

【総 説】

テリスロマイシンの概要

河 野 茂

長崎大学医学部第二内科*

Key words: テリスロマイシン, TEL, ケトライド系抗菌薬, 概要

近年、国内においては新GCPの施行以降、治験の停滞が述べられてきて久しい。また、新規に開発される抗菌薬の数は、70年代～80年代に比べると大きく減少してきている。現在の新薬開発においては、既存の医薬品にない特徴を明確にすることが必要であり、抗菌薬特有の問題としては耐性菌の克服も視野に入れた新薬開発が感染症治療の発展のためにも強く求められている。耐性菌の問題としてはMRSA（メチシリン耐性黄色ブドウ球菌）のみならず、近年PRSP（ペニシリン耐性肺炎球菌）など市中感染症の原因菌の耐性化が問題となってきた¹⁾。耐性肺炎球菌が問題視される理由は、市中感染症における原因菌であることに加え、ペニシリン系、セフェム系あるいはマクロライド系など多くの抗菌薬に対して耐性を示す多剤耐性菌であり、さらに国内ではその耐性化率が高率であるという点にある。1999～2000年に呼吸器感染症の患者から分離された臨床分離株に対する薬剤感受性調査結果²⁾では、日本で分離された肺炎球菌のペニシリンG（penicillin G, PCG）に対する中等度耐性を加えた耐性化率は64.3%、セフェム系抗菌薬に対しては54.5～81.2%であり、エリスロマイシン（erythromycin, EM）に対する耐性化率はさらに高率

で77.9%と報告されている（Fig. 1）。

これらを背景として、多剤耐性肺炎球菌に対して強い抗菌力を有するケトライド系抗菌薬テリスロマイシン（telithromycin, TEL）の創薬が試みられ、全世界で開発が進められた。TELの国内開発は、1997年3月に最初の基礎試験が実施され、1997年8月より臨床第I相試験、1998年11月より臨床第II相試験、2000年12月よりレボフロキサシン（levofloxacin, LVFX）を対照薬として市中肺炎における比較試験および呼吸器感染症、副鼻腔炎、歯科・口腔外科領域感染症を対象とした一般臨床試験が実施された。

TELはマクロラクトン環の1位をアミノプチリダゾール基、8位をケトン基および11位をメトキシ基に置換した構造を有しており、ケトライドの名称は8位にケトン基を有することに由来している³⁾（Fig. 2）。

TELの最大の特徴は、耐性肺炎球菌に強い抗菌活性を示すとともに、耐性誘導を起こしにくい点である。本薬の作用メカニズムは、細菌のリボゾーム50Sサブユニットの23SリボゾームRNAに結合し、蛋白合成を阻害することにより殺菌作用を示す。加えてアミノプチリダゾール基を1位に導入したことによって、本薬の

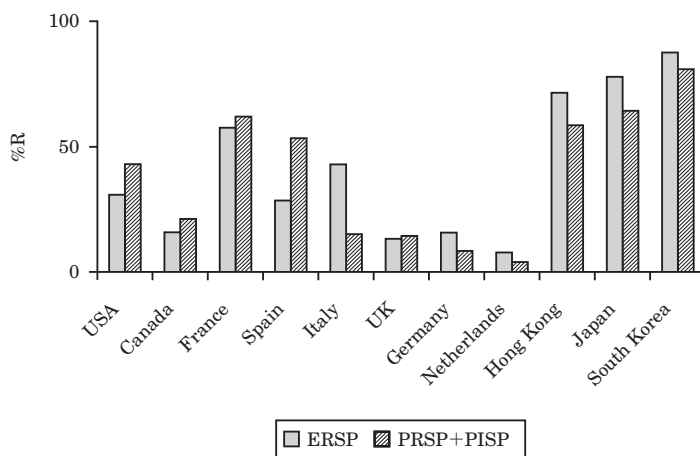
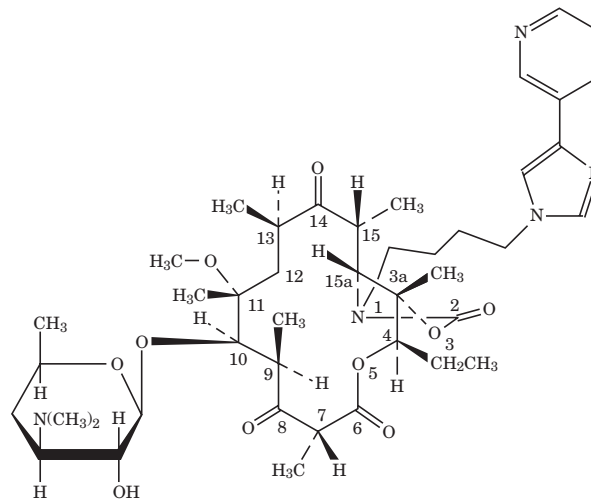


Fig. 1. Resistance rates for penicillin and macrolide among *Streptococcus pneumoniae*.

*長崎県長崎市坂本1-7-1



Substitution group	Position	Expected role
Ketone group	8	- To reduce the inducibility of MLS _B resistance - To increase the acid stability
Methoxy group	11	- To increase the acid stability - To inhibit the intracellular ketalization accompanied with position-8 ketone group
Aminobutylidazole group	1	- To increase the antibacterial activity by strengthening the binding to bacterial ribosome - To increase the incorporation into bacterial cell

Fig. 2. Chemical structure of telithromycin, each substitution group and its role.

結合部位が 23 S リボゾーム RNA ドメイン V の中心ループに加えドメイン II のヘアピン 35 ループとも強く相互作用することにより、マクロライド耐性リボゾームに対して、EM に比べ約 25 倍強い結合を示した^{4,5)}。また、8 位の置換により MLS_B (マクロライド、リンコサミド、ストレプトグラミン B) 耐性誘導能を低下させ、さらに、11 位のメトキシ基および 8 位のケトン基の導入により酸に対する高い安定性を示した⁶⁾。

薬効薬理作用として、標準菌株、臨床分離株を用いて *in vitro*, *in vivo* 感受性試験、耐性誘導試験、作用機序などについて検討した。その結果、TEL はグラム陽性菌、グラム陰性菌、嫌気性菌および非定型微生物を含む細菌に対して広範囲な抗菌スペクトルを有し、特にグラム陽性菌に対して強い抗菌活性を示した。肺炎球菌に対する抗菌力は対照とした EM, クラリスロマイシン (clarithromycin, CAM), アジスロマイシン (azithromycin, AZM), セフジニル (cefdinir, CFDN) および LVFX と比較してもっとも優れ、β-ラクタム系抗菌薬、マクロライド系抗菌薬およびニューキノロン系抗菌薬に耐性を示す肺炎球菌に対しても強い抗菌力を示した。肺炎球菌に対する TEL の MIC₉₀ は、耐性菌を含めた全体で 0.25 μg/mL, ペニシリン耐性菌およびマクロライド耐性菌に対してはそれぞれ 0.5, 0.25 μg/mL である。また歯科・口腔外科領域においてマクロライド耐性菌が増加している口腔レンサ球菌に対する TEL の MIC₉₀ は

0.008~0.12 μg/mL と低い。また、誘導型マクロライド耐性を示す黄色ブドウ球菌に対しても TEL は高感受性を示し、これらの株の耐性誘導も起こさなかった。*In vivo* 抗菌力試験の肺炎球菌感染肺炎モデルにおいては投与後短時間で治療効果が発現し、投与後 4~8 時間での治療効果は CAM, AZM および LVFX よりも強かった。

TEL は動物 (マウス, ラット, イヌ) に経口投与した時、腸管からの吸収は良好で、0.25~2 時間後に最高血中濃度に達し、その後 1~2 時間の消失半減期で推移した。またラットに経口投与したとき、多くの組織内に投与後 1~6 時間で血漿中濃度よりも高濃度に分布した。*In vitro* における TEL のヒト血清タンパクへの結合率は約 60~70% であり、海外の臨床試験で得られたヒト血漿中のタンパク結合率 (*in vivo*) は、*in vitro* の結果とほぼ同程度であった。血漿中の主結合タンパクはアルブミンと α₁-酸性糖タンパクであることが示唆された。*Staphylococcus aureus* を滲みこませたペーパーディスクを、マウスの背部皮下に埋め込んで作成した感染モデルにおいて、TEL は感染部位で投与 24 時間後でも 70% 以上が未変化体のまま存在するという結果が得られた。また、TEL のヒト食細胞中への取り込みが良好であることが報告されている^{7,8)}。TEL は血漿および尿中では主に未変化体として存在し、代謝物の主なものは N-脱芳香環体であり、TEL の主要排泄経路は胆汁を介した

糞中排泄であった。

マウス、ラット、ウサギ、イヌおよびサルを用い、TELを単回または反復投与し、一般毒性、生殖・発生毒性、遺伝毒性、抗原性、腎毒性および聴覚毒性について検討した。TELのLD₅₀はマウスで1,000~1,500 mg/kg、ラットで2,000 mg/kg以上およびイヌで2,000 mg/kg以上（いずれも雌雄）であった。ラットおよびイヌの反復投与試験において、高用量群で用量依存的にフォスホリピドシス（リン脂質症）に関連した変化が認められたが、いずれも休薬により回復可能な変化であり、無毒性量は、ラットの30日投与および13週投与試験で50 mg/kg/日、イヌの30日投与および13週投与試験で50 mg/kg/日、カニクイザルの28日試験では60 mg/kg/日であった。ラットおよびウサギを用いた生殖・発生毒性試験において、150 mg/kg/日以上で雌雄の受胎率の低下、母体への毒性がみられたが、胚・胎児の形態学的検査において変異、異常、催奇形性などの所見はまったく認められなかった。遺伝毒性試験として、復帰突然変異、遺伝子突然変異、染色体異常および小核試験を行ったが、代謝活性化を含めいずれの条件でも変異、異常誘発または傷害性を示さなかった。抗原性、腎毒性および聴覚器毒性試験についてもTELの毒性を示唆する変化は認められなかった。

国内の第Ⅰ相試験（臨床薬理試験）は健康成人男子へのTELの単回経口投与（50~1,200 mg）および反復経口投与（400, 600 および 800 mg 1日1回10日間）により行われた。いずれの試験においてもTELの忍容性は良好であった。消化器系の有害事象として泥状便や肝機能検査値の一過性の上昇を認めたがいずれも軽度であり、臨床問題となるものではなかった。600 mg 単回投与後のC_{max}は0.91 μg/mL、消失半減期（T_{1/2β}）は9.6時間であり血漿中濃度の持続性が認められた。600 mg 反復投与時のC_{max}は1.18 μg/mLであり、*Haemophilus influenzae*を除く対象菌種のMIC₉₀を十分上回る結果が得られた。さらに、国内の抗菌薬の臨床開発でははじめての試みとして、健康成人における600 mg および 800 mg 1日1回5日間投与時の肺胞分泌液中濃度を検討したところ、600 mg および 800 mg でのTELの肺胞分泌液中濃度は*H. influenzae*のMIC₉₀（4 μg/mL）を上回ることが確認された⁹⁾。

第Ⅱ相用量確認試験は市中肺炎を対象として、TEL 600 mg および 800 mg 1日1回7日間経口投与の2群間比較を二重盲検により検討した。臨床効果の有効率は600 mg 群で92.9%（39/42）、800 mg 群で95.8%（46/48）であり、両群ともに高い有効率を示し、有意差は認められなかった。一方、有害事象の発現率は、600 mg 群で41.3%（19/46）、800 mg 群で57.4%（27/47）であり、両群間の発現率の差は用量選択基準としてあらかじめ規定した発現率の差（15%）を上回るものであ

た。これらの結果から、日本での至適用量として600 mg 1日1回投与が選択された。

第Ⅲ相比較試験はLVFX（1回100 mg 1日3回7日間経口投与）を対照薬として、TEL（1回600 mg 1日1回7日間経口投与）の有効性を、二重盲検非劣性比較試験で検討した。臨床効果の有効率は、TEL群93.6%（102/109）、LVFX群87.8%（86/98）、両群間の差（TEL群-LVFX群）およびその両側95%信頼区間は、それぞれ5.8および-3.1~14.7であり、非劣性が検証された。また、副作用発現率は、TEL群33.6%（42/125）、LVFX群33.9%（39/115）であり、安全性でも両群間で違いはみられなかった。

第Ⅲ相一般臨床試験としてTELの短期間投与での有効性、安全性を検討するため、呼吸器感染症および副鼻腔炎に対する600 mg 1日1回5日間投与および歯科・口腔外科領域感染症に対する600 mg 1日1回3日間投与による試験を実施した。呼吸器感染症、副鼻腔炎および歯科・口腔外科領域感染症に対する臨床効果の有効率はそれぞれ92.7%（89/96）、85.4%（35/41）、91.7%（22/24）であり、5日間または3日間投与での有効性は7日間投与時と同程度であった。

安全性においては、いずれの試験においても主な有害事象は下痢などの消化器症状であり、その重症度は軽度のものが多かった。組織・体液中内濃度として喀痰、中耳粘膜、副鼻腔粘膜、口蓋扁桃、歯肉および抜歯創貯留液中濃度について検討した。その結果、TEL 600 mg を慢性肺疾患の急性増悪患者に7日間投与した際の最高喀痰中濃度は8.45 μg/mLであり、TEL 600 mg を単回投与した3~6時間後の中耳粘膜、副鼻腔粘膜、口蓋扁桃、歯肉および抜歯創貯留液中濃度はそれぞれ1.35、1.68、2.62、1.72 および 1.13 μg/mLであった。いずれの組織・体液中においても同時間に得られた血漿中濃度の2倍以上の濃度を示し、TELの組織移行性は良好であった。

なお、これら組織移行を検討する一般臨床試験を含めて第Ⅱ・Ⅲ相一般臨床試験、用量確認試験および第Ⅲ相臨床試験を1998~2001年の短期間で終わられたことは近年の抗菌薬の臨床開発では傑出した速さと考えられる。この治験の推進には、contract research organizationによる治験施設でのモニタリング、クリニックの活用、新聞などによる治験推進キャンペーンなど多くの施策が寄与したものと思われる。この点については、日本化学療法学会での既報^{10,11)}を参照されたい。一方、新GCP施行により臨床試験の質の向上が強く求められており、この点から国内で実施されたTELの臨床試験成績をみると、プロトコル適合集団からはずれる症例数はいずれの試験においても設計した範囲を超えるものではなく、各試験の試験目的を十分に達成することができた。時に承認申請後に収集したデータの適格性が問題となり、再

試験の実施や問題症例を削除した追加解析を求められるなど抗菌薬の臨床試験ではその質という観点で問題を抱えていたが、今回 TEL で実施した臨床試験では治験実施計画書の遵守が徹底され、過去の教訓が活かされてきていると考えられる。

文 献

- 1) 肺炎球菌等による市中感染症研究会: 再検討が迫られる市中感染症—PRSP, BLNAR を中心に—. *Japanese Journal of antibiotics*, 54 (Suppl. B), 2001
- 2) Felmingham D, Reinert R R, Hirakata Y, et al.: Increasing prevalence of antimicrobial resistance among isolates of *Streptococcus pneumoniae* from the PROTEKT surveillance study, and comparative *in vitro* activity of the ketolide, telithromycin. *J Antimicrob Chemother* 50 (Sup.1): 25~37, 2002
- 3) Bryskier A: New research in macrolides and ketolides since 1997. *Expert Opinion on Investigational Drugs*.8: 1171~1194, 1999
- 4) Hansen L H, Mauvais P, Douthwaite S: The macrolide-ketolide antibiotic binding site is formed by structures in domains II and V of 23 S ribosomal RNA. *Mol Microbiol* 31: 623~631, 1999
- 5) Douthwaite S, Hansen L H, Mauvais P: Macrolide-ketolide inhibition of MLS resistant ribosomes is improved by alternative drug interaction with domain II of 23 S rRNA. *Mol Microbiol* 36: 183~193, 2000
- 6) Bryskier A: Ketolides—telithromycin, an example of a new class of antibacterial agents. *Clin Microbiol Infect* 6: 661~669, 2000
- 7) Vazifeh D, Preira A, Bryskier A, et al.: Interactions between HMR 3647, a new ketolide, and human polymorphonuclear neutrophils. *Antimicrob Agents Chemother* 42: 1944~1951, 1998
- 8) Miossec-Bartoli C, Pilatre L, Peyron P, et al.: The new ketolide HMR 3647 accumulates in the azurophilic granules of human polymorphonuclear cells. *Antimicrob Agents Chemother* 43: 2457~2462, 1999
- 9) Kadota J, Ishimatsu Y, Iwashita T, et al.: Intrapulmonary pharmacokinetics of telithromycin, a new ketolide, in healthy Japanese volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 46: 917~922, 2002
- 10) 二木芳人, 松島敏春, 原 宏紀, 他: 抗微生物薬治験での被験者募集のための新しい試み その1—開業医グループでの治験—. *日化療会誌* 49: 260~264, 2001
- 11) 小野 真, 兼子 勇, 松島敏春, 他: 抗微生物薬治験での被験者募集のための新しい試み その2—テレビ新聞による広告—. *日化療会誌* 49: 265~269, 2001

Overview of telithromycin

Shigeru Kohno

Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University Medical School,
1-7-1, Sakamoto, Nagasaki, Japan

It has been said that clinical studies tend to delay since enforcement of the new GCP in Japan. The number of newly developed antibiotics has been markedly decreasing compared to that in the 1970's and the 1980's. For current development of new drugs, it is necessary to develop drugs having clear benefits in compared with conventional drugs. Being specific to antibiotics, development of new drugs taking into consideration overcoming drug-resistant bacteria is strongly demanded for improvement in the treatment of infectious diseases. Regarding drug-resistant bacteria, resistance acquirement by causative pathogen of community-acquired infections such as PRSP (penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*) as well as MRSA (methicillin-resistant *Streptococcus aureus*) has become a serious problem. The reason for importance of the problem of drug-resistant *S. pneumoniae* is a causative pathogen of community-acquired infections and, in addition, it is a multi-resistant bacteria that has resistance against many antibiotics including penicillins, cepheims and macrolides. Furthermore, resistance rates are higher in Japan than in other countries. The result of a surveillance study on drug susceptibility of bacteria clinically isolated from patients with respiratory tract infections during a period from 1999 to 2000 showed that the resistance rates, including intermediate resistance, of *S. pneumoniae* isolated in Japan were 64.3% for penicillin G (PCG), 54.5~81.2% for cepheims and 77.9% for erythromycin (EM).

Based on this background, an attempt to find an antimicrobial drug having strong antibacterial activity against multi-resistant *S. pneumoniae* had been made. As the result, a ketolide antibacterial drug telithromycin (TEL) was found and has been developed all over the world.

The development of TEL in Japan was initiated with the first non-clinical study in March 1997. Phase I clinical studies were started from August 1997 and phase II clinical studies were conducted from November 1998. Then comparative clinical studies in patients with community-acquired pneumonia using levofloxacin (LVFX) as a comparator and open labeled clinical studies in patients with respiratory tract infections, sinusitis and dental oral surgery infections were conducted from December 2000.

TEL has a structure in which the 1-, 8- and 11-position of macrolactone ring is substituted by aminobutylimidazole group, ketone group and methoxy group, respectively. The name of ketolide came from the ketone group at the 8-position.

The most prominent characteristics of TEL are strong antibacterial activity against drug-resistant *S. pneumoniae* and low potential to induce resistance. The mode of action of this drug is that it inhibits protein synthesis by binding to 23 S ribosome RNA in 50 S subunit of bacterial ribosomes, thus it has bactericidal effect. In addition, introduction of aminobutyldazole group into the 1-position caused strong interaction of this drug with hairpin 35 loop in domain II of 23 S ribosome RNA in addition to binding to the central loop in domain V. As a result, binding of this drug to ribosomes of macrolide-resistant bacteria became about 25 times stronger than that of EM. Furthermore, substitution at the 8-position suppressed the induction of MLS_B-resistance (macrolide, lincosamide and streptogramin resistance) and introductions of methoxy group into the 11-position and ketone group into the 8-position enhanced the acid stability of this drug.

As pharmacology studies, *in vitro* and *in vivo* susceptibility tests, resistance induction tests and studies on mode of action were performed using reference bacterial strains and clinically isolated strains. The results indicated that TEL showed wide antibacterial spectra against gram-positive, gram-negative, anaerobic bacteria and atypical microorganisms, and had strong antibacterial activities especially against gram-positive bacteria. The antibacterial activity against *S. pneumoniae* was the strongest among the reference drugs of EM, clarithromycin (CAM), azithromycin (AZM), cefdinir (CFDN) and LVFX. TEL also had strong antibacterial activities against *S. pneumoniae* that was resistant to β -lactams, macrolides and new quinolones. The MIC_{90s} of TEL for all the strains of *S. pneumoniae* including drug-resistant strains were 0.25 μ g/mL, and 0.5 and 0.25 μ g/mL for penicillin-resistant and macrolide-resistant strains respectively. The MIC_{90s} of TEL for oral streptococcus, of which macrolide-resistant strains are increasing in the dental oral surgery field, were as low as 0.008~0.12 μ g/mL. TEL also had a high antibacterial activity against *S. aureus* isolates with inducible resistance to macrolides and did not induce drug-resistance in these strains. In an *in vivo* antibacterial test using a pneumonia model by *S. pneumoniae*, therapeutic effect appeared more rapidly after administration and the effect at 4~8 hours after administration was more potent than that of CAM, AZM or LVFX.

After oral administration of TEL to animals (mice, rats and dogs), it was well absorbed from the intestinal tract, and the plasma elimination half-life was 1 to 2 hours. When orally administered to rats, TEL was distributed to various organs 1~6 hours after administration at high concentrations than plasma. The binding rates of TEL to human serum proteins tested *in vitro* were about 60~70%, and the *in vivo* binding rates to human plasma proteins observed in a foreign clinical study were similar to those of the *in vitro* test. It was suggested that the main binding proteins in plasma were albumin and acid α_1 -glycoprotein. In a mouse infection model that was prepared by subcutaneous implantation of a paper disk holding *S. aureus* to the back of mice, more than 70% of administered TEL existed in unchanged form in the infection site even 24 hours after administration. It was also reported that TEL was incorporated well into human phagocytes. TEL existed in plasma and urine mainly in unchanged form and the main metabolite was a derivative having structure that 3-pyridylimidazol group is removed from TEL. TEL was excreted mainly into feces through biliary rout.

Single- and repeated-dose studies on general toxicity, reproduction and development toxicity, genotoxicity, antigenicity, nephrotoxicity and ototoxicity were performed in mice, rats, rabbits, dogs, and monkeys. LD₅₀ of TEL in each sex were 1,000~1,500 mg/kg in mice and over 2,000 mg/kg in rats and dogs. In repeated dose studies in rats and dogs, dose-dependent changes associated with phospholipidosis occurred at high doses, but they were reversible after discontinuation of the drug. No observed adverse effect levels (NOAEL) were 50 mg/kg/day in 30-day and 13-week studies in rats, 50 mg/kg/day in 30-day and 13-week studies in dogs, and 60 mg/kg/day in 28-day study in cynomolgus monkeys. In reproduction and development toxicity studies in rats and rabbits, reduced fertility index and maternal toxicity were observed at a dose of 150 mg/kg or higher but no anomalies or malformations were revealed by morphological examination of embryos and fetuses. No genotoxicity was shown by reverse mutation, gene mutation, chromosomal aberration, and micronucleus tests. TEL caused no changes suggestive of antigenicity, nephrotoxicity and ototoxicity. These results indicated no problem in safety in starting clinical studies of TEL.

Phase I clinical studies of TEL (clinical pharmacology studies) in Japan were conducted in healthy male volunteers by single oral administration (50~1,200 mg) and repeated oral administration (400, 600 and 800 mg once a day for 10 days). TEL was well tolerated in both studies. For adverse events in digestive organs, mushy stool and transient elevation of liver function laboratory test values were observed. All these

events were mild and of no clinical significance. After single administration of 600 mg, C_{\max} was $0.91 \mu\text{g/mL}$ and elimination half-life ($T_{1/2\beta}$) was 9.6 hours, suggesting that plasma concentration of TEL would be sustained. C_{\max} after repeated administration of 600 mg was $1.18 \mu\text{g/mL}$, indicating that the plasma concentration sufficiently exceeded the MIC_{90} s of targeted bacterial strains except *Haemophilus influenzae*. In addition, TEL concentrations in bronchoalveolar epithelial lining fluid (ELF) were determined when 600 and 800 mg of TEL were administered once a day for 5 days in healthy male adults. This was the first attempt in development of antimicrobials in Japan. The results indicated that the concentrations in ELF after administration of 600 and 800 mg exceeded the MIC_{90} of *H. influenzae* ($4 \mu\text{g/mL}$).

In a phase II dose finding study conducted in patients with community-acquired pneumonia by oral administration of 600 and 800 mg once a day for 7 days, efficacy and safety were compared between the two dosage groups in the double blind manner. Clinical efficacy rates were 92.9% (39/42) in 600 mg group and 95.8% (46/48) in 800 mg group, showing that efficacy rates were very high in both the group and there was no difference between the two groups. Incidence rates of adverse events were 41.3% (19/46) in 600 mg group and 57.4% (27/47) in 800 mg group. Difference in the incidence rates between the two groups exceeded the difference (15%) that was pre-determined as a criterion of dose selection, thus the dosage of 600 mg once a day was selected as the optimal dose in Japanese.

A phase III double blind comparative study was conducted using LVFX as a comparator to prove non-inferiority of TEL (oral administration of 600 mg once a day for 7 days) to LVFX (oral administration of 100 mg three times a day for 7 days) in efficacy and safety. Clinical efficacy rates were 93.6% (102/109) in TEL group and 87.8% (86/98) in LVFX group. Difference in the efficacy rates between the two groups (TEL group minus LVFX group) was 5.8% and its 95% confident interval was $-3.1 \sim 14.7$, thus non-inferiority of TEL was proved. Incidence rates of adverse drug reactions were 33.6% (42/125) in TEL group and 33.9% (39/115) in LVFX group, showing no difference in safety also between the two groups.

Phase III open labeled clinical studies were conducted to evaluate efficacy and safety of short-term administration of TEL. Two Studies were conducted in patients with respiratory tract infections and sinusitis by administration of 600 mg once a day for 5 days, and the study was also conducted in patients with dental-oral surgery infections by 600 mg once a day for 3 days. Clinical efficacy rates in respiratory tract infections, sinusitis and dental oral surgery infections were 92.7% (89/96), 85.4% (35/41) and 91.7% (22/24), respectively. The efficacy rates in 5-day and 3-day administration were similar to those in 7-day administration.

Regarding safety, major adverse events were symptoms associated with the digestive organs and most of them were mild in severity. Concentrations of TEL in tissues and body fluids were determined for sputum, middle-ear mucosa, sinus mucosa, palatine tonsil, gingiva and wound exudate after exodontia. When 600 mg of TEL was administered for 7 days to patient with acute exacerbation of chronic respiratory disease, the maximum mean concentration in sputum was $8.45 \mu\text{g/mL}$. Concentrations in middle-ear mucosa, sinus mucosa, palatine tonsil, gingiva and retained fluid in extraction wound 3~6 hours after single administration of 600 mg of TEL were 1.35, 1.68, 2.62, 1.72 and $1.13 \mu\text{g/mL}$ respectively. Concentrations in all these tissues and body fluids were more than two times higher than plasma concentrations at any determination time points, indicating excellent tissue transfer of TEL.

The phase II and III open labeled clinical studies including the studies to evaluate tissue transfer, the dose-finding study and the phase III comparative clinical study could be completed in a short period of 1998~2001. This speed of clinical development is thought to be noteworthy compared to recent clinical development of antimicrobials. Many measures including monitoring at clinical study sites by a contract research organization, utilization of clinics of general practitioners and clinical study promoting campaign by newspapers may have contributed to promotion of these clinical studies. For details, please refer to the reports in Japanese Journal of Chemotherapy. Meanwhile, improvement in quality of clinical studies is strongly requested by the enforcement of the new GCP. From this viewpoint, in any clinical studies of TEL conducted in Japan, the number of subjects excluded from per protocol population did not deviated from the designed range, and objective of each study could be fully achieved. There have been some problems in clinical studies of antimicrobials in terms of quality of data. For example, in some clinical studies, occasionally some problems found in data collected after submission for manufacturing approval, and as the result, repeat of a clinical study or additional statistic analysis excluding problematic cases is requested by the health authorities. However, in the clinical studies of TEL conducted this time, the study protocols were thoroughly observed and our experiences have been fully utilized for the clinical studies.