

マクロライド系抗生物質 TE-031に関する基礎的研究ならびに 呼吸器感染症における臨床応用

後藤 純・生田真澄・山崎 透・山崎仁志・黒田芳信
後藤陽一郎・重野秀明・田代隆良・那須 勝
大分医科大学第二内科学教室

宮子 博・広岡昌子・菅原弘一・伊東盛夫
大分医科大学附属病院検査部

新しく開発されたマクロライド系抗生物質 TE-031について、基礎的研究および呼吸器感染症に対する臨床的検討を行い、次の結果を得た。

1. 抗菌力：臨床材料から分離した283株(*Staphylococcus aureus* 79, *Enterococcus faecalis* 40, *E. faecium* 8, *E. avium* 14, *Haemophilus influenzae* 41, *Pseudomonas aeruginosa* 50, *Acinetobacter calcoaceticus* 54)について、本剤と Erythromycin(EM), Josamycin(JM), Midecamycin(MDM), Cefaclor(CCL), Amoxicillin(AMPC)の最小発育阻止濃度(MIC)を測定し、比較した。本剤は、全般に EM と同等かやや強い抗菌力を示し、EM, JM, MDM と交叉耐性が認められた。メチシリン耐性黄色ブドウ球菌には、32%の株が本剤の MIC \leq 0.05 μ g/ml で発育が阻止された。

2. 血中濃度、喀痰内移行濃度：慢性気道感染症の患者4例に本剤を食後単独投与した。血中濃度は内服2~3時間後にピークに達し、100 mg 投与例では、0.58 μ g/ml, 200 mg 投与例では、0.85~0.92 μ g/ml, 300 mg 投与例では、1.9 μ g/ml の値が得られた。喀痰の移行濃度は100 mg 投与例で0.24 μ g/ml, 200 mg 投与例で0.9~1.16 μ g/ml, 300 mg 投与例で4 μ g/ml の値が得られ、血中濃度より高かった。

3. 臨床成績：呼吸器感染症7例(急性気管支炎3例, 慢性気管支炎1例, 気管支肺炎2例, マイコプラズマ肺炎1例)を対象とし、本剤を1日量300~400 mg, 分2~3投与を6~10日間行った。著効2例, 有効4例, やや有効1例であった。全例本剤投与による自覚的ならびに血液生化学所見に異常を認めなかった。

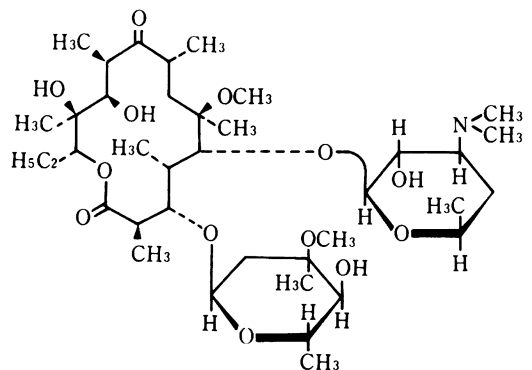
TE-031は、大正製薬(株)総合研究所で開発されたマクロライド系抗生物質である(Fig. 1)。Erythromycin(EM)から合成されたもので、酸に対してきわめて安定であり、経口投与にて高い血中濃度、尿中濃度、各臓器への良好な移行濃度が得られるのを特徴としたものである。

本剤の抗菌力は、EM と同等であり、従来のマクロライド系抗生物質と同様に、グラム陽性菌、マイコプラズマ、クラミジア、レジオネラ、インフルエンザ菌、ナイセリアなどの一部のグラム陰性菌、嫌気性菌に抗菌スペクトラムを有する¹⁾。

急性毒性、亜急性毒性試験などによる安全性は高く、第一相臨床試験ではとくに問題となる所見は得られていない¹⁾。全国レベルでの本剤に関する研究会が組織され、本剤の臨床的検討がなされ、第35回日本化学療法学会総会での新薬シンポジウムとして本剤の評価がなされた。私達も、この研究会に参加する機会があり、本剤の臨床

分離菌に対する抗菌力、呼吸器感染症患者に投与した場合の血中濃度、喀痰内移行濃度、臨床効果を検討したので、若干の考察を加えて報告する。

Fig. 1 Chemical structure of TE-031



I. 実験方法ならびに実験成績

1. 抗菌力

1) 実験方法

最近の臨床材料から分離した283株について、日本化学療法学会規定の方法²⁾に従って最小発育阻止濃度を測定した。測定用平板培地は、Mueller-Hinton 寒天培地(BBL)を使用し、薬剤の濃度系列は100 µg/ml から2倍希釈した12系列を作成した。接種菌量は10⁶ cfu/mlとし、マイクロプランター(佐久間製作所)にて接種した。コントロール株として、*Staphylococcus aureus* PCI 209 Pを用いた。

使用した薬剤と菌株は次の通りである。

使用薬剤:

TE-031, EM, Josamycin(JM), Midecamycin(MDM), Cefaclor(CCL), Amoxicillin(AMPC)

使用菌株:

<i>S. aureus</i>	76株
<i>Enterococcus faecalis</i>	40株
<i>Enterococcus faecium</i>	8株
<i>Enterococcus avium</i>	14株
<i>Haemophilus influenzae</i>	41株
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	50株
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	54株

2) 実験成績

実験成績は、Fig.2~9に示した。コントロール株とした *S. aureus* PCI 209 P に対する TE-031 の MIC は、 ≤ 0.05 µg/ml であった。

S. aureus に対する抗菌力は、メチシリン耐性(MIC: ≥ 25 µg/ml)黄色ブドウ球菌(MRSA)を除いた菌群に対してはTE-031が最も抗菌力が優れ、ついでEM, JMであり、MIC > 100 µg/mlの高度耐性菌が3株(8%)にみられた。MRSA 38株に対しては、12株(32%)は ≤ 0.05 µg/mlでその発育が阻止され、他の供試した薬剤よりも優れた抗菌力を示したが、>100 µg/mlに26株(68%)が分布した。*E. faecalis*, *E. faecium*, *E. avium* に対してはTE-031の抗菌力は>100 µg/mlと ≤ 0.05 µg/mlの二峰性分布を示し、概して最も強い活性を示した。ただし、耐性株についてはAMPCが優れていた。

グラム陰性菌のうち *H. influenzae* に対する抗菌力は、TE-031はEMのつぎに優れ、ついでJM, MDMであり、12.5 µg/mlにピーク分布がみられた。*P. aeruginosa* は高度耐性を示し、*A. calcoaceticus* も ≥ 12.5 µg/mlにほとんどの株が分布した。

2. 血中濃度および喀痰内移行濃度

1) 実験方法

慢性気道感染症患者4例に投与した場合の血中濃度、

喀痰中移行濃度について検討した。TE-031の投与方法は全例食後1回投与とし、100 mg投与を1例、200 mg投与を2例、300 mg投与を1例に行った。投与後1, 2, 4, 6, 8, 12時間に採血し、また投与後1時間以内、1~2時間、2~4時間、4~6時間、6~8時間、8~12時間に分けて蓄痰した。

濃度測定法は、*Micrococcus luteus* ATCC 9341を検定菌としたカップ法で行い、標準液は血中濃度はヒトプール血漿を、喀痰内濃度は1/15 M, pH 7.2リン酸塩緩衝液を用いた。

2) 実験成績

実験成績をFig.10~13に示した。

血中濃度は、100 mg投与例で2時間後に0.58 µg/ml、200 mg投与例では2~3時間後に0.85~0.92 µg/ml、300 mg投与例では2時間後に1.90 µg/mlのピーク値に達し、以後漸減し12時間後にも0.1~0.4 µg/mlの濃度が得られた。

喀痰移行濃度は、2~4時間後ないし4~6時間後の喀痰に200 mg投与例では0.9~1.16 µg/ml、300 mg投与例では4.0 µg/mlの濃度が得られた。100 mg投与例は1~2時間後の喀痰に0.24 µg/mlの濃度が得られた。200 mg投与例、300 mg投与例はいずれも血中濃度よりも喀痰内濃度が高ピーク値を示した。

3. 臨床的検討

1) 方法

i) 対象症例

本剤を使用した症例は、呼吸器感染症に限定した。疾患の内訳は、慢性気管支炎1例、急性気管支炎3例、気管支肺炎2例、マイコプラズマ肺炎1例の計7例で、男性3例、女性4例、年齢は24歳から63歳であった。

ii) 投与量、投与方法、投与期間

1日投与量は、4例は300 mg分2投与、残り2例はそれぞれ300 mg分3投与、400 mg分2投与を行った。投与期間は6日から10日間、総投与量は1.4 gから3.0 gであった。

iii) 効果判定

臨床効果の判定は、各主治医が行った。その規準は、喀痰量と性状、咳嗽、胸痛などの呼吸器疾患がもたらす自覚的所見、胸部レントゲン写真所見、体温、白血球数(好中球%)、CRP、血沈値などの推移、喀痰中の起炎菌の消失の有無から、総合的に著効(卍)、有効(+), やや有効(+), 無効(-)の4段階に区分して判定した。

iv) 副作用

本剤投与前後の自他覚症状、臨床検査値の変動を検討した。

2) 臨床成績

Fig. 2 MIC distribution of TE-031, erythromycin, josamycin, midecamycin, cefaclor and amoxicillin (*S. aureus*, 38 strains)

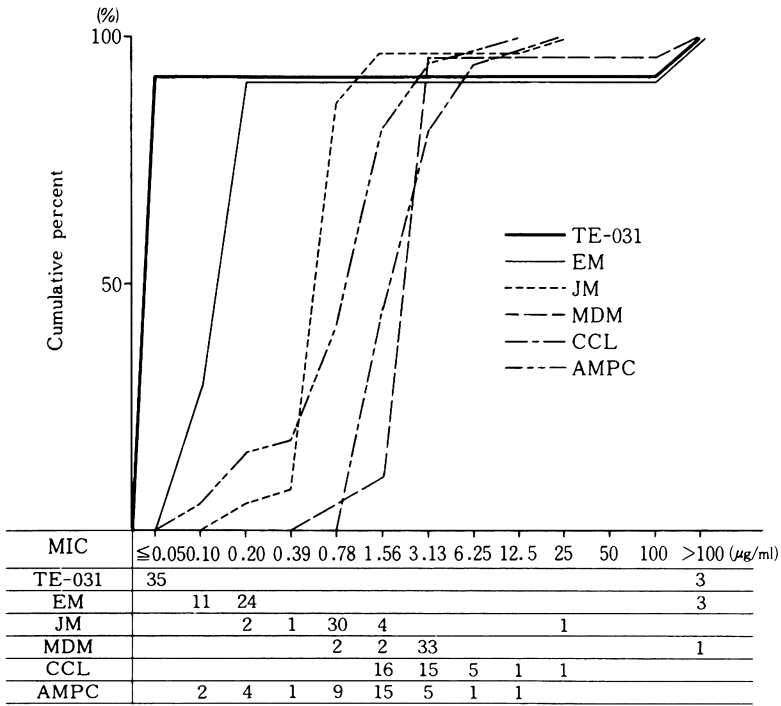


Fig. 3 MIC distribution of TE-031, erythromycin, josamycin, midecamycin, cefaclor and amoxicillin (*S. aureus* MRSA, 38 strains)

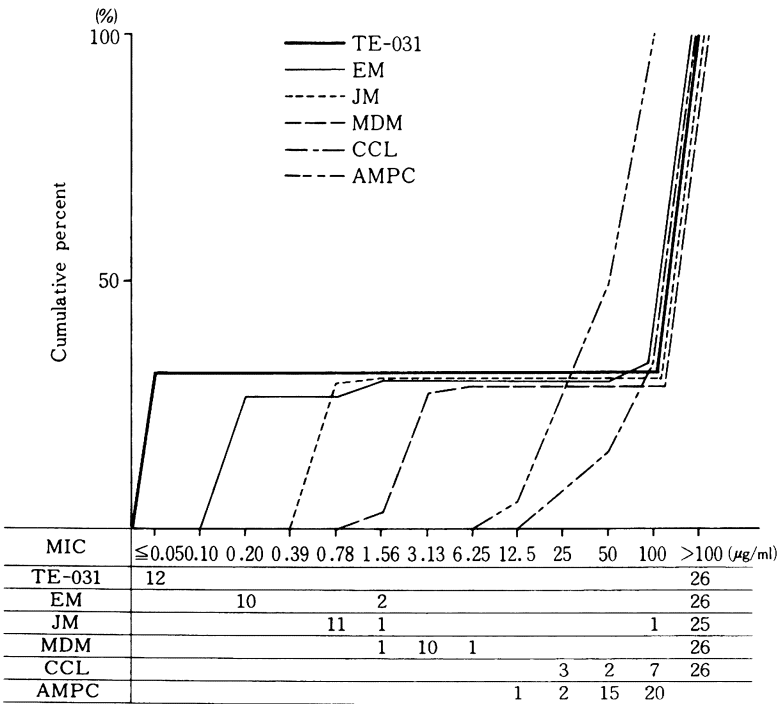


Fig. 4 MIC distribution of TE-031, erythromycin, josamycin, midecamycin, cefaclor and amoxicillin (*E. faecalis*, 40 strains)

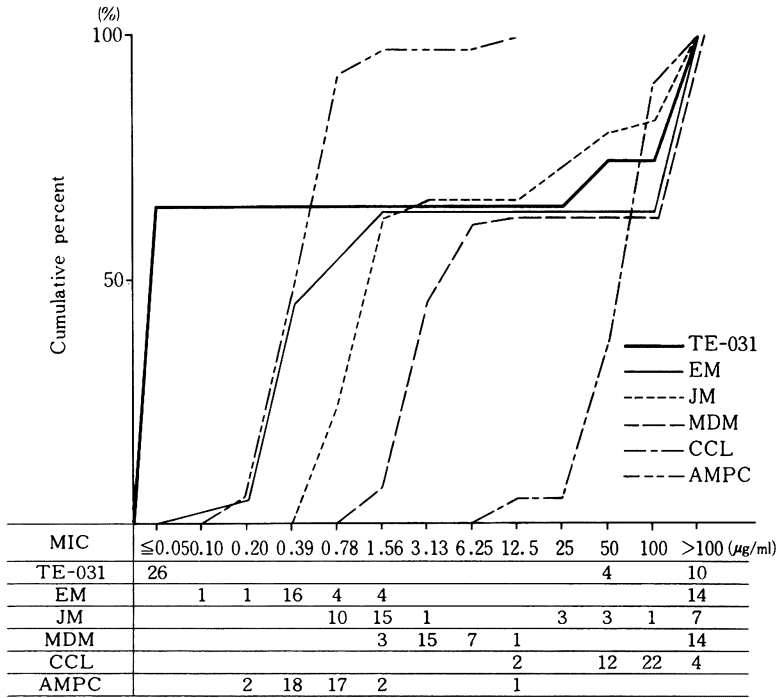


Fig. 5 MIC distribution of TE-031, erythromycin, josamycin, midecamycin, cefaclor and amoxicillin (*E. faecium*, 8 strains)

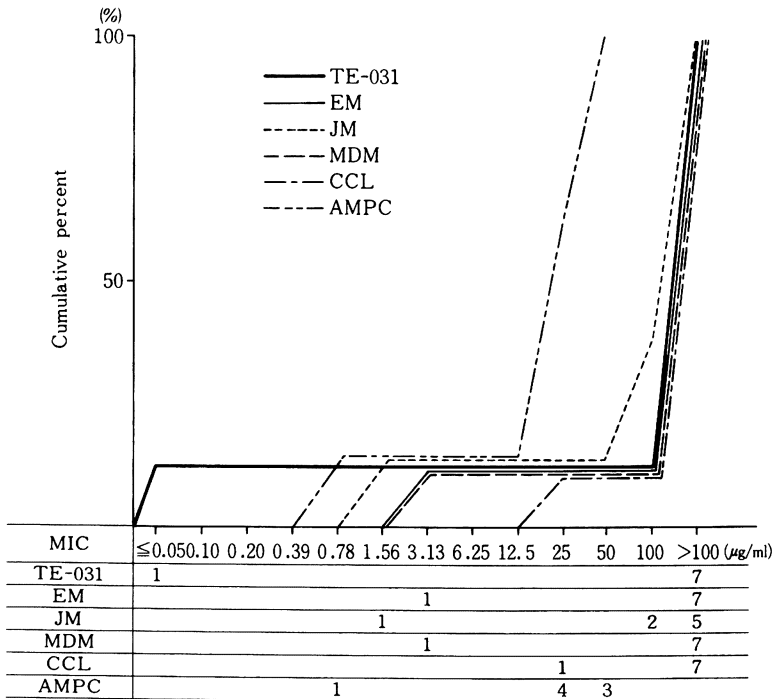


Fig. 6 MIC distribution of TE-031, erythromycin, josamycin, midcamycin, cefaclor and amoxicillin (*E. avium*, 14 strains)

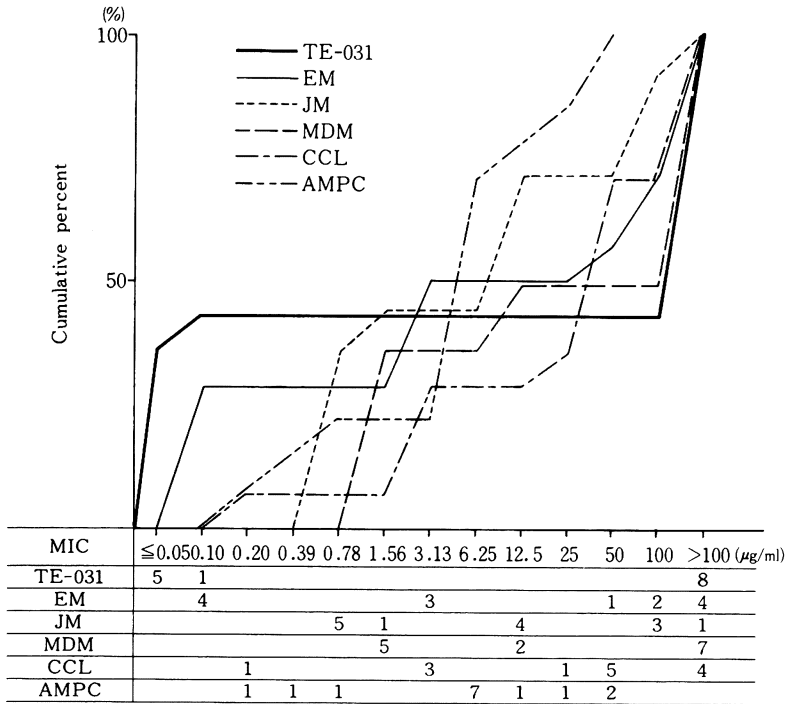


Fig. 7 MIC distribution of TE-031, erythromycin, josamycin and midcamycin (*H. influenzae*, 41 strains)

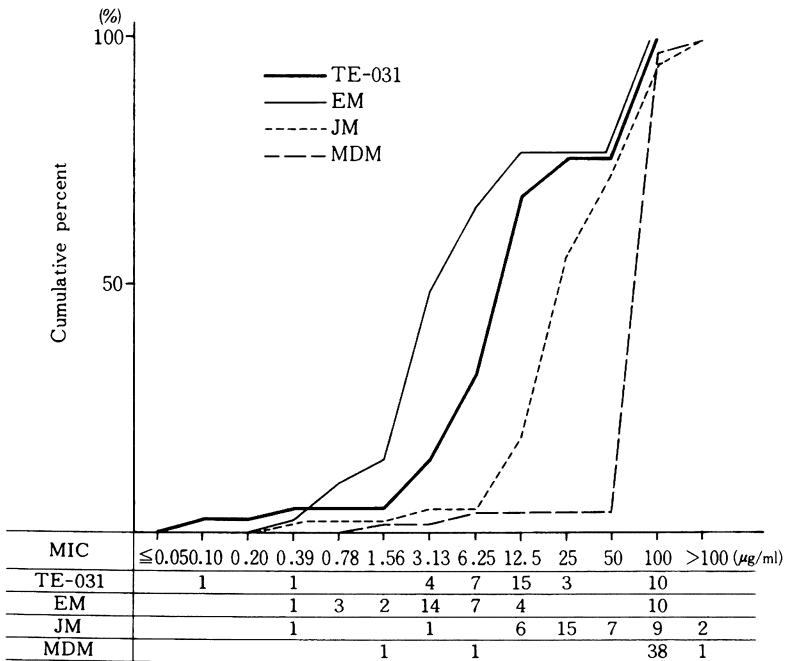


Fig. 8 MIC distribution of TE-031, erythromycin, josamycin, midecamycin, cefaclor and amoxicillin (*P. aeruginosa*, 50 strains)

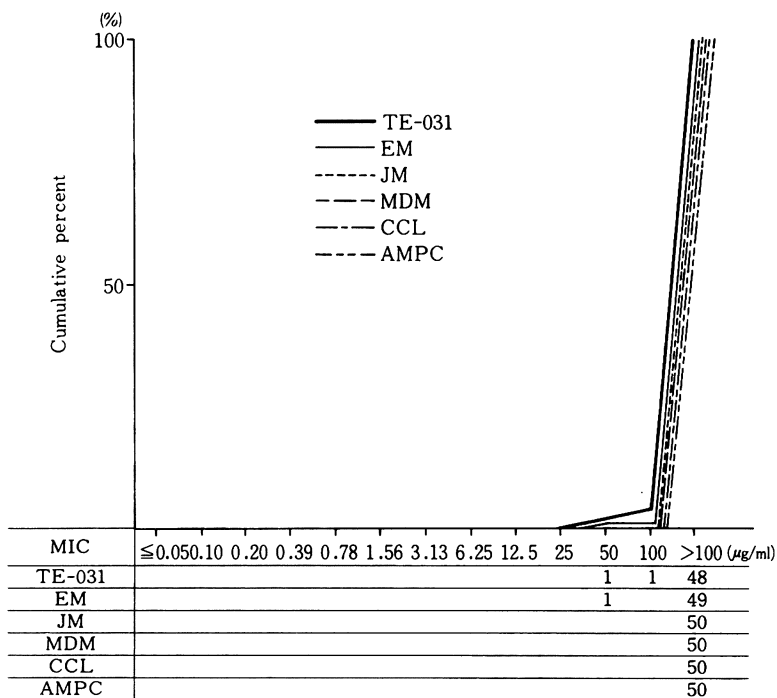


Fig. 9 MIC distribution of TE-031, erythromycin, josamycin, midecamycin, cefaclor and amoxicillin (*A. calcoaceticus*, 54 strains)

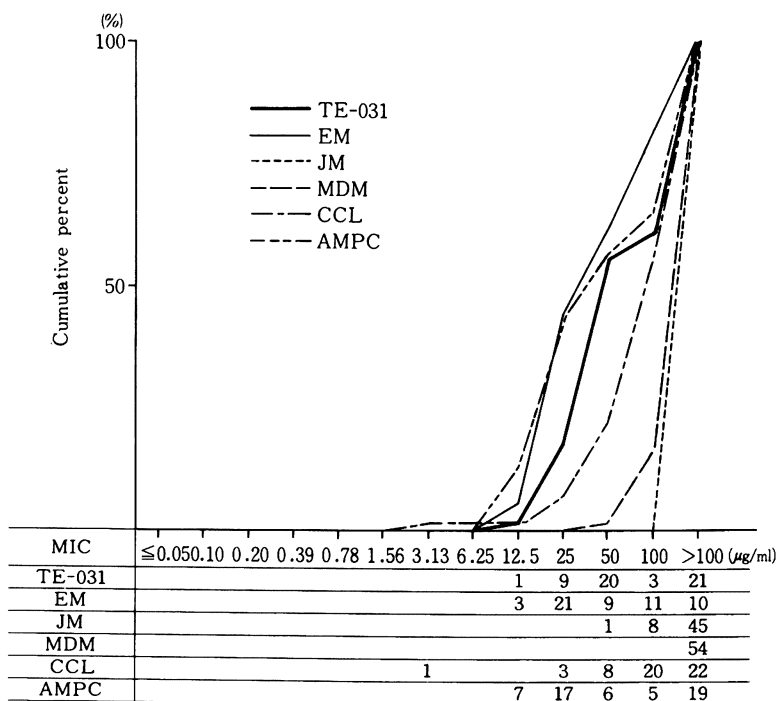


Fig. 10 Serum and sputum levels of TE-031 after oral administration in fasting state

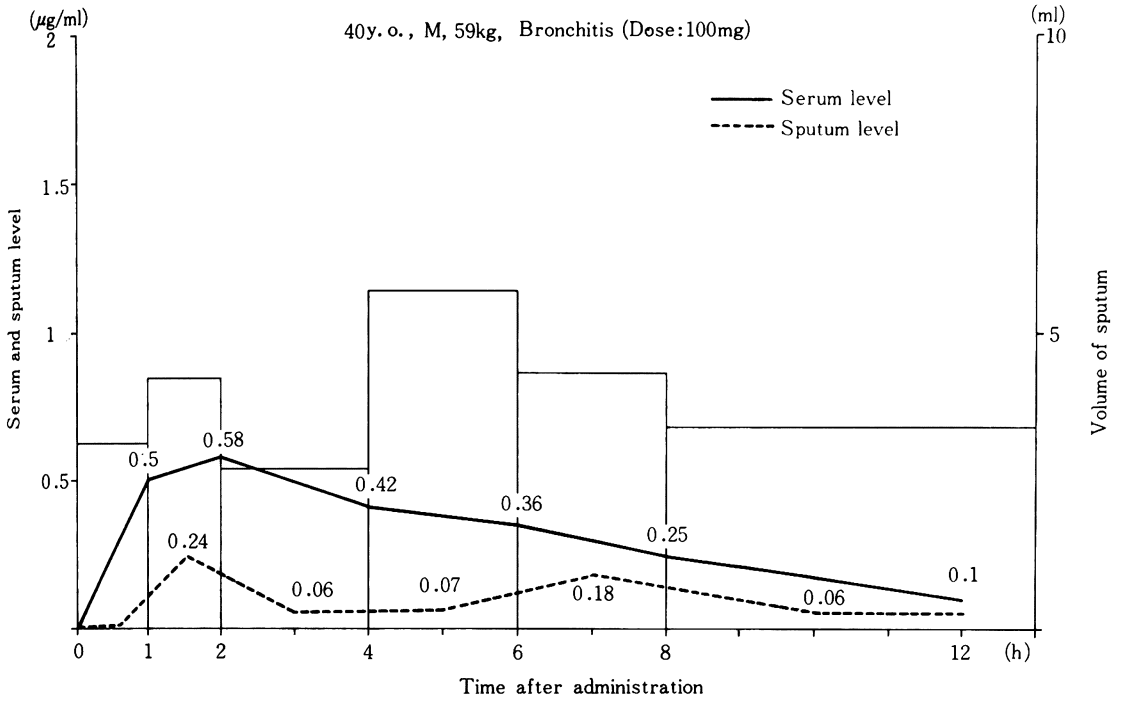


Fig. 11 Serum and sputum levels of TE-031 after oral administration in fasting state

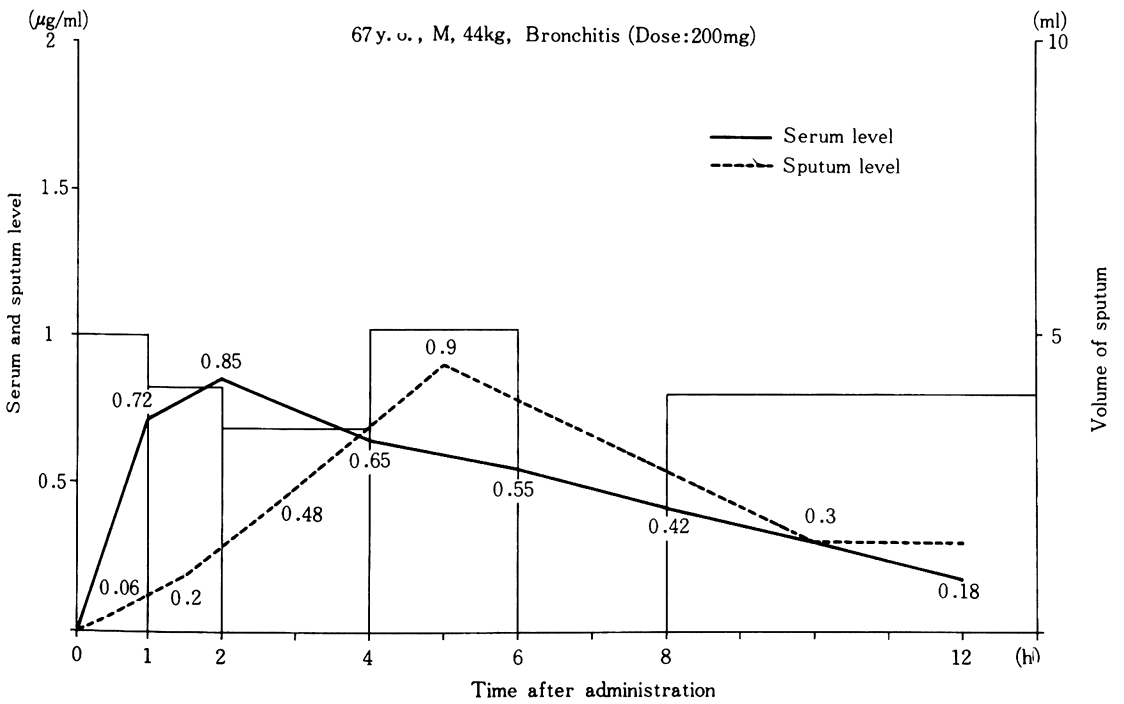


Fig. 12 Serum and sputum levels of TE-031 after oral administration in fasting state

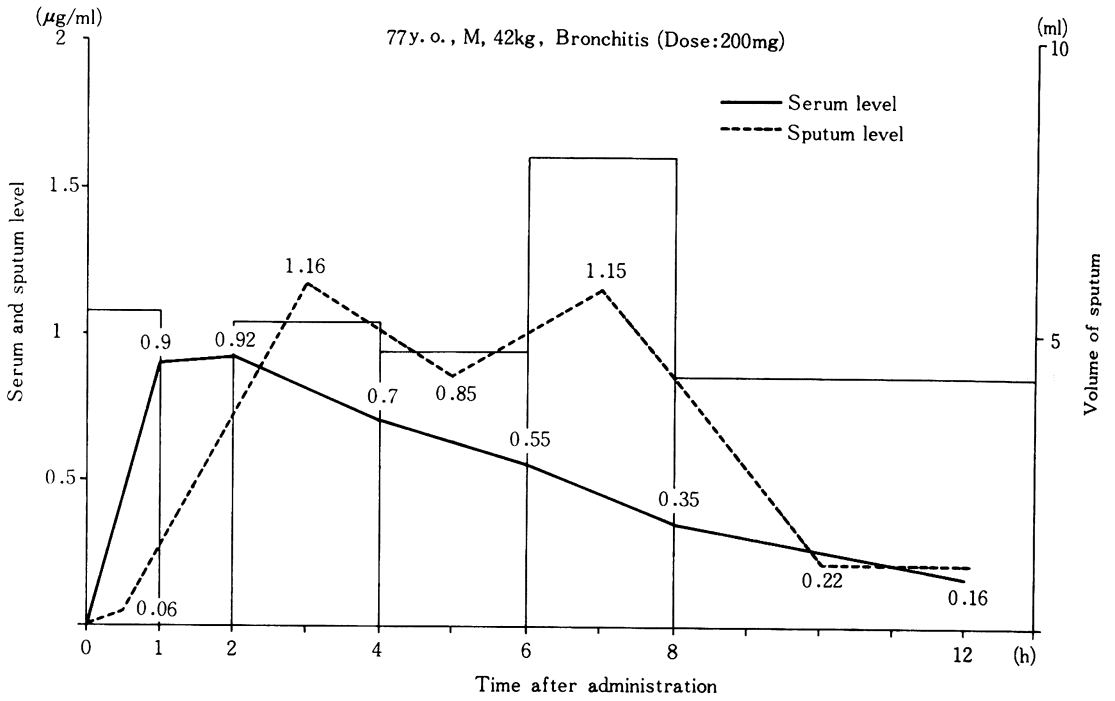
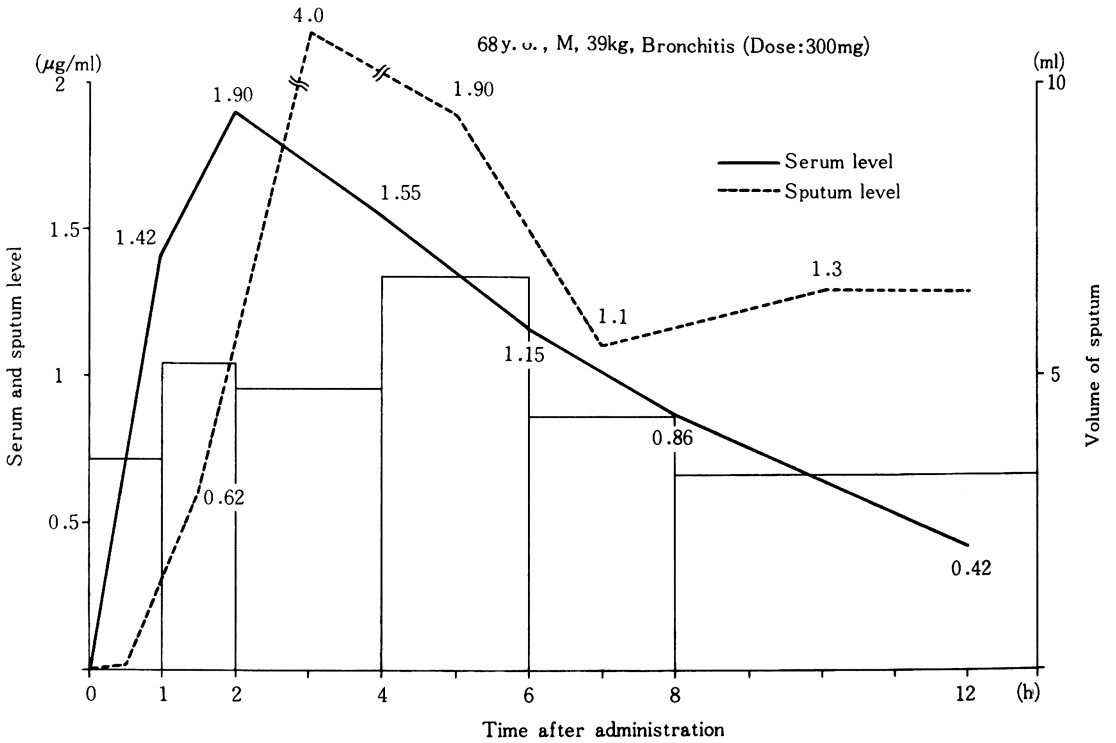


Fig. 13 Serum and sputum levels of TE-031 after oral administration in fasting state



本剤を投与した7症例の一覧を Table 1, 本剤使用前後の主な臨床検査値を Table 2 に示した。

i) 臨床効果

臨床効果は、著効(卍)2例, 有効(卍)4例, やや有効(+)1例と判定された。(卍)以上を有効とした有効率は、7例中6例, 86%であった。

喀痰から *S. aureus* を分離した症例(No. 1 慢性気管支炎)は、菌は消失し、炎症反応も軽快し、有効と判定された。マイコプラズマ肺炎の症例(No. 5)は、基礎疾患

として肝硬変があったが、本剤による副作用はみられず、本剤の有用性は高いと考えられた。気管支肺炎の2例(No. 2, 7)はいずれも起炎菌は不明であったが、胸部レ線所見は改善し、炎症所見も軽快し、著効と判定された。急性気管支炎の3例(No. 3, 4, 6)はいずれも自覚症状、炎症所見の改善がみられ、やや有効ないし有効と判定された。

なお、投与量、投与方法、投与期間と臨床効果の関連は、症例数が少なく、明らかにすることはできなかった。

Table 1 Clinical effect of TE-031 on respiratory tract infection

No.	Age Sex	Clinical diagnosis	DAILY dose (mg×times)	Days	Total dose(mg)	Bacteria in sputum	Laboratory data			Chest X-ray	Response	Side- effects
							WBC	CRP	ESR			
1	62,F	Chronic bronchitis	300 (150×2)	10	3000	<i>S. aureus</i> (+)	8300	1.5		Unchanged	(卍)	(一)
						Normal flora	5490	0.1				
2	24,M	Bronchopneumonia	300 (150×2)	7	2100	Normal flora	8960	3.7	25	Improved	(卍)	(一)
							4410	0.2	8			
3	63,F	Acute bronchitis	300 (150×2)	7	2100	Normal flora	5940	0.3	18		(卍)	(一)
							5660	0.1	8			
4	38,M	Acute bronchitis	200 (100×2)	7	1400		5950	0.4	18		(卍)	(一)
							5430	0.2	11			
5	58,F	Mycoplasma pn. (Liver cirrhosis)	300 (150×2)	7	2100	Normal flora	3990	1.1	78	Improved	(卍)	(一)
							3240	0.2	28			
6	27,F	Acute bronchitis	300 (100×3)	6	1500	Normal flora	6070	1.3			(卍)	(一)
						Normal flora	4770	0.0				
7	26,M	Bronchopneumonia	400 (200×2)	7	2800	Normal flora	5850	7.1	18	Improved	(卍)	(一)
						Normal flora	5680	0.2	7			

Table 2 Laboratory findings before (B) and after (A) administration of TE-031

No.	Before After	RBC	Hb	Plts.	Eosino	GOT	GPT	Al-P	LDH	γ-GTP	BUN	Creat
		(10 ⁴ /mm ³)	(g/dl)	(10 ⁴ /mm ³)	(%)	(I.U./L)	(I.U./L)	(I.U./L)	(I.U./L)	(I.U./ml)	(mg/dl)	(mg/dl)
1	B	481	14.5	28.2	0.9	22	12	215	388	24	20	0.8
	A	459	13.5	22.6	1.2	21	10	181	417	17	18	0.8
2	B	475	14.0	30.7	0.6	22	8	192	288	23	15	0.7
	A	489	15.1	22.6	0.5	18	7	206	312	30	14	0.7
3	B	414	12.6	19.5	2.5	24	12	179	448	9	15	0.8
	A	408	12.4	22.2	1.9	18	12	169	408	16	19	0.9
4	B	448	14.0	22.6	1.7	20	12	99	335	10	18	0.8
	A	466	14.2	24.5	1.9	25	16	122	311	23	15	0.7
5	B	333	10.6	14.7	4.3	91	35	231	369	92	9	0.7
	A	357	12.0	11.8	2.8	96	29	201	378	86	7	0.7
6	B	431	13.0	25.0	2.2	14	6	158	322	7	9	0.6
	A	432	12.3	22.5	1.9	17	5	140	317	8	7	0.7
7	B	483	14.0	23.3	3.4	26	39	175	306	32	23	0.8
	A	463	13.5	28.9	1.8	19	25	145	355	25	13	0.7

ii) 副作用

自覚的副作用は全例認められなかった。臨床検査値の変動についても、本剤投与前後において異常は認められなかった。

II. 考 察

今回検討した TE-031 は、EM の 6 位をメトキシ基に置換した 14 員環ラクトン群に属するマクロライド系抗生物質である。

この系統の抗生物質は、経口投与後の胃酸に対する安定性と吸収性が大きな問題であった。本剤は、この点を改良したもので、吸収性が優れたものになっている。第 35 回日本化学療法学会総会新薬シンポジウムにおける成績¹⁾では、空腹時投与の方が食後投与よりも吸収が良好で血中濃度が高く、空腹時 100 mg 投与で最高血中濃度 0.65 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、同様に 200 mg 投与で 0.97 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、300 mg 投与で 1.78 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、400 mg 投与で 2.14 $\mu\text{g}/\text{ml}$ となっている。この濃度は、EM をはじめとするマクロライド系抗生物質 300~500 mg 経口投与した場合、一般的に最高血中濃度は 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ またはそれ以下であるので³⁾、2~4 倍高い濃度である。尿中回収率も 24 時間までに 30~50% であり、従来のマクロライド系抗生物質に比べるときわめて高い。各臓器移行性の検討では、喀痰、唾液、皮膚、扁桃組織、前立腺、精液の移行濃度は血中濃度と同等か数倍高く、胆汁中へもきわめて良好に移行している^{1,3)}。今回検討した喀痰移行濃度はそのピーク値はいずれも血中濃度より高い値が得られた。

今回私達が検討した抗菌力の成績では、本剤はマクロライド系抗生物質のうち最も活性の強い EM と同等かそれよりやや強い抗菌活性が認められ、*S. aureus*、*E. faecalis* は感受性菌群と耐性菌群の二峰性の分布があり、EM 耐性菌には本剤も耐性を示した。

慢性気道感染症の重要な起炎菌となる *H. influenzae* に対する抗菌力は、EM が最も優れていた。本剤は喀痰内

移行濃度が高いので、臨床応用での効果が期待されるものであるが、その MIC ピーク値は 12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ にあったことは留意すべき点と思われる。

呼吸器感染症 7 例での臨床効果は、全例何らかの有効性が認められ、有効率は 86% であった。起炎菌不明例が多かったが、喀痰から *S. aureus* を分離した症例は、本剤投与により消失した。マイコプラズマ肺炎は速やかに症状の改善が確認され、有効であった。

本剤の血中濃度半減期は、約 3.5~5 時間と長く、300 mg 分 2 (1 回 150 mg 内服) にて十分な臨床効果が得られたが、投与量、投与方法による臨床効果は、さらに検討されるべきものと思われる。また、従来のマクロライド系抗生物質によくみられた胃部不快感などの副作用もみられなかった。

本剤は、抗菌力の面からは、EM と交叉耐性はあるものの EM よりもやや優れ、吸収が良好で少量投与で臨床効果が現れる。また血中濃度半減期が長いので、1 日 2 回投与でも治療可能である点が特徴と考えられる。少量投与が可能なので、副作用も少なく、外来患者への投与が容易である。グラム陽性菌、マイコプラズマ、クラミジアなどに抗菌力が強いことから、急性呼吸器感染症に対して用いられるべき薬剤と思われる。

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
- 2) 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について (1968 年制定、1974 年改訂)。Chemotherapy 29 (1): 76~79, 1981
- 3) 清水喜八郎: マクロライド系抗生物質とリンコマイシン系抗生物質。化学療法ハンドブック 改訂第 3 版 (上田 泰、清水喜八郎編): 156~165, 永井書店, 1986

PRECLINICAL STUDIES ON TE-031 (A-56268), A MACROLIDE, AND CLINICAL STUDY ON ITS APPLICATION IN RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

JUN GOTO, MASUMI IKUTA, TOHRU YAMASAKI, HITOSHI YAMASAKI, YOSHINOBU KURODA,
YOICHIRO GOTO, HIDEAKI SHIGENO, TAKAYOSHI TASHIRO and MASARU NASU
Second Department of Internal Medicine, Medical College of Oita, Oita

HIROSHI MIYAKO, SHOKO HIROOKA, KOICHI SUGAWARA and MORIO ITO
Clinical Laboratory, Medical College Hospital of Oita, Oita

TE-031 (A-56268), a newly developed macrolide antibiotic, was subjected to preclinical studies and a clinical study on the treatment of respiratory tract infections. The results are summarized below.

1. Antibacterial activity

The minimum inhibitory concentrations (MICs) of TE-031, erythromycin (EM), josamycin (JM), midecamycin (MDM), cefaclor (CCL) and amoxicillin (AMPC) were determined for 283 clinically isolated strains (*Staphylococcus aureus* 79, *Enterococcus faecalis* 40, *E. faecium* 8, *E. avium* 14, *Haemophilus influenzae* 41, *Pseudomonas aeruginosa* 50 and *Acinetobacter calcoaceticus* 54). Comparison of the MICs showed that, overall, the antibacterial activity of TE-031 was equal or slightly superior to that of EM, and cross-resistance was seen with EM, JM and MDM. TE-031's MICs for 32% of methicillin-resistant *S. aureus* were 0.05 $\mu\text{g/ml}$, and the drug thus suppressed the growth of these isolates.

2. Blood and sputum levels

TE-031 was orally administered once after a meal to 4 patients with chronic respiratory tract infection. The blood concentration reached its peak at 2~3 hours: 0.58 $\mu\text{g/ml}$ with a 100 mg dose, 0.85~0.92 $\mu\text{g/ml}$ with a 200 mg dose and 1.9 $\mu\text{g/ml}$ with a 300 mg dose. Similarly, the concentrations transferred to sputum were 0.24 $\mu\text{g/ml}$ with the 100 mg dose, 0.9~1.16 $\mu\text{g/ml}$ with the 200 mg dose and 4 $\mu\text{g/ml}$ with the 300 mg dose. Thus, TE-031 levels in sputum were higher than in blood.

3. Clinical results

TE-031 was orally administered to 7 patients with respiratory tract infection (acute bronchitis 3, chronic bronchitis 1, bronchopneumonia 2 and mycoplasma pneumonia 1). The daily dosage was 300~400 mg, b.i.d. or t.i.d., for 6~10 days.

Clinical efficacy was excellent in 2 cases, good in 4 and fair in 1. None of these patients showed adverse reactions or abnormalities in the laboratory tests.