

## TE-031の基礎的、臨床的検討

重岡秀信・小坂博基・桑原健介・亀井 律・滝井昌英

福岡大学医学部第二内科学教室

新しく合成されたマクロライド系抗生物質である TE-031について、基礎的、臨床的検討を行った。

1. 5例の慢性腎不全患者に TE-031の200 mg 空腹時投与後の体内動態を検討した。非透析時における bioassay による実測値をもとに計算した各パラメーターは  $K_a$ :18.86/hr,  $K_e$ :0.11/hr,  $C_{max}$ :3.16  $\mu\text{g/ml}$ ,  $T_{max}$ :0.67hr, Lag time:0.4 hr, AUC:28.69  $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ ,  $T_{1/2}$ :6.11hrであった。これは健常者に比し、 $C_{max}$  は約3倍高く、 $T_{1/2}$  は約1.6倍延長していた。

## 2. 臨床的検討

本剤を13例に投与した。一日使用量は300 mg, 使用期間は1ないし14日間, 総使用量は0.3ないし4.2 gであった。疾患の内訳は肺炎5例, 急性扁桃炎4例, 急性気管支炎1例, 慢性気管支炎の急性増悪2例, キャンピロバクター腸炎1例であった。臨床効果では効果判定不能の2例を除いた11症例で判定し, 肺炎4例中4例, 急性扁桃炎3例中2例, キャンピロバクター腸炎1例, 慢性気管支炎の急性増悪2例中1例で有効以上, 急性気管支炎1例ではやや有効であった。全体では11例中8例が有効以上で, 有効率72.7%と優れていた。細菌学的効果では本剤投与前に検出された8菌株は不明の1例を除き, 7株中6株で除菌された。慢性気管支炎例で検出された *H. influenzae* の1株のみ残存した。副作用はマイコプラズマ肺炎症例に本剤とアスピリンを併用投与し, 皮疹が出現した。臨床検査値の異常化は認めなかった。

TE-031はEMより合成された新しいマクロライド系抗生剤である。本剤は酸に安定で, 投与量の約40%が尿中に排泄されるという特徴を有している。

腎不全患者での安全性を検討する目的で, 血液透析患者での体内動態を研究し, あわせて呼吸器感染症を中心とした内科的疾患に本剤を投与した治療成績を報告する。

## I. 材料および方法

## 1. 体内動態

## 1) 対象

福岡大学病院第二内科において血液透析を施行している慢性腎不全患者5名を対象に, cross over で透析時, 非透析時に本剤200 mg を空腹時に経口投与し, 透析時には0.5, 1, 1.5, 2, 4時間後に, 非透析時には0.5, 1, 1.5, 2, 6, 12, 24時間後に採血し, 血中濃度を測定した。

また, 透析時は4時間まで, 非透析時は24時間までの尿中濃度も測定した。

## 2) 測定法

血中, 尿中濃度測定は, *M. luteus* ATCC 9341株を検定菌とする Disk 法により測定した。標準曲線の作成は, 本剤をメタノールに溶解した後, 血中濃度測定の際はヒト血清, 尿中濃度測定の際は1/15 M リン酸緩衝液(pH 7.2)にて希釈した。また, 大正製薬(株)総合研究所の協力で

HPLC 法による本剤および代謝物(M-5)の濃度を測定した。

## 2. 臨床的研究

## 1) 対象

昭和61年4月より同年11月までの8か月間に, 福岡大学病院第二内科において治療した呼吸器感染症患者12例および急性腸炎1例を対象とした。

患者の内訳は男3例, 女10例, 年齢は18歳より68歳で, 平均35.7歳と比較的若年者が多かった。

対象とした疾患の内訳は肺炎5例, 急性気管支炎1例, 慢性気管支炎の急性増悪2例, 急性扁桃炎4例, 急性腸炎1例であった。

## 2) 投与方法

TE-031を1回150 mg, 1日2回, 食前に投与した。投与期間は1ないし14日間で, 症例別総投与量は300 mgより4200 mgであった。

## 3) 臨床効果判定

原則として, 投与開始後3日以内に発熱を含め全症状が正常化したものを著効, 投薬期間中に全症状が消失したものを有効, 同期間中に症状の何らかの改善をみたものをやや有効, 症状の改善を全く認めなかったものを無効とした。また, 投薬が3日以上継続できなかった場合は, 効果判定より除外した。

## 4) 副作用, 臨床検査値異常

投薬した13例で副作用や臨床検査値異常の出現について検討した。

## II. 成績

## 1. 体内動態

## 1) 透析時

4時間透析開始時に本剤200 mg 経口投与後の血中濃度(Bioassay, HPLC)の測定結果を Table 1, Fig. 1 に示した。TE-031は bioassay, HPLC 法共にはほぼ同一の血中濃度の推移を示し, peak 値が投与1時間にあるもの1例, 1.5時間2例, 2時間, 4時間それぞれ1例と個体間のばらつきが大きかった。代謝物のM-5のpeak値は1.5時間にあるものを除き, 他の4例は投与後4時間, すなわち血液透析終了時であった。

5例の bioassay による平均血中濃度(±S.D.)は投与後0.5時間で $0.16 \pm 0.20 \mu\text{g/ml}$ , 1時間: $0.93 \pm 0.59 \mu\text{g/ml}$ , 1.5時間: $1.34 \pm 0.59 \mu\text{g/ml}$ , 2時間: $1.39 \pm 0.59$

$\mu\text{g/ml}$ , 4時間: $1.10 \pm 0.49 \mu\text{g/ml}$ であった。

尿中排泄は1例のみで実施されたが4時間までの尿中濃度は $12.1 \mu\text{g/ml}$ で総投与量の0.3%が尿中に回収された(Table 4)。

## 2) 非透析時

非透析時における5例の血中濃度を Table 2, Fig. 2 に示した。TE-031の血中濃度の peak 値は投与後1.5時間にある1例を除き, 他の4例はいずれも1時間にあった。M-5はTE-031に遅れて peak 値に達する傾向にあった。

5例の bioassay による平均血中濃度は投与後0.5時間で $2.74 \pm 0.21 \mu\text{g/ml}$ , 1時間: $3.27 \pm 0.55 \mu\text{g/ml}$ , 1.5時間: $2.80 \pm 0.44 \mu\text{g/ml}$ , 2時間: $2.64 \pm 0.66 \mu\text{g/ml}$ , 6時間: $1.59 \pm 0.37 \mu\text{g/ml}$ , 12時間: $0.93 \pm 0.26 \mu\text{g/ml}$ を示し, 24時間後もなお $0.44 \pm 0.28 \mu\text{g/ml}$ の残留を認めた。平均血中濃度より one compartment open model に従って算出した各薬動学的パラメーターは,  $K_a$ : 18.86/hr,  $K_e$ : 0.11/hr,  $C_{max}$ :  $3.16 \mu\text{g/ml}$ ,  $T_{max}$ :

Table 1 Serum concentration of TE-031 after oral administration of 200mg (On hemodialysis)

| Case No.      | Measure  | Hour   |       |               |               |               |               |               |
|---------------|----------|--------|-------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
|               |          | Drug   | 0     | 0.5           | 1             | 1.5           | 2             | 4             |
| 1             | Bioassay | TE-031 | <0.1  | 0.42          | 0.92          | 0.82          | 0.73          | 0.57          |
|               | HPLC     | TE-031 | <0.05 | 0.32          | 0.60          | 0.62          | 0.45          | 0.40          |
|               | HPLC     | M-5    | <0.05 | 0.16          | 0.37          | 0.37          | 0.28          | 0.39          |
| 2             | Bioassay | TE-031 | <0.1  | <0.1          | 1.31          | 2.12          | 2.27          | 1.76          |
|               | HPLC     | TE-031 | <0.05 | <0.05         | 1.24          | 1.30          | 1.56          | 1.00          |
|               | HPLC     | M-5    | <0.05 | <0.05         | 0.41          | 1.64          | 0.95          | 0.95          |
| 3             | Bioassay | TE-031 | <0.05 | 0.05          | 1.69          | 1.76          | 1.64          | 1.12          |
|               | HPLC     | TE-031 | <0.05 | 0.05          | 1.19          | 1.40          | 0.97          | 0.54          |
|               | HPLC     | M-5    | <0.05 | <0.05         | 0.64          | 0.91          | 0.92          | 0.93          |
| 4             | Bioassay | TE-031 | <0.1  | 0.32          | 0.56          | 1.26          | 1.22          | 0.69          |
|               | HPLC     | TE-031 | <0.05 | 0.15          | 0.19          | 0.51          | 0.38          | 0.31          |
|               | HPLC     | M-5    | <0.05 | 0.16          | 0.35          | 0.64          | 0.68          | 0.76          |
| 5             | Bioassay | TE-031 | <0.1  | <0.1          | 0.19          | 0.76          | 1.10          | 1.38          |
|               | HPLC     | TE-031 | <0.05 | <0.05         | 0.13          | 0.57          | 0.76          | 0.82          |
|               | HPLC     | M-5    | <0.05 | <0.05         | 0.07          | 0.24          | 0.39          | 0.68          |
| Mean<br>±S.D. | Bioassay | TE-031 | <0.1  | 0.16<br>±0.20 | 0.93<br>±0.59 | 1.34<br>±0.59 | 1.39<br>±0.59 | 1.10<br>±0.49 |
|               | HPLC     | TE-031 | <0.05 | 0.12<br>±0.12 | 0.67<br>±0.53 | 0.88<br>±0.43 | 0.82<br>±0.48 | 0.61<br>±0.29 |
|               | HPLC     | M-5    | <0.05 | 0.09<br>±0.06 | 0.37<br>±0.20 | 0.76<br>±0.56 | 0.64<br>±0.30 | 0.74<br>±0.23 |

Fig. 1 Serum regression curve of TE-031 after oral administration of 200mg

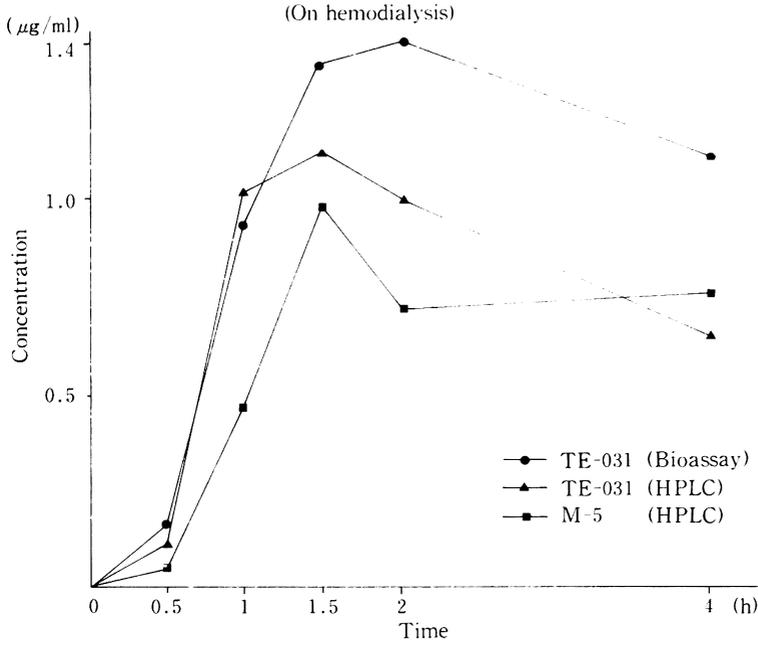


Table 2 Serum concentration of TE-031 after oral administration of 200mg (Off hemodialysis)

| Case No.    | Measure  | Hour Drug | 0     | 0.5           | 1             | 1.5           | 2             | 6             | 12            | 24            |
|-------------|----------|-----------|-------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
|             |          |           |       |               |               |               |               |               |               |               |
| 1           | Bioassay | TE-031    | <0.1  | 2.42          | 2.87          | 2.13          | 1.93          | 1.38          | 0.77          | 0.43          |
|             | HPLC     | TE-031    | <0.05 | 1.79          | 2.36          | 1.85          | 1.84          | 0.81          | 0.35          | 0.11          |
|             | HPLC     | M-5       | <0.05 | 0.82          | 1.19          | 1.07          | 1.04          | 1.02          | 0.70          | 0.52          |
| 2           | Bioassay | TE-031    | <0.1  | 2.99          | 4.10          | 3.07          | 3.53          | 1.82          | 0.92          | 0.40          |
|             | HPLC     | TE-031    | <0.05 | 1.94          | 2.29          | 1.78          | 2.20          | 0.62          | 0.29          | 0.08          |
|             | HPLC     | M-5       | <0.05 | 1.23          | 1.78          | 1.60          | 1.82          | 1.07          | 0.86          | 0.42          |
| 3           | Bioassay | TE-031    | <0.1  | 2.74          | 2.82          | 2.63          | 2.10          | 1.15          | 0.67          | 0.11          |
|             | HPLC     | TE-031    | <0.05 | *             | 1.96          | 1.53          | 1.27          | 0.47          | 0.18          | <0.05         |
|             | HPLC     | M-5       | <0.05 | *             | 1.24          | 1.34          | 1.30          | 0.87          | 0.66          | 0.15          |
| 4           | Bioassay | TE-031    | <0.1  | 2.70          | 3.00          | 3.27          | 3.06          | 2.08          | 1.34          | 0.89          |
|             | HPLC     | TE-031    | <0.05 | 3.12          | 3.63          | 3.93          | 3.30          | 1.95          | 1.08          | 0.50          |
|             | HPLC     | M-5       | <0.05 | 0.36          | 0.57          | 0.75          | 0.78          | 1.04          | 0.94          | 0.84          |
| 5           | Bioassay | TE-031    | <0.1  | 2.83          | 3.56          | 2.92          | 2.60          | 1.50          | 0.94          | 0.37          |
|             | HPLC     | TE-031    | <0.05 | 2.19          | 2.60          | 1.98          | 1.86          | 0.70          | 0.31          | 0.05          |
|             | HPLC     | M-5       | <0.05 | 0.94          | 1.45          | 1.26          | 1.31          | 1.07          | 1.01          | 0.40          |
| Mean ± S.D. | Bioassay | TE-031    | <0.1  | 2.74<br>±0.21 | 3.27<br>±0.55 | 2.80<br>±0.44 | 2.64<br>±0.66 | 1.59<br>±0.37 | 0.93<br>±0.26 | 0.44<br>±0.28 |
|             | HPLC     | TE-031    | <0.05 | 2.26<br>±0.60 | 2.57<br>±0.64 | 2.21<br>±0.97 | 2.09<br>±0.75 | 0.91<br>±0.59 | 0.44<br>±0.36 | 0.16<br>±0.19 |
|             | HPLC     | M-5       | <0.05 | 0.84<br>±0.36 | 1.25<br>±0.44 | 1.20<br>±0.32 | 1.25<br>±0.39 | 1.01<br>±0.08 | 0.83<br>±0.15 | 0.47<br>±0.25 |

\* Not measured for shortage of volume

均4.8%であった。6~8時間尿では濃度が32.9~83.2  $\mu\text{g/ml}$ とやや低値となったが、排泄率は1.9~4.0%であった。8時間後までの平均累積尿中排泄率をみたのがFig. 8であるが、8時間後で17.4%で、最も良いものは25.7%であった。

### 3. 臨床効果と副作用

九州大学第一内科で経験された肺炎5例、気管支炎7例、咽頭炎3例、肋膜炎1例、歯槽膿漏1例の計17例にTE-031を使用した。症例はTable 4のように15歳から88歳までの男子10例、女子7例で、体重は46 kgから69 kgであり、平均年齢は55歳、平均体重56 kgであった。多くの症例が何等かの基礎疾患を有していたが、とくに気管支拡張症や糖尿病、膠原病によるステロイド使用など、感染に何らかの影響があると考えられるものが8例

に認められた。

起炎菌と考えられたものは、*S. pneumoniae* が4例と最も多く、*H. influenzae* が2例で、*S. aureus*, *S. milleri*, *P. aeruginosa* 各1例であり、*B. catarrhalis*, *A. xylosoxidans* が混合感染として検出された。しかし、半数の症例は正常菌叢のみであったり、検査のできなかったものであった。また、抗体価測定により寒冷凝集反応が4倍以上上昇したものが3例あり、抗マイコプラズマ抗体の陽性例が6例であったが、明らかな上昇の認められたものはなかった。

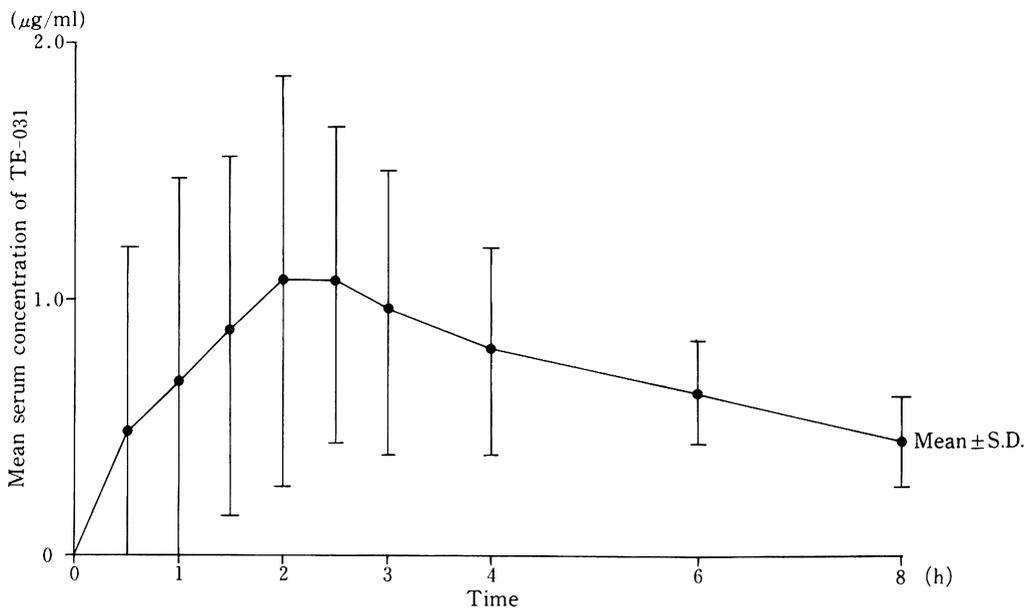
TE-031の使用量は1日0.3~0.6 g、4~57日間で、そのほかに症状の悪化、副作用の出現で1日のみで中止したのが2例あった。

臨床効果は肺炎の5例では4例が有効で、*H. influen-*

Table 2 Serum levels after oral administration of 200mg of TE-031 in fasting state

| Case            | Serum concentration of TE-031 ( $\mu\text{g/ml}$ ) |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |
|-----------------|--|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|                 | 0  | 0.5             | 1               | 1.5             | 2               | 2.5             | 3               | 4               | 6               | 8 (h)           |
| 1               | 0  | < 0.05          | < 0.05          | < 0.05          | < 0.05          | 0.09            | 0.17            | 0.23            | 0.42            | 0.27            |
| 2               | 0  | 0.09            | 0.46            | 0.84            | 1.20            | 1.25            | 1.53            | 0.95            | 0.79            | 0.61            |
| 3               | 0  | 0.40            | 0.52            | 0.73            | 0.89            | 1.09            | 0.71            | 0.65            | 0.49            | 0.34            |
| 4               | 0  | 0.09            | 0.41            | 0.76            | 1.00            | 1.05            | 0.92            | 0.80            | 0.61            | 0.35            |
| 5               | 0  | 1.76            | 1.89            | 1.95            | 2.25            | 1.82            | 1.44            | 1.37            | 0.89            | 0.68            |
| Mean $\pm$ S.D. | 0  | 0.47 $\pm$ 0.74 | 0.66 $\pm$ 0.72 | 0.86 $\pm$ 0.70 | 1.07 $\pm$ 0.80 | 1.06 $\pm$ 0.62 | 0.95 $\pm$ 0.56 | 0.80 $\pm$ 0.42 | 0.64 $\pm$ 0.20 | 0.45 $\pm$ 0.18 |

Fig. 7 Mean serum concentration of TE-031 after oral administration of 200 mg of TE-031 in fasting state



zae の1例が無効であった。気管支炎の7例では著効2例、有効3例、無効1例、判定不能1例であり、咽頭炎の3例では有効2例、無効1例であった。これらの気道感染症15例全体では、著効2例、有効9例、無効3例、判定不能1例で、有効率は78.6%であった。肋膜炎例ではマイコプラズマによるものと考えたためTE-031を使用した。やや有効にとどまり、ステロイド併用により完治した。歯槽膿漏例は副作用のため判定不能であった。

細菌学的効果は起炎菌の検出された8例では菌消失3例、菌減少1例、菌交代1例、不明3例であり、菌消失率は80.0%であった。また、寒冷凝集反応上昇例の3例では有効2例、やや有効1例であり、抗マイコプラズマ

抗体陽性例では著効1例、有効4例、やや有効1例であった。

副作用として上腹部痛と、頭重感とフラツキの合併例の2例が認められ、出現率は11.8%であった。この上腹部痛は軽度で投薬は継続できたが、後者の症状は比較的激しく、投薬を中止した。TE-031使用前後の臨床検査値の変動は Table 5に示すように、1例に好酸球増多がみられたほか、とくに著明な変化をみたものはなかった。

### Ⅲ. 考 察

新しく開発されたEM誘導体であるTE-031はEMと同等の抗菌スペクトラムと抗菌力を有しており、酸に安

Table 3 Urinary excretion rates after oral administration of 200mg of TE-031 in fasting state

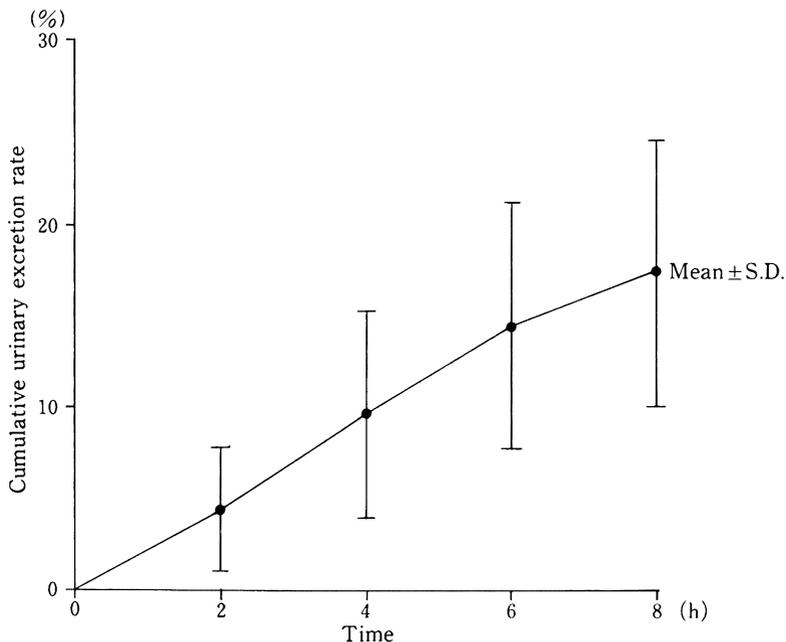
| Case  | Before | 0 ~ 2 |      |      | 2 ~ 4 |      |      | 4 ~ 6 |      |      | 6 ~ 8 |      |      | 0 ~ 8(h) |
|-------|--------|-------|------|------|-------|------|------|-------|------|------|-------|------|------|----------|
|       | C      | V     | C    | R    | V     | C    | R    | V     | C    | R    | V     | C    | R    | R        |
| 1     | <0.05  | 90    | 3.2  | 0.1  | 65    | 37.2 | 1.2  | 54    | 114  | 3.1  | 69    | 56.5 | 1.9  | 6.3      |
| 2     | <0.05  | 35    | 195  | 3.4  | 63    | 227  | 7.2  | 68    | 154  | 5.2  | 113   | 70.5 | 4.0  | 19.8     |
| 3     | <0.05  | 240   | 47.2 | 5.7  | 235   | 55.5 | 6.5  | 125   | 82.0 | 5.1  | 150   | 41.6 | 3.1  | 20.4     |
| 4     | <0.05  | 65    | 105  | 3.4  | 220   | 41.8 | 4.6  | 210   | 40.2 | 4.2  | 155   | 32.9 | 2.5  | 14.7     |
| 5     | <0.05  | 84    | 222  | 9.3  | 50    | 282  | 7.0  | 70    | 181  | 6.3  | 74    | 83.2 | 3.1  | 25.7     |
| Mean  | <0.05  | 103   | 114  | 4.4  | 127   | 129  | 5.3  | 105   | 114  | 4.8  | 112   | 57   | 2.9  | 17.4     |
| ±S.D. |        | ±80   | ±94  | ±3.4 | ±92   | ±117 | ±2.5 | ±64   | ±56  | ±1.2 | ±41   | ±21  | ±0.8 | ±7.3     |

V : Urine volume (ml)

C : Urinary concentration ( $\mu$ g/ml)

R Urinary excretion rate (%)

Fig. 8 Mean cumulative urinary excretion rate after oral administration of 200mg of TE-031 in fasting state



*C. jejuni* による急性腸炎の1例は、本剤1日300mgの3日間投与にて全症状は消失し、除菌された。著効例であった。

総合すると、効果判定可能な11例中、著効2例、有効6例、やや有効3例で、有効率72.7%であった(Table 6)。

### 3. 細菌学的効果

投与前に有意菌として検出された細菌は *H. influenzae* 4株、*S. pneumoniae* 2株、*C. jejuni* 1株で、うち *S. pneumoniae* 2株はいずれも *H. influenzae* との混合で検出された。うち、投与終了後も存続したのは *H. influenzae* の1株のみで、他は除菌された。

また、*H. influenzae* より *S. pneumoniae* への菌交代が1例、常在菌のみの症例で投与終了後に *H. influenzae* が検出されたものが1例あった(Table 7)。

### 4. 副作用および臨床検査値異常

症例7のマイコプラズマ肺炎例で本剤およびアスピリンの併用2日目に皮疹が出現し、投薬を中止した。その後、皮疹は特に処置することなく治癒した。

本剤投与前後の末梢血液像、血液生化学検査所見、尿所見についての成績を Table 8に示す。症例8および13で GOT, GPT 値が投与前より高値を示していたが、投与後はむしろ低下傾向を示した。これら2例を含み、13例全例において、本剤に起因すると考えられる臨床検査

値に異常は認められなかった。

## III. 考 察

TE-031はEMから合成された新規のマクロライド系抗生物質であり、その抗菌力は従来のマクロライド系抗生物質のうちで最も強力とされているEMと同等もしくは若干強く、酸に極めて安定で経口投与により高い血中濃度と持続性を示すことが知られている。肺への組織移行性が優れていると同時に約40%が尿中へ活性体として排泄されることより、呼吸器感染症、尿路感染症に対する効果が期待されている。

EMを腎不全患者に大量投与すると耳毒性が発現するといわれており<sup>2)</sup>、血液透析患者での本剤の体内動態は慎重に検討されねばならない。健常者では200mg空腹時内服で  $C_{max}$ : 0.83  $\mu\text{g/ml}$ ,  $T_{max}$ : 2.3hr,  $T_{1/2}$ : 3.82hr,  $AUC$ : 7.04  $\mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$  といわれている<sup>3)</sup>が、今回、5例の血液透析患者で検討した結果では  $C_{max}$ : 3.16  $\mu\text{g/ml}$ ,  $T_{max}$ : 0.67hr,  $T_{1/2}$ : 6.11hr,  $AUC$ : 28.69  $\mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$  であった。この結果より、血液透析患者では吸収速度が速く、最高血中濃度は健常者の約3倍上昇し、 $T_{1/2}$ は1.6倍延長していることになる。また、代謝物M-5の  $T_{1/2}$ は16.9時間と著明に延長しており、今後さらに慎重な検討がなされるべきであろう。なお、cross overで検討した血液透析時のデータは透析時間が

Table 6 Clinical effect of TE-031

| Diagnosis                                | Excellent | Good | Fair | Poor | Total | Efficacy rate (%) |
|--|-----------|------|------|------|-------|-------------------|
| Pneumonia                                |           | 4    |      |      | 4     | 4/4 (100)         |
| Acute tonsillitis                        | 1         | 1    | 1    |      | 3     | 2/3 (66.7)        |
| Acute bronchitis                         |           |      | 1    |      | 1     | 0/1 (0)           |
| Acute exacerbation of chronic bronchitis |           | 1    | 1    |      | 2     | 1/2 (50)          |
| Acute enteritis                          | 1         |      |      |      | 1     | 1/1 (100)         |
| Total                                    | 2         | 6    | 3    | 0    | 11    | 8/11 (72.7)       |

Table 7 Bacteriological effect of TE-031

| Organisms            | Eradicated | Decreased | Unchanged | Replaced | Unknown | Total | Eradication rate (%) |
|----------------------|------------|-----------|-----------|----------|---------|-------|----------------------|
| <i>S. pneumoniae</i> | 2          |           |           |          |         | 2     | 2/2 (100)            |
| <i>H. influenzae</i> | 2          |           | 1         | 1        |         | 4     | 3/4 (75)             |
| <i>C. jejuni</i>     | 1          |           |           |          |         | 1     | 1/1 (100)            |
| <i>M. pneumoniae</i> |            |           |           |          | 1       | 1     |                      |
| Total                | 5          | 0         | 1         | 1        | 1       | 8     | 6/7 (81.8)           |

Table 8 Laboratory findings before and after administration

| Case No. | RBC ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ ) | Hb (g/dl) | Ht (%) | WBC (/mm <sup>3</sup> ) | GOT (IU/L) | GPT (IU/L) | Al-P (IU/L) | BUN (mg/dl) | Cr (mg/dl) |      |
|----------|-----------------------------------|-----------|--------|-------------------------|------------|------------|-------------|-------------|------------|------|
| 1        | B                                 | 399       | 11.4   | 35.7                    | 9900       | 19         | 23          | 142         | 8          | 0.6  |
|          | A                                 | 426       | 12.3   | 37.9                    | 5500       | 13         | 17          | 144         | 10         | 0.6  |
| 2        | B                                 | 419       | 13.2   | 39.5                    | 12800      | 15         | 7           | 143         | 9          | 0.5  |
|          | A                                 | 389       | 11.8   | 36.8                    | 6000       | 37         | 35          | 94          | 11         | 0.5  |
| 3        | B                                 | 477       | 15.3   | 42.7                    | 11800      | 11         | 6           | 166         | 11         | 0.7  |
|          | A                                 | 467       | 14.6   | 40.8                    | 11900      | 11         | 8           | 147         | 10         | 0.7  |
| 4        | B                                 | 444       | 13.7   | 41.5                    | 10500      | 18         | 20          | 138         | 14         | 1.2  |
|          | A                                 | 444       | 13.9   | 41.7                    | 7500       | 17         | 16          | 121         | 16         | 0.7  |
| 5        | B                                 | 440       | 12.8   | 39.4                    | 6800       | 12         | 7           | 119         | 10         | 0.6  |
|          | A                                 | 419       | 12.5   | 37.2                    | 5100       | 14         | 5           | 113         | 11         | 0.6  |
| 6        | B                                 | 448       | 13.5   | 40.1                    | 9300       | 13         | 10          | 135         | 11         | 0.6  |
|          | A                                 | 426       | 12.9   | 38.0                    | 8600       | 14         | 10          | 122         | 10         | 0.5  |
| 7        | B                                 | 405       | 12.3   | 34.6                    | 5200       | 23         | 23          | N.T.        | N.T.       | 0.2  |
|          | A                                 | 413       | 12.5   | 35.3                    | 5000       | N.T.       | N.T.        | N.T.        | N.T.       | N.T. |
| 8        | B                                 | 440       | 11.6   | 35.9                    | 4800       | 66         | 60          | 112         | 8          | 0.5  |
|          | A                                 | 490       | 13.1   | 40.1                    | 9900       | 16         | 24          | 112         | 11         | 0.5  |
| 9        | B                                 | 457       | 14.3   | 42.2                    | 13500      | 13         | 8           | 187         | 14         | 0.5  |
|          | A                                 | 452       | 14.1   | 41.1                    | 5600       | 12         | 8           | 176         | 16         | 0.4  |
| 10       | B                                 | 440       | 12.4   | 38.4                    | 8400       | 23         | 36          | 140         | 9          | 0.5  |
|          | A                                 | 463       | 13.1   | 39.7                    | 4600       | 22         | 37          | 140         | 8          | 0.5  |
| 11       | B                                 | 449       | 14.3   | 41.9                    | 9600       | 16         | 10          | 94          | 10         | 0.7  |
|          | A                                 | 392       | 12.0   | 36.2                    | 5800       | 14         | 14          | 78          | 10         | 0.6  |
| 12       | B                                 | 439       | 13.6   | 39.0                    | 6600       | 10         | 7           | 123         | 16         | 0.6  |
|          | A                                 | 440       | 13.7   | 38.9                    | 4400       | 30         | 33          | 133         | 14         | 0.7  |
| 13       | B                                 | 427       | 12.8   | 39.1                    | 5500       | 66         | 79          | 53          | 6          | 0.6  |
|          | A                                 | 462       | 13.8   | 42.7                    | 6900       | 19         | 31          | 80          | 9          | 0.5  |

B : Before N.T. : Not tested

A : After

4時間と短かったため本剤および代謝物 M-5が透析により除去されるか否かの考察はできなかった。

臨床成績では11例中著効2例、有効6例、やや有効3例で有効率72.7%であった。

投与症例のうち *H. influenzae* が関与した症例が4例あった。本剤の *H. influenzae* に対する MIC は EM と同等で peak 値は1.56  $\mu\text{g}/\text{ml}$  と比較的高いといわれている<sup>1)</sup>が、われわれの成績では4例中3例が有効で、有効例はいずれも除菌されるという優秀な成績であった。これは本剤の肺組織移行の良好さを反映したものと考えられる。

マイコプラズマ肺炎に投与した1例で発疹が出現したが、本剤によるものか、同時に投与したアスピリンによ

るものか、または原疾患によるものかは判定しなかった。その他臨床検査値の異常は認めなかった。

以上の結果より、本剤は呼吸器感染症や *C. jejuni* による腸管感染症に有用かつ安全な薬剤であると考えられた。

#### 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) ECKMAN M. R., JOHNSON T., RIESS R : Partial deafness after erythromycin (letter to the editor). N. Engl. J. Med. 292 : 649, 1975

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

HIDENOBU SHIGEOKA, HIROKI KOSAKA, KENSUKE KUWAHARA, RITSU KAMEI and MASAHIDE TAKII  
Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Fukuoka University, Fukuoka

We carried out a pharmacokinetic study of TE-031(A-56268), a newly developed macrolide, in patients undergoing hemodialysis. The clinical efficacy of the compound was also assessed in patients with various infectious diseases.

In a cross-over study, TE-031, at a dose of 200 mg, was given orally to 5 chronic hemodialysis patients during hemodialysis and in the interdialytic period. Serum and urinary concentrations were measured at selected intervals by bioassay, using *M. luteus* ATCC 9341 as test organism.

Mean serum concentrations  $\pm$  S.D. of the drug during hemodialysis at 0.5, 1.0, 1.5, 2.0 and 4.0 hours after oral administration were  $0.16 \pm 0.20$ ,  $0.93 \pm 0.59$ ,  $1.34 \pm 0.59$ ,  $1.39 \pm 0.59$  and  $1.10 \pm 0.49$   $\mu\text{g/ml}$ , respectively. Those in the interdialytic period at 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 6.0, 12.0 and 24.0 hours after dosing were  $2.74 \pm 0.21$ ,  $3.27 \pm 0.55$ ,  $2.80 \pm 0.44$ ,  $2.64 \pm 0.66$ ,  $1.59 \pm 0.37$ ,  $0.93 \pm 0.26$  and  $0.44 \pm 0.28$   $\mu\text{g/ml}$ , respectively.

Pharmacokinetic parameters in the interdialytic period, calculated by a one-compartment open model, were  $K_a$  : 18.86/h,  $K_e$  : 0.11/h,  $T_{1/2}$  : 6.11 h,  $C_{\text{max}}$  : 3.16  $\mu\text{g/ml}$ ,  $T_{\text{max}}$  : 0.67 h, lag-time : 0.4 h, AUC : 28.69  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ . The value of  $C_{\text{max}}$  was three times higher and that of  $T_{1/2}$  was 1.6 times longer in the patients than in healthy subjects.

TE-031 was orally administered to 13 patients. The daily dose was 300 mg, the duration of administration 1~14 days, and the total dose 0.3~4.2 g.

The clinical effect of TE-031 was evaluated in 11 cases of respiratory tract infection (RTI) including pneumonia 4, acute bronchitis 1, chronic bronchitis 2, acute tonsillitis 3, and enterocolitis due to *C. jejuni* 1.

Clinical outcome was excellent in 2 cases, good in 6, fair in 3 and the overall clinical efficacy rate was 72.7%. Pathogens isolated in RTIs were *S. pneumoniae* in 2 cases and *H. influenzae* in 4 cases as a single organism or in combination. All pathogens isolated before treatment were eradicated, except one strain of *H. influenzae*.

The only side-effect observed was eruption in one patient with mycoplasmal pneumonia who was given TE-031 concomitantly with aspirin. None of the patients developed abnormal laboratory test values.

We consider this compound effective and safe for the treatment of respiratory infection and enterocolitis due to *C. jejuni*.