

## SY5555の基礎的・臨床的検討

後藤美江子・岡 慎一・島田 馨

東京大学医科学研究所感染免疫内科

佐野 靖之・宮本 康文・荒井 康男・荒井 千明・田中 康子

同愛記念病院アレルギー呼吸器科

稲松 孝思・深山 牧子・増田 義重

東京都老人医療センター感染症科

新規経口ペネム系抗菌剤 SY5555 の *in vitro* pharmacokinetic system を用いた抗菌力および内科領域の感染症に対する臨床的有用性を検討し、以下の結果を得た。

1. *In vitro* pharmacokinetic system を用いて SY5555 200mg, 300mg, cefotiam hexetil (CTM-HE) 200mg および cefaclor (CCL) 250mg の各薬剤の内服時の体内動態をシミュレートさせ、*Staphylococcus aureus* 209P JC1, *Streptococcus pneumoniae* IID553, *Escherichia coli* NIHJ JC2 および *Haemophilus influenzae* IID984 の生菌数の推移を検討した。SY5555 における各菌種の生菌数は 4～6 時間まで CTM-HE, CCL と同様に減少した。特に SY5555 200mg では *S. pneumoniae* において、300mg では *S. pneumoniae* および *H. influenzae* において再増殖は認められず、他の 2 剤に優る成績であった。

2. 内科領域の感染症 23 例に本剤を 1 日 200～900mg, 1～14 日間症状により投与し、その効果および安全性を検討した。呼吸器感染症 21 例における臨床効果は、著効 6 例、有効 11 例、やや有効 1 例および無効 3 例であった。また尿路感染症における臨床効果は、著効 1 例、有効 1 例であった。有効率は全体で 82.6% であった。6 例において起炎菌が同定され、4 菌種 6 株が分離された。本剤投与後 *Branhamella catarrhalis* 2 株中 1 株および *Serratia marcescens* 1 株が各々消失し、*Haemophilus influenzae* 2 株は消失せず、*Streptococcus* sp. 1 株は *Enterobacter aerogenes* へ菌交代した。副作用は認められなかった。臨床検査値異常については 1 例に GOT および GPT の軽度上昇が認められた。

**Key words :** SY5555, *in vitro* pharmacokinetic system, 呼吸器感染症

SY5555 はサントリー株式会社および山之内製薬株式会社により共同開発された新規経口ペネム系抗菌剤である。本剤は広域抗菌スペクトルを有し、*Pseudomonas aeruginosa* を除く、好気性ならびに嫌気性菌に対して優れた抗菌力を示す<sup>1)</sup>。特に腸球菌を含むグラム陽性菌に対するその抗菌力は、既存の経口抗菌剤に比較して優れている<sup>2)</sup>。このような特徴をさらに明らかにするため、*in vitro* pharmacokinetic system を用いたシミュレーション実験ならびに内科領域感染症を対象とした臨床的検討を行ったので、その成績を報告する。

## I. 対象・方法

1. *In vitro* pharmacokinetic system を用いた検討

*In vitro* pharmacokinetic system<sup>2)</sup> を用いて、

SY5555, cefotiam hexetil (CTM-HE) および cefaclor (CCL) を各々の第 I 相試験<sup>3-5)</sup>における薬物の体内動態にシミュレートさせ (Fig. 1～4)、経時的に 12 時間まで生菌数を測定した。SY5555 は 200mg, 300mg, CTM-HE は 200mg および CCL は 250mg 1 回服用モデルで比較検討した。

使用菌株はグラム陽性菌として *Staphylococcus aureus* 209P JC1, *Streptococcus pneumoniae* IID553, グラム陰性菌として *Escherichia coli* NIHJ JC2, *Haemophilus influenzae* IID984 の 4 菌種を用いた。これらの菌種に対する最小発育阻止濃度 (MIC) は、日本化学療法学会標準法 (寒天平板希釈法)<sup>6)</sup> で測定し、それぞれ SY5555 では  $\leq 0.05$ ,  $\leq 0.05$ , 0.39, 0.1  $\mu\text{g/ml}$ , CTM では 0.1, 0.1, 0.2, 0.78  $\mu\text{g/ml}$ , CCL では 0.39, 0.78, 3.13, 6.25  $\mu\text{g/ml}$  であった。

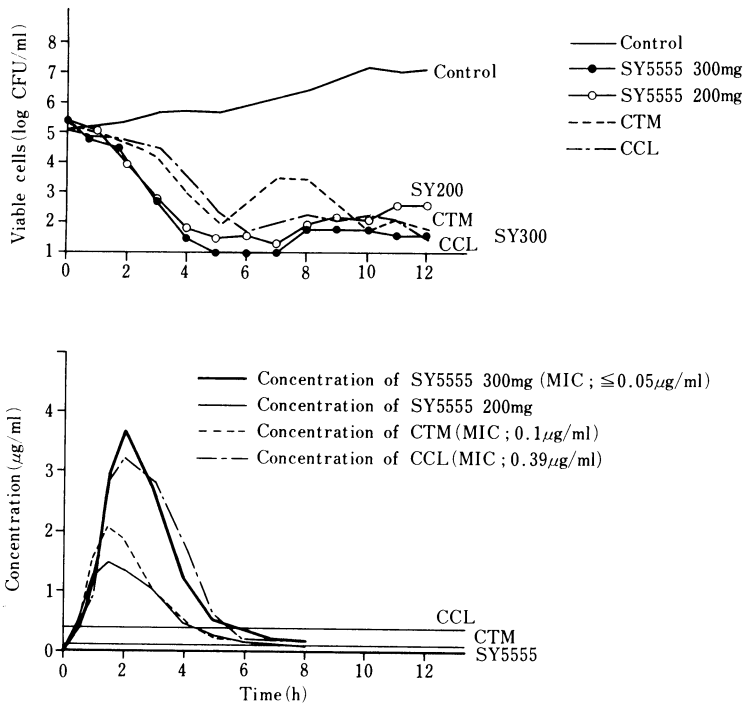


Fig. 1. Antibacterial effect of SY5555, cefotiam and cefaclor on *Staphylococcus aureus* 209P JCl analysed by the *in vitro* pharmacokinetic system.

Horizontal lines in the lower panel indicate the minimum inhibitory concentrations of the tested antibiotics.

## 2. 臨床効果

東京大学医科学研究所および関連機関の2病院に平成3年10月から平成4年5月までに来院し、本試験への参加の同意の得られた呼吸器感染症症例21例および尿路感染症症例2例を対象とした。その性別は男性13例、女性10例、年齢は19歳から85歳であった。症例の内訳は肺炎3例、急性気管支炎8例、慢性気管支炎9例、肺線維症に合併した感染1例および腎盂腎炎2例であった。

本剤の投与量は症例に応じて一回100mg, 150mg, 200mgまたは300mgを1日2回ないし3回とし、いずれも食後投与とした。投与期間は1から14日間であった。対象とした23例中、肺炎1例(症例2)は、投与開始2日目の増悪により注射剤に変更した症例であった。

臨床効果は、発熱、咳嗽、喀痰などの症状とともに、胸部X線、白血球数、赤沈値、CRPなどの検査成績の推移を担当医が考慮し総合的に判定した。判定基準については以下に従った。すなわち、感染症状が3日以

内に著明に軽減し、検査所見が7から10日以内にほぼ正常化したものを著効、感染症状や検査成績異常の改善がこれより数日遅れたが、最終的に消失したものを有効、不完全な消失はやや有効、改善のみられなかったものや悪化したものを無効と判定した。細菌学的効果については起炎菌の消長にもとづいて判定した。また安全性については、本剤投与前後の発疹、下痢、食欲不振などの副作用症状の有無を観察し、併せて血液、尿所見などの臨床検査値の変動を検討した。

## II. 成績

### 1. *In vitro* pharmacokinetic system を用いた検討

#### (1) *S. aureus*

コントロールにおける生菌数は実験開始時における  $1.3 \times 10^5$  CFU/ml (対数値5.1, 以下生菌数は対数値で表示) から12時間後7.2へと増加を示した。SY5555においては、CTMおよびCCLと比較し、*S. aureus*の増殖は強く阻止され、特にSY5555 300mgにおいては5~7時間まで生菌数は測定限界以下に抑制された

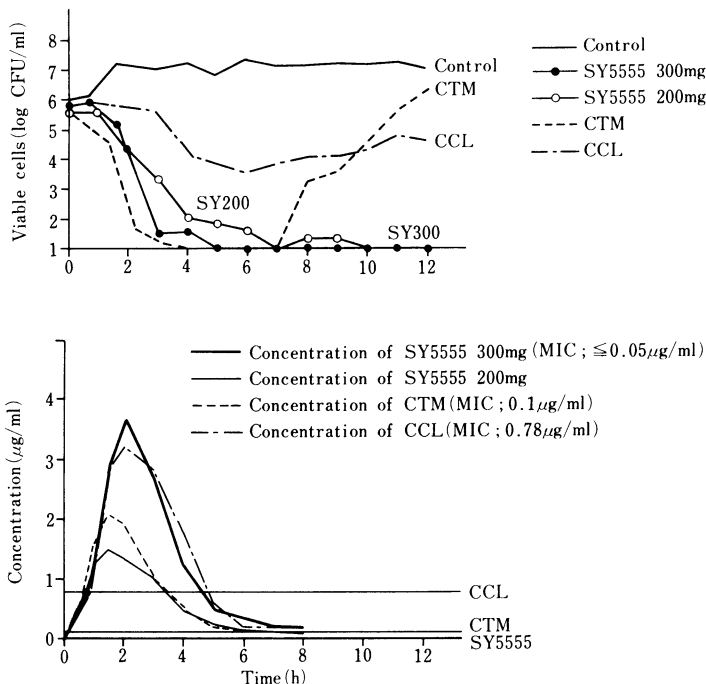


Fig. 2. Antibacterial effect of SY5555, cefotiam and cefaclor on *Streptococcus pneumoniae* IID553 analysed by the *in vitro* pharmacokinetic system. Horizontal lines in the lower panel indicate the minimum inhibitory concentrations of the tested antibiotics.

(Fig. 1).

(2) *S. pneumoniae*

*S. pneumoniae*の生菌数は、コントロールにおいては実験開始時から12時間で6.0から7.0に増加した。SY5555においては200mgで10時間以降、300mgで5時間以降実験終了時まで生菌数は測定限界以下に抑制されたが、CTMにおいては4～7時間まで測定限界以下に抑制されたものの、7時間以降に再増殖がみとめられ、12時間で5.2まで増加した。CCLでは最小値3.5を示したものの、12時間で4.5であった(Fig. 2)。

(3) *E. coli*

SY5555により生菌数は速やかに減少し、5～6時間で200mgでは1.7、300mgでは測定限界値以下の最低値を示したが、その後再び増殖し、実験終了時では200mgで7.1、300mgでは4.5であった。CTM、CCLにおいても生菌数は減少したものの、再増殖がみられ、SY5555とほぼ同様の成績であった(Fig. 3)。

(4) *H. influenzae*

コントロールにおいて生菌数は実験開始時の5.0か

ら12時間で8.8へ増加した。SY5555 200mg、CTMおよびCCLでは生菌数は減少したが、それぞれ1.7、1.8、1.3を最低値とし、再増殖が認められた。SY5555 300mgにおいては生菌数は7時間で測定限界以下となり、以降実験終了時まで再増殖は認められず、試験薬剤中最も優れた成績であった(Fig. 4)。

2. 臨床効果

臨床成績の概要、臨床検査成績の概要および疾患別臨床効果をTable 1, Table 2およびTable 3にそれぞれ示した。呼吸器感染症21症例については、肺炎3例中2例、急性気管支炎8例中7例、慢性気管支炎9例中8例において有効以上の成績が得られた。また尿路感染症2症例はともに有効以上の成績であった。全体の有効率は82.6%であった。有効以上の成績が得られなかった症例は肺炎1例、急性気管支炎1例、肺線維症に合併した感染例1例および慢性気管支炎1例の計4症例であった。これらの症例は、気管支喘息・慢性気管支炎、肺癌、気管支喘息および肺線維症を基礎疾患として各々有するものであり、菌交代症例である肺線

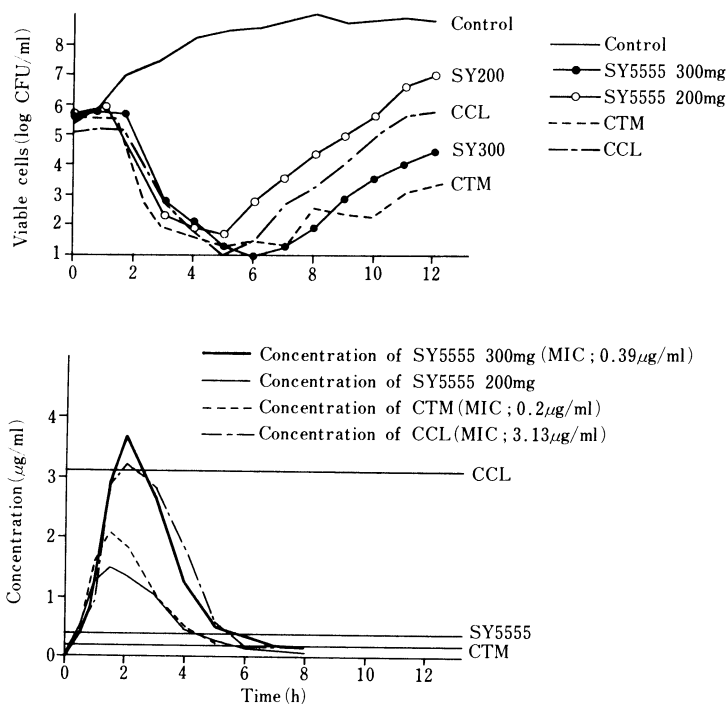


Fig. 3. Antibacterial effect of SY5555, cefotiam and cefaclor on *Escherichia coli* NIHJ JC-2 analysed by the *in vitro* pharmacokinetic system. Horizontal lines in the lower panel indicate the minimum inhibitory concentrations of the tested antibiotics.

雑症に合併した感染例を除くと起炎菌不明症例であった。

起炎菌については6症例において推定され、4菌種6株が分離された。*B. catarrhalis* 2株中1株および*S. marcescens* 1株が投与後各々消失した。*H. influenzae* 2株は消失せず、*Streptococcus* sp. 1株は*E. aerogenes*へ菌交代した。

本剤の投与が関与すると考えられる副作用は認められなかった。Table 2に示したように、臨床検査成績では慢性気管支炎の1症例(No.12)において、GOT(29→41)およびGPT(31→52)の軽度上昇が認められた。

### III. 考 察

ヒトの体内における薬物濃度を *in vitro* pharmacokinetic system により再現し、各種菌株に対する抗菌力について検討した。Fig. 1~4にその成績を示したが、SY5555の特徴を良く反映した成績であると考えられる。*S. aureus*においてはSY5555のMIC値は試験薬剤中最も低く、菌の増殖を最も強く阻止した(Fig. 1)。また、*S. pneumoniae*においても同様にSY5555の

MIC値は最も低く、SY5555は試験終了時まで菌の増殖を抑制したが、他剤では再増殖が認められた(Fig. 2)。*E. coli*においてはSY5555のMIC値は0.39 µg/mlであり、CTMの0.2 µg/mlに次ぐものであったが、薬剤の血中濃度はこれを充分上回るものであり、生菌数の変動はCTMとほぼ同様であった(Fig. 3)。*H. influenzae*においてはSY5555のMIC値は最も低く、200mgでは再増殖が認められたものの、300mgでは試験終了時まで増殖を抑制しており、他剤に優る成績であった(Fig. 4)。以上、*in vitro* pharmacokinetic systemにより、SY5555はグラム陽性菌である*S. aureus*、*S. pneumoniae*においてはCTM、CCLより強い抗菌力を示し、グラム陰性菌である*E. coli*においてはCTMと同等、*H. influenzae*においても他剤に勝るといふ優れた成績が得られた。

呼吸器感染症21例および尿路感染症2例に対する本剤の臨床効果は、著効7例、有効12例、やや有効1例および無効3例であった。全体の有効率は82.6%であり、良好な成績が得られたと考えられる。Table 3に疾

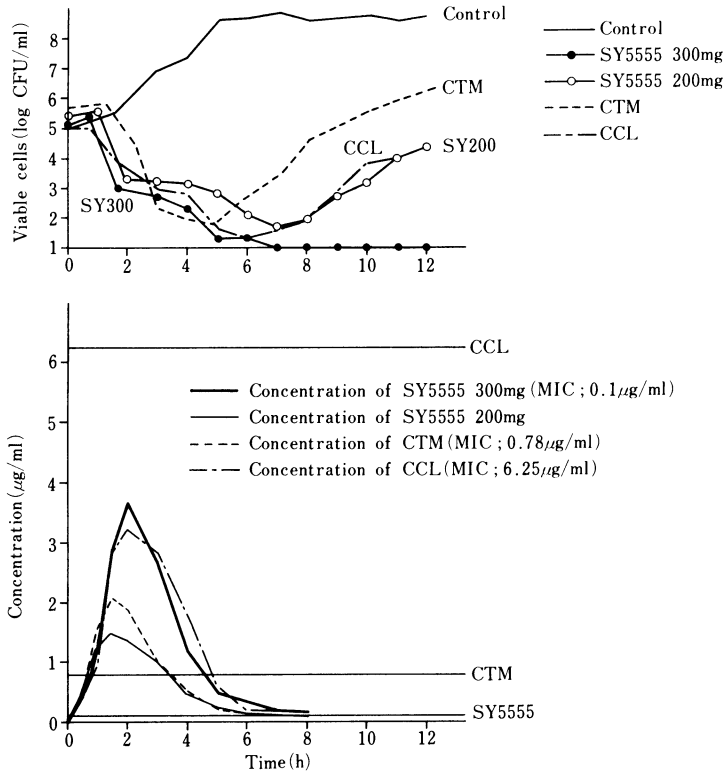


Fig. 4. Antibacterial effect of SY5555, cefotiam and cefaclor on *Haemophilus influenzae* IID984 analysed by the *in vitro* pharmacokinetic system.

Horizontal lines in the lower panel indicate the minimum inhibitory concentrations of the tested antibiotics.

患別臨床効果を示したように、呼吸器感染症においてはやや有効あるいは無効例が各疾患群についてそれぞれ1例ずつ計4例認められた。これらは全例、中等症の感染症であるか、もしくは中等症以上の基礎疾患を有する症例であり、このことが十分な臨床効果の得られなかったことの一因を成しているとも考えられる。慢性気管支炎については9例中8例が有効であり、無効例についてはその1日投与量が450mgであった。有効例の1日投与量が600mgないし900mgであることを考慮すると、慢性気管支炎に対する本剤の投与量としては、1日600mgないし900mgが望ましいことが推察される。

分離された6株の起炎菌は、本剤投与後3株が消失した。また *B. catarrhalis* 1株に対する細菌学的効果は減少で、*H. influenzae* 2株に対しては不変および減少であった。*in vitro* pharmacokinetic systemを用いた基礎的検討より、*H. influenzae* を含む4菌種に対し

て、本剤1回300mg投与時の抗菌力が対照薬2剤に優るという成績が示された。他方、本剤1回200mg投与の肺炎症例より分離された *H. influenzae* に対する細菌学的効果は不変であった。これは、*in vitro* pharmacokinetic system実験において本剤200mgの場合に後半になって再増殖が観察されたことと関連しているものと思われる。本剤の細菌性肺炎を対象とした用量比較試験<sup>7)</sup>における1回300mg投与群では、より高い細菌消失率が報告されていることを考慮すると、*H. influenzae* が起炎菌として高率で出現すると予想される基礎疾患を有する下気道感染症に対する本剤の投与量は、1日900mg(300mg t.i.d.)が望ましいことが示唆される。また、消失しなかった菌株の本剤に対する感受性については未検討であり、これらに関するより詳細な検討も今後望まれる。

安全性については、23例中1例にGOTおよびGPTの上昇が認められたのみで、既存の $\beta$ -lactam剤と同

Table 1. Summary of cases treated with SY5555 ( I )

Case No.	Age (y) Sex	Diagnosis (underlying disease)	Isolated organism	Administration			WBC	CRP	ESR (mm/h)	Evaluation		Side-effects
				Daily dose (mg)	Duration (days)	Total dose (g)				Bacteriological	Clinical	
1	70 M	pneumonia (bronchial asthma)	<i>B. catarrhalis</i> NF	200×3	14	8.4	9,100 10,200	7.11 0.91	86 36	eradicated	good	(-)
2	74 M	pneumonia (bronchial asthma, chronic bronchitis)	NF NF	200×3	1	0.4	9,700 12,500	1.82 7.93	44 85	unknown	poor	(-)
3	64 M	pneumonia (pulmonary emphysema)	<i>H. influenzae</i> <i>H. influenzae</i>	200×3	7	4.2	9,700 9,400	5.57 0.31	57 24	unchanged	good	(-)
4	77 M	acute bronchitis (old cerebral infarction, parkinsonism)	NF (-)	100×3	7	2.1	6,000 4,400	23.90 1.70	NT NT	unknown	excellent	(-)
5	85 F	acute bronchitis (-)	NT NF	100×2	7	1.4	4,300 6,000	4.70 0.40	40 38	unknown	excellent	(-)
6	19 M	acute bronchitis (bronchial asthma, hepatic dysfunction)	NT (-)	150×3	7	3.15	10,600 7,600	2.18 0.25	50 13	unknown	good	(-)
7	69 M	acute bronchitis (lung cancer)	(-) (-)	150×3	7	3.15	9,800 8,200	4.82 3.60	72 52	unknown	fair	(-)
8	73 F	acute bronchitis (bronchial asthma)	(-) (-)	150×3	7	3.15	6,800 5,600	1.39 0.54	NT 16	unknown	good	(-)
9	23 M	acute bronchitis (pollenosis)	NT (-)	150×3	7	3.15	15,700 NT	2.31 NT	2 NT	unknown	good	(-)
10	28 F	acute bronchitis (bronchial asthma)	<i>S. marcescens</i> NF	200×3	7	4.2	10,700 8,700	7.77 0.68	6 4	eradicated	good	(-)
11	49 F	acute bronchitis (bronchial asthma)	NT NT	300×3	7	6.3	5,000 NT	0.73 NT	68 NT	unknown	good	(-)
12	78 M	chronic bronchitis (-)	NF NF	100×3	7	2.1	6,700 10,000	0.96 0.25	15 6	unknown	good	(-)

NF : normal flora NT : not tested

Table 1. Summary of cases treated with SY5555 (II)

Case No.	Age (y) Sex	Diagnosis (underlying disease)	Isolated organism	Administration			WBC	CRP	ESR (mm/h)	Evaluation		Side-effects
				Daily dose (mg)	Duration (days)	Total dose (g)				Bacteriological	Clinical	
13	67 M	Chronic bronchitis (pulmonary emphysema)	NT NT	200×3	7	4.2	11,600 9,800	1.05 0.23	27 15	unknown good	good	(-)
14	76 F	chronic bronchitis (bronchial asthma)	NF NF	150×3	5	2.25	9,100 13,300	3.08 12.10	9 16	unknown poor	poor	(-)
15	61 M	chronic bronchitis (bronchial asthma, chronic hepatitis)	NT <i>P. fluorescens</i>	200×3	7	4.0	9,400 6,500	1.58 0.25	35 25	unknown good	good	(-)
16	60 F	chronic bronchitis (bronchial asthma)	NF NF	200×3	7	4.2	6,600 8,100	1.32 0.25	NT 32	unknown excellent	excellent	(-)
17	46 F	chronic bronchitis (bronchial asthma)	NF NF	200×3	7	4.2	10,200 6,800	1.88 0.25	27 NT	unknown excellent	excellent	(-)
18	50 M	chronic bronchitis (bronchial asthma)	<i>B. catarrhalis</i> <i>B. catarrhalis</i>	300×3	7	6.3	17,200 14,100	4.93 0.25	75 40	decreased	good	(-)
19	67 M	chronic bronchitis (bronchial asthma)	NF <i>Candida</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>Candida</i>	300×3	7	6.3	7,300 8,400	8.60 0.25	60 40	unknown excellent	excellent	(-)
20	68 M	chronic bronchitis (bronchial asthma)	<i>H. influenzae</i> <i>H. influenzae</i> <i>Candida</i>	300×3	7	6.3	19,600 12,600	12.40 0.64	73 24	decreased	excellent	(-)
21	56 F	pulmonary fibrosis +infection (pulmonary fibrosis)	<i>Streptococcus</i> sp. <i>E. aerogenes</i>	200×3	7	4.0	9,300 16,600	0.68 0.86	45 27	changed	poor	(-)
22	60 F	acute pyelitis (-)	NF NF	200×3	7	4.2	12,600 9,000	16.50 0.67	56 30	unknown	good	(-)
23	33 F	acute pyelonephritis (vaginitis)	(-) (-)	200×3	14	8.4	3,100 4,500	1.89 0.01	25 NT	unknown	excellent	(-)

NF: normal flora NT: not tested

Table 2. Laboratory findings before and after treatment with SY5555

Case No.		RBC ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	Hb (g/dl)	Plt. ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	WBC ( $/\text{mm}^3$ )	Eo (%)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	ALP (IU/l)	T-Bil (mg/dl)	LDH (IU/l)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)
1	B	394	12.9	32.6	9,100	5.4	17	19	197	0.81	385	9.6	0.8
	A	426	14.3	34.7	10,200	7.5	22	21	192	0.79	402	12.7	0.7
2	B	400	12.9	28.2	9,700	0.0	57	72	92	0.56	1,420	24.2	0.9
	A	423	13.3	31.1	12,500	0.0	72	85	107	0.78	1,743	23.9	1.0
3	B	426	13.4	25.7	9,700	2.2	13	15	145	0.69	227	9.3	0.6
	A	452	14.0	31.1	9,400	0.5	14	16	118	0.51	257	12.2	0.9
4	B	453	13.5	13.2	6,000	0.0	16	11	151	1.00	183	27.0	0.8
	A	432	12.9	21.8	4,400	0.0	19	13	122	0.50	228	20.0	0.7
5	B	393	11.6	18.7	4,300	2.0	28	17	150	0.50	NT	17.0	0.9
	A	400	11.9	29.0	6,000	2.7	16	11	160	NT	NT	16.0	1.0
6	B	509	14.3	30.6	10,600	5.7	76	175	255	0.46	750	14.2	0.9
	A	553	15.7	50.4	7,600	0.5	45	147	261	0.38	494	23.6	0.9
7	B	294	8.8	43.4	9,800	0.5	12	8	130	0.51	228	13.3	0.8
	A	284	8.8	42.3	8,200	1.5	11	7	128	0.36	224	6.8	0.7
8	B	424	13.3	25.6	6,800	1.5	17	15	222	0.57	391	7.2	0.8
	A	440	13.8	22.7	5,600	0.0	20	16	212	0.54	392	7.0	0.7
9	B	568	17.2	27.9	15,700	2.0	18	22	133	1.81	339	12.3	0.9
	A	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
10	B	488	14.2	43.8	10,700	1.0	12	7	109	0.60	276	10.4	0.7
	A	491	14.3	48.4	8,700	3.7	10	6	109	0.56	270	10.9	0.7
11	B	381	10.8	51.2	5,000	3.0	12	8	146	0.32	312	8.3	0.6
	A	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
12	B	448	13.8	28.9	6,700	2.8	29	31	128	0.82	357	21.2	1.0
	A	464	14.6	31.0	10,000	0.8	41	52	132	0.74	369	26.5	1.0
13	B	447	13.4	33.6	11,600	2.0	16	21	145	0.32	289	15.7	0.9
	A	414	13.2	32.1	9,800	1.5	15	22	138	0.32	262	14.2	0.9
14	B	431	13.1	18.4	9,100	1.0	17	17	149	0.43	449	17.8	0.7
	A	506	15.2	22.5	13,300	0.5	19	15	137	1.21	535	28.3	0.9
15	B	415	14.6	20.0	9,400	2.0	43	48	143	0.70	439	19.5	0.7
	A	421	14.8	20.7	6,500	2.5	51	61	131	0.65	531	17.2	0.7
16	B	468	14.1	29.2	6,600	1.4	23	25	NT	0.31	334	12.9	0.7
	A	460	14.1	37.0	8,100	2.0	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
17	B	424	13.5	31.7	10,200	0.0	26	20	110	1.04	419	8.7	0.6
	A	400	12.8	33.0	6,800	3.4	21	18	90	0.58	332	16.7	0.7
18	B	453	14.6	48.8	17,200	4.0	17	23	103	0.41	374	8.8	0.8
	A	460	14.8	63.0	14,100	2.0	28	28	113	0.41	438	11.4	0.8
19	B	421	12.7	24.3	7,300	2.5	30	35	163	0.24	285	24.2	1.3
	A	420	12.6	31.7	8,400	7.4	17	13	139	0.19	270	16.9	1.1
20	B	449	14.5	59.3	19,600	2.0	25	35	216	0.44	308	13.5	0.9
	A	471	15.1	52.4	12,600	1.5	19	30	196	0.56	296	15.6	0.9
21	B	482	14.9	36.4	9,300	2.6	13	12	234	1.27	561	5.3	0.5
	A	540	16.6	47.0	16,600	1.5	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
22	B	464	14.1	31.0	12,600	0.5	70	43	296	0.95	413	17.2	1.3
	A	437	13.3	46.3	9,000	3.9	15	30	274	0.40	331	10.4	0.9
23	B	413	13.9	11.8	3,100	0.0	14	11	184	0.30	337	7.1	0.8
	A	431	14.0	23.1	4,600	2.0	17	27	185	0.30	327	14.4	0.8

B : before treatment, A : after treatment, NT : not tested



Table 3. Clinical effects of SY5555 treatment

Diagnosis	No. of cases	Clinical effect			
		Excellent	Good	Fair	Poor
Pneumonia	3		2		1
Acute bronchitis	8	2	5	1	
Chronic bronchitis	9	4	4		1
Pulmonary fibrosis	1				1
+Infection					
Acute pyelonephritis	2	1	1		
Total	23	7	12	1	3

様本剤の高い安全性が示唆される。

以上の基礎的および臨床的検討を踏まえると、本剤の内科領域感染症における有用性が期待される。

#### 文 献

1) 齋藤 篤, 國井乙彦: 第41回日本化学療法学会総会,

新薬シンポジウム. SY5555, 東京, 1993

- 2) 後藤 元, 後藤美江子, 岡 慎一, 浦山京子, 木村 哲, 島田 馨: *In vitro* pharmacokinetic system を用いた Sparfloxacin 抗菌活性の検討. *Chemotherapy* 39(S-4): 54-58, 1991
- 3) 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 の臨床第 I 相試験. *Chemotherapy* 41: 1277-1292, 1993
- 4) 立野政雄, 杉山一郎, 衣非 脩: Cefotiam-hexetil の臨床第 I 相試験. *Chemotherapy* 36(S-6): 180-202, 1988
- 5) 神木照雄, 山田秀雄, 尾熊隆嘉: Cefaclor の臨床第 I 相試験. *Chemotherapy* 27(S-7): 158-174, 1979
- 6) 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
- 7) 齋藤 厚, 普久原浩, 稲留 潤, 伊良部勇栄, 大城 元, 下地克佳, 齋藤 玲, 中山一朗, 富澤磨須美, 平賀洋明, 他 (46施設): 細菌性肺炎に対する SY5555 の用量比較試験. *Chemotherapy* 42: 53-69, 1994

### Evaluation of the antibacterial activity of SY5555 using an *in vitro* pharmacokinetic system, and its clinical efficacy

Mieko Goto, Shin-ichi Oka and Kaoru Shimada

Department of Infectious Disease, Institute of Medical Science, The University of Tokyo  
 Yasuyuki Sano, Yasufumi Miyamoto, Yasuo Arai, Chiaki Arai and Yasuko Tanaka  
 Department of Allergy and Respiratory Disease, Doai Memorial Hospital  
 Takashi Inamatsu, Makiko Fukayama and Yoshishige Masuda  
 Infectious Disease Section, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

The antibacterial activity of SY5555, a new oral penem, was compared with that of cefotiam hexetil (CTM-HE) and cefaclor (CCL) using an *in vitro* pharmacokinetic system. In a 200 mg dosing model, SY5555 was more active than the two other agents against *Streptococcus pneumoniae*, and in a 300 mg dosing model, against *S. pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*. SY5555 was clinically evaluated in 21 patients with respiratory tract infection and 2 with urinary tract infection. The clinical response was excellent in 7 cases, good in 12, fair in 1 and poor in 3. The overall efficacy rate was 82.6 %. No side effects attributable to SY5555 were observed. Slight elevations of GOT (29 → 41) and GPT (31 → 52) were noted in 1 case.