

RU 28965の臨床試験および皮膚組織内濃度の検討

太田みどり・生野重明・堀 茂・大貫 文・戸田 浄

東京通信病院皮膚科

RU 28965の臨床効果を調べる目的で、28例の皮膚疾患について臨床試験を行った。有効率は約86%であった。

7例の皮膚良性腫瘍患者について、RU 28965内服後の皮膚組織内、血清中濃度を調べ、各々平均4.21 $\mu\text{g/g}$ 、2.5 $\mu\text{g/ml}$ という結果を得た。

RU 28965は、エリスロマイシン A の9位のケトンをもつ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。吸収が良く、半減期が長いことから150 mg 2回投与で十分な治療効果が得られている。われわれは、6群にわけた浅在性化膿性皮膚疾患症例について、RU 28965 1日投与量200~400 mgで臨床効果、細菌学的効果を調べ、また、内服後の組織内移行を検討した。

I. 材料と方法

1. 材料

1) RU 28965臨床試験

対象症例：毛嚢炎6例、癬2例、癰1例、伝染性膿痂疹2例、膿痂疹性湿疹3例、蜂窩織炎1例、化膿性爪囲炎1例、集簇性瘡瘻2例、化膿性汗腺炎1例、感染性粉瘤3例、外傷・熱傷・手術創などの二次感染6例の計28例。

材料：試験薬剤 RU 28965 100 mg 錠, 150 mg 錠, ケンキポーター, 綿棒

2) RU 28965皮膚組織内移行

対象症例：皮膚良性腫瘍患者7例

材料：試験薬剤 RU 28965 150 mg 錠

2. 方法

1) 上記浅在性化膿性皮膚疾患症例28例にRU 28965 100 mg 錠または150 mg 錠を朝・夕食前に7~14日間経口投与した。投与量は1日量200~400 mgとした。

投与開始日に皮膚所見、病巣の程度から、軽症、中等症、重症の3段階にわけた。

観察日は治療開始日、3日後、7日後、10日後、14日後とし、疾患別に評価項目を次のように決めて観察した。

第I群：丘疹、膿疱、硬結

第II群：硬結、自発痛、圧痛、発赤、腫脹

第III群：水泡、びらん、発赤、発疹新生

第IV群：硬結、自発痛、圧痛、発赤、腫脹

第V群：硬結、自発痛、圧痛、発赤、腫脹

第VI群：自発痛、圧痛、発赤、腫脹、膿苔附着、浸出液

症状の程度は、0：なし、1：軽度、2：中等度、3：高度、④：高度から増悪の5段階とした。

全般改善度は、1：治癒、2：著しく改善、3：かなり改善、4：やや改善、5：不変、6：増悪、7：著しく増悪の7段階にわけ、投薬前と比較して評価した。

副作用については治療開始後、各評価日毎に症状の有無を確認した。

臨床検査は治療開始日、治療終了時に行い、異常を認めた場合は薬剤との関連性を判定した。

病巣の細菌学的検査は治療開始日、3日後、7日後に実施した。病巣の分泌物、膿を綿棒に採取し、その附着部分をケンキポーターの寒天に埋め込み、東京総合臨床検査センターに送付し、培養、MICの測定をお願いした。患部が治癒閉塞し、検査材料が採取不能となった場合は陰性化とした。

投薬終了時の改善度をもとに、最終全般改善度を治癒、著しく改善、かなり改善、やや改善、不変、増悪、著しく増悪の7段階で評価した。

有効率は次のような方法で計算した。

$$\text{有効率} = \frac{\text{治癒} + \text{著しく改善} + \text{かなり改善}}{\text{症例数}} \times 100$$

2) 皮膚良性腫瘍患者7例について、手術前にRU 28965 150 mg を内服させた。手術時に採血(3 ml)し、良性腫瘍摘出時に正常な皮膚組織を0.5 g以上採取し凍結した。採血した血液は血清にして凍結した。測定方法はバイオアッセイ法で行った。

II. 成績

Table 1は症例別の投与量、臨床効果、副作用についてまとめたものである。

第I群の毛嚢炎は6例で、投与量200 mg 2例、300 mg 3例、400 mg 1例、群別有効率は83%であった。

第II群は癬2例、癰1例で、投与量300 mg 2例、400

mg 1例, 群別有効率は67%であった。

第Ⅲ群は伝染性膿痂疹2例, 膿痂疹性湿疹3例で, 投与量は200 mg 1例, 300 mg 3例, 400 mg 1例, 群別有効率は80%であった。

第Ⅳ群は蜂窩織炎1例, 化膿性爪囲炎1例で, 投与量は300 mg 1例, 450 mg 1例, 群別有効率は100%であった。

第Ⅴ群は集簇性瘰癧2例, 化膿性汗腺炎1例, 感染性粉瘤3例で, 投与量は200 mg 1例, 300 mg 3例, 400 mg 2例, 群別有効率は83%であった。

第Ⅵ群は外傷・熱傷・手術創などの二次感染6例で, 投与量は300 mg 4例, 400 mg 2例, 群別有効率は100%であった。

投与量別改善率をまとめると, 投与量200 mg 50%, 300 mg 94%, 400 mg 86%, 450 mg 100%であった。

Table 2に分離菌別細菌学的効果をまとめた。症例28例中20例に好気性菌が検出され, 全例で菌の陰性を認

めている。5例に嫌気性菌が検出され, 2例で菌の陰性を認めている。

重症度別の有効率をまとめると, 軽症は7例で有効率は100%, 中等症は20例で有効率85%, 重症は1例で有効率は0%であった。

Table 3にRU 28965 150 mg内服後の体内動態についてまとめた。本剤の組織内濃度は内服1時間後, 血清中0.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 皮膚組織内5.91 $\mu\text{g}/\text{g}$ で, 内服1時間30分後, 血清中2.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 皮膚組織内2.34 $\mu\text{g}/\text{g}$ で, 内服2時間後, 血清中3.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 皮膚組織内4.87 $\mu\text{g}/\text{g}$ で, 内服2時間30分後, 血清中3.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 皮膚組織内4.28 $\mu\text{g}/\text{g}$ であった。投与後の時間は異なるが, 7例の平均は血清中2.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 皮膚組織内4.21 $\mu\text{g}/\text{g}$ であった。

Ⅴ. 考 案

浅在性化膿性皮膚疾患を6群にわけたうち, 有効率はTable 1に示すように第Ⅳ群の蜂窩織炎, 化膿性爪囲炎,

Table 1 Clinical efficacy of RU 28965 classified by diagnosis

Group	Diagnosis	Number	Daily dose (mg)	Clinical effect	Number	Side-effects
I	Folliculitis	6	200	Cured	1	(-)
				Slightly improved	1	(-)
			300	Cured	1	(-)
			400	Moderately improved	2	(-)
II	Furuncle Carbuncle	3	300	Cured	1	(-)
				Remarkably improved	1	(-)
			400	Slightly improved	1	(-)
III	Impetigo contagiosa Eczema impetiginosum	5	200	Slightly improved	1	(-)
				Cured	2	(-)
				Remarkably improved	1	(-)
			400	Cured	1	(-)
IV	Phlegmon Suppurative paronychia	2	300	Cured	1	(-)
				Cured	1	(-)
V	Acne conglobata Sweat gland abscess Infectious atheroma	6	200	Cured	1	(-)
				Cured	2	(-)
				Slightly improved	1	(-)
			400	Cured	2	(-)
VI	Secondary infection	6	300	Cured	3	(-)
				Remarkably improved	1	(-)
			400	Cured	2	(-)

第IV群の外傷・熱傷・手術創などの二次感染で100%と高く、第II群の癰、癤では67%と低い結果がでた。第II群の症例では、*P. acnes* のMICが 10^6 cells/mlで $0.2 \mu\text{g/ml}$ 、 10^8 cells/mlで $0.2 \mu\text{g/ml}$ であり、薬剤投与後の菌は採取できなかった。臨床効果は「やや改善」であったため有効率が低かった。

この例ではRU 28965のMICはEMに比較して高かった。このことについては、嫌気性菌による皮膚感染症に注目し症例をふやして検討する必要がある。

投与量別有効率では400 mgで86%、450 mgで100%と高かった。200 mgでは有効率50%で、十分な治療効果は得られていない。投与量は300 mg以上が好ましいと

Table 2 Bacteriological efficacy of RU 28965 classified by diagnosis

Group	Diagnosis	Daily dose (mg)	Isolated organism	Bacteriological effect	Number
I	Folliculitis	200	<i>S. aureus</i> →	Eradicated	1
			<i>P. acnes</i> →	Replaced	1
		300	<i>Staphylococcus</i> sp. →	Eradicated	2
			<i>Corynebacterium</i> sp. →	Eradicated	1
400	Unknown		1		
II	Furuncle	300	<i>P. mirabilis</i> →	Unchanged	1
	Carbuncle		<i>S. aureus</i> →	Eradicated	1
	Furuncle	400	<i>P. acnes</i> →	Unknown	1
III	Impetigo contagiosa	200	<i>P. acnes</i> →	Eradicated	1
	Eczema impetiginosum	300	<i>Staphylococcus</i> sp. } <i>S. aureus</i> } →	Eradicated	3
		400	<i>Staphylococcus</i> sp. →	Eradicated	1
IV	Phlegmon	300	Unknown		1
	Suppurative paronychia	450	<i>S. aureus</i> } <i>Staphylococcus</i> sp. } →	Eradicated	1
V	Acne conglobata	200	<i>Staphylococcus</i> sp. →	Eradicated	1
	Sweat gland abscess	300	<i>Staphylococcus</i> sp. →	Eradicated	1
	Infectious atheroma		<i>Micrococcus</i> sp. } <i>Corynebacterium</i> sp. } →	Eradicated	1
	Acne conglobata		Unknown		1
	Infectious atheroma	400	<i>Staphylococcus</i> sp. →	Eradicated	1
	<i>B. subtilis</i> →		Eradicated	1	
VI	Secondary infection	300	<i>S. aureus</i> →	Eradicated	1
			<i>P. mirabilis</i> →	Eradicated	1
			<i>S. sanguis</i> } <i>S. salivarius</i> } →	Eradicated	1
			<i>P. prevotii</i> }		
			<i>S. aureus</i> →	Eradicated	1
		400	<i>S. pyogenes</i> } <i>S. aureus</i> } →	Eradicated	1
			<i>Staphylococcus</i> sp. →	Eradicated	1

Table 3 Serum and skin levels of RU 28965 after oral administration (150mg)

Time (h)	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)	Skin concentration ($\mu\text{g/g}$)
1.0	0.3	5.91
1.5	3.2	1.70
	1.2	2.97
<Sub-mean>	2.2	2.34
2.0	4.3	11.15
	2.2	0.91
	2.7	2.56
<Sub-mean>	3.1	4.87
2.5	3.6	4.28
Mean	2.5	4.21

思われる。

Table 2の分離菌別細菌学的効果において、好気性菌が検出された例では投与量200 mgでも菌の陰性化がみられ、ほとんどの症例で細菌学的効果を認めている。JEAN-FRANCOIS CHANTOT¹⁾らはRU 28965が*S. sanguis*にも効果があると報告しており、われわれの結果でも第VI群の症例で*S. sanguis*の陰性化をみている。この症例で、RU 28965のMICは 10^8 cells/mlで $0.39 \mu\text{g/ml}$ 、 10^6 cells/mlで $0.2 \mu\text{g/ml}$ であった。

また、J. F. CHANTOTらはRU 28965がエリスロマイシンよりも*Corynebacterium*に効果があると報告している。しかしわれわれの第I群の症例では、*Corynebacterium* sp.はMICがRU 28965 10^8 cells/mlで $0.2 \mu\text{g/ml}$ 、 10^6 cells/mlで $0.1 \mu\text{g/ml}$ 、EM 10^8 cells/mlで $0.05 \mu\text{g/ml}$ 、 10^6 cells/mlで $0.025 \mu\text{g/ml}$ であった。

嫌気性菌が検出された例では*P. acnes*で菌交代がみられ、*P. mirabilis*は不変であった。

すでに発表された^{2,3)}抗菌力試験でもわかるように、臨床試験でも検出菌のMICはEMとほぼ同等であった。RU 28965は主に好気性グラム陽性菌に抗菌力をもつことが示された。

重症度別の有効率は軽症100%、中等症85%で、われわれのまとめた浅在性皮膚感染症にRU 28965は優れた臨床効果をもつことが示された。

RU 28965は組織移行性が高く、ラットの肺には血清

中の10倍の移行を示すことが動物実験で認められている¹⁾。Table 3の体内動態では、投与後2時間30分で血清中濃度が高くなり、2時間で皮膚組織内濃度が高くなることが示された。また、投与後の時間の差はあるが7例を平均すると、血清中濃度 $2.5 \mu\text{g/ml}$ 、皮膚組織内濃度 $4.21 \mu\text{g/g}$ を示し、皮膚には血清の1.7倍の薬剤が移行することがわかった。

全例を通じて副作用は認められなかった。

本剤は臨床試験で浅在性皮膚感染症に高い有効率を認め、体内動態では皮膚組織内移行も良いことが証明され、特に、好気性グラム陽性菌による感染症には十分な治療効果を期待できることが示された。

IV. 謝 辞

この論文を発表するにあたり、細菌学的検査をお願いした東京総合臨床検査センターに深謝致します。

文 献

- 1) CHANTOT, J. F.; A. BRYSKIER & J. C. GASC: Antibacterial activity of Roxithromycin: A laboratory evaluation. The Journal of Antibiotics. 39(5): 660~668, 1985
- 2) 第2回RU 28965研究会発表資料集
- 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 : CLINICAL EFFICACY AND DERMAL TISSUE LEVEL

MIDORI OHTA, SHIGEAKI SHONO, SHIGERU HORI, AYA OHNUKI and KIYOSHI TODA

Department of Dermatology, Tokyo Teishin Hospital, Tokyo

We studied the clinical effect of RU 28965 in 28 cases of dermatological disease. The results revealed that the overall efficacy rate was approximately 86%, while the mean dermal tissue and blood levels after oral administration of RU 28965 were 4.21 $\mu\text{g/g}$ and 2.5 $\mu\text{g/ml}$, respectively, in 7 cases of benign dermal tumor.