

新マクロライド系抗生物質 TE-031に関する細菌学的検討

小野武夫・沼田和生・井上松久*・三橋 進

エビゾーム研究所

群馬大学医学部薬剤耐性菌実験施設*

新規経口用マクロライド系抗生物質 TE-031の *in vitro* および *in vivo* 抗菌力を erythromycin(EM), および oleandomycin(OL), josamycin(JM), rokitamycin(RKM), lincomycin(LCM)を対照薬として検討を加え、以下のような成績を得た。

1. TE-031の抗菌スペクトルはEMと同様であった。TE-031は *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *S. pneumoniae*などのグラム陽性菌に対し、JM, RKMよりも強い抗菌力を示し、EMに比べてその抗菌力は同等あるいはやや優れた結果であった。またグラム陰性菌(*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*等)に対する本剤の抗菌力はEMと同様弱かったが *Haemophilus influenzae*, *Legionella* sp., *Neisseria gonorrhoeae*, *Moraxella* subgenus *Branhamella catarrhalis* に対しては強い抗菌力を示した。

2. TE-031はグラム陽性 MLs 耐性菌に対してはEMと同様無効であった。また、誘導型 MLs 耐性 *S. aureus* を用い耐性誘導能の有無を調べたところ、TE-031はEMと同様耐性誘導能が認められた。

3. TE-031の抗菌力は培地の種類、接種菌量の影響をほとんど受けなかった。しかしながら培地 pHの影響が認められ、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対するTE-031の抗菌力はアルカリ性側で良好となった。さらに50%ウマ血清添加に伴い、TE-031の抗菌力は2~16倍増強された。

4. TE-031の殺菌効果は菌種により異なり *S. aureus*, *S. pyogenes* に対し静菌的であったが、呼吸器感染症の主要な起因菌である *S. pneumoniae* および *H. influenzae* に対しては殺菌的であった。

5. TE-031は *S. aureus*, *S. pyogenes* および *S. pneumoniae* によるマウス実験の全身感染症, *S. aureus* によるマウス実験の皮下膿瘍および *S. pneumoniae* によるマウス実験の呼吸器感染症に対しEMより明らかに優れた治療効果を示した。

6. TE-031は50 mg/kg 経口投与においてEMに比べ数倍高い血清中濃度を示しかつ持続性を示した。

TE-031(6-O-methyl-erythromycin A)は大正製薬株式会社総合研究所において合成された新規マクロライド系抗生物質である。本剤は erythromycin A(EM A)の6位の水酸基を化学的にメチル化したものであり、化学構造は Fig. 1 に示すとおりである。

TE-031はグラム陽性菌、グラム陰性菌の一部およびマイコプラズマ等に抗菌力を示すことが報告されている^{1,2)}。

今回、われわれはTE-031の *in vitro* および *in vivo* の抗菌作用について既知マクロライド系抗生物質(MLs)と比較検討したので報告する。

I. 実験材料および実験方法

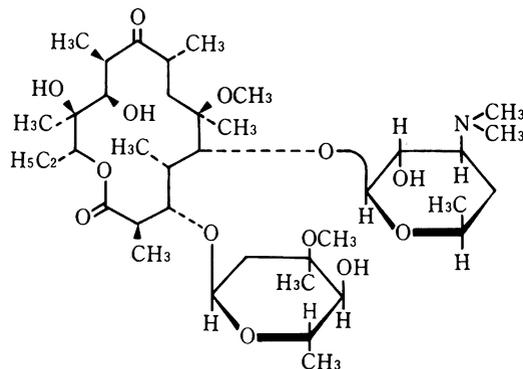
1. 使用菌株

標準菌株および臨床分離株は群馬大学医学部薬剤耐性菌実験施設およびエビゾーム研究所保存株を使用した。

2. 使用薬剤

TE-031(980 μg/mg)は大正製薬株式会社から提供され

Fig. 1 Chemical structure of TE-031



(-)-(3*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*R*,9*R*,11*R*,12*R*,13*S*,14*R*)-4-[(2,6-dideoxy-3-*C*-methyl-3-*O*-methyl- α -1-*ribo*-hexopyranosyl)oxy]-14-ethyl-12,13-dihydroxy-7-methoxy-3,5,7,9,11,13-hexamethyl-6-[[[3,4,6-trideoxy-3-(dimethylamino)- β -*D*-xylo-hexopyranosyl]oxy]oxacyclotetradecane-2,10-dione

たものを使用した。比較薬剤には erythromycin (EM, 942 $\mu\text{g}/\text{mg}$; Polfa), josamycin (JM, 970 $\mu\text{g}/\text{mg}$; 山之内製薬), rokitamycin (RKM, 969 $\mu\text{g}/\text{mg}$; 東洋醸造), oleandomycin (OL, 750 $\mu\text{g}/\text{mg}$; Sigma) および lincomycin (LCM, 852 $\mu\text{g}/\text{mg}$; 日本アプジョン) を使用した。

3. 最小発育阻止濃度 (MIC) の測定

日本化学療法学会標準法³⁾に準じ寒天平板希釈法で最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。すなわち, Sensitivity test broth (STB; 栄研) で 37°C 18 時間培養した菌液から調整した約 10^8 cfu/ml および約 10^6 cfu/ml の菌液の約 5 μl をマイクロプランター (佐久間製作所, 東京) を用いて薬剤の倍数希釈濃度を含む Sensitivity test agar (STA; 栄研) 平板上に接種した。その後 37°C 18 時間培養し被検菌の増殖が認められなかった最小濃度を MIC とした。ただし, 前培養液には *S. pyogenes* の場合 Brain heart infusion broth (BHIB; 栄研), *S. pneumoniae* では 5% ウマ血清加 BHIB, *H. influenzae* では 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ NAD (β -Nicotinamide Adenine Dinucleotide), 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ Hemin 加 STB を用い, MIC 測定平板には *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* では 5% ウマ脱繊維血液加 STA, *H. influenzae* では 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ NAD, 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ Hemin 加 STA を用いた。*N. gonorrhoeae* では前培養, MIC 測定とともに 1% hemoglobin (Difco), 1% IsoVitalX enrichment (BBL) 加 Proteose No. 3 agar (Difco) を使用し, プレート上の菌体をかき取り BSG (buffered saline with gelatin) 0.5 ml に懸濁し, 約 10^8 cfu/ml に調製した。培養は 37°C 18 時間ロウソク培養した。*Legionella* sp. では前培養, MIC 測定平板ともに Antibiotic medium 3 (AM 3; Difco) に Yeast extract (Difco) および活性炭を各々 0.2%, 寒天を 1.5% になるように加え, さらに L-システイン塩酸塩を 80 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 可溶性ピロリン酸鉄を 200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ となるように添加した培地を使用し, プレート上の菌体をかき取り BHIB に懸濁した菌液 (約 10^8 cfu/ml) を接種菌液とした。培養は 37°C 62 時間で行った。

また嫌気性菌の場合は日本化学療法学会嫌気性菌最小発育阻止濃度測定法⁴⁾に準じて測定し, 前培養液には GAM broth (GAMB; 日水製薬), MIC 測定平板には GAM agar (GAMA; 日水製薬) を使用し, スチールウール法による嫌気培養を行った。ただし *Peptococcus* sp. の場合, MIC 測定平板には 5% ウマ脱繊維血液加 GAMA を用いた。

4. 抗菌力に及ぼす諸因子の影響

1) 培地の影響

HIA, BHIA, Nutrient agar (NA; 栄研), Trypto-soy agar (TSA; 栄研), Mueller-Hinton agar (MHA; 栄研), Sensitivity disc agar (SDA; 日水製薬) および STA を用

い接種菌量は約 10^6 cfu/ml と 10^8 cfu/ml で MIC を測定した。

2) 接種菌量の影響

前培養液に STB を用い 37°C で 18 時間培養した菌液からそれぞれ約 10^8 , 10^7 , 10^6 , 10^5 cfu/ml の菌液を調整して MIC を測定した。

3) 培地 pH の影響

HCl または NaOH で pH を調整した STA を用い, 約 10^6 cfu/ml と 10^8 cfu/ml の接種菌量で MIC を測定した。

4) 血清添加の影響

ウマ血清を STA に 5, 10, 20, 50% となるように添加し, 約 10^6 cfu/ml と 10^8 cfu/ml の接種菌量で MIC を測定した。

5. 殺菌効果の測定

1) 最小殺菌濃度 (MBC) の測定

被検菌株を STB で 37°C 一夜培養した菌液を適宜希釈し, 薬剤の倍数希釈濃度を含む STB に接種した (最終菌量は約 10^4 cfu/ml, 10^5 cfu/ml および 10^6 cfu/ml とした)。これを 37°C 18 時間培養後, 肉眼的に菌の増殖が認められなかった最小薬剤濃度を MIC とした。MIC 測定後各培養液の約 5 μl を薬剤を含まない STA に移植し, 37°C 20 時間培養後, コロニー数が接種菌量の 0.1% 以下となる最小薬剤濃度を MBC とした。ただし MIC 測定の培地として *S. pyogenes* の場合は BHIB, *S. pneumoniae* では 5% ウマ血清加 BHIB, *H. influenzae* では 5% Fildes enrichment (Difco) 加 BHIB を用い, MBC 測定平板については *S. pyogenes* および *S. pneumoniae* の場合 5% ウマ脱繊維血液加 STA を, *H. influenzae* では 5% Fildes enrichment 加 STA を用いた。

2) 増殖曲線に及ぼす影響

被検菌 *S. aureus* FDA 209P JC-1 および *S. aureus* Smith については培地として STB, *S. pyogenes* Cook については BHIB, *S. pneumoniae* では 5% ウマ脱繊維血液加 BHIB を用い 37°C 一夜培養した菌液を同一の新鮮培地に接種し, 37°C で振とう培養した。生菌数が約 10^6 cfu/ml になった時点で被験薬を添加し経時的に生菌数を測定した。

6. 耐性誘導実験

使用菌株としてマクロライド耐性 B 群菌である *S. aureus* MS 12786 およびマクロライド耐性 C 群菌である *S. aureus* MS 12810 を用いた。使用菌株は 37°C 18 時間前培養を行い, 10 ml の STB に 0.2 ml 接種し, 37°C 2 時間振とう培養した。その後, 誘導能被験薬として TE-031 あるいは EM を最終濃度が 0.05 $\mu\text{g}/\text{ml}$ となるように加え, 37°C 1 時間振とう培養した。次に, これらの菌液 0.1 ml を TE-031 あるいは EM の各最終濃度が 50

$\mu\text{g/ml}$ となるようにした4.9 ml の新鮮 STB に接種し、37°C で振とう培養を行い、経時的に Photoelectric colorimeter Model AE-22 (Erma Optical Works Ltd.) を用いて 540 nm での吸光度を測定することにより菌の増殖を観察した。

7. マウス実験の全身感染症に対する防御効果

マウスは Std: ddY 系, 雄, 4 週齢, 体重 $25 \pm 1 \text{ g}$, 1 群 20 匹を用いた。感染菌は当研究所保存菌株を用いた。S. aureus Smith は HIA で, S. pyogenes MS 15028 は BHIB で, S. pneumoniae MS 15024 は 10% ウマ血清加 BHIB で 37°C 18 時間培養した。各菌株とも 5% mucin (半井化学) に懸濁し, マウス腹腔内に 0.2 ml 接種した。薬剤は感染 1 時間後に 5% アラビアゴム液に懸濁したものを 1 回経口投与した。防御効果は感染 7 日後のマウス生存匹数から Probit 法⁵⁾ により算出した $\text{ED}_{50}(\text{mg/kg})$ で示した。

8. マウス実験の皮下膿瘍に対する防御効果

マウスは Std: ddY 系, 雄, 4 週齢, 体重 $25 \pm 1 \text{ g}$, 1 群 5 匹を用いた。感染菌 (S. aureus MS 15029) は HIA 上で 37°C 一夜培養した後, 菌をかき取り, 生理食塩液に懸濁し必要な菌量に調整した。この 0.1 ml を背部皮下に接種し, 感染 2 時間後に 5% アラビアゴム液に懸濁した薬剤を 1 回経口投与した。感染 72 時間後に背部皮膚を静かにはがして膿瘍の長径と短径を測定し, その和の 1/2 を膿瘍径とした。

9. マウス実験の呼吸器感染症に対する治療効果

1) マウス実験的肺炎の作製法

マウスは Sic: ICR 系, 雄, 4 週齢, 体重 $20 \pm 1 \text{ g}$, 1 群 10 匹を用いた。感染菌 (S. pneumoniae HL-438) は 5% ウマ脱繊維血液加 HIA 上で 37°C 一夜培養した後, 菌をかき取り, Phosphate-buffered saline, pH 7.2 (PBS; Na_2HPO_4 , 1.15 g; KH_2PO_4 , 0.2 g; NaCl, 8.0 g; KCl, 0.2 g; distilled water, 1000 ml) に懸濁し感染菌液とした。マウスを Sodium pentobarbital (Nembutal; Abbott Laboratories) で麻酔し, 感染菌液 30 μl を経鼻的に滴下吸入させ肺炎を惹起させた。

2) 治療

薬剤投与は 5% アラビアゴム液に懸濁して行った。第一の治療実験としては薬剤を感染 9 時間後に 1 回経口投与した。第二の治療実験としては薬剤を感染 24 時間後に 1 回経口投与した。マウス死亡数は感染後 14 日間毎日観察記録した。 ED_{50} および 95% 信頼限界は Probit 法⁵⁾ に基づいて算出した。また, 薬剤投与 24 時間後の各 dose におけるマウス肺内生菌数を測定した。第三の治療実験においては感染 24, 48, 72 時間後に 3 回経口投与し, 治療効果は経時的に肺内生菌数を測定することにより判定した。

3) 肺内生菌数測定法

マウスを脱血屠殺し, 肺を無菌的に摘出後 2 ml の BSG を加えてホモジナイズした。さらに BSG で 10 倍希釈系列を作製し, 0.05 ml ずつ 5% ウマ脱繊維血液加 HIA 平板に塗布し, 37°C 一夜培養後コロニー数を測定した。なお菌数の減少している検体は 0.2 ml 塗布した。マウスは 1 群 3 匹とし, マウス肺当たりの菌数の 3 つの対数値の幾何平均値を求めて各時点の肺内生菌数 ($\log_{10} \text{cfu/lungs}$) とした。

10. マウス血清中濃度測定

1 群 3 匹のマウスに各薬剤を各々 50 mg/kg 経口投与し, 経時的に血清中濃度を測定した。薬剤濃度は M. luteus ATCC 9341 を被検菌とした薄層 disc 法⁶⁾ により測定した。なお検量線は薬剤をマウス血清で希釈し作製した。

II. 実験結果

1. 抗菌スペクトル

TE-031 の抗菌スペクトルを EM, OL, JM, RKM および LCM を対照薬として比較検討し, その結果を Table 1, 2 に示した。グラム陽性菌に対し TE-031 は従来のマクロライド系抗生剤および LCM と同様に広範な抗菌スペクトルと強い抗菌力を有し, 対照薬の中で最も強い抗菌力を示す EM と比べ同等ないし若干強い抗菌力を示した。グラム陰性菌に対する TE-031 の抗菌力は対照薬と同様 E. coli B, K. pneumoniae PCI-602 の 2 株を除いて弱いものであった。

2. MLs 耐性型別 S. aureus に対する抗菌力

S. aureus の A 群耐性菌, B 群耐性菌および C 群耐性菌に対する TE-031 の抗菌力を EM, OL, JM, RKM および LCM を対照薬として比較検討し, その結果を Table 3 に示した。TE-031 は A 群耐性菌および B 群耐性菌には EM と同様無効であった。C 群耐性菌に対しての TE-031 の MIC は接種菌量 10^6 cfu/ml では $1.56 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ と小さな値を示したが, 接種菌量 10^8 cfu/ml の場合は $6.25 \sim > 100 \mu\text{g/ml}$ の大きな値を示した。

3. 臨床分離株に対する抗菌力

臨床的に分離された S. aureus, S. epidermidis, S. pyogenes, S. pneumoniae, E. faecalis, E. faecium, E. coli, K. pneumoniae, Shigella sp., H. influenzae, Legionella sp., N. gonorrhoeae, M(B). catarrhalis, Bacteroides fragilis, Peptococcus sp., Clostridium difficile および C. perfringens に対する TE-031 の抗菌力を接種菌量 10^6 cfu/ml (ただし, Legionella sp., では 10^8 cfu/ml) で測定し, その結果を累積百分率として Fig. 2~18 に示した。また各菌種毎の MIC_{50} および MIC_{80} を Table 4 に示した。対照薬剤

Table 1 Antibacterial spectra of TE-031, erythromycin, oleandomycin, josamycin, rokitamycin and lincomycin against Gram-positive bacteria

Organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)											
	TE-031		Erythromycin		Oleandomycin		Josamycin		Rokitamycin		Lincomycin	
	10^6	10^8	10^6	10^8	10^6	10^8	10^6	10^8	10^6	10^8	10^6	10^8
	(cfu/ml)		(cfu/ml)		(cfu/ml)		(cfu/ml)		(cfu/ml)		(cfu/ml)	
<i>S. aureus</i> FDA 209P JC-1	0.05	0.39	0.10	0.39	0.39	1.56	0.39	0.39	0.05	0.10	0.20	0.39
<i>S. aureus</i> Terajima	0.20	0.39	0.39	0.78	1.56	3.13	1.56	3.13	0.39	0.39	0.78	1.56
<i>S. aureus</i> MS 353	0.10	0.39	0.39	0.78	1.56	3.13	1.56	3.13	0.39	0.78	1.56	1.56
<i>S. aureus</i> Smith	0.20	0.39	0.39	0.39	1.56	3.13	3.13	3.13	0.39	0.78	0.78	1.56
<i>S. epidermidis</i> IID 866	0.05	0.10	0.10	0.10	0.78	0.78	0.39	0.39	0.39	0.39	0.20	0.39
<i>S. pyogenes</i> Cook*	0.012	0.025	0.012	0.05	N.T.	N.T.	0.05	0.10	0.05	0.10	0.10	0.20
<i>S. pyogenes</i> IID 689*	0.012	0.025	0.012	0.05	N.T.	N.T.	0.05	0.10	0.05	0.10	0.10	0.20
<i>S. pyogenes</i> MS 15028*	0.012	0.025	0.012	0.025	N.T.	N.T.	0.10	0.10	0.025	0.05	0.10	0.20
<i>S. pneumoniae</i> IID 553*	0.05	0.05	0.05	0.05	0.78	1.56	0.20	0.20	0.10	0.10	0.39	0.39
<i>S. pneumoniae</i> MS 15024*	0.025	N.T.	0.05	N.T.	N.T.	N.T.	0.20	N.T.	0.10	N.T.	0.20	N.T.
<i>E. faecalis</i> ATCC 8043	0.025	0.05	0.05	0.20	1.56	1.56	0.39	0.39	0.39	0.39	0.20	0.39
<i>M. luteus</i> ATCC 9341	0.012	0.025	0.025	0.05	0.39	0.39	0.05	0.10	0.05	0.20	0.20	0.39
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	0.05	0.10	0.05	0.10	1.56	3.13	0.39	0.39	0.39	0.39	12.5	25

Inoculum size : 1 loopful of bacteria suspension (10^6 and 10^8 cfu/ml)

Medium : Sensitivity test agar (STA, Eiken) [* STA supplemented with 5 % defibrinated horse blood]

N.T. : Not tested

Table 2 Antibacterial spectra of TE-031, erythromycin, oleandomycin, josamycin, rokitamycin and lincomycin against Gram-negative bacteria

Organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)											
	TE-031		Erythromycin		Oleandomycin		Josamycin		Rokitamycin		Lincomycin	
	10^6	10^8	10^6	10^8	10^6	10^8	10^6	10^8	10^6	10^8	10^6	10^8
	(cfu/ml)		(cfu/ml)		(cfu/ml)		(cfu/ml)		(cfu/ml)		(cfu/ml)	
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	50	100	100	100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>E. coli</i> K-12	50	100	50	100	>100	>100	>100	>100	100	>100	>100	>100
<i>E. coli</i> B	3.13	25	3.13	25	25	>100	12.5	>100	12.5	50	50	100
<i>K. pneumoniae</i> PCI-602	6.25	12.5	6.25	50	12.5	>100	12.5	25	12.5	25	25	50
<i>K. pneumoniae</i> IFO 3317	50	100	25	100	>100	>100	>100	>100	100	100	100	>100
<i>S. typhimurium</i> IID 971	50	100	100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>S. typhi</i> 901	50	50	50	100	>100	>100	>100	>100	50	50	>100	>100
<i>S. paratyphi</i> 1015	25	25	25	100	>100	>100	>100	>100	25	50	25	25
<i>S. schottmuelleri</i> 8006	50	50	50	100	>100	>100	>100	>100	100	100	50	50
<i>S. enteritidis</i> G 14	100	100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>S. marcescens</i> IAM 1184	100	>100	100	>100	>100	>100	>100	>100	100	>100	>100	>100
<i>P. aeruginosa</i> IFO 3445	100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	100	>100	>100	>100
<i>P. aeruginosa</i> NCTC 10490	100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	100	>100	>100	>100
<i>P. aeruginosa</i> PAO 1	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>M. morgani</i> IFO 3848	100	100	100	>100	>100	>100	>100	>100	100	100	>100	>100
<i>P. mirabilis</i> IFO 3849	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>P. vulgaris</i> OX-19	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	50	>100
<i>P. vulgaris</i> HX-19	25	100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	100	>100	25	50
<i>P. rettgeri</i> IFO 3850	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>E. aerogenes</i> ATCC 13048	100	100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>E. cloacae</i> 963	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100

Inoculum size : 1 loopful of bacterial suspension (10^6 and 10^8 cfu/ml)

Medium : Sensitivity test agar (STA, Eiken)

Table 3 Patterns of macrolide resistance and MICs of TE-031, erythromycin, oleandomycin, josamycin, rokitamycin and lincomycin against *Staphylococcus aureus*

Pattern of resistance	Strain	MIC ($\mu\text{g/ml}$)							
		TE-031 10 ⁶ (cfu/ml)	Erythromycin 10 ⁶ (cfu/ml)	Oleandomycin 10 ⁶ (cfu/ml)	Josamycin 10 ⁶ (cfu/ml)	Rokitamycin 10 ⁶ (cfu/ml)	Lincomycin 10 ⁶ (cfu/ml)		
MLs(group A) constitutive resistance	MS 13134	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
	MS 13148	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
	MS 13154	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
	MS 13161	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
	MS 13167	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
	MS 12714	>100	>100	>100	3.13	3.13	3.13	3.13	0.78
MLs(group B) inducible resistance	MS 12747	>100	>100	>100	3.13	3.13	3.13	1.56	0.78
	MS 12786	>100	>100	>100	1.56	3.13	3.13	1.56	0.78
	MS 13003	>100	>100	>100	1.56	3.13	3.13	1.56	25
	MS 13055	>100	>100	>100	3.13	3.13	3.13	1.56	0.78
	MS 12711	1.56	>100	3.13	6.25	3.13	3.13	0.20	0.39
	MS 12725	1.56	6.25	3.13	6.25	3.13	3.13	0.20	0.39
MLs(group C) inducible resistance	MS 12731	1.56	>100	3.13	6.25	3.13	3.13	0.20	0.39
	MS 12750	1.56	6.25	3.13	6.25	3.13	3.13	0.20	0.39
	MS 12775	1.56	6.25	3.13	6.25	3.13	3.13	0.20	0.39
	MS 12776	3.13	>100	3.13	6.25	3.13	3.13	0.20	0.39
	MS 12789	3.13	>100	3.13	6.25	3.13	3.13	0.20	0.39
	MS 12792	6.25	>100	3.13	6.25	3.13	3.13	0.20	0.39
MS 12810	1.56	>100	3.13	6.25	3.13	3.13	0.20	0.39	
FDA 209P JC-1	0.05	0.39	0.10	0.39	1.56	0.39	0.39	0.10	0.20
Terajima	0.20	0.39	0.39	0.78	3.13	1.56	3.13	0.39	0.78
MS 353	0.10	0.39	0.39	0.78	3.13	1.56	3.13	0.39	0.78
Smith	0.20	0.39	0.39	0.39	3.13	1.56	3.13	0.39	0.78

Inoculum size : 1 loopful of bacteria suspension (10⁶ and 10⁸cfu/ml)

Medium : Sensitivity test agar (STA, Eiken)

Fig. 2 Comparative antibacterial activities of TE-031 and reference compounds against 100 clinically isolated strains of *Staphylococcus aureus*

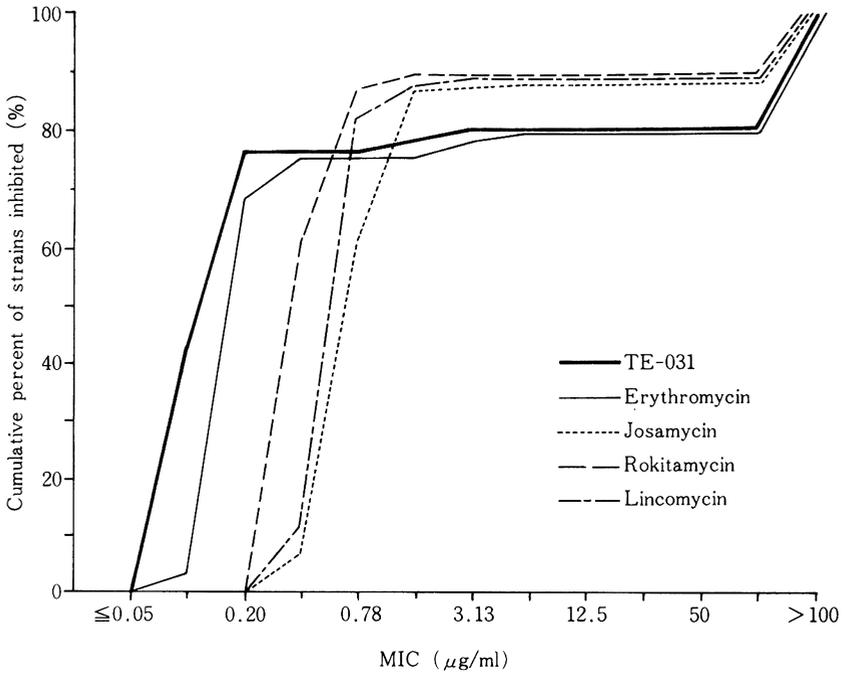


Fig. 3 Comparative antibacterial activities of TE-031 and reference compounds against 100 clinically isolated strains of *Staphylococcus epidermidis*

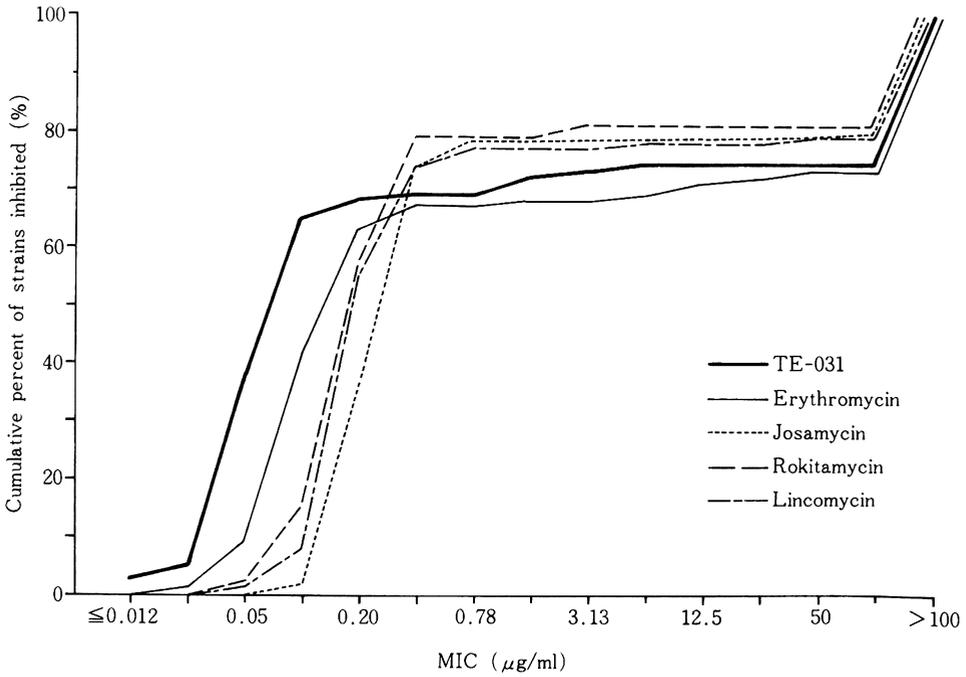


Fig. 4 Comparative antibacterial activities of TE-031 and reference compounds against 94 clinically isolated strains of *Streptococcus pyogenes*

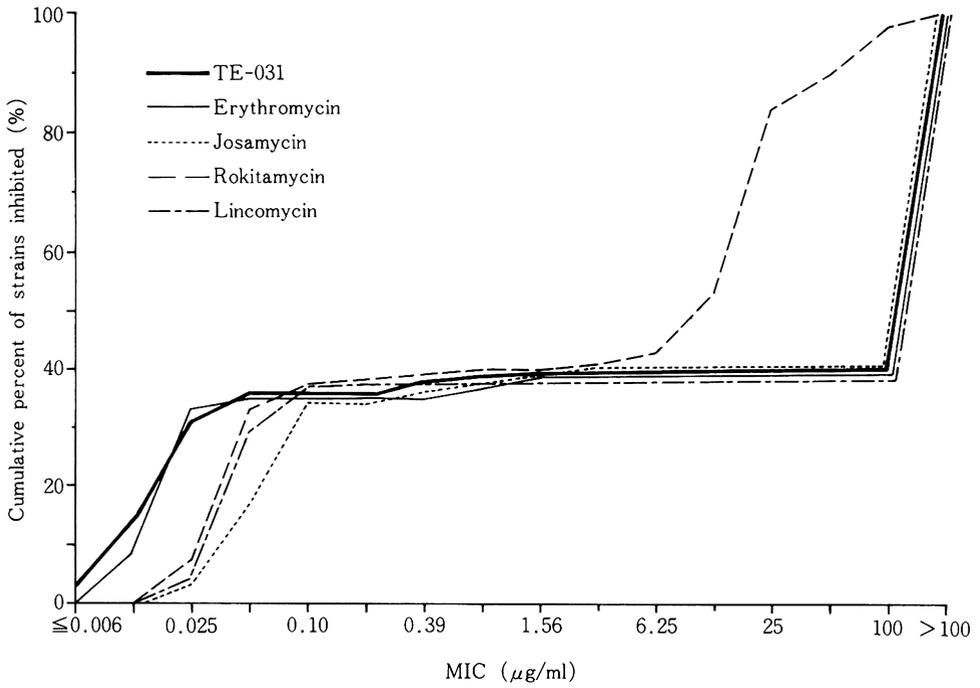


Fig. 5 Comparative antibacterial activities of TE-031 and reference compounds against 25 clinically isolated strains of *Streptococcus pneumoniae*

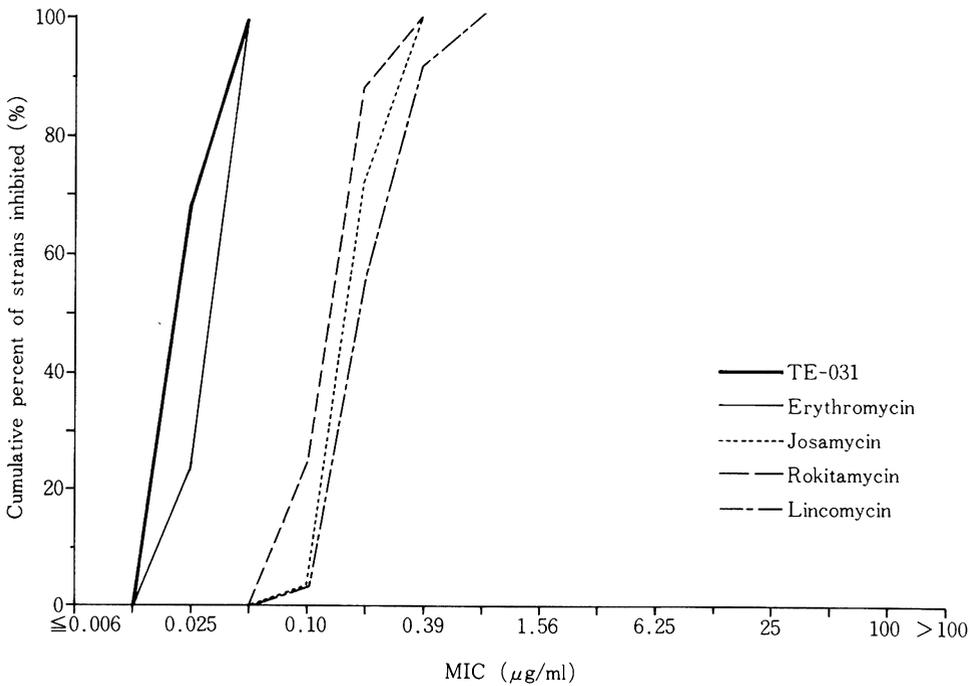


Fig. 6 Comparative antibacterial activities of TE-031 and reference compounds against 50 clinically isolated strains of *Enterococcus faecalis*

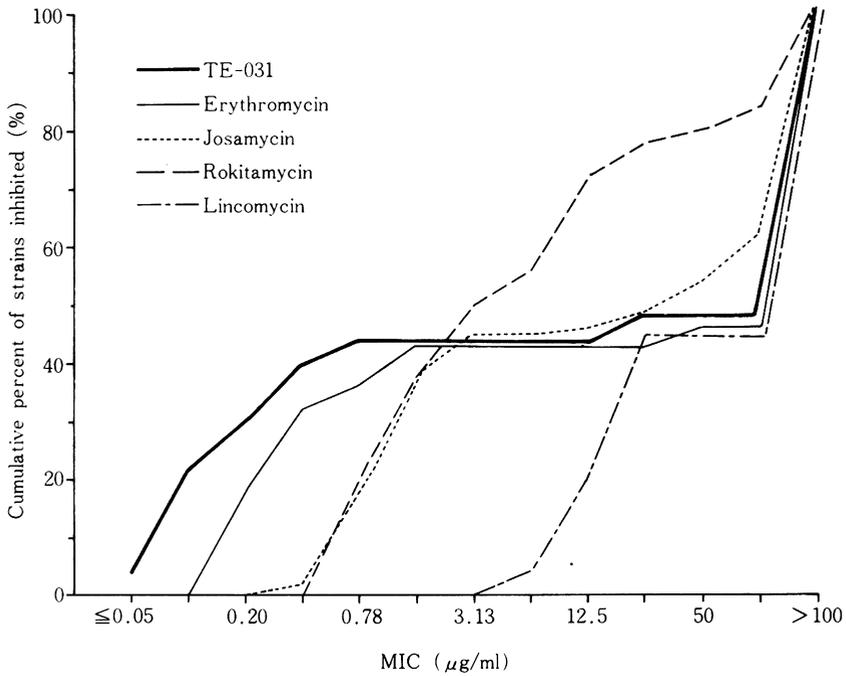


Fig. 7 Comparative antibacterial activities of TE-031 and reference compounds against 25 clinically isolated strains of *Enterococcus faecium*

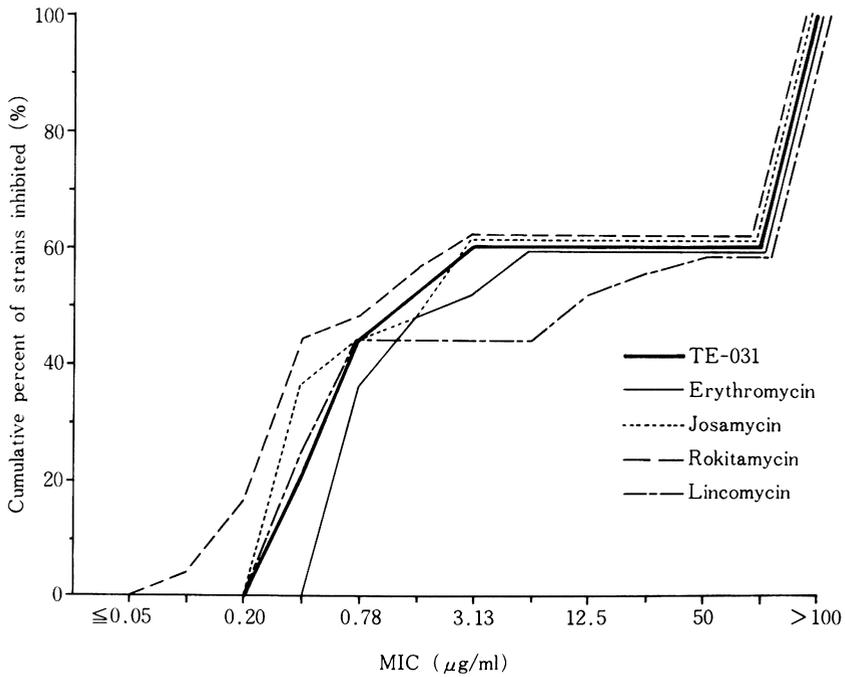


Fig. 8 Comparative antibacterial activities of TE-031 and reference compound against 50 clinically isolated strains of *Escherichia coli*

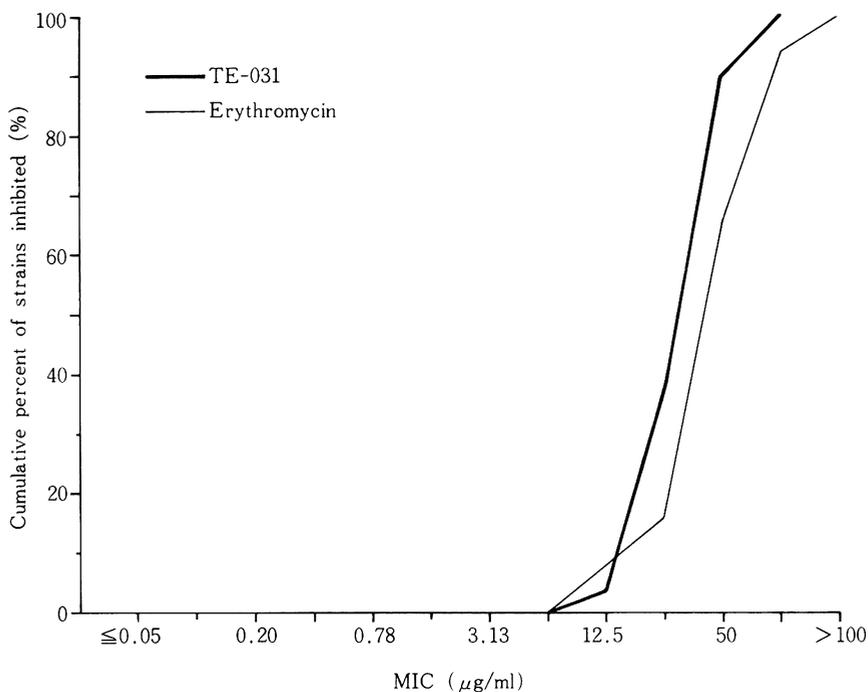


Fig. 9 Comparative antibacterial activities of TE-031 and reference compound against 50 clinically isolated strains of *Klebsiella pneumoniae*

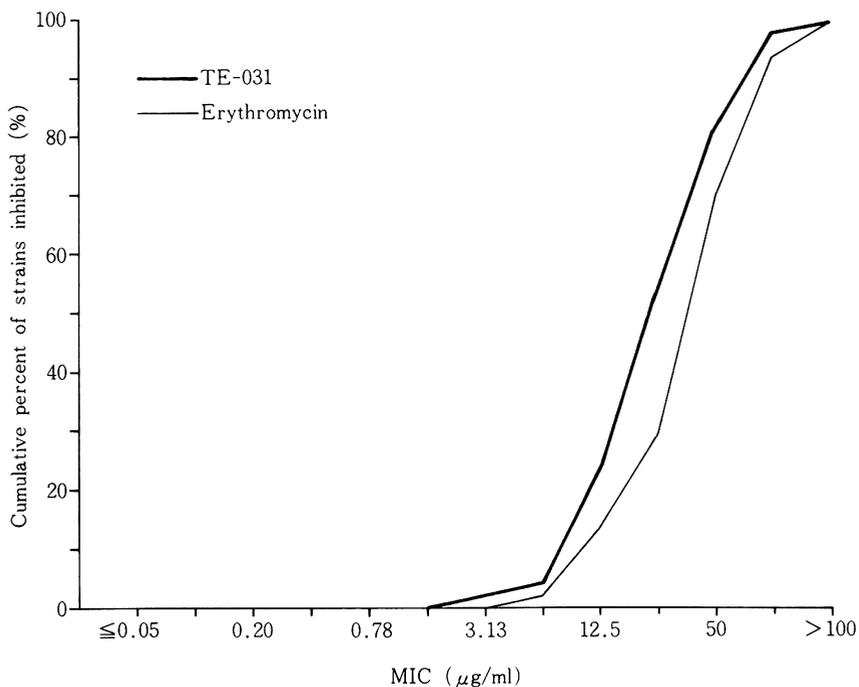


Fig. 10 Comparative antibacterial activities of TE-031 and reference compounds against 50 clinically isolated strains of *Shigella* sp.

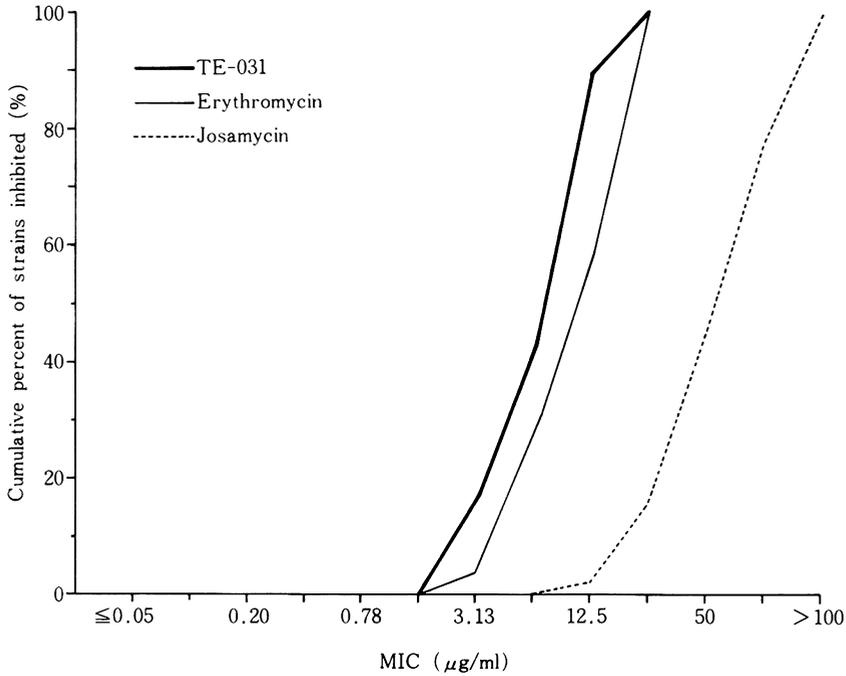


Fig. 11 Comparative antibacterial activities of TE-031 and reference compounds against 50 clinically isolated strains of *Haemophilus influenzae*

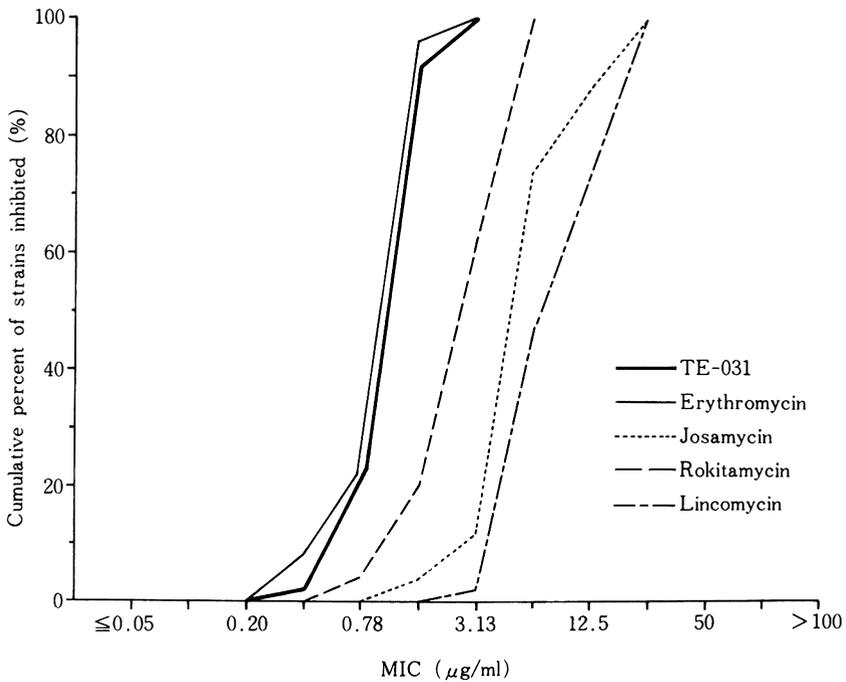


Fig. 12 Comparative antibacterial activities of TE-031 and reference compounds against 15 clinically isolated strains of *Legionella* sp.

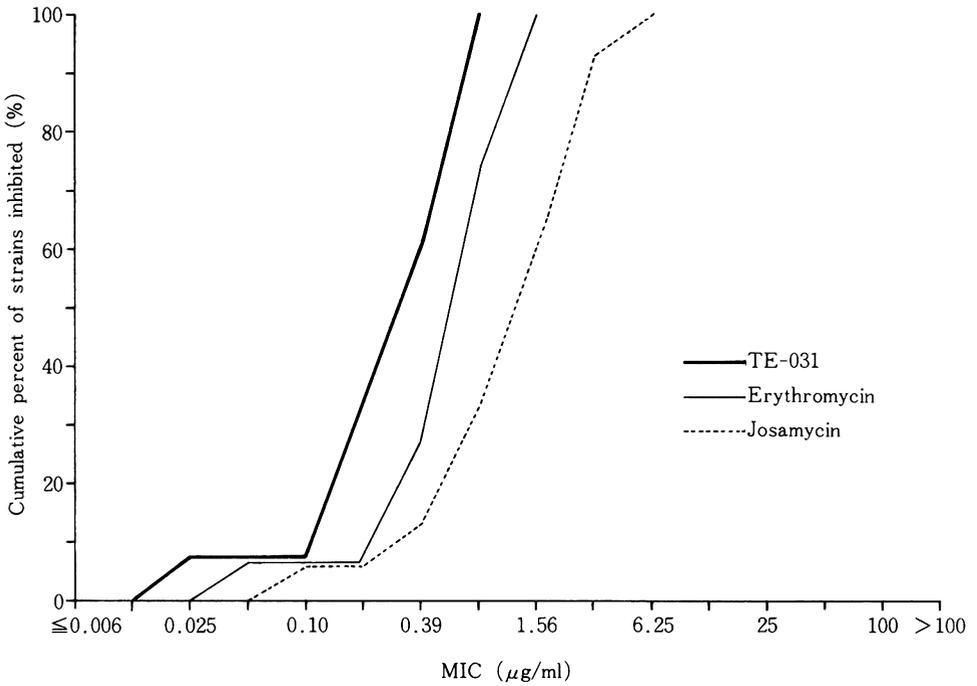


Fig. 13 Comparative antibacterial activities of TE-031 and reference compounds against 20 clinically isolated strains of *Neisseria gonorrhoeae*

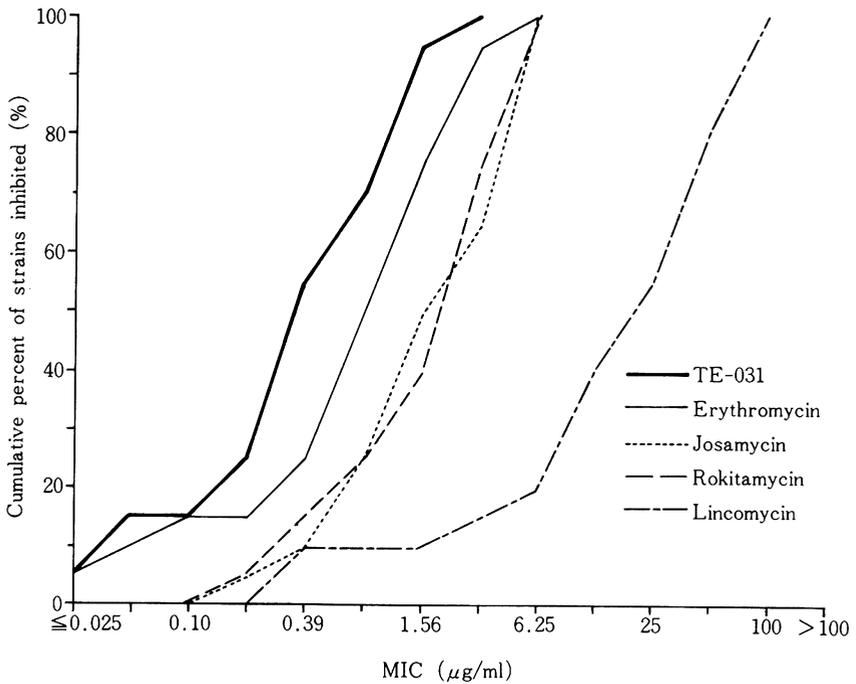


Fig. 14 Comparative antibacterial activities of TE-031 and reference compounds against 7 clinically isolated strains of *Moraxella* subgenus *Branhamella catarrhalis*

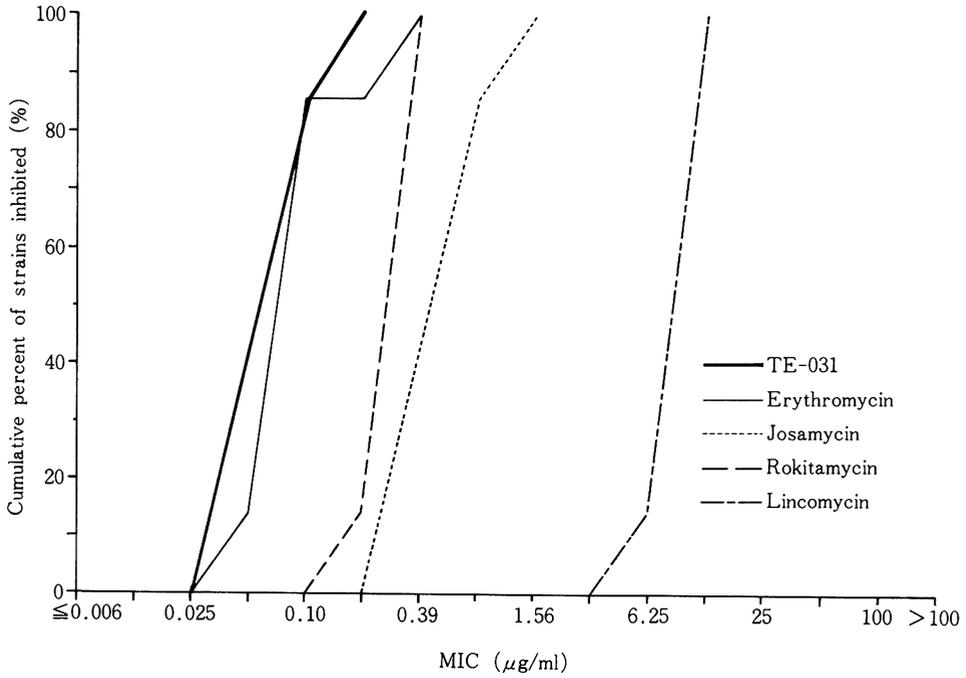


Fig. 15 Comparative antibacterial activities of TE-031 and reference compounds against 27 clinically isolated strains of *Bacteroides fragilis*

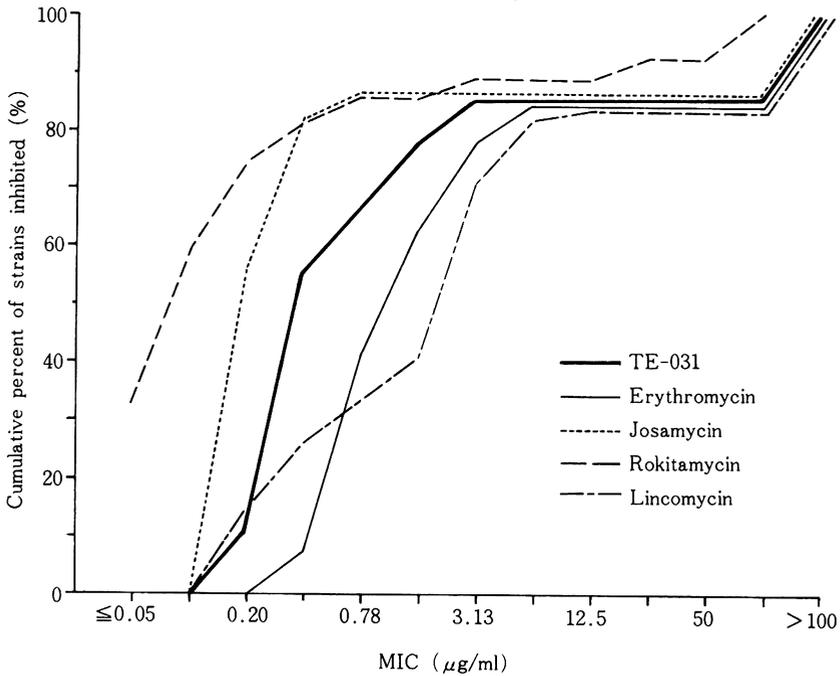


Fig. 16 Comparative antibacterial activities of TE-031 and reference compounds against 21 clinically isolated strains of *Peptococcus* sp.

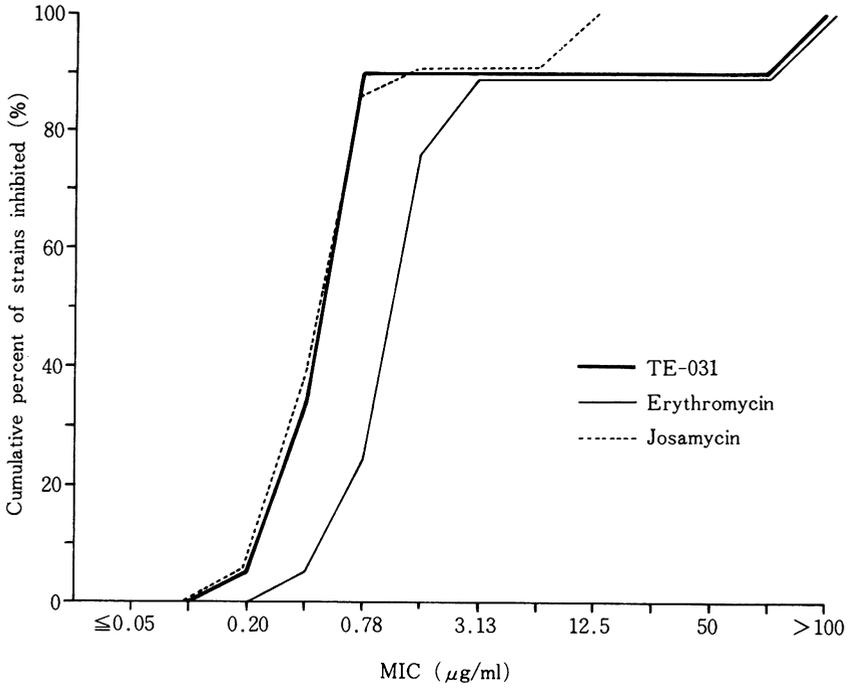
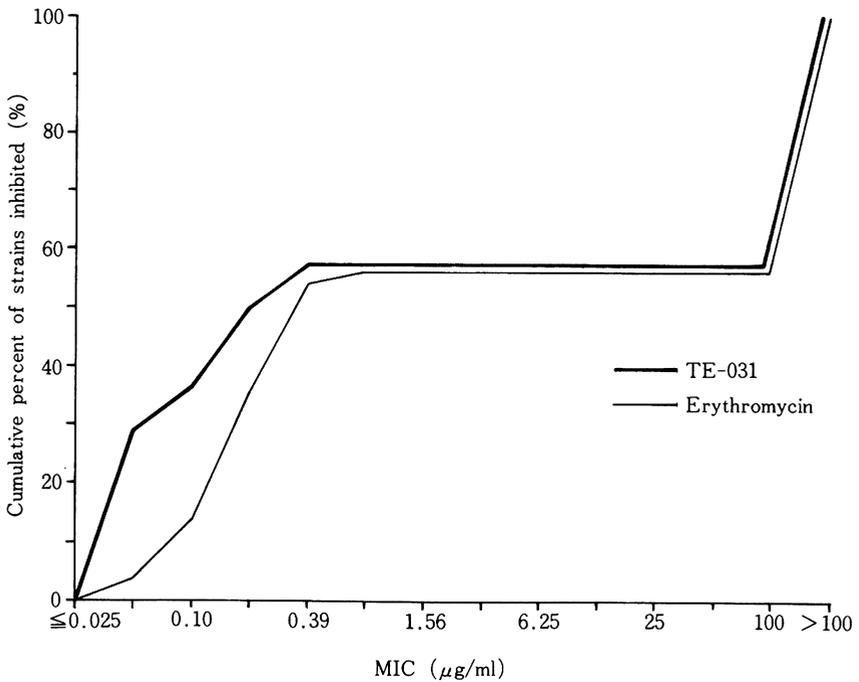


Fig. 17 Comparative antibacterial activities of TE-031 and reference compound against 28 clinically isolated strains of *Clostridium difficile*



として EM, JM, RKM および LCM を用いた。

1) *S. aureus*

S. aureus (100株) に対する抗菌力を Fig. 2 に示した。TE-031 は EM 同様に優れた抗菌力を有し、その MIC₅₀ は 0.20 μg/ml であり、JM, RKM, LCM の MIC₅₀ より優れていた。しかし MIC₈₀ を比較すると TE-031 は 3.13 μg/ml で、RKM の 0.78 μg/ml, JM の 1.56 μg/ml, LCM の 0.78 μg/ml に比べ劣っていた。TE-031, EM は >100 μg/ml の高度耐性株が 20% 存在した。

2) *S. epidermidis*

S. epidermidis (100株) に対する抗菌力を Fig. 3 に示した。*S. aureus* とほぼ同様の傾向が認められ、TE-031 の MIC₅₀ は 0.10 μg/ml であり対照薬剤より優れた抗菌力を示した。しかし、TE-031 の MIC₈₀ は RKM (3.13 μg/ml) を除く対照薬同様 >100 μg/ml であり、高度耐性株が高率で認められた。

3) *S. pyogenes*

S. pyogenes (94株) に対する抗菌力を Fig. 4 に示した。TE-031 の抗菌力は EM とほぼ同等で JM, RKM および LCM より優れていた。しかし、各薬剤に高度耐性株が高率に認められ、TE-031 の MIC₅₀ は >100 μg/ml であり、

RKM の 12.5 μg/ml を除き他の対照薬もすべて >100 μg/ml であった。

4) *S. pneumoniae*

S. pneumoniae (25株) に対する抗菌力を Fig. 5 に示した。TE-031 は何れの対照薬剤よりも優れた抗菌力を示し、その MIC₅₀ は 0.025 μg/ml で 5 薬剤中最も優れた値を示し、0.05 μg/ml ですべての分離株の発育を阻じた。一方、対照薬の JM, RKM および LCM の MIC₅₀ は 0.20 μg/ml であり分離株をすべて抑える薬剤濃度は 0.39 ~ 0.78 μg/ml であった。

5) *E. faecalis*

E. faecalis (50株) に対する抗菌力を Fig. 6 に示した。TE-031 の抗菌力は JM, RKM, LCM より明らかに優れ、EM よりやや優れていた。しかし、各薬剤とも高度耐性株が高率に認められ、TE-031 の MIC₅₀ は >100 μg/ml, JM および RKM の MIC₅₀ は各々 50 μg/ml, 3.13 μg/ml, 他の対照薬は >100 μg/ml であった。

6) *E. faecium*

E. faecium (25株) に対する抗菌力を Fig. 7 に示した。TE-031 の抗菌力は JM, LCM, EM と同等かやや優れていたが、RKM より劣っていた。MIC₈₀ は TE-031 および

Fig. 18 Comparative antibacterial activities of TE-031 and reference compound against 17 clinically isolated strains of *Clostridium perfringens*

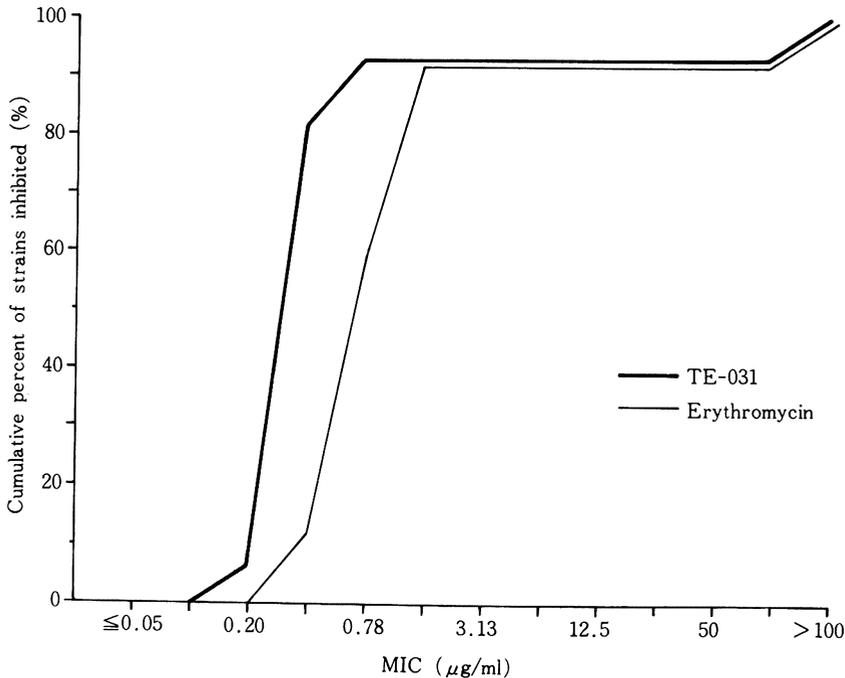


Table 4-1 Comparative antibacterial activities of TE-031 and reference compounds against clinical isolates

Organism	No. of strains	Drug	MIC range ($\mu\text{g/ml}$)	MIC ₅₀ ^a ($\mu\text{g/ml}$)	MIC ₈₀ ^a ($\mu\text{g/ml}$)
<i>Staphylococcus aureus</i>	100	TE-031	0.10 ~ >100	0.20	3.13
		Erythromycin	0.10 ~ >100	0.20	6.25
		Josamycin	0.39 ~ >100	0.78	1.56
		Rokitamycin	0.39 ~ >100	0.39	0.78
		Lincomycin	0.39 ~ >100	0.78	0.78
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	100	TE-031	≤ 0.012 ~ >100	0.10	>100
		Erythromycin	0.025 ~ >100	0.20	>100
		Josamycin	0.10 ~ >100	0.39	100
		Rokitamycin	0.05 ~ >100	0.20	3.13
		Lincomycin	0.05 ~ >100	0.20	>100
<i>Streptococcus pyogenes</i>	94	TE-031	≤ 0.006 ~ >100	>100	>100
		Erythromycin	0.012 ~ >100	>100	>100
		Josamycin	0.025 ~ >100	>100	>100
		Rokitamycin	0.025 ~ >100	12.5	25
		Lincomycin	0.025 ~ >100	>100	>100
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	25	TE-031	0.025 ~ 0.05	0.025	0.05
		Erythromycin	0.025 ~ 0.05	0.05	0.05
		Josamycin	0.10 ~ 0.39	0.20	0.39
		Rokitamycin	0.10 ~ 0.39	0.20	0.20
		Lincomycin	0.10 ~ 0.78	0.20	0.39
<i>Enterococcus faecalis</i>	50	TE-031	0.05 ~ >100	>100	>100
		Erythromycin	0.20 ~ >100	>100	>100
		Josamycin	0.39 ~ >100	50	>100
		Rokitamycin	0.78 ~ >100	3.13	50
		Lincomycin	6.25 ~ >100	>100	>100
<i>Enterococcus faecium</i>	25	TE-031	0.39 ~ >100	1.56	>100
		Erythromycin	0.78 ~ >100	3.13	>100
		Josamycin	0.39 ~ >100	3.13	>100
		Rokitamycin	0.10 ~ >100	1.56	>100
		Lincomycin	0.39 ~ >100	12.5	>100
<i>Escherichia coli</i>	50	TE-031	12.5 ~ 100	50	50
		Erythromycin	12.5 ~ >100	50	100
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	50	TE-031	3.13 ~ >100	25	50
		Erythromycin	6.25 ~ >100	50	100
<i>Shigella</i> sp.	50	TE-031	3.13 ~ 25	12.5	12.5
		Erythromycin	3.13 ~ 25	12.5	25
		Josamycin	12.5 ~ >100	100	>100
<i>Haemophilus influenzae</i>	50	TE-031	0.39 ~ 3.13	1.56	1.56
		Erythromycin	0.39 ~ 3.13	1.56	1.56
		Josamycin	1.56 ~ 25	6.25	12.5
		Rokitamycin	0.78 ~ 6.25	3.13	6.25
		Lincomycin	3.13 ~ 25	12.5	25

^a MIC₅₀ and MIC₈₀ MIC for 50% and 80% of the strains tested, respectively

Inoculum size : 1 loopful of bacteria suspension (10^6 cfu/ml)

すべての対照薬剤とともに $>100 \mu\text{g/ml}$ で高度耐性株が認められた。

7) *E. coli*

E. coli (50株)に対する抗菌力を Fig. 8 に示した。TE-031の MIC_{50} 、 MIC_{80} はともに $50 \mu\text{g/ml}$ で、EM 同様その抗菌力は弱いものであった。

8) *K. pneumoniae*

K. pneumoniae (50株)に対する抗菌力を Fig. 9 に示した。TE-031の MIC_{50} は $25 \mu\text{g/ml}$ 、 MIC_{80} は $50 \mu\text{g/ml}$ で、EM 同様その抗菌力は弱いものであった。

9) *Shigella* sp.

Shigella sp. (50株)に対する抗菌力を Fig. 10 に示した。TE-031の MIC_{50} 、 MIC_{80} はともに $12.5 \mu\text{g/ml}$ で抗菌力

は弱いものであった。対照薬の EM, JM の MIC_{50} は各々 $12.5 \mu\text{g/ml}$ 、 $100 \mu\text{g/ml}$ であった。

10) *H. influenzae*

H. influenzae (50株)に対する抗菌力は Fig. 11 に示すように何れの薬剤も一峰性の分布を示した。TE-031の抗菌力は EM とほぼ同等で JM, RKM および LCM に比べ2~8倍優れており、 $3.13 \mu\text{g/ml}$ ですべての分離株の発育を阻止した。

11) *Legionella* sp.

Legionella sp. (15株)に対する抗菌力を Fig. 12 に示した。TE-031の MIC_{50} は $0.39 \mu\text{g/ml}$ 、 MIC_{80} は $0.78 \mu\text{g/ml}$ であり、EM, JM よりも2~4倍優れた抗菌力を示した。

12) *N. gonorrhoeae*

Table 4-2 Comparative antibacterial activities of TE-031 and reference compounds against clinical isolates

Organism	No. of strains	Drug	MIC range ($\mu\text{g/ml}$)	MIC_{50}^a ($\mu\text{g/ml}$)	MIC_{80}^a ($\mu\text{g/ml}$)
<i>Legionella</i> sp.*	15	TE-031	0.025 ~ 0.78	0.39	0.78
		Erythromycin	0.05 ~ 1.56	0.78	1.56
		Josamycin	0.10 ~ 6.25	1.56	3.13
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	20	TE-031	≤ 0.025 ~ 3.13	0.39	1.56
		Erythromycin	≤ 0.025 ~ 6.25	0.78	3.13
		Josamycin	0.20 ~ 6.25	1.56	6.25
		Rokitamycin	0.20 ~ 6.25	3.13	6.25
		Lincomycin	0.39 ~ 100	25	50
<i>Moraxella</i> subgenus <i>Branhamella catarrhalis</i>	7	TE-031	0.05 ~ 0.20	0.10	0.10
		Erythromycin	0.05 ~ 0.39	0.10	0.10
		Josamycin	0.39 ~ 1.56	0.78	0.78
		Rokitamycin	0.20 ~ 0.39	0.39	0.39
		Lincomycin	6.25 ~ 12.5	12.5	12.5
<i>Bacteroides fragilis</i>	27	TE-031	0.20 ~ >100	0.39	3.13
		Erythromycin	0.39 ~ >100	1.56	6.25
		Josamycin	0.20 ~ >100	0.20	0.39
		Rokitamycin	≤ 0.05 ~ 100	0.10	0.39
		Lincomycin	0.20 ~ >100	3.13	6.25
<i>Peptococcus</i> sp.	21	TE-031	0.20 ~ >100	0.78	0.78
		Erythromycin	0.39 ~ >100	1.56	3.13
		Josamycin	0.20 ~ 12.5	0.78	0.78
<i>Clostridium difficile</i>	28	TE-031	0.05 ~ >100	0.20	>100
		Erythromycin	0.05 ~ >100	0.39	>100
<i>Clostridium perfringens</i>	17	TE-031	0.20 ~ >100	0.39	0.39
		Erythromycin	0.39 ~ >100	0.78	1.56

* MIC_{50} and MIC_{80} : MIC for 50% and 80% of the strains tested, respectively
Inoculum size : 1 loopful of bacteria suspension (10^6cfu/ml , $*10^8\text{cfu/ml}$)

N. gonorrhoeae (20株)に対する抗菌力を Fig.13に示した。TE-031は何れの対照薬剤よりも優れた抗菌力を示し、その MIC₅₀ および MIC₈₀ は各々 0.39 $\mu\text{g/ml}$ 、1.56 $\mu\text{g/ml}$ で最も優れた値を示し、3.13 $\mu\text{g/ml}$ ですべての分離株の発育を阻止した。一方、対照薬の MIC₅₀、MIC₈₀ は各々 0.78~25 $\mu\text{g/ml}$ 、3.13~50 $\mu\text{g/ml}$ であった。

13) *M(B). catarrhalis*

M(B). catarrhalis (7株)に対する抗菌力を Fig.14に示した。TE-031の MIC₅₀ は 0.10 $\mu\text{g/ml}$ で、EM とほぼ同等の抗菌力を示し、JM、RKM および LCM よりも 4~16 倍優れた抗菌力であった。なお TE-031は 0.20 $\mu\text{g/ml}$ の濃度ですべての分離株の発育を阻止した。一方、対照薬の JM、RKM および LCM が分離株を完全に抑える薬剤濃度は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 、0.39 $\mu\text{g/ml}$ 、12.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。

14) *B. fragilis*

B. fragilis (27株)に対する抗菌力を Fig.15に示した。TE-031の MIC₅₀ は 0.39 $\mu\text{g/ml}$ 、MIC₈₀ は 3.13 $\mu\text{g/ml}$ であり、EM より 2~4 倍優れ、JM および RKM に比べ 2~4 倍劣った抗菌力を示した。なお、各薬剤とも $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ の高度耐性株が 7.4~14.8% 存在した。

15) *Peptococcus* sp.

Peptococcus sp. (21株)に対する抗菌力を Fig.16に示した。TE-031の MIC₅₀ は 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 、MIC₈₀ は 0.78 $\mu\text{g/ml}$ であり、EM よりも 2 倍優れ、JM とほぼ同等の抗菌力を示した。なお、分離株を完全に抑える薬剤濃度は TE-031 および EM では $> 100 \mu\text{g/ml}$ で、JM では 12.5 $\mu\text{g/ml}$ であり、各薬剤とも耐性株が認められた。

16) *C. difficile*

C. difficile (28株)に対する抗菌力を Fig.17に示した。TE-031の抗菌力は EM より 2 倍優れ、その MIC₅₀ は

Table 5 Effect of various media on antibacterial activities of TE-031 and erythromycin

Drug	Medium	MIC ($\mu\text{g/ml}$)							
		<i>S. aureus</i>		<i>S. epidermidis</i>		<i>S. pyogenes</i>		<i>K. pneumoniae</i>	
		FDA	209P JC-1	IID 866	IID 866	IID 689	IID 689	IFO 3317	IFO 3317
	10 ⁶	10 ⁸	10 ⁶	10 ⁸	10 ⁶	10 ⁸	10 ⁶	10 ⁸	
	(cfu/ml)		(cfu/ml)		(cfu/ml)		(cfu/ml)		
TE-031	HIA	0.10	0.20	0.10	0.20	N.G.	N.G.	25	100
	BHIA	0.10	0.20	0.20	0.20	≤ 0.05	≤ 0.05	25	50
	NA	0.39	0.39	0.20	0.39	N.G.	≤ 0.05	50	> 100
	TSA	0.20	0.39	0.20	0.20	≤ 0.05	≤ 0.05	50	100
	MHA	≤ 0.05	0.20	≤ 0.05	0.20	N.G.	≤ 0.05	12.5	50
	SDA	0.20	0.39	0.20	0.39	≤ 0.05	≤ 0.05	100	> 100
	STA	≤ 0.05	0.10	0.10	0.20	≤ 0.05	≤ 0.05	25	50
Erythromycin	HIA	0.20	0.39	0.20	0.39	N.G.	N.G.	50	100
	BHIA	0.20	0.39	0.20	0.39	≤ 0.05	≤ 0.05	50	50
	NA	0.39	0.78	0.20	0.78	N.G.	≤ 0.05	50	> 100
	TSA	0.39	0.39	0.20	0.39	≤ 0.05	≤ 0.05	50	100
	MHA	≤ 0.05	0.20	0.10	0.20	N.G.	≤ 0.05	25	100
	SDA	0.39	0.39	0.20	0.39	≤ 0.05	≤ 0.05	100	> 100
	STA	0.10	0.20	0.10	0.20	≤ 0.05	≤ 0.05	50	100

Inoculum size : 1 loopful of bacteria suspension (10⁶ and 10⁸cfu/ml)

Medium : HIA : Heart infusion agar (Eiken)

BHIA : Brain heart infusion agar (Eiken)

NA : Nutrient agar (Eiken)

TSA : Trypto-soy agar (Eiken)

MHA : Mueller-Hinton agar (Eiken)

SDA : Sensitivity disc agar (Nissui)

STA : Sensitivity test agar (Eiken)

N.G. : No growth in an antibiotic-free medium

0.20 $\mu\text{g/ml}$ であった。TE-031およびEMのMIC₈₀はともに>100 $\mu\text{g/ml}$ であり、高度耐性株が高率で存在した。

17) *C. perfringens*

C. perfringens(17株)に対する抗菌力をFig. 18に示した。TE-031のMIC₅₀, MIC₈₀はともに0.39 $\mu\text{g/ml}$ であり、EMよりも2倍優れた抗菌力を示した。なお、すべての分離株の発育を阻止する濃度はTE-031, EMとも>100 $\mu\text{g/ml}$ であり、高度耐性株が認められた。

4. TE-031の抗菌力に及ぼす諸因子の影響

標準菌株9株を用いてTE-031の抗菌力に及ぼす培地の種類、接種菌量、培地pHおよびウマ血清添加の影響をEM, JMおよびRKMと比較した。

培地の種類によるTE-031の抗菌力への影響をTable 5に示した。TE-031の抗菌力はEMと同様、培地の種類による影響がほとんど認められなかった。

接種菌量によるTE-031の抗菌力への影響をTable 6に示した。TE-031の抗菌力に対する接種菌量の影響はEM同様僅かなものであった。

Table 6 Effect of inoculum size on antibacterial activities of TE-031 and erythromycin

Drug	Inoculum size (cfu/ml)	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			
		<i>S. aureus</i>	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. pyogenes</i>	<i>K. pneumoniae</i>
		FDA 209P JC-1	IID 866	IID 689	IFO 3317
TE-031	10 ⁴	0.10	0.10	N.G.	50
	10 ⁵	0.10	0.10	0.025	50
	10 ⁶	0.20	0.10	0.025	50
	10 ⁷	0.39	0.20	0.025	100
	10 ⁸	0.39	0.39	0.05	>100
Erythromycin	10 ⁴	0.20	0.10	N.G.	50
	10 ⁵	0.20	0.10	0.025	50
	10 ⁶	0.39	0.20	0.025	50
	10 ⁷	0.39	0.20	0.025	100
	10 ⁸	0.39	0.39	0.05	>100

Inoculum size : 1 loopful of bacteria suspension

Medium : Sensitivity disc agar (SDA, Nissui)

N.G. : No growth in an antibiotic-free medium.

Table 7 Effect of medium pH on antibacterial activities of TE-031 and erythromycin

Drug	Medium pH	MIC ($\mu\text{g/ml}$)							
		<i>S. aureus</i>		<i>S. epidermidis</i>		<i>S. pyogenes</i>		<i>K. pneumoniae</i>	
		FDA 209P JC-1		IID 866		IID 689		IFO 3317	
		10 ⁶	10 ⁸	10 ⁶	10 ⁸	10 ⁶	10 ⁸	10 ⁶	10 ⁸
		(cfu/ml)		(cfu/ml)		(cfu/ml)		(cfu/ml)	
TE-031	6	0.78	1.56	0.78	0.78	0.10	0.20	>100	>100
	7	0.20	0.39	0.20	0.39	0.05	0.05	50	>100
	8	0.05	0.10	0.05	0.10	0.012	0.025	6.25	25
	9	N.G.	≤0.006	N.G.	≤0.006	N.G.	≤0.006	1.56	3.13
Erythromycin	6	1.56	3.13	1.56	1.56	0.20	0.39	>100	>100
	7	0.39	0.78	0.20	0.39	0.05	0.05	100	>100
	8	0.10	0.20	0.05	0.10	0.012	0.025	6.25	25
	9	N.G.	0.025	N.G.	≤0.006	N.G.	≤0.006	1.56	3.13

Inoculum size : 1 loopful of bacteria suspension (10⁶ and 10⁸cfu/ml)

Medium : Sensitivity disc agar (SDA, Nissui)

N.G. : No growth in an antibiotic-free medium

TE-031の抗菌力に対する培地 pH の影響を Table 7 に示した。TE-031の抗菌力はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し pH 7 よりも pH 8 で2~8倍強くなり、pH 6 では1/2~1/4に低下した。対照薬の EM も同様の傾向を示した。

TE-031の抗菌力に及ぼすウマ血清添加の影響を Table 8 に示した。TE-031の抗菌力は50%ウマ血清添加によりグラム陽性菌およびグラム陰性菌で2~16倍に増強され、EM でも同様の傾向が認められた。一方、JM ではグラム陽性菌においてウマ血清添加による抗菌力の変動はほとんど認められなかった。RKM の抗菌力はグラム陽性菌において50%ウマ血清添加により1/8~1/16に低下した。なお、グラム陰性菌においてはJM およびRKM の抗菌力が100 $\mu\text{g/ml}$ 以上のため判定できなかった。

5. 殺菌効果

TE-031の殺菌効果を調べるため TE-031の各種菌株に対する MIC と MBC を測定し、さらに TE-031の菌の増殖曲線に及ぼす影響を検討した。

1) MIC と MBC の関係

使用菌株として *S. aureus* FDA 209P JC-1, *S. aureus* Smith, *S. epidermidis* IID 866, *S. pyogenes* Cook, *S. pyogenes* IID 689, *S. pneumoniae* IID 553 および *E. faecalis* ATCC 8043の7株を用い、接種菌量 10^4 cfu/ml, 10^5 cfu/ml および 10^6 cfu/ml での TE-031の MIC と MBC を比較し、その結果を Table 9 に示した。対照薬剤として EM, JM および RKM を用いた。

TE-031は接種菌量 10^4 cfu/ml の場合何れの菌株に対しても MIC と MBC の差は1~2管程度であったが、 10^5 cfu/ml 接種では MIC と MBC の値に2~6管の差が認められ接種菌量の影響を受けた。

また接種菌量 10^5 cfu/ml での臨床分離 *S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* および *H. influenzae* 各々20株に対する TE-031の MIC および MBC について調べた。その結果を累積百分率として Fig.19~22 に示した。対照薬剤として EM, JM および RKM を用いた。

臨床分離 *S. aureus* および *S. pyogenes* では、TE-031は他剤同様 MIC と MBC の値に大きな差が認められ、静菌的に作用した。一方 *S. pneumoniae* および *H. influenzae* においては TE-031は MIC と MBC の差が1管以内にとどまり、これらの菌種に対し殺菌的作用を示した。なお比較薬剤もこれと同様の傾向を示した。

2) 増殖曲線に及ぼす影響

標準菌株の *S. aureus* Smith, *S. pyogenes* Cook および *S. pneumoniae* IID 553を用いて、これらの対数増殖期の菌に TE-031を作用させ、その後の生菌数の変化を24時

間まで観察し、その結果を Fig.23~25 に示した。対照薬には EM, JM および RKM を用いた。

S. aureus Smith に対して TE-031は1 MIC(0.39 $\mu\text{g/ml}$)以上では菌の増殖を抑えたが静菌的であった。対照薬の EM および JM も同様であったが、RKM は2 MIC(0.78 $\mu\text{g/ml}$)以上で殺菌的に作用した。*S. pyogenes* Cook では8 MICでも TE-031, EM および JM は静菌的であったが、RKM は弱い殺菌効果を示した。*S. pneumoniae* IID 553に対しては TE-031は2 MIC(0.10 $\mu\text{g/ml}$)で殺菌的に作用し、かつ24時間処理においても菌の再増殖は認められなかった。対照薬の EM, JM および RKM においても同様に2 MICで殺菌的效果が認められた。

6. 耐性誘導能

EM が誘導型 MLs 耐性菌の *S. aureus* に対して良好な耐性誘導剤であることは良く知られている。そこで B 群誘導型耐性菌 *S. aureus* MS 12786 および C 群誘導型耐性菌 *S. aureus* MS 12810 を用いて、TE-031の耐性誘導能の有無を EM と比較検討したので、その結果を Fig.26 および Fig.27 に示した。B 群誘導型耐性菌 *S. aureus* MS 12786 においては誘導処理しなくても TE-031または EM 50 $\mu\text{g/ml}$ 含有液体培地での菌の増殖が認められた。C 群誘導型耐性菌 *S. aureus* MS 12810 では誘導処理を行わない場合は TE-031, EM とともに菌の増殖を抑えていた。しかし TE-031は EM と同様0.05 $\mu\text{g/ml}$ の濃度での誘導処理により対照群よりも若干遅れたものの菌の増殖が認められた。

7. マウス実験的全身感染症に対する防御効果

S. aureus Smith, *S. pyogenes* MS 15028 および *S. pneumoniae* MS 15024 を用いたマウス実験的全身感染症に対する防御効果を EM, JM および RKM を対照薬として検討し、その結果を Table 10 に示した。*S. aureus* Smith 感染に対する TE-031の ED₅₀ は14.4mg/kg であり、その防御効果は ED₅₀ で比較すると EM よりも約5倍優れていた。

S. pyogenes MS 15028 感染では TE-031の ED₅₀ は6.0 mg/kg であり、その防御効果は ED₅₀ で比較すると EM と比べ約10倍、他の薬剤と比較して約30~34倍優れていた。

S. pneumoniae MS 15024 感染においても TE-031の ED₅₀ は7.1mg/kg で、その防御効果は ED₅₀ で比較すると EM より約4倍、他剤よりも約12~16倍優れていた。

8. マウス実験的皮下膿瘍に対する防御効果

S. aureus MS 15029 による皮下膿瘍に対する防御効果について検討した結果を Fig.28 に示した。TE-031は EM と同様 dose dependent な膿瘍径の縮小が認められ、EM より有意に優れた防御効果を示した。

Table 8 Effect of horse serum on antibacterial activities of TE-031, erythromycin, josamycin and rokitamycin

Organism	Horse serum (%)	MIC ($\mu\text{g/ml}$)							
		TE-031		Erythromycin		Josamycin		Rokitamycin	
		10^6 (cfu/ml)	10^8 (cfu/ml)	10^6 (cfu/ml)	10^8 (cfu/ml)	10^6 (cfu/ml)	10^8 (cfu/ml)	10^6 (cfu/ml)	10^8 (cfu/ml)
<i>S. aureus</i> FDA 209P JC-1	0	0.05	0.05	0.05	0.10	0.10	0.20	0.10	0.10
	10	0.025	0.025	0.025	0.05	0.10	0.10	0.10	0.20
	20	0.025	0.025	0.025	0.05	0.10	0.10	0.39	0.39
	50	0.012	0.012	0.012	0.025	0.20	0.20	0.78	0.78
<i>S. epidermidis</i> IID 866	0	0.05	0.05	0.10	0.20	0.20	0.39	0.10	0.20
	10	0.025	0.05	0.025	0.05	0.20	0.20	0.10	0.39
	20	0.025	0.05	0.025	0.05	0.20	0.39	0.39	0.78
	50	0.012	0.025	0.012	0.025	0.20	0.39	0.78	1.56
<i>S. pyogenes</i> IID 689	0	0.025	0.025	0.05	0.05	0.10	0.20	0.10	0.10
	10	0.012	0.012	0.025	0.05	0.10	0.10	0.20	0.39
	20	0.012	0.012	0.012	0.012	0.10	0.10	0.39	0.39
	50	0.006	0.012	0.006	0.012	0.20	0.20	0.78	0.78
<i>S. pneumoniae</i> IID 553	0	0.025	0.025	0.05	0.05	0.20	0.20	0.05	0.10
	10	0.012	0.025	0.025	0.025	0.10	0.10	0.20	0.20
	20	0.012	0.025	0.012	0.025	0.10	0.20	0.39	0.39
	50	0.012	0.012	0.012	0.012	0.20	0.20	0.78	0.78
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	0	50	50	50	50	>100	>100	>100	>100
	10	12.5	25	25	25	>100	>100	>100	>100
	20	6.25	6.25	12.5	12.5	>100	>100	>100	>100
	50	3.13	6.25	3.13	6.25	>100	>100	>100	>100
<i>K. pneumoniae</i> IFO 3317	0	25	50	25	50	>100	>100	100	>100
	10	6.25	12.5	12.5	25	>100	>100	100	>100
	20	6.25	12.5	6.25	12.5	>100	>100	>100	>100
	50	3.13	6.25	3.13	6.25	>100	>100	>100	>100
<i>S. marcescens</i> IAM 1184	0	100	>100	100	100	>100	>100	>100	>100
	10	50	50	25	25	>100	>100	>100	>100
	20	25	25	25	25	>100	>100	>100	>100
	50	12.5	12.5	12.5	12.5	>100	>100	>100	>100
<i>P. aeruginosa</i> IFO 3445	0	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
	10	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
	20	100	>100	100	>100	>100	>100	>100	>100
	50	50	100	50	100	>100	>100	>100	>100
<i>E. cloacae</i> 963	0	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
	10	100	100	100	100	>100	>100	>100	>100
	20	50	50	50	100	>100	>100	>100	>100
	50	25	25	25	50	>100	>100	>100	>100

Inoculum size : 1 loopful of bacteria suspension (10^6 and 10^8 cfu/ml)

Medium : Sensitivity test agar (STA , Eiken)

9. マウス実験的呼吸器感染症に対する治療効果

TE-031の *S. pneumoniae* HL-438によるマウス実験的呼吸器感染症に対する治療効果をEMと比較検討した。薬剤を感染9時間後または感染24時間後に1回経口投与した時の結果をTable 11, 12に示した。感染9時間後に治療した場合、TE-031のED₅₀は1.56mg/mouseでありEM(11.39mg/mouse)よりも約7倍優れた治療効果を示した。

感染24時間後の治療においてはTE-031のED₅₀は7.31mg/mouseで、TE-031はEM(22.23mg/mouse)よりも約3倍優れた治療効果を示した。

また感染9時間後または感染24時間後に薬剤を1回経口投与し、その24時間後におけるマウス肺内生菌数を測定した。その結果をFig.29, 30に示した。ED₅₀の差に良く呼応したdose dependentな肺内生菌数の減少が認

められ、TE-031はEMより有意に優れた治療効果を示した。

さらに感染24時間後から薬剤を24時間毎に3日連投した時のTE-031の治療効果をEMと比較検討しその結果をFig.31に示した。*S. pneumoniae* HL-438を 2.4×10^7 cfu/mouse 経鼻感染した場合、無治療群の肺内生菌数は感染24時間後に 1.2×10^8 cfu/lungsとなり、感染72時間後にはさらに漸増し、 4.9×10^8 cfu/lungsに達した。TE-031 2.0mg/mouse/day 投与群の肺内生菌数は漸減し、感染96時間以後には検出限界(10 cfu/lungs)未満となった。これに対しEM 4.0mg/mouse/day およびTE-031 1.0mg/mouse/day 投与群ではほぼ同様に推移し、感染96時間後までは肺内生菌数の減少が認められたがそれ以後は増加傾向を示した。

以上のようにTE-031の治療効果はEMと比較し感染

Table 9 Correlation between MICs and MBCs of TE-031, erythromycin, josamycin and rokitamycin

Organism	Inoculum size (cfu/ml)	MIC (μ g/ml) / MBC (μ g/ml)			
		TE-031	Erythromycin	Josamycin	Rokitamycin
<i>S. aureus</i> FDA 209P JC-1	1.6×10^4	0.10 / 0.78	0.10 / 0.78	0.20 / 0.78	0.10 / 0.20
	1.6×10^5	0.10 / 0.78	0.10 / 0.78	0.20 / 1.56	0.10 / 0.78
	1.6×10^6	0.20 / 1.56	0.20 / 3.13	0.39 / 3.13	0.20 / 3.13
<i>S. aureus</i> Smith	1.0×10^4	0.20 / 0.20	0.20 / 0.39	0.78 / 1.56	0.39 / 0.39
	1.0×10^5	0.20 / 0.39	0.39 / 1.56	1.56 / 1.56	0.39 / 0.78
	1.0×10^6	0.39 / 3.13	0.39 / 12.5	1.56 / 6.25	0.78 / 6.25
<i>S. epidermidis</i> IID 866	1.1×10^4	0.10 / 0.10	0.10 / 0.20	0.39 / 0.39	0.20 / 0.39
	1.1×10^5	0.10 / 0.20	0.10 / 0.39	0.39 / 0.78	0.20 / 0.39
	1.1×10^6	0.20 / 1.56	0.20 / 1.56	0.78 / 3.13	0.39 / 3.13
<i>S. pyogenes</i> * Cook	4.5×10^4	$\leq 0.012 / 0.05$	$\leq 0.012 / 0.10$	0.05 / 0.20	0.025 / 0.05
	4.5×10^5	$\leq 0.012 / 0.39$	$\leq 0.012 / 0.39$	0.05 / 0.78	0.05 / 0.20
	4.5×10^6	$\leq 0.012 / 0.39$	0.025 / 0.39	0.10 / 1.56	0.05 / 0.39
<i>S. pyogenes</i> * IID 689	1.5×10^4	$\leq 0.012 / 0.025$	$\leq 0.012 / 0.05$	0.05 / 0.20	0.05 / 0.05
	1.5×10^5	$\leq 0.012 / 0.05$	$\leq 0.012 / 0.05$	0.10 / 0.78	0.05 / 0.10
	1.5×10^6	$\leq 0.012 / 0.10$	$\leq 0.012 / 0.20$	0.10 / 0.78	0.05 / 0.10
<i>S. pneumoniae</i> ** IID 553	1.1×10^4	0.025 / 0.05	0.025 / 0.10	0.10 / 0.20	0.10 / 0.20
	1.1×10^5	0.025 / 0.10	0.025 / 0.10	0.10 / 0.20	0.10 / 0.20
	1.1×10^6	0.025 / 0.10	0.05 / 0.20	0.10 / 0.39	0.10 / 0.20
<i>E. faecalis</i> ATCC 8043	3.8×10^4	0.025 / 0.20	0.05 / 0.20	0.39 / 3.13	0.20 / 0.78
	3.8×10^5	0.05 / 1.56	0.05 / 3.13	0.39 / 12.5	0.39 / 6.25
	3.8×10^6	0.10 / 6.25	0.10 / 6.25	0.78 / 100	0.39 / 25

Inoculum size : 1 loopful of bacteria suspension

Medium : Sensitivity test broth (STB, Eiken)

* Brain heart infusion broth (BHIB, Eiken)

** BHIB supplemented with 5% horse serum

Fig. 19 Bactericidal activities of TE-031 and reference compounds against 20 clinical strains of *Staphylococcus aureus*

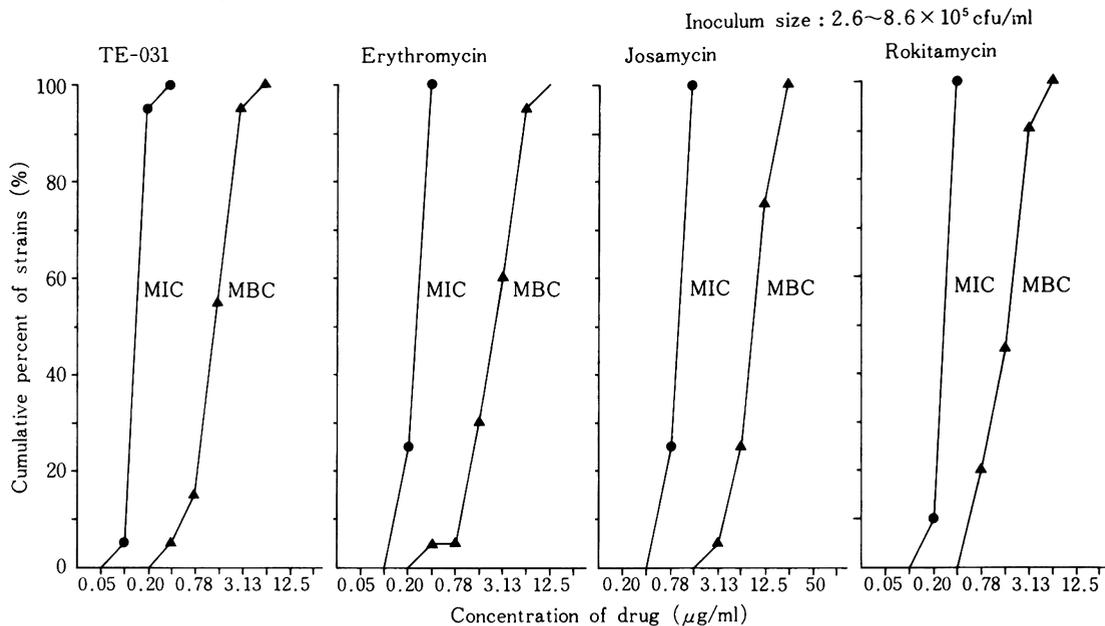


Fig. 20 Bactericidal activities of TE-031 and reference compounds against 20 clinical strains of *Streptococcus pyogenes*

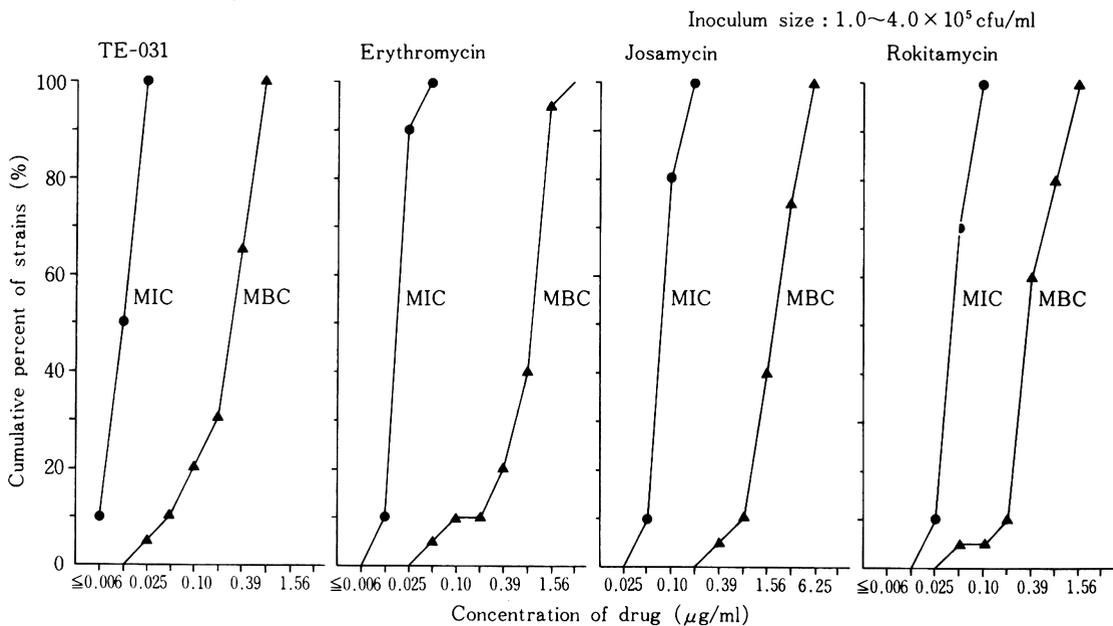


Fig. 21 Bactericidal activities of TE-031 and reference compounds against 20 clinical strains of *Streptococcus pneumoniae*

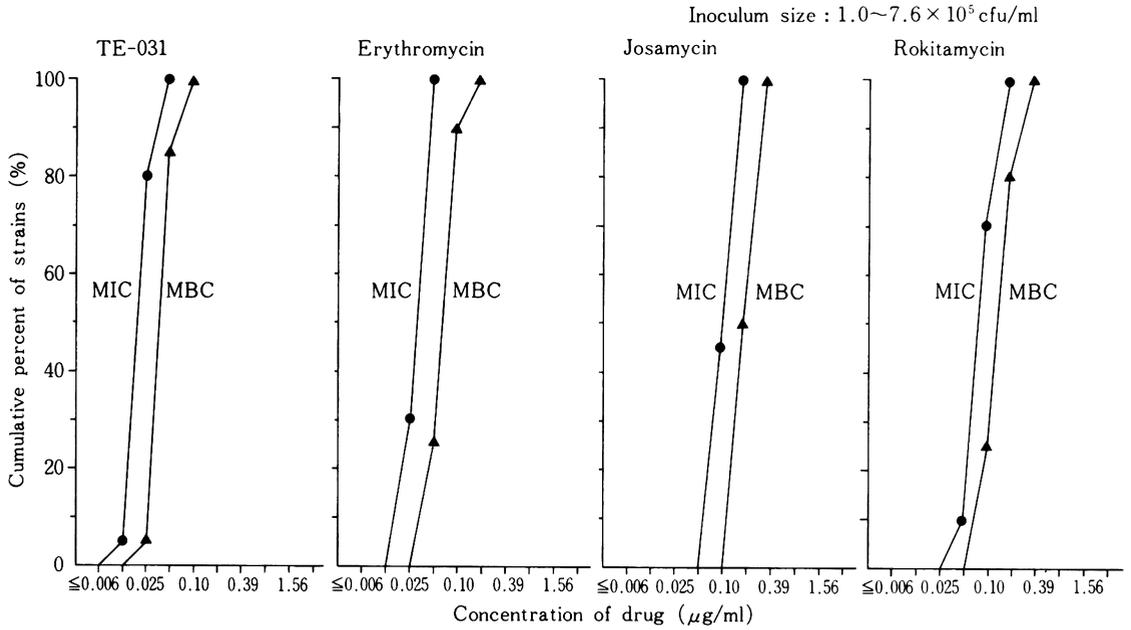


Fig. 22 Bactericidal activities of TE-031 and reference compounds against 20 clinical strains of *Haemophilus influenzae*

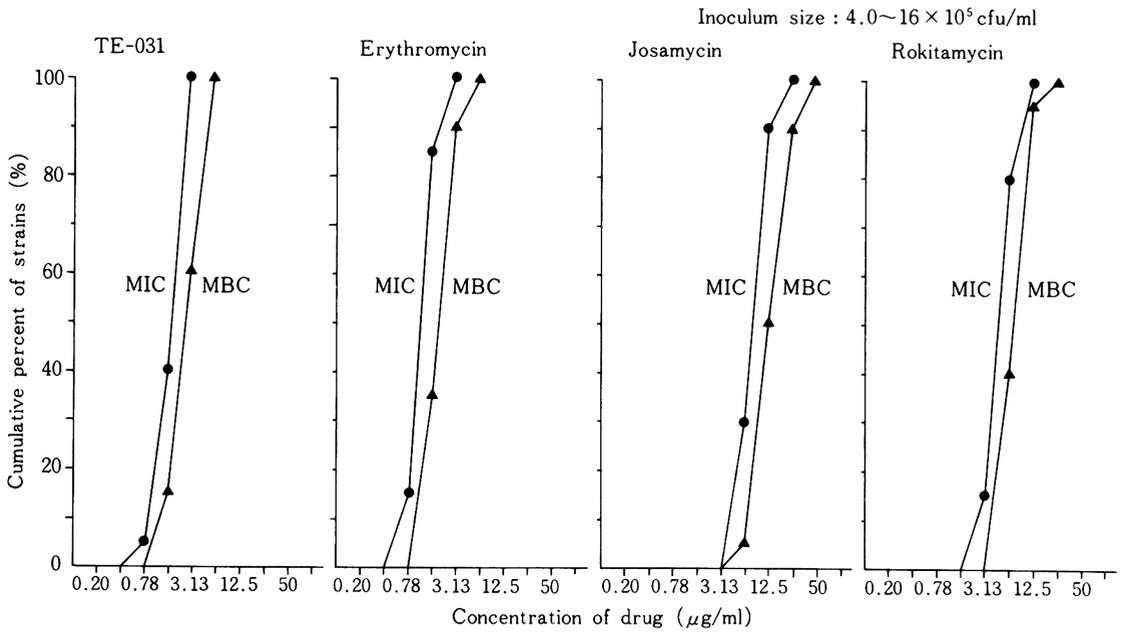


Fig. 23 Time kill curves for TE-031 and reference compounds against *Staphylococcus aureus* Smith

Arrow indicates time of drug addition

* : $\mu\text{g/ml}$

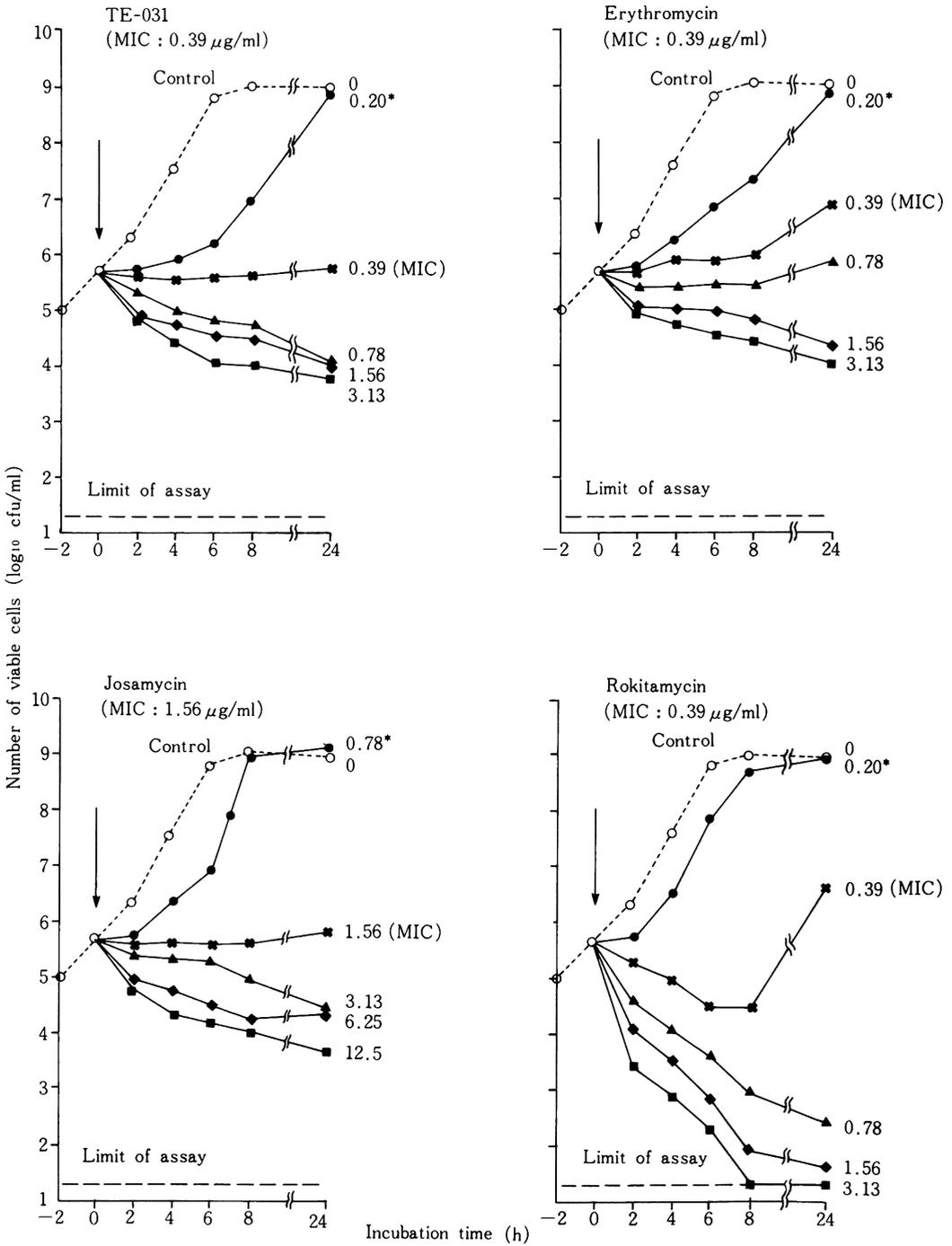


Fig. 24 Time kill curves for TE-031 and reference compounds against *Streptococcus pyogenes* Cook

Arrow indicates time of drug addition

* : $\mu\text{g/ml}$

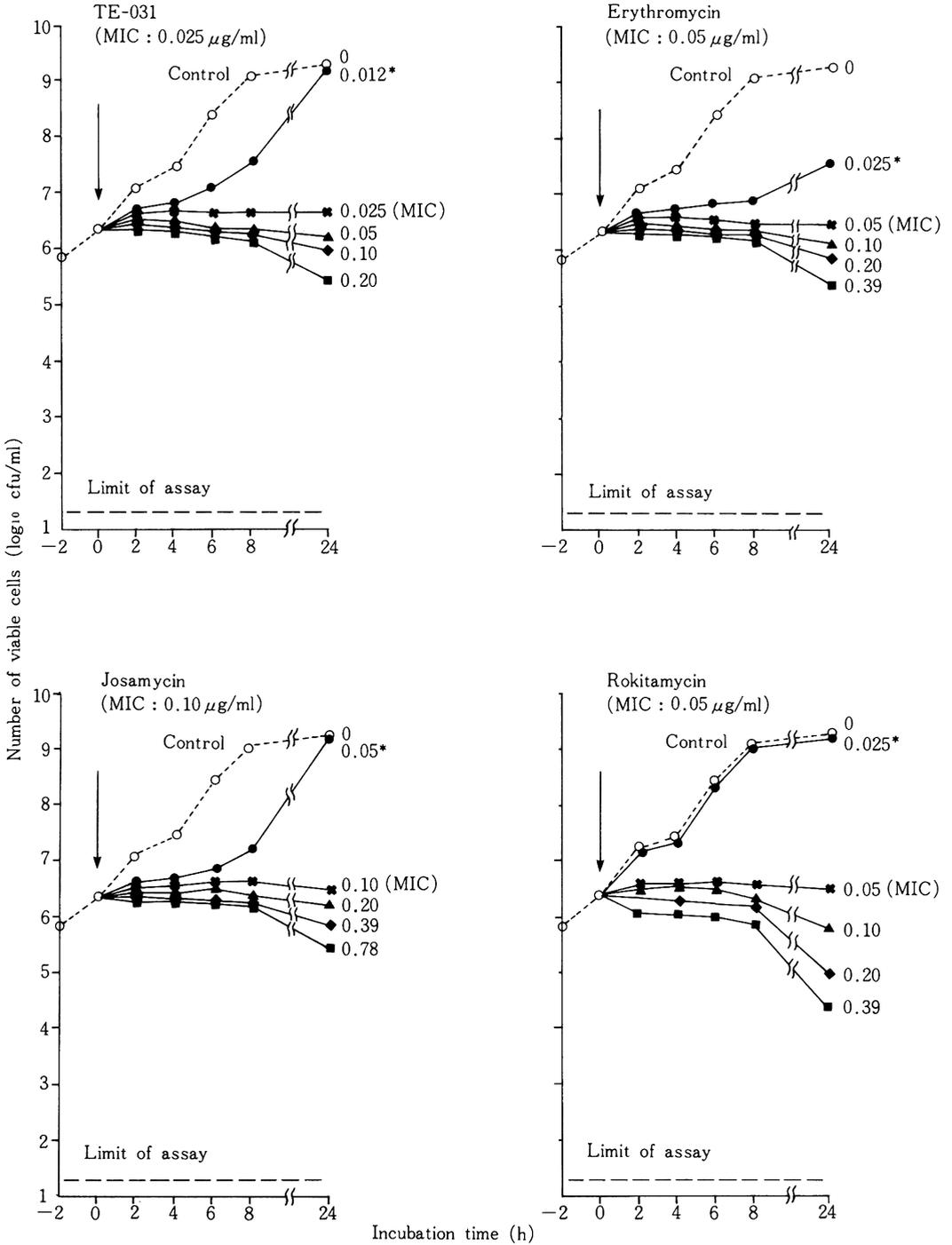


Fig. 25 Time kill curves for TE-031 and reference compounds against *Streptococcus pneumoniae* IID 553

Arrow indicates time of drug addition

* : $\mu\text{g/ml}$

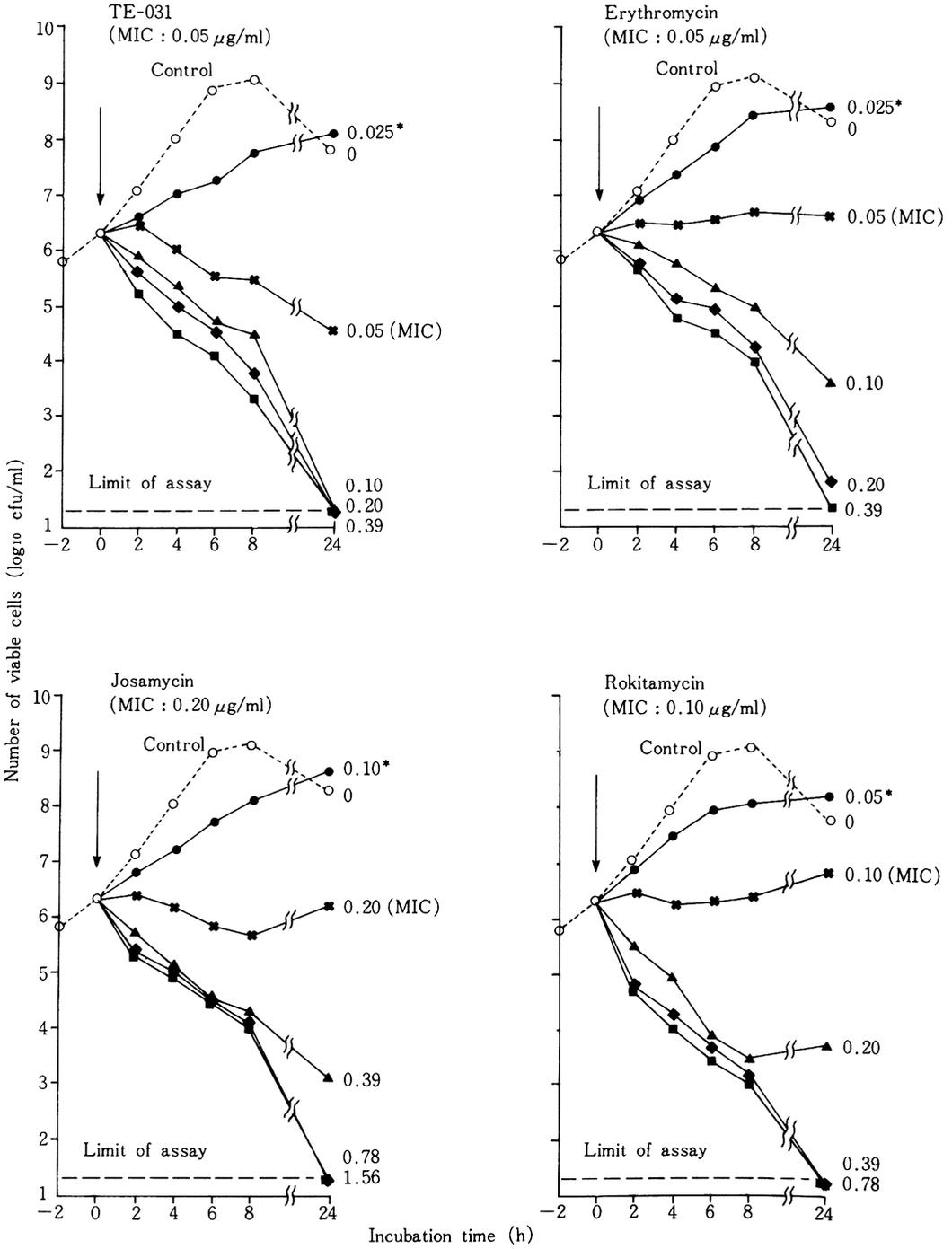


Fig. 26 Inducer activities of TE-031 and erythromycin for macrolide-resistant strain *Staphylococcus aureus* MS 12786

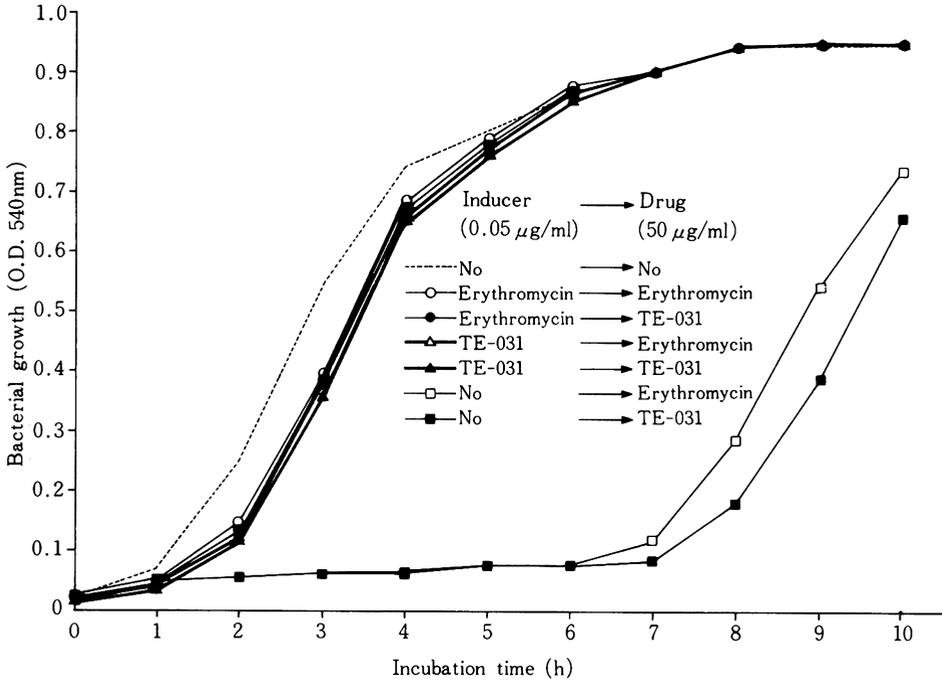


Fig. 27 Inducer activities of TE-031 and erythromycin for macrolide-resistant strain *Staphylococcus aureus* MS 12810

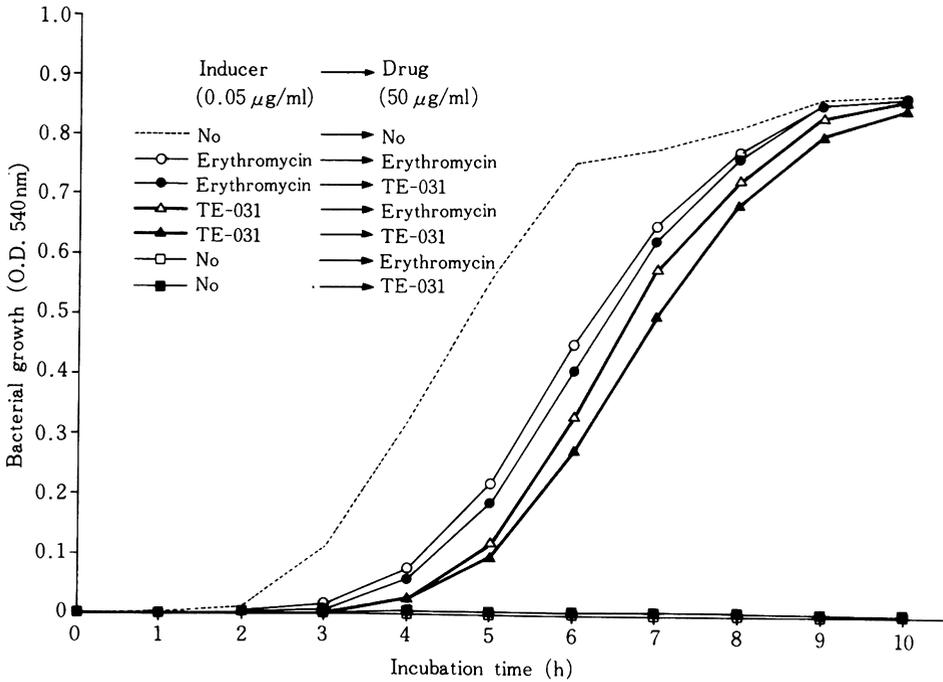


Table 10 *In vivo* antibacterial activities of TE-031, erythromycin, josamycin and rokitamycin against systemic infection in mice^a

Bacterial strain	Infection dose (cfu/mouse)	Test compound ^b	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$) 10 ⁶ cfu/ml	ED ₅₀ (95% confidence limits) ^c (mg/kg)
<i>Staphylococcus aureus</i> Smith	6.3 × 10 ⁶	TE-031	0.20	14.4 (9.9 ~ 20.7)
		Erythromycin	0.39	67.2 (46.0 ~ 97.6)
		Josamycin	3.13	206.8 (145.9 ~297.6)
		Rokitamycin	0.39	181.5 (133.8 ~246.3)
<i>Streptococcus pyogenes</i> MS 15028	7.1 × 10 ⁵	TE-031	0.012	6.0 (4.1 ~ 8.5)
		Erythromycin	0.012	62.4 (38.4 ~ 98.8)
		Josamycin	0.10	205.0 (145.3 ~291.0)
		Rokitamycin	0.025	177.9 (115.7 ~280.9)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> MS 15024	3.4 × 10 ⁵	TE-031	0.025	7.1 (5.0 ~ 10.4)
		Erythromycin	0.05	31.4 (20.8 ~ 51.2)
		Josamycin	0.20	86.7 (51.9 ~200.2)
		Rokitamycin	0.10	114.9 (77.8 ~210.6)

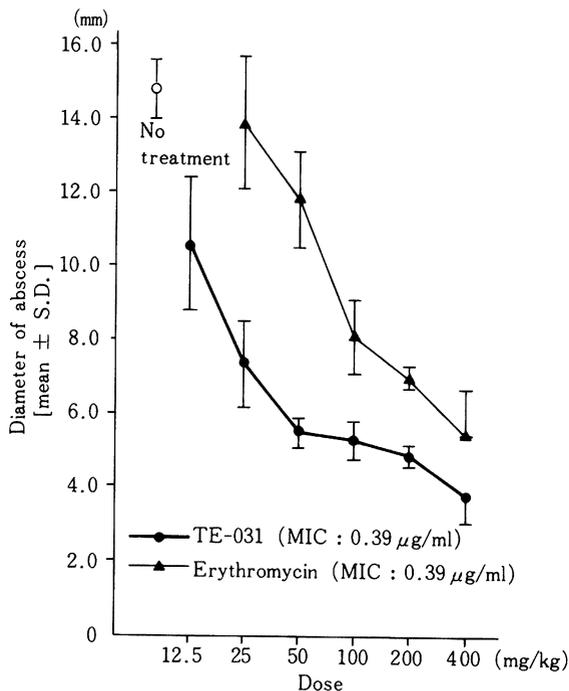
^a : Four-week-old Std : ddY male mice weighing 25 ± 1 g were used

Mice were infected intraperitoneally with test organisms suspended in 5% mucin

^b : Test compound administered orally 1 hour after infection

^c : The ED₅₀ and the 95% confidence limits were calculated on day 7 by the probit method

Fig. 28 Protective effects of TE-031 and erythromycin on subcutaneous abscess infected with *S. aureus* MS 15029 in mice^a



^a : Four-week-old Std : ddY male mice weighing 25 ± 1 g were used

Mice were infected subcutaneously with 2.5 × 10⁸ cfu of *S. aureus* MS 15029

Single oral treatment was 1 hour after infection

Five mice were autopsied at each dose 72 hours after infection

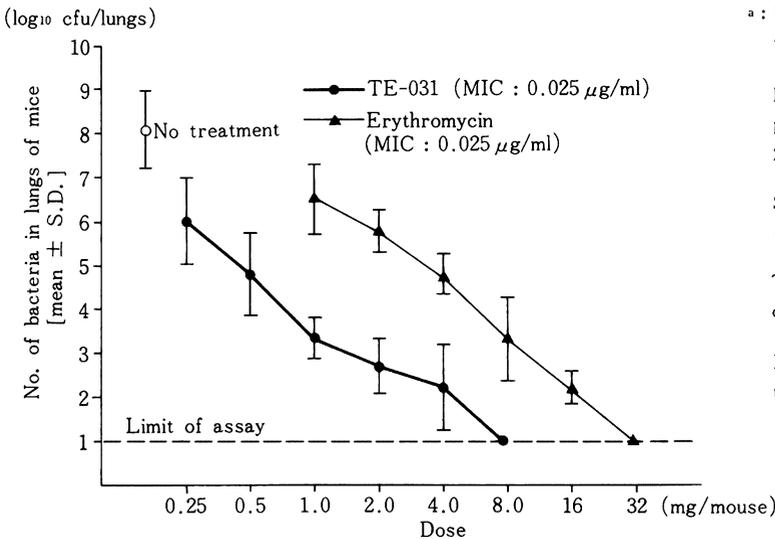
Each point represents the mean of five mice ± standard deviation

Table 11 Therapeutic effect of a single oral dose of TE-031 or erythromycin administered 9 hours postinfection to mice with streptococcal pneumonia^a

Treatment ^b		MIC ^c ($\mu\text{g/ml}$)	Survival rate ^d (survial/total)	Time to death ^e (days;mean \pm SD)	ED ₅₀ (mg/mouse)	95% confidence limits ^f
Drug	Dose (mg/mouse)					
TE-031	0.5	0.025	2/10	5.8 \pm 1.6	1.56	0.84~2.61
	1.0		3/10	5.4 \pm 1.9		
	2.0		6/10	7.3 \pm 3.1		
	4.0		8/10	7.5 \pm 4.9		
	8.0		9/10	8.0		
Erythromycin	1.0	0.025	0/10	5.1 \pm 2.1	11.39	8.02~16.62
	2.0		0/10	6.2 \pm 2.1		
	4.0		1/10	5.2 \pm 1.0		
	8.0		2/10	5.5 \pm 2.1		
	16.0		8/10	8.0 \pm 1.4		
	32.0		9/10	10.0		
Infected control			10/10	3.9 \pm 1.2		

- ^a : Four-week-old Slc : ICR male mice weighing 22 \pm 1 g were used
Mice were infected intranasally under pentobarbital sodium anesthesia with 3.2 \times 10⁶ cfu of *S. pneumoniae* HL-438
- ^b : Drugs were administered orally 9 hours postinfection
- ^c : MICs were determined with a bacterial suspension of 10⁶ cfu/ml
- ^d : Survival rate at 14 days after infection
- ^e : Time to death was calculated only for fatal cases
- ^f : The ED₅₀ and the 95% confidence limits were calculated by the probit method

Fig. 29 Total cfu of *S. pneumoniae* in the lungs of mice 24 hours after a single oral dose of TE-031 or erythromycin administered 9 hours postinfection^a



- ^a : Four-week-old Slc : ICR male mice weighing 20 \pm 1 g were used
Mice were infected intranasally under pentobarbital sodium anesthesia with 2.7 \times 10⁶ cfu of *S. pneumoniae* HL-438
Single oral treatment was 9 hours after infection
Three mice were autopsied at each dose 24 hours after the final treatment
Each point represents the mean of three mice \pm standard deviation

Table 12 Therapeutic effect of a single oral dose of TE-031 or erythromycin administered 24 hours postinfection to mice with streptococcal pneumonia^a

Treatment ^b		MIC ^c ($\mu\text{g/ml}$)	Survival rate ^d (survival/total)	Time to death ^e (days; mean \pm SD)	ED ₅₀ (mg/mouse)	95% confidence limits ^f
Drug	Dose (mg/mouse)					
TE-031	1.0	0.025	0/10	4.4 \pm 1.5	7.31	4.85~13.00
	2.0		1/10	5.0 \pm 1.1		
	4.0		3/10	5.6 \pm 1.1		
	8.0		5/10	6.6 \pm 0.9		
	16.0		8/10	7.0		
Erythromycin	2.0	0.025	0/10	5.0 \pm 1.6	22.23	15.47~42.91
	4.0		0/10	5.0 \pm 1.4		
	8.0		1/10	5.3 \pm 0.5		
	16.0		3/10	5.9 \pm 1.2		
	32.0		7/10	7.3 \pm 1.5		
Infected control			10/10	3.0 \pm 0.5		

^a : Four-week-old Slc ICR male mice weighing 21 ± 1 g were used

Mice were infected intranasally under pentobarbital sodium anesthesia with 2.5×10^7 cfu of *S. pneumoniae* HL-438

^b : Drugs were administered orally 24 hours postinfection

^c : MICs were determined with a bacterial suspension of 10^6 cfu/ml

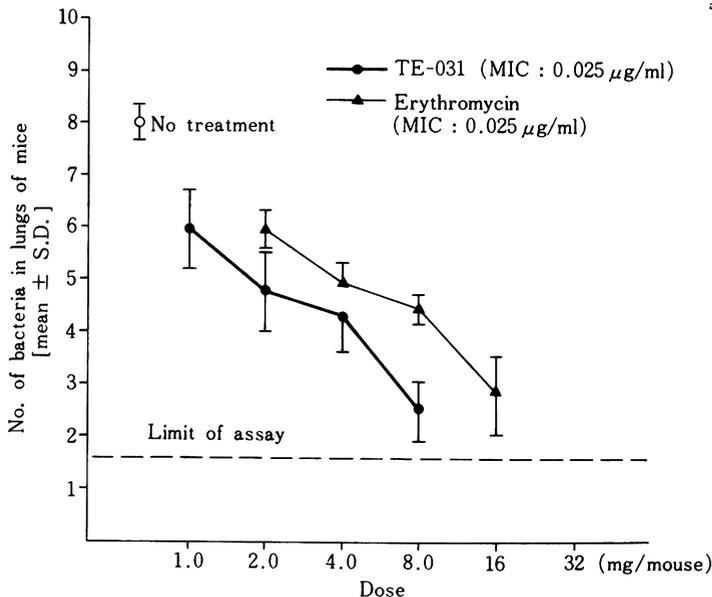
^d : Survival rate at 14 days after infection

^e : Time to death was calculated only for fatal cases

^f : The ED₅₀ and the 95% confidence limits were calculated by the probit method

Fig. 30 Total cfu of *S. pneumoniae* in the lungs of 24 hours after a single oral dose of TE-031 or erythromycin administered 24 hours postinfection^a

(log₁₀ cfu/lungs)



^a : Four-week-old Slc ICR male mice weighing 20 ± 1 g were used

Mice were infected intranasally under pentobarbital sodium anesthesia with 2.7×10^7 cfu of *S. pneumoniae* HL-438

Single oral treatment was 24 hours after infection

Three mice were autopsied at each dose 24 hours after the final treatment

Each point represents the mean of three mice \pm standard deviation

後早期に治療した場合低いED₅₀を示した。またTE-031は感染24時間後から薬剤(2.0mg/mouse)を24時間毎3回連投することによりマウス肺内の菌を消失させた。一方EMは薬剤4.0mg/mouse/day 3日間連投しても薬剤投与中止後に菌の再増殖が認められた。

10. マウス血清中濃度

TE-031, EMを各々50mg/kg経口投与した時のマウス血清中濃度推移をFig. 32に示した。

TE-031の血清中濃度は投与0.5時間後に最高濃度5.43 μg/mlと、EM(1.42 μg/ml; 投与1時間後)に比べはるかに高くかつ持続的に推移し、投与4時間後においても1.18 μg/mlが検出された。

Ⅲ. 考 察

マクロライド系抗生剤は主に経口剤として使用され、味や吸収性を改善するために、製剤として種々の塩やエステル誘導体が開発されてきたが、さらに抗菌活性の増

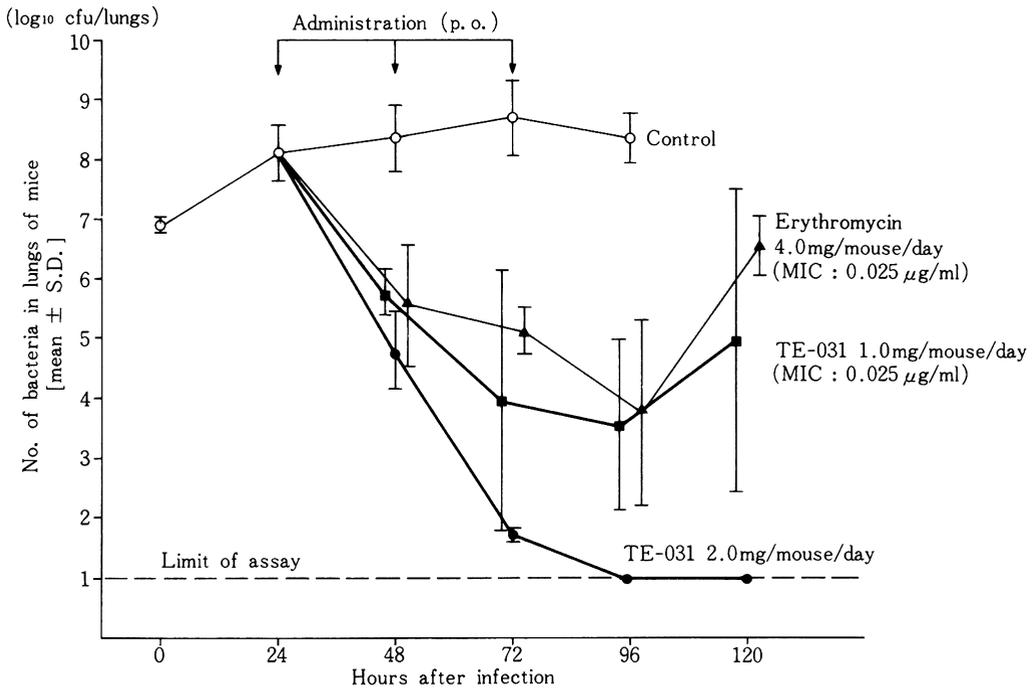
強、抗菌スペクトルの拡大、経口吸収効率の一層の改善並びに良好な組織移行性等の優れた特徴を有する新規なマクロライド系抗生剤の開発が望まれていた。

TE-031はEMの6位の水酸基をメチル化することにより酸安定性を図った新規エリスロマイシン誘導体である。

TE-031の*in vitro*抗菌力EM, JMおよびRKMと比較したところ、TE-031はEMと同様グラム陽性菌、一部のグラム陰性菌および嫌気性菌に抗菌スペクトルを有し、かつ既知マクロライド系抗生剤のうち最も強い抗菌力を持つEMと同等もしくは若干強い抗菌力を有することが明らかとなった。しかしMLs耐性菌に対してはEM同様無効であり、誘導型耐性菌に対してもEMと同様の誘導能を示した事は臨床使用においてMLs耐性菌に十分注意を要するものと考えられる。

またTE-031は50%ウマ血清添加、および培地pHの上昇により、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し著

Fig. 31 Therapeutic effect of three oral doses of TE-031 or erythromycin administered 24, 48 and 72 hours postinfection to mice with Streptococcal pneumonia^a



^a: Four-week-old Slc:ICR male mice weighing 21 ± 1g were used

Mice were infected intranasally under pentobarbital sodium anesthesia with 2.4×10^7 cfu of *S. pneumoniae* HL-438

Three oral treatments were 24, 48 and 72 hours after infection

Three mice were autopsied at each dose

Each point represents the mean of three mice ± standard deviation

しい抗菌力の増強が認められた。EMについても培地 pH の上昇による抗菌力の増強が報告されている^{7,8)}。この理由としては、薬剤が高い pH 域で非イオン化し、その結果薬剤の細菌内透過性が増大するものと考えられている⁹⁾。

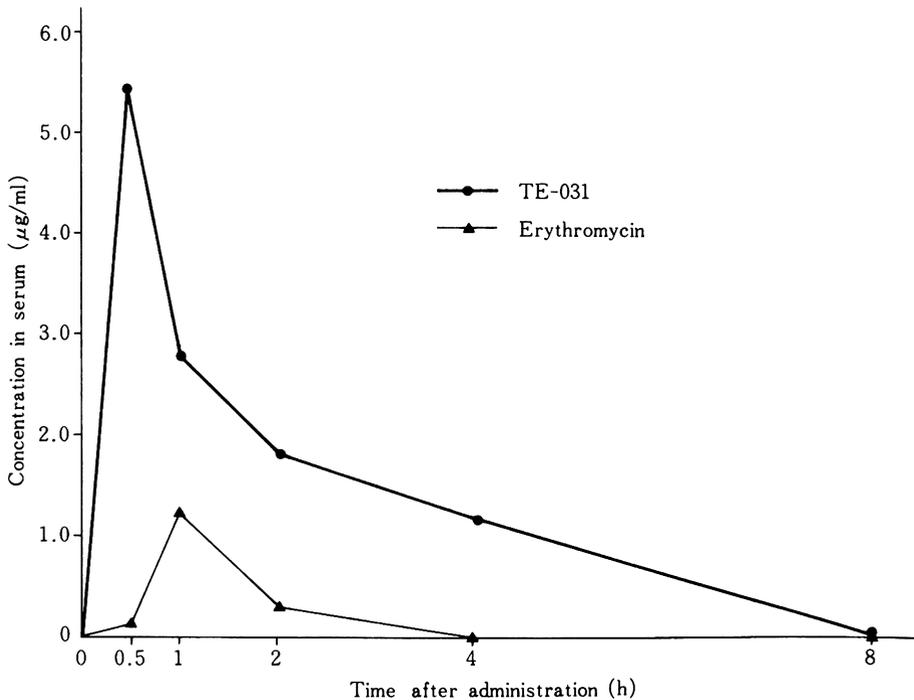
TE-031の殺菌効果は、菌種によって異なり *S. aureus*, *S. pyogenes* に対しては静菌的であったが、呼吸器感染症の主要な原因菌である *S. pneumoniae* および *H. influenzae* に対しては殺菌的であった。同様の結果が EM においても知られている¹⁰⁾。しかし、菌種によるこれら TE-031をはじめとした薬剤の殺菌作用の本態は不明である。

そこでこの TE-031の *in vitro* における優れた抗菌作用が臨床にいかんにか反映されるかを予測するため種々の実験感染モデルを用いて TE-031の防御効果並びに治療効果を EM, JM および RKM を対照として比較した。TE-031はマウス全身感染症並びにマウス皮下膿瘍に対し、*in vitro* 抗菌力がほぼ同等である EM よりもはるかに優れた防御効果を示した。

マウス実験の全身感染症は急性で激しい感染系であるため、臨床効果を想定しての *in vivo* 試験法としては問題であるとの指摘もある¹¹⁾。そこで臨床に近い感染系であるマウス実験的呼吸器感染症に対する TE-031の有効性を検討した。その結果、TE-031は *S. pneumoniae* HL-438によるマウス呼吸器感染症に対しても EM より優れた治療効果を示した。ついで TE-031のマウス血清中濃度を検討したところ、TE-031は経口投与後速やかに吸収され EM に比べはるかに高い血清中濃度を示し、かつ持続性も優れていた。このような優れた体内動態は肺などの組織内濃度においても同様に認められており¹²⁾、このことが良好な治療効果の要因であると考えられる。

以上のように TE-031はその強い抗菌力、優れた酸安定性、高い血中濃度と持続性さらには良好な組織移行性により全身感染、皮下感染、呼吸器感染等の種々の実験感染モデルにおいて非常に良好な治療効果を示したと考えられ、今後、臨床においてもその有用性が期待される薬剤であると考えられる。

Fig. 32 Concentrations of TE-031 and erythromycin in serum after a single oral administration of 50 mg/kg to mice



文 献

- 1) MORIMOTO, S. ; Y. TAKAHASHI, Y. WATANABE & S. OMURA : Chemical modification of erythromycins. I. Synthesis and antibacterial activity of 6-O-methyl-erythromycins A. J. Antibiot. 37(2) : 187~189, 1984
- 2) 長手尊俊, 杉田和彦, 沼田和生, 小野武夫, 宮地純子, 森川悦子, 大村貞文:新マクロライド系抗生物質 TE-031の抗菌作用について。Chemotherapy 投稿中
- 3) MIC 測定法改訂委員会:最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について。Chemotherapy 29(1) : 76~79, 1981
- 4) 日本化学療法学会嫌気性菌 MIC 測定法検討委員会:嫌気性菌の最小発育阻止濃度(MIC)測定。Chemotherapy 27(3) : 559~560, 1979
- 5) FINNEY, D. J. : Probit analysis. 3rd Ed. , Cambridge University Press, Cambridge. 1971
- 6) 長手尊俊, 杉田和彦, 宮地純子, 宮崎真奈美, 竹市千恵, 小野武夫, 大竹盾夫, 大村貞文: TE-031の体液内濃度測定法に関する研究(第1報) bioassay 法による体液内濃度測定。Chemotherapy 投稿中
- 7) HAIGHT, T. H. & M. FINLAND : The antibacterial action of erythromycin. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 81 : 175~183, 1952
- 8) SABATH, L. D. ; V. LORIAN, D. GERSTEIN, P. B. LODER & M. FINLAND : Enhancing effect on alkalization of the medium on the activity of erythromycin against gram-negative bacteria. Appl. Microbiol. 16(9) : 1288~1292, 1968
- 9) MANDELL, G. ; R. G. DOUGLAS & J. E. BENNETT : Principles and practices of infectious diseases. 2nd Ed., John Wiley & Sons, Inc. , Part I, 24. Erythromycin, lincomycin, and clindamycin (STEIGBEL, N. H.) pp. 224~231, 1984
- 10) HAIGHT, T. H. & M. FINLAND : Observations on mode of action of erythromycin. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 81 : 188~193, 1952
- 11) 才川 勇, 保田 隆, 四辻 彰, 高畑正裕, 渡辺 泰雄, 西田享子, 柿澤裕美:新しいエステル型経口用セフェム剤 T-2588の実験的感染症に対する治療効果について。Chemotherapy 34(S-2) : 85~91, 1986
- 12) 吉富幸代, 吉田英生, 河野喜郎, 亀井慶子, 諏訪俊男:新規マクロライド系抗生物質 TE-031の体内動態(1)エリスロマイシンとの比較。日本薬学会 107年会 京都, 1987

BACTERIOLOGICAL EVALUATION OF TE-031(A-56268), A NEW MACROLIDE ANTIBIOTIC : *IN VITRO* AND *IN VIVO* ANTIBACTERIAL ACTIVITY

TAKEO ONO, KAZUO NUMATA, MATSUHISA INOUE* and SUSUMU MITSUHASHI

Episome Institute, Seta, Gunma, Japan

*Laboratory of Drug Resistance in Bacteria, School of Medicine, Gunma University, Maebashi, Gunma, Japan

TE-031(A-56268) is a new oral macrolide antibiotic. Its *in vitro* and *in vivo* antibacterial activity was compared with those of erythromycin(EM), oleandomycin(OL), josamycin(JM), rokitamycin(RKM) and lincomycin(LCM). The following results were obtained.

1. The antibacterial spectrum of TE-031 was similar to that of EM. Its antibacterial activity against Gram-positive bacteria such as *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *Streptococcus pyogenes* and *S. pneumoniae*, was equal or slightly superior to that of EM and superior to those of JM and RKM. However, TE-031 did not have antibacterial activity against Gram-negative bacteria except *Haemophilus influenzae*, *Legionella* sp. , *Neisseria gonorrhoeae*, or *Moraxella* subgenus *Branhamella catarrhalis*.

2. TE-031 did not show antibacterial activity against macrolide-resistant strains of *S. aureus*. It demonstrated inducible activity, as did EM.

3. Antibacterial activity of TE-031 was only slightly affected by kind of medium or increase in inoculum size. However, its antibacterial activity against a wide variety of Gram-positive and -negative bacteria was influenced by medium pH, i.e., it was enhanced in an alkaline medium. Moreover, horse serum at a concentration of 50% caused a 2-to 16-fold increase in the potency of TE-031.

4. TE-031 was primarily bacteriostatic against *S. aureus* and *S. pyogenes*, but bactericidal against *S. pneumoniae* and *H. influenzae*.

5. Therapeutic efficacy of TE-031 against various experimental infections in mice — including systemic infections due to Gram-positive bacteria such as *S. aureus*, *S. pyogenes* and *S. pneumoniae*, subcutaneous abscess due to *S. aureus*, and bacterial pneumonia caused by *S. pneumoniae* — was superior to those of EM and JM.

6. TE-031 showed higher serum levels than EM and slow elimination from serum in mice after a single dose of 50 mg/kg.