

## TE-031に関する研究

齋藤 玲

北海道大学医療技術短期大学部

石川 清文・篠原 正英・福原 育夫

北海道大学医学部第二内科学教室

中山 一朗

札幌鉄道病院

富沢磨須美

札幌北辰病院

佐藤 清

北海道大学医学部附属病院検査部

TE-031は、新規のマクロライド系抗生物質である。臨床分離の *S. aureus* 104株に対する MIC は、接種菌量 $10^6$ /ml において80%の株が $6.3 \mu\text{g/ml}$  以下に分布し、Erythromycin(EM)、Josamycin(JM)とほぼ近似し、Methicillin(DMPPC)より良い抗菌力を示した株も多かった。代謝物 M-5 の抗菌力も親物質とほぼ同様であった。

健康成人男子 6 名に TE-031 およびエリスロシン(EM-S)200 mg を空腹時経口投与し、その吸収・排泄を比較した。血清中濃度は TE-031、EM-S とともに 2 時間後にピークがあり、 $C_{\text{max}}$  1.07, 0.38  $\mu\text{g/ml}$ , AUC 7.18, 1.34  $\mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$  であり、尿中排泄は 8 時間後で TE-031 31.2%, EM-S 1.5% であった。

呼吸器感染症を対象に、TE-031 1日200~400 mg, 4~14日間投与を行いその臨床効果をみた。慢性気管支炎7例、細菌性肺炎2例、マイコプラズマ肺炎2例、急性気管支炎11例、咽頭炎2例、扁桃炎6例いずれも有効以上であり、副作用は嘔気1例、臨床検査値異常は好酸球増多を1例に認めた。

TE-031はマクロライド系抗生物質 Erythromycin(EM) の6位の水酸基を、選択的にメトキシ基(OCH<sub>3</sub>)に置換した誘導体で、大正製薬株式会社が開発した新規の半合成マクロライド系抗生物質である(Fig. 1)。本剤の抗菌スペクトルは従来のマクロライド系抗生物質と同様、グラム陽性菌、嫌気性菌、マイコプラズマおよびレジオネラ、インフルエンザ、ナイセリア等の一部のグラム陰性菌に抗菌スペクトルを有し、その抗菌力はマクロライド系抗生物質の中で最も強力とされている EM と同等もしくは若干強い。今回、本剤を検討する機会を得、*S. aureus* の抗菌力および吸収・排泄についての基礎的研究ならびに臨床的研究を行ったので報告する。

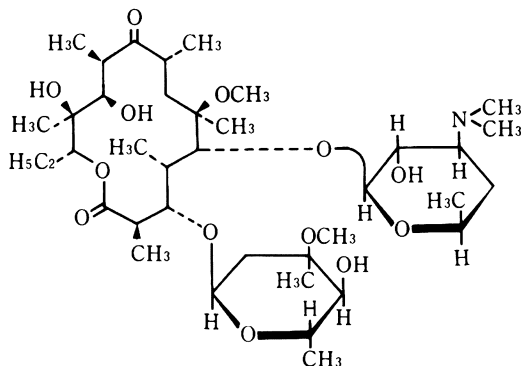
## I. 方法

## 1. 抗菌力

北海道大学医学部附属病院にて臨床材料より分離した

*S. aureus* 104株について、日本化学療法学会標準法に従い、TE-031の MIC を接種菌量 $10^6$ /ml で測定した。比較

Fig. 1 Chemical structure of TE-031



薬剤として EM, Josamycin(JM), Methicillin(DMPPC) および TE-031の代謝物 M-5 (TE-031の14位水酸化体) についても測定した。なお、標準菌株として *S. aureus* 209 P 株を用いた。

## 2. 吸収・排泄

健康成人男子 6 名 (Table 1) 一年齢: 21~35 歳 (平均 25.0 歳), 体重: 57~90 kg (平均 71.8 kg), 身長: 168~177 cm (平均 173.2 cm) に TE-031 100 mg 錠 2 錠を早朝空腹時に経口投与し、経時的に血中濃度および尿中排泄を測定した。なお、対照薬としてエリスロシン (大日本製薬株式会社, 以下 EM-S) 100 mg 錠 2 錠をクロスオーバー法で比較した。採血は投与前, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12 時間後 (但し, EM-S は 12 時間後は採血せず) に行い, 採尿は 0~2, 2~4, 4~6, 6~8, 8~12 時間 (但し, EM-S は 8~12 時間は採尿せず) に行った。

TE-031の濃度測定は, *M. luteus* ATCC 9341 株および *S. aureus* 209 P 株を用いる薄層平板ディスク法, *S. pyogenes* S-23 株を用いる重層法および HPLC 法で行った。EM-S の濃度測定は, *M. luteus* ATCC 9341 株を用いる薄層平板ディスク法で行った。培地は, ディスク法は感受性ディスク用培地 (栄研) を用い, 重層法は HIA 培地 (栄研) に羊赤血球を 10% 添加して用いた。血液は血清を用い, 標準曲線も血清希釈で作成し, 尿は pH 7.2 のリン酸緩衝液で 10 倍に希釈し, 標準曲線も同様の緩衝液を使用した。なお, HPLC 法は大正製薬株式会社総合研究所で行った。

Pharmacokinetic parameters は one compartment open model を用いて算出した。但し, 血清中濃度曲線下面積 (AUC) は実測値に基づいて台形法により算出した。

また, 薬剤投与前および最終採血時の血液について, 白血球数, 赤血球数, ヘモグロビン量, ヘマトクリット値, GOT, GPT, AI-P, LDH, BUN, クレアチニンを測定した。

## 3. 臨床成績

1986年2月より1986年10月までに受診した呼吸器感染症30例について, TE-031の臨床検討を行った。投与量は1日200~400 mg を2~3回に分け, 4~14日間経口投与した。

症例内訳は慢性気管支炎7例, 細菌性肺炎2例, マイコプラズマ肺炎2例, 急性気管支炎9例, 急性気管支炎・咽頭炎2例, 咽頭炎2例, 扁桃炎6例であった。年齢は18~84歳 (平均50.2歳) で男性17例, 女性13例であった。

細菌学的効果は投与前に検出された菌の推移から, 消失, 減少, 菌交代, 不変の4段階で判定を行った。臨床効果は自覚症状の改善と細菌学的効果との総合判定で, 主治医により著効, 有効, やや有効, 無効の4段階で判定を行った。

## II. 結果

### 1. 抗菌力

抗菌力の結果を Fig. 2 および Table 2 に示した。TE-031の MIC は, 約80%の株が  $6.3 \mu\text{g/ml}$  以下に分布し,  $>100 \mu\text{g/ml}$  のものは18株あった。*S. aureus* 209 P 株に対し, TE-031は  $\leq 0.1 \mu\text{g/ml}$ , M-5は  $0.2 \mu\text{g/ml}$  であった。TE-031は EM, JM とはほぼ近似し, DMPPC より良い抗菌力を示した株も多かった。代謝物 M-5 の抗菌力も親物質とはほぼ同じ結果であった。

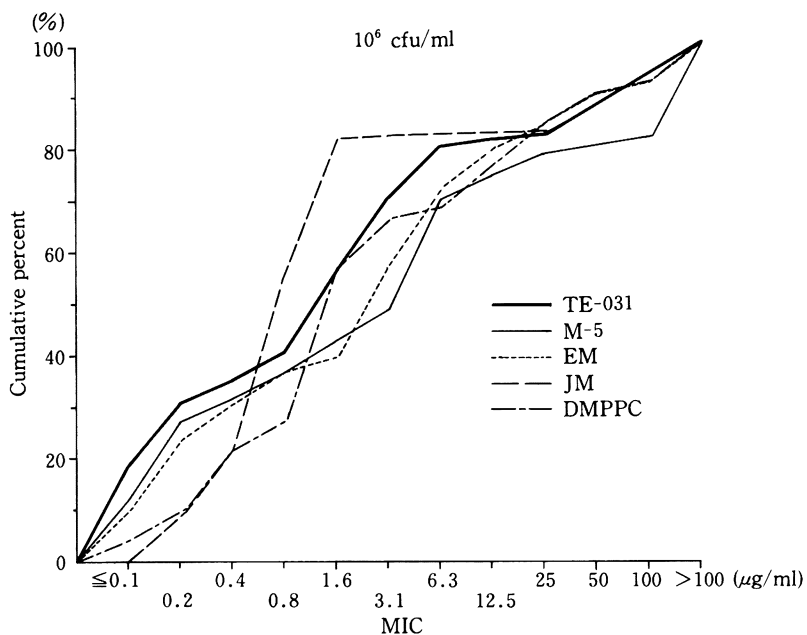
### 2. 吸収・排泄

#### 1) Bioassay 法による検討

TE-031 200 mg および EM-S 200 mg 経口投与後の血清中濃度および尿中排泄について, *M. luteus* ATCC 9341 株, *S. aureus* 209 P 株および *S. pyogenes* S-23 株を用いてそれぞれの薬剤濃度を測定した。測定結果を Table 3~6, また TE-031 および EM-S の *M. luteus* ATCC 9341 株による血清中濃度および尿中排泄の平均を Fig. 3, 4 に示した。

Table 1 List of 6 male volunteers

Volunteers	Age	Height(cm)	B.W.(kg)
A	35	177	80
B	24	172	70
C	21	170	69
D	26	176	65
E	23	168	57
F	21	176	90
Mean	25.0	173.2	71.8

Fig. 2 Susceptibility of *Staphylococcus aureus*Table 2 Susceptibility of *Staphylococcus aureus*Inoculum size : 10<sup>6</sup>cfu/ml

Antibiotic	MIC (μg/ml)												Total	209P (μg/ml)
	≤0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100		
TE-031	19	19	4	16	16	10	1	1				18	104	≤0.1
M-5	13	16	4	5	7	16	13	5	4	2	1	18	104	0.2
EM	11	14	7	5	4	19	16	7	3			18	104	≤0.1
JM		10	13	35	27	1			1			17	104	0.78
DMPPC	5	6	11	6	31	10	3	8	9	6	2	7	104	0.78

Table 3 Serum concentration of TE-031 in healthy volunteers after oral administration of 200mg  
Bioassay, ( $\mu\text{g/ml}$ )

Sub-ject	Organism*	Time after administration (h)									
		0	0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	12
A	M.l	<0.05	0.64	0.86	0.88	0.74	0.72	0.60	0.30	0.24	0.14
	S.p	<0.05	0.63	0.96	0.84	0.78	0.52	0.53	0.26	0.23	<0.05
B	M.l	<0.05	0.08	0.59	0.60	0.56	0.61	0.59	0.28	0.23	0.07
	S.p	<0.05	0.17	0.76	0.60	0.54	0.62	0.44	0.29	0.20	<0.05
C	M.l	<0.05	0.93	1.55	1.73	2.31	1.85	1.58	0.74	0.53	0.23
	S.p	<0.05	1.05	1.80	1.65	2.10	1.75	1.55	0.78	0.50	<0.05
D	M.l	<0.05	1.20	1.25	1.30	1.20	1.10	0.80	0.47	0.27	0.11
	S.p	<0.05	1.05	1.32	1.40	1.25	0.90	0.72	0.64	0.36	0.21
E	M.l	<0.05	0.54	1.05	0.92	1.00	0.94	0.85	0.40	0.24	0.10
	S.p	<0.05	0.55	1.15	1.10	0.94	1.00	0.66	0.51	0.22	<0.05
F	M.l	<0.05	0.14	0.34	0.55	0.64	0.92	0.80	0.48	0.36	0.14
	S.p	<0.05	<0.05	0.38	0.54	0.76	0.86	0.62	0.56	0.24	<0.05
Mean ± S.E.	M.l	0	0.59 ±0.18	0.94 ±0.18	1.00 ±0.18	1.08 ±0.27	1.02 ±0.18	0.87 ±0.15	0.45 ±0.07	0.31 ±0.05	0.13 ±0.02
	S.p	0	0.58 ±0.18	1.06 ±0.20	1.02 ±0.18	1.06 ±0.23	0.94 ±0.18	0.75 ±0.16	0.51 ±0.08	0.29 ±0.05	0.04 ±0.04

\* M.l. *M. luteus* ATCC 9341

S.p: *S. pyogenes* S-23

Table 4 Serum concentration of EM-S in healthy volunteers after oral administration of 200mg  
Bioassay, ( $\mu\text{g/ml}$ )

Subject	Time after administration (h)									
	0	0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	
A	<0.06	<0.06	<0.06	0.07	<0.06	0.07	<0.06	<0.06	<0.06	<0.06
B	<0.06	0.07	0.44	0.24	0.66	0.82	0.42	0.10	0.07	
C	<0.06	0.10	0.07	0.07	1.15	0.82	0.36	0.09	0.07	
D	<0.06	0.25	0.26	0.45	0.25	0.17	0.11	<0.06	<0.06	
E	<0.06	0.06	0.07	0.14	0.20	0.21	0.10	<0.06	<0.06	
F	<0.06	<0.06	<0.06	0.06	<0.06	0.08	<0.06	<0.06	<0.06	
Mean ± S.E.	0	0.08 ± 0.04	0.14 ± 0.07	0.17 ± 0.06	0.38 ± 0.18	0.36 ± 0.15	0.17 ± 0.07	0.03 ± 0.02	0.02 ± 0.01	

Organism . *M. luteus* ATCC 9341

Table 5 Urinary excretion of TE-031 in healthy volunteers after oral administration of 200mg

Subject	Item	Organism*	Time after administration (h)				
			0~2	2~4	4~6	6~8	8~12
			Bioassay				
A	Urine volume (ml)	—	245	275	180	110	155
	Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	M.1	63.0	57.0	55.0	70.0	56.0
		S.p	49.0	55.0	50.0	61.0	47.0
	Cumulative recovery rate (%)	M.1	7.7	15.6	20.5	24.4	28.7
		S.p	6.0	13.6	18.1	21.4	25.1
	B	Urine volume (ml)	—	70	95	140	125
Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )		M.1	260.0	190.0	84.0	55.0	18.0
		S.p	102.0	86.0	60.0	55.0	14.2
Cumulative recovery rate (%)		M.1	9.1	18.1	24.0	27.4	30.6
		S.p	3.6	7.7	11.9	15.3	17.8
C		Urine volume (ml)	—	110	265	270	335
	Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	M.1	200.0	96.0	66.0	32.0	44.0
		S.p	155.0	100.0	68.0	35.0	24.4
	Cumulative recovery rate (%)	M.1	11.0	23.7	32.6	38.0	44.2
		S.p	8.5	21.8	31.0	36.8	40.2
	D	Urine volume (ml)	—	50	70	155	90
Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )		M.1	390.0	232.0	49.0	45.0	28.0
		S.p	390.0	290.0	50.0	47.0	26.0
Cumulative recovery rate (%)		M.1	9.8	17.9	21.8	23.7	27.3
		S.p	9.8	19.9	23.8	25.9	29.2
E		Urine volume (ml)	—	520	510	595	225
	Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	M.1	59.0	59.0	27.0	43.0	57.0
		S.p	50.0	52.0	43.0	48.0	58.0
	Cumulative recovery rate (%)	M.1	15.3	30.4	38.4	43.3	48.4
		S.p	13.0	26.3	39.1	44.5	49.7
	F	Urine volume (ml)	—	60	305	190	135
Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )		M.1	145.0	82.0	82.0	90.0	23.0
		S.p	170.0	63.0	52.0	81.0	24.0
Cumulative recovery rate (%)		M.1	4.4	16.9	24.7	30.7	35.8
		S.p	5.1	14.7	19.7	25.1	30.5
Mean $\pm$ S.E.		Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	M.1	186.2 $\pm$ 51.7	119.3 $\pm$ 30.1	60.5 $\pm$ 8.8	55.8 $\pm$ 8.6
	S.p		152.7 $\pm$ 51.8	107.7 $\pm$ 37.3	53.8 $\pm$ 3.6	54.5 $\pm$ 6.4	32.3 $\pm$ 6.8
	Cumulative recovery rate (%)	M.1	9.5 $\pm$ 1.5	20.4 $\pm$ 2.3	27.0 $\pm$ 2.9	31.2 $\pm$ 3.2	35.8 $\pm$ 3.6
		S.p	7.7 $\pm$ 1.4	17.3 $\pm$ 2.7	23.9 $\pm$ 4.0	28.2 $\pm$ 4.3	32.1 $\pm$ 4.6

\* M.1 *M. luteus* ATCC 9341S.p : *S. pyogenes* S-23

Table 6 Urinary excretion of EM-S in healthy volunteers after oral administration of 200mg

Subject	Item	Organism*	Time after administration (h)			
			0~2	2~4	4~6	6~8
A	Urine volume (ml)	—	180	300	425	120
	Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	M.1	0.7	<0.7	<0.7	<0.7
	Cumulative recovery rate (%)	M.1	0.1	0.1	0.1	0.1
B	Urine volume (ml)	—	90	310	710	270
	Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	M.1	17.9	19.5	1.2	1.2
	Cumulative recovery rate (%)	M.1	0.8	3.8	4.3	4.4
C	Urine volume (ml)	—	225	515	450	210
	Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	M.1	1.2	4.6	0.7	1.0
	Cumulative recovery rate (%)	M.1	0.1	1.3	1.5	1.6
D	Urine volume (ml)	—	60	85	115	140
	Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	M.1	24.1	8.0	2.4	<0.7
	Cumulative recovery rate (%)	M.1	0.7	1.1	1.2	1.2
E	Urine volume (ml)	—	40	70	130	135
	Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	M.1	24.3	19.6	2.8	0.7
	Cumulative recovery rate (%)	M.1	0.5	1.2	1.4	1.4
F	Urine volume (ml)	—	50	90	135	140
	Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	M.1	2.9	3.3	0.7	<0.7
	Cumulative recovery rate (%)	M.1	0.1	0.2	0.3	0.3
Mean $\pm$ S.E.	Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	M.1	11.9 $\pm$ 4.7	9.2 $\pm$ 3.5	1.3 $\pm$ 0.4	0.5 $\pm$ 0.2
	Cumulative recovery rate (%)	M.1	0.4 $\pm$ 0.1	1.3 $\pm$ 0.6	1.4 $\pm$ 0.6	1.5 $\pm$ 0.6

\* M.1 : *M. luteus* ATCC 9341

Fig. 3 Serum concentration of TE-031 and EM-S after oral administration to healthy volunteers before meals (Bioassay)

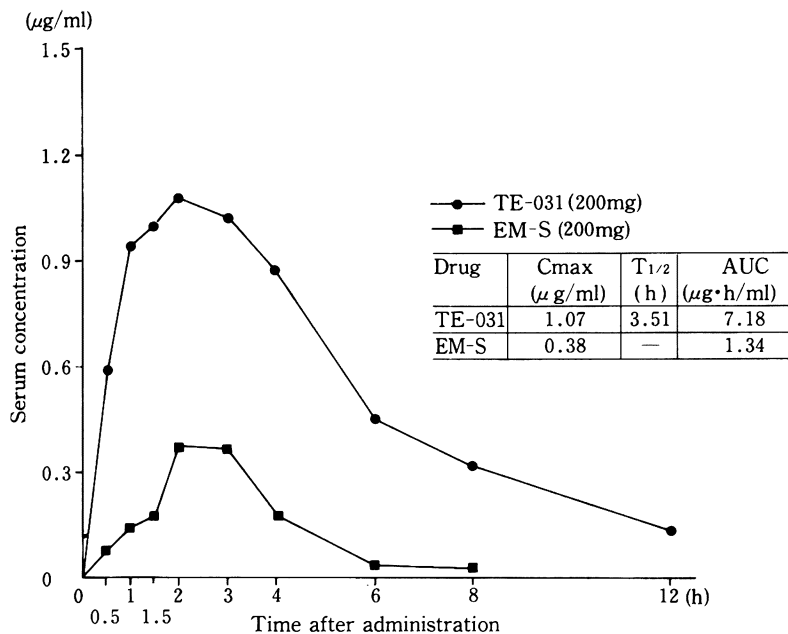
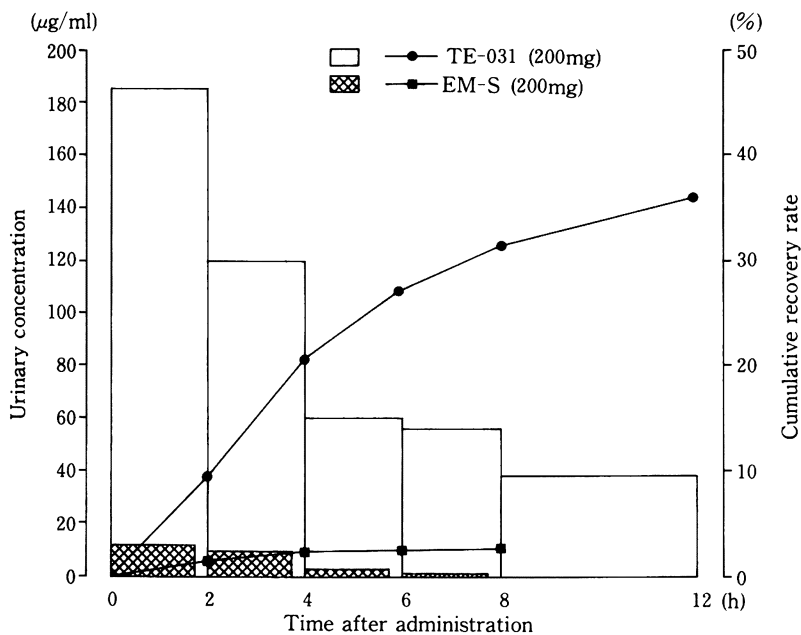


Fig. 4 Urinary excretion of TE-031 and EM-S after oral administration to healthy volunteers (Bioassay)



TE-031の濃度測定において、*M. luteus* ATCC 9341株および*S. pyogenes* S-23株ともに同様の値を示したが、*S. aureus* 209 P株は精度および感度ともに悪く、正確な測定結果を得ることができなかった。

血清中濃度において、TE-031およびEM-Sともに2時間後にピークがあり、各々Cmaxは1.07, 0.38  $\mu\text{g/ml}$ 、またAUCは7.18, 1.34  $\mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$ であり、TE-031はEM-Sに比べいずれも数倍高い値を示した。

尿中排泄率はEM-Sが8時間後で1.5%であるのに対し、TE-031は8時間後で31.2%と高く、12時間後では35.8%であった。

## 2) HPLC 法による検討

TE-031 200 mg 経口投与後のTE-031およびM-5の濃度をHPLC法により測定した。測定結果をTable 7, 8 またそれぞれの血清中濃度および尿中排泄の平均値をFig. 5, 6 に示した。投与後速やかにTE-031およびM-5は血清および尿中に認められ、投与4時間後を境にTE-031とM-5の濃度は逆転して認められた。また血清中濃度において、TE-031とM-5の合計はBioassay法(*M. luteus* ATCC 9341株)とほぼ近似したが、尿中排泄においてはやや低い値であった。

各例における投与前後の血液検査および血液生化学的検査結果をTable 9に示したが、特に異常な変動は認められなかった。

## 3. 臨床成績

個々の症例の概要をTable 10に示し、疾患別の臨床効果をTable 11に示した。総症例でみると著効7例、有効23例で有効率100%であった。疾患別では、慢性気管支炎7例中著効2例、有効5例、細菌性肺炎2例中著効1例、有効1例、マイコプラズマ肺炎2例中有効2例、急性気管支炎11例中著効1例、有効10例、咽頭炎2例中有効2例、扁桃炎6例中著効4例、有効2例といずれも有効以上の良好な成績であった。

分離菌別の細菌学的効果をTable 12に示した。*S. aureus* 4例、*S. pyogenes* 1例、*S. pneumoniae* 3例、*S. aureus* + *S. pneumoniae* 1例、*H. influenzae* 6例、*S. pneumoniae* + *A. calcoaceticus* 1例いずれも消失し、菌消失率は100%であった。

副作用は症例18に軽度な嘔気がみられたが、投与継続可能で投薬終了後消失した。

臨床検査結果をTable 13に示した。症例15に好酸球増多(4→11%)が認められたのみであった。

Table 7 Serum concentration of TE-031 in healthy volunteers after oral administration of 200mg

HPLC, ( $\mu\text{g/ml}$ )

Subject	Item	Time after administration (h)									
		0	0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	12
A	TE-031	<0.05	0.45	0.44	0.51	0.44	0.47	0.33	0.20	0.12	0.07
	M-5	<0.05	0.30	0.33	0.42	0.42	0.44	0.34	0.23	0.16	0.09
B	TE-031	<0.05	0.07	0.32	0.33	0.24	0.33	0.26	0.15	0.08	<0.05
	M-5	<0.05	0.06	0.27	0.34	0.34	0.38	0.33	0.27	0.14	0.05
C	TE-031	<0.05	0.66	1.16	1.15	1.51	1.47	0.93	0.50	0.31	0.11
	M-5	<0.05	0.34	0.50	0.56	0.81	0.91	0.69	0.52	0.37	0.19
D	TE-031	<0.05	0.71	0.69	0.67	0.66	0.55	0.39	0.26	0.14	0.08
	M-5	<0.05	0.59	0.65	0.68	0.68	0.61	0.52	0.36	0.23	0.18
E	TE-031	<0.05	0.29	0.52	0.48	0.50	0.45	0.38	0.17	0.11	0.06
	M-5	<0.05	0.40	0.55	0.54	0.53	0.52	0.47	0.23	0.20	0.08
F	TE-031	<0.05	0.10	0.13	0.27	0.38	0.62	0.40	0.30	0.22	0.10
	M-5	<0.05	<0.05	0.19	0.21	0.33	0.42	0.30	0.27	0.22	0.07
Mean ± S.E.	TE-031	0	0.38 ±0.11	0.54 ±0.15	0.57 ±0.13	0.62 ±0.19	0.65 ±0.17	0.45 ±0.10	0.26 ±0.05	0.16 ±0.04	0.07 ±0.02
	M-5	0	0.28 ±0.09	0.42 ±0.07	0.46 ±0.07	0.52 ±0.08	0.55 ±0.08	0.44 ±0.06	0.31 ±0.05	0.22 ±0.03	0.11 ±0.02



Table 8 Urinary excretion of TE-031 in healthy volunteers after oral administration of 200mg

Sub- ject	Item	Antibiotics	Time after administration (h)				
			0~2	2~4	4~6	6~8	8~12
			HPLC				
A	Urine volume (ml)	—	245	275	180	110	155
	Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	TE-031	22.6	20.7	13.7	21.3	16.4
	M-5	25.2	32.2	22.1	21.2	22.8	
	Cumulative recovery rate (%)	TE-031	2.8	5.6	6.9	8.0	9.3
	M-5	3.0	7.3	9.3	10.5	12.7	
	B	Urine volume (ml)	—	70	95	140	125
Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )		TE-031	92.9	69.7	27.8	16.3	4.7
M-5		78.7	82.0	45.8	31.1	12.1	
	Cumulative recovery rate (%)	TE-031	3.3	6.6	8.5	9.5	10.4
	M-5	2.7	6.5	9.7	11.6	13.7	
	C	Urine volume (ml)	—	110	265	270	335
Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )		TE-031	65.4	49.5	24.1	12.1	12.4
M-5		24.1	37.3	27.2	16.7	20.1	
	Cumulative recovery rate (%)	TE-031	3.6	10.2	13.4	15.4	17.2
	M-5	1.3	6.1	9.7	12.5	15.2	
	D	Urine volume (ml)	—	50	70	155	90
Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )		TE-031	175.8	103.1	13.3	17.3	7.0
M-5		143.4	116.0	32.5	25.4	15.1	
	Cumulative recovery rate (%)	TE-031	4.4	8.0	9.0	9.8	10.7
	M-5	3.5	7.5	10.0	11.1	13.0	
	E	Urine volume (ml)	—	520	510	595	225
Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )		TE-031	21.5	16.3	7.9	12.1	24.8
M-5		26.1	24.9	14.5	28.0	29.2	
	Cumulative recovery rate (%)	TE-031	5.6	9.8	12.1	13.5	15.7
	M-5	6.6	12.9	17.1	20.2	22.7	
	F	Urine volume (ml)	—	60	305	190	135
Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )		TE-031	73.0	31.7	31.2	41.1	6.1
M-5		49.3	30.8	45.0	40.3	14.6	
	Cumulative recovery rate (%)	TE-031	2.2	7.0	10.0	12.8	14.1
	M-5	1.5	6.1	10.2	12.9	16.1	
	Mean $\pm$ S.E.	Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	TE-031	75.2 $\pm$ 23.2	48.5 $\pm$ 13.6	19.7 $\pm$ 3.8	20.0 $\pm$ 4.4
M-5		57.8 $\pm$ 19.2	53.9 $\pm$ 15.0	31.2 $\pm$ 5.1	27.1 $\pm$ 3.4	19.0 $\pm$ 2.6	
	Cumulative recovery rate (%)	TE-031	3.6 $\pm$ 0.5	7.9 $\pm$ 0.7	10.0 $\pm$ 1.0	11.5 $\pm$ 1.2	12.8 $\pm$ 1.3
	M-5	3.1 $\pm$ 0.8	7.7 $\pm$ 1.1	11.0 $\pm$ 1.2	13.1 $\pm$ 1.5	15.5 $\pm$ 1.6	

Fig. 5 Serum concentration of TE-031 after oral administration to healthy volunteers (Bioassay, HPLC)

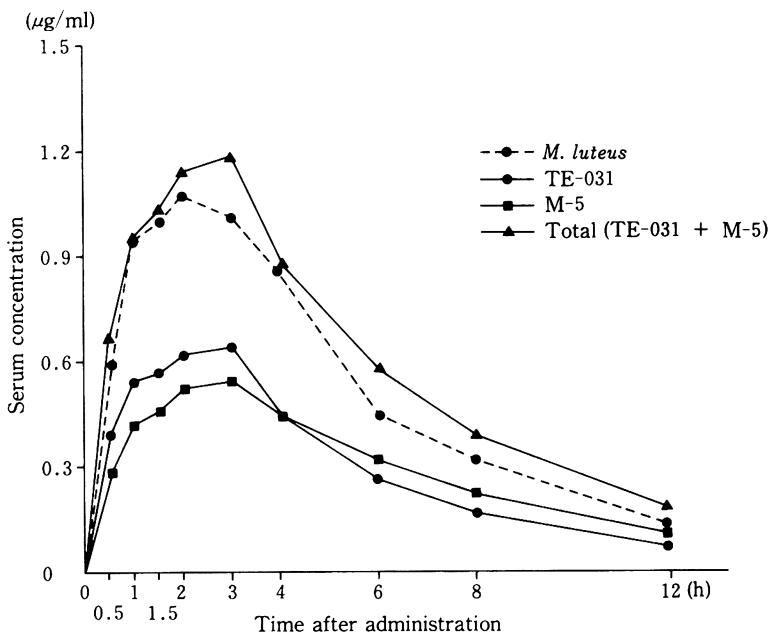


Fig. 6 Urinary excretion of TE-031 after oral administration to healthy volunteers (Bioassay, HPLC)

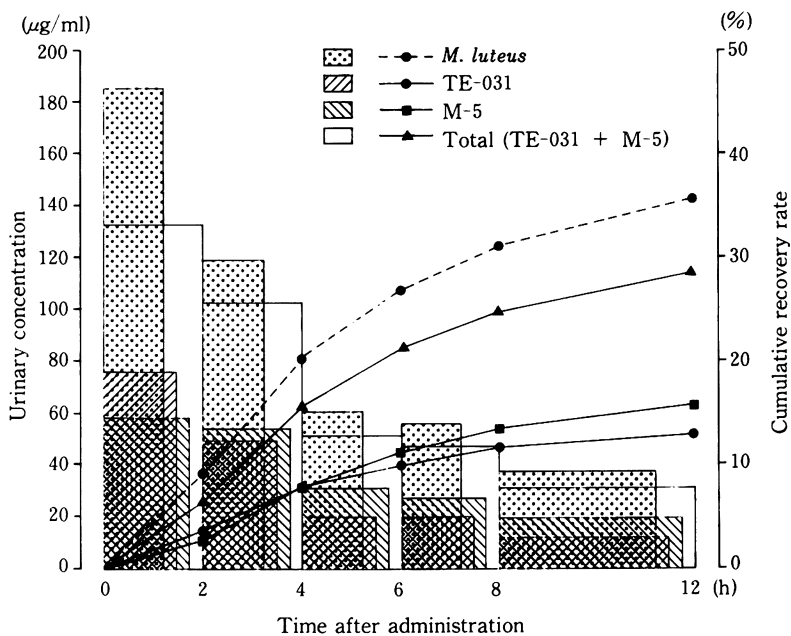


Table 9 Influence of TE-031 on laboratory tests

Subject	Before & After	WBC	RBC	Hb	Ht	GOT	GPT	Al-P	LDH	$\gamma$ -GTP	BUN	Creat	
TE-031	A	Before	6000	478	13.6	40.0	16	22	7.8	363	9.5	12.4	1.5
		After	5200	455	13.0	38.5	15	17	7.4	241	8.4	11.7	1.6
	B	Before	4900	506	16.3	47.0	15	18	5.7	203	9.3	14.9	1.4
		After	4900	495	16.2	46.0	13	11	5.5	213	9.3	15.2	1.3
	C	Before	4900	456	13.9	41.5	25	22	3.4	222	14.6	11.0	1.2
		After	5400	446	13.8	40.5	21	21	3.3	214	14.6	12.5	1.2
	D	Before	6300	467	14.8	43.5	12	5	6.2	279	7.8	11.8	1.2
		After	6000	441	14.0	40.5	11	5	7.4	280	7.3	13.7	1.2
	E	Before	5900	464	15.6	45.0	13	7	6.2	234	10.4	10.0	1.2
		After	6000	470	15.8	46.0	17	13	8.2	296	8.2	11.5	1.2
	F	Before	5400	516	16.3	46.0	21	12	3.5	226	11.3	11.8	1.2
		After	6000	503	15.8	45.0	12	12	4.3	305	13.1	12.2	1.2
EM-S	A	Before	6600	492	14.0	42.0	17	9	9.6	248	9.3	14.9	1.0
		After	5700	495	13.9	42.0	17	26	9.8	282	9.5	14.0	0.9
	B	Before	10500	461	15.0	43.5	16	8	4.7	238	7.3	13.5	1.0
		After	9300	465	15.1	43.5	14	13	5.3	297	6.9	12.0	1.1
	C	Before	5900	448	13.7	40.5	25	18	3.1	225	12.7	12.9	1.0
		After	6500	459	14.1	42.0	17	19	3.4	226	15.6	11.4	1.1
	D	Before	7300	456	14.5	42.5	19	12	5.4	275	7.7	11.8	1.3
		After	6000	446	14.0	41.5	23	10	5.9	251	8.6	11.5	1.3
	E	Before	6000	496	16.8	48.0	26	18	6.7	298	8.4	10.7	1.4
		After	5700	469	15.9	45.5	20	11	7.6	313	8.6	11.0	1.4
	F	Before	6000	497	15.8	44.0	19	13	3.5	299	14.2	12.4	1.3
		After	4700	490	15.5	44.0	26	10	4.0	288	13.3	13.4	1.4

Table 10-1 Summary of 30 infected patients on TE-031 treatment

No.	Age-Sex	Diagnosis	Underlying disease	Dosage (mg × times × days)	Isolated organism	Bacteriological effect	Clinical effect	Remarks
1	53 · M	Chronic bronchitis	Diabetes mellitus	200 × 2 × 7	<i>S. pneumoniae</i>	Eliminated	Excellent	
2	74 · M	Chronic bronchitis	Hypertension Hyperuricemia	200 × 2 × 7	<i>S. pneumoniae</i>	Eliminated	Excellent	
3	66 · F	Chronic bronchitis		200 × 2 × 9	<i>H. influenzae</i>	Eliminated	Good	
4	54 · M	Chronic bronchitis		200 × 2 × 7	<i>H. influenzae</i>	Eliminated	Good	
5	65 · F	Chronic bronchitis	Hypertension	200 × 2 × 7	<i>S. aureus</i>	Eliminated	Good	
6	53 · F	Chronic bronchitis		200 × 2 × 7	<i>H. influenzae</i>	Eliminated	Good	
7	51 · M	Chronic bronchitis		200 × 2 × 7	<i>H. influenzae</i>	Eliminated	Good	
8	66 · F	Pneumonia	Hypertension	150 × 2 × 8	<i>S. pneumoniae</i>	Eliminated	Excellent	
9	61 · F	Bronchopneumonia	Diabetes mellitus Cerebral infarction	100 × 3 × 3 200 × 2 × 5	<i>S. pneumoniae</i> <i>A. calcoaceticus</i>	Eliminated	Good	
10	84 · M	Mycoplasma pneumoniae	Chronic bronchitis Hypertension	200 × 2 × 14	Normal flora	Unknown	Good	
11	72 · F	Mycoplasma pneumoniae	Chronic pancreatitis Articular rheumatism	100 × 3 × 7	Normal flora	Unknown	Good	
12	54 · M	Acute bronchitis		200 × 2 × 8	Normal flora	Unknown	Good	
13	64 · F	Acute bronchitis		200 × 2 × 7	Normal flora	Unknown	Good	
14	53 · M	Acute bronchitis	Diabetes mellitus	200 × 2 × 7	Normal flora	Unknown	Good	
15	27 · M	Acute bronchitis		200 × 2 × 7	Normal flora	Unknown	Good	Eosino. ↑ 4 → 11 %
16	45 · F	Acute bronchitis		200 × 2 × 7	Normal flora	Unknown	Good	

Table 10-2 Summary of 30 infected patients on TE-031 treatment

No.	Age·Sex	Diagnosis	Underlying disease	Dosage (mg×times×days)	Isolated organism	Bacteriological effect	Clinical effect	Remarks
17	27·M	Acute bronchitis		200×2×7	<i>H. influenzae</i>	Eliminated	Good	
18	55·F	Acute bronchitis Pharyngitis	Hypertension	200×2×5	<i>S. aureus</i> <i>S. pneumoniae</i>	Eliminated	Good	Nausea
19	36·M	Acute bronchitis		200×2×5	<i>H. influenzae</i>	Eliminated	Good	
20	80·M	Acute bronchitis	Coronary insufficiency Diabetes mellitus Hypertension Hypoproteinemia	100×3×5	Normal flora	Unknown	Good	
21	56·F	Acute bronchitis	Diabetes mellitus Chronic pancreatitis	100×3×5	Normal flora	Unknown	Excellent	
22	47·F	Pharyngitis Acute bronchitis		200×2×5		Unknown	Good	
23	39·M	Pharyngitis		200×2×5	Normal flora	Unknown	Good	
24	38·M	Pharyngitis		100×3×7	Normal flora	Unknown	Good	
25	28·M	Tonsillitis		150×2×5	<i>S. aureus</i>	Eliminated	Excellent	
26	63·M	Tonsillitis		150×2×5	<i>S. aureus</i>	Eliminated	Excellent	
27	22·M	Tonsillitis		150×2×4	<i>S. pyogenes</i>	Eliminated	Excellent	
28	18·F	Tonsillitis		150×2×4	<i>S. aureus</i>	Eliminated	Excellent	
29	36·F	Tonsillitis		100×3×8	Normal flora	Unknown	Good	
30	30·M	Tonsillitis		200×2×5	Normal flora	Unknown	Good	

### Ⅲ. 考 察

TE-031の *S. aureus* に対する抗菌力を EM, JM, DMPPC および代謝物 M-5 と比較検討した。TE-031は EM, JM とほぼ同等の抗菌力を示し、DMPPC より優れた抗菌力を示した株も多くみられた。M-5 は TE-031 とほぼ同等の抗菌力を示した。

健康成人男子による TE-031の吸収・排泄を EM-S と比較検討した結果、TE-031は Bioassay 法において Cmax で約3倍、AUC で約5倍の良好な吸収性を示し、尿中排泄率も約10数倍と従来のマクロライド系の吸収・排泄に比べ良好な成績を示した。これは本剤の酸への安定性に加え、TE-031の活性代謝物 M-5 が服薬後早い時期から TE-031 とほぼ同様に推移し、尿中へも M-5 として TE-031 とほぼ同量排泄されることが大きな要因と推察される。

TE-031の呼吸器感染症に対する臨床効果を1日200～400 mg 投与で検討した。慢性気管支炎7例を含む30例いずれも有効以上の成績を示し、細菌学的効果も分離された16例全例消失であった。特に、慢性気管支炎7例に

おいて *H. influenzae* 4例、*S. pneumoniae* 2例、*S. aureus* 1例の全てが消失し、有効以上であったことは特記すべきであると思われる。

従来のマクロライド系抗生物質はその吸収性に問題があるものの、組織移行性が優れることから呼吸器感染症等に有効な薬剤であるとされてきた<sup>2)</sup>。本剤は吸収性においても、また実験動物における各種組織移行性においても、EM-S に比べ数倍から数十倍の移行性を示し、特に肺への移行性においてその違いが明らかであるという<sup>1)</sup>。今回の臨床成績において極めて良好な結果が得られたのは、本剤の吸収性の改善、また良好な組織移行性が反映されたものと考えられる。

副作用は1例に軽度な嘔気がみられたのみであり、臨床検査値の異常も1例に好酸球増多が認められただけであった。

以上、TE-031の抗菌力、吸収・排泄の基礎的検討および臨床検討を行い、本剤は従来のマクロライド系の特質を更に高めた優れた薬剤であると考えられた。

Table 11 Summary of clinical efficacy

Diagnosis	Clinical efficacy				Total	Efficacy rate (%)
	Excellent	Good	Fair	Poor		
Chronic bronchitis	2	5			7	100
Bacterial pneumonia	1	1			2	100
Mycoplasmal pneumonia		2			2	100
Acute bronchitis	1	10			11	100
Pharyngitis		2			2	100
Tonsillitis	4	2			6	100
Total	8	22			30	100

Table 12 Bacteriological effect

Organism	Bacteriological effect				Total
	Eliminated	Reduced	Persisted	Unknown	
<i>S. aureus</i>	4				4
<i>S. pyogenes</i>	1				1
<i>S. pneumoniae</i>	3				3
<i>S. aureus</i> + <i>S. pneumoniae</i>	1				1
<i>H. influenzae</i>	6				6
<i>S. pneumoniae</i> + <i>A. calcoaceticus</i>	1				1
Total	16				16

Table 13-1 Laboratory findings of 30 patients before and after TE-031 treatment

No.	Before & After	RBC	Hb	Ht	WBC	Differential rate					PLT	GOT	GPT	Al-P	LDH	7-GTP	BUN	Creat
						Baso	Eosi	Stabs	Segs	lymph								
1	Before	477	15.6	45.0	78	2	2	6	58	30	2	18	16	6.8	381	50	17.4	1.1
	After	516	15.8	48.6	67	1	4	3	50	38	4	18.6	18	7.3	354	48	16.6	0.9
2	Before	471	15.1	42.9	94	1	0	7	57	30	5	28	25	7.4	376	33	19.0	0.9
	After	464	14.5	43.4	46	0	3	5	51	37	4	15.1	23	7.6	324	30	19.2	0.9
3	Before	454	14.0	42.3	96	0	2	11	65	19	3	18.5	27	169	276	10	10.5	0.9
	After	461	14.1	42.5	62	0	3	5	57	30	5	20.2	30	158	301	15	10.7	0.9
4	Before	496	15.9	44.1	101	0	1	10	68	18	3	21.6	12	176	308	30	10.5	0.9
	After	503	16.0	44.2	70	0	3	5	58	30	4	19.8	23	166	316	23	10.0	0.9
5	Before	462	14.4	42.2	74	0	4	6	49	37	4	26.8	23	6.0	422	13	12.0	0.7
	After	453	14.2	40.9	46	1	3	3	50	38	5	29.2	28	6.3	367	16	12.7	0.7
6	Before	494	15.8	43.2	102	0	1	10	66	20	3	19.5	20	165	308	18	10.5	0.9
	After	482	15.6	43.0	76	0	3	5	55	33	4	20.2	28	172	316	21	10.0	0.9
7	Before	462	15.4	42.8	100	0	1	9	67	20	3	18.5	28	184	346	24	10.5	0.8
	After	470	15.5	42.7	71	0	2	4	57	32	5	20.2	30	176	357	18	10.0	0.8
8	Before	442	14.4	41.2	98	0	1	11	67	18	3	23.1	18	180	304	11	10.8	0.7
	After	454	14.5	41.5	63	0	1	5	58	32	4	28.8	21	176	325	15	10.5	0.8
9	Before	510	10.0	30.6	106	1	1	5	63	27	3	31.7	13	7.5	327	70	13.1	0.7
	After	512	10.2	31.8	63	0	1	4	58	33	4	37.1	12	6.9	333	60	15.7	0.7
10	Before	312	9.6	30.6	59	2	1	6	61	25	5	40.0	17	6.8	307	18	10.7	1.0
	After	415	12.5	38.5	59	1	3	6	52	34	4	28.5	18	8.8	299	19	9.3	0.7
11	Before	398	12.3	36.7	80	1	2	3	66	21	7	38.1	15	9.0	302	15	14.3	1.0
	After	359	10.9	33.4	57	1	3	6	46	38	6	24.6	15	6.1	260	13	11.4	0.8
12	Before	454	14.9	42.7	100	0	1	9	63	23	4	20.8	23	163	288	25	10.5	0.8
	After	460	15.0	42.8	71	0	2	5	58	30	5	19.7	21	170	293	21	10.0	0.8
13	Before	430	14.1	40.5	96	0	1	10	62	24	3	27.9	11	158	357	18	10.7	0.9
	After	426	14.0	40.1	73	0	3	5	57	31	4	26.5	15	146	360	16	11.0	0.9
14	Before	464	14.4	40.5	95	0	1	7	66	22	4	18.5	22	160	287	19	10.2	0.8
	After	456	14.3	40.1	71	0	2	4	58	32	4	19.7	26	173	311	22	10.5	0.8
15	Before	510	16.0	46.3	97	1	4	0	60	30	5	31.8	26	8.0	430	40	23.2	1.0
	After	476	14.5	43.7	54	1	11	0	51	30	7	29.8	33	8.3	424	40	20.6	0.8

Table 13-2 Laboratory findings of 30 patients before and after TE-031 treatment

No.	Before & After	RBC	Hb	Ht	WBC	Differential rate						PLT	GOT	GPT	Al-P	LDH	γ-GTP	BUN	Creat
						Baso	Eosi	Stabs	Segs	lymph	Mono								
16	Before	516	14.5	44.5	106														
	After	505	14.0	43.2	79	1	2	3	50	38	6	32.0	18	12	7.0	363	15	11.2	1.0
17	Before	475	14.1	45.1	120	1	4	1	65	22	6	31.0	21	18	12.1	306	44	14.1	1.0
	After	488	14.5	44.1	77	1	1	3	54	32	7	33.0	19	18	11.1	271	41	12.4	0.8
18	Before	460	12.8	38.7	105	3	0	0	67	29	1	26.3	17	16	10.4	343	10	12.4	0.7
	After	427	11.9	36.9	55	1	1	4	50	38	6	23.1	17	13	9.2	358	9	11.0	0.6
19	Before	565	16.1	48.9	104	1	0	6	71	20	2		20	30	8.0	350	40	18.2	1.0
	After	551	16.2	47.2	66	1	3	3	57	31	5		19	28	7.5	318	41	16.5	0.8
20	Before	346	8.4	24.9	86	0	0	7	66	23	4	26.7	25	11	5.4	461	17	21.1	0.9
	After	346	8.2	25.8	55	0	0	6	50	37	7	29.6	21	11	5.7	472	17	18.2	0.9
21	Before	446	12.8	40.7	97	0	2	4	70	23	1	19.2	13	9	4.7	338	10	18.8	0.6
	After	450	13.3	41.9	62	0	2	4	60	28	6	18.8	12	9	5.8	313	12	16.2	0.6
22	Before	418	12.2	37.7	113	0	0	1	58	37	4	24.6	18	9	6.2	422	16	23.1	0.9
	After																		
23	Before	482	14.8	44.8	85	0	1	7	57	31	4	33.8	19	15	9.0	302	13	20.6	0.9
	After	505	15.0	45.8	59	0	1	5	48	40	6	31.6	16	15	8.6	296	13	15.0	0.9
24	Before	489	15.1	45.0	95	0	5	1	61	24	6	24.6	18	16	7.6	269	15	15.8	0.9
	After	505	15.1	45.4	73								16	13	7.2	260	13	13.3	0.8
25	Before	470	13.6	40.5	104	0	1	9	65	21	4	20.5	18	21	144	271	22	10.4	0.8
	After	481	14.0	41.0	72	0	3	5	55	32	5	19.7	21	24	156	306	20	10.5	0.9
26	Before	494	15.1	42.1	101	0	1	9	67	20	3	19.7	24	26	118	328	39	10.0	0.8
	After	485	15.0	41.9	68	0	3	4	58	31	4	20.5	18	23	120	256	26	10.3	0.8
27	Before	455	14.6	39.8	102	0	1	10	65	20	4	27.3	13	8	194	245	14	10.2	0.8
	After	477	15.0	40.2	68	0	2	4	56	33	5	28.0	17	11	186	263	11	10.0	0.8
28	Before	422	13.7	39.8	98	0	1	11	64	20	4	21.9	11	14	129	311	6	10.5	0.9
	After	431	13.9	40.0	66	0	2	5	56	33	4	28.7	15	15	130	302	11	10.0	0.9
29	Before	433	12.6	37.6	83	1	3	7	55	30	4		18	10	5.4	330	14	13.0	0.8
	After	459	13.0	38.0	59	0	3	3	52	37	5		16	7	5.3	308	12	11.2	0.7
30	Before	528	15.0	45.7	94	1	1	6	60	28	4	21.0	18	16	7.1	342	40	24.0	1.0
	After	565	16.3	48.4	89	1	1	3	58	31	6	21.6	20	16	7.1	303	40	12.5	0.9



## 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) WOLLMER P., PRIDE N. B., RHODES C. G., SANDERS A.,  
PIKE V. W., PALMER A. J., SILVESTER D. J., LISS. R.

H., Measurement of pulmonary Erythromycin concentration in patients with lobar pneumonia by means of positron tomograph. *Lancet* 18, 1361~1363, 1982

## PRECLINICAL AND CLINICAL STUDIES ON TE-031(A-56268)

AKIRA SAITO

College of Medical Technology, Hokkaido University, Sapporo

KIYOFUMI ISHIKAWA, MASAHIDE SHINOHARA and IKUO FUKUHARA

Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Hokkaido University, Sapporo

ICHIRO NAKAYAMA

Department of Internal Medicine, Sapporo Tetsudo Hospital, Sapporo

MASUMI TOMIZAWA

Department of Internal Medicine, Sapporo Hokushin Hospital, Sapporo

KIYOSHI SATO

Clinical Laboratory, Hokkido University Hospital, Sapporo

TE-031(A-56268) is a new macrolide antibiotic. Of 104 clinically-isolated strains of *S. aureus*, using an inoculum of  $10^6$  cells/ml, 80% had an MIC of  $6.3 \mu\text{g/ml}$  or less. The MIC distribution was similar to those shown by erythromycin(EM) and josamycin(JM). TE-031 showed better antibacterial activity than methicillin(DMPPC) against many strains. The antibacterial activity of the M-5 metabolite was almost the same as that of TE-031 itself. TE-031 and erythrocin(EM-S) were orally administered in a dose of 200 mg on an empty stomach to 6 healthy adult male volunteers and the absorption and excretion of the two drugs were compared. The peak serum concentration of each drug was reached 2 hours after ingestion, showing values of  $1.07 \mu\text{g/ml}$  for TE-031 and  $0.38 \mu\text{g/ml}$  for EM-S. Similarly, the respective AUC values were 7.18 and  $1.34 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ , while the urinary excretion rates at 8 hours after dosing were 31.2% for TE-031 and 1.5% for EM-S.

As a clinical study, TE-031 was orally administered to patients with respiratory tract infection in a daily dose of 200~400 mg for 4~14 consecutive days, and the clinical efficacy was investigated. This was evaluated as good or excellent in each of 7 cases of chronic bronchitis, 2 of bacterial pneumonia, 2 of mycoplasmal pneumonia, 11 of acute bronchitis, 2 of pharyngitis and 6 of tonsillitis. As side-effect, nausea occurred in one patient. The laboratory tests detected eosinophilia in one patient.