

RU 28965(Roxithromycin)の基礎的研究ならびに呼吸器感染症における評価

後藤 純・後藤陽一郎・重野秀明
生田真澄・田代隆良・那須 勝
大分医科大学第二内科学教室

新しく開発された経口抗生物質 RU 28965の基礎的検討と呼吸器感染症における治療成績ならびに安全性に対する検討を行った。

当院において各種臨床材料から分離された8菌種についてMICを測定し、本剤とEM, JM, MDMのそれとを比較した。グラム陽性菌に対してはEMに次ぐ成績であったが、*H. influenzae*に対しては他のMLs剤同様やや不十分な成績であった。

慢性気管支炎及び続発性気管支炎4例に100 mg, 200 mg投与を行い、血中・喀痰中移行濃度を検討した。その結果、従来のMLs剤に比べ飛躍的に吸収が良く半減期が延びており、その結果、高い血中濃度と喀痰中濃度が長時間維持された。

臨床的検討において、呼吸器感染症患者9名に1日300 mg, 400 mg投与を行った。有効率は56%であった。副作用は1例にGOTのみ軽度上昇がみられたが、その他の患者に異常は認められなかった。

新しく開発されたRU 28965(Roxithromycin)は、Fig. 1に示すごとくErythromycin Aの9位のケトンをも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。

本剤は経口剤として用いられ、従来のマクロライド剤(以下、MLsと略)に比べ胃酸抵抗性に優れ、吸収が良く、半減期は約7-10時間と長い、抗菌力、抗菌スペクトルはEMとほぼ等しいとされている¹⁾。

今回、私達はMLsの中での本剤の位置と臨床的価値を評価する目的で、臨床分離株に対する本剤と他の同系剤との抗菌力を比較し、呼吸器感染症患者に投与した場合の血中濃度及び喀痰中移行濃度を測定した。さらに、呼吸器感染症患者9名に本剤を投与した際の臨床効果を検討したので併せて報告する。

I. 材料ならびに方法

1. 臨床分離株に対する抗菌力

大分医科大学医学部附属病院において、最近の各種臨床材料から分離された8菌種301株について、規定の方法により本剤と他のMLsの抗菌力を測定した。

グラム陽性球菌 Methicillin感受性 *S. aureus* (MSSA) 38株, Methicillin耐性 *S. aureus* (MRSA) 38株, *E. faecalis* 40株, *E. avium* 30株, *E. faecium* 15株

グラム陰性桿菌: *H. influenzae* 36株

ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌: *P. aeruginosa* 50株,

A. calcoaceticus 54株

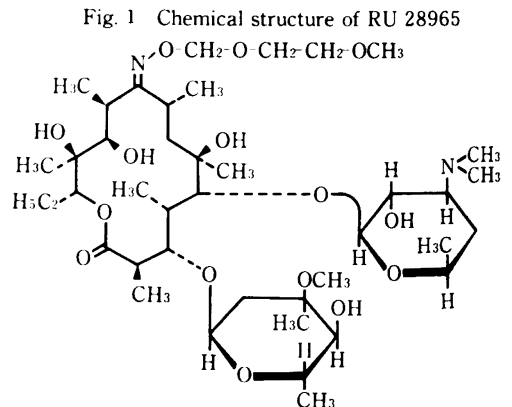
比較対照薬剤はRU 28965(日本セル(株)提供), Ery-

thromycin(EM:塩野義製薬(株)提供), Josamycin(JM:山之内製薬(株)提供), Midecamycin(MDM:明治製薬(株)提供)とした。

抗菌力の測定方法は日本化学療法学会規定の標準法に従い、最小発育阻止濃度(MIC)を求めた。測定用平板培地はミューラーヒントン寒天培地(BBL), 増菌用培地はミューラーヒントンプロス(BBL)を用いた。 10^6 cfu/mlの菌液をマイクロプランター(佐久間製作所)にて接種し、18-20時間培養後判定を行った。含有薬剤の濃度は、100 μ g/mlから0.05 μ g/mlまでの2倍希釈系列で12段階作成した。対照菌株として *S. aureus* 209P株を用いた。

2. 血中及び喀痰への移行濃度

RU 28965を呼吸器感染症患者に空腹時1回投与した



際、血中及び喀痰中移行濃度を測定した。投与量は200 mgが2名、100 mgが2名で、疾患の内訳は慢性気管支炎2名、続発性気管支炎2名であった。本剤投与後1, 2, 4, 6, 8, 12時間目に採血し、本剤投与時～1時間, 1～2, 2～4, 4～6, 6～8, 8～12時間目までの喀痰を採取した。血液は血漿を分離したのち、喀痰はN-アセチルシステインを加え十分液化したのち液量を測定し、-80℃で凍結保存した。

測定法は *Micrococcus luteus* ATCC 9341株を検定菌とする Bioassay 法を用いた。標準曲線は、pH 8.0, 0.1 M リン酸緩衝液:アセトニトリル(4:1)で原液を希釈した標準溶液から作成した。

3. 呼吸器感染症への応用

呼吸器感染症患者9名に本剤を使用した。内訳は肺炎1例、急性気管支炎1例、慢性気管支炎2例、肺気腫+感染1例、気管支喘息+感染1例、気管支拡張症+感染2例、肺線維症+感染1例であった。男性5例、女性4例で年齢は34歳から73歳(平均56.9歳)、体重は40 kgから66 kg(平均53.7 kg)であった。

1日投与回数は2回もしくは3回で、1回投与量は100 mg, 150 mgあるいは200 mgとし、投与期間は全例7日間であった。

本剤投与前後に、血液生化学検査、喀痰細菌検査、胸部X線検査を可能な限り行い、自覚症状、他覚所見による治療効果を判定した。効果判定は体温の推移、咳嗽・喀痰などの自覚症状、白血球数、CRP、血沈などの炎症所見、胸部X線写真の変化、起炎菌の消長から総合的に、著効(≡)、有効(+), やや有効(+), 無効(-)の4段階に判定した。

また本剤投与前後の自他覚的副作用、臨床検査値の変動について併せて評価した。

II. 成績

1. 臨床分離菌に対する抗菌力

比較対照菌株とした *S. aureus* 209P 株に対する抗菌力は、RU 28965 1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$, EM 0.39 $\mu\text{g}/\text{ml}$, JM 0.78 $\mu\text{g}/\text{ml}$, MDM 3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の MIC 値を示した。MSSA 38株に対する抗菌力は EM が最も優れ、次いで本剤と JM がほぼ同等で、95%の株が0.78 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で発育が阻止された(Fig. 2)。MRSA 38株に対しては、全薬剤共に26株(68%)が高度耐性で、感受性側に分布した12株では EM が優れ、本剤と JM が次いでいた(Fig. 3)。 *E. faecalis* 40株では、感受性株と耐性株の二峰性に分布した。感受性26株では EM が最も低い MIC 値を示し、次いで JM, 本剤, MDM の順であった(Fig. 4)。 *E. avium* 30株では、 *E. faecium* に比べて耐性株は少ない傾向であったが、感

受性から耐性まで幅広く分布した(Fig. 5)。 *E. faecium* 15株では、MDM の全株、本剤と JM の11株、EM の9株が高度耐性であった。感受性株の MIC 値は薬剤間に差は認められなかった(Fig. 6)。

H. influenzae 36株に対しては、EM が最も優れ3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で全株発育が阻止された。次いで本剤が優れていたが MIC₉₀ は6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で、抗菌力は不十分であった(Fig. 7)。

P. aeruginosa 50株と *A. calcoaceticus* 54株では全株耐性であった(Fig. 8, 9)。

2. ヒトにおける血中濃度及び喀痰中移行濃度

200 mg 投与2例のうち、1例は56歳男性、慢性気管支炎例で、最高血中濃度は投与後2時間目に6.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 12時間目に2.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。最高喀痰中濃度は投与2～4時間目に0.50 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 8～12時間目に0.07 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった(Fig. 10)。2例目は64歳男性、続発性気管支炎患者で、最高血中濃度は2時間目に6.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 12時間目に2.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度が得られた。最高喀痰中濃度は4～6時間目に0.19 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった(Fig. 11)。血中より喀痰中への移行率は、それぞれ7.7, 3.0%であった。

100 mg 投与2例のうち、1例は68歳男性の慢性気管支炎患者で、最高血中濃度は投与2時間目に4.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 12時間目に1.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。最高喀痰中濃度は2～4時間目に0.12 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 8～12時間目に0.06 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった(Fig. 12)。2例目は54歳男性、続発性気管支炎患者で、最高血中濃度は2時間目に3.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 喀痰中濃度のピークは0～1時間目に0.08 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった(Fig. 13)。血中から喀痰中への移行率はそれぞれ2.9, 2.3%であった。

3. 呼吸器感染症における臨床効果

本剤使用9例の臨床効果及び副作用の有無を Table 1 に、本剤使用前後の主な臨床検査値の一覧を Table 2 に示した。

1) 臨床効果

喀痰から *S. pneumoniae* を分離した症例(Case 5, 慢性気管支炎)は、速やかに除菌され炎症所見の改善も良好で著効とした。

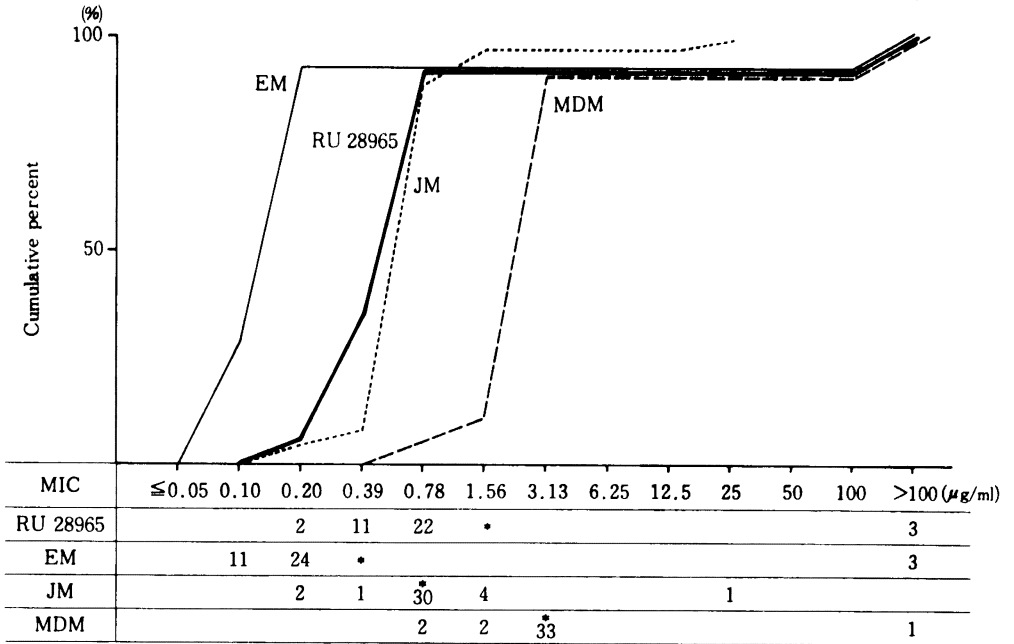
H. influenzae を分離した2例のうち、1例(Case 9, 気管支拡張症)は著効を示したが、他の1例(Case 4, 慢性気管支炎)はやや有効であった。

総じて9例中、著効2例、有効3例、やや有効2例、無効2例であった。有効以上の症例は56%であった。

2) 臨床検査値異常及び副作用

臨床検査値異常は2例にみられた。Case 2 は GOT のみ軽度上昇がみられ追跡にて正常化しており、本剤との関連が疑われた。Case 7 は好酸球増加をきたしたが、原

Fig. 2 MIC distribution of RU 28965, EM, JM and MDM against MSSA (38 strains)



* : *S. aureus* 209P

Fig. 3 MIC distribution of RU 28965, EM, JM and MDM against MRSA (38 strains)

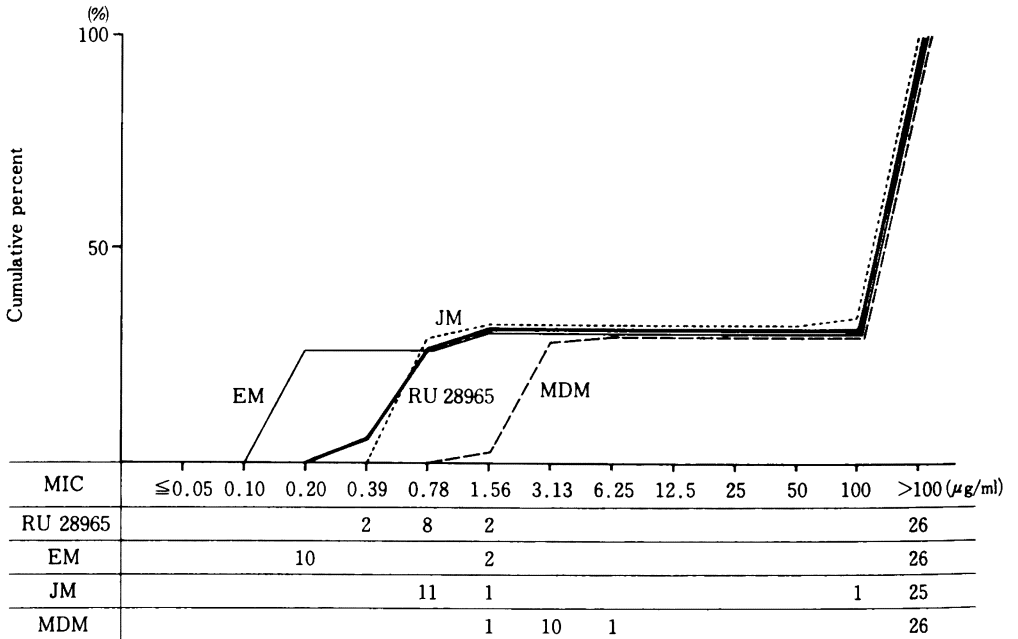


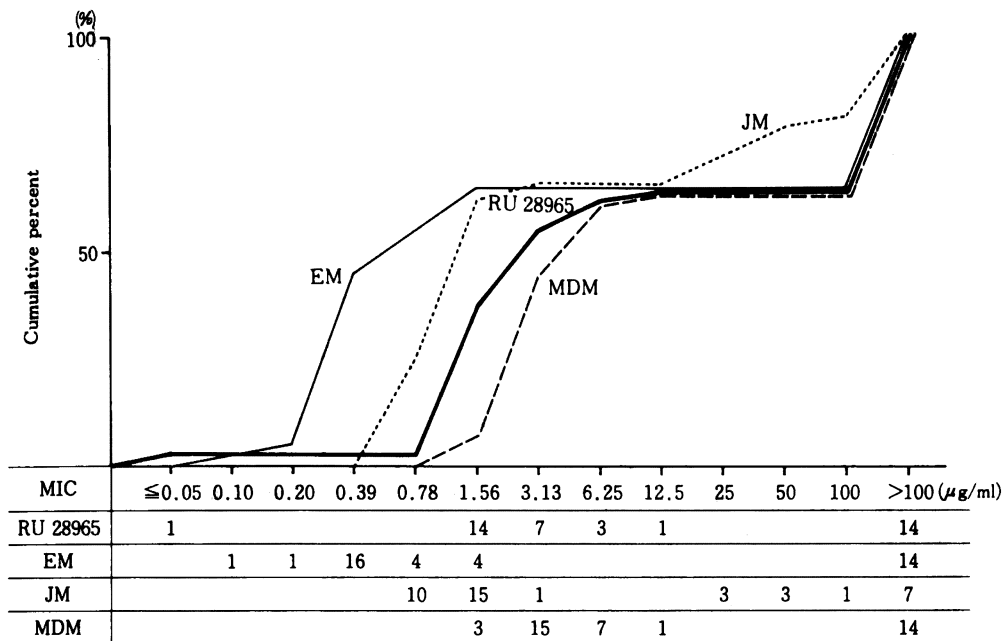
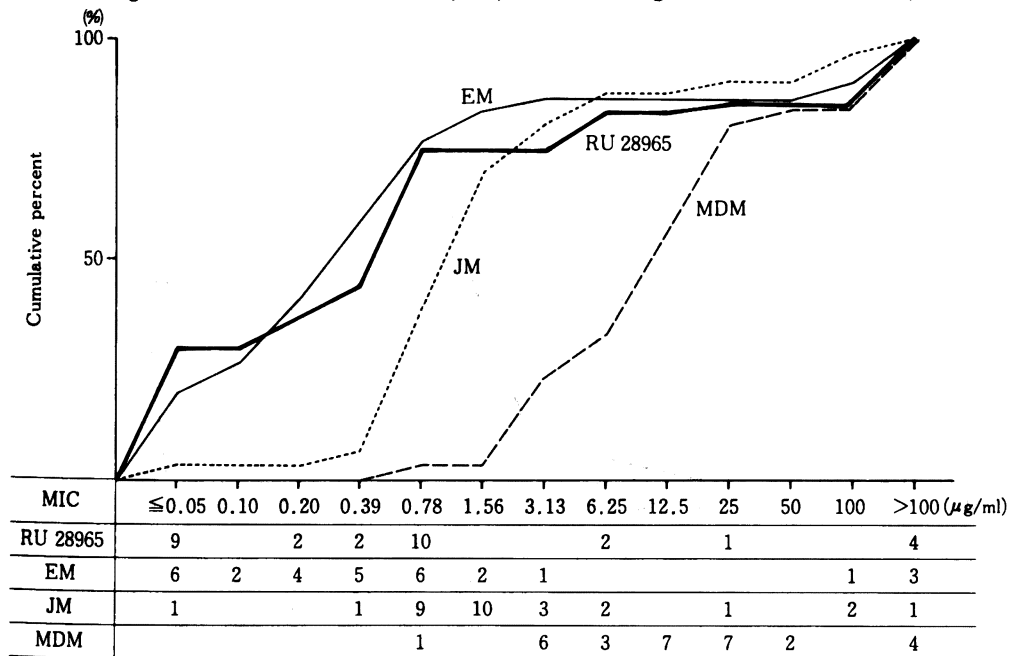
Fig. 4 MIC distribution of RU 28965, EM, JM and MDM against *E. faecalis* (40 strains)Fig. 5 MIC distribution of RU 28965, EM, JM and MDM against *E. avium* (30 strains)

Fig. 10 Serum and sputum levels of RU 28965 after oral administration

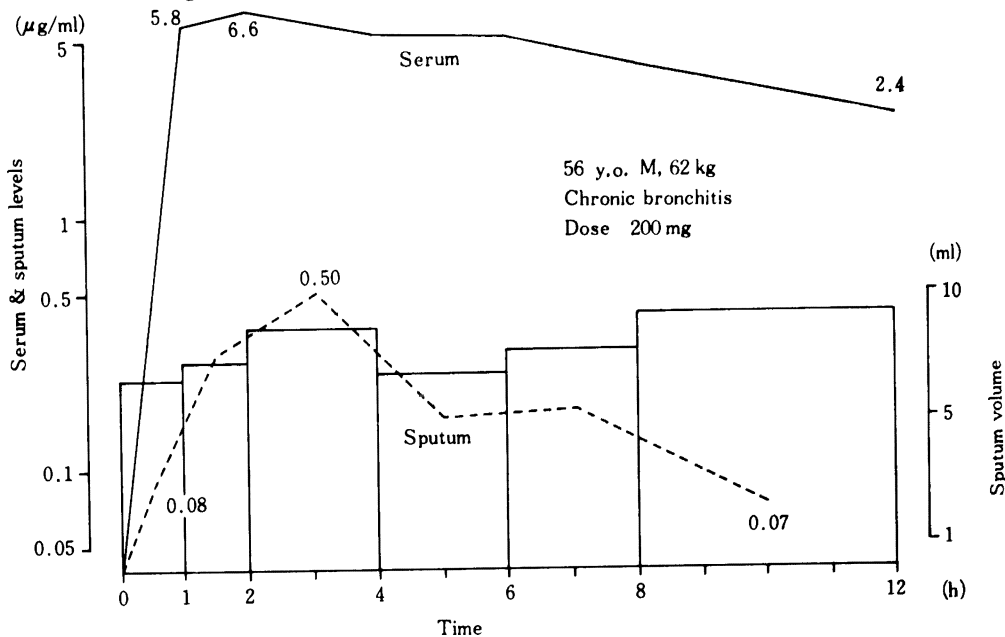


Fig. 11 Serum and sputum levels of RU 28965 after oral administration

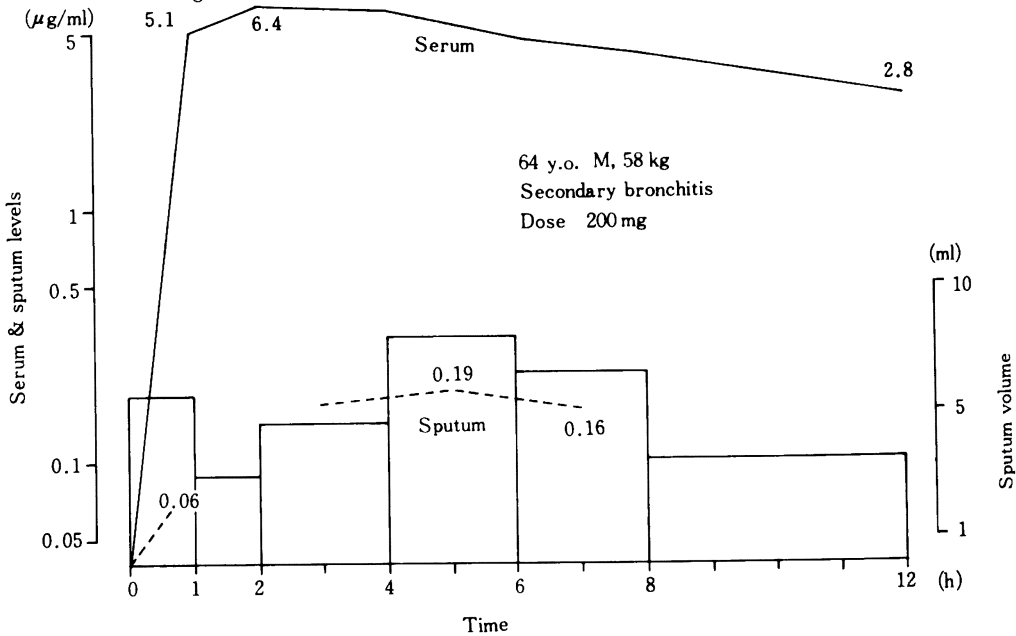


Fig. 12 Serum and sputum levels of RU 28965 after oral administration

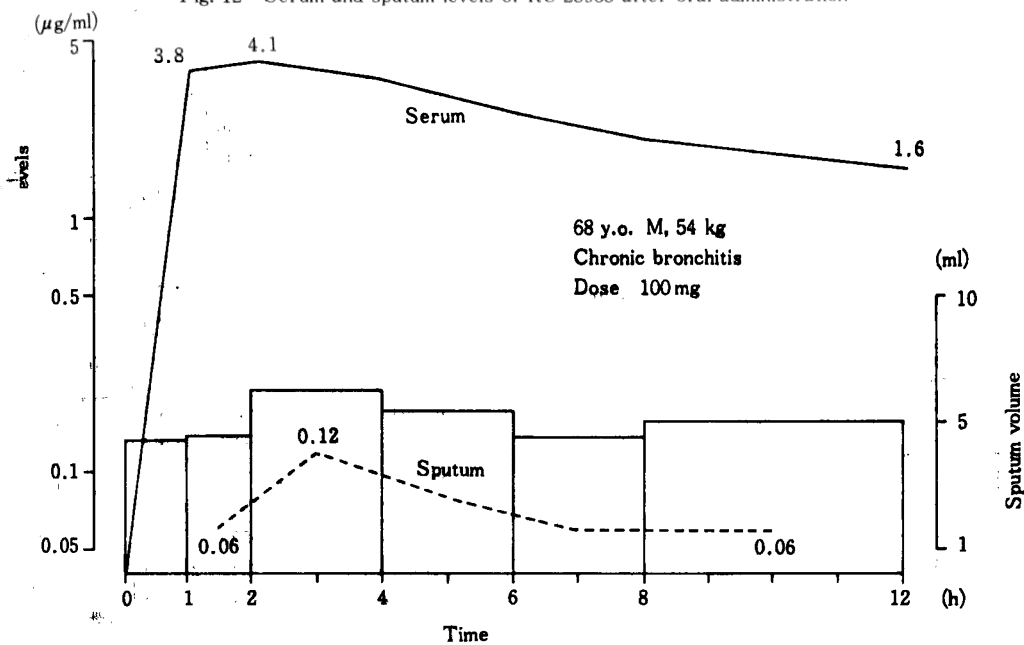


Fig. 13 Serum and sputum levels of RU 28965 after oral administration

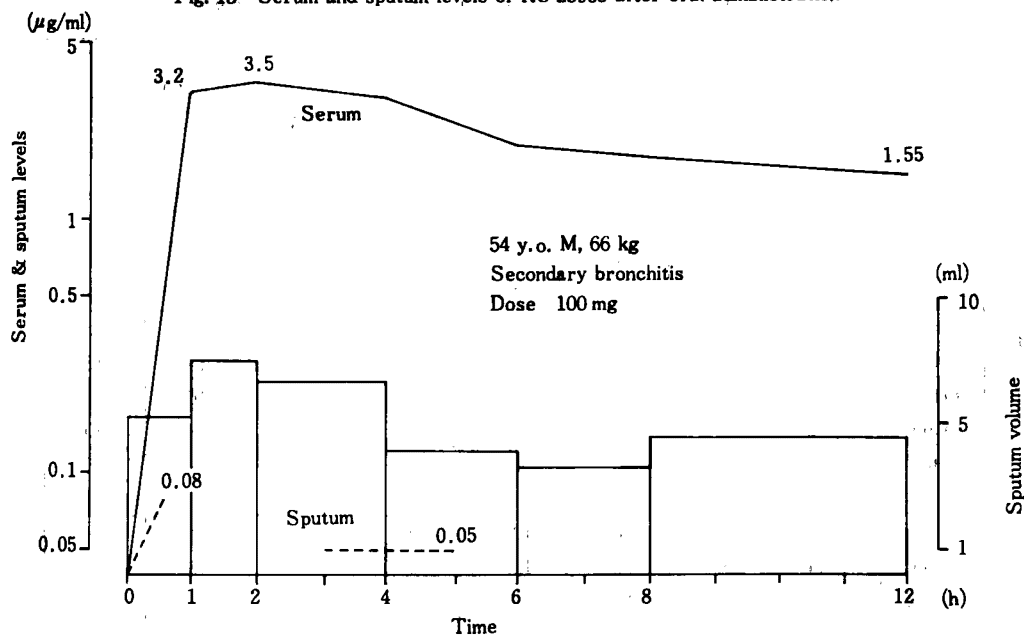


Table 1 Clinical response to RU 28965 in respiratory tract infection

Case No.	Age, Sex Weight	Clinical diagnosis	Dose (mg)	Bacterium in sputum	WBC	CRP	Response	Side-effects
1	69, F 43kg	Pulmonary fibrosis + Infection	150 × 2 × 7	Normal flora	20480	1 (+)	(+) (♯)	(-)
				Normal flora	10640	(-)		
2	54, F 40kg	Pneumonia	150 × 2 × 7	Normal flora	4490	1 (+)	(-)	(-)
				Normal flora	4640	1 (+)		
3	39, M 44kg	Bronchiectasis + Infectin	150 × 2 × 7	Normal flora	7080	3 (+)	(♯)	(-)
				Normal flora	5280	1 (+)		
4	68, M 65kg	Chronic bronchitis(RA)	100 × 3 × 7	<i>H. influenzae</i> (+)	7110	5 (+)	(+) (♯)	(-)
					6870	3 (+)		
5	56, M 55kg	Chronic bronchitis	200 × 2 × 7	<i>S. pneumoniae</i> (♯)	10850	5 (+)	(♯)	(-)
				Normal flora	4730	(-)		
6	62, M 66kg	Pulmonary emphysema + Infection	200 × 2 × 7	Normal flora	5300	2 (+)	(+) (♯)	(-)
				Normal flora	5620	(+)		
7	34, F 50.5kg	Asthma + Infection	150 × 2 × 7	Normal flora	7070	1 (+)	(♯)	(-)
				Normal flora	6960	(-)		
8	73, F 56.2kg	Acute bronchitis	150 × 2 × 7	Normal flora	6530	1 (+)	(-)	(-)
				Normal flora	7210	2 (+)		
9	57, M 64kg	Bronchiectasis + Infection	200 × 2 × 7	<i>H. influenzae</i>	7410	3 (+)	(♯)	(-)
				Normal flora	6080	(-)		

Table 2 Laboratory findings before and after administration of RU 28965

Case No.		RBC (10 ⁶ /mm ³)	Hb (g/dl)	Plts. (10 ⁶ /mm ³)	Eosino (%)	GOT (IU/L)	GPT (IU/L)	Al-P (IU/L)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	Before	411	11.7	22.7	1.5	27	6	135	12	0.9
	After	394	10.9	23.2	2.8	35	9	153	15	1.0
2	Before	355	11.8	18.9	1.5	42	16	135	12	0.8
	After	342	10.8	29.5	1.3	69	17	117	12	0.8
3	Before	494	12.7	26.3	3.6	22	4	146	13	1.0
	After	429	11.2	28.0	4.0	23	12	136	13	0.9
4	Before	451	13.3	36.8	4.8	20	8	178	15	0.7
	After	463	14.4	47.8	3.7	22	16	143	13	0.9
5	Before	482	14.8	23.8	1.8	28	16	166	11	1.0
	After	502	14.8	28.6	2.3	18	17	181	10	0.9
6	Before	423	12.1	21.8	2.8	19	17	121	10	0.7
	After	441	12.5	30.2	1.3	28	26	153	9	0.8
7	Before	544	16.9	24.3	10.3	20	18	149	8	0.7
	After	544	16.1	22.8	13.7	26	21	160	10	0.8
8	Before	386	13.2	28.3	—	22	7	200	15	0.8
	After	411	13.3	21.9	—	15	5	156	14	0.9
9	Before	486	14.0	30.8	2.5	20	11	192	18	1.0
	After	504	14.3	26.5	1.6	18	9	168	16	1.0

疾患によるものと考えられた。全例に副作用は認められなかった。

Ⅱ. 考 察

再評価後の MLs 剤の適応有効菌種は、マイコプラズマ、肺炎球菌、淋菌、髄膜炎菌、感受性のあるブドウ球菌、その他、レジオネラ、キャンピロバクターなどである。MLs に対する細菌の耐性獲得は速やかで、ブドウ球菌や A 群溶連菌には耐性率が高く、抗菌力の面での改良が望まれた。

体内動態の面では胃酸に不安定であり、肝で代謝を受けやすいため吸収での課題があり、血中濃度を上げ、血中半減期を延長する点に改良が望まれた。

RU 28965 は、従来の MLs 剤に比べて体内動態を飛躍的に改良した。すなわち、Erythromycin 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 EM 誘導体である本剤は、9 位のケトンと 6 位及び 12 位の水酸基の間に起こる分子内ケタール化がないため胃酸抵抗性に優れており、MLs 剤のなかでは最も代謝を受ける割合が少なく、吸収が良く半減期が長いとされている¹⁾。

臨床分離株に対する抗菌力の検討では、MSSA、MRSA、*E. faecalis*、*E. avium*、*E. faecium* のグラム陽性菌に対しては、概して EM が最も優れ、次いで本剤と JM とが 1-2 管程度劣った成績であった。*H. influenzae* に対しては EM が最も優れ、次いで 2 管劣って本剤、さらに 2 管劣って JM の成績であった。ブドウ糖非発酵菌群に対しては従来の MLs 剤同様、十分な抗菌力は示さなかった。

以上の成績から、抗菌力の面で従来最も優れているとされている EM に比べ、本剤は同等あるいは若干劣るも

のと考えられた。

本剤開発の主力目標がその体内動態の改善にあることを裏付けすると、血中・喀痰中濃度は従来の MLs 剤に比べて極めて高い値が得られた²⁾。

本剤 200 mg を経口投与した際の平均最高血中濃度は 6.5 $\mu\text{g/ml}$ で、血中半減期は 6-8 時間にあり、平均最高喀痰中濃度は 0.35 $\mu\text{g/ml}$ であった。本剤 100 mg 投与の場合、平均最高血中濃度は 3.8 $\mu\text{g/ml}$ 、血中半減期は 7-10 時間であり、平均最高喀痰中濃度は 0.10 $\mu\text{g/ml}$ であった。

EM 400 mg 経口投与時と比較して、血中・喀痰中濃度は本剤 200 mg 投与では数段優れ、100 mg 投与でもやや優れた成績で、しかも血中半減期は 6 時間以上と優れていた。

呼吸器感染症 9 例に対する臨床効果は有効率 56% であった。やや有効以下の症例の中には慢性気道感染症例が 2 例含まれており、本剤の守備範囲外の症例であったと考えられた。本剤投与後の臨床検査値 (GOT) の変動が 1 例にみられたが、速やかに正常に復した。

化学構造の修飾により、主に体内動態の面で著しい改善がみられた EM 誘導体 RU 28965 は、従来の MLs 剤に比べ少量で臨床効果を得ることが期待でき、今後の呼吸器感染症に対する選択剤としての位置付けがなされるものと考えられた。

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
- 2) 那須 勝、後藤 純：臓器内濃度および分泌物内濃度の測定とその意義、喀痰と分泌物。化学療法の領域 6: 825-830, 1987

LABORATORY AND CLINICAL EVALUATION OF RU 28965 (ROXITHROMYCIN) IN RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

JUN GOTO, YOICHIRO GOTO, HIDEAKI SHIGENO, MASUMI IKUTA, TAKAYOSHI TASHIRO and MASARU NASU
Second Department of Internal Medicine, Medical College of Oita

We carried out basic and clinical studies on a new macrolide antibiotic, RU 28965, in respiratory infection.

The *in vitro* antibacterial activity of RU 28965 was evaluated and compared with erythromycin (EM), josamycin (JM) and midecamycin (MDM) using 301 clinical strains of Gram-negative and -positive bacteria. The MICs of RU 28965 showed good antibiotic activity against Gram-positive bacteria (inferior only to EM), but not so active against *H. influenzae* as other MLs.

Serum and sputum concentrations of RU 28965 were investigated in four patients with chronic or secondary bronchitis. The results revealed the incomparably good absorption and long half-life of RU 28965 as compared with existing MLs, resulting in high blood and sputum levels over a long period. Nine cases of respiratory infection were treated with RU 28965 at 300 mg or 400 mg/day and the clinical efficacy rate was 56%.

As to adverse reactions, there was 1 case of GOT elevation in the laboratory findings, but no other abnormalities were found, and no problems were noticed in terms of the drug's safety.