

男子尿道炎, 女子子宮頸管炎に対する TE-031の基礎的・臨床的検討

(札幌 STD 研究会)

熊本悦明・酒井 茂・恒川琢司・林 謙治
札幌医科大学泌尿器科学教室

田端重男

田端皮膚泌尿器科医院

猪野毛健男

いのけ医院

郷路 勉

札幌泌尿器科医院

井川欣市

陸上自衛隊札幌地区病院泌尿器科

辺見 泉

辺見医院

丹田 均・加藤修爾

三樹会病院

上戸文彦

光星泌尿器科医院

生垣舜二

いけがき医院

吉尾 弘

吉尾病院

上野 了・毛利和弘

第一臨床検査センター

出口浩一

東京総合臨床センター

新規マクロライド系抗生物質 TE-031の淋菌及び *C. trachomatis* による尿路・性器感染症に対する基礎的・臨床的検討を行った。

淋菌に対する本剤の MIC は $0.05 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ にあり, peak 値は $0.1 \sim 0.2 \mu\text{g/ml}$ で, β -lactamase 産生により MIC に影響は認められなかった。

C. trachomatis に対する MIC は $0.003 \mu\text{g/ml}$ と低値であり, Erythromycin(EM)の1/100, Doxycycline(DOXY)の約1/10とかなり低い MIC を示した。

臨床効果は、淋菌性男子尿道炎(38例)及び子宮頸管炎(7例)に1日200~900 mg, また非淋菌性男子尿道炎(34例)及び子宮頸管炎(33例)に1日300~600 mgを投与し、以下の有効率(主治医判定)を得た。

淋菌性男子尿道炎	:60.5%
淋菌性子宮頸管炎	:85.7%
非淋菌性男子尿道炎	:85.3%
非淋菌性子宮頸管炎	:93.8%

副作用は、112例において1例にも認められなかった。

以上より、本剤はSTDとしての尿路・性器感染症、特に非淋菌感染症に対し優れた臨床効果を示した。淋菌感染症に対しては、1日800 mg投与でも十分な臨床効果とは言えず、今後更に副作用を考慮しつつ投与量の増加をして、検討する必要があると考えられた。

Chlamydia trachomatis(*C. trachomatis*)による尿路・性器感染症の流行が世界的に広がっていることが、最近の医学界の大きな関心事となっている。本邦において一般人口における流行は明らかではないが、子宮頸管からの*C. trachomatis*の検出率は、最近の全国にわたる各研究室の発表で、5ないし10%となっている。この陽性所見はほぼ欧米並みの検出率であり、本邦においても無症状性感染による感染がひそかに流行する傾向があることが示唆されている。

ところで、その妊婦症例における治療薬として現在用いられているErythromycin(EM)の治療効果は、そのMIC 0.2 µg/ml¹⁾から考えて充分とは言えず、また臨床成績も芳しいものでない。Doxycycline(DOXY), Minocycline(MINO)での治療効果は優れたものであるが、妊婦への使用は副作用の問題からそれら薬剤は禁忌とされている現状から、妊婦へも使用できるMacrolide系薬剤で、且つ*C. trachomatis*に対するMICの低い薬剤が臨床に望まれているわけである。

今回、大正製薬株式会社より開発されたTE-031は、Macrolide系の新規化合物であり、*C. trachomatis*に対するMICがDOXY, MINO並み、またはそれ以下であるという成績を得ており¹⁾、上記の期待に添える薬と考えられるため、*C. trachomatis*性尿路・性器感染症に対し治療する機会を得たので報告する。

なお、本薬剤は淋菌に対するMICもある程度低く、MIC₅₀ 0.2 µg/ml, MIC₉₀ 0.78 µg/mlであり、DOXYにおける淋菌に対するMIC₅₀ 0.78 µg/ml, MIC₉₀ 6.25 µg/mlに比し低値であるという特徴がある¹⁾。このことは本薬剤がSTDの主要感染症である*C. trachomatis*はもとより、淋菌に対してもある程度の有効性が期待されることから、淋菌感染、特に約1/4の症例にみられる*C. trachomatis*の混合感染例に対する治療に期待されたため、淋菌感染症(*C. trachomatis*感染合併例)に対しても述べることにする。

I. 試験方法

1. 対象

1985年12月より1986年12月までに札幌STD研究会参加の諸施設に受診したSTDとしての男子尿道炎、子宮頸管炎112例である。その起炎菌別に症例数をまとめたのがTable 1である。

2. 治療方法

淋菌感染症に対する治療方針としては、TE-031, 1日200~900 mgの7日間治療を、また非淋菌感染症に対しては、1日300~600 mg 14日間投与を原則として行った。

3. 診断方法

淋菌感染例は初診時の分泌物の塗抹標本中に、グラム陰性双球菌の存在を確認するとともに分泌物の培養を施行し、淋菌を確認した。なお、分離菌についてはMICを測定し、β-lactamase産生能を検討した。*C. trachomatis*の診断は、FA(Micro Trak)及びEIA(Chlamydiazyme)の両者にて行い、そのいずれかが陽性のものを*C. trachomatis*感染症と診断した。

4. 薬効評価基準

薬効評価の判定は投与前の条件として、淋菌感染症については培養により淋菌が確認された症例、また*C. trachomatis*感染症については、淋菌陰性でFAまたはEIAのいずれかが陽性の症例で、且つ評価症状項目が確認されているもののみについて行った。なお、治療効果の判定は淋菌感染症3及び7日後、*C. trachomatis*感染症については7及び14日後に菌残存の有無、分泌物の消長、ならびに男子尿道炎の場合尿道スミアまたは初尿中白血球(PMNL)の推移を検査し、薬効評価を行った。

男子尿道炎の薬効評価は、淋菌感染症をTable 2, *C. trachomatis*感染症をTable 3, 非淋菌・非クラミジア性感染症をTable 4に示した。子宮頸管炎に対しても淋菌感染症をTable 5, *C. trachomatis*感染症はTable 6に示した。

Table 1 Breakdown of cases by disease

Diagnosis	No. of cases	Gonococcal		Non-gonococcal	
		Only	Gonorrhoeal Chlamydial	Chlamydial	Non-chlamydial
Male urethritis	72	27 (37.5)	11 (15.3)	18 (25.0)	16 (22.2)
Cervicitis	40	4 (10.0)	3 (7.5)	29 (72.5)	4 (10.0)
Total	112	31 (27.7)	14 (12.5)	47 (42.0)	20 (17.9)

Table 2 Criteria for evaluation of clinical efficacy in gonococcal urethritis by committee members

Clinical efficacy	Excellent	Good	Fair	Poor
<i>N. gonorrhoeae</i>	—	—	—	+
Macroscopic discharge	—	—	+	
PMNL	—	+	+	

Table 3 Criteria for evaluation of clinical efficacy in chlamydial urethritis by committee members

Clinical efficacy	Excellent	Good	Fair	Poor
<i>C. trachomatis</i>	—	—	—	+
Macroscopic discharge	—	—	+	
PMNL	—	+	+	

Table 4 Criteria for evaluation of clinical efficacy in non-gonococcal/non-chlamydial urethritis by committee members

Clinical efficacy	Excellent	Good	Poor
Macroscopic discharge	—	—	+
PMNL	—	+	+

Table 5 Criteria for evaluation of clinical efficacy in gonococcal cervicitis by committee members

Clinical efficacy	Excellent	Good	Poor
<i>N. gonorrhoeae</i>	—	—	+
Macroscopic discharge	—	+	

Table 6 Criteria for evaluation of clinical efficacy in chlamydial cervicitis by committee members

Clinical efficacy	Excellent	Good	Poor
<i>C. trachomatis</i>	—	—	+
Macroscopic discharge	—	+	

II. 成 績

1. TE-031の抗菌力の検討

淋菌に対する MIC 及び β -lactamase 産生能を検討できたものは25株であり、その MIC をまとめたものが Fig. 1 である。 β -lactamase 産生能は25株中5株、20%であった。Fig. 1 には同種薬剤である EM また一般臨床においてよく用いられる経口抗菌剤 Cefaclor (CCL), Ampicillin (ABPC), DOXY の MIC も併記した。本剤の MIC 分布の Range は $0.05 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ で、peak 値は $0.1 \sim 0.39 \mu\text{g/ml}$ であった。MIC₅₀ は $0.2 \mu\text{g/ml}$, MIC₈₀ は $0.78 \mu\text{g/ml}$ となる。また β -lactamase 産生能より MIC は高値になる傾向は認められなかった。

ABPC 及び DOXY では二相性分布を示し β -lactamase 産生菌は高 MIC 地域に分布し、非 β -lactamase 産生菌は低 MIC 地域に分布を示していた。

C. trachomatis の MIC を Table 7 に示した。TE-031 は $0.003 \mu\text{g/ml}$ と低値であり、EM の1/100で、DOXY の約1/10とかなり低い MIC を示していた。なお、ちなみに、TE-031 200 mg 投与時の血中濃度は peak 時間が2時間後で、Cmax $0.97 \mu\text{g/ml}$, 12時間後の血清中濃度は $0.15 \mu\text{g/ml}$ であり、*C. trachomatis* に対する有効濃度としては充分と考えられた。

2. 臨床的検討

1) 治療症例の発症までの潜伏期間

淋菌及び非淋菌感染症の性別の潜伏期間を図示すると Fig. 2 の如くであり、淋菌感染症の潜伏期間に比べ、非淋菌感染症の潜伏期間の不明なものは多く、明らかな場合でも淋菌感染症に比して長かった。

2) 主治医判定による治療効果判定

男子尿道炎及び子宮頸管炎における治療効果の一覧を Table 8 に示す。これを薬剤投与量別にまとめると Table 9, 10 の如くである。

淋菌性男子尿道炎では、投与量が多くなるに従って有効率が高くなり、*C. trachomatis* 性尿道炎では300 mg において無効例が一部にみられたが、400 mg, 600 mg では全例有効となった。非淋菌・非クラミジア性尿道炎の治療効果は、400 mg 以上ではほぼ全例有効であった。

淋菌性子宮頸管炎に関しては全体として症例が少なく、男子尿道炎と同じような断定的結論は言えないが、無効例はなかった。*C. trachomatis* 性子宮頸管炎においては、300 mg で12例中1例に無効例があり、400 mg では全例に有効であった。

3) 薬効判定基準による治療効果判定

i) 淋菌性男子尿道炎

淋菌に対する3日後の効果をまとめたのが Fig. 3 である。分泌物に対する効果は Fig. 4 の如くである。さ

らに、淋菌及び分泌物に対する効果を勘案した薬効判定基準による臨床効果をまとめたものが Fig. 5 である。

淋菌に関して、全体として上記の効果を検討してみると dose response 傾向がみられた。ちなみに、治療判定3日後のみでなく7日後まで治療を行ったので、7日後までの臨床効果の治療成績を Fig. 6 の上段に示した。但し、正確に受診日に受診しなかった症例も少なくなかったため、比例配分法により評価欠落日の効果を推定し、全体としての3日後及び7日後の治療効果の推移を示したのが Fig. 6 の下段である。800 mg 投与群を除き各投与群ともに、3日後に比べ7日後は高い有効率を示した。

淋菌性男子尿道炎及び子宮頸管炎における臨床効果と MIC との比較を検討したのが Table 11 である。Table 11 に見られる如く、 $0.1 \mu\text{g/ml}$ 以下の淋菌において全例有効であったが、 $0.2 \mu\text{g/ml}$ においては半数のみ有効であり、 $0.3 \mu\text{g/ml}$ の症例ではほぼ無効という成績となっていた。

MIC 及び血中濃度も同時に参考にしつつ、以上の成績から考えられることは、治療効果が dose response を示していることから、1日投与量をさらに増加することにより治療効果はより高率になると推定される。最近の淋菌に対する治療方法も one shot 療法に移りつつある現状から、さらに、1回投与方法も1200 mg 程度に上げられればかなりの臨床効果も考えられるので、今後副作用との関連性を考えても、臨床的に検討すべき課題である。

ii) *C. trachomatis* 性男子尿道炎

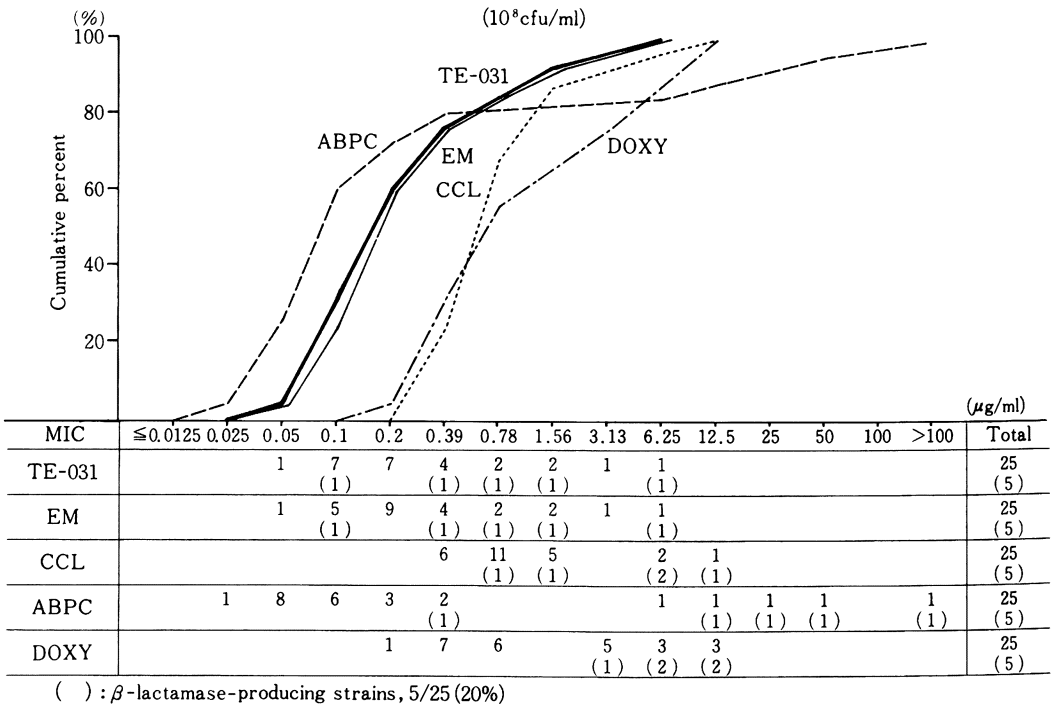
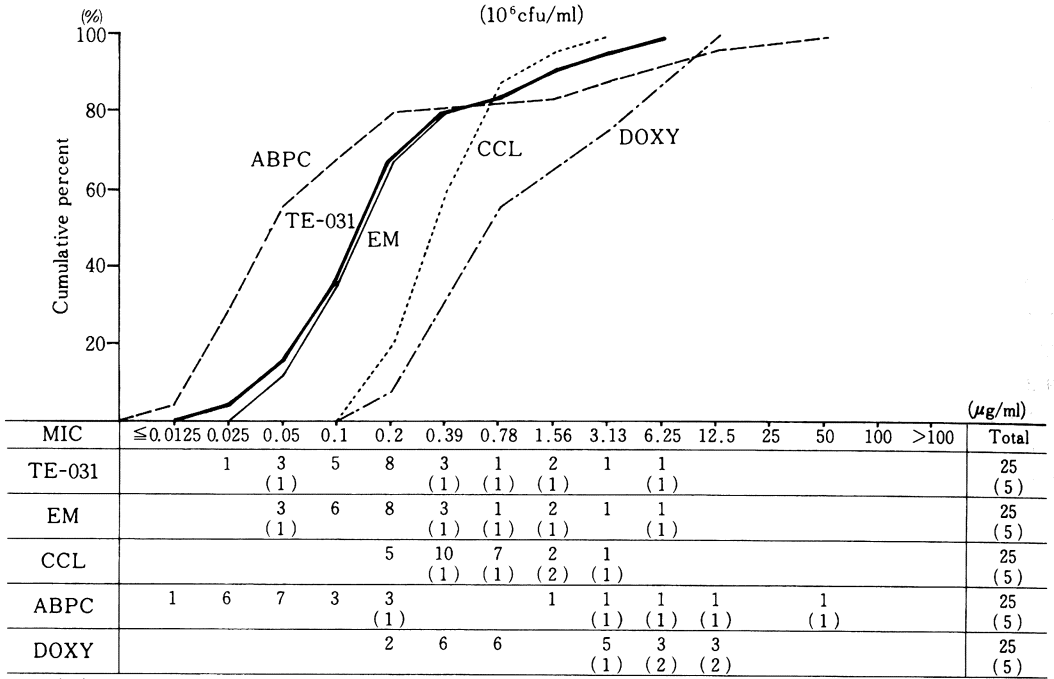
C. trachomatis 性男子尿道炎に対する TE-031 の治療効果について、*C. trachomatis* 消失率、分泌物消失率、初尿及びスミア中白血球消失率をまとめたものが Fig. 7 である。なお、300 mg 投与群、400 mg 以上投与群にわけて図示した。300 mg 投与群、400 mg 以上投与群を比較すると、7日後での臨床症状は両群とも80%以上改善され、14日後では全パラメータが100%という成績であった。300 mg 投与群、400 mg 以上投与群の間では、全体的に有意な差は認められなかった。

Fig. 7 は検査日の受診者のみで求めたものであるが、比例配分法を用いてデータ欠落日の判定を想定して、全効果の判定をまとめたのが Fig. 8 である。300 mg 投与群と400 mg 以上投与群との間に臨床効果の有意な差が認められなかったため、全体を集計し表記した。*C. trachomatis* の消失率は7日後で68.8%、14日後で100%である。そして薬効評価基準による臨床効果は、7日後で著効60.0%、やや有効以上66.7%であったが、14日後では著効が100%という成績であった。

iii) 非淋菌・非クラミジア性男子尿道炎

臨床効果を300 mg 投与群、400 mg 以上投与群にまと

Fig. 1 Susceptibilities of *N. gonorrhoeae*



めたものが Fig. 9 である。300 mg と 400 mg 以上の両投与群間に有意な差がないので、両群を合わせて上記 *C. trachomatis* 性男子尿道炎と同様に比例配分法によりまとめたものが Fig. 10 である。7 日後では有効率が 87.3% であったものが 14 日後では 100% となっている。

起炎菌が明らかでない非淋菌・非クラミジア性男子尿道炎においても本薬剤がかなり高い有効率を示したことから、上記の *C. trachomatis* を含めた非淋菌性尿道炎に対する治療薬剤としての意義が証明されたと考えられる。

iv) 淋菌性子宮頸管炎

淋菌性子宮頸管炎 4 例において、2 例が鏡検陽性、培養陰性、1 例が鏡検陰性、培養陽性であり、残り 1 例は、投与後淋菌の検査が行われなかったため効果判定が行えなかった。また、淋菌・クラミジア性子宮頸管炎 3 例においては、1 例が鏡検陰性、培養陽性であり、効果判定

が可能なのはわずか 2 例であった。それぞれの効果判定は著効および有効であった。

v) クラミジア性子宮頸管炎

クラミジア性子宮頸管炎に対する臨床効果を *C. trachomatis* 消失率、分泌物消失率、ならびに両者を勘案した薬効評価を 300 mg、400 mg 投与群とに分けたのが Fig. 11 である。

300 mg 及び 400 mg とともに例数が少ないが、7 日後での *C. trachomatis* 消失率は、300 mg で 77.8%、400 mg で 91.7% であり、また薬効評価基準による臨床効果判定では、有効率が 7 日後で 300 mg 75.0%、400 mg 91.7% であった。

3. 副作用

副作用は、112 例中特記すべき副作用をいずれも認められなかった。

Table 7 MICs of TE-031 against *C. trachomatis*

Strain	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
	TE-031	EM	DOXY
L ₂	0.003	0.1	0.025
E	0.003	0.2	0.05
D	0.003	0.2	0.05

Fig. 2 Incubation period

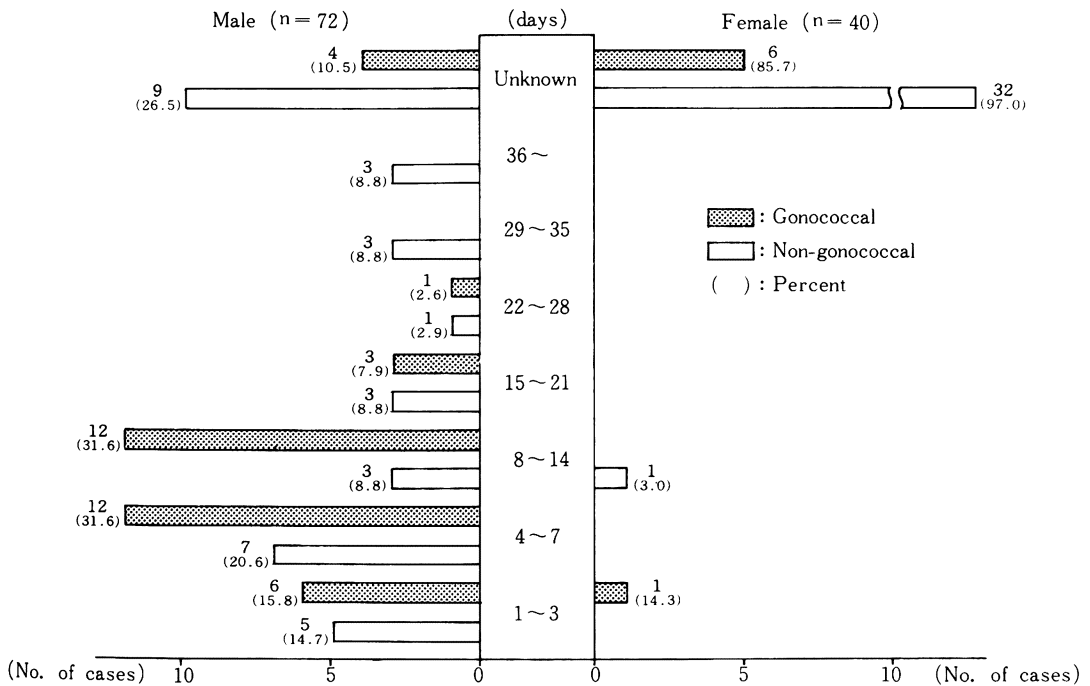


Table 8-1 Clinical summary of TE-031 treatment

Case No.	Sex	Daily dose (mg)	Duration (days)	Discharge*	PMNL*	<i>N. gonorrhoeae</i> *	<i>C. trachomatis</i> *	Clinical effect	Side-effects
1	M	200	7	##	##	+	-	Excellent	-
				+	+	-	-		
				-	-	-	-		
2	M	300	3	##	##	+	-	Poor	-
				##	##	+	-		
3	M	300	3	##	##	+	-	Poor	-
				##	##	+			
4	M	300	8	+	##	+	-	Excellent	-
				-	-	-	-		
				-	-	-	-		
5	M	400	1	##	##	+		Poor	-
				+	+	+			
				##(12)	##(12)	+(12)			
6	M	400	3	##	##	+	-	Excellent	-
				+	-	-			
7	M	400	3	+	##	+	-	Poor	-
				+	##	+	-		
8	M	400	5	##	##	+		Poor	-
				##	##	+			
				##	##	+			
9	M	400	7	##	##	+	-	Poor	-
				##	##	+			
				##	##	+	-		
10	M	400	7	##	##	+	-	Excellent	-
				+	##	+	-		
				-	+	-	-		
11	M	450	3	##	##	+	-	Good	-
				+	-				
12	M	450	7	##	##	+	-	Excellent	-
				-	-	-			
				-	-	-			
13	M	600	3	##	##	+	-	Excellent	-
				-	-	-	-		
14	M	600	3	##	##	+	-	Poor	-
				+	##	+	-		
15	M	600	3	##	##	+	-	Excellent	-
				-	-	-	-		

Before

* : $\frac{3\text{days}}{7\text{days}}$

Table 8-2 Clinical summary of TE-031 treatment

Case No.	Sex	Daily dose (mg)	Duration (days)	Discharge*	PMNL*	<i>N. gonorrhoeae</i> *	<i>C. trachomatis</i> *	Clinical effect	Side-effects
16	M	600	3	##	##	+	-	Excellent	-
				-	-	-	-		
17	M	600	3	##	##	+	-	Excellent	-
				-	-	-	-		
18	M	600	4	##	##	+	-	Poor	-
				##	##	+	-		
19	M	600	4	##	##	+	-	Good	-
				-	-	-	-		
20	M	600	7	##	##	+	-	Excellent	-
				-	-	-	-		
				-	-				
21	M	600	7	##	##	+	-	Poor	-
				+	##	+	-		
				+	##	+	-		
22	M	600	7	##	##	+	-	Poor	-
				+	##	-	-		
				+	##	-	-		
23	M	600	8	##	##	+	-	Excellent	-
				-	-	-	-		
				-	-	-	-		
24	M	800	3	##	##	+	-	Poor	-
		400	4	+	+	+	-		
				+	##	+	-		
25	M	800	3	##	##	+	-	Excellent	-
				-	-	-	-		
26	M	800	3	##	##	+	-	Good	-
				-	-	-	-		
27	M	800	4	##	##	+	-	Poor	-
				##	##	+	-		
28	M	300	7	##	##	+	+	Excellent	-
				+	-	-	-		
				-	-	-	-		
29	M	400	3	##	##	+	+	Poor	-
				##	##	+	-		
30	M	400	7	##	##	+	+	Excellent	-
				+	##	-	-		
				-	-	-	-		

Before
 * : $\frac{3\text{days}}{7\text{days}}$

Table 8-3 Clinical summary of TE-031 treatment

Case No.	Sex	Daily dose (mg)	Duration (days)	Discharge*	PMNL*	<i>N. gonorrhoeae</i> *	<i>C. trachomatis</i> *	Clinical effect	Side-effects
31	M	400	10	##	##	+	+	Poor	-
				+	##	+			
32	M	600	3	##	##	+	+	Excellent	-
				-	-	-	-		
33	M	600	7	##	##	+	+	Excellent	-
				+	##	-	+		
				-	-	-	-		
34	M	600	7	##	##	+	+	Excellent	-
				-	-	-	-		
35	M	600	7	##	##	+	+	Excellent	-
				-	-	-	+		
				-	-	-			
36	M	600	11	##	##	+	+	Poor	-
				+	##	+	+		
				+(11)	##(11)	+(11)	-(11)		
37	M	800	3	##	##	+	+	Excellent	-
		400	4	+	##	-	-		
38	M	900	6	-(10)	-(10)			Excellent	-
				##	##	+	+		
				-	-	-	-		
39	F	300	7	##	##	+	-	Good	-
				-	+	-	-		
40	F	400	7	##	##	+	-	Excellent	-
				+(1)	+(1)	-(1)	-(1)		
				-	+				
41	F	600	7	+	##	+ (-; culture)	-	Fair	-
				+	##				
				+	##	-	-		
42	F	600	7	##	##	+ (-; culture)	-	Excellent	-
				+	##	-	-		
				+	##	-	-		
43	F	300	7	##	##	+	+	Good	-
				##	##	-	-		
44	F	600	7	##	##	+	+	Excellent	-
				+	##				
				+	+	-	-		
45	F	600	7	+	##	+	+	Excellent	-
				+	##	-	+		
				-	+	-	-		

Before

* : 3days
7days

Table 8-4 Clinical summary of TE-031 treatment

Case No.	Sex	Daily dose (mg)	Duration (days)	Discharge*	PMNL*	<i>N. gonorrhoeae</i> *	<i>C. trachomatis</i> *	Clinical effect	Side-effects
46	M	300	3	+	-	-	+	Fair	-
				+(3)	-(3)	-(3)	-(3)		
47	M	300	6	+	##	-	+	Excellent	-
				-	-	-	-		
48	M	300	7	+	+	-	+	Excellent	-
				-	-	-	-		
				-	-	-	-		
49	M	300	7	+	+	-	+	Poor	-
				-	-	-	+		
50	M	300	7	-	-	-	+	Good	-
				-	-	-	-		
51	M	300	14	+	##	-	+	Excellent	-
				-	-	-	-		
				-	-	-	-		
52	M	300	14	+	+	-	+	Poor	-
				+	-	-	-		
				-(17)	-(17)	-(17)	+(17)		
53	M	300	14	+	+	-	+	Excellent	-
				-	-	-	-		
				-(21)	-(21)	-(21)	-		
54	M	300	14	+	+	-	+	Excellent	-
				-	-	-	-		
				-	-	-	-		
55	M	400	7	+	##	-	+	Excellent	-
				-	-	-	-		
56	M	400	13	##	##	-	+	Excellent	-
				-	-	-	-		
				-	-	-	-		
57	M	400	14	##	##	-	+	Excellent	-
				-	-	-	-		
				-	-	-	-		
58	M	400	14	##	##	-	+	Excellent	-
				+	+	-	-		
				-	-	-	-		
59	M	400	14	+	##	-	+	Excellent	-
				-	-	-	-		
				-	-	-	-		
60	M	400	14	+	##	-	+	Excellent	-
				-	-	-	+		
				-	-	-	-		
61	M	400	14	##	##	-	+	Excellent	-
				-	-	-	+		
				-(16)	-(16)	-	-(16)		
62	M	600	3	+	##	-	+	Excellent	-
		300	11	-	-	-	+		
				-	-	-	-		

* Before
7days
14days

Table 8-5 Clinical summary of TE-031 treatment

Case No.	Sex	Daily dose (mg)	Duration (days)	Discharge*	PMNL*	<i>N. gonorrhoeae</i> *	<i>C. trachomatis</i> *	Clinical effect	Side-effects
63	M	600	14	+	##	-	+	Excellent	-
		300	7	-	-	-	+		
64	F	300	1	+	##	-	+	Excellent	-
				+(1)	##(1)	-(1)	-(1)		
65	F	300	7	+	+	-	+	Excellent	-
				+	+	-	-		
66	F	300	7	+	##	-	+	Excellent	-
				+	+	-	-		
67	F	300	7	+	##	-	+	Poor	-
				+	##	-	+		
68	F	300	7	+	+	-	+	Excellent	-
				+	+	-	-		
69	F	300	7	+	+	-	+	Excellent	-
				-	-	-	-		
70	F	300	7	##	##	-	+	Excellent	-
				+	-	-	-		
71	F	300	7	+	+	-	+	Good	-
				+(10)	+(10)	-(10)	-(10)		
72	F	300	7	##	##	-	+	Good	-
				##	##	-	+		
73	F	300	7	##	##	-	+	Fair	-
				+	+	+	-		
74	F	300	7	##	##	-	+	Good	-
				+(10)	+(10)	-(10)	-(10)		
75	F	300	8	##	##	-	+	Excellent	-
				+	+	-	-		
76	F	400	7	##	##	-	+	Excellent	-
				-(9)	-(9)	-(9)	-(9)		
77	F	400	7	##	##	-	+	Excellent	-
				+	+	-	-		
78	F	400	7	+	+	-	+	Excellent	-
				+	-	-	-		
79	F	400	7	##	##	-	+	Excellent	-
				+	+	-	-		

Before
 * : $\frac{7\text{days}}{14\text{days}}$

Table 8-6 Clinical summary of TE-031 treatment

Case No.	Sex	Daily does (mg)	Duration (days)	Discharge*	PMNL*	<i>N. gonorrhoeae</i> *	<i>C. trachomatis</i> *	Clinical effect	Side-effects
80	F	400	7	#	##	-	+	Good	-
				#(33)	#(33)	-(33)	-(33)		
81	F	400	7	#	#	-	+	Excellent	-
				+	#	-	-		
82	F	400	7	#	#	-	+	Good	-
				+	#	-	-		
83	F	400	7	#	##	-	+	Excellent	-
				#	#	-	-		
84	F	400	7	##	##	-	+	Excellent	-
				##	##	-	-		
85	F	400	7	#	##	-	+	Good	-
				#(16)	#(16)	-	-(16)		
86	F	400	7	#	##	-	+	Excellent	-
				#	+	-	-		
87	F	400	7	#	##	-	+	Excellent	-
				#	+	-	+		
88	F	400	7	#	##	-	+	Good	-
				+	+	-	-		
89	F	400	14	##	##	-	+	Excellent	-
				-	##	-	-		
90	F	400	14	-(16)	+(16)	-	+	Excellent	-
				#	#	-	+		
91	F	400	14	+	+	-	-	Excellent	-
				#	##	-	+		
92	F	600	3	-	-	-(10)	-	Unknown	-
				##	##	-	+		
93	M	300	4	-(3)	##(3)	-(3)	+(3)	Poor	-
				##	##	-	-		
94	M	300	7	##(4)	##(4)	-	-	Excellent	-
				+	#	-	-		
95	M	300	12	#	#	-	-	Excellent	-
				-	-	-	-		
96	M	300	14	+	#	-	-	Excellent	-
				-(19)	-(19)	-(19)	-		

Before
 * : $\frac{7\text{days}}{14\text{days}}$

Table 8-7 Clinical summary of TE-031 treatment

Case No.	Sex	Daily dose (mg)	Duration (days)	Discharge*	PMNL*	<i>N. gonorrhoeae</i> *	<i>C. trachomatis</i> *	Clinical effect	Side-effects
97	M	400	3	‡	‡	—	—	Fair	—
				+ (3)	+ (3)	— (3)	— (3)		
98	M	400	7	‡	‡	+ (—; culture)	—	Excellent	—
				—	—	—	—		
99	M	400	7	+	‡	—	—	Excellent	—
				—	—	—	—		
100	M	400	8	‡	‡	—	—	Excellent	—
				—	—	—	—		
101	M	400	13	‡	‡	—	—	Excellent	—
				—	—	—	—		
102	M	400	14	‡	‡	—	—	Good	—
				+	—	—	—		
103	M	400	14	‡	‡	—	—	Good	—
				—	—	—	—		
104	M	400	14	+	+	—	—	Good	—
				—	—	—	—		
105	M	400	14	+	‡	—	—	Good	—
				—	‡	—	—		
106	M	400	14	—	+	—	—	Excellent	—
				—	‡	—	—		
107	M	600	3	— (16)	— (16)	— (16)	— (16)	Good	—
				+	—	—	—		
108	M	600	7	— (4)	— (4)	— (4)	— (4)	Excellent	—
				‡	‡	—	—		
109	F	300	7	—	—	—	—	Excellent	—
				‡	‡	—	—		
110	F	300	7	—	+	—	—	Good	—
				‡	‡	—	—		
111	F	400	7	—	+	—	—	Excellent	—
				‡	‡	—	—		
112	F	400	14	—	+	—	—	Excellent	—
				‡	‡	—	—		

* $\frac{\text{Before}}{\frac{7\text{days}}{14\text{days}}}$

Ⅲ. 考 察

序文で述べた如く、本薬剤の *C. trachomatis* に対する有効性は MIC から期待される如く、かなり顕著なものであることが本試験において証明されたと考えられる。Macrolide 系の市販薬剤である EM の *C. trachomatis* に対する MIC が 0.2 $\mu\text{g/ml}$ であるに比し、本薬剤の MIC がその 1/50~1/100 と低いこと、ならびに本剤と EM との血中濃度の比較において、EM 400 mg に対し、その 1/2 の 200 mg で同等の吸収が得られること¹⁾ から当然の帰結として、EM に比べ本剤の有効率が高いことが容易に理解される。このことは、一般家庭婦人の妊婦例から *C. trachomatis* が 5~10% 検出される事実に対応しうる薬剤としての臨床的意義が深いものと考えられる。しかも、本薬剤の *C. trachomatis* に対する MIC は、成人 *C. trachomatis* 感染症に対する治療薬として一般的に使用され、

有効率が高いとされている DOXY, MINO に比しても MIC が低く、臨床的に治療効果も本治療試験で、ほぼ同等であるということが証明されていることから、一般人、勿論小児も含めて、全 *C. trachomatis* 感染治療薬として有効であると言えよう。

一方、淋菌感染症に対する臨床効果は、800 mg 投与までの成績において有効性は充分とは言えず、今後副作用を考慮して、投与量増加による効果の検討をさらに行う必要があると考えられる。

なお、本薬剤の副作用は、今回のわれわれの成績では 112 例中 1 例も認められていなかったが、全国的な治療試験での安全性検討では、1850 例中副作用発現 42 例 (2.27%) であり、副作用としての症状は下痢、軟便、胃部不快感等の症例がほとんどとされている。なお、皮疹の発現率は 0.22% と低率で、重篤な副作用は認められ

Table 9 Clinical efficacy in urethritis

Diagnosis		Daily dose (mg)	No. of cases	Investigator's evaluation				Efficacy rate (%)			
				Excellent	Good	Fair	Poor	Excellent + Good	Total	Excellent + Good + Fair	Total
Gonococcal	Only (27)	200	1	1				1/1 (100)	15/27(55.6)	1/1 (100)	15/27(55.6)
		300	3	1			2	1/3 (33.3)		1/3 (33.3)	
		400	8	3	1		4	4/8 (50.0)		4/8 (50.0)	
		600	11	6	1		4	7/11(63.6)		7/11(63.6)	
		800	4	1	1		2	2/4 (50.0)		2/4 (50.0)	
	Gonococcal /Chlamydial (11)	300	1	1				1/1 (100)	8/11(72.7)	1/1 (100)	8/11(72.7)
		400	3	1			2	1/3 (33.3)		1/3 (33.3)	
		600	5	4			1	4/5 (80.0)		4/5 (80.0)	
		800	1	1				1/1 (100)		1/1 (100)	
		900	1	1				1/1 (100)		1/1 (100)	
Total		200	1	1				1/1 (100)	23/38(60.5)	1/1 (100)	23/38(60.5)
		300	4	2			2	2/4 (50.0)		2/4 (50.0)	
		400	11	4	1		6	5/11(45.5)		5/11(45.5)	
		600	16	10	1		5	11/16(68.8)		11/16(68.8)	
		800	5	2	1		2	3/5 (60.0)		3/5 (60.0)	
		900	1	1				1/1 (100)		1/1 (100)	
Non-gonococcal	Chlamydial (18)	300	9	5	1	1	2	6/9 (66.7)	15/18(83.3)	7/9 (77.8)	16/18(88.9)
		400	7	7				7/7 (100)		7/7 (100)	
		600	2	2				2/2 (100)		2/2 (100)	
	Non-chlamydial (16)	300	4	3			1	3/4 (75.0)	14/16(87.5)	3/4 (75.0)	15/16(93.8)
		400	10	5	4	1		9/10(90.0)		10/10(100)	
		600	2	1	1			2/2 (100)		2/2 (100)	
Total		300	13	8	1	1	3	9/13(69.2)	29/34(85.3)	10/13(76.9)	31/34(91.2)
		400	17	12	4	1		16/17(94.1)		17/17(100)	
		600	4	3	1			4/4 (100)		4/4 (100)	

Table 10 Clinical efficacy in cervicitis

Diagnosis		Daily dose (mg)	No. of cases	Investigator's evaluation				Efficacy rate (%)			
				Excellent	Good	Fair	Poor	Excellent + Good	Total	Excellent + Good + Fair	Total
Gonococcal	Only (4)	300	1		1			1/1 (100)	3/4 (75.0)	1/1 (100)	4/4 (100)
		400	1	1				1/1 (100)		1/1 (100)	
		600	2	1		1		1/2 (50.0)		2/2 (100)	
	Gonococcal /Chlamydial (3)	300	1		1			1/1 (100)	3/3 (100)	1/1 (100)	3/3 (100)
		600	2	2				2/2 (100)		2/2 (100)	
		Total	300	2		2				2/2 (100)	
Total		400	1	1			1/1 (100)	6/7 (85.7)	1/1 (100)	7/7 (100)	
Total		600	4	3	1		3/4 (75.0)		4/4 (100)		
Non-gonococcal	Chlamydial (2)	300	12	7	3	1	1	10/12(83.3)	26/28(92.9)	11/12(91.7)	27/28(96.4)
		400	16	12	4			16/16(100)		16/16(100)	
	Non-chlamydial (4)	300	2	1	1			2/2 (100)	4/4 (100)	2/2 (100)	4/4 (100)
		400	2	2				2/2 (100)		2/2 (100)	
	Total		300	14	8	4	1	12/14(85.7)	30/32(93.8)	13/14(92.9)	31/32(96.9)
	Total		400	18	14	4		18/18(100)		18/18(100)	

Fig. 3 Effect on *N. gonorrhoeae* in gonococcal urethritis

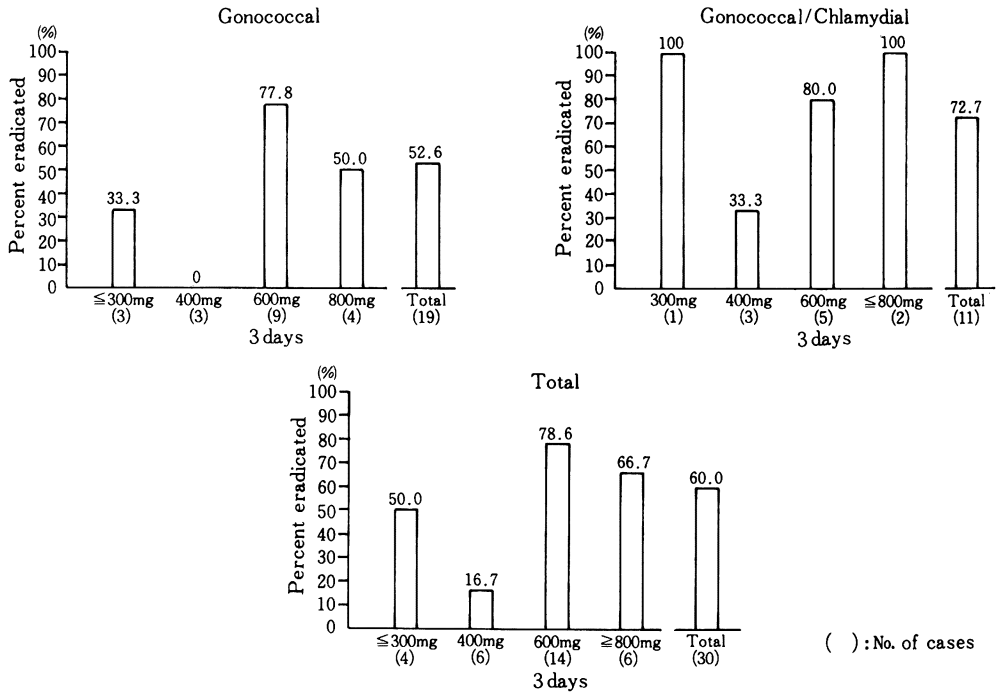


Fig. 4 Effect on macroscopic discharge in gonococcal urethritis

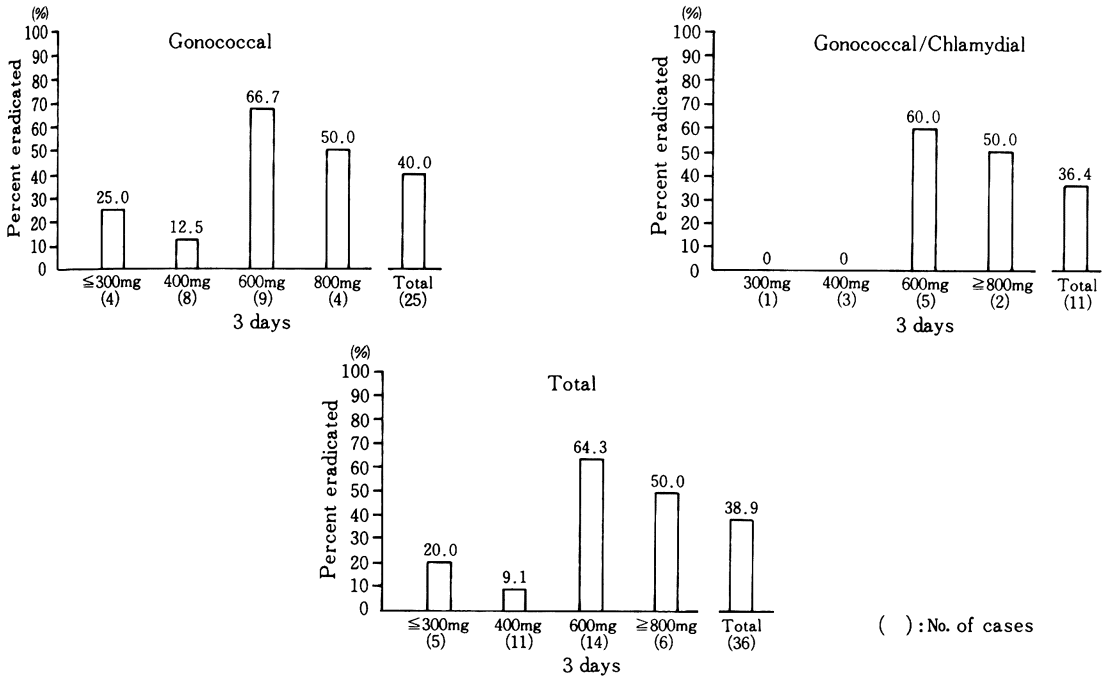


Fig. 5 Clinical efficacy in gonococcal urethritis (By criteria for evaluation of clinical efficacy)

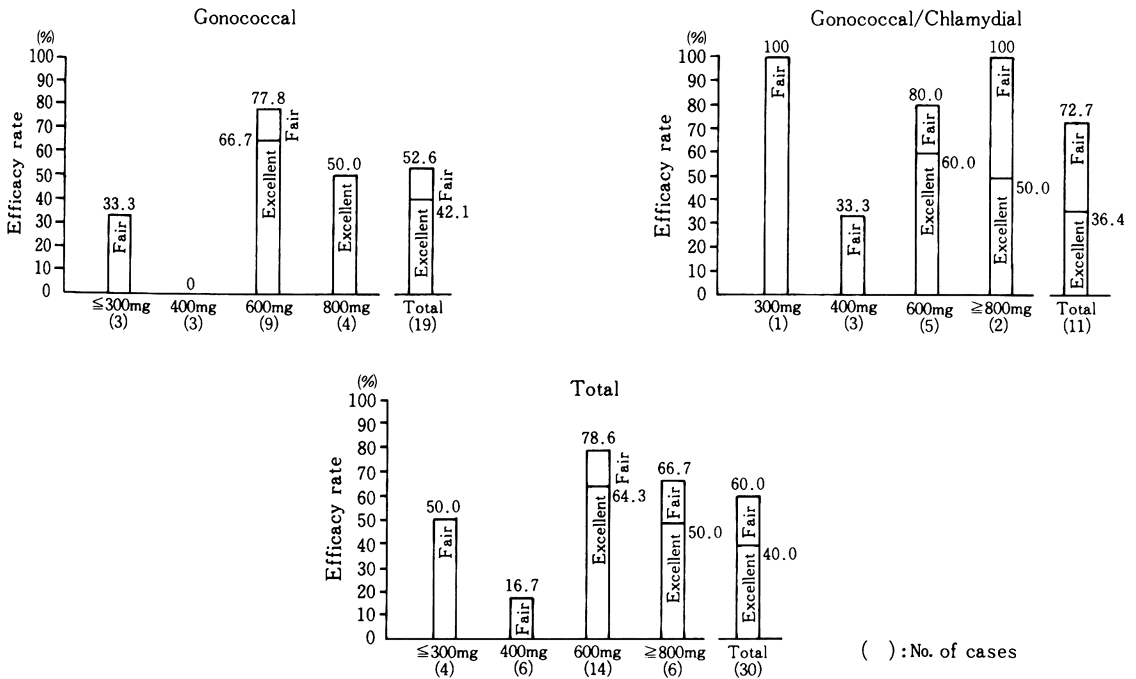


Fig. 6 Clinical efficacy rate in gonococcal urethritis
(By criteria for evaluation of clinical efficacy)

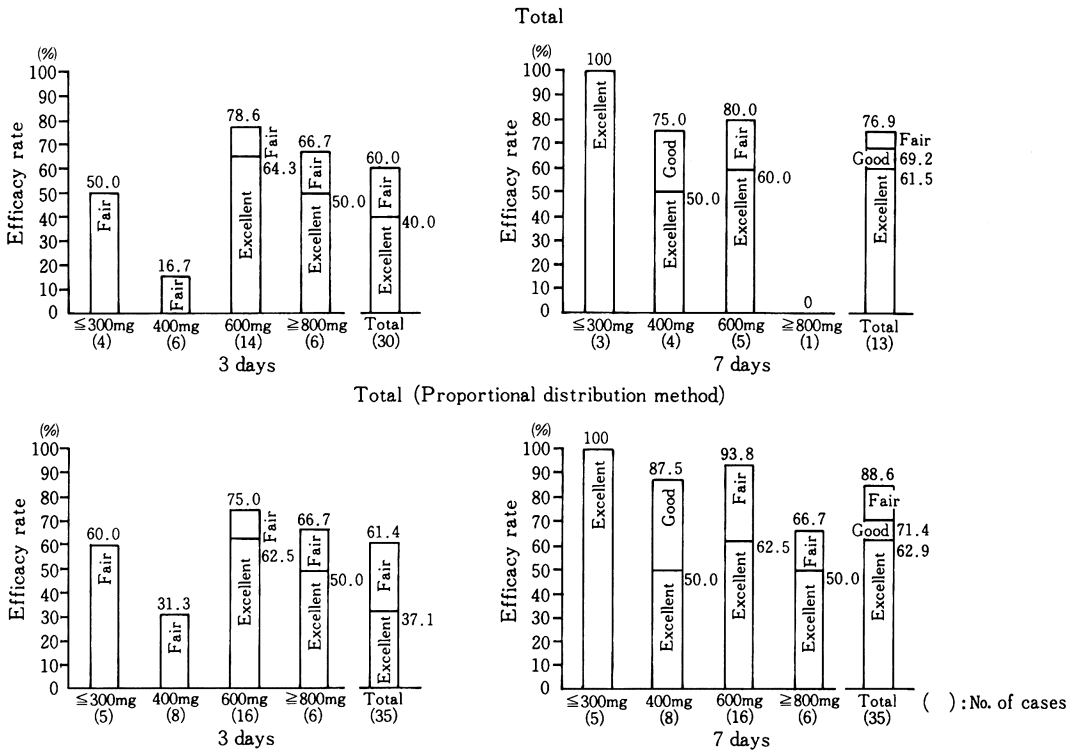


Table 11 Comparison between MICs against *N. gonorrhoeae* and clinical efficacy

No. of cases	MIC ($\mu\text{g/ml}$)							
	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13
1	Excellent (450mg)	Good (450mg)	Excellent (300mg)	Poor (300mg)	Poor (400mg)	Poor* (600mg)	Fair (600mg)	Poor (600mg)
2		Excellent (600mg)	Excellent (600mg)	Excellent (400mg)	Poor (600mg)			
3			Excellent (600mg)	Poor (600mg)				
4				Poor* (600mg)				
5				Good (600mg)				
6				Excellent (600mg)				

* : PPNG
() : Daily dose

Fig. 7 Clinical efficacy in chlamydial urethritis
(By criteria for evaluation of clinical efficacy)

▨ : *C. trachomatis* ▩ : Macroscopic discharge
 ▤ : PMNL □ : Clinical efficacy

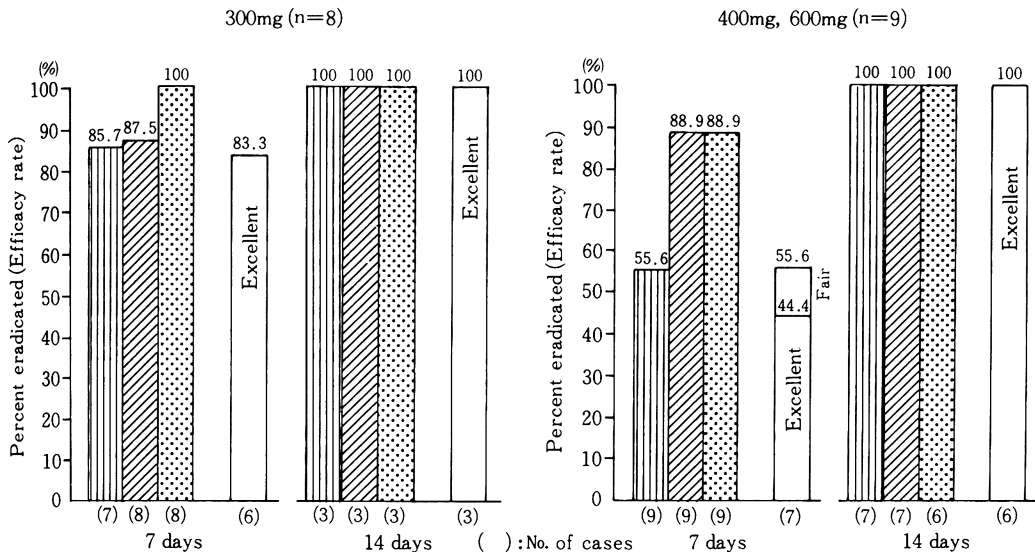


Fig. 8 Clinical efficacy in chlamydial urethritis (n=17)
(By criteria for evaluation of clinical efficacy)

Total (Proportional distribution method)

▨ : *C. trachomatis* ▩ : Macroscopic discharge
 ▤ : PMNL □ : Clinical efficacy

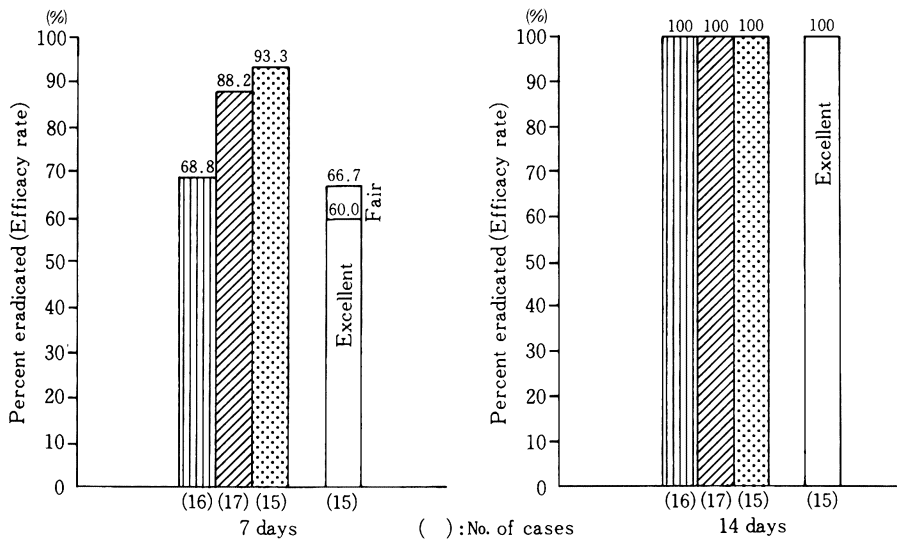


Fig. 9 Clinical efficacy in non-gonococcal/non-chlamydial urethritis
(By criteria for evaluation of clinical efficacy)

▨ : Macroscopic discharge ▤ : PMNL □ : Clinical efficacy

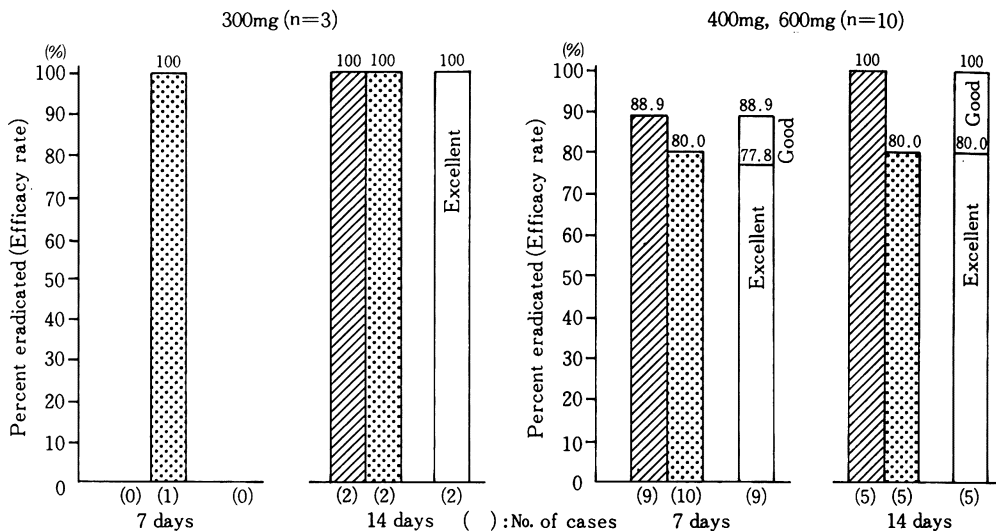


Fig. 10 Clinical efficacy in non-gonococcal/non-chlamydial urethritis (n=13)
(By criteria for evaluation of clinical efficacy)

Total (Proportional distribution method)

▨ : Macroscopic discharge ▤ : PMNL □ : Clinical efficacy

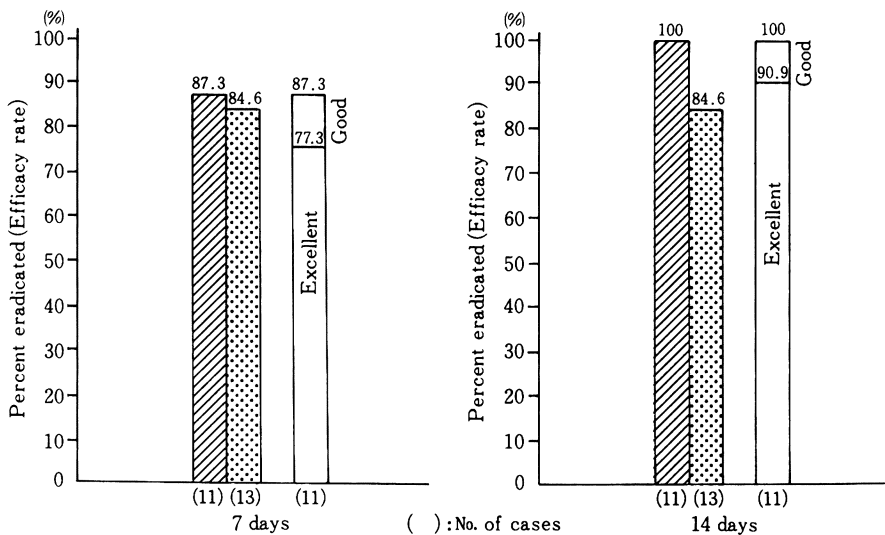
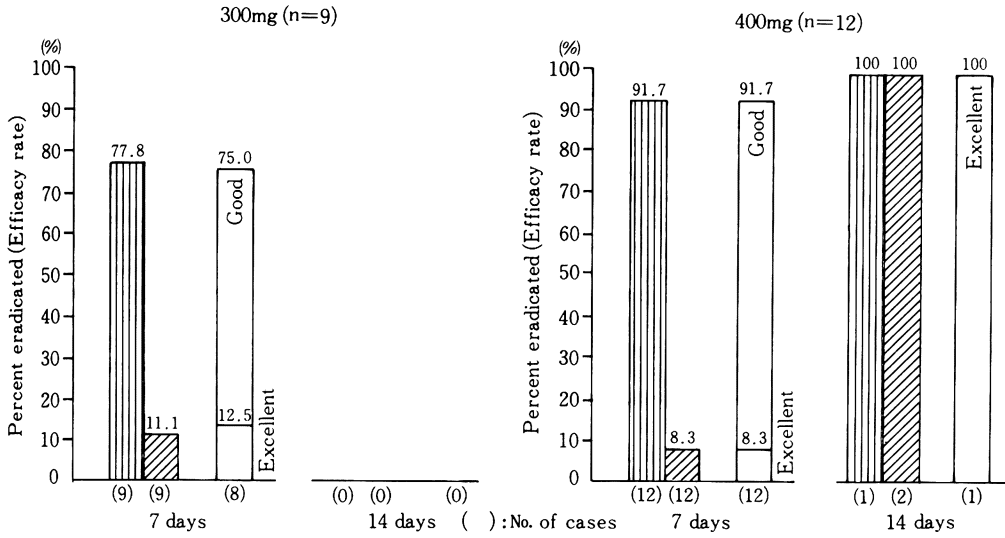


Fig. 11 Clinical efficacy in chlamydial cervicitis
(By criteria for evaluation of clinical efficacy)

▨: *C. trachomatis* ▩: Macroscopic discharge □: Clinical efficacy



なかった。EM と同様あまり重篤な症状が本薬剤使用においてはほとんどないと考えられる。

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

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON EFFICACY OF TE-031 (A-56268) IN TREATMENT
OF MALE URETHRITIS AND CERVICITIS

(Sapporo Clinical Research Group for STD)

YOSHIKI KUMAMOTO, SHIGERU SAKAI, TAKUJI TSUNEKAWA and KENJI HAYASHI
Department of Urology, Sapporo Medical College, Sapporo

SHIGEO TABATA
Tabata Dermatology and Urology Clinic, Sapporo

TSUTOMU GORO
Sapporo Urology Clinic, Sapporo

KINICHI IGAWA
Department of Urology, Self-Defense Force Sapporo Hospital, Sapporo

HITOSHI TANDA and SHUJI KATO
Sanjukai Hospital, Sapporo

FUMIHIKO KAMITO
Kosei Urology Clinic, Sapporo

SHUNJI IKEGAKI
Ikegaki Clinic, Sapporo

HIROSHI YOSHIO
Yoshio Hospital, Sapporo

TORU UENO and KAZUHIKO MORI
Daiichi Clinical Research Center, Sapporo

KOICHI DEGUCHI
Tokyo Clinical Research Center, Tokyo

We carried out basic and clinical studies on TE-031 (A-56268), a new macrolide antibiotic, in urogenital infections caused by *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis*.

The MICs of TE-031 for gonococci were 0.05–6.25 $\mu\text{g/ml}$, and the peak was at 0.1–0.2 $\mu\text{g/ml}$. The MICs were not affected by β -lactamase production.

In relation to *C. trachomatis*, TE-031 showed a low MIC of 0.003 $\mu\text{g/ml}$, which is only 1/100 that of erythromycin (EM) and about 1/10 that of doxycycline (DOXY).

The clinical efficacy of TE-031 was investigated in 38 cases of gonococcal male urethritis and 7 cases of gonococcal cervicitis treated with a daily dose of 200–900 mg, as well as in 34 cases of non-gonococcal male urethritis and 33 of non-gonococcal cervicitis given 300–600 mg/day. The following efficacy rates (as assessed by the investigator) were obtained.

Gonococcal male urethritis : 60.5%

Gonococcal cervicitis : 85.7%

Non-gonococcal male urethritis : 85.3%

Non-gonococcal cervicitis : 93.8%

None of these patients experienced any side-effects.

The above clinical findings demonstrate that TE-031 has excellent clinical efficacy against urogenital STD, especially non-gonococcal infections. Against gonococcal infections, however, 800 mg daily cannot be considered to provide sufficient clinical efficacy. Future study of higher dosages of TE-031, with attention to possible side-effects, is necessary.