

TMS-19-Q に関する研究

斎藤 玲・加藤康道・石川清文・上村裕樹

北海道大学第2内科

富沢磨須美

札幌北辰病院内科

中山一朗

札幌鉄道病院内科

矢嶋 戔

矢嶋内科

TMS-19-Q は新しいマクロライド系抗生物質である。臨床分離の *S. aureus* 26 株に対する MIC は、 10^6 接種ですべて $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以下に分布し、ピークは $\leq 0.20 \mu\text{g/ml}$ であった。 10^8 接種では、 $0.39 \mu\text{g/ml}$ 以下と、 $12.5 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ の二相性のパターンを示した。対照とした Josamycin (JM), Midecamycin (MDM), Erythromycin (EM) より優れていた。代謝物の LM A₇ も JM に匹敵する抗菌力が認められた。健康成人男子 6 名に TMS-19-Q・GC 錠 300mg 空腹時経口投与し体内動態をみた。*M. luteus* ATCC 9341 株を検定菌とする薄層平板ディスク法で測定した薬剤濃度は、血漿中で 15 分 $0.73 \mu\text{g/ml}$, 30 分 $2.33 \mu\text{g/ml}$, 1 時間 $1.50 \mu\text{g/ml}$, 2 時間 $0.33 \mu\text{g/ml}$ で、ピークは 30 分であった。尿中排泄率は 6 時間までで平均 3.3% であった。なお、*S. pyogenes* Cook を検定菌とする重層法による成績と若干の差が認められたが、これは代謝物に対する感受性の差と考えられた。

臨床成績は、TMS-19-Q・GC 錠で 6 例、TMS-19-Q・O 錠で 28 例の感染症に 1 日 600mg 投与、1~14 日間で行ない、その効果をみた。GC 錠は急性気管支炎 1 例、細菌性肺炎 3 例、マイコプラズマ肺炎 2 例で、いずれも著効、あるいは有効であった。O 錠は、74.1% の有効率であった。副作用は GC 錠で胃腸障害 1 例、O 錠で発疹 1 例、胃腸障害 2 例が認められた。なお、臨床検査値異常は 4 例に認められた。

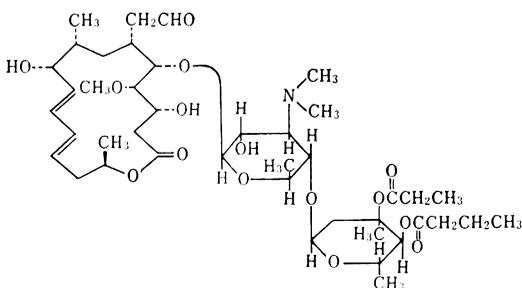
TMS-19-Q は、マクロライド系抗生物質キタサマイシンの一成分であるロイコマイシン A₅ の 3'' 位を化学的にプロピオンル化して得られた誘導体、3''-propionyl-leucomycin A₅ で、東洋醸造株式会社に開発された新しい 16 員環マクロライド系抗生物質である。その構造式を Fig. 1 に示す。本剤の抗菌力は、従来のマクロ

イド系抗生物質に比べ、グラム陽性菌、嫌気性菌、マイコプラズマなどで、1~2 管良好な成績を示し、またレジオネラやキャンピロバクターにも感受性を示すといわれる¹⁾。本剤について *Staphylococcus aureus* に対する抗菌力、TMS-19-Q・GC 錠 300mg 空腹時経口投与後の体内動態、TMS-19-Q・GC 錠および TMS-19-Q・O 錠による臨床成績について検討を行なったので報告する。

I. 方 法

TMS-19-Q の使用剤形は、抗菌力については TMS-19-Q 原末、体内動態については TMS-19-Q・GC 錠、臨床成績については TMS-19-Q・GC 錠および TMS-19-Q・O 錠を用いた。TMS-19-Q・O 錠は従来からの通常処方により製剤化した錠剤で、胃液酸度により影響されるが、TMS-19-Q・GC 錠は、改良処方により幅広い pH 領域で速やかに溶出するので、胃液酸度による影響

Fig. 1 Chemical structure of TMS-19-Q



が少なく、安定した吸収が得られるものである。

1. 抗菌力

臨床分離の *Staphylococcus aureus* 26 株について日本化学療法学会標準法に従い、TMS-19-Q の MIC を接種菌量 10^6 /ml および 10^8 /ml で測定した。比較薬剤として Josamycin (JM), Midecamycin (MDM), Erythromycin (EM) と TMS-19-Q の代謝物の一つである Leucomycin A₇ (LM A₇) についても測定した。なお、対照菌株として *S. aureus* 209 P を用いた。

2. 体内動態

6名の健康成人男子 volunteer 一年齢 20~32 歳、平均 22.8 歳、体重 50~78 kg、平均 66.5 kg、身長 165~178 cm、平均 170.5 cm (Table 1) に TMS-19-Q・GC 錠 300 mg を早朝空腹時に経口投与し、血中濃度および尿中排泄をみた。採血は前、15 分、30 分、1 時間、2 時間、4 時間、6 時間に行ない、採尿は 0~2 時間、2~4 時間、4~6 時間に行なった。

薬剤濃度の測定は、*Micrococcus luteus* ATCC 9341 株を検出菌とする薄層平板ディスク法と *Streptococcus pyogenes* Cook 株を検定菌とする重層法で行なった。培地はディスク法で、感受性ディスク用培地 (栄研) pH 7.0 を用い、重層法は HIA 培地 (栄研) pH 7.2 に羊赤血球を 10% 添加して用いた。血液は血漿を用い、標準曲線も血漿希釈で作製し、尿は pH 7.0 のリン酸緩衝液で 10 倍に希釈し、標準曲線もその緩衝液で作製した。また他に、*M. luteus* ATCC 9341 株を用いる Agar well 法でも測定した (本測定は東洋醸造製剤研究所で行なった)²⁾。

3. 臨床成績

1980 年 10 月より 1982 年 9 月までに受診した感染症患者 34 例について、TMS-19-Q・O 錠および TMS-19-Q・GC 錠の臨床効果の検討を行なった。GC 錠は改良後

Table 1 List of 6 male volunteers

Volunteers	Age	B.W.(kg)	Hight(cm)
1	32	78	177
2	24	63	167
3	21	72	178
4	20	78	171
5	20	50	165
6	20	58	165
Mean	22.8	66.5	170.5

のものであり 1982 年 3 月以降に用いられ、症例は 6 例であった。症例は、扁桃炎 1 例、咽頭炎 6 例、急性気管支炎 17 例 (GC 錠 1 例)、細菌性肺炎 5 例 (GC 錠 3 例)、マイコプラズマ肺炎 5 例 (GC 錠 2 例) である。年齢は 18~75 歳で平均 44.5 歳で、男 15 例 (GC 錠 4 例)、女 19 例 (GC 錠 2 例) であった。

薬剤の投与量は 1 回 200 mg 1 日 3 回 600 mg を基本とした。1 回 400 mg 1 日 3 回 1,200 mg の症例が 1 例あった。投与期間は 1~14 日間で、7 日前後のものが多かった。最長期間 14 日で、最高総投与量は 8.4 g であった。

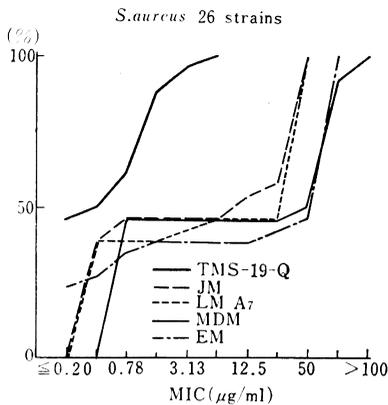
効果判定は、細菌学的効果と総合臨床効果でみた。細菌学的効果は全例呼吸器感染症なので、喀痰または咽頭スワブより検出した菌の消長をみて、菌消失、菌減少、菌不変、菌交代に分けて判定した。総合臨床効果は、細菌学的効果と自覚症状の推移を併せて判定し、著効、有効、やや有効、無効の 4 段階で判定した。

本剤使用中の副作用については、薬剤によると思われる症状を嚴重に観察記載するようにした。なお投与前後における血液検査 (RBC, Hb, Ht, WBC, 血液像)、肝機能検査 (GOT, GPT, Al-P, T-Bil)、腎機能検査 (BUN, Cr.) を行なった。

Table 2 Susceptibility of 26 strains of *Staphylococcus aureus* to macrolides

Antibiotics		MIC (μ g/ml)											
		≤ 0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	209P
TMS-19-Q	10^6	12	1	3	7	2	1						≤ 0.20
	10^8	7	4					4	10	1			≤ 0.20
JM	10^6		10	2				2	1	11			0.39
	10^8			9	2					2	13		0.78
LM A ₇	10^6		10			1	1			14			0.39
	10^8		4	7							15		0.39
MDM	10^6			12						1	11	2	0.78
	10^8			6	5							15	0.78
EM	10^6	6	1	2	1					1	14		≤ 0.20
	10^8	2	5							2	1	16	0.39

Fig. 2 Susceptibility of 26 strains of *S. aureus* inoculum size 10^8 c. p. m.



II. 結 果

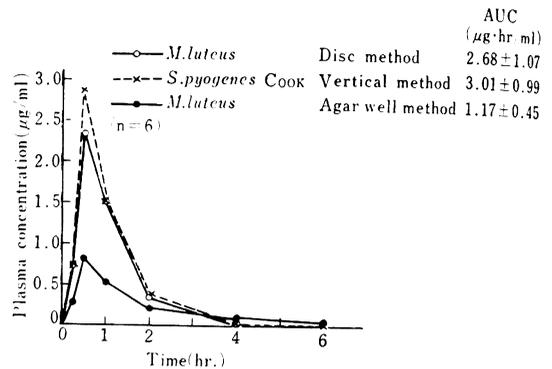
1. 抗菌力

結果を Table 2 および Fig. 2 に示した。TMS-19-Q の MIC は 10^8 /ml 接種で $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以下に分布し、 $\leq 0.20 \mu\text{g/ml}$ にピークがあった。 10^8 /ml 接種では、 $\leq 0.20 \mu\text{g/ml}$ と $25 \mu\text{g/ml}$ にピークがある二相性の分布を示した。*S. aureus* 209 P に対しては、いずれも $\leq 0.20 \mu\text{g/ml}$ であった。この成績は JM, MDM より 1~2 管優れた成績であった。EM は、感受性株には近似した MIC を示したが、耐性株が半数以上に認められた。*S. aureus* 209 P に対する MIC も、TMS-19-Q が最も小さく、 10^8 /ml 接種で、JM は $0.39 \mu\text{g/ml}$ 、MDM $0.78 \mu\text{g/ml}$ 、EM $\leq 0.20 \mu\text{g/ml}$ という成績で、臨床分離株の分布と似ていた。TMS-19-Q の代謝物の一つである LM A₇ は JM と近似の MIC を示していた。

2. 体内動態

健康成人男子 6 名に TMS-19-Q・GC 錠 300mg 経口投与後の血漿中濃度および尿中排泄について、3 種の生物学的測定法により薬剤濃度を測定したが、それぞれについて Table 3 に示した。また、血漿中濃度の平均値の比較を Fig. 3 に示した。血漿中濃度では、ディスク法で 30 分が $0.57 \sim 3.80 \mu\text{g/ml}$ 、平均 $2.33 \mu\text{g/ml}$ でピークであった。重層法では同じく 30 分で $0.92 \sim 5.20 \mu\text{g/ml}$ 、平均 $2.87 \mu\text{g/ml}$ でピークであった。以後漸減し、4 時間では、両測定法ともに測定限界値以下になった。この成績には個人差が認められ、1 時間にピークを示すものもあった。また、両測定法の差は、検定菌の TMS-19-Q およびその代謝物に対する感受性の差が影響を及ぼしているものと考えられた。Agar well 法では前二者より濃度は低いが、30 分で $0.20 \sim 1.48 \mu\text{g/ml}$ 、平均 $0.82 \mu\text{g/ml}$ とピークを示し、測定感度がよいこと

Fig. 3 Mean plasma concentration of 6 male volunteers after TMS-19-Q・GC tab. 300 mg oral administration in fasting states, comparative with 3 assay method



から、4 時間、6 時間でも測定可能のものがあつた。個人の濃度推移については、各測定法とも同様の傾向を示した。3 種の測定法の平均値を比較したものが Fig. 3 であるが、Agar well 法によるものが低濃度であった。血漿中濃度下面積 (AUC) はディスク法 $2.68 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ 、重層法 $3.01 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ 、Agar well 法 $1.17 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ と測定法による差が認められた。

尿中排泄は、尿中濃度は尿量にも影響されるが、いずれの測定法でも 2 時間までが最も高く、ディスク法で $9.5 \sim 48 \mu\text{g/ml}$ 、平均 $27.8 \mu\text{g/ml}$ 、重層法で $4.2 \sim 24 \mu\text{g/ml}$ 、平均 $14.4 \mu\text{g/ml}$ 、Agar well 法で $3.8 \sim 31.5 \mu\text{g/ml}$ 、平均 $14.6 \mu\text{g/ml}$ であった。各測定法による若干の差が認められたが、血漿中濃度と平行していないのは、代謝物の割合の差も影響していると思われる。尿中排泄率は 6 時間までで、各測定法の平均で見ると、ディスク法で 3.3%、重層法で 1.7%、Agar well 法で 1.6% であった。

3. 臨床成績

個々の症例の概要を Table 4-1 および Table 4-2 に示した。診断別に臨床効果をまとめたものを Table 5 に示した。GC 錠と O 錠は分けて記載した。総症例で見ると GC 錠は 6 例で著効 4 例、有効 2 例と有効率は 100% であった。O 錠は 28 例で著効 8 例、有効 12 例、やや有効 2 例、無効 5 例、不明 1 例で、有効率は 74.1% であった。なお、不明の 1 例は副作用のため 1 日のみで中止した例であった。各疾患別では GC 錠は、急性気管支炎 1 例で著効、細菌性肺炎 3 例で著効 2 例、有効 1 例、マイコプラズマ肺炎 2 例は著効 1 例、有効 1 例といずれもよい成績を示した。O 錠では、症例の多い急性気管支炎 16 例で著効 2 例、有効 9 例、やや有効 1 例、無効 4

Table 3 Plasma concentrations and urinary excretions of 6 male volunteers after TMS-19-Q-GC tab. 300mg oral administration in fasting state
a) Assay : disk method using *M. luteus* ATCC 9341

Volunteer No.	Plasma concentration ($\mu\text{g/ml}$)						Urinary excretion								
	0 min.	15 min.	30 min.	1 hr.	2 hr.	4 hr.	6 hr.	0 ~ 2 hr.		2 ~ 4 hr.		4 ~ 6 hr.		Total	
								conc.*	weight**	conc.	weight	conc.	weight	weight	%
1	—	0.66	3.60	1.22	0.35	—	—	26	10.14	21	1.76	4.1	0.39	12.29	4.1
2	—	0.54	3.30	1.75	0.34	—	—	48	8.16	12	1.28	1.5	0.30	9.75	3.2
3	—	1.60	1.55	0.52	—	—	—	12	4.68	4.2	0.79	1.0	0.20	5.66	1.9
4	—	—	1.17	1.65	0.31	—	—	43	8.47	11.5	0.77	3.5	0.37	9.62	3.2
5	—	1.55	3.80	2.40	0.67	—	—	28	12.04	18	2.07	5.0	0.42	14.53	4.8
6	—	—	0.57	1.45	0.33	—	—	9.5	5.04	16.5	1.90	2.3	0.20	7.13	2.4
Mean	—	0.73	2.33	1.50	0.33	—	—	27.8	8.09	13.9	1.43	2.9	0.31	9.83	3.3
\pm S.D.	—	± 0.65	± 1.28	± 0.57	± 0.19	—	—	± 14.3	± 2.61	± 5.4	± 0.52	± 1.4	± 0.09	± 2.97	± 1.0

* : $\mu\text{g/ml}$, ** : mg

b) Assay : vertical method using *S. pyogenes* Cook

Volunteer No.	Plasma concentration ($\mu\text{g/ml}$)						Urinary excretion								
	0 min.	15 min.	30 min.	1 hr.	2 hr.	4 hr.	6 hr.	0 ~ 2 hr.		2 ~ 4 hr.		4 ~ 6 hr.		Total	
								conc.*	weight**	conc.	weight	conc.	weight	weight	%
1	—	0.82	5.20	0.96	0.45	—	—	18	7.02	11.0	0.92	2.7	0.26	8.20	2.7
2	—	0.61	4.00	1.80	0.41	—	—	24	4.08	6.2	0.66	1.0	0.20	4.94	1.6
3	—	1.90	2.10	0.46	0.33	—	—	7.8	3.04	3.0	0.56	0.58	0.11	3.72	1.2
4	—	—	1.50	1.90	0.35	—	—	21	4.14	8.2	0.55	1.6	0.17	4.86	1.6
5	—	1.37	3.50	2.40	0.74	—	—	11.5	4.95	9.6	1.10	5.6	0.46	6.51	2.2
6	—	—	0.92	1.80	—	—	—	4.2	2.23	7.6	0.87	3.1	0.27	3.37	1.1
Mean	—	0.78	2.87	1.55	0.38	—	—	14.4	4.24	7.6	0.78	2.43	0.25	5.27	1.7
\pm S.D.	—	± 0.69	± 1.49	± 0.65	± 0.22	—	—	± 7.13	± 1.51	± 2.55	± 0.20	± 1.67	± 0.11	± 1.65	± 0.6

* : $\mu\text{g/ml}$, ** : mg

c) Assay : agar well method using *M. luteus* ATCC 9341

Volunteer No.	Plasma concentration ($\mu\text{g/ml}$)						Urinary excretion								
	0 min.	15 min.	30 min.	1 hr.	2 hr.	4 hr.	6 hr.	0 ~ 2 hr.		2 ~ 4 hr.		4 ~ 6 hr.		Total	
								conc.*	weight**	conc.	weight	conc.	weight	weight	%
1	—	0.33	1.48	0.49	0.23	0.09	0.07	14.76	5.76	6.96	0.58	1.67	0.16	6.50	2.2
2	—	0.19	1.07	0.69	0.19	0.09	—	31.50	5.36	5.22	0.56	0.80	0.16	6.08	2.0
3	—	0.59	0.58	0.28	0.12	—	—	6.48	2.53	2.39	0.45	0.32	0.06	3.04	1.0
4	—	—	0.43	0.43	0.17	—	—	18.45	3.63	5.70	0.38	1.23	0.13	4.14	1.4
5	—	0.55	1.14	0.73	0.27	0.10	—	12.60	5.42	8.88	1.02	2.31	0.19	6.63	2.2
6	—	—	0.20	0.49	0.15	—	—	3.84	2.04	6.72	0.77	1.46	0.13	2.94	1.0
Mean	—	0.28	0.82	0.52	0.19	0.05	0.01	14.61	4.12	5.98	0.63	1.30	0.14	4.89	1.6
\pm S.D.	—	± 0.24	± 0.45	± 0.15	± 0.05	± 0.05	± 0.03	± 9.00	± 1.47	± 1.98	± 0.21	± 0.63	± 0.04	± 1.57	± 0.53

* : $\mu\text{g/ml}$, ** : mg

Table 4-1 Summary of 6 patients treated with TMS-19-Q-GC tab.

No.	Age Sex	Diagnosis (Severity)	Underlying disease	Daily dose (mg)	Duration (days)	Isolated organism	Bacteriological effect	Clinical effect	Adverse effect	Remarks
1	75 F	Acute bronchitis (Mild)	Hypertension DM	600	6	<i>Streptococcus</i> sp.	Persisted	Excellent	(-)	BUN ↑
2	19 M	Acute pneumonia (Moderate)	(-)	600	14	Not tested	Unknown	Good	(-)	
3	34 M	Acute pneumonia (Mild)	(-)	600	7	<i>S. aureus</i>	Eliminated	Excellent	(-)	
4	55 M	Acute pneumonia (Mild)	(-)	600	10	N.F.**	Unknown	Excellent	(-)	
5	56 F	Mycoplasmal pneumonia (Moderate)	Chronic hepatitis	600	14	<i>E. cloacae</i>	Unknown	Good	(-)	Ht ↓ RBC ↓
6	40 M	Mycoplasmal pneumonia (Moderate)	(-)	600	14	<i>Haemophilus</i> sp. <i>Streptococcus</i> sp.	Unknown	Excellent	Stomach discomfort	GPT ↑ AMPC* poor

* : Antibiotics of pretreatment

** : Normal flora

Table 4-2 Summary of 28 patients treated with TMS-19-Q-O tab. (1)

No.	Age Sex	Diagnosis (Severity)	Underlying disease	Daily dose (mg)	Duration (days)	Isolated organism	Bacteriological effect	Clinical effect	Adverse effect	Remarks
7	69 M	Acute bronchitis (Moderate)	Hypertension Old TB	600	7	N.F.**	Unknown	Excellent	(-)	
8	66 F	Acute bronchitis (Moderate)	DM Hypertension	600	6	<i>H. influenzae</i>	Persisted	Poor	(-)	
9	31 F	Acute bronchitis (Mild)	Gastritis	600	7	N.F.	Unknown	Good	(-)	CEX* poor
10	60 M	Acute bronchitis (Moderate)	DM Hypertension	600	5	<i>H. influenzae</i>	Persisted	Poor	(-)	
11	33 F	Acute bronchitis (Moderate)	(-)	600	8	N.F.	Unknown	Good	(-)	AMPC* poor
12	51 F	Acute bronchitis (Moderate)	Angina pectoris	600	4	<i>S. aureus</i>	Eliminated	Good	(-)	
13	46 F	Acute bronchitis (Moderate)	Cholelithiasis	600	11	<i>S. pneumoniae</i>	Eliminated	Good	(-)	
14	55 M	Acute bronchitis (Moderate)	Old TB	600	7	N.F.	Unknown	Good	(-)	
15	61 F	Acute bronchitis (Moderate)	DM	600	4	N.F.	Unknown	Good	(-)	

* : Antibiotics of pretreatment

** : Normal flora

Table 4-2 Summary of 28 patients treated with TMS-19-Q-O tab. (II)

No.	Age Sex	Diagnosis (Severity)	Underlying disease	Daily dose (mg)	Duration (days)	Isolated organism	Bacteriological effect	Clinical effect	Adverse effect	Remarks
16	39 M	Acute bronchitis (Moderate)	(-)	600	3	<i>K. pneumoniae</i>	Persisted	Poor	(-)	
17	59 F	Acute bronchitis (Moderate)	Hypertension	600	10	<i>S. pneumoniae</i>	Eliminated	Good	(-)	
18	58 M	Acute bronchitis (Moderate)	(-)	600	4	<i>K. pneumoniae</i>	Persisted	Poor	(-)	
19	38 M	Acute bronchitis (Moderate)	(-)	600	7	N.F.	Unknown	Fair	(-)	Eosin. ↑ GOT ↑
20	18 F	Acute bronchitis (Moderate)	(-)	600	4	<i>S. pneumoniae</i>	Eliminated	Excellent	(-)	
21	30 M	Acute bronchitis (Moderate)	(-)	600	8	N.F.	Unknown	Good	(-)	
22	23 M	Acute bronchitis (Moderate)	(-)	600	3	N.F.	Unknown	Good	(-)	
23	27 F	Acute pharyngitis (Moderate)	(-)	600	4	<i>S. aureus</i>	Eliminated	Good	(-)	
24	44 F	Acute pharyngitis (Moderate)	(-)	600	7	<i>S. aureus</i>	Eliminated	Fair	Rush	
25	50 F	Acute pharyngitis (Mild)	Hypertension	600	8	<i>S. aureus</i>	Eliminated	Excellent	(-)	
26	73 F	Acute pharyngitis (Moderate)	DM	600	5	<i>S. aureus</i>	Eliminated	Good	(-)	
27	24 F	Acute pharyngitis (Moderate)	Duodenal ulcer	600	1	N.F.	Unknown	Unknown	Epigastralgia	
28	19 F	Acute pharyngitis (Moderate)	(-)	600	7	N.F.	Unknown	Excellent	(-)	
29	24 F	Acute tonsillitis (Severe)	(-)	600	7	<i>S. pneumoniae</i>	Eliminated	Excellent	(-)	
30	70 M	Bronchopneumonia (Moderate)	Hypertension	600	6	<i>K. pneumoniae</i>	Persisted	Poor	(-)	
31	31 F	Acute pneumonia (Mild)	(-)	600	14	<i>S. aureus</i>	Eliminated	Excellent	(-)	
32	29 M	Mycoplasma pneumoniae (Moderate)	(-)	1200	7	N.F.	Unknown	Good	Loose stool	CF × 32 → × 2560
33	36 F	Mycoplasma pneumoniae (Mild)	(-)	600	7	N.F.	Unknown	Excellent	(-)	CF × 64 → × 256
34	69 M	Mycoplasma pneumoniae (Mild)	(-)	600	14	N.F.	Unknown	Excellent	(-)	CF × 128

Table 5 Summary of clinical effect

Diagnosis	Clinical effect					Total	Effective rate (%)
	Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown		
Tonsillitis	(1)					(1)	(100.0)
Pharyngitis	(2)	(2)	(1)		(1)	(6)	(80.0)
Acute bronchitis	1 (2)	(9)	(1)	(4)		1 (16)	100.0 (68.8)
Bacterial pneumonia	2 (1)	1		(1)		3 (2)	100.0 (50.0)
Mycoplasma pneumoniae	1 (2)	1 (1)				2 (3)	100.0 (100.0)
Total	4 (8)	2 (12)	(2)	(5)	(1)	6 (28)	100.0 (74.1)

(): TMS-19-Q・O tab.

Table 6 Pathogen and bacteriological effect

Organism	Bacteriological effect				Total
	Eliminated	Reduced	Persisted	Unknown	
<i>S. aureus</i>	1 (6)				1 (6)
<i>S. pneumoniae</i>	(4)				(4)
<i>Streptococcus</i> sp.			1		1
<i>H. influenzae</i>			(2)		(2)
<i>K. pneumoniae</i>			(3)		(3)
<i>E. cloacae</i>				1	1
{ <i>Haemophilus</i> sp. <i>Streptococcus</i> sp. }				1	1
Total	1 (10)		1 (5)	2	4 (15)

(): TMS-19-Q・O tab.

例、有効率は 68.8% であった。無効の 4 例のうち 2 例は糖尿病を基礎疾患にもち、検出菌が *H. influenzae* であったが、いずれも不変で、ペニシリン系薬剤の使用により改善した。他の 2 例は、検出菌が *K. pneumoniae* で 3~4 日間の投与で不変で、Cephalexin (CEX) の使用で有効であった。検出菌別の細菌学的効果を Table 6 にまとめた。検出菌の確定された症例は少なかった。*S. aureus* 7 例(GC 錠 1 例)、*S. pneumoniae* 4 例が多く、この 2 菌種はいずれも菌消失した。*Streptococcus* sp. の GC 錠 1 例と、*H. influenzae* 2 例、*K. pneumoniae* 3 例は、いずれも菌不変であった。全体で菌検出したもの 19 例中、菌消失は 11 例で、不明の 2 例を除いて菌消失率は 64.7% であった。

副作用としては、症例 6 で胃部不快感(軽度、投与継続)、症例 24 で発疹(6 日目出現で投与中止 2 日後軽快)、症例 27 で上腹部痛(1 日投与で出現し投与中止)、症例 32 で軟便(1 日 2~3 回、投与継続)の 4 例に認められた。いずれも軽度のものであった。投与前後の臨

床検査成績を Table 7 に示した。症例 1 で BUN 上昇(18.5→25.2)、症例 5 で RBC 減少(351 万→287 万)、Ht 減少(36.2%→29.5%)、症例 6 で GPT 上昇(16→47)、症例 19 で好酸球増多(73→532)、GOT 上昇(12→42)と、臨床検査値異常は、6 件 4 症例に認められた。

III. 考 案

TMS-19-Q の *S. aureus* に対する抗菌力を検討したが、対照とした JM, MDM, EM より優れた成績であった。また代謝物の LM A₇ でも JM と同程度の抗菌力を示した。標準株の *S. aureus* 209 P の MIC が ≤ 0.20 μg/ml で、他のものよりよく、従来のマクロライド系抗生物質より強いことが示された。

健康成人男子による TMS-19-Q・GC 錠の空腹時経口投与後の体内動態の成績では、測定方法による濃度のバラツキが認められた。これは、本剤は体内で代謝物ができ、その代謝物の抗菌力が検定菌により差があり、その影響のためと考えられる。標準の検定菌の *M. luteus* ATCC 9341 を用いたディスク法で平均最高血漿中濃度

Table 7-1 Laboratory findings of 34 patients before and after TMS-19-Q treatment

Case No.	RBC ($\times 10^4$)	Hb	Ht	WBC	Eosino. (%)	Baso. (%)	St	S	Lympho. (%)	Mon. (%)	S-GOT (U)	S-GPT (U)	Al-P (KAU)	T-Bil.	BUN	S-Cr.	
1	B*	324	10.2	31.1	3,700	1	0	4	53	39	3	19	7	4.0		18.5	0.9
	A*	323	10.5	31.8	4,500	5.4	0.5	3.7	45.2	40.3	0	16	14	4.8	0.3	25.2	1.2
2	B	409	12.9	39.5	9,300	1	0	22	49	23	5	21	14	10.0	0.2	11.8	1.0
	A	412	13.0	39.4	10,200	2	1	23	41	33	0	20	14	11.0	0.2	11.7	1.1
3	B	420	14.0	40.2	11,200	1	0	6	73	18	2	22	12	204**	0.5	13.0	0.8
	A	425	14.3	40.6	6,600	2	0	5	57	32	4	28	14	160	0.4	14.0	0.9
4	B	430	13.9	41.3	10,900	1	0	10	68	18	3	28	18	108**	0.5	13.5	0.8
	A	443	14.0	41.5	7,500	2	0	5	58	30	5	30	21	124	0.5	12.0	0.8
5	B	351	12.6	36.2	11,900	0	0	19	72	8	1	105	48	2.7	2.3	17.8	0.9
	A	287	10.0	29.5	4,800	0	0	9	36	53	2	24	11	2.8	1.0	17.0	1.0
6	B	473	13.6	42.5	12,500	4	1	5	55	32	3	18	16	8.1	0.5	14.0	0.9
	A	502	14.9	44.2	6,600	1.4	0.9	3.2	42.9	49.5	2.1	31	47	9.1	0.4	11.3	0.8
7	B	402	12.5	38	12,100	1	0	8	71	17	3	29	8	8.3	0.8	32.6	1.56
	A	407	12.8	38.5	9,000	3	0	1	65	30	1	26	12	7.6	0.7	27.3	1.20
8	B	468	15.0	15.0	13,300	1	1	2	65	26	5	42	30	5.6	0.7	13.3	0.92
	A	462	14.7	41.7	20,700	—	—	—	—	—	—	25	20	5.6	0.7	15.2	0.96
9	B	476	14.4	41.6	8,600	1	2	0	61	33	3	19	6	4.9	0.8	16.2	0.78
	A	481	14.2	42.8	7,300	0	1	0	59	35	5	23	11	5.1	0.8	18.2	0.84
10	B	466	14.6	41.6	6,500	0	0	1	65	31	3	32	29	7.7	0.8	17.0	0.82
	A	469	14.5	41.0	5,200	2	1	0	58	35	4	23	14	7.3	0.8	17.5	1.06
11	B	395	11.3	34.6	6,300	1	0	1	56	37	5	—	—	—	—	—	—
	A	424	12.1	36.2	5,600	1	1	7	55	35	1	17	7	4.5	0.7	14.8	0.96
12	B	411	12.4	37.7	7,300	0	0	6	66	22	6	14	7	4.9	0.7	20.4	0.71
	A	400	12.0	37.3	4,500	0	0	2	56	39	3	9	10	6.7	0.7	18.4	0.69
13	B	423	13.8	40.6	9,800	2	0	2	53	33	10	29	19	5.8	0.6	11.3	0.95
	A	432	14.0	41.0	9,200	0	1	4	49	37	9	19	11	5.5	0.7	15.7	0.92
14	B	464	14.7	44.1	9,200	0	0	2	75	15	8	—	—	—	—	—	—
	A	494	15.3	47.6	8,600	—	—	—	—	—	—	18	7	5.7	0.6	22.0	0.97
15	B	446	13.5	39.9	6,500	2	1	5	49	38	4	13	5	7.2	0.8	13.0	0.82
	A	465	14.2	41.9	6,700	0	0	1	60	32	7	15	7	7.2	0.8	11.6	0.84
16	B	429	13.3	39.6	9,600	3	1	0	59	33	4	—	—	—	—	—	—
	A	434	13.3	41.2	5,100	—	—	—	—	—	—	17	8	10.7	0.7	15.0	1.00
17	B	423	12.5	37.4	8,700	1	0	0	76	22	1	11	6	6.7	0.8	21.3	1.00
	A	440	12.7	39.1	7,300	0	0	1	65	26	8	20	11	7.8	0.8	17.7	1.23
18	B	510	16.2	48.1	9,700	3	1	1	70	21	4	—	—	—	—	—	—
	A	—	—	—	7,000	—	—	—	—	—	—	16	8	6.6	0.8	11.0	0.88
19	B	500	14.8	43.7	7,300	1	1	0	61	35	2	12	8	4.8	0.6	—	—
	A	516	14.9	45.2	7,600	7	0	3	55	32	3	42	30	5.2	0.6	15.0	1.00
20	B	476	12.4	37.2	10,400	0	0	1	63	34	2	—	—	—	—	—	—
	A	452	11.9	36.2	6,300	1	0	3	52	39	2	16	6	4.3	0.8	7.3	0.83

B* : Before treatment

A* : After treatment

** U/l

Table 7-2 Laboratory findings of 34 patients before and after TMS-19-Q treatment

Case No.	RBC ($\times 10^4$)	Hb	Ht	WBC	Eosino. (%)	Baso. (%)	St	S	Lympho. (%)	Mon. (%)	S-GOT (U)	S-GPT (U)	Al-P (KAU)	T-Bil.	BUN	S-Cr.	
21	B*	455	13.0	40.7	5,200	2	1	1	58	34	4	10	8	5.4	—	—	—
	A*	489	14.5	43.4	5,700	3	0	1	57	35	4	13	12	5.2	0.7	8.3	0.72
22	B	501	15.5	45.8	9,600	0	0	2	77	14	7	—	—	—	—	—	—
	A	500	15.1	45.2	6,000	5	0	0	40	47	7	14	10	4.5	0.8	12.6	0.84
23	B	462	13.8	39.8	9,800	1	0	2	60	36	1	15	8	4.9	0.7	14.0	0.71
	A	438	13.0	37.8	6,800	1	2	0	58	37	1	15	8	5.1	—	16.2	0.78
24	B	481	15.6	43.5	8,800	1	4	1	55	36	3	16	9	5.4	0.8	14.0	0.84
	A	486	15.3	43.8	7,400	0	1	1	60	34	4	16	6	4.7	0.8	13.9	0.80
25	B	432	13.8	40.6	8,000	2	1	0	58	36	3	25	20	7.8	0.8	14.3	0.85
	A	451	14.1	41.2	8,100	4	1	0	56	39	0	28	15	7.9	0.8	16.9	0.80
26	B	445	13.9	40.0	9,000	0	0	3	58	33	6	21	19	6.6	0.8	15.7	0.90
	A	431	13.6	38.7	5,400	0	1	0	67	31	1	39	31	7.0	0.9	18.8	1.03
27	B	455	11.7	36.1	5,800	0	0	4	64	27	5	—	—	—	—	—	—
	A	459	11.7	35.9	3,700	1	0	2	50	46	1	16	5	10.2	0.7	11.4	0.85
28	B	447	13.7	39.5	8,600	1	0	6	62	28	3	—	—	—	—	—	—
	A	511	15.4	45.4	7,200	1	2	0	49	47	1	16	4	4.8	0.7	11.7	0.92
29	B	429	13.2	39.5	10,900	2	0	1	80	16	1	18	10	—	—	—	—
	A	409	12.8	37.6	4,700	7	0	1	52	40	0	10	9	8.9	0.6	13.0	0.73
30	B	379	12.0	39.2	7,900	2	0	5	60	31	2	26	8	5.7	1.0	32.4	2.71
	A	375	12.0	36.7	8,300	6	1	6	51	32	4	17	4	5.9	0.7	27.6	2.58
31	B	452	13.5	40.0	10,700	1	0	10	67	19	3	25	28	196**	0.6	10.0	0.8
	A	481	14.6	40.7	7,600	2	0	5	57	31	5	25	28	174	0.5	10.5	0.7
32	B	488	15.4	44.3	6,700	3	0	1	57	36	3	25	21	5.0	1.0	16.0	1.34
	A	489	15.2	44.0	7,200	5	3	3	45	37	7	26	20	5.9	0.9	14.0	1.08
33	B	439	14.0	39.9	6,200	1	0	8	61	26	4	18	21	157**	0.6	11.0	0.7
	A	434	14.1	40.5	7,400	2	0	5	59	30	4	17	18	170	0.5	11.2	0.7
34	B	445	14.3	40.1	8,000	1	0	7	61	26	5	24	26	168**	0.7	10.5	0.8
	A	460	14.6	40.5	7,700	1	0	6	57	31	5	21	23	155	0.6	10.7	0.8

B* : Before treatment

A* : After treatment

** U/1

は 2.33 $\mu\text{g/ml}$ を示し、これは他のマクロライド系抗生物質より高い値を示すものと考えられる。すなわち経口投与後の吸収が良好になっている。

TMS-19-Q の呼吸器感染症に対する臨床効果を 1 日 600mg 投与で検討を行なった。はじめ従来の製剤の TMS-19-Q-O 錠を用いて 28 例、その後改良された TMS-19-Q-GC 錠で 6 例検討した。GC 錠を用いた急性気管支炎 1 例、細菌性肺炎 3 例、マイコプラズマ肺炎 2 例は、いずれも著効、有効を示した。O 錠の有効率 74.1% に比べてよい成績であったが、症例数が少なく、その差は明確にし得ない。検出菌の細菌学的効果では、*S. aureus*、*S. pneumoniae* いずれも菌消失しており、本

剤のグラム陽性球菌に対する有効性を示す成績であった。

副作用として、発疹、上腹部痛、胃部不快感、軟便各 1 例が認められたが、いずれも軽度であった。しかし、発疹と上腹部痛の症例では薬剤投与は中止された。臨床検査値異常は、赤血球数減少、Ht 減少、好酸球増多、GOT 上昇、GPT 上昇、BUN 上昇が 4 症例に認められた。検査値異常は GC 錠投与例に多かった。

TMS-19-Q について、抗菌力、体内動態、臨床成績について検討を行なったが、本剤は新しいマクロライド系抗生物質として、有用性のある製剤と考えた。

文 献

1) 第 31 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム。TMS-19-Q, 1983, 大阪

2) 森下真孝, 他: TMS-19-Q の体液内濃度測定法に関する研究 I. Bioassay 法による体液内濃度測定。Chemotherapy 32(S-6): 70~79, 1984

STUDIES ON TMS-19-Q

AKIRA SAITO, YASUMICHI KATO, KIYOFUMI ISHIKAWA
and HIROKI UEMURA

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

MASUMI TOMISAWA

Department of Internal Medicine, Sapporo Hokushin Hospital

ICHIRO NAKAYAMA

Department of Internal Medicine, Sapporo Tetsudo Hospital

OSAMU YAJIMA

Yajima Clinic

The antimicrobial activity of TMS-19-Q, a new macrolide antibiotic, was tested against 26 clinical isolate strains of *Staphylococcus aureus* using plate dilution method.

The MICs of the drug were under $6.25 \mu\text{g}/\text{ml}$ in all strains with inoculum size of 10^8 c. p. m., and biphasic distribution both under $0.39 \mu\text{g}/\text{ml}$ and $12.5 \sim 50 \mu\text{g}/\text{ml}$ was shown with 10^8 c. p. m. .

The activity of TMS-19-Q was superior to that of JM, MDM or EM as control drugs. The MICs of LM A₇ which was a metabolite of TMS-19-Q was same as that of JM.

Pharmacokinetics of TMS-19-Q in 6 male volunteers after 300mg oral administration of TMS-19-Q-GC tab. in fasting state were investigated. The peak plasma concentration was $2.33 \mu\text{g}/\text{ml}$ after 30 minutes and the urinary excretion rate was 3.3% within 6 hours after the drug administration assayed by the dish plate method using *M. luteus* ATCC 9341 as the test organisms.

Six patients with respiratory tract infections were treated with TMS-19-Q-GC tab. and 28 patients with TMS-19-Q-O tab., each 600mg daily dose except for 1 case. The clinical response of all GC tab. treated patients were excellent and good, however, effective rate of O tab. treated patients was 74.1%.

Rash and gastrointestinal side effects were observed in 4 cases and abnormal laboratory findings were observed in 4 cases.