

健康人における RU 28965の吸収、代謝及び排泄に関する研究

小山 優

東京共済病院

立野政雄

一橋病院

城塚美喜雄・山本照雄・平山正史

斎藤健治・奥井 清

日本ルセル株式会社研究所

RU 28965錠の体内動態を明らかにするために健康成人男子88名を対象にして、吸収、代謝及び排泄に関する試験を実施した。

1. 本薬剤は投与後速やかに吸収され、100, 150, 300(150 mg×2)及び600(150 mg×4)mg 投与いずれにおいても投与後1~2時間で最高血漿中濃度に達し、その平均値はそれぞれ4.06, 5.78, 7.23及び10.22 µg/mlで、また、AUC値はそれぞれ49.54, 75.31, 105.19及び155.90 µg·hr/mlであった。300, 600 mg 投与群では非線形性がやや認められたものの、投与量にほぼ比例した dose response が得られた。また、0~48時間の尿中排泄率はそれぞれ6.76, 7.79, 7.88及び8.21%であった。

2. 臨床推定1回投与量である150 mg とエリスロマイシン(EM)、ジョサマイシン(JM)の臨床における1回常用量である400 mg 投与において、最高血漿中濃度及びAUC値を比較したところ、それぞれEMの4.3倍及び7.3倍、JMの4.9倍及び19.1倍であった。

3. 本薬剤150 mg を食前30分並びに食直後に投与し、空腹時投与と比較したところ、空腹時において高い血漿中濃度を示す傾向がみられた。

4. 臨床推定1回投与量である150 mg を1日2回、15日間連続投与したところ、蓄積性は認められなかった。

5. HPLC法により、300 mg 投与時の血漿中及び尿中の代謝物について検索した。その結果、血漿中には未変化体のみで代謝物は認められなかった。また、尿中に検出された代謝物はRU 28111, RU 39001, RU 44981及びRU 45179の4種であり、それぞれの累積排泄率(48時間後)は投与量の0.92, 1.22, 0.14及び0.06%であった。

RU 28965 (9-[0-(2-Methoxyethoxy)methyl]oxime] erythromycin)は、フランス、ルセル・ユクラフ社において開発された14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に示す通りである。

本薬剤はエリスロマイシンと同様な抗菌スペクトルを示し、*in vitro* 抗菌力もエリスロマイシンにほぼ等しく、グラム陽性菌、嫌気性菌、*Mycoplasma* 属、*Legionella* 属、*Chlamydia* 属に良好な感受性を示したり。

実験動物における吸収、分布、代謝及び排泄に関する研究²⁾において、RU 28965は良好な吸収性と組織移行性を示し、主として糞中に排泄され、一部は腸肝循環を受けることが確認されている。

今回、著者らはRU 28965について健康成人を対象とし、吸収、代謝及び排泄に関する検討を行ったのでその

成績を報告する。

I. 試験方法

1. 対象

被験者は健康成人男子88名で、年齢20~26(平均21.6±1.3(S.D.))歳、身長158~181(171.7±4.8)cm、体重51~83(62.6±6.5)kgであった。

被験者は健康診断により正常と診断されたものに限定し、試験に先立ち、試験の目的・内容、使用薬剤、副作用発生時の対策、補償などについて十分な説明を行ったのちに書面による承諾を得て自発的に参加した volunteer である。

2. 使用薬剤

本薬剤はRU 28965の100又は150 mg(力価)を含有す

Fig. 1 Chemical structure of RU 28965

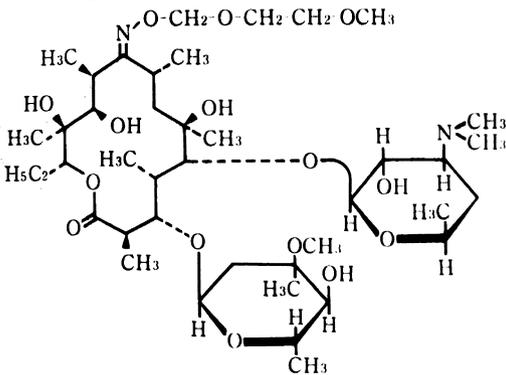
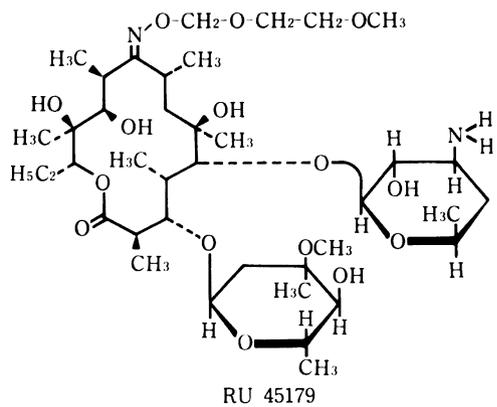
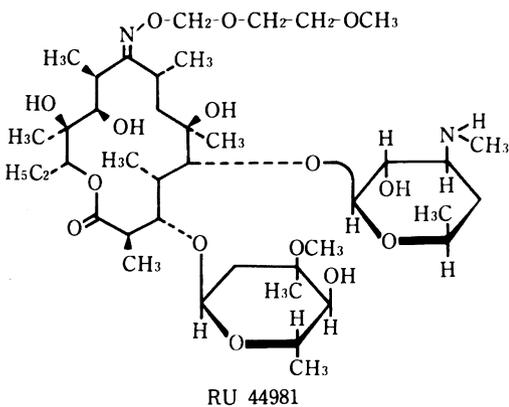
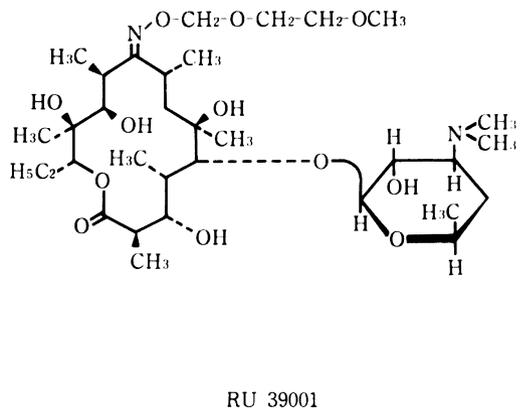
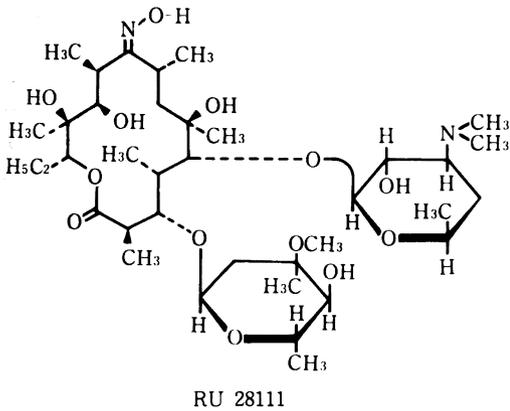


Fig. 2 Chemical structure of RU 28111, RU 39001, RU 44981 and RU 45179



る白色のフィルムコーティング錠である。

エリスロマイシン錠(EM錠, 200 mg力価/錠, 塩野義), ジョサマイシン錠(JM錠, 200 mg力価/錠, 山之内)は市販製剤を用いた。

また, 代謝物検索のための標準品として RU 28111, RU 39001, RU 44981及びRU 45179は, フランス, ルセル・ユクラフ社より供給されたものを用いた。Fig. 2にこれら代謝物の構造式を示した。

3. 試験概要

試験概要を Table 1に示した。

これら一連の試験において, 投与後の血漿中濃度及び尿中排泄率を求め, 更に Study Iの300 mg投与時において, 血漿中及び尿中代謝物の検索を TLC/Bioautography

法及びHPLC法により行った。

4. 投与方法

Study I～IVの空腹時、単回投与における検討では、投与前日の夕食後絶食とし、コップ一杯の水とともに薬剤を服用させ、投与4時間後に昼食を摂らせた。

Study V～VIIの食事の影響の検討では、食前30分又は食後直ちに薬剤をコップ一杯の水とともに服用させた。また、空腹時についてはStudy I～IVと同様にした。

Study I～VIIにあつては1週間の休薬期間をおくクロスオーバー法により実施した。

Study VIIの連続投与においては、各回投与とも朝食前30分及び夕食前30分にコップ一杯の水とともに服用させた。

5. 体内濃度測定法

血漿中及び尿中濃度の測定は前報³⁾に従い前処理をした後、*Micrococcus luteus* ATCC 9341を検定菌として、日抗基力価試験法 I-2-(1)-②-i の培地を用いた薄層カプ法により行った。

6. 代謝物の検索

1) HPLC法

RU 28965及び代謝物の濃度測定は前報³⁾に従って行い、血漿及び尿中の未変化体及び代謝物の経時変化を調べた。

2) TLC/Bioautography法

血漿及び尿をアルカリ性酢酸エチルで抽出し、有機層を蒸発乾固後、クロロホルムに溶解し、シリカゲルTLCプレート(Merck)にスポットした。クロロホルム/トリエチルアミン(9:1)で展開後、*B. subtilis* ATCC 6633を試験菌としてバイオオートグラフィーを行った。

II. 結 果

1. Dose response

RU 28965錠のdose responseをみる試験において、24名の健康成人男子を対象に空腹時単回投与試験を100, 150, 300及び600 mgの4投与量について行った。各投与量とも投与後、0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 36及び48時間に採血し血漿中濃度を測定した。

100, 150, 300及び600 mg投与いずれにおいても投与後1～2時間で最高血漿中濃度に達し、その平均値±S.D.はそれぞれ4.06±2.30, 5.78±2.27, 7.23±2.63及び

Table 1 Summary of studies on RU 28965

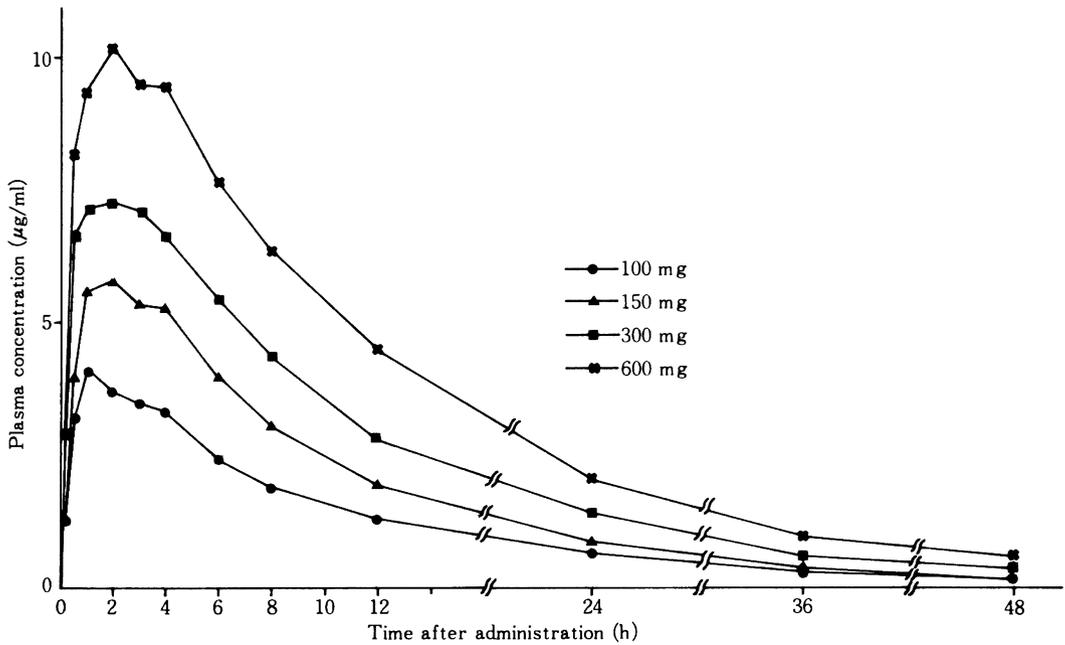
Study	Object	Dose	Number of* volunteers	Note
I	Dose response	RU 28965 tab. 100 mg	12 (Cross over)	Fasting
		150 mg		
		300 mg		
II	Dose response	RU 28965 tab. 300 mg	12 (Cross over)	Fasting
		600 mg		
III	Comparative study	RU 28965 tab. 300 mg	12 (Cross over)	Fasting
		EM tab. 300 mg		
IV	Comparative study (clinical dose)	RU 28965 tab. 150 mg	12 (Cross over)	Fasting
		EM tab. 400 mg		
		JM tab. 400 mg		
V	Effect of meal	RU 28965 tab. 150 mg	12 (Cross over)	Fasting and after meals
VI	Effect of meal	RU 28965 tab. 300 mg	12 (Cross over)	Fasting and after meals
VII	Effect of meal	RU 28965 tab. 150 mg	7 (Cross over)	Fasting, before and after meals
VIII	Multiple administration	RU 28965 tab. 150 mg 2 times/day for 15 days	7	Fasting

* : Cross-over : one-week interval

10.22 ± 2.24 μg/ml であり、AUC₀₋₄₈ 値はそれぞれ 49.54 ± 20.48, 75.31 ± 22.46, 105.19 ± 37.04 及び 155.90 ± 49.26 μg · hr/ml であった。最高血漿中濃度及び AUC 値ともに 150 mg 投与までは投与量にほぼ比例した増加が認められたが、300, 600 mg 投与での増加はやや緩徐になる傾向が示された (Fig. 3)。各投与量における各被験者の血漿中濃度を lag-time を含めた one-com-

partment model にあてはめて求めた半減期は 100, 150, 300, 600 mg 投与の順に、6.99 ± 3.14, 6.23 ± 1.48, 7.89 ± 2.29 及び 9.07 ± 2.28 hr で、300 mg 投与以上で半減期の延長がみられた。各投与量における投与後 48 時間までの尿中排泄率はそれぞれ 6.76 ± 3.72, 7.79 ± 2.30, 7.88 ± 3.66 及び 8.21 ± 3.24% で、投与量に伴い増加する傾向がみられた (Fig. 4)。

Fig. 3 Plasma concentration of RU 28965 in healthy volunteers after oral administration



Time (h)	Plasma concentration (μg/ml)												AUC (μg·h/ml)
	1/4	1/2	1	2	3	4	6	8	12	24	36	48	
100 mg (n=12)	1.20 ±1.60	3.17 ±2.58	4.06 ±2.30	3.71 ±1.92	3.45 ±1.65	3.33 ±1.56	2.36 ±0.97	1.88 ±0.76	1.28 ±0.56	0.65 ±0.27	0.29 ±0.16	0.16 ±0.12	49.54 ± 20.48
150 mg (n=12)	1.33 ±1.47	4.03 ±2.40	5.61 ±2.54	5.78 ±2.27	5.37 ±1.97	5.28 ±1.83	3.99 ±1.06	3.11 ±0.87	1.95 ±0.65	0.93 ±0.31	0.40 ±0.20	0.22 ±0.13	75.31 ± 22.46
300 mg (n=24)	2.85 ±2.70	6.62 ±3.54	7.13 ±2.93	7.23 ±2.63	7.06 ±2.31	6.62 ±2.09	5.45 ±1.59	4.36 ±1.42	2.82 ±1.11	1.38 ±0.64	0.61 ±0.34	0.35 ±0.23	105.19 ± 37.04
600 mg (n=12)	2.96 ±2.93	8.25 ±3.54	9.38 ±3.00	10.22 ±2.24	9.54 ±2.06	9.48 ±2.52	7.65 ±1.53	6.43 ±1.67	4.52 ±1.68	2.08 ±0.91	1.01 ±0.54	0.56 ±0.40	155.90 ± 49.26

Mean ± S.D.

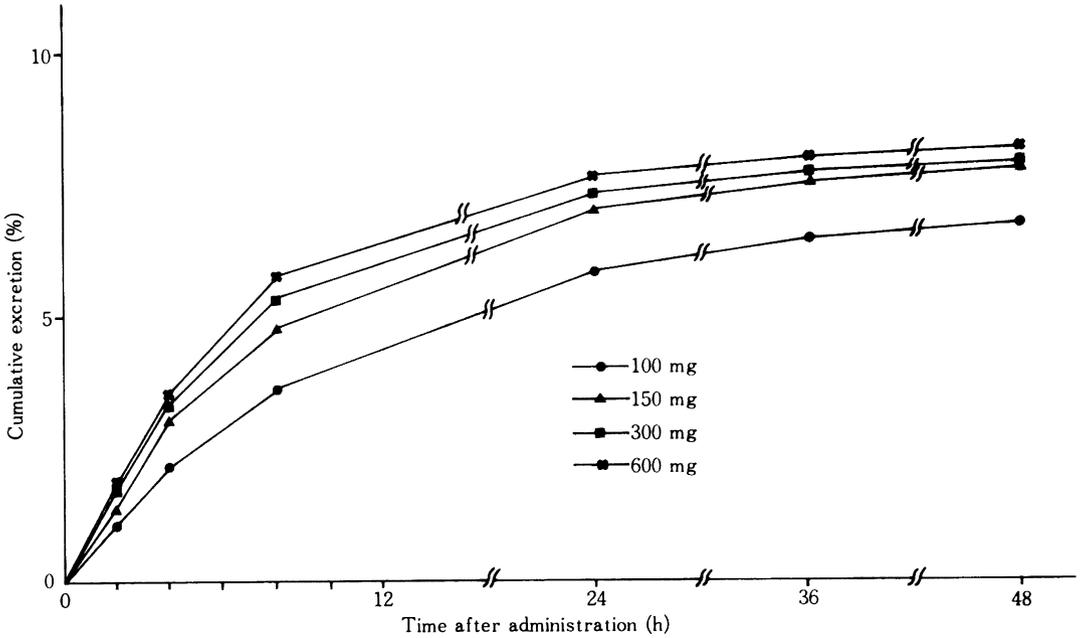
2. 他剤との比較(1)

12名の健康成人男子を対象に、空腹時300 mg 投与における EM 錠との比較試験を行った。各薬剤とも投与後、0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12及び24時間に採血し、血漿中濃度を測定した。

RU 28965錠では、投与後2時間で平均 $7.43 \pm 1.55 \mu\text{g/ml}$ の最高血漿中濃度に達したのに対し、EM 錠では、

投与後6時間で最高血漿中濃度に達したが、その平均値はRU 28965錠の約1/17にあたる $0.45 \pm 0.24 \mu\text{g/ml}$ であった。また、 AUC_{0-24} 値はそれぞれ 82.83 ± 21.71 及び $2.93 \pm 1.21 \mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$ で、各被験者の最高血漿中濃度及びAUC値は、対応のあるt-検定(以下、全て本検定法に従った)により有意差 ($p < 0.05$)が認められた (Fig. 5)。各薬剤の投与後24時間までの尿中排泄率はそ

Fig. 4 Urinary excretion of RU 28965 in healthy volunteers after oral administration



Time (h)	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)						Recovery (%)						Total
	0~2	2~4	4~8	8~24	24~36	36~48	0~2	2~4	4~8	8~24	24~36	36~48	
100 mg (n=12)	7.6 ± 9.1	7.6 ± 6.0	9.0 ± 5.0	3.5 ± 2.2	1.4 ± 0.6	0.7 ± 0.3	1.07 ± 0.85	1.15 ± 0.68	1.36 ± 0.86	2.24 ± 1.21	0.60 ± 0.39	0.33 ± 0.19	6.76 ± 3.72
150 mg (n=12)	14.4 ± 14.9	20.9 ± 14.9	19.5 ± 10.9	4.7 ± 2.2	1.9 ± 1.1	1.0 ± 0.7	1.44 ± 0.80	1.70 ± 0.65	1.70 ± 0.72	2.17 ± 0.53	0.51 ± 0.28	0.27 ± 0.13	7.79 ± 2.30
300 mg (n=24)	48.0 ± 39.8	45.1 ± 41.2	31.8 ± 18.8	8.0 ± 5.4	2.6 ± 1.6	1.6 ± 0.9	1.70 ± 1.16	1.73 ± 0.91	1.91 ± 1.04	1.95 ± 0.77	0.38 ± 0.21	0.21 ± 0.10	7.88 ± 3.66
600 mg (n=12)	111.3 ± 76.4	137.7 ± 79.8	101.1 ± 75.7	16.8 ± 8.5	3.8 ± 2.2	2.7 ± 3.1	1.91 ± 1.20	1.79 ± 0.77	2.13 ± 0.95	1.85 ± 0.65	0.34 ± 0.19	0.20 ± 0.13	8.21 ± 3.24

Mean \pm S.D.

それぞれ 5.81 ± 1.10 及び $4.20 \pm 1.72\%$ であり、各被験者間での比較から有意差($p < 0.05$)が認められた(Fig. 6)。

3. 他剤との比較(2)

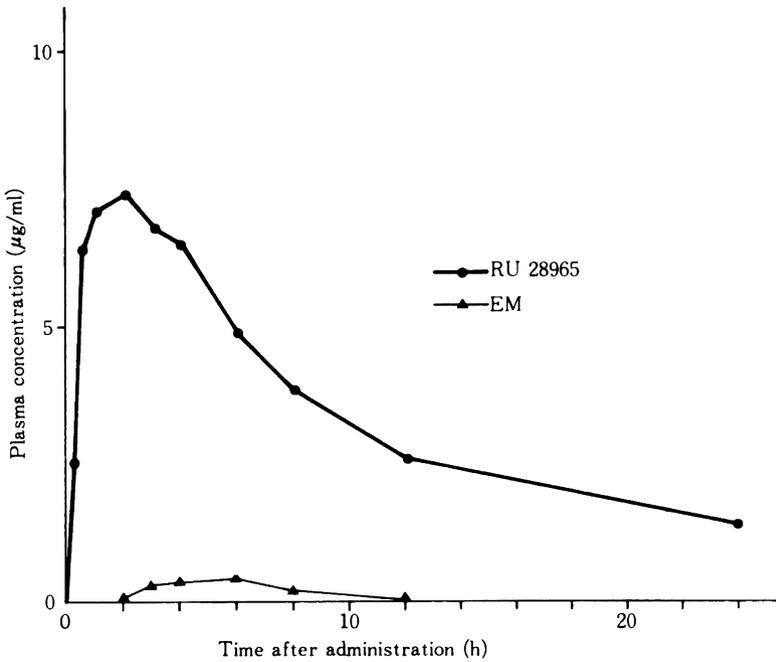
12名の健康成人男子を対象に、臨床推定投与量における他剤(EM 及び JM 錠)との比較試験を空腹時単回投与により行った。RU 28965錠150 mg, EM 錠400 mg 及び JM 錠400 mgを投与後、0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12及び24時間に採血し、血漿中濃度を測定した。

RU 28965錠は投与後2時間、EM 錠は投与後6時間、また、JM 錠は投与後1時間で最高血漿中濃度に達し、それらの平均値はそれぞれ 5.25 ± 3.58 , 1.21 ± 0.58 及び $1.07 \pm 0.76 \mu\text{g/ml}$ であった。EM 錠及び JM 錠は投与後

それぞれ24及び6時間で血漿中濃度が定量限界($0.1 \mu\text{g/ml}$)以下になったのに対し、RU 28965錠は投与後24時間でもピーク時の約15%の血漿中濃度を示した。また、 AUC_{0-24} 値に関しても RU 28965錠は高い値を示し、EM 錠の約7.3倍、JM 錠の約19.1倍であった(Fig. 7)。各薬剤投与時において各被験者間で最高血漿中濃度及びAUC値を比較すると、いずれも有意差($p < 0.05$)が認められた。

各被験者の血漿中濃度を lag-time を含めた one-compartment model にあてはめて求めた RU 28965錠の半減期は $5.56 \pm 1.89 \text{ hr}$ であり、EM 錠の $2.60 \pm 1.01 \text{ hr}$ 及び JM 錠の $0.84 \pm 0.23 \text{ hr}$ に比較してそれぞれ約2.1倍(有意

Fig. 5 Plasma concentration of RU 28965 and EM in healthy volunteers after oral administration



Time (h)	Plasma concentration (µg/ml)										AUC (µg·h/ml)
	1/4	1/2	1	2	3	4	6	8	12	24	
RU 28965 300 mg	2.47 ±2.18	6.43 ±2.53	7.11 ±1.92	7.43 ±1.55	6.78 ±1.39	6.51 ±1.50	4.88 ±1.27	3.85 ±1.19	2.63 ±0.84	1.43 ±0.74	82.83 ±21.71
EM 300 mg	N.D.	N.D.	N.D.	0.08 ±0.13	0.35 ±0.41	0.41 ±0.25	0.45 ±0.24	0.24 ±0.16	0.03 ±0.07	N.D.	2.93 ± 1.21

Mean ± S.D. N.D. : <0.1 µg/ml

差($p < 0.05$)あり)及び約6.6倍(有意差($p < 0.05$)あり)であった。

RU 28965錠, EM錠及びJM錠投与後24時間までの尿中排泄率はそれぞれ $4.50 \pm 2.49\%$, $3.44 \pm 2.22\%$ 及び $1.49 \pm 1.12\%$ で各被験者間での比較から, RU 28965錠及びJM錠との間に有意差($p < 0.05$)が認められた(Fig.8)。

4. 食事の影響(1)

24名の健康成人男子を対象に, RU 28965錠の臨床推定1回投与量である150 mg及び1日投与量である300 mgを食直後に投与し, 空腹時単回投与の場合と比較した。各投与方法とも投与後0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12及び24時間に採血し血漿中濃度を測定した。

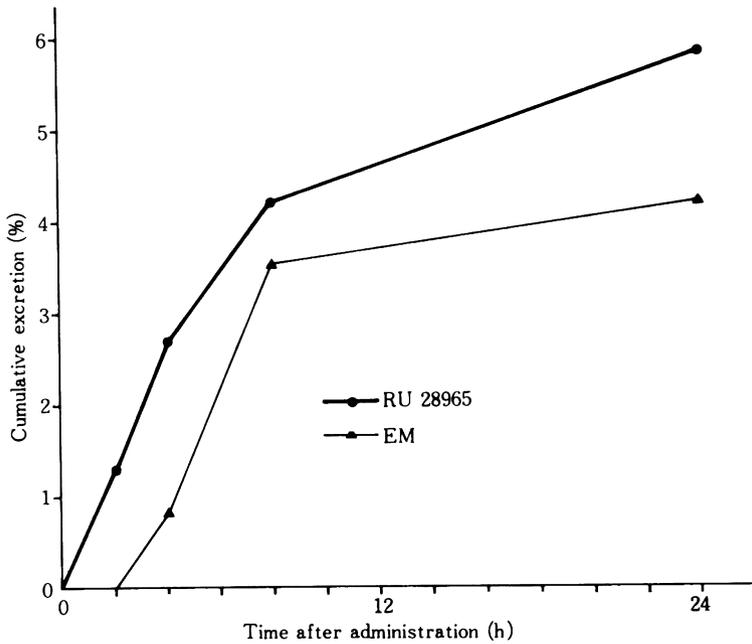
RU 28965錠150 mgを食直後に投与したときの最高血漿中濃度及びAUC₀₋₂₄値を比較すると, 空腹時のそれぞれ約40.7%及び約60.1%であった(Fig.9)。

投与後24時間までの尿中排泄率は空腹時の約49.1%であった(Fig.10)。

RU 28965錠300 mgを食直後に投与したとき, 空腹時単回投与の場合と比較して最高血漿中濃度及びAUC₀₋₂₄値はほとんど変わらなかったが, 吸収相付近での血漿中濃度を各被験者間で比べると, 食直後投与において比較的大きな変動が認められた(Fig.11)。

投与後24時間までの尿中排泄率はそれぞれ $5.81 \pm 1.10\%$ 及び $4.74 \pm 1.66\%$ で, 食直後投与時で減少傾向が認められた(Fig.12)。

Fig. 6 Urinary excretion of RU 28965 and EM in healthy volunteers after oral administration



Time (h)	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)				Recovery (%)				
	0~2	2~4	4~8	8~24	0~2	2~4	4~8	8~24	Total
RU 28965 300 mg	42.9 ± 23.3	50.8 ± 21.5	37.4 ± 12.9	8.3 ± 3.1	1.28 ± 0.57	1.42 ± 0.24	1.52 ± 0.43	1.59 ± 0.53	5.81 ± 1.10
EM 300 mg	0.1 ± 0.1	18.7 ± 18.9	34.7 ± 17.2	2.9 ± 1.3	0	0.86 ± 0.85	2.71 ± 1.82	0.63 ± 0.34	4.20 ± 1.72

Mean \pm S.D.

5. 食事の影響(2)

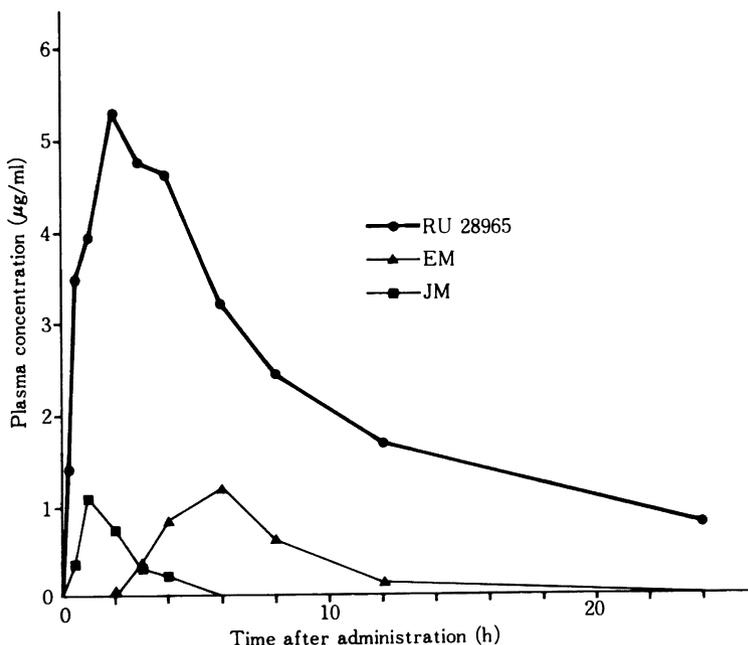
食事の影響を詳細に検討するために、7名の健康成人男子を対象にRU 28965錠の臨床推定1回投与量である150 mgを空腹時、食前30分及び食直後に投与して、空腹時単回投与の場合と比較した。各投与方法とも投与後の0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12及び24時間に採血し血漿中濃度を測定した。

空腹時、食前30分及び食直後投与いずれにおいても投与後1~2時間で最高血漿中濃度に達し、その平均値はそれぞれ 5.11 ± 2.48 , 4.84 ± 2.82 及び 3.57 ± 1.69 $\mu\text{g/ml}$

であり、 AUC_{0-24} 値はそれぞれ 51.81 ± 20.05 , 44.96 ± 15.08 及び 43.36 ± 11.78 $\mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$ で、食前30分及び食直後投与において減少傾向がみられたが、各被験者間で比較するといずれにおいても有意差($p < 0.05$)は認められなかった(Fig.13)。

各投与方法における各被験者の血漿中濃度をlag-timeを含めたone-compartment modelにより解析し、求めた各パラメーターをTable 2に示した。各パラメーターを空腹時の場合と比較すると、吸収速度定数(k_a)は食前30分投与においてほとんど変化しなかったが、食直後投

Fig. 7 Plasma concentration of RU 28965, EM and JM in healthy volunteers after oral administration



Time (h)	Plasma concentration ($\mu\text{g/ml}$)										AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$)
	1/4	1/2	1	2	3	4	6	8	12	24	
RU 28965 150 mg	1.36 ± 1.59	3.45 ± 2.66	3.88 ± 2.43	5.25 ± 3.58	4.70 ± 2.92	4.57 ± 2.43	3.17 ± 1.67	2.40 ± 1.17	1.65 ± 1.00	0.79 ± 0.47	52.83 ± 29.70
EM 400 mg	N.D.	N.D.	N.D.	0.05 ± 0.17	0.38 ± 0.35	0.83 ± 0.49	1.21 ± 0.58	0.64 ± 0.31	0.15 ± 0.12	N.D.	7.22 ± 2.74
JM 400 mg	N.D.	0.35 ± 0.47	1.07 ± 0.76	0.72 ± 0.27	0.32 ± 0.24	0.21 ± 0.20	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	2.77 ± 0.77

Mean \pm S.D. N. D. : $< 0.1 \mu\text{g/ml}$

与では減少がみられた。lag-time は食前30分及び食直後投与いずれにおいても増加傾向が示され、特に食直後投与では約2.5倍の0.3時間に延長した。

空腹時、食前30分及び食直後投与における投与後24時間までの尿中排泄率はそれぞれ8.59±5.00, 7.25±2.93及び6.06±2.73%であり、食前30分及び食直後投与で減少がみられたが、いずれの間にも有意差(p<0.05)は認められなかった(Fig.14)。

6. 連続投与

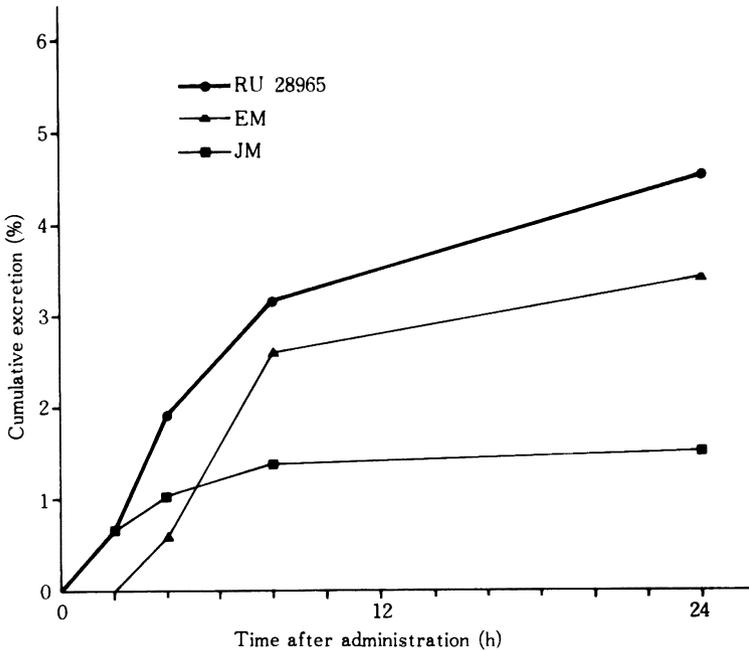
臨床推定投与量である1回150 mg, 1日2回を15日間

計29回, 7名(1名は脱落)の健康成人男子に投与し, 第1, 8, 15日目の第1回投与後の血漿中及び尿中濃度; 第5及び第12日目の第1回投与後の血漿中濃度を測定した。

血漿中濃度に関して, 第1, 8及び15日目投与後は0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12及び24時間に, また第5及び12日目投与後は24時間に採血し測定した。

第1, 8及び15日目投与いずれにおいても投与後1~2時間でそれぞれ6.23±4.51, 6.32±1.96及び6.57±1.79 µg/mlの最高血漿中濃度に達した後, それぞれ半減期

Fig. 8 Urinary excretion of RU 28965, EM and JM in healthy volunteers after oral administration



Time (h)	Concentration (µg/ml)				Recovery (%)				
	0~2	2~4	4~8	8~24	0~2	2~4	4~8	8~24	Total
RU 28965 150 mg	8.2 ± 6.2	13.8 ± 8.5	10.1 ± 4.9	3.2 ± 1.2	0.63 ±0.41	1.28 ±1.25	1.23 ±0.79	1.36 ±0.72	4.60 ± 2.49
EM 400 mg	0.5 ± 1.6	17.2 ±16.1	46.5 ±21.7	4.2 ± 2.8	0.01 ±0.04	0.58 ±0.58	2.03 ±1.65	0.81 ±0.43	3.44 ± 2.22
JM 400 mg	20.8 ±17.1	14.4 ±14.9	8.2 ± 8.7	0.6 ± 1.3	0.64 ±0.86	0.36 ±0.17	0.37 ±0.21	0.12 ±0.26	1.49 ± 1.12

Mean ± S.D.

6.25±2.49, 10.96±9.79及び7.15±1.75 hrで消失した。AUC₀₋₁₂値はそれぞれ40.44±17.78, 52.28±10.49及び48.83±4.48 µg·hr/mlであった。最高血漿中濃度, AUC値及び半減期について各被験者間で比較したところ, 第1, 8及び15日目投与いずれにおいても有意差(p<0.05)は認められなかった(Table 3)。また, 実測値とsimulation curveとはよく一致していた(Fig.15)。

尿中排泄率に関して, 第1, 8及び15日目投与後12時間までに投与量のそれぞれ2.48±0.78, 5.33±1.82及び4.59±0.69%が排泄された(Fig.16)。

なお, 連続投与に先立ち安全性の確認を主たる目的として実施した150 mg 7回(24時間毎)投与試験においても, 蓄積傾向は認められなかった。

7. 代謝物の検索

1) 血漿中代謝物

i) HPLC法による分析

血漿中には未変化体であるRU 28965以外, 代謝物のピークは認められなかった。

ii) TLC/Bioautography法による分析

Fig.17に示したバイオオートグラムより, 抗菌活性を有する代謝物として若干のRU 28111が認められた。

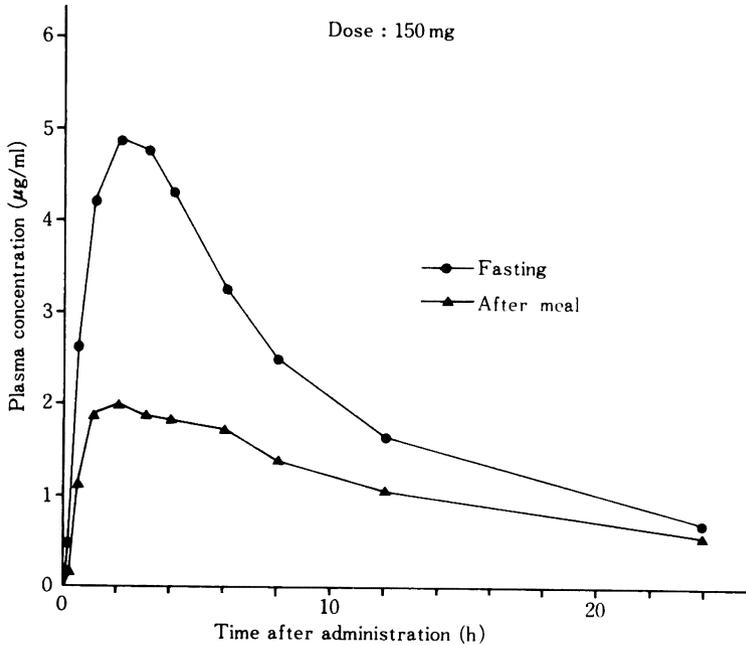
2) 尿中代謝物

i) HPLC法による分析

投与後48時間までの未変化体及び4種の代謝物の尿中排泄率をFig.18に示した。

RU 28111及びRU 39001は投与量のそれぞれ0.01~

Fig. 9 Plasma concentration after oral administration of RU 28965 to healthy volunteers fasting or after meals



Time (h)	Plasma concentration (µg/ml)										
	1/4	1/2	1	2	3	4	6	8	12	24	AUC (µg·h/ml)
Fasting	0.47 ±0.39	2.62 ±1.65	4.18 ±1.66	4.86 ±1.84	4.76 ±1.65	4.29 ±1.30	3.26 ±0.88	2.51 ±0.74	1.66 ±0.64	0.69 ±0.27	51.74 ±15.76
After meal	0.22 ±0.63	1.14 ±1.86	1.91 ±2.05	1.98 ±1.60	1.88 ±1.36	1.87 ±1.08	1.75 ±0.85	1.41 ±0.68	1.08 ±0.55	0.59 ±0.36	31.12 ±12.93

Mean ± S.D.

0.26%及び0.01~0.63%が経時的に排泄され、投与後48時間までの累積排泄率はそれぞれ 0.92 ± 0.51 及び $1.22 \pm 2.67\%$ であった。

RU 44981及びRU 45179に関しては、定性的ではあるが2名分の尿について測定を行ったところ、投与後48時間までに投与量のそれぞれ0.14, 0.06%が排泄された。

ii) TLC/Bioautography 法による分析

Fig. 17に示したバイオオートグラムから、抗菌活性を有する代謝物としてRU 28111及び若干の未知代謝物が確認された。

Ⅲ. 考 案

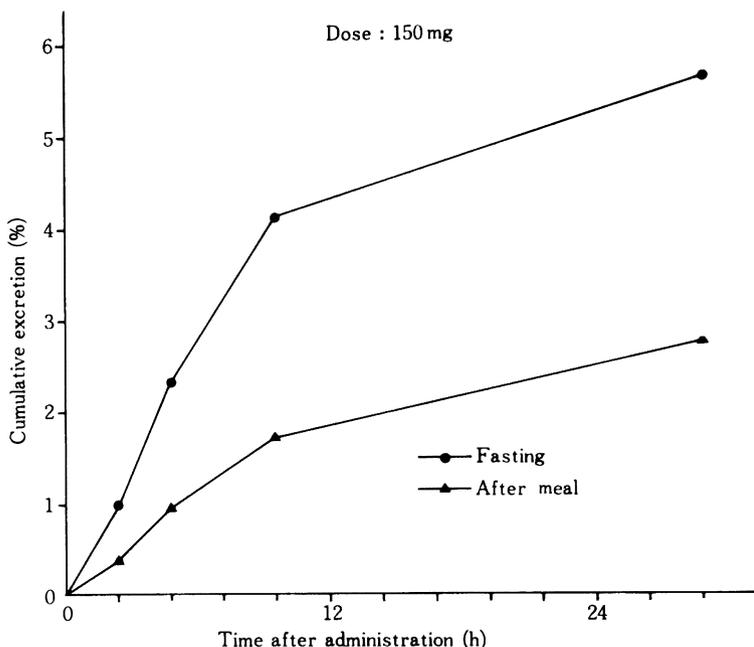
RU 28965はエリスロマイシン(EM)の欠点である胃液

中での分解性を改善し、吸収性の向上、更に、抗菌力の増大を目的として、フランス、ルセル・ユクラフ社において開発された新規14員環マクロライド系半合成抗物質である。

今回、著者らは健康成人を対象に本薬剤の吸収、代謝及び排泄に関する検討を行った。

RU 28965錠の dose response study において、最高血漿中濃度及びAUC値は150 mg 投与まではほぼ投与量に比例して増加したが、300, 600 mg 投与では非線形性がみられ、特にCmaxにおいて顕著であったR. ZINIら⁹⁾が、RU 28965は血清タンパク中の α -acid glycoproteinと特異的に結合し、更に、血清中濃度 $4.2 \mu\text{g/ml}$ 付近で結合率が飽和すると報告していることから、300 mg 以上で

Fig. 10 Urinary excretion after oral administration of RU 28965 to healthy volunteers fasting or after meals



Time (h)	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)				Recovery (%)				
	0~2	2~4	4~8	8~24	0~2	2~4	4~8	8~24	Total
Fasting	13.6 ± 9.5	21.7 ± 16.0	14.8 ± 7.5	3.7 ± 1.3	1.01 ± 0.48	1.34 ± 0.67	1.79 ± 0.47	1.51 ± 0.63	5.66 ± 1.95
After meal	8.4 ± 10.3	8.3 ± 6.4	7.4 ± 4.4	1.8 ± 1.2	0.42 ± 0.57	0.56 ± 0.37	0.76 ± 0.42	1.04 ± 0.52	2.78 ± 1.57

Mean \pm S.D.

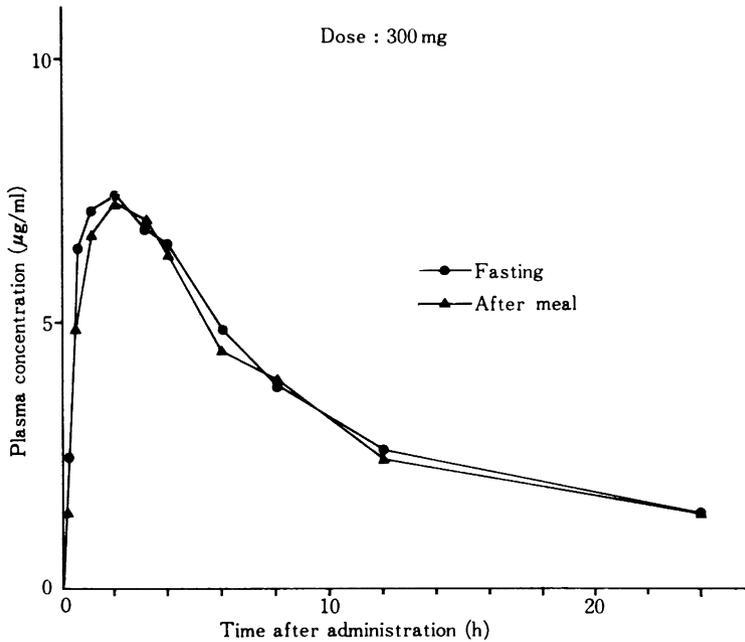
非線形性がみられたのは、このタンパク結合率の非線形性が原因として考えられる⁶⁾。

RU 28965錠の吸収性をエリスロマイシンの同投与量で比較すると、最高血漿中濃度及びAUC値はそれぞれ16.5倍及び28.3倍と顕著な差がみられた。また、本薬剤の臨床推定1回投与量の150 mgをEM錠及びJM錠の臨床における1回常用量である400 mgと比較したところ、最高血漿中濃度はEM錠の4.3倍及びJM錠の4.9倍、また、AUC値はEM錠の7.3倍及びJM錠の19.1倍であった。更に、本薬剤は投与後24時間でもピーク時の15%の血漿中濃度を示し、また、他2薬剤に比べ半減期が長かったことなどから、良好な吸収性と血漿中濃度の持続性を有すると考えられる。

また、GA-testの結果では、RU 28965錠経口投与後の最高血漿中濃度及びAUC値と、リボフラビン尿中排泄量との間に何ら相関性を認めなかったことから、本薬剤の吸収は胃液酸度にあまり影響されないと考えられた。

食事の影響を検討するために、本薬剤の臨床推定1回投与量である150 mgを食前30分及び食直後に投与し、空腹時の場合と比較した。最高血漿中濃度及びAUC値ともに、減少傾向がみられたが有意差($p < 0.05$)は認められなかった。また、各投与方法での pharmacokinetic parameter の比較から食直後投与で吸収速度定数(k_a)及びlag-timeの延長がみられたことなどから、本薬剤は他のマクロライド系薬剤に比べ程度は小さいが食事の影響を受けると考えられ、臨床応用においても食前投与が

Fig. 11 Plasma concentration after oral administration of RU 28965 to healthy volunteers fasting or after meals



Time (h)	Plasma concentration ($\mu\text{g/ml}$)										AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)
	1/4	1/2	1	2	3	4	6	8	12	24	
Fasting	2.47 ± 2.18	6.43 ± 2.53	7.11 ± 1.92	7.43 ± 1.55	6.78 ± 1.39	6.51 ± 1.50	4.88 ± 1.27	3.85 ± 1.19	2.63 ± 0.84	1.43 ± 0.74	82.83 ± 21.71
After meal	1.46 ± 1.45	4.90 ± 3.86	6.70 ± 3.21	7.31 ± 1.98	7.01 ± 1.98	6.35 ± 1.64	4.50 ± 1.30	3.99 ± 1.32	2.52 ± 1.06	1.42 ± 0.61	80.68 ± 26.96

Mean \pm S.D.

望ましいと考えられる。

Study Vで行った食事の影響に関する試験において、150 mg を食直後投与すると空腹時に対して最高血漿中濃度及び AUC 値はそれぞれ40.7%及び60.1%に減少することが示され、本試験と異なる成績が得られた。一方、Study VIにおける300 mg 投与試験では本試験とほぼ同じ成績が得られており、この相違は何らかの要因により胃内容物排出時間が遅滞し、その結果、胃酸による RU 39001への分解が生じたためと推察された。

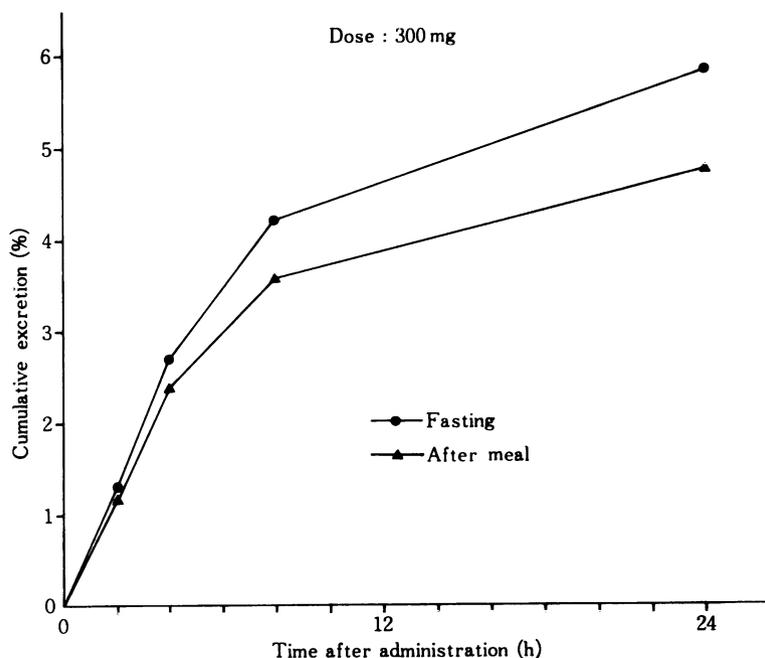
連続投与(1回150 mg, 1日2回, 15日間)において、第1, 8及び15日目投与後の最高血漿中濃度, AUC 値及び半減期のいずれも有意差が認められなかったこと、

また、実測値と simulation curve とがよく一致することから、蓄積性はないと考えられた。投与後12時間までの尿中排泄率は第1日目投与後が2.48%, 第8日目投与後が5.33%及び第15日目投与後が4.59%と第1日目と第8日目とで2.9%の差が、また、第1日目と第15日目とで2.1%の差がみられた。これは、12~48時間に排泄されるべき RU 28965が第2回目投与以降に加算されたためと思われる。

代謝物の検索は300 mg 単回投与後の血漿及び尿を対象に HPLC 法及び TLC/Bioautography 法により行った。

血漿中において、TLC/Bioautography 法により抗菌活性を有する RU 28111が微量認められたが、他の代謝物

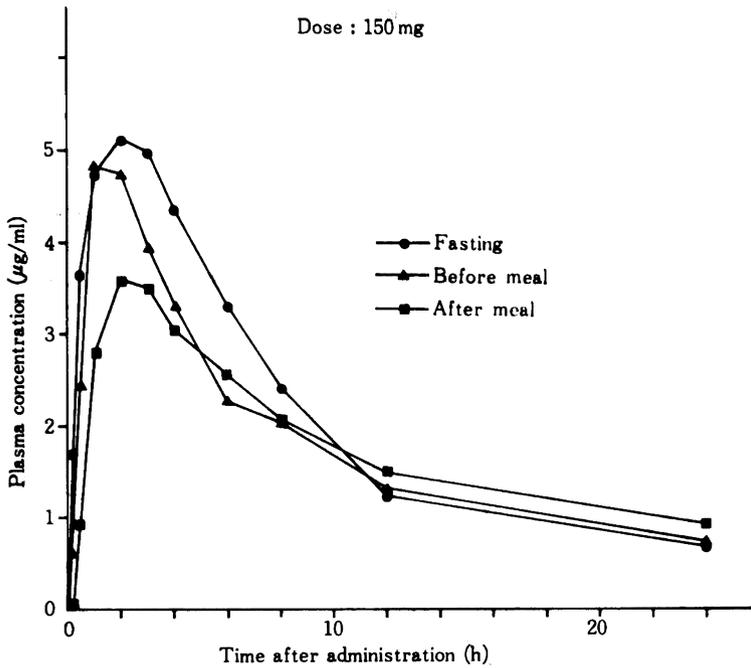
Fig. 12 Urinary excretion after oral administration of RU 28965 to healthy volunteers fasting or after meals



Time (h)	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)				Recovery (%)				
	0~2	2~4	4~8	8~24	0~2	2~4	4~8	8~24	Total
Fasting	42.9 ± 23.3	50.8 ± 21.5	37.4 ± 12.9	8.3 ± 3.1	1.28 ± 0.57	1.42 ± 0.24	1.52 ± 0.43	1.59 ± 0.53	5.81 ± 1.10
After meal	41.4 ± 36.1	26.2 ± 11.0	17.9 ± 7.4	5.2 ± 1.7	1.19 ± 0.91	1.20 ± 0.41	1.20 ± 0.36	1.15 ± 0.40	4.74 ± 1.66

Mean \pm S.D.

Fig. 13 Plasma concentration after oral administration of RU 28965 to healthy volunteers fasting, before or after meals



Time (h)	Plasma concentration ($\mu\text{g/ml}$)										
	1/4	1/2	1	2	3	4	6	8	12	24	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)
Fasting	1.70 ± 1.86	3.66 ± 2.30	4.76 ± 2.46	5.11 ± 2.48	4.97 ± 2.02	4.34 ± 1.69	3.31 ± 1.31	2.41 ± 0.90	1.47 ± 0.57	0.70 ± 0.26	51.81 ± 20.05
Before meal	0.63 ± 0.80	2.46 ± 2.28	4.84 ± 2.82	4.76 ± 1.96	3.96 ± 1.54	3.33 ± 0.98	2.49 ± 0.92	2.03 ± 0.65	1.36 ± 0.41	0.77 ± 0.24	44.96 ± 15.08
After meal	0.06 ± 0.10	0.94 ± 1.22	2.80 ± 2.03	3.57 ± 1.69	3.49 ± 1.23	3.04 ± 0.93	2.56 ± 0.40	2.07 ± 0.46	1.51 ± 0.31	0.97 ± 0.40	43.36 ± 11.78

Mean \pm S.D.

Table 2 Pharmacokinetic parameters on plasma levels of RU 28965

Dose : 150 mg

Note	k_{el} (h^{-1})	k_a (h^{-1})	lag-time (h)	$t_{1/2}$ (h)
Fasting	0.14 ± 0.05	2.00 ± 1.22	0.12 ± 0.13	6.29 ± 4.33
Before meal	0.14 ± 0.05	2.32 ± 1.13	0.24 ± 0.04	5.25 ± 1.63
After meal	0.10 ± 0.03	1.46 ± 1.02	0.30 ± 0.05	7.28 ± 2.05

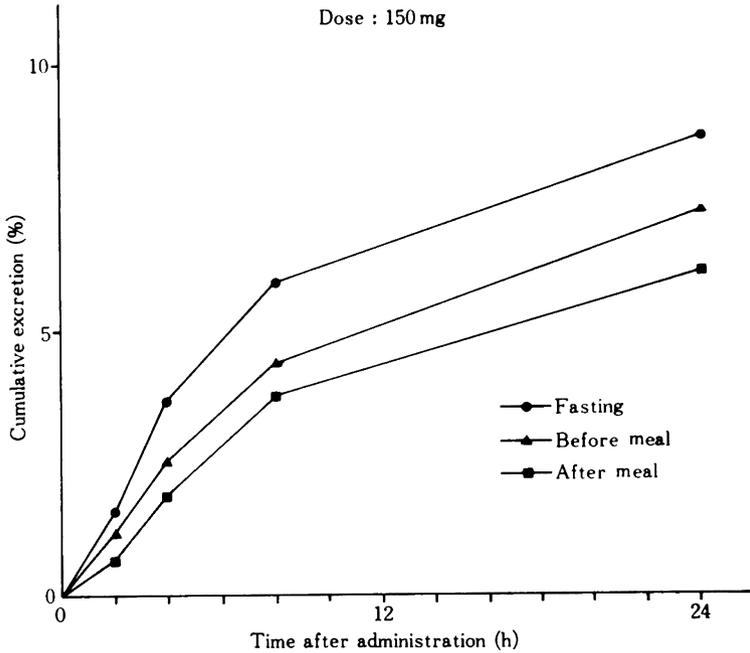
は認められなかった。また、HPLC法においては未変化体以外、代謝物のピークはみられなかった。なお、HPLC法でRU 28111が検出されなかったのは、その血漿中濃度が検出限界(0.1 $\mu\text{g/ml}$)以下であったためと考えられる。

一方、尿中ではHPLC法によりRU 28111, RU 39001, RU 44981及びRU 45179の存在が認められたが、いずれも投与後48時間までの累積排泄率は低く、それぞれ0.92, 1.22, 0.14及び0.06%であり、尿中には大部分が未変化

体として排泄されると考えられた。TLC/Bioautography法により抗菌活性を有する代謝物としてRU 28111及び構造未知のものが検出された。しかしながら、この未知代謝物は血漿中では検出されず、また、尿中においても定性的ではあるがそのバイオオートグラムより未変化体の1%以下と推定され、体内においてRU 28965の抗菌力に影響を及ぼす程生成しているとは考えにくい。

今回、血漿中でのRU 44981及びRU 45179の測定は行わなかったが、尿中に微量しか存在しないことから、

Fig. 14 Urinary excretion after oral administration of RU 28965 to healthy volunteers fasting, before or after meals



Time (h)	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)				Recovery (%)				
	0~2	2~4	4~8	8~24	0~2	2~4	4~8	8~24	Total
Fasting	31.7 ± 22.9	37.7 ± 27.3	20.7 ± 18.1	5.7 ± 4.2	1.58 ± 1.18	2.14 ± 1.29	2.20 ± 1.34	2.67 ± 1.47	8.59 ± 5.00
Before meal	38.3 ± 36.8	19.8 ± 9.0	13.8 ± 4.6	5.6 ± 2.1	1.18 ± 0.73	1.45 ± 0.80	1.78 ± 0.84	2.84 ± 1.23	7.25 ± 2.93
After meal	10.5 ± 9.3	15.4 ± 10.6	15.3 ± 5.4	4.7 ± 2.0	0.66 ± 0.79	1.23 ± 0.89	1.91 ± 0.66	2.27 ± 0.72	6.06 ± 2.73

Mean \pm S.D.

他の代謝物同様、ほとんど存在しないものと思われる。

代謝経路に関しては Fig. 19 の様に推定した。O-脱メトキシエトキシメチル化による RU 28111 への代謝、加水分解による RU 39001 の生成及び N-脱アルキル化による RU 44981 及び RU 45179 の生成から成る 3 種の代謝経路が推定された。

^{14}C -RU 28965 を用いたラット及びイヌでの代謝試験²⁾において呼気中に $^{14}\text{CO}_2$ が現われてくることから、RU

28965 の O-メトキシエトキシメチル基 (^{14}C の標識位置) は体内で代謝され、その結果 RU 28111 を生じてくるものと考えられる。

以上、本薬剤は EM 及び JM 錠に比較して消化管からの吸収が良好で、高い血漿中濃度及びその持続性を示した。また、代謝を受ける割合が少なく、更に、連続投与による蓄積性が認められないなど、臨床応用において高い治療効果と安全性が期待される。

Fig. 15 Plasma levels of RU 28965 after multiple administration

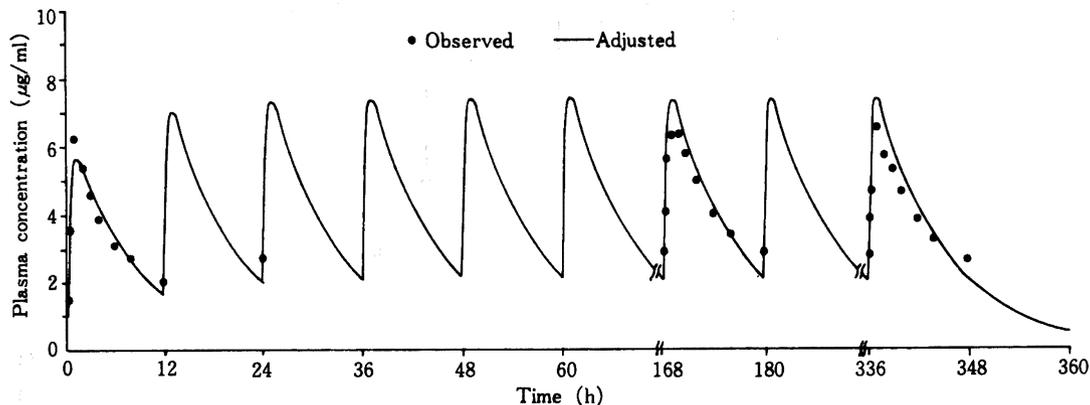
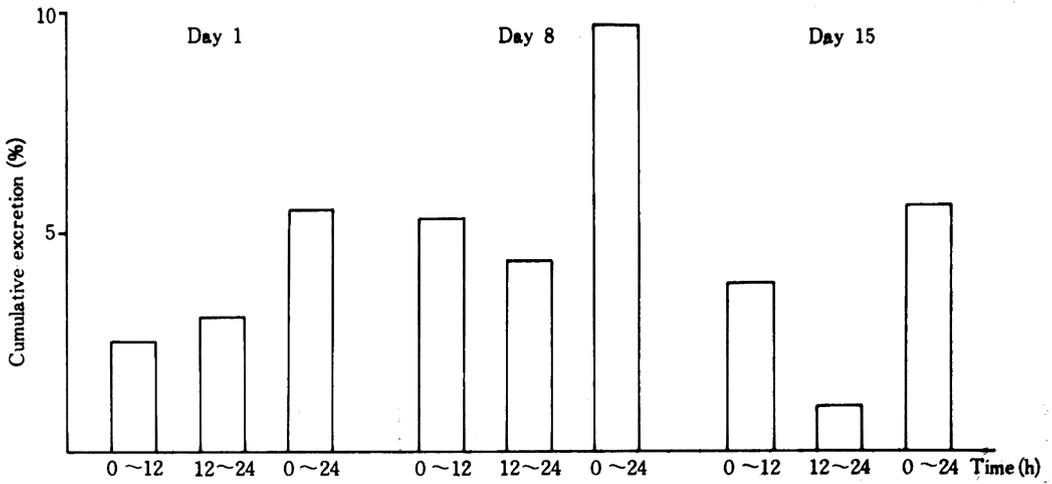


Table 3 Plasma concentration of RU 28965 after multiple administration

Time (h)	Plasma concentration ($\mu\text{g/ml}$)											AUC ₀₋₁₂ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)
	0	1/4	1/2	1	2	3	4	6	8	12	24	
Day 1	N. D.	1.50 ± 2.03	3.52 ± 2.69	6.23 ± 4.51	5.37 ± 2.59	4.57 ± 2.26	3.87 ± 1.65	3.10 ± 1.29	2.70 ± 0.94	2.02 ± 0.42	2.72 ± 0.57	40.44 ± 17.78
Day 5	2.88 ± 0.59	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Day 8	2.92 ± 0.90	4.08 ± 1.73	5.65 ± 1.59	6.30 ± 1.80	6.32 ± 1.96	5.83 ± 1.59	5.03 ± 1.15	4.08 ± 1.04	3.45 ± 0.51	2.92 ± 0.37	2.93 ± 0.23	52.28 ± 10.49
Day 12	3.10 ± 0.82	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Day 15	2.80 ± 0.66	3.88 ± 1.55	4.68 ± 1.47	6.57 ± 1.79	5.77 ± 0.73	5.33 ± 0.63	4.68 ± 0.50	3.83 ± 0.44	3.27 ± 0.27	2.62 ± 0.34	1.52 ± 0.26	48.83 ± 4.48

Mean \pm S.D. —: Not measured N. D. : $<0.1\mu\text{g/ml}$

Fig. 16 Urinary excretion of RU 28965 in healthy volunteers after multiple oral administration



Time (h)	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)					Recovery (%)					Total
	0~2	2~4	4~8	8~12	12~24	0~2	2~4	4~8	8~12	12~24	
Day 1	23.5 ± 18.0	20.3 ± 12.7	15.6 ± 9.3	11.9 ± 6.1	25.4 ± 10.6	0.54 ± 0.40	0.64 ± 0.22	0.86 ± 0.30	0.46 ± 0.22	3.05 ± 1.38	5.54 ± 1.79
Day 8	49.4 ± 22.1	44.2 ± 25.7	31.2 ± 15.5	22.6 ± 12.0	33.2 ± 12.4	1.31 ± 0.76	1.27 ± 0.53	1.65 ± 0.74	1.10 ± 0.30	4.42 ± 2.06	9.74 ± 3.43
Day 15	41.1 ± 10.7	23.6 ± 8.4	20.1 ± 7.1	11.9 ± 9.5	10.1 ± 4.7	1.23 ± 0.46	1.11 ± 0.29	1.48 ± 0.22	0.77 ± 0.41	1.03 ± 0.64	5.62 ± 0.84

Mean \pm S.D.

Fig. 17 Bioautograms of plasma and urine after oral administration of RU 28965 (300mg) to healthy volunteers
TLC: Silica gel 60 (Merck), 0.2 mm Solvent: $\text{CHCl}_3/\text{Et}_3\text{N}=9:1$ Test organism: *B. subtilis* ATCC 6633

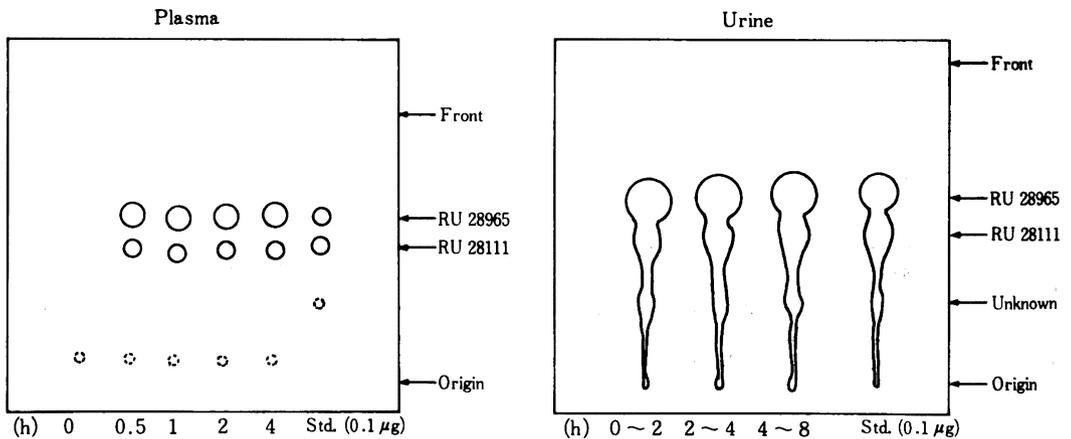
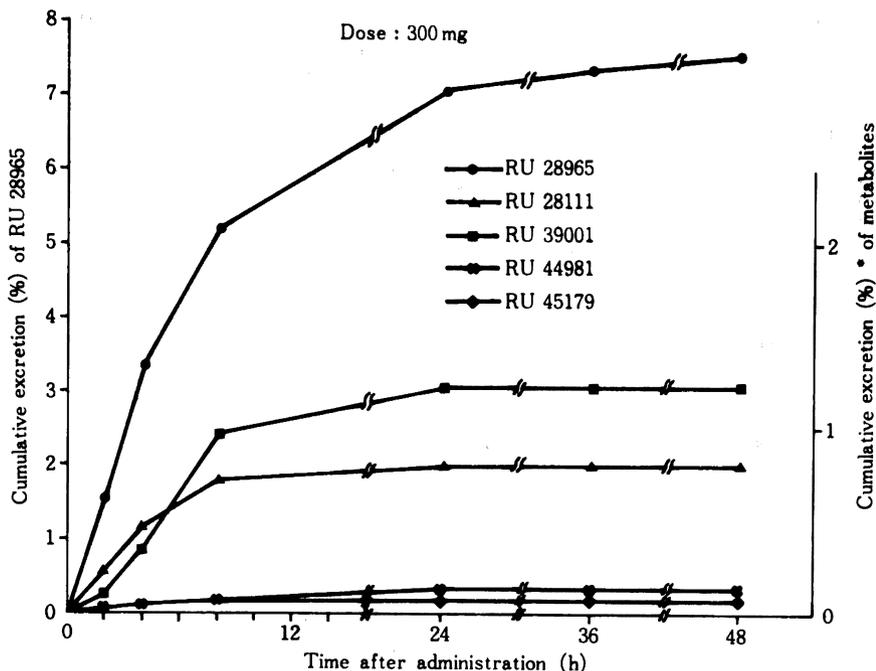


Fig. 18 Urinary excretion of RU 28965 and its metabolites after oral administration (by HPLC)



Time (h)	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)						Excretion (%)*						
	0~2	2~4	4~8	8~24	24~36	36~48	0~2	2~4	4~8	8~24	24~36	36~48	Total
RU 28965**	31.7 ± 30.9	35.9 ± 27.7	30.8 ± 20.0	8.7 ± 6.3	2.6 ± 1.5	1.5 ± 1.0	1.54 ± 1.09	1.80 ± 1.04	1.88 ± 1.19	1.84 ± 0.85	0.29 ± 0.17	0.18 ± 0.09	7.54 ± 3.58
RU 28111**	3.9 ± 3.8	4.4 ± 3.7	3.8 ± 2.9	0.8 ± 0.7	0.1 ± 0.2	N.D.	0.23 ± 0.15	0.25 ± 0.14	0.26 ± 0.16	0.18 ± 0.14	0.01 ± 0.03	0	0.92 ± 0.51
RU 39001**	1.7 ± 2.8	3.6 ± 4.2	12.7 ± 35.0	0.7 ± 2.1	0.1 ± 0.2	N.D.	0.10 ± 0.12	0.24 ± 0.28	0.63 ± 1.58	0.25 ± 0.78	0.01 ± 0.03	0	1.22 ± 2.67
RU 44981***	0.4	0.5	0.4	0.3	0.2	0.1	0.02	0.02	0.03	0.06	0.01	0.01	0.14
RU 45179***	0.4	0.4	0.2	0.1	N.D.	N.D.	0.02	0.02	0.02	0.02	0	0	0.06

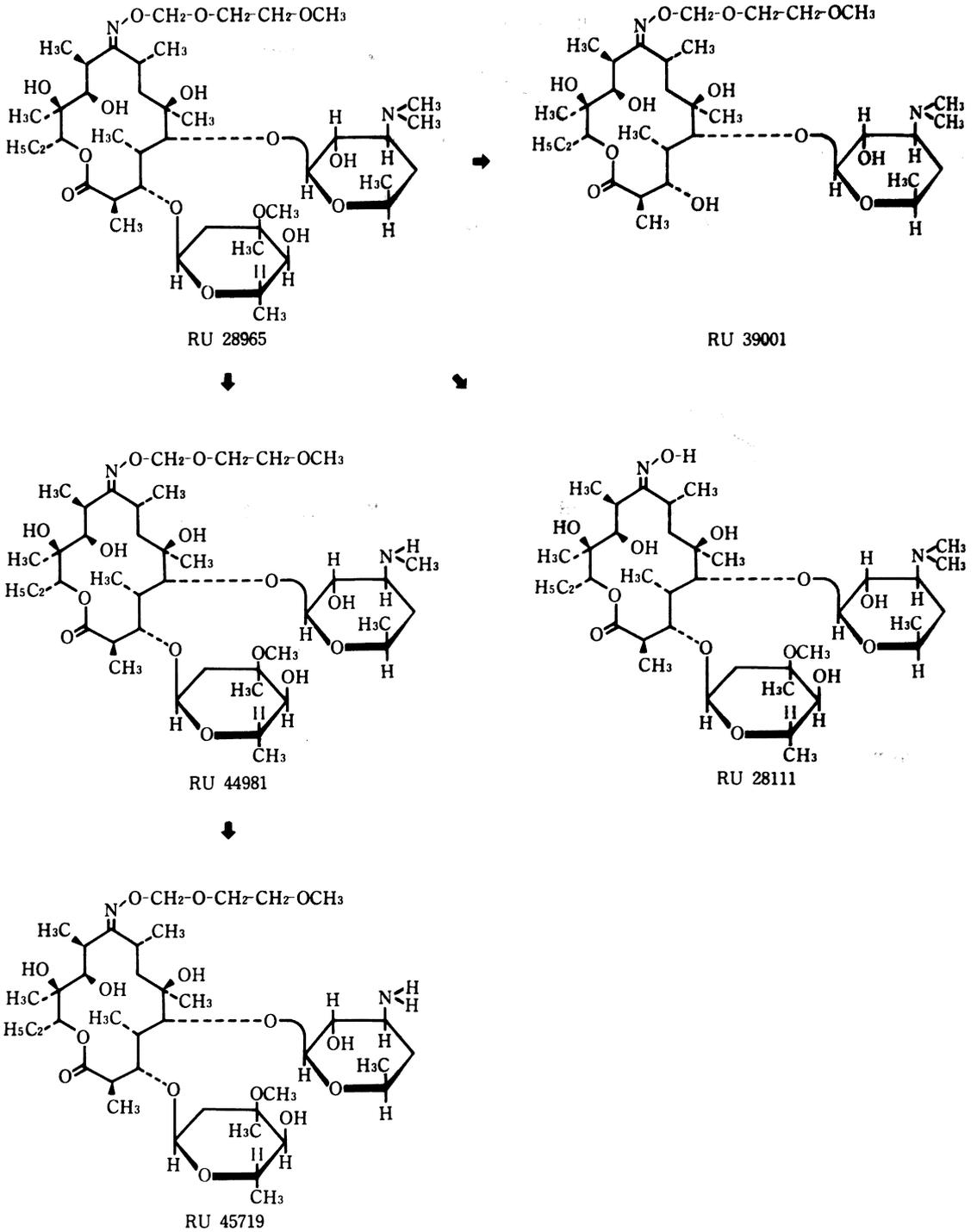
N.D.: $< 0.1 \mu\text{g/ml}$

*: Molar equivalent of RU 28965

** : Mean \pm S.D. (n=12)

***: Average (n=2)

Fig. 19 Metabolic pathway of RU 28965 in humans



文 献

- 1) 第35回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム IV. RU 28965, 盛岡, 1987
- 2) 江解凱夫, 神 義容, 埜 真也, 二宮真一, 林一志, 山本照雄, 平山正史, 斎藤健治, 奥井 清: 動物における RU 28965の吸収・分布・代謝及び排泄に関する研究。Chemotherapy 投稿中
- 3) 山本照雄, 城塚美喜雄, 白石英幸, 斎藤健治, 奥井 清: RU 28965の体液内濃度測定法に関する研究(I) Bioassay 法による測定法検討。Chemotherapy 投稿中
- 4) 城塚美喜雄, 山本照雄, 平山正史, 斎藤健治, 奥井 清: RU 28965の体液内濃度測定法に関する研究(II) HPLC 法による測定法検討。Chemotherapy 投稿中
- 5) R. ZINI and J. BARRE: *In vitro* study of RU 28965 binding to human serum proteins and erythrocytes. 社内資料
- 6) 村田敏郎, 有田隆一: 生物薬剤学。p. 88~92, 南江堂, 1983

ABSORPTION, METABOLISM AND EXCRETION OF RU 28965 IN HUMANS

MASARU KOYAMA

Tokyo Kyosai Hospital, Tokyo

MASAO TATENO

Hitotsubashi Hospital, Tokyo

MIKIO SHIROTSUKA, TERUO YAMAMOTO, MASASHI HIRAYAMA, KENJI SAITOH and KIYOSHI OKUI

Nippon Roussel Laboratories

RU 28965 tablets were orally administered to a total of 88 healthy volunteers to study the absorption, metabolism and excretion of this drug.

1. RU 28965 was rapidly absorbed and the peak plasma level was found at 1~2 h after oral administration of 100, 150, 300(150 mg×2) and 600(150 mg×4) mg. Peak concentrations were 4.06, 5.78, 7.23 and 10.22 $\mu\text{g}/\text{ml}$, respectively. AUC values, calculated by the trapezoidal rule up to 48 h, were 49.54, 75.31, 105.19 and 155.90 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ at each dose. There was a non-linear relation between the dose and the peak level and between the dose and the AUC value at doses over 300 mg. The urinary excretion was 6.76, 7.79, 7.88 and 8.21% at 100, 150, 300 and 600 mg.

2. A comparative study of RU 28965 tablets and other macrolides(EM and JM) was carried out at a dose of 150 mg of RU 28965 and 400 mg of EM and JM. The peak plasma level was 4.3 and 4.9 times higher and the AUC value 7.3 and 19.1 times higher than EM and JM, respectively.

3. An interaction study with food(150 mg of RU 28965 tablets) showed no significant difference between the peak plasma concentrations and AUC values.

4. After repeated dosing of RU 28965 150 mg tablets every 12 h for 15 days, there was no accumulation.

5. Four metabolites, —RU 28111, RU 39001, RU 44981 and RU 45179— were detected by HPLC in urine. Urinary excretion of these metabolites up to 48 h after administration was 0.92, 1.22, 0.14 and 0.06%, respectively.