

化合物の開発が期待されるところである。

新薬シンポジウム: SY 5555

はじめに

齋藤 篤

東京慈恵会医科大学附属柏病院総合内科

SY 5555 はサントリー株式会社生物医学研究所において合成され、山之内製薬株式会社とサントリー株式会社により共同開発がすすめられている新しい経口用ペネム系抗菌剤である。

構造的には β -ラクタム環を有する β -ラクタム剤の範疇に属し、ペネム環上の3位がテトラヒドロフリル基により置換されていることが特徴で、非エステル型の原体吸収タイプの薬剤である。

本剤は、好気性および嫌気性のグラム陽性菌、グラム陰性菌に幅広い抗菌スペクトルを有し、特にブドウ球菌、腸球菌を含む好気性グラム陽性菌やバクテロイダス属などの嫌気性菌に対しては、既存の経口抗菌剤と比べて優れた抗菌力を示す。また、各種 β -ラクタマーゼに対して安定で、耐性株も少ない。

本剤は各種前臨床試験により高い安全性が確認され、また、カルバペネム系抗菌剤と比べて腎毒性、中枢毒性は低く、単剤による投与が可能な薬剤である。

臨床第I相試験により忍容性が確認され、その体内動態と抗菌力の成績をあわせ考慮すると本剤の臨床的有用性が期待されたので、1990年9月より研究会を組織し、基礎的ならびに臨床的検討が行われてきた。

本シンポジウムにおいては、現在までに検討された基礎および臨床成績について総括的な発表を行い、本剤の特徴ならびに臨床上的位置付けを明らかにした。

抗菌力

横田 健

順天堂医療短期大学

SY 5555 は好気性および嫌気性のグラム陽性菌・陰性菌に幅広い抗菌スペクトルを示した。特に、*S. aureus*、*E. faecalis*などのグラム陽性菌および*B. fragilis*などの嫌気性菌に対しては、cefotiam (CTM)、cefteram (CFTM)、cefixime (CFIX)、cefaclor (CCL)などの既存の経口セフェム剤と比較し、明らかに優れた抗菌力を示した。グラム陰性菌に対してはほぼ他剤と同様の抗菌力を示した。また*P. aeruginosa*に対する抗菌力は弱かった。

本剤は β -lactamaseに安定であり、また、その不活化作用のため耐性株が少なく、*C. freundii*、*E. cloacae*などセフェム剤に耐性を示す菌種に対しても良好な抗菌力を示した。

ペニシリン結合蛋白に対しては、*S. aureus*ではPBP-1, 2, 3に、*E. coli*では特にPBP-2に強い親和性を有し、本剤の強い抗菌力を裏付ける結果であった。

マウス腹腔内全身感染、マウス肺感染、モルモット腎感染、ウサギ尿路感染などの感染治療実験において本剤は治療効果を認めた。また*in vitro* pharmacokinetic modelにおいては、*S. aureus*、*S. pneumoniae*、*E. coli*、*H. influenzae*に対し良好な生菌数減少傾向を示し、*E. faecalis*に対する複雑性膀胱炎モデルでの検討では300 mg投与時のMICのbreak pointは8 μ g/mlであった。

以上SY 5555は新しいペネム系抗菌剤としてその抗菌力から優れた臨床効果が期待できる薬剤であると考えられた。

吸収・分布・代謝・排泄

柴 孝也

東京慈恵会医科大学第二内科

全国42研究機関にて実施されたSY 5555の吸収・分布・代謝・排泄の成績をまとめました。

本剤150 mg、300 mgおよび600 mgを空腹時単回経口投与後の最高血中濃度 (C_{max}) はそれぞれ2.36, 6.24, 7.37 μ g/ml、AUCはそれぞれ3.95, 11.72, 15.59 μ g \cdot h/mlで、血中濃度推移にはdose responseが認められた。血中半減期($T_{1/2}$)はいずれの投与量でも約1時間であった。本剤の尿中排泄は、腎DHP-Iにより分解を受けるため低く、12時間までの累積尿中排泄率は約5%であった。

食後経口投与では、空腹時投与に比べて最高血中濃度到達時間 (T_{max}) は延長し、 C_{max} 、AUCは若干低下したが、 $T_{1/2}$ 、尿中排泄率には差がなく、食事の影響はほとんどないと考えられた。

プロベネシド併用時の体内動態は T_{max} 、 $T_{1/2}$ が延長し、AUCも増加し、本剤の排泄機序として尿細管分泌の関与が示唆された。

本剤300 mgとCTM-HE 200 mg食後投与時を比較すると、 C_{max} 、AUCは本剤が若干高いが、 T_{max} 、 $T_{1/2}$ はほぼ同様であった。尿中排泄はCTM-HEの方が高かった。

本剤200 mgおよび400 mgを1日3回7日間 (計

19回) 反復投与した時の血中濃度推移, 尿中排泄から体内蓄積性は認められなかった。

高齢者の体内動態を健康成人と比較すると, T_{max} , $T_{1/2}$ の延長, AUC も増加という傾向が認められた。

腎機能障害者では, クレアチニン・クリアランスの低下に伴い, $T_{1/2}$ の延長および AUC は増加し, 尿中排泄は低下するという傾向であった。

本剤は, 喀痰, 前立腺組織, 皮膚組織, 女性性器組織, 扁桃組織, 中耳粘膜組織, 上顎洞粘膜組織, 瞼板腺組織, 抜歯創などの各種体液中および組織中へほぼ経口セフェム剤と同程度の移行が認められた。ただし, 胆汁中への移行は低かった。

以上の成績と本剤の抗菌力をあわせ考慮すると, 十分な臨床効果が期待し得ると考えられた。

内科領域

齋藤 厚

琉球大学第一内科

1) 一般臨床試験

全国内科 67 機関の協力を得て, SY 5555 の内科領域に対する臨床検討を行った。対象として 414 例が集積され, そのうち 386 例を効果解析対象例とした。年齢・性別症例数は男性 203 例, 女性 183 例で, 60 歳以上が約半数を占めていた。

1 日投与量は 600 mg, 900 mg, 450 mg の順で多く, そのほとんどが 1 日 3 回, 6~14 日間で投与された。臨床効果は内科領域感染症全体で 78.2% の有効率であった。疾患別の有効率では, 咽喉頭炎・扁桃炎・急性気管支炎の有効率は 85.6%, 肺炎・肺化膿症は 81.7%, 慢性気道感染症は 69.9% であった。

細菌学的効果は, *S. aureus* 85.0%, *S. pneumoniae* 76.9%, *B. catarrhalis* 63.6%, *H. influenzae* 64.1% であり, 全体として 71.5% の消失率であった。

本剤は中等症以下の呼吸器感染症に対して, 咽喉頭炎・扁桃炎・急性気管支炎では 450~600 mg/日, 肺炎では 600~900 mg/日で十分な臨床効果が得られた。

2) 用量設定試験

細菌性肺炎を対象として本在 600 mg/日 (SY 600 群), 900 mg/日 (SY 900 群) および CTM-HE 600 mg/日 (CTM-HE 群) を対照に, 無作為割付による単盲検群比較法により用量設定比較試験を行った。

総投与症例は 94 例で, そのうち効果解析対象例は 73 例であった。臨床効果は SY 600 群 88.9%, SY 900 群 82.6%, CTM-HE 群 78.3% の有効率で SY

600 群がもっとも高かったが, 細菌学的効果は SY 600 群 57.1%, SY 900 群 81.8%, CTM-HE 群 75.0% の消失率で SY 900 群がもっとも高かった。また, 有用率では SY 600 群 75.9%, SY 900 群 82.6%, CTM-HE 群 78.3% で SY 900 群がもっとも優れていた。

本剤の細菌性肺炎に対する至適用量は 300 mg×3/日 が妥当と考えられた。

皮膚科領域

荒田次郎

岡山大学皮膚科

全国の 13 施設で皮膚科領域感染症 159 例を集積し, SY 5555 の浅在性化膿性疾患に対する有効性を検討した。解析対象は 149 例 (I 群 33 例, II 群 23 例, III 群 4 例, IV 群 26 例, V 群 43 例, VI 群 20 例) であった。性別では男性 88 例, 女性 61 例, 年齢分布は 17 歳から 81 歳で平均年齢は 42.9 ± 18.1 歳であった。

1 日投与量は 300 mg (分 3) 5 例, 450 mg (分 3) 41 例, 600 mg (分 3) 52 例, 900 mg (分 3) 49 例, その他 2 例であった。投与日数は 6~14 日 (7.6 ± 2.7 日) で, 臨床効果の判定は I, II, III, IV, VI 群は 7 (6~8) 日, V 群は 10 (9~11) 日で行った。

全体の有効率は, 88.6% (132/149) で, 疾患群別にみると, I 群: 87.9% (29/33) II 群: 95.7% (22/23), III 群: 4/4, IV 群: 92.3% (24/26), V 群: 81.4% (35/43), VI 群: 90.0% (18/20) であり, いずれの疾患群でも高い有効率が得られた。

1 日投与量別にみると, 300 mg (分 3) は 5 例中全例が有効であり, 450 mg (分 3) ~ 900 mg (分 3) では 84~90% と同等の有効率であった。

菌消失率は全体で 89.9% (116/129), *S. aureus* で 88.9% (40/45), グラム陽性菌全体で 92.6% (88/95) であった。

これらの結果より, SY 5555 は浅在性化膿性疾患に対し 1 回 200 mg, 1 日 3 回投与により十分な臨床効果が期待できる有用な薬剤と考えられた。

泌尿器科領域

守殿貞夫

神戸大学医学部泌尿器科

1) 一般臨床試験

40 施設において, 泌尿器科領域感染症 338 例を集積され, そのうち 316 例を解析対象とした。1 日投与

量は600 mg (分3) が、111例ともっとも多く、次いで450 mg (分3) が99例であった。

主治医判定による臨床効果(有効率)は、単純性尿路感染症90.8% (89/98例)、複雑性尿路感染症62.9% (107/170例)であり、前立腺炎81% (17/21例)、精巣上体炎94.1% (16/17例)であった。UTI薬効評価基準による総合臨床効果は、単純性尿路感染症100% (75/75例)、複雑性尿路感染症61.4% (86/140例)であった。細菌学的効果(消失率)は、単純性尿路感染症において93.8% (75/80株)、複雑性尿路感染症においては75.7% (137/181株)であった。

2) 用量比較試験

24施設において、複雑性尿路感染症116例を対象として、SY 5555 200 mg×3/日投与群(SY 600)および300 mg×3/日投与群(SY 900)の臨床的有用性をCTM-HE 200 mg×3/日投与群(CTM-HE)との単盲検法により比較検討した。効果解析採用例(SY 600群; 32例, SY 900群; 25例, CTM-HE群; 24例)の3群間の背景因子には偏りを認めなかった。

UTI薬効評価基準による総合臨床効果はSY 600群で87.5% (28/32例)、SY 900群で88.0% (22/25例)、CTM-HE群で75.0% (18/24例)であり、3群間に有意差を認めなかった。主治医による臨床効果はSY 600群で65.6% (21/32例)、SY 900群で84.0% (21/25例)、CTM-HE群で75.0% (18/24例)であり、3群間で有意差は認められなかったが、SY 900群がもっとも高値であった。

副作用はSY 900群で2.6% (1/38例)、CTM-HE群で5.7% (2/35例)、臨床検査値の異常変動はSY 600群で7.3% (3/41例)、SY 900群で5.3% (2/38例)、CTM-HE群で8.6% (3/35例)に認められたが、主治医による概括安全度では3群間に有意差を認めなかった。

UTI基準による総合臨床効果に関しては、SY 600群とSY 900群で同等の成績が得られたが、主治医判定では後者がやや優れ、対照薬のCTM-HEに比べても遜色のない成績が得られた。したがって、複雑性尿路感染症に対するSY 5555の臨床用量は、1回300 mg、1日3回が妥当であると考えられた。

外科系まとめ

岩井重富

日本大学医学部第三外科

1) 外科系まとめ

外科系として外科、産婦人科、耳鼻咽喉科、眼科、

歯科・口腔外科の5領域で解析対象として655例が集積された。1日投与量は600 mg (分3) ついで450 mg (分3) が多く投与日数は6~7日がもっとも多かった。各領域別の臨床効果(有効率)は外科89.5%、産婦人科87.1%、耳鼻咽喉科74.1%、眼科87.3%、歯科・口腔外科86.8%であった。

2) 外科領域

外科領域は23機関で解析対象として91例が集積された。1日投与量は600 mg (分3) が65例ともっとも多く、次に450 mg (分3) 投与であった。投与期間は4日~5日がもっとも多かった。主治医判定による臨床効果は全体で89.5%と高く、特に肛門周囲膿瘍については100%の有効率であった。分離菌別細菌学的効果はグラム陽性菌、陰性菌の好気性および嫌気性菌に対し、75.0%~89.3%の除菌効果を示し、本剤の幅広い抗菌スペクトラムと抗菌力の強さを反映したものであった。以上の成績よりSY 5555は外科領域感染症に対して1日600 mg (分3) 投与で十分な有効性が期待されることが示唆された。

副作用

大泉耕太郎

久米米大学第一内科

SY 5555の副作用について、内科、泌尿器科、皮膚科、外科、産婦人科、耳鼻咽喉科、眼科、歯科・口腔外科の203施設の研究協力機関よりの1,599例について検討を行った。なお、副作用の採否は日本化学療法学会副作用判定基準検討委員会報告の判定基準(Chemotherapy 39: 687, 1991)に準じて行った。

副作用の発現頻度は、1,599例中78例、4.88%であった。

領域別では内科20/406 (4.93%)、泌尿器科12/326 (3.68%)、皮膚科9/155 (5.81%)、外科3/92 (3.26%)、産婦人科6/149 (4.03%)、耳鼻咽喉科17/242 (7.02%)、眼科4/112 (3.57%)、歯科・口腔外科7/117 (5.98%)であり、科別による差は認められなかった。

患者背景では、男性760例、女性839例とやや女性が多かったが、副作用の発現頻度は男性38/760 (5.0%)、女性40/839 (4.8%)と差は認められなかった。

また年齢別でも副作用発現頻度に大きな差は認められなかった。

副作用の種類は、下痢33例をはじめとする消化器症状が61例とほとんどであり、発疹等の過敏症状を

認められたのは14例(0.88%)のみであった。

副作用の程度は軽度が46例(59.0%)、中等度が32例(41.0%)であり、重篤なものは認められなかった。

1日投与量は、300 mg, 450 mg, 600 mg, 900 mg 投与例がほとんどを占め、副作用発現頻度はそれぞれ、3/82 (3.66%)、27/494 (5.47%)、25/660 (3.79%)、17/326 (5.21%)と大きな差は認められなかった。すなわち、用量と副作用の発現頻度に一定の関係は認められなかった。

臨床検査値異常変動は、55例(67件)に認められた。

主なものは、GPT上昇(26件)、GOT上昇(12件)等の肝機能異常であり、次いで好酸球増多12件が認められた。これらの肝機能異常および好酸球増多はいずれも軽微なものであった。

以上の結果、本剤は1日150~900 mg投与で、他の経口セフェム薬と比べほぼ同等の安全性を示した。

追加発言1) 産婦人科領域

松田静治

江東病院産婦人科

子宮内感染、子宮付属器炎、バルトリン腺炎(膿瘍)などの女性性器感染症を主体とする産婦人科領域感染症120例を解析対象として、SY 5555の有効性を検討した。

本剤の1日投与量は300 mg(分3)から900 mg(分3)までであるが、600 mg(分3)がもっとも多かった。

疾患別有効率は子宮内感染に対して93.8%(45/48例)、子宮付属器炎84.6%(22/26例)、バルトリン腺炎(膿瘍)84.8%(28/33例)など性器感染症に対する有効率は87.5%(98/112例)であり、その他の感染症を含めた全例でも同様の有効率であった。

菌消失率は単独菌感染例でみると、グラム陽性菌86.4%(19/22)、グラム陰性菌81.8%(18/22)、嫌気性菌90.0%(9/10)、計85.2%(46/54)であり、複数菌感染例においても93.8%(15/16)の除菌率であった。

以上の成績より、女性性器感染症に対して、SY 5555は1回200 mg、1日3回の投与により優れた臨床効果が得られることが示された。

追加発言2) 耳鼻咽喉科領域

馬場駿吉

名古屋市立大学耳鼻咽喉科

耳鼻咽喉科領域感染症における解析対象は220例であり、SY 5555の1日投与量は600 mg(分3)がほぼ半数を占め、900 mg(分3)、450 mg(分3)がそれぞれ約1/4であった。各疾患に対する有効率は、中耳炎に対し65.0%、副鼻腔炎71.1%、扁桃炎92.5%、外耳炎83.3%、その他の疾患に対し81.8%であり、全体での有効率は74.1%であった。

慢性の中耳炎や副鼻腔炎に対しては1日用量600 mgより900 mgの方が有効率が高かった。細菌学的には、*S. aureus*、*S. epidermidis*などのグラム陽性菌の検出頻度が高く、全体では80.3%の菌消失率であった。

これらの成績から、本剤は耳鼻咽喉科領域感染症に対し、十分な有効性が期待できる薬剤であり、標準用量は1日600 mg(分3)とし、慢性の中耳炎など難治例に対しては900 mg(分3)が望ましいと考えられた。

追加発言3) 眼科領域

大石正夫

新潟大学眼科

眼科領域の外眼部感染症110例を解析対象としてSY 5555の有効性を検討した。

本剤の1日投与量は450 mg(分3)または600 mg(分3)、投与期間は1週間以内がほとんどであった。

疾患別有効率は麦粒腫95.0%、瞼板腺炎に対し100%、涙囊炎82.6%、角膜炎90.0%、角膜腫瘍71.4%、その他80.0%であり、全体では87.3%の有効率が得られた。

1日用量450 mgの有効率は90.8%と高く、600 mgのそれと差は認められなかった。

細菌学的には、*S. aureus*、*S. epidermidis*などのグラム陽性菌が多く分離同定されており、全体の菌消失率は87.1%であった。

以上の成績より、眼科領域の外眼部感染症に対して本剤は1回150 mg 1日3回の投与により十分な臨床効果および細菌学的効果が得られるものと考えられた。

追加発言 4) 歯科・口腔外科領域

佐々木次郎

東海大学口腔外科

歯科・口腔外科領域感染症における解析対象は114例であり、SY 5555 1回100 mg~200 mg (108例は150 mg)、1日3回投与を行い、担当医判定で歯周組織炎86.5%、歯冠周囲炎88.9%、顎炎86.0%の有効率を得た。評点比判定では同89.2%、88.9%、92.0%とほぼ同様の有効率であった。

これらの疾患により得られた口腔レンサ球菌47株のMIC₉₀は0.05 µg/mlであり、他の抗菌剤よりも2管程低い数値であった。また、抜歯創内へも良好な移行を示すことより、抜歯による感染性心内膜炎の予防投与において、本剤は、今後注射剤に替わりうる効果が期待できる。

以上の成績より、本剤は1日150 mg、1日3回投与により、歯科・口腔外科領域感染症に対し十分な臨床効果が期待できる有用性の高い薬剤である。

追加発言 5) 泌尿器科第三相二重盲検比較試験

守殿貞夫

神戸大学医学部泌尿器科

全国52施設において、カテーテル留置症例と前立腺術後感染症を除く複雑性尿路感染症268例を対象として、SY 5555 300 mg×3/日投与群 (SY群) の臨床的有用性をCTM-HE 200 mg×3/日投与群 (C群) との二重盲検法により比較検討した。

背景因子は、性別に有意な偏りがみられた以外に他の背景因子に二群間に差はみられなかった。性別の症例数差については、Breslow-Day検定により薬剤群間の臨床効果の比較に男女差は影響をおよぼさないことが証明された。

UTI薬効評価基準による総合臨床効果は、SY群が82.0% (91/111例) とC群72.7% (72/99例) に対し同等以上であった。細菌学的効果は、グラム陽性菌に対する消失率はSY群86.0% (43/50株)、C群73.8% (31/42株) であり、グラム陰性菌に対してもSY群89.4% (76/85株)、C群85.1% (63/74株) といずれもSY群がやや高かった。特に、*Enterococcus faecalis* に対する除菌率はSY群91.7% (22/24株)、C群63.6% (14/22株) とSY群が有意に優れていた (P<0.05)。また、主治医による臨床効果は

SY群で78.4% (87/111例)、C群で72.7% (72/99例) であり、総合臨床効果と同様にSY群がC群に比べ同等以上の成績であった。

副作用はSY群に7.5% (10/134例)、C群に3.1% (4/130例) と、SY群にやや多いものの、有意差は認められなかった。SY群で認められた副作用は下痢が6例ともっとも多かったが、いずれも軽度~中等度であった。臨床検査値異常変動の発現率は、SY群8.5% (10/117例)、C群6.8% (8/117例) であり、両群間に有意差は認められなかった。また、主治医による概括安全度では、両群間で有意差は認められなかった。

主治医による有用性判定のスコアの平均は、SY群が77.0±27.38、C群が72.5±30.22とSY群がやや高かった。

以上のように、複雑性尿路感染症に対してSY 5555 (300 mg×3/日) は、対照薬CTM-HEと同様以上の臨床効果を有することが確認されたことから、本剤は尿路感染症に対し、有用性の高い薬剤であると判断した。

まとめ

齋藤 篤

東京慈恵会医科大学病院内総合内科

1. SY 5555 は非エステル型で経口吸収を特徴とする本邦で最初のペネム系抗菌物質であり、好気性から嫌気性まで幅広い抗菌スペクトルを有する。特にブドウ球菌、腸球菌、バクテロイデス属については従来の経口セフェム剤より明らかに優れた抗菌力を示し、各種β-ラクタマーゼにも安定である。

2. 体内動態に対する食事の影響は少なく、ヒトの各種体液・組織への速やかな移行が認められた。

腎排泄時にDHP-1で代謝されるが比較的安定であり、阻害剤の併用を必要とせず、単剤投与が可能である。

3. 腎毒性や痙攣誘発作用はきわめて弱く、各種毒性試験において高い安全性が示唆された。

4. 臨床成績は各科領域で示されたとおりであり、本剤1日450 mg (分3) から900 mg (分3) 投与による有効率は全体で80.3% (1,210/1,506例) であった。

細菌学的効果では、嫌気性菌ならびにグラム陽性菌に対する菌消失率が特に高率であった。

なお、複雑性尿路感染症に対する本剤1日900 mg (分3) の臨床効果および細菌学的効果は、CTM-HE

600 mg (分3) と同等以上であることが確認された。

5. 副作用は消化器症状が主であり、本剤に特異的または重篤なものは認められず、既存の経口セフェム剤とほぼ、同等の安全性を有すると考えられた。

以上の基礎的・臨床的検討成績から、本剤は各科領域の中等症までの市中感染症に対し、第1次選択薬として有用な薬剤であると考えられる。