

TE-031の基礎的・臨床的検討

河合美枝子・栗島節子・天貝理恵子・隆 孝太郎
 本間聡起・豊田丈夫・湯原孝典・藤田亨宣
 水越和夫・東郷利人・福井俊夫・勝 正孝
 国立霞ヶ浦病院内科

エリスロマイシン(EM)から誘導した新しいマクロライド系抗生物質 TE-031について、基礎的・臨床的検討を行った。

当院の臨床分離株 *S. aureus*, Methicillin 耐性黄色ブドウ球菌, Penicillinase 産生黄色ブドウ球菌, Gentamicin 耐性黄色ブドウ球菌, *S. epidermidis*, *S. saprophyticus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *H. influenzae*, *C. jejuni* に対し, 本剤の抗菌力を測定し, EM, JM, MOM, CCL, AMPC, BAPC の各々と比較検討した。黄色ブドウ球菌に対しては, いずれの菌種に対しても EM, JM, MOM と同様に優れた抗菌力を示し, *S. epidermidis*, *C. jejuni* に対してもほぼ同様であった。*S. pneumoniae*, *S. pyogenes* については, 本剤, AMPC, BAPC が最も優れていた。*S. agalactiae* では, 本剤と AMPC が最も強い抗菌力を示し, JM, MOM より3~4管優れていた。*H. influenzae* に対しては AMPC, BAPC が最も優れ, 本剤, EM がこれらに次ぐ強い抗菌力を示した。

臨床成績では, 肺炎5例, 慢性気管支炎1例, 急性気管支炎1例, 計7例に対し本剤150~300 mg/day を2~3回に分けて食前に経口投与した。投与期間は5~14日間であった。臨床効果判定は著効1例, 有効5例, 無効1例で, 有効率は85.7%であった。

副作用は臨床症状, 臨床検査値ともに, まったく認められなかった。

TE-031は大正製薬研究所でエリスロマイシン(EM)から誘導開発された新しいマクロライド系抗生物質であり, その化学構造は Fig. 1 に示すごとくで, EM の6位の-OH基を-OCH₃基に変換した構造を有し, このためにEMに比して, 酸に対する安定性が極めて優れていることが特徴とされている。

抗菌スペクトルはEMとほぼ同様であり, その抗菌力も *in vitro* ではEMと大きな相違はないが, *in vivo* においてはEMより数倍ないし数十倍優れた効果を示すことが知られている。これは, 酸に対して安定であることその他に, 吸収性と組織移行性において優れているためと考えられる¹⁾。

今回, われわれは本剤に関して基礎的・臨床的検討を行い, 若干の成績を得たので報告する。

I. 抗菌力

1. 試験方法

本院の臨床分離保存株11菌種, 174株について本剤のMICを日本化学療法学会標準法に従って測定し, EM, JM, MOM, CCL, AMPC, BAPCの各々と比較検討した。

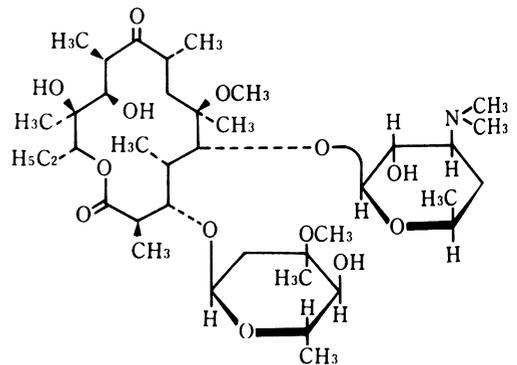
菌種およびそれぞれの株数(カッコ内)は *S. aureus* (34), Methicillin 耐性黄色ブドウ球菌(20), Penicilli-

nase 産生黄色ブドウ球菌(20), GM 耐性黄色ブドウ球菌(10), *S. epidermidis*(10), *S. saprophyticus*(10), *S. pneumoniae*(10), *S. pyogenes*(20), *S. agalactiae*(20), *H. influenzae*(10), *C. jejuni*(10)で, 接種菌量をいずれも10⁶cells/mlとした。

2. 成績

S. aureus についてのMIC累積曲線は Fig. 2のごとくで, TE-031はEM, JM, MOMと同様に優れた抗菌力を示し, CCL, AMPC, BAPCより優っていた。10株,

Fig. 1 Chemical structure of TE-031



30%は耐性を示したが、この割合も EM, JM, MOM と同じであった。Methicillin 耐性黄色ブドウ球菌 (Fig. 3), Penicillinase 産生黄色ブドウ球菌 (Fig. 4), GM 耐性黄色ブドウ球菌 (Fig. 5) に対しても、本剤は EM, JM, MOM とほぼ同様に優れた抗菌力を示した。S. epidermidis に対しては (Fig. 6) 本剤は最もよい抗菌力を示し、EM がこれに次ぎ、他の薬剤はやや劣る成績であった。S. saprophyticus に対しても (Fig. 7) 本剤は優れた抗菌力を示した。S. pneumoniae (Fig. 8) および S. pyogenes (Fig. 9) に対して、本剤は MIC₁₀₀ がそれぞれ 0.05 および 0.1 μg/ml と極めて強い抗菌力を示した。S. agalactiae に対しては (Fig. 10) 本剤と AMPC が最も強い抗菌力を示し、ピーク値で見ると JM, MOM より 3 ないし 4 管優れていた。H. influenzae に対しては (Fig. 11) AMPC, BAPC が最も優れ、CCL, EM, 本剤がこれに次ぐ抗菌力を示した。C. jejuni では本剤が最も強い抗菌力を示し、MIC₉₀ は 0.39 μg/ml であった (Fig. 12)。

II. 臨床的検討

1. 対象と方法

対象は昭和61年1月から同年6月までの間に、国立霞

ヶ浦病院内科を訪れた外来患者 (5 例) および入院患者 (2 例) 計 7 例で、疾患は肺炎 5 例、慢性気管支炎 1 例、急性気管支炎 1 例であった。肺炎のうち 3 例がマイコプラズマによるものであり、他の 1 例に H. influenzae が検出されたが、残りの 3 例では起炎菌は証明されなかった。対象例の年齢は 44 歳から 76 歳に及んでおり、重症度は軽症 5 例、中等症 2 例であった。

投与方法は 200 mg/day, 分 2, 4 例, 300 mg/day, 分 2, 2 例, 150 mg/day, 分 3, 1 例で、いずれも経口投与を行った。投与期間は最短 5 日, 最長 14 日であった。

臨床効果は発熱, 咳嗽, 喀痰, ラ音などの他覚症状の他に、胸部 X 線像, 血沈, CRP, 白血球数などの検査所見および細菌学的効果より総合的に判定し、著効, 有効, やや有効, 無効の 4 段階に分けた。

2. 成績

本剤投与症例 7 例の総合判定は Table 1 に示すごとくで、著効 1 例, 有効 5 例, 無効 1 例で、有効率は、85.7% であった。無効であった症例 5 は左上肺野に陰影を呈した急性肺炎で、起炎菌は証明されなかったが、体温 38℃, CRP 4+, 血沈 117 mm/hr と亢進した中等症例であり、

Fig. 2 Sensitivity distribution and cumulative curve of S. aureus to TE-031 and other antibiotics

(Inoculum size : 10⁶ cells/ml) n=34

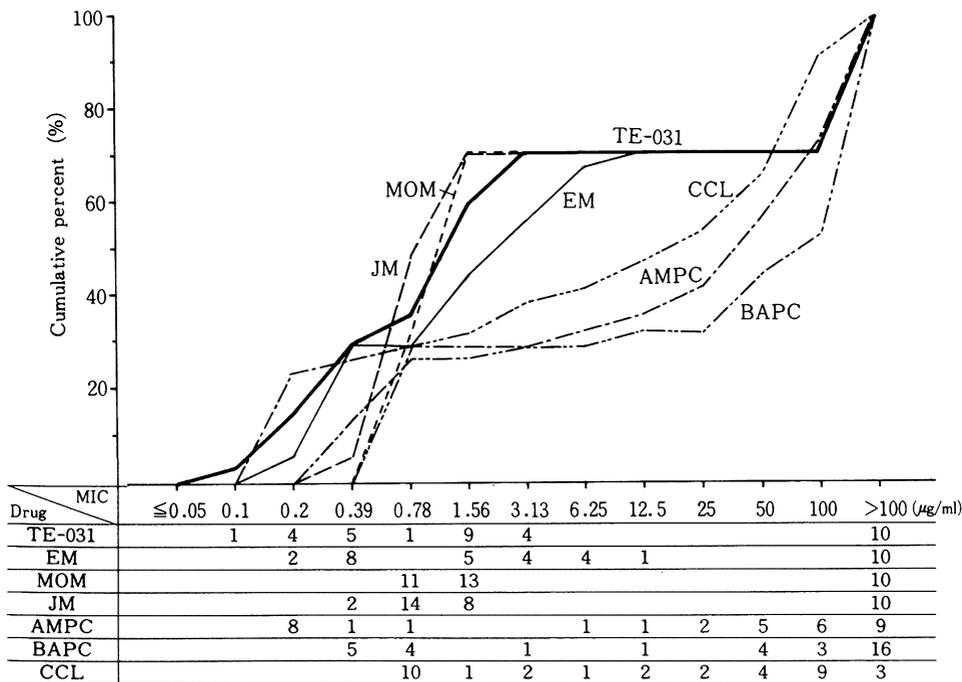


Fig. 3 Sensitivity distribution and cumulative curve of *S. aureus* (DMPPC-resistant strains) to TE-031 and other antibiotics (Inoculum size : 10⁶cells/ml) n=20

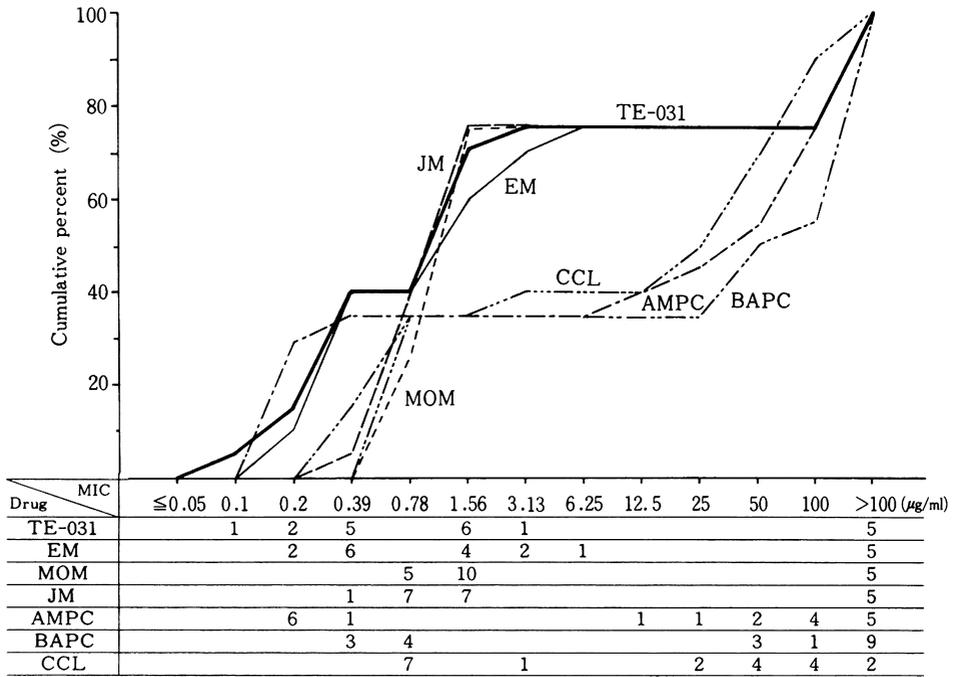


Fig. 4 Sensitivity distribution and cumulative curve of *S. aureus* (Penicillinase-producing strains) to TE-031 and other antibiotics (Inoculum size : 10⁶cells/ml) n=20

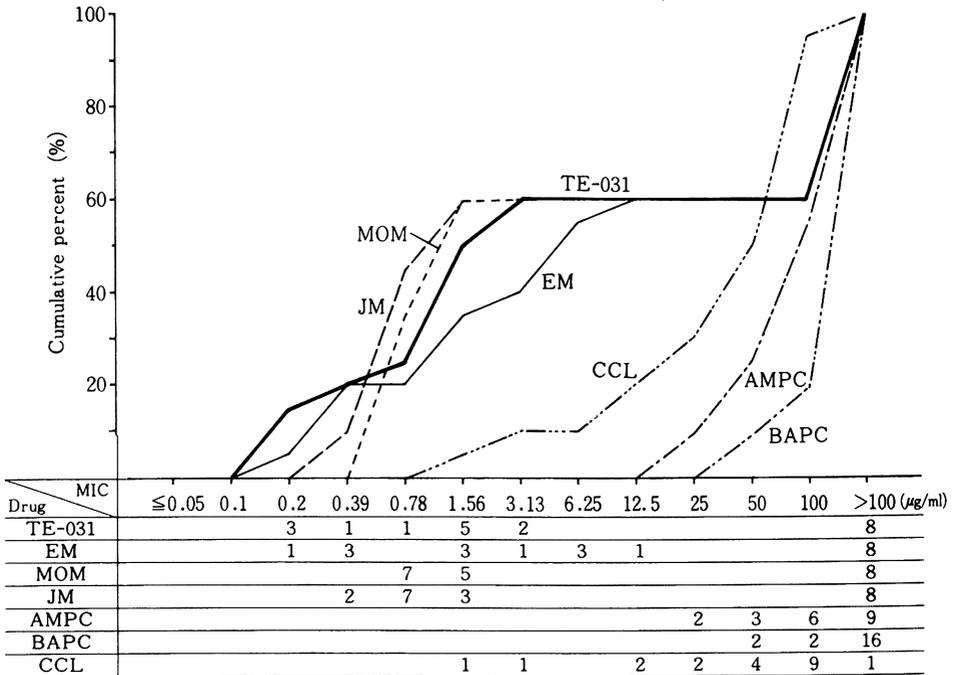


Fig. 5 Sensitivity distribution and cumulative curve of *S. aureus* (GM-resistant strain) to TE-031 and other antibiotics (Inoculum size : 10⁶ cells/ml) n=10

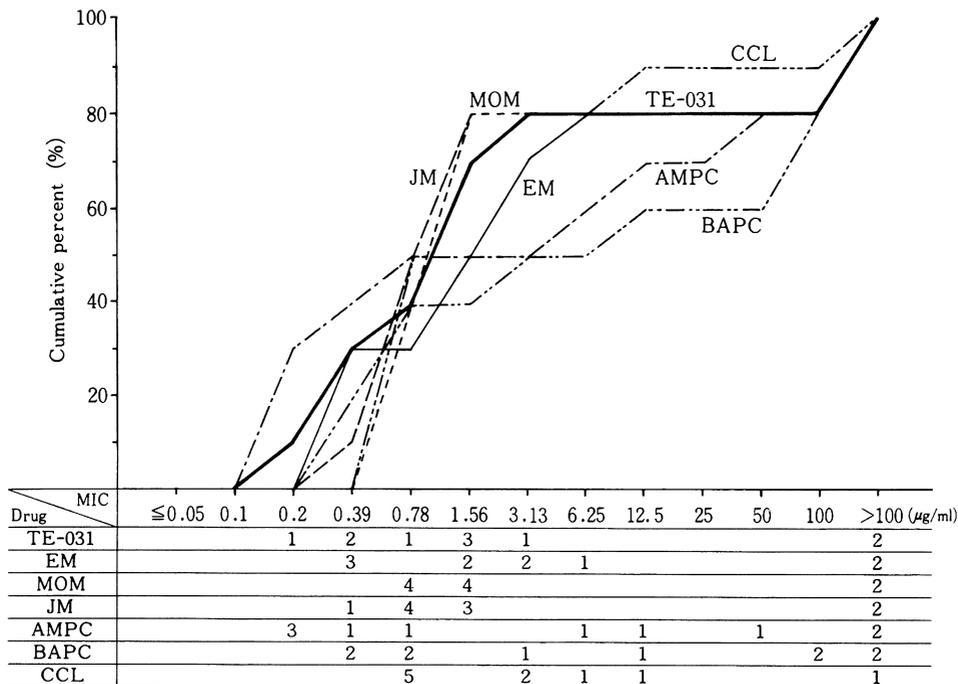


Fig. 6 Sensitivity distribution and cumulative curve of *S. epidermidis* to TE-031 and other antibiotics (Inoculum size : 10⁶ cells/ml) n=10

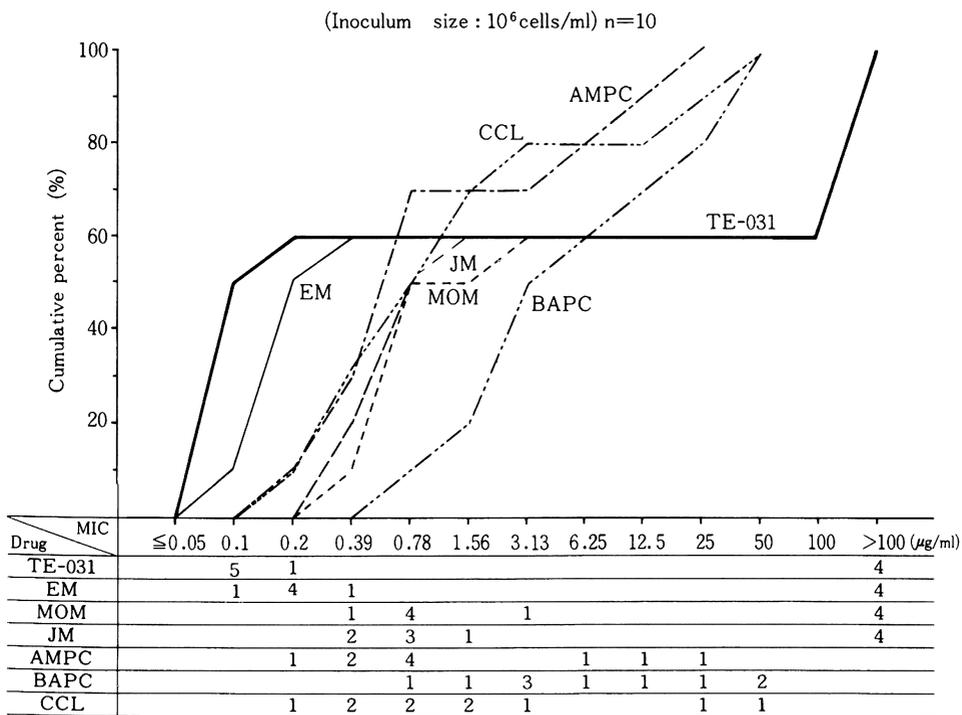


Fig. 11 Sensitivity distribution and cumulative curve of *H. influenzae* to TE-031 and other antibiotics

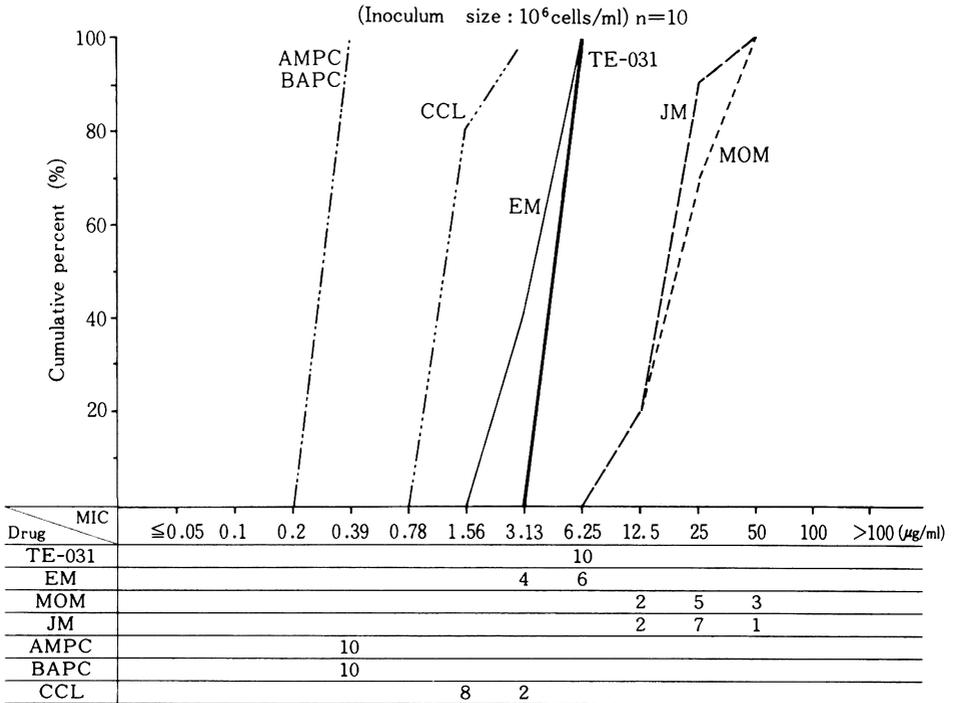
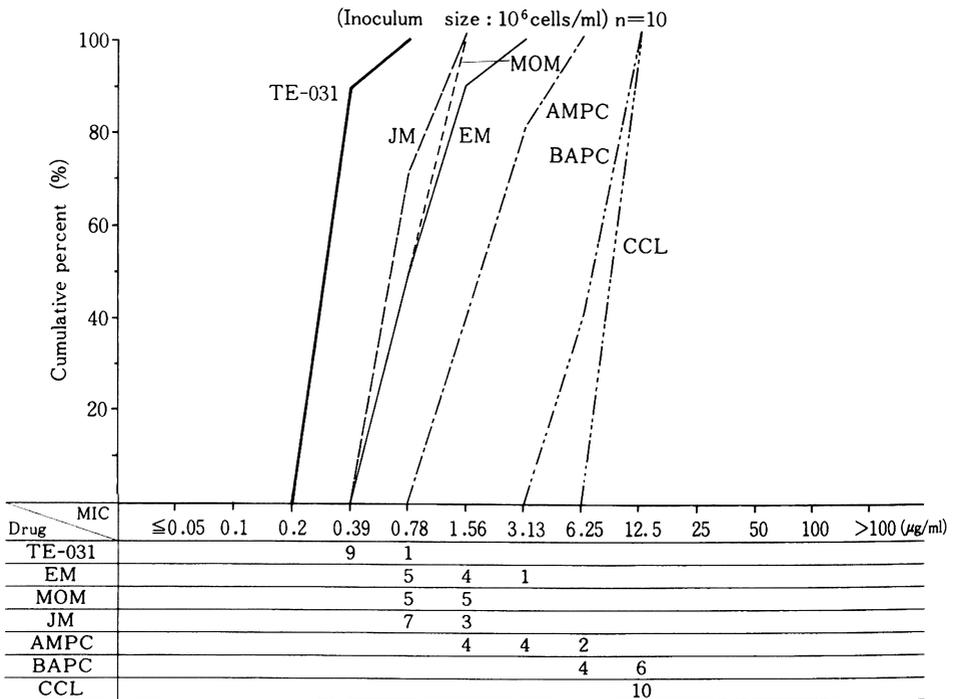


Fig. 12 Sensitivity distribution and cumulative curve of *C. jejuni* to TE-031 and other antibiotics



本剤投与量が150 mg/day と少なく、投与5日以下熱をみなかったため中止無効例としたが、胸部X線像はやや改善し、CRP 2+, 血沈75 mm/hr と改善傾向をみていることから、投与量が不足していたとも考えられる。

起炎菌についてみると、症例1~3は血清抗体価の上昇からマイコプラズマと判明したが、いずれも有効以上を示した。他の4例中3例は起炎菌が同定されなかったが、*H. influenzae* が証明された1例では、本剤によって菌消滅が認められた。

3. 副作用

自他覚症状においても、検査成績(Table 2)においても副作用はまったく認められなかった。

Ⅲ. 考 察

TE-031は新しくEMから誘導されたマクロライド系抗生物質で、酸に対する安定性に優れ、*in vivo*では吸収性と組織移行性が良いためにEMよりはるかに優れた効果を示すとされている。われわれは今回 *in vitro* およ

Table 1 Summary of clinical trial of TE-031

No.	Age	Sex	Diagnosis	Severity	Administration		Organism	Efficacy	Side-effects
					Daily dose (mg×times)	Duration (days)			
1	75	M	Mycoplasma pneumonia	Mild	100×2	7	N.F.	Excellent	—
2	65	F	Mycoplasma Pneumonia	Mild	100×2	14	N.F.	Good	—
3	56	M	Mycoplasma pneumonia	Mild	100×2	14	N.F.	Good	—
4	55	M	Pneumonia	Mild	100×2	7	<i>H. influenzae</i> (+) ↓ (—)	Good	—
5	44	M	Pneumonia	Moderate	50×3	5	N.F.	Poor	—
6	55	F	Acute bronchitis	Mild	150×2	7	N.F.	Good	—
7	76	F	Chronic bronchitis	Moderate	150×2	7	N.F.	Good	—

N.F.: Normal flora

Table 2 Laboratory findings before (B) and after (A) treatment with TE-031

No.		RBC (×10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Platelets (×10 ⁴ /mm ³)	GOT (IU)	GPT (IU)	Al-P (IU)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	B	356	12.4	34.5	5200	23.8	30	28	241	18	1.1
	A	352	12.4	34.1	6100	—	29	25	220	17	1.0
2	B	348	10.9	33.8	9000	39.1	17	16	166	12	0.7
	A	404	11.8	36.5	7400	40.6	17	11	160	13	0.9
3	B	447	14.1	41.5	5100	32.8	32	26	—	10	1.1
	A	455	13.9	42.6	4600	48.2	30	25	—	10	1.1
4	B	392	12.6	38.2	13800	47.7	29	29	244	16	0.9
	A	372	12.3	36.8	5100	51.8	25	24	177	12	1.0
5	B	459	14.6	49.5	9500	38.1	30	26	237	17	0.9
	A	435	14.2	43.8	8900	29.2	29	25	262	12	1.0
6	B	433	12.2	37.0	6200	29.7	20	15	215	10	1.0
	A	412	12.0	36.2	6400	22.5	20	21	185	13	1.0
7	B	371	11.8	35.5	6900	29.8	18	12	255	15	1.1
	A	381	11.9	36.4	6300	24.3	20	15	232	15	1.2

び臨床における本剤の効果を検討した。本剤は *in vitro* において、黄色ブドウ球菌に対しては、Methicillin 耐性菌、Penicillinase 産生菌、GM 耐性菌を含めて、すべて EM, JM, MOM と同様に優れた抗菌力を示し、*S. epidermidis*, *S. saprophyticus* に対しても同様に優れた抗菌力を示した。*S. pneumoniae*, *S. pyogenes* については本剤と AMPC, BAPC が最も優れており、*C. jejuni* に対しては本剤が最も優れた抗菌力を有していた。*H. influenzae* に対しては AMPC, BAPC が最も優れ、本剤、EM はそれらに次ぐ効果であった。

以上述べたごとく、TE-031 の *in vitro* での抗菌スペクトルと抗菌力は EM とほぼ同等であるといえるが、7 例の呼吸器感染症に対する臨床効果をみると、有効率 85.7% という高い有効率が得られ、無効と判定した残り

1 例も X-P, 血沈, CRP などの改善傾向をみており、投与量が少な過ぎたことが問題であったと考えられる。*In vitro* では MIC のピークが 6.25 $\mu\text{g/ml}$ と、AMPC や BAPC に比して感受性が低かった *H. influenzae* による肺炎に対しても、明らかな除菌効果を認めており、臨床的效果は良いと考えられる。

また、副作用についてみると、少数例ではあるが 1 例も副作用を認めず、臨床検査値異常も認められず、本剤は有効かつ安全性の高い経口抗生剤と考えられる。

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

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

MIEKO KAWAI, SETSUKO KURISHIMA, RIEKO AMAGAI, KOTARO TAKASHI, SATOKI HONMA, TAKEO TOYODA, TAKANORI YUHARA, TAKANORI FUJITA, KAZUO MIZUKOSHI, TOSHITO TOGO, TOSHIO FUKUI and MASATAKA KATSU
Department of Internal Medicine, Kasumigaura National Hospital, Ibaragi

We performed preclinical and clinical studies on TE-031(A-56268), a newly developed oral macrolide antibiotic derived from erythromycin.

The antibacterial activity of TE-031 was determined with respect to the following bacterial strains: *S. aureus*, methicillin-resistant *S. aureus*, penicillinase-producing *S. aureus*, gentamicin-resistant *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. saprophyticus*, *S. pneumoniae*, *S. agalactiae*, *H. influenzae* and *Campylobacter jejuni*. The results were compared with the activities of EM, JM, MOM, CCL, AMPC and BAPC. TE-031 showed excellent antibacterial activity against all strains of *S. aureus*, *S. epidermidis* and *Campylobacter jejuni*, as did EM, JM and MOM. TE-031 was very active against *S. pneumoniae* and *S. pyogenes*, like AMPC and BAPC. Against *S. agalactiae*, TE-031 and AMPC showed the most potent antibacterial activity, and were 3~4 dilutions superior to JM and MOM. Against *H. influenzae*, AMPC and BAPC were most active, followed by TE-031 and EM.

In a clinical study, a daily dose of 150~300 mg of TE-031 was orally administered before meals in 2 or 3 divided doses for 5~14 days to 7 patients (acute pneumonia 5, acute bronchitis 1 and chronic bronchitis 1). The clinical response was excellent in 1, good in 5 and poor in 1. The clinical efficacy rate was 85.7%. No side-effects developed and no abnormal laboratory findings were observed.