

新規ペネム系経口抗生物質 SY 5555 の第 I 相臨床試験

中 島 光 好・植 松 俊 彦

浜松医科大学薬理学教室*

吉 長 孝 二・末 吉 俊 幸

山之内製薬株式会社開発部

菊 地 康 博

山之内製薬株式会社第四創薬研究所

平 林 隆・和 田 徹

サントリー株式会社医薬開発部

杉 田 修

サントリー株式会社医薬センター

(平成 5 年 8 月 10 日受付・平成 5 年 9 月 13 日受理)

新規ペネム系経口抗生物質 SY 5555 の臨床第 I 相試験として、健常成人男子 24 名を対象に、単回投与試験（空腹時 150 mg、空腹時・食後 300 mg、空腹時 600 mg）および反復投与試験（1 回 400 mg 1 日 3 回 7 日間）を実施し、その忍容性ならびに体内動態について検討した。

1. 安全性

1) 単回投与においては、600 mg 投与の 1 例で GPT の軽度上昇を認めたが、それ以外は臨床症状、理学的所見および臨床検査所見のいずれにおいても異常を認めなかった。

2) 反復投与では、投与期間中に全例で便の性状変化を認めた。その内訳は軟便傾向 1 例、軟便 3 例および泥状便 2 例であったが、いずれも投与終了時には回復していた。また、1 例で好酸球比の上昇を認めた。その他の臨床症状、理学的所見および臨床検査所見には異常を認めなかった。

2. 体内動態

1) 空腹時 150, 300, 600 mg 単回投与の体内動態では、最高血漿中濃度に到達するまでの時間 (T_{max}) は 1~1.4 時間、最高血漿中濃度 (C_{max}) は各々 2.36, 6.24, 7.37 $\mu\text{g/ml}$ 、血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) は各々 3.95, 11.73, 19.59 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ 、半減期 ($T_{1/2}$) は約 0.9 時間であり、 C_{max} と AUC には用量依存性が認められた。また、投与後 24 時間までの未変化体の累積尿中排泄率は 3.12, 6.78, 5.26% であった。

2) 食後 300 mg の単回投与では、空腹時投与に比較して T_{max} が約 1 時間遅延したが、 C_{max} 、AUC ならびに投与後 24 時間までの未変化体の累積尿中排泄率には差を認めなかった。

3) 反復投与における 1, 4, 7 日目 (1, 10, 19 回目) 投与後の C_{max} は各々 5.51, 4.25, 4.83 $\mu\text{g/ml}$ 、AUC は 12.54, 10.11, 12.19 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ であり、蓄積性は認めなかった。

3. 腸内細菌叢におよぼす影響

反復投与時の腸内細菌叢におよぼす影響の検討では嫌気性菌が減少したが、投与終了 6 日目には投与前の菌数に回復した。

Key words: SY 5555, 第 I 相臨床試験, 体内動態, 反復投与

* 静岡県浜松市半田町 3600

SY 5555 は、1985 年サントリー微生物医学研究所において、新規に合成されたペネム系抗生物質であり、ペネム環上の 2 位が光学活性な (R)-テトラヒドロフリル基により置換されていることを構造的特徴とする^{1,2)} (Fig. 1)。

本剤は広範囲な抗菌スペクトルを有し、メチシリン耐性 *Staphylococcus* 属、*Pseudomonas* 属を除くほとんどの好気性菌、嫌気性菌に対し強い抗菌力を有し、特に腸球菌を含むグラム陽性菌に対して強力な抗菌活性を示す³⁻⁵⁾。さらに、各種 β -lactamase に対して安定であること^{6,7)} も確認されている。

安全性に関しては、急性・亜急性毒性試験、生殖試験、抗原性・変異原性試験、腎毒性試験、一般薬理試験等の結果、問題となる所見は認められていない⁸⁾。

今回、我々は SY 5555 の第 I 相臨床試験として、健康成人男子を対象に 150, 600 mg の空腹時単回投与、300 mg の空腹時・食後単回投与（クロスオーバー法）および 1 回 400 mg 1 日 3 回 7 日間の反復投与を実施した。本試験は、事前に施設内倫理委員会の承認を得た上で 1990 年 2 月よ

り 4 月まで、社団法人新風会丸山病院において実施した。

以下、本試験で得られた本剤の忍容性ならびに体内動態に関する成績を報告する。

I. 試験方法

1. 対象

あらかじめ本剤および本試験についての説明を行い、事前検診により適格と判断された健康成人男子を対象とし、試験への参加に文書による同意を得た上で実施した。

投与方法、被験者の平均年齢、平均身長および平均体重は Table 1 に示した。

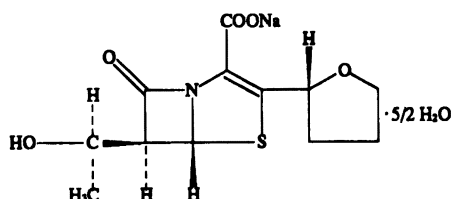
2. 投与量、投与方法

試験は Table 1 に示したように、1~4 の Step に分け、各 Step は 6 名の被験者で、安全性を確認しながら増量した。

① 単回投与試験 (Step 1~3)

まず、Step 1 として本剤 150 mg の空腹時単回投与を行った。次に、Step 2 では投与量を 300 mg とし、食事摂取による体内動態への影響を検討するために、1 週間間隔のクロスオーバー法により空腹時投与と食後投与との比較を行った。続いて、Step 3 として 600 mg の空腹時単回投与を行った。

空腹時投与では、被験者に over-night の絶食の後水 150 ml と共に本剤を内服させた。服薬後 4 時間後まで絶食とし、飲水については尿量を確保するために適量を自由に摂取させた。また、クロスオーバー法の食事はメラング食⁹⁾に準じた標準食（低脂肪ミルク 150 ml、オレンジジュース 100 ml、卵 1 個、食パン 2 枚、マーガリン 5 g、オレンジマーレード 20 g、チ



(5R,6S)-6-[(R)-1-Hydroxyethyl]-7-oxo-3-[(R)-2-tetrahydrofuryl]-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid sodium salt 5/2 hydrate

Fig. 1. Chemical structure of SY 5555.

Table 1. Method for clinical trial and background of volunteers

Step	Dosage	Type of trial	Volunteers			
			number of volunteers	age* (years)	height* (cm)	body weight* (kg)
1	150 mg	Single dose in fasting state	6	26.7±2.6 (24~31)	170.8±4.9 (165.0~177.6)	61.1±4.1 (55.2~66.0)
3	600 mg	Single dose in fasting state	6	26.0±1.3 (25~28)	172.7±4.5 (164.8~177.6)	65.0±2.5 (62.3~68.5)
2	300 mg	Single dose in fasting state and after meal (Cross over method)	6	29.2±4.9 (23~37)	169.3±2.8 (167.0~174.0)	64.4±6.0 (55.8~68.9)
4	400 mg×3	Multiple dose 3 times/day×7 days	6	29.3±2.8 (26~33)	173.1±5.9 (168.5~184.5)	62.4±7.2 (54.8~72.8)

* Mean±SD (max~minimum)

—ズ 20 g; 蛋白 20 g, 脂肪 17 g, 炭水化物 50 g, 総カロリー— 440 カロリー—) を薬剤投与 30 分前に摂食させた。

② 反復投与試験 (Step 4)

上記の単回投与試験 (Step 1~3) の忍容性の確認
ならびに体内動態を検討した上で、Step 4 として本
剤 400 mg を 1 日 3 回、7 日間にわたり計 19 回食後に
反復投与した。被検者には 1 日 3 回、食後 30 分に水
150 ml と共に本剤を内服させ、投与開始 1 日目、4 日
目および 7 日目の朝食は上記標準食とした。

3. 検査および観察項目

各 Step において、忍容性ならびに体内動態を検討するために実施した検査および観察項目を Table 2 にまとめた。これらのスケジュールについては Tables 3, 4 に示した。

① 临床症状

いずれの Step においても、被験者は投与の前夜より投与終了後 24 時間まで入院とし、その間自覚症状ならびに他覚所見の観察を行った。

② 理学的所見

理学的所見として血圧、心拍数、呼吸数、体温ならびに心電図の測定を行った。

③ 臨床検査

臨床検査については、血液一般検査、凝固一線溶系検査、肝機能検査、腎機能検査等の血液検査ならびに尿検査を実施した。特に腎機能検査については、血中および尿中の β_2 -ミクログロブリンならびに尿中NAGの測定もあわせて実施した。

④ 体液内 SY 5555 濃度の測定

各 Step において、Tables 3, 4 に示した間隔で採血および採尿を行い、血漿中ならびに尿中の SY 5555 濃度の測定を実施した。また、各 Step とも血漿中・

Table 2. Examination items

Clinical symptoms		Subjective and objective symptoms
Physical tests		Blood pressure, Heart rate, Respiratory rate, Body temperature, ECG
Laboratory tests	hematological tests	RBC, Hb, Ht, Platelet count, WBC, differential WBC, Prothrombin time, Activated partial thromboplastin time, Coombs' tests*
	biochemical tests	GOT, GPT, ALP, γ -GPT, LDH, Total bilirubin, Direct bilirubin, Total protein, Albumin, BUN, Creatinine, β_2 -microglobulin, Triglyceride, Total cholesterol, Phospholipid, Fasting blood sugar, Na, K, Cl, Ca, P, CHE*
	urinalysis	Specific gravity, pH, Protein, Glucose, Sediments, Creatinine, NAG, β_2 -microglobulin
Humor concentration		SY 5555 levels and metabolites in plasma, urine and feces*
Intestinal bacterial flora*		

* examined in 400 mg multiple administration.

Table 3. Time schedule of single administration (Step 1~3)

<div>Times after administration</div> <div></div>	-1	0	1	2	3	4	6	8	12	24 (h)
Items										
SY 5555 administration		↓								
Clinical symptoms										
Physical tests	○			○			▲			○
Blood sampling		○○○○○	○	○	○	○	○	●	○	○
Urine recovered	○									
Laboratory tests	○									○
Meal		☆ -30'					○		○	

▲: Step 1 or Step 3 ●: Step 2 or Step 3 ☆: Step 2 (Standard meal)

Table 4. Time schedule of multiple administration (Step 4)

Items	day 1 and day 4										day 2 and day 5				day 3 and day 6				day 7			
	-1	0	1	2	3	4	6	8	12	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Times after administration																						
SY 5555 administration																						
Clinical symptoms																						
Physical tests																						
Blood sampling																						
Urine recovered																						
Laboratory tests																						
Meal																						
Fecal collection																						
☆: Standard meal																						

尿中の SY 5555 代謝物濃度を測定し、Step 4 (400 mg 反復投与) においては糞便中の SY 5555 代謝物濃度をあわせて測定した。

4. SY 5555 および代謝物濃度の測定方法

採取した血液はすみやかに血漿を分離し、尿は Table 3 に示した時間間隔で尿量を測定した後、その一部 (5 ml) を -20°C にて保存した。SY 5555 の血漿中および尿中濃度は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とし、クエン酸ナトリウム培地を用いた寒天孔拡散法 (Agar well 法, 0.1 ml/well) による Bioassay にて測定した (投稿中)。本法の最小検出感度は血漿検体で $0.1 \mu\text{g/ml}$ 、尿検体で $0.05 \mu\text{g/ml}$ であった。

また、SY 5555 およびその代謝物濃度の測定を高速液体クロマトグラフィー (HPLC) により行った (投稿中)。

5. 腸内細菌叢におよぼす影響の検討

反復投与試験においては、本剤の腸内細菌叢におよぼす影響を検討する目的で、投与前、投与開始 4 日目、投与終了 1 日目、6 日目、12 日目、27 日目に糞便を採取した。また、投与前、投与開始 4 日目、投与終了後 1 日目の糞便では、参考までに SY 5555 濃度を測定した。

糞便中の *Clostridium difficile* 毒素のうち D-1 毒素の検出は、糞便に等量の 0.1 M Tris 塩酸緩衝液 (pH 8.0) をを加え十分に混和した後、12,000 rpm, 4°C , 10 分間遠心し、その上清を検液として用いた。D-1 毒素の検出には C.D. チェック D-1 (三菱化成) を用いた^{10,11)}。

II. 成績

1. 忍容性

各 Step における本剤の忍容性に関する成績を Table 5 にまとめた。

① 単回投与試験 (Step 1~3)

Step 1, 2 および 3 のいずれにおいても、臨床症状ならびに理学的所見には異常を認めなかった。

臨床検査所見は Figs. 2~4 に示したが、Step 3 (600 mg 単回投与) の 1 例で、投与 24 時間後に GPT の正常上限をごく軽度逸脱した値 (23 → 39 IU/ml) を認めた。この被験者の GPT の推移は投与後 3 日目に 40 IU/ml, 7 日目には 27 IU/ml と正常範囲内に回復した。また、GOT も GPT に連動して推移したものの正常域内にあり、他の肝機能検査項目にも異常値を認めなかった。

その他の臨床検査所見については、Step 1, 2 および 3 のいずれの試験においても異常変動を認めなかつ

Table 5. Summary of tolerance tests

Step	Dosage	Clinical tests			Side effects
		Liver function	Renal function	Others	
1	150 mg single dose in fasting state	No abnormality	No abnormality	No abnormality	No abnormality
2	300 mg single dose in fasting state and 0.5 h after meal (Crossover method)	No abnormality	No abnormality	No abnormality	No abnormality
3	600 mg single dose in fasting state	GPT ↑ : 1 case (23→39→40→27)	No abnormality	No abnormality	No abnormality
4	400 mg multiple dose 3 times/day×7 days	No abnormality	No abnormality	Eosinophil ↑ : 1 case (4→7→11%)	Slightly soft stools: 1 case Loose stools: 3 cases Diarrhea: 2 cases These abnormalities were transient

た。

② 反復投与試験 (Step 4)

臨床症状では、全例に便の性状変化を認めた。内訳は投与3日目から5日目に軟便傾向を認めたもの1例、3日目にのみ軟便を認めたもの1例、3日目から5日目に軟便を認めたもの2例、2日目から3日目に泥状便を認めたもの2例であった。しかし、いずれの被験者も軽度で服薬を継続可能であり、終了時には全例が正常に復していた。それ以外の臨床症状および理学的所見については異常な変化を認めなかった。

臨床検査所見については、1例に好酸球比の増加(投与前4%→4日目7%→8日目11%;正常:0~10%)を認めた以外は、肝機能検査および腎機能検査を含むすべての項目に異常変動を認めなかった (Fig. 5)。なお、この1例の好酸球比は投与終了6日目に4%と正常に復していた。

2. 薬物動態

① 血漿中濃度

各 Step での本剤投与後の平均血漿中濃度の推移を Figs. 6~8 に、薬動力学パラメータを Table 6 に示した。

Step 1 (150 mg 単回投与)、Step 2 (300 mg 単回投与) および Step 3 (600 mg 単回投与) の空腹時の平均血漿中濃度は投与後 0.75~1.5 時間で最高値に達し、各々 1.97, 5.13, 6.58 $\mu\text{g/ml}$ であった。なお、Step 1 (150 mg 単回投与) では投与後 6 時間以降、300 mg および 600 mg 投与では 12 時間以降には全例で最小検出感度以下 (ND) であった。また、最高血漿中濃度 (C_{max}) は各々 2.36, 6.24, 7.37 $\mu\text{g/ml}$ 、血漿中濃度曲線下面積 (AUC) は各々 3.95, 11.73, 19.59 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ であり、用量依存性が認められた。一方、 C_{max} 到達時間 (T_{max}) は各々 0.96, 1.04, 1.42 時間、半減期 ($T_{1/2}$) は 0.76, 0.85, 1.08 時間であった (Fig. 6, Table 6)。

空腹時・食後 300 mg 単回投与をクロスオーバー法にて行った時の平均血漿中濃度の比較を Fig. 7 に示した。食後投与は空腹時に比較すると、 T_{max} は 1.04 から 2.08 時間と約 1 時間遅れ、 C_{max} および AUC はやや低下したが、 $T_{1/2}$ はほぼ同一であった (Table 6)。

反復投与においては、投与 1, 4, 7 日目の各初回投与 (1, 10, 19 回目) 後の血漿中濃度を測定したが、Step 4 (400 mg 反復投与) の C_{max} は各々 5.51, 4.25, 4.83 $\mu\text{g/ml}$ 、AUC は各々 12.54, 10.11, 12.19 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ とほぼ同様の値を示し、蓄積性は認められなかった。また、 T_{max} は各々 2.08, 2.17, 2.17 と変

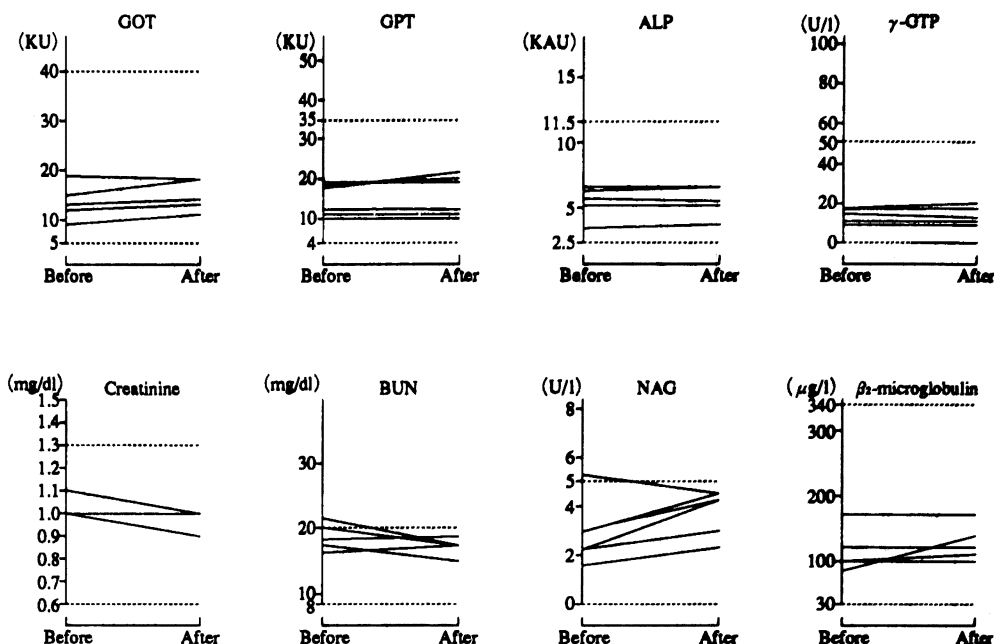


Fig. 2. Clinical laboratory findings: Step 1.

化なく、300 mg 食後投与時とほぼ同一であり、 $T_{1/2}$ は各々1.03, 0.93, 1.01時間と、単回投与時とほぼ同一であった (Figs. 7, 8, Table 6)。

② 尿中排泄

本剤 Step 1 (150 mg 投与)、Step 2 (300 mg 投与) および Step 3 (600 mg 投与) の尿中未変化体濃度は0~2時間蓄尿時がもっとも高く、各々21.74, 57.55, 151.47 μg/mlであったが、その後低下し12時間以降はほとんど検出されなかった。また、投与後24時間までの未変化体の累積尿中排泄率は各々3.12, 6.78, 5.26%であった (Fig. 6)。

クロスオーバー法で行った空腹時投与と食後投与と比較すると、食後投与後の尿中未変化体濃度は2~4時間で最高値を示し、血漿中濃度と同様に空腹時投与よりも遅れる傾向が認められたが、24時間までの未変化体の累積尿中排泄率では6.78, 6.66%と差を認めなかった (Fig. 7)。

反復投与で、投与1, 3, 4, 6, 7日目の尿中未変化体濃度および排泄率の測定を行ったが、各々の未変化体の累積尿中排泄率は、4.12, 5.28, 5.00, 5.65, 6.57%とほぼ一定していた (Fig. 8)。

③ 代謝物濃度

血漿中および尿中のSY 5555の不活性代謝物M-1ならびにM-2濃度の測定を行った。血漿中の代謝物

濃度はStep 1 (150 mg 投与) と Step 2 (300 mg 投与) ではいずれもNDで、Step 3 (600 mg 投与) ではM-1とM-2が測定可能であったが、Step 4 (400 mg 反復投与) ではM-1のみ測定可能であり、Step 3の成績をFig. 9に示した。その結果、血漿中ではM-1, M-2ともにSY 5555よりやや遅れて、2~3時間で最高値を示し、その濃度はそれぞれ0.19 μg/mlであった。また、尿中への排泄も血漿中と同様にSY 5555よりやや遅れて2~4時間で最高値を示した。投与後24時間までの平均排泄率はM-1では10.98%, M-2では4.42%であった。

④ 糞便中濃度

反復投与時の投与前、投与4日目および投与終了後1日目に糞便中SY 5555濃度の測定を行ったが (Table 7)、投与4日目に2例 (No. 4: 11.43 μg/g, No. 5: 4.02 μg/g) そして投与終了後1日目に1例 (No. 3: 0.29 μg/g) に糞便中SY 5555が検出されたが、それ以外のものはいずれも最小検出感度以下 (ND; <0.25 μg/g) であった。

3. 腸内細菌叢におよぼす影響の検討

Step 4 (400 mg 反復投与) における腸内細菌叢の変化をFig. 10に示した。

好気性菌は総菌数では、本剤の投与により特に大きな変化を認めなかったが、*Enterobacteriaceae* および

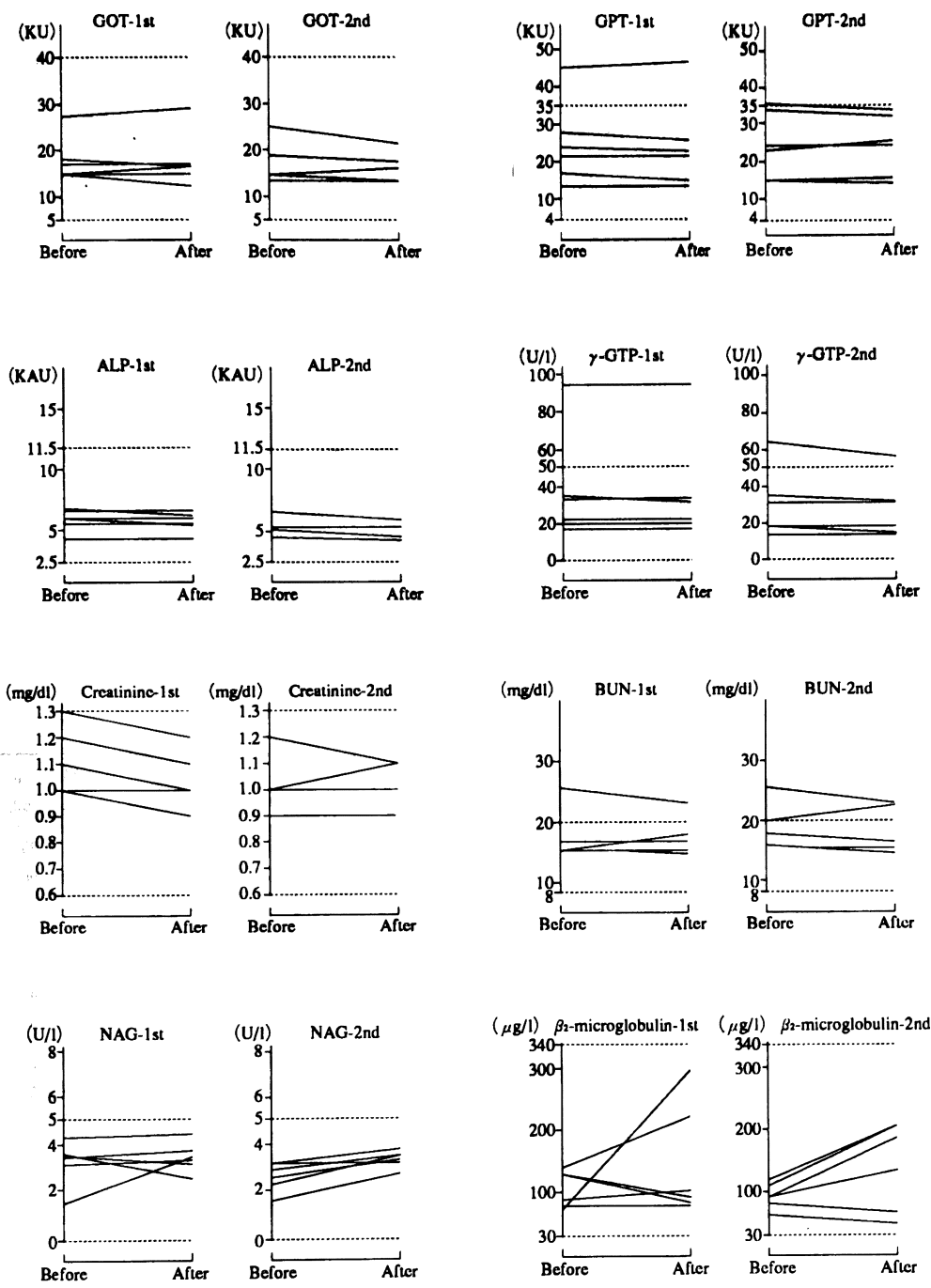


Fig. 3. Clinical laboratory findings: Step 2.

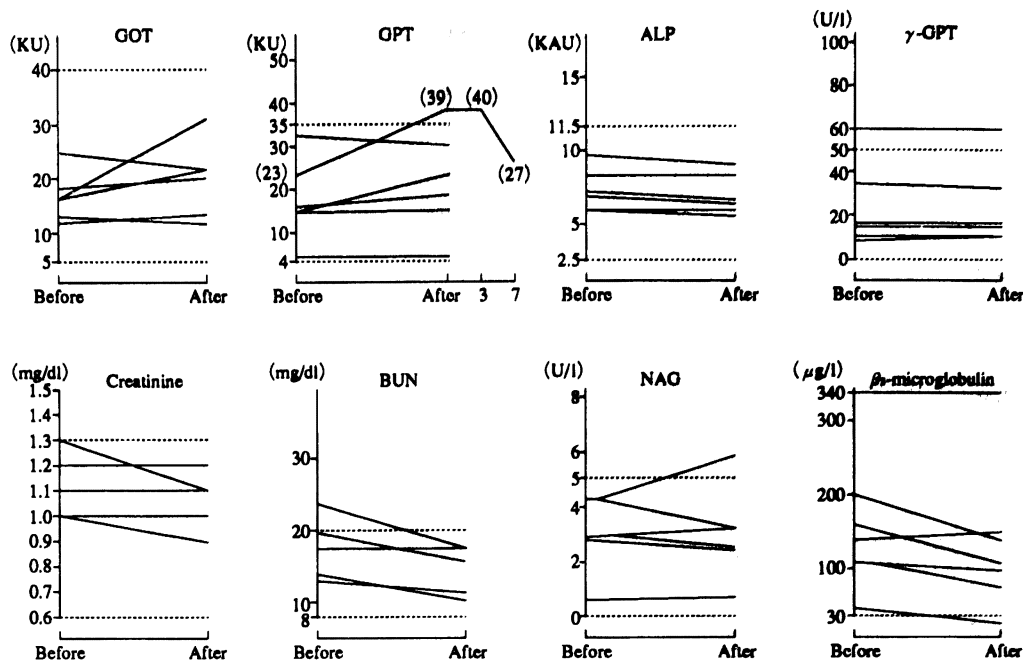


Fig. 4. Clinical laboratory findings: Step 3.

Table 6. Pharmacokinetic parameters

Trial		Dose	Condition of meal	C _{max} (μg/ml)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)	AUC _{0-24h} (μg·h/ml)
Single dose	comparison of dose	150 mg	fasting	2.36 ±1.01	0.96 ±0.46	0.76 ±0.14	3.95 ±2.06
		300 mg	fasting	6.24 ±2.86	1.04 ±0.40	0.85 ±0.23	11.73 ±8.31
		600 mg	fasting	7.37 ±1.97	1.42 ±0.49	1.08 ±0.19	19.59 ±6.37
	effect of meal	300 mg	fasting	6.24 ±2.86	1.04 ±0.40	0.85 ±0.23	11.73 ±8.31
		300 mg	no fasting	4.25 ±1.58	2.08 ±0.49	1.01 ±0.22	9.75 ±4.63
		300 mg	no fasting	4.25 ±1.16	2.17 ±0.41	0.93 ±0.07	10.11 _(0-6h) ±3.18
Multiple dose	day 1	400 mg ×3/day	no fasting	5.51 ±2.69	2.08 ±0.49	1.03 ±0.21	12.54 _(0-6h) ±5.46
	day 4			4.25 ±1.16	2.17 ±0.41	0.93 ±0.07	10.11 _(0-6h) ±3.18
	day 7			4.83 ±1.48	2.17 ±0.68	1.01 ±0.12	12.19 ±4.70

Each value represents the mean±SD (n=6)

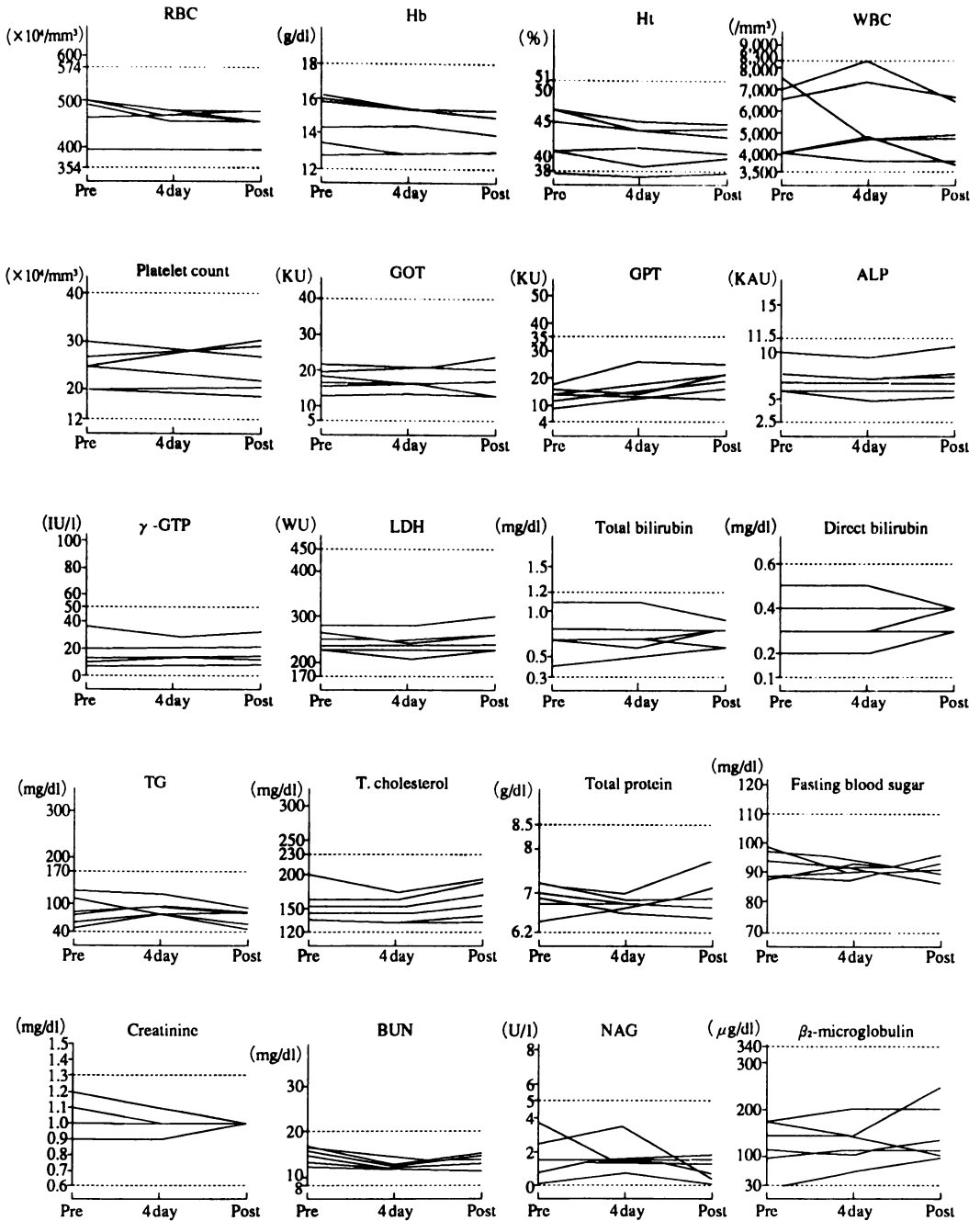
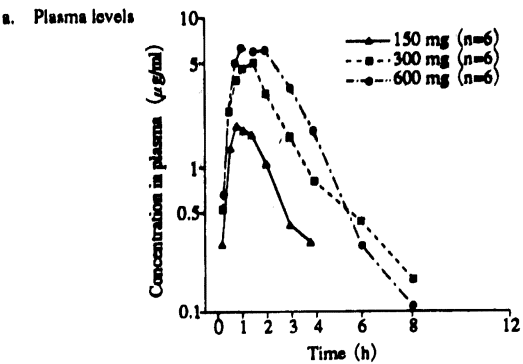


Fig. 5. Clinical laboratory findings: Step 4.

Enterococcus はやや減少し、*Yeast* の増加を認めた。嫌気性菌では総菌数の減少を認め、特に主要嫌気性菌である *Bacteroidaceae*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium* の桿菌と球菌である *Peptococcaceae* の著明な減

少を認めたが、投与終了後 6 日目にはほぼ投与前値に回復していた。

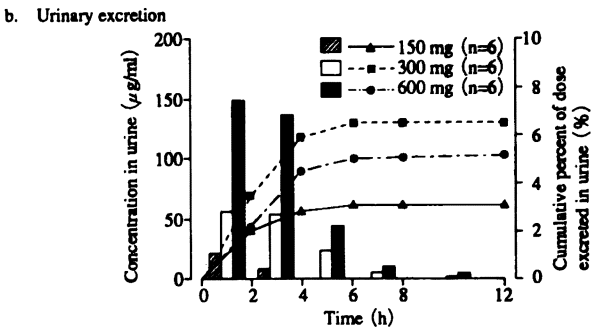
また、*C. difficile* および D-1 毒素の推移は Table 8 に示したが、*C. difficile* の出現を認めたもの 2 例、D



Time after administration (h)		0.25	0.50	0.75	1.00	1.50	2.00	3.00	4.00	6.00	8.00	12.00
150 mg (n=6)	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	0.31 ± 0.21	1.35 ± 0.54	1.97 ± 0.86	1.95 ± 1.18	1.72 ± 1.17	1.09 ± 0.74	0.42 ± 0.31	0.31 ± 0.05	ND —		
300 mg (n=6)	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	0.52 ± 0.35	2.42 ± 1.79	3.92 ± 1.82	4.61 ± 2.53	5.13 ± 3.69	3.25 ± 2.74	1.66 ± 1.80	0.83 ± 0.94	<0.45 —	<0.18 —	ND —
600 mg (n=6)	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	0.68 ± 0.37	2.62 ± 0.84	5.23 ± 1.84	6.58 ± 2.41	6.25 ± 1.54	6.40 ± 1.83	3.53 ± 1.99	1.86 ± 1.46	0.31 ± 0.22	<0.12 —	ND —

ND: <0.05 $\mu\text{g/ml}$

(Mean \pm SD)



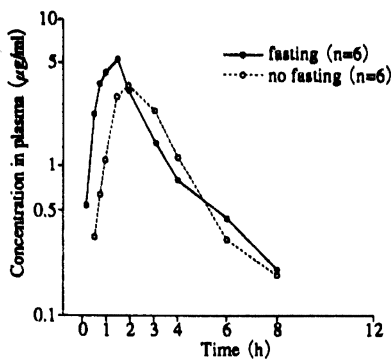
Time after administration (h)		0~2	2~4	4~6	6~8	8~12	12~24	0~24
150 mg (n=6)	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	21.74 ± 14.78	6.63 ± 3.51	2.11 ± 1.09	0.49 ± 0.25	0.14 ± 0.04	ND —	— —
	Recovery rate (%)	2.18 ± 1.13	0.75 ± 0.47	0.14 ± 0.09	0.04 ± 0.02	0.01 ± 0.01	0.00 —	3.12 ± 1.56
300 mg (n=6)	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	57.55 ± 30.53	54.20 ± 69.51	25.46 ± 35.28	4.65 ± 5.58	0.74 ± 0.89	<0.18 —	— —
	Recovery rate (%)	3.48 ± 2.01	2.49 ± 2.78	0.61 ± 0.83	0.14 ± 0.17	0.05 ± 0.05	0.01 ± 0.01	6.78 ± 5.09
600 mg (n=6)	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	151.47 ± 69.51	133.82 ± 57.99	45.33 ± 29.48	8.59 ± 5.26	1.22 ± 0.66	<0.09 —	— —
	Recovery rate (%)	2.17 ± 0.81	2.42 ± 1.08	0.52 ± 0.42	0.11 ± 0.06	0.03 ± 0.02	0.00 —	5.26 ± 1.99

ND: <0.05 $\mu\text{g/ml}$

(Mean \pm SD)

Fig. 6. Administration of single dose in fasting state.

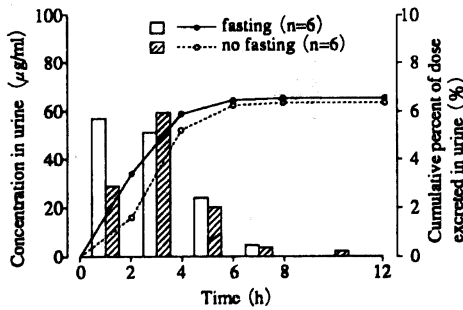
a. Plasma levels



Time after administration (h)		0.25	0.50	0.75	1.00	1.50	2.00	3.00	4.00	6.00	8.00	12.00
300 mg in fasting (n=6)	Concentration (μg/ml)	0.52 ± 0.35	2.42 ± 1.79	3.92 ± 1.82	4.61 ± 2.53	5.13 ± 3.69	3.25 ± 2.74	1.66 ± 1.80	0.83 ± 0.94	<0.45	<0.18	ND
300 mg no fasting (n=6)	Concentration (μg/ml)	ND	<0.38	0.68 ± 0.67	1.15 ± 1.36	2.90 ± 2.42	3.67 ± 1.83	2.66 ± 1.23	1.21 ± 0.67	0.34 ± 0.16	<0.17	ND

ND: 0.05 μg/ml (Mean ± SD)

b. Urinary excretion



Time after administration (h)		0~2	2~4	4~6	6~8	8~12	12~24	0~24
300 mg no fasting (n=6)	Concentration (μg/ml)	57.55 ± 30.53	54.20 ± 69.51	25.46 ± 35.28	4.65 ± 5.58	0.74 ± 0.89	<0.18	—
	Recovery rate (%)	3.48 ± 2.01	2.49 ± 2.78	0.61 ± 0.83	0.14 ± 0.17	0.05 ± 0.05	0.01 ± 0.01	6.78 ± 5.09
300 mg no fasting (n=6)	Concentration (μg/ml)	30.07 ± 26.26	60.22 ± 39.61	22.53 ± 16.58	5.73 ± 4.69	0.99 ± 1.12	<0.16	—
	Recovery rate (%)	1.62 ± 1.32	3.37 ± 2.04	1.00 ± 0.75	0.24 ± 0.18	0.06 ± 0.06	0.01 ± 0.01	6.66 ± 3.73

(Mean ± SD)

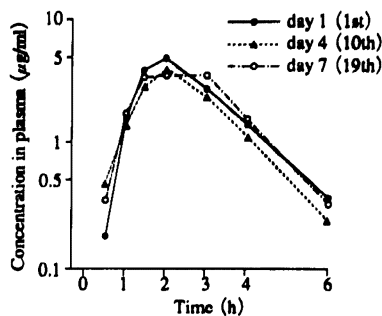
Fig. 7. Effect of meal (Step 2).

-1 毒素の陽性を認めたものは2例であった。

III. 考 察

SY 5555 は新規に開発された経口ペネム系抗生物質であり、広範囲の抗菌スペクトルを有する薬剤である^{3,4)}。本剤は外国において、すでに健常成人男子を対象とした第 I 相試験が実施されており、経口単回投

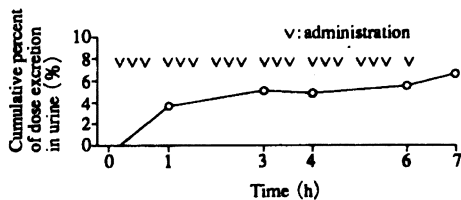
a. Plasma levels (n=6)



Time after administration (h)		0.50	1.00	1.50	2.00	3.00	4.00	6.00
Day 1	Concentration (μg/ml)	0.18	1.60	4.17	5.25	2.98	1.52	0.37
		±0.11	±1.75	±3.28	±2.30	±1.06	±0.80	±0.20
Day 4	Concentration (μg/ml)	0.46	1.52	3.09	4.17	2.53	1.20	0.24
		±0.18	±1.02	±1.45	±1.20	±0.98	±0.68	±0.11
Day 7	Concentration (μg/ml)	0.35	1.62	3.55	4.13	3.30	1.54	0.34
		±0.31	±1.08	±1.61	±1.61	±1.91	±0.95	±0.22

(n=6, Mean±SD)

b. Urinary excretion (n=6)



Time after administration (h)		Day 1 (0~24)	Day 3 (48~72)	Day 4 (72~96)	Day 6 (120~144)	Day 7 (144~168)
400 mg multiple dose	Recovery rate (%)	4.12	5.28	5.00	5.65	6.57
		±2.28	±2.77	±2.34	±3.06	±2.92

(n=6, Mean±SD)

Fig. 8. Administration of multiple dose (Step 4).

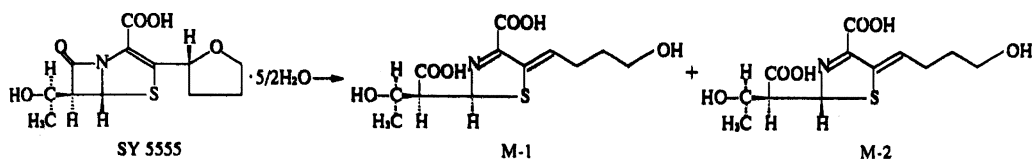
与試験として125 mgから最高1,000 mgまで、静脈内投与試験では125 mgで、特に副作用は認めていない。また、各種動物における本剤の体内動態を検討したところ¹²⁻¹⁴⁾、消失半減期($T_{1/2}$)は投与経路によらず、実験動物の体重増加とともに延長し、イヌにおいては摂餌により、 T_{max} および $T_{1/2}$ の延長と吸収率の有意な増加がみられた¹⁵⁾。

今回、我々はそれらのことを踏まえ、臨床第Ⅰ相試験として健常成人男子志願者24例を対象に、本剤の単回投与試験(空腹時150 mg、空腹時・食後300 mg、空腹時600 mg)および反復投与試験(1回400 mg 1日食後3回7日間)を実施し、その忍容性ならびに体

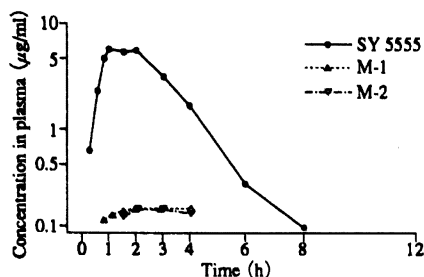
内動態について検討した。

単回投与では自他覚症状の異常はなかったが、GPTの軽度上昇が600 mg投与群で1例に認められた(Figs. 2~4)。この被験者は投与前23→39(投与24時間後)→40(投与3日目)→27(投与7日目)という経過をたどっており一過性のものと考えられるが、薬剤による影響を完全には否定できない。

400 mg反復投与では1例に好酸球比の上昇を認めたが、臨床問題となるほどの変動ではなかった(Table 5)。また、反復投与の全例で投与期間中に腹痛などの症状を伴わない便性状の変化を認め(Table 5)、その内訳は軟便傾向を認めたもの1例、軟便3例



a. Plasma levels (n=6)



b. Urinary excretion (n=6)

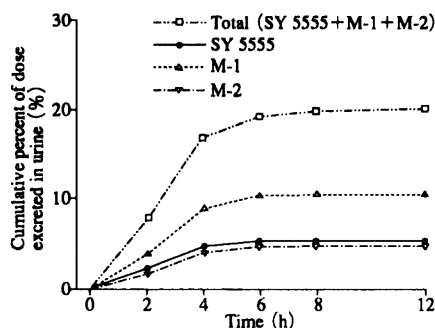


Fig. 9. Metabolites of SY 5555 (Step 3).

Table 7. Concentrations of SY 5555 in feces (Step 4)

No.	Administration of 400 mg		
	before	treatment	
	-1~0	4	7~8
1	ND	ND	ND
2	ND	ND	ND
3	ND	ND	0.29 µg/g
4	ND	11.43 µg/g	ND
5	ND	4.02 µg/g	ND
6	ND	ND	ND

ND: <0.25 µg/g

および泥状便 2 例であったが、経過中に軽減し、いずれも投与終了時には回復しており、安全性の面では特に臨床上問題となるほどのものではないと考えられ

た。その他の臨床症状、理学的所見および臨床検査所見には異常を認めなかった。さらに、個々の便性状と腸内細菌の変動との関係についてみると、主要嫌気性菌である *Bacteroidaceae*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium* の桿菌と球菌である *Peptococcaceae* の著明な減少により、便性状はやわらかくなったようにみえる。しかし、試験終了時に、便性状は改善したが、嫌気性菌は減少したままであり、投与終了後 1 週目に嫌気性菌数は回復した。したがって、便性状は主要嫌気性菌の変動の影響を受けるが、その後の便性状の回復と主要嫌気性菌との関連は定かではない。なお、反復投与では 2 例に *C. difficile* の D-1 毒素が認められたが、その時点の便は正常であり、D-1 毒素による影響ではないと考えられた (Table 8)。

本剤の体内動態については、150, 300, 600 mg 空腹時単回投与では、 C_{max} は各々 2.36, 6.24, 7.37 µg/ml, AUC は各々 3.95, 11.73, 19.59 µg·h/ml と

Table 8. *Clostridium difficile* and D-1 toxin in feces (Step 4)

No.	D-1 toxin/ <i>Clostridium difficile</i> (CFU/g)						
	before		treatment		follow-up		
	-4	0	3	7	+5	+10	+26
1	-/-	+/-	-/6.0×10 ⁶	-/2.4×10 ⁶	-/-	-/-	-/-
2	-/-	-/-	-/-	+/	-/-	-/-	-/-
3	-/-	-/-	-/-	+/-	-/-	+/-	+/-
4	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
5	+/-	+/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-
6	-/-	+/-	-/4.0×10 ⁶	-/-	-/-	-/-	-/-

+: 500 ng/g, #: 1,000 ng/g

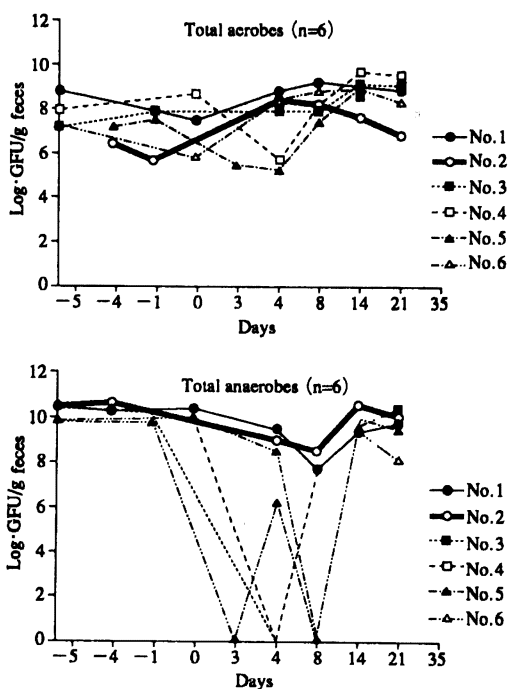


Fig. 10. Total bacterial flora in feces after SY 5555 administration (Step 4).

用量依存性が認められ、 $T_{1/2}$ は約0.9時間であった。また、尿中未変化体排泄率は3.12, 6.78, 5.26%であった (Fig. 6)。

次に、クロスオーバー法により食事の影響をみたが、食後投与では空腹時投与に比較して T_{max} が約1時間遅延したものの吸収率は空腹時投与と差がみられず (Fig. 7)、イヌでみられたような $T_{1/2}$ の延長や吸収率の増加は認められなかった¹⁵⁾。本剤はラットおよ

びイヌの経口投与で未変化体の他に2種のSY 5555の代謝物 (M-1, M-2) が確認されている¹⁶⁾。血漿中のM-1とM-2は、本試験の空腹時600 mg単回投与においてのみ測定されたが、最高濃度は未変化体よりやや遅れていた (Fig. 9)。その C_{max} はそれぞれ0.19 $\mu\text{g/ml}$ であり、未変化体の C_{max} の約4%以下であった。一方、尿中の累積排泄率はM-1で10.98%, M-2では4.42%で、合計すると15.4%となり、未変化体の5.25%と比べてほぼ3倍の排泄率を示したが、このM-1とM-2には生物活性は認められなかった。

以上の単回投与の結果を踏まえ、反復投与は400 mg 1日3回7日間の投与を行った。1, 4, 7日目 (1, 10, 19回目) に体内動態を検討したが、 C_{max} , AUCおよび尿中未変化体回収率より特に体内動態の変化ならびに蓄積性は認めなかった。また、忍容性の結果より400 mg 1日3回を最大臨床用量とした。

今回、実施した単回および反復投与試験の血漿中濃度ならびに尿中濃度の結果は本剤の各種菌株に対するMICよりみて、臨床での細菌性疾患に対して十分な効果が期待されると考えられる。

文 献

- 1) Ishiguro M, Iwata H, Nakatsuka T, Tanaka R, Maeda Y, Nishihara T, Noguchi T, Nishino T: Studies on penem antibiotics I. Synthesis and *in vitro* activity of novel 2-chiral substituted penems. J Antibiot 41: 1685~1693, 1988
- 2) Ishiguro M, Iwata H, Nakatsuka T, Tanaka R, Maeda Y, Nishihara T, Noguchi T, Nishino T: Novel 2-chiral substituted penems. Synthesis and activity of a new orally active penem SUN 5555. 26th ICAAC, Abstract No.1284, New Orleans, 1986
- 3) Rylander M, Nord C E, Norrby S R: Comparative *in vitro* activity of the new oral penem ALP

- 201 against aerobic and anaerobic bacteria. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 8: 919~914, 1988
- 4) Nord C E, Lindmark A, Persson I: Susceptibility of anaerobic bacteria to ALP-201. Antimicrob Chemother 33: 2137~2139, 1988
- 5) Nishino T, Maeda Y, Nishihara T, Ishiguro M: The *in vitro* activity of SUN 5555, a novel oral penem, 26 th ICAAC, Abstract No.1285, New Orleans, 1986
- 6) 西野武志, 前田葉子, 安達栄樹, 岡本清美, 岩田裕光, 田中里枝, 石黒正路: 新規経口ペネム化合物 SUN 5555 の β -ラクタメース産生菌に対する抗菌作用について. 日本薬学会第 107 年会要旨, 3 AS 4-4, 京都, 1987
- 7) 安達栄樹, 石黒正路, 西原達郎, 野口照久: 新規ペネム誘導体 SUN 5555 による β -ラクタマーゼ活性阻害機構. 日本薬学会第 107 年会要旨, 4 E 1011-1, 京都, 1987
- 8) Yamamori K, Sugiyama K, Okamoto M, Ohnishi S, Noguchi T, Ekman L, Gardlund A T, Safholm C: New oral and injectable penem SUN 5555/ALP 201 toxicity findings in rats and dogs. 29 th ICAAC, Abstract No. 84, Houston, 1989
- 9) Melander A, Danielson K, Hanson A, Rudell B, Schersten B, Thulin T, Wahlin E: Enhancement of hydralazine bioavailability by food. Clin Pharmacol Therapeutics 22: 104~107, 1977
- 10) Miles B S, Siders J A, Allen S D: Evaluation of a commercial latex test for *Clostridium difficile* for reactivity with *C. difficile* and cross-reactions with other bacteria. J Clin Microbiol 26: 2452~2455, 1988
- 11) 小林とよ子, 賀川和宣, 神野英毅, 渡辺邦友, 上野一恵: Latex agglutination test による糞便中の *Clostridium difficile* 毒素の定量について. 嫌気性菌感染症研究 14: 117~122, 1984 .
- 12) Tsuji A, Sato H, Tamai I, Adachi H, Nishihara T, Ishiguro M, Ohnuma N, Noguchi T: Physiologically based pharmacokinetics of a new penem, SUN 5555, for evaluation of *in vivo* efficacy. Drug Metab Dispos 18: 245~252, 1990
- 13) Adachi H, Okamoto K, Maeda Y, Hayashi T, Sugiyama T, Nishihara T, Ishiguro M, Noguchi T: Pharmacokinetics of SUN 5555, a novel oral penem. 27 th ICAAC, Abstract No.763, New York, 1987
- 14) Tsuji A, Tamai I, Sato H, Adachi H, Nishihara T, Ishiguro M, Noguchi T: Physiological pharmacokinetics of SUN 5555, a new penem, for evaluation of *in vivo* efficacy. 27 th ICAAC, Abstract No.764, New York, 1987
- 15) Sugita O, Yonemoto Y, Norizumi N, Iwata H, Ohnuma N, Noguchi T: Metabolism and pharmacokinetics of SUN 5555, a new oral penem. 29 th ICAAC, Abstract No.83, Houston, 1989

Phase I clinical study on a new oral penem antibiotic, SY 5555

Mitsuyoshi Nakashima and Toshihiko Uematsu

Department of Pharmacology, Hamamatsu University School of Medicine,
3600 Handa-cho, Hamamatsu, Shizuoka 431-31, Japan

Kouji Yoshinaga and Toshiyuki Sueyoshi

Clinical Development Dept., Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.

Yasuhiro Kikuchi

Infectious Disease & Immunology Research Laboratories,
Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.

Takashi Hirabayashi and Toru Wada

Clinical Research Dept., Suntory Ltd.

Osamu Sugita

Bio-Pharma Tech Center, Suntory Ltd.

The safety, tolerance and pharmacokinetic profile of SY 5555, an oral penem antibiotic, were examined in 24 healthy male volunteers. In the single dose study, 12 subjects were given an oral dose of 150 or 600 mg in the fasting state. In the cross-over study, the effect of food on the pharmacokinetics of SY 5555, was investigated in 6 subjects treated with an oral dose of 300 mg. In the multiple-dose study, 6 subjects were given 400 mg of SY 5555 t.i.d. after meals for 7 days. The results obtained were as follows:

1. In the single dose study, there were no abnormal objective symptoms attributable to the agent. Neither physical abnormalities nor abnormal clinical laboratory findings were observed, except for one subject treated with a 600 mg dose who showed slight elevation of GPT.

2. In the multiple-dose study, all subjects treated with a 400 mg dose showed changes in stools. There was one case of slightly soft stools, 3 cases of loose stools and 2 cases of diarrhea during the period of dosing. All changes in stools recovered after the completion of treatment. There were no abnormal objective symptoms. Neither physical abnormalities nor abnormal clinical laboratory findings were observed, except for one subject treated with 400 mg who showed slight elevation of eosinophils.

3. In the single dose study, the plasma levels of SY 5555 reached C_{\max} of 2.36, 6.24 and 7.37 $\mu\text{g/ml}$ at doses of 150, 300 and 600 mg, respectively, about 1~1.4 hours (T_{\max}) after administration. The AUCs of SY 5555 were 3.94, 11.73 and 19.59 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, respectively, with an average half-life ($T_{1/2}$) of about 0.9 hours. These C_{\max} and AUCs were proportional to the doses, and the respective urinary recoveries were 3.12, 6.78 and 5.26% of the dose.

4. At a single dosing of 300 mg after meals, the average T_{\max} was delayed about 1 hour, but C_{\max} , AUC and urinary recovery were not different from those in the fasting state.

5. In the multiple dosing study with 400 mg t.i.d., the C_{\max} on days 1, 4 and 7 (1st, 10th and 19th administration) were 5.51, 4.25 and 4.83 $\mu\text{g/ml}$, respectively, and the respective AUCs were 12.54, 10.11 and 12.19 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, demonstrating no cumulative effect.

6. Changes in fecal bacterial flora, especially anaerobes, due to the antibacterial activity of SY 5555 were observed during the multiple dosing. The bacterial flora, however, recovered to the normal range on the 6th day after the completion of dosing.