

健康人における TMS-19-Q の吸収、代謝および排泄に関する研究

森下真孝・鈴木忠清・酒井敦史・遠藤里子

渡辺真由美・永田明穂

東洋醸造株式会社リサーチセンター 製剤研究所

石岡忠夫*

中野総合病院内科

(*現在；仁生社江戸川病院高砂分院)

TMS-19-Q-GC 錠の体内動態の特性を明確にするため、健康成人男子志願者延べ 75 名を対象として吸収、代謝および排泄に関する試験を実施した。

血中濃度および尿中排泄は、*Micrococcus luteus* ATCC 9341 を検定菌とする微生物学的定量法により測定した。

本薬剤は投与後速やかに吸収され、各投与量とも 30 分で最高血漿中濃度に達し、その平均値は投与量 200, 400, 600 および 1,200mg において、それぞれ 0.35, 0.73, 1.60 および 2.94 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示し、AUC 値はそれぞれ 0.53, 1.68, 3.02 および 6.63 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ となり、投与量にほぼ比例した dose response が認められた。

また、0~24 時間の尿中排泄率は、それぞれ 1.08, 1.72, 2.06 および 3.20% を示し、そのうち 70~80% が 2 時間以内に排泄された。

他のマクロライド系薬剤である Erythromycin(EM), Josamycin(JM), Midecamycin(MDM) と同じ投与量において AUC 値を比較したところ、EM の 1.1 倍、JM の 1.9 倍、MDM の 3.8 倍を示し、特に本薬剤においては被験者の胃液酸度に影響されることなく、個体間のバラツキの少ない血漿中濃度が得られた。

臨床推定投与量である 1 回 200mg, 1 日 3 回を 15 日間連続投与したところ、特に蓄積性は認められなかった。

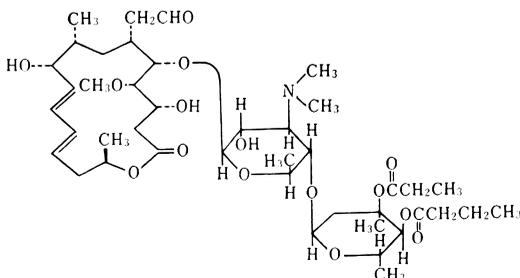
HPLC 法により検出された血漿中の代謝物は 10''-OH-TMS-19-Q, LM A₇ および LM V であり、30 分での組成比率は TMS-19-Q, 10''-OH-TMS-19-Q, LM A₇ および LM V がそれぞれ 18.09, 9.11, 32.73 および 40.09% の比率で存在した。

尿中に検出された代謝物は血漿中のそれらと同様であり、0~2 時間での組成比率は TMS-19-Q, 10''-OH-TMS-19-Q, LM A₇ および LM V がそれぞれ 6.06, 1.38, 46.07 および 46.49% の比率で存在した。

TMS-19-Q (3''-O-propionylleucomycin A₅) は、東洋醸造株式会社において開発された新規 16 員環マクロ

ライド系半合成抗生物質で、その構造式は Fig. 1 に示すとおりである¹⁾。

Fig. 1 Chemical structure of TMS-19-Q



他のマクロライド系抗生物質と比較し、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有効で、一部のマクロライド耐性菌にも抗菌力を有することが報告²⁾されている。

実験動物における吸収、分布、代謝および排泄に関する研究³⁾において、TMS-19-Q は良好な吸収性と組織移行性を示し、吸収後速やかに代謝を受け、主として胆汁から排泄され、再吸収(腸肝循環)されることなく体外へ排泄されることが確認されている。

また、実験動物における安全性評価²⁾においても高い安全性を有する薬剤であることが確認されている。

TMS-19-Q の第一相試験⁴⁾を実施し、続く Phase II において通常の製剤処方を行った TMS-19-Q・O 錠の安定性と有効性が認められている。その後、O 錠を改良した製剤である TMS-19-Q・GC 錠が開発されたので、この GC 錠につきヒトにおける安全性を調査するとともに、体内動態を調べた。

今回、著者らは、健康成人男子延べ 75 名を対象として、TMS-19-Q の改良製剤である TMS-19-Q・GC 錠の吸収、代謝、排泄に関する以下の成績を得たので報告する。

I. 試験方法

1. 対象

被験者は Table 1 に示した健康成人男子延べ 75 名で、年齢 18~54 歳 (平均 33.4±7.3 [S.D.] 歳)、身長 160~180cm (170.0±5.8cm)、体重 53~75 kg (64.1±6.1kg) であった。

被験者は薬剤投与約 2 週間前の健康診断により適格と判断された志願者に限定し、試験に先だち試験の目的、内容、使用薬剤、副作用発生時の対策、保障などについて十分な説明を行なったのち、書面による承諾を得た。

2. 使用薬剤

TMS-19-Q・O 錠は 1 錠中に TMS-19-Q 100mg (力価) を含有し、リン酸カルシウムおよびスターチなどで成型した白色変形錠であり、TMS-19-Q・GC 錠は 1 錠中に TMS-19-Q 100mg (力価) を含有し、胃液酸度を制御するためグリニン・クエン酸マイクロカプセルを内包した白色のフィルムコート変形錠である。

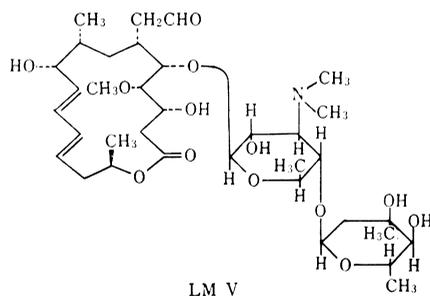
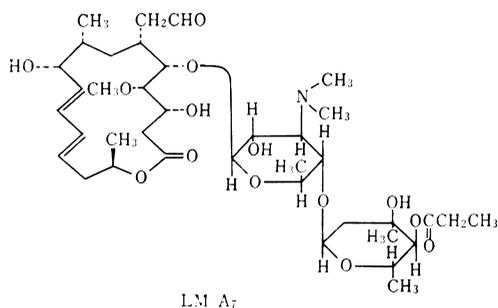
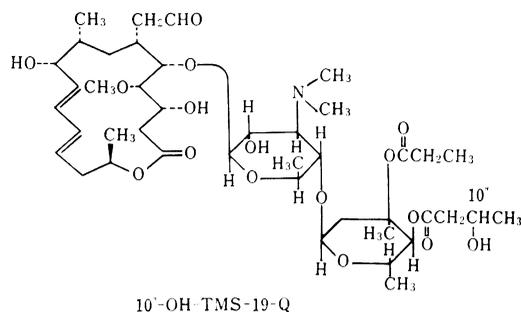
エリスロマイシンエチルサクシネート (EM 錠, 200 mg 力価/錠, 大日本)、ジョサマイシン錠 (JM 錠, 200 mg 力価/錠, 山之内) およびミデカマイシンカプセル (MDM カプセル, 200mg 力価/カプセル, 明治製薬) は市販製剤を用いた。

また、代謝物の検索のための標準品⁵⁾として、TMS-19-Q, 10''-OH-TMS-19-Q, LM A₇ および LM V は

Table 1 Background of healthy volunteers

Series	Volunteers No.	Age (year)	Body weight (kg)	Height (cm)
I	1~14	38.4±8.3	64.4±6.2	167.4±4.6
II	15~26	34.8±6.4	64.8±5.6	170.4±5.1
III	27~38	32.3±6.3	61.9±5.2	169.9±5.5
IV	39~50	32.4±4.3	66.4±5.7	170.6±6.2
V	51~58	30.3±8.1	65.4±8.3	172.5±6.9
VI	59~69	32.4±6.5	62.5±5.1	170.2±5.7
VII	70~75	29.8±6.0	63.7±3.5	170.0±5.4

Fig. 2 Chemical structure of 10''-TMS-19-Q, LM A₇ and LM V



東洋醸造(株)リサーチセンターにおいて調製したものをを用いた。Fig. 2 に代謝物の構造式を示した。

3. 試験概要

シリーズ I~VII の試験の概要を Table 2 に示した。

これら一連の試験のすべてにおいて、投与後の血漿中濃度の推移および尿中排泄率を求め、さらに、シリーズ II における 1,200mg 投与時において、血漿および尿中の代謝物を HPLC 法および Bioautography 法により、経時的に定量した。

4. 投与方法

シリーズ I~V の空腹時、単回投与における検討では、投与前日より約 11 時間以上を絶食とし、薬剤をコップ一杯の飲用水とともに投与した。投与 2 時間後に朝食 (菓子パン 2 個, 牛乳 200ml) を、また、4 時間後に

Table 2 Summary of the studies on TMS-19-Q

Series	Purpose	Dose	Numbers of volunteers	Note
I	Comparative study	TMS-19-Q·O tab. 600mg TMS-19-Q·GC tab. 600mg	14 (cross over)*	Fasting
II	Dose response	TMS-19-Q·GC tab. 200mg TMS-19-Q·GC tab. 1200mg	12 (cross over)*	Fasting
III	Comparative study	TMS-19-Q·GC tab. 600mg JM tab. 600mg MDM cap. 600mg	12 (cross over)*	Fasting
IV	Comparative study (Usual clinical dose)	TMS-19-Q·GC tab. 200mg JM tab. 400mg MDM cap. 400mg	12 (cross over)*	Fasting
V	Comparative study	TMS-19-Q·GC tab. 400mg EM tab. 400mg	8 (cross over)*	Fasting
VI	Effect of meal	TMS-19-Q·GC tab. 600mg	11 (cross over)*	Fasting and after meal
VII	Repeated administration	TMS-19-Q·GC tab. 200mg, 3times/day for 15days	6	Fasting

* Cross over : one week interval

昼食（寿しおよび吸物1人前）を摂らせた。

シリーズⅥの食事の影響の検討では、食後30分に薬剤をコップ一杯の飲用水とともに投与した。食事の内容は、ちらし寿しおよび吸物とし、この食事の一人前当りの総カロリー数は約800Kcal（炭水化物約147.7g、タンパク質約23.6g、脂肪約11.4g）であった。

シリーズⅠ～Ⅵの試験において、薬剤投与は1週間の休業期間をおくクロスオーバー法により実施した。

シリーズⅦの連続投与試験においては、第1、8および15日目の第1回投与を単回投与時と同一条件とし、その他の回は食事前30分投与とした。

5. 体内濃度測定法

血漿中および尿中濃度の測定は、前報⁵⁾に従い、それぞれの前処理をした後、*Micrococcus luteus* ATCC 9341を検定菌とし、日抗基力価試験法 I-2-(1)-①-iの培地を用いた Agar Well 法により測定した。

6. 代謝物の濃度測定

1) HPLC法

TMS-19-Q および代謝物の濃度測定は、前報⁷⁾に従って行ない、血漿および尿中の TMS-19-Q および代謝物の時間的変化を調べた。

2) TLC/Bioautography 法

1) と同一検体につき、前報⁶⁾に従い、TLC/Bioautography を行ない、血漿および尿中の TMS-19-Q と代謝物の時間的変化を調べた。

7. 薬動学的解析

TMS-19-Q·GC 錠の 200, 400, 600 および 1,200mg 空腹時単回投与後の血漿中濃度および 600mg 食後単回投与後の血漿中濃度を用い、lag time を含む two compartment model により薬動学的解析を行なった。

II. 試験成績

1. 血漿中濃度, 尿中排泄

1) TMS-19-Q·O 錠との比較(シリーズⅠ)

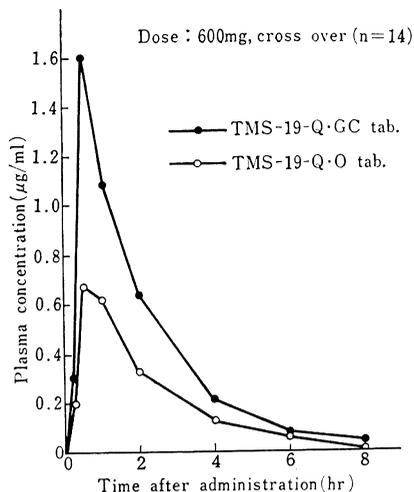
600mg 投与における吸収、排泄動態の比較を14名の健康成人男子を対象に空腹時単回投与により試験した。投与後 0.25, 0.5, 1.0, 2.0, 4.0, 6.0 および 8.0 時間に採血し、TMS-19-Q·GC 錠および TMS-19-Q·O 錠のそれぞれの血漿中濃度を測定した (Fig. 3)。

両薬剤とも投与後 0.5 時間に最高血漿中濃度に達し、その平均値は 1.60 ± 1.11 および $0.67 \pm 0.61 \mu\text{g/ml}$ で、各被験者の最高血漿中濃度で対応のある t 検定 (以下全て本検定法によった) により有意差 ($P < 0.05$) が認められた。台形法で計算された AUC 値 (血中濃度曲線下面積) (10 時間目を $0 \mu\text{g/ml}$ として計算) はそれぞれ 3.09 ± 1.70 および $1.65 \pm 1.26 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ で、これも有意差 ($P < 0.05$) が認められた。

尿中濃度に関しては投与後 0~2, 2~4, 4~8 および 8~24 時間につき測定した (Fig. 4)。

TMS-19-Q·GC 錠および TMS-19-Q·O 錠のそれぞれの濃度は 0~2 時間において最高濃度を示し、GC 錠は O 錠の 1.62 倍高い値を示したが有意差 ($P < 0.05$) は認められなかった。

Fig. 3 Plasma concentration of TMS-19-Q after oral administration in healthy volunteers

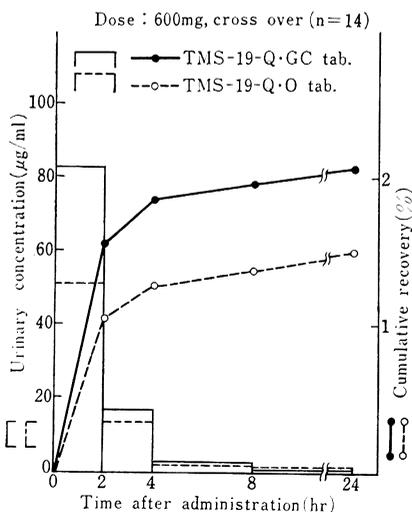


Time (hr)	Plasma concentration ($\mu\text{g/ml}$)							AUC($\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$)
	0.25	0.5	1	2	4	6	8	
TMS-19-Q. GC tab.	0.30 ± 0.55	1.60 ± 1.11	1.09 ± 0.70	0.64 ± 0.35	0.21 ± 0.14	0.08 ± 0.09	0.04 ± 0.06	3.09* ¹ ± 1.70
TMS-19-Q. O tab.	0.20 ± 0.41	0.67 ± 0.61	0.62 ± 0.48	0.33 ± 0.23	0.13 ± 0.12	0.06 ± 0.08	N.D.	1.65* ¹ ± 1.26

N.D. : Not detected

*¹ : Statistically significant at $P < 0.05$

Fig. 4 Urinary excretion of TMS-19-Q after oral administration in healthy volunteers



Time (hr)	Urinary concentration ($\mu\text{g/ml}$)			
	0~2	2~4	4~8	8~24
TMS-19-Q. GC tab.	82.76 ± 54.09	17.04 ± 9.70	2.94 ± 1.40	1.10 ± 0.68
TMS-19-Q. O tab.	51.03 ± 52.11	13.75 ± 9.64	2.81 ± 1.06	1.57 ± 0.90
Time (hr)	Cumulative recovery (%)			
	0~2	0~4	0~8	0~24
TMS-19-Q. GC tab.	1.54 ± 0.75	1.85 ± 0.76	1.95 ± 0.76	2.06 ± 0.72
TMS-19-Q. O tab.	1.04 ± 0.88	1.26 ± 0.97	1.36 ± 0.98	1.49 ± 0.93

累積尿中排泄については、両剤共に4時間までにその大部分が排泄された。

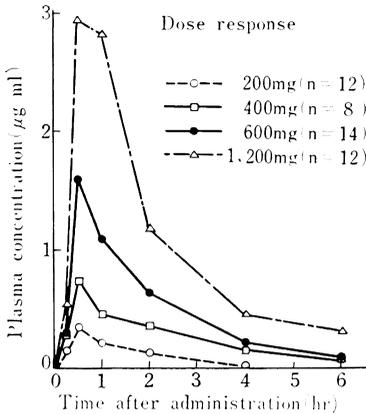
2) Dose response (シリーズII)

TMS-19-Q·GC錠のdose responseをみる試験において、12名の健康成人男子を対象に空腹時単回投与によ

り試験した。

臨床推定投与量である200mg投与においては、投与後0.25, 0.5, 1.0, 2.0および4.0時間に、1,200mg投与においては、さらに6.0時間にも採血し血漿中濃度を測定した。

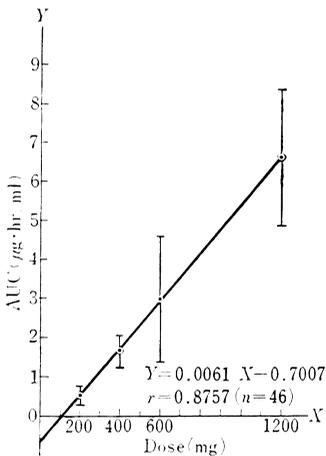
Fig. 5 Plasma concentration of TMS-19-Q after oral administration in healthy volunteers



Time (hr)	Plasma concentration (µg/ml)						AUC (µg·hr/ml)
	0.25	0.5	1	2	4	6	
200mg (n=12)	0.15 ±0.20	0.35 ±0.18	0.21 ±0.09	0.12 ±0.05	0.01 ±0.03	—	0.53 ±0.24
400mg (n=8)	0.29 ±0.24	0.73 ±0.43	0.45 ±0.18	0.36 ±0.15	0.16 ±0.04	0.07 ±0.06	1.68 ±0.41
600mg (n=14)	0.30 ±0.55	1.60 ±1.11	1.09 ±0.70	0.64 ±0.35	0.21 ±0.14	0.08 ±0.09	3.02 ±1.61
1,200mg (n=12)	0.53 ±0.59	2.94 ±1.79	2.82 ±1.15	1.18 ±0.30	0.45 ±0.10	0.31 ±0.09	6.63 ±1.74

—: Not tested

Fig. 6 Dose response of TMS-19-Q·GC tab. in AUC



両投与量とも投与後 30 分に最高血漿中濃度に達し、その平均値は 0.35 ± 0.18 および $2.94 \pm 1.79 \mu\text{g/ml}$ であった。AUC 値 (200mg 投与では 6 時間目を、1,200mg 投与では 8 時間目を $0 \mu\text{g/ml}$ として台形法で計算) は、それぞれ 0.53 ± 0.24 および $6.63 \pm 1.74 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ であった。

尿中濃度に関しては、200 および 1,200mg の両投与量とも 0~2 時間において最高濃度を示し、1,200mg 投与では、200mg 投与の約 11 倍高い濃度を示した。

果積尿中排泄率に関しては、投与後 24 時間 (200mg については 8 時間) までに、それぞれ 1.08 および 3.20% が排泄された。

200 および 1,200mg の成績に、シリーズ N の 400mg およびシリーズ I における 600mg の成績を加え検討すると、200, 400, 600 および 1,200mg の 4 投与量とも

投与後 30 分に最高血漿中濃度に達し、その平均値は 0.35, 0.73, 1.60 および $2.94 \mu\text{g/ml}$ であった。また、200mg 投与群においては 6 時間目の、その他の投与群においては 8 時間目の血漿中濃度を $0 \mu\text{g/ml}$ として台形法により計算された AUC 値を比較すると、それぞれ 0.53, 1.68, 3.02 および $6.63 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ であった (Fig. 5)。

AUC 値においては、投与量増加に伴い直線的に増加しており、400, 600 および 1,200mg 投与での AUC 値は、200mg 投与のそれぞれ 3.2, 5.7 および 12.5 倍を示し、最小二乗法による相関係数は 0.8757 と dose response が得られた (Fig. 6)。

尿中濃度においては、投与量が増加するにつれ高い濃度を示し、また、投与後 24 時間 (200mg 投与のみ 8 時間) までの尿中排泄率はそれぞれ 1.08, 1.72, 2.06 および 3.20% となり、投与量増加に伴い尿中排泄率は増加傾向を示した (Fig. 7)。

3) 他剤との比較 (シリーズ III)—600mg 投与における比較—

12 名の健康成人男子を対象に、600mg を空腹時単回投与し他剤 (JM 錠および MDM カプセル) との比較をした。

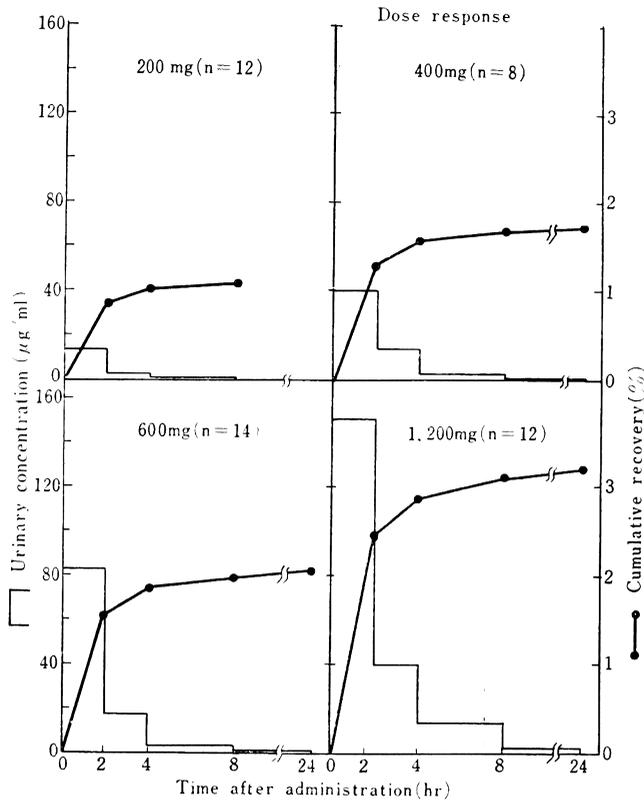
TMS-19-Q·GC 錠, JM 錠および MDM カプセルの 3 薬剤とも投与後 0.25, 0.5, 1.0, 2.0, 4.0, 6.0 および 8.0 時間に採血し、血漿中濃度を測定した (Fig. 8)。

3 薬剤とも投与後 30 分に最高血漿中濃度に達し、その平均値はそれぞれ 1.35 ± 0.57 , 0.51 ± 0.66 および $0.47 \pm 0.29 \mu\text{g/ml}$ であった。

AUC 値 (10 時間目を $0 \mu\text{g/ml}$ として計算) は、それぞれ 2.70 ± 0.69 , 1.42 ± 1.26 および $0.72 \pm 0.57 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ であった。

尿中濃度に関しては、3 薬剤とも投与後 0~2 時間に

Fig. 7 Urinary excretion of TMS-19-Q after oral administration in healthy volunteers



Time (hr)	Urinary concentration ($\mu\text{g/ml}$)				Cumulative recovery (%)			
	0~2	2~4	4~8	8~24	0~2	0~4	0~8	0~24
200mg (n=12)	14.09 ± 8.10	2.68 ± 2.69	0.96 ± 0.34	—	0.86 ± 0.33	1.00 ± 0.33	1.08 ± 0.32	—
400mg (n=8)	40.45 ± 28.19	14.08 ± 10.71	2.64 ± 1.45	0.37 ± 0.18	1.21 ± 0.45	1.56 ± 0.48	1.67 ± 0.50	1.72 ± 0.49
600mg (n=14)	82.76 ± 54.09	17.04 ± 9.70	2.94 ± 1.40	1.10 ± 0.68	1.54 ± 0.75	1.85 ± 0.76	1.95 ± 0.76	2.06 ± 0.72
1,200mg (n=12)	150.45 ± 64.79	40.03 ± 21.09	13.79 ± 7.21	2.36 ± 0.96	2.46 ± 1.08	2.88 ± 1.18	3.09 ± 1.22	3.20 ± 1.21

— : Not tested

において最高濃度を示した。

累積尿中排泄率については、3薬剤とも投与後24時間までにそれぞれ 2.58 ± 0.91 , 2.88 ± 1.61 および $2.47 \pm 1.15\%$ が排泄された (Fig. 9)。

3薬剤を各被験者の最高血漿中濃度で比較すると、TMS-19-Q・GC錠は、JM錠の約2.3倍 (有意差 $P < 0.05$) あり、MDMカプセルの約2.7倍 (有意差 $P < 0.05$) ありとなり、また、AUC値の比較では、JM錠の約1.9倍 (有意差 $P < 0.05$) あり、MDMカプセルの約3.8倍 (有意差 $P < 0.05$) ありであった。

24時間までの尿中排泄率においては、3薬剤とも大差ない結果となりいずれの間にも有意差 ($P < 0.05$) は認

められなかった。

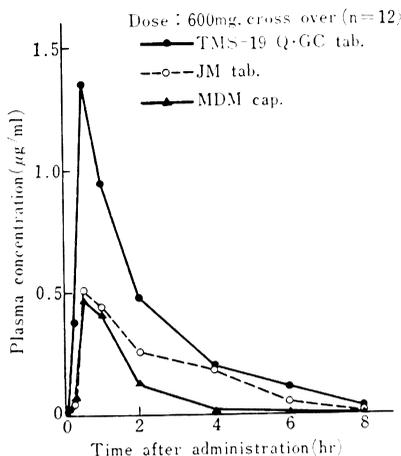
4) 他剤との比較 (シリーズIV) —臨床推定投与量での比較—

12名の健康成人男子を対象に、臨床推定投与量における他剤 (JM錠およびMDMカプセル) との比較を空腹時単回投与により試験した。

TMS-19-Q・GC錠200mg、JM錠400mgおよびMDMカプセル400mg投与後0.25, 0.5, 1.0, 2.0, 4.0, 6.0時間に採血し、血漿中濃度を測定した (Fig. 10)。

TMS-19-Q・GC錠は投与後30分に最高血漿中濃度に達し、その平均値は $0.43 \pm 0.19 \mu\text{g/ml}$ 、JM錠は投与

Fig. 8 Plasma concentration of TMS-19-Q and the other drugs after oral administration in healthy volunteers



Time (hr)	Plasma concentration ($\mu\text{g/ml}$)							AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$)
	0.25	0.5	1	2	4	6	8	
TMS-19-Q·GC tab.	0.38 ± 0.37	1.35 ± 0.57	0.95 ± 0.24	0.48 ± 0.14	0.20 ± 0.07	0.11 ± 0.07	0.03 ± 0.05	2.70 ^{*1,*2} ± 0.69
JM tab.	0.05 ± 0.12	0.51 ± 0.66	0.44 ± 0.43	0.26 ± 0.29	0.18 ± 0.15	0.05 ± 0.12	0.02 ± 0.05	1.42 ^{*1} ± 1.26
MDM cap.	0.07 ± 0.12	0.47 ± 0.29	0.41 ± 0.26	0.13 ± 0.15	0.02 ± 0.06	N.D.	N.D.	0.72 ^{*2} ± 0.57

N.D. : Not detected

*1,*2 : Statistically significant at $P < 0.05$

後 1.0 時間に最高血漿中濃度に達し、その平均値は $0.56 \pm 0.57 \mu\text{g/ml}$ 、MDM カプセルは投与後 30 分に最高血漿中濃度に達し、その平均値は $0.27 \pm 0.30 \mu\text{g/ml}$ であった。

AUC 値はそれぞれ 0.59 ± 0.20 、 1.29 ± 1.04 および $0.34 \pm 0.20 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ であった。

尿中濃度に関しては、3 薬剤ともに投与後 0~2 時間に最高濃度を示した。

果積尿中排泄率については、投与後 24 時間までにそれぞれ 1.18、3.98 および 1.74% が排泄された (Fig. 11)。

5) 他剤との比較 (シリーズ V) —14 員環マクロライド系薬剤との比較—

8 名の健康成人男子を対象に、400mg 投与における EM 錠との比較をした。

TMS-19-Q·GC 錠および EM 錠投与後 0.25、0.5、1.0、2.0、4.0 および 6.0 時間に採血し、血漿中濃度を測定した (Fig. 12)。

TMS-19-Q·GC 錠は投与後 30 分に最高血漿中濃度に達し、その平均値は $0.73 \pm 0.43 \mu\text{g/ml}$ 、EM 錠は投与

後 1.0 時間に最高血漿中濃度に達し、その平均値は $0.48 \pm 0.28 \mu\text{g/ml}$ であった。

各被験者の最高血漿中濃度で比較すると TMS-19-Q·GC 錠は、EM 錠の約 1.4 倍であったが有意差 ($P < 0.05$) は認められなかった。

AUC 値はそれぞれ 1.68 ± 0.41 および $1.54 \pm 0.72 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ で、この場合も有意差 ($P < 0.05$) は認められなかった。

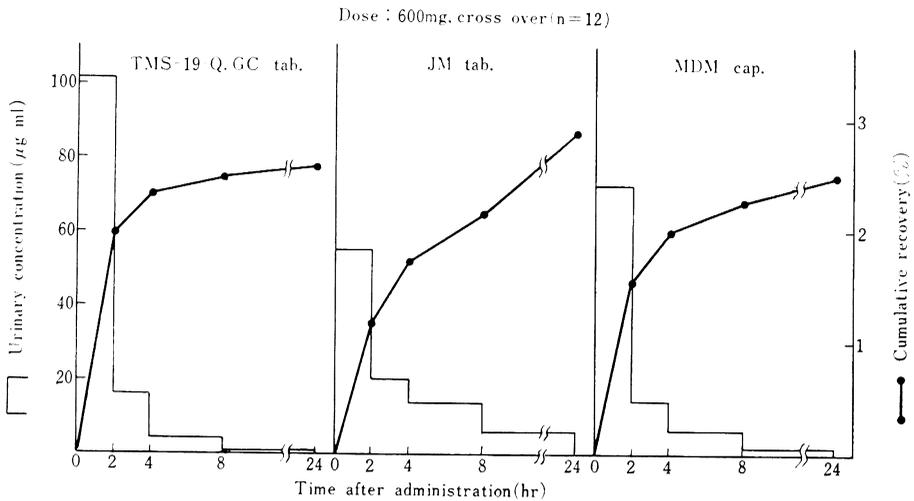
尿中濃度に関しては、両薬剤とも投与後 0~2 時間に最高濃度を示し、TMS-19-Q·GC 錠は EM 錠の約 2 倍の濃度を示したが有意差 ($P < 0.05$) は認められなかった。

果積尿中排泄率については、両薬剤とも投与後 24 時間までにそれぞれ 1.72 ± 0.49 、 $1.46 \pm 0.49\%$ が排泄され、この場合も有意差 ($P < 0.05$) は認められなかった (Fig. 13)。

6) 食事の影響 (シリーズ VI)

TMS-19-Q·GC 錠 600mg を 11 名の健康成人男子を対象に、食後 (朝食後) 30 分に投与して、空腹時 600mg 単回投与の場合と比較検討した。空腹時単回投与および食後 30 分投与において、投与後 0.25、0.5、1.0、2.0、

Fig. 9 Urinary excretion of TMS-19-Q and the other drugs after oral administration in healthy volunteers



Time (hr)	Urinary concentration ($\mu\text{g/ml}$)				Cumulative recovery (%)			
	0~2	2~4	4~8	8~12	0~2	0~4	0~8	0~24
TMS-19-Q. GC tab.	101.17 ± 53.59	16.04 ± 12.48	4.11 ± 2.22	0.81 ± 0.43	1.98 ± 0.79	2.32 ± 0.84	2.47 ± 0.87	2.58 ± 0.91
JM tab.	55.09 ± 66.63	20.09 ± 17.48	13.96 ± 11.36	6.04 ± 5.58	1.18 ± 1.22	1.72 ± 1.48	2.13 ± 1.61	2.88 ± 1.61
MDM cap.	72.57 ± 57.55	14.24 ± 11.20	6.31 ± 3.88	1.83 ± 0.93	1.54 ± 0.93	2.00 ± 1.10	2.26 ± 1.18	2.47 ± 1.15

4.0, 6.0 および 8.0 時間に採血し、血漿中濃度を測定した (Fig. 14)。

空腹時単回投与では、投与後 30 分に最高血漿中濃度を示し、その平均値は $1.36 \pm 0.59 \mu\text{g/ml}$ であり、食後 30 分投与では投与後 2.0 時間に最高血漿中濃度を示し、その平均値は $0.56 \pm 0.47 \mu\text{g/ml}$ であった。

AUC 値はそれぞれ 2.72 ± 0.71 および $2.04 \pm 0.82 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ であった。

尿中濃度に関しては、両投与方法とも投与後 0~2 時間に最高濃度を示し、空腹時投与では食後投与の約 2.2 倍高い濃度を示した。

累積尿中排泄率については、両投与方法とも投与後 24 時間までにそれぞれ 2.59 および 2.30% が排泄された (Fig. 15)。

TMS-19-Q・GC 錠を食後 30 分に投与したとき、最高血漿中濃度に達する時間は約 1.5 時間遅れ、最高血漿中濃度に関しては、各被験者の最高血漿中濃度で比較すると空腹時単回投与の場合の約 55% で有意差 ($P < 0.05$) が認められ、AUC 値 (10 時間目を $0 \mu\text{g/ml}$ として計

算)では約 75% で有意差 ($P < 0.05$) が認められた。投与後 24 時間までの尿中排泄率に関しては、有意差 ($P < 0.05$) は認められなかった。

7) 連続投与 (シリーズ VII) — 臨床推定投与量での蓄積性の検討

6 名の健康成人男子を対象に臨床推定投与量である 1 回 200mg, 1 日 3 回を 15 日間、計 43 回投与し、第 1, 8 および 15 日目の第 1 回目投与後の血漿中濃度および尿中排泄率を測定した。

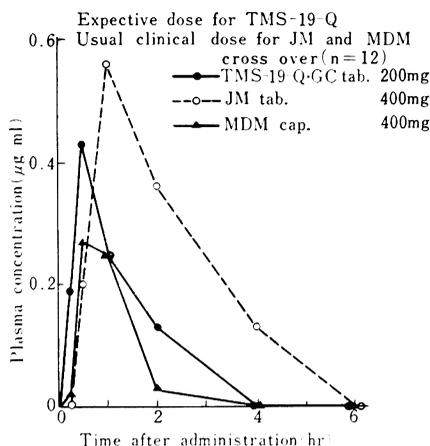
血漿中濃度は各回投与後 0.25, 0.5, 1.0, 2.0 および 4.0 時間に採血し、濃度を測定した (Fig. 16)。

各回投与とも投与後 30 分から 1 時間に最高血漿中濃度に達し、その平均値は 0.30 ± 0.21 , 0.38 ± 0.18 および $0.42 \pm 0.19 \mu\text{g/ml}$ であり、いずれの間にも有意差 ($P < 0.05$) は認められなかった。

AUC 値はそれぞれ 0.73 ± 0.10 , 0.81 ± 0.19 および $0.65 \pm 0.20 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ であって、いずれの間にも有意差 ($P < 0.05$) は認められなかった。

尿中濃度に関しては、各回投与後 0~1, 1~2 および

Fig. 10 Plasma concentration of TMS-19-Q and the other drugs after oral administration in healthy volunteers



Time (hr)	Plasma concentration ($\mu\text{g/ml}$)						AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$)
	0.25	0.5	1	2	4	6	
TMS-19-Q. GC tab. (200mg)	0.19 ± 0.18	0.43 ± 0.19	0.25 ± 0.10	0.13 ± 0.06	N.D.	N.D.	0.59 ± 0.20
JM tab. (400mg)	N.D.	0.20 ± 0.32	0.56 ± 0.57	0.36 ± 0.35	0.13 ± 0.14	N.D.	1.29 ± 1.04
MDM cap. (400mg)	0.02 ± 0.07	0.27 ± 0.30	0.25 ± 0.16	0.03 ± 0.07	N.D.	N.D.	0.34 ± 0.20

N.D. : Not detected

Table 3 Pharmacokinetics parameters on plasma concentration of TMS-19-Q

Dose (mg)	Numbers of volunteers	Note	K_{ab} (hr^{-1})	K_{el} (hr^{-1})	T_{max} (hr)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	$T_{1/2}$ (hr)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$)
200	24	Fasting	6.14	2.61	0.47	0.39	0.87	0.53
400	8	Fasting	6.53	3.66	0.49	0.70	1.71	1.79
600	26	Fasting	3.47	2.19	0.58	1.43	1.75	2.78
600	11	After meal	3.00	1.84	1.39	0.59	1.60	2.02
1,200	12	Fasting	2.30	1.78	0.71	3.18	3.75	7.83

2~4時間について測定した。投与後0~1時間においてそれぞれ最高濃度を示した。

累積尿中排泄率に関しては、投与後4時間までにそれぞれ1.64, 1.63および1.94%が排泄された (Fig. 17)。

2. 薬動学的解析

各投与量での血漿中濃度を用い、lag timeを含む two compartment model により解析した各パラメーターを Table 3 に示した。

200, 400, 600 および 1,200mg 空腹時単回投与において、 T_{max} は投与量が増加するにつれ遅れる傾向を示した。 C_{max} は投与量にほぼ比例して高くなり、また、AUC 値も投与量が増加するにつれ大きくなり、投与量

に比例した dose response を示した。 $T_{1/2}$ は投与量増加に伴い長くなる傾向を示した。

600mg 食後30分単回投与においては、600mg 空腹時単回投与 (シリーズ I の GC 錠の成績) と比較し、 T_{max} では大幅に遅れ、 C_{max} は約 41% となり、AUC も約 73% となった。 $T_{1/2}$ に関してはほぼ同様の成績であった。

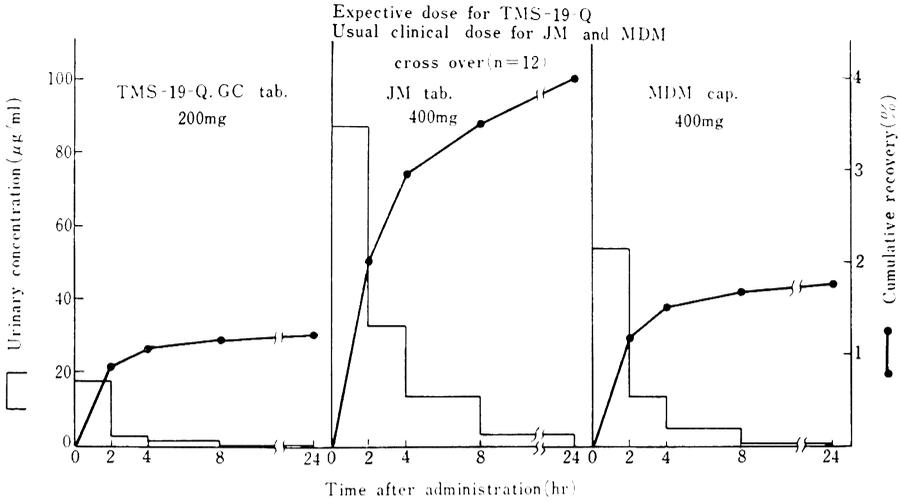
3. 代謝物の検索

1) 血漿中代謝物

(1) HPLC 法による分析

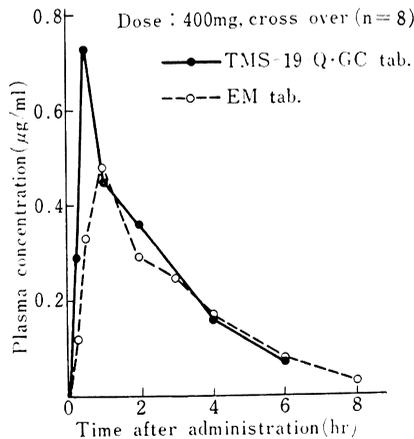
Fig. 18 に未変化体である TMS-19-Q および代謝物の血漿中濃度 (重量濃度) の時間的推移を示した。Fig.

Fig. 11 Urinary excretion of TMS-19-Q and the other drugs after oral administration in healthy volunteers



Time(hr)	Urinary concentration (µg/ml)				Cumulative recovery (%)			
	0~2	2~4	4~8	8~24	0~2	0~4	0~8	0~24
TMS-19-Q. GC tab.(200mg)	17.81 ±10.91	2.63 ± 2.67	1.08 ± 0.50	0.11 ±0.04	0.86 ±0.30	1.04 ±0.35	1.14 ±0.39	1.18 ±0.40
JM tab. (400mg)	86.44 ±94.85	32.48 ±29.28	13.48 ± 9.29	3.28 ±2.37	1.99 ±1.94	2.94 ±2.68	3.50 ±2.96	3.98 ±2.90
MDM cap. (400mg)	53.28 ±26.70	13.27 ± 8.49	4.74 ± 2.09	0.55 ±0.14	1.16 ±0.43	1.48 ±0.48	1.66 ±0.49	1.74 ±0.49

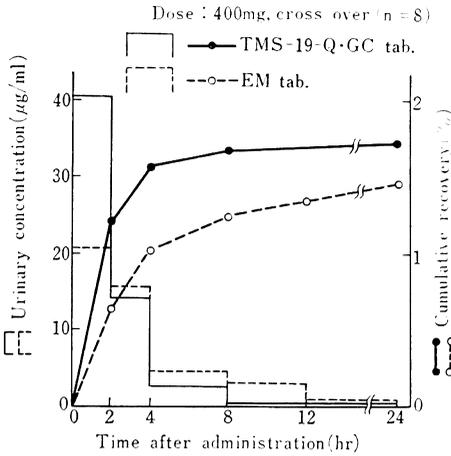
Fig. 12 Plasma concentration of TMS-19-Q and EM after oral administration in healthy volunteers



Time(hr)	Plasma concentration (µg/ml)								AUC(µg·hr/ml)
	0.25	0.5	1	2	3	4	6	8	
TMS-19-Q. GC tab.	0.29 ±0.24	0.73 ±0.43	0.45 ±0.18	0.36 ±0.15	-	0.16 ±0.04	0.07 ±0.06	-	1.68 ±0.41
EM tab.	0.12 ±0.14	0.33 ±0.32	0.48 ±0.28	0.29 ±0.25	0.25 ±0.16	0.17 ±0.08	0.08 ±0.05	0.03 ±0.05	1.54 ±0.72

- : Not tested

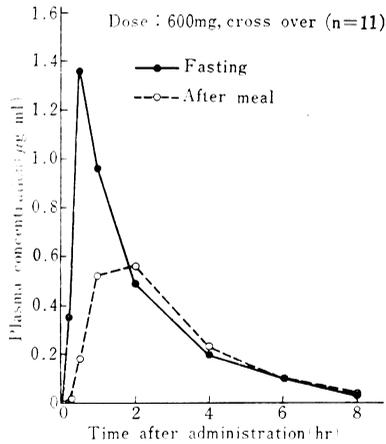
Fig. 13 Urinary excretion of TMS-19-Q and EM after oral administration in healthy volunteers



Time (hr)	Urinary concentration (µg/ml)				
	0~2	2~4	4~8	8~12	12(8)~24
TMS-19-Q-GC tab.	40.45 ±28.19	14.08 ±10.71	2.64 ±1.45	— —	0.37 ±0.18
EM tab.	20.67 ±13.67	15.65 ± 8.89	4.58 ±1.76	3.02 ±1.96	0.91 ±0.55
Time (hr)	Cumulative recovery (%)				
	0~2	0~4	0~8	0~12	0~24
TMS-19-Q-GC tab.	1.21 ±0.45	1.56 ±0.48	1.67 ±0.50	— —	1.72 ±0.49
EM tab.	0.63 ±0.34	1.03 ±0.38	1.24 ±0.43	1.34 ±0.46	1.46 ±0.49

— : Not tested

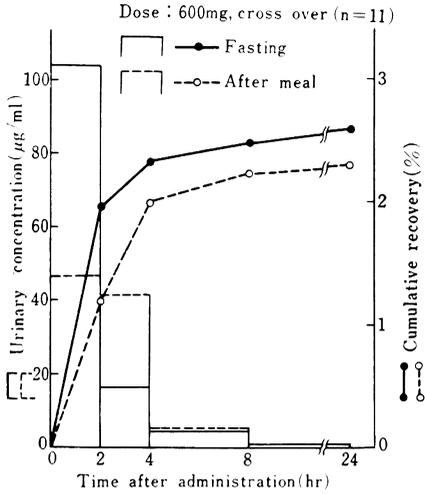
Fig. 14 Plasma concentration of TMS-19-Q after single oral administration to healthy volunteers in fasting or after meal



Time (hr)	Plasma concentration (µg/ml)							AUC(µg·hr/ml)
	0.25	0.5	1	2	4	6	8	
Fasting	0.35 ±0.38	1.36 ±0.59	0.96 ±0.25	0.49 ±0.15	0.20 ±0.07	0.10 ±0.07	0.03 ±0.05	2.72* ¹ ±0.71
After meal	0.01 ±0.03	0.18 ±0.15	0.52 ±0.43	0.56 ±0.47	0.23 ±0.10	0.10 ±0.05	0.04 ±0.06	2.04* ¹ ±0.82

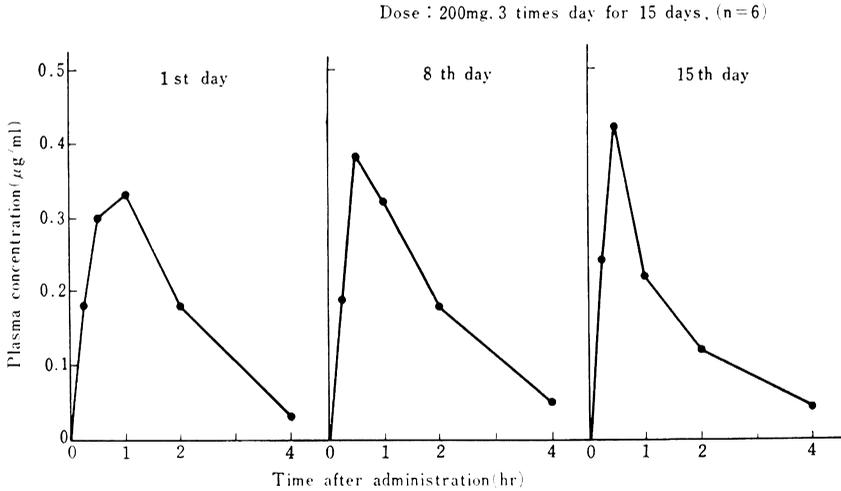
*¹ : Statistically significant at P<0.05

Fig. 15 Urinary excretion of TMS-19-Q after single oral administration to healthy volunteers in fasting or after meal



Time(hr)	Urinary concentration ($\mu\text{g/ml}$)			
	0~2	2~4	4~8	8~24
Fasting	103.91 ± 55.16	16.49 ± 12.93	4.27 ± 2.24	0.82 ± 0.44
After meal	46.42 ± 28.76	41.44 ± 29.84	5.30 ± 3.25	0.65 ± 0.31
Time(hr)	Cumulative recovery (%)			
	0~2	0~4	0~8	0~24
Fasting	1.97 ± 0.83	2.32 ± 0.88	2.47 ± 0.91	2.59 ± 0.95
After meal	1.20 ± 0.70	2.00 ± 0.80	2.23 ± 0.87	2.30 ± 0.90

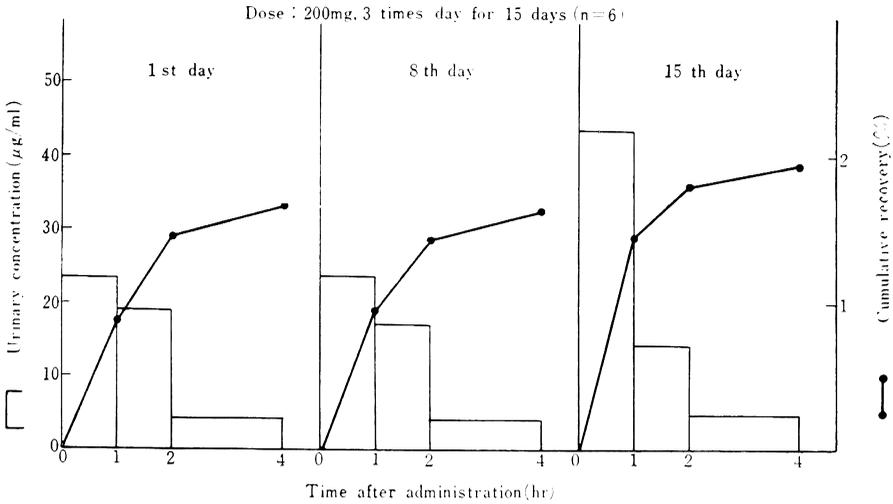
Fig. 16 Plasma concentration of TMS-19-Q after oral repeated administration in healthy volunteers



Time(hr)	Plasma concentration ($\mu\text{g/ml}$)						
	0	0.25	0.5	1	2	4	AUC($\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$)
1st day	—	0.18 ± 0.18	0.30 ± 0.21	0.33 ± 0.09	0.18 ± 0.03	0.03 ± 0.04	0.73 ± 0.10
8th day	N.D.	0.19 ± 0.11	0.38 ± 0.13	0.32 ± 0.07	0.18 ± 0.06	0.05 ± 0.05	0.81 ± 0.19
15th day	N.D.	0.24 ± 0.06	0.42 ± 0.19	0.22 ± 0.04	0.12 ± 0.03	0.04 ± 0.04	0.65 ± 0.20

N.D. : Not detected

Fig. 17 Urinary excretion of TMS-19-Q after oral repeated administration in healthy volunteers



Time (hr)	Urinary concentration (µg/ml)			Cumulative recovery (%)		
	0~1	1~2	2~4	0~1	0~2	0~4
1st day	23.43 ±11.12	19.05 ±13.79	4.23 ±2.53	0.87 ±0.33	1.44 ±0.22	1.64 ±0.25
8th day	23.60 ±12.90	17.18 ±10.97	4.20 ±1.74	0.96 ±0.18	1.43 ±0.22	1.63 ±0.28
15th day	43.72 ±34.23	14.43 ±13.84	4.85 ±3.48	1.45 ±0.36	1.80 ±0.46	1.94 ±0.50

Fig. 18 Plasma concentration of TMS-19-Q and its metabolites after oral administration in healthy volunteers

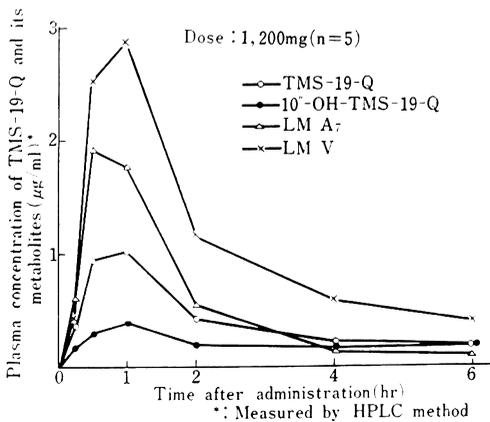


Fig. 19 Composition of TMS-19-Q and its metabolites obtained from plasma after oral administration in healthy volunteers

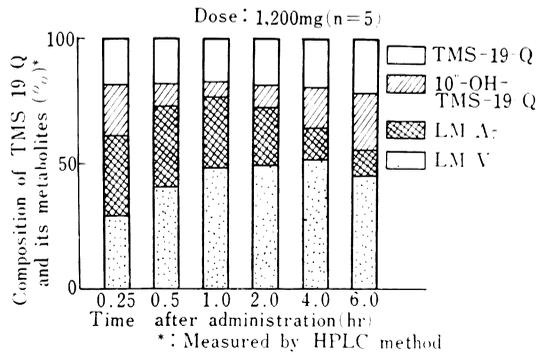


Table 4 Urinary concentration of TMS-19-Q and its metabolites after oral administration in healthy volunteers

Dose : 1,200mg (n=5)

		Urinary concentration of TMS-19-Q and its metabolites ($\mu\text{g/ml}$)*			
		0 ~ 2 hr	2 ~ 4 hr	4 ~ 8 hr	8 ~ 24hr
TMS-19-Q	Y. N.	7.92	4.30	1.62	0.43
	T. K.	9.05	3.62	1.50	0.34
	A. S.	18.50	3.80	1.10	0.10
	M. M.	24.20	9.10	4.80	0.24
	Y. S.	6.60	1.55	3.00	0.07
	Mean \pm S. D.	13.25 \pm 6.90	4.47 \pm 2.50	2.40 \pm 1.36	0.24 \pm 0.14
10''-OH-TMS-19-Q	Y. N.	0	0	0	0.21
	T. K.	2.94	3.53	0.82	0
	A. S.	4.30	0	0.60	0.04
	M. M.	8.96	5.16	0	0.13
	Y. S.	0.27	0.59	0.51	0.16
	Mean \pm S. D.	3.29 \pm 3.26	1.86 \pm 2.11	0.39 \pm 0.33	0.11 \pm 0.08
LM A ₇	Y. N.	90.10	32.00	6.55	1.42
	T. K.	78.00	23.50	5.70	1.24
	A. S.	109.50	18.50	3.75	0.47
	M. M.	139.00	45.60	18.00	0.88
	Y. S.	65.00	7.55	14.70	0.80
	Mean \pm S. D.	96.32 \pm 25.89	25.43 \pm 12.82	9.74 \pm 5.57	0.96 \pm 0.34
LM V	Y. N.	111.00	82.00	25.60	5.12
	T. K.	85.00	51.50	25.60	4.27
	A. S.	82.70	28.70	8.45	0.76
	M. M.	124.00	95.00	56.30	2.70
	Y. S.	73.20	21.50	33.30	1.20
	Mean \pm S. D.	95.18 \pm 19.10	55.74 \pm 28.82	29.85 \pm 15.53	2.81 \pm 1.69

* : Measured by HPLC method

19 には、各時間における未変化体および代謝物の組成比率を示した。

投与後 30 分での組成比率は、TMS-19-Q、10''-OH-TMS-19-Q、LM A₇ および LM V がそれぞれ 18.09、9.11、32.73 および 40.09% であり、投与後 6 時間での組成比率は、それぞれ 21.78、22.63、10.34 および 45.24% となり、LM A₇ の比率が減少し、10''-OH-TMS-19-Q の比率が増加した。

(2) TLC/Bioautography 法による分析

抗菌活性を有する代謝物は、10''-OH-TMS-19-Q、LM A₇ および LM V の 3 種類が確認された。

投与後 30 分での組成比率は、TMS-19-Q、10''-OH-TMS-19-Q、LM A₇ および LM V がそれぞれ 23.08、10.33、35.70 および 30.89% であった。

HPLC 法により得られた結果とほぼ同様であった。

2) 尿中代謝物

(1) HPLC 法による分析

Table 4 には未変化体である TMS-19-Q およびその代謝物の濃度 (重量濃度) を、Fig. 20 には排泄量 (重量) を、Fig. 21 には各時間における組成比率を示した。

0~24 時間において、LM V が最も多く尿中に排泄され、つづいて LM A₇、TMS-19-Q および 10''-OH-TMS-19-Q の順であった。

0~2 時間での組成比率は TMS-19-Q、10''-OH-TMS-19-Q、LM A₇ および LM V がそれぞれ 6.06、1.38、46.07 および 46.49 となり、2~4 時間での組成比率はそれぞれ 5.26、1.91、29.11 および 63.71% であった。4 時間以降のそれは 2~4 時間とほぼ同率であった。

(2) TLC/Bioautography 法による分析

0~2 時間の組成比率は、TMS-19-Q、10''-OH-TMS-19-Q、LM A₇ および LM V がそれぞれ 3.58、6.75、31.90 および 57.78% であり、2~4 時間ではそれぞれ 3.95、5.15、19.64 および 71.25% であった。

4~8 時間ではそれぞれ 5.14、2.92、18.08 および

Fig. 20 Urinary excretion of TMS-19-Q and its metabolites after oral administration in healthy volunteers

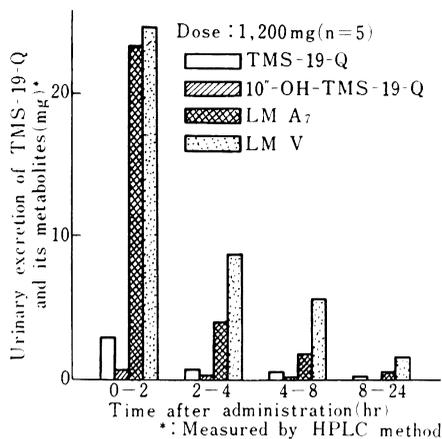
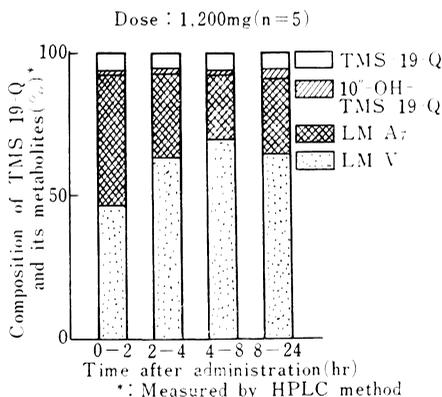


Fig. 21 Composition of TMS-19-Q and its metabolites obtained from urine after oral administration in healthy volunteers



73.86% であり、8~24 時間ではそれぞれ 7.18, 1.06, 21.23 および 70.54% であった。

これらの結果は HPLC 法により得られた結果とほぼ同様であった。

III. 考 察

製剤設計上、改良を加えた TMS-19-Q・GC 錠を通常処方により製剤化した TMS-19-Q・O 錠と比較したところ、空腹時単回投与において最高血漿中濃度で 2.4 倍、AUC 値で 1.9 倍、尿中排泄率で 1.4 倍となり、GC 錠の優れた吸収性が証明された。この理由を詳しく調べてみると、試験対象となったヒトの胃液酸度が大きく影響している。すなわち被検者 14 名の胃液酸度を測定し⁸⁾、これより大別すると、7 名が正酸群であり、残り 7 名が

無酸ないしは低酸群であった。正酸群では平均 AUC 値において GC 錠による吸収性の改善がそれほど大きくないのに対して、無酸~低酸群では GC 錠が O 錠に比べて大きく吸収性の改善がみられている。さらに AUC 値における個体間のバラツキを調べても GC 錠の方が O 錠より少なく、一定した血漿中濃度が得られている。これは GC 錠が投与されたとき、胃の中における pH を極力一定に保つように設計されているためで、一般的にマクロライド系抗生物質製剤が血中濃度に極端なバラツキを示す現象を製剤技術で改善したものといえる。

このような GC 錠の特性は dose response にも現われており、Fig. 6 に示したように、200 から 1,200mg 投与まで直線的に AUC 値が増加し、用量依存性は著明であった。用量-AUC 直線が原点を通らないことは、本剤が他のマクロライド系薬剤と同じく肝臓での代謝を受けるため、初回通過効果が各投与量とも常に一定であるためと考えられる。

TMS-19-Q・GC 錠の吸収性をマクロライド系薬剤と同じ投与量と比較すると、最高血漿中濃度で JM 錠の 2.6 倍、MDM カプセルの 2.9 倍、EM 錠 1.5 倍、また、AUC で JM 錠の 1.9 倍、MDM カプセルの 3.8 倍、EM 錠の 1.1 倍と、他のいずれの薬剤よりも良好な吸収性を示し、さらに個体間のバラツキも他剤より少なかった。また、本剤の臨床推定 1 回用量の 200mg を JM 錠および MDM カプセルの臨床における 1 回常用量である 400mg と比較したところ、最高血漿中濃度で JM 錠の 0.8 倍、MDM カプセルの 1.6 倍であった。TMS-19-Q の抗菌力が MIC で JM や MDM の約 2 倍であることを考慮すると臨床 1 回用量として本剤 200mg を、1 日 3~4 回使用することが妥当であろう。

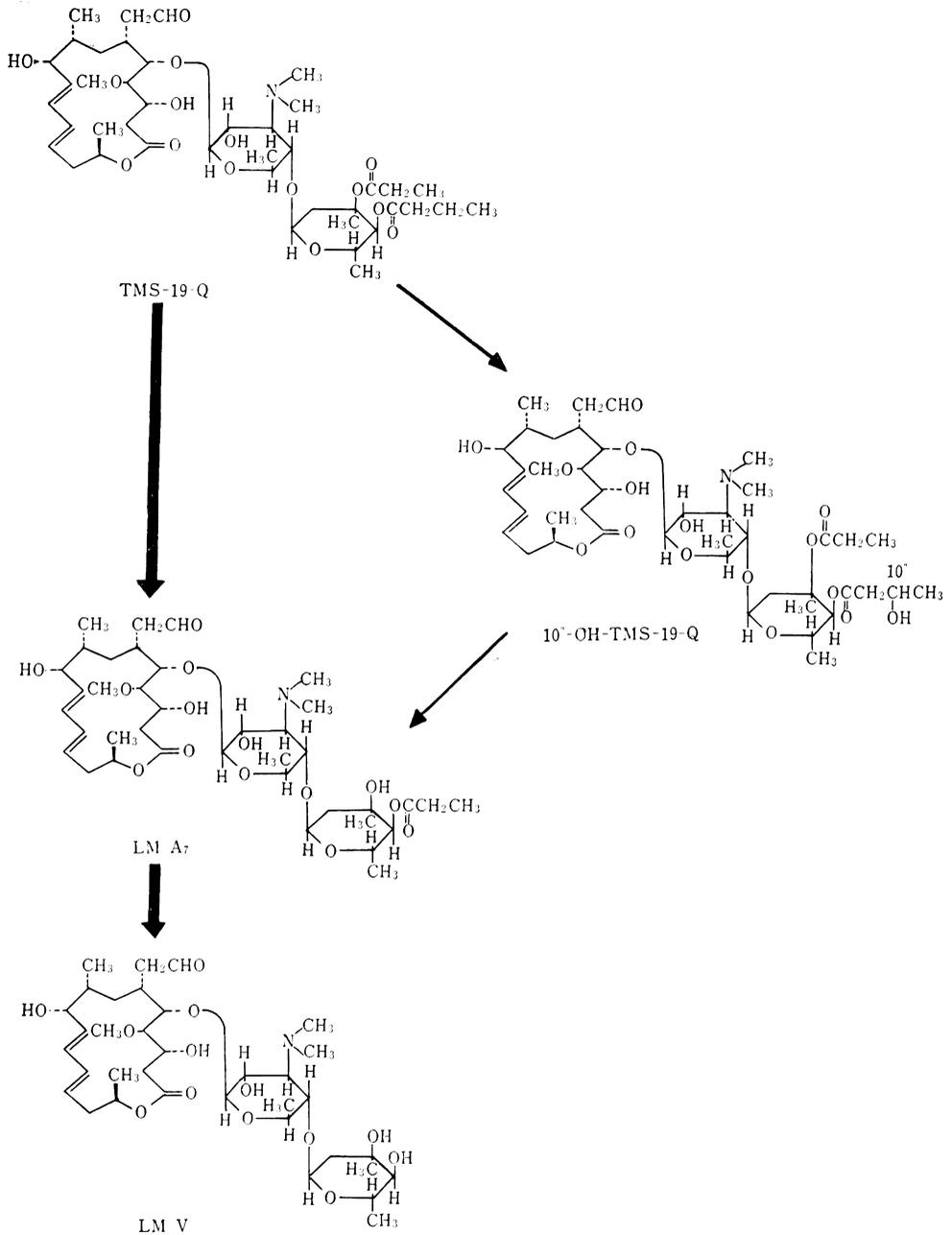
食事の影響に関しては、本剤は食後投与でも、空腹時投与に比べて T_{max} は遅れるものの、AUC 値で有意差はありながらも 75% を確保しており、GC 錠の製剤改良がこの点に関しても反映されていると思われる。

連続投与 (1 回 200mg, 1 日 3 回, 15 日間計 43 回投与) においても、血漿中濃度、尿中排泄の変化は何ら認められず、ヒトにおいても動物での成績と同様、蓄積性はないものと判断された。

代謝物の検索は、1,200mg 投与の血漿および尿を対象とし、血中濃度の比較的高い 5 名の試料を選び HPLC 法および TLC/Bioautography 法により行なった。

血漿および尿中には、未変化体である TMS-19-Q とその代謝物である 10'-OH-TMS-19-Q (マイクロース部の 4'' 位ブチル基が水酸化されたもの)、LM A₇ (TMS-19-Q の 4'' 位ブチル基が脱離し、3'' 位のプロピオニル基が 4'' 位に転位したもの) および LM V (LM

Fig. 22 Metabolic pathways of TMS-19-Q in human



A₇ の 4'' 位プロピオン基が脱離したもの) が検出された。

血漿中に検出された未変化体である TMS-19-Q および代謝物である 10''-OH-TMS-19-Q, LM A₇ および LM V の組成比率は LM V > LM A₇ > TMS-19-Q > 10''-OH-TMS-19-Q の順であった。これらのうち 50~80% が TMS-19-Q, 10''-OH-TMS-19-Q, LM A₇ の

3成分で占められていること, さらに 10''-OH-TMS-19-Q, LM A₇ が TMS-19-Q に匹敵する抗菌力を有することは, 臨床上好きな治療効果を得る上で極めて重要な意味をもつといえよう。この結果を他の 16 員環マクロライド系抗生物質の報告と比較すると, 経口投与後1時間の血漿中に検出された未変化体および比較的抗菌力の強い代謝物を合わせた部分の占める割合は, MDM⁹⁾

で約 25%, JM¹⁰)で約 27% と報告されており, TMS-19-Q の約 52% が最も高値であった。

一方, 尿中では, 30~50% が TMS-19-Q, 10''-OH-TMS-19-Q, LM A₇ の三者で占められており, 血漿中よりも LM V の比率が高かった。

HPLC 法と TLC/Bioautography 法の比較では, 両法による結果はほぼ一致しているが, TLC/Bioautography 法はやや定量性に欠けること, LM V のように抗菌力が弱いものは量が少ない場合に検出されない可能性があるなどやや難点があった。

代謝経路に関しては, Fig. 18 に示した TMS-19-Q および代謝物の血漿中における時間的推移, さらに代謝反応機構から Fig. 22 に示した代謝経路を推定した。すなわち TMS-19-Q は吸収後, 比較的速やかに代謝を受け, その主要経路はエステラーゼによる加水分解で, LM A₇ に, さらに LM V に代謝される一方, 水酸化反応により 10'' 位が水酸化を受け, 10''-OH-TMS-19-Q となり, さらにエステラーゼにより LM A₇ になるものと考えられる。

ヒトにおける体内動態を動物におけるそれと比較検討してみると, ヒトにおいてはラットやイスに比べて全体的に代謝を受ける割合が低いといえ, ラットおよびイスにおいて検出された 14-OH-LM V^{3,5)}はヒトにおいては血漿中, 尿中とも検出されなかった。しかしヒトにおいては 14-OH-LM V が生成されるか否かについては, ヒトで胆汁中の代謝物まで分析しない限り断定はできないが, ラットおよびイスの門脈内投与において 14-OH-LM V は血漿および尿中に少なくとも, 胆汁中にはかなりの量が検出されていることから, ヒト胆汁中に 14-OH-LM V が検出される可能性は残されている。この点に関しては今後の研究課題としたい。

以上シリーズ I から VII までの TMS-19-Q・GC 錠の吸収, 代謝および排泄に関する試験を, 健常人延 75 例について実施してきたが, 試験期間中これらの健常者のうち 1 例に TMS-19-Q・GC 錠を投与したことに起因すると思われる軽度な発疹が観察されたのみで, それ以外には何ら異常は認められなかった。

また, 連続投与と実験においても何ら本剤による異常は認められなかった。

以上, 本剤の吸収, 代謝, 排泄に関する研究の成績および安全性に関する調査, さらに代謝物の抗菌力に関する研究の成績¹¹⁾から, 本剤は臨床に広く使用して価値のある薬剤と思われる。

文 献

- 1) SAKAKIBARA, H.; O. OKEKAWA, T. FUJIWARA, M. OTANI & S. ŌMURA: Acyl derivatives of 16-membered macrolides I. Synthesis and biological properties of 3''-O-propionylleucomycin A₅. *J. Antibiotics* 34 (8): 1001~1010, 1981
- 2) 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, 大阪
- 3) 酒井敦史, 鈴木忠清, 遠藤里子, 渡辺真由美, 森下真孝: 動物における TMS-19-Q の吸収, 分布, 代謝および排泄に関する研究。Chemotherapy 32 (S-6): 93~98, 1984
- 4) 石岡忠夫, 松本一彦, 小谷 勝, 早野和夫: TMS-19-Q の第一相試験, *Jap. J. Antibiot.* 投稿予定
- 5) 森下真孝, 大野 勝, 芹沢和憲, 藤原達郎, 榊原秀夫: TMS-19-Q の代謝物の分離同定。Chemotherapy 32(S-6): 85~92, 1984
- 6) 森下真孝, 酒井敦史, 遠藤里子, 鈴木忠清: 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
- 7) 森下真孝, 酒井敦史, 太田勝利, 渡辺真由美, 鈴木忠清: TMS-19-Q の体液内濃度測定法に関する研究 (II) HPLC 法による体液内濃度測定。Chemotherapy 32(S-6): 80~84, 1984
- 8) OGATA, H. et al.: Development and evaluation of a new per oral test agent "GA-Test" for assessment of gastric acidity. *Dynamics* 7 (9): 656~664, 1984
- 9) 深谷一太, 庄村知子, 染谷佐和子, 村田信二郎, 鬼海庄一郎: 9, 3''-diacetylmidcamycin (MOM) のヒトにおける吸収・代謝・排泄。Chemotherapy 29: 448~457, 1981
- 10) 森山貴留子, 柳下弘毅: Josamycin に関する研究一II, Josamycin の代謝—I。日本大学農獣医学部学術研究報告 36: 121~129, 1979
- 11) 五島瑛智子, 他: TMS-19-Q の主要代謝物の細菌学的検討。Chemotherapy 32(S-6): 37~45, 1984

STUDIES ON ABSORPTION, METABOLISM AND EXCRETION OF TMS-19-Q IN HUMAN

MASATAKA MORISHITA, TADAKIYO SUZUKI, ATSUSHI SAKAI,
SATOKO ENDO, MAYUMI WATANABE and AKIO NAGATA
Pharmaceutical Research Laboratories, Toyo Jozo Co., Ltd.

TADA0 ISHIOKA*

Department of Internal Medicine and Geriatrics,
Nakano Soh-Goh (General) Hospital

(* Present address ; Edogawa Hospital, Takasago branch)

TMS-19-Q was administered orally to totally seventy five healthy volunteers to study the absorption, excretion and metabolism of this drug.

The plasma and urinary concentrations were measured by the agar well method using *Micrococcus luteus* ATCC 9341 as the test organism.

It has been demonstrated that TMS-19-Q was rapidly absorbed and the peak time was 30 min. after oral administration. The peak plasma concentration was 0.35, 0.73, 1.60 and 2.94 $\mu\text{g/ml}$ at the oral dose of 200, 400, 600 and 1,200mg, respectively. The AUC value was 0.53, 1.68, 3.02 and 6.63 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ at each dose.

The urinary excretion was 1.08, 1.72, 2.06 and 3.20% at the oral dose of 200, 400, 600 and 1,200 mg, respectively. The excellent dose response was obtained on both plasma concentration and urinary excretion.

TMS-19-Q·GC tab. was compared with other macrolide antibiotics (EM, JM and MDM) in the same doses. The AUC value was 1.1 times higher than EM, 1.9 times higher than JM and 3.8 times higher than MDM. High and constant plasma concentrations were obtained on TMS-19-Q·GC tab. compared with other macrolides after oral administration in every volunteers who has the different gastric acidity.

On repeated doses of TMS-19-Q 200mg, 3 times/day for 15 days, no accumulation was observed.

Metabolites in plasma and urine were measured by HPLC and bioautography method.

Three metabolites detected in the plasma and urine of human were 10'-OH-TMS-19-Q, LM A₇ and LM V. The each composition of TMS-19-Q, 10'-OH-TMS-19-Q, LM A₇ and LM V in the plasma at 30 min. was 18.08, 9.11, 32.73 and 40.09%, respectively. In the urine during the 2 hr period, the each composition was 6.06, 1.38, 46.07 and 46.49%, respectively.