

TA-058 の基礎的臨床的研究

齋藤 玲・加藤 康道・石川 清文・小田柿栄之輔・篠原 正英

北海道大学第二内科

富沢磨須美

北辰病院内科

中山 一朗

札幌鉄道病院内科

佐藤 清

北海道大学医学部附属病院検査部

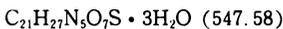
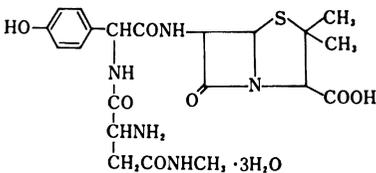
新しい penicillin 系抗生物質 TA-058 について抗菌力, 体内動態および臨床効果について検討した。抗菌力は臨床分離の *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* の 60 株, *P. mirabilis*, *P. morganii* の各 20 株について 10^6 cells/ml 接種で MIC を測定した。MIC のピークは *S. aureus* では 12.5 μ g/ml, *E. coli* では 3.13 μ g/ml, *P. mirabilis* では 0.78 μ g/ml, *P. morganii* では 3.13 μ g/ml, *P. aeruginosa* では 1.56 μ g/ml で優れた抗菌力を示した。体内動態は 2 g 静注を行った時の血中濃度と尿中排泄について, 6名の健康成人男子で検討した。血中濃度は静注 5 分後の平均値が 263.3 μ g/ml であった。以後漸減して 6 時間では 4.4 μ g/ml の濃度を示し, $T_{1/2}(\beta)$ は 1.62 時間であった。尿中排泄率は 6 時間までで 76.1% の良好な排泄率であった。本試験において臨床生化学的諸検査を施行したが異常所見がなく, 忍容性が認められた。内科的感染症 24 例に本剤 1 回 1~2 g を 1 日 2 回点滴静注し, 5~15 日間の投与で臨床効果を検討した。著効 11 例, 有効 7 例, やや有効 3 例, 無効 3 例で有効率 75.0% を示した。副作用は 1 例に下痢が出現したが, 臨床検査値には特別な異常は認められなかった。

はじめに

TA-058, (2S, 5R, 6R)-6-[2R-2-(2R-2-amino-3-N-methyl carbamoylpropionamido)-2-(4-hydroxyphenyl) acetamido]-3, 3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylic acid trihydrate, M.W. 547.58 は田辺製薬株式会社にて開発された新しい注射用の penicillin 系抗生物質である。化学構造式は Fig. 1 に示す。

本剤はグラム陽性菌, グラム陰性菌に抗菌力を有し, 殺菌作用は比較的強い。特に, *in vitro* における効果よ

Fig. 1 Chemical structure of TA-058



り *in vivo* における効果に優れ, 各種実験的感染症で優れた治療効果が認められるといわれる¹⁾。今回, 本剤の抗菌力, 体内動態および臨床効果について検討したので報告する。

方 法

1. 抗 菌 力

臨床分離の *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* の各 60 株, *P. mirabilis*, *P. morganii* の各 20 株に対する本剤の抗菌力を日本化学療法学会標準法に従い, 接種菌量 10^6 cells/ml で測定した。なお, 対照薬剤として Ticarcillin (TIPC), Piperacillin (PIPC) を用いた。

2. 体 内 動 態

6名の健康成人男子 volunteer—年齢は 20~24 歳, 身長は 164~175 cm, 体重は 62~80 kg—に TA-058 の皮内テスト陰性を確認した後, 本剤 2 g を注射用蒸留水 20 ml に溶解したものを 3 分間で静注投与し, 投与後の血清中濃度と尿中排泄についての検討を行った。採血は投与前, 5 分, 30 分, 1 時間, 2 時間, 4 時間, 6 時

間後に行い、採尿は0～2時間、2～4時間、4～6時間に行った。

薬剤濃度の測定は検定菌として *B. subtilis* ATCC 6633 株または *M. luteus* ATCC 9341 株を用いる薄層平板ディスク法によった。培地はトリプトソイ寒天培地(栄研)を用いた。血中濃度は血清を用い、標準曲線はブール血清で作成した。尿は phosphate buffer (1/15M, pH7.0) で10倍以上に希釈し、標準曲線作成にもこれを用いた。なお、得られた成績より Simplex (Weighted) 法を用い Two-compartment model により pharmacokinetic parameter を算出した。

試験期間中、volunteer に対する薬剤の影響を調査するため、血糖値、triglyceride、T-cholesterol、NEFA、IRI、GOT、GPT、Al-P、 γ -GTP、BUN、creatinine などを測定した。

3. 臨床症例

昭和56年5月から昭和57年1月までに入院した内科的感染症24例について、TA-058の臨床効果の検討を行った。症例は敗血症1例、呼吸器感染症4例(慢性気管支炎4例)、胆道感染症3例(胆嚢炎2例、胆管炎1例)、尿路感染症16例(急性腎盂腎炎7例、急性膀胱炎1例、慢性膀胱炎8例)である。年齢は20～82歳、平均59.3歳で、糖尿病などの合併症をもつものが多かった。性別は男3例、女21例であった。本剤の投与方法は、6例に対しては1回2g、1日2回の点滴静注、他の18例に対しては1回1g、1日2回であった。投与日数は5

～15日、総投与量は10～44gに分布していた。

効果判定は細菌学的効果と臨床効果の二つの点よりおこなった。細菌学的効果は病巣部位からの検体の培養により得られた起炎菌(推定菌も含む)の消長により、菌消失、菌減少、菌不変、菌交代の4段階で判定した。臨床効果の判定は自覚症状の改善などと細菌学的効果を含めた総合判定で、著効、有効、やや有効、無効の4段階とした。本剤の投与前後に血液検査(RBC、Hb、Ht、WBC、血液像、血小板など)、肝機能検査(GOT、GPT、Al-Pなど)、腎機能検査(BUN、creatinine など)などを行った。

結 果

1. 抗 菌 力

S. aureus 60株に対する本剤のMICはFig. 2に示すとおり、主として1.56 μ g/ml～12.5 μ g/ml に分布し、ピークは12.5 μ g/ml にあった。TIPCより一段階大きく、PIPCと同等であった。*E. coli* 60株に対する本剤のMICはFig. 3に示すとおり、主として0.78 μ g/ml～3.13 μ g/ml に分布し、ピークは3.13 μ g/ml にあって、他の2剤とほぼ同等であった。なお、>100 μ g/mlの耐性株が9株認められた。*P. mirabilis* 20株に対するMICはFig. 4に示すとおり、0.39 μ g/ml～0.78 μ g/ml に全ての株が含まれた。*P.morganii* 20株に対するMICはFig. 5に示すとおり、0.39 μ g/ml～>100 μ g/ml に広く分布したがピークは3.13 μ g/ml に

Fig. 2 Susceptibility of TA-058 against 60 strains of *S. aureus* isolated

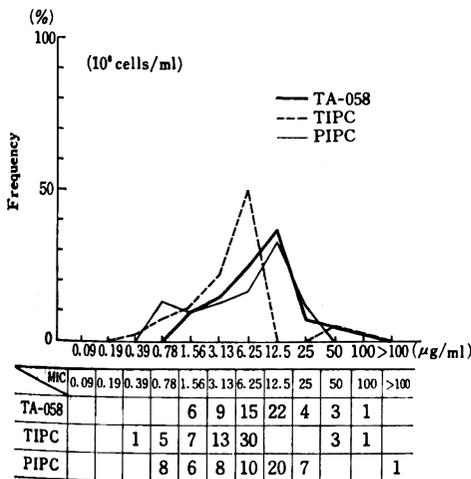


Fig. 3 Susceptibility of TA-058 against 60 strains of *E. coli* isolated

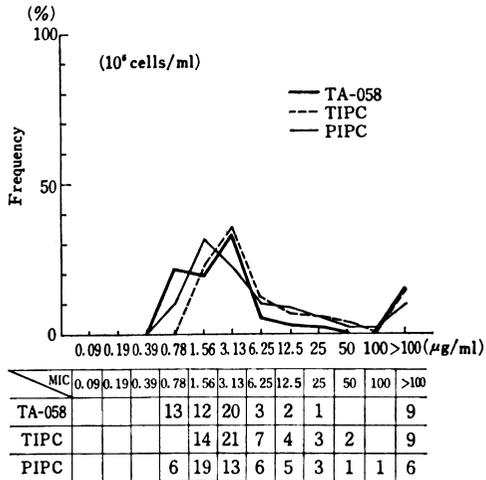


Fig. 4 Susceptibility of TA-058 against 20 strains of *P. mirabilis* isolated

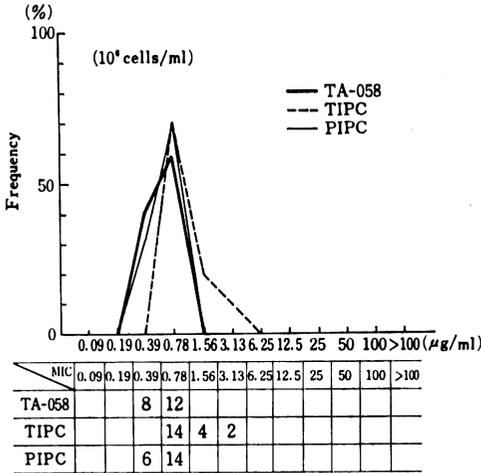


Fig. 5 Susceptibility of TA-058 against 20 strains of *P. Morganii* isolated

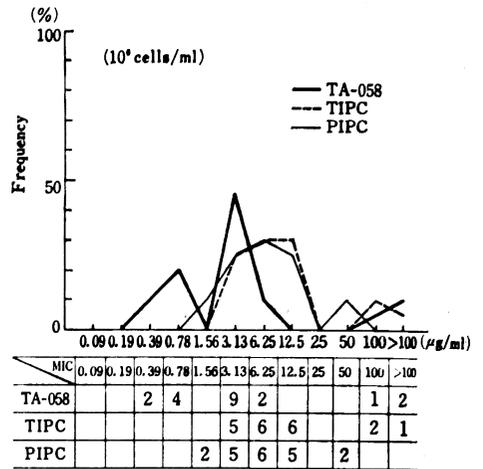


Fig. 6 Susceptibility of TA-058 against 60 strains of *P. aeruginosa* isolated

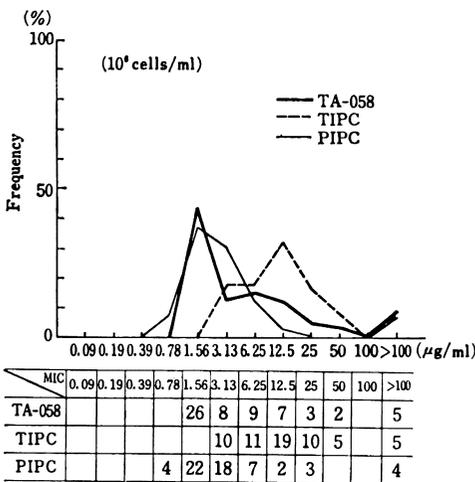
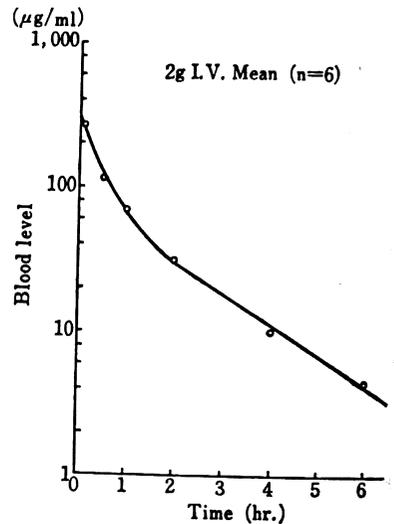


Fig. 7 Serum levels of TA-058



あって、他の2剤よりやや優れる傾向を示した。*P. aeruginosa* 60株に対するMICはFig. 6に示すとおり、1.56 µg/ml ~ >100 µg/ml に分布していたが、1.56 µg/ml にピークを認め、80%以上の株が12.5 µg/ml 以下であった。PIPCと近似の成績であり、TIPCより優れていた。

2. 体内動態

2g 静注の場合の血中濃度の結果は Table 1 に示し

た。投与5分後240~290 µg/ml で平均値は263.3 µg/ml を示した。投与後の平均の血中濃度の推移を Fig. 7 に示した。1時間までは急速に減少し、それ以後はやや緩やかな減少となる2相性を示している。6時間目でも4.4 µg/ml を認めた。この成績から血中半減期($T_{1/2}$)を計算すると、 α 相0.33時間、 β 相1.62時間であった。尿中排泄は Table 2, Fig. 8 に示した。薬剤投与後2時間では尿中濃度が4,100~14,500 µg/ml と高濃度で平均7,517 µg/ml であった。排泄量は1,215~1,450 mg で

平均排泄率は65%であった。6時間までの合計排泄率は72.0~81.3%で平均76.1%と良好な排泄率を示したが、その大部分は2時間までに排泄された。本試験より算出した pharmacokinetic parameters を Table 3 に示した。平均値では最高血中濃度 C_0 は 287.7 $\mu\text{g/ml}$, 拡散容積 V_d は 6.98 liter, 血中濃度曲線下面積 AUC は 244.75 $\mu\text{g/ml} \cdot \text{hr.}$, clearance-total body は 8.21 ml/min. であった。なお、本試験中に行った血液生化学的検査成績を Table 4 に示した。特に異常と考えられる所見は認められなかった。

3. 臨床成績

個々の症例の概要を Table 5 に示した。診断別で臨

Fig. 8 Urinary recovery of TA-058 after single 2.0 g I. V.

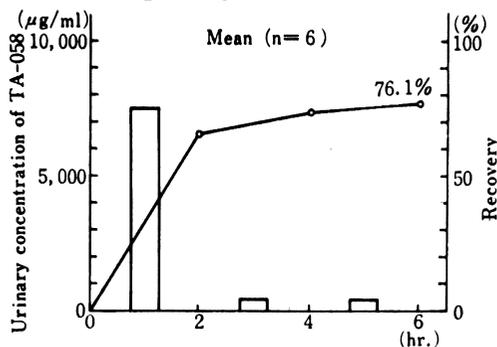


Table 1 Serum levels and $T_{1/2}$ of TA-058 after single 2.0 g administration by I. V.

Volunteer				Serum level at hours ($\mu\text{g/ml}$)							$T_{1/2}$ (hour)	
No.	Age	B. L. (cm)	B. W. (kg)	Before	5'	30'	1°	2°	4°	6°	α -phase	β -phase
1	20	164	62	0	290	120	78	35	9.1	4.6	0.47	2.01
2	22	168	63	0	280	120	76	30	9.6	4.5	0.40	1.81
3	22	170	67	0	265	98	66	27	8.5	3.2	0.21	1.25
4	24	173	70	0	245	110	58	31	8.9	4.1	0.26	1.42
5	22	172	80	0	260	118	68	29	11.3	4.8	0.30	1.60
6	22	175	66	0	240	115	74	32	13.0	5.4	0.31	1.60
Mean				0	263.3	113.5	70.0	30.7	10.1	4.4	0.33	1.62
±S. D.					±19.4	±8.5	±7.5	±2.7	±1.7	±0.7	±0.10	±0.27

Table 2 Urinary excretion of TA-058 after single 2.0 g administration by I. V.

Volunteer		Urinary excretion ($\mu\text{g/ml}$, mg)			Total (mg)	Excretion rate (%)
No.		0-2°	2-4°	4-6°		
1	$\mu\text{g/ml}$	4,700	1,000	660	1,471	73.6
	mg	1,269	157	45		
2	$\mu\text{g/ml}$	14,500	750	300	1,660	83.0
	mg	1,450	154	56		
3	$\mu\text{g/ml}$	4,100	340	330	1,440	72.0
	mg	1,230	155	55		
4	$\mu\text{g/ml}$	7,700	220	200	1,625	81.3
	mg	1,425	164	36		
5	$\mu\text{g/ml}$	5,100	270	400	1,470	73.5
	mg	1,250	151	69		
6	$\mu\text{g/ml}$	9,000	290	600	1,466	73.3
	mg	1,215	191	60		
Mean	$\mu\text{g/ml}$	7,517	478	415	1,522	76.1
	mg	1,307	162	54		

Table 3 Pharmacokinetic parameters of TA-058

volunteer Item	1	2	3	4	5	6	Mean
A	232.0	242.2	234.5	217.3	231.8	196.0	225.6
B	35.5	44.4	83.3	71.2	64.6	73.2	62.0
Co	267.6	286.6	317.8	288.4	296.4	269.2	287.7
α	1.46	1.74	3.36	2.69	2.32	2.24	2.30
β	0.34	0.38	0.55	0.49	0.43	0.43	0.44
kel	1.02	1.12	1.44	1.27	1.19	1.05	1.18
k_{12}	0.29	0.41	1.19	0.87	0.72	0.69	0.70
k_{21}	0.49	0.59	1.29	1.03	0.85	0.92	0.86
$T_{1/2}(\alpha)$	0.47	0.40	0.21	0.26	0.30	0.31	0.33
$T_{1/2}(\beta)$	2.01	1.81	1.25	1.42	1.60	1.60	1.62
Vd	7.47	6.98	6.29	6.93	6.75	7.43	6.98
Cl-body	7.64	7.84	9.07	8.84	8.05	7.81	8.21
AUC 1- ∞	261.90	255.26	220.46	226.36	248.43	256.10	244.75

床効果をまとめたものを Table 6 に示した。敗血症の 1 例は有効であった。慢性気管支炎の 4 例は著効 1 例、有効 3 例であった。急性胆嚢炎 2 例では 1 例が著効、1 例が無効であった。胆管炎 1 例はやや有効であった。胆道感染症の 3 例では有効は 1 例のみであった。急性腎盂腎炎 7 例については著効 5 例、有効 1 例、やや有効 1 例であった。急性膀胱炎の 1 例は著効であった。慢性膀胱炎の 8 例は著効 3 例、有効 2 例、やや有効 1 例、無効 2 例であった。尿路感染症 16 例では 75% の有効率を示した。全体 24 例についての臨床効果は著効 11 例、有効 7 例、やや有効 3 例、無効 3 例となり、有効率 75.0% の成績であった。無効であった 3 例中、症例 No. 7 は年齢 82 歳女性の急性胆嚢炎であり、B 胆汁より *E. coli* 10^5 cells/ml が投与開始時検出されたが、TA-058 1 回 1g、1 日 2 回、7 日間、計 14g 投与後の検査で *K. pneumoniae* 10^5 cells/ml に菌交代し、臨床症状も改善せず無効と判定した例である。No. 21 は膀胱機能障害を基礎疾患に持つ慢性膀胱炎の症例 (78 歳、女) であり、投与開始時尿中より *E. coli*, *K. pneumoniae* (10^7 cells/ml) が複数菌で検出され、本剤 1 回 1g、1 日 2 回、7 日間、計 14g 投与したが、菌不変、症状軽快せず、無効と判定した。また No. 22 は冠不全をもつ慢性膀胱炎症例 (71 歳、女) であり、投与開始時尿中に *S. faecalis* 10^7 cells/ml が検出され、本剤 1 回 1g、1 日 2 回、7 日間、計 14g 投与するも、投与終了時 *E. coli* 10^4 cells/ml に菌交代し、頻尿も改善せず無効と判定した症例である。

細菌学的効果をまとめて Table 7 に示した。全体でみると検出菌 27 株で、消失 19 株、減少 2 株、菌交代 4 株、不変 2 株であった。菌消失率は 70.4% であった。

菌交代も含めると 85.2% であった。なお、菌交代例は、*E. coli*→*K. pneumoniae* (No. 7, No. 10), *S. faecalis*→*K. pneumoniae* (No. 8), *S. faecalis*→*E. coli* (No. 22) であった。菌減少、菌不変、交代菌の主なものは *K. pneumoniae* であり、本菌に対する抗菌力の弱いことが弱点である。なお、No. 5 の *H. influenzae* は投与中止後 6 日目に再排菌をみており、また No. 18 では投与中止後 8 日目に *K. pneumoniae*, *E. coli* が再排菌していた。

副作用は症例 No. 20 で本剤 1 日 2g 6 日間投与後に下痢 (1 日 4 回) 出現、止瀉剤投与、本剤投与終了後下痢は消失した。この下痢は TA-058 に多分関係あるものと考えられる。TA-058 投与前後における臨床検査成績は Table 8 にまとめて示した。本剤によるものと考えられる異常は認められなかった。

考 案

TA-058 は 6 位側鎖に N⁴-methyl-D-asparagine を有する penicillin 系抗生物質である。本剤はグラム陽性菌、グラム陰性菌に対して抗菌力を有し、殺菌力が比較的強く、*in vitro* における効果よりも *in vivo* における効果に優れ、実験的感染症で優れた治療効果が認められている¹⁾。今回我々の臨床分離の *S. aureus*, *E. coli*, *P. mirabilis*, *P. morganii* および *P. aeruginosa* に対する MIC の測定結果では TA-058 は PIPC, TIPC に優るとも劣らぬ抗菌力を示した。体内動態ではラット、犬などに投与した際の血中濃度についての成績で TA-058 は CBPC, PIPC よりも高い血中濃度が得られたことが報告されているが²⁾、健康成人 volunteer に対し本剤 2.0

Table 5 Summary of 24 infected patients on TA-058 treatment (1)

Case	Name	Age Sex	B. W. (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Organisms isolated	TA-058		Effect		Remarks
							Daily dose, Days, Route	Bacteriological	Clinical		
1	C. I.	80 M	56	Sepsis	Metastatic liver cancer	<i>E. coli</i> (Blood)	2 g × 2 × 9	D. I.	Cure	Good	
2	K. M.	58 M	53	Bronchitis chronica	Asthma bronchiale	<i>S. aureus</i>	2 g × 2 × 7	D. I.	Cure	Good	
3	K. M.	70 M	59	"	Diabetes mellitus	<i>K. pneumoniae</i>	2 g × 2 × 7	D. I.	Cure	Good	
4	I. F.	72 F	43	"	Emphysema	<i>H. influenzae</i>	1 g × 2 × 15	D. I.	Cure	Excellent	
5	H. M.	42 F		"	Bronchiectasis	<i>P. aeruginosa</i> <i>H. influenzae</i>	1 g × 2 × 7	D. I.	<i>P. aeruginosa</i> : Decrease <i>H. influenzae</i> : Cure	Excellent	
6	M. Y.	20 F	50	Cholecystitis acuta		<i>E. coli</i>	2 g × 2 × 11	D. I.	Cure	Excellent	
7	R. M.	82 F	55	"	Diabetes mellitus	<i>E. coli</i> 10 ⁵	1 g × 2 × 7	D. I.	Alternate	Poor	<i>K. pneumoniae</i> 10 ⁵
8	Y. A.	51 F	48	Cholangitis acuta	Diabetes mellitus	<i>S. faecalis</i> 10 ⁶	1 g × 2 × 7	D. I.	Alternate	Fair	<i>K. pneumoniae</i> 10 ⁵
9	T. T.	65 F	54	Pyelonephritis	Diabetes mellitus	<i>K. pneumoniae</i> 10 ⁷	2 g × 2 × 7	D. I.	Cure	Good	
10	K. K.	68 F	42	"	Coronary insufficiency	<i>E. coli</i> 10 ⁵	2 g × 2 × 7	D. I.	Alternate	Fair	<i>K. pneumoniae</i> 10 ⁵
11	M. F.	48 F	48	"		<i>E. coli</i> 10 ⁷	1 g × 2 × 10	D. I.	Cure	Excellent	
12	T. K.	45 F	50	"		<i>E. coli</i> 10 ⁷	1 g × 2 × 9	D. I.	Cure	Excellent	
13	R. M.	49 F	46	"	Diabetes mellitus	<i>E. coli</i> 10 ⁶	1 g × 2 × 5	D. I.	Cure	Excellent	
14	K. S.	44 F	51	"		<i>E. coli</i> 10 ⁷	1 g × 2 × 10	D. I.	Cure	Excellent	

Table 5 Summary of 24 infected patients on TA-058 treatment (2)

Case	Name	Age Sex	B. W. (kg)	Diagnosis	Underlying disease	Organisms isolated	TA-058		Effect		Remarks
							Daily dose, Days, Route	Bacteriological	Clinical		
15	Y. K.	58 F	53	Pyelonephritis	Diabetes mellitus	<i>P. mirabilis</i>	1 g × 2 × 9	D. I.	Cure	Excellent	
16	T. M.	43 F	46	Cystitis acuta	Diabetes mellitus Hepatica chronica	<i>K. pneumoniae</i> 10 ⁵	1 g × 2 × 7	D. I.	Cure	Excellent	
17	T. O.	68 F	54	Cystitis chronica	Diabetes mellitus	<i>E. coli</i> 10 ⁷	1 g × 2 × 7	D. I.	Cure	Excellent	
18	S. O.	57 F	40	"	Rheumatoid arthritis	<i>K. pneumoniae</i> 10 ⁵ <i>C. freundii</i>	1 g × 2 × 7	D. I.	Cure	Good	
19	N. A.	50 F	88	"	Diabetes mellitus	<i>Acinetobacter</i> 10 ⁵	1 g × 2 × 5	D. I.	Cure	Excellent	
20	M. M.	74 F	49	"	Dysfunction of bladder	<i>E. coli</i> 10 ⁷	1 g × 2 × 7	D. I.	Cure	Good	Diarrhoea
21	S. N.	78 F	45	"	Dysfunction of bladder Myocardial infarction	<i>E. coli</i> 10 ⁷ <i>K. pneumoniae</i>	1 g × 2 × 7	D. I.	Persistence	Poor	
22	H. O.	71 F	55	"	Coronary insufficiency	<i>S. faecalis</i> 10 ⁷	1 g × 2 × 7	D. I.	Alternate	Poor	<i>E. coli</i> 10 ⁴
23	H. I.	74 F	62	"	Diabetes mellitus	<i>K. pneumoniae</i> 10 ⁷	1 g × 2 × 7	D. I.	Decrease	Fair	
24	S. O.	57 F	39	"	Rheumatoid arthritis	<i>K. pneumoniae</i> 10 ⁶	1 g × 2 × 7	D. I.	Cure	Excellent	

Table 6 Summary of clinical response with TA-058 treatment

Diagnosis	No. of patients	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
Sepsis	1		1			1/1 (100)
Bronchitis chronica	4	1	3			4/4 (100)
Cholecystitis acuta	2	1			1	1/2 (50.0)
Cholangitis acuta	1			1		0/1 (0)
Pyelonephritis acuta	7	5	1	1		6/7 (85.7)
Cystitis acuta	1	1				1/1 (100)
Cystitis chronica	8	3	2	1	2	5/8 (62.5)
Total	24	11	7	3	3	18/24 (75.0)

Table 7 Summary of bacteriological response

Group of patient	Organisms isolated	No. of strain	Cure	Decrease	Alternate	Persist
Sepsis	<i>E. coli</i>	1	1			
R. T. I.	<i>S. aureus</i>	1	1			
	<i>K. pneumoniae</i>	1	1			
	<i>H. influenzae</i>	2	2			
	<i>P. aeruginosa</i>	1		1		
B. T. I.	<i>S. faecalis</i>	1			1 (<i>K. pneumoniae</i>)	
	<i>E. coli</i>	2	1		1 (<i>K. pneumoniae</i>)	
U. T. I.	<i>S. faecalis</i>	1			1 (<i>E. coli</i>)	
	<i>E. coli</i>	8	6		1 (<i>K. pneumoniae</i>)	1
	<i>K. pneumoniae</i>	6	4	1		1
	<i>P. mirabilis</i>	1	1			
	<i>Acinetobacter</i>	1	1			
	<i>C. freundii</i>	1	1			
Total		27	19	2	4	2

g を静注した我々の検討では、投与5分後の血清中濃度が平均 263.3 $\mu\text{g/ml}$ ときわめて高い値が得られ、6時間後でも平均 4.4 $\mu\text{g/ml}$ であった。この成績は、同量の PIPC の成績³⁾より高い値を示している。血中濃度の推移は2相性であり、pharmacokinetic parameter の検討より、 α 相の血中半減時間 ($T_{1/2}$) は0.33時間、 β 相で1.62時間であった。AUC は244.75 $\mu\text{g/ml} \cdot \text{hr}$ と比較的大きいことが示された。また尿中排泄については、投与2時間までに投与量の65%が尿中に排泄され、尿中濃度も4,100~14,500 $\mu\text{g/ml}$ と短時間で高濃度が得られた。6時間まででは76.1%の排泄率であった。これらのことから、内科的感染症に対する臨床的有効性が考えられ、本剤の抗菌力からみて多くの場合、1回量1~2gの静注または点滴静注でよい効果が得られるも

のと考えられる。また、半減期よりみて、1日2回または3回の投与回数が適当と考えられる。なお、体内動態の検討時に諸種臨床生化学的検査を行ったが、異常はなく、本剤の忍容性も併せて示された。

臨床効果は内科的感染症24例中、著効11例、有効7例、やや有効3例、無効3例であり、有効率は75.0%であった。呼吸器感染症、尿路感染症により効果が示された。無効例は急性胆嚢炎1例および慢性膀胱炎2例の3例であったが、いずれも高齢の患者で病態および細菌学的に問題のあるものであった。細菌学的効果では、全27株中23株(菌交代も含む)で菌消失率は85.2%と良い成績を示した。菌減少、菌不変、交代菌は *K. pneumoniae* が主であった。副作用は検討症例24例中、投与開始6日目に出現した下痢の他は特に認めなかった。また、臨

Table 8 Laboratory findings of 24 patients before and after TA-058 treatment

Case	RBC ($\times 10^4$)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC ($\times 10^3$)		Eosino (%)		Platelet ($\times 10^4$)		GOT (U)		GPT (U)		Al-P		BUN(mg/dl)		Creatinine (mg/dl)	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1 C. I.	378	333	11.8	10.8	35.3	31.3	17.2	10.7	0	0	23.6	12.4	88	112	70	57	55.5	32.1	13.9	16.3	1.15	0.59
2 K. M.	539	508	10.1	9.6	33.0	32.1	13.0	9.0	0	3	38.5	31.6	7	5	9	5	7.6	7.5	14.7	12.9	1.02	0.95
3 K. M.	452	456	15.2	15.1	44.5	44.5	9.6	7.3	1	3	14.2	17.7	16	17	19	24	7.3	7.5	19.1	14.4	1.06	0.79
4 I. F.	434	448	13.4		38.5	40.7	9.7	7.9	2	3	15.2	17.5	17	18	19	16	224	222	15.2	15.5	1.00	1.1
5 H. M.	431	448	12.9	13.4	37.8	39.4	9.7	4.9	3	5	29.7	29.5	8	7	7	7	3.2	3.1	7.8	10.0	0.70	0.74
6 M. Y.	455	443	14.8	14.6	41.0	40.3	11.2	7.2	1	2	17.6	21.0	22	20	26	25	227	198	11.8	10.8	0.8	0.7
7 R. M.	362	363	10.3	10.1	30.9	30.5	5.1	5.3	0	1	17.1	23.0	14	20	7	11	7.5	7.0	12.7	14.3	0.87	0.97
8 Y. A.	441	420	12.5	12.0	37.7	35.1	5.1	4.5	4	5	41.3	25.8	40	42	34	35	15.3	12.7	9.6	10.0	0.73	0.71
9 T. T.	388	341	10.5	9.8	33.8	29.6	13.5	6.4	1	3	43.6	38.7	14	9	12	9	5.0	4.2	10.1	9.7	0.87	0.80
10 K. K.	400	372	11.3	11.1	33.9	33.8	10.8	4.8	0	3	18.0	28.5	45	17	31	13	6.1	6.1	18.8	14.1	1.06	0.95
11 M. F.	414	431	14.1	14.5	39.7	40.7	11.7	6.5	1	2	19.5	18.2	18	19	14	21	145	154	12.7	11.0	0.8	0.7
12 T. K.	427	438	14.4	14.3	40.6	40.8	10.9	7.1	1	3	17.3	20.2	17	18	13	16	157	166	13.0	10.8	0.9	0.7
13 R. M.	448	425	13.8	13.0	39.5	36.7	13.4	5.2	0	1	13.3	22.3	17	24	12	13	6.4	4.4	25.2	14.4	0.77	0.83
14 K. S.	485	477	14.2	14.0	42.9	41.3	13.8	6.8	1	2	14.6	17.8	25	12	32	18	153	130	13.6	11.2	0.9	0.8
15 Y. K.	411	456	13.7	14.0	35.9	38.9	11.2	7.5	2	1	13.3	17.0	30	18	16	19	205	184	14.3	11.7	0.7	0.8
16 T. M.	388	421	10.3	10.9	31.8	38.4	9.5	5.6	3	0	16.9	33.9	54	12	60	13	13.5	6.2	9.6	5.5	1.03	0.85
17 T. O.	418	429	12.6	13.8	37.8	39.0	5.3	4.8	1	3	15.0	14.5	18	14	8	12	6.2	6.9	19.4	18.8	0.92	1.00
18 S. O.	455	412	10.5	9.6	33.0	30.7	8.8	9.0	0	1	53.0	37.1	16	7	10	9	7.6	7.4	14.9	14.5	0.62	0.72
19 N. A.	484	499	11.5	11.9	35.2	36.7	7.9	6.3	0	2	38.3	20.0	30	18	33	17	4.9	4.5	11.1	8.6	0.83	0.78
20 M. M.	452	456	13.5	13.6	39.3	40.1	8.1	7.2	3	1	32.3	34.7	20	12	16	13	8.9	9.1	13.5	11.3	0.75	0.72
21 S. N.	334	330	10.3	10.2	31.4	31.3	5.8	6.3	4	4	12.3	13.2	17	15	13	10	4.5	4.5	15.6	23.0	0.75	0.80
22 H. O.	357	367	11.2	11.2	32.3	33.4	9.3	8.0	0	4	11.5	11.3	22	21	22	20	12.2	10.3	19.1	18.5	1.12	1.10
23 H. T.	445	425	12.8	11.9	38.3	36.6	7.3	6.2	2	2	11.3	12.7	26	22	19	16	7.5	7.1	18.4	14.6	0.73	0.70
24 S. O.	410	448	8.6	9.6	27.2	29.9	6.3	6.3	3	3	44.8	51.5	12	12	8	9	7.0	8.1	12.2	13.1	0.64	0.76

床検査値異常は認められなかった。

以上の点からみて、TA-058 は有効性、安全性において優れた有用な薬剤であると考えられる。

文 献

- 1) NISHINO, T.; N. ISHII, T. TANINO, S. OHSHIMA & T. YAMAGUCHI: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activity of TA-058, a new broad spectrum semisynthetic penicillin. *Current Chemotherapy and Infectious Disease* (Pro-

ceedings of the 11th ICC and the 19th ICA AC) Vol. I: 362~363, 1980

- 2) YAMAGUCHI, T; I. MAEZAWA, Y. SAKUMA, K. TANI, H. YOSHIDA & S. OHSHIMA: Pharmacokinetic studies of TA-058 in laboratory animals. *Current Chemotherapy and Immunotherapy* (Proceedings of the 12th ICC) Vol. I: 331~333, 1982
- 3) 第23回日本化学療法学会東日本支部総会, 新薬シンポジウム I, T-1220, 1976

STUDIES ON TA-058

AKIRA SAITO, YASUMICHI KATO, KIYOFUMI ISHIKAWA, EINOSUKE ODAGAKI
and MASAHIDE SHINOHARA

The Second Department of Internal Medicine, Hokkaido University
School of Medicine

MASUMI TOMIZAWA

The Department of Internal Medicine, Sapporo Hokushin Hospital

ICHIRO NAKAYAMA

The Department of Internal Medicine, Sapporo Tetsudo Hospital

KIYOSHI SATO

The Microbiological Laboratory, Hokkaido University Hospital

TA-058, a new parenteral penicillin, has been investigated to give following results.

1) Antibacterial activities

MICs of TA-058 against 220 strains of *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* and *Proteus spp.* isolated clinically was determined using plate dilution method inoculum size in 10^6 cells/ml. The peak of the minimum inhibitory concentration was 12.5 $\mu\text{g/ml}$ for *S. aureus*, 3.13 for *E. coli*, 0.78 for *P. mirabilis*, 3.13 for *P. morgani*, and 1.56 for *P. aeruginosa*.

2) Pharmacokinetics

Serum levels and urinary excretion of TA-058 after single intravenous injection of 2.0 g of the drug were measured in 6 healthy male volunteers.

The mean peak serum level of the drug, five minutes after injection was 263.3 $\mu\text{g/ml}$, and 4.4 $\mu\text{g/ml}$ in serum was detected after 6 hours. The mean value of biological half life in serum was calculated 1.62 hours in β phase.

The mean urinary excretion rate was 76.1% within 6 hours. Although clinical laboratory tests were examined, no abnormal finding due to the drug was observed.

TA-058 was thought to be a good tolerable drug from this study.

3) Clinical results

Twenty four patients with various infectious diseases including sepsis, respiratory tract infections, biliary tract infections and urinary tract infections were treated with 2~4 g daily dose of TA-058 for 5~15 days. Clinical effect was excellent in 11 cases, good in 7 cases, fair in 3 cases and poor in 3 cases. It was 75.0% of the efficacy rate of the drug.

As to the side effect, diarrhoea was occurred in one patient, and no abnormal laboratory findings were noted.