

RU 28965の基礎的・臨床的検討

豊田丈夫・栗島節子・天貝理恵子・隆孝太郎
 本間聡起・湯原孝典・藤田亨宣・水越和夫・東郷利人
 河合美枝子・福井俊夫・奥井津二・勝 正孝
 国立霞ヶ浦病院内科

新しく開発されたマクロライド系抗生物質 RU 28965について基礎的、臨床的検討を行った。当院の臨床分離菌、8菌種、121株についてのMICを他の経口抗生剤 Erythromycin(EM), Midecamycin acetate(MOM), Josamycin(JM), Ampicillin(ABPC), Cefaclor(CCL)と比較検討した。*S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *S. pneumoniae* ではEM, ABPCと同様に高い感受性を示し、JM, MOMよりすぐれていた。

臨床的には、呼吸器感染症13例に対し本剤を1回150 mg, 1日2回, 7~14日間投与した。このうち重症例1例, 発疹のため投与中止例1例を除く結果は、著効1例, 有効7例, 無効3例で、有効率は72.7%であった。

副作用は前述の発疹と軽度の下痢を各1例に認め、臨床検査値異常は全例にみられなかった。

RU 28965はフランス、ルセル・ユクラフ社で開発された経口用14員環マクロライド系抗生物質で、エリスロマイシンAの9位のケトン基を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る。構造式はFig. 1に示した。本剤はEMとほぼ同様の抗菌スペクトルを示し、抗菌力もおおむねEMに等しい。しかし本剤は胃酸抵抗性、吸収性にすぐれ、半減期が長く、代謝を受ける割合が少ないといったことから *in vivo* 効果にすぐれている。

今回、われわれは本剤の基礎的、臨床的検討を行い、若干の成績を得たので報告する。

I. 抗菌力

1. 測定方法

当院の臨床分離菌、8菌種、121株に対するRU 28965のMICを日本化学療法学会標準法に従い測定し、他の抗生剤、EM, MOM, JM, ABPC, CCLと比較検討した。接種菌量は 10^6 cfu/mlとした。

2. 成績

ペニシリナーゼ産生 *S. aureus*(PPSA)20株に対する本剤のMIC分布は二峰性を示しており、55%の菌株が $0.39\sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ に分布し、他の一峰は $100 \mu\text{g/ml}$ 以上であった。EM, MOM, JMについても同様のパターンが認められているが、いずれも本剤より1~2管強い抗菌力を示した。ABPCおよびCCLではほとんどの株が $25 \mu\text{g/ml}$ 以上のMICを示した(Fig. 2)。

メチシリン耐性 *S. aureus*(MRSA)20株ではPPSAとほぼ同様の分布をしており、本剤に対するMICは13株が $0.39\sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ に分布し、他の7株は $100 \mu\text{g/ml}$ 以上

であった(Fig. 3)。

セファゾリン耐性 *S. aureus*(CEZRSA)10株、ゲンタマイシン耐性 *S. aureus*(GMRSA)10株でもPPSA, MRSAと同様の分布が認められた(Fig. 4, 5)。

以上に示した各種耐性 *S. aureus* 31株に対する各薬剤のMIC分布をFig. 6に示した。本剤のMICは二峰性を示し、全体の67.7%の菌株が $0.39\sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ にあり、他の32.3%の菌株の一峰は $100 \mu\text{g/ml}$ 以上に認められた。

S. epidermidis 20株に対する本剤のMICは *S. aureus*と同様に二峰性を示した。ただし、感受性を示したMIC分布は $0.78 \mu\text{g/ml}$ 以下を示し、*S. aureus*よりも強い感受性を示しており、EMには1管劣っているが、JM, MOMより1管すぐれていた(Fig. 7)。

S. saprophyticus に対する各薬剤のMIC分布は *S. epidermidis* とほぼ同様の結果が認められた(Fig. 8)。

Fig. 1 Chemical structure of RU 28965

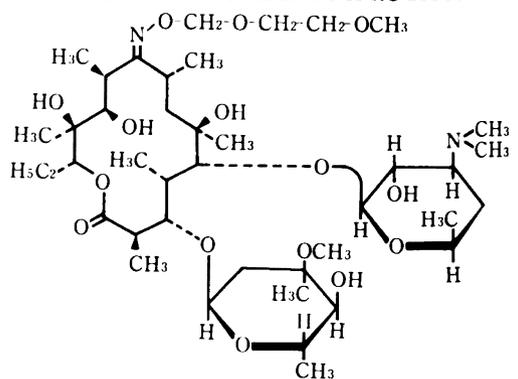


Fig. 2 *Staphylococcus aureus* (PPSA), (20 strains, 10^8 cells/ml)

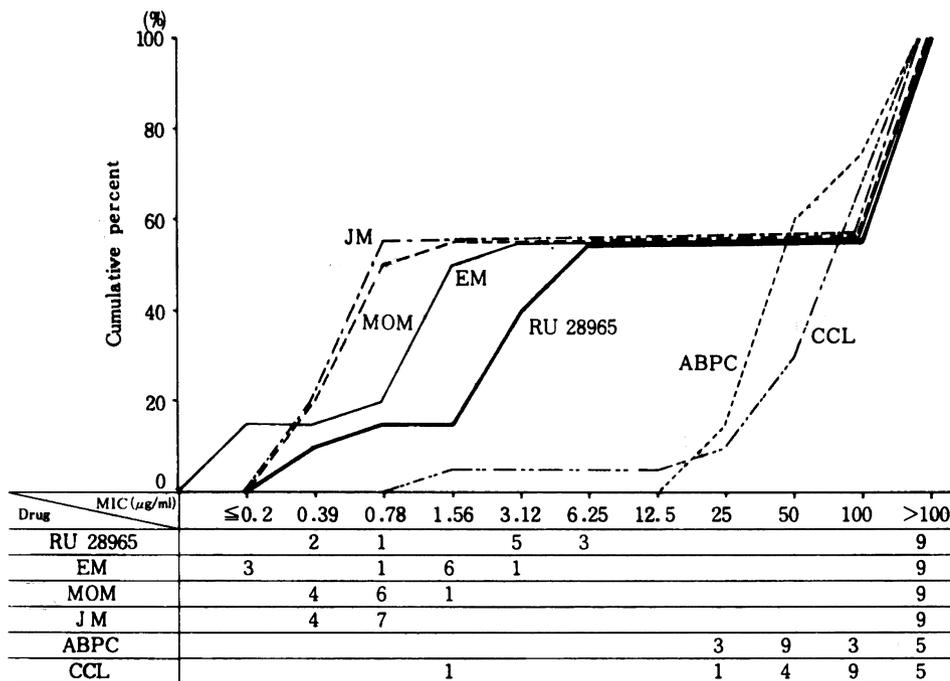


Fig. 3 *Staphylococcus aureus* (MRSA), (20 strains, 10^6 cells/ml)

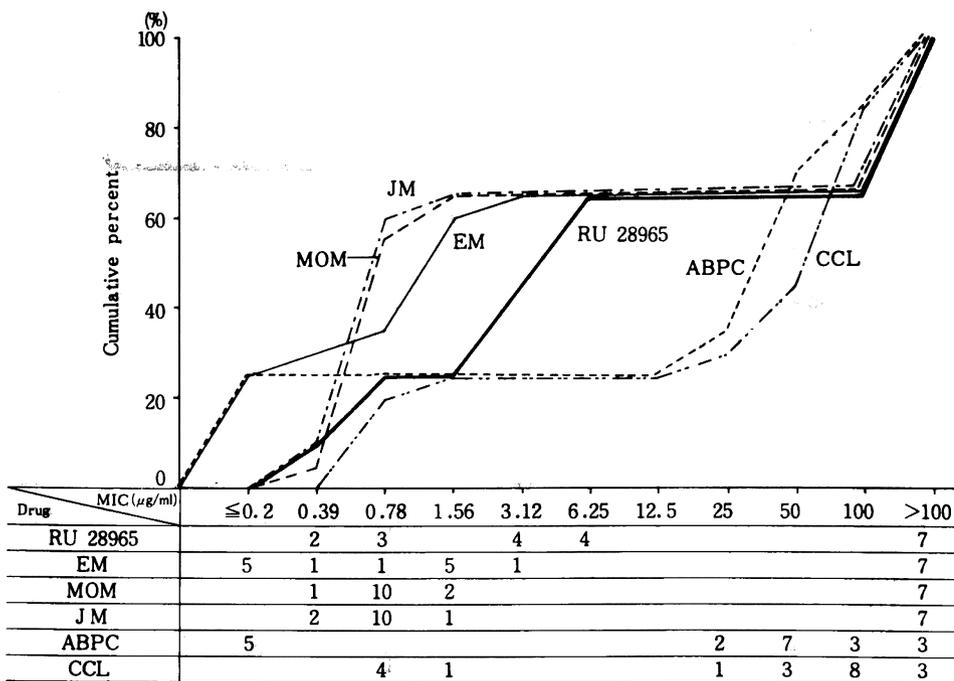


Fig. 4 *Staphylococcus aureus* (CEZRSA), (10 strains, 10⁶ cells/ml)

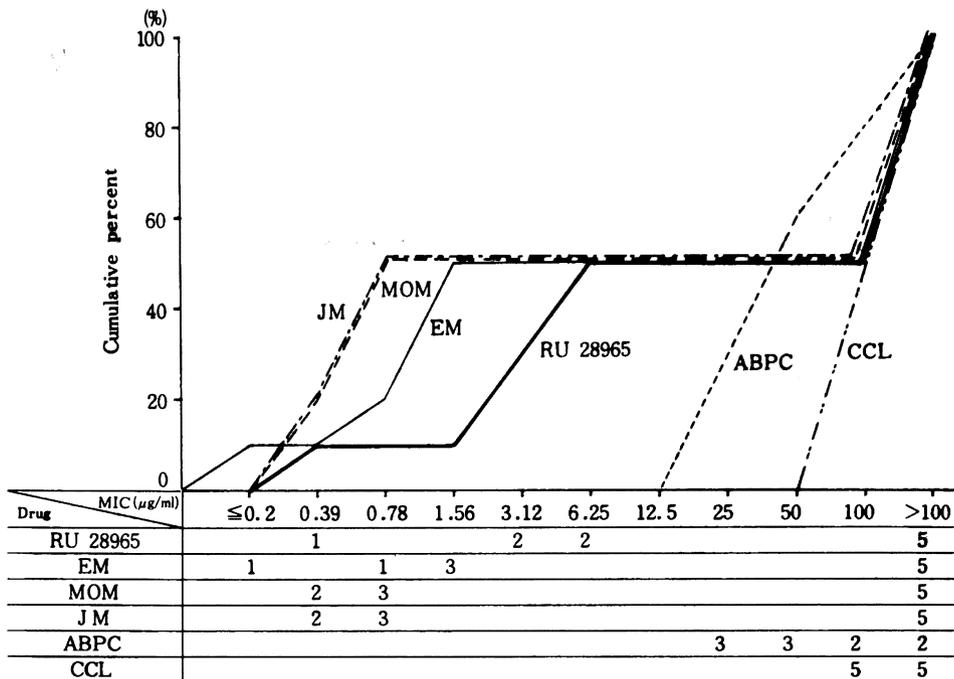


Fig. 5 *Staphylococcus aureus* (GMRSA), (10 strains, 10⁶ cells/ml)

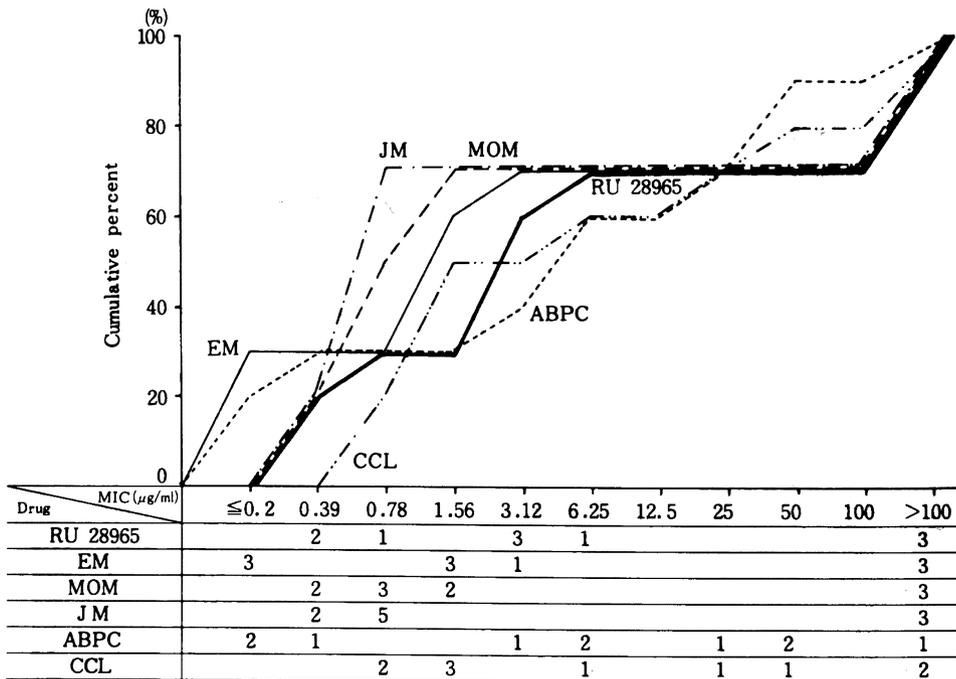


Fig. 6 *Staphylococcus aureus* (31 strains, 10⁸ cells/ml)

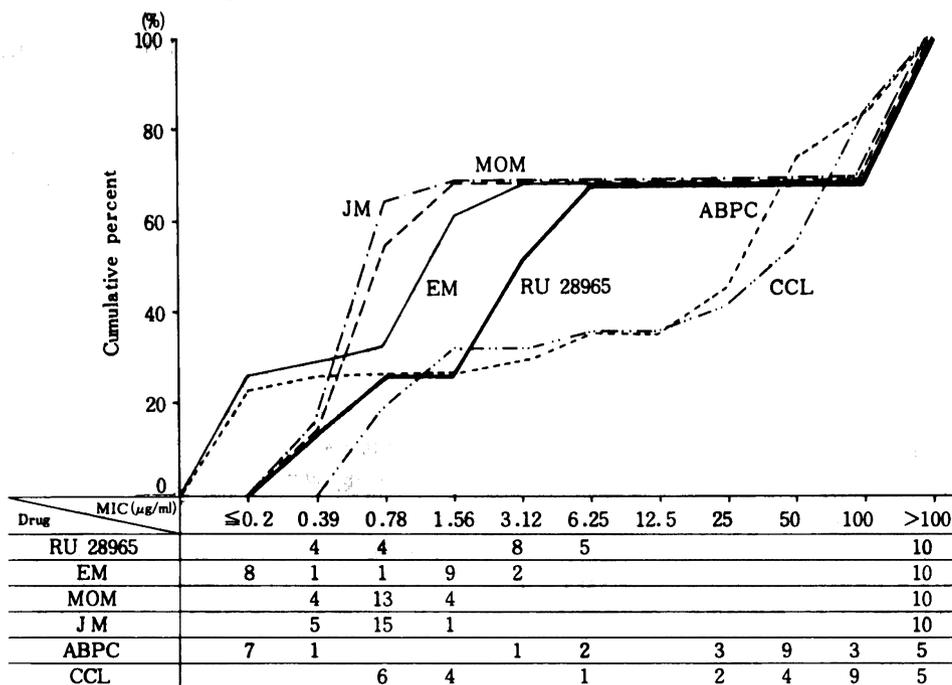
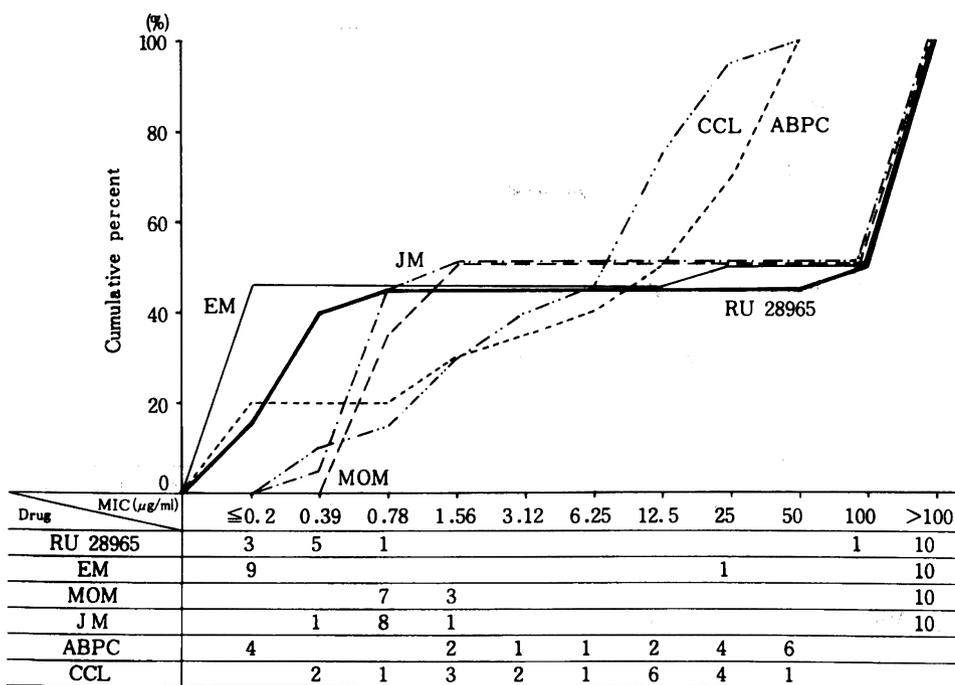


Fig. 7 *Staphylococcus epidermidis* (20 strains, 10⁶ cells/ml)



S. pyogenes 20株に対して本剤は高い感受性を示し、そのMICのピークは0.2 μg/ml以下で、EM, ABPC, CCLとはほぼ同様であった。MOM, JMのピークは1管低く、0.39 μg/mlであった(Fig. 9)。

S. agalactiae 10株では *S. pyogenes* と同様に、本剤, EM および ABPC では最もすぐれた感受性を示し、それらのMICは0.2 μg/ml以下であった(Fig.10)。

S. pneumoniae 10株に対する本剤のMICはEM および ABPC と同様に全株0.2 μg/ml以下であり、MOM, JM および CCL よりすぐれていた(Fig.11)。

H. influenzae に対する各薬剤のMICは本剤では3.12~6.25 μg/ml, EM では1.56~6.25 μg/mlを示し、JM や MOM より2管すぐれた感受性が認められた (Fig.12)。

C. jejuni に対する本剤のMICは3.12~12.5 μg/mlであり、そのピークは6.25 μg/mlを示し、EM, MOM および JM より1~2管低い値を示した(Fig.13)。

II. 臨床的検討

1. 対象

昭和61年4月より昭和61年12月までに当院内科を受診した13症例を対象とした。性別は男性3例、女性10例、年齢は19~82歳であった。疾患の内訳は急性気管支炎7

例、肺炎3例、慢性気管支炎の急性増悪、肺気腫の二次感染、肺臓癌の二次感染各1例であった。

2. 方法

RU 28965を1回150 mg, 1日2回, 3~14日間経口投与した。

3. 効果判定

臨床効果は発熱, 咳嗽, 喀痰, 呼吸困難, 胸部ラ音, 排尿痛, 腰痛などの自他覚所見の他, 胸部X線, 血沈, CRP, 白血球数, 尿所見などの検査成績により総合的に判断し, 著効, 有効, やや有効, 無効, 不明の5段階に判定した。また, 細菌学的効果は起炎菌の消長により, 消失, 減少, 不変, 菌交代, 不明の5段階に判定した。

4. 成績

本剤の臨床効果を Table 1 に示した。

No. 1~7の急性気管支炎では7例中著効1例, 有効4例, 無効2例であった。No. 4の症例では10日間程続いていた喀痰, 咳嗽, 発熱等の症状が本剤投与3日ではほぼ消失したため著効とした。No. 3, 6の症例では本剤投与後も症状, 検査所見の改善がみられず, 他剤投与によりすみやかに軽快したため無効とした。

No. 8の肺炎の症例では本剤投与当日より全身に発疹が出現し, 3日で投与を中止したため効果判定より除外

Fig. 8 *Staphylococcus saprophyticus* (10 strains, 10⁶ cells/ml)

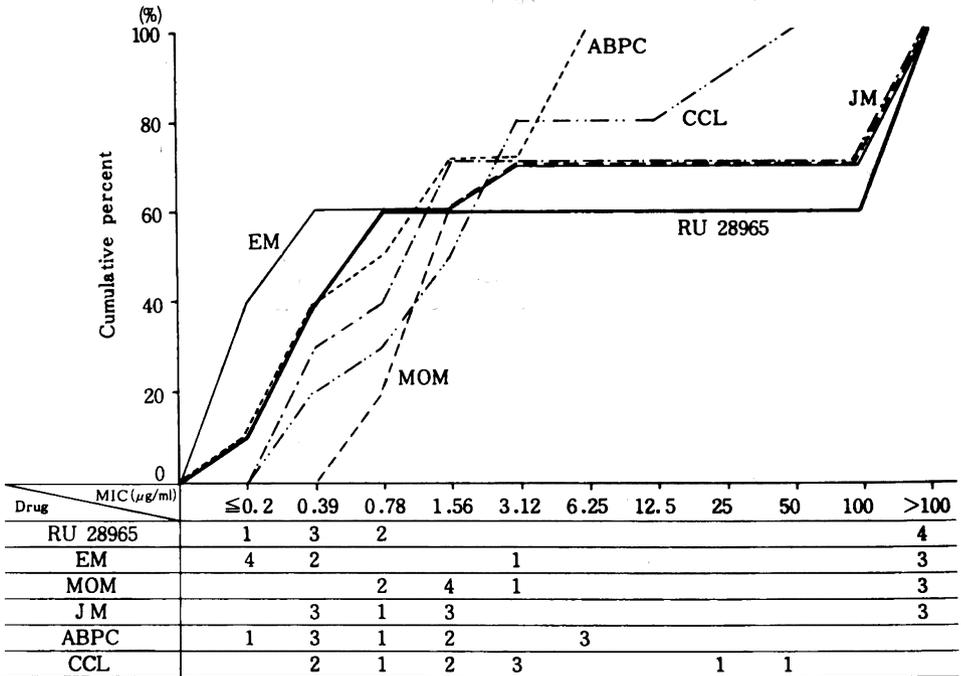


Fig. 11 *Streptococcus pneumoniae* (10 strains, 10⁶ cells/ml)

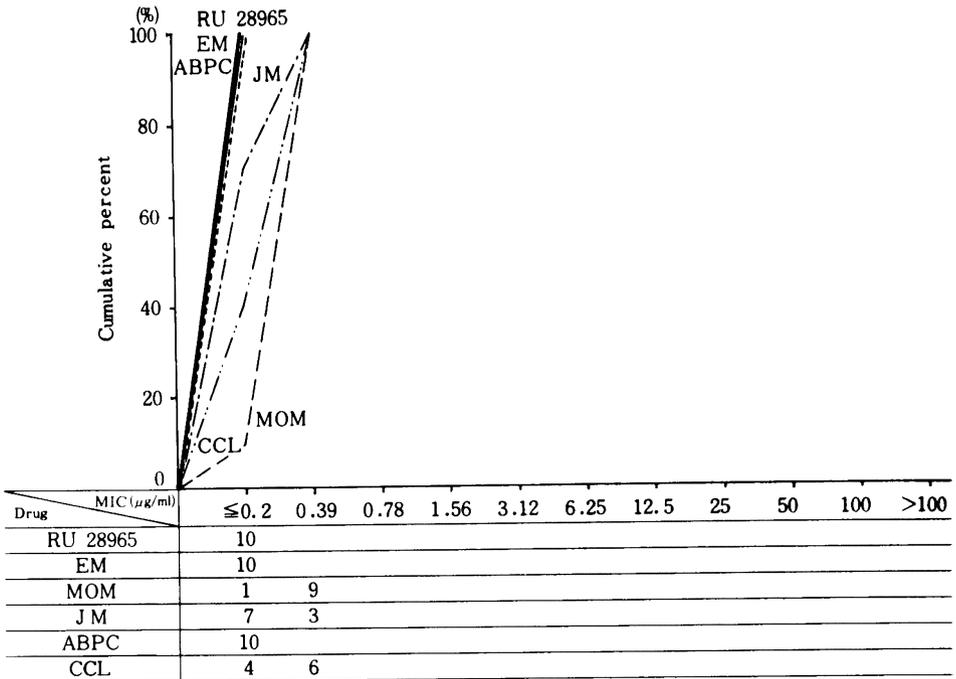
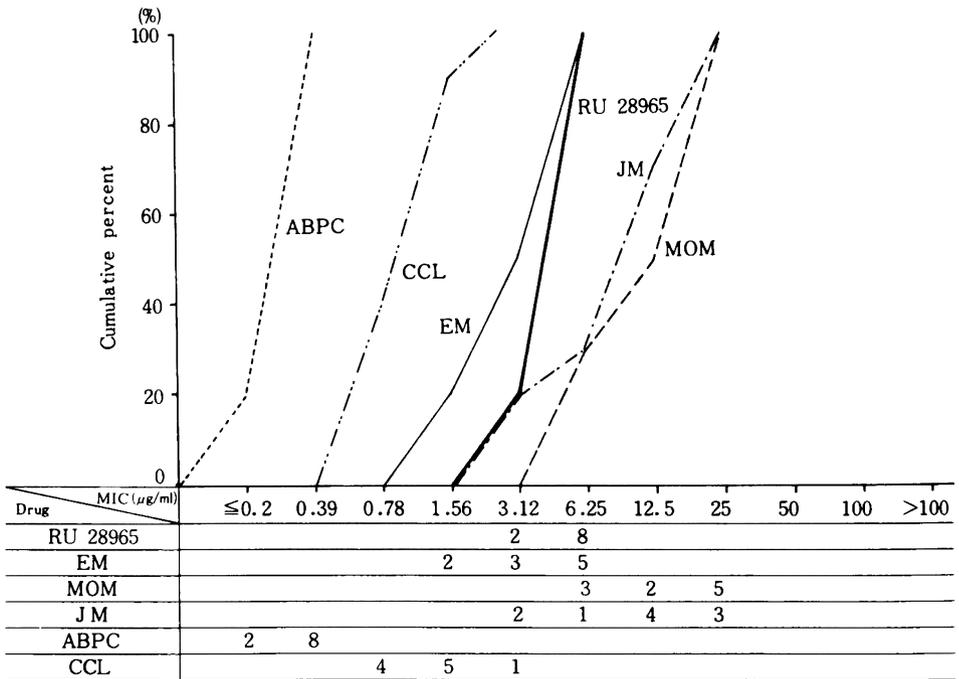


Fig. 12 *Haemophilus influenzae* (10 strains, 10⁶ cells/ml)



した。No. 9, 10の肺炎の症例は2例とも有効であった。

No. 11の肺腺癌の二次感染例では血液培養からも *S. aureus* が検出され、重症例と考えられたため効果判定より除外した。

No. 12の肺気腫の二次感染例は有効、No. 13の慢性気管支炎の急性増悪例では本剤投与後も症状、検査所見の改善がみられず、無効とした。

以上の結果、全体としては効果判定可能例11例中有効以上8例で、有効率は72.7%であった。

5. 副作用

1例に軽度の下痢(No. 3), 1例に中等度の発疹(No. 8)を認めたが、いずれも本剤投与中止後すみやかに軽快した。臨床検査値異常は全例にみられなかった(Table 2)。

Ⅲ. 考 按

RU 28965はエリスロマイシン A の9位のケトンを2-メトキシ-エトキシ-メチルオキシムで置換した半合成マクロライド系抗生物質である。本剤の *in vitro* における抗菌力はおおむね EM に等しいが、胃酸抵抗性、吸収性にすぐれ、最高血中濃度は EM の約5-6倍で、5-6 $\mu\text{g/ml}$ に達する¹⁾。また、半減期は7-10時間と EM より3-

5倍ぐらい長く、1日2回の投与で十分な臨床効果が期待できる。事実、実験的感染動物に対する感染防禦効果は EM, JM よりすぐれた成績を得ている¹⁾。

当院の臨床分離保存菌株を使用して、本剤の抗菌力の検討を行った。

S. pyogenes, *S. agalactiae*, *S. pneumoniae* では EM, ABPC と同様に高い感受性を示し、MOM, JM, CCL よりすぐれていた。*S. epidermidis*, *S. saprophyticus*, *H. influenzae* でも EM と同様の感受性を示した。各種薬剤耐性 *S. aureus* (PPSA, MRSA, CEZRSA, GMRSA), *C. jejuni* では、EM, MOM, JM よりやや劣る成績であった。このように、本剤の *in vitro* での抗菌力は EM とほぼ同等であることが認められ、従来の報告と一致した。

臨床的検討では、呼吸器感染症13例に1回150 mg, 1日2回投与したところ、効果判定除外例2例、有効以上8例、無効3例で、有効率は72.7%であった。なお、無効例の分離菌は *E. coli* および *Acinetobacter* 1例, *S. pneumoniae* 1例、不明1例であった。

副作用は2例に認められた。1例は下痢がみられたが、軽度であったためそのまま本剤の投与を続けた。1例は本剤の投与開始当日より全身に発疹が出現したため、2日後に本人が内服を中止した。臨床検査値異常は全例に

Fig. 13 *Campylobacter jejuni* (10 strains, 10^6 cells/ml)

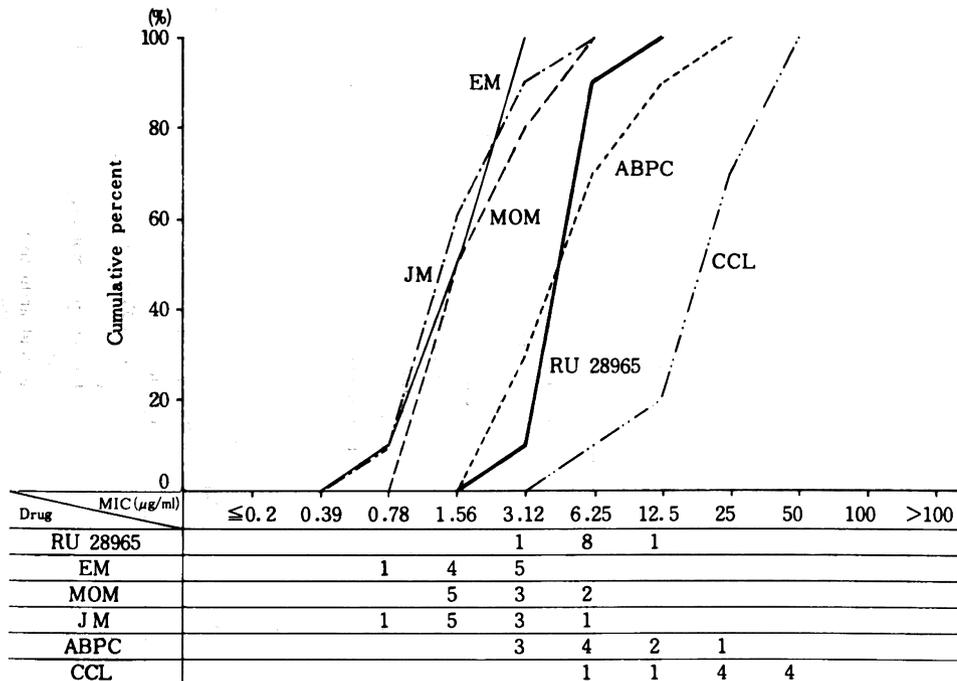


Table 1 Clinical results

Case No.	Sex	Age	Diagnosis (Underlying disease)	Severity	Isolated organism	Daily dose Days	Clinical effect	Bacteriological effect	Side-effects
1	M	19	Acute bronchitis	Mild	Unknown	150 mg X 2 7 days	Good	Unknown	(-)
2	F	27	Acute bronchitis	Mild	N.F.	150 mg X 2 7 days	Good	Unknown	(-)
3	F	47	Acute bronchitis	Mild	<i>E. coli</i> <i>Acinetobacter</i> sp. <i>K. oxytoca</i> <i>S. agalactiae</i>	150 mg X 2 7 days	Poor	Replaced	Diarrhea (Mild)
4	F	70	Acute bronchitis (Diabetes mellitus)	Mild	N.F.	150 mg X 2 14 days	Excellent	Unknown	(-)
5	M	39	Acute bronchitis (Bronchial asthma)	Moderate	N.F.	150 mg X 2 14 days	Good	Unknown	(-)
6	F	71	Acute bronchitis (Bronchial asthma)	Moderate	N.F.	150 mg X 2 4 days	Poor	Unknown	(-)
7	F	82	Acute bronchitis (Aortic stenosis, Mitral insufficiency, Cardiac insufficiency)	Moderate	<i>S. aureus</i>	150 mg X 2 14 days	Good	Persisted	(-)
8	M	20	Pneumonia	Moderate	<i>S. aureus</i>	150 mg X 2 3 days	Unknown	Unknown	Eruption (Moderate)
9	F	39	Pneumonia	Moderate	N.F.	150 mg X 2 14 days	Good	Unknown	(-)
10	F	21	Pneumonia	Moderate	<i>S. aureus</i>	150 mg X 2 14 days	Good	Eradicated	(-)
11	F	56	Pulmonary fibrosis + Infection (Liver cirrhosis, Rheumatoid arthritis, Gastric ulcer)	Severe	<i>S. aureus</i> <i>K. pneumoniae</i>	150 mg X 2 14 days	Unknown	Persisted	(-)
12	F	60	Pulmonary emphysema + Infection (Spontaneous pneumothorax)	Mild	N.F.	150 mg X 2 7 days	Good	Unknown	(-)
13	F	61	Chronic bronchitis (Rheumatoid arthritis, Diabetes mellitus)	Moderate	<i>S. pneumoniae</i>	150 mg X 2 8 days	Poor	Unknown	(-)

N.F.: Normal flora

Table 2 Laboratory findings

Case No.	RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Platelets ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	Al-P (IU/L)	T.Bil (mg/dl)	C-Cr (mg/dl)	BUN (mg/dl)	CRP	ESR (mm/h)
1	Before	498	14.1	42.1	9600	20.3	9	186	0.7	1.0	16	(±)	4
	After												
2	Before	415	13.3	41.7	13500	24.4	12	122		0.7	12	(-)	51
	After	445	13.3	40.5	5300	23.4	14	140	0.5	0.9	13	(-)	13
3	Before	405	12.0	38.4	3600	26.2	30	319	0.7	0.7	10	(-)	10
	After						25	302	0.7	0.6	7	(-)	18
4	Before												
	After	433	13.1	38.8	5800	20.0	36	151		0.8	18		65
5	Before	444	14.8	45.5	10200	30.2	20	213	0.5	1.2	8	3(+)	82
	After	434	14.3	42.9	7400	30.1	27	190	0.8	1.1	15	(-)	8
6	Before	439	12.1	40.3	12000	28.1	12	168	0.8	1.2	16	(+)	53
	After	349	9.7	31.9	12700	26.9	10	148		1.0	9		
7	Before	348	10.2	29.9	8200	16.5	8	161	0.6	0.9	18	6(+)	72
	After	401	11.9	37.8	6500	23.8	8	178	0.6	1.1	19	(-)	31
8	Before	520	14.9	45.0	18400	45.2	26	431	1.1	1.1	10		37
	After												
9	Before	416	10.9	36.5	8600	27.0	4	111	0.5	0.8	10	2(+)	31
	After	408	11.3	36.5	4200	27.0	7	119	0.4	0.9	9	(±)	15
10	Before	354	9.9	35.8	7300	20.8	34	200	0.4	1.1	16	8(+)	
	After	418	11.9	37.2	4700	43.9						(-)	
11	Before	323	7.7	26.1	2100	7.1	140	519	0.8	0.8	14	(-)	
	After	307	6.9	23.2	2300	9.5	93	421	0.8	0.7	16	(-)	
12	Before	434	12.9	38.2	4600	18.3	13	124	0.6	0.9	12	(-)	22
	After	408	12.5	36.7	4000	17.1	35	123	0.6	1.0	10	(-)	18
13	Before	405	12.3	38.9	7200	41.8	20	237	0.6	0.7	11	2(+)	83
	After	402	12.5	40.2	6100	36.2	19	219		0.7	8	3(+)	96

みられなかった。

以上のように本剤は良好な抗菌力があり、その上高い血中濃度を示しかつ半減期が長く、臨床成績においても1日2回投与で満足すべき効果があり、しかも副作用も少なく、従来の同系薬剤以上の効果が期待されるきわめ

て有用性の高い薬剤と考えられた。

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

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON RU 28965

TAKEO TOYODA, SETSUKO KURISHIMA, RIEKO AMAGAI, KOHTARO TAKASHI,
SATOKI HONMA, TAKAMICHI YUHARA, TAKANORI FUJITA, KAZUO MIZUKOSHI, TOSHITO TOHGOH,
MIEKO KAWAI, TOSHIO FUKUI, SHINJI OKUI and MASATAKA KATSU
Department of Internal Medicine, Kasumigaura National Hospital

We examined RU 28965, a new macrolide for oral use, for its antibacterial activity *in vitro* and clinical efficacy, and obtained the following results.

1. Antibacterial activity : MICs of RU 28965 for clinically isolated organisms were determined and compared with those of EM, MOM, JM, ABPC, and CCL. RU 28965 was most active against *S. pyogenes*, *S. agalactiae* and *S. pneumoniae*, as were EM and ABPC. RU 28965 was a little less active against *S. epidermidis*, *S. saprophyticus* and *H. influenzae* than EM, but was more active against these than JM and MOM. Against *S. aureus* and *C. jejuni*, RU 28965 was a little less active than EM, JM and MOM.

2. Clinical efficacy : A daily dose of 300 mg of RU 28965 was given orally for 3~14 days to 13 patients with respiratory tract infection. Clinical response was excellent in 1, good in 7, poor in 3 and unknown in 3 patients. As side-effects, eruption and diarrhea were observed in 1 patient. No abnormal laboratory findings related to RU 28965 were seen.