

TMS-19-Q に関する基礎的、臨床的検討

小森 宗敬・中里 博子・長沢 正夫・古賀 宏延・渡辺 講一
福田 義昭・富田 弘志・伊藤 直美・猿渡 勝彦・重野 芳輝
鈴山 洋司・泉川 欣一・斉藤 厚・原 耕平
長崎大学医学部第2内科

菅原 和行・餅田 親子・賀来 満夫・山口 恵三
同 検査部

岩崎 博圓・堤 恒雄
長崎市立病院成人病センター

池辺 璋・中野 正心
長崎市民病院

奥野 一裕・岡 六四
大村市民病院

籠手田 恒敏・石崎 驍
佐世保総合病院

小江 俊行
国立療養所東佐賀病院

蔡 正夫・大曲 春次
国立嬉野病院

新マクロライド系抗生剤 TMS-19-Q について、基礎的、臨床的検討を行ない、次の成績を得た。

1) 抗菌力

抗マイコプラズマ作用：臨床分離 *Mycoplasma pneumoniae* (*M. pneumoniae*) 50 株についての MIC を測定したところ、本剤の MIC は $0.015 \mu\text{g/ml}$ にピークがみられ、Josamycin (JM), Oleandomycin (OL) より優れていた。また、*M. pneumoniae* に対する本剤の発育抑制効果を試験管内で検討し、高濃度を作用させた場合には、殺菌の効果がみられた。次に、ハムスターにおける実験的マイコプラズマ感染症に対する本剤の効果を検討したところ、3 日目より肺内菌数は減少し、6~10 日後には、ほとんど消失して、対照に用いた JM よりもかなり優れた成績が得られた。

レジオネラに対する抗菌力：教室保存の *Legionella pneumophila* 50 株に対する本剤の *in vitro* 効果を検討したところ、Erythromycin (EM) と同等の抗菌力が認められた。

一般細菌に対する抗菌力：臨床分離株 *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus faecalis* に対する本剤の MIC は、JM より優れ、EM と同等であった。

2) 体内動態

健康成人 6 例に TMS-19-Q・O 錠 (以下 O 錠) と、TMS-19-Q・GC 錠 (以下 GC 錠) のそれぞれ 600mg を、クロスオーバー法にて経口投与し、その血中濃度を測定した。最高血中濃度は、いずれの場合も 30 分後に得られ、その平均値は、O 錠で $0.5 \mu\text{g/ml}$, GC 錠で $1.8 \mu\text{g/ml}$ と、GC 錠で約 3.5 倍の濃度が得られた。慢性気管支炎 4 例に GC 錠 600mg を投与した際の最高喀痰内濃度は 1~4 時間の間にピークがみられ、その平均最高喀痰内濃度は $0.21 \mu\text{g/ml}$ を示した。尿中には 6 時間までにその 3.3% が排泄された。

3) 臨床成績

呼吸器感染症 29 例を対象に GC 錠 200mg を 1 日 3 回、4~19 日間経口投与を行なったところ 著効 10 例、有効 15 例、やや有効 2 例、無効 2 例の成績が得られ、その有効率は 86.2% であった。副作用は自・他覚的に何らかの訴えを生じたものはなく、臨床検査値の異常も認められなかった。

TMS-19-Q はマクロライド系抗生物質 Kitasamycin の一成分である Leucomycin A₅ の 3'' 位を化学的にプロピオール化して得られた誘導体 3''-propionyl-leucomycin A₅ で、東洋醸造株式会社で新しく開発された 16 員環マクロライド系抗生剤である。従来の 16 員環マクロライドに比べ、抗菌力が強いこと、従来のマクロライド耐性株の一部に対しても優れた抗菌力を示すこと、吸収が速やかで吸収されやすく血中濃度が高いこと、さらに、製剤に緩衝作用をもたせることにより安定で低酸下でも良く溶解する製剤化に成功したこと、などが本剤の特徴として挙げられる。今回、私達は、本薬剤に対する基礎的、ならびに臨床的研究を行ない、いささかの知見を得たので、ここに報告する。

I. 基礎的検討

1. 抗マイコプラズマ作用

a) 抗菌力

1) 実験方法: *M. pneumoniae* の FH および Mac 株と、教室保存の臨床分離 50 株を用いた。PPLO agar に最終濃度が 0.5 $\mu\text{g/ml}$ より倍数希釈になるよう本剤を加えた培地を作製、これに 10^8 cells/ml の菌液を加え、その発育の状況を顕微鏡下に観察した。対照として、EM, JM, OL を用い、同様の操作を行なった。

2) 実験成績: 標準株に対する MIC は、いずれの株にても同じ値で 0.03 $\mu\text{g/ml}$ を示し、EM (0.007 $\mu\text{g/ml}$) には劣るが、OL (0.06~0.12 $\mu\text{g/ml}$) よりは優れていた。臨床分離 50 株に対する本剤の MIC は、0.0035 $\mu\text{g/ml}$ より 0.06 $\mu\text{g/ml}$ の間に分布し、そのピークは

0.015 $\mu\text{g/ml}$ であった。EM は 0.007 $\mu\text{g/ml}$, JM は 0.03 $\mu\text{g/ml}$, OL は 0.06 $\mu\text{g/ml}$ に各々ピークを有し、本剤は EM には劣るものの JM, OL より 1~2 管良好な成績を示した (Fig. 1)。

b) 発育抑制試験

1) 実験方法: *M. pneumoniae* に対する本剤の発育抑制効果を試験管内にて検討した。本剤を 0.015 $\mu\text{g/ml}$ より 1 $\mu\text{g/ml}$ までの 9 濃度となるように添加した PPLO broth を 6 日間振盪培養し、経時的に菌数を測定した。

2) 実験成績: その成績を Fig. 2 に示した。0.015 $\mu\text{g/ml}$ の MIC 以下の濃度では、当然のことながら対照と類似の発育曲線が得られたが (5 日目からは培地条件の悪化で増殖は低下)、0.03 $\mu\text{g/ml}$ の MIC 濃度以上では静菌ないしは殺菌的な効果がみられ、これらは 6 日目において再増殖の傾向をみせた。

c) 実験的マイコプラズマ感染症に対する治療効果

1) 実験方法: *M. pneumoniae* Mac 株を 10^6 cells/ml 10 分間噴霧感染させた 3 週齢の Silian golden hamster に感染後 4 日目より本剤 6mg/1 匹、および JM 6mg/1 匹を経口的に投与し、経時的に肺内菌数を測定し、実験マイコプラズマ感染症に対する治療効果を検討した。

2) 実験成績: Fig. 3 に示したように、両治療群ともに 3 日目より肺内菌数は減少し、10 日目には JM で 10^2 cells/ml、本剤で 10^1 cells/ml まで減少し、TMS-19-Q において JM より優れた治療効果が得られた。

2. レジオネラに対する抗菌力

Fig. 1 Antimycoplasma effect of macrolides against 50 isolated strains (10^5 cells/ml)

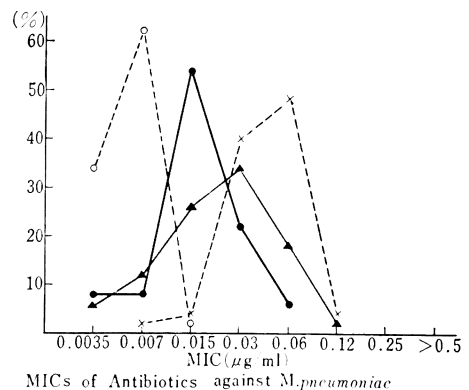
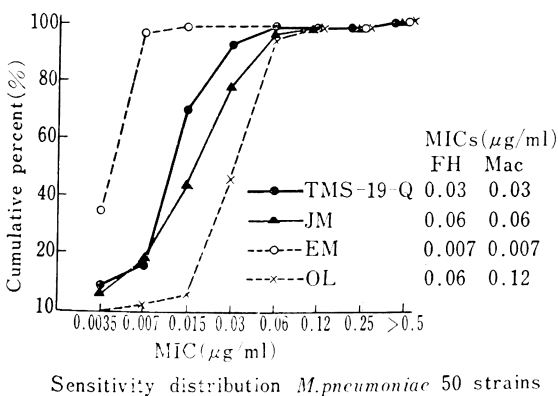


Fig. 2 Inhibitory curves of *M. pneumoniae* against TMS-19-Q (FH strain, MIC: 0.03 $\mu\text{g/ml}$)

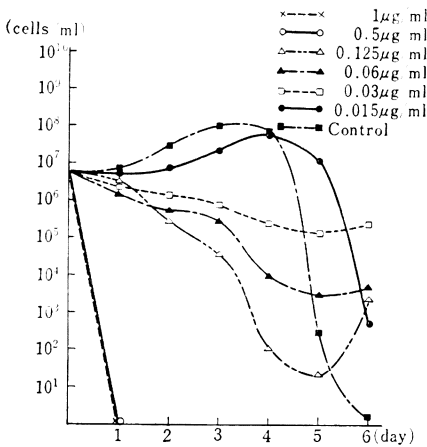


Fig. 3 Viable count of *M. pneumoniae* in lung of hamsters inoculated intranasally with *M. pneumoniae* (Mac strain) and treated with antibiotics

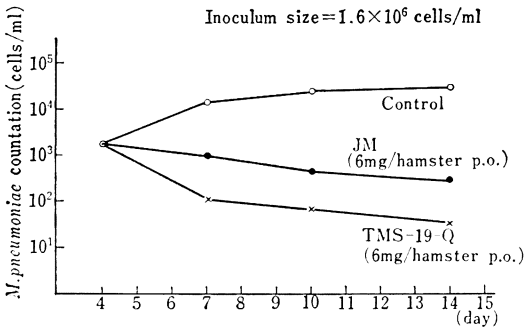


Fig. 4-1 MICs of macrolides and RFP against *L. pneumophila* 50 strains (10^6 cells/ml)

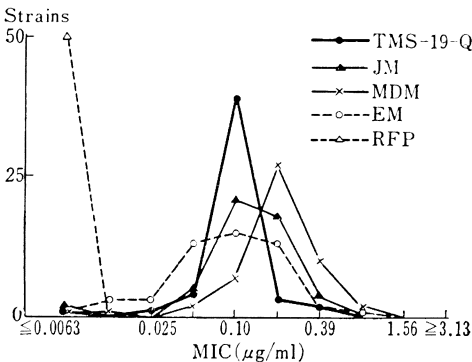


Fig. 4-2 Sensitivity distribution of *L. pneumophila* 50 strains (10^6 cells/ml)

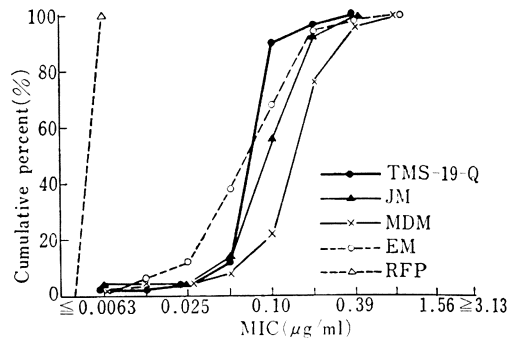


Fig. 5-1 MICs of macrolides and RFP against *L. pneumophila* 50 strains (10^3 cells/ml)

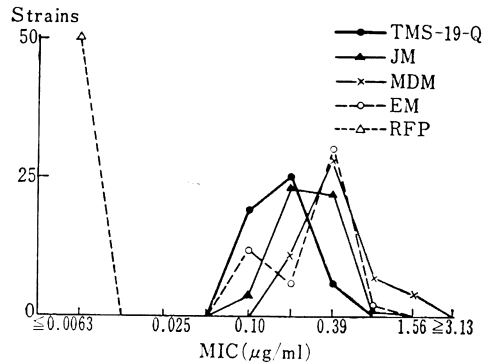
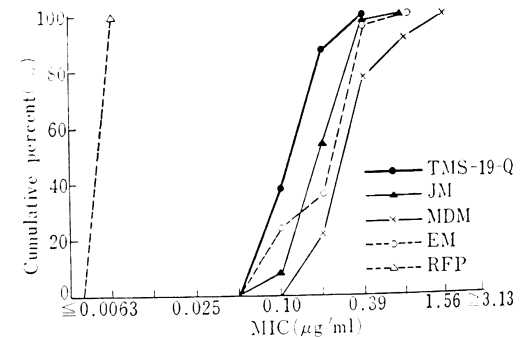


Fig. 5-2 Sensitivity distribution of *L. pneumophila* 50 strains (10^3 cells/ml)



整し、これに 10^6 および 10^3 cells/ml の菌液を接種して、その抗菌力を検討した。対照薬として、EM, JM, Midecamycin (MDM), Rifampicin (RFP) を選び同様の実験を行なった。

2) 実験成績：その結果 Fig. 4, 5 に示したように、本剤は 10^6 cells/ml で 0.10 $\mu\text{g/ml}$, 10^3 cells/ml で 0.20 $\mu\text{g/ml}$ にピークを有し、RFP には劣るものの EM と

1) 実験方法：一部環境分離菌を含む *Legionella pneumophila* の教室保存 50 株について、BCYE agar を用い、3.13 $\mu\text{g/ml}$ の濃度より倍数希釈になるよう調

Fig. 6-1 Susceptibility of *S. pneumoniae* against various antibiotics (47 strains)

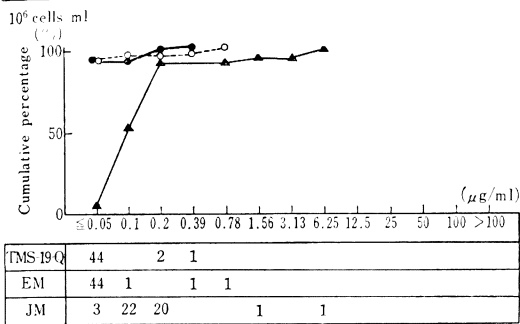
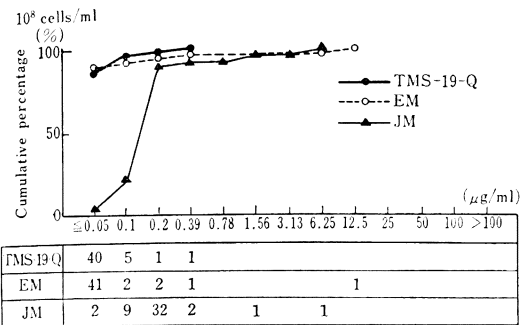


Fig. 6-2 Susceptibility of *S. pyogenes* against various antibiotics (54 strains)

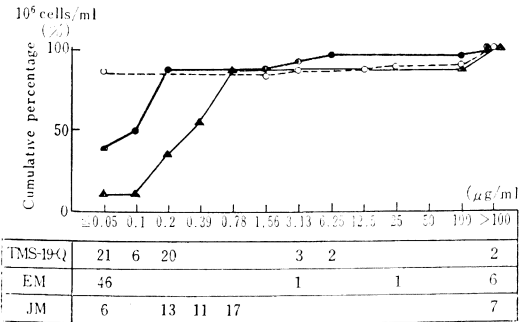
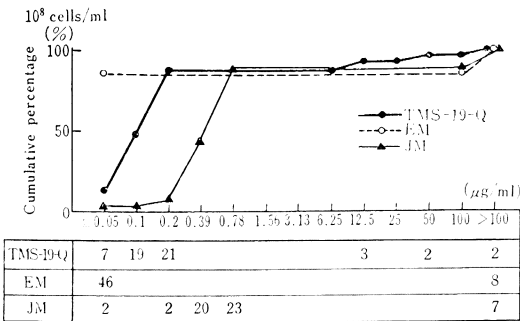


Fig. 6-3 Susceptibility of *S. epidermidis* against various antibiotics (27 strains)

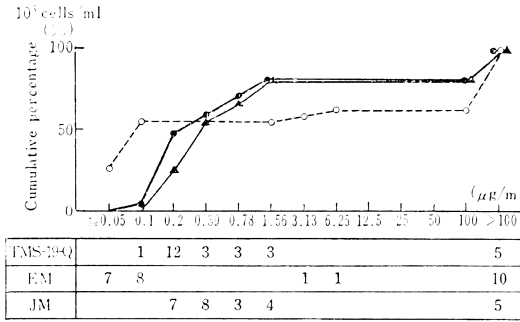
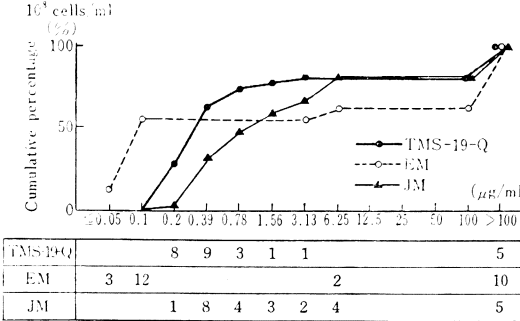
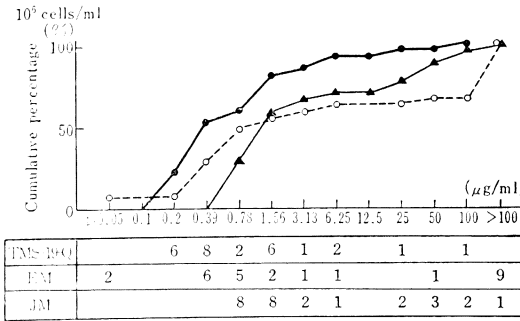
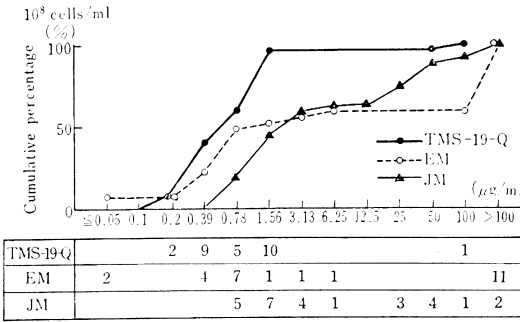


Fig. 6-4 Susceptibility of *S. faecalis* against various antibiotics (27 strains)



同等の抗菌力を示した。

3. 一般細菌に対する抗菌力

1) 実験方法: *S. pneumoniae* 47 株, *S. pyogenes* 54 株, *S. epidermidis* 27 株, *S. faecalis* 27 株について, EM および JM を対照として, その抗菌力を検討した。希釈は日本化学療法学会の規準に従い, Heart infusion agar を用い, 10^8 および 10^6 cells/ml の菌液接種で実験を行なった。

2) 実験成績: 各種の臨床材料分離菌に対する本剤と EM および JM の MIC 測定成績を Fig. 6 に図示した。*S. pneumoniae* に対する本剤の MIC は $0.39 \mu\text{g/ml}$ 以下で, JM より優れ, EM とほぼ同等であった。*S. pyogenes* に対する本剤の MIC は $0.2 \mu\text{g/ml}$ にピークがあり, JM より優れていたが, EM より劣る抗菌力であった。*S. epidermidis* に対しては, 一部本剤に耐性株が認められたが, MIC 80 は $1.56 \mu\text{g/ml}$ であり, JM, EM より優れていた。また, *S. faecalis* に対しては $1.56 \mu\text{g/ml}$ にピークを有し, JM, EM より優れていた。

II. 体内動態

a) 血中濃度および尿中排泄

1) 実験方法: O錠および TMS-19-Q に緩衝剤を添加した GC錠を健康成人6名を対象として, 両剤 600mg をクロスオーバー法にて経口投与し, 1/4, 1/2, 1, 2, 4 および 6 時間目に採血を行ない, 尿中排泄は投与後 0 ~ 2 時間, 2 ~ 4 時間および 4 ~ 6 時間の各期間の尿を全量採取した。血中濃度, 尿中濃度は Agar well 法で測定した。指示菌として *Micrococcus luteus* ATCC 9341, 測定用培地は日抗基培地: I-2-(1)-①-i (pH 6.5) を使用した。標準曲線は, 血中濃度測定にはヒト血清を用い, 尿中濃度測定には 0.1M リン酸緩衝液 (pH 7.0) を用いて作製した。

2) 実験成績: TMS-19-Q は中性~弱酸性下では溶解し難く, 吸収に際し個体差に影響されやすいが, これに緩衝剤を添加した特別な製剤処方を実施すると個体差による血中濃度のバラツキを軽減できる。結果は, Fig. 7 に示したように, O錠, GC錠ともに投与後 3 時間目までに血中濃度のピークがみられ, O錠では $0 \sim 2 \mu\text{g/ml}$, 平均 $0.5 \mu\text{g/ml}$, GC錠では $1.5 \sim 3.5 \mu\text{g/ml}$, 平均 $1.8 \mu\text{g/ml}$ の濃度を示し, GC錠では O錠より高い血中濃度が得られた。また, O錠では個人差によるバラツキがみられ血中濃度 0 を示した者が 2 名みられたのに対し, GC錠では全例 $1.5 \mu\text{g/ml}$ 以上の安定した成績が得られた。尿中回収量を Fig. 8 に示した。投与後 6 時間目までに約 3% が回収された。

b) 喀痰内移行濃度

1) 実験方法: 慢性気管支炎患者 4 名に GC錠 600

Fig. 7-1 Plasma concentrations of TMS-19-Q

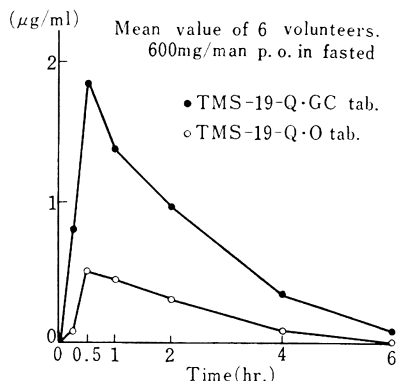
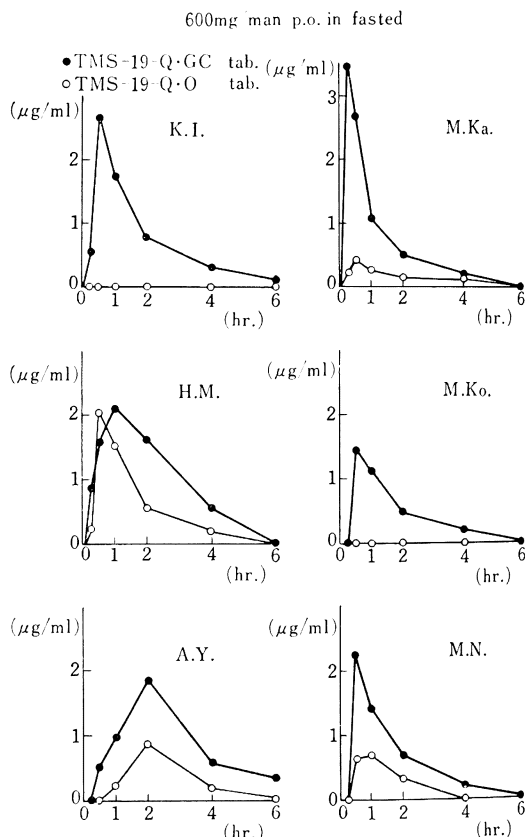


Fig. 7-2 Plasma concentrations of TMS-19-Q



mg を経口投与し, 投与後 1 時間ごとに 10 時間目まで喀痰を採取し, 同時に採血を行なった。喀痰の水様化は N-acetyl-L-cystein を喀痰量の 0.1% 以下に添加しホモジナイズして行なった。喀痰内濃度および血中濃度の測定は前述の Agar well 法で行なったが, 喀痰内濃度

Table 1-1 Clinical results of TMS-19-Q-GC tablet

Case	Sex	Age	Diagnosis	Dose(g)	Isolated organism	B.T. (C)	WBC	CRP	ESR (mm/hr)	Chest X-P	Clinical effect *	Side effect	
1	S.H.	F	68	Atypical pneumonia	8.4	Normal flora ↓ Normal flora	37.2 ↓ 36.5	4,700 ↓ 4,600	2+ ↓ (-)	58 ↓ 8	Remarkably improved	(#)	(-)
2	T.H.	M	17	Pneumonia	5.4	No sputum ↓ No sputum	37.2 ↓ 36.8	8,500 ↓ 5,000	2+ ↓ +	32 ↓ 11	Remarkably improved	(#)	(-)
3	R.H.	F	28	PAP	4.2	Normal flora ↓ Normal flora	37.3 ↓ 36.5	7,500 ↓ 6,400	6+ ↓ +	100 ↓ 20	Remarkably improved	(##)	(-)
4	K.N.	F	57	Pneumonia	8.4	Normal flora ↓ Normal flora	36.6 ↓ 36.6	5,500 ↓ 3,600	3+ ↓ (-)	96 ↓ 43	Remarkably improved	(#)	(-)
5	K.N.	M	61	Pneumonia	8.4	Normal flora ↓ Normal flora	37.4 ↓ 36.4	14,900 ↓ 5,100	5+ ↓ (-)	50 ↓ 19	Remarkably improved	(#)	(-)
6	Y.U.	M	64	Pneumonia	5.4	Normal flora ↓ Normal flora	37.4 ↓ 36.4	8,900 ↓ 6,700	2+ ↓ (-)	38 ↓ 8	Remarkably improved	(#)	(-)
7	C.O.	M	44	Pneumonia	8.4	Normal flora ↓ Normal flora	37.0 ↓ 36.6	8,200 ↓ 8,300	(-) ↓ (-)	17	Slightly improved	(#)	(-)
8	Y.U.	F	71	Pneumonia	8.4	<i>H. influenzae</i> ↓ No sputum	37.0 ↓ 36.8	12,400 ↓ 6,200	5+ ↓ 3.5+	76	Moderately improved	(#)	(-)
9	T.K.	F	35	Pneumonia	8.4	<i>S. aureus</i> ↓ No sputum	36.4 ↓ 36.0	6,700 ↓ 5,700	3+ ↓ (-)	47 ↓ 20	Remarkably improved	(##)	(-)
10	Y.M.	M	45	Pneumonia	9.8	<i>S. aureus</i> ↓ <i>S. aureus</i>	36.6 ↓ 36.6	9,400 ↓ 5,300	+ ↓ (-)	60 ↓ 25	Remarkably improved	(#)	(-)
11	F.H.	F	69	Pneumonia	2.4	<i>H. influenzae</i>	38.2 ↓ 37.4	8,800 ↓ 7,100	5+	62	Not changed	(--)	(-)

* Clinical effect #: Excellent + : Good + : Fair -: Poor

Table 1-2 Clinical results of TMS-19-Q-GC tablet

Case	Sex	Age	Diagnosis	Dose(g)	Isolated organism	B.T. (°C)	WBC	CRP	ESR (mm/hr)	Chest X-P	Clinical effect*	Side effect
12	H.K.	61	Pneumonia	8.4	Normal flora ↓ Normal flora	38.3 ↓ 36.0	7,200 ↓ 6,500	6+ ↓ +	39 ↓ 5	Remarkably improved	(#)	(-)
13	K.M.	45	Pneumonia	4.2	No sputum ↓ Normal flora	36.6 ↓ 36.5	7,300 ↓ 9,000	(+) ↓ (-)	18 ↓ 20	Slightly improved	(+)	(-)
14	I.Y.	59	Pneumonia	2.2	No sputum ↓ No sputum	36.7 ↓ 36.2	9,000 ↓ 4,700	2+	33 ↓ 43	Remarkably improved	(#)	(-)
15	Y.T.	67	Pneumonia	8.4	Normal flora ↓ <i>Candida albicans</i>	38.0 ↓ 36.4	13,200 ↓ 4,900	5+ ↓ (-)	14 ↓	Remarkably improved	(##)	(-)
16	I.Y.	35	Pneumonia	8.4	No sputum ↓ No sputum	36.7 ↓ 36.0	5,500 ↓ 4,700	2+ ↓ (-)	15 ↓ 8	Remarkably improved	(#)	(-)
17	S.K.	56	Pneumonia	8.4	Normal flora ↓ Normal flora	38.0 ↓ 36.5	8,900 ↓ 5,700	4+ ↓ 2+	69 ↓ 40	Moderately improved	(#)	(-)
18	K.T.	59	Pneumonia	8.4	Normal flora ↓ Normal flora	37.2 ↓ 36.6	5,200 ↓ 4,100	3+ ↓ (±)	21 ↓ 8	Remarkably improved	(##)	(-)
19	T.T.	42	Pneumonia	4.2	Normal flora ↓ No sputum	37.5	5,700 ↓ 5,400	2+ ↓ (-)	5 ↓ 8	Remarkably improved	(##)	(-)
20	K.K.	53	Pneumonia	5.4	Normal flora ↓ Normal flora		8,100 ↓ 4,300	2+ ↓ +	70 ↓ 80	Not changed	(-)	(-)
21	S.B.	51	Chr. bronchitis acute exacerbation	8.4	Normal flora ↓ Normal flora	37.2 ↓ 37.2	6,200 ↓ 4,500	+ ↓ (±)	26 ↓ 13	Not changed	(+)	(-)
22	I.I.S.	41	Pneumonia	4.6	Normal flora ↓ No sputum	37.2 ↓ 36.8	7,200 ↓ 6,900	+ ↓ (-)	15 ↓ 3	Remarkably improved	(##)	(-)

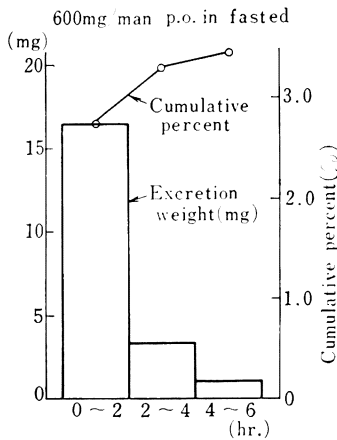
* Clinical effect # : Excellent + : Good - : Fair - : Poor

Table 1-3 Clinical results of TMS 19-Q-GC tablet

Case	Sex	Age	Diagnosis	Dose(g)	Isolated organism	B.T. (°C)	WBC	CRP	ESR (mm/hr)	Chest X-P	Clinical effect*	Side effect
23	F	33	Pneumonia	4.2	Normal flora ↓ No sputum	36.8 ↓ 36.6	7,600 ↓ 5,200	2+ ↓ (+)	35	Remarkably improved	(#)	(-)
24	F	50	Pneumonia	8.4	Normal flora ↓ No sputum	37.2 ↓ 36.8	8,900 ↓ 7,600	+ ↓ (-)	38 ↓ 21	Moderately improved	(#)	(-)
25	M	15	Pneumonia	6.6	Normal flora ↓ No sputum	38.0 ↓ 36.6	9,100 ↓ 7,400	+ ↓ (-)	20 ↓ 5	Remarkably improved	(#)	(-)
26	F	33	Pneumonia	8.4	Normal flora ↓ No sputum	36.6 ↓ 36.4	5,100 ↓ 4,500	+ ↓ (-)	26 ↓ 8	Moderately improved	(#)	(-)
27	M	65	Pneumonia	4.2	No sputum ↓ No sputum	37.2 ↓ 36.6	9,500 ↓ 7,100	4+ ↓ +	60 ↓ 65	Remarkably improved	(#)	(-)
28	M	30	Pneumonia	3.0	No sputum ↓ No sputum	38.0 ↓ 36.4	17,200	2+	11	Remarkably improved	(#)	(-)
29	F	25	Mycoplasma pneumoniae	11.0	Normal flora	38.8	4,800 ↓ 3,700	5+ ↓ (-)	26 ↓ 13	Moderately improved	(#)	(-)

* Clinical effect + : Excellent # : Good + : Fair - : Poor

Fig. 8 Urinary excretion of TMS-19-Q



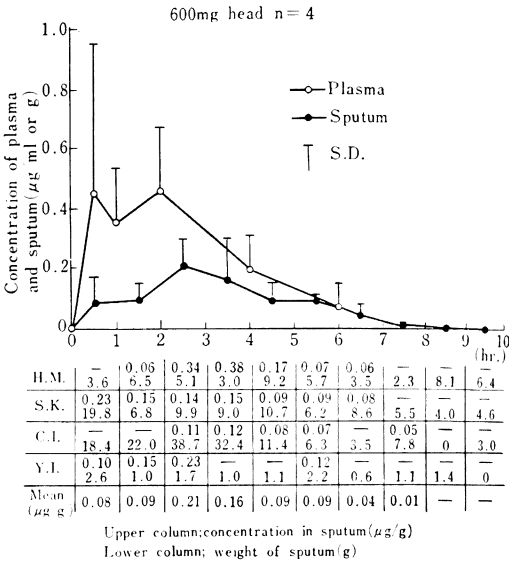
測定の標準曲線は尿の場合と同様にリン酸緩衝液を用いて作製した。

2) 実験成績: Fig. 9 に示したように、略痰内移行濃度のピークは1時間目、3時間目、4時間目にみられ、0.12~0.38 $\mu\text{g/ml}$ の値で、同時に測定した血中濃度の約1/2の略痰内移行濃度が得られた。以後、漸次減少し、6時間目、7時間目および8時間目までに全例濃度0を示した。

III. 臨床的研究

1) 対象症例、投与方法および投与量: 昭和57年4月から昭和58年1月までに長崎大学第2内科および関連病院を受診した29症例の呼吸器感染症を対象とした。対象症例の内訳は一括して Table 1 に示したが、肺炎28例、慢性気管支炎急性増悪1例で、男性12例、女性17例、年齢は15歳~71歳であった。投与量および

Fig. 9 Plasma and sputum concentration of TMS-19-Q



投与方法は、GC錠を1回200mg、1日3回(計600mg)を食間に経口投与した。投与期間は4~19日であった。

2) 効果判定基準: 臨床効果の判定は、発熱、咳嗽、喀痰、胸部ラ音などの臨床症状および胸部X線、赤沈値、白血球数、CRPなどの検査所見の改善、ならびに起因菌の消失の有無により著効、有効、やや有効、無効の4段階とした。

3) 臨床成績: 本剤使用症例29例の臨床成績を Table 1 に示した。臨床的效果は、著効10例、有効15例、やや有効2例、無効2例で、有効率は86.2%であ

Table 2 Clinical efficacy of TMS-19-Q

Degree of effect	≡	#	+	—	Total
Pneumonia	10	15	1	2	28
Chr. bronchitis acute exacerbation			1		1
Total	10	15	2	2	29

Efficacy rate 25/29(86.2%)

- ≡: Excellent
- #: Good
- +: Fair
- : Poor

Fig. 10 Laboratory findings before and after administration of TMS-19-Q

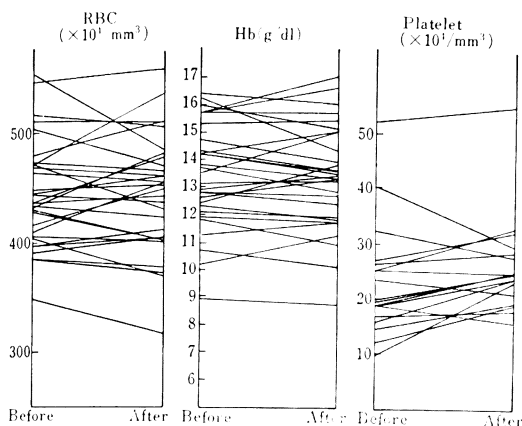
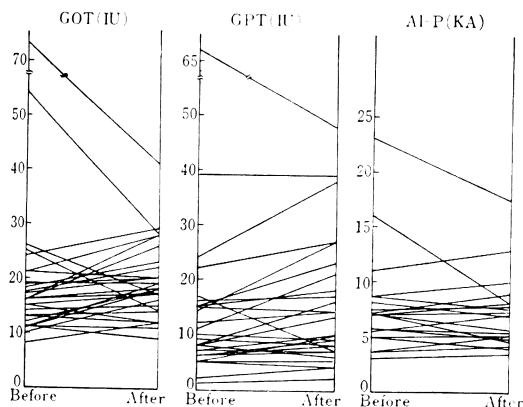
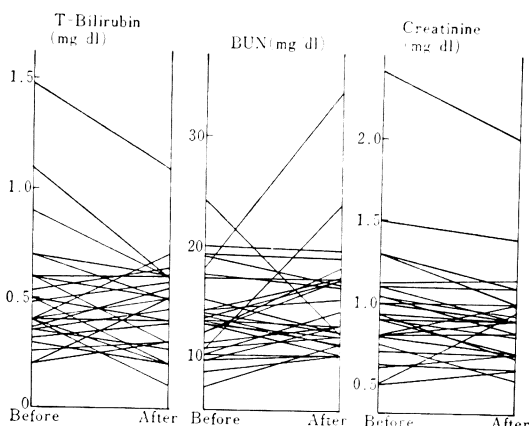


Fig. 11 Laboratory findings before and after administration of TMS-19-Q



った (Table 2)。細菌学的、血清学的に起因菌が判定可能であった症例は、*S. aureus* 2 例、*H. influenzae* 2 例、*M. pneumoniae* 1 例の計 5 例であった。無効と判定した症例のうち 1 例は右中葉に consolidation を呈し、*H. influenzae* が検出された症例で、臨床症状、胸部 X 線の改善が認められないため無効と判定、5 日目より Cefuroxime (CXM) に変更し改善がみられた。他の 1 例は咳嗽、喀痰、発熱を主訴とし、左上下肺野に索状、網状影を認め本剤による治療を開始したが症状の改善がみられず、9 日目胸部 X 線の悪化をみたため無効と判定、Piperacillin (PIPC) に変更後軽快した症例である。起因菌は不明であった。やや有効と判定した症例のうち 1 例は慢性気管支炎の急性増悪例で、胸部 X 線、検査所見の改善は認めなかったが、臨床症状の改善が得られたためやや有効とした。他の 1 例は左 Seg. 5 に軽度の浸潤影を認める気管支肺炎の症例で、本剤投与後胸部

Fig. 12 Laboratory findings before and after administration of TMS-19-Q



X 線の改善がみられたが、臨床症状の改善が認められずやや有効と判定した。

4) 副作用：本剤投与前後に血液、生化学検査を行ない、自・他覚的副作用の有無を検討し、Table 1 および Fig. 10~12 に示した。その結果、肺炎群の 1 例において好酸球の増多がみられたが、投薬を継続したにもかかわらず正常値に復帰し、他の検査所見にも異常を認めなかったため本剤との因果関係はないものと判定した。また、15 歳の肺炎症例で ALP の上昇が治療全経過中認められたが、そのアイソザイム分析により骨由来のもので発育期症例のためと思われる本剤との因果関係はないものと判定した。BUN の上昇が 2 例に認められたが、クレアチニンレベルに変動なく蛋白摂取量増大等によるものと思われた。他に、自・他覚的副作用はみられなかった。

IV. 考 案

TMS-19-Q は、本邦において新しく開発された 16 員環マクロライドで、従来のマクロライド系抗生剤に比べ、優れた抗菌力を有するとともに製剤に緩衝剤を添加させることで、従来より安定した高い血中濃度を有することが特徴とされている。私達は教室保有の各種臨床分離株についての抗菌力を検討したが、*M. pneumoniae* に対しては EM より劣るものの JM, OL より 1~2 管良好な結果が得られ、かつ本剤を高濃度に作用させた場合は殺菌的作用を有するよう思われた。また、*Legionella pneumophila* *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* に対しては EM とほぼ同等の抗菌力を示し、*S. faecalis*, *S. epidermidis* に対しては EM, JM より優れた抗菌力を示した。血中移行濃度では、TMS-19-Q に緩衝剤を添加させた製剤は従来の製剤に比べ、平均で約 3 倍強の血中移行濃度が得られ、個体差によるバラツキも少なく

安定した成績が得られた。さらに、斉藤¹⁾は他剤との血中濃度の比較で、本剤は EM, JM, MDM より優れていたと報告している。臨床成績では、29 症例中著効 10 例、有効 15 例、やや有効 2 例、無効 2 例で、有効率 86.2 %の成績が得られ、特に急性呼吸器感染症に対して優れていると思われた。本剤は特記すべき副作用も認められ

ず、高く、安定した血中濃度が得られるため、*in vitro* における抗菌力以上の臨床効果が得られたものと思われた。

文 献

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

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON TMS-19-Q

MUNETAKA KOMORI, HIROKO NAKAZATO, MASAO NAGASAWA, HIRONOBU KOGA,
KOICHI WATANABE, YOSHIKI FUKUDA, HIROSHI TOMITA, NAOMI ITO,
KATSUHIKO SAWATARI, YOSHITERU SHIGENO, YOJI SUZUYAMA,
KINICHI IZUMIKAWA, ATSUSHI SAITO and KOHEI HARA
Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University, School of Medicine

KAZUYUKI SUGAWARA, CHIKAKO MOCHIDA, MITSUO KAKU
and KEIZO YAMAGUCHI
Department of Clinical Laboratory, Nagasaki University Hospital

HIROMARU IWASAKI and TSUNEO TSUTSUMI
Nagasaki Municipal Medical Center

AKIRA IKEBE and MASAMOTO NAKANO
Nagasaki City Hospital

KAZUHIRO OKUNO and ROKUSHI OKA
Ohmura City Hospital

TSUNETOSHI KOTEDA and TAKASHI ISHIZAKI
Sasebo General Hospital

TOSHIYUKI OYE
National Sanatorium Higashisaga Hospital

MASAO SAI and HARUJI OHMAGARI
Ureshino National Hospital

Laboratory and clinical studies on TMS-19-Q, a new macrolide antibiotic, were carried out and the results were as follows

1) Antimicrobial activity

The minimal inhibitory concentrations (MICs) of TMS-19-Q against 50 clinical isolates of *Mycoplasma pneumoniae* (*M. pneumoniae*) ranged from 0.0035 to 0.06 $\mu\text{g/ml}$. The peak MIC of TMS-19-Q was 0.015 $\mu\text{g/ml}$, which was superior to those of josamycin (JM) and oleandomycin (OL). The growth inhibitory effect of TMS-19-Q against *M. pneumoniae* in test tube revealed bactericidal activity in the concentration of 0.5 and 1.0 $\mu\text{g/ml}$.

In the treatment of hamster experimentally infected with *M. pneumoniae* the viable organisms in the lungs decreased to 10^2 cells/ml on the 3rd day. On the 10th day of drug treatment, 80% (8 out of 10) of the hamsters receiving TMS-19-Q showed no viable *M. pneumoniae* cells upon the culture of their lungs.

The antimicrobial activity of TMS-19-Q against 50 strains of *Legionella pneumophila* was almost same as that of erythromycin (EM).

The MICs of TMS-19-Q against 155 clinical isolates (*Streptococcus pneumoniae* 47, *Streptococcus pyogenes* 54, *Streptococcus faecalis* 27 and *Staphylococcus epidermidis* 27) were compared with those of JM and EM. The antibacterial activity of TMS-19-Q was superior to that of JM and was almost equal to that of EM.

2) Absorption and excretion in humans

The average peak plasma level of TMS-19-Q in six healthy adult volunteers after single oral dosage of 600mg with TMS-19-Q·O tablet was $0.5\mu\text{g/ml}$; while same dosage of TMS-19-Q with GC tablet to same volunteers yielded an average peak plasma level of $1.8\mu\text{g/ml}$.

When TMS-19-Q·GC tablet (600mg) was given to four patients with chronic respiratory tract infections, the peak sputum level was $0.38\mu\text{g/ml}$ and the urinary excretion rate was about 3% on average.

3) Clinical evaluation and adverse reaction

Twenty-nine patients with respiratory tract infections were treated with TMS-19-Q·GC tablet at daily dose of 600mg for 4 to 19 days. In clinical response of 29 patients, excellent was 10, good was 15, fair was 2, poor was 2. Over all efficacy rate was 86.2%. Neither side effects nor changes in laboratory data attributable to the drug were observed in these patients.