

RU 28965に関する基礎的・臨床的研究

柴 孝也・斎藤 篤・嶋田甚五郎・加地正伸
奥田新一郎・堀 誠治・宮原 正
東京慈恵会医科大学第二内科学教室

松本文夫・桜井 磐・北條敏夫
神奈川県衛生看護専門学校附属病院内科

上田 泰
東京慈恵会医科大学

新しく開発されマクロライド系抗生剤 RU 28965について吸収・排泄および臨床効果を検討し、以下の成績を得た。

1. 吸収・排泄

健康成人男子志願者に、RU 28965 150 mg および MOM 600 mg を Cross over 法により 1 回経口投与し、血中濃度ならびに尿中排泄を比較した。最高血中濃度は、RU 28965 が $5.15 \mu\text{g/ml}$ (2 時間後)、MOM が $1.34 \mu\text{g/ml}$ (30 分後) に達し、以後経時的に漸減し、その血中半減期はそれぞれ 6.83 時間、0.69 時間であった。投与後 8 時間までの尿中回収率は、RU 28965 で 5.1%、MOM で 2.1% であった。

2. 臨床成績

急性咽頭炎、急性扁桃炎、細菌性肺炎各 1 例、急性気管支炎 5 例、慢性気管支炎 3 例などの内科領域における諸感染症の 11 例に RU 28965 を使用し、有効 9 例、やや有効 1 例、無効 1 例の成績を得た。全例に自・他覚的な副作用は認められず、また本剤使用によると思われる臨床検査値の異常変動も認められなかった。

RU 28965 はフランス、ルセル・ユクラフ社で創製されたエリスロマイシン 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半合成マクロライド系の経口剤である。RU 28965 は Erythromycin (EM) に比べ、胃酸抵抗性に優れているとともに良好な吸収性、長い半減期などの特徴を有している¹⁾。

今回、RU 28965 の吸収・排泄について若干の検討を行うとともに、内科系諸感染症に対する臨床評価を試みたので、以下それらの成績を報告する。

I. 血中濃度・尿中排泄

1. 対象ならびに測定方法

健康成人男子志願者 6 名 (Table 1) を対象に、早朝空腹時 RU 28965 150 mg および Midecamycin acetate (MOM) 600 mg 1 回投与後の血中濃度・尿中濃度を Cross over 法によって検討した。採血時間は両剤とも投与前、投与後 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8 時間である。

血中濃度測定と同時に RU 28965, MOM 投与後 0~2,

Table 1 Summary of healthy male volunteers

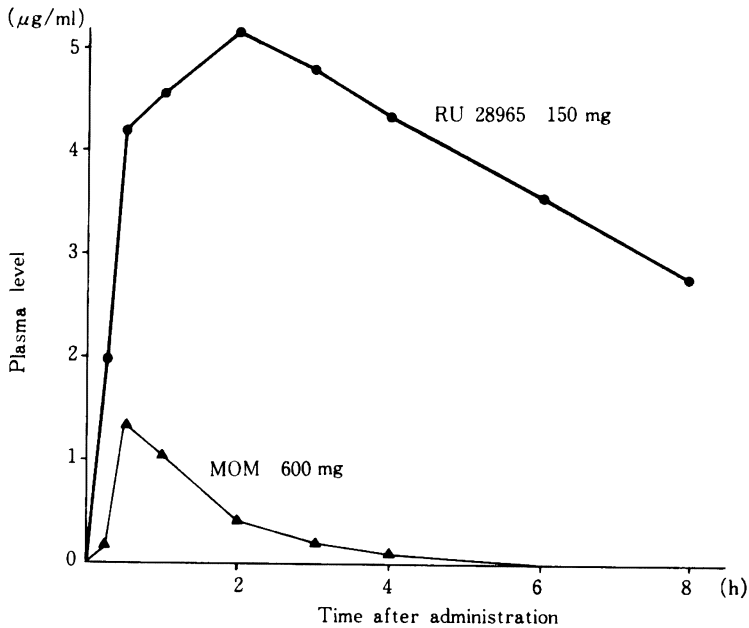
Case No.	Age (yrs.)	Height (cm)	Weight (kg)
1	22	180.2	71.1
2	22	168.9	69.6
3	22	172.6	77.1
4	22	165.8	60.4
5	20	167.5	73.1
6	21	176.9	75.4

Table 2 Plasma levels of RU 28965 and MOM in healthy volunteers, cross-over (n=6)

Drug	Case No.	Plasma levels ($\mu\text{g/ml}$)							
		0.25	0.5	1	2	3	4	6	8 (h)
RU 28965 150 mg	1	2.64	3.86	6.48	7.05	6.09	5.27	4.93	3.55
	2	2.06	4.37	4.40	7.36	7.15	6.53	4.94	4.09
	3	3.46	5.27	4.77	5.00	4.43	3.96	3.09	2.44
	4	1.77	4.69	4.43	3.94	4.12	3.67	2.93	2.18
	5	2.06	5.64	4.74	4.96	4.18	4.15	3.09	2.88
	6	N. D.	1.41	2.51	2.59	2.77	2.59	2.28	1.48
	Mean \pm S. E.	2.00 ± 0.47	4.21 ± 0.62	4.56 ± 0.52	5.15 ± 0.74	4.79 ± 0.64	4.36 ± 0.56	3.54 ± 0.46	2.77 ± 0.39
MOM 600 mg	1	0.41	1.52	0.54	0.34	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
	2	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.
	3	0.38	1.19	0.64	0.33	0.22	N. D.	N. D.	N. D.
	4	0.29	2.61	1.03	0.50	0.34	0.23	N. D.	N. D.
	5	N. D.	2.32	2.32	0.95	0.44	0.31	N. D.	N. D.
	6	N. D.	0.41	1.67	0.37	0.20	N. D.	N. D.	N. D.
	Mean \pm S. E.	0.18 ± 0.08	1.34 ± 0.42	1.03 ± 0.34	0.42 ± 0.13	0.20 ± 0.07	0.09 ± 0.06	—	—

N. D. : Not detected

Fig. 1 Plasma levels of RU 28965 and MOM in healthy volunteers (n=6)



2~4, 4~6, 6~8, 8~10時間の各尿について尿中濃度を測定し、これに各時間帯での尿量を乗じて尿中排泄量を算出し、使用量との比から10時間累積尿中回収率を求めた。

RU 28965およびMOMの濃度測定は、*Micrococcus luteus* ATCC 9341を検定菌とする薄層カップ法により行った。

RU 28965およびMOMの血中濃度については、one compartment open modelに従って薬動学的定数を算出した。

2. 成績

1) 血中濃度

RU 28965 150 mg, MOM 600 mg (200 mg×3錠)を内服した際の血中濃度推移はTable 2, Fig. 1のごとくである。RU 28965は投与2時間後に最高値平均5.15 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に達し、以後漸減して8時間後には2.77 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。一方、MOMは0.5時間後の最高値でも1.34 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり、6時間以降は全例測定限界値以下であった。なお、MOM投与群においては、すべての採血時間において血中薬剤濃度が測定限界以下の例が1例みられた。

薬動学的パラメーターはTable 3に示すとおりであり、血中半減期($T_{1/2}$)、血中濃度曲線下面積(AUC)とも、RU 28965の6.83時間、58.80 $\mu\text{g}/\text{ml}\cdot\text{hr}$ に対し、MOM

はそれぞれ0.69時間、2.45 $\mu\text{g}/\text{ml}\cdot\text{hr}$ と大きな差がみられた。

2) 尿中排泄

RU 28965 150 mg および MOM 600 mg を内服したときの尿中排泄はFig. 2, Table 4に示すとおりである。尿中濃度はRU 28965 150 mg, MOM 600 mg 投与群とも0~2時間において最高となり、前者で22.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、後者で94.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。10時間までの累積尿中回収率は、RU 28965 150 mgの5.1%に対してMOM 600 mgでは2.1%であった。

II. 臨床成績

1. 対象および方法

内科系諸感染症のうち急性咽頭炎1例、急性扁桃炎1例、急性気管支炎5例、細菌性肺炎1例、慢性気管支炎3例の計11例にRU 28965を使用した。年齢分布は21~83歳で、性別は男性4例、女性7例であった。

本剤の使用量は200~300 mg/日で、1日2~3回食前に投与した。使用期間は4~8日、総使用量は1000~2400 mgであった。

2. 成績

本剤を臨床使用した成績はTable 5に示すとおりである。臨床効果(Table 6)は、有効9例、やや有効1例、

Table 3 Pharmacokinetic parameters for RU 28965 and MOM calculated by one-compartment open model from plasma levels following a single oral administration in fasting healthy male volunteers

Drug	Case No.	Ka (h ⁻¹)	Kel (h ⁻¹)	Time lag (h)	T _{1/2} (h)	Cmax ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Tmax (h)	AUC ($\mu\text{g}/\text{ml}\cdot\text{h}$)
RU 28965 150 mg	1	1.68	0.11	0.04	6.17	6.82	1.76	73.65
	2	0.67	0.16	0	4.25	7.10	2.68	68.65
	3	10.31	0.10	0.15	7.09	5.31	0.61	56.86
	4	15.38	0.09	0.22	7.70	4.70	0.56	53.86
	5	11.41	0.09	0.15	7.84	5.31	0.58	62.35
	6	2.13	0.09	0.25	7.94	2.85	1.82	37.43
	Mean	—	0.11	0.14	6.83	5.35	1.34	58.80
MOM 600 mg	1	12.50	1.22	0.22	0.57	1.30	0.43	1.37
	2	—	—	—	—	—	—	—
	3	8.55	0.89	0.14	0.78	1.08	0.44	1.58
	4	12.01	0.92	0.23	0.75	2.01	0.46	2.69
	5	4.83	0.86	0.25	0.81	2.60	0.69	4.41
	6	1.86	1.29	0.28	0.54	1.23	0.92	2.19
Mean	—	1.04	0.22	0.69	1.64	0.59	2.45	

Fig. 2 Urinary excretion of RU 28965 and MOM in healthy volunteers (Cross-over)

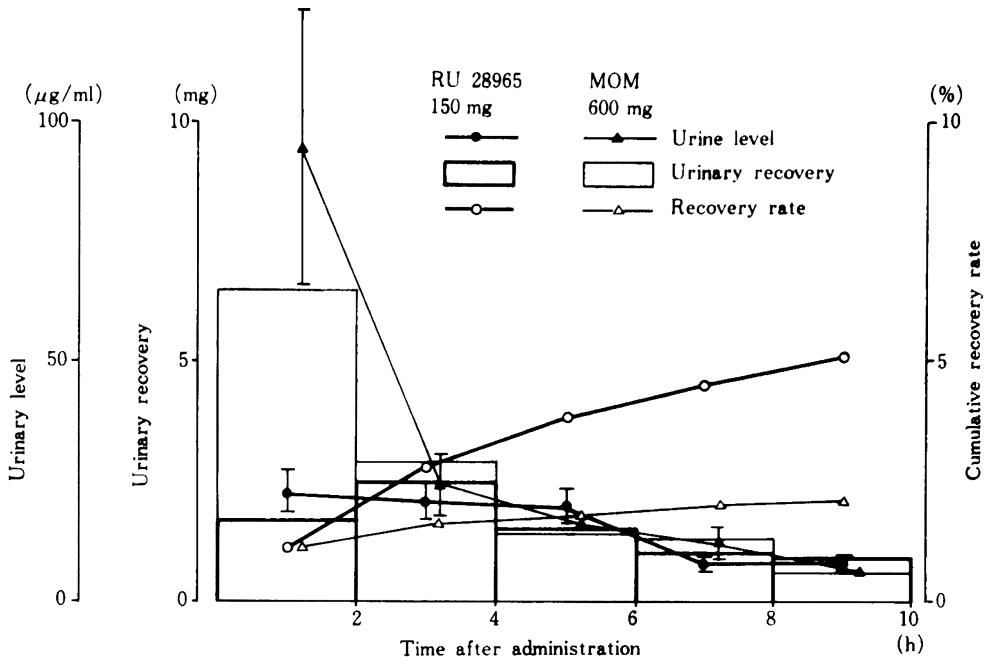


Table 4 Urinary excretion of RU 28965 and MOM in healthy volunteers, cross-over (n=6)

Drug	Case No.	0~2		2~4		4~6		6~8		8~10		0~10 (h)	
		Level (µg/ml)	Recovery (mg)	Level (µg/ml)	Recovery (mg)	Level (µg/ml)	Recovery (mg)	Level (µg/ml)	Recovery (mg)	Level (µg/ml)	Recovery (mg)	Level (µg/ml)	Recovery (mg)
RU 28965 150 mg	1	35.4	2.6	28.3	2.7	21.8	1.4	17.1	1.2	10.4	1.0	8.9	5.9
	2	15.1	1.5	18.9	4.5	33.2	2.2	3.9	1.5	14.3	1.0	10.7	7.1
	3	13.5	3.6	9.1	4.0	12.9	1.9	6.2	1.5	4.2	1.3	12.3	8.2
	4	33.5	1.2	34.8	1.4	26.4	1.2	7.1	0.9	6.1	0.3	5.0	3.3
	5	27.2	0.8	21.0	2.1	14.2	1.3	7.5	1.0	8.4	1.3	6.5	4.3
	6	11.8	0.6	12.6	0.5	10.5	0.9	4.9	0.1	4.0	0.7	2.8	1.9
	Mean	22.8	1.7	20.8	2.5	19.8	1.5	7.8	1.0	7.9	0.9	7.7	5.1
	± S. E.	±4.3	±0.5	±3.9	±0.6	±3.6	±0.2	±1.9	±0.2	±1.6	±0.2	±1.5	±1.0
MOM 600 mg	1	182.0	12.2	25.4	2.1	21.0	1.2	8.2	1.1	8.0	0.7	17.3	2.9
	2	33.8	2.4	15.8	2.1	13.1	1.2	1.8	0.9	5.7	0.4	7.0	1.2
	3	42.0	4.5	12.6	4.4	12.6	1.2	9.0	1.4	4.9	0.9	12.4	2.1
	4	159.0	6.5	23.6	1.3	15.5	0.9	9.8	0.6	3.9	0.3	9.6	1.6
	5	129.0	11.6	12.2	1.7	10.7	1.4	16.5	1.6	6.2	0.7	17.0	2.8
	6	18.9	1.9	54.4	5.6	23.4	2.2	25.8	1.9	7.7	0.6	12.2	2.0
	Mean	94.1	6.5	24.0	2.9	16.1	1.4	11.9	1.3	6.1	0.6	12.6	2.1
	± S. E.	±29.0	±1.8	±6.5	±0.7	±2.1	±0.2	±3.4	±0.2	±0.6	±0.1	±1.7	±0.3

Table 5 Clinical effect of RU 28965

Case No.	Age Sex	B. W. (kg)	Diagnosis	Severity	Underlying disease or complication	Isolated organism		Administration RU 28965 (mg X times X days)	Evaluation		Side-effects	Abnormal laboratory findings
						Before	After		Bacteriological	Clinical		
1	44 F	42	Laryngopharyngitis	Mild	Chronic renal insufficiency	A group <i>β-Streptococcus</i> sp.		100 X 2 X 5	Eradicated	Good	(-)	(-)
2	21 F	49	Acute tonsillitis	Moderate	(-)	<i>S. aureus</i>		100 X 3 X 4	Unknown	Poor	(-)	(-)
3	75 F	35	Acute bronchitis	Mild	Coronary failure			100 X 2 X 7	Unknown	Good	(-)	(-)
4	32 F	43	Acute bronchitis	Mild	Anemia			100 X 2 X 7	Unknown	Good	(-)	(-)
5	44 M	63	Acute bronchitis	Mild	(-)			100 X 3 X 8	Unknown	Good	(-)	(-)
6	30 F	48	Acute bronchitis	Moderate	(-)	<i>S. aureus</i>		100 X 3 X 8	Eradicated	Good	(-)	(-)
7	79 M	62	Acute bronchitis	Mild	(-)			100 X 3 X 5	Unknown	Good	(-)	(-)
8	32 F	52	Pneumonia	Moderate	(-)			100 X 3 X 7	Unknown	Good	(-)	(-)
9	56 M	53	Chronic bronchitis	Mild	(-)	<i>H. influenzae</i>	<i>H. influenzae</i>	100 X 2 X 7	Unchanged	Fair	(-)	(-)
10	56 M	68	Chronic bronchitis	Mild	Diabetes Pneumonectomy	<i>S. aureus</i>		150 X 2 X 8	Eradicated	Good	(-)	(-)
11	83 F	46	Chronic bronchitis	Mild	(-)			100 X 3 X 5	Unknown	Good	(-)	(-)

無効1例であり、有効率は81.8%であった。細菌学的効果(Table 7)を判定し得た5例では、菌消失3例、不変1例、不明1例であり、菌消失率は75.0%であった。

副作用は全例において認められず、臨床検査値の特に記すべき異常変動は認められなかった(Table 8)。

Ⅲ. 考 案

今回検討したRU 28965は、エリスロマイシンの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された半合成のマクロライド系抗生剤である。RU 28965の吸収・排泄ならびに呼吸器感染症に対する臨床検討を試みた。

1. 吸収・排泄

本系剤は胃酸に対する安定性に大きな問題を残しているが、RU 28965はEMに比べて酸に対して安定であり、良好な吸収性と血中半減期の長さの特徴としている¹⁾。我々の健康成人男子志願者6名を対象としたRU 28965 150 mg 1回内服時の血中濃度は、2時間後に最高値5.15 $\mu\text{g/ml}$ に達し、以後 $T_{1/2}$ は6.83時間で漸減し、10時間までの累積尿中回収率は5.1%であった。EMを始めとする同系剤300~500 mgを経口使用した場合、おおよその最高血中濃度は1 $\mu\text{g/ml}$ またはそれ以下である²⁾。我々の検討したMidcamycin acetate(MOM)600 mg 1回

内服では、最高値は30分後にあり1.34 $\mu\text{g/ml}$ 、 $T_{1/2}$ 0.69時間であり、10時間までの累積尿中回収率は2.1%とRU 28965に比べ低かった。このようにRU 28965の血中濃度は同系剤に比べ2~4倍高く、尿中移行も優れており、この特徴を理解したうえで適正な症例に使用したならば臨床効果は期待される。

2. 臨床

内科領域における呼吸器感染症11例に本剤を臨床使用し、有効9例、やや有効1例、無効1例であり、有効率は81.8%であった。細菌学的効果を判定し得た5例では、菌消失3例、不変、不明各々1例であり、消失率は75.0%であった。本剤の $T_{1/2}$ は約6時間と知られている同系剤の中では最も長く、200 mg分2あるいは300 mg分2にて十分な臨床効果が期待される。使用量、使用回数など詳細な検討が必要であろう。

3. 安全性

本剤を健康成人男子志願者6名ならびに臨床例11例に使用した結果、自・他覚的副作用はなく、臨床検査値の異常変動も認められなかった。従来のマクロライド系抗生剤に時にみられる胃部不快感、食欲不振などの副作用もみられなかった。

以上、新しく開発されたマクロライド系抗生剤RU 28965の吸収・排泄、臨床効果について検討した。

Table 6 Clinical effect of RU 28965

Diagnosis	Total	Clinical Effect				Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Laryngopharyngitis	1		1			100
Acute tonsillitis	1				1	0
Acute bronchitis	5		5			100
Pneumonia	1		1			100
Chronic bronchitis	3		2	1		66.7
Total	11	0	9	1	1	81.8

Table 7 Bacteriological effect of RU 28965

Organism		Total	Bacteriological effect			
			Eradicated	Replaced	Unchanged	Unknown
Single infection	A group β - <i>Streptococcus</i> sp.	1	1			
	<i>S. aureus</i>	3	2			1
	<i>H. influenzae</i>	1			1	
Total		5	3	0	1	1

Table 8 Laboratory findings before and after administration of RU 28965

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		Lymph (%)	Mono (%)	PT (SEC)	S-GOT (U)	S-GPT (U)	Al-P (U)	T-Bil (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	C-Cr (ml/min)	BUN (mg/dl)
									Stabs. (%)	Segs. (%)										
1	Before	208	6.4	19.2	9.1	3600	5	1	13	50	29	2	—	24	12	115	0.6	11.4	0	81.5
	After	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	16	8	138	0.2	9.1	0	53.7
2	Before	469	12.8	39.7	16.4	7400	—	—	—	—	—	—	—	24	20	8.6	0.8	1.0	—	21.0
	After	460	12.9	41.0	13.6	7100	—	—	—	—	—	—	—	20	18	8.3	0.3	1.0	—	19.7
3	Before	484	14.8	44.3	32.5	7700	0	0	2	45	42	11	—	26	17	6.3	—	—	—	—
	After	456	14.5	43.8	31.4	4900	3	0	4	40	44	9	—	25	19	8.9	—	—	—	—
4	Before	451	11.4	35.0	38.7	6700	0	0	2	76	18	4	—	12	9	1.2	0.4	0.8	—	12.0
	After	430	10.7	32.9	36.0	7000	3	1	6	65	24	1	—	11	4	1.2	0.5	0.5	—	12.0
5	Before	486	14.4	43.7	21.4	10600	2	0	21	59	17	1	—	24	18	6.6	0.8	0.9	—	19.6
	After	486	14.2	44.3	27.4	6000	1	0	14	36	48	1	—	20	19	7.1	0.8	0.9	—	19.7
6	Before	459	14.2	42.0	32.4	11300	2	0	8	55	31	4	—	20	16	6.9	—	0.9	—	16.4
	After	409	12.1	37.0	39.9	7900	2	0	8	46	43	3	—	16	16	6.4	—	0.9	—	16.9
7	Before	394	12.4	39.0	36.4	8900	1	0	8	62	28	2	—	30	29	8.9	0.8	1.0	—	18.4
	After	386	13.0	39.3	39.4	7500	1	0	7	42	50	1	—	27	24	8.6	0.7	0.9	—	18.9
8	Before	393	11.5	33.7	35.2	9100	3	0	11	44	36	6	—	23	31	9.2	—	—	—	—
	After	405	11.9	35.6	30.8	5400	5	1	6	41	40	7	—	19	21	8.6	—	—	—	—
9	Before	430	13.5	40.5	24.0	4100	4	0	2	62	27	5	—	14	6	1.9	0.6	1.0	—	14.0
	After	424	13.6	39.9	29.8	4100	1	0	1	66	30	2	—	12	5	1.8	0.5	0.5	—	13.0
10	Before	548	15.0	45.7	29.4	8900	0	1	2	64	31	2	—	16	12	2.0	0.4	0.8	—	14.0
	After	531	14.9	44.6	29.0	7400	6	1	0	66	23	4	—	23	25	1.8	0.5	0.9	—	19.0
11	Before	445	14.0	42.2	23.4	7200	1	0	8	66	22	3	—	24	18	7.4	0.7	1.0	—	19.8
	After	448	14.4	42.3	26.4	7100	1	0	12	47	38	2	—	18	17	7.5	0.7	0.9	—	18.8

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) 清水喜八郎: マクロライド系抗生物質とリンコマ

イシシ系抗生物質, 化学療法ハンドブック 改訂第3版(上田 泰, 清水喜八郎編), 156-165, 水井書店, 1986

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON RU 28965

KOHYA SHIBA, ATSUSHI SAITO, JINGORO SHIMADA, MASANOBU KAJI,
SHINICHIRO OKUDA, SEJI HORI and TADASHI MIYAHARA
Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Jikei University

FUMIO MATSUMOTO, IWAO SAKURAI and TOSHIO HOJO
Dept. of Internal Medicine, Kanagawa Prefectural School of Nursing and Hygiene Hospital

YASUSHI UEDA
School of Medicine, Jikei University

We performed basic and clinical studies on RU 28965, a new macrolide antibiotic, and obtained the following results.

1. Absorption and excretion

RU 28965 (150 mg) and MOM (600 mg) were compared by cross-over method for their concentrations in blood and excretion in urine after single p.o. administration to healthy adult volunteers. The maximum blood concentration of RU 28965 and MOM was 5.15 $\mu\text{g/ml}$ (2h) and 1.34 $\mu\text{g/ml}$ (30 min), respectively, which decreased with time. The half-life was 6.83h for RU 28965 and 0.69h for MOM. The urinary recovery rate up to 8h after p.o. administration was 5.1% for RU 28965 and 2.1% for MOM.

2. Clinical results

RU 28965 was given to 1 case each of laryngopharyngitis, acute tonsillitis and pneumonia, 5 cases of acute bronchitis and 3 of chronic bronchitis, a total of 11 cases of respiratory infection. Results were 9 good cases, 1 fair and 1 poor case. No noteworthy side-effects or abnormal laboratory findings attributable to RU 28965 were observed.