

TMS-19-Q にかんする臨床的研究

齋藤 篤・嶋田甚五郎・柴 孝也・山路 武久
井原 裕宣・加地正伸・三枝幹文・宮原 正
東京慈恵会医科大学第二内科

新しいマクロライド系抗生剤 TMS-19-Q の抗菌力, 吸収・排泄ならびに TMS-19-Q・O 錠で 4 例, TMS-19-Q・GC 錠で 2 例の計 6 症例に対する臨床効果と副作用の検討を行なった。

1) 抗菌力

臨床分離の *S. aureus*, *S. epidermidis* に対する TMS-19-Q の MIC を測定した。MIC 分布は両菌種とも 0.2 $\mu\text{g/ml}$ に peak を有し, *S. aureus* は 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以下で 21 株 (80.8%), *S. epidermidis* は 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下で全株の発育が阻止された。同時に測定した Erythromycin (EM), Josamycin (JM), Midecamycin (MDM), Kitasamycin (leucomycin) (LM) より優れていた。

2) 吸収・排泄

TMS-19-Q・GC 錠 200mg 1 回空腹時経口使用時の血中濃度は 30 分後に peak 値(平均 0.35 $\mu\text{g/ml}$) を示し, 以後 1.6 時間の血中半減期をもって減少した。400mg の増量使用で dose response が認められた。6 時間までの尿中回収率は本剤 200mg 内服で 0.86%, 400mg で 2.08% であった。

3) 臨床成績

TMS-19-Q・O 錠使用 4 例における臨床効果は有効, やや有効各 1 例, 無効 2 例, TMS-19-Q・GC 錠使用 2 例では, 有効, やや有効各 1 例であった。両製剤使用の合計 6 例では, 有効, やや有効, 無効各 2 例であり, 有効率は 33.3% であった。

副作用は全例に認められず, また本剤によると思われる臨床検査値の異常変動も経験されなかった。

なお, 抗菌力測定には TMS-19-Q の原末, 吸収・排泄試験には TMS-19-Q・GC 錠を用い, 臨床使用時には TMS-19-Q・O 錠, TMS-19-Q・GC 錠を用いた。

TMS-19-Q は, 東洋醸造株式会社より新しく開発された 16 員環マクロライド系の抗生剤である。

本剤は経口剤であり, 従来のマクロライド系抗生剤と同様に, 好気性のグラム陽性球菌, 嫌気性菌, マイコプラズマなどに良好な感受性を示し, JM あるいは MDM より優れた抗菌力を示すという。また, 動物実験による感染防禦試験においても優れた防禦作用を示すといわ

れ, その化学構造式は Fig. 1 に示すとおりである。

今回, われわれは TMS-19-Q の抗菌力, 吸収・排泄などについて基礎的検討を行なうとともに, 内科領域における諸感染症に対する本剤の臨床的評価を検討したので, 以下にそれらの成績を報告する。

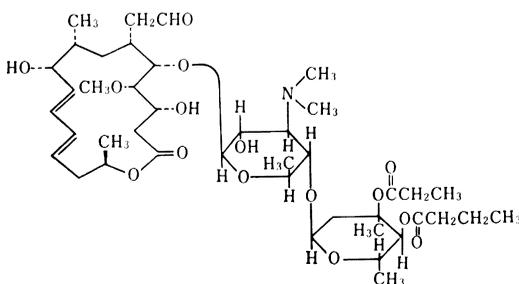
I. 研究方法ならびに成績

1. 抗菌力

(1) 測定方法

新鮮臨床分離の *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) 各々 26 株に対する TMS-19-Q の最小発育阻止濃度 (以下 MIC と略) を, 日本化学療法学会標準法に従って平板希釈法で測定した。TMS-19-Q の希釈系列は 100 $\mu\text{g/ml}$ から 0.1 $\mu\text{g/ml}$ までの 2 倍希釈とし, 培地は pH 7.2 の heart infusion 寒天培地を用いた。MIC は一夜培養液の 100 倍希釈液接種後 37°C, 24 時間培養後に発育が完全に阻止された最低濃度とした。なお, 同時に EM, JM, MDM ならびに LM の MIC を測定し, 本剤のそ

Fig. 1 Chemical structure of TMS-19-Q



TMS-19-Q (3'-propionylleucomycin A₅)

Fig. 2 Susceptibility of *S. aureus* to TMS-19-Q

Fig. 3 Susceptibility of *S. epidermidis* to TMS-19-Q

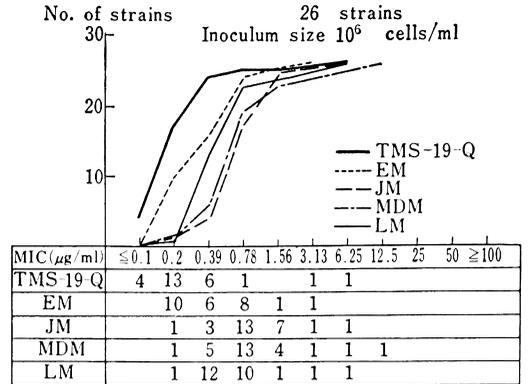
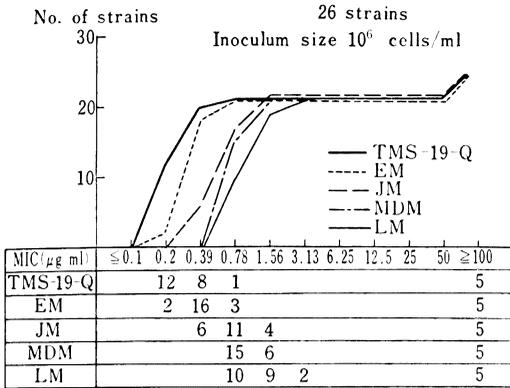


Fig. 4 Correlogram between TMS-19-Q and EM or LM

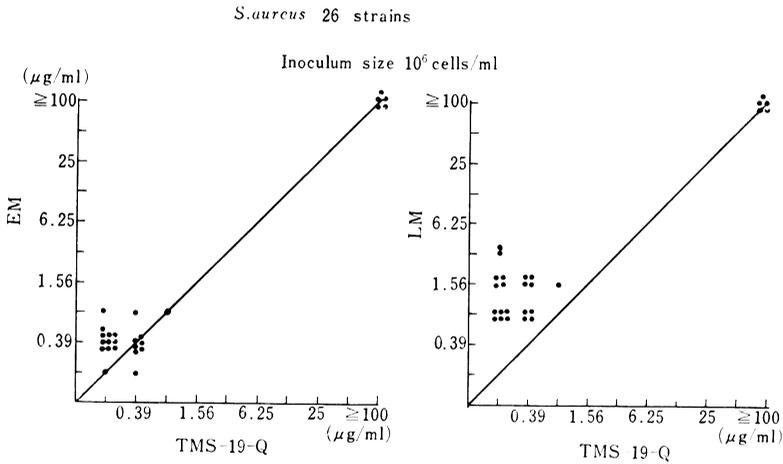
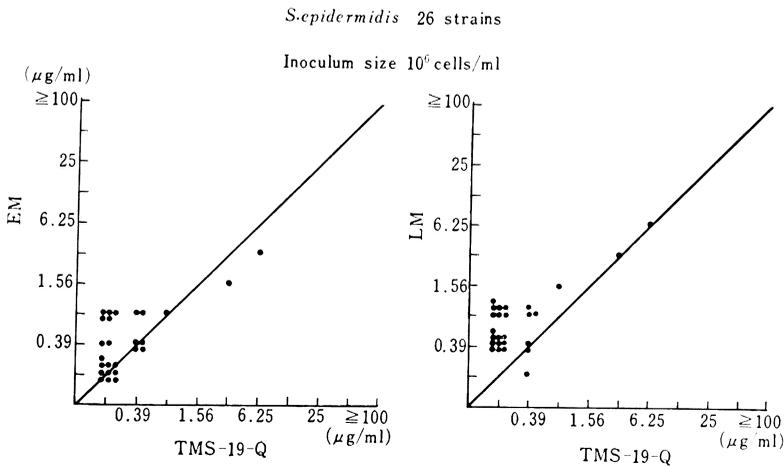


Fig. 5 Correlogram between TMS-19-Q and EM or LM



れと比較した。

(2) 成績

検討した2菌種のグラム陽性菌に対する TMS-19-Q の抗菌力、および他の同系薬剤との correlogram は Fig. 2~5 に示すとおりである。

S. aureus 26 株に対する TMS-19-Q の MIC 分布は、0.2 $\mu\text{g/ml}$ に peak を有し 21 株 (80.8%) が 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 以下で発育が阻止されたが、5 株は 100 $\mu\text{g/ml}$ またはそれ以上の耐性を示した。本剤と他剤との抗菌力の比較を累積曲線ならびに correlogram でみると、本剤は EM, JM, MDM, LM のすべてより優れた抗菌力を示した (Fig. 2, 4)。

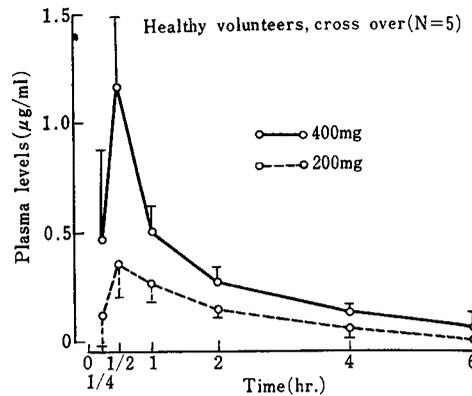
S. epidermidis 26 株に対する MIC は 0.2 $\mu\text{g/ml}$ に peak を有し、全株が 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下で発育を阻止された。他剤との比較では、EM, JM, MDM, LM より 2~3 段階左により、最も小さな MIC を示した (Fig. 3, 5)。

2. 血中濃度ならびに尿中排泄

(1) 対象ならびに測定方法

健康成人男子志願者 5 名に TMS-19-Q・GC 錠 200mg, 400mg, および MDM 400mg を早朝空腹時に 1 回内服させ、内服後、15, 30 分, 1, 2, 4, 6 時間に採血し血中濃度を測定した。志願者は体重 75~78 kg (平均 77.0 \pm 1.4 kg) で、年齢は 20 歳 2 名, 21, 22, 23 歳それぞれ 1 名の 5 名である。いずれの志願者も実験前の予備健診において血液生化学検査で異常を認めず、腎機能は creatinine clearance (Ccr) 値で、いずれも 93.9 ml/min 以上であった (Table 1)。

Fig. 6 Plasma levels of TMS-19-Q per os, fasting



血中ならびに尿中濃度は Bioassay 法により測定した。尿中濃度については、内服後 0~2, 2~4, 4~6 時間の蓄尿により測定し、尿中回収率を求めた。

(2) 成績

健康成人男子 5 名に TMS-19-Q・GC 錠 200mg, 400mg 1 回内服した際の血中濃度の経時的変化は Fig. 6, Table 2 に示した。TMS-19-Q・GC 錠 200mg 1 回内服時の血中濃度は 30 分後に peak 値 (平均 0.35 $\mu\text{g/ml}$) を示し、以後 1.6 時間の血中半減期をもって減少した。同じく 400mg 内服では 30 分後に peak 値 (平均 1.16 $\mu\text{g/ml}$) を示し、dose response が認められた。

TMS-19-Q・GC 錠 200mg, 400mg 内服の尿中排泄では内服後 6 時間までに、それぞれ 0.86%, 2.08% が回収された (Fig. 7, Table 3)。

Table 1 Summary of healthy volunteers

| Name | Sex | Age (yrs) | B.L. (cm) | B.W. (kg) | B.S.A. (m ²) | Ccr (ml/min) |
|-------|------|-----------|-----------|-----------|--------------------------|--------------|
| T. K. | Male | 22 | 170 | 78 | 1.89 | 122.4 |
| H. N. | Male | 21 | 176 | 75 | 1.91 | 93.9 |
| A. H. | Male | 20 | 173 | 78 | 1.91 | 119.1 |
| T. I. | Male | 23 | 173 | 78 | 1.91 | 109.5 |
| M. K. | Male | 20 | 175 | 76 | 1.90 | 117.2 |
| Mean | — | 21.2 | 173.4 | 77.0 | 1.90 | 112.4 |
| ±S.D. | — | ±1.3 | ±2.3 | ±1.4 | ±0.01 | ±11.4 |

Table 2 Plasma levels of TMS-19-Q per os, fasting

Healthy volunteers, cross over (N=5)

| Dose | Case | Plasma levels ($\mu\text{g/ml}$) | | | | | |
|-------|------------|------------------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | | 1/4 | 1/2 | 1 | 2 | 4 | 6hr. |
| 200mg | T. K. | 0.31 | 0.41 | 0.25 | 0.14 | 0.08 | — |
| | H. N. | — | 0.26 | 0.41 | 0.19 | 0.09 | — |
| | A. H. | 0.09 | 0.55 | 0.22 | 0.14 | 0.09 | — |
| | T. I. | 0.22 | 0.38 | 0.23 | 0.11 | — | — |
| | M. K. | — | 0.16 | 0.21 | 0.13 | — | — |
| | Mean | 0.12 | 0.35 | 0.26 | 0.14 | 0.05 | — |
| | \pm S.D. | ± 0.14 | ± 0.15 | ± 0.08 | ± 0.03 | ± 0.05 | |
| 400mg | T. K. | 1.06 | 1.06 | 0.45 | 0.25 | 0.13 | 0.11 |
| | H. N. | 0.50 | 1.33 | 0.35 | 0.19 | 0.11 | — |
| | A. H. | 0.21 | 1.38 | 0.64 | 0.24 | 0.12 | 0.10 |
| | T. I. | — | 0.63 | 0.49 | 0.35 | 0.14 | — |
| | M. K. | 0.58 | 1.38 | 0.59 | 0.30 | 0.15 | 0.11 |
| | Mean | 0.47 | 1.16 | 0.50 | 0.27 | 0.13 | 0.06 |
| | \pm S.D. | ± 0.40 | ± 0.32 | ± 0.11 | ± 0.06 | ± 0.02 | ± 0.06 |

Table 3 Urinary excretion of TMS-19-Q per os, fasting

Healthy volunteers, cross over (N=5)

| Dose | Case | 0~2hr. | | 2~4hr. | | 4~6hr. | | 0~6hr. | |
|-------|------------|----------------------|------------|----------------------|------------|----------------------|------------|------------|------------|
| | | UC | UR | UC | UR | UC | UR | UR | RR |
| | | ($\mu\text{g/ml}$) | (mg) | ($\mu\text{g/ml}$) | (mg) | ($\mu\text{g/ml}$) | (mg) | (mg) | (%) |
| 200mg | T. K. | 27.9 | 1.67 | 1.96 | 0.25 | 0.43 | 0.09 | 2.01 | 1.01 |
| | H. N. | 28.2 | 2.26 | 1.77 | 0.12 | 0.52 | 0.13 | 2.51 | 1.26 |
| | A. H. | 11.9 | 1.67 | 2.14 | 0.43 | 0.65 | 0.17 | 2.27 | 1.14 |
| | T. I. | 12.7 | 0.25 | 3.66 | 0.24 | 0.52 | 0.07 | 0.56 | 0.28 |
| | M. K. | 9.0 | 0.68 | 2.76 | 0.40 | 0.43 | 0.11 | 1.19 | 0.60 |
| | Mean | 17.9 | 1.31 | 2.46 | 0.29 | 0.51 | 0.11 | 1.71 | 0.86 |
| | \pm S.D. | ± 9.3 | ± 0.82 | ± 0.77 | ± 0.13 | ± 0.09 | ± 0.04 | ± 0.81 | ± 0.41 |
| 400mg | T. K. | 42.6 | 5.41 | 3.96 | 0.73 | 0.35 | 0.09 | 6.23 | 1.56 |
| | H. N. | 80.4 | 6.43 | 9.84 | 1.08 | 1.26 | 0.11 | 7.62 | 1.91 |
| | A. H. | 51.0 | 11.58 | 7.50 | 1.54 | 1.08 | 0.28 | 13.40 | 3.35 |
| | T. I. | 39.6 | 4.75 | 14.16 | 1.56 | 0.98 | 0.08 | 6.39 | 1.60 |
| | M. K. | 34.8 | 6.61 | 5.16 | 1.29 | 0.05 | 0.02 | 7.92 | 1.98 |
| | Mean | 49.7 | 6.96 | 8.12 | 1.24 | 0.74 | 0.12 | 8.31 | 2.08 |
| | \pm S.D. | ± 18.2 | ± 2.69 | ± 4.06 | ± 0.35 | ± 0.52 | ± 0.10 | ± 2.94 | ± 0.73 |

UC: Urinary concentration

UR: Urinary recovery

RR: Recovery rate

Fig. 7 Urinary excretion of TMS-19-Q per os, fasting

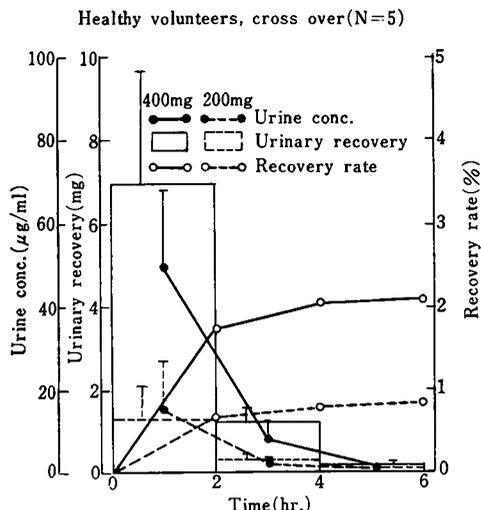
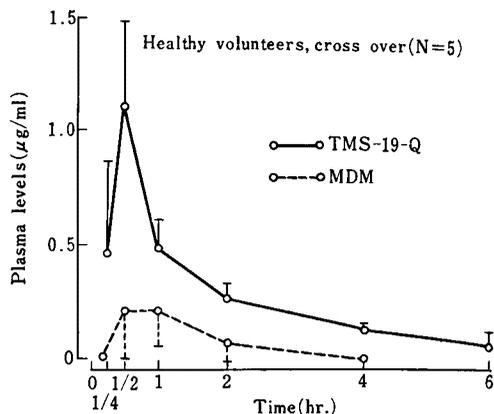


Fig. 8 Plasma levels of TMS-19-Q 400mg, per os, fasting



一方、TMS-19-Q・GC錠400mgとMDM400mg1回内服使用した際の血中濃度はFig. 8, Table 4に示すとおりである。MDMは明らかに低値を示し、しかも200mg内服より低い値であった。尿中排泄では、両剤ともほぼ同等であり、TMS-19-Q・GC錠400mgで2.08%、MDM400mgでは1.11%あった(Fig. 9, Table 5)。

薬動学的パラメーターはTable 6, 7に示すとおりである。すなわち、TMS-19-Q・GC錠200mg, 400mg内服使用での C_{max} , T_{max} , $T_{1/2}$, $AUC(0\sim\infty)$ はそれ

ぞれ $0.37 \pm 0.104 \mu\text{g/ml}$ と $1.08 \pm 0.275 \mu\text{g/ml}$, $0.64 \pm 0.266 \text{hr}$ と $0.49 \pm 0.118 \text{hr}$, $1.6 \pm 0.27 \text{hr}$ と $1.2 \pm 0.24 \text{hr}$, $0.75 \pm 0.137 \text{hr} \cdot \mu\text{g/ml}$ と $1.53 \pm 0.204 \text{hr} \cdot \mu\text{g/ml}$ であり、MDMのそれは $0.26 \pm 0.047 \mu\text{g/ml}$, $0.67 \pm 0.382 \text{hr}$, $0.9 \pm 0.44 \text{hr}$, そして $0.67 \pm 0.236 \text{hr} \cdot \mu\text{g/ml}$ であった。

3. 臨床効果

(1) 対象ならびに検討方法

内科領域における呼吸器感染症6例(TMS-19-Q・O錠4例, TMS-19-Q・GC錠2例)を対象に本剤の臨床効果を検討した。TMS-19-Q・O錠の臨床使用は昭和56年9月より2か月間に行なわれた。症例は急性気管支炎、慢

Table 4 Plasma levels of TMS-19-Q 400mg, per os, fasting

Healthy volunteers, cross over (N=5)

| Drug | Case | Plasma levels (µg/ml) | | | | | |
|----------|-------|-----------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | | 1/4 | 1/2 | 1 | 2 | 4 | 6hr. |
| TMS-19-Q | T. K. | 1.06 | 1.06 | 0.45 | 0.25 | 0.13 | 0.11 |
| | H. N. | 0.50 | 1.33 | 0.35 | 0.19 | 0.11 | — |
| | A. H. | 0.21 | 1.38 | 0.64 | 0.24 | 0.12 | 0.10 |
| | T. I. | — | 0.63 | 0.49 | 0.35 | 0.14 | — |
| | M. K. | 0.58 | 1.38 | 0.59 | 0.30 | 0.15 | 0.11 |
| | Mean | 0.47 | 1.16 | 0.50 | 0.27 | 0.13 | 0.06 |
| | ±S.D. | ±0.40 | ±0.32 | ±0.11 | ±0.06 | ±0.02 | ±0.06 |
| MDM | T. K. | — | — | 0.26 | 0.22 | — | — |
| | H. N. | — | 0.38 | — | — | — | — |
| | A. H. | — | — | 0.45 | 0.15 | — | — |
| | T. I. | — | 0.20 | 0.17 | — | — | — |
| | M. K. | — | 0.46 | 0.16 | — | — | — |
| | Mean | — | 0.21 | 0.21 | 0.07 | — | — |
| | ±S.D. | — | ±0.21 | ±0.16 | ±0.10 | — | — |

Table 5 Urinary excretion of TMS-19-Q 400mg, per os, fasting

Healthy volunteers, cross over (N=5)

| Drug | Case | 0~2hr. | | 2~4hr. | | 4~6hr. | | 0~6hr. | |
|----------|------------|----------------------------|------------|----------------------------|------------|----------------------------|------------|------------|------------|
| | | UC ($\mu\text{g/ml}$) | UR (mg) | UC ($\mu\text{g/ml}$) | UR (mg) | UC ($\mu\text{g/ml}$) | UR (mg) | UR (mg) | RR (%) |
| TMS-19-Q | T. K. | 42.6 | 5.41 | 3.96 | 0.73 | 0.35 | 0.09 | 6.23 | 1.56 |
| | H. N. | 80.4 | 6.43 | 9.84 | 1.08 | 1.26 | 0.11 | 7.62 | 1.91 |
| | A. H. | 51.0 | 11.58 | 7.50 | 1.54 | 1.08 | 0.28 | 13.40 | 3.35 |
| | T. I. | 39.6 | 4.75 | 14.16 | 1.56 | 0.98 | 0.08 | 6.39 | 1.60 |
| | M. K. | 34.8 | 6.61 | 5.16 | 1.29 | 0.05 | 0.02 | 7.92 | 1.98 |
| | Mean | 49.7 | 6.96 | 8.12 | 1.24 | 0.74 | 0.12 | 8.31 | 2.08 |
| | \pm S.D. | ± 18.2 | ± 2.69 | ± 4.06 | ± 0.35 | ± 0.52 | ± 0.10 | ± 2.94 | ± 0.73 |
| MDM | T. K. | 33.9 | 3.12 | 11.28 | 0.90 | 3.78 | 0.31 | 4.33 | 1.08 |
| | H. N. | 33.9 | 2.71 | 5.55 | 0.61 | 1.52 | 0.15 | 3.47 | 0.87 |
| | A. H. | 52.8 | 6.86 | 10.38 | 1.66 | 3.45 | 0.38 | 8.90 | 2.23 |
| | T. I. | 17.3 | 1.90 | 3.42 | 0.48 | 0.81 | 0.12 | 2.50 | 0.63 |
| | M. K. | 9.0 | 2.25 | 1.30 | 0.29 | 1.23 | 0.38 | 2.92 | 0.73 |
| | Mean | 29.4 | 3.37 | 6.39 | 0.79 | 2.16 | 0.27 | 4.42 | 1.11 |
| | \pm S.D. | ± 17.0 | ± 2.01 | ± 4.34 | ± 0.54 | ± 1.36 | ± 0.13 | ± 2.59 | ± 0.65 |

UC: Urinary concentration

UR: Urinary recovery

RR: Recovery rate

Table 6 Pharmacokinetic parameters of TMS-19-Q per os, fasting

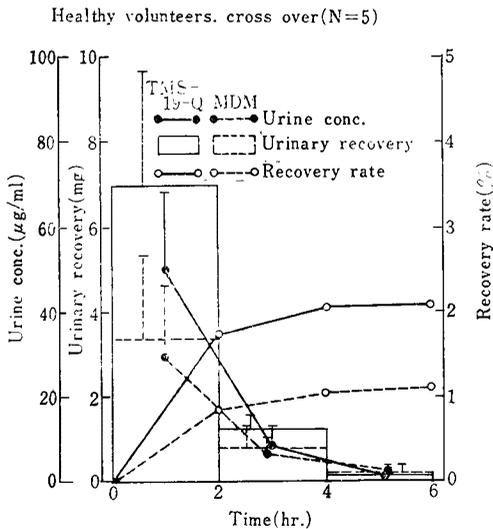
Healthy volunteers, cross over (N=5)

| Dose | Case | K_{ab} (hr^{-1}) | K_{el} (hr^{-1}) | $T_{1/2}$ (hr) | C_{max} ($\mu\text{g/ml}$) | T_{max} (hr) | $AUC(0 \rightarrow \infty)$ ($\text{hr} \cdot \mu\text{g/ml}$) |
|-------|------------|----------------------------------|----------------------------------|-------------------|-----------------------------------|-------------------|---|
| 200mg | T. K. | 4.3 | 2.9 | 1.6 | 0.40 | 0.43 | 0.82 |
| | H. N. | 1.6 | 1.4 | 1.3 | 0.38 | 0.92 | 0.86 |
| | A. H. | 4.4 | 2.9 | 2.0 | 0.48 | 0.49 | 0.87 |
| | T. I. | 6.1 | 3.9 | 1.6 | 0.41 | 0.42 | 0.66 |
| | M. K. | 1.5 | 1.4 | 1.4 | 0.20 | 0.94 | 0.56 |
| | Mean | 3.7 | 2.5 | 1.6 | 0.37 | 0.64 | 0.75 |
| | \pm S.D. | ± 1.99 | ± 1.08 | ± 0.27 | ± 0.104 | ± 0.266 | ± 0.137 |
| 400mg | T. K. | 5.5 | 3.8 | 1.3 | 1.17 | 0.34 | 1.62 |
| | H. N. | 5.2 | 4.0 | 1.0 | 1.28 | 0.43 | 1.18 |
| | A. H. | 3.9 | 3.0 | 1.1 | 1.23 | 0.52 | 1.55 |
| | T. I. | 3.8 | 2.9 | 1.6 | 0.60 | 0.66 | 1.58 |
| | M. K. | 3.2 | 2.5 | 1.1 | 1.11 | 0.49 | 1.71 |
| | Mean | 4.3 | 3.2 | 1.2 | 1.08 | 0.49 | 1.53 |
| | \pm S.D. | ± 0.98 | ± 0.63 | ± 0.24 | ± 0.275 | ± 0.118 | ± 0.204 |

Table 7 Pharmacokinetic parameters of TMS-19-Q 400mg, per os, fasting

| Healthy volunteers, cross over (N=5) | | | | | | | |
|--------------------------------------|---------------|--|--|--------------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Dose | Case | K _{ab} (hr ⁻¹) | K _{el} (hr ⁻¹) | T _{1/2} (hr) | C _{max} (μg/ml) | T _{max} (hr) | (AUC(0-∞)) (hr·μg/ml) |
| TMS | T. K. | 5.5 | 3.8 | 1.3 | 1.17 | 0.34 | 1.62 |
| | H. N. | 5.2 | 4.0 | 1.0 | 1.28 | 0.43 | 1.18 |
| | A. H. | 3.9 | 3.0 | 1.0 | 1.23 | 0.52 | 1.55 |
| | T. I. | 3.8 | 2.9 | 1.6 | 0.60 | 0.66 | 1.58 |
| | M. K. | 3.2 | 2.5 | 1.1 | 1.11 | 0.49 | 1.71 |
| | Mean ±S.D. | 4.3 ±0.98 | 3.2 ±0.63 | 1.2 ±0.25 | 1.08 ±0.275 | 0.49 ±0.118 | 1.54 ±0.204 |
| MDM | T. K. | 1.2 | 0.6 | 1.3 | 0.25 | 1.18 | 0.87 |
| | H. N. | 5.1 | 2.5 | 0.3 | 0.33 | 0.28 | 0.42 |
| | A. H. | 1.7 | 0.6 | 1.2 | 0.25 | 0.96 | 0.97 |
| | T. I. | 4.9 | 0.7 | 1.0 | 0.20 | 0.46 | 0.58 |
| | M. K. | 3.4 | 1.3 | 0.5 | 0.26 | 0.46 | 0.52 |
| | Mean ±S.D. | 3.3 ±1.79 | 1.1 ±0.81 | 0.9 ±0.44 | 0.26 ±0.047 | 0.67 ±0.382 | 0.67 ±0.236 |

Fig. 9 Urinary excretion of TMS-19-Q 400mg, per os, fasting



性気管支炎の急性増悪各々2例である。本剤を1日600~900mg, 1日3回内服で7~15日間使用した。TMS-19-Q・GC錠の使用は昭和57年7月より2か月間にわたり実施された。症例は急性気管支炎, び慢性汎細気管支炎各々1例である。本剤を1日量600mg, 1日3回内服で10~15日間使用した。

(2) 臨床成績

本剤を臨床使用した成績は Table 8, 9 に示すとおり

である。TMS-19-Q・O錠使用例では有効, やや有効各1例, 無効2例であり, TMS-19-Q・GC錠使用2例では, 有効, やや有効各々1例であった。両製剤使用の合計6例では, 有効, やや有効, 無効各々2例ずつであり, 有効率は33.3%であった。

細菌学的効果を判定しえた症例はTMS-19-Q・O錠使用例での3例のみであったが, 消失1例, 持続2例であり, 消失率は33.3%であった。

臨床的な副作用の出現は全例に認められず, また本剤使用前後の臨床検査成績は Table 9, 10 に示すとおりである。確認しえた範囲では, 本剤の使用による臨床検査値の異常な変動はみられなかった。

III. 考 案

新しく開発されたマクロライド系の抗生剤であるTMS-19-Qの抗菌力, 吸収・排泄, あわせてTMS-19-Q・O, TMS-19-Q・GC錠の両製剤で臨床効果と副作用を観察した。

(1) 抗菌力

巨大な lactone 環にアミノ糖, 中性糖を結合した構造式をもつマクロライド系抗生剤は, EMが最も優れた抗菌力をもつといわれていた。しかし, 近年ではブドウ球菌, 連鎖球菌, 肺炎球菌などの臨床分離株に対し, 60~70%に耐性を示すとされている。われわれの本剤による検討では *S. aureus* に対し 0.78 μg/ml 以下で約80%が, *S. epidermidis* に対しても 6.25 μg/ml 以下で全株の発育が阻止された。検討した2菌種に対し EM,

Table 8 Clinical results with TMS-19-Q·O

| No. | Case | Clinical diagnosis | Organisms | TMS-19-Q | | | Response | | Side effect | Remarks |
|-----|------------|---|----------------------|-----------------|------|----------|------------|-----|-------------------|---------|
| | | | | Daily dose (mg) | Days | Clinical | Bacteriol. | | | |
| 1 | M. I. 33 M | Acute bronchitis | <i>S. viridans</i> | 600 | 11 | Good | Eradicated | (-) | Chronic sinusitis | |
| 2 | H. S. 47 F | Acute bronchitis | N. T. | 600 | 9 | Poor | N. T. | (-) | | |
| 3 | T. H. 25 M | Chronic bronchitis (Acute exacerbation) | <i>S. aureus</i> | 600 | 4 | Poor | Persisted | (-) | | |
| | | | <i>P. aeruginosa</i> | 900 | 3 | | | | | |
| 4 | T. K. 68 M | Chronic bronchitis (Acute exacerbation) | <i>S. aureus</i> | 600 | 15 | Fair | Persisted | (-) | | |

Table 9 Clinical results with TMS-19-Q·GC

| No. | Case | Clinical diagnosis | Organisms | TMS-19-Q | | | Response | | Side effect | Remarks |
|-----|------------|--------------------------|-----------|-----------------|------|----------|-------------|---|----------------------------------|---------|
| | | | | Daily dose (mg) | Days | Clinical | Bacteriol. | | | |
| 1 | K. T. 30/F | Acute bronchitis | N. D. | 600 | 10 | Good | Inevaluable | - | | |
| 2 | M. A. 68/M | Diffuse panbronchiolitis | N. D. | 600 | 15 | Fair | Inevaluable | - | Chr. sinusitis CAT : 512→2048 | |

| No. | Case | RBC ($\times 10^3$ mm ³) | Hb (g/dl) | Plat. ($\times 10^4$ mm ³) | GOT (mU/ml) | GPT (mU/ml) | Al-P (BLU/l) | BUN (mg/dl) | S-Cr. (mg/dl) |
|-----|-------|---------------------------------------|-----------|---|-------------|-------------|--------------|-------------|---------------|
| | | | | | | | | | |
| 1 | K. T. | 467 | 13.5 | 24.0 | 15 | 10 | 1.4 | 11.2 | 0.7 |
| | A | | | | 16 | 16 | 1.2 | | |
| 2 | M. A. | 462 | 13.8 | 23.8 | 14 | 12 | 2.6 | 11.5 | 0.8 |
| | A | | | | 11 | 3 | 1.9 | 12.5 | 0.8 |

* B: Before

A: After

Table 10 Laboratory findings before and after TMS-19-Q-O administration

| No. | Case | RBC ($\times 10^4$ /mm ³) | Hb (g/dl) | Plat. ($\times 10^4$ /mm ³) | GOT (mU/ml) | GPT (mU/ml) | Al-P (BLU l) | BUN (mg/dl) | S-Cr. (mg/dl) |
|-----|------|--|-----------|--|-------------|-------------|--------------|-------------|---------------|
| 1 | M. I | 510 | 13.4 | 42.0 | 14 | 16 | 1.8 | 13.8 | 0.9 |
| | A | 506 | 13.5 | 36.2 | 13 | 13 | 1.6 | 14.0 | 0.8 |
| 2 | B | 454 | 14.5 | 24.2 | 18 | 16 | 1.4 | 12.0 | 0.7 |
| | A | 444 | 13.9 | 26.1 | 20 | 14 | 1.3 | 16.2 | 0.7 |
| 3 | B | 469 | 13.8 | 40.4 | 18 | 16 | 1.8 | 21.0 | 0.9 |
| | A | 464 | 13.9 | 40.1 | 14 | 9 | 1.6 | 14.1 | 0.8 |
| 4 | B | 508 | 15.4 | 45.4 | 18 | 12 | 1.2 | 11.0 | 0.8 |
| | A | 511 | 15.3 | 44.9 | 22 | 14 | 1.3 | 16.0 | 0.8 |

* B: Before

A: After

JM, MDM, LM のいずれより優れた抗菌力を示し注目される。

(2) 吸収・排泄

マクロライド剤は血中より組織中により長く停滞することにより、体液内にかなり良好に移行し、胸水や腹水にも認められる。TMS-19-Q-GC 錠 200mg 空腹時経口使用時の血中濃度は 30 分後に peak 値 (平均 0.35 μ g/ml) を示し、以後 1.6 時間の血中半減期をもって減少したが MDM 400mg 内服時の成績より高い血中濃度を示していた。

尿中回収率は各マクロライド剤とも比較的低く、投与量の数%が認められるにすぎず、JM 内服 8 時間までも 2.8% である。TMS-19-Q-GC 錠 6 時間まででは 200mg で 0.86%、400mg で 2.08%、MDM 400mg では 1.11% と低値であった。

(3) 臨床効果

われわれは現在までに内科領域における呼吸器感染症 6 例 (TMS-19-Q-O 錠 4 例, TMS-19-Q-GC 錠 2 例) に本剤を使用したにすぎないが、有効、やや有効、無効各々 2 例ずつであり、有効率は 33.3% の成績を得ている。やや有効の 2 症例はともに基礎疾患として慢性副鼻腔炎を有する比較的高齢者であった。マクロライド剤は腸球菌以外のグラム陽性球菌感染症、そのうちでも比較的軽症な呼吸器感染症に使用されることが多い。しかしながら本剤は中等症までを含む症例に対して、外来で臨床上手軽に使える薬剤として期待される。

副作用としては、自覚的なものは全例に認められず、本剤使用前後の臨床検査値の異常な変動も認められなかった。われわれは何ら副作用を経験していないが、本剤がマクロライド系の抗生剤であり、同系薬剤にみられる副作用、とくに肝障害について今後とも注意深い観察が必要であろう。

IV. おわりに

以上、新しく開発された TMS-19-Q の抗菌力、吸収・排泄、臨床効果についてのわれわれの成績を述べた。本系剤は比較的手軽に臨床使用可能であることから、近年その使用頻度は増加している。TMS-19-Q は適応菌種、適応疾患などの特性をよく知ったうえで適正使用されたなら、既在の同系剤以上の臨床効果が期待しうる薬剤と考える。

文 献

- 1) 清水喜八郎: 新化学療法ハンドブック (上田 泰, 清水喜八郎編), 1980, p. 239, 永井書店
- 2) 柴 孝也: Macrolide 系薬剤および Lincomycin 系薬剤. 臨床医 7(1): 90~92, 1981
- 3) 第 31 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム IV. TMS-19-Q, 1983

CLINICAL STUDIES ON TMS-19-Q

ATSUSHI SAITO, JINGORO SHIMADA, KOHYA SHIBA, TAKEHISA YAMAJI

HIRONOBU IHARA, MASANOBU KAJI, MOTOFUMI SAEGUSA

and TADASHI MIYAHARA

The Second Department of Internal Medicine

The Jikei University, School of Medicine

Antibacterial activity, absorption and excretion of a new macrolide antibiotic TMS-19-Q were examined, and clinical effects and side effects of TMS-19-Q·O tablet in 4 cases and TMS-19-Q·GC tablet in 2 cases were also examined.

1) Antibacterial activity

MIC of TMS-19-Q against clinically isolated *S. aureus* and *S. epidermidis* was determined. The peak of MIC against both bacterial strains was 0.2 $\mu\text{g/ml}$. In 21 strains (80.8%) of *S. aureus* the growth was inhibited with less than 0.78 $\mu\text{g/ml}$, and all the strains of *S. epidermidis* were inhibited with less than 6.25 $\mu\text{g/ml}$.

The result indicated that TMS-19-Q was superior to EM, JM, MDM and LM.

2) Absorption and excretion

The plasma concentration following a single oral dose of 200mg of TMS-19-Q·GC tablet on fasting showed a peak after 30 min (mean 0.35 $\mu\text{g/ml}$), and thereafter decreased with a half life of 1.6 hours. Dose response was observed with an increased dose of 400mg. Urinary recovery rates up to 6 hours following oral administration of 200mg and 400mg were 0.86% and 2.08%, respectively.

3) Clinical results

Clinical effects of TMS-19-Q·O tablet in 4 cases were good in 1, fair in 1 and poor in 2 cases; and those of TMS-19-Q·GC tablet in 2 cases were good in 1 case and fair in 1 case. The efficacy rate in all 6 cases was 33.3%: good, fair and poor in 2 cases each.

Neither side effects nor abnormal laboratory findings possibly related to this drug were observed in any of these cases.