

RU 28965の細菌学的評価

村岡宏昭・小川正俊・宮崎修一
辻 明良・金子康子・五島達智子
東邦大学医学部微生物学教室

新マクロライド系抗生物質 RU 28965の *in vitro*, *in vivo* 抗菌力を Erythromycin(EM), Josamycin(JM), Acetyl midecamycin(MOM)および Rokitamycin(RKM)と比較検討した。

RU 28965の抗菌スペクトラムは他マクロライド剤とほぼ同様で、抗菌力も同等であった。臨床分離株に対しては、EM より若干抗菌力は弱い、JM, MOM, RKM とほぼ同等かやや優れていた。

Staphylococcus aureus, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* を用いたマウス全身感染での RU 28965の治療効果は *in vitro* の成績から予想される以上に優れた治療効果を示し、ED₅₀ 値は全ての感染菌株で他剤より小さい値を示した。また *S. pneumoniae* を用いたマウス呼吸器感染での RU 28965の治療効果は、EM と比較して優れていた。

RU 28965は血清および組織移行性に優れ、各組織において EM の5~10倍の濃度を示した。

RU 28965はルセル・ユクラフ社で新しく開発された14員環マクロライド系薬剤でその構造式、化学名を Fig. 1 に示した。本剤の抗菌スペクトラムは Erythromycin(EM)と同等であるが、体内動態は既存のマクロライド系薬剤と比べて優れ、高い血中濃度を示し、臓器移行が良好であるといわれている¹⁻²⁾。

本報告は、RU 28965の *in vitro* および *in vivo* 抗菌作用を Erythromycin, Josamycin, Acetyl midecamycin および Rokitamycin と比較検討した成績の概要である。

I. 実験材料および方法

1. 使用菌株

教室保存のグラム陽性菌、グラム陰性菌および昭和55~60年にかけて臨床材料から分離されたグラム陽性菌の多数株を用いた。

2. 使用薬剤

RU 28965(965 μg/mg 日本ルセル)

Erythromycin(EM 934 μg/mg 塩野義製薬)

Josamycin(JM 994 μg/mg 山之内製薬)

Acethyl midecamycin(MOM 870 μg/mg 明治製薬)

Rokitamycin(RKM 950 μg/mg 東洋醸造)

3. 感受性測定法

日本化学療法学会標準法³⁾に準じた。測定用培地には Mueller Hinton medium(MHM, Difco)を用いた。なお *Streptococcus pyogenes* については5%馬血清加MHM, *Streptococcus pneumoniae* は5%馬血液加 Brain heart infusion agar(BHIA, Difco), *Bordetella pertussis* は20%馬血液加 Bordet gengou agar(BGA, Difco)を用いた。

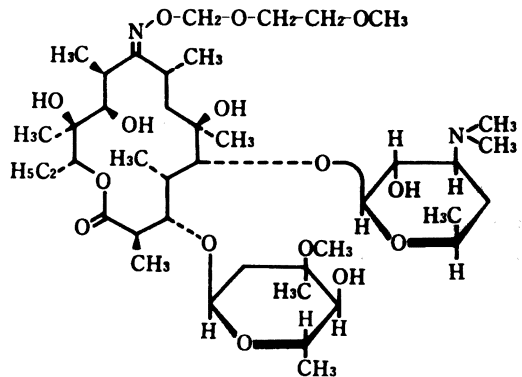
4. 殺菌作用

Staphylococcus aureus SMITH および *S. pyogenes* ATCC 10389を用い、Heart infusion broth(HIB, Difco)に接種したのち、菌数が約10⁶ cells/mlになった時点で RU 28965の1/4 MIC, 1/2 MIC, 1 MIC(0.78 μg/ml および 0.20 μg/ml), 2 MIC, 4 MIC濃度を添加し、37℃にて振とう培養した。薬剤添加1, 2, 4, 6および24 hr後に菌液を採取し生菌数を測定した。同時にEMについても検討した。本実験におけるMICは、broth dilution methodにより求めた値である。

5. マウス実験的全身感染における感染防御効果

マウスはICR系4週齢、雄、体重19±1gを用い1群6匹とした。*S. aureus* SMITH, TMS 27, TMS 298および TMS 299, *S. pyogenes* TMS 1 および TMS 22, *S. pneumoniae* TMS 43および TMS 53を感染菌とした。最終濃度

Fig. 1 Chemical structure of RU 28965



9-[O-[(2-Methoxyethoxy) methyl] oxime] erythromycin

5%となるように mucin(Difco)を添加し、その0.5 ml をマウス腹腔内に接種した。感染1時間後に0.5% Carboxymethyl cellulose sodium salt(CMC-Na 和光純薬工業)に懸濁させ、超音波処理したRU 28965, EM, JM, RKMをそれぞれ経口投与した。マウスは感染後7日間観察し、マウスの生死より Van der Waerden methodによりED₅₀値を算出した。

6. マウス実験的呼吸器感染における感染防御効果
マウスはICR系4週齢、雄、体重19±1gを1群5匹で用いた。*S. pneumoniae* TMS 3を感染菌とし、経鼻的に50 μ lの菌液を感染させた。感染6, 30, 54 hr後に各薬剤を経口投与した。経時的に肺を摘出し、ホモジネートした後肺内生菌数を測定し、対照群と比較した。

7. マウス組織内濃度

マウスは実験感染に用いたものと同一のマウスを用い、RU 28965, EMを各々2.0 mg/mouseを経口投与した。投与15, 30分, 1, 2, 4, 6時間後に各々マウスを腋下動脈より採血し致死させた後、肝、腎、肺および脾の各組織を摘出し、5匹分をプールし各組織を秤量したのち、0.1 M phosphate buffer(PBS pH 8.0)を加えてホモジネートし、遠心分離(3000 r.p.m., 10分)した上清中の濃度をBioassay法にて測定した。検定菌は*Micrococcus luteus* ATCC 9341とし、RU 28965は普通寒天培地(日水製薬)をEMはTripto Soya agar(日水製薬)を用い、薄層disc法により測定した。なお、検量線は血清濃度についてはマウス血清で、他の組織については0.1 M PBSにて希釈したものを使用した。

II. 実験成績

1. 標準株の感受性

グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対するRU 28965の抗菌力をEM, JMおよびRKMと比較検討した結果をTable 1, 2に示した。

RU 28965は既存のマクロライド剤とほぼ同様の抗菌スペクトルを有し、その抗菌力はEMよりわずかに弱い、JM, RKMとほぼ同等の抗菌力を示した。また10⁶と10⁸ cells/mlとの接種菌量による感受性の違いでは、RU 28965はRKMと同様わずかに影響をうけ、高菌量でMIC値が高くなったがJMに比べMIC値の差は小さかった。

2. 臨床分離株の感受性分布

臨床材料から分離された*S. aureus* 39株、*S. epidermidis* 26株、*Enterococcus faecalis* 33株、*E. faecium* 15株、*E. avium* 29株、*S. pneumoniae* 16株、*S. pyogenes* 24株および*B. pertussis* 21株のRU 28965, EM, JM, MOMおよびRKMに対する感受性分布を比較した成績をFig. 2~9

に示した。

S. aureus に対するRU 28965のMICピーク(10⁶ cells/ml接種)は、0.10 μ g/mlと>100 μ g/mlの二峰性を示した。感受性側に分布する菌株はJM, RKM, MOMより抗菌力は強く、EMに比べて弱かった。また耐性側に分布する菌株はJM, RKM, MOMより多かった。

S. epidermidis に対するRU 28965のMIC分布は10⁶, 10⁸ cell/ml接種ともEM, RKMとほぼ同等で、抗菌力はMOM, JMと比べ強い。しかし各薬剤とも全菌株の27%は>100 μ g/mlの耐性株であった。

E. faecalis に対するRU 28965のMIC分布は10⁶および10⁸ cells/mlで0.025~>100 μ g/mlと広範囲に分布した。他剤も同様の傾向がみられたが、一般にRU 28965は他剤に比べやや耐性側に分布していた。

E. faecium に対するMICは各薬剤とも二峰性を示し、約60%の試験菌株が耐性を示した。

E. avium に対しては各薬剤とも抗菌力が弱く、RU 28965はJM, MOM同様全試験菌株が>100 μ g/mlであった。

S. pneumoniae に対するRU 28965のMICは10⁶ cells/ml接種において約80%の試験菌株が0.006 μ g/ml以下で発育が阻止され、EM, RKM同様強い抗菌力を示した。

S. pyogenes に対しては各薬剤とも幅広く分布し、二峰性を示した。RU 28965の感受性側のピークは0.012 μ g/mlでMOMと同等、EM, RKMと比べてわずかに劣っていたが、JMより優れていた。

B. pertussis に対するRU 28965のMICピーク(10⁶ cells/ml)は0.05 μ g/mlで、EMより1管劣るもののJM, MOM, RKMより優れ、各薬剤とも耐性株はみられなかった。

3. 殺菌作用

S. aureus SMITHおよび*S. pyogenes* ATCC 10389に対するRU 28965の殺菌作用をEM, JMおよびRKMと比較検討した(Fig. 10, 11)。

S. aureus SMITH株に対するRU 28965の殺菌作用は、1 MIC添加ではEM, JMと同様静菌的作用を示したが、RKMは殺菌的であった。2 MIC添加では、EM, JMは6時間以後再増殖が認められたが、RU 28965では認められなかった。

S. pyogenes ATCC 10389に対するRU 28965の殺菌作用は、各濃度添加で静菌的でJM, RKMと同等であった。しかしEMは1/2, 1/4 MICにおいて薬剤添加1時間後から菌の増殖が認められた。

4. マウス実験的全身感染における治療効果

S. aureus, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*を用いた全身感染におけるRU 28965の治療効果の成績をTable 3に示

した。

1) *S. aureus* 感染

S. aureus SMITH, TMS 27, TMS 299 に対する RU 28965 の治療効果 (ED₅₀ 値) は最も小さく、他剤と比べ 1/2~1/20 の値であった。*S. aureus* TMS 298 は RU 28965 の感受性が他剤と比べ低い株であるが、RU 28965 の ED₅₀ 値は 12.6 μg/mouse で JM, EM とほぼ同等の治療効果が得られ、RKM より優れていた。

2) *S. pyogenes* 感染

S. pyogenes TMS 1, TMS 22 を感染菌とした場合、RU 28965 の ED₅₀ 値は 0.16~0.20 mg/mouse で、他剤の 1/40~1/30 で優れた治療効果を示した。

3) *S. pneumoniae* 感染

S. pneumoniae TMS 43, TMS 51 を感染菌とした場合、RU 28965 の ED₅₀ 値は最も小さく、0.25~0.31 mg/mouse を示し他剤の 1/26~1/2 で優れた治療効果が認められた。

5. マウス実験的呼吸器感染における治療効果

S. pneumoniae TMS 3 を感染菌としたときの肺内生菌数の変動を Fig. 12 に示した。薬剤無投与マウスは感染 6 時間後で 10⁸ cfu/lung, 1 日後で 10⁹ cfu/lung となり 2 日後で全て敗血症死したのに対し、RU 28965 投与マウスでは肺内生菌数の減少がみられ感染 2 日後で 10⁴ cfu/lung, 5 日後で 10² cfu/lung となりマウスは全て生存し

Table 1 Antibacterial spectrum of RU 28965, EM, JM and RKM against standard strains

10⁸ cells/ml

Organism	MIC (μg/ml)			
	RU 28965	EM	JM	RKM
<i>S. aureus</i> 209P	0.39	0.20	0.39	0.20
<i>S. aureus</i> SMITH	0.20	0.10	0.39	0.20
<i>S. aureus</i> TERAJIMA	0.20	0.10	0.39	0.20
<i>S. aureus</i> NEWMAN	0.39	0.20	0.78	0.39
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	0.39	0.20	0.78	0.39
<i>S. epidermidis</i> ATCC 12228	0.20	0.10	0.20	0.20
<i>M. luteus</i> ATCC 9341	0.025	0.012	0.05	0.025
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	3.12	3.12	0.39	3.12
<i>B. anthracis</i>	0.025	0.05	0.012	0.05
<i>S. pneumoniae</i> type I	0.05	0.025	0.10	0.10
<i>S. pneumoniae</i> type II	0.05	0.05	0.10	0.20
<i>S. pneumoniae</i> type III	0.012	0.012	0.05	0.05
<i>S. pyogenes</i> ATCC 10389	0.10	0.025	0.05	0.025
<i>E. faecalis</i> 216	0.78	0.20	0.20	0.05
<i>E. coli</i> NIHJ JC 2	>100	100	>100	>100
<i>K. pneumoniae</i> IFO 5512	100	100	>100	>100
<i>K. oxytoca</i> 1	>100	100	>100	>100
<i>S. flexneri</i> 2a 22	50	12.5	100	50
<i>S. typhi</i> S-60	100	12.5	100	100
<i>P. mirabilis</i> 1287	>100	>100	>100	>100
<i>P. vulgaris</i> IFO 3851	>100	50	>100	50
<i>M. morgani</i> IFO 3484	>100	100	>100	>100
<i>P. reuteri</i> IFO 13501	>100	100	>100	>100
<i>P. stuartii</i> IFO 12930	>100	>100	>100	>100
<i>S. marcescens</i> IFO 12648	>100	>100	>100	>100
<i>C. freundii</i> 2	>100	25	>100	>100
<i>P. aeruginosa</i> IFO 3445	>100	>100	>100	>100

た。EM 投与マウスでは感染 6 時間後で菌数は減少するものの 2 日後で増加傾向となり、3 日目で全て敗血症死した。

6. マウス組織内濃度

RU 28965 および EM をマウスに 2 mg/mouse 経口投与したときの組織内濃度の成績を Fig.13 に示した。RU 28965 の血清中濃度は、15 分で 5.8 $\mu\text{g/ml}$ 、30 分で 4.9 $\mu\text{g/ml}$ 、1 時間で 4.7 $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間で 2.9 $\mu\text{g/ml}$ 、4 時間で 0.7 $\mu\text{g/ml}$ 、6 時間では 0.2 $\mu\text{g/ml}$ であり、 $T_{1/2}$ は 2.2 hr であり、AUC (Area under the curve) は 12.8 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ であった。それに対し EM は最高血清中濃度が 0.9 $\mu\text{g/ml}$ (15 分値) であり、 $T_{1/2}$ は 0.7 hr、AUC は 0.9

$\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ であった。肺におけるピーク濃度は RU 28965 で 30 $\mu\text{g/g}$ (30 分値)、EM で 2.3 $\mu\text{g/g}$ (30 分および 1 時間値) であり、各測定時間において RU 28965 の移行性は EM より優れていた。腎・肝・脾においても RU 28965 は EM より優れた組織移行性を示した。RU 28965 は各組織において、15~30 分でピーク濃度に達し、肝>肺>脾>腎>血清の順に高い組織内濃度を示した。

Ⅲ. 考 察

RU 28965 は、既存のマクロライド剤と比較し抗菌スペクトル、抗菌力についてほぼ同等であった。各マクロライド剤の *in vitro* 抗菌作用は、*S. aureus* に対し大きく

Table 2 Antibacterial spectrum of RU 28965, EM, JM and RKM against standard strains

10^8 cells/ml

Organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			
	RU 28965	EM	JM	RKM
<i>S. aureus</i> 209P	0.78	0.20	1.56	0.39
<i>S. aureus</i> SMITH	0.39	0.20	0.78	0.78
<i>S. aureus</i> TERAJIMA	0.39	0.20	0.78	0.39
<i>S. aureus</i> NEWMAN	0.78	0.20	0.78	0.78
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	0.78	0.20	1.56	0.78
<i>S. epidermidis</i> ATCC 12228	0.78	0.20	1.56	0.39
<i>M. luteus</i> ATCC 9341	0.05	0.025	0.10	0.05
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	3.12	3.12	3.12	3.12
<i>B. anthracis</i>	0.05	0.05	0.10	0.10
<i>S. pneumoniae</i> type I	0.10	0.05	0.20	0.10
<i>S. pneumoniae</i> type II	0.10	0.05	0.20	0.20
<i>S. pneumoniae</i> type III	0.025	0.025	0.10	0.10
<i>S. pyogenes</i> ATCC 10389	0.10	0.05	0.20	0.05
<i>E. faecalis</i> 216	3.12	0.20	0.78	0.20
<i>E. coli</i> NIHJ JC 2	>100	100	>100	>100
<i>K. pneumoniae</i> IFO 5512	>100	>100	>100	>100
<i>K. oxytoca</i> 1	>100	100	>100	>100
<i>S. flexneri</i> 2a 22	50	25	>100	50
<i>S. typhi</i> S-60	>100	100	>100	100
<i>P. mirabilis</i> 1287	>100	>100	>100	>100
<i>P. vulgaris</i> IFO 3851	>100	100	>100	100
<i>M. morgani</i> IFO 3484	>100	>100	>100	>100
<i>P. rettgeri</i> IFO 13501	>100	100	>100	>100
<i>P. stuartii</i> IFO 12930	>100	>100	>100	>100
<i>S. marcescens</i> IFO 12648	>100	>100	>100	>100
<i>C. freundii</i> 2	>100	50	>100	>100
<i>P. aeruginosa</i> IFO 3445	>100	>100	>100	>100

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates of *S. aureus* (39 strains)

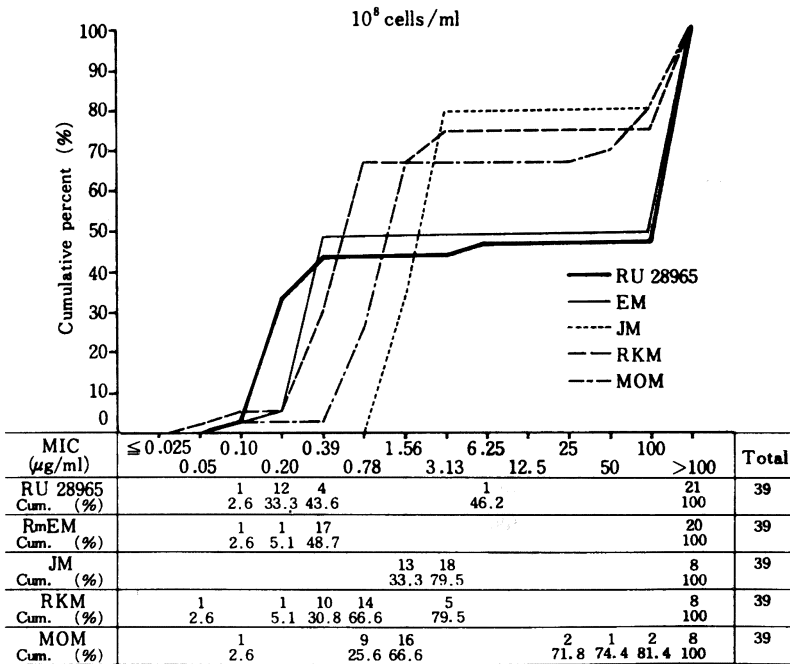
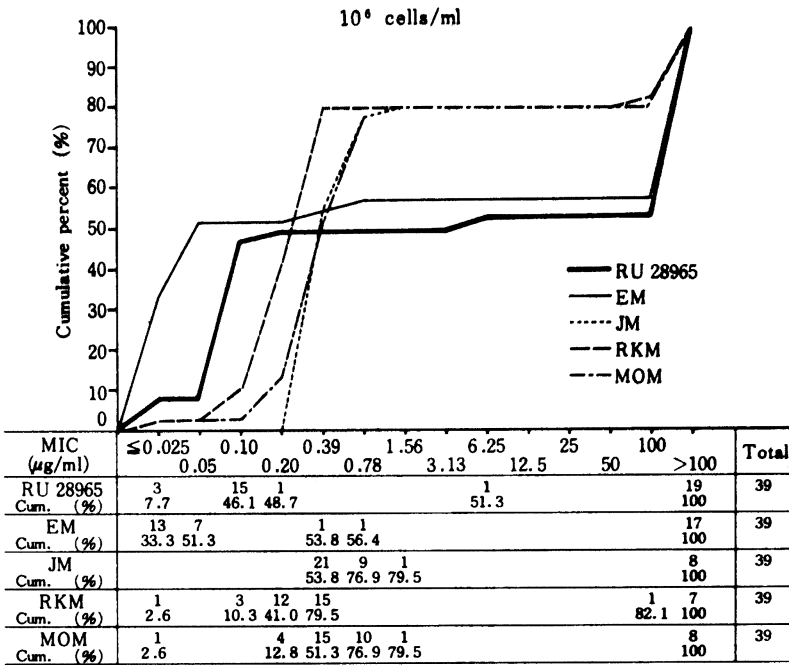


Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates of *S. epidermidis* (26 strains)

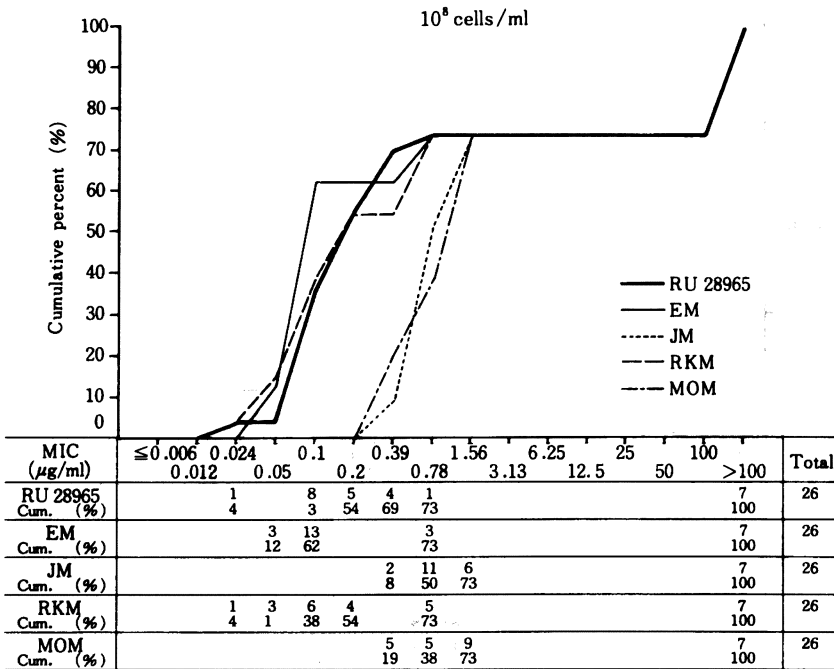
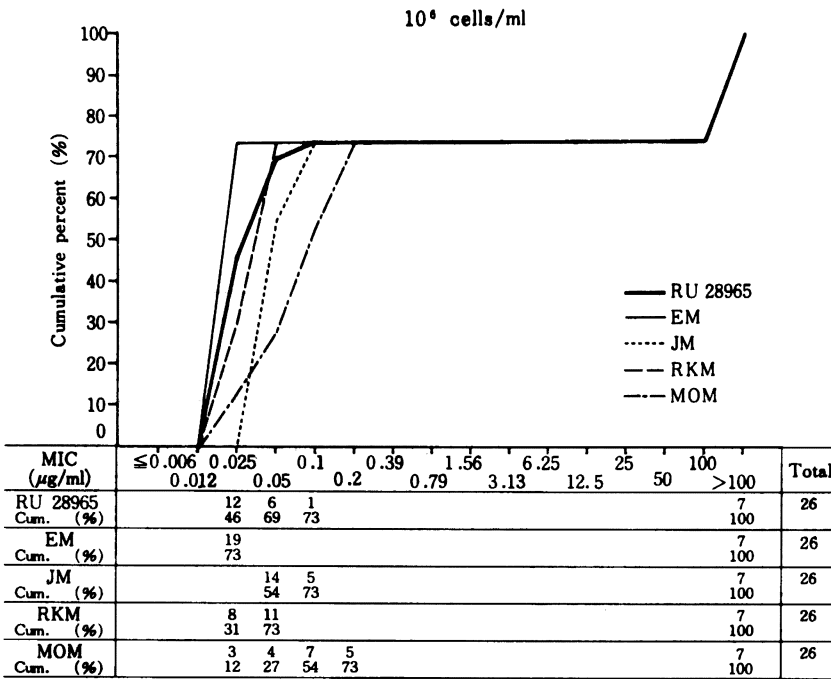


Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates of *E. faecium* (15 strains)

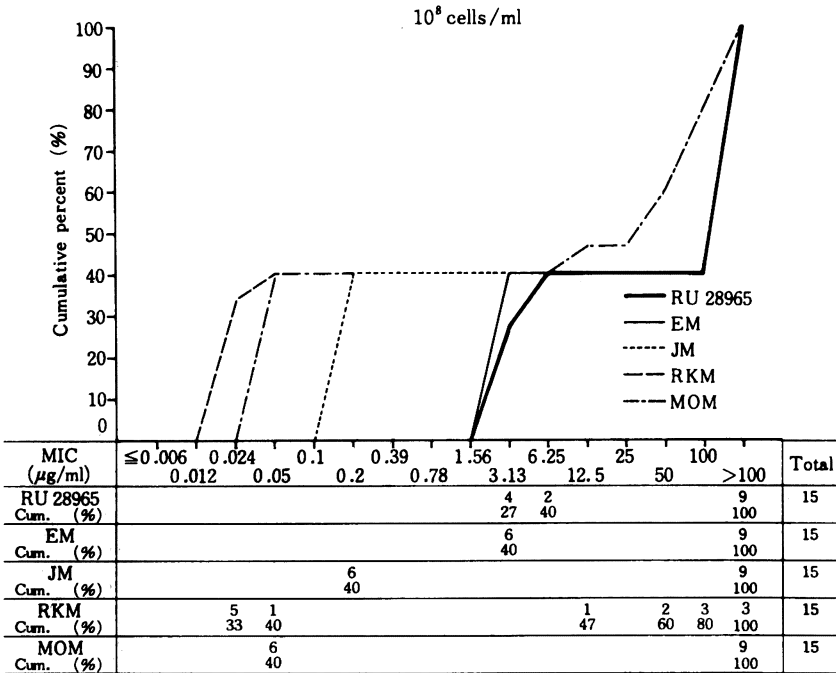
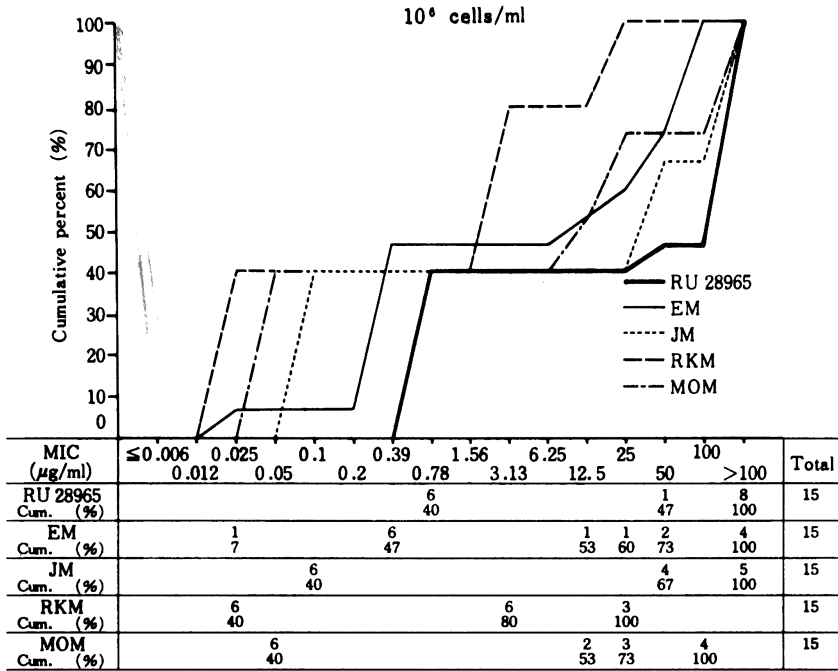


Fig. 8 Sensitivity distribution of clinical isolates of *S. pyogenes* (24 strains)

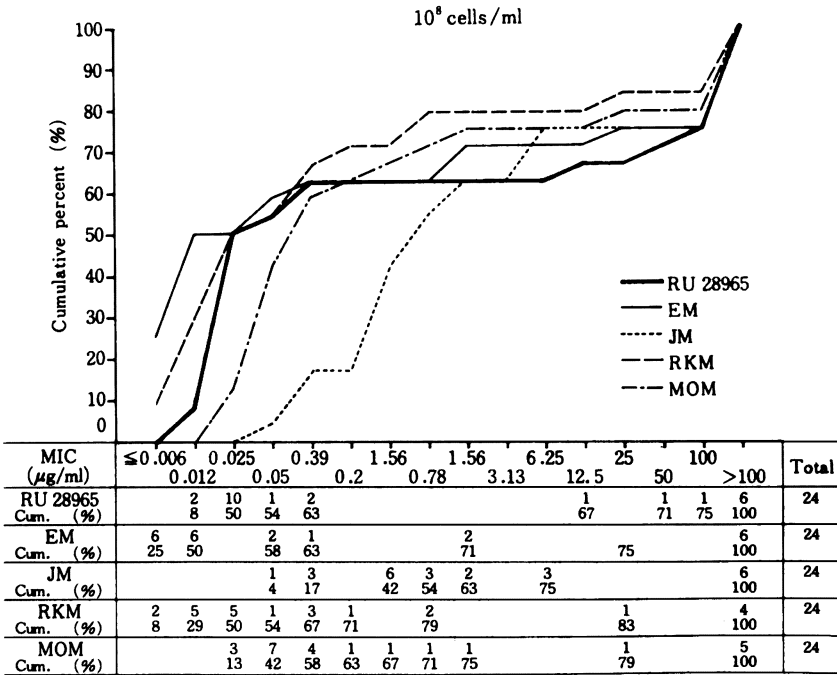
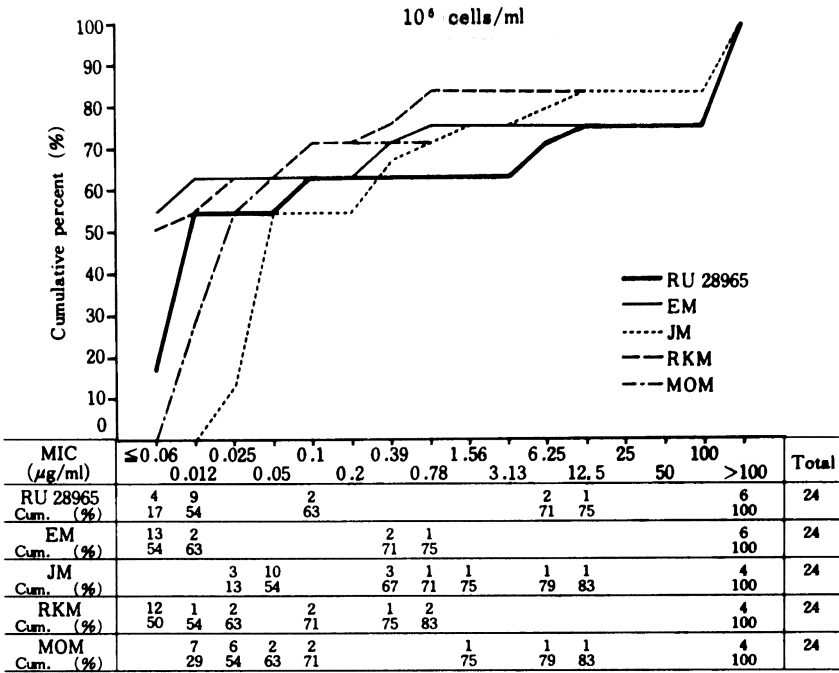


Fig. 10 Bactericidal activity of RU 28965, EM, JM and RKM against *S. aureus* SMITH

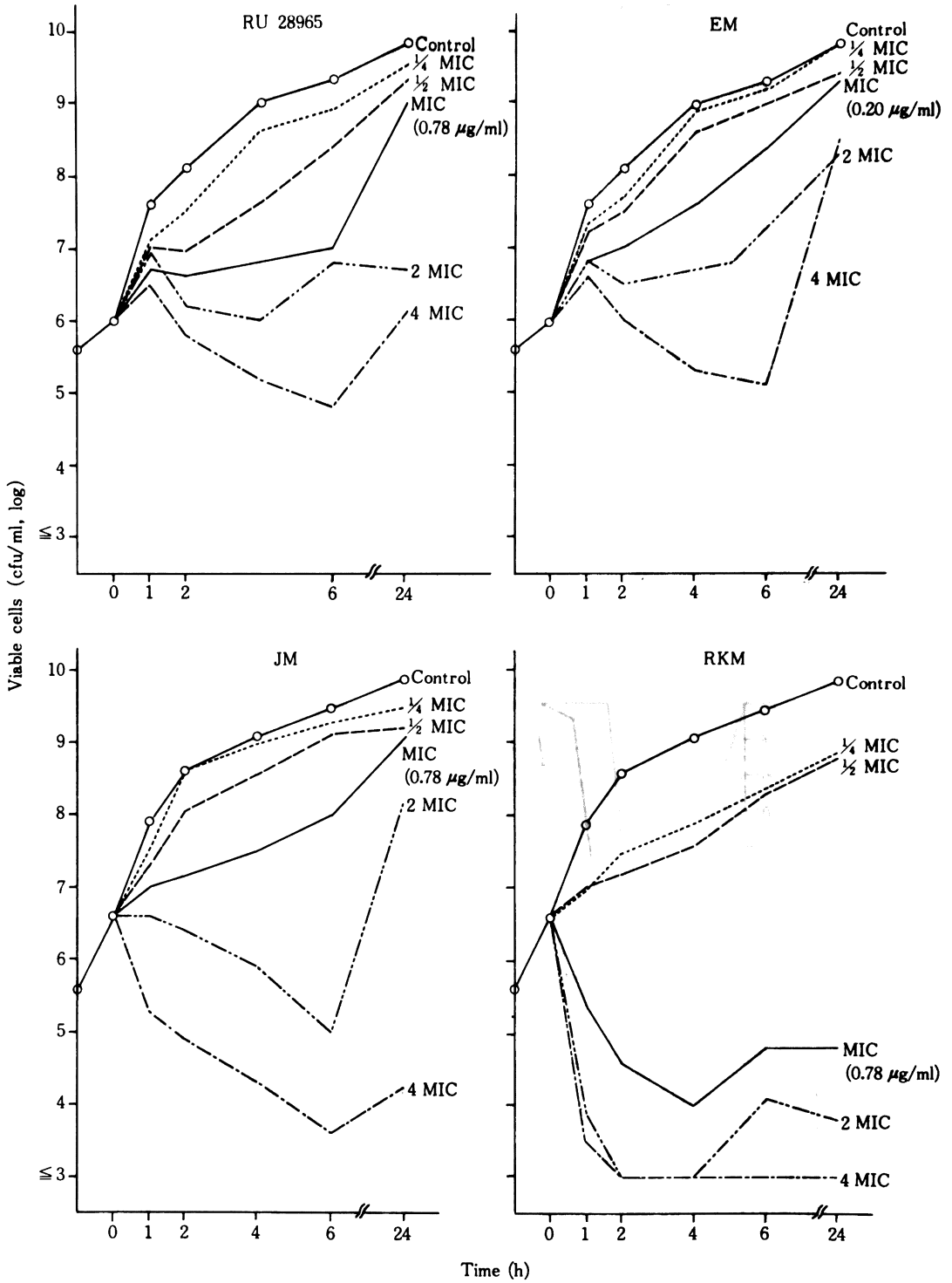


Fig. 11 Bactericidal activity of RU 28965, EM, JM and RKM against *S. pyogenes* ATCC 10389

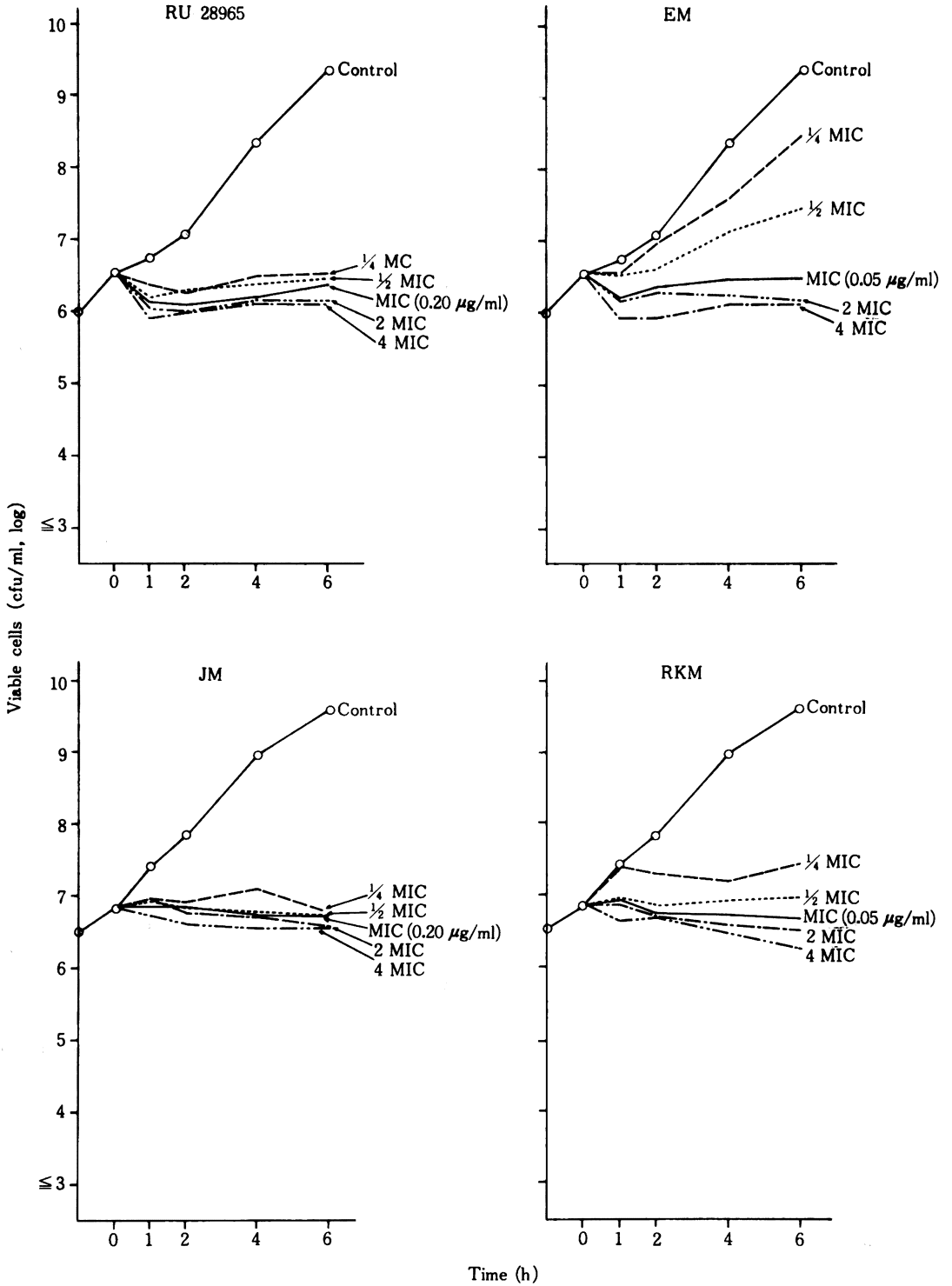


Table 3 Protective effect of RU 28965 against systemic infection in mice

Organism	Challenge dose (cfu/mouse)	Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		*ED ₅₀ (mg/mouse)
			10 ⁶	10 ⁸	
<i>S. aureus</i> SMITH	3.1 × 10 ⁶ 30 MLD	RU 28965	0.20	0.39	0.20 (0.13~0.30)
		EM	0.10	0.20	0.40 (0.21~0.74)
		JM	0.39	0.78	1.98 (1.21~3.26)
		RKM	0.20	0.78	1.25 (0.75~2.10)
<i>S. aureus</i> TMS 27	1.9 × 10 ⁸ 1.6 MLD	RU 28965	0.39	0.78	0.20 (0.11~0.34)
		EM	0.20	0.39	0.50 (0.28~0.87)
		JM	0.78	0.78	0.39 (0.22~0.69)
		RKM	0.39	0.39	0.63 (0.33~1.00)
<i>S. aureus</i> TMS 298	4.8 × 10 ⁷ 1.1 MLD	RU 28965	25	>100	12.6 (7.9~20.2)
		EM	3.12	>100	15.9 (10.8~23.4)
		JM	0.39	1.56	10.0 (10.0~10.0)
		RKM	0.20	0.78	>20
<i>S. aureus</i> TMS 299	1.6 × 10 ⁷ 1.9 MLD	RU 28965	0.39	1.56	1.57 (1.14~2.18)
		EM	0.20	0.39	7.94 (6.30~10.0)
		JM	0.39	1.56	>20
		RKM	0.39	0.78	>20
<i>S. pyogenes</i> TMS 1	2.8 × 10 ⁶ 1.6 MLD	RU 28965	0.10	0.78	0.20 (0.16~0.25)
		EM	0.025	0.39	0.63 (0.45~0.87)
		JM	0.20	0.78	2.50 (1.80~3.47)
		RKM	0.05	0.10	3.97 (2.70~5.84)
<i>S. pyogenes</i> TMS 22	5.8 × 10 ⁷ 2.3 MLD	RU 28965	0.10	0.10	0.16 (0.10~0.24)
		EM	0.025	0.39	0.63 (0.39~1.01)
		JM	0.20	0.78	7.94 (6.30~10.00)
		RKM	0.05	0.10	1.98 (1.16~3.39)
<i>S. pneumoniae</i> TMS 43	5.0 × 10 ⁸ 1.1 MLD	RU 28965	0.012	0.05	0.31 (0.17~0.58)
		EM	0.012	0.025	1.97 (1.16~3.33)
		JM	0.10	0.10	3.93 (2.42~6.39)
		RKM	0.05	0.10	7.93 (5.50~11.40)
<i>S. pneumoniae</i> TMS 51	2.7 × 10 ⁶ 1.9 MLD	RU 28965	0.10	0.10	0.25 (0.16~0.38)
		EM	0.025	0.05	0.63 (0.63~0.63)
		JM	0.10	0.20	1.57 (1.18~2.11)
		RKM	0.10	0.10	3.15 (2.17~4.57)

*ED₅₀ Calculation : Van der Waerden method

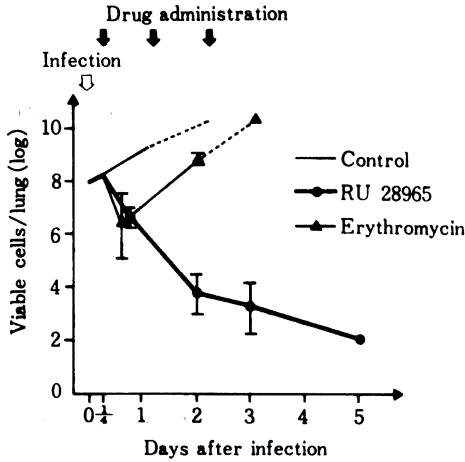
Mice : ICR, 4w, ♂, 19 ± 1g ; 6 animals/group

Infection : Intraperitoneal infection with 5% mucin solution

Therapy : One hour after infection by p.o. route

() : 95% confidence limit

Fig. 12 Chemotherapeutic effects of RU28965 and EM against pulmonary infection in mice



Mice : ICR, 4w, ♂, 19 ± 1g; 5 animals/group
 Infection : Intranasal infection with *S. pneumoniae* TMS 3
 Challenge dose : 3 × 10⁸ cfu/mouse
 Therapy : 0.4 mg/mouse p.o.
 6, 30, 54 h after challenge

MIC (μg/ml) :

Inoculum size (cfu/ml)	10 ⁶	10 ⁸
RU 28965	0.012	0.025
Erythromycin	0.012	0.025

二つに分けられ、RU 28965、EMの群及びRKM、JMの群に大別される。前者は静菌的に作用し、MIC以上の濃度では菌の増殖を阻止した。それに対し後者ではより殺菌的に作用し、前者と後者の作用の差が認められた。

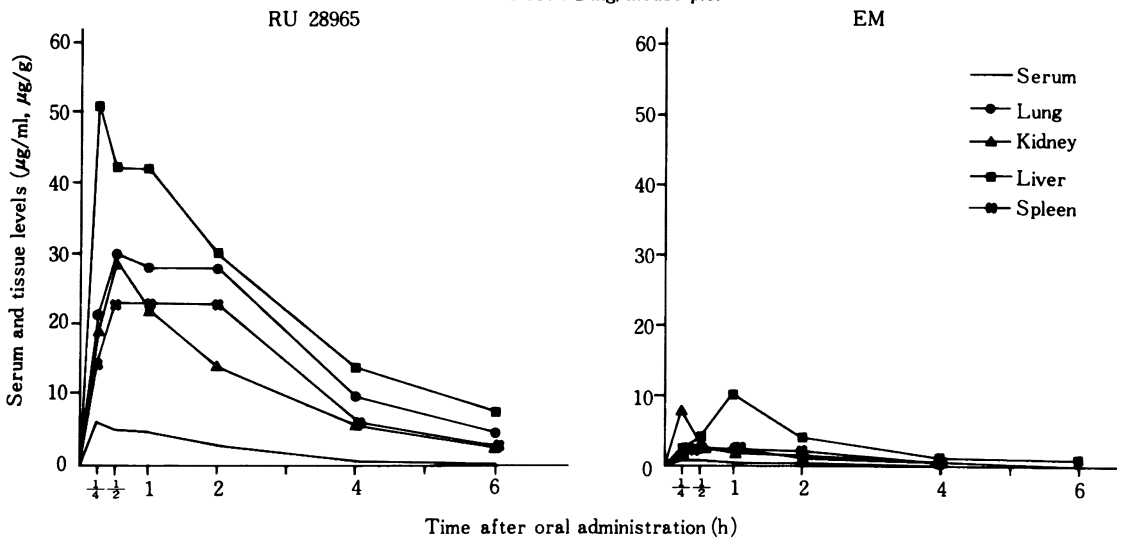
しかし、*S. pyogenes*では各マクロライド剤とも静菌的に作用し、MIC以上の濃度でも殺菌効果は認められなかった。

RU 28965はマウス実験感染において優れた治療効果を示した。全身感染系では、ほとんどの菌株で最も小さいED₅₀値を示した。

S. aureus TMS 298に対しRU 28965のMIC(10⁶ cells/ml接種)は25 μg/mlと他の比較薬剤より3~7管劣っているにもかかわらず、感染実験でのED₅₀値は同等もしくは優れた値を示した。これは一つの要因として高い血中移行性があげられる。すなわち2 mg/mouse 経口投与においてRU 28965の血中濃度のピーク値が5.8 μg/ml、EM 0.92 μg/ml、T_{1/2}はRU 28965 2.2 hr、EM 0.7 hr、また、RU 28965のAUCはEMの約11倍という結果からも裏づけられた。他の*S. aureus*感染に対しても優れた治療効果が認められた。*S. pneumoniae*を感染菌とするマウス実験的呼吸器感染においても著明な治療効果が得られた。これはRU 28965の優れた肺移行性によるものと考えられた。

これらの実験結果により、RU 28965は体内動態の改善(高い血中濃度、優れた組織移行性及び持続性)の結果、*in vitro*の成績から予想される以上の*in vivo*における治

Fig. 13 Serum and tissue levels of RU 28965 and EM after single oral administration in mice
 Dose : 2 mg/mouse p.o.



療効果が認められ、臨床での効果が期待できる。

文 献

- 1) JEAN-FRANCOIS CHANTOT, ANDRE BRYSKIER and JEAN-CLAUDE GASC : Antibacterial activity of roxithromycin, a laboratory evaluation. The journal of antibiotics 39 : (5) 660-668, 1986
- 2) CHANTOT, J. F. & A. BRYSKIER : Pharmacokinetics

properties of the new macrolide RU 28965 in animals. Recent advance in chemotherapy—Proceeding of the 14 th international Congress of Chemotherapy Kyoto 1985—(University of Tokyo Press)

- 3) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度(MIC)測定法改訂について。Chemotherapy 29 : 76-79, 1981

BACTERIOLOGICAL EVALUATION OF A NEW MACROLIDE ANTIBIOTIC, RU 28965

HIROAKI MURAOKA, MASATOSHI OGAWA, SHUICHI MIYAZAKI, AKIYOSHI TSUJI, YASUKO KANEKO and SACHIKO GOTO
Department of Microbiology, School of Medicine, Toho University

The *in vitro* and *in vivo* antibacterial activity of RU 28965, a new macrolide antibiotic, was compared with other macrolides.

The *in vitro* activity of RU 28965 was slightly inferior to that of erythromycin(EM), but was similar or slightly superior to that of josamycin(JM), acetyl midecamycin(MOM) and rokitamycin(RKM).

Against systemic infections in mice with *S. aureus*, *S. pneumoniae* and *S. pyogenes*, RU 28965 was markedly effective, being 2-50 times more potent than other macrolides. Even against strains less sensitive to RU 28965 than to other macrolides, the *in vivo* activity of RU 28965 was equal or superior to those of the other macrolides.

Against pulmonary infection due to *S. pneumoniae* in mice, the RU 28965 treated group showed a remarkable decrease in viable cell count in the lung compared with the EM-treated group. All the animals in the EM treated group died of septicemia.

The serum and tissues levels of RU 28965 in mice were excellent and the peak values were 5-10 times those of EM in each tissue. The excellent *in vivo* therapeutic efficacy of RU 28965 may be explained by its high concentration and long half-life in serum and good penetration into tissues. Judged by our results, RU 28965 can be expected to show good clinical efficacy.