

TA-058 に関する臨床的研究

齊藤 篤・嶋田甚五郎・柴 孝也・山路 武久・三枝 幹文
井原 裕宣・北条 敏夫・加地 正伸・宮原 正
東京慈恵会医科大学第二内科
上田 泰
東京慈恵会医科大学

新しい penicillin 系抗生剤の TA-058 について、その抗菌力、吸収・排泄ならびに臨床効果を検討し、以下の結果を得た。

1) 抗菌力

臨床分離の *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter* 属, *C. freundii* などに対する TA-058 の抗菌力は ABPC, CBPC, TIPC などと同等か 1~2 段階優れたが、PIPC よりは多少劣った。*P. mirabilis* に対してはこれら 4 剤に比してかなり強力であったが、indole (+) *Proteus* 属にはこれらよりも劣った。*P. aeruginosa* に対しては CBPC, TIPC より優れるものの PIPC よりは劣る抗菌力であった。

2) 吸収・排泄

健康成人に TA-058 を 1,000 mg 1 回静注すると、5 分後に平均 94 $\mu\text{g/ml}$ 、1 時間後に 19.3 $\mu\text{g/ml}$ の血中濃度が得られ、以後漸減して 8 時間後には 0.44 $\mu\text{g/ml}$ となった。血中半減期は α 相で 0.20 時間、 β 相では 1.34 時間であった。この際の尿中排泄は注射後 2 時間で平均 3,523 $\mu\text{g/ml}$ の尿中濃度が得られ、8 時間までに投与量の 74.3% が尿中に回収された。また、probenecid 併用による本剤の吸収・排泄への影響は殆ど認められなかった。

3) 臨床成績

尿路感染症 3 例に TA-058 を使用し、有効 2 例、無効 1 例の結果が得られた。副作用として特に重大なものは認められなかった。

はじめに

TA-058 はわが国で新しく開発された penicillin 系抗生剤で、6 位側鎖に N^4 -メチル-D-アスパラギンを有している。本剤はグラム陽性、陰性菌に幅広い抗菌スペクトラムを有し、その抗菌力は殺菌的で比較的強いといわれている。

今回われわれは、本剤の抗菌力、吸収ならびに排泄、臨床効果などについて検討を行ったので、その成績を報告する。

I 抗菌力

1. 測定方法

臨床分離の *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* 各 54 株, *P. mirabilis*, indole 陽性 *Proteus* 属, *Enterobacter* 属, *C. freundii* 各 27 株に対する TA-058 の最小発育阻止濃度(MIC)を、日本化学療法学会標準法¹⁾に従い測定した。培地は pH 7.2 の heart infusion 寒天培地を用い、接種菌量は bouillon 一夜培養菌液を 100

倍に希釈し、その 1 白金耳 (円径 1 mm) 接種とし、37°C 24 時間培養後に各菌株が完全に発育を阻止された最低の濃度をもって MIC とした。

また同時に Ampicillin (ABPC), Carbenicillin (CBPC), Ticarcillin (TIPC), Piperacillin (PIPC) の MIC もあわせて測定し、本剤のそれと比較した。

2. 成績

E. coli に対する TA-058 の MIC は Fig. 1 に示すように 0.39~ ≥ 200 $\mu\text{g/ml}$ に分布しており、54 株中 27 株が、6.25 $\mu\text{g/ml}$ またはそれ以下で発育を阻止された。この成績は PIPC と同等か一段階程度劣るものの、ABPC, CBPC, TIPC などよりは 1~2 段階優れたものであった。本剤と ABPC および CBPC の抗菌力の相関は Fig. 2 のとおりで、ABPC, CBPC 両剤に 200 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示した 28 株および 27 株のうち、それぞれ 8 株および 7 株では本剤の MIC が 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。

K. pneumoniae に対する本剤の抗菌力は Fig. 3 に示すとおりで、54 株中 52 株が 25 $\mu\text{g/ml}$ または、それ以

Fig. 1 Susceptibility of *E. coli* to TA-058

E. coli 54 strains, Inoculum size ; $10^6/ml$

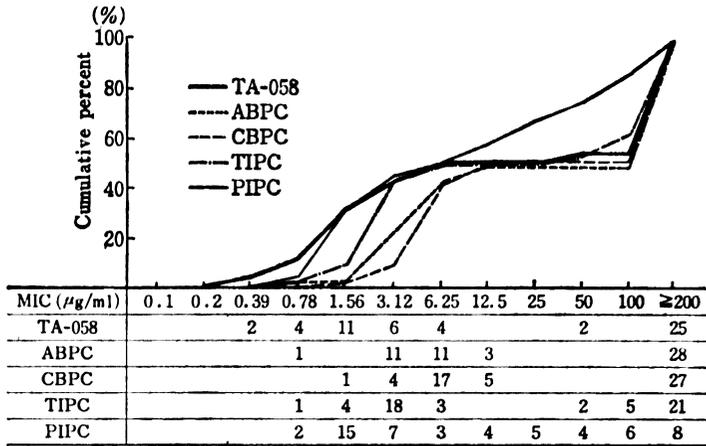


Fig. 2 Correlogram between TA-058 and ABPC or CBPC

E. coli 54 strains, Inoculum size ; $10^6/ml$

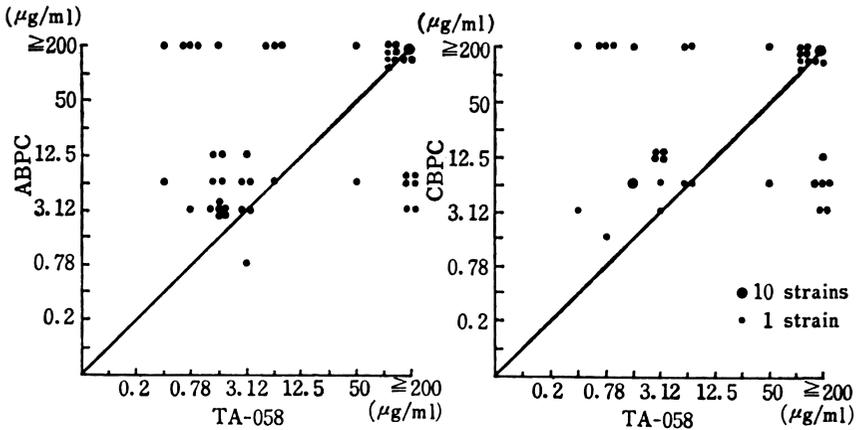


Fig. 3 Susceptibility of *K. pneumoniae* to TA-058

K. pneumoniae 54 strains, Inoculum size ; $10^6/ml$

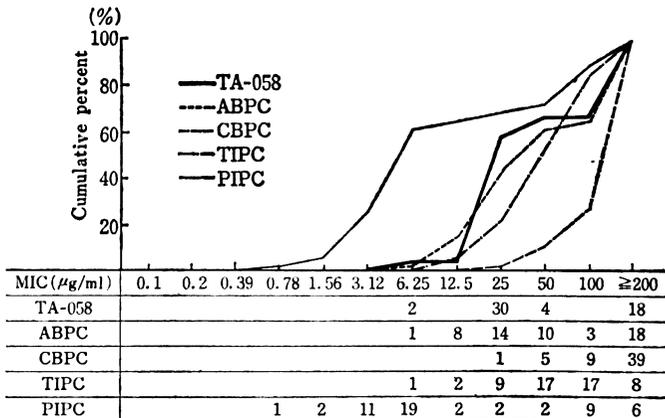


Fig. 4 Correlogram between TA-058 and ABPC or CBPC

K. pneumoniae 54 strains, Inoculum size ; 10⁶/ml

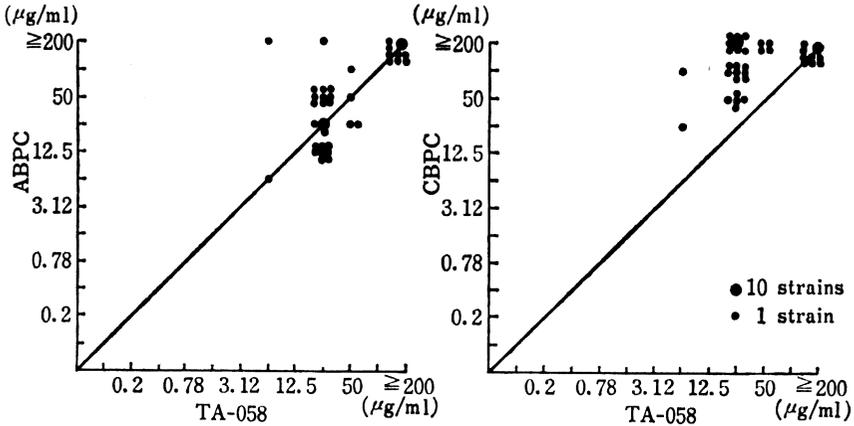


Fig. 5 Susceptibility of *Enterobacter* sp. to TA-058

Enterobacter sp. 27 strains, Inoculum size ; 10⁶/ml

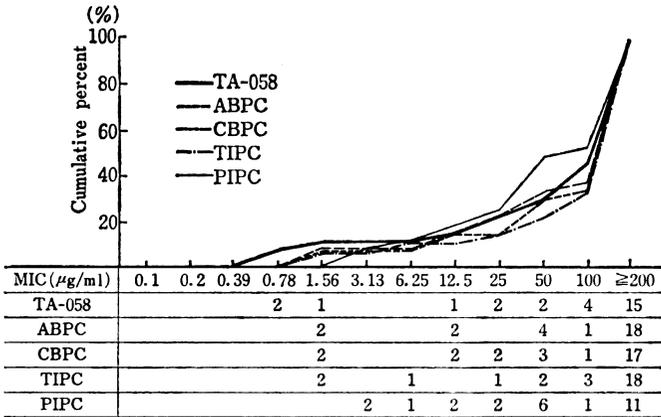


Fig. 6 Correlogram between TA-058 and ABPC or CBPC

Enterobacter sp. 27 strains, Inoculum size ; 10⁶/ml

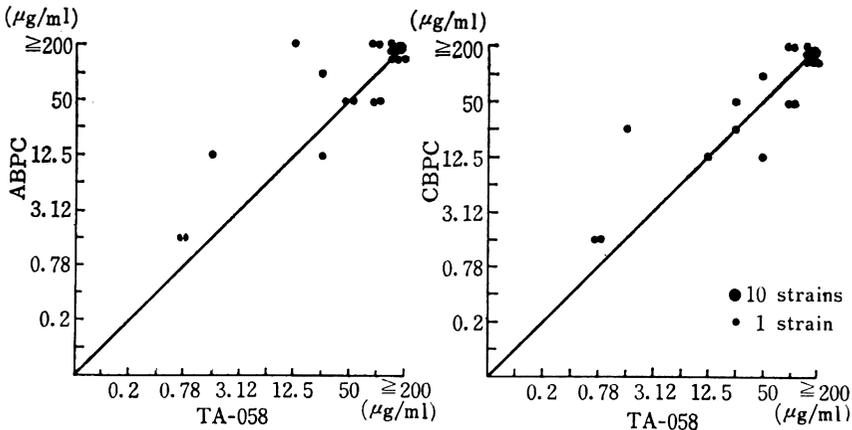


Fig. 7 Susceptibility of *C. freundii* to TA-058
C. freundii 27 strains, Inoculum size ; 10⁶/ml

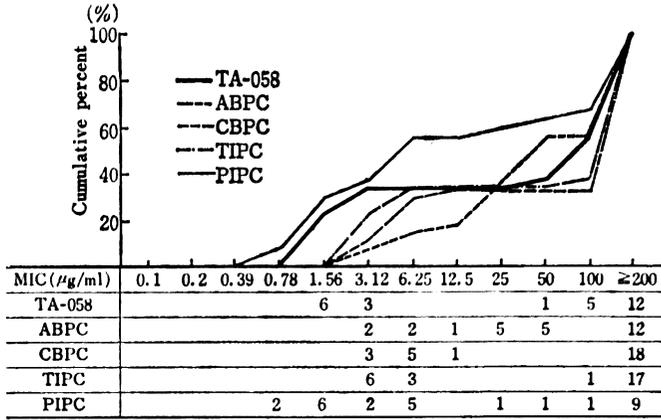


Fig. 8 Correlogram between TA-058 and ABPC or CBPC
C. freundii 27 strains, Inoculum size ; 10⁶/ml

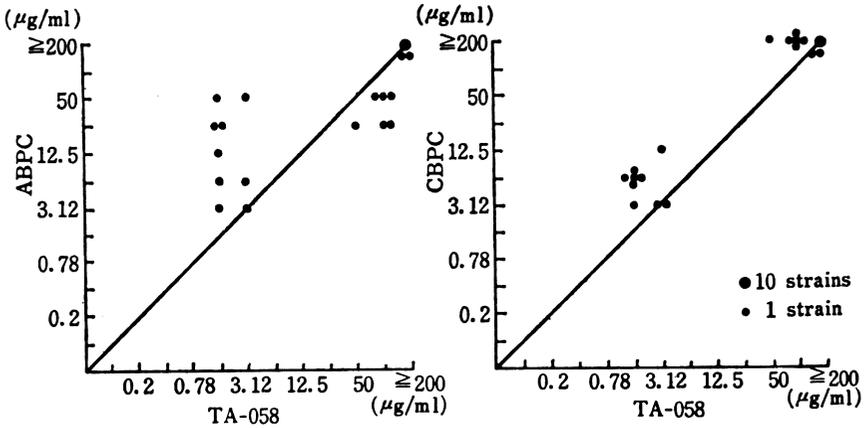


Fig. 9 Susceptibility of *P. mirabilis* to TA-058
P. mirabilis 27 strains, Inoculum size ; 10⁶/ml

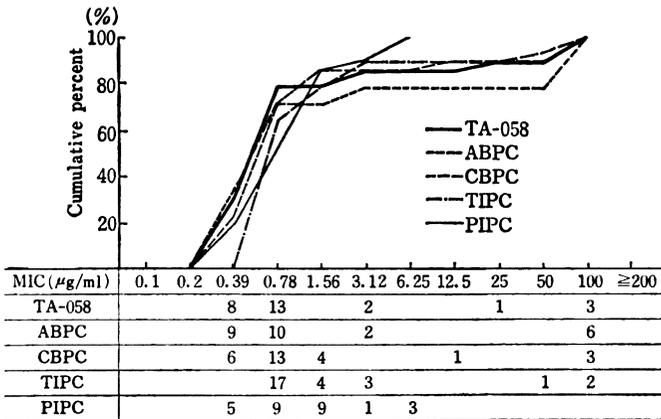


Fig. 10 Correlogram between TA-058 and ABPC or CBPC
P. mirabilis 27 strains, Inoculum size ; 10⁶/ml

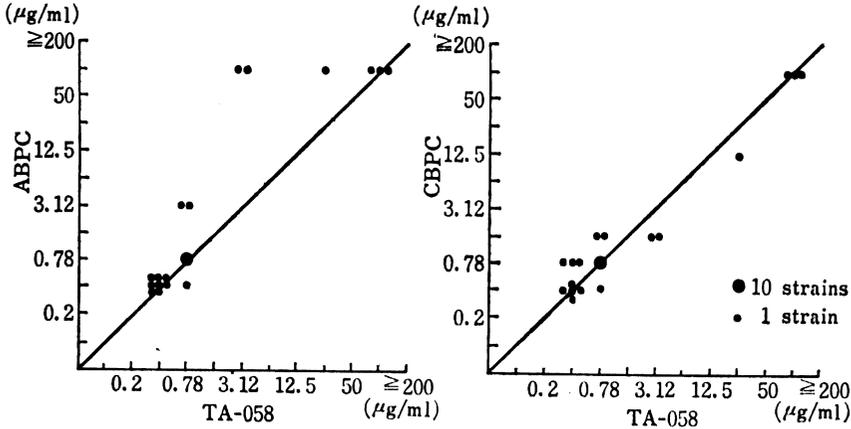


Fig. 11 Susceptibility of indole (+) *Proteus* to TA-058
Indole (+) *Proteus* 27 strains, Inoculum size ; 10⁶/ml

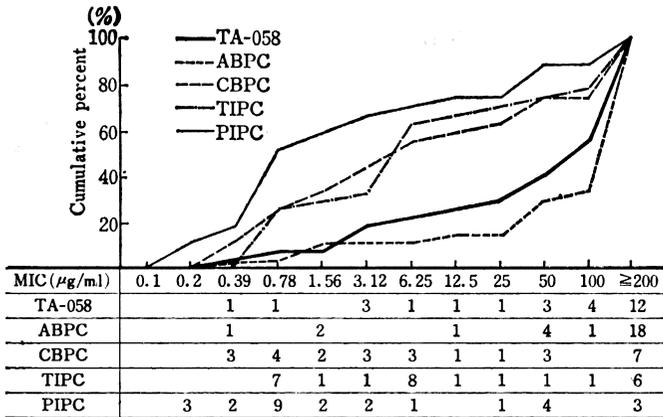


Fig. 12 Correlogram between TA-058 and ABPC or CBPC
Indole (+) *Proteus* 27 strains, Inoculum size ; 10⁶/ml

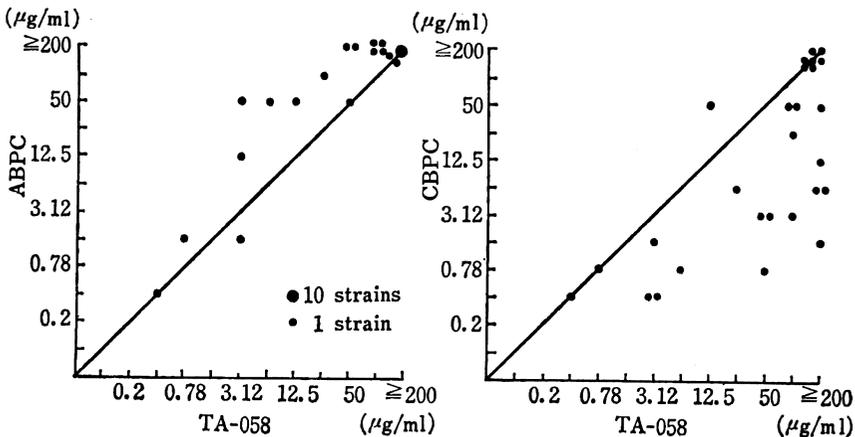


Fig. 13 Susceptibility of *P. aeruginosa* to TA-058

P. aeruginosa 54 strains, Inoculum size ; 10^6 /ml

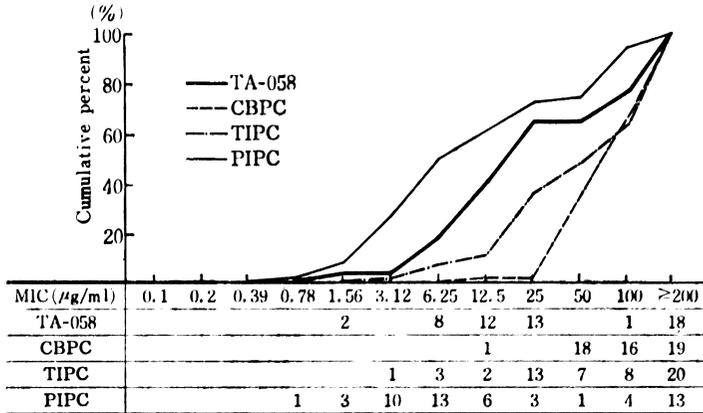
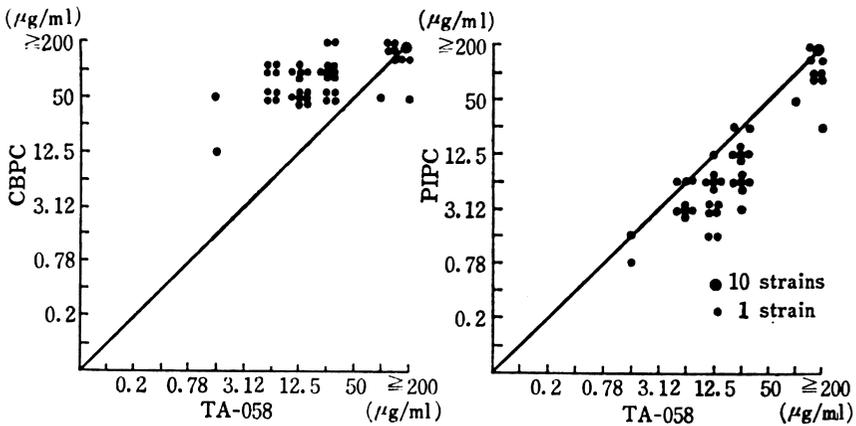


Fig. 14 Correlogram between TA-058 and CBPC or PIPC

P. aeruginosa 54 strains, Inoculum size ; 10^6 /ml



上の MIC を示し、PIPC を除く他の 3 剤と同様その抗菌力は弱かった。Fig. 4 に、ABPC および CBPC と本剤との抗菌力の相関を示す。

Enterobacter 属に対しては Fig. 5 に示すように本剤の MIC は 0.78~ ≥ 200 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、27 株中 19 株は 100 $\mu\text{g/ml}$ またはそれ以上を示した。この MIC 分布は他の 4 剤とほぼ同等であり、ABPC、CBPC との相関 (Fig. 6) においても、本剤の MIC はこれら 2 剤と同等であった。

本剤の *C. freundii* に対する MIC は 1.56~ ≥ 200 $\mu\text{g/ml}$ に分布 (Fig. 7) し、27 株中 17 株は 100 $\mu\text{g/ml}$ またはそれ以上の MIC を示した。この成績は PIPC より 1~2 段階劣ったが、他の 3 剤よりは 1~2 段階優れたものであった。本剤と ABPC および CBPC との抗菌力の相関をみると、これら 2 剤が 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示した 25 株および 24 株の中にも、本剤が 1.56

~3.13 $\mu\text{g/ml}$ を示した株がそれぞれ 7 株および 6 株ずつ認められた (Fig. 8)。

P. mirabilis に対する TA-058 の MIC は Fig. 9 に示すとおり 0.39~100 $\mu\text{g/ml}$ に分布したが、これら 27 株中 23 株は、3.12 $\mu\text{g/ml}$ 以下で発育が阻止された。この成績は他の 4 剤とほぼ同等か一段階優れたものであった。本剤の MIC は ABPC、CBPC との抗菌力の相関をみても同等であった (Fig. 10)。

Indole 陽性 *Proteus* 属に対する本剤の MIC 分布は Fig. 11 のとおり 0.39~ ≥ 200 $\mu\text{g/ml}$ であり、27 株中 16 株は 100 $\mu\text{g/ml}$ またはそれ以上の MIC を示した。この抗菌力は ABPC よりは 1~2 段階優れていたが、CBPC、TIPC よりは 2~4 段階、また PIPC よりは 4~8 段階劣った成績であった。Fig. 12 に示すように、ABPC に 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上を示す株の中にも、本剤に 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下の MIC を示した株が 3 株みられた。

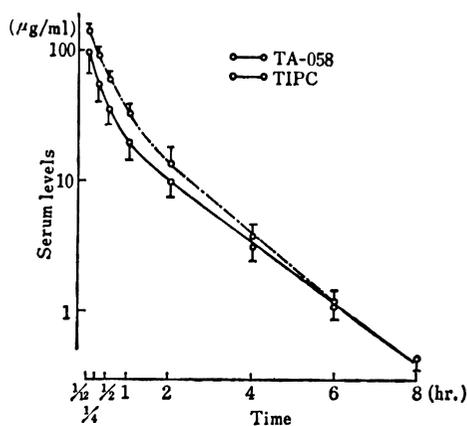
P. aeruginosa に対する TA-058 の抗菌力は Fig. 13 に示すとおりである。本剤の MIC は 1.56~25 $\mu\text{g/ml}$ に 35 株, 100 $\mu\text{g/ml}$ またはそれ以上に 19 株が分布していた。この成績は PIPC より 1 段階程度劣るが, TIPC, CBPC よりは 1~2 段階優れたものであった。Fig. 14

に示すように, 本剤と CBPC との抗菌力の相関をみると, CBPC に 50 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示した 53 株のうち 21 株は本剤の MIC が 1.56~12.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。また, PIPC との相関では逆に本剤に 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上を示した 32 株のうち 11 株が PIPC の MIC が 3.12

Table 1 Summary of healthy volunteers

~TA-058~

Case	Sex	Age (yrs.)	BW (kg)	BL (cm)	Ccr (ml/min.)
M. W.	male	21	60	165	102.7
N. T.	male	21	61	167	105.4
M. T.	male	22	66	171	164.6
M. K.	male	21	59	166	126.2
H. K.	male	22	62	165	152.2
K. O.	male	22	65	165	109.4
Mean		21.5	62.2	166.5	126.8
\pm S. D.		± 0.6	± 2.8	± 2.3	± 26.1

Fig. 15 Serum levels of TA-058
Healthy volunteers, cross over (N=6)
1,000 mg, I. V.Table 2 Serum levels of TA-058
Healthy volunteers, cross over (N=6), 1,000 mg, I. V.

Drug	Case	Serum levels ($\mu\text{g/ml}$)							
		1/12	1/4	1/2	1	2	4	6	8 hr.
TA-058	M. W.	137.0	78.0	47.2	25.2	12.5	4.20	1.51	0.56
	N. T.	104.0	61.2	41.6	24.4	11.8	3.48	1.25	0.50
	M. T.	102.0	58.8	35.2	18.8	8.6	3.07	1.12	0.45
	M. K.	90.0	48.6	31.2	16.4	10.1	3.42	1.12	0.42
	H. K.	63.0	49.8	33.2	17.4	7.8	2.38	0.86	0.32
	K. O.	68.0	33.6	23.6	13.6	7.5	2.50	0.94	0.38
	Mean	94.0	55.0	35.3	19.3	9.7	3.18	1.13	0.44
\pm S. D.	± 27.1	± 14.9	± 8.2	± 4.6	± 2.1	± 0.68	± 0.23	± 0.09	
TIPC	M. W.	152.0	111.6	74.2	45.2	22.5	5.18	1.56	ND
	N. T.	149.6	86.1	54.0	32.6	13.5	3.49	1.10	ND
	M. T.	148.8	82.5	51.0	30.1	11.7	4.29	1.49	ND
	M. K.	110.0	88.8	55.4	30.3	13.0	3.38	1.01	ND
	H. K.	118.4	90.6	54.6	27.2	8.7	2.50	0.92	ND
	K. O.	133.2	86.4	61.4	32.0	11.6	3.81	1.29	ND
	Mean	135.3	91.0	58.4	32.9	13.5	3.78	1.23	—
\pm S. D.	± 17.9	± 10.5	± 8.4	± 6.3	± 4.7	± 0.91	± 0.26		

** : $P < 0.05$, *** : $P < 0.01$, * : $P < 0.001$

Table 3 Pharmacokinetic parameters of TA-058

Drug	Case	A ($\mu\text{g/ml}$)	B ($\mu\text{g/ml}$)	α (hr.^{-1})	β (hr.^{-1})	$T_{1/2}(\alpha)$ (hr.)	$T_{1/2}(\beta)$ (hr.)	AUC (hr. \cdot $\mu\text{g/ml}$)
TA-058	M. W.	133.9	35.4	3.84	0.52	0.18	1.33	103.0
	N. T.	83.9	31.5	3.06	0.53	0.23	1.31	86.8
	M. T.	98.0	23.2	3.40	0.50	0.20	1.39	75.2
	M. K.	92.3	28.0	4.97	0.53	0.14	1.31	71.4
	H. K.	54.6	18.5	2.10	0.51	0.33	1.36	62.3
	K. O.	67.4	20.9	5.11	0.51	0.14	1.36	54.2
	Mean \pm S. D.	88.4 \pm 27.5	26.3 \pm 6.5	3.75 \pm 1.15	0.52 \pm 0.01	0.20 \pm 0.07	1.34 \pm 0.03	75.5 \pm 17.5
TIPC	M. W.	101.5	79.9	3.44	0.66	0.20	1.05	150.6
	N. T.	131.4	51.2	4.03	0.65	0.17	1.06	111.4
	M. T.	133.3	35.6	3.29	0.53	0.21	1.31	107.7
	M. K.	88.4	42.3	2.44	0.63	0.28	1.10	103.4
	H. K.	119.4	18.7	2.06	0.51	0.34	1.36	94.6
	K. O.	115.7	29.8	2.20	0.51	0.32	1.33	109.9
	Mean \pm S. D.	115.0 \pm 17.4	42.9 \pm 21.2	2.91 \pm 0.79	0.58 \pm 0.07	0.25 \pm 0.07	1.20 \pm 0.15	112.9 \pm 19.4

*

*

*: $P < 0.05$ ***: $P < 0.001$

~12.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。

II 吸収・排泄

1. 測定方法

健康成人6名を用いて TA-058 および TIPC の血中濃度および尿中排泄を、それぞれ cross over 法で検討した。健康成人は全て男性で平均年齢、身長、体重、腎機能 (creatinine clearance) は Table 1 に示すとおり標準偏差の少ないものを対象とした。また、これらの対象に cross over 法で probenecid 併用時における TA-058 の血中濃度、尿中排泄もあわせて検討した。健康成人に TA-058 および TIPC 1,000 mg を生理食塩水 20 ml に溶解して3分間かけて1回静注し、5分、15分、30分、1, 2, 4, 6, 8時間後にそれぞれ採血、血清分離した後、その血清を血中濃度測定に供した。

血中濃度測定と同時に両剤静注後0~2, 2~4, 4~6, 6~8時間の各時間帯に採尿し、尿中濃度を測定し、これに各時間帯の尿量を乗じての尿中排泄量を求め、投与量との比から各剤の尿中回収率を算出した。尿中濃度は、各時間尿を pH 7.0 のリン酸緩衝液 (PBS) で10~200倍に希釈して測定に供した。

ついで TA-058 の血中濃度、尿中排泄におよぼす probenecid の影響を検討する目的で、同一健康成人について probenecid 1g 経口投与30分後に TA-058

1,000 mg を1回静注し、同様に血中濃度および尿中濃度を測定し、TA-058 単独使用時のそれと比較検討した。

なお、各濃度測定は *B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする薄層カップ法により行い、標準曲線は、血中濃度測定には正常ヒト新鮮血清希釈を、尿中濃度測定には pH 7.0 PBS 希釈を用いた。

2. 成績

1) 健康成人における血中濃度、尿中排泄

(1) 血中濃度

健康成人6名に cross over 法にて TA-058 および TIPC 1,000 mg を1回静注した際の血中濃度推移は Table 2, Fig. 15 に示したとおりである。

TA-058 の血中濃度は注射5分後に平均 94.0 $\mu\text{g/ml}$ を示し、1時間までは比較的急速に低下した。1時間値は 19.3 $\mu\text{g/ml}$ で、以後血中濃度は比較的緩徐に低下し、8時間後には 1 $\mu\text{g/ml}$ 以下となった。一方、TIPC は全測定時間にわたって TA-058 よりも高い血中濃度を示したが、注射後8時間では測定不能であった。注射後5分から2時間までの各測定値は両者間で推計学上有意味の差を認めた。

両剤の pharmacokinetic parameter は Table 3 に示したとおりである。TA-058, TIPC の血中半減期(β 相)はそれぞれ平均 1.34 時間、1.20 時間で有意の差が

Table 4 Urinary excretion of TA-058
Healthy volunteers, cross over (N=6), 1,000 mg, I. V.

Drug	Case	0~2 hr.		2~4 hr.		4~6 hr.		6~8 hr.		0~8 hr.	
		Levels ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (mg)	Levels ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (mg)	Levels ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (mg)	Levels ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (mg)	Recovery (mg)	Rate (%)
TA-058	M. W.	4,660	587.2	920	134.3	184	20.8	22.8	4.5	746.7	74.7
	N. T.	4,600	561.2	720	266.4	114	18.8	12.8	3.0	849.4	84.9
	M. T.	1,660	581.0	355	97.6	560	89.6	29.0	5.5	773.7	77.4
	M. K.	3,200	569.6	580	69.6	112	14.6	11.6	1.4	655.2	65.5
	H. K.	4,520	479.1	1,220	96.4	294	25.0	25.2	3.0	603.5	60.4
	K. O.	1,900	608.0	730	197.1	116	19.2	13.6	2.0	826.3	82.6
	Mean \pm S. D.	3,523 \pm 1,040	564.4 \pm 44.7	754 \pm 295	143.6 \pm 74.6	230 \pm 176	31.3 \pm 28.7	19.2 \pm 7.4	3.2 \pm 1.5	742.5 \pm 96.3	74.3 \pm 9.6
TIPC	M. W.	3,090	463.5	2,820	197.4	350	38.5	110.0	9.9	709.3	70.9
	N. T.	3,490	680.6	1,740	156.6	276	27.6	49.2	4.9	869.7	87.0
	M. T.	3,680	662.4	1,740	200.1	415	45.7	63.0	7.2	915.4	91.5
	M. K.	4,580	421.4	1,460	153.3	402	40.2	67.2	6.4	621.2	62.1
	H. K.	4,300	623.5	1,240	93.0	174	13.1	21.2	1.9	731.5	73.2
	K. O.	5,000	775.0	2,100	136.5	393	29.5	27.9	4.9	945.9	94.6
	Mean \pm S. D.	4,023 \pm 723	604.4 \pm 135.6	1,850 \pm 557	156.2 \pm 40.0	335 \pm 94	32.4 \pm 11.7	56.4 \pm 32.1	5.9 \pm 2.7	798.8 \pm 129.9	79.9 \pm 13.0

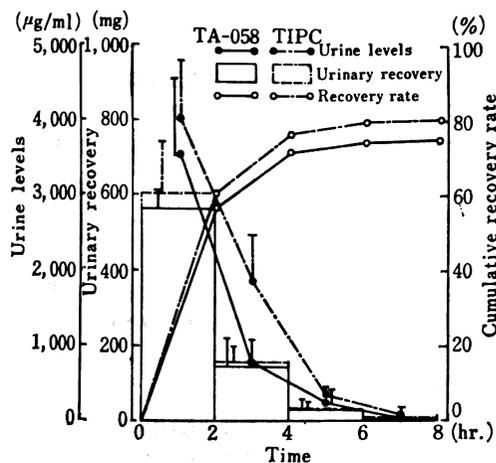
**

*

*

*: $P < 0.05$ **: $P < 0.01$ ***: $P < 0.001$

Fig. 16 Urinary excretion of TA-058
Healthy volunteers, cross over (N=6)
1,000 mg, I. V.



認められた。一方、血中濃度下面積値 (AUC) は、それぞれ平均 $75.5 \text{ hr} \cdot \mu\text{g/ml}$ および $112.9 \text{ hr} \cdot \mu\text{g/ml}$ で、TIPC の方が有意の高値を示した。

(2) 尿中排泄

健康成人6名に cross over 法にて TA-058 および

TIPC 1,000 mg を1回静注した際の尿中排泄は Table 4, Fig. 16 に示すとおりである。尿中濃度は最初の2時間で最も高く、その値は本剤で平均 $3,523 \mu\text{g/ml}$ 、TIPC で $4,023 \mu\text{g/ml}$ であったが、両者とも時間の経過とともに尿中濃度は低下した。尿中回収量も同様、最初の2時間に最も多く回収され、両者それぞれ平均 564.4 mg 、 604.4 mg を示し、以後時間の経過に従って減少した。尿中濃度、尿中回収量ともに0~2時間、6~8時間の時間帯で両者間に有意の差がみられた。しかし、静注後8時間までの尿中回収率は TA-058 で平均 74.3% 、TIPC で 79.9% と両者間に差は認められなかった。

2) 吸収・排泄に及ぼす probenecid の影響

(1) 血中濃度

同一健康成人6名に probenecid 1 g 1回内服、30分後に TA-058 $1,000 \text{ mg}$ 1回静注した際の血中濃度推移を、TA-058 単独使用時のそれと比較した成績は Table 5, Fig. 17 に示したとおりである。静注1時間以降は、本剤単独使用時よりも probenecid 併用時の方が血中濃度は高値を示す傾向がみられたが、推計学的に差を認めたのは4時間以降の各値のみであった。

両者について pharmacokinetic parameter を比較すると Table 6 に示すように、各 parameter と両

Table 5 Serum levels of TA-058
Healthy volunteers, cross over (N=6), 1,000 mg, I. V.

Drug	Case	Serum levels ($\mu\text{g/ml}$)							
		1/12	1/4	1/2	1	2	4	6	8 hr.
TA-058 alone	M. W.	137	78.0	47.2	25.2	12.5	4.20	1.51	0.56
	N. T.	104	61.2	41.6	24.4	11.8	3.48	1.25	0.50
	M. T.	102	58.8	35.2	18.8	8.6	3.07	1.12	0.45
	M. K.	90	48.6	31.2	16.4	10.1	3.42	1.12	0.42
	H. K.	63	49.8	33.2	17.4	7.8	2.38	0.86	0.32
	K. O.	68	33.6	23.6	13.6	7.5	2.50	0.94	0.38
	Mean \pm S. D.	94.0 \pm 27.1	55.0 \pm 14.9	35.3 \pm 8.2	19.3 \pm 4.6	9.7 \pm 2.1	3.18 \pm 0.68	1.13 \pm 0.23	0.44 \pm 0.09
TA-058 with probenecid	M. W.	124	67.8	44.8	27.4	14.6	5.10	1.88	0.66
	N. T.	112	55.8	34.8	22.0	11.2	4.10	1.52	0.52
	M. T.	76	38.4	29.2	18.6	10.7	3.99	1.38	0.61
	M. K.	77	36.0	24.4	19.0	11.7	4.70	1.80	0.81
	H. K.	93	70.4	48.4	18.8	13.7	3.58	1.20	0.41
	K. O.	72	42.0	28.4	17.2	9.2	3.20	1.13	0.61
	Mean \pm S. D.	92.3 \pm 21.5	51.7 \pm 15.1	35.0 \pm 9.6	20.5 \pm 3.7	11.9 \pm 2.0	4.11 \pm 0.70	1.49 \pm 0.31	0.60 \pm 0.13

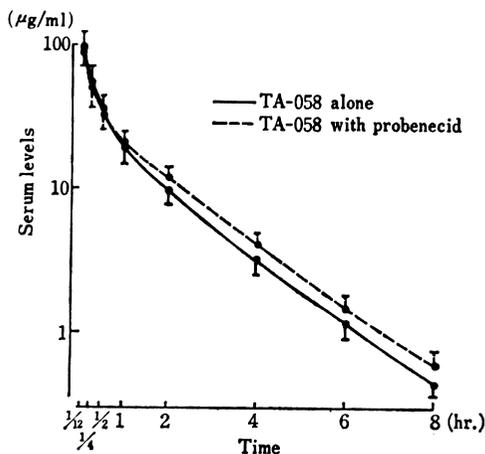
* : $P < 0.05$ ** : $P < 0.01$

**

*

*** : $P < 0.001$

Fig. 17 Serum levels of TA-058
Healthy volunteers, cross over (N=6)
1,000 mg, I. V.



者間に差はみられなかった。

(2) 尿中排泄

probenecid の尿中排泄に及ぼす影響は Table 7, Fig. 18 に示すとおりである。最初の4時間までは両者間に差を認めなかったが、4~8時間では尿中濃度、尿中回収量ともに probenecid 併用時の方が有意に高値

を示した。しかし、0~8時間の尿中回収率はそれぞれ74.3%および64.5%で、両者間に差を認めなかった。

III 臨床成績

1. 対象

対象は尿路感染症3例(男2例,女1例)で年齢は29~44歳である。3例とも慢性腎不全または腎移植などの基礎疾患を有する症例で、原因菌は *E. coli* 2例, *Acinetobacter* 属1例である。3例ともに本剤使用前に皮内テスト陰性であることおよび問診により薬剤アレルギーの既往のないことを確認した。

2. 使用方法

本剤の1回使用量は1~2gとし、5%ブドウ糖250mlに溶解し点滴静注で1日に2回、5~12日間使用した。

3. 成績

臨床効果判定は、本剤使用后3日以内に自他覚所見の改善および原因菌の消失が認められたものを著効、7日以内に認められたものを有効、本剤使用によっても全く改善が認められないか、または増悪したものを無効と判定した。なお、細菌学的効果判定に際しては、原因菌が 10^3 cells/ml 未満に減少したものを消失、 10^3 cells/ml 以上残存したものを存続、他菌種に交代したものを菌交

Table 6 Pharmacokinetic parameters of TA-058

Drug	Case	A ($\mu\text{g/ml}$)	B ($\mu\text{g/ml}$)	α (hr.^{-1})	β (hr.^{-1})	$T_{1/2}(\alpha)$ (hr.)	$T_{1/2}(\beta)$ (hr.)	AUC ($\text{hr.}\cdot\mu\text{g/ml}$)
TA-058 alone	M. W.	133.9	35.4	3.84	0.52	0.18	1.33	103.0
	N. T.	83.9	31.5	3.06	0.53	0.23	1.31	86.8
	M. T.	98.0	23.2	3.40	0.50	0.20	1.39	75.2
	M. K.	92.3	28.0	4.97	0.53	0.14	1.31	71.4
	H. K.	54.6	18.5	2.10	0.51	0.33	1.36	62.3
	K. O.	67.4	20.9	5.11	0.51	0.14	1.36	54.2
	Mean \pm S. D.	88.4 \pm 27.5	26.3 \pm 6.5	3.75 \pm 1.15	0.52 \pm 0.01	0.20 \pm 0.07	1.34 \pm 0.03	75.5 \pm 17.5
TA-058 with probenecid	M. W.	119.8	43.0	5.02	0.52	0.14	1.33	106.6
	N. T.	123.1	34.2	5.78	0.52	0.12	1.33	87.1
	M. T.	79.9	30.0	6.84	0.50	0.10	1.39	71.7
	M. K.	107.3	29.2	9.49	0.46	0.07	1.51	74.8
	H. K.	88.7	33.2	3.37	0.55	0.21	1.26	86.7
	K. O.	61.1	22.5	3.49	0.47	0.20	1.47	65.4
	Mean \pm S. D.	96.7 \pm 24.3	32.0 \pm 6.8	5.67 \pm 2.30	0.50 \pm 0.03	0.14 \pm 0.06	1.38 \pm 0.09	82.1 \pm 14.7

*

* : $P < 0.05$ Table 7 Urinary excretion of TA-058
Healthy volunteers, cross over (N=6), 1,000 mg, I. V.

Drug	Case	0~2 hr.		2~4 hr.		4~6 hr.		6~8 hr.		0~8 hr.	
		Levels ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (mg)	Levels ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (mg)	Levels ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (mg)	Levels ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (mg)	Recovery (mg)	Rate (%)
TA-058 alone	M. W.	4,660	587.2	920	134.3	184	20.8	22.8	4.5	746.7	74.7
	N. T.	4,600	561.2	720	266.4	114	18.8	12.8	3.0	849.4	84.9
	M. T.	1,660	581.0	355	97.6	560	89.6	29.0	5.5	773.7	77.4
	M. K.	3,200	569.6	580	69.6	112	14.6	11.6	1.4	655.2	65.5
	H. K.	4,520	479.1	1,220	96.4	294	25.0	25.2	3.0	603.5	60.4
	K. O.	1,900	608.0	730	197.1	116	19.2	13.6	2.0	826.3	82.6
	Mean \pm S. D.	3,523 \pm 1,040	564.4 \pm 44.7	754 \pm 295	143.6 \pm 74.6	230 \pm 176	31.3 \pm 28.7	19.2 \pm 7.4	3.2 \pm 1.5	742.5 \pm 96.3	74.3 \pm 9.6
TA-058 with proben- ecid	M. W.	4,900	421.4	790	105.9	955	66.9	215	20.1	614.3	61.4
	N. T.	4,720	547.5	282	39.5	650	91.0	112	23.3	701.3	70.1
	M. T.	1,260	554.4	226	72.3	510	100.6	219	44.9	772.2	77.2
	M. K.	3,600	326.8	826	76.0	875	70.0	396	36.4	509.2	50.9
	H. K.	4,620	485.1	1,600	144.0	865	64.0	201	25.1	718.2	71.8
	K. O.	1,980	388.1	382	75.6	378	42.0	212	47.9	553.6	55.4
	Mean \pm S. D.	3,513 \pm 1,552	453.9 \pm 91.0	684 \pm 516	85.6 \pm 35.5	706 \pm 230	72.5 \pm 20.8	226 \pm 93	33.0 \pm 11.8	644.8 \pm 102.4	64.5 \pm 10.2

*

**

**

**

代と判定した。

各症例に対する本剤の臨床効果は Table 8 に示したとおり、2例が有効、1例が無効であった。有効の2例は *E. coli* の症例で、本剤使用により原因菌も消失したが、無効の1例は *Acinetobacter* 属が存続し、細菌学的にも無効であった。3例ともに自覚的な副作用は認められなかった。

本剤使用前後における末梢赤血球数、hemoglobin 値、血小板数、transaminase (GOT, GPT), alkaline phosphatase, BUN, 血清 creatinine 値などの変動を検討した成績は Table 9 に示すとおりである。3例とも基礎に慢性の腎疾患を有するため貧血ならびに BUN, 血清 creatinine 値の高値が認められるが、本剤の使用によると思われる異常変動は認められなかった。

IV 考 察

TA-058 について、その抗菌力、吸収・排泄ならびに臨床効果を検討したところ、以下のような成績を得た。

1. 抗 菌 力

TA-058 は広範囲な抗菌 spectrum を有する penicillin 系抗生剤であるが、従来の同系剤に劣らない抗菌力を有するとされている。われわれの検討でも同様の成績が得られ、*E. coli* では Ampicillin, Carbenicillin,

Ticarcillin などと同等か、1~2段階優れた抗菌力を示した。

K. pneumoniae, *Enterobacter* 属, *C. freundii* など

Fig. 18 Urinary excretion of TA-058
Healthy volunteers, cross over (N=6)
1,000 mg, I. V.

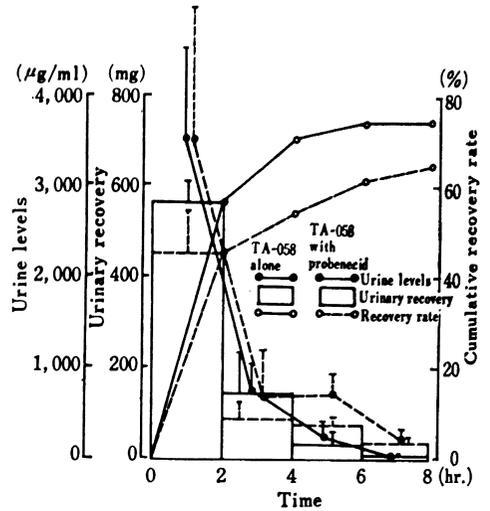


Table 8 Clinical results with TA-058

Case age/sex	Clinical diagnosis	Causative organisms	TA-058		Response		Side effects	Remarks
			Daily dose (g)	Duration (day)	Bacteriological	Clinical		
T. S. 29/M	Acute pyelonephritis	<i>E. coli</i>	2.0×2 D. I.	12	Eradicated	Good	-	Post renal transplantation
A.H. 44/M	U. T. I.	<i>E. coli</i>	1.0×2 D. I.	10	Eradicated	Good	-	CRF (CAPD)
K. S. 32/F	Acute pyelonephritis	<i>Acinetobacter</i> sp.	2.0×2 D. I.	5	Persisted	Poor	-	Post renal transplantation

Table 9 Laboratory findings before and after TA-058 administration

Case		RBC (×10 ⁴)	Hb (g/dl)	Platelet (×10 ⁴)	GOT (mU/ml)	GPT (mU/ml)	Al-P (B-L U/L)	BUN (mg/dl)	S-cr (mg/dl)
T. S.	B	273	9.2	14.2	32	49	5.9	20.3	1.7
	A	215	7.3	21.9	16	27	2.0	30.1	1.7
A. H.	B	278	8.0	29.2	17	29	7.3	39	8.0
	A	268	8.2	29.7	13	13	5.2	40.6	7.6
K. S.	B	268	10.4	24.4	22	21	5.2	68	8.1
	A	442	13.4	14.2	34	36	4.8	76	7.4

B : Before A : After

では、本剤の抗菌力は多少劣ったが、他剤との比較において *E. coli* と同様の感受性パターンを示した。しかし、上記4菌種については、本剤の抗菌力は Piperacillin よりは多少劣る成績であった。Indole 陽性 *Proteus* 属に対しては Carbenicillin, Ticarcillin, Piperacillin などより劣る抗菌力を示したが、*P. mirabilis* では本剤の MIC の peak は 0.39~0.78 $\mu\text{g/ml}$ と全検討菌種中最も強力で、かつこれら3剤よりも優れた抗菌力を有していた。

P. aeruginosa に対しては Carbenicillin, Ticarcillin より優れるものの Piperacillin よりは劣る抗菌力であった。

以上、抗菌力の面からみるとグラム陰性桿菌の種類によっては、これらによる感染症に対する本剤の有効性が示唆される。しかも、本剤は *in vitro* よりも *in vivo* の効果に優れ、各種実験感染で優れた成績が報告されているところから、臨床でも成果の期待できる抗生剤であると考えられる。

2. 吸収・排泄

健康成人に本剤 1,000 mg を1回静注すると、5分以内に 90 $\mu\text{g/ml}$ 前後、1時間以内に 20 $\mu\text{g/ml}$ 以上の血中濃度が得られた。尿中排泄も極めて良好で、8時間までに平均 74.3% が尿中に回収され、かつ尿中濃度も最高 1,900~4,600 $\mu\text{g/ml}$ に達した。これらの数値は Ticarcillin のそれよりやや低く、AUC も Ticarcillin より低値であるが、血中半減期は本剤の方がやや長い傾向を示した。以前に検討した Piperacillin と比較してみると、最高血中濃度は Piperacillin の方が高値であるが、血中からの消失が速やかで血中半減期も短く、本剤は Piperacillin の約2倍の血中持続時間を示すものと思われる。

また、probenecid 併用による本剤の吸収・排泄への影響はほとんどみられず、薬動学的各パラメーターも本剤単独使用時のそれとほとんど有意差を認めなかつ

た。以前に報告した^{2,3)} Carbenicillin や Piperacillin では明らかに probenecid 併用によって2~3倍高い血中濃度が得られたことから、本剤の腎排泄機序はこれら2剤とは異なり、糸球体優位であることが示唆された。

以上の成績から本剤は腎・尿路感染症に対しては有用な抗生剤であると思われる。

3. 臨床成績

慢性腎疾患を基礎に有する3例の尿路感染症に本剤を1日2~4g、5~12日間点滴静注で使用し、有効2例、無効1例の成績を得た。有効の2例では *E. coli* が原因菌であったが、無効例は *Acinetobacter* によるもので、本剤の抗菌力が及ばず除菌し得なかったものと考えられた。一般に重篤な基礎疾患や合併症を有する感染症では、抗生剤療法の成果が上りにくい場合が少なくない。今回のわれわれの検討では症例数は少ないが、3例中2例に有効であったことから、尿路感染症に対しては本剤の有効性は期待できると考える。

今回の検討では副作用は1例も認められなかったが、本剤も penicillin 剤である以上、他の同系剤と同様、今後の臨床使用に際しては副作用発現の可能性もあるので、引続き厳重な注意を要する。

文 献

- 1) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改訂について。Chemotherapy 22: 1126~1128, 1974
- 2) 上田 泰, 松本文夫, 中村 昇, 斉藤 篤, 野田一雄, 大森雅久, 古屋千鶴子, 中村喜典, 宇都宮光明: Carbenicillin に関する研究。Chemotherapy 17: 1140~1146, 1969
- 3) 上田 泰, 松本文夫, 斉藤 篤, 嶋田甚五郎, 大森雅久, 柴 孝也, 山路武久, 井原裕宜: 広域合成 Penicillin T-1220 にかんする臨床的研究。Chemotherapy 25: 1001~1012, 1977

CLINICAL STUDIES ON TA-058

ATSUSHI SAITO, JINGORO SHIMADA, KOYA SHIBA, TAKEHISA YAMAJI,
MOTOFUMI SAEGUSA, HIRONOBU IHARA, TOSHIO HOJO, MASANOBU KAJI
and TADASHI MIYAHARA

The Second Department of Internal Medicine,
The Jikei University School of Medicine

YASUSHI UEDA
The Jikei University School of Medicine

The antimicrobial activity, absorption, excretion and clinical effects on TA-058 were investigated and the following results were obtained.

1) Antimicrobial activity

The antimicrobial activities of TA-058 against the following clinically isolated organisms, i.e. *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter* sp., *C. freundii*, indole-positive *Proteus* sp., *P. mirabilis* and *P. aeruginosa*, were 1-2 steps higher than ampicillin, carbenicillin and ticarcillin to *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter* sp., *C. freundii*, *P. mirabilis* and *P. aeruginosa*, while 2 steps lower than piperacillin to those organisms.

2) Serum levels

The serum levels of TA-058 in healthy adult volunteers after intravenous injection in a single dose of 1,000 mg attained to 94 $\mu\text{g/ml}$ within 5 min. and 20 $\mu\text{g/ml}$ within 1 hr. after the injection. When TA-058 was administered in combination with probenecid to the same volunteers, serum levels were almost similar to those when TA-058 was administered alone.

3) Urinary excretion

The maximum urinary concentration of TA-058 reached to 1,900~4,600 $\mu\text{g/ml}$, and within 8 hours after TA-058 injection, 74.3% of the drug was recovered in average from the urine.

4) Clinical results

TA-058 was administered in 3 cases of urinary tract infections who had chronic renal diseases. The results were 2 good and 1 poor. No side effect was observed.