

## 皮膚科領域における TE-031 の基礎的・臨床的検討

小原淳伸・赤木 理・神崎寛子  
金本昭紀子・野原 望  
岡山大学医学部皮膚科学教室

梅村茂夫  
岡山市立岡山市民病院皮膚科

新しく開発されたマクロライド系抗生剤である TE-031 の皮膚科領域における有効性、安全性を検討するため、基礎的、臨床的検討を行い、以下の結果を得た。

1. 皮膚細菌感染病巣より分離した *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) 50 株に対する TE-031 の最小発育阻止濃度 (MIC) のピークは  $0.39 \mu\text{g/ml}$  にあり、高度耐性株は 34.0% みられ、感受性株と明瞭に区分された。

2. ラットに TE-031 を 50 mg/kg 経口投与し、血清中濃度、皮膚内濃度の推移を検討した。皮膚内濃度は投与 30 分後よりすべて血清中濃度より約 4 倍の高値を示した。

3. 34 例の皮膚細菌感染症を持った患者に対し TE-031 を 1 日 200~600 mg 経口投与し、有効率 (臨床効果で有効以上の率) 79.4% (27/34) を得た。副作用は 3 例 (1 例は胃部不快感, 2 例は下痢) であった。

これらの結果より TE-031 は皮膚科領域において有用な薬剤と思われる。

TE-031 は大正製薬株式会社において開発された、エリスロマイシン (EM) から合成された新規のマクロライド系抗生剤である。酸に極めて安定で、経口投与により高い血清中濃度を持続し、組織移行も従来のマクロライド剤より数倍から数十倍よい。また抗菌スペクトル、抗菌力は EM とほぼ同等である<sup>1)</sup>。

今回、当科において、TE-031 の基礎的、臨床的検討を行ったので以下に報告する。

## I. 材料と方法

### 1. 基礎的検討

#### 1) 抗菌力

当科において 1986 年 9 月から 1987 年 3 月までに皮膚細菌感染病巣より分離した *S. aureus* 50 株に対する TE-031, EM, ミデカマイシン (MDM) の MIC を日本化学療法学会標準法により測定した (接種菌量は  $10^6$  cfu/ml)。

#### 2) ラット血清中、皮膚内濃度測定

1 群 5 匹として、計 20 匹の雄ウイスター系ラット (体重 140~160 g) に胃管で TE-031 を 50 mg/kg 投与し、30 分後、1 時間後、2 時間後、4 時間後にエーテル麻酔下で頸動脈より採血し、屠殺後、背部の除毛皮膚を 1 g 採取した。血液は室温で 3,000 rpm, 20 分間遠沈し、血清分離した。皮膚はハサミで細切後、4 ml の 1/15 M Phosphate buffer (pH 7.0) を加え、ポリトロンホモジナイ

ザーで磨砕し、2℃, 10,000 rpm, 30 分間遠沈し上清を検体とした。

検量線は TE-031 の皮膚内濃度測定用に 1/15 M Phosphate buffer (pH 7.0) を、血清中濃度測定用にコンセラ (日本製薬社製) を用いて希釈し、希釈系列を作成した。上記ラットからの検体、および希釈系列を、ディスク (東洋濾紙社製  $\phi$  8 mm) を用い、*M. luteus* を検定菌として Bioassay を行った。

### 2. 臨床的検討

1986 年 4 月より同年 11 月までの間に当科を受診した 34 例の皮膚細菌感染症患者に TE-031 を 1 日量 200~600 mg を 2 回分割経口投与した。投与期間は 3 日から 14 日とした。原則として投与開始日、3 日目、5 日目、7 日目、10 日目、14 日目に自他覚所見、副作用の有無を観察した。外科的処置は細菌培養のための穿刺以外は行わず、効果判定に影響を及ぼすと思われる他の抗菌剤、鎮痛剤等は併用しなかった。臨床効果は、投与終了時に主治医の主観的な判断により著効 (Excellent)、有効 (Good)、やや有効 (Fair)、無効 (Poor) の 4 段階で判定した。原則として投与開始日、投与終了時に細菌培養を行い、細菌学的効果を、消失、一部消失、不変、菌交代、不明の 5 段階で判定した。また各分離菌に対する TE-031 の MIC を測定した。可能な症例に対しては、投与前と後の臨床検査を行った。

II. 結 果

1. 基礎的検討

1) 抗菌力

Fig. 1 に TE-031, EM, MDM の臨床分離 *S. aureus* 50 株 に対する MIC の累積百分率曲線を示した。TE-031 の MIC 分布のピークは  $0.39 \mu\text{g/ml}$  にあり、 $100 \mu\text{g/ml}$  以上の高度耐性株 17 株 (34%) と  $0.78 \mu\text{g/ml}$  以下の感受性株 32 株 (64%) は明瞭に区分される。EM もほぼ同様の MIC 分布を示した。MDM は感受性株が、 $1.56 \mu\text{g/ml}$  から  $3.13 \mu\text{g/ml}$  に集中し、 $100 \mu\text{g/ml}$  以上の高度耐性株は 20.0% (10/50) であった。つまり、TE-031 と EM はほぼ同等の抗菌力を示し、MDM はこれらより 2 管程度劣る抗菌力であった。

2) ラット血清中、皮膚内濃度

Fig. 2 にラットに TE-031 を  $50 \text{ mg/kg}$  経口投与した時の血清中、皮膚内濃度の推移を示した。皮膚内濃度は 30 分後より血清中濃度の約 4 倍の高値を示した。血清中、皮膚内濃度はともに 2 時間後に、 $1.6 \mu\text{g/ml}$ 、 $7.2 \mu\text{g/g}$  のピークに達し、その後緩徐に低下した。

2. 臨床的検討

Table 1 に TE-031 を投与した 34 症例の概要を示した。年齢は 15~76 歳で、男性 16 例、女性 18 例であった。1 日

Fig. 2 Skin and serum levels of TE-031 in rats

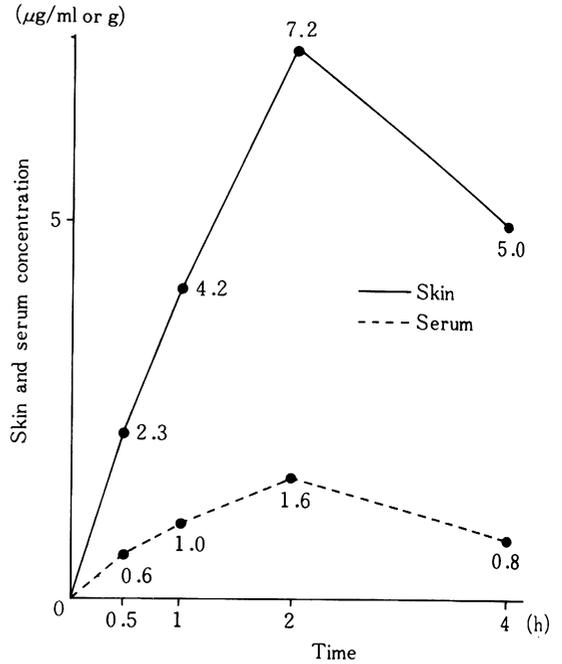
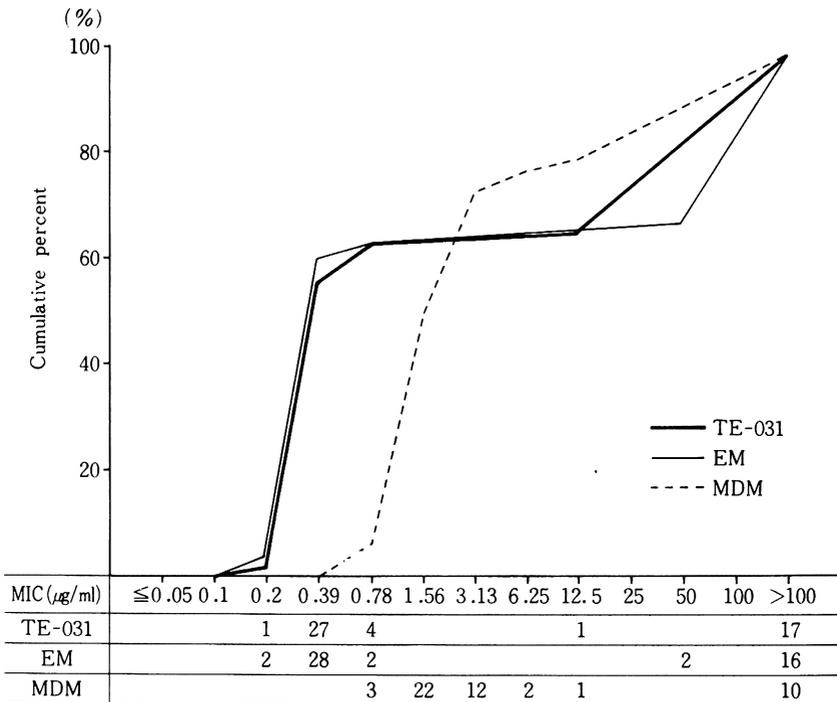


Fig. 1 Sensitivity distribution of clinical isolates of *S. aureus* 50 strains ( $10^6$  cfu/ml)



MIC (µg/ml)	≤0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
TE-031		1	27	4					1				17
EM		2	28	2							2		16
MDM					3	22	12	2	1				10

Table 1-1 Clinical summary of TE-031 treatment

Case No.	Age	Sex	Diagnosis		Treatment		Isolated organism		MIC <sub>50</sub> ( $\mu$ g/ml, 10 <sup>6</sup> )		Effect		Side-effects	
			Underlying disease		(mg $\times$ times $\times$ days)	Total (g)	Before	After	Before	After	Clinical	Bact.		
1	53	M	Folliculitis		100 $\times$ 2 $\times$ 4	0.8	<i>P. acnes</i>	—	—	—	—	Excellent	Eliminated	—
			D.M.											
2	35	M	Folliculitis		200 $\times$ 2 $\times$ 7	2.8	<i>S. aureus</i>	—	0.2	—	—	Excellent	Eliminated	—
			Pemphigus vulgaris											
3	21	F	Folliculitis		200 $\times$ 2 $\times$ 10	4.0	<i>S. aureus</i>	—	>100	—	—	Fair	Eliminated	—
			—											
4	54	M	Folliculitis		150 $\times$ 2 $\times$ 3	0.9	N.D.	—	—	—	—	Excellent	Unknown	—
			Psoriasis vulgaris											
5	15	M	Folliculitis		150 $\times$ 2 $\times$ 14	4.2	N.G.	—	—	—	—	Fair	Unknown	—
			Psoriasis vulgaris											
6	19	F	Folliculitis		200 $\times$ 2 $\times$ 13	5.2	<i>P. acnes</i>	—	<0.025	—	—	Fair	Eliminated	—
			Atopic dermatitis											
7	33	M	Acne conglobata		200 $\times$ 2 $\times$ 13	5.2	N.G.	—	—	—	—	Poor	Unknown	—
			—											
8	16	M	Acne conglobata		200 $\times$ 2 $\times$ 15	6.0	<i>Staphylococcus sp.</i>	—	0.05	—	—	Poor	Unchanged	—
			—											
9	21	F	Acne conglobata		150 $\times$ 2 $\times$ 6	1.8	<i>Staphylococcus sp.</i>	—	0.05	—	—	Poor	Unknown	—
			—											
10	17	F	Furuncle		150 $\times$ 2 $\times$ 5	1.5	N.D.	—	>100	—	—	Good	Eliminated	—
			Atopic dermatitis											
11	62	F	Furuncle		200 $\times$ 2 $\times$ 5	2.0	<i>S. aureus</i>	—	0.2	—	—	Excellent	Eliminated	—
			Pemphigus vulgaris											
12	52	F	Furuncle		200 $\times$ 2 $\times$ 9	3.6	N.D.	—	—	—	—	Good	Unknown	—
			—											
13	67	F	Furunculosis		100 $\times$ 2 $\times$ 14	2.8	<i>Staphylococcus sp.</i>	—	0.05	—	—	Poor	Unknown	—
			—											
14	56	M	Carbuncle		200 $\times$ 2 $\times$ 13	5.2	N.D.	—	>100	—	—	Good	Eliminated	—
			Dermatomyositis											
15	75	F	Impetigo contagiosa		300 $\times$ 2 $\times$ 3	3.4	<i>S. aureus</i>	—	—	—	—	Excellent	Eliminated	—
			—											
16	76	M	Pruritus cutaneus		200 $\times$ 2 $\times$ 4	2.1	<i>Staphylococcus sp.</i>	—	0.025	—	—	Excellent	Eliminated	—
			Eczema impetiginosum											
17	25	F	Eczema impetiginosum		150 $\times$ 2 $\times$ 4	1.2	<i>S. aureus</i>	—	0.1	—	—	Excellent	Eliminated	—
			—											

N.D. : Not done      N.G. : No growth

Table 1-2 Clinical summary of TE-031 treatment

Case No.	Age	Sex	Diagnosis		Treatment		Isolated organism		MIC ( $\mu\text{g/ml}$ , $10^6$ )		Effect		Side-effects
			Underlying disease		(mg $\times$ times $\times$ days)	Total (g)	Before	After	Before	After	Clinical	Bact.	
18	59	M	Eczema impetiginosum		200 $\times$ 2 $\times$ 5	2.0	<i>S. aureus</i>	0.1	—	Good	Eliminated	—	
19	54	F	Psoriasis vulgaris		150 $\times$ 2 $\times$ 8	2.4	<i>S. aureus</i>	0.2	—	Excellent	Eliminated	Abdominal discomfort	
20	16	M	Pyogenic paronychia	D.M.	150 $\times$ 2 $\times$ 7	2.1	<i>S. aureus</i>	0.1	—	Good	Eliminated	—	
21	45	M	Nephrose		200 $\times$ 2 $\times$ 7	2.8	N.D.	—	—	Good	Unknown	—	
22	49	F	Lymphangitis		200 $\times$ 2 $\times$ 8	3.2	<i>Staphylococcus</i> sp.	0.05	—	Good	Eliminated	—	
23	27	M	Infectious atheroma		200 $\times$ 2 $\times$ 7	2.8	<i>Staphylococcus</i> sp.	0.05	—	Good	Eliminated	—	
24	22	M	Recklinghausen d.		200 $\times$ 2 $\times$ 7	2.8	<i>Staphylococcus</i> sp.	0.05	—	Good	Eliminated	—	
25	40	F	Infectious atheroma		200 $\times$ 2 $\times$ 7	2.8	N.D.	—	—	Excellent	Unknown	—	
26	38	F	Infectious atheroma	D.M.	200 $\times$ 2 $\times$ 11	4.4	<i>S. aureus</i>	>100	—	Good	Eliminated	—	
27	31	M	Infectious atheroma		100 $\times$ 2 $\times$ 7	1.4	N.D.	—	—	Good	Unknown	—	
28	20	F	Infectious atheroma		200 $\times$ 2 $\times$ 6	2.4	N.D.	—	—	Good	Unknown	—	
29	47	F	Secondary infection	SLE	200 $\times$ 2 $\times$ 3	1.2	<i>S. aureus</i>	0.2	—	Excellent	Unknown	Diarrhea	
30	63	F	Secondary infection		200 $\times$ 2 $\times$ 7	2.8	N.D.	—	—	Good	Eliminated	—	
31	55	F	Hypertension		200 $\times$ 2 $\times$ 7	2.8	<i>S. aureus</i>	0.1	—	Good	Eliminated	—	
32	45	M	Secondary infection	R.A.	200 $\times$ 2 $\times$ 14	5.6	N.D.	—	—	Fair	Unknown	Diarrhea	
33	74	M	Secondary infection		150 $\times$ 2 $\times$ 10	3.0	<i>Staphylococcus</i> sp.	>100	—	Good	Unknown	—	
34	74	F	Secondary infection	D.M.	200 $\times$ 2 $\times$ 7	2.8	<i>E. coli</i>	>100	—	Good	Eliminated	—	
			Secondary infection		200 $\times$ 2 $\times$ 4	1.6	<i>P. asaccharolyticus</i>	0.05	—	Excellent	Unknown	—	
							N.G.	—	—				

N.D. : Not done

N.G. : No growth

Table 2 Laboratory findings of TE-031

Case No.	Before After	RBC (10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup> )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Eosino (%)	Baso (%)	Neutro (%)		Lympho (%)	Mono (%)	Plts. (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	GOT (IU)	GPT (IU)	Al-P (IU)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)	Na <sup>+</sup> (mEq/L)	K <sup>+</sup> (mEq/L)	Cl <sup>-</sup> (mEq/L)
								St.	Seg.												
2	B	501	14.7	45.5	8200	0	0	2	70	22	6	24.1	19	50	92	0.88	14.0	0.80	140	3.8	102
	A	471	14.2	42.4	8800	1	0	2	72	24	2	24.1	16	52	91	0.62	13.0	0.90	141	3.5	105
3	B	416	12.2	36.9	7000	2	0	3	63	29	3	21.1	14	10	32	0.71	13.4	0.70	139	4.0	102
	A	425	12.8	37.5	6200	2	0	0	44	49	5	24.8	15	10	31	0.64	13.2	0.72	140	4.2	103
7	B	499	16.3	45.7	8200	1	0	3	60	31	5	35.7	15	10	135	0.84	18.0	0.90	140	3.8	107
	A	512	16.2	46.1	7400	3	1	3	53	37	3	38.8	15	12	136	0.74	18.0	0.90	139	3.9	107
12	B	452	13.4	39.6	7200	1	0	3	66	26	4	18.6	19	14	55	0.43	16.8	0.58	145	4.1	111
	A	447	13.1	39.5	5000	5	0	6	45	37	7	20.1	22	19	54	0.39	13.4	0.71	141	4.0	103
13	B	452	11.8	37.6	4200	3	1	2	55	30	9	16.1	27	19	229	0.37	10.0	0.70	141	3.5	108
	A	436	11.5	36.1	4600	3	2	2	60	26	7	14.9	40	29	212	0.35	12.0	0.60	139	3.4	107
14	B	495	14.8	44.5	10100	8	1	1	45	41	4	32.1	20	10	151	0.37	14.0	1.10	140	3.9	105
	A	509	15.2	45.1	11600	12	0	4	49	30	4	29.9	21	17	161	0.30	14.0	1.10	137	4.1	98
15	B	441	13.2	40.9	6800	11	0	0	45	39	5	22.8	24	20	101	0.50	18.4	0.70	141	4.3	105
	A	392	11.8	36.4	4200	6	1	6	40	40	7	16.4	14	12	67	0.58	10.4	0.69	144	4.1	107
18	B	429	14.1	41.5	7400	1	0	1	66	26	6	20.2	21	17	133	0.60	11.0	0.90	142	4.4	102
	A	422	13.8	40.6	6800	1	1	1	77	16	4	25.9	23	17	130	0.47	13.0	1.00	138	4.5	101
21	B	517	14.9	44.4	9600	1	1	3	64	28	3	21.0	17	15	47	0.37	11.3	0.95	137	4.5	103
	A	511	14.8	43.8	8300	6	0	1	62	26	5	23.5	18	15	45	0.27	17.7	0.96	141	3.8	106
22*	B	510	14.7	45.7	5800	5	0	9	42	38	6	22.1	17	18	60	0.49	14.5	0.60	141	3.7	104
	A	507	14.4	44.6	6900	2	4	2	57	33	2	25.6	17	17	55	0.36	11.3	0.67	138	3.8	103
23	B	497	13.9	42.3	5600	0	1	0	79	17	3	22.5	13	12	28	0.87	15.5	0.76	139	3.6	103
	A	511	14.5	43.4	4800	1	1	0	69	22	7	22.4	18	18	31	0.86	17.3	0.79	140	4.3	103
24	B	491	15.5	46.0	10300	3	0	2	71	18	6	35.1	13	7	60	0.53	10.7	0.89	139	4.3	107
	A	508	15.9	47.6	8700	4	0	2	59	28	7	41.5	15	10	55	0.52	9.5	0.83	142	4.0	103
27	B	471	13.9	40.5	8100	2	0	2	47	40	9	20.3	19	12	165	0.25	12.0	0.80	141	3.8	106
	A	469	13.8	40.2	7000	2	2	4	62	22	8	21.4	16	10	154	0.29	12.0	0.70	139	3.6	106
29	B	387	13.0	37.8	4100	0	1	1	67	25	5	32.0	24	18	41	0.38	16.4	0.57	137	4.5	106
	A	387	12.5	37.9	5600	2	0	2	82	11	2	33.3	44	26	-	-	11.3	0.62	-	-	-
34	B	389	12.1	35.6	4900	0	0	0	70	27	3	16.0	15	10	31	0.57	14.3	0.67	142	4.1	107
	A	399	12.4	37.0	3700	0	1	1	61	32	5	-	14	10	35	0.42	17.1	0.76	142	3.7	107

\* : CRP 0.4 → 7.9

投与量は200 mgが3例, 300 mgが9例, 400 mgが21例, 600 mgが1例だった。感染症の内訳は, 毛嚢炎6例, 集簇性瘡瘡3例, 疔3例, 疔腫症1例, 癰1例, 伝染性膿痂疹1例, 膿痂疹性湿疹3例, 化膿性爪囲炎2例, 表在性リンパ管炎1例, 感染性粉瘤7例, 二次感染6例であった。臨床効果は著効11例, 有効16例, やや有効4例, 無効3例で有効率は79.4%(27/34)であった。各群を比較してみると, 毛嚢炎と集簇性瘡瘡の群で, 有効率がそれぞれ50.0%(3/6), 33.3%(1/3)と低かった。

分離菌は24例, 26菌株であり, *S. aureus* 13株, *Staphylococcus* sp. 9株, *P. acnes* 2株, *E. coli*, *P. asaccharolyticus* 各1株であった。これらの分離菌に対するTE-031のMICは, *S. aureus* では, 0.1  $\mu\text{g/ml}$ , 0.2  $\mu\text{g/ml}$  のもの4株ずつ, >100  $\mu\text{g/ml}$  のもの4株, 不明1株で, *Staphylococcus* sp. では, 0.05  $\mu\text{g/ml}$  以下のもの8株, >100  $\mu\text{g/ml}$  のもの1株であった。分離菌の消失率は95.0%(19/20)であった。副作用は3例にみられた。症例19は内服開始日から軽度の胃部不快感をみ, 内服は継続可能であったが, 症状はTE-031投与を中止するまで続いた。症例29は内服2日目より軽度の下痢をみたが内服を継続でき, 症状はその翌日に消失した。症例31は内服開始日より軽度の下痢がみられ, 内服の継続はできたが症状は中止するまで続いた。これらの副作用に対し特別の処置は行わなかった。

Table 2に臨床検査を施行した15例を示した。そのうち1例(症例22)にCRPの上昇をみた。

### Ⅲ. 考 察

皮膚科領域の細菌感染症の原因菌は<sup>2,3)</sup>, 60~70%を *S. aureus*, 15~20%を *S. epidermidis* (および coagulase negative staphylococci), 10~20%をグラム陰性桿菌が占める。疔, 疔腫症, 癰, 伝染性膿痂疹, 蜂窩織炎では *S. aureus* が100%近くを占めるが, 浅在性毛嚢炎, 感染性粉瘤では *S. epidermidis* が60%以上を占める。また, 二次感染ではグラム陰性桿菌, *S. aureus*, *S. epidermidis* などの混合感染が多い。さらに, 瘡瘡, 成人汗腺膿瘍などでは嫌気性菌の関与が考えられる。これらの菌に対して, TE-031の抗菌力をみると, *S. aureus* では高度耐性株と感受性株に分かれ, 3.13  $\mu\text{g/ml}$  以下の菌は60~70%とEMと同等の良好な抗菌力を持つ。今回のわれわれの成績も同様であった。また, *S. epidermidis*, 嫌気性菌にはさらにより抗菌力を持つ<sup>1)</sup>。したがって, TE-031は, 野原らが述べるように<sup>3)</sup>, 軽・中等症の感染症, 生

検後の感染予防, 嫌気性菌の関与が考えられる感染病巣に特に有効と思われる。

TE-031の特徴は, 内服後の血清中濃度の高さと組織移行の良さであろう。今回, ラットを用いた皮膚移行試験では, TE-031の皮膚内濃度は投薬30分後より血清中濃度の約4倍の高値を示した。また, 健康成人に本剤を200 mg単回投与した時, 投与後3時間まで0.77  $\mu\text{g/ml}$  の血清中濃度を維持した<sup>1)</sup>。同様の血清中濃度を得るためには, EM, JM<sup>4)</sup> では400 mgを投与する必要がある。以上の, TE-031のラットでの皮膚内移行, 成人での血清中濃度の結果を考える時, ヒトでの本剤の皮膚への移行も良好と思われる。一般にマクロライド系薬剤は皮膚内濃度が血清中濃度とほぼ同じレベルに達すると考えられている<sup>2)</sup>が, 本剤はこれを上回る可能性がある。最近のデータでも<sup>1)</sup>, 成人の本剤内服後の濃度が血清中濃度を上回る結果が得られている。

今回, われわれのTE-031の臨床効果の検討では79.4%の有効率が得られた。毛嚢炎のやや有効だった3例のうち, 2例は基礎疾患に尋常性乾癬, アトピー性皮膚炎があり, 長期間副腎皮質ホルモンを外用していた。そのための影響はあると思われる。また集簇性瘡瘡は単なる細菌感染症ではなく, 細胞性免疫の異常など宿主側の因子が大きい<sup>5)</sup>とされ, 症状改善が遅延していたと思われる。

副作用は胃部不快感が1例に, 下痢が2例にみられたが, いずれも内服を中止したり, 特別の処置を行うほどのものではなかった。以上よりTE-031は皮膚細菌感染症に対して有効な薬剤と思われた。

### 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) 荒田次郎, 山本康生, 池田政身: 皮膚科領域における抗生物質の現状。皮膚科の臨床, 26: 721~739, 1984
- 3) 野原 望, 梅村茂夫: 皮膚細菌感染症に対する新しいマクロライド剤の使い方。Progress in Medicine, 6: 3197~3201, 1986
- 4) 早川 實: 皮膚科領域における抗生剤療法について。皮膚, 26: 15~42, 1984
- 5) 佐藤信輔: 集簇性瘡瘡。現代皮膚科学大系第15巻: 310~313, 中山書店, 東京, 1983

## TE-031(A-56268) IN THE FIELD OF DERMATOLOGY

ATSUNOBU OHARA, OSAMU AKAGI, HIROKO KANZAKI, AKIKO KANAMOTO and NOZOMI NOHARA  
Department of Dermatology(Director : Prof. N. Nohara), Okayama University Medical School, Okayama

SHIGEO UMEMURA  
Department of Dermatology, Okayama City Hospital, Okayama

We studied a new antibiotic, TE-031(A-56268), basically and clinically for its efficacy and safety, and obtained the following results.

1. TE-031 showed a peak minimum inhibitory concentration(MIC) at  $0.39 \mu\text{g/ml}$  (inoculum size :  $10^6$  cfu/ml) against 50 strains of *Staphylococcus aureus* isolated from skin lesions.

Of all strains, 34.0% were highly resistant, and these were clearly separated from sensitive strains.

2. We administered 50 mg/kg of TE-031 orally to 20 male rats and measured the concentration in serum and skin. That in skin was four times as high as in serum.

3. We also administered TE-031 orally to 34 patients, and obtained 79.4% (27/34) clinical efficacy (good + excellent cases). Adverse reactions were observed in 3 patients (one had abdominal discomfort, two had diarrhea). These data show that TE-031 is useful in the field of dermatology.