

RU 28965の体内動態および臨床成績

斎藤 玲

北海道大学医療技術短期大学部

加藤康道・小田柿栄之輔・篠原正英

北海道大学医学部第二内科学教室

富沢磨須美

札幌北辰病院

中山一朗

札幌鉄道病院

佐藤 清

北海道大学医学部附属病院検査部

RU 28965は新しいマクロライド系抗生物質である。健康成人男子6名にRU 28965(RU)150 mgを空腹時経口投与し、体内動態をみた。また、対照薬としてジョサマイシン(JM)400 mgを投与し、クロスオーバー法で検討した。薬動学的パラメーターの成績は、RUでは6名の平均値でT_{max} 2.06 hr, C_{max} 5.44 μg/ml, T_{1/2} 4.26 hr, AUC 48.53 μg/ml・hrであった。一方、JMはそれぞれ1.09 hr, 0.66 μg/ml, 0.82 hr, 1.61 μg/ml・hrであった。0~8時間の尿中排泄率はRU 7.7%, JM 2.5%であった。

臨床成績は急性気管支炎9例、慢性気管支炎2例、急性扁桃炎5例の計16例の呼吸器感染症にRU 28965 1日200~300 mgを2~3回に分服投与し、4~8日間でその臨床効果を検討した。著効6例、有効10例で、全例に効果が認められた。副作用、臨床検査値異常はなかった。

RU 28965(以下RUと略)はフランス、ルセル・ユクラフ社において開発された新しい経口マクロライド系抗生物質である。本剤はエリスロマイシンAの9位のケ

トンに2-メトキシ-エトキシ-メチルオキシムで置換したものであり、その構造をFig. 1に示した。本剤の抗菌スペクトラムはエリスロマイシン(以下EMと略)と同様であり、抗菌力はEMと同等か若干劣るが、胃酸抵抗性に優れると同時に吸収が良好であるため、血中濃度のピーク(C_{max})はEMあるいはジョサマイシン(以下JMと略)の5~6倍であるといわれる。また、血中濃度半減期が約7時間と他のマクロライド系抗生物質と比較して長く、体内で代謝を受ける割合が少ないという特徴を有している¹⁾。

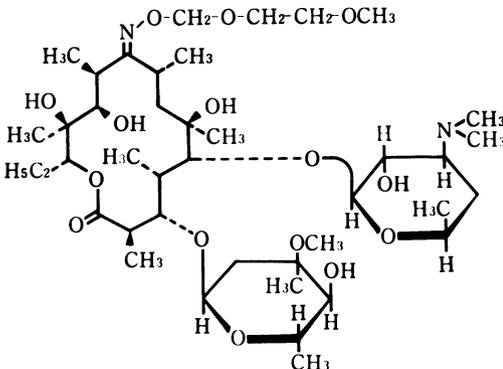
今回、我々は本剤RUの健康成人男子における空腹時経口投与後の体内動態および臨床成績について検討を行ったので報告する。

I. 方法

1. 体内動態

6名の健康成人男子 Volunteer, 年齢20~35歳(平均24.3歳), 体重58~80 kg(平均66.3 kg), 身長166~179

Fig. 1 Chemical structure of RU 28965



cm(平均172.3 cm)(Table 1)にRU 150 mg(1錠)を早朝空腹時に経口投与し、血中(血漿)濃度および尿中排泄をみた。対照薬としてJM 400 mg(200 mg錠×2)を投与し、クロスオーバー法で検討した。採血は前、15分、30分、1時間、1.5時間、2時間、3時間、4時間、6時間、8時間に行い血漿として用い、採尿は0-2時間、2-4時間、4-6時間、6-8時間に行った。

薬物濃度の測定は、RU, JM共に検定菌として *Micrococcus luteus* ATCC 9341株を用いる薄層平板ディスク法で行い、培地は感受性ディスク用培地(日本)を用いた。標準曲線はブルー血漿およびpH 8.0のリン酸塩緩衝液を用いて作製した。なお、尿はこの緩衝液で10倍に希釈して測定した。

2. 臨床成績

1986年4月より1986年9月までに受診した感染症患者16例についてRUの臨床効果の検討を行った。症例は急性扁桃炎5例、急性気管支炎9例、慢性気管支炎2例であった。年齢は20-63歳(平均44.0歳)で、男8例、女8例であった。症例は外来患者で、中等症8例、軽症8例であった。

薬剤の投与量は1日200-300 mgであった。100 mg×2回は5例、100 mg×3回8例、150 mg×2回3例であった。投与期間は4-8日間で、4日間8例、5日間3例、7日間4例、8日間1例であった。最高総投与量は2.4 gであった。

効果判定は細菌学的効果と総合臨床効果をみた。細菌学的効果は、全例呼吸器感染症なので喀痰または咽頭スワブより検出した菌の消長をみて、菌消失、菌不変、菌交代に分けて判定した。総合臨床効果は細菌学的効果と自他覚症状の推移を併せて判定し、著効、有効、やや有効、無効の4段階で判定した。

本剤使用中の副作用については、本剤によると思われる症状を厳重に観察記録することにした。なお、投与前後で血液検査、肝機能検査、腎機能検査を行った。

II. 結 果

1. 体内動態

健康成人男子6名にRU 150 mgおよびJM 400 mg経口投与後の血中濃度および尿中排泄についてTable 2, 3に示した。また、血中濃度の平均値の比較をFig. 2に、薬動学的パラメーターをまとめた値をTable 4に示した。血中濃度は、RUでは平均のピークが2時間にあつて5.7 $\mu\text{g/ml}$ であった。4.6-6.9 $\mu\text{g/ml}$ の幅があり、個人では2時間にピークのあるものが3例であった。3時間にピークのあるものが3例あつて、6例平均では5.1 $\mu\text{g/ml}$ であった。6時間3.3 $\mu\text{g/ml}$ 、8時間2.6 $\mu\text{g/ml}$ と長時間高濃度が持続していた。対照薬のJMはピークが1時間で0.42-1.05 $\mu\text{g/ml}$ 、平均0.70 $\mu\text{g/ml}$ であった。3時間で0.39 $\mu\text{g/ml}$ であったが、4時間以後は測定限界値以下となった。Fig. 2でもわかるように、両剤の血中濃度は大きな差があり、投与量の差も含めて吸収に大きな差異が認められた。この成績より得られた薬動学的パラメーターは、RUでは C_{max} は4.75-6.17 $\mu\text{g/ml}$ で平均5.44 $\mu\text{g/ml}$ 、 T_{max} 1.41-2.96 hr、平均2.06 hrであった。 $T_{1/2}$ は3.29-5.25 hr、平均4.26 hr、AUCは35.72-57.34 $\mu\text{g/ml}\cdot\text{hr}$ 、平均48.53 $\mu\text{g/ml}\cdot\text{hr}$ であった。JMは6例平均で C_{max} 0.66 $\mu\text{g/ml}$ 、 T_{max} 1.09 hr、 $T_{1/2}$ 0.82 hr、AUC1.61 $\mu\text{g/ml}\cdot\text{hr}$ で、いずれもRUに較べて極めて小さい値であった。これらの結果は前述の様に、両剤の吸収に大きな差のあることの裏付けになる数値である。

尿中排泄は、RUでは平均尿中濃度が0-2時間13.8 $\mu\text{g/ml}$ 、2-4時間15.8 $\mu\text{g/ml}$ 、4-6時間29.1 $\mu\text{g/ml}$ 、6-8時間28.6 $\mu\text{g/ml}$ と、8時間まで比較的高い濃度を維持していた。8時間までの排泄率は3.7-14.2%で、平均7.7%であった。JMは0-2時間46.8 $\mu\text{g/ml}$ と高い尿中濃度を示したが以後漸減し、8時間までの排泄率は2.5%であった。

Table 1 List of 6 male volunteers

Volunteer	Age	B.W. (kg)	Hight (cm)
A	25	60	172
B	20	72	179
C	23	58	166
D	35	80	177
E	22	58	170
F	21	70	170
Mean	24.3	66.3	172.3

Fig. 2 Mean plasma level of RU 28965 and Josamycin in healthy male volunteers
Cross-over, n = 6

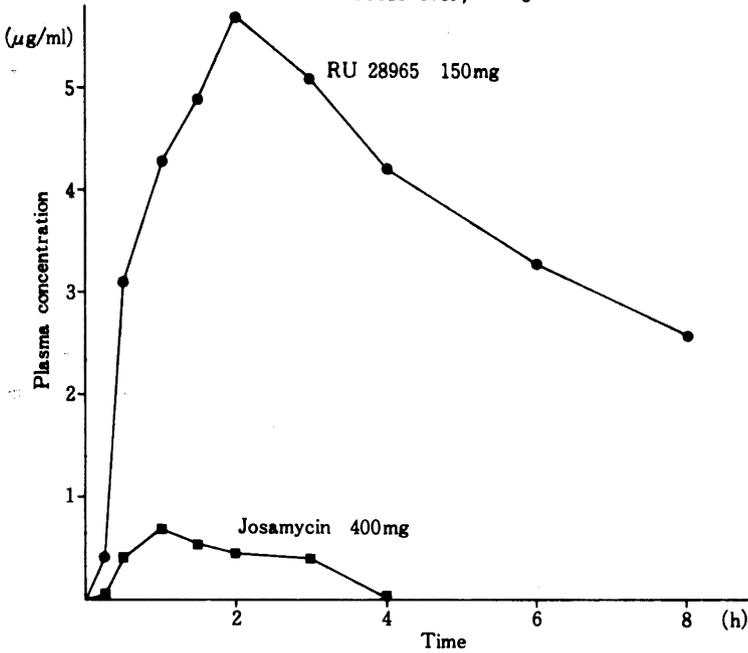


Table 4 Pharmacokinetic parameters for RU 28965 and Josamycin calculated by one-compartment model from plasma concentration in 6 healthy male volunteers

Drug	Case	Ka (h ⁻¹)	Kel (h ⁻¹)	T _{1/2} (h)	T _{max} (h)	C _{max} (µg/ml)	Time lag (h)	AUC (µg/ml · h)
RU 28965 150mg	A	0.97	0.13	5.25	2.38	5.31	0	54.99
	B	0.87	0.19	3.66	2.20	5.65	0	45.56
	C	0.55	0.21	3.29	2.96	5.08	0.14	57.34
	D	2.25	0.13	5.40	1.57	6.17	0.25	57.23
	E	1.46	0.19	3.64	1.86	5.66	0.25	40.35
	F	2.55	0.16	4.32	1.41	4.75	0.25	35.72
	Mean	1.44	0.17	4.26	2.06	5.44	0.15	48.53
	±	±	±	±	±	±	±	±
S.D.	0.80	0.03	0.89	0.57	0.50	0.12	9.33	
Josamycin 400mg	A	1.49	0.81	0.86	1.14	0.64	0.24	1.64
	B	1.28	0.70	0.99	1.24	0.49	0.20	1.45
	C	1.04	0.70	0.99	1.12	0.55	0	1.79
	D	2.57	0.92	0.75	0.88	0.89	0.26	1.70
	E	1.29	0.83	0.84	1.25	0.71	0.29	1.90
	F	1.81	1.38	0.50	0.89	0.67	0.26	1.16
	Mean	1.58	0.89	0.82	1.09	0.66	0.21	1.61
	±	±	±	±	±	±	±	±
S.D.	0.55	0.25	0.18	0.16	0.14	0.11	0.27	

Table 5 Summary of 16 patients with respiratory infections treated with RU 28965

Case No.	Age Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Severity	Underlying disease or Complication	Daily dose (mg)	Duration (days)	Total dose (g)	Isolated organism	Bacteriol. effect	Clinical effect	Adverse effects
1	22 M	57	Acute tonsillitis	Moderate	(-)	200	4	0.8	<i>S. aureus</i>	Eradicated	Excellent	(-)
2	59 M	60	Acute tonsillitis	Mild	(-)	200	4	0.8	<i>S. aureus</i>	Eradicated	Excellent	(-)
3	53 M	62	Acute tonsillitis	Mild	(-)	200	4	0.8	<i>S. aureus</i>	Eradicated	Excellent	(-)
4	56 M	60	Acute tonsillitis	Mild	(-)	200	4	0.8	<i>S. aureus</i>	Eradicated	Excellent	(-)
5	44 F	51	Acute tonsillitis	Mild	(-)	200	5	1	<i>S. aureus</i>	Eradicated	Excellent	(-)
6	31 F	51	Acute bronchitis	Mild	(-)	300	7	2.1	Normal flora	Unknown	Good	(-)
7	20 M	58	Acute bronchitis	Mild	(-)	300	4	1.2	<i>H. influenzae</i>	Unknown	Good	(-)
8	39 M	61	Acute bronchitis	Moderate	(-)	300	5	1.5	<i>H. influenzae</i>	Eradicated	Excellent	(-)
9	62 F	52	Acute bronchitis	Moderate	Hypertension Diabetes	300	4	1.2	Normal flora	Unknown	Good	(-)
10	39 F	62	Acute bronchitis	Moderate	(-)	300	7	2.1	Normal flora	Unknown	Good	(-)
11	48 F	50	Acute bronchitis	Moderate	Articular rheumatism	300	5	1.5	<i>S. pneumoniae</i>	Eradicated	Good	(-)
12	37 M	61	Acute bronchitis	Mild	(-)	300	7	2.1	Normal flora	Unknown	Good	(-)
13	49 M	63	Acute bronchitis	Mild	(-)	300	7	2.1	Normal flora	Unknown	Good	(-)
14	30 F	56	Acute bronchitis	Moderate	(-)	300	4	1.2	Normal flora	Unknown	Good	(-)
15	52 F	60	Chronic bronchitis	Moderate	Bronchial asthma	300	4	1.2	<i>H. influenzae</i>	Unknown	Good	(-)
16	63 F	70	Chronic bronchitis	Moderate	Hypertension	300	7	2.1	<i>H. influenzae</i>	Eradicated	Good	(-)

2. 臨床成績

個々の症例の概要を Table 5 に示した。また、臨床効果をまとめたものを Table 6 に、細菌学的効果をまとめたものを Table 7 に示した。総症例でみると、16例中著効6例、有効10例で、100%の有効率であった。また、疾患別にみると、急性扁桃炎では5例中5例とも著効であった。これらの症例はいずれも1日200 mg の投与例であった。急性気管支炎では9例中1例著効、8例有効、慢性気管支炎では2例中2例とも有効であった。

また、細菌学的効果は10例に菌が検出され、*S. aureus* 5株は5株とも消失、*S. pneumoniae* 1株は消失、*H. influenzae* 4株は2株消失、2株不明であった。菌消失率は100%であった。特に *S. aureus* の例はすべて急性扁桃炎の例で、1日200 mg 投与で臨床的に、そして細菌学的にも良い効果が認められた。

副作用は1例もみられず、投与前後の臨床検査値を Table 8 に示したが、本剤投与によると思われる臨床検査値異常は認められなかった。

Ⅲ. 考 察

RU の抗菌力は EM と同等か若干劣るが、吸収が良く、血中濃度も高く、半減期も長いといわれている¹⁾。我々の行った健康成人男子による RU の空腹時経口投与の体

内動態の成績においても、RU 150 mg 投与で C_{max} 5.44 $\mu\text{g/ml}$ となり、JM 400 mg 投与の場合に比べて C_{max} が約8.5倍の結果を得た。RU の $T_{1/2}$ は4.26 hr の成績で、7 hr という報告¹⁾に較べて短い、これは我々の検討が8時間までであり、24時間までの検討を行った成績との間の差になったためと考えられる。JM の $T_{1/2}$ は0.82 hr であり、RU の方が極めて長かった。AUC は RU 48.53 $\mu\text{g/ml} \cdot \text{hr}$ に対して、JM 1.61 $\mu\text{g/ml} \cdot \text{hr}$ の結果であり、RU は JM の30倍を示し、さらに、投与量を考えると80倍にも達し、大きな吸収の差が認められた。

このことが、どのように臨床効果に影響するか非常に興味のある所である。

呼吸器感染症に対する臨床効果の結果からも、本剤1日200~300 mg を2~3回に分服投与により16例中16例が有効以上で、しかも副作用、臨床検査値異常は認められなかった。特に、1日200 mg 投与で *S. aureus* による急性扁桃炎5例に薬効を示したことは、その吸収性を考えて本剤の特徴が出ていると思われる。

体内動態および臨床成績の検討の結果から、本剤はその吸収性の良いことより、従来のマクロライド系抗生物質に比較して、より低用量で高い効果が期待できる有用性のある薬剤であると考えられた。

Table 6 Clinical effect of RU 28965

Diagnosis	Total	Clinical effect				Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Acute tonsillitis	5	5				100
Acute bronchitis	9	1	8			100
Chronic bronchitis	2		2			100
Total	16	6	10	0	0	100

Table 7 Bacteriological effect of RU 28965

Organism	Total	Bacteriological effect				
		Eradicated	Replaced	Unchanged	Unknown	
Single infection	<i>S. aureus</i>	5	5			
	<i>S. pneumoniae</i>	1	1			
	<i>H. influenzae</i>	4	2			2
	Total	10	8	0	0	2

Table 8 Laboratory findings of 16 patients before and after RU 28965 treatment

Case No.	RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	Platelets ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Eosino (%)	Baso (%)	Neutro.			Lympho (%)	Mono (%)	PT (S)	S-GOT (U)	S-GPT (U)	Al-P (KAU)	T-Bil (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	BUN (mg/dl)
								Stabs (%)	Segs (%)	(%)									
1	Before	471	14.7	42.5	18.2	10600	1	0	10	68	18	3	12	21	26	165*	0.4	0.9	10.5
	After	485	14.9	42.8	20.5	7100	2	0	5	56	32	5	12	24	30	158	0.4	0.8	11
2	Before	454	14.3	41.5	17.2	9800	1	0	7	69	20	3		16	11	136*	0.4	0.8	10
	After	448	14.2	41	18	6600	2	0	4	56	33	5		18	14	140	0.4	0.8	10.5
3	Before	478	14.2	41.5	19.5	10300	1	0	9	67	20	3		26	21	163*	0.4	0.8	11
	After	483	14.3	41.6	18.2	7500	3	0	5	58	30	4		23	20	154	0.4	0.8	10.5
4	Before	458	14	40.3	19	9800	1	0	10	66	20	3		20	10	136*	0.5	0.8	10.6
	After	466	14.2	40.5	21.2	6600	2	0	4	56	33	5		22	16	144	0.4	0.8	10.5
5	Before	481	14.5	41.7	18.5	10100	1	0	8	68	19	4		21	17	142*	0.5	0.9	10.5
	After	476	14.4	41.5	16.8	6900	2	0	4	59	31	4		23	18	150	0.4	0.8	10.2
6	Before	435	13.8	40.2	17	9400	1	0	6	68	22	3		12	11	150*	0.5	0.8	10
	After	453	13.9	40.1	20.5	7100	3	0	4	57	31	5		16	10	142	0.5	0.8	10
7	Before	490	12.3	37.8		10900	0	0	4	56	33	7		18	16	4.0	0.6	1	17.2
	After																		
8	Before	455	11.8	37.5	29.1	9200	5	1	0	66	26	2		18	16	4.4	0.6	1.2	26
	After	473	12.2	38.4	28.6	6100	2	0	3	50	40	5		17	14	3.4	0.5	1.2	25.7
9	Before	402	11.8	36.2	24.6	8400	0	0	6	55	35	4		17	12	6.3	0.5	0.9	14.7
	After	425	12.3	37.5	28	4900	2	1	6	49	36	6		17	9	6.3	0.5	0.8	16.7
10	Before	528	14.5	43		8600	2	0	0	56	39	3		20	27	7.4	0.5	0.9	9.2
	After	504	13.7	40.7		4800	5	1	3	48	39	4		22	28	7.1	0.5	0.9	16.5
11	Before	485	14.6	43.2	31.3	5400	3	0	4	59	27	7		19	11	4.9		0.8	12.5
	After	465	13.8	40.1	30.8	4500	1	0	3	56	36	4		21	14	4.5		0.9	15.8
12	Before	453	13.9	40.1	21.7	9900	1	0	8	65	23	3	12	19	16	173*	0.4	0.9	10.8
	After	461	14	40.3	22.5	7300	2	0	4	58	32	4	12	23	18	166	0.5	0.9	11
13	Before	471	14.5	41.6	22.5	10200	1	0	9	65	21	4		16	14	136*	0.5	0.9	11
	After	466	14.4	41.5	24	7200	2	0	5	57	31	5		19	18	141	0.4	0.9	10.4
14	Before	490	12	38	32.1	9400	4	0	0	58	33	5		21	18	5.6	0.5	1	21
	After																		
15	Before	456	13.8	42.5	32.1	6600	4	1	0	50	44	1		13	14	7.9	0.5	0.8	10.1
	After																		
16	Before	444	13.4	40.1	28.9	5000	4	1	1	59	29	3		28	24	6.3		0.8	12.7
	After	463	13.7	42.3	30.1	4700	2	1	2	53	37	6		22	16	7.2		0.9	15.6

* : IU

文 献

IV. RU 28965, 盛岡, 1987

1) 第35回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム

PHARMACOKINETICS AND CLINICAL RESULTS OF RU 28965

AKIRA SAITO

College of Medical Technology, Hokkaido University

YASUMICHI KATO, EINOSUKE ODAGAKI and MASAHIDE SHINOHARA

Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Hokkaido University

MASUMI TOMIZAWA

Sapporo Hokushin Hospital

ICHIRO NAKAYAMA

Sapporo Tetsudo Hospital

KIYOSHI SATO

Clinical Laboratories, Hokkaido University Hospital

We investigated the pharmacokinetics of RU 28965(RU), a new macrolide antibiotic, in six healthy male volunteers after oral administration of 150 mg in the fasting state by the cross-over method with josamycin(JM), 400 mg, as a reference drug. In the 6 volunteers, mean T_{max} was 2.06 h, C_{max} 5.44 $\mu\text{g/ml}$, $T_{1/2}$ 4.26 h and AUC 48.53 $\mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$. On the other hand, those of JM were 1.09 h, 0.66 $\mu\text{g/ml}$, 0.82 h, and 1.61 $\mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$, respectively. The urine excretion rate of RU for 0~8 h was 7.7% and of JM, 2.5%.

Sixteen patients with respiratory infection(acute bronchitis 9, chronic bronchitis 2, acute tonsillitis 5) were given RU at a daily dose of 200~300 mg divided in 2~3 doses for 4~8 days.

Results revealed that RU was markedly effective in 6 and effective in 10 cases. No side-effects or abnormal laboratory findings were observed.