

新規経口ペネム系抗生物質 SY 5555 の反復投与試験

中 島 光 好

浜松医科大学薬理学教室*

大 西 明 弘

早稲田クリニック

吉 長 孝 二・大 村 和 伸

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

(平成 5 年 8 月 10 日受付・平成 5 年 9 月 13 日受理)

さきに行ったペネム系抗生物質 SY 5555 の第 I 相臨床試験の結果 400 mg 1 日 3 回食後経口投与において 6 名全例に軟便など便性状の変化を認めたため、今回その半量の 1 回 200 mg 1 日 3 回 7 日間 19 回経口投与試験を、健康成人男子 6 名を対象に実施し、その体内動態および忍容性について検討した。6 例中 1 例で便性状の変化を認めたが、その他の自覚症状、理学的所見および臨床検査所見では問題を認めなかった。腸内細菌叢は嫌気性菌の減少が全例で認められたが、投与後 7 日目には投与前の菌数に回復していた。体内動態は投与 1, 10 および 19 回目の C_{max} が各々 1.90, 2.02 および 1.89 $\mu\text{g/ml}$ で、未変化体の累積尿中排泄率は 3.81~4.49% を示しており、体内蓄積傾向は認められなかった。

Key words: SY 5555, 臨床第 I 相試験, 反復投与, 体内動態, 腸内細菌叢

SY 5555 は、1985 年サントリー(株)生物医学研究所において、新規合成されたペネム系抗生物質で、ペネム環の 2 位が光学活性な (R)-tetrahydrofuryl 基で置換されており、非エステル体であることを構造上の特長とする^{1,2)}。また、緑膿菌を除く好気性菌、嫌気性菌に対して広範囲な抗菌スペクトルを有し、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とされている^{6,7)}。

すでに健康人で、600 mg までの単回投与と、1 回 400 mg 1 日 3 回 7 日間の反復投与を実施し、400 mg の反復投与で一過性の便性状の変化を認めたものの、臨床的有用性が期待できる忍容性と体内動態を確認している⁸⁾。

この体内動態と忍容性の結果に抗菌力を勘案すると、臨床で予想される中心的な用法用量は 1 回 200 mg 1 日 3 回食後経口投与と想定し、この体内動態と忍容性の検討を健康成人男子 6 名を対象に実施した。本試験は 1990 年 11 月から 12 月にかけて早稲田クリニック千曲台診療所において、事前に施設内倫理委員会の承認を得た上で実施した。

I. 試験方法

1. 被験者

志願者は血液一般検査、血液生化学検査、尿検査、心電図および問診等の健康診断で試験参加に相当と判断された成人男子に、本剤の概要、試験の目的、方法等について十分に説明を行い、本試験への参加を同意

Table 1. Background of 6 male volunteers

	Mean \pm SD	Minimum	Maximum
Age (years)	24.7 \pm 2.4	21	28
Height (cm)	175.8 \pm 2.5	173.0	179.2
Body weight (kg)	65.0 \pm 8.3	56.0	77.5

* 静岡県浜松市半田町 3600

した6名とした。被験者の年齢は21~28歳、平均24.7歳で、体重は56.0~77.5kg、平均65.0kgであった (Table 1)。

2. 投与量および投与方法

本剤200mgを1日3回7日間、合計19回を毎食後30分に飲用水150mlとともに経口投与した。投与は7日間毎日同じ時刻に行った (Table 2)。

3. 被験者の管理

被験者は試験開始前日に入院させ、投与終了24時間後に自他覚症状および臨床検査等の検査を行い、異常がないことを確認のうえ退院させた。他の薬剤の服用は1週間前より、アルコール含有飲料は3日前より、カフェインの摂取は前日より各々退院時まで禁止とした。入院中は可能な限り禁煙とした。入院中の食事は被験者全員同じものとし、特に体内動態比較のため投与開始日、4日目および10日目の朝食はメラング食⁹⁾に準じた標準食 (低脂肪ミルク150ml、オレンジジュース100ml、卵1個、食パン2枚、マーガリン5g、オレンジマーマレード20g、チーズ20g; 蛋白20g、脂肪17g、炭水化物50g、総カロリー440カロリー) とした。

4. 検査および観察項目

検査および観察項目をTable 3に、それらの実施時期をTable 2に示した。

忍容性確認のため自他覚症状を定期的に観察した。臨床検査は投与直前、投与4日目、8日目に血液一般検査、肝機能検査、腎機能検査などの血液生化学検査、および尿検査を実施した。

腸内細菌叢の検討は投与7日前、投与前日、投与4日目、6日目、投与終了後1日目、7日目に糞便を採取し、細菌の同定とD-1毒素の検出を行った。

D-1毒素は糞便と等量の0.1 MTris塩酸緩衝液 (pH 8.0) で混和し、12,000 rpmで10分間遠心し、その上清を検液とし、C. D.チェックD-1 (三菱化成) を用いて検出した^{10,11)}。

体内動態は本剤の未変化体濃度について投与1日目、4日目、7日目に検討し、投与3日目および6日目は尿中濃度、排泄量のみ検討した。また、腸内細菌叢検討時に本剤の糞便中残存濃度を検討した。本剤の未変化体濃度の測定は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌としてクエン酸ナトリウム培地を用いた寒天孔平板法 (0.1 ml/Agar well) で測定した (投稿中)。本法の最小検出感度は血漿検体で0.1 μg/ml、その他の検体で0.05 μg/mlであった。

II. 成 績

1. 忍容性

Table 2. Time schedule

Items	day 1 and day 4		day 2 and day 5		day 3 and day 6		day 7	
	-1	0	1	2	0	1	0	1
SY 5555 administration		↓		↓		↓		↓
Clinical symptoms								
Physical tests		○	○	○	○	○	○	○
Blood sampling		○	○	○	○	○	○	○
Urine recovered		○	○	○	○	○	○	○
Laboratory tests		○	○	○	○	○	○	○
Meal		○	○	○	○	○	○	○
Fecal collection		☆-3)						☆-3)

☆: Standard meal

just before, day 7 under treatment, day 4, day 6, day 8, day 14 after treatment

Table 3. Examination items

Clinical symptoms		Subjective and objective symptoms
Physical tests		Blood pressure, Heart rate, Respiratory rate, Body temperature
Laboratory tests	Hematological tests	RBC, Hb, Ht, Platelet count, WBC, differential WBC
	Biochemical tests	GOT, GPT, ALP, γ -GPT, LDH, Total bilirubin, Direct bilirubin, Total protein, Albumin, BUN, Creatinine, Triglyceride, Total cholesterol, Phospholipid, Fasting blood sugar, Na, K, Cl, Ca, P
	Urinalysis	pH, Protein, Glucose, Sediments
Humor concentration		SY 5555 levels in plasma, urine and feces
Intestinal bacterial flora		

本剤投薬中に6例中1例(被験者 No.3)で軟便を認めた。この軟便は投与3日目から4日にかけて認められたが、処置を加えることなく試験を継続でき、終了時には症状が消失していた。それ以外の自他覚症状および理学的所見に異常は認められなかった。

主な臨床検査所見については Fig. 1 に示した。血液一般検査、血液生化学検査、および尿検査において本剤による異常値は認められなかった。

2. 腸内細菌叢の変動

腸内細菌叢の変化を Fig. 2 に示した。好気性菌の総菌数は大きな変化を認めなかった。その構成菌種では4例で *Escherichia coli* が若干の減少を示したが、投与終了時には回復していた。

嫌気性菌の総菌数は全例で減少を認めたが、投与終了時にはほぼ投与前値に回復していた。この変動は主要嫌気性菌の桿菌である *Bacteroidaceae*, *Bifidobacterium* および *Eubacterium* と、球菌である *Peptococcaceae* の著明な減少によるものであった。また *Clostridium difficile* および D-1 毒素は検出されなかった。

3. 体内動態

投与1日目(1回目投与)、4日目(10回目投与)および7日目(19回目投与)に血漿中濃度を経時的に測定した。各投与日における平均血漿中濃度の推移と、その薬動力学パラメーターを Fig. 3 に示した。 C_{max} は 1.90, 2.02, 1.89 $\mu\text{g/ml}$ と推移し、AUC は 4.18, 4.34, 4.14 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ を示した。また T_{max} は 2.00, 2.08 および 1.75 h で、 $T_{1/2}$ は 0.96, 0.89 および 0.93 h であった。

未変化体の尿中濃度より求めた累積尿中排泄率を Fig. 4 に示した。投与 1, 3, 4, 6 および 7 日目の累積

尿中排泄率は 3.93, 3.81, 4.04, 4.49, 4.04% と推移した。

糞便中濃度の測定は投与前、投与4日目、6日目および投与終了1日目に行ったが、被験者 No.3 で投与4日目に 0.55 $\mu\text{g/g}$ を示した以外は、いずれも検出限界以下であった。

III. 考 察

以前に検討した 400 mg の反復投与試験¹⁾では6例全例で一過性の下痢、軟便が認められたが、今回の 200 mg 反復投与では軟便が6例中1例で認められたに過ぎなかった。したがって、高用量では消化器症状の発現は避けられないが、1回 200 mg \times 3 回ではあまり多くないと想定される。

また、本剤投与中の被験者の腸内細菌叢は、400 mg の反復投与試験で観察された変動と同様な変動を示し、しかも変動幅は若干減少していた。また *C. difficile* および D-1 毒素は認められなかった。

その他の自他覚症状、臨床検査値異常の発現はなく、本剤の忍容性に問題は無いと考えられた。

200 mg の反復投与時の血漿中濃度は、いままでの結果と比較して低めの成績であったが、 C_{max} は約 2 $\mu\text{g/ml}$ を示しており、1 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を2時間以上維持していた (Fig. 3)。各種細菌の臨床分離株に対する本剤の MIC_{90} が 1 $\mu\text{g/ml}$ 未満のものは *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Branhamella catarrhalis* である³⁾。これらの細菌に対する臨床での抗菌力が期待される。また、400 mg 反復投与と同様に蓄積性は認められず、未変化体の累積尿中回収率は約 4% と変わらなかった。

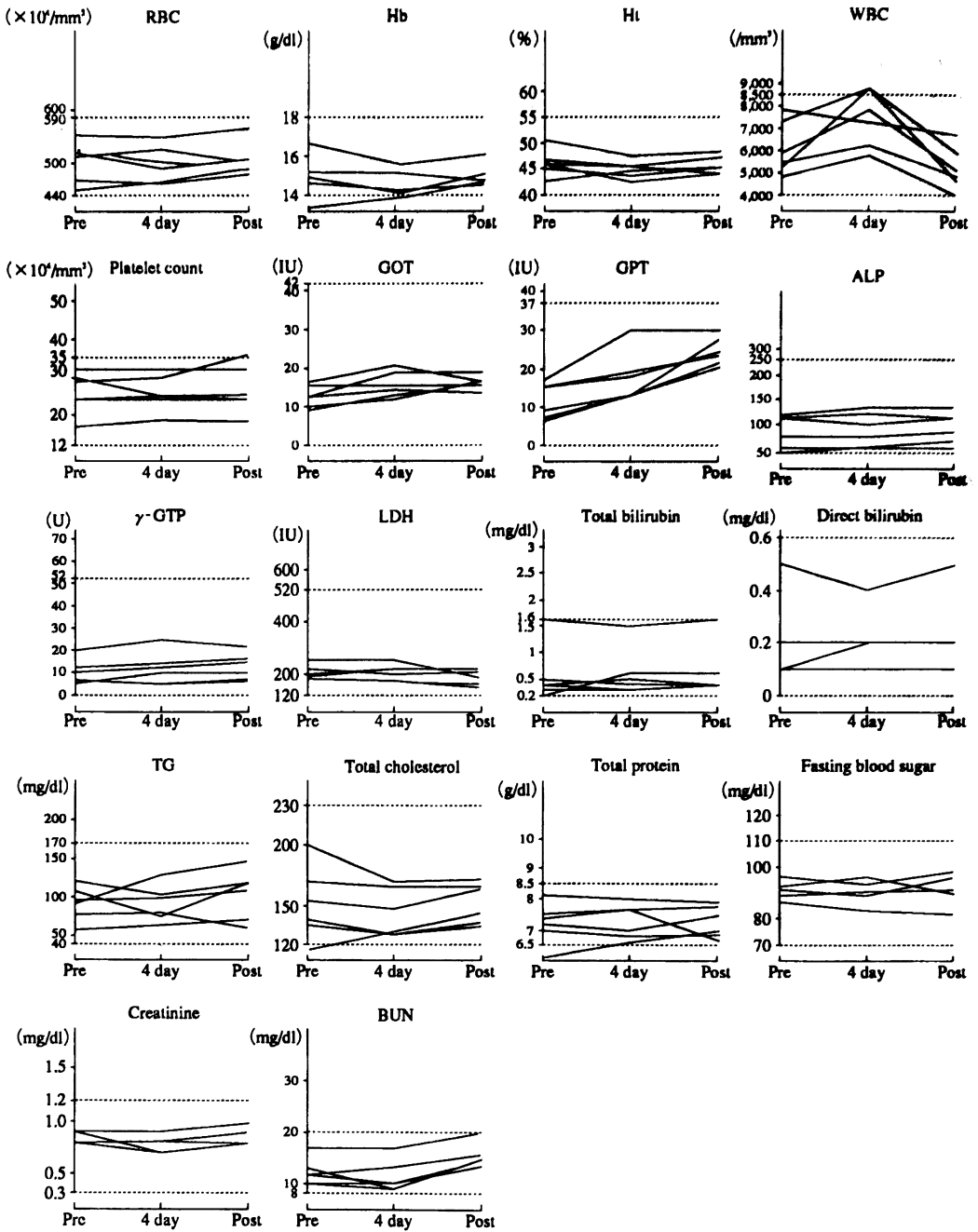


Fig. 1. Clinical laboratory findings.

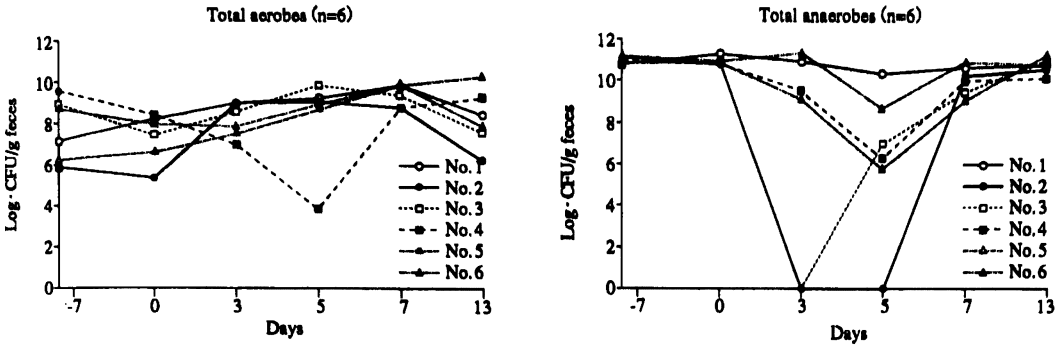
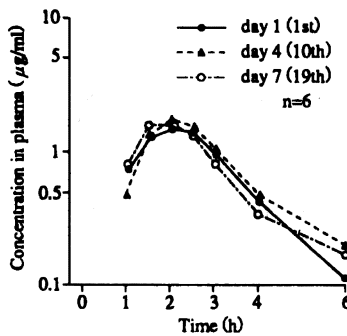


Fig. 2. Total bacterial flora in feces.

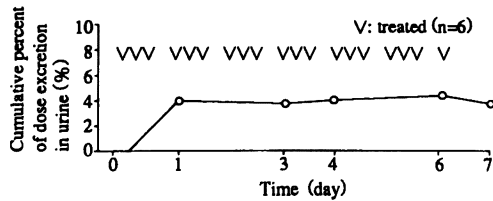


Pharmacokinetic parameters

Time	C _{max} (µg/ml)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)	AUC _{0-6h} (µg·h/ml)
Day 1 (1st)	1.90±0.72	2.00±0.45	0.96±0.18	4.18±1.42
Day 4 (10th)	2.02±0.78	2.08±0.38	0.89±0.14	4.34±1.90
Day 7 (19th)	1.89±0.65	1.75±0.27	0.93±0.12	4.14±1.42

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

Fig. 3. Plasma levels of SY 5555.



Time after administration	day 1	day 3	day 4	day 6	day 7
Recovery rate (%)	3.93±2.53	3.81±2.70	4.04±2.89	4.49±2.94	4.04±1.82

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

Fig. 4. Urinary excretion of SY 5555.

文 献

- 1) Ishiguro M, Iwata H, Nakatsuka T, Tanaka R, Maeda Y, Nishihara T, Noguchi T, Nishino T: Studies on penem antibiotics 1. 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 SY 5555. 26th ICAAC, Abstract No. 1284, New Orleans, 1986
- 3) Pylander 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 Agents Chemother* 33: 2137~2139, 1989
- 5) Nishino T, Maeda Y, Nishihara T, Ishiguro M: The *in vitro* activity of SUN 5555, a novel oral penem. 26th 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) 中島光好, 檀松俊彦, 吉長孝二, 末吉俊幸, 菊地康博, 平林 隆, 和田 徹, 杉田 修: 新規ペネム系経口抗生物質 SY 5555 の第 I 相臨床試験。Chemo-therapy 41: 1277~1292, 1993
- 9) Melander A, Danielson K, Hanson A, Rudell B, Schersten B, Thulin T, Wahlin E.: Enhancement of hydralazine bioavailability by food. *Clin Pharmacol Ther* 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, 賀川和宜, 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

Clinical study on SY 5555, a new oral penem antibiotic

Mitsuyoshi Nakashima

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

Akihiro Ohnishi

Waseda Clinic

Kouji Yoshinaga Kazunobu Ohmura

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

Yasuhiro Kikuchi

Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.

To determine the pharmacokinetic and safety profiles of SY 5555, a new oral penem antibiotic, a multiple-dose study (200 mg t. i. d. after meals for 7 days) was performed in 6 healthy male volunteers. No abnormal clinical signs or laboratory findings were observed except for one subject who developed transient loose stool. This side effect disappeared after the completion of the study. Changes in fecal bacterial flora, especially anaerobes, were observed during multiple dosing, but the bacterial flora returned to the normal range six days after the last dosing. At the 1st, 10th and 19th administrations of a multiple dose of 200 mg, C_{max} were 1.90, 2.02 and 1.89 $\mu\text{g/ml}$, respectively. The range of cumulative urinary excretion after 24 h was from 3.81% to 4.49% of the dose. No accumulation of SY 5555 in serum was observed in this study.