

TE-031錠の基礎的、臨床的検討

佐々木次郎・植松正孝・坂本春生
東海大学医学部口腔外科学教室

椎木一雄・山根伸夫
いわき市立総合磐城共立病院歯科口腔外科

森鼻健史・金子明寛
足利赤十字病院歯科口腔外科

瀬戸皖一・近藤寿郎
鶴見大学歯学部第一口腔外科学教室

服部孝範・服部吉幸
愛知学院大学歯学部第二口腔外科学教室

山本 忠・藤原 浩
豊橋市民病院歯科口腔外科

1. 健康成人ボランティア10名に対し、空腹時または食後にTE-031 150 mg 内服させ、血液中および唾液中の移行濃度を測定した。試験はクロスオーバー法で行ない、一次モーメント解析を行なった。その結果、血中、唾液中濃度とも両投与群間に有意差はなく、いずれも血中濃度約1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に対し、唾液中濃度約1.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。半減期は血中濃度が約4時間、唾液中濃度が約2.5時間であった。

2. 102例の患者を対象に、TE-031 150 mg 内服後の抜歯創貯留血液中濃度を測定した。その結果58.8%が0.39 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の濃度を示した。

3. 家兎に本剤20 mg/kg 投与し、組織移行性について検討した。なかでは耳下腺、顎下腺、頸部リンパ節に対する移行性に優れ、対血中濃度比で1.07~3.57倍の移行性を示した。

4. 本剤を口腔外科領域感染症患者93例に使用した。投与量は原則として、200~400 mg を1日量とし、1日2回食前または食後に投与した。有効率は評点比判定、主治医判定それぞれ83.1%、80.7%であった。副作用は4例に胃痛、下痢等の軽度胃腸管障害が、3例に血小板増加またはトランスアミナーゼの一過性軽度上昇を認めた。

5. 原因菌は38例より20菌種74菌株分離された。本剤の感受性は好気性グラム陽性菌では65.5%、嫌気性菌では97.3%がMIC 0.39以下であった。

TE-031は、大正製薬株式会社総合研究所で Erythromycin (以下EM) から合成された新規のマクロライド系抗生物質である。

我々は、口腔外科領域感染症に対する本剤の有効性および安全性を臨床的に検討するとともに、血液中、唾液中濃度を測定したので報告する。さらに、本剤の chemoprophylaxis としての可能性を調べるため、抜歯創貯留血液中濃度を測定したので併せて報告する。

I. 基礎実験

1. 実験方法

1) ヒトの血中濃度と唾液中濃度

東海大口腔外科において、本試験に対する許諾が得られた健康成人男子9名、女子1名に対し、TE-031錠150 mg を水200 ml とともに内服させ、投与後30分、1時間、2時間、3時間、4時間、6時間および10時間後に血液および唾液を採取、その移行濃度を測定した。葉

剤は早朝空腹時または朝食直後投与とし、試験は1週間の休薬期間をおくクロスオーバー法により実施した。

血中濃度ならびに唾液中濃度の測定には、直径8 mmのthick paper discを用いた。

2) ヒトの抜歯創内濃度と唾液中濃度

東海大学口腔外科ならびに足利赤十字病院歯科口腔外科で抜歯が予定され、かつ本試験に対する許諾が得られた患者102名(年齢15~67歳)に対し、抜歯前に本剤150 mgを内服させたのち、適時抜歯術を施行、その直後に抜歯創に貯留した血液および口腔内に貯留している自然流出唾液を採取し、その移行濃度を測定した。本剤服薬時期は25名が空腹時または食前(平均13.9分前)投与であり、77名が食後3時間以内(平均52.5分)の服薬であった。

血液・唾液とも直径6 mmのthick paper disc 4枚に採取した。Disc 1枚の含有量は $30 \pm 6 \mu\text{l}$ であった。

3) NZW 家兔の組織移行

東海大学口腔外科で、NZW 家兔を用いて組織移行を測定した。体重2.85~3.12 kg(平均2.96 kg)の12時間禁食後の家兔に本剤を20 mg/kgをエマルジョンとしてカテーテルを用いて胃内に投与した。投与後30分、60分、120分、180分および240分に1回2羽、合計10羽の家兔を用いて舌、歯肉、耳下腺、顎下腺、頸部リンパ節および下顎骨への移行濃度を測定した。組織は金剛砂を用いてホモジネート後、直径8 mmのthick paper discを用いて assay した。

2. 測定方法

測定法は血液、唾液中濃度ならびに組織移行濃度とも bioassay を行なった。検定菌は *Micrococcus luteus* ATCC 9341 を使用、培地はハートインフュージョン寒天培地(pH 8.0)を用い sample を採取した disc について37°C 18時間培養した。なお、標準曲線は標準品を少量のメタノールで溶解後、1/15 M リン酸緩衝液 pH 7.2 で希釈して作成したものをういて画いた。

3. 実験成績

一次モーメント解析による本剤150 mg 投与後の各パラメータは、空腹時投与では血中、唾液中濃度の T_{max} はそれぞれ1.07, 1.49時間、 C_{max} はそれぞれ1.05, 1.61 $\mu\text{g/ml}$ であり、食後投与では血中・唾液中濃度の T_{max} はそれぞれ1.93, 1.96時間、 C_{max} はそれぞれ0.94, 1.37 $\mu\text{g/ml}$ であった。両投与群の血中および唾液中濃度間に有意な差は認められずかつ唾液中濃度は血中濃度に比較し、peak 時で約1.5倍と良好な移行性を示した。また血中濃度半減期は空腹時投与で3.95時間、食後投与で3.73時間、唾液中濃度半減期は空腹時投与で2.63時間、食後投与で2.77時間であった(Fig. 1)。

また、本剤150 mg 投与後の抜歯創貯留血液中濃度は、

原因菌に対する感受性から prophylaxis として期待される0.39 $\mu\text{g/ml}$ 以上の濃度(後述)を示したものは、投与1時間以内に採取された22例では3例(13.6%)にすぎなかったが、投与1時間以上5時間までに採取された80例では57例(71.3%)、全体では102例中60例(58.8%)が0.39 $\mu\text{g/ml}$ 以上の濃度を示した。また同時に採取した唾液中濃度では、投与1時間以内に採取された22例では、4例(18.2%)、投与1時間以上5時間までに採取された78例では、53例(67.9%)、全体では100例中57例(57.0%)が0.39 $\mu\text{g/ml}$ 以上の濃度を示した(Fig. 2)。

家兔での組織内濃度は、血中濃度よりも遅れて高値になるものが多く、測定時における血中濃度と対比した最高値の比は舌で0.99、歯肉で0.50、耳下腺で1.07、顎下腺で3.57、頸部リンパ節で3.57および下顎骨で0.21であった(Table 1)。

II. 臨床的検討

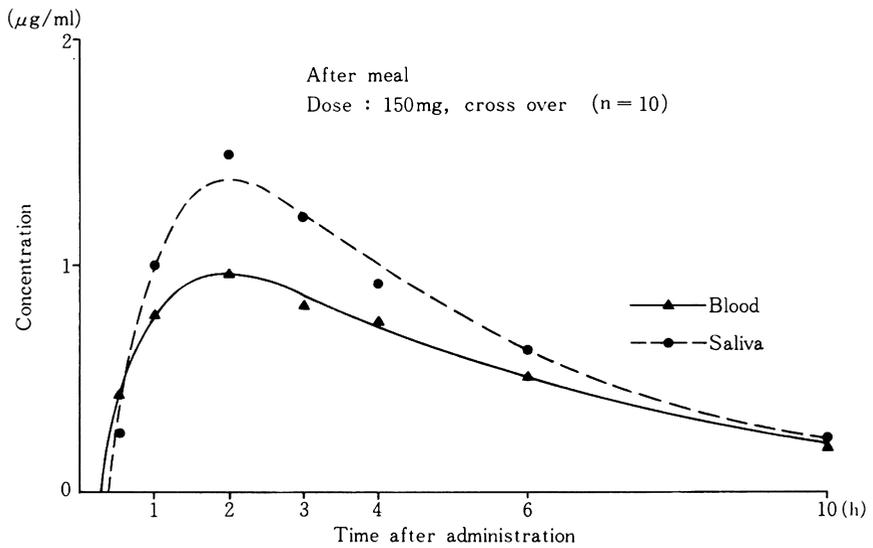
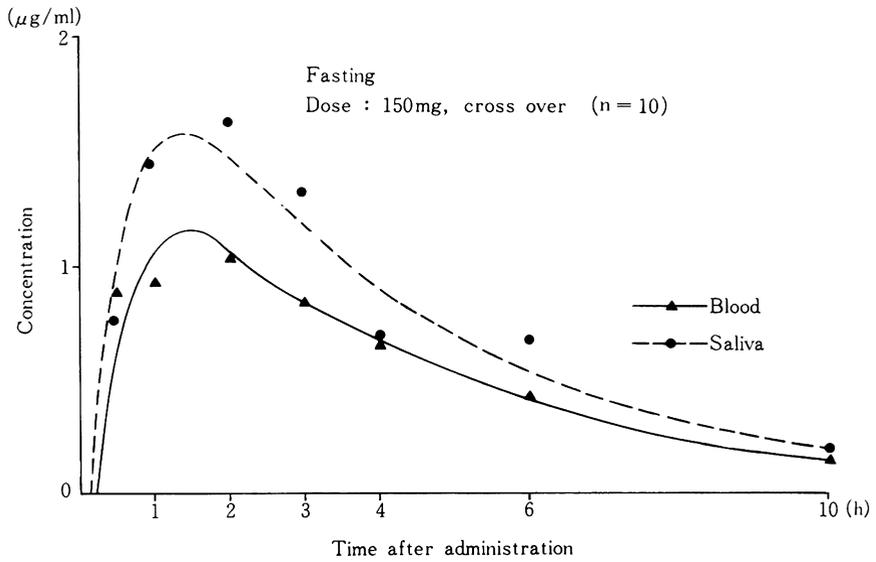
1. 対象、投与方法および効果判定基準

対象は、昭和61年5月から11月までの7か月間に、表記6施設を受診した口腔外科領域感染症患者93例である。

投与方法は、原則として1日量200~400 mgとし、1日2回食前または食後に分割経口投与することとした。投与に際して他の抗生物質、消炎剤、鎮痛剤との併用は可及的に避けた。また、本剤投与前後に血液検査(RBC, Hb, Ht, WBC, Hemogram, Platelet)、肝機能検査(GOT, GPT, Al-P)ならびに腎機能検査(BUN, 血清 Creatinine)の可能な症例について検査を行なった。さらに、原因菌検索のための閉塞膿が存在すれば、needle aspiration して検体を採取し、東京総合臨床検査センター研究部にて細菌の分離、同定および感受性試験を行なうこととした。

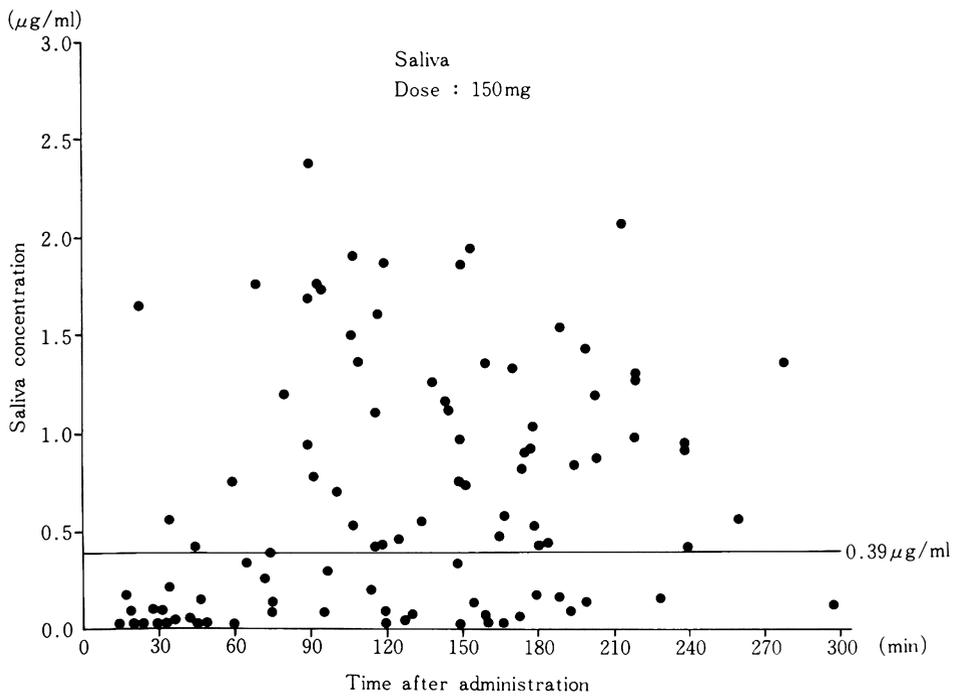
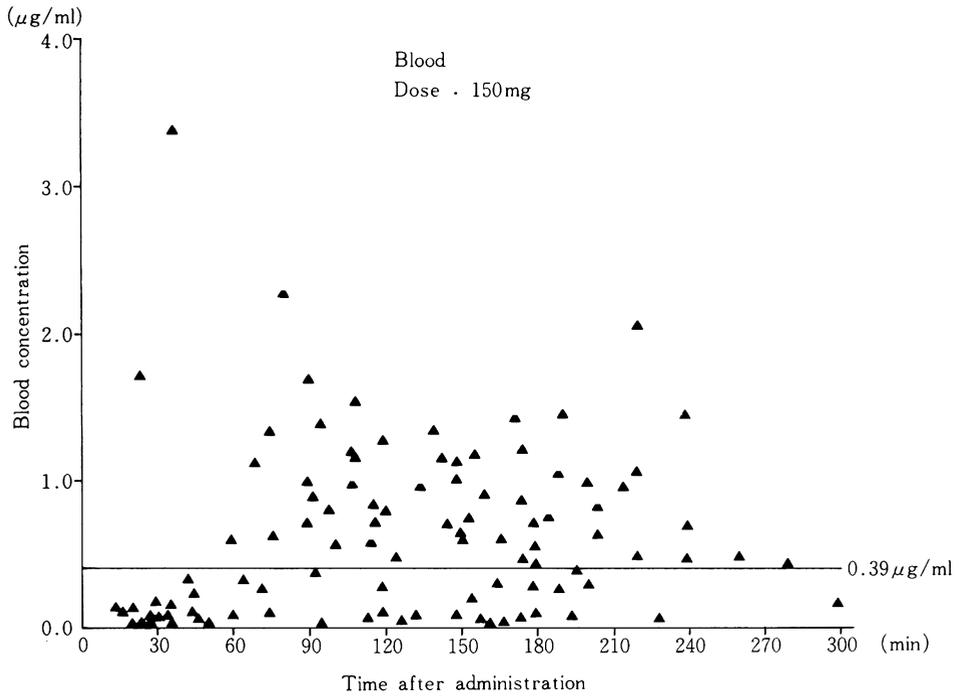
93例中初診日評点が歯周組織炎および歯冠周囲炎で10点未満、顎炎で15点未満であった7例(症例24, 28, 32, 34, 51, 71, 77)、副作用または患者の拒否により1日で投与を中止した2例(症例7, 45)および前に投与された化学療法剤の影響が考えられた1例(症例83)の計10例は、本剤の臨床効果判定に適さない症例として除外し、83例について検討を行なった。年齢は17歳から75歳にわたり、性別は男性41例、女性42例であった。疾患の内訳は歯周組織炎37例、歯冠周囲炎22例、顎炎24例であった(Table 2, 3)。治療効果判定は、日本口腔外科学会の歯科・口腔外科領域における抗生物質効果判定基準に従い点数法により、投与3日後の合計点数を投与開始日の合計点数で除して求め、評点比が0.7以上を無効、0.3以下を著効、その間のものを有効とした。また、参考として同時に主治医の主観による判定を著効、有効、やや有効、

Fig. 1 Blood and saliva concentrations of TE-031 after single oral administration to healthy volunteers



		T _{max} (h)	C _{max} ($\mu\text{g/ml}$)	T _{1/2} (h)	ACU (h· $\mu\text{g/ml}$)	MRT	VRT
Fasting	Blood	1.07	1.05	3.95	7.09	6.01	32.66
	Saliva	1.49	1.61	2.63	8.49	4.33	29.53
After meal	Blood	1.93	0.94	3.73	7.00	6.13	14.75
	Saliva	1.96	1.37	2.77	8.17	4.77	16.66

Fig. 2 Blood and saliva concentrations of TE-031 after exodontia (n = 102)



無効の4段階で行なった。

副作用の観察については、効果判定日はもちろんのこと、投与終了日以降も可能な限り check し、発現の有無とその内容を確認した。また臨床評価から除外された症例も、本剤を服用した症例はすべて副作用観察症例として扱った。

2. 使用成績

臨床効果は83例について評価した。Table 4および5に示すように、評点比判定では、歯周組織炎31例中25例(80.6%)、歯冠周囲炎20例中16例(80.0%)、顎炎20例中18例(90.0%)が有効以上、主治医判定では、歯周組織炎37例中28例(75.7%)、歯冠周囲炎22例中19例(86.4%)、顎炎24例中20例(83.3%)が有効以上であった。1日投与量別臨床効果は、多くの症例が300 mg ないし400 mg 投

Table 1 Tissue distribution of TE-031 after oral administration to fasting NZW rabbits (Dose : 20mg/kg, n=10)

Time after administration (min)	15	30	45	60	90	120	180	240
Blood	0.42±0.10	1.49±0.13	1.45±0.24	0.87±0.10	0.65±0.07	0.42±0.04	0.36±0.02	0.26±0.10
Tongue		0.18±0.10		1.47±0.04		1.42±0.35	0.72±0.17	0.16±0.05
Gingiva		0.12±0.03		0.75±0.42		0.26±0.06	0.12±0.04	0.11±0.02
Parotid gland		0.20±0.03		0.57±0.02		1.59±0.32	0.58±0.06	0.42±0.03
Submandibular gland		0.56±0.23		1.98±0.08		5.32±0.82	2.78±0.59	1.95±0.27
Cervical lymph nodes		1.17±0.08		2.43±0.30		5.32±0.83	0.56±0.27	0.47±0.06
Mandibular bone		0.17±0.02		0.32±0.12		0.30±0.08	0.21±0.09	0.06±0.02

Mean ± S.D. ($\mu\text{g/ml} \cdot \text{g}$)

Table 2 Age and Sex distribution of patients

Age (yrs)	No. of cases	Male	Female
17 ~ 19	3	1	2
20 ~ 29	19	9	10
30 ~ 39	20	10	10
40 ~ 49	9	6	3
50 ~ 59	22	10	12
60 ~ 69	7	4	3
70 ~ 75	3	1	2
Total	83	41	42

Table 3 Cases classified by diagnosis

Diagnosis	No. of cases
Periodontal infection	37
Pericoronitis	22
Osteitis	24
Total	83

Table 4-1 Clinical results of TE-031 treatment

Case No.	Age Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Previous in-effective drug	Dosage (mg/day × days)	Timing*	Isolated organism	MIC (μg/ml, 10 ⁶)			Day 3 /Beginning (ratio)	Clinical effect	Side-effects	**
								TE-031	EM	JM ABPC				
1	61 F	43	Periodontal inf.	-	200 × 3	B	-				5/11 (0.45)	Good	-	②
2	59 F	60	Periodontal inf.	-	200 × 3	B	-				4/11 (0.36)	Good	-	③
3	38 F	58	Periodontal inf.	-	200 × 3 ↓ 100 × 1	B	<i>α-Streptococcus sp.</i> <i>P. asaccharolyticus</i>	0.05 0.1	0.05 0.1	0.2 0.2	0.025 0.05	Good	-	②
4	51 M	61	Periodontal inf.	-	300 × 3	B	<i>α-Streptococcus sp.</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>P. prevotii</i>	0.1 100 0.025	0.1 100 0.05	0.2 >100 0.1	0.025 100 <0.025	Good	-	②
5	43 M	55	Periodontal inf.	-	300 × 3	B	-				7/11 (0.63)	Fair	-	③
6	59 F	60	Periodontal inf.	-	300 × 3	B	<i>S. intermedius</i>	0.1	0.2	0.39	0.05	Poor	-	③
7	31 M	63	Periodontal inf.	-	300 × 1	A	-				-/14 (-)	-	-	①
8	22 M	72	Periodontal inf.	-	300 × 3	A	<i>S. intermedius</i>	0.05	0.05	0.2	0.025	Good	-	③
9	37 F	37	Periodontal inf.	-	300 × 3	A	<i>α-Streptococcus sp.</i> <i>S. intermedius</i>	>100 0.05	>100 0.05	>100 0.2	0.025 0.025	Fair	-	③
10	25 F	43	Periodontal inf.	-	300 × 3	A	-				4/13 (0.30)	Good	-	①
11	23 M	68	Periodontal inf.	NFLX	300 × 4	A	<i>α-Streptococcus sp.</i> <i>P. asaccharolyticus</i>	>100 0.05	>100 0.1	>100 0.2	0.025 <0.025	Poor	-	①
12	38 M	55	Periodontal inf.	-	300 × 4	A	-				3/11 (0.27)	Excellent	-	①
13	75 M	49	Periodontal inf.	-	300 × 5	A	<i>α-Streptococcus sp.</i> <i>Neisseria sp.</i> <i>S. intermedius</i>	0.1 0.1 0.2	0.1 0.1 0.2	0.39 0.78 0.39	<0.025 0.1 0.1	Good	-	③
14	50 M	54	Periodontal inf.	CEX	300 × 6	A	-				9/12 (0.75)	Poor	-	①
15	33 F	53	Periodontal inf.	-	300 × 7	A	-				6/10 (0.60)	Fair	-	①
16	55 M	70	Periodontal inf.	-	300 × 8	A	-				10/13 (0.76)	Fair	Ph1† (26-53, 4)	①

* A : After meals B : Before meals
 ** Institution ① Department of Oral Surgery, School of Medicine, Tokai University
 ② Department of Dentistry and Oral Surgery, Iwaki Kyoritsu General Hospital
 ③ Department of Dentistry and Oral Surgery, Ashikaga Red Cross Hospital

Table 4-2 Clinical results of TE-031 treatment

Case No.	Age Sex (kg)	B.W. (kg)	Diagnosis	Previous in-effective drug	Dosage (mg/day X days)	Timing*	Isolated organism	MIC (μ g/ml, 10 ⁶)				Day 3/Beginning (ratio)	Clinical effect	Side-effects	**
								TE-031	EM	JM	ABPC				
17	F	38	Periodontal inf.	CEX	300 X 9	A	<i>α-Streptococcus sp.</i> <i>P. asaccharolyticus</i>	>100 0.05	>100 0.05	>100 0.2	0.025 <0.025	7/10 (0.70)	Good	-	①
18	M	30	Periodontal inf.	ACPC	300 X 9	A	-					5/15 (0.33)	Good	GPT ↑ (30-82-56)	①
19	F	38	Periodontal inf.	-	400 X 3	B	-					3/13 (0.23)	Excellent	-	⑥
20	M	52	Periodontal inf.	-	400 X 3	B	-					4/12 (0.33)	Excellent	-	⑥
21	F	25	Periodontal inf.	-	400 X 3	B	-					2/12 (0.16)	Excellent	-	⑥
22	F	37	Periodontal inf.	-	400 X 4	B	-					2/11 (0.18)	Excellent	-	④
23	F	51	Periodontal inf.	-	400 X 5	B	<i>B. capillosus</i>	0.1	0.1	0.2	0.2	3/15 (0.20)	Excellent	Stomach discomfort	④
24	F	62	Periodontal inf.	-	400 X 5	B	-					-/8 (-)	-	Stomach discomfort	⑤
25	F	50	Periodontal inf.	-	400 X 5	B	<i>S. intermedius</i>	0.2	0.2	0.78	0.1	-/6 (-)	Good	-	⑤
26	F	52	Periodontal inf.	-	400 X 5	B	<i>α-Streptococcus sp.</i> <i>P. magnus</i>	0.2 0.05	0.2 0.05	0.39 0.2	0.025 <0.025	-/12 (-)	Excellent	-	⑤
27	M	26	Periodontal inf.	-	400 X 6	B	-					2/18 (0.11)	Excellent	-	④
28	F	40	Periodontal inf.	-	400 X 6	B	-					-/6 (-)	-	-	④
29	F	58	Periodontal inf.	-	400 X 6	B	-					-/16 (-)	Excellent	-	④
30	F	44	Periodontal inf.	CEX	400 X 6	B	-					-/11 (-)	Good	-	④
31	F	52	Periodontal inf.	-	400 X 7	B	-					-/16 (-)	Fair	-	④
32	F	53	Periodontal inf.	-	400 X 7	B	-					-/9 (-)	-	-	④
33	F	51	Periodontal inf.	Unknown	400 X 7	B	-					3/11 (0.27)	Good	-	④
34	M	29	Periodontal inf.	-	400 X 7	B	-					-/6 (-)	-	-	④
35	M	58	Periodontal inf.	-	400 X 7	B	<i>α-Streptococcus sp.</i> <i>P. magnus</i> <i>B. intermedius</i>	0.05 <0.025 0.05	0.1 <0.025 0.1	0.2 0.05 0.2	<0.025 <0.025 0.1	4/18 (0.22)	Excellent	-	④

*A : After meals B : Before meals

** : Institution ① Department of Oral Surgery, School of Medicine, Tokai University
 ④ First Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Dental Medicine, Tsurumi University
 ⑤ Second Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Dentistry, Aichi-Gakuin University
 ⑥ Department of Dental and Oral Surgery, Toyohashi Municipal Hospital

Table 4-3 Clinical results of TE-031 treatment

Case No.	Age Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Previous in-effective drug	Dosage (mg/day X days)	Timing*	Isolated organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$, 10^6)			Day 3 / Beginning (ratio)	Clinical effect	Side-effects	**
								TE-031	EM	JM ABPC				
36	17 F	60	Periodontal inf.	-	400 X 3	A	-				2/10 (0.20)	Excellent	-	⑥
37	65 M	50	Periodontal inf.	-	400 X 5	A	-				3/12 (0.25)	Excellent	-	⑥
38	39 F	-	Periodontal inf.	-	400 X 7	A	<i>α-Streptococcus sp. S. intermedius</i>	0.1 0.2	0.1 0.2	0.39 0.78	0.025 0.05	Excellent	-	④
39	57 M	70	Periodontal inf.	Unknown	400 X 7	A	<i>Staphylococcus sp. P. magnus</i>	0.1 0.05	0.1 0.05	0.39 0.2	<0.025	Excellent	-	④
40	55 F	54	Periodontal inf.	Unknown	400 X 7	A	<i>S. pneumoniae S. aureus</i>	0.1 >100	0.05 >100	0.2 >100	<0.025 100	Fair	-	④
41	19 M	75	Periodontal inf.	-	400 X 7	A	-				-/11 (-)	Good	-	④
42	40 M	83	Periodontal inf.	-	450 X 5	A	-				9/15 (0.60)	Good	GOT ↑ (26→46) GPT ↑ (44→64)	③
43	27 F	42	Pericoronitis	-	200 X 5	B	-				7/11 (0.63)	Good	-	②
44	29 M	61	Pericoronitis	-	300 X 3	B	-				4/11 (0.36)	Good	-	③
45	58 M	68	Pericoronitis	-	400 X 1	B	-				-/18 (-)	-	Vomiting Stomach pain Diarrhea	④
46	28 M	70	Pericoronitis	-	400 X 3	B	-				10/23 (0.43)	Good	-	④
47	25 F	45	Pericoronitis	-	400 X 3	B	<i>α-Streptococcus sp. P. magnus</i>	0.05 0.1	0.05 0.1	0.2 0.39	<0.025 0.025	Excellent	-	⑤
48	23 F	43	Pericoronitis	-	400 X 3	B	-				2/14 (0.14)	Excellent	-	⑥
49	33 F	40	Pericoronitis	-	400 X 3	B	-				4/15 (0.26)	Excellent	-	⑥
50	38 M	70	Pericoronitis	-	400 X 3	B	-				2/14 (0.14)	Excellent	-	⑥
51	27 F	54	Pericoronitis	-	400 X 5	B	-				-/8 (-)	-	-	⑤

*A After meals B : Before meals

** Institution

① Department of Dentistry and Oral Surgery, Iwaki Kyoritsu General Hospital

② Department of Dentistry and Oral Surgery, Ashikaga Red Cross Hospital

③ Department of Dentistry and Oral Surgery, Ashikaga Red Cross Hospital

④ First Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Dental Medicine, Tsurumi University

⑤ Second Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Dentistry, Aichi-Gakuin University

⑥ Department of Dental and Oral Surgery, Toyohashi Municipal Hospital

Table 4-4 Clinical results of TE-031 treatment

Case No.	Age Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Previous in-effective drug	Dosage (mg/day × days)	Timing*	Isolated organism	MIC (μ g/ml, 10^6)			Clinical effect	Side-effects	**	
								TE-031	EM	JM				ABPC
52	F	40	Pericoronitis	-	400 × 5	B	-				6/18 (0.33)	Good	-	⑥
53	M	75	Pericoronitis	-	400 × 6	B	-				2/12 (0.16)	Excellent	-	④
54	M	-	Pericoronitis	-	400 × 6	B	-				11/16 (0.68)	Good	-	④
55	F	41	Pericoronitis	CEX	400 × 7	B	-				15/21 (0.71)	Good	-	④
56	F	50	Pericoronitis	-	400 × 7	B	<i>α</i> - <i>Streptococcus</i> sp. <i>S. intermedius</i>	0.05 0.2	0.05 0.2	0.2 0.78	<0.025 0.05	Good	-	④
57	M	61	Pericoronitis	-	400 × 7	B	-				9/26 (0.34)	Excellent	-	④
58	M	62	Pericoronitis	CEX	400 × 7	B	-				9/11 (0.81)	Good	-	④
59	M	70	Pericoronitis	CEX	300 × 3	A	-				5/13 (0.38)	Good	-	①
60	F	45	Pericoronitis	-	300 × 4	A	-				13/12 (1.08)	Poor	-	①
61	F	54	Pericoronitis	-	300 × 4	A	-				6/10 (0.60)	Fair	-	①
62	M	62	Pericoronitis	-	300 × 7	A	-				10/18 (0.55)	Good	-	①
63	M	55	Pericoronitis	OFLX	300 × 7	A	-				11/14 (0.78)	Fair	-	①
64	M	65	Pericoronitis	-	400 × 3	A	-				2/12 (0.16)	Excellent	-	⑥
65	M	71	Pericoronitis	-	400 × 7	A	-				2/16 (0.12)	Good	-	④
66	F	47	Pericoronitis	-	400 × 7	A	-				-/16 (-)	Good	-	④
67	F	56	Ostetis	-	300 × 3	B	<i>S. intermedius</i>	0.1	0.1	0.39	0.05	Good	-	③
68	F	-	Ostetis	-	300 × 5	B	<i>α</i> - <i>Streptococcus</i> sp. <i>P. magnus</i>	0.05 0.05	0.1 0.05	0.2 0.2	0.025 <0.025	Good	-	⑥
69	M	-	Ostetis	-	300 × 5	B	<i>K. oxyoca</i> <i>B. intermedius</i>	100 0.1	100 0.1	>100 0.39	12.5 0.39	Fair	-	⑥

*A After meals

B : Before meals

** . Institution

① Department of Oral Surgery, School of Medicine, Tokai University

② Department of Dentistry and Oral Surgery, Ashikaga Red Cross Hospital

③ First Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Dental Medicine, Tsurumi University

④ Department of Dental and Oral Surgery, Toyohashi Municipal Hospital

Table 4-5 Clinical results of TE-031 treatment

Case No.	Age Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Previous in-effective drug	Dosage (mg/day × days)	Timing*	Isolated organism	MIC (μg/ml, 10 ⁶)				Day 3 /Beginning (ratio)	Clinical effect	Side-effects	**
								TE-031	EM	JM	ABPC				
70	58 M	62	Osteitis	Unknown	400 × 5	B	<i>S. intermedius</i>	0.05	0.05	0.2	0.05	17/23 (0.73)	Fair	-	⑤
71	21 F	-	Osteitis	CCL,ABPC	400 × 5	B	-					- / 8 (-)	-	-	④
72	72 F	48	Osteitis	Unknown	400 × 5	B	<i>α-Streptococcus</i> sp. <i>γ-Streptococcus</i> sp. <i>P. asaccharolyticus</i>	>100 0.05 0.025	>100 0.1 0.025	0.78 0.2 0.1	0.05 0.025 <0.025	7/16 (0.43)	Excellent	-	④
73	35 M	63	Osteitis	CEX	400 × 5	B	<i>α-Streptococcus</i> sp. <i>P. prevotii</i>	>100 0.025	>100 0.025	>100 0.1	0.025 <0.025	8/19 (0.42)	Excellent	-	⑤
74	51 F	40	Osteitis	-	400 × 5	B	<i>α-Streptococcus</i> sp. <i>S. intermedius</i> <i>V. parvula</i>	0.2 0.39 0.025	0.2 0.39 0.05	0.78 1.56 0.1	0.05 0.1 0.05	4/15 (0.26)	Excellent	-	⑤
75	49 F	45	Osteitis	-	400 × 5	B	<i>α-Streptococcus</i> sp. <i>P. asaccharolyticus</i>	>100 0.025	>100 0.025	>100 0.1	0.05 <0.025	7/16 (0.43)	Good	-	⑤
76	64 M	70	Osteitis	-	400 × 5	B	<i>Neisseria</i> <i>S. intermedius</i>	0.2 0.2	0.2 0.1	1.56 0.39	0.2 0.05	- / 16 (-)	Excellent	-	⑤
77	24 M	61	Osteitis	CEP	400 × 5	B	-					- / 13 (-)	-	-	⑤
78	23 F	49	Osteitis	-	400 × 6	B	-					14/17 (0.82)	Good	-	②
79	51 M	68	Osteitis	-	400 × 6	B	<i>α-Streptococcus</i> sp. <i>S. aureus</i>	0.1	0.1	0.39	3.13	- / 16 (-)	Good	-	⑤
80	49 M	58	Osteitis	-	400 × 6	B	<i>α-Streptococcus</i> sp. <i>S. constellatus</i> <i>F. nucleatum</i>	>100 0.05 0.2	>100 0.05 0.2	>100 0.2 0.78	0.025 <0.025 0.1	- / 15 (-)	Good	-	⑤

*A After meals B : Before meals

** Institution

② Department of Dentistry and Oral Surgery, Iwaki Kyoritsu General Hospital

④ First Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Dental Medicine, Tsurumi University

⑤ Second Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Dentistry, Aichi-Gakuin University

Table 4-6 Clinical results of TE-031 treatment

Case No.	Age Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Previous in-effective drug	Dosage (mg/day × days)	Timing*	Isolated organism	MIC (μg/ml, 10 ⁶)			Day 3 /Beginning (ratio)	Clinical effect	Side-effects	**	
								TE-031	EM	JM					ABPC
81	M	65	Osteitis	ABPC	400 × 7	B	<i>B. catarrhalis</i> <i>S. intermedius</i>	1.56 >100	>100	12.5 >100	0.2 0.2	8/16 (0.50)	Good	—	④
82	M	—	Osteitis	AMPC	400 × 7	B	—					3/17 (0.17)	Excellent	Diarrhea	④
83	M	52	Osteitis	CMZ,AMPC	400 × 7	B	—					—/18 (—)	—	—	④
84	M	65	Osteitis	CEX	400 × 7	B	<i>α-Streptococcus</i> sp. <i>S. intermedius</i>	0.05 0.1	0.05 0.1	0.2 0.39	0.025 0.05	10/16 (0.62)	Good	—	④
85	F	52	Osteitis	Unknown	400 × 7	B	<i>α-Streptococcus</i> sp. <i>S. intermedius</i>	>100 0.2	>100 0.2	>100 0.78	0.1 0.05	12/19 (0.63)	Fair	—	⑤
86	M	64	Osteitis	—	400 × 9	B	<i>Peptostreptococcus</i> sp. <i>B. intermedius</i>	0.05 0.025	0.05 0.025	0.2 0.1	<0.025 0.1	10/24 (0.41)	Good	—	④
87	F	48	Osteitis	—	400 × 12	B	<i>α-Streptococcus</i> sp. <i>B. catarrhalis</i> <i>V. parvula</i>	>100 0.39 0.025	>100 0.025	>100 3.13 0.05	0.025 12.5 <0.025	—/16 (—)	Good	—	④
88	M	48	Osteitis	BAPC	300 × 3	A	<i>S. aureus</i>	0.1	0.1	0.39	3.13	11/16 (0.68)	Fair	—	③
89	M	65	Osteitis	—	300 × 3	A	<i>S. aureus</i>	0.05	0.05	0.2	12.5	3/15 (0.20)	Excellent	—	③
90	M	67	Osteitis	—	300 × 4	A	—					8/20 (0.40)	Good	—	①
91	F	45	Osteitis	CEX	300 × 7	A	<i>H. parainfluenzae</i> <i>S. intermedius</i>	3.13 0.2	3.13 0.2	12.5 0.39	0.39 0.05	7/18 (0.38)	Excellent	—	①
92	F	—	Osteitis	—	400 × 5	A	<i>α-Streptococcus</i> sp. <i>S. intermedius</i>	0.1 0.1	0.1 0.2	0.39 0.2	0.05 0.025	10/20 (0.50)	Good	—	⑥
93	F	50	Osteitis	—	400 × 7	A	<i>Staphylococcus</i> sp.	0.025	0.025	0.1	<0.025	6/20 (0.30)	Good	—	⑥

*A : After meals B : Before meals

**

Institution

① Department of Oral Surgery, School of Medicine, Tokai University

② Department of Dentistry and Oral Surgery, Ashikaga Red Cross Hospital

③ First Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Dental Medicine, Tsurumi University

④ Second Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Dentistry, Aichi-Gakuin University

⑤ Department of Dental and Oral Surgery, Toyohashi Municipal Hospital

与で検討されたが、400 mg 投与例の方が評点比判定で87.2%、主治医判定で92.2%と高い有効率であった。投与時期別では、食後投与に比し食前投与の方が有効率において優れていた。また、セフェム系、ペニシリン系、ピリドンカルボン酸系各薬剤前治療無効例に対する本剤の臨床効果は、評点比判定で14例中8例(57.1%)、主治医判定で15例中11例(73.3%)が有効以上の成績を示した(Table 6)。

原因菌の検索は38例より、20菌種74菌株分離された。各疾患群とも好気性グラム陽性菌(特に α -*Streptococcus*)および嫌気性菌(特に*S. intermedius*)の検出頻度が高く、本剤の各菌に対する感受性をみると好気性グラム陽性菌では29株中19株(65.5%)、嫌気性菌では37株中36株(97.3%)がMIC 0.39以下であり、全体として本剤のMIC₅₀は0.39 μ g/mlであった。また他剤のMIC₅₀はEM 0.39 μ g/ml, Josamycin(以下JM)1.56 μ g/ml, Ampicillin(以下ABPC)0.10 μ g/mlであった。

3. 副作用

副作用は93例中4例に胃腸管障害を認めた。いずれも、1日400 mg 投与例であった。1例(症例45)は投与開始翌日より軽度の嘔吐、胃痛、下痢が認められたため、本剤投与を中止したが中止4日後には症状は消失した。他に2例(症例23, 24)胃部不快感、1例(症例82)は下痢を認めたが、いずれも軽度で投与継続が可能であり、投与終了とともに速やかに症状は消失した。

また、25例で本剤投与前後に血液、生化学検査を実施した(Table 7)。うち、3例に本剤に起因すると思われる検査値の異常変動を認めた。1例(症例16)は、1日300 mg、8日間投与例で、投与終了3日後に血小板数の増加(26→53.4万/mm³)を認めたが、さらに3日後の検

査では正常に回復(21.6万/mm³)していた。他の2例(症例18, 42)は、GPTまたはGOT・GPTの軽度上昇を認めた。前者は1日300 mg 9日間投与例で投与中にGPTの上昇(30→82 U)を認めたが、その後も投与を継続し終了日検査では、56 Uまで回復していた。後者は1日450 mg 5日間投与例で、投与終了日にGOT・GPTの上昇(GOT 26→46 U, GPT 44→64 U)を認めた。GPTは投与前よりやや高値であったが、本剤投与により増強された可能性がある。以後再来しなかったため追跡調査はできなかった。

Ⅲ. 考 按

TE-031は、従来のマクロライド系薬剤に較べ酸に安定であることより、血中および組織移行性に優れ、かつ本領域感染症の原因菌となる好気性グラム陽性菌および嫌気性菌に対する感受性がよいとされている。

今回、我々は健康成人ボランティア10名に対し、本剤150 mgを空腹時、食後投与のクロスオーバー法による体内動態試験を実施し、血液中、唾液中濃度を測定した。その結果、血液、唾液中濃度とも両投与群間に有意差はなく、Cmaxは血液中濃度約1 μ g/mlに対し、唾液中濃度約1.5 μ g/mlと唾液中への良好な移行性を示した。また、半減期も長く、血液では空腹時投与で3.95時間、食後投与で3.73時間、唾液では空腹時投与で2.63時間、食後投与で2.77時間であった。本成績を金子らのRokitamycin(以下RKM)の成績と比較すると、RKMは空腹時400 mg投与で血中peak濃度1.15 μ g/mlに対し、唾液中濃度は0.28 μ g/mlの移行性であり²⁾、血中、唾液中への移行が高いことは本剤の特徴といえる。抜歯創貯留液中濃度は、102名中77名は食後3時間以内の投与であ

Table 5 Efficacy classified by diagnosis, dose or administration timing

	No. of cases	Judgement by points			Efficacy rate (%)	No. of cases	Judgement by doctor				Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Poor			Excellent	Good	Fair	Poor	
Diagnosis											
Periodontal infection	31	11	14	6	80.6	37	14	14	6	3	75.7
Pericoronitis	20	7	9	4	80.0	22	7	12	2	1	86.4
Osteitis	20	4	14	2	90.0	24	7	13	4		83.3
Dose (mg/day)											
200	4		4		100	4		4			100
300	27	3	17	7	74.1	27	3	12	8	4	55.6
400	39	19	15	5	87.2	51	25	22	4		92.2
450	1		1		100	1		1			100
Administration timing											
Before meals	41	14	22	5	87.8	51	20	25	5	1	88.2
After meals	30	8	15	7	76.7	32	8	14	7	3	68.8
Total	71	22	37	12	83.1	83	28	39	12	4	80.7

ったが、投与1時間以上5時間までに採取した検体では、71.3%が本領域の原因菌に対する感受性から prophylaxis として期待される0.39 $\mu\text{g/ml}$ 以上の濃度を示しており、また、抜歯と同時に採取された唾液中濃度も抜歯創貯留血液中濃度と同等の濃度が得られ、chemoprophylaxis として期待ができる。さらに、家兎での組織移行性は対血中濃度比で、舌0.99、歯肉0.50、耳下腺1.07、顎下腺3.57、頸部リンパ節3.57および下顎骨0.21であり、本成績を森鼻らの同じ実験モデルによる Lenampicillin (以下 LAPC)の成績と比較すると、LAPCは20 mg/kg 投与で、各組織とも対血中濃度比で0.5以下の移行性であり³⁾、本剤は特に耳下腺、顎下腺、頸部リンパ節に対す

る高い移行性を示していた。また、舌、歯肉、下顎骨に対しても良好な移行性を示した。臨床効果は評点比判定、主治医判定で、それぞれ歯周組織炎には80.6%、75.7%、歯冠周囲炎には80.0%、86.4%、顎炎には90.0%、83.3%の有効率であった。本結果は、評価の対象となった症例の約1/3が従来マクロライド系薬剤では吸収性の問題より不適切とされている食後投与例であることを考えると、我々の実施した体内動態試験より得られた本剤が食事による影響をほとんど受けないという結果を臨床的に裏付ける成績と思われた。また、38例より分離された74菌株に対する本剤の感受性をみると、好気性グラム陽性菌の65.5%、嫌気性菌の97.3%がMIC 0.39 $\mu\text{g/ml}$

Table 6 Clinical results of TE-031 in previously ineffective chemotherapy cases

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Prior chemotherapy (mg/day \times days)	TE-031 (mg/day \times days)	Isolated organism	Judgement by points	Judgement by doctor
11	23 M	Periodontal infection	NFLX 600 \times 3	300 \times 4	α -Streptococcus sp. <i>P. asaccharolyticus</i>	Poor	Poor
14	50 M	Periodontal infection	CEX 750 \times 3	300 \times 6	—	Poor	Poor
17	64 F	Periodontal infection	CEX 750 \times 7	300 \times 7	α -Streptococcus sp. <i>P. asaccharolyticus</i>	Poor	Good
18	30 M	Periodontal infection	ACPC 1500 \times 3	300 \times 9	—	Good	Good
30	44 F	Periodontal infection	CEX 1000 \times 5	400 \times 6	—	—	Good
55	24 F	Pericoronitis	CEX 1500 \times 2	400 \times 7	—	Poor	Good
58	46 M	Pericoronitis	CEX 700 \times 1	400 \times 7	—	Poor	Good
59	22 M	Pericoronitis	CEX 1500 \times 3	300 \times 3	—	Good	Good
63	28 M	Pericoronitis	OFLX Unknown \times 5	300 \times 7	—	Poor	Fair
73	35 M	Osteitis	CEX Unknown \times 2	400 \times 5	α -Streptococcus sp. <i>P. prevotii</i>	Good	Excellent
81	38 M	Osteitis	ABPC Unknown \times 1	400 \times 7	<i>B. catarrhalis</i> <i>S. intermedius</i>	Good	Good
82	37 M	Osteitis	AMPC 1500 \times 1	400 \times 7	—	Excellent	Excellent
84	62 M	Osteitis	CEX 1000 \times 3	400 \times 7	α -Streptococcus sp. <i>S. intermedius</i>	Good	Good
88	43 M	Osteitis	BAPC 1000 \times 2	300 \times 3	<i>S. aureus</i>	Good	Fair
91	39 F	Osteitis	CEX 1500 \times 2	300 \times 7	<i>H. parainfluenzae</i> <i>S. intermedius</i>	Good	Excellent

Table 7 Laboratory findings

Case No.	RBC (10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Eosino (%)	Platelets (10 ⁴ /mm ³)	GOT (U/L)	GPT (U/L)	Al-P (IU/L)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	
1	Before	435	12.7	38.7	4.300	1	14.3	16	12	104	12.1	0.8
	After	435	12.5	38.8	4.000	0	15.3	25	10	85	15.4	0.5
2	Before	382	13.6	37.6	8.200	2	27.5	17	16	—	20	0.8
	After	393	14.3	39.1	4.400	9	28.0	18	16	—	17	0.7
3	Before	522	15.0	45.2	7.400	1	29.7	16	9	50	13.0	0.5
	After	519	15.0	42.1	5.100	3	27.6	17	8	53	12.2	0.7
4	Before	446	14.2	42.9	3.900	0	14.1	57	61	104	11.9	0.7
	After	526	14.6	47.9	4.300	1	21.2	61	58	100	13.9	0.8
6	Before	453	13.8	41.0	8.900	2	34.2	14	12	—	15	0.6
	After	429	13.3	39.5	5.900	1	36.2	16	12	328	17	0.6
8	Before	499	15.6	44.4	9.400	0	31.4	19	52	138	7	0.9
	After	522	16.0	45.1	9.800	1	37.9	23	46	164	9	0.8
9	Before	450	14.3	42.1	8.900	1	21.4	17	12	201	6	0.6
	After	391	12.4	36.9	4.200	1	22.7	11	9	175	8	—
10	Before	413	12.2	35.4	8.100	0	27.3	19	11	55	10	0.7
	After	391	11.7	35.5	5.700	0	28.3	18	11	56	11	0.7
11	Before	479	14.7	42.3	10.900	1	—	17	13	70	15	1.1
	After	467	14.2	40.7	6.300	0	—	22	28	71	17	1.1
13	Before	400	13.3	38.4	7.300	2	17.1	16	8	190	23	1.5
	After	357	12.2	34.9	6.500	4	18.0	20	10	176	26	1.5
16	Before	412	13.6	39.1	7.300	2	26.0	16	10	77	13	1.1
	After	463	15.2	45.7	6.700	3	53.4	21	24	89	14	0.9
18	Before	457	14.0	40.6	12.600	0	27.6	21	30	73	15	1.2
	After	469	14.0	41.8	5.400	—	35.9	27	82	95	12	1.0
42	Before	517	17.6	50.1	7.800	0	23.1	26	44	—	—	0.9
	After	498	16.8	47.8	4.900	3	25.5	46	64	—	—	1.1
43	Before	393	10.7	32.6	7.100	0	28.8	18	14	82	12.3	0.7
	After	384	10.9	31.8	6.200	0	30.9	11	8	82	10.7	0.4
44	Before	477	16.0	43.6	6.500	0	25.3	17	24	190	—	0.2
	After	487	16.3	44.0	4.300	7	32.0	17	23	176	11	0.8
47	Before	464	13.8	43.4	7.800	8	21.8	—	—	—	—	—
	After	476	15.0	44.5	—	4	—	—	—	—	—	—
62	Before	513	15.2	46.8	8.700	1	6.1	28	54	100	18	1.1
	After	491	14.9	43.4	6.800	1	6.7	24	42	93	14	1.0
67	Before	480	13.6	41.4	23.100	0.5	40.6	12	9	340	20	1.3
	After	466	13.5	39.7	13.600	1	49.4	10	8	315	16	1.2
70	Before	350	13.0	31.4	9.800	2	—	—	—	—	—	—
	After	359	12.5	38.0	8.000	1	—	—	—	—	—	—
73	Before	446	14.8	43.3	7.000	0	11.0	12	5	75	13.3	0.9
	After	514	15.3	49.2	6.600	1	20.2	16	9	59	14.5	1.0
78	Before	487	13.3	41.1	7.600	2	29.9	10	6	144	7.7	0.4
	After	451	12.9	38.3	5.600	2	30.7	14	11	148	10.4	0.5
79	Before	473	15.3	43.2	8.400	2	—	—	—	—	—	—
	After	512	15.1	46.8	6.600	3	—	—	—	—	—	—
88	Before	365	12.0	35.1	8.200	5	29.5	—	—	—	—	—
	After	383	12.3	36.8	6.800	4.5	31.1	14	15	135	10	0.6
89	Before	502	15.8	45.5	8.400	5	31.5	34	56	236	13	0.8
	After	486	15.4	43.8	9.200	4	37.3	24	51	223	14	0.8
91	Before	504	13.7	40.7	14.300	0	23.6	21	9	64	20	0.7
	After	469	12.4	38.8	5.100	2	25.3	19	14	62	20	0.6

以下と優れ、特に嫌気性菌に対し本剤は強い抗菌力を有していた。本結果は同時に測定したEMと同等、JMより2管程度優れ、ABPCより2管程度劣る成績であった。

副作用、臨床検査値異常は、4例に胃痛、下痢等の軽度の胃腸管障害が、3例に血小板数増加またはトランスアミナーゼ値の軽度の上昇を認めたが、いずれも一過性であり、中止または終了後、正常に回復した。

経口抗菌剤の条件として、①吸収性に優れ、個体差が少ないこと、②食事の影響を受けにくいこと、③適応疾患の分離菌に対するMICが低いこと、④副作用、特に重篤なアナフィラキシー等がないこと、があげられる。本剤は、基礎実験により良好な吸収性を示し、食事の影響を受けにくいことが示された。臨床的にも重篤な副作用を認める事なく、対象の約1/3が食後投与であったにもかかわらず、良好な臨床効果が得られた。

以上の結果より本剤は、口腔領域の軽度から中等度の経口剤が適している感染症に対して、有用性の高い薬剤であると判断された。

文 献

- 1) 第35回日本化学療法学会総会、新薬シンポジウム。TE-031、盛岡、1987
- 2) 金子明寛、森鼻健史、山田善雄、豊浦友也、佐々木次郎：TMS-19-Q・GC錠の基礎的、臨床的検討。Chemotherapy 32(S-6)：592～600、1984
- 3) 森鼻健史、関口登貴子、大芦義恭、近内寿勝、後藤潤、佐々木次郎：口腔外科領域におけるLenampicillin(KBT-1585)の基礎的、臨床的検討。Chemotherapy 32(S-8)：744～751、1984

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON TE-031(A-56268) TABLETS

JIRO SASAKI, MASATAKA UEMATSU and HARUO SAKAMOTO

Department of Oral Surgery, School of Medicine, Tokai University, Kanagawa

KAZUO SHIKI and NOBUO YAMANE

Department of Dentistry and Oral Surgery, Iwaki Kyoritsu General Hospital, Fukushima

TAKESHI MORIHANA and AKIHIRO KANEKO

Department of Dentistry and Oral Surgery, Ashikaga Red Cross Hospital, Tochigi

KAN-ICHI SETO and TOSHIO KONDO

First Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Dental Medicine, Tsurumi University, Kanagawa

TAKANORI HATTORI and YOSHIYUKI HATTORI

Second Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Dentistry, Aichi-Gakuin University, Aichi

TADASHI YAMAMOTO and HIROSHI FUJIWARA

Department of Dental and Oral Surgery, Toyohashi Municipal Hospital, Aichi

1. Ten healthy adult volunteers were given 150 mg orally of TE-031(A-56268) fasting or after a meal, and drug concentrations in blood and saliva were determined. The test was performed by cross-over method and the results subjected to first moment analysis. Blood and saliva concentrations did not differ significantly between the two administration groups, both having a blood level of about $1 \mu\text{g/ml}$ and a saliva level of about $1.5 \mu\text{g/ml}$. The half-life of TE-031 was about 4 hours in blood and 2.5 hours in saliva.

2. In 102 patients, 150 mg of TE-031 was given orally and the concentration in blood accumulating in the wound after tooth extraction was determined. The TE-031 concentration was $0.39 \mu\text{g/ml}$ or higher in 58.8% of the patients.

3. 20 mg/ml of TE-031 was given to rabbits and its concentration in tissues was examined. The drug passed well into the parotid and submandibular glands and cervical lymph node, with a concentration 1.07~3.57 times higher than in blood.

4. A clinical study was conducted in 93 patients with oral cavity infections. The administered dose was, as a rule, 200~400 mg/day, ingested in 2 doses per day before or after meals. The clinical efficacy rate, judged by the comparative score evaluation, was 83.1%, while that by the investigators was 80.7%. Side-effects occurred in 4 cases and consisted of mild gastrointestinal disorders such as gastralgia, diarrhea, etc. Laboratory tests detected thrombocytosis or a transient, mild increase in transaminase in 3 cases.

5. Culture of clinical samples resulted in isolation of 74 strains(of 20 species)of causative bacteria from 38 patients. Studies on the sensitivity of those isolates showed that the MIC of TE-031 was $0.39 \mu\text{g/ml}$ or lower for 64.3% of the Gram-positive aerobic bacteria and 97.3% of the anaerobic bacteria.