

【原著・臨床】

歯科・口腔外科領域感染症に対する sitafloxacin の有効性、安全性および口腔組織移行性

佐々木 次郎¹⁾・堀 誠治²⁾

¹⁾ 東海大学医学部*

²⁾ 東京慈恵会医科大学薬理学講座

(平成 19 年 10 月 5 日受付・平成 19 年 12 月 18 日受理)

ニューキノロン系経口抗菌薬 sitafloxacin (STFX) の有効性・安全性を歯科・口腔外科領域感染症患者を対象とした第 III 相臨床試験にて検討した。また、STFX の口腔組織内への移行性についてもあわせて検討した。

1. 口腔外科手術施行患者 10 例における STFX 50 mg 単回投与後 2.6~3.7 時間の血清中濃度は $0.44 \pm 0.12 \mu\text{g/mL}$ 、投与後 2.7~3.7 時間の口腔組織中濃度は、歯肉組織 $0.57 \pm 0.17 \mu\text{g/g}$ 、拔牙創貯留液 $0.32 \pm 0.17 \mu\text{g/g}$ であり、各組織中濃度の対血清中濃度比はそれぞれ 1.3 ± 0.4 、 0.8 ± 0.5 であった。

2. 歯科・口腔外科領域感染症患者 50 例に対して、STFX 50 mg または 100 mg を 1 日 2 回 3~7 日間投与した際の投与終了・中止時の有効率（担当医判定）は 97.6% (41/42) であり、投与開始後 3 日の有効率（評点比判定）は 85.0% (34/40) であった。

3. 投与終了・中止時の陰性化率は 100% (37/37) であり、投与開始後 3 日の陰性化率は 94.3% (33/35) であった。

4. STFX との因果関係を否定できない有害事象（副作用）は、口腔組織移行性試験では認められず、臨床試験では 49 例中 22 例（44.9%）に 33 件認められたが、重篤なものは認められなかった。

以上の結果から、STFX 50 mg 経口投与後の口腔組織内への移行は良好であり、歯科・口腔外科領域感染症患者に対して STFX 50 mg 1 日 2 回投与で十分な効果が得られ、安全性にも問題はないと考えられた。

Key words: sitafloxacin, fluoroquinolone, odontogenic infection, clinical trial, tissue penetration

Sitafloxacin (STFX) は、第一製薬株式会社（現 第一三共株式会社）が創製したニューキノロン系経口抗菌薬である。STFX は、グラム陽性菌、グラム陰性菌からマイコプラズマ属、クラミジア属にまで及ぶ幅広い抗菌スペクトルを有している。また、従来のニューキノロン系抗菌薬が十分な抗菌力を有していなかった肺炎球菌、緑膿菌および腸球菌に対して強い抗菌力を示し、嫌気性菌に対しても良好な抗菌力が認められている。近年、感染症の原因菌は各種抗菌薬に対する感受性低下がみられるが、これらの原因菌に対する STFX の抗菌力は既存のニューキノロン系抗菌薬よりも強い¹⁾。

歯科・口腔外科領域感染症の主要原因菌である *Streptococcus anginosus* group は、 β -ラクタム系およびニューキノロン系抗菌薬に対し比較的良好な感受性を示しているが、マクロライド系抗菌薬に対しては二峰性の感受性分布を示し²⁾、一部耐性化が進行していると考えられる。また、*Streptococcus mitis* group, *Streptococcus sanguis* group, *Peptostreptococcus* sp. および *Prevotella* sp. に対しては、注射用カルバペネム系抗菌

薬を除き、いずれの抗菌薬も抗菌力は不十分である²⁾。一方、歯科・口腔外科領域感染症のこれら主要原因菌に対する STFX の MIC₉₀ は $0.1 \mu\text{g/mL}$ 以下であり、STFX は市販のニューキノロン系抗菌薬に比べ抗菌力が 4~256 倍強い³⁾。

第 I 相臨床試験および呼吸器感染症、複雑性尿路感染症を対象とした二重盲検比較試験の結果、臨床における推奨用量は STFX 1 回 50 mg 1 日 2 回であることが判明した。

今回、STFX 50 mg 単回投与による STFX の口腔組織への移行性を検討する試験および STFX の歯科・口腔外科領域感染症患者における有効性および安全性の検討を目的とした 50 mg または 100 mg 1 日 2 回 3~7 日間投与による第 III 相臨床試験を実施したので報告する。

I. 対象および方法

1. 口腔組織移行性に関する検討

1) 対象

2005年7月27日から2005年9月28日までに東海大学医学部付属病院歯科口腔外科を受診した患者のうち、抜歯などの手術が必要と認められ、歯肉組織および抜歯創貯留液の採取が可能な20歳以上の患者で、あらかじめ自由意思による治験参加の同意が文書により得られた10例を対象とした。

2) 検体採取方法および薬物濃度測定

手術前にSTFX 50 mgを単回経口投与し、その2~4時間後の手術施行時に口腔組織(歯肉、抜歯創貯留液)および血液を採取した。血液は30分間室温で放置後、4℃、3,000 rpmで10分間遠心分離し、血清を遮光容器に分取した。各組織および血清は採取後測定時まで-20℃以下で保存した。濃度は株式会社三菱化学ビーシーエル(現三菱化学メディエンス株式会社)において、液体クロマトグラフィータンデム質量分析(LC-MS/MS)法にて測定した。なお、定量下限値は、血清で0.010 μg/mL、口腔組織で0.050 μg/mLである。

2. 臨床的検討

1) 対象

2005年7月26日から2006年5月8日までにいわき市立総合磐城共立病院歯科口腔外科、東海大学医学部付属病院歯科口腔外科、大阪歯科大学附属病院歯科口腔外科第2科の3施設を受診した20歳以上の歯科・口腔外科領域感染症患者で、あらかじめ本試験の内容・被験者の権利などを十分説明し、患者本人の自由意思による治験参加の同意が文書により得られた50例を対象とした。

対象患者は、STFX投与開始日またはその前日に次の条件を満たす歯周組織炎、歯冠周囲炎および顎炎患者とした。

①原因菌と推定される細菌が確認されるか、あるいは確認される可能性の高い良質の検体が閉塞膿瘍から得られる(ただし、歯冠周囲炎の場合は除く)

②CRP値が施設正常値上限を超える

③日本歯科薬物療法学会「歯科・口腔外科領域における抗菌薬の臨床評価基準」⁴⁾の投与開始前評点の合計が歯周組織炎と歯冠周囲炎では6点以上、顎炎では9点以上

2) 投与方法および投与期間

投与方法はSTFX 50 mgを1日2回経口投与とし、直前の抗菌化学療法が無効であった患者(治験薬投与開始前7日以内に抗菌化学療法が3日間以上行われ、その効果が認められなかった患者)に対しては100 mgを1日2回投与した。投与期間は原則として7日間とした。ただし、下記の項目に該当する場合は治験担当医師の判断で投与を終了・中止した。

・3日間以上投与後に治療目的を達成したと判断した場合

・患者から中止の申し出があった場合

・3日間投与しても症状・所見の改善が認められず、治療方針の変更を必要とした場合

・有害事象が認められ、治験薬投与継続が好ましくないと判断した場合

・併用禁止薬を必要とした場合

・対象外疾患であることが判明した場合

・選択基準を逸脱していることが判明した場合

・除外基準に抵触していることが判明した場合

・血清クレアチニン値が2 mg/dL以上であることが判明した場合

・その他、治験担当医師が治験薬投与継続を不適当と判断した場合

3) 併用療法および併用薬剤

以下の薬剤は本薬の効果判定に影響を与えると考えられるため併用を禁止した。

・他の治験薬、他の抗菌薬、抗結核薬、副腎皮質ステロイド(抗菌薬および副腎皮質ステロイドの局所投与は併用可、歯科口腔用薬は不可)

・フルルビプロフェン、フルルビプロフェンアキセチル、ケトプロフェン製剤の全身投与

・フルルビプロフェン、フルルビプロフェンアキセチル、ケトプロフェン製剤以外の非ステロイド性消炎鎮痛薬およびその他の解熱鎮痛薬の連続全身投与(頓用は可とするが評価直前(観察日の朝から観察直前まで)の使用は禁止)

・アルミニウム含有制酸剤、マグネシウム製剤、カルシウム製剤、鉄剤

・γ-グロブリン製剤、G-CSF製剤、M-CSF製剤

ただし、解熱鎮痛薬については、抗血小板凝集を目的とした少量療法は併用可とした。

4) 調査項目

(1) 症状・所見

STFX投与開始前、投与開始後3日および投与終了・中止時に体温、発赤・熱感(口腔内・外)、腫脹(口腔内・外)、圧痛、自発痛、嚥下痛、開口障害を観察・記録した。

(2) 細菌学的検査

STFX投与開始前、投与開始後3日および投与終了・中止時に閉塞膿瘍および排膿の有無を観察・記録した。細菌学的検査のための検体は閉塞膿瘍から穿刺にて採取し、変法シードチューブに封入後密栓した。また、検体の一部をスライドグラスに塗抹し、標本作製した。変法シードチューブおよびスライドグラスを株式会社三菱化学ビーシーエルに送付し、好気性菌、嫌気性菌の分離・同定および日本歯科薬物療法学会「歯科・口腔外科領域における抗菌薬の臨床評価基準」⁴⁾における細菌学的検査材料の評価基準に従い、塗抹鏡検により細菌学的検査材料の評価を行った。また、原因菌および投与後出現菌と推定される分離菌株に対する各種抗菌薬(STFX, tosu-

floxacin (TFLX), levofloxacin (LVFX), ciprofloxacin (CPF), sparfloxacin (SPFX), gatifloxacin (GFLX), ampicillin (ABPC), azithromycin (AZM) の MIC を日本化学療法学会標準法に従い微量液体希釈法にて測定した。

(3) 臨床検査

STFX 投与開始前、投与開始後 3 日および投与終了・中止時に血液検査（赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、白血球数、白血球分画、血小板数）、肝機能検査 (AST (GOT), ALT (GPT), LDH, γ -GTP, ALP, 総ビリルビン, 直接ビリルビン, 総コレステロール), 腎機能検査 (BUN, 血清クレアチニン), 尿所見 (糖, 蛋白), その他 (血清電解質 (Na, K, Cl), CK (CPK), 血糖) の検査を実施した。

(4) 有害事象

有害事象（自他覚症状）の確認は、STFX 投与開始以降随時行った。有害事象が発現した場合には、その詳細を調査し、原則としてその事象が回復するまで追跡調査した。

5) 判定方法およびその基準

(1) 感染症重症度

日本歯科薬物療法学会「歯科・口腔外科領域における抗菌薬の臨床評価基準」⁴⁾の感染症重症度の判定基準に基づき、投与開始前の評点合計が 8 点以下を軽症、9~12 点を中等症、13 点以上を重症とした。

(2) 臨床効果

①投与終了・中止時（担当医判定）

治験担当医師が、「歯科・口腔外科領域における抗菌薬の臨床評価基準」⁴⁾を参考に、STFX 投与開始前から投与終了・中止時までの症状・所見の評点の推移を勘案して、臨床効果を「著効」、「有効」、「無効」の 3 段階および「判定不能」で判定した。

②投与開始後 3 日（評点比判定）

「歯科・口腔外科領域における抗菌薬の臨床評価基準」⁴⁾に従い STFX 投与開始後 3 日の評点合計を投与開始前の評点合計で除して評点比を求め、評点比が ≤ 0.3 を「著効」、 $0.3 < \sim < 0.6$ を「有効」、 $0.6 \leq$ を「無効」、検査・観察が不十分で評点比が求められない場合は「判定不能」とした。

(3) 細菌学的効果

治験担当医師が、STFX 投与開始前と投与開始後 3 日および STFX 投与開始前と投与終了・中止時の菌の推移を基に下記の基準により、症例単位の菌の消長を「菌消失」、「菌不変」、「菌交代」、「菌不明」の 4 段階および「判定不能」で判定した。

「菌消失」：判定時（投与開始後 3 日または投与終了・中止時）に閉塞膿瘍の形成が認められず、かつ排膿がみられなくなった場合

「菌不変」：判定時（投与開始後 3 日または投与終了・

中止時）に閉塞膿瘍の形成が認められ、細菌学的検査の結果、投与開始時に検出された原因菌と同一の原因菌が少なくとも 1 種類以上検出された場合

「菌交代」：判定時（投与開始後 3 日または投与終了・中止時）に閉塞膿瘍の形成が認められ、細菌学的検査の結果、投与開始時に検出された原因菌がすべて消失し、新たに投与後出現菌が検出された場合

「菌不明」：判定時（投与開始後 3 日または投与終了・中止時）に閉塞膿瘍の形成が認められたが、細菌学的検査を実施しなかった場合、判定時（投与開始後 3 日または投与終了・中止時）に閉塞膿瘍の形成が認められたが、細菌学的検査の結果菌陰性であったか、または投与後出現菌が検出されなかった場合、判定時（投与開始後 3 日または投与終了・中止時）に排膿がみられた場合

「判定不能」：投与開始前に細菌学的検査を実施しなかった場合、投与開始前に細菌学的検査を実施したが、原因菌が検出されなかった場合、投与開始前の細菌学的検査材料が「細菌学的検査材料に適していない」と判定された場合、判定時（投与開始後 3 日または投与終了・中止時）に観察を実施しなかった場合

(4) 有害事象

治験担当医師は、有害事象の因果関係を「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連あるかもしれない」、「ほとんど関連なし」、「関連なし」の 5 段階および「関連不明」で判定した。「ほとんど関連なし」、「関連なし」以外の事象を副作用として取り扱った。また、有害事象の重症度は「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」⁵⁾を参考に「軽度」、「中等度」、「重度」の 3 段階で判定した。

6) 症例の取り扱い

被験者データおよび個々のデータの取り扱いは、あらかじめ規定した基準に基づいて分類し、治験依頼者と医学専門家による症例検討会で妥当性を協議・確認したうえで決定した。

II. 結 果

1. 口腔組織移行性に関する検討

登録された 10 例すべてを薬物動態解析対象集団とした。男性 4 例、女性 6 例であり、平均年齢は 31 歳、平均体重は 57.2 kg であった。

血清中の STFX 濃度、歯肉および抜歯創貯留液中の STFX 濃度および各組織中濃度の対血清中濃度比を Table 1 に示した。STFX 投与後 2.6~3.7 時間の血清中 STFX 濃度の平均は $0.44 \pm 0.12 \mu\text{g/mL}$ 、口腔組織中濃度の平均は、歯肉組織が $0.57 \pm 0.17 \mu\text{g/g}$ 、抜歯創貯留液が $0.32 \pm 0.17 \mu\text{g/g}$ であった。また、各組織中濃度の対血清中濃度比の平均は歯肉組織が 1.3 ± 0.4 、抜歯創貯留液が 0.8 ± 0.5 であった。

Table 1. Drug concentration in plasma, gingiva, and extraction wound fluid, and distribution

Subjects		Serum ($\mu\text{g/mL}$)	Gingiva ($\mu\text{g/g}$)	Extraction wound fluid ($\mu\text{g/g}$)
		10	10	10
Concentration	Mean \pm SD	0.44 \pm 0.12	0.57 \pm 0.17	0.32 \pm 0.17
	median	0.47	0.57	0.30
	min, max	0.27, 0.66	0.31, 0.81	0.11, 0.70
Distribution (tissue or fluid/serum)	Mean \pm SD		1.3 \pm 0.4	0.8 \pm 0.5
	median		1.3	0.6
	min, max		0.8, 2.0	0.4, 2.2

Table 2. Patient profiles

Characteristics		Daily dose (mg, b.i.d.)		Total
		50	100	
		33	9	42
Diagnosis	Periodontitis	14	3	17
	Pericoronitis	4	3	7
	Osteitis of jaw	15	3	18
Severity of illness	Mild	9	2	11
	Moderate	20	3	23
	Severe	4	4	8
Sex	Male	21	3	24
	Female	12	6	18
Age (yrs)	Mean \pm SD	42 \pm 16	46 \pm 13	43 \pm 15
Body weight (kg)	Mean \pm SD	65.4 \pm 13.3	59.4 \pm 15.7	64.1 \pm 13.9
Pretreatment with antimicrobial agents	No	21	0	21
	Yes	12	9	21
Concomitant drugs	No	7	1	8
	Yes	26	8	34

Table 3. Clinical efficacy assessed by doctors in charge

Diagnosis	Clinical efficacy (mg, b.i.d.)		
	50	100	Total
Periodontitis	14/14 (100)	3/3	17/17 (100)
Pericoronitis	4/4	3/3	7/7 (100)
Osteitis of jaw	14/15 (93.3)	3/3	17/18 (94.4)
Total	32/33 (97.0)	9/9 (100)	41/42 (97.6)

Clinical efficacy: excellent + good/no. of patients, efficacy (%)

Table 4. Clinical efficacy assessed by symptom score (day 3)

Diagnosis	Clinical efficacy (mg, b.i.d.)		
	50	100	Total
Periodontitis	12/13 (92.3)	2/3	14/16 (87.5)
Pericoronitis	2/3	1/3	3/6 (50.0)
Osteitis of jaw	14/15 (93.3)	3/3	17/18 (94.4)
Total	28/31 (90.3)	6/9 (66.7)	34/40 (85.0)

Clinical efficacy: excellent + good / no. of patients, efficacy (%)

2. 臨床的検討

1) 症例の内訳

登録された 50 例のうち、治験薬未投与 1 例、用法・用量違反 3 例、併用薬違反 2 例、投与期間不足 1 例および選択基準違反 1 例を除く 42 例(50 mg \times 2/日投与 33 例、100 mg \times 2/日投与 9 例)を臨床効果の解析対象とした。疾患別の内訳は歯周組織炎 17 例、歯冠周囲炎 7 例、顎炎が 18 例であった。

2) 患者背景

臨床効果解析対象例の患者背景を Table 2 に示した。50 mg \times 2/日投与と 100 mg \times 2/日投与の患者背景に直前抗菌化学療法の有無以外に明確な違いは認められなかった。

3) 臨床効果

投与終了・中止時の臨床効果(担当医判定)を Table 3 に、投与開始後 3 日の臨床効果(評点比判定)を Table 4 に示した。投与終了・中止時の臨床効果(担当医判定)

Table 5. Sensitivity distribution of oral streptococci from closed abscesses (32 strains)

MIC ($\mu\text{g/mL}$)	≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100 <
STFX	5 (15.6)	18 (71.9)	9 (100)											
LVFX					5 (15.6)	17 (68.8)	7 (90.6)	3 (100)						
TFLX		1 (3.1)	7 (25.0)	21 (90.6)	1 (93.8)	2 (100)								
CPFEX					5 (15.6)	8 (40.6)	12 (78.1)	5 (93.8)	2 (100)					
SPFX				8 (25.0)	21 (90.6)	2 (96.9)	1 (100)							
GFLX				8 (25.0)	21 (90.6)	2 (96.9)	1 (100)							
ABPC	1 (3.1)	8 (28.1)	13 (68.8)	7 (90.6)	2 (96.9)		1 (100)							
AZM	4 (12.5)	9 (40.6)	10 (71.9)	3 (81.3)			1 (84.4)	2 (90.6)	3 (100)					

Table 6. Sensitivity distribution of anaerobic bacteria from closed abscesses (41 strains)

MIC ($\mu\text{g/mL}$)	≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100 <
STFX	34 (82.9)	1 (85.4)	6 (100)											
LVFX			3 (7.3)	3 (14.6)	22 (68.3)	7 (85.4)	4 (95.1)	1 (97.6)	1 (100)					
TFLX	1 (2.4)	8 (22.0)	3 (29.3)	4 (39.0)	18 (82.9)	6 (97.6)		1 (100)						
CPFEX			2 (4.9)	4 (14.6)	8 (34.1)	13 (65.9)	11 (92.7)	3 (100)						
SPFX		2 (4.9)	2 (9.8)	3 (17.1)	7 (34.1)	5 (46.3)	19 (92.7)	1 (95.1)	1 (97.6)			1 (100)		
GFLX		3 (7.3)	5 (19.5)	19 (65.9)	9 (87.8)	3 (95.1)	1 (97.6)		1 (100)					
ABPC	5 (12.2)	9 (34.1)	14 (68.3)	4 (78.0)			1 (80.5)	1 (82.9)	3 (90.2)			3 (97.6)	1 (100)	
AZM	5 (12.2)	4 (22.0)	13 (53.7)	4 (63.4)	9 (85.4)	4 (95.1)				1 (97.6)				1 (100)

の有効率は全体で 97.6% (41/42) であり、1 日投与量別有効率は、50 mg \times 2/日投与で 97.0% (32/33)、100 mg \times 2/日投与で 100% (9/9) であった。疾患別有効率は、歯周組織炎で 100% (17/17)、歯冠周囲炎で 100% (7/7)、顎炎で 94.4% (17/18) であった。また、投与開始後 3 日の臨床効果(評点比判定)の有効率は全体で 85.0% (34/40) であり、1 日投与量別有効率は、50 mg \times 2/日投与で 90.3% (28/31)、100 mg \times 2/日投与で 66.7% (6/9) であった。

4) 細菌学的効果

臨床効果の解析対象集団のうち、検査材料不適 2 例、

検査未実施(閉塞膿瘍なし)3 例を除く 37 例を細菌学的効果解析対象集団とした。これら 37 例から分離された原因菌 94 株のうち、口腔レンサ球菌(32 株)および嫌気性菌(41 株)の各種抗菌薬に対する感受性分布を Table 5 および Table 6 に示した。STFX は、0.1 $\mu\text{g/mL}$ 以下の濃度にて口腔レンサ球菌および嫌気性菌のいずれも全株の発育を阻止し(MIC₉₀: 0.1 $\mu\text{g/mL}$)、比較した抗菌薬のなかで最も抗菌力が強かった。また、投与終了・中止時の陰性化率を Table 7、投与開始後 3 日の陰性化率を Table 8 に、消失率を Table 9 に示した。投与終了・中止時の陰性化率は 100% (37/37) であり、投与開始後 3 日では

Table 7. Bacteriological efficacy (after treatment)

Diagnosis	Bacteriological efficacy (mg, b.i.d.)		
	50	100	Total
Periodontitis	14/14 (100)	2/2	16/16 (100)
Pericoronitis	1/1	3/3	4/4
Osteitis of jaw	14/14 (100)	3/3	17/17 (100)
Total	29/29 (100)	8/8 (100)	37/37 (100)

Table 8. Bacteriological efficacy (day 3)

Diagnosis	Bacteriological efficacy (mg, b.i.d.)		
	50	100	Total
Periodontitis	11/13 (84.6)	2/2	13/15 (86.7)
Pericoronitis	—	3/3	3/3
Osteitis of jaw	14/14 (100)	3/3	17/17 (100)
Total	25/27 (92.6)	8/8 (100)	33/35 (94.3)

Table 9. Eradication by isolated bacterial strain

Isolated strain	After treatment (mg, b.i.d.)			Day 3 (mg, b.i.d.)		
	50	100	Total	50	100	Total
Gram-positive bacteria	29/29 (100)	8/8 (100)	37/37 (100)	22/24 (91.7)	8/8 (100)	30/32 (93.8)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1/1	—	1/1	1/1	—	1/1
<i>Streptococcus anginosus</i>	2/2	1/1	3/3	1/1	1/1	2/2
<i>Streptococcus salivarius</i>	2/2	—	2/2	1/1	—	1/1
<i>Streptococcus mitis</i>	8/8 (100)	2/2	10/10 (100)	7/7 (100)	2/2	9/9 (100)
<i>Streptococcus oralis</i>	8/8 (100)	1/1	9/9 (100)	7/7 (100)	1/1	8/8 (100)
<i>Streptococcus acidominimus</i>	1/1	—	1/1	1/1	—	1/1
<i>Streptococcus constellatus</i>	5/5 (100)	1/1	6/6 (100)	3/4	1/1	4/5 (80.0)
<i>Streptococcus intermedius</i>	1/1	1/1	2/2	1/1	1/1	2/2
<i>Gemella morbillorum</i>	1/1	2/2	3/3	0/1	2/2	2/3
Gram-negative bacteria	1/1	—	1/1	1/1	—	1/1
<i>Eikenella corrodens</i>	1/1	—	1/1	1/1	—	1/1
Anaerobic bacteria	42/42 (100)	14/14 (100)	56/56 (100)	35/38 (92.1)	14/14 (100)	49/52 (94.2)
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	5/5 (100)	1/1	6/6 (100)	4/4	1/1	5/5 (100)
<i>Peptostreptococcus magnus</i>	—	1/1	1/1	—	1/1	1/1
<i>Peptostreptococcus micros</i>	9/9 (100)	2/2	11/11 (100)	8/8 (100)	2/2	10/10 (100)
<i>Veillonella parvula</i>	—	1/1	1/1	—	1/1	1/1
<i>Prevotella bivia</i>	4/4	—	4/4	2/3	—	2/3
<i>Prevotella buccae</i>	3/3	—	3/3	3/3	—	3/3
<i>Prevotella corporis</i>	2/2	1/1	3/3	2/2	1/1	3/3
<i>Prevotella intermedia</i>	12/12 (100)	3/3	15/15 (100)	10/12 (83.3)	3/3	13/15 (86.7)
<i>Prevotella melaninogenica</i>	3/3	2/2	5/5 (100)	2/2	2/2	4/4
<i>Prevotella oris</i>	—	1/1	1/1	—	1/1	1/1
<i>Prevotella sp.</i>	—	1/1	1/1	—	1/1	1/1
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	2/2	—	2/2	2/2	—	2/2
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	1/1	—	1/1	1/1	—	1/1
<i>Fusobacterium varium</i>	—	1/1	1/1	—	1/1	1/1
<i>Actinomyces odontolyticus</i>	1/1	—	1/1	1/1	—	1/1
Total	72/72 (100)	22/22 (100)	94/94 (100)	58/63 (92.1)	22/22 (100)	80/85 (94.1)

「菌不変」, 「菌不明」各1例を除く33例が「菌消失」と判定され, 陰性化率は94.3% (33/35)であった。原因菌の消失率は, 投与終了・中止時では100% (94/94)であり, 投与開始後3日では94.1% (80/85)であった。

3. 有害事象

口腔組織移行性試験において, 登録された10例のうち1例に下痢を認めたが, STFXとの因果関係は否定され

た。

臨床的検討における有害事象および副作用の発現状況をTable 10に示した。

有害事象は, 登録被験者50例のうち治験薬が投与されなかった1例を除く49例中27例 (55.1%)に39件発現した。これらの有害事象のうち, STFXとの因果関係を否定できなかった事象 (副作用) は22例 (44.9%)33件に

Table 10. Adverse events

		Adverse events		Adverse drug reactions	
Patients		49		49	
Cases with AEs/ADRs (%)		27 (55.1)		22 (44.9)	
95% confidence interval		(41.2, 69.0)		(31.0, 58.8)	
AEs/ADRs		39		33	
System organ class ^{a)}	Preferred term ^{a)}	cases with AEs (%)	no. of AEs	cases with ADRs (%)	no. of ADRs
Psychiatric disorders	insomnia	1 (2.0)	1	1 (2.0)	1
	total	1 (2.0)	1	1 (2.0)	1
Nervous system disorders	dizziness	1 (2.0)	1		
	total	1 (2.0)	1		
Cardiac disorders	sinus tachycardia	1 (2.0)	1	1 (2.0)	1
	total	1 (2.0)	1	1 (2.0)	1
Gastrointestinal disorders	abdominal distension	1 (2.0)	1	1 (2.0)	1
	abdominal pain upper	2 (4.1)	2	1 (2.0)	1
	diarrhoea	12 (24.5)	12	11 (22.4)	11
	stomach discomfort	1 (2.0)	1	1 (2.0)	1
	total	15 (30.6)	16	13 (26.5)	14
Skin and subcutaneous tissue disorders	rash	1 (2.0)	1	1 (2.0)	1
	urticaria	1 (2.0)	1	1 (2.0)	1
	total	2 (4.1)	2	2 (4.1)	2
Musculoskeletal and connective tissue disorders	muscle tightness	1 (2.0)	1	1 (2.0)	1
	total	1 (2.0)	1	1 (2.0)	1
General disorders and administration site conditions	feeling abnormal	1 (2.0)	1		
	total	1 (2.0)	1		
Investigations	alanine aminotransferase increased	5 (10.2)	5	5 (10.2)	5
	aspartate aminotransferase increased	3 (6.1)	3	3 (6.1)	3
	blood creatine phosphokinase increased	2 (4.1)	2		
	blood lactate dehydrogenase increased	1 (2.0)	1	1 (2.0)	1
	eosinophil count increased	2 (4.1)	2	2 (4.1)	2
	gamma-glutamyltransferase increased	1 (2.0)	1	1 (2.0)	1
	white blood cell count decreased	1 (2.0)	1	1 (2.0)	1
	blood alkaline phosphatase increased	1 (2.0)	1	1 (2.0)	1
	total	12 (24.5)	16	10 (20.4)	14

^{a)} MedDRA/J V.9.0

みられた。主な有害事象は「胃腸障害」と「臨床検査」に分類されるもので、発現率が高かった有害事象は下痢 24.5% (12/49), ALT (GPT) 増加 10.2% (5/49), AST (GOT) 増加が 6.1% (3/49) であった。投与中止にいたった有害事象は、50 mg×2/日投与で 3 例に 5 件認められ、100 mg×2/日では認められなかった。その内訳は、不眠症（軽度）と洞性頻脈（軽度）、下痢（中等度）と胃不快感（中等度）、蕁麻疹（中等度）であった。いずれも発現後 4 日以内に消失が確認され、治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判定された。重症度が重度と判定された有害事象は認められず、中等度と判定された有

害事象は 2 例 (4.1%) に 3 件（下痢、胃不快感、蕁麻疹）認められ、これらはいずれも 50 mg×2/日投与で発現し、投与中止にいたった有害事象であった。

臨床的に重要な併用療法が実施された有害事象は認められなかった。本試験で併用を禁止した薬剤を除く、プロピオン酸系およびフェニル酢酸系解熱鎮痛薬を併用した症例は 35 例であった。これらの症例にみられた「神経系障害」に分類される有害事象は、1 例 (2.9%) に浮動性めまいが 1 件のみであり、ニューキノロン系抗菌薬とプロピオン酸系およびフェニル酢酸系解熱鎮痛薬の相互作用として知られている痙攣の誘発を示唆する有害事象は

認められなかった。

III. 考 察

ニューキノロン系経口抗菌薬 STFX は、発見から 20 年近くを経ているが、耐性化が進展した現在においても幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌力を保持している。第 I 相臨床試験および呼吸器感染症、複雑性尿路感染症を対象とした二重盲検比較試験の結果、臨床における推奨用量は STFX 1 回 50 mg 1 日 2 回であることが推察された。

そこで、1 日標準用量 1 回 50 mg 1 日 2 回投与での STFX の歯科・口腔外科領域感染症患者に対する有効性および安全性を検討するとともに、口腔組織への移行性を検討し用量の妥当性を評価した。その結果、各組織内濃度の対血清中濃度比は、歯肉組織が 1.3、拔牙創貯留液が 0.8 であり、STFX は口腔組織へ血清中と同程度移行することが確認された。また、各組織中濃度は歯肉組織 0.57 $\mu\text{g/g}$ 、拔牙創貯留液 0.32 $\mu\text{g/g}$ であり、口腔組織中の STFX 濃度は、歯科・口腔外科領域感染症の主要原因菌である口腔レンサ球菌および嫌気性菌に対する STFX の MIC₉₀ 値 0.1 $\mu\text{g/mL}$ を 3~5 倍上回ることが確認された。したがって、STFX は 1 回 50 mg 1 日 2 回投与で歯科・口腔外科領域感染症に対し十分な臨床効果が得られると期待された。

STFX の有効率は全体で 97.6% (41/42) であり、疾患別では、歯周組織炎で 100% (17/17)、歯冠周囲炎で 100% (7/7)、顎炎で 94.4% (17/18) であった。投与開始後 3 日の評点比判定は歯周組織炎で 87.5% (14/16)、歯冠周囲炎で 50.0% (3/6)、顎炎で 94.4% (17/18) であった。検討症例数が少なく、理由は明確ではないものの、歯冠周囲炎での評点比判定の有効率が他の疾患に比べ劣っていた。一方、GCP 不適合と判断されたが、1994 年から 1996 年に実施した後期第 II 相試験の結果、投与開始後 3 日の評点比判定における疾患別の有効率は、歯周組織炎で 88.9% (40/45)、歯冠周囲炎で 90.3% (28/31)、顎炎で 93.3% (42/45) であったことから、歯冠周囲炎での効果が特に劣るものではないと考える。1 日投与量別有効率は、50 mg \times 2/日投与で 97.0% (32/33)、100 mg \times 2/日投与で 100% (9/9) であった。

Telithromycin (TEL) の第 II 相臨床試験では、600 mg を 1 日 1 回 7 日間投与した際の臨床効果 (評点比判定) の有効率は、投与開始後 7 日で 100% (31/31)、投与開始後 3 日で 90.3% (28/31) であり、第 III 相臨床試験では 600 mg を 1 日 1 回 3 日間投与した際の臨床効果 (評点比判定) の有効率は投与開始後 3 日で 91.7% (22/24) であったと報告されている⁶⁾。また、GFLX の第 III 相臨床試験では、1 回 100 mg または 200 mg を 1 日 2 回 3 日~7 日間投与した際の投与終了・中止時の臨床効果 (担当医判定) の有効率は全体で 96.8% (90/93)、歯周組織炎では 96.9% (31/32)、歯冠周囲炎では 94.4% (17/

18)、顎炎では 97.7% (42/43) であった⁷⁾。これらの成績と比較すると、STFX の歯科・口腔外科領域感染症に対する有効性は TEL や GFLX と同程度であり、臨床的に十分な有効率が得られたものと考えられる。

本試験で確認された主な原因菌は、oral streptococci, *Peptostreptococcus* sp. および *Prevotella* sp. であり、これら 3 菌種で 85% 以上を占めた。STFX の MIC はいずれの原因菌においても 0.1 $\mu\text{g/mL}$ 以下に分布し、比較した既存のニューキノロン系抗菌薬の中で抗菌力が最も強かった。また、これらの原因菌は STFX 投与によりすべて消失した。

有害事象は 55.1% にみられた。その内容は、主に下痢などの「胃腸障害」と ALT (GPT) 増加などの「臨床検査」に分類されるものであった。STFX との因果関係が否定できなかった副作用は 44.9% にみられ、その内容も有害事象と同様に「胃腸障害」および「臨床検査」に分類されるものが多かった。発現した有害事象はいずれも重篤なものではなく、中等度と判定された 2 例 (4.1%) 3 件以外はすべて軽度の事象であった。また、歯科・口腔外科領域で汎用されているプロピオン酸系およびフェニル酢酸系解熱鎮痛薬を併用した患者において痙攣の誘発を示唆する有害事象は認められなかった。

以上の成績より、STFX はいずれの菌種に対しても強い抗菌力と高い消失率および有効性を示したことから、STFX は歯科・口腔外科領域感染症において 1 回 50 mg 1 日 2 回投与で臨床的に十分有効性が期待できると考える。

謝 辞

本治験の実施に際し、参加いただいた下記の 3 施設の治験責任医師に深謝いたします。

いわき市立総合磐城共立病院：椎木一雄、東海大学医学部付属病院：金子明寛、大阪歯科大学附属病院：覚道健治

文 献

- 1) 山口恵三, 大野 章, 石井良和, 館田一博, 岩田守弘; レボフロキサシン-サーベイランスグループ: 2004 年に全国 77 施設から分離された臨床分離株 18,639 株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス。Jpn J Antibiotics 2006; 59: 428-51
- 2) 藤村享滋, 吉田 勇, 地主 豊, 東山伊佐夫, 杉森義一, 山野佳則: 各種抗菌薬に対する 2002 年臨床分離好気性グラム陽性球菌および嫌気性菌の感受性サーベイランス。日化療誌 2006; 54: 330-54
- 3) Goldstein E J, Citron D M, Hunt Gerardo S, Hudspeth M, Merriam C V: Comparative *in vitro* activities of DU-6859a, levofloxacin, ofloxacin, sparfloxacin, and ciprofloxacin against 387 aerobic and anaerobic bite wound isolates. Antimicrob Agents Chemother 1997; 41: 1193-5
- 4) 椎木一雄, 大野康亮, 山根伸夫, 金子明寛, 小林寅詰, 佐々木次郎: 歯科・口腔外科領域における抗菌薬の臨床評価基準の提案。歯科薬物療法 1998; 17: 95-122

- 5) 日本化学療法学会：副作用判定基準検討委員会報告：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案。Chemotherapy 1991; 39: 687-9
- 6) 佐々木次郎, 金子明寛：Telithromycin の口腔組織移行性ならびに歯科・口腔外科領域感染症患者に対する有効性および安全性の検討。日化療会誌 2003; 51 (S-1): 293-302
- 7) 佐々木次郎, 坂本春生, 椎木一雄, 松井義郎, 道健一, 菅野和幸, 他：歯科・口腔外科領域における gatifloxacin の組織移行と臨床的検討。日化療会誌 1999; 47: 805-17

Oral tissue distribution, efficacy, and safety of sitafloxacin in patients with dentistry and oral surgery infection

Jiro Sasaki¹⁾ and Seiji Hori²⁾

¹⁾ Tokai University School of Medicine, 143 Shimokasuya, Isehara, Kanagawa, Japan

²⁾ Department of Pharmacology, Jikei University School of Medicine

To assess the fluoroquinolone antibacterial agent sitafloxacin (STFX) for transferability to oral tissue, efficacy, and safety in patients with dentistry and oral surgery infection, we conducted a clinical pharmacology study using STFX at 50 mg per single dose and a phase III clinical study using STFX at 50 mg or 100 mg b.i.d. for 3 to 7 days.

1. Oral tissue concentration 2.7 to 3.7 hours after a single treatment of STFX at 50 mg in 10 cases for data analysis was $0.57 \pm 0.17 \mu\text{g/g}$ in gingiva and $0.32 \pm 0.17 \mu\text{g/g}$ in extraction wound fluid, making the transfer rate 1.3 ± 0.4 in gingiva and 0.8 ± 0.5 in extraction wound fluid.

2. Clinical efficacy was 97.6% (41/42) rated by doctors in charge, and 85.0% (34/40) by rating ratio based on the Japanese Society of Oral Therapeutics and Pharmacology on day 3 of treatment.

3. Bacteriological elimination was 100% (37/37) at the end of treatment and 94.3% (33/35) on day 3 of treatment.

4. No adverse reactions were seen in the clinical pharmacology study, but occurred in 22 (44.9%, 33 events) of 49 cases for data analysis in the clinical study; none were severe.

These results suggest that STFX is well transferred to oral tissues and useful in the treatment of odontogenic infections at a dose of 50 mg b.i.d.