

新規経口ペネム薬 SY5555 の細菌学的評価

那須 孝昭・本寄亜佐子・宮崎 修一・辻 明良
 山口 恵三・五島瑳智子#
 東邦大学医学部微生物学教室*
 # 現 東邦大学医療短期大学

新規経口ペネム薬 SY5555 の *in vitro* および *in vivo* 抗菌力を、cefpodoxime proxetil (活性体: cefpodoxime), cefixime, cefuroxime axetil (活性体: cefuroxime) および cefaclor と比較検討し、次の結果を得た。

1) SY5555 はグラム陽性およびグラム陰性の好気性菌・嫌気性菌に幅広い抗菌スペクトルを示した。しかし、*Pseudomonas aeruginosa* および *Xanthomonas maltophilia* に対して、本薬の抗菌活性は対照セフェム薬と同様弱かった。*Enterococcus faecalis* を含む好気性グラム陽性菌および *Bacteroides* 属・*Clostridium difficile* 等の嫌気性菌に対する SY5555 の抗菌力は対照セフェム薬より非常に強く、本薬の特長と考えられた。

2) SY5555 の *Staphylococcus aureus* および *Klebsiella pneumoniae* に対する短時間殺菌効果は対照セフェム薬より強かった。

3) SY5555 は種々のグラム陰性菌が産生する β -ラクタマーゼに対して、対照セフェム薬より安定であった。

4) マウス実験の全身感染症では、対照セフェム薬は *in vitro* 抗菌活性 (MIC) に関連した治療効果を示したが、SY5555 の治療効果は本薬の MIC を必ずしも反映しなかった。この主たる原因は SY5555 のマウスにおける体内動態が良好でないことであると判明した。

5) ヒトにおける SY5555 の血中濃度推移をマウスで頻回投与により作製すると、実験の全身感染症に対する本薬の治療効果は明らかに高くなった。

6) *Streptococcus pneumoniae* によるマウス経鼻感染モデルでは、SY5555 は cefaclor と同等の良好な除菌効果を示した。

Key words : SY5555, *in vitro* 抗菌力, *in vivo* 抗菌力

SY5555 はサントリー生物医学研究所で創製された新規経口ペネム薬であり、ペネム環の 2 位に光学活性なテトラヒドロフリル基を有することを構造上の特徴とする。本薬は *Pseudomonas aeruginosa* を除く好気性菌および嫌気性菌に対して広域な抗菌スペクトルを有し、また、 β -ラクタマーゼに対しても安定であることが報告されている¹⁾。本報では、SY5555 の *in vitro* および *in vivo* 抗菌力を、既存の経口セフェム薬 cefpodoxime proxetil (活性体: cefpodoxime), cefixime, cefuroxime axetil (活性体: cefuroxime) および cefaclor を対照として、詳細に検討した。

I. 実験材料および方法

1. 使用菌株

当教室保存の標準菌株および1982年～1987年に臨床材料から分離された多数の好気性菌・嫌気性菌を使用

した。

2. 使用抗菌薬

SY5555 (824 μ g/mg, サントリー)
 cefpodoxime (CPDX, 909 μ g/mg, 三共)
 cefpodoxime proxetil (CPDX-PR, 741 μ g/mg, 三共)
 cefixime (CFIX, 867 μ g/mg, 藤沢薬品)
 cefuroxime (CXM, 928 μ g/mg, 新日本実業)
 cefuroxime axetil (CXM-AX, 797 μ g/mg, 新日本実業)
 cefaclor (CCL, 1000 μ g/mg, 塩野義製薬)

3. 感受性測定

細菌の感受性は最小発育阻止濃度 (MIC) として測定した。

1) 寒天平板希釈法

好気性菌の MIC 測定は日本化学療法学会最小発育阻止濃度測定法²⁾に準じ、前培養には Mueller Hinton

broth (MHB, Difco) を、MIC測定には Mueller Hinton medium (MHM, Difco) を使用した。なお、*Streptococcus* 属および *Branhamella catarrhalis* では 5% 馬脱繊維血添加MHMを、*Haemophilus influenzae* では 5% 馬脱繊維血添加チョコレート寒天培地 (基礎培地: MHM) を前培養用・MIC測定用としてそれぞれ用いた。*Bordetella pertussis* の場合、接種菌液は 1% casamino acid, 0.35% NaCl (w/v) 水溶液に菌を懸濁することにより調製し、MIC測定 (48時間培養) には 10% 馬脱繊維血および 1% glycerol 添加 Bordet Gengou medium base (Difco) (但し、前培養では馬脱繊維血を 20% に増量) を使用した。*Neisseria gonorrhoeae* の場合は、前培養に 7% 馬脱繊維血添加チョコレート寒天培地 (基礎培地: Heart infusion agar (HIA, Difco)) を、MIC測定に 2% supplement (0.001% cocarboxylase, 20% glucose, 0.5% glutamine (w/v) 水溶液) 添加 GC medium base (Difco) を使用し、各々約 40 時間ローソク培養を行った。

嫌気性菌のMIC測定は日本化学療法学会嫌気性菌最小発育阻止濃度測定法³⁾に準じ、前培養に GAM broth (日水)、MIC測定に GAM agar (日水) を使用した。培養は嫌気チャンバー (Forma Scientific) 内で実施した。

2) 微量液体希釈法

日本化学療法学会標準法⁴⁾に準じ、前培養には HIA、MIC測定には MHB に Ca⁺⁺ および Mg⁺⁺ を添加した Cation supplemented Mueller Hinton broth (CSMHB) を用いた。なお、*Streptococcus* 属では、前培養には 5% 馬脱繊維血添加 Brain heart infusion agar (BHIA, Difco) を、MIC測定には 2% 馬溶血素添加 CSMHB を使用した。*H. influenzae* の場合、前培養に 5% 馬脱繊維血添加チョコレート寒天培地 (基礎培地: BHIA) を、MIC測定に 5% Fildes enrichment (Difco) 添加 CSMHB を使用した。

4. 短時間殺菌効果

試験菌を MHB に接種し (約 1.0×10^8 CFU/ml)、37°C で振盪培養を行った。対数増殖期 (約 1.0×10^6 CFU/ml) に種々の濃度の薬剤を添加し、薬剤添加時と添加 1 時間後の培養液中の生菌数を測定した。1 時間後に生菌数を 1/100 に減少させる薬剤濃度 ($\mu\text{g/ml}$) を求め、短時間殺菌効果を表す指標とした。

なお、*Staphylococcus aureus* Smith を試験菌とした場合には CCL および CXM を、*Klebsiella pneumoniae* 3K25 の場合には CCL および CPDX をそれぞれ対照薬として用いた。

5. β -ラクタマーゼに対する安定性

1) 粗酵素液の調製

β -ラクタマーゼ産生株である *Citrobacter freundii* GN 346, *Escherichia coli* 35, *Proteus vulgaris* 9, *Proteus mirabilis* GN 79, *E. coli* ML1410 RGN823, *K. pneumoniae* GN 69 および *E. coli* ML1410 RGN 238 をそれぞれ Brain heart infusion broth (Difco) 500ml 中で 37°C 18 時間振盪培養し、遠心分離にて集菌した。これらの菌体を 1/15 M phosphate buffer (pH 7.0) で洗浄した後、少量の同 buffer で懸濁し、超音波により破碎した。破碎物の遠心分離上清を同 buffer で適宜希釈し、 β -ラクタマーゼの粗酵素液とした。

2) 薬剤の安定性

薬剤 (50 $\mu\text{g/ml}$) を粗酵素液とともに 37°C で 4 時間反応させた。100°C 1 分間の熱処理により β -ラクタマーゼを不活化した後、各薬剤の残存活性をバイオアッセイ (薄層ディスク法) により測定した。 β -ラクタマーゼに対する薬剤の安定性は反応液中の薬剤の活性残存率 (%) として表した。

なお、対照薬として ampicillin (ABPC), cephaloridine (CER), CPDX, CFIX, CXM および CCL を用い、また、SY5555, ABPC, CER および CCL のバイオアッセイの検定菌には *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を、CPDX, CFIX および CXM には *E. coli* ATCC 39188 をそれぞれ使用した。

6. マウス実験的全身感染症に対する治療効果

1) 薬剤単回投与による治療効果

マウスは ICR 系、雄、4 週齢、体重 $19 \pm 1\text{g}$ (1 群 6 匹) を用い、感染菌として *S. aureus* Smith, *S. aureus* TNC 1, *Streptococcus pneumoniae* TMS 3, *E. coli* C 11, *K. pneumoniae* 3K25 および *C. freundii* TNC 1 を使用した。増菌培地として *S. pneumoniae* TMS 3 には 5% 馬脱繊維血添加 HIA を、その他の菌株には HIA を用いた。感染菌を生理食塩水に懸濁し、10% mucin (Difco) と等量混合した後、マウス腹腔内に 0.5ml 接種した。感染 1 時間後に、薬剤を単回経口投与し、5 日後のマウスの生存数から Van der Waerden 法により 50% effective dose (ED₅₀) を算出し、治療効果とした。

2) SY5555 頻回投与による治療効果

感染菌として *S. aureus* Smith, *S. pneumoniae* TMS 3, *E. coli* C 11 および *E. coli* 94 を使用し、1) と同様に感染症を作製した。但し、マウスは 1 群 10 匹とした。ヒトにおける SY5555 300mg 食後経口投与時の血清中濃度推移⁵⁾をマウスで再現するため、感染 1, 1.5, 3 時間後に各々 SY5555 0.5mg/mouse を経口投与し

Table 1. Antibacterial spectrum of SY5555 against aerobic bacteria

| Organism | MIC ($\mu\text{g/ml}$) | | | | |
|----------------------------------|--------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | SY5555 | cefepodoxime | cefixime | cefuroxime | cefaclor |
| <i>S. aureus</i> 209P | 0.05 | 0.78 | 12.5 | 0.78 | 0.78 |
| <i>S. epidermidis</i> ATCC 12228 | ≤ 0.025 | 0.2 | 0.78 | 0.2 | 0.2 |
| <i>S. pneumoniae</i> Type II | ≤ 0.025 | 0.05 | 0.39 | ≤ 0.025 | 1.56 |
| <i>S. pneumoniae</i> Type III | ≤ 0.025 | ≤ 0.025 | 0.2 | ≤ 0.025 | 0.78 |
| <i>S. pyogenes</i> ATCC 10389 | ≤ 0.025 | ≤ 0.025 | 0.05 | ≤ 0.025 | 0.2 |
| <i>M. luteus</i> ATCC 9341 | ≤ 0.025 | ≤ 0.025 | 0.78 | 0.05 | ≤ 0.025 |
| <i>B. subtilis</i> ATCC 6633 | ≤ 0.025 | 0.39 | >100 | 12.5 | 0.2 |
| <i>E. faecalis</i> ATCC 33186 | 0.78 | >100 | >100 | >100 | 100 |
| <i>E. coli</i> NIHJ JC-2 | 0.39 | 0.39 | 0.2 | 6.25 | 0.78 |
| <i>K. pneumoniae</i> IFO 3512 | 0.39 | ≤ 0.025 | ≤ 0.025 | 0.78 | 0.39 |
| <i>K. oxytoca</i> 1 | 0.2 | ≤ 0.025 | ≤ 0.025 | 0.78 | 0.39 |
| <i>S. typhi</i> S60 | ≤ 0.025 | 0.39 | 0.2 | 6.25 | 0.78 |
| <i>V. cholerae</i> 569B | 0.39 | ≤ 0.025 | ≤ 0.025 | 0.1 | 0.39 |
| <i>P. mirabilis</i> 1287 | 0.05 | ≤ 0.025 | ≤ 0.025 | 0.1 | 1.56 |
| <i>P. vulgaris</i> IFO 3851 | 0.39 | ≤ 0.025 | ≤ 0.025 | 0.1 | 3.13 |
| <i>M. morgani</i> IFO 3848 | 0.39 | ≤ 0.025 | ≤ 0.025 | 0.1 | 0.78 |
| <i>P. rettgeri</i> IFO 13501 | 0.78 | ≤ 0.025 | ≤ 0.025 | 0.39 | 25 |
| <i>S. marcescens</i> IFO 12648 | 3.13 | ≤ 0.025 | ≤ 0.025 | 1.56 | 6.25 |
| <i>C. freundii</i> 2 | 1.56 | 3.13 | 1.56 | 6.25 | 12.5 |
| <i>E. cloacae</i> 91 | 6.25 | >100 | >100 | >100 | >100 |
| <i>P. aeruginosa</i> IFO 3445 | >100 | >100 | 25 | >100 | >100 |
| <i>H. influenzae</i> K-14 | 0.39 | 0.05 | ≤ 0.025 | 0.39 | 1.56 |

Agar dilution method (Inoculum size : 10^6 cells/ml)

た。治療効果は感染5日後のマウスの生存率(%)で表した。

7. マウス経鼻感染モデル⁶⁾に対する除菌効果

感染4日前に cyclophosphamide (Sigma) 250mg/kg を腹腔内投与することにより易感染状態にしたマウス(6項と同条件、但し1群10匹)を用いた。5%馬脱絨血添加HIAで前培養した *S. pneumoniae* TMS 3 を生理食塩水に懸濁し、エーテル麻酔下マウスに0.05ml 経鼻接種した。1回0.5mg/mouse の薬剤(SY5555 および CCL) を、感染6時間後を第1投として、翌日より1日1回3日間、計4回経口投与した。経日的に摘出した肺を生理食塩水中でホモジナイズした後、肺内生菌数を求めた。

8. マウスにおける血清中濃度測定

マウス(6項と同条件)に、薬剤を0.5mg/mouse または1.0mg/mouse 経口投与し、15分、30分、1時間、2時間、4時間後に採血を行った。血清中の薬剤濃度はバイオアッセイ(薄層ディスク法)により測定した。

なお、SY5555 および CCL のバイオアッセイの検定菌には、*B. subtilis* ATCC 6633 を、CPDX-PR、CFIX および CXM-AX には *E. coli* ATCC 39188 をそれぞれ

使用した。

II. 実験成績

1. 抗菌スペクトル

SY5555 の好気性菌および嫌気性菌に対する抗菌スペクトル(寒天平板希釈法、 10^6 cells/ml 接種)を Table 1 および 2 にそれぞれ示す。

SY5555 は *P. aeruginosa* を除く好気性菌および嫌気性菌に対して幅広い抗菌スペクトルを示した。対照セフェム薬との抗菌力の比較では、好気性グラム陽性菌に対して SY5555 は試験薬中最も強い抗菌力を示した。特に、対照セフェム薬がすべて $100\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示す *Enterococcus faecalis* ATCC 33186 に対し、本薬の MIC は $0.78\mu\text{g/ml}$ と小さい値であった。好気性グラム陰性菌に対する SY5555 の抗菌力は CPDX および CFX よりやや弱い、CXM とほぼ同等であり、CCL より強かった。また、*Bacteroides* 属および *Clostridium* 属を含む嫌気性菌に対する SY5555 の MIC は $1.56\mu\text{g/ml}$ 以下であり、本薬の抗菌力は全般にセフェム薬より強かった。

2. 臨床分離株に対する抗菌力

各種臨床材料から分離された33菌種に対する

Table 2. Antibacterial spectrum of SY5555 against anaerobic bacteria

| Organism | MIC ($\mu\text{g/ml}$) | | | | |
|-------------------------------------|--------------------------|--------------|----------|--------------|--------------|
| | SY5555 | cefepodoxime | cefixime | cefuroxime | ceftazidime |
| <i>B. fragilis</i> TMS 26 | ≤ 0.025 | 6.25 | 3.13 | 3.13 | 12.5 |
| <i>B. thetaiotaomicron</i> WAL 3304 | ≤ 0.025 | 6.25 | 3.13 | 3.13 | 12.5 |
| <i>B. thetaiotaomicron</i> TMS 126 | ≤ 0.025 | 6.25 | 3.13 | 3.13 | 12.5 |
| <i>B. distasonis</i> TMS 58 | ≤ 0.025 | 6.25 | 3.13 | 3.13 | 12.5 |
| <i>B. distasonis</i> TMS 128 | ≤ 0.025 | 6.25 | 1.56 | 3.13 | 12.5 |
| <i>B. vulgatus</i> ATCC 29327 | 1.56 | 3.13 | 6.25 | 0.39 | 25 |
| <i>B. vulgatus</i> TMS 129 | 1.56 | 3.13 | 6.25 | 0.39 | 25 |
| <i>F. nucleatum</i> TMS 110 | 1.56 | 3.13 | 6.25 | 0.39 | 25 |
| <i>P. variabilis</i> GM 1002 | ≤ 0.025 | 0.78 | 1.56 | ≤ 0.025 | ≤ 0.025 |
| <i>P. asaccharolyticus</i> GM 1003 | ≤ 0.025 | 6.25 | 6.25 | 12.5 | >100 |
| <i>P. asaccharolyticus</i> TMS 83 | ≤ 0.025 | 6.25 | 6.25 | 3.13 | >100 |
| <i>P. magnus</i> ATCC 14956 | ≤ 0.025 | 0.78 | 1.56 | ≤ 0.025 | ≤ 0.025 |
| <i>C. sporogenes</i> TMS 118 | 0.05 | 0.2 | 0.78 | 0.2 | ≤ 0.025 |
| <i>C. botulinum</i> Type A | 0.39 | 12.5 | 12.5 | 6.25 | 3.13 |
| <i>C. botulinum</i> Type B | 0.78 | 1.56 | 3.13 | 0.39 | 25 |
| <i>C. botulinum</i> Type C | 0.05 | 0.39 | 0.78 | 0.2 | ≤ 0.025 |
| <i>C. botulinum</i> Type D | 0.2 | 6.25 | 6.25 | 1.56 | 3.13 |
| <i>C. botulinum</i> Type E | 0.05 | 0.39 | 0.78 | 0.2 | ≤ 0.025 |
| <i>C. botulinum</i> Type F | 0.2 | 1.56 | 6.25 | 1.56 | 3.13 |
| <i>C. perfringens</i> ATCC 13123 | 0.39 | 0.05 | 3.13 | 3.13 | 3.13 |
| <i>C. perfringens</i> GM 1006 | 0.2 | ≤ 0.025 | 1.56 | 3.13 | 1.56 |
| <i>C. difficile</i> TMS 29 | 0.2 | 3.13 | 6.25 | 1.56 | 3.13 |
| <i>C. tetani</i> TMS 89 | 0.2 | 6.25 | 6.25 | 3.13 | 3.13 |

Agar dilution method (Inoculum size : 10^6 cells/ml)

SY5555の抗菌力を微量液体希釈法 (10^5 cells/ml 接種) または寒天平板希釈法 (10^6 cells/ml 接種) により測定し, MIC range, MIC₅₀ および MIC₉₀ を求めた (Table 3)。

S. aureus (74株) では, SY5555のMIC₉₀は0.5 $\mu\text{g/ml}$ であり, 対照セフェム薬がすべて64 $\mu\text{g/ml}$ 以上のMIC₉₀を示すのに比べ, 本薬は明らかに強い抗菌力を示した。

Methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) (59株) では, SY5555のMIC₅₀は0.5 $\mu\text{g/ml}$ であり, 対照セフェム薬より小さい値を示した。しかし, SY5555を含むすべての薬剤のMIC₉₀は128 $\mu\text{g/ml}$ 以上であり, これらの抗菌力は弱かった。

Staphylococcus epidermidis (34株) に対するSY5555, CPDX, CFIX, CXM および CCL のMIC₉₀はそれぞれ0.125, 2.0, 8.0, 2.0 および 4.0 $\mu\text{g/ml}$ であり, SY5555 が最も強い抗菌力を示した。

E. faecalis (55株) では, SY5555のMIC₉₀が4.0 $\mu\text{g/ml}$ であったのに対し, 対照セフェム薬のMIC₉₀はすべて128 $\mu\text{g/ml}$ 以上であり, SY5555は対照セフェム薬よ

り極めて強い抗菌力を示した。

Enterococcus faecium (45株) では, SY5555を含むすべての薬剤のMIC₅₀が>128 $\mu\text{g/ml}$ となり, 本菌は試験薬すべてに耐性であった。

Enterococcus avium (27株) では, SY5555のMIC₉₀は16 $\mu\text{g/ml}$ であり, その抗菌力は弱かった。一方, 対照セフェム薬のMIC₉₀はすべて>128 $\mu\text{g/ml}$ であり, 本菌はセフェム薬に耐性を示した。

Streptococcus pyogenes (25株) では, SY5555のMIC₉₀は $\leq 0.063\mu\text{g/ml}$ であり, その抗菌力は対照セフェム薬と同等であった。

S. pneumoniae (30株) に対するSY5555, CPDX, CFIX, CXM および CCL のMIC₉₀はそれぞれ ≤ 0.063 , 0.125, 4.0, 1.0 および 1.0 $\mu\text{g/ml}$ であり, SY5555の抗菌力が最も強かった。

Streptococcus agalactiae (29株) に対するSY5555, CPDX および CXM のMIC₉₀はすべて $\leq 0.063\mu\text{g/ml}$ であり, SY5555の抗菌力はCPDX および CXM と同等で, CFIX および CCL (MIC₉₀はそれぞれ0.25 および 2.0 $\mu\text{g/ml}$) より強かった。

Table 3-1. Antibacterial activity of SY5555 against clinical isolates

| Organism (No. of isolates) | Antibiotic | MIC ($\mu\text{g/ml}$) | | |
|--|-------------|--------------------------|--------------|--------------|
| | | Range | 50% | 90% |
| <i>S. aureus</i> (74) | SY5555 | $\leq 0.063 - 64$ | 0.125 | 0.5 |
| | cefpodoxime | $0.125 - >128$ | 2.0 | >128 |
| | cefixime | $1.0 - >128$ | 16 | >128 |
| | cefuroxime | $\leq 0.063 - >128$ | 1.0 | 64 |
| | cefaclor | $0.125 - >128$ | 2.0 | 64 |
| Methicillin-resistant <i>S. aureus</i> (59) | SY5555 | $\leq 0.063 - >128$ | 0.5 | >128 |
| | cefpodoxime | $1.0 - >128$ | 128 | >128 |
| | cefixime | $0.5 - >128$ | 32 | 128 |
| | cefuroxime | $1.0 - >128$ | 32 | >128 |
| <i>S. epidermidis</i> (34) | cefaclor | $1.0 - >128$ | 64 | >128 |
| | SY5555 | $\leq 0.063 - 0.5$ | ≤ 0.063 | 0.125 |
| | cefpodoxime | $\leq 0.063 - 32$ | 0.5 | 2.0 |
| | cefixime | $\leq 0.063 - >128$ | 2.0 | 8.0 |
| <i>E. faecalis</i> (55) | cefuroxime | $\leq 0.063 - 16$ | 0.25 | 2.0 |
| | cefaclor | $\leq 0.063 - 32$ | 0.5 | 4.0 |
| | SY5555 | $0.5 - 8.0$ | 1.0 | 4.0 |
| | cefpodoxime | $2.0 - >128$ | >128 | >128 |
| | cefixime | $4.0 - >128$ | >128 | >128 |
| <i>E. faecium</i> (45) | cefuroxime | $4.0 - >128$ | >128 | >128 |
| | cefaclor | $32 - >128$ | 64 | 128 |
| | SY5555 | $\leq 0.063 - >128$ | >128 | >128 |
| | cefpodoxime | $1.0 - >128$ | >128 | >128 |
| | cefixime | $2.0 - >128$ | >128 | >128 |
| <i>E. avium</i> (27) | cefuroxime | $0.5 - >128$ | >128 | >128 |
| | cefaclor | $1.0 - >128$ | >128 | >128 |
| | SY5555 | $0.5 - >128$ | 2.0 | 16 |
| | cefpodoxime | $16 - >128$ | >128 | >128 |
| | cefixime | >128 | >128 | >128 |
| <i>S. pyogenes</i> (25) | cefuroxime | $16 - >128$ | 64 | >128 |
| | cefaclor | $4.0 - >128$ | 8.0 | >128 |
| | SY5555 | ≤ 0.063 | ≤ 0.063 | ≤ 0.063 |
| | cefpodoxime | ≤ 0.063 | ≤ 0.063 | ≤ 0.063 |
| | cefixime | ≤ 0.063 | ≤ 0.063 | ≤ 0.063 |
| <i>S. pneumoniae</i> (30) | cefuroxime | ≤ 0.063 | ≤ 0.063 | ≤ 0.063 |
| | cefaclor | $\leq 0.063 - 0.5$ | ≤ 0.063 | 0.125 |
| | SY5555 | $\leq 0.063 - 0.25$ | ≤ 0.063 | ≤ 0.063 |
| | cefpodoxime | $\leq 0.063 - 1.0$ | ≤ 0.063 | 0.125 |
| | cefixime | $\leq 0.063 - 8.0$ | ≤ 0.063 | 4.0 |
| <i>S. agalactiae</i> (29) | cefuroxime | $\leq 0.063 - 2.0$ | ≤ 0.063 | 1.0 |
| | cefaclor | $\leq 0.063 - >128$ | 0.125 | 1.0 |
| | SY5555 | ≤ 0.063 | ≤ 0.063 | ≤ 0.063 |
| | cefpodoxime | $\leq 0.063 - 0.125$ | ≤ 0.063 | ≤ 0.063 |
| | cefixime | $\leq 0.063 - 0.5$ | 0.25 | 0.25 |
| <i>E. coli</i> (31) | cefuroxime | ≤ 0.063 | ≤ 0.063 | ≤ 0.063 |
| | cefaclor | $0.125 - 2.0$ | 1.0 | 2.0 |
| | SY5555 | $\leq 0.063 - 1.0$ | 0.25 | 0.5 |
| | cefpodoxime | $\leq 0.063 - 2.0$ | 0.25 | 0.5 |
| | cefixime | $\leq 0.063 - 4.0$ | 0.25 | 0.5 |
| <i>K. pneumoniae</i> (40) | cefuroxime | $\leq 0.063 - 8.0$ | 2.0 | 8.0 |
| | cefaclor | $\leq 0.063 - 16$ | 1.0 | 4.0 |
| | SY5555 | $0.25 - 2.0$ | 0.5 | 1.0 |
| | cefpodoxime | $\leq 0.063 - 1.0$ | 0.125 | 0.5 |
| | cefixime | $\leq 0.063 - 1.0$ | ≤ 0.063 | 0.25 |
| | cefuroxime | $1.0 - 16$ | 2.0 | 8.0 |
| | cefaclor | $1.0 - 16$ | 1.0 | 4.0 |

Broth microdilution method (Inoculum size : 10^5 cells/ml)

Table 3-2. Antibacterial activity of SY5555 against clinical isolates

| Organism (No. of isolates) | Antibiotic | MIC ($\mu\text{g/ml}$) | | | |
|-------------------------------|-------------|--------------------------|---------|--------------|--------------|
| | | Range | | 50% | 90% |
| <i>K. oxytoca</i> (37) | SY5555 | 0.5 | — 2.0 | 0.5 | 1.0 |
| | cefpodoxime | ≤ 0.063 | — 8.0 | 0.125 | 0.5 |
| | cefixime | ≤ 0.063 | — 1.0 | ≤ 0.063 | 0.125 |
| | cefuroxime | 1.0 | — >128 | 2.0 | 8.0 |
| | cefaclor | 0.5 | — >128 | 2.0 | 4.0 |
| <i>Salmonella</i> spp. (37) | SY5555 | 0.125 | — 2.0 | 0.5 | 1.0 |
| | cefpodoxime | ≤ 0.063 | — 1.0 | 0.5 | 1.0 |
| | cefixime | ≤ 0.063 | — 0.5 | 0.125 | 0.25 |
| | cefuroxime | ≤ 0.063 | — 32 | 8.0 | 8.0 |
| | cefaclor | 1.0 | — 32 | 1.0 | 1.0 |
| <i>Shigella</i> spp. (29) | SY5555 | 0.125 | — 1.0 | 0.5 | 0.5 |
| | cefpodoxime | ≤ 0.063 | — 0.5 | 0.25 | 0.5 |
| | cefixime | ≤ 0.063 | — 1.0 | 0.5 | 0.5 |
| | cefuroxime | 0.5 | — 8.0 | 2.0 | 4.0 |
| | cefaclor | 1.0 | — 4.0 | 1.0 | 2.0 |
| <i>P. mirabilis</i> (31) | SY5555 | 0.25 | — 8.0 | 1.0 | 8.0 |
| | cefpodoxime | ≤ 0.063 | — 4.0 | ≤ 0.063 | 1.0 |
| | cefixime | ≤ 0.063 | — 1.0 | ≤ 0.063 | 0.25 |
| | cefuroxime | 0.25 | — >128 | 1.0 | 64 |
| | cefaclor | 0.5 | — >128 | 2.0 | >128 |
| <i>P. vulgaris</i> (33) | SY5555 | 0.125 | — 4.0 | 1.0 | 2.0 |
| | cefpodoxime | ≤ 0.063 | — >128 | 0.25 | 8.0 |
| | cefixime | ≤ 0.063 | — 2.0 | ≤ 0.063 | 0.125 |
| | cefuroxime | 0.25 | — >128 | >128 | >128 |
| | cefaclor | 0.5 | — >128 | >128 | >128 |
| <i>P. rettgeri</i> (33) | SY5555 | 0.25 | — 2.0 | 1.0 | 2.0 |
| | cefpodoxime | ≤ 0.063 | — 0.5 | ≤ 0.063 | 0.125 |
| | cefixime | ≤ 0.063 | — 0.125 | ≤ 0.063 | ≤ 0.063 |
| | cefuroxime | ≤ 0.063 | — 16 | 0.125 | 4.0 |
| | cefaclor | 0.25 | — >128 | 128 | >128 |
| <i>P. stuartii</i> (33) | SY5555 | ≤ 0.063 | — 4.0 | 1.0 | 4.0 |
| | cefpodoxime | ≤ 0.063 | — 8.0 | ≤ 0.063 | 1.0 |
| | cefixime | ≤ 0.063 | — 1.0 | ≤ 0.063 | 0.125 |
| | cefuroxime | ≤ 0.063 | — 32 | 0.5 | 16 |
| | cefaclor | ≤ 0.063 | — >128 | 16 | 64 |
| <i>M. morgani</i> (33) | SY5555 | 0.5 | — 8.0 | 1.0 | 2.0 |
| | cefpodoxime | ≤ 0.063 | — 8.0 | 0.125 | 4.0 |
| | cefixime | ≤ 0.063 | — 16 | ≤ 0.063 | 2.0 |
| | cefuroxime | 0.5 | — 64 | 16 | 32 |
| | cefaclor | 1.0 | — >128 | 64 | 128 |
| <i>C. freundii</i> (29) | SY5555 | 0.25 | — 4.0 | 1.0 | 4.0 |
| | cefpodoxime | 2.0 | — >128 | 8.0 | >128 |
| | cefixime | 0.5 | — >128 | 8.0 | 128 |
| | cefuroxime | 0.5 | — 128 | 8.0 | 64 |
| | cefaclor | 4.0 | — >128 | 64 | >128 |
| <i>S. marcescens</i> (30) | SY5555 | 1.0 | — 64 | 16 | 32 |
| | cefpodoxime | 0.5 | — >128 | 4.0 | 32 |
| | cefixime | 0.125 | — 64 | 1.0 | 4.0 |
| | cefuroxime | 2.0 | — >128 | 64 | >128 |
| | cefaclor | 16 | — >128 | >128 | >128 |
| <i>E. cloacae</i> (29) | SY5555 | ≤ 0.063 | — 16 | 2.0 | 4.0 |
| | cefpodoxime | 0.25 | — 128 | 8.0 | 64 |
| | cefixime | 0.125 | — >128 | 4.0 | >128 |
| | cefuroxime | 2.0 | — 64 | 8.0 | 32 |
| | cefaclor | 4.0 | — >128 | 32 | 128 |

Broth microdilution method (Inoculum size : 10^5 cells/ml)

Table 3-3. Antibacterial activity of SY5555 against clinical isolates

| Organism (No. of isolates) | Antibiotic | MIC ($\mu\text{g/ml}$) | | |
|---|-------------|--------------------------|--------------|--------------|
| | | Range | 50% | 90% |
| <i>P. aeruginosa</i> (32) | SY5555 | >128 | >128 | >128 |
| | cefpodoxime | 128 - >128 | >128 | >128 |
| | cefixime | 64 - >128 | >128 | >128 |
| | cefuroxime | 64 - >128 | >128 | >128 |
| | cefaclor | >128 | >128 | >128 |
| <i>P. cepacia</i> (30) | SY5555 | ≤ 0.063 - >128 | ≤ 0.063 | 64 |
| | cefpodoxime | 0.25 - >128 | 2.0 | >128 |
| | cefixime | ≤ 0.063 - >128 | 0.5 | >128 |
| | cefuroxime | 8.0 - >128 | 32 | >128 |
| | cefaclor | 4.0 - >128 | 64 | >128 |
| <i>X. maltophilia</i> (30) | SY5555 | 2.0 - >128 | >128 | >128 |
| | cefpodoxime | 32 - >128 | >128 | >128 |
| | cefixime | 8.0 - >128 | >128 | >128 |
| | cefuroxime | 8.0 - >128 | >128 | >128 |
| | cefaclor | 64 - >128 | >128 | >128 |
| <i>A. calcoaceticus</i> (20) | SY5555 | 0.25 - 32 | 1.0 | 8.0 |
| | cefpodoxime | ≤ 0.063 - 64 | 4.0 | 16 |
| | cefixime | ≤ 0.063 - 64 | 8.0 | 16 |
| | cefuroxime | ≤ 0.063 - >128 | 16 | 32 |
| | cefaclor | 0.25 - >128 | 64 | >128 |
| <i>H. influenzae</i> (31) | SY5555 | ≤ 0.063 - 0.25 | 0.25 | 0.25 |
| | cefpodoxime | ≤ 0.063 | ≤ 0.063 | ≤ 0.063 |
| | cefixime | ≤ 0.063 | ≤ 0.063 | ≤ 0.063 |
| | cefuroxime | ≤ 0.063 - 1.0 | 0.5 | 0.5 |
| | cefaclor | 0.25 - 8.0 | 2.0 | 2.0 |
| <i>B. catarrhalis</i> * (22) | SY5555 | 0.05 - 0.78 | 0.39 | 0.78 |
| | cefpodoxime | 0.39 - 1.56 | 0.78 | 0.78 |
| | cefixime | 0.05 - 0.39 | 0.2 | 0.2 |
| | cefuroxime | 0.39 - 6.25 | 0.78 | 1.56 |
| | cefaclor | 0.39 - 3.13 | 0.78 | 1.56 |
| <i>B. pertussis</i> * (18) | SY5555 | 0.78 - 1.56 | 0.78 | 1.56 |
| | cefpodoxime | 12.5 - >100 | 25 | 50 |
| | cefixime | 1.56 - 3.13 | 1.56 | 3.13 |
| | cefuroxime | 3.13 - >100 | 6.25 | 12.5 |
| | cefaclor | 12.5 - 25 | 12.5 | 25 |
| <i>N. gonorrhoeae</i> * (24) | SY5555 | ≤ 0.025 - 0.1 | ≤ 0.025 | 0.05 |
| | cefpodoxime | ≤ 0.025 - 0.05 | ≤ 0.025 | ≤ 0.025 |
| | cefixime | ≤ 0.025 - 0.1 | ≤ 0.025 | ≤ 0.025 |
| | cefuroxime | ≤ 0.025 - 0.2 | ≤ 0.025 | 0.1 |
| | cefaclor | 0.1 - 6.25 | 0.78 | 6.25 |
| Penicillinase-producing <i>N. gonorrhoeae</i> * (26) | SY5555 | ≤ 0.025 - 0.05 | ≤ 0.025 | ≤ 0.025 |
| | cefpodoxime | ≤ 0.025 | ≤ 0.025 | ≤ 0.025 |
| | cefixime | ≤ 0.025 | ≤ 0.025 | ≤ 0.025 |
| | cefuroxime | ≤ 0.025 - 0.39 | 0.05 | 0.2 |
| | cefaclor | 0.1 - 6.25 | 1.56 | 6.25 |
| <i>Bacteroides</i> spp.* (52) | SY5555 | ≤ 0.025 - 3.13 | 0.2 | 0.78 |
| | cefpodoxime | 3.13 - >100 | 50 | >100 |
| | cefixime | 3.13 - >100 | 100 | >100 |
| | cefuroxime | 1.56 - >100 | 100 | >100 |
| | cefaclor | 50 - >100 | >100 | >100 |
| <i>C. difficile</i> * (19) | SY5555 | 3.13 | 3.13 | 3.13 |
| | cefpodoxime | 100 - >100 | 100 | >100 |
| | cefixime | >100 | >100 | >100 |
| | cefuroxime | >100 | >100 | >100 |
| | cefaclor | 25 - >100 | 100 | 100 |

Broth microdilution method (Inoculum size : 10^5 cells/ml)* Agar dilution method (Inoculum size : 10^6 cells/ml)

E. coli (31株) に対するSY5555のMIC₉₀はCPDXおよびCFIXと同等の0.5 μ g/mlであり、その抗菌力はCXMおよびCCL (MIC₉₀はそれぞれ8.0および4.0 μ g/ml) より強かった。

K. pneumoniae (40株) では、SY5555のMIC₉₀は1.0 μ g/mlであり、その抗菌力はCPDXおよびCFIX (MIC₉₀はそれぞれ0.5および0.25 μ g/ml) よりやや弱く、CXMおよびCCL (MIC₉₀はそれぞれ8.0および4.0 μ g/ml) より強かった。

Klebsiella oxytoca (37株) では、SY5555のMIC₉₀は1.0 μ g/mlであり、その抗菌力はCPDXおよびCFIX (MIC₉₀はそれぞれ0.5および0.125 μ g/ml) より若干弱い、CXMおよびCCL (MIC₉₀はそれぞれ8.0および4.0 μ g/ml) より強かった。

Salmonella spp. (37株) では、SY5555のMIC₉₀は1.0 μ g/mlであり、その抗菌力はCFIX (MIC₉₀は0.25 μ g/ml) より弱い、CPDXおよびCCL (MIC₉₀はともに1.0 μ g/ml) と同等であり、CXM (MIC₉₀は8.0 μ g/ml) より強かった。

Shigella spp. (29株) に対するSY5555, CPDX, CFIX, CXM およびCCLのMIC₉₀はそれぞれ0.5, 0.5, 0.5, 4.0および2.0 μ g/mlであり、SY5555の抗菌力はCPDXおよびCFIXと同等で、CXMおよびCCLより強かった。

P. mirabilis (31株) では、SY5555のMIC₉₀は8.0 μ g/mlであり、本薬の抗菌力はCPDXおよびCFIXより弱く、CXMおよびCCLより強かった。

P. vulgaris (33株) では、SY5555のMIC₉₀は2.0 μ g/mlであり、本薬はCFIX (MIC₉₀は0.125 μ g/ml) より弱い、CPDX, CXM およびCCL (MIC₉₀はそれぞれ8.0, >128および>128 μ g/ml) より強い抗菌力を示した。

Providencia rettgeri (33株) に対するSY5555, CPDX, CFIX, CXM およびCCLのMIC₉₀はそれぞれ2.0, 0.125, \leq 0.063, 4.0および>128 μ g/mlであり、SY5555の抗菌力はCPDXおよびCFIXより弱く、CXMおよびCCLより強かった。

Providencia stuartii (33株) では、SY5555のMIC₉₀は4.0 μ g/mlであり、本薬はCPDXおよびCFIX (MIC₉₀はそれぞれ1.0および0.125 μ g/ml) より弱く、CXMおよびCCL (MIC₉₀はそれぞれ16および64 μ g/ml) より強い抗菌力を示した。

Morganella morganii (33株) では、SY5555のMIC₉₀は2.0 μ g/mlであり、その抗菌力はCFIXと同等で、他の薬剤より強かった。

C. freundii (29株) に対するSY5555, CPDX,

CFIX, CXMおよびCCLのMIC₉₀はそれぞれ4.0, >128, 128, 64および>128 μ g/mlであり、SY5555は対照セフェム薬より非常に強い抗菌力を示した。

Serratia marcescens (30株) では、SY5555のMIC₉₀はCPDXと同等の32 μ g/mlであり、その抗菌力はCFIX (MIC₉₀は4.0 μ g/ml) より弱い、CXM およびCCL (MIC₉₀はともに>128 μ g/ml) より強かった。

Enterobacter cloacae (29株) では、SY5555のMIC₉₀は4.0 μ g/mlであり、CPDX, CFIX, CXM およびCCL (MIC₉₀はそれぞれ64, >128, 32および128 μ g/ml) に比べ、本薬は明らかに強い抗菌力を示した。

P. aeruginosa (32株) では、すべての薬剤のMIC₅₀は>128 μ g/mlであり、本菌は試験薬すべてに耐性であった。

Pseudomonas cepacia (30株) に対するSY5555, CPDX, CFIX, CXM およびCCLのMIC₅₀はそれぞれ \leq 0.063, 2.0, 0.5, 32および64 μ g/mlであり、SY5555が試験薬中最も強い抗菌力を示した。

Xanthomonas maltophilia (30株) に対する試験薬のMIC₅₀はすべて>128 μ g/mlであり、それらの抗菌力は弱かった。

Acinetobacter calcoaceticus (20株) では、SY5555 (MIC₅₀: 1.0 μ g/ml, MIC₉₀: 8.0 μ g/ml) が試験薬中最も強い抗菌力を示した。

H. influenzae (31株) に対するSY5555, CPDX, CFIX, CXM およびCCLのMIC₉₀はそれぞれ0.25, \leq 0.063, \leq 0.063, 0.5および2.0 μ g/mlであり、SY5555の抗菌力はCPDXおよびCFIXより弱い、CXM およびCCLより強かった。

B. catarrhalis (22株) では、SY5555のMIC₉₀はCPDXと同等の0.78 μ g/mlであり、その抗菌力はCFIX (MIC₉₀は0.2 μ g/ml) より弱い、CXM およびCCL (MIC₉₀はともに1.56 μ g/ml) より強かった。

B. pertussis (18株) では、SY5555のMIC₉₀は1.56 μ g/mlであり、CPDX, CFIX, CXM およびCCL (MIC₉₀はそれぞれ50, 3.13, 12.5および25 μ g/ml) に比べ、本薬は強い抗菌力を示した。

N. gonorrhoeae (24株) およびpenicillinase-producing *N. gonorrhoeae* (26株) では、SY5555はCPDX およびCFIXと同等で、CXM およびCCLより強い抗菌力を示した。

Bacteroides spp. (52株) では、対照セフェム薬のMIC₉₀がすべて>100 μ g/mlであったのに比べ、SY5555のMIC₉₀は0.78 μ g/mlであり、その抗菌力は非常に強かった。

Clostridium difficile (19株) では、対照セフェム薬

Table 4. Bactericidal effect of SY5555 in 1 hour incubation

| Organism | Antibiotic | MIC* | Bactericidal concentration** |
|---------------------------|--------------|----------------------|------------------------------|
| | | ($\mu\text{g/ml}$) | ($\mu\text{g/ml}$) |
| <i>S. aureus</i> Smith | SY5555 | 0.25 | 0.1 |
| | cefaclor | 1.0 | 1.0 |
| | cefuroxime | 4.0 | 2.0 |
| <i>K. pneumoniae</i> 3K25 | SY5555 | 0.25 | 2.0 |
| | cefaclor | 1.0 | >20 |
| | cefepodoxime | 0.125 | 12 |

* Broth microdilution method (Inoculum size : 10^5 cells/ml)** The drug concentration required to achieve a 2 \log_{10} decrease in CFU after 1 hour incubationTable 5. Stability of SY5555 to various β -lactamases

| Richmond Type** | Residual activity (%)* | | | | | | |
|-----------------|------------------------|--------------|----------|------------|----------|---------------|------------|
| | SY5555 | cefepodoxime | cefixime | cefuroxime | cefaclor | cephaloridine | ampicillin |
| I a | 88.0 | 57.3 | 62.8 | 36.4 | 6.6 | 0.3 | 15.3 |
| I b | 69.6 | 52.3 | 49.2 | 43.4 | 3.9 | 0.3 | 12.1 |
| I c | 72.2 | 49.9 | 58.4 | 9.3 | 20.4 | 11.7 | 16.1 |
| II | 73.5 | 52.3 | 52.9 | 29.1 | 74.6 | 33.4 | 1.1 |
| III | 100 | 45.5 | 57.0 | 29.8 | 24.6 | 0.3 | 1.1 |
| IV | 100 | 57.3 | 50.4 | 24.3 | 73.7 | 0.9 | 6.4 |
| V | 100 | 51.1 | 67.6 | 31.3 | 11.7 | 6.4 | 2.7 |

* The ratios (%) of drug concentrations after 4 hours incubation to initial ones (50 $\mu\text{g/ml}$) in the reaction mixtures.** Each β -lactamase was prepared from the following bacterial strain.

I a : *C. freundii* GN 346 II : *P. mirabilis* GN 79
 I b : *E. coli* 35 III : *E. coli* ML1410 RGN823
 I c : *P. vulgaris* 9 IV : *K. pneumoniae* GN 69
 V : *E. coli* ML1410 RGN238

のMIC₉₀がすべて100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であったのに対し、SY5555のMIC₉₀は3.13 $\mu\text{g/ml}$ であり、試験薬中最も小さい値であった。

3. 短時間殺菌効果

SY5555の短時間殺菌効果をTable 4に示す。

対数増殖期の*S. aureus* Smithおよび*K. pneumoniae* 3K25の生菌数(約 1.0×10^6 CFU/ml)を1時間で1/100に減少させるために必要なSY5555の濃度は、それぞれ0.1および2.0 $\mu\text{g/ml}$ であった。これらの値は対照セフェム薬の約1/10であった。

4. β -ラクタマーゼに対する安定性

種々の β -ラクタマーゼに対するSY5555の安定性をTable 5に示す。

グラム陰性菌の産生する各種Richmond型の β -ラクタマーゼを用いた実験において、SY5555の活性残存率は69.6~100%であった。これらの値から、本薬の安定性はCPDX, CFIX, CXMおよびCCLのそれより高いことが確認された。

5. マウス実験的全身感染症に対する治療効果

1) 薬剤単回投与による治療効果

SY5555の単回投与による治療効果をTable 6に示す。

S. aureus Smith感染症では、SY5555のED₅₀は0.250mg/mouseであり、その治療効果はCCL(ED₅₀: 0.016mg/mouse)より劣るが、CXM-AX(ED₅₀: 0.250mg/mouse)と同等であり、CFIX(ED₅₀: 0.630mg/mouse)およびCPDX-PR(ED₅₀: 2.520mg/mouse)より優れていた。

S. pneumoniae TMS 3感染症では、SY5555は0.315mg/mouseのED₅₀を示し、本薬の治療効果はCXM-AX(ED₅₀: 0.063mg/mouse)およびCPDX-PR(ED₅₀: 0.020mg/mouse)より劣るが、CFIX(ED₅₀: 0.315mg/mouse)と同等であり、CCL(ED₅₀: 0.500mg/mouse)より優れていた。

E. coli C 11感染症および*K. pneumoniae* 3K25感染症では、対照セフェム薬がMICをほぼ反映した治

Table 6. Therapeutic effect of SY5555 on experimental infection in mice after single administration

| Organism | Challenge dose (CFU/mouse) | Antibiotic | MIC* ($\mu\text{g/ml}$) | ED ₅₀ (95% confidence limits) (mg/mouse) |
|---|--|-----------------------|------------------------------|--|
| <i>S. aureus</i> Smith | 4.5 \times 10 ⁷ (6.9 \times MLD) | SY5555 | 0.2 | 0.250 |
| | | cefepodoxime proxetil | 0.1 | 2.520 (1.817-3.494) |
| | | cefixime | 25 | 0.630 (0.454-0.873) |
| | | cefuroxime axetil | 3.13 | 0.250 |
| | | cefaclor | 0.39 | 0.016 |
| <i>S. aureus</i> TNC 1 (β -lactamase producing) | 1.2 \times 10 ⁸ (3.4 \times MLD) | SY5555 | 0.1 | 1.000 (0.616-1.624) |
| | | cefepodoxime proxetil | 100 | >8.000 |
| | | cefixime | 100 | >8.000 |
| | | cefuroxime axetil | 1.56 | 2.000 (1.378-2.903) |
| | | cefaclor | 50 | >8.000 |
| <i>S. pneumoniae</i> TMS 3 | 5.0 \times 10 ³ (3.6 \times MLD) | SY5555 | \leq 0.025 | 0.315 (0.206-0.482) |
| | | cefepodoxime proxetil | \leq 0.025 | 0.020 (0.016-0.025) |
| | | cefixime | 0.2 | 0.315 (0.250-0.397) |
| | | cefuroxime axetil | \leq 0.025 | 0.063 (0.041-0.094) |
| | | cefaclor | 0.78 | 0.500 (0.367-0.682) |
| <i>E. coli</i> C 11 | 2.5 \times 10 ⁴ (25 \times MLD) | SY5555 | 0.1 | 0.794 (0.630-1.000) |
| | | cefepodoxime proxetil | \leq 0.025 | 0.016 |
| | | cefixime | \leq 0.025 | 0.016 |
| | | cefuroxime axetil | \leq 0.025 | 0.025 (0.019-0.033) |
| | | cefaclor | 1.56 | 0.025 (0.017-0.037) |
| <i>K. pneumoniae</i> 3K25 | 1.1 \times 10 ⁴ (11 \times MLD) | SY5555 | 0.39 | 1.587 (1.024-2.461) |
| | | cefepodoxime proxetil | \leq 0.025 | 0.031 (0.022-0.045) |
| | | cefixime | \leq 0.025 | 0.050 (0.039-0.063) |
| | | cefuroxime axetil | 1.56 | 0.500 (0.344-0.726) |
| | | cefaclor | 0.39 | 0.050 (0.032-0.076) |
| <i>C. freundii</i> TNC 1 (β -lactamase producing) | 2.6 \times 10 ⁶ (9.3 \times MLD) | SY5555 | 0.78 | 2.000 (1.467-2.727) |
| | | cefepodoxime proxetil | 3.13 | >8.000 |
| | | cefixime | 1.56 | >8.000 |
| | | cefuroxime axetil | 6.25 | >8.000 |
| | | cefaclor | 3.13 | >8.000 |

* Agar dilution method (Inoculum size : 10⁶ cells/ml)

MICs of cefepodoxime proxetil and cefuroxime axetil represent as MICs of cefepodoxime and cefuroxime, respectively.

療効果を示したのに対し、SY5555のED₅₀はそれぞれ0.794および1.587mg/mouseであり、その治療効果はMICを反映しなかった。

β -ラクタマーゼ産生株である*S. aureus* TNC 1感染症では、SY5555のED₅₀は1.000mg/mouseと高い値を示したが、対照セフェム薬のED₅₀は本薬より更に高かった。

β -ラクタマーゼ産生株である*C. freundii* TNC 1感染症では、対照セフェム薬がすべて>8.000mg/mouseのED₅₀を示したのに対し、SY5555のED₅₀は2.000mg/mouseであり、その治療効果は試験薬中最も優れていた。

2) SY5555 頻回投与による治療効果

マウスにSY5555を頻回投与(1回0.5mg/mouseを3回投与)した時の血清中濃度推移をFig. 1に示す。

1.0, 1.5および2.0 $\mu\text{g/ml}$ 以上の血清中濃度を持続する時間がヒトにおける300mg食後経口投与時とほとんど同じであることから、この系がヒトの血清中濃度をシミュレートしたモデルになると考えた。

本モデルを用いたSY5555の治療効果をTable 7に示す。

S. aureus Smith, *S. pneumoniae* TMS 3, *E. coli* C 11および*E. coli* 94のそれぞれの感染症において、無治療群ではマウスの生存率は0%であったのに対し

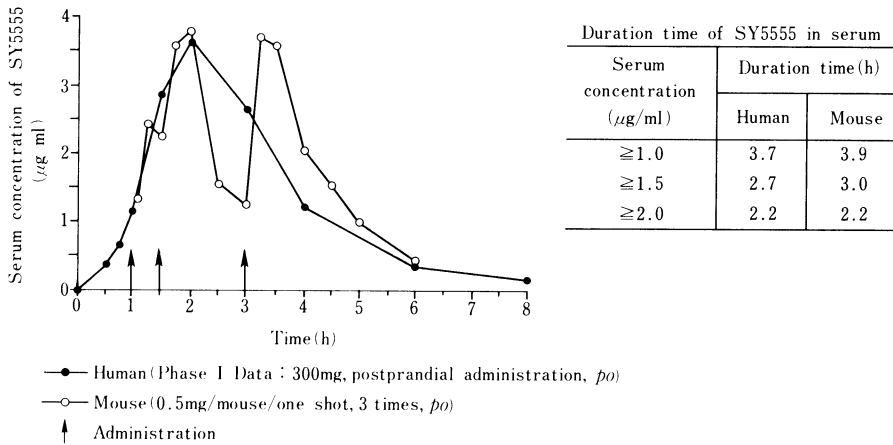


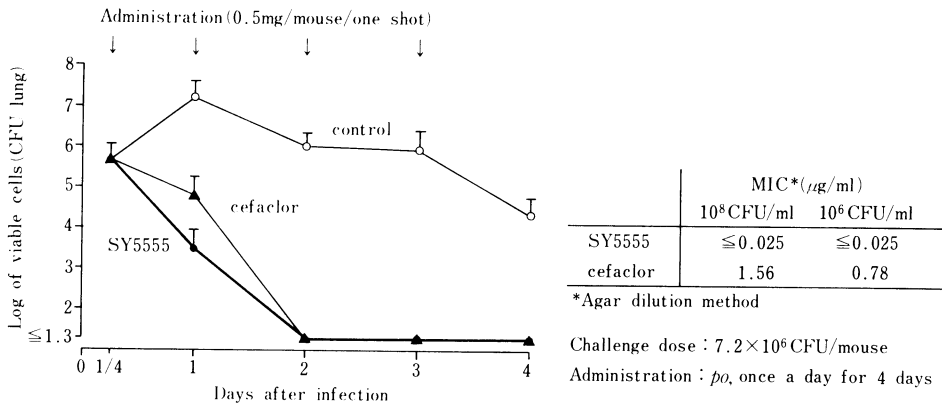
Fig. 1. Serum concentrations of SY5555 in mice after multiple administrations

Table 7. Therapeutic effect of SY5555 on experimental infection in mice after multiple administrations

| Organism | Challenge dose (CFU/mouse) | MIC of SY5555* (µg/ml) | Survival rate (%) | |
|----------------------------|-------------------------------|------------------------|-------------------|----------|
| | | | No treatment | SY5555** |
| <i>S. aureus</i> Smith | 2.1×10^7 (4.0 × MLD) | 0.2 | 0 | 100 |
| <i>S. pneumoniae</i> TMS 3 | 4.3×10^8 (3.1 × MLD) | ≤0.025 | 0 | 100 |
| <i>E. coli</i> C 11 | 1.2×10^8 (12 × MLD) | 0.1 | 0 | 100 |
| <i>E. coli</i> 94 | 2.1×10^8 (4.0 × MLD) | 0.1 | 0 | 100 |

* Agar dilution method (Inoculum size : 10^6 cells/ml)

** Three administrations (0.5mg/mouse/one shot) were given orally 1.0h, 1.5h and 3.0h after infection.

Fig. 2. Therapeutic effect of SY5555 on respiratory tract infection with *Streptococcus pneumoniae* TMS 3 in neutropenic mice

て、SY5555 投与群では100%の生存率が観察され、本薬の良好な治療効果が確認された。

6. マウス経鼻感染モデルに対する除菌効果

S. pneumoniae TMS 3 を用いた経鼻感染モデルでの無治療群・SY5555 投与群・CCL 投与群それぞれの

肺内生菌数の変化を Fig. 2 に示す。

SY5555 投与群では感染 2 日後の肺内生菌数は検出限界以下となり、本薬の除菌効果は CCL とほぼ同等であった。

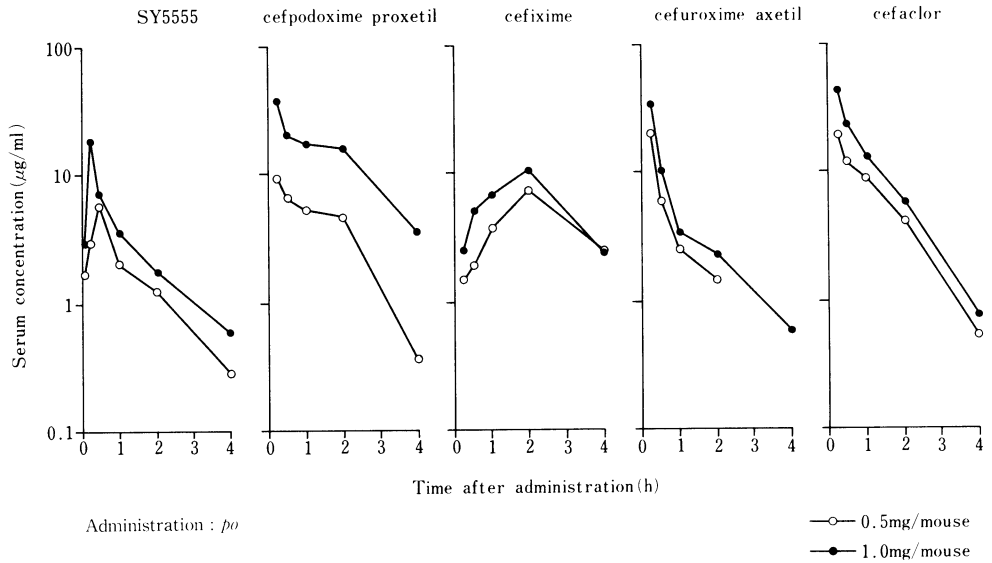


Fig. 3. Serum concentrations of SY5555 in mice after single administration

7. マウスにおける血清中濃度推移

0.5mg/mouse および1.0mg/mouse 経口投与時の薬剤の血清中濃度推移を Fig. 3 に示す。

SY5555 の最高血清中濃度は CPDX-PR, CXM-AX および CCL よりも極めて低く, CFIX と同程度であった。また, 本薬の血清中濃度の持続性は CXM-AX および CCL と同程度であり, CPDX-PR および CFIX より非常に劣っていた。

III. 考 察

新規経口ベネム薬 SY5555 の *in vitro* および *in vivo* 抗菌力には, CCL (第1世代), CXM-AX (第2世代), CFIX および CPDX-PR (第3世代) の経口セフェム薬と異なる多くの特徴が認められた。

好気性グラム陽性菌に対して SY5555 は強力な抗菌活性を示し, 既存の経口セフェム薬に耐性を示す *E. faecalis*, *E. avium* および一部の MRSA に対しても本薬の良好な抗菌力が観察された。好気性グラム陰性菌に対する SY5555 の抗菌力は概して CCL および CXM より強く, CPDX および CFIX より弱かった。但し, 既存の経口セフェム薬の MIC₉₀ が大きい値となる *C. freundii* および *E. cloacae* に対して, 本薬は強い抗菌活性を示した。

Bacteroides 属および *C. difficile* を含む嫌気性菌に対しては, SY5555 は経口セフェム薬に比べ明らかに強い抗菌力を示した。

SY5555 はグラム陰性菌の産生する各種 β -ラクタ

マーゼに対して, 第3世代セフェム薬より安定であり, この特徴が *C. freundii* および *E. cloacae* に対する本薬の良好な抗菌力に関与していると考えられた。また, *S. aureus* および *K. pneumoniae* に対する SY5555 の短時間殺菌効果は対照セフェム薬より優れていることが認められた。

マウス実験の全身感染症に対する SY5555 の治療効果は本薬の良好な *in vitro* 抗菌力を反映しなかった。SY5555 のマウスにおける体内動態が経口セフェム薬に比べ良くないことがこの原因の一つと考えられた。一方, 投与法を工夫し, SY5555 のヒトにおける血清中濃度推移をマウス血清中にシミュレートさせたモデルでは, 同感染症に対する本薬の良好な治療効果が確認できた。

S. pneumoniae TMS 3 によるマウス経鼻感染モデルにおいて, SY5555 の除菌効果は CCL と同等であった。しかし, 本感染菌に対する SY5555 の MIC は CCL の 1/30 以下であることを考慮すると, 本薬の除菌効果は *in vitro* 抗菌力を反映しているとは考え難く, この場合にもマウスにおける体内動態の影響が示唆された。

SY5555 の有する体内動態の特性から, マウスを使用した *in vivo* での本薬の抗菌力評価は既存の経口セフェム薬の評価に比べ非常に困難であった。しかし, *in vitro* 抗菌力では, SY5555 は対照セフェム薬とは異なる多くの優れた特徴を備えており, 新しいタイプの

経口 β -ラクタム薬としての本薬の有用性は十分に期待できると考えられる。

文 献

- 1) Nishino T, Maeda Y, Ohtsu E, Koizuka S, Nishihara T, Adachi H, Okamoto K, Ishiguro M : Studies on penem antibiotics II. *in vitro* activity of SUN5555, a new oral penem. J Antibiot 42 : 977~988, 1989
- 2) 日本化学療法学会 : 最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について。Chemotherapy 29 : 76~79, 1981
- 3) 日本化学療法学会 : 嫌気性菌の最小発育阻止濃度(MIC)測定法。Chemotherapy 27 : 559~560, 1979
- 4) 日本化学療法学会 : 微量液体希釈によるMIC測定法(微量液体希釈法)。Chemotherapy 38 : 103~105, 1990
- 5) 中島光好, 植松俊彦, 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SY5555の第I相臨床試験。Chemotherapy 41 : 1277~1292, 1993
- 6) 宮崎修一, 大野 章, 北矢 進, 草地信也, 五島瑛智子 : 呼吸器感染における*H. influenzae*および*S. pneumoniae*の組織親和性と発症機序に関する実験的研究。感染症学雑誌 61 : 310~317, 1987

In vitro and *in vivo* antibacterial activities of SY5555, a novel oral penem antibiotic

Takaaki Nasu, Asako Motozaki, Shuichi Miyazaki, Akiyosi Tsuji,
Keizo Yamaguchi and Sachiko Goto #

Department of Microbiology, Toho University, School of Medicine
5-21-16 Omori-nishi, Ota-ku, Tokyo 143, Japan

Present affiliation : College of Health Professions, Toho University

The *in vitro* and *in vivo* antibacterial activities of SY5555, a novel oral penem antibiotic, were investigated and compared with those of cefpodoxime, cefixime, cefuroxime and cefaclor(CCL).

1) SY5555 possessed potent *in vitro* antibacterial activity against both aerobic and anaerobic bacteria except for *Pseudomonas aeruginosa* and *Xanthomonas maltophilia*. In particular, against aerobic gram-positive bacteria including *Enterococcus faecalis* and against anaerobic bacteria including *Bacteroides* spp. and *Clostridium difficile*, the *in vitro* activity of SY5555 was superior to that of the oral cepheims tested here.

2) SY5555 was found to possess stronger bactericidal activity in 1 hour incubation against logarithmically growing *Staphylococcus aureus* and *Klebsiella pneumoniae* than oral cepheims.

3) SY5555 was found to be more stable to various β -lactamases produced by gram-negative bacteria than any other tested compound, including 3rd generation cepheims.

4) In experimental infection in mice, the ED₅₀s of SY5555 did not necessarily reflect MIC values, because the pharmacokinetic behavior of SY5555 in mice was inferior to that of the oral cepheims tested.

5) SY5555 was found to be sufficiently effective against experimental infection in mice where the serum concentrations were adjusted with multiple administrations to those of the pharmacokinetic parameters obtained from Phase I studies.

6) The therapeutic effect of SY5555 on respiratory tract infection in mice caused by *Streptococcus pneumoniae* was shown to be equal to that of CCL.