

TA-058 に関する基礎的研究

小林 裕^{1,2)}・春田 恒和²⁾・大倉 完悦²⁾・黒木 茂一²⁾神戸市立看護短期大学¹⁾神戸市立中央市民病院小児科²⁾

新半合成広域 penicillin 剤 TA-058 について、臨床分離株感受性および *S. aureus* 髄膜炎家兎における髄液中移行濃度を検討し、ampicillin と比較した。

本剤の *E. coli*, *Salmonella*, *P. mirabilis* に対する抗菌力は、ampicillin よりややすぐれていると思われたが、菌株の半数弱が ampicillin に 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性であった *E. coli* では、本剤にも交差耐性があり、また *S. aureus* では ampicillin に及ばなかった。*Klebsiella*, indole 陽性 *Proteus* では両剤ともほぼ同等に抗菌力が弱かったが、*Enterobacter*, *Citrobacter*, *S. marcescens* では 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下の株が少数、*P. aeruginosa* でも 25~100 $\mu\text{g/ml}$ の株が本剤にのみ認められた。

家兎髄膜炎において、本剤は血中濃度が高いので、髄液中濃度実測値は ampicillin より高かったが、最高濃度髄液血清比百分率 4.84%, 2時間までの AUC 髄液血清比百分率 10.1% で、ともに既報の ampicillin の値に及ばなかった。ただし、本剤は髄液中濃度 $T_{1/2}$ が長く、その髄液血清比とともに、今までに検討した penicillin 剤中では最大であった。このことは、本剤が薬動力学上何らかの特殊性をもつことを示唆しているように考えられる。

結 言

TA-058 は 田辺製薬株式会社に開発された、側鎖に N^4 -メチル-D-アスパラギンを結合した新注射用 amoxicillin 誘導体で、他の広域 penicillin より低濃度で殺菌作用があり、血中濃度、組織内濃度ともに ampicillin より高い上に、半減期も長く、*in vivo* 効果がすぐれているといわれる¹⁾。

本剤については、1981年6月から臨床第二相試験が行われ、その成績は1982年6月の第30回日本化学療法学会において、新薬シンポジウムとして討議された。われわれも研究会の一員として若干の基礎的研究を行ったので、その成績を報告する。

材料および方法

1. 臨床分離株感受性

当院中検において各種検査材料から分離された *S. aureus* 15株, *E. coli* 69株, *S. typhi* 4株, *Salmonella* group B 3株, *K. pneumoniae* 23株, *K. oxytoca* 42株, *P. mirabilis* 11株, indole 陽性 *Proteus* 13株, *Enterobacter* sp. 12株, *Citrobacter* sp. 6株, *S. marcescens* 7株, *P. aeruginosa* 15株, 計220株に対する本剤と ampicillin (ABPC) の最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会法²⁾ に準じて測定し、両剤の抗菌力

を比較した。接種菌量は 10^6 cells/ml とした。

2. 髄液中移行

体重 1.5~2 kg の白色健常家兎3羽に既報³⁾の方法で *S. aureus* 髄膜炎を惹起し、本剤 100 mg/kg を静注後、15分毎に8回、ついで30分毎に2回、計3時間までに10回血液、髄液を採取し、本剤濃度を測定した。得られた濃度曲線から曲線下面積 (AUC) および半減期 ($T_{1/2}$) を算出した³⁾。本剤濃度測定法は、*M. luteus* ATCC 9341 株を検定菌とする paper disc 法で、使用培地は trypticase soy agar pH 6.0, standard は $\frac{1}{15}$ M 磷酸緩衝液 pH 7.0 で作製した。本法での測定下限は 0.39 $\mu\text{g/ml}$ であった。

成 績

1. 臨床分離株感受性

成績を Table 1 に示した。*S. aureus* 15株では、本剤の MIC は 1.56~12.5 $\mu\text{g/ml}$, ABPC は 0.1~6.25 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、ピークはそれぞれ 3.12~6.25 $\mu\text{g/ml}$, 0.78 $\mu\text{g/ml}$ にあり、ABPCの方がすぐれていた。*E. coli* 69株では、両剤とも二峰性の分布を示し、ピークは本剤は 1.56~3.12 $\mu\text{g/ml}$ と >100 $\mu\text{g/ml}$, ABPC は 3.12~6.25 $\mu\text{g/ml}$ と >100 $\mu\text{g/ml}$ にあり、本剤の方がすぐれているかと思われ、*Salmonella*, *P. mirabilis* においても同様な傾向が認められたが、*E. coli* 株の半数

[illegible]

Table 2 The serum and cerebrospinal fluid (CSF) levels of TA-058 after an intravenous administration of 100 mg/kg of the drug in the staphylococcal meningitis in rabbits

Rabbit No.	Specimen	Minutes after an i. v. administration									
		15	30	45	60	75	90	105	120	150	180
1	Serum	192	158	112	88	58	41	31.5	23	15	9
	CSF	2.52	4.08	4.8	5.1	5.0	4.6	3.6	3.35	3.12	2.78
2	Serum	330	240	162	116	74	52	36	25	15.8	9
	CSF	11.2	15.8	19.2	18.2	17.2	15.8	15	13.2	10.6	9.4
3	Serum	152	124	90	48	27	22	15.8	11.6	5.1	2.6
	CSF	6.4	6.9	8.8	6.6	6.2	5.9	5.3	4.7	4.0	3.4
Mean ±Standard error	Serum	225 ±53.9	174 ±34.4	121 ±21.3	84.0 ±19.7	53.0 ±13.8	38.3 ±8.76	27.8 ±6.12	19.9 ±4.17	12.0 ±3.44	6.87 ±2.13
	CSF	6.71 ±2.51	8.93 ±3.53	10.9 ±4.29	9.97 ±4.14	9.47 ±3.88	8.77 ±3.54	7.97 ±3.55	7.08 ±3.08	5.91 ±2.36	5.19 ±2.11

Table 3 The half-lives ($T_{1/2}$) and areas under the curve (AUC) of TA-058 after an intravenous administration of 100 mg/kg of the drug in the staphylococcal meningitis in rabbits

Rabbit No.	$T_{1/2}$ (min.)			AUC ($\mu\text{g/ml} \cdot \text{min.}$)								
	CSF	Serum	CSF/ Serum	15~60 min.			15~120 min.			15~180 min.		
				CSF	Serum	%	CSF	Serum	%	CSF	Serum	%
1	126	36.0	3.50	190.35	6,150	3.10	451.725	8,940	5.05	637.275	9,870	6.46
2	124	30.9	4.01	745.5	9,375	7.95	1,701	12,862.5	13.2	2,358	13,846.5	17.0
3	108	27.3	3.96	333	4,710	7.07	678.75	6,129	11.1	920.25	6,495	14.2
Mean	122	31.8	3.84	422.55	6,742.5	6.27	943.575	9,308.25	10.1	1,304.925	10,069.8	13.0

考 按

抗菌力についてわれわれとシンポジウムの成績¹⁾を比較すると、*S. aureus* では ABPC の方がすぐれ、*E. coli*, *Salmonella*, *P. mirabilis* では本剤がややまさっている点、ほぼ同様であった。なおわれわれは検討できなかったが、*S. epidermidis*, *S. pyogenes*, *S. faecalis* では ABPC, *H. influenzae* では本剤の方がすぐれている¹⁾。すなわち本剤はグラム陰性桿菌側に特長があると考えられる。しかし *E. coli* で二峰性にピークがあり、半数弱の菌株が両剤に対してともに $>100 \mu\text{g/ml}$ であったことから、交差耐性の存在が推測され、このことは *E. coli* による単純性膀胱炎における MIC と効果との関係¹⁾に表われている。

本剤の髄液中移行効率を ABPC³⁾と比較すると、最

高濃度髄液血清比百分率は、本剤 4.84%，ABPC 6.15%，2時間までの AUC 髄液血清比百分率は、本剤 10.1%，ABPC 16.8%で、いずれも ABPC に及ばない。しかし本剤は血中濃度が高いために髄液中濃度も高く、また髄液中での半減期が長いから、大量投与が可能であれば、MIC がほとんど $0.1 \mu\text{g/ml}$ 以下である *S. pneumoniae*¹⁾ による髄膜炎には ABPC を上回る効果を期待できるかも知れない。ただし、耐性菌株の増加によって髄膜炎における ABPC の地位が低下した現在、これだけの成績からは、ABPC と交差耐性のある本剤を強いて髄膜炎に試用するほどの利点は見い出せない。

抗生剤の髄液からの排除の機序には不明の点が多い⁴⁾が、この点で本剤が ABPC と異なった態度を示すことは、本剤の薬動力学上の特殊性を示唆する興味ある所見と思われた。

文 献

- 1) 第30回日本化学療法学会総会：新薬シンポジウムⅢ, TA-058, 1982 (東京)
- 2) 五島遼智子, 徐慶一郎, 河喜多龍禅, 小酒井 望, 三橋 進, 西野武志, 大沢伸孝, 田波 洋：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について (1968年制定, 1974年改訂)。Chemotherapy 29 (1) : 76~79, 1981
- 3) MORIKAWA, Y.: Comparative pharmacokinetics of ampicillin and carbenicillin in the cerebrospinal fluid of rabbits with staphylococcal meningitis with reference to half-lives and areas under the curve. Jpn. J. Antibiotics 34 (2) : 211~218, 1981
- 4) 小林裕, 春田恒和：抗生物質, 髄膜炎を中心に。脳神経外科 9 (7) : 771~783, 1981

FUNDAMENTAL STUDIES ON TA-058 —SENSITIVITY OF THE CLINICAL ISOLATES AND PASSAGE OF THE DRUG INTO THE CEREBROSPINAL FLUID IN STAPHYLOCOCCAL MENINGITIS IN RABBITS—

YUTAKA KOBAYASHI^{1,2)}, TSUNEKAZU HARUTA²⁾,
KANETSU OHKURA²⁾ and SHIGEKAZU KUROKI²⁾

Kobe City College of Nursing¹⁾

Department of Pediatrics, Kobe Central Municipal Hospital²⁾

A new penicillin, TA-058, was evaluated in regard to MICs to 220 strains of various clinical isolates and passage into the cerebrospinal fluid (CSF) in experimental staphylococcal meningitis in rabbits, and the following results were obtained.

1) Antibacterial activity of the drug was slightly more active than ABPC against *E. coli*, *Salmonella* and *P. mirabilis*, however it showed cross-resistance against about 50 % of *E. coli* isolates, those MICs were $>100 \mu\text{g/ml}$ and TA-058 was less active than ABPC against *S. aureus*. Both TA-058 and ABPC were scarcely active against *Klebsiella* and indole (+) *Proteus*, whereas few strains of *Enterobacter*, *Citrobacter* and *S. marcescens* was susceptible to $\leq 6.25 \mu\text{g/ml}$ of TA-058 only and also in *P. aeruginosa* few strains were susceptible to $25\sim 100 \mu\text{g/ml}$ of the drug.

2) With experimental staphylococcal meningitis in rabbits, concentration of TA-058 in the CSF was more higher than ABPC, since TA-058 maintained well absorbed in serum.

But a CSF/serum ratio of maximum concentration and AUC up to 2 hours was 4.84 % and 10.1 %, respectively, then these values were lower than those of ABPC which had already been reported. However, TA-058 was recorded highest value in both $T_{1/2}$ of CSF concentration and CSF/serum ratio compared with all other penicillins.

Based on above results, it was suggested that TA-058 is a novel antibiotic in pharmacokinetically.