

RU 28965における基礎的・臨床的検討

島田 馨・後藤 元

東京大学医科学研究所感染症研究部

深谷一太

横浜通信病院内科

稲松孝思・深山牧子・加藤明彦

東京都老人医療センター感染症科

佐野靖之・宮本康文

同愛記念病院内科

In vitro の薬動学的モデルを用い、RU 28965 150 mg 内服時の血中濃度を simulate し、*S. aureus* 209P の生菌数の変動を経時的に追跡した。RU 28965 は静菌的で、10時間後の菌数は約50%減少した程度であった。

急性気管支炎4例、急性上気道炎1例、肺炎17例、慢性気管支炎10例、びまん性汎細気管支炎1例、気管支拡張症1例、計34例の呼吸器感染症にRU 28965を投与し、臨床効果および安全性について検討した。

1回量100~200 mg, 1日2~3回, 4~22日間投与し、本剤の臨床効果は著効6例、有効23例、やや有効3例、無効2例で、有効率は85.3%であった。細菌学的には *S. aureus* 1例、*S. pneumoniae* 1例、*K. pneumoniae* 2例、*H. influenzae* 2例、*Haemophilus* sp. 1例および *S. pneumoniae* + *H. influenzae* 1例が分離され、消失率は42.9%とやや低値であった。

副作用は上腹部痛1例、腹部膨満感1例がみられ、臨床検査値異常は好酸球増多1例、GOT・GPTの上昇1例がみられたが、いずれも軽微なものであった。

以上の臨床成績から、本剤は呼吸器感染症に対して有用な経口抗生剤と考えられた。

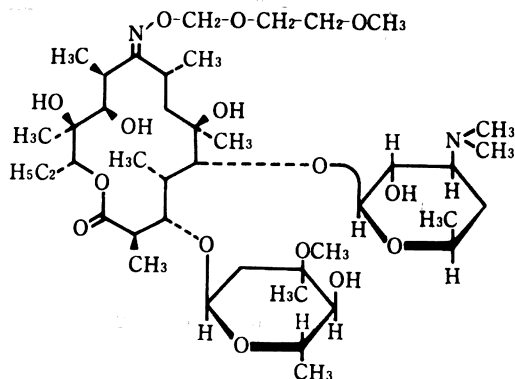
RU 28965は、フランス、ルセル・ユクラフ社で新しく開発された経口用半合成マクロライド系抗生物質であり、既に臨床に広く応用されている Erythromycin(EM) の9位のケトンと2-methoxy-ethoxy-methyloximeで置換して得られた誘導体である。構造式はFig. 1に示す如くである。

従来、マクロライド系抗生物質は消化管からの吸収がβ-ラクタム剤などに比べて劣り、血中濃度を高めるべくエステル化した製剤では肝障害が増加する傾向が認められていた。

RU 28965は、これらのマクロライド系抗生物質の欠点を改善した薬剤であり、すなわち、9位のケトンと6位および12位の水酸基の間における分子内ケタール化がおきないため胃酸抵抗性に優れ、吸収が良く、かつ半減期が長い。さらに、1日投与量の低減をはかることにより、肝障害等の副作用の低減が達成されたものとされている。

今回我々は *in vitro* の薬動学的モデルを用いて、RU 28965 150 mg 内服時の血中濃度推移を再現させて、この際の生菌数の変動を検討した。また呼吸器感染症に使

Fig. 1 Chemical structure of RU 28965



用し、その臨床効果ならびに安全性について検討を行った。

I. Pharmacokinetic model による生菌数の変動

1. 方法

Pharmacokinetic model は前報¹⁾で報告した dilution type を用いた。Simulate した血中濃度は、RU 28965 150 mg を健康成人男子12名に空腹時に内服させた東京共済病院内科の成績²⁾である。Heart infusion 液体培地に RU 28965 の血中濃度推移を再現させ、 10^4 cfu/ml の被検菌 *S. aureus* 209P (MIC : $0.2 \mu\text{g/ml}$) を接種30分、60分、90分、120分、180分、240分、480分、600分、720分と経時的に生菌数を測定した。

2. 成績

RU 28965 150 mg 内服時の血中の薬剤濃度推移下における *S. aureus* 209P の生菌数の変動を Fig. 2 に示す。*S. aureus* は3時間後より減少傾向を示し始め、10時間目には生菌数は50%以下に減少して再増殖を開始しない。薬剤を添加しない条件下での生菌数が 10^8 /ml レベルへ増加を認めるのに対し、本剤添加群は良好な静菌活性が観察された。

II. 臨床 検 討

1. 対象および方法

RU 28965 を投与した対象は、年齢は21～79歳(平均52.2歳)、性別は男性19例、女性15例、入院・外来別は、入院5例、外来29例の呼吸器感染症患者計34例であった。

34例の内訳は急性気管支炎4例、急性上気道炎1例、肺炎17例、慢性気管支炎10例、びまん性汎細気管支炎1例、気管支拡張症1例であった。

投与方法は1回100 mg, 150 mg または200 mg を1日2～3回食前に経口投与した。投与期間は4～22日間(平均8.7日間)、総投与量は1.2～7.1 g(平均2.8 g)であった。

なお、これらの検討は昭和61年2月から昭和61年7月の期間に行った。

2. 効果判定

効果判定は臨床効果と細菌学的効果に分けて検討した。

臨床効果の判定は発熱、咳嗽、喀痰などの臨床症状が投与3日以内に著明に軽快し、7～10日以内に白血球、CRP、胸部レ線像もほぼ正常に復したものを著効(Excellent)、臨床症状や検査成績の改善がこれより数日遅れたが、投与中止の時点でほとんど正常に復したものを有効(Good)、不完全消失はやや有効(Fair)、改善の

Fig. 2 Effect of simulated oral administration of 150mg of RU 28965 on the cfu/ml of *S. aureus* 209P in the *in vitro* dilution kinetic model

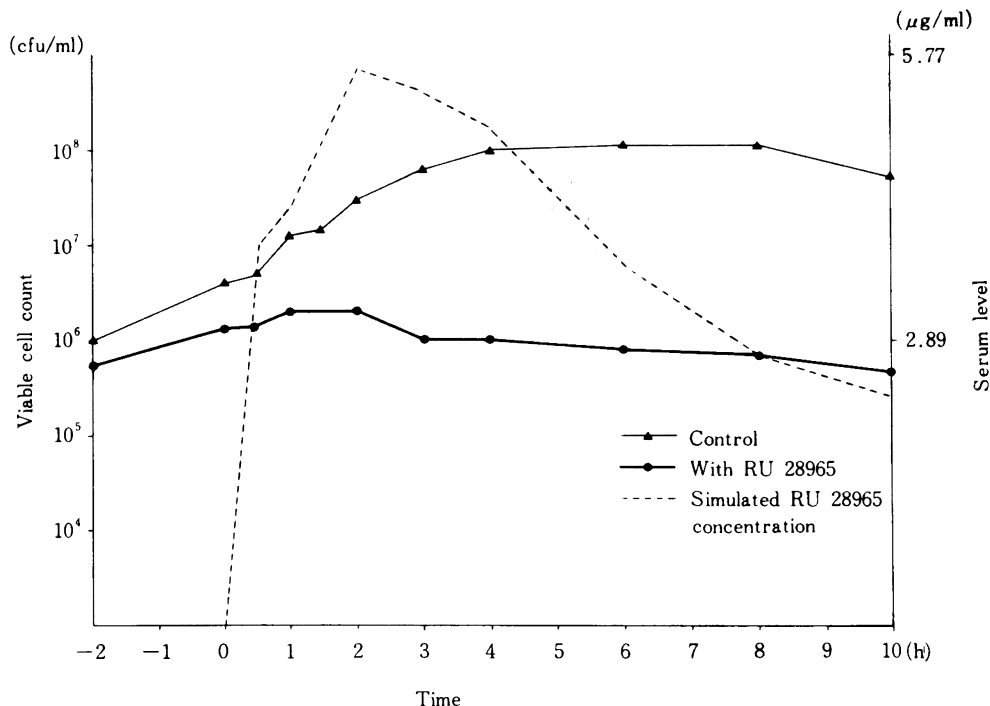


Table 1-1 Clinical results of RU 28965

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Severity	Underlying disease or complication	Isolated organisms		Administration RU 28965 (mg X times X days)	Evaluation		Side-effects	Abnormal laboratory findings
					Before	After		Bacteriological	Clinical		
1	79 F	Acute bronchitis	Mild	(-)	(-)		100 X 3 X 7	Unknown	Good	(-)	
2	22 M	Acute bronchitis	Moderate	Bronchial asthma	Normal flora	Normal flora	150 X 2 X 9	Unknown	Good	(-)	
3	23 F	Acute bronchitis	Mild	Bronchial asthma	(-)		150 X 2 X 5	Unknown	Good	(-)	
4	77 F	Acute bronchitis	Mild	Bronchial asthma	Normal flora	Normal flora	150 X 2 X 5	Unknown	Good	Stomachache	
5	63 M	Acute upper respiratory tract infection	Mild	Bronchial asthma	Normal flora	Normal flora	200 X 2 X 7	Unknown	Excellent	(-)	
6	69 M	Pneumonia	Moderate	Bronchial asthma	Normal flora	Normal flora	200 X 2 X 9	Unknown	Good	(-)	
7	21 F	Pneumonia	Severe	Bronchial asthma	Normal flora	Normal flora	150 X 2 X 8	Unknown	Excellent	(-)	
8	52 M	Pneumonia	Moderate	Bronchial asthma Emphysematous cyst	Normal flora	Normal flora	200 X 2 X 8	Unknown	Good	(-)	
9	68 M	Pneumonia	Moderate	Bronchial asthma Hypertension Myocardial infarction	Normal flora	Normal flora	200 X 2 X 9	Unknown	Excellent	(-)	
10	57 M	Pneumonia	Mild	Chronic bronchitis	<i>H. influenzae</i>	Normal flora	150 X 2 X 7	Eradicated	Good	(-)	
11	27 M	Pneumonia	Mild	(-)	Normal flora		150 X 2 X 7	Unknown	Fair	(-)	Eosino ↑ (3.0→8.0)
12	58 F	Pneumonia	Mild	(-)	(-)		150 X 2 X 7	Unknown	Good	(-)	
13	66 F	Pneumonia	Mild	Chronic bronchitis	Normal flora		150 X 2 X 7	Unknown	Good	(-)	
14	54 M	Pneumonia	Mild	Hypertension	<i>S. aureus</i>		150 X 2 X 7	Unknown	Good	(-)	
15	54 F	Pneumonia	Mild	(-)	Normal flora		150 X 2 X 7	Unknown	Good	(-)	
16	35 F	Pneumonia	Mild	(-)	<i>H. influenzae</i>	<i>H. influenzae</i>	150 X 2 X 7	Unchanged	Good	(-)	
17	30 F	Pneumonia	Mild	(-)	(-)		150 X 2 X 7	Unknown	Good	(-)	

Table 1-2 Clinical results of RU 28965

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Severity	Underlying disease or complication	Isolated organisms		Administration RU 28965 (mg X times X days)	Evaluation		Side-effects	Abnormal laboratory findings
					Before	After		Bacteriological	Clinical		
18	74 M	Pneumonia	Moderate	Bronchial asthma Hypertension	<i>K. pneumoniae</i> (#)	<i>K. pneumoniae</i> (+)	150 X 2 X 7	Decreased	Good	(-)	
19	33 F	Pneumonia	Moderate	Bronchial asthma	Normal flora	Normal flora	200 X 2 X 9	Unknown	Good	(-)	
20	36 M	Pneumonia	Moderate	Bronchial asthma	Normal flora		150 X 2 X 7	Unknown	Good	(-)	GOT ↑ (25→49) GPT ↑ (21→96)
21	55 F	Pneumonia	Moderate	Bronchial asthma	(-)		150 X 2 X 14	Unknown	Excellent	(-)	
22	32 F	Pneumonia	Mild	Bronchial asthma	Normal flora	Normal flora	200 X 2 X 9	Unknown	Excellent	(-)	
23	21 F	Chronic bronchitis	Mild	Anemia	<i>S. pneumoniae</i> (#) <i>H. influenzae</i> (#)	<i>S. pneumoniae</i> (#) <i>H. influenzae</i> (+)	150 X 2 X 14	Unchanged	Poor	(-)	
24	76 M	Chronic bronchitis	Moderate	Bronchial asthma	Normal flora	Normal flora	100 X 2 X 7	Unknown	Good	Flatulence	
25	63 M	Chronic bronchitis	Mild	Bronchial asthma Hypertension	Normal flora	Normal flora	100 X 2 X 7	Unknown	Good	(-)	
26	43 M	Chronic bronchitis	Mild	Bronchial asthma	Normal flora	<i>Haemophilus</i> sp.	150 X 2 X 8	Unknown	Fair	(-)	
27	57 M	Chronic bronchitis	Mild	Bronchial asthma	Normal flora		150 X 2 X 7	Unknown	Good	(-)	
28	69 M	Chronic bronchitis	Moderate	Bronchial asthma	<i>K. pneumoniae</i> (+)	<i>K. pneumoniae</i> (+)	150 X 2 X 5	Unchanged	Good	(-)	
29	50 M	Chronic bronchitis	Moderate	Bronchial asthma Pulmonary emphysema	Normal flora		150 X 2 X 8	Unknown	Fair	(-)	
30	65 M	Chronic bronchitis	Moderate	Bronchial asthma	Normal flora		150 X 2 X 4	Unknown	Poor	(-)	
31	69 F	Chronic bronchitis	Moderate	(-)	<i>S. pneumoniae</i>	Normal flora	200 X 2 X 12	Eradicated	Good	(-)	
32	65 F	Chronic bronchitis	Moderate	Bronchial asthma	<i>Haemophilus</i> sp.	<i>K. pneumoniae</i>	150 X 2 X 5 200 X 2 X 14	Replaced	Good	(-)	
33	35 M	Diffuse panbronchiolitis	Moderate	Chronic sinusitis	Normal flora	Normal flora	150 X 2 X 22	Unknown	Excellent	(-)	
34	78 M	Bronchiectasis	Mild	(-)	Normal flora	Normal flora	150 X 2 X 14	Unknown	Good	(-)	

得られなかったものや悪化したものは無効(Poor)とした。

細菌学的効果は起炎菌と推定される菌の消長により、消失(Eradicated)、減少(Decreased)、不変(Persisted)、菌交代(Replaced)、不明(Unknown)と判定した。

投与前後を通じて発疹、下痢などの副作用症状に留意し、併せて血液一般検査(RBC, Hb, Ht, WBC, 白血球分画, 血小板)、肝機能検査(GOT, GPT, Al-P, T-Bilirubin)、腎機能検査(BUN, S-Cr)、尿所見などの検査を本剤投与前後に行い、異常変動の有無について判定した。

3. 成績

1) 臨床効果

個々の症例の概要を Table 1 に示した。

疾患別の臨床効果において、急性気管支炎の4例は全例有効、急性上気道炎の1例は著効、肺炎の17例は著効4例、有効12例、やや有効1例、慢性気管支炎の10例は有効6例、やや有効2例、無効2例、びまん性汎細気管支炎の1例は著効、気管支拡張症の1例は有効であった。

全例では著効6例、有効23例、やや有効3例、無効2例で、有効率85.3%であった(Table 2)。

2) 細菌学的効果

本剤投与前に起炎菌の検索は29例に実施したが、外来の比較的微軽な疾患であったためほとんどが常在菌であり、8症例で起炎菌が同定された。その内訳は *S. aureus* が肺炎例1例から、*S. pneumoniae* が慢性気管支炎例1例より、*K. pneumoniae* が肺炎例、慢性気管支炎例各1例から、*H. influenzae* が肺炎例2例より、*Haemophilus* sp. が慢性気管支炎例1例から分離され、さらに複数菌感染例の慢性気管支炎1例から、*S. pneumoniae* と *H. influenzae* が検出された。

分離菌別細菌学的効果は消失2、減少1、不変3、菌交代1、不明1で、消失率は42.9%であった。

3) 副作用

副作用は34例中2例にみられ、Case No. 4 で本剤投与開始後4日目に中等症の上腹部痛を認めたが、本剤投与中止後2日間ですみやかに回復した。Case No. 24では、本剤投与開始後2日目に軽症の腹部膨満感を認めたが、本剤の継続内服が可能であり、投与終了後直ちに軽快した。

また、本剤の投与前後に検査した臨床検査成績を Table 3 に示した。臨床検査値異常症例は34例中2例みられ、Case No. 11 で好酸球の増多(3.0→8.0)が、Case No. 20 では GOT と GPT の上昇(GOT: 25→49, GPT: 21→96)が認められたが、いずれも軽度で一過性であり、投与終了後の再検査では正常値に復していた。

Ⅲ. 考 察

RU 28965は胃酸に安定で吸収が良く、150 mg 内服時でも最高血中濃度は $5.6 \pm 0.38 \mu\text{g/ml}$ と、従来のマクロライド剤に比して遙かに高く、また血中半減期も7~10時間と持続性である³⁾。本剤150 mg 内服時の血中濃度を *in vitro* で simulate させ、*S. aureus* 209P の生菌数の変動をみた成績では、10時間後に50%以上の生菌数の減少はみられたものの、 β -ラクタムやアミノ配糖体系の抗生物質と殺菌力の程度が異なり、静菌作用と表現するのが妥当である。RU 28965の最高濃度はMICである $0.2 \mu\text{g/ml}$ を25倍以上も上回ったが、この濃度においても生菌数の大幅な減少はみられていない。したがって、マクロライド剤では濃度の急峻なピークだけでは十分な抗菌作用は保証されず、一定濃度の持続時間が極めて大きな意味を持ってくる。本剤は吸収が良いうえ血中半減期が長時間であることは、静菌性抗生剤の望ましい長所を備えていることになり、150 mg 内服で12時間後の血中濃度が約 $2 \mu\text{g/ml}$ であるから、MICが $2 \mu\text{g/ml}$ の菌の肺

Table 2 Clinical efficacy classified by infection

Diagnosis \ Evaluation	No. of patients	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
Acute bronchitis	4		4			4/4
Acute upper respiratory tract infection	1	1				1/1
Pneumonia	17	4	12	1		16/17 (94.1)
Chronic bronchitis	10		6	2	2	6/10 (60.0)
Diffuse panbronchiolitis	1	1				1/1
Bronchiectasis	1		1			1/1
Total	34	6	23	3	2	29/34 (85.3)

Table 3-1 Laboratory findings before and after administration of RU 28965

Case No.	Before /after treatment	RBC (10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	Plts. (10 ⁴ /mm ³)	WBC (/mm ³)	Differential (%)						S-GOT (IU)	S-GPT (IU)	Al-P (KAU)	T-Bil (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	BUN (mg/dl)
							Baso	Eosino	Neutro		Lympho	Mono						
									Bands	Segs								
1	Before	443	13.3	38.2	28.7	4200	0	2.0	6.0	57.0	26.0	9.0	19	7	*129	0.5	1.0	21.0
	After	464	12.5	39.7	32.9	4900	1.0	3.0	6.0	69.0	11.0	10.0	15	9	*122	—	1.1	21.0
2	Before	550	16.7	51.1	30.6	15700	1.5	38.0	6.0	25.0	25.5	3.5	19	15	6.5	0.3	1.3	12.9
	After	515	15.8	47.8	36.6	10000	0	24.5	2.5	27.0	40.5	5.5	13	13	7.2	0.4	1.1	10.1
3	Before	500	14.8	45.8	25.6	9400	1.0	16.5	9.0	48.0	24.5	1.0	11	3	6.0	0.6	0.8	8.4
	After	462	13.8	42.7	28.5	7300	0.5	5.0	9.5	47.0	37.5	0.5	9	5	6.0	0.4	0.9	8.4
4	Before	470	11.7	37.3	27.2	11500	1.0	6.5	9.5	51.0	29.0	2.5	20	12	9.5	0.2	0.7	18.5
	After	459	11.4	36.0	32.6	8100	0	3.0	12.0	69.5	12.5	3.0	13	8	9.7	0.2	0.8	16.2
5	Before	583	14.0	45.2	18.3	5000	0.5	2.0	12.5	46.5	34.0	3.5	—	—	—	—	—	—
	After	589	13.8	45.5	24.8	8100	0.5	1.0	8.5	55.0	27.5	6.5	15	13	4.4	0.6	1.0	14.6
6	Before	460	14.9	45.1	18.3	10300	0	6.0	17.0	63.0	8.5	5.5	20	20	15.0	0.3	1.0	17.2
	After	445	14.5	43.7	11.6	8200	0.5	18.0	11.0	47.0	21.5	2.0	13	9	12.9	0.3	0.9	14.1
7	Before	484	14.3	43.8	19.0	11100	0.5	0	39.0	35.0	24.0	1.5	17	7	3.6	0.3	0.9	8.1
	After	449	13.1	39.9	29.5	3100	1.0	9.5	6.0	28.0	57.0	3.5	17	11	3.6	0.3	0.8	9.7
8	Before	511	14.8	45.2	26.8	12700	1.5	6.5	8.5	64.0	16.5	3.0	9	8	7.2	0.4	0.8	9.6
	After	532	15.4	46.1	34.1	7600	1.0	11.5	9.0	47.0	26.5	5.0	5	4	7.5	0.6	0.7	9.4
9	Before	460	14.9	45.1	18.3	10300	0	6.0	17.0	63.0	8.5	5.5	20	20	15.0	0.3	1.0	17.2
	After	445	14.5	43.7	11.6	8200	0.5	18.0	11.0	47.0	21.5	2.0	13	9	12.9	0.3	0.9	14.1
10	Before	423	12.2	36.5	20.2	7300	1.0	2.0	2.0	71.0	22.0	2.0	15	9	7.7	0.6	0.8	12.8
	After	412	11.4	36.0	20.4	5400	0	9.0	3.0	58.0	29.0	1.0	13	7	6.3	0.7	0.6	9.1
11	Before	525	16.1	47.5	29.2	8000	0	3.0	19.0	46.0	30.0	2.0	17	17	8.6	0.9	0.8	9.8
	After	492	14.4	43.0	28.8	6900	0	8.0	10.0	35.0	46.0	1.0	29	32	8.1	0.6	1.0	8.1
12	Before	466	13.8	44.0	24.6	10400	1.0	0	18.0	48.0	26.0	7.0	23	27	10.8	0.4	0.9	12.0
	After	453	13.5	41.0	20.6	5500	1.0	2.0	9.0	43.0	41.0	4.0	9	11	8.3	0.6	0.7	17.8
13	Before	479	14.9	45.5	24.0	6700	3.0	16.0	11.0	31.0	36.0	3.0	10	5	6.7	0.6	0.6	9.5
	After	477	14.8	44.0	28.0	7100	3.0	4.0	8.0	41.0	43.0	1.0	5	2	7.1	0.6	1.0	12.3
14	Before	498	16.3	49.0	21.4	8100	0	3.0	23.0	35.0	36.0	3.0	24	24	11.3	0.9	1.2	14.1
	After	565	18.5	53.5	18.0	7800	2.0	3.0	7.0	42.0	43.0	2.0	16	29	11.3	0.8	1.2	22.6
15	Before	410	13.4	42.0	20.6	5300	2.0	0	8.0	58.0	27.0	5.0	14	11	2.7	0.3	1.2	13.3
	After	432	13.6	41.0	31.5	6600	0	1.0	6.0	73.0	19.0	1.0	22	14	2.3	0.3	0.8	17.1
16	Before	467	12.6	41.5	38.0	14200	0	0	12.0	66.0	21.0	1.0	7	4	6.4	0.4	0.6	9.6
	After	436	12.2	37.5	30.6	5300	2.0	6.0	10.0	34.0	47.0	1.0	8	5	5.3	0.2	0.9	14.1
17	Before	445	13.4	41.0	23.4	12100	0	0	3.0	74.0	23.0	0	9	5	5.6	0.3	0.8	11.4
	After	426	12.6	36.5	28.8	6500	0	3.0	11.0	37.0	47.0	2.0	11	10	5.7	0.2	0.7	9.6

* :IU

Table 3-2 Laboratory findings before and after administration of RU 28965

Case No.	Before/after treatment	RBC (10 ⁶ /mm ³)	Hb (g/dl)	Ht (%)	Plts. (10 ⁹ /mm ³)	WBC (/mm ³)	Differential (%)					S-GOT (IU)	S-GPT (IU)	Al-P (KAU)	T-Bil (mg/dl)	S-Cr ²⁺ (mg/dl)	BUN ²⁺ (mg/dl)
							Baso	Eosino	Bands	Neutro	Lympho	Mono					
18	Before	486	14.9	43.8	23.5	8000	0.5	8.0	9.0	47.0	28.5	7.0	15	11	6.4	0.6	1.3
	After	470	13.7	41.4	24.8	7300	0.5	16.0	7.5	34.5	40.0	1.5	10	6	6.8	0.5	1.3
19	Before	413	12.3	37.4	26.5	7200	0.5	7.0	9.5	44.0	36.5	2.5	19	22	4.5	0.2	0.7
	After	447	13.3	40.2	27.3	5800	0.5	6.5	16.0	53.5	20.5	3.0	20	20	4.9	0.3	1.0
20	Before	573	17.5	53.7	32.9	9700	0.5	9.0	9.5	42.5	32.0	1.5	25	21	7.0	0.6	1.3
	After	534	16.5	50.0	36.6	9400	2.0	1.0	6.0	49.0	33.5	8.5	49	96	8.2	0.2	1.3
21	Before	482	14.0	42.0	39.9	9700	0	6.5	7.0	51.0	30.0	4.0	7	5	8.9	0.4	0.8
	After	484	13.8	42.7	43.4	6100	0	2.0	6.0	53.0	35.5	3.0	14	14	10.5	0.2	0.7
22	Before	413	12.3	37.4	26.5	7200	0.5	7.0	9.5	44.0	36.5	2.5	19	22	4.5	0.2	0.7
	After	447	13.3	40.2	27.3	5800	0.5	6.5	16.0	53.5	20.5	3.0	20	20	4.9	0.3	1.0
23	Before	388	9.8	33.0	19.4	7300	0	3.0	1.0	70.0	24.0	2.0	14	8	6.3	0.3	0.7
	After	412	10.1	32.5	16.4	5500	0	2.0	4.0	60.0	33.0	1.0	13	9	5.9	0.5	0.6
24	Before	397	12.6	39.0	16.2	8300	0.5	2.5	12.0	70.5	12.0	2.0	9	4	7.5	0.6	1.1
	After	369	11.7	36.1	20.2	4200	0.5	11.5	7.0	43.0	33.5	4.5	17	5	7.5	0.3	0.9
25	Before	521	15.5	47.0	28.3	8800	1.5	4.5	12.0	54.5	26.0	1.0	11	14	7.5	0.3	1.5
	After	515	15.4	46.0	25.1	7700	0.5	2.0	12.5	55.5	27.0	2.5	15	11	7.1	0.4	1.2
26	Before	524	16.5	50.1	23.9	13300	1.0	0.5	5.5	65.5	23.0	4.5	16	7	6.4	0.6	1.1
	After	517	16.1	49.0	22.6	5400	0.5	9.5	7.5	49.0	31.5	2.0	16	9	6.0	1.0	1.1
27	Before	476	13.9	42.4	24.1	8300	0	2.0	10.0	51.5	34.0	2.5	14	11	5.5	0.6	1.0
	After	495	14.6	43.4	22.1	6400	0.5	6.0	7.5	42.0	39.0	5.0	16	14	5.3	0.5	1.0
28	Before	498	15.2	45.1	28.4	4300	0.5	4.0	10.0	49.0	30.0	6.0	18	12	7.7	0.5	1.1
	After	470	14.5	43.2	48.1	6800	0.5	1.5	8.5	51.0	35.5	3.0	21	18	8.0	0.7	1.1
29	Before	580	17.9	54.5	45.3	6600	1.5	10.0	2.0	42.5	41.5	2.5	15	11	6.9	0.8	1.0
	After	544	16.6	51.7	41.1	7900	0	1.0	9.5	53.5	32.0	4.0	15	18	6.3	0.7	0.9
30	Before	473	14.9	45.8	18.8	11200	0.5	4.0	9.5	66.5	14.5	5.0	17	14	3.9	0.4	1.2
	After	442	14.2	42.8	21.4	9600	0.5	8.0	15.0	48.0	25.0	3.5	24	21	4.1	0.3	1.2
31	Before	384	11.6	35.4	45.0	9300	1.0	4.5	10.0	46.5	34.5	3.5	15	10	6.1	0.3	0.9
	After	396	11.5	36.9	44.0	8200	0	1.0	7.5	39.5	44.5	7.5	10	10	6.3	0.3	0.9
32	Before	428	12.6	38.8	30.7	9400	1.0	1.0	11.0	61.5	23.5	2.0	12	11	5.8	0.5	0.9
	After	423	12.5	38.5	38.6	8200	1.5	0	9.5	58.5	30.5	1.5	12	8	5.7	0.2	1.1
33	Before	544	15.7	48.7	27.2	12700	0	3.5	10.0	51.5	33.0	2.0	16	14	8.4	0.6	0.9
	After	505	14.7	45.5	24.3	8600	1.5	4.0	13.5	45.0	33.0	3.0	23	15	7.4	0.6	1.1
34	Before	449	14.9	47.3	27.1	6400	0	12.0	13.5	48.5	21.5	4.5	9	7	6.2	0.5	1.3
	After	463	15.5	48.4	22.3	6000	0.5	18.0	9.0	43.0	21.0	7.0	16	9	6.5	0.6	1.3

炎には150 mg 1日2回の内服で対処し得る理屈となる。

呼吸器感染症34例の臨床評価では、急性気管支炎や肺炎では満足すべき成績であったが、慢性気管支炎では有効例は10例中6例とやや低率であった。慢性気管支炎での臨床効果の発現には薬剤の喀痰内濃度も大きな要因であり、喀痰内濃度は血中濃度の1/10～1/20である点³⁾は、慢性気管支炎の治療成績の向上の隘路と考えられる。*H. influenzae* 肺炎が2例あり、2例とも臨床的に有効であったが1例は菌が残存した。RU 28965の3.13 µg/mlでは約1/3の *H. influenzae* が発育阻止される程度であるので、150 mgの内服で3 µg/ml以上の血中濃度が持続するのは約8時間であるところから³⁾、150 mg 1日2回の投与では不十分といえる。*H. influenzae* の MIC₉₀である6.25 µg/ml³⁾の血中濃度を絶えず維持するには、300～600 mgを1日3～4回内服することになるので、*H. in-*

fluenzae 肺炎に対する臨床用量の設定はなお検討を要する点であろう。とはいえ、従来のマクロライド系抗生物質の約1/4の投与量で、急性気管支炎と肺炎に高い有効率をおさめたことは評価に値する成績であり、経口剤の適応となる軽症、中等症の肺炎、気管支炎に期待できる薬剤といえる。

文 献

- 1) 島田 馨, 稲松孝思, 浦山京子, 岡 慎一: Ce-furoxime axetil (CXM-AX) の薬動学的モデルを用いた基礎的研究ならびに臨床的研究. *Chemotherapy* 34(S-5): 485～491, 1986
- 2) 日本ルセル(株)社内資料: RU 28965説明書
- 3) 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

RU 28965, PHARMACOKINETIC MODEL AND CLINICAL EVALUATION

KAORU SHIMADA and HAJIME GOTO

Department of Infectious Diseases, Institute of Medical Science, University of Tokyo, Tokyo

KAZUFUTO FUKAYA

Department of Internal Medicine, Yokohama Teishin Hospital

TAKASHI INAMATSU, MAKIKO FUKAYAMA and AKIHIKO KATO

Disease Section, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital, Tokyo

YASUYUKI SANO and YASUFUMI MIYAMOTO

Department of Internal Medicine, Doai Memorial Hospital

We investigated the variation in viable count of *S. aureus* 209 P over time by simulating the blood level of RU 28965 in an *in vitro* pharmacodynamic model after oral administration of 150 mg.

RU 28965 was bacteriostatic and the strain count 10h after administration decreased by approximately 50%. The clinical efficacy and safety of RU 28965 were investigated after administering the drug to 4 cases of acute bronchitis, 1 of acute upper respiratory infection, 17 of pneumonia, 10 of chronic bronchitis and 1 of bronchiectasis, totalling 34 cases.

A single dose of 100～200 mg of RU 28965 was administered twice or three times a day for 4～22 consecutive days. The results revealed that 6 cases were markedly effective, 23 cases effective, 3 cases fairly effective and 2 cases ineffective, with an efficacy rate of 85.3%. Bacteriologically, *S. aureus* was isolated in 1 case, *S. pneumoniae* in 1, *K. pneumoniae* in 2, *H. influenzae* in 2, *Haemophilus* sp. in 1 and *S. pneumoniae* + *H. influenzae* in 1, with an elimination rate of 42.9%, which was slightly low.

As to side-effects, 1 case of upper abdominal pain and 1 of flatus were observed. Abnormal laboratory test values were detected in 1 case of eosinophilia and 1 of raised GOT and GPT. These were, however, mild.

From the above mentioned data, we conclude that RU 28965 is an effective oral antibiotic against respiratory infections.