72.7% (16/22例)、菌冠周囲炎100% (13/13例)及び顎炎82.9% (34/41例)であった。

投与量別の有効率は200mg/日では100% (7/7)、300mg/日で81.0% (47/58)、400mg/日で81.8% (9/

Table 6. Tooth extraction wound levels of gatifloxacin after oral administration of 100 mg

No.	Initial	Time (h)	Tooth extraction wounds ( $\mu\text{g/g}$ )
1	K.M.	0.2	1.01
2	K.A.	0.5	< 0.01
3	H.K.	0.5	0.04
4	N.K.	0.7	< 0.01
5	S.M.	0.8	0.05
6	I.M.	0.8	0.60
7	Y.T.	1.0	1.59
8	T.A.	1.1	0.13
9	H.N.	1.4	0.97
10	M.A.	1.6	0.04
11	H.T.	1.7	0.57
12	A.M.	1.8	0.18
13	Y.M.	1.8	1.56
14	O.M.	2.0	0.11
15	H.K.	2.0	0.58
16	F.S.	2.1	0.29
17	O.Y.	2.3	0.32
18	T.H.	2.3	0.75
19	S.Y.	2.3	0.81
20	O.K.	2.5	0.42
21	O.H.	2.5	0.81
22	H.T.	2.7	0.36
23	T.M.	2.7	0.55
24	N.K.	2.7	0.75
25	K.K.	2.8	0.10
26	O.T.	2.8	0.50
27	Y.A.	2.8	0.66
28	H.K.	3.0	0.86
29	M.K.	3.2	1.22
30	Y.N.	3.3	0.53
31	O.F.	3.5	0.81
32	O.K.	3.8	1.33
33	K.K.	4.2	0.62
34	H.M.	4.3	0.44
35	O.H.	4.5	0.41
36	A.Y.	4.5	0.50
37	S.H.	4.6	0.37
38	T.K.	4.7	0.41
39	U.M.	4.9	0.44
40	K.E.	4.9	0.70
41	M.Y.	5.0	0.58
42	K.Y.	5.0	1.00
43	N.T.	5.4	0.42
44	M.S.	5.6	0.51
45	I.F.	5.6	0.56

Table 7-1. Number of patients evaluated

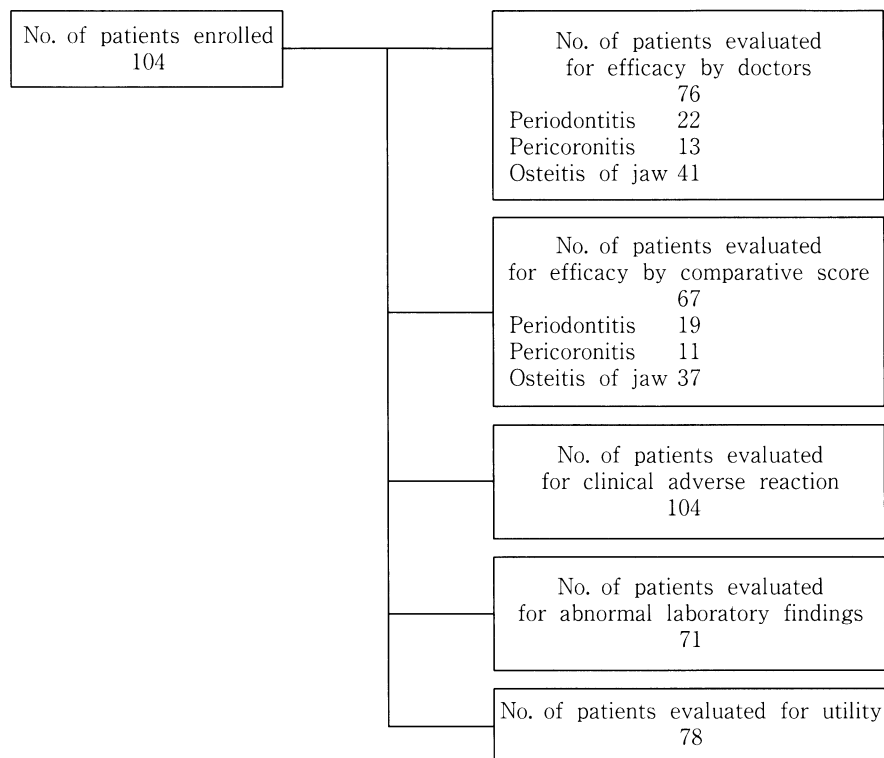


Table 7-2. Reasons for exclusion from evaluation

Reason	Clinical efficacy		Adverse reaction	Laboratory findings	Utility
	Doctor's evaluation	Comparative score evaluation			
Excluded					
Disease not included in protocol	2	2			2
Not reached the defined pre-dose score	1	1			1
Received a previous quinolone chemotherapy	5	5			5
The preceding specific chemotherapy unknown	1	1			1
Drop-out					
Violation of concomitant drug	9	9			9
Violation of concomitant treatment	1	1			1
No visit after initial consultation	6	6			6
Discontinued because of adverse reactions or progressed disease	2	2			
Not examined on day 3		9			
Shortage of total dosage	1	1			1
Unsatisfactory laboratory tests				33	
Total	28	37	0	33	26

11)であった。

(2) 点数判定

点数判定による臨床効果は、評価対象症例67例中「著効」17例、「有効」40例及び「無効」10例で、有効率は

85.1%であった。疾患別有効率は歯周組織炎で73.7% (14/19例)、歯冠周囲炎で100% (11/11例)、顎炎で86.5% (32/37例)であった (Table 11)。

投与量別の有効率は200mg/日では100% (7/7)、



Table 8. Background of patients (doctor's evaluation)

		Diagnosis			Total
		Periodontitis	Pericoronitis	Osteitis of jaw	
Sex	male	10	6	27	43
	female	12	7	14	33
Age (y)	20-39	6	9	18	33
	40-59	10	3	18	31
	60-79	6	1	5	12
Daily dose (mg × times)	100 × 2		4	3	7
	150 × 2	21	9	28	58
	200 × 2	1		10	11
Duration (days)	3	15	4	22	41
	4~7	6	9	16	31
	8~14	1		3	4
Total		22	13	41	76

Table 9. Background of patients (comparative score evaluation)

		Diagnosis			Total
		Periodontitis	Pericoronitis	Osteitis of jaw	
Sex	male	8	5	24	37
	female	11	6	13	30
Age (y)	20-39	4	7	18	29
	40-59	10	3	14	27
	60-79	5	1	5	11
Daily dose (mg × times)	100 × 2		4	3	7
	150 × 2	18	7	24	49
	200 × 2	1		10	11
Duration (days)	3	14	4	21	39
	4~7	4	7	14	25
	8~14	1		2	3
Total		19	11	37	67

300mg/日で81.6% (40/49), 400mg/日で90.9% (10/11)であった。

### 3) 細菌学的効果

主治医判定対象症例で細菌学的効果が判定し得た40例から92株の菌 (Table 12) が起炎菌として検出された。分離菌別消失率で見ると好気性グラム陽性菌47株の消失率は95.7%, 好気性グラム陰性菌6株においては100%の消失率であった。又、嫌気性グラム陽性菌23株の消失率は100%, 嫌気性グラム陰性菌16株においても100%であった。

分離菌別細菌学的効果 (Table 13) は単独菌感染が8例で、好気性菌3例、嫌気性菌5例であり、その陰性化率は100%であった。複数菌感染は32例で、そのうち2菌種による複数菌感染が17例、3菌種以上による複数菌

感染が15例であり、その陰性化率は96.9%であった。

分離菌株に対するMIC<sub>50</sub> (Table 14) は、0.05~3.13 μg/mLであり、TFLX, CPFX, OFLXと比較すると、本薬はCPFX, OFLXより強くTFLXとほぼ同等のMICを示すことが示唆された。また、ABPCに抵抗を示す一部の菌 (*Staphylococcus aureus*, *Serratia marcescens*等) に良好なMICを示した。

### 4) 安全性

#### (1) 副作用

副作用は安全性評価対象症例の104例中の8例に (7.7%) に認められ、その内容は下痢・発疹、ねむけ、嘔気、気分不快感・めまい、頭痛、だるさ (Table 15) であった。これらの神経・消化器症状等は重篤なものはなく投与継続中もしくは投与中止後に全て消失した。

Table 10. Efficacy of gatifloxacin classified by clinical diagnosis (doctor's evaluation)

Diagnosis	Daily dose (mg × times)	No. of patients	Clinical efficacy				Efficacy rate(%)
			excellent	good	fair	poor	
Periodontitis	150 × 2	21	6	9	3	3	71.4
	200 × 2	1		1			100
		22	6	10	3	3	72.7
Pericoronitis	100 × 2	4	4				100
	150 × 2	9	3	6			100
		13	7	6			100
Osteitis of jaw	100 × 2	3		3			100
	150 × 2	28	6	17	2	3	82.1
	200 × 2	10	1	7	2		80.0
		41	7	27	4	3	82.9
Total	100 × 2	7	4	3			100
	150 × 2	58	15	32	5	6	81.0
	200 × 2	11	1	8	2		81.8
		76	20	43	7	6	82.9

Efficacy rate (%)=(excellent+good)/No. of patients

Table 11. Efficacy of gatifloxacin classified by clinical diagnosis (comparative score evaluation)

Diagnosis	Daily dose (mg × times)	No. of patients	Clinical efficacy			Efficacy rate(%)
			excellent	good	poor	
Periodontitis	150 × 2	18	4	9	5	72.2
	200 × 2	1		1		100
		19	4	10	5	73.7
Pericoronitis	100 × 2	4	4			100
	150 × 2	7	2	5		100
		11	6	5		100
Osteitis of jaw	100 × 2	3		3		100
	150 × 2	24	6	14	4	83.3
	200 × 2	10	1	8	1	90.0
		37	7	25	5	86.5
Total	100 × 2	7	4	3		100
	150 × 2	49	12	28	9	81.6
	200 × 2	11	1	9	1	90.9
		67	17	40	10	85.1

Efficacy rate (%)=(excellent+good)/No. of patients

Table 12. Bacteriological response of clinical isolates

Isolated organism	No. of strains	Bacteriological response		Eradication rate (%)
		eradicated	persisted	
Aerobic bacteria	53	51	2	96.2
Gram-positive	47	45	2	95.7
<i>Corynebacterium</i> sp.	1	1		
<i>Leuconostoc</i> sp.	1	1		
<i>G. morbillozum</i>	8	8		
<i>G. hemolysans</i>	1	1		
<i>S. aureus</i>	1	1		
<i>S. haemolyticus</i>	1	1		
<i>S. anginosus</i>	2	2		
<i>S. constellatus</i>	10	10		100
<i>S. intermedius</i>	7	6	1	
<i>S. equinus</i>	1	1		
<i>S. mitis</i>	4	4		
<i>S. oralis</i>	5	4	1	
<i>S. salivaris</i>	1	1		
<i>S. sanguis</i>	4	4		
Gram-negative	6	6		100
<i>H. parainfluenzae</i>	1	1		
<i>M. (B.) catarrhalis</i>	1	1		
<i>Neisseria</i> sp.	4	4		
Anaerobic bacteria	39	39		100
Gram-positive	23	23		100
<i>A. israelii</i>	1	1		
<i>A. meyeri</i>	1	1		
<i>Actinomyces</i> sp.	1	1		
<i>B. adolescentis</i>	1	1		
<i>E. lentum</i>	1	1		
<i>P. anaerobius</i>	1	1		
<i>P. magnus</i>	2	2		
<i>P. micros</i>	10	10		100
<i>P. prevotii</i>	4	4		
<i>Peptostreptococcus</i> sp.	1	1		
Gram-negative	16	16		100
<i>B. gracilis</i>	1	1		
<i>F. nucleatum</i>	1	1		
<i>P. asaccharolytica</i>	2	2		
<i>P. buccae</i>	2	2		
<i>P. denticola</i>	1	1		
<i>P. gingivalis</i>	1	1		
<i>P. intermedia</i>	3	3		
<i>P. loescheii</i>	1	1		
<i>P. oralis</i>	3	3		
<i>Veillonella</i> sp.	1	1		
Total	92	90	2	97.8

Table 13. Bacteriological response of clinical isolates to gatifloxacin classified by type of infection

Isolates	No. of patients	Bacteriological effect				Eradication rate (%)
		eradicated	partially eradicated	replaced	persisted	
Monomicrobial infection	8	8				100
Aerobic bacteria	3	3				100
Gram-positive	2	2				100
<i>S. mitis</i>	1	1				
<i>S. oralis</i>	1	1				
Gram-negative	1	1				100
<i>Neisseria</i> sp.	1	1				
Anaerobic bacteria	5	5				100
Gram-positive	4	4				100
<i>Actinomyces</i> sp.	1	1				
<i>Peptostreptococcus</i> sp.	1	1				
<i>P. micros</i>	1	1				
<i>P. anaerobius</i>	1	1				
Gram-negative	1	1				100
<i>P. asaccharolytica</i>	1	1				
Polymicrobial infection	32	31			1	96.9
2 species	17	16			1	94.1
3 or more species	15	15				100
Total	40	39			1	97.5

Eradication rate (%)=(eradicated+replaced)/No. of patients

## (2) 臨床検査値異常

臨床検査値異常変動は評価対象症例71例中2例(2.8%)に認められた。1例にS-GPTの投与前(18)から投与後(43)への上昇及びAl-pの投与前(263)から投与後(300)への上昇が認められ、また、1例に好酸球の投与前(1.7)から投与後(12.1)への増加が認められた(Table 16)。

## 5) 有用性

臨床効果、副作用及び臨床検査値異常を総合的に勘案し、治験担当医師により有用性を判定した。その内訳をTable 17に示す。有用性判定対象症例78例中、「極めて有用」11例、「有用」49例、「やや有用」9例、及び「有用でない」9例であった。そのうち「極めて有用」と「有用」を合わせた有用率は76.9%(60/78例)であった。疾患別に有用率を見ると、歯周組織炎63.6%、歯冠周囲炎80.0%及び顎炎82.9%であった。

## Ⅲ. 考 察

従来、歯科・口腔外科領域感染症に対してはβラクタム系抗菌薬が汎用されてきたが、近年になり数種のフルオロキノロン系抗菌薬が使用されるようになった。フルオロキノロン系抗菌薬は広範な抗菌スペクトルを有し、かつ良好な組織移行を示すため当領域感染症に対して良

好な有効性が確認されている。今回、我々は新たに合成されたフルオロキノロン系抗菌薬GFLXの当領域感染症に対する有効性、安全性を確認する目的で基礎的、臨床的検討を実施した。

我々は、臨床試験開始前に三菱化学ビーシーエル化学療法研究室保存の口腔レンサ球菌5菌種(*Streptococcus mitis*, *Streptococcus constellatus*, *Streptococcus intermedius*, *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus sanguis*)99株を用いGFLX、TFLX及びOFLXについてMIC測定を行った(Table 18)。その結果、GFLXのMIC<sub>90</sub>は0.39~0.78 μg/mLであり、TFLXと同等もしくは1管ほど劣るが、OFLXより1管から3管ほど優れたMIC<sub>90</sub>を示した。この結果に基づき、歯科・口腔外科領域の臨床的検討を実施する意義があるものと判断された。

口腔内組織移行の測定結果を見ると、歯肉内濃度は本薬150mg投与で1.1~12時間で0.97~7.28 μg/g、歯槽骨内濃度は投与3.5~12時間後で0.13 μg/g、嚢胞内濃度は投与2.6時間後で3.51 μg/g、口蓋粘膜内濃度は投与12時間後で1.67 μg/gであった。TFLXの歯肉中濃度は投与2.5~3時間後の6例で0.40~1.64 μg/gとの報告<sup>9)</sup>があるが、同じ2.5~3時間の5例でGFLXでは2.00~7.28 μg/gと高い組織移行を示している。歯槽骨内濃度

Table 14-1. Sensitivity of clinical isolates to gatifloxacin and reference agents

Isolates	No. of isolates	Gatifloxacin		Tosufloxacin		Ciprofloxacin			
		MIC range	MIC <sub>90</sub>	MIC range	MIC <sub>90</sub>	MIC range	MIC <sub>90</sub>		
aerobic Gram-positive bacteria	<i>S. aureus</i>	1	0.05	0.05	0.05	0.05	0.39	0.39	
	<i>S. haemolyticus</i>	1	0.05	0.05	≤ 0.025	≤ 0.025	0.20	0.20	
	<i>S. anginosus</i>	2	0.10-0.20	0.20	0.20	0.20	0.39-0.78	0.78	
	<i>S. sanguis</i>	4	0.78-3.13	3.13	0.78-3.13	3.13	1.56-6.25	6.25	
	<i>S. constellatus</i>	13	0.20-0.78	0.78	0.20-1.56	0.78	0.78-3.13	1.56	
	<i>S. intermedius</i>	11	0.39-0.78	0.78	0.39-0.78	0.78	0.78-3.13	3.13	
	<i>S. mitis</i>	3	0.78-3.13	3.13	0.78-3.13	3.13	3.13-12.5	12.5	
	<i>S. salivarius</i>	1	1.56	1.56	1.56	1.56	6.25	6.25	
	<i>S. equinus</i>	1	0.39	0.39	0.78	0.78	1.56	1.56	
	<i>S. oralis</i>	8	0.39-3.13	3.13	0.39-3.13	3.13	0.39-50	50	
	<i>G. morbillorum</i>	10	0.10-0.78	0.78	0.20-0.78	0.78	0.39-3.13	1.56	
	<i>G. haemolysans</i>	1	0.10	0.10	0.39	0.39	0.78	0.78	
	<i>Leuconostoc</i> sp.	1	3.13	3.13	3.13	3.13	12.5	12.5	
<i>Corynebacterium</i> sp.	1	1.56	1.56	12.5	12.5	12.5	12.5		
aerobic Gram-negative bacteria	<i>Neisseria</i> sp.	3	≤ 0.025-0.39	0.39	≤ 0.025-0.78	0.78	≤ 0.025-0.39	0.39	
	<i>S. marcescens</i>	1	0.39	0.39	0.20	0.20	0.20	0.20	
	<i>H. parainfluenzae</i>	1	0.05	0.05	0.05	0.05	≤ 0.025	≤ 0.025	
anaerobic Gram-positive bacteria	<i>M. (B.) catarrhalis</i>	1	0.39	0.39	0.39	0.39	1.56	1.56	
	<i>A. israeli</i>	1	0.39	0.39	1.56	1.56	3.13	3.13	
	<i>A. meyeri</i>	1	0.39	0.39	6.25	6.25	6.25	6.25	
	<i>A. odontolyticus</i>	1	0.39	0.39	0.39	0.39	1.56	1.56	
	<i>B. adolescentis</i>	1	0.20	0.20	0.39	0.39	0.39	0.39	
	<i>E. lentum</i>	1	0.20	0.20	1.56	1.56	1.56	1.56	
	<i>P. anaerobius</i>	1	0.10	0.10	0.05	0.05	0.39	0.39	
	<i>P. magnus</i>	2	0.20	0.20	0.20-0.39	0.39	0.78	0.78	
	<i>P. micros</i>	12	0.05-0.39	0.39	0.05-0.39	0.20	0.39-0.78	0.78	
	<i>P. prevotii</i>	4	0.20-0.39	0.39	0.20-0.39	0.39	0.78-1.56	1.56	
	anaerobic Gram-negative bacteria	<i>P. melaninogenica</i>	1	0.78	0.78	1.56	1.56	12.5	12.5
		<i>B. gracilis</i>	1	0.78	0.78	1.56	1.56	12.5	12.5
		<i>P. loescheii</i>	1	0.39	0.39	0.39	0.39	3.13	3.13
<i>P. oralis</i>		4	≤ 0.025-3.13	3.13	≤ 0.025-6.25	6.25	0.20-25	25	
<i>P. buccae</i>		2	0.39-3.13	3.13	0.39-1.56	1.56	6.25-25	25	
<i>P. intermedia</i>		4	0.20-1.56	1.56	0.20-3.13	3.13	0.39-12.5	12.5	
<i>P. denticola</i>		2	0.39	0.39	0.39-1.56	1.56	3.13	3.13	
<i>P. asaccharolytica</i>		2	≤ 0.025-0.20	0.20	≤ 0.025-0.20	0.20	0.20-0.39	0.39	
<i>P. gingivalis</i>		1	0.39	0.39	0.78	0.78	6.25	6.25	
<i>F. nucleatum</i>		1	0.39	0.39	0.10	0.10	0.78	0.78	
<i>Veillonella</i> sp.	2	0.05-0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20		

MIC : (μg/mL : 10<sup>6</sup> CFU/mL)

は低い値を示したが、嚢胞内濃度、口蓋粘膜濃度及び歯肉内濃度は測定した口腔レンサ球菌のMIC<sub>90</sub>を越える濃度を示し、臨床効果の発現が十分に期待できると考えられた。

抜歯創貯留液移行については個人差はみられるが、投与1時間後以降において0.04~1.59 μg/gを示した。

臨床効果は、主治医判定の有効率は82.9%、疾患群別では歯周組織炎72.7%、歯冠周囲炎100%及び顎炎82.9%と高い有効率を示した。同様に点数判定では全症例での有効率は85.1%、疾患群別では歯周組織炎73.7%、歯冠周囲炎100%、及び顎炎86.5%と同様の傾向を示した。

今回、顎炎の中等症2例、重症症例1例において主治医判定で「やや有効」、点数判定で「有効」との判定差が生じたため主治医臨床効果が若干低い結果を示した。

投与量別の主治医判定の有効率は200mg/日では100%、300mg/日で81.0%、400mg/日で81.8%であり特に偏りはみられなかった。

他のフルオロキノロン系抗菌薬で同一の点数判定基準によるI群、II群及びIII群を総合した成績を比較してみると、OFLX1日300~600mg投与での有効率77.4%<sup>7)</sup>、lomefloxacin1日400、600mg投与での有効率それぞれ81.0%、80.3%<sup>8)</sup>、TFLX1日150~600mg投与での有

Table 14-2. Sensitivity of clinical isolates to gatifloxacin and reference agents

Isolates		No. of isolates	Ofloxacin		Ampicillin	
			MIC range	MIC <sub>90</sub>	MIC range	MIC <sub>90</sub>
aerobic Gram-positive bacteria	<i>S. aureus</i>	1	0.39	0.39	25	25
	<i>S. haemolyticus</i>	1	0.20	0.20	0.39	0.39
	<i>S. anginosus</i>	2	0.78-1.56	1.56	≤0.025-0.05	0.05
	<i>S. sanguis</i>	4	3.13-12.5	12.5	≤0.025-0.10	0.10
	<i>S. constellatus</i>	13	1.56-6.25	3.13	≤0.025-0.39	0.10
	<i>S. intermedius</i>	11	1.56-6.25	6.25	≤0.025-1.56	0.20
	<i>S. mitis</i>	3	6.25-25	25	0.05-0.39	0.39
	<i>S. salivarius</i>	1	12.5	12.5	0.78	0.78
	<i>S. equinus</i>	1	3.13	3.13	≤0.025	≤0.025
	<i>S. oralis</i>	8	1.56-50	50	≤0.025-0.78	0.78
	<i>G. morbillosum</i>	10	0.78-3.13	3.13	≤0.025-0.10	0.10
	<i>G. haemolysans</i>	1	1.56	1.56	≤0.025	≤0.025
	<i>Leuconostoc</i> sp.	1	25	25	0.20	0.20
<i>Corynebacterium</i> sp.	1	12.5	12.5	≤0.025	≤0.025	
aerobic Gram-negative bacteria	<i>Neisseria</i> sp.	3	0.05-1.56	1.56	≤0.025-0.20	0.20
	<i>S. marcescens</i>	1	0.78	0.78	>100	>100
	<i>H. parainfluenzae</i>	1	0.10	0.10	0.39	0.39
	<i>M. (B.) catarrhalis</i>	1	0.39	0.39	0.78	0.78
anaerobic Gram-positive bacteria	<i>A. israeli</i>	1	3.13	3.13	≤0.025	≤0.025
	<i>A. meyeri</i>	1	12.5	12.5	≤0.025	≤0.025
	<i>A. odontolyticus</i>	1	1.56	1.56	≤0.025	≤0.025
	<i>B. adolescentis</i>	1	1.56	1.56	≤0.025	≤0.025
	<i>E. lentum</i>	1	1.56	1.56	≤0.025	≤0.025
	<i>P. anaerobius</i>	1	0.78	0.78	≤0.025	≤0.025
	<i>P. magnus</i>	2	1.56	1.56	0.05	0.05
	<i>P. micros</i>	12	0.78-1.56	1.56	≤0.025	≤0.025
	<i>P. prevotii</i>	4	1.56-3.13	3.13	≤0.025-0.05	0.05
	<i>P. melaninogenica</i>	1	6.25	6.25	12.5	12.5
anaerobic Gram-negative bacteria	<i>B. gracilis</i>	1	3.13	3.13	1.56	1.56
	<i>P. loescheii</i>	1	3.13	3.13	0.20	0.20
	<i>P. oralis</i>	4	0.39-6.25	6.25	≤0.025-12.5	12.5
	<i>P. buccae</i>	2	1.56-12.5	12.5	0.39	0.39
	<i>P. intermedia</i>	4	0.78-12.5	12.5	≤0.025-25	25
	<i>P. denticola</i>	2	1.56	1.56	0.20-0.39	0.39
	<i>P. asaccharolytica</i>	2	0.39-1.56	1.56	≤0.025	≤0.025
	<i>P. gingivalis</i>	1	6.25	6.25	0.20	0.20
	<i>F. nucleatum</i>	1	1.56	1.56	0.20	0.20
	<i>Veillonella</i> sp.	2	0.39-0.78	0.78	≤0.025	≤0.025

MIC : (μg/mL : 10<sup>6</sup> CFU/mL)

効率 83.8%<sup>a</sup> であり、GFLX (85.1%) の高い有効性が確認された。

主治医判定対象症例で投与開始時に MIC が測定された全株の 109 株中、グラム陽性菌が 82 株 (75.2%)、陰性菌が 27 株 (24.8%) であった。また好気性菌が 40 株 (36.7%)、嫌気性菌が 69 株 (63.3%) と最近報告された歯科・口腔外科領域感染症における検出菌の動向<sup>10)</sup> と比較し、大きく異なるものではなかった。今回分離された菌株に対する GFLX の MIC<sub>90</sub> については、全菌種に対し 3.13 μg/mL 以下であり、TFLX と同等以上、CPFX、OFLX より強い抗菌力を示した。また今回の起炎菌の消失率は

97.8% と高く、臨床効果を裏付けていると考えられる。

副作用は安全性評価対象症例の 7.7% (8/104 例) に認められ、その内容は下痢・発疹、ねむけ、嘔気、不快感・めまい、頭痛、だるさであった。これらの神経・消化器症状等は何れも重篤なものではなく投与継続中もしくは投与中止後に全て消失した。臨床検査値の異常変動については S-GPT、Al-p の上昇、好酸球の増多と 2 症例に認められた。これらの副作用及び臨床検査値の異常変動は既存のキノロン系抗菌薬で一般に報告されるものであった。

臨床効果、安全性を勘案した有用率は全体で 76.9%

(60/78例)であった。

以上の成績より、GFLXは歯肉・嚢胞・口蓋粘膜等の口腔内組織へ良好な組織移行性や高い抗菌力が認められ、

かつ、歯科・口腔外科領域感染症に対し優れた治療効果を示し、安全性にも特に問題が認められなかったため、本領域感染症の治療に有用な薬剤であると考えられた。

Table 15. Adverse clinical reactions

Sex Age(y)	Diagnosis	Symptoms	Severity	Relation to the drug	Day of appearance	Daily dose	Administration of the drug	Day of disappearance	Treatment
male 28	osteitis of jaw	diarrhea	mild	possible	3	150mg × 2	continued	4	none
male 44	osteitis of jaw	diarrhea rash	moderate moderate	probably relational probably relational	2 3	150mg × 2	continued suspended	4 6	alumigel serestamine
female 22	periostitis of the alveolar	sleepiness	mild	probably relational	2	150mg × 2	continued	3	none
female 66	periostitis of the alveolar	nausea	mild	probably relational	1	150mg × 2	continued	3	none
female 57	pericoronitis of the wisdomteeth	discomfort dizziness	mild mild	probably relational probably relational	0 0	150mg × 2	continued	3 3	none none
male 42	periostitis of jaw	headache	moderate	probably relational	1	150mg × 2	suspended	3	none
male 25	pericoronitis of the wisdomteeth	dullness	mild	possible	0	150mg × 2	continued	3	none
male 43	pericoronitis of the wisdomteeth	headache	mild	possible	0	100mg × 2	suspended	1	Sedes-G

Table 16. Abnormal laboratory findings

Sex Age(y)	Diagnosis	Item (before → after → post)	Relation to the drug	Daily dose (mg × times)
male 43	osteitis of jaw	S-GPT (18 → 43 → 17) Al-p (263 → 300 → 238)	possible	200mg × 2
female 46	osteomyelitis of jaw	eosinophils (1.7 → 12.1)	possible	150mg × 2

Table 17. Usefulness

Diagnosis	No. of patients	Usefulness				Usefulness rate (%)
		markedly useful	useful	slightly useful	useless	
Periodontitis	22	4	10	5	3	63.6
Pericoronitis	15	2	10	1	2	80.0
Osteitis of jaw	41	5	29	3	4	82.9
Total	78	11	49	9	9	76.9

Usefulness rate (%) = (markedly useful + useful) / No. of patients

Table 18. Antibacterial activity of gatifloxacin and reference against clinical isolates

Isolates (No. of isolates)	Agent	MIC range	MIC <sub>90</sub>
<i>S. mitis</i> (20)	Gatifloxacin	0.39 - 1.56	0.78
	Tosufloxacin	0.20 - 0.78	0.78
	Ofloxacin	0.78 - 3.13	3.13
<i>S. constellatus</i> (22)	Gatifloxacin	0.39 - 0.78	0.39
	Tosufloxacin	0.10 - 0.39	0.39
	Ofloxacin	0.39 - 1.56	1.56
<i>S. intermedius</i> (19)	Gatifloxacin	0.20 - 0.78	0.78
	Tosufloxacin	0.10 - 0.39	0.39
	Ofloxacin	0.20 - 3.13	3.13
<i>S. anginosus</i> (11)	Gatifloxacin	0.10 - 0.39	0.39
	Tosufloxacin	0.05 - 0.39	0.39
	Ofloxacin	0.39 - 1.56	1.56
<i>S. sanguis</i> (27)	Gatifloxacin	0.20 - 0.78	0.78
	Tosufloxacin	0.10 - 0.39	0.39
	Ofloxacin	1.56 - 6.25	3.13

MIC : ( $\mu\text{g}/\text{mL}$  :  $10^6$  CFU/mL)

## 文 献

- Hosaka M, Yasue T, Fukuda H, et al.: In vitro and in vivo antibacterial activities of AM-1155, a new 6-fluoro-8-methoxy quinolone. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 36 (10): 2108~2117, 1992
- Wakabayashi E, Mitsuhashi S: In vitro antibacterial activity of AM-1155, a novel 6-fluoro-8-methoxy quinolone. *Antimicrobial Agents and Chemother* 38 (3): 594~601, 1994
- 村木優子, 山田雅夫, 新居志郎, 他: 培養細胞のニュートラルレッド取り込み減少を指標としたキノロン系抗菌薬の光毒性の検討。日本化学療法学会雑誌 43 (3): 357~360, 1995
- 第43回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム。AM-1155, 東京, 1995
- 国井乙彦 (日本化学療法学会副作用判定基準検討委員会): 抗菌薬による治験症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準。 *Chemotherapy* 39: 687~689, 1991
- 吉田 広, 有澤 康, 秋月弘道, 他: 口腔外科領域感染症における T-3262 の基礎的, 臨床的研究。 *Chemotherapy* 36 (Suppl. 9): 1475~1481, 1988
- 森鼻健史, 坂本春生, 植松正孝, 他: 口腔外科領域における DL-8280 の基礎的・臨床的検討。 *Chemotherapy* 32 (Suppl.1): 1070~1083, 1984
- 佐々木次郎, 森島 丘, 坂本春生, 他: 歯科口腔外科領域感染症に対する NY-198 (Lomefloxacin) の投与量評価のための比較試験成績。 *歯薬療法* 7: 92~111, 1988
- 佐々木次郎, 関口登貴子, 高井 宏, 他: 口腔外科領域感染症に対する T-3262 (Tosufloxacin tosilate) の臨床的検討。 *歯薬療法* 8: 5~15, 1989
- 佐々木次郎, 森鼻健史, 植松正孝, 他: 口腔外科領域感染症からの検出菌および薬剤感受性についての検討。 *歯薬療法* 5: 87~96, 1986



## Basic and clinical studies of gatifloxacin in oral surgery

Jiro Sasaki and Akihiro Kaneko

Department of Oral Surgery, School of Medicine, Tokai University  
143 Shimokasuya, Isehara, Kanagawa 259-1143, Japan

Kazuo Shiiki

Department of Dentistry and Oral Surgery, Iwaki Kyoritsu General Hospital

Yukihiro Michiwaki and Kenichi Michi

First Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Dentistry, Showa University

Kazuyuki Kanno and Tomoya Ohno

Second Department of Oral Surgery, School of Dentistry, Ohu University

Tadashi Yamamoto

Department of Dental and Oral Surgery, Toyohashi Municipal Hospital

Nobuo Yamane

Department of Dentistry and Oral Surgery, Ashikaga Red Cross Hospital

We performed experimental and clinical studies on gatifloxacin, a new synthetic antimicrobial agent, for oral use in the field of oral surgery.

1. A single dose of 150 mg of gatifloxacin (GFLX) was administered to 16 patients. Concentrations of GFLX in gingiva were 0.97-7.28  $\mu\text{g/g}$  1.1-12 hours after administration in 14 subjects; those in alveolar bone were 0.13  $\mu\text{g/g}$  at 3.5-12 hours in 2 subjects; and those in cyst, 3.51  $\mu\text{g/g}$  at 2.6 hours in 1 subject; and in palatine mucosa, 1.67  $\mu\text{g/g}$  at 12 hours in 1 subject.

2. A single dose of 100 mg of GFLX was administered to 45 patients, and concentrations found in tooth extraction wounds 0.2-5.6 hours later were  $< 0.01$ -1.59  $\mu\text{g/g}$ .

3. A clinical study was conducted in 104 patients with odontogenic infections. The efficacy rate judged by comparative score evaluation was 85.1% for 67 patients, while that by doctors was 82.9% for 76 patients.

4. Side effects were observed in eight cases (diarrhea, rash, sleepiness, nausea, discomfort, dizziness, headache, dullness). Abnormal laboratory findings were recognized in two cases (mild increase in eosinophils and slight elevation of S-GPT, Al-p).

Based on these results, we conclude that gatifloxacin is a useful antimicrobial agent for the treatment of odontogenic infections at a dose of 200-400 mg/day.