

TE-031の基礎的検討

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

TE-031の基礎的検討を行った。健康成人5名に対し、本剤を150 mg 内服させ、血清および唾液中濃度を測定した。血清中濃度は平均値で30分0.36 $\mu\text{g/ml}$ 、1時間0.57 $\mu\text{g/ml}$ 、2時間0.73 $\mu\text{g/ml}$ 、3時間0.71 $\mu\text{g/ml}$ 、4時間0.57 $\mu\text{g/ml}$ 、6時間0.39 $\mu\text{g/ml}$ および8時間0.21 $\mu\text{g/ml}$ であり、2時間で最高濃度を示した。唾液中濃度は30分0.16 $\mu\text{g/ml}$ 、1時間0.35 $\mu\text{g/ml}$ 、2時間0.36 $\mu\text{g/ml}$ 、3時間0.35 $\mu\text{g/ml}$ 、4時間0.28 $\mu\text{g/ml}$ 、6時間0.17 $\mu\text{g/ml}$ および8時間0.092 $\mu\text{g/ml}$ であり、2時間で最高濃度を示し、血清中濃度の約50%であった。

TE-031はエリスロマイシン(EM)から合成された新しいマクロライド系抗菌剤である。本剤は従来のマクロライド剤と同様、口腔領域の感染症から検出率の高いグラム陽性菌ならびに嫌気性菌に抗菌スペクトラムを有し、その抗菌力はEMと同程度であるといわれている。また、従来のマクロライド剤に比べて酸に安定性を示し、吸収が良好で、高い組織移行性が認められている。著者は健康成人を対象として血中および唾液中濃度を測定し、本剤の口腔領域の感染症に対する有用性を検討した。

I. 実験方法

健康成人男子5名(24~26歳, 62~75 kg)に対し、空腹時TE-031, 150 mg(力価)錠を水150 ccとともに内服させ、投与後30分, 1, 2, 3, 4, 6および8時間に血液および唾液を採取し、bioassayにより濃度測定を行った。対照薬剤としてジョサマイシン(JM), 400 mg(200 mg(力価)錠 \times 2)投与後の血中および唾液中濃度測定を行った。

II. 試料作成

血液は肘静脈から静脈血を採取後、直ちに3000 rpm, 10分間遠心分離して血清を試料とした。唾液は口腔内に貯留した自然流出唾液を採取後、血液と同様に遠心分離した上澄を試料とした。JMについては試料をそのままbioassayしても測定可能な濃度に達することが出来ないため、試料にアセトニトリルを加えて除蛋白処理を行い、次いで -80°C に凍結し、真空凍結乾燥機を用いて10倍の濃縮処理を行った。

III. 測定方法

測定はbioassayにより *M. luteus* ATCC 9341を検定菌とする paper disc method で行い、培地はHIAを使用した。方法は1濃度あたり5ヶの直径6 mm thick paper

discを用い、阻止円直径のデーターをパーソナルコンピュータを用いて直交多項回帰分析により解析し、統計的に有意な次元の検量線回帰式を求め、この回帰式より薬物濃度を算出した。標準液は標準物質をメタノールで溶解後、血清用標準液はコンセラを、唾液用標準液は1/15M PBS(pH 7.2)を用いて希釈、調整した。

IV. 実験結果

TE-031およびJMの血清、唾液中濃度をTable 1, 2に示した。

TE-031投与後の血清中濃度は2時間で平均値0.73 $\mu\text{g/ml}$ の最高濃度に達し、以後緩やかなカーブを描いて減少し、8時間まで測定可能な濃度を維持していた。唾液中濃度は2時間で平均値0.36 $\mu\text{g/ml}$ の最高濃度に達し、血清中濃度と類似の濃度推移を描いて減少した。最高濃度並びに各測定点ごとの対血清比はそれぞれ0.49, 0.52であった。

JM投与後の血清中および唾液中濃度は両者とも1時間で最高濃度に達し、その濃度は血清は0.34 $\mu\text{g/ml}$ 、唾液は0.15 $\mu\text{g/ml}$ であった。唾液中濃度の最高濃度並びに各測定点ごとの対血清比はそれぞれ0.44, 0.55であった。

V. 考察

健康成人ボランティア5名に対し、TE-031を150 mg内服させ、血中ならびに唾液中濃度を測定した。測定結果はTable 1に示したように、血清および唾液中濃度ともに2時間をピークとする緩やかな山を描き、両者は相関係数0.82($p < 0.001$)と高い相関関係を示したが、唾液中濃度は血清中濃度の約50%であった。

実測値より一次吸収 one compartment model による薬動力学的 parameter を求め、simulation curve を描き、本剤の血清および唾液中への移行性をJMと、常用投与

量における比較を試みた(Fig. 1, 2)。この解析には NEC8801 personal computer を使い、井本の programing model を使用した。数値は薬動学的解析の評価である。

両薬剤の血清中濃度を比較すると $T_{1/2}$, T_{max} においては JM が速やかなのに比べ、TE-031では $T_{1/2}$ が延長し、本剤が長く血清中に留まる傾向を示した。Cmax, AUC では本剤は JM のそれぞれ2.2倍, 6 倍の値が得られた。唾液濃度の比較では $T_{1/2}$, T_{max} は血清中濃度

と同様の傾向を示したが、Cmax, AUC では本剤は JM のそれぞれ2.5倍, 4.6倍の高い値が得られ、唾液への良好な移行を示した。血清と唾液中濃度の比較では $T_{1/2}$, T_{max} は両薬剤とも近似値を示し、時間的な濃度推移の一致をみたが、Cmax では両薬剤の唾液中濃度は血清中濃度のそれぞれ51%, 45%, AUC ではそれぞれ48%, 59%であった。これらの成績は経口用ペニシリン剤 (ABPC, BAPC)ならびにセフェム剤 (CEX, CFT)の唾

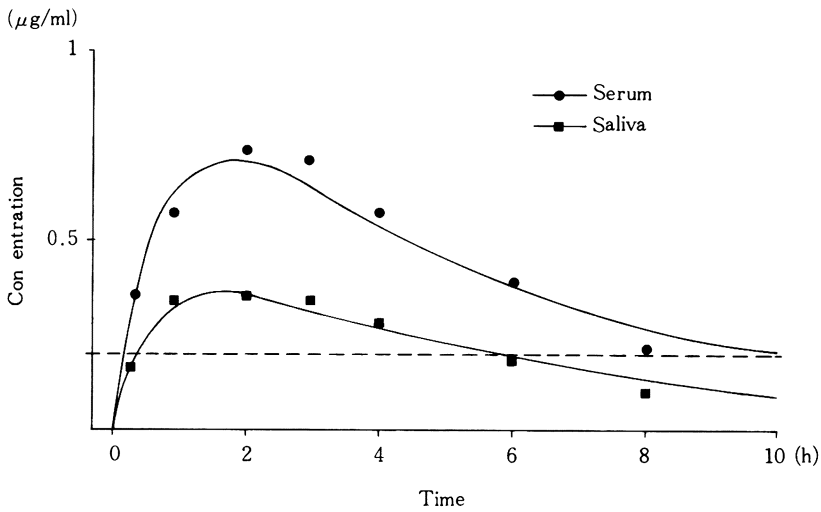
Table 1 Serum and salivary concentrations of TE-031(150mg p.o.)

Case	Sample	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)						
		0.5h	1h	2h	3h	4h	6h	8h
A	Serum	0.76	1.14	0.99	0.58	0.45	0.31	0.20
		0.32	0.99	0.39	0.26	0.20	0.16	0.14
B	Serum	0.05	0.25	0.70	0.80	0.39	0.29	0.19
		0.05	0.14	0.25	0.39	0.28	0.17	0.13
C	Serum	0.39	0.58	0.67	0.65	0.45	0.20	0.12
		0.16	0.17	0.25	0.26	0.12	0.07	0.05
D	Serum	0.05	0.21	0.37	0.80	0.90	0.54	0.29
		0.05	0.10	0.24	0.25	0.25	0.22	0.09
E	Serum	0.54	0.69	0.90	0.70	0.69	0.62	0.25
		0.20	0.38	0.69	0.62	0.54	0.25	0.05
mean S.E.	Serum	0.36 0.139	0.57 0.169	0.73 0.107	0.71 0.043	0.57 0.098	0.39 0.080	0.21 0.029
	Saliva	0.16 0.051	0.35 0.166	0.36 0.086	0.35 0.071	0.28 0.071	0.17 0.031	0.092 0.019

Table 2 Serum and salivary concentrations of Josamycin (400mg p.o.)

Case	Sample	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)					
		0.5h	1h	2h	3h	4h	6h
A	Serum	0.33	0.42	0.13	0.11	—	—
		0.14	0.25	0.13	—	—	—
B	Serum	0.11	0.22	0.19	0.12	0.11	—
		—	—	0.18	0.12	—	—
C	Serum	0.24	0.55	0.23	0.23	0.13	0.11
		—	0.17	0.15	0.096	0.096	—
D	Serum	0.43	0.17	0.12	0.11	—	—
		0.15	0.12	0.096	—	—	—
mean S.E.	Serum	0.28 0.06	0.34 0.08	0.17 0.02	0.14 0.02	0.085 —	0.065 —
	Saliva	0.10 —	0.15 0.04	0.14 0.01	0.079 —	0.062 —	— —

Fig. 1 Simulated serum and salivary concentrations of TE-031



Characteristics

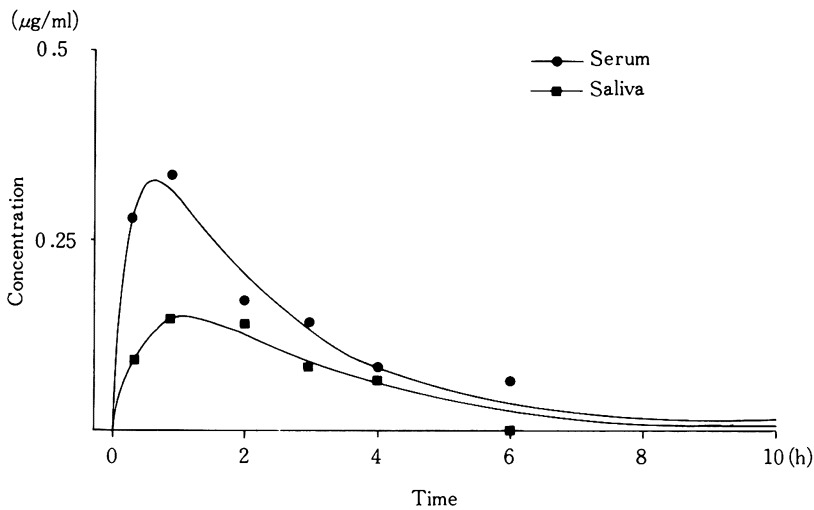
Serum

$T_{1/2} = 3.94\text{h}$
 $T_{\text{max}} = 1.70\text{h}$
 $C_{\text{max}} = 0.74\mu\text{g/ml}$
 $\text{AUC} = 4.81\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$
 $\text{Over } 0.2\mu\text{g/ml AUC} = 2.36\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$
 $\text{Effective hours} = 15.82\text{h}$

Saliva

$T_{1/2} = 3.72\text{h}$
 $T_{\text{max}} = 1.64\text{h}$
 $C_{\text{max}} = 0.38\mu\text{g/ml}$
 $\text{AUC} = 2.05\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$
 $\text{Over } 0.2\mu\text{g/ml AUC} = 0.53\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$
 $\text{Effective hours} = 8.60\text{h}$

Fig. 2 Simulated serum and salivary concentrations of JM



Characteristics

Serum

$T_{1/2} = 1.51\text{h}$
 $T_{\text{max}} = 0.77\text{h}$
 $C_{\text{max}} = 0.33\mu\text{g/ml}$
 $\text{AUC} = 0.92\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$

Saliva

$T_{1/2} = 1.83\text{h}$
 $T_{\text{max}} = 1.12\text{h}$
 $C_{\text{max}} = 0.15\mu\text{g/ml}$
 $\text{AUC} = 0.57\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$

液中濃度が血清中濃度のそれぞれ1~3%, 3~12%¹⁾であるのに比較して両薬剤とも唾液への良好な移行性を示した。

口腔領域の感染症治療における唾液中への薬剤移行の意義については評価が決定しているわけではなく、薬剤の唾液への高濃度の移行は常在菌叢に対する悪影響などを懸念する意見もある。しかし、口腔内における唾液は感染巣において起炎菌との接触の機会が多く、唾液において高い薬剤濃度が得られることは感染症治療において意義のあることと考えている。

TE-031の口腔領域の感染症から検出された臨床分離菌185株に対するTE-031の70% MICは0.20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり²⁾、その濃度を有効濃度と仮定すると、血清中における本剤のeffective hour(有効濃度持続時間)は15.82 h, 有効濃度以上のAUCは2.36 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, 唾液中における本剤のeffective hourは8.60 h, 有効濃度以上のAUCは

0.53 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ であり、いずれも良好な値を示し、本剤の臨床における有用性を期待できる成績が示された。

VI. ま と め

健康成人5名に対し、TE-031を150 mg内服させ、血清中および唾液中濃度を測定した。血清および唾液中濃度ともに2時間で最高濃度を示し、平均値で、血清中濃度は0.73 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 唾液中濃度は0.36 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。唾液中濃度は血清中濃度の50%であった。

文 献

- 1) 椎木一雄, 鷹嘴明剛: 抗菌性物質のモニタリングと臨床応用—唾液中移行—. 歯薬療法5: 190~193, 1986
- 2) 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

BASIC STUDY ON TE-031(A-56268)

KAZUO SHIIKI and NOBUO YAMANE

Department of Oral Surgery, Iwaki Kyoritsu General Hospital, Fukushima

We carried out a basic study on TE-031(A-56268). The drug was administered orally to 5 healthy male volunteers at a dose of 150 mg and the concentration determined in blood and saliva.

Mean serum concentrations were: 0.36 $\mu\text{g}/\text{ml}$ at 30 min after dosing, 0.57 $\mu\text{g}/\text{ml}$ at 1 hour, 0.73 $\mu\text{g}/\text{ml}$ at 2 hours, 0.71 $\mu\text{g}/\text{ml}$ at 3 hours, 0.57 $\mu\text{g}/\text{ml}$ at 4 hours, 0.39 $\mu\text{g}/\text{ml}$ at 6 hours and 0.21 $\mu\text{g}/\text{ml}$ at 8 hours. The serum concentration peaked at about 2 hours after dosing.

The following saliva concentrations were found: 0.16 $\mu\text{g}/\text{ml}$ at 30 min after dosing, 0.35 $\mu\text{g}/\text{ml}$ at 1 hour, 0.36 $\mu\text{g}/\text{ml}$ at 2 hours, 0.35 $\mu\text{g}/\text{ml}$ at 3 hours, 0.28 $\mu\text{g}/\text{ml}$ at 4 hours, 0.17 $\mu\text{g}/\text{ml}$ at 6 hours and 0.092 $\mu\text{g}/\text{ml}$ at 8 hours. The peak concentration of TE-031 in saliva was reached at about 2 hours after dosing, and was 50% of the serum concentration.