

## SY5555 に関する臨床的検討

柴 孝也・前沢 浩美・吉川 晃司・吉田 正樹・酒井 紀

東京慈恵会医科大学第二内科学教室\*

齋 藤 篤

東京慈恵会医科大学附属柏病院総合内科

新しい経口ペネム剤 SY5555の体内薬物動態および臨床的有用性の検討を行い、以下の成績を得た。

## 1. 薬物動態

本剤の体内動態検討のため、健康成人男子志願者 6名を対象として SY5555の300mgの食後単回服用時の体内動態、SY5555の300mg単回服用時の probenecid 併用による影響、cefotiam-hexetil (CTM-HE)の200mg および400mg 食後服用時の体内動態を cross-over 法にて比較検討した。probenecid 併用によって  $T_{max}$  および  $C_{max}$  は影響されなかったが、 $T_{1/2}$  は約2倍に延長し、AUC は約2.5倍に上昇し、さらに腎クリアランスも約1/7に減少した。以上の結果により、本剤の腎排泄機序は尿細管分泌の関与を示唆する成績を得た。続いて同一志願者で CTM-HE の体内動態を検討したところ、本剤300mg 単独服用時の血中濃度推移は CTM-HE の200mg 服用時のものと類似していた。

## 2. 臨床的検討

慢性呼吸器疾患の急性増悪例 4例に対し、本剤を使用した。臨床効果は有効3例、やや有効1例であった。その際、細菌学的検討はなしであった。本剤による自覚的な副作用ならびに臨床検査値異常は認められなかった。

**Key words :** SY5555, 体内動態, probenecid, 呼吸器感染症

新しい経口抗生剤 SY5555は、ペネム骨格を有する非エステル型  $\beta$ -ラクタム剤である。本剤は経口服用後に消化管から原体のまま速やかに吸収され、主として尿中に排泄される。代謝は腎尿細管に局在する dehydropeptidase I (DHP-I) で受けるが、従来のカルバペネム剤よりも DHP-I に対する安定性が向上したので、腎毒性低減や DHP-I 阻害を目的とした配合剤なしで単独使用が可能となったのはじめての薬剤である<sup>1)</sup>。

今回、私達は本剤の腎排泄機序を知る目的で、体内薬物動態が probenecid 併用によって受ける影響を検討し、さらに cefotiam-hexetil (CTM-HE) のそれと比較検討したので併せて報告する。また、呼吸器感染症 4例に対する臨床評価も試みたので、以下に報告する。

## I. 吸収・排泄

## 1) 対象

本試験参加の志願者は、東京慈恵会医科大学健康医学センター・相談部で事前に健康診断を受け、血液一般、血液生化学検査等で肝、腎臓機能等が正常である

ことが確認された20歳代の健康成人男子より選出し、試験に先立ち本剤の概要、試験の目的、方法等について説明を受け、試験参加の同意が書面にて得られた6名 (Table 1) を対象とした。

## 2) 試験方法

本剤の腎排泄機序を知る目的で、血漿中濃度および

Table 1. Physical characteristics of 6 male healthy volunteers

Volunteer No.	Age (y)	Height (cm)	Body weight (kg)
1	21	175.0	74.0
2	21	181.8	74.6
3	21	175.0	65.3
4	20	173.4	71.4
5	20	170.7	68.8
6	20	168.1	64.5
Mean	20.5	174.0	69.8
±SD	0.5	4.7	4.3

Table 2. Concentration of SY5555 in 6 male healthy volunteers

Drug	Volunteer No.	Concentration in plasma ( $\mu\text{g/ml}$ )							
		0.5h	1.0h	2.0h	3.0h	4.0h	6.0h	8.0h	12.0h
SY5555 300mg	1	0.17	2.40	4.35	2.22	0.89	0.21	<0.10	<0.10
	2	0.12	1.63	1.25	0.49	0.20	<0.10	<0.10	<0.10
	3	<0.10	1.38	3.41	1.47	0.68	0.17	<0.10	<0.10
	4	0.73	4.90	3.62	1.39	0.64	0.15	<0.10	<0.10
	5	0.10	0.46	3.01	2.62	1.52	0.32	<0.10	<0.10
	6	<0.10	0.67	2.29	1.28	0.55	0.11	<0.10	<0.10
	Mean $\pm$ SD	(0.28) (0.30)	1.91 1.62	2.99 1.09	1.58 0.75	0.75 0.44	(0.19) (0.08)		
SY5555 300mg +Probenecid	1	0.41	2.56	4.65	4.20	2.54	1.43	0.72	0.16
	2	0.35	1.93	2.91	2.10	1.47	0.78	0.44	0.11
	3	0.22	1.73	2.99	2.50	1.68	0.98	0.59	0.17
	4	1.56	5.04	5.32	3.88	2.78	1.61	0.85	0.22
	5	0.30	1.24	4.23	6.17	5.73	3.28	1.60	0.45
	6	0.16	0.72	2.39	2.25	1.49	0.91	0.57	0.16
	Mean $\pm$ SD	0.50 0.53	2.20 1.52	3.75 1.15	3.52 1.57	2.62 1.62	1.50 0.93	0.80 0.42	0.21 0.12

Table 3. Urinary excretion of SY5555 in 6 male healthy volunteers

Drug	Volunteer No.	0~2h		2~4h		4~6h		6~8h		8~12h	
		Level ( $\mu\text{g/ml}$ )	Recovery (%)								
SY5555 300mg	1	38.57	1.61	36.88	2.61	5.64	0.47	0.85	0.10	0.34	0.03
	2	33.33	1.09	22.53	0.84	3.49	0.13	0.87	0.03	0.16	0.01
	3	32.29	0.94	45.76	1.53	11.01	0.27	4.05	0.08	0.45	0.03
	4	101.35	3.68	14.31	1.96	3.96	0.51	1.31	0.15	0.06	0.00
	5	12.66	0.61	67.06	3.31	30.56	1.18	5.29	0.27	1.01	0.07
	6	10.38	0.37	32.60	1.21	9.15	0.29	1.34	0.06	0.21	0.02
	Mean $\pm$ SD	38.10 33.08	1.38 1.20	36.52 18.56	1.91 0.92	10.64 10.20	0.48 0.37	2.29 1.90	0.12 0.09	0.37 0.34	0.03 0.02
SY5555 300mg +Probenecid	1	4.44	0.39	4.61	0.66	2.37	0.23	1.70	0.13	0.55	0.10
	2	3.42	0.21	2.99	0.24	1.75	0.12	1.75	0.10	0.65	0.07
	3	2.36	0.23	4.48	0.40	3.27	0.22	1.06	0.09	1.01	0.08
	4	7.33	0.55	5.90	0.70	2.63	0.33	1.80	0.27	1.44	0.18
	5	3.76	0.18	17.10	1.04	12.40	0.82	4.51	0.48	5.28	0.35
	6	1.42	0.08	3.62	0.20	1.37	0.09	0.86	0.06	0.52	0.05
	Mean $\pm$ SD	3.79 2.04	0.27 0.17	6.45 5.31	0.54 0.32	3.97 4.19	0.30 0.27	1.95 1.32	0.19 0.16	1.58 1.85	0.14 0.11

尿中回収率を測定し、probenecid併用時のそれとcross-over法で比較検討した。

本剤は100mlの水で食後30分に服用させた。またprobenecidは本剤服用2時間前に1gを、さらに本剤服用1時間後に0.5gをそれぞれ100mlの水で服用させた。本剤の服用前、服用後0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12時間に約5ml採血し、分離した血漿中濃度を測

定した。尿中回収率は服用後0~2, 2~4, 4~6, 6~8, 8~12時間に蓄尿した尿中濃度を測定し、尿中排泄量および累積尿中回収率(UR)を求めた。続いてCTM-HE200mgおよび400mg服用時における血漿中濃度および尿中回収率を本剤の検討に準じて測定した。各試験の間隔は1週間以上とした。

各試験とも当日の朝食は全て洋風軽食の同一メ

Table 4. Concentration of Cefotiam in 6 male healthy volunteers

Drug	Volunteer No.	Concentration in plasma ( $\mu\text{g/ml}$ )							
		0.5h	1.0h	2.0h	3.0h	4.0h	6.0h	8.0h	12.0h
Cefotiam-hexetil 200mg	1	0.67	2.28	1.87	0.95	0.58	0.14	<0.06	<0.06
	2	0.20	2.73	2.01	0.86	0.35	0.11	<0.06	<0.06
	3	<0.06	1.39	3.59	1.54	0.59	0.12	<0.06	<0.06
	4	0.74	2.89	2.10	0.96	0.42	0.13	<0.06	<0.06
	5	0.07	0.46	1.77	1.43	0.87	0.16	0.07	<0.06
	6	<0.06	0.79	2.91	1.48	0.68	0.14	<0.06	<0.06
	Mean $\pm$ SD	(0.42) (0.33)	1.76 1.03	2.38 0.72	1.20 0.31	0.58 0.19	0.13 0.02	(0.07)	
Cefotiam-hexetil 400mg	1	0.22	3.62	5.66	3.06	1.78	0.49	0.16	<0.06
	2	0.15	2.43	5.96	3.07	1.10	0.33	0.12	<0.06
	3	0.08	2.01	7.31	5.05	2.55	0.38	0.13	<0.06
	4	0.65	5.72	4.42	2.66	0.95	0.25	0.10	<0.06
	5	0.06	0.80	4.89	4.77	2.23	0.44	0.12	<0.06
	6	0.27	3.22	5.84	4.06	1.36	0.41	0.13	<0.06
	Mean $\pm$ SD	0.24 0.22	2.97 1.67	5.68 1.00	3.78 0.99	1.66 0.64	0.38 0.08	0.13 0.02	

Table 5. Urinary excretion of Cefotiam in 6 male healthy volunteers

Drug	Volunteer No.	0~2h		2~4h		4~6h		6~8h		8~12h	
		Level ( $\mu\text{g/ml}$ )	Recovery (%)								
Cefotiam-hexetil 200mg	1	494.00	19.27	332.00	20.75	54.60	5.19	10.60	0.87	2.22	0.34
	2	422.00	18.99	178.00	12.02	38.30	2.20	9.09	0.51	1.52	0.26
	3	165.00	15.68	182.00	20.93	23.80	2.89	4.09	0.53	0.53	0.07
	4	431.00	18.10	72.80	10.01	9.64	1.56	5.59	0.53	0.72	0.23
	5	147.00	7.64	200.00	16.50	78.90	5.64	12.30	0.76	2.51	0.24
	6	151.00	8.15	253.00	19.61	39.80	2.69	7.34	0.59	2.12	0.22
	Mean $\pm$ SD	301.67 163.40	14.64 5.38	202.97 86.22	16.64 4.68	40.84 24.12	3.36 1.66	8.17 3.09	0.63 0.15	1.60 0.83	0.23 0.09
Cefotiam-hexetil 400mg	1	698.00	17.10	586.00	22.12	152.00	7.33	23.20	1.18	6.03	0.37
	2	544.00	15.50	526.00	23.67	126.00	4.54	36.50	0.88	4.78	0.03
	3	571.00	13.13	578.00	24.28	133.00	4.82	17.00	1.00	1.49	0.13
	4	1750.00	24.94	315.00	16.85	23.90	2.51	19.20	0.91	2.10	0.33
	5	375.00	7.22	755.00	19.44	292.00	9.13	63.70	1.62	6.39	0.12
	6	634.00	16.01	480.00	14.16	191.00	5.16	49.40	1.19	12.80	0.55
	Mean $\pm$ SD	762.00 496.06	15.65 5.76	540.00 144.36	20.09 4.01	152.98 87.82	5.58 2.32	34.83 18.69	1.13 0.27	5.60 4.06	0.26 0.20

ニューとし、試験期間中のその他の食事も全員同じものとした。また試験期間中はアルコール性飲料およびカフェイン含有飲料を禁止とし、禁煙とした。

SY5555濃度測定は *Bacillus subtilis* ATCC6633株を検定菌とし、クエン酸ナトリウム培地を用いた agar well 法<sup>2)</sup>にて山之内製薬中央研究所で行った。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、CTM濃度測定は *Providencia rettgeri* ATCC9250株を検定菌とし、マッコンキー寒天培地を用いた agar well 法<sup>3)</sup>にて三菱油化 BCL で行った。本法の最小検出感度は0.063 $\mu\text{g/ml}$ であった。薬動学的パラメーターはモデル非依存的解析、すなわち  $C_{\text{max}}$ および  $T_{\text{max}}$ は実測値をもとに、AUCは台形法により算出した。なお、AUCの算出には、投与直前

Table 6. Pharmacokinetic parameters of SY5555 and Cefotiam in 6 male healthy volunteers

Drug	T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	T <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>0-12</sub> ( $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ )	UR (%)	CL (ml/min)
SY5555 300mg	1.67 $\pm$ 0.52	3.27 $\pm$ 1.23	1.05 $\pm$ 0.19	7.53 $\pm$ 2.85	3.91 $\pm$ 1.85	25.79 $\pm$ 5.79
SY5555 300mg + Probenecid	2.17 $\pm$ 0.41	4.07 $\pm$ 1.53	2.35 $\pm$ 0.21	18.90 $\pm$ 8.30	1.45 $\pm$ 0.89	3.57 $\pm$ 0.84
Cefotiam-hexetil 200mg	1.50 $\pm$ 0.55	2.70 $\pm$ 0.62	1.11 $\pm$ 0.22	6.21 $\pm$ 0.65	35.50 $\pm$ 6.46	191.38 $\pm$ 35.45
Cefotiam-hexetil 400mg	1.83 $\pm$ 0.41	5.90 $\pm$ 0.79	1.10 $\pm$ 0.12	15.44 $\pm$ 1.90	42.70 $\pm$ 4.47	186.66 $\pm$ 30.53

mean  $\pm$  SD

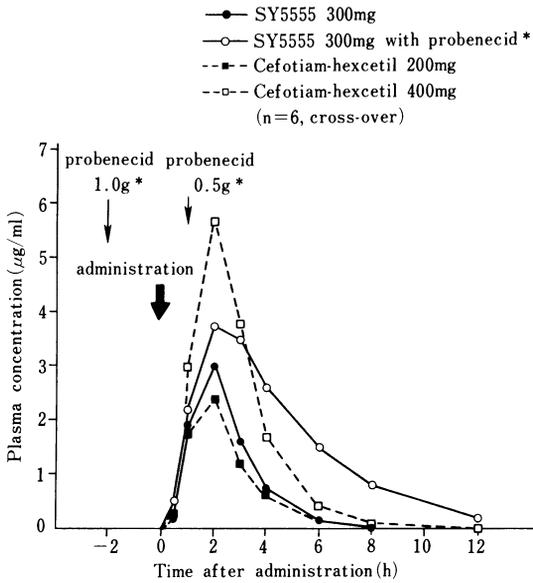


Fig. 1. Plasma concentration of SY5555 and Cefotiam-hexetil in 6 male healthy volunteers

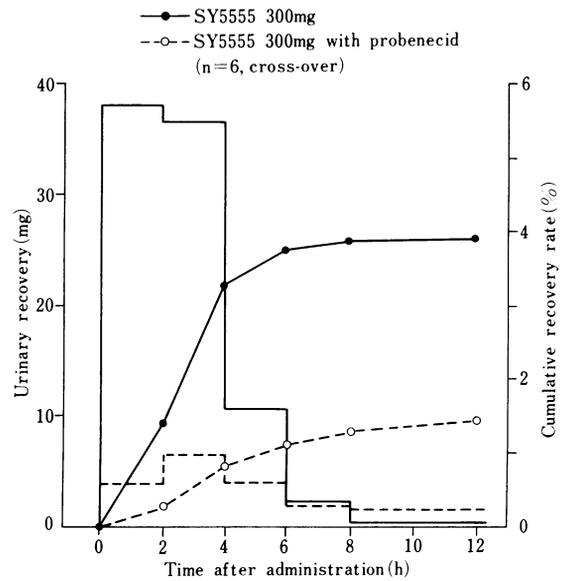


Fig. 2. Urinary excretion of SY5555 with and without probenecid in 6 male healthy volunteers

Table 7. Clinical results of SY5555 treatment

Case No.	Age (y) Sex	Clinical diagnosis	Organisms	Treatment			Response			Remarks
				Daily dose (mg $\times$ times)	Duration (days)	Total dose (g)	Clinical	Bacteriological	Side effects	
1	51 M	Chronic bronchitis	Normal flora	200 $\times$ 3	13	7.8	Good	Unknown	(-)	
2	74 M	Chronic bronchitis	Normal flora	200 $\times$ 3	10	6.0	Fair	Unknown	(-)	Old pulmonary tuberculosis
3	54 F	Chronic bronchitis	Normal flora	200 $\times$ 3	13	7.8	Good	Unknown	(-)	
4	77 M	Chronic bronchitis	Normal flora	300 $\times$ 3	7	6.3	Good	Unknown	(-)	Old pulmonary tuberculosis

Table 8. Laboratory data before and after administration of SY5555

Case No.		RBC ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	Hb (g/dl)	WBC ( $/\text{mm}^3$ )	Platelet ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	GOT (IU)	GPT (IU)	ALP (BLU)* (IU)**	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	B	411	13.9	9,600	N.T.	9	8	2.1*	13	0.9
	A	419	14.3	6,000	N.T.	12	8	N.T.	14	0.9
2	B	504	14.0	6,600	16.9	22	15	1.9*	13	1.4
	A	476	13.0	5,400	14.7	19	13	2.3*	13	1.1
3	B	364	11.6	5,200	24.7	31	37	N.T.	13	0.7
	A	384	12.1	4,400	19.5	20	13	1.8*	13	0.8
4	B	464	14.0	4,700	25.2	19	13	104**	18	1.4
	A	444	13.6	6,400	33.6	18	15	104**	15	1.3

B: before A: after N.T.: not tested

および検出限界以下となった測定時間の濃度を0とした。腎クリアランス(CL)は服用後12時間までの尿中排泄量およびAUCより算出した。各薬動学的パラメーターにおけるprobenecid併用の影響は、t-検定で解析し、有意水準を5%とした。

### 3) 結果

本剤単独服用時およびprobenecid併用時の血漿中濃度はTable 2に、その尿中濃度および尿中回収率はTable 3に示した。CTM-HE200mgおよび400mg服用時の血漿中濃度、尿中濃度および尿中回収率はTable 4, 5に示した。また、各々の薬動学的パラメーターはTable 6に示した。

本剤はprobenecidの併用によって血中に長時間維持された(Fig. 1)。薬動学パラメーターをprobenecidの併用で比較すると、 $T_{\max}$ と $C_{\max}$ は影響がなかったが、 $T_{1/2}$ は $1.05 \pm 0.19\text{h}$ (mean  $\pm$  SD)から $2.35 \pm 0.21\text{h}$ へと延長し、AUCは $7.53 \pm 2.85\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ から $18.90 \pm 8.30\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ へと上昇し、CLは $25.79 \pm 5.79\text{ml}/\text{min}$ から $3.57 \pm 0.84\text{ml}/\text{min}$ へと減少した。URも $3.91 \pm 1.85\%$ から $1.45 \pm 0.89\%$ へ減少した(Fig. 2)。

CTM-HEの体内動態は、200mg服用時の $C_{\max}$ は $2.70 \pm 0.62\mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $T_{1/2}$ は $1.11 \pm 0.22\text{h}$ 、AUCは $6.21 \pm 0.65\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ 、URは $35.50 \pm 6.46\%$ で、400mg服用時の $C_{\max}$ は $5.90 \pm 0.79\mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $T_{1/2}$ は $1.10 \pm 0.12\text{h}$ 、AUCは $15.44 \pm 1.90\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$ 、URは $42.70 \pm 4.47\%$ であった。

試験実施中に本剤による副作用の発現はなく、臨床検査では特記すべき異常変動は認められなかった。

## II. 臨床成績

### 1) 対象

対象は1991年1月から1991年3月までの間に東京慈恵会医科大学附属病院第二内科または東京慈恵会医科大学附属柏病院総合内科を受診した外来患者のなか

で、同意が得られた感染症患者4名である。年齢は51から77歳、男性3名、女性1名であり、全例が慢性気道感染症の急性増悪例であった。

### 2) 試験方法

本剤1回200~300mgを1日3回服用させた。与薬期間は7~13日間であった。本剤の臨床効果は自覚所見および臨床検査値の改善度合から「著効」、「有効」、「やや有効」および「無効」の4段階または「判定不能」のいずれかに判定した。

### 3) 結果

本剤の使用成績をTable 7に示した。臨床効果は有効が3例、やや有効が1例であった。各々の症例から原因菌は分離されず、細菌学的検討はなしであった。また本剤による副作用は認められず、前後の臨床検査では特記すべき異常変動は認められなかった。

## III. 考察

新しく開発された経口用ペネム系 $\beta$ -ラクタム剤であるSY5555について、腎排泄機序を知る目的でprobenecid併用による本剤の血漿中濃度、尿中排泄への影響を検討し、さらにCTM-HEの体内動態と比較した。また、本剤の臨床評価を検討した。

SY5555はDHP-Iに対する安定性が向上した新規ペネム系抗生剤である。また、各種細菌の産生する $\beta$ -lactamaseに対して極めて安定であり、グラム陽性菌および*Pseudomonas aeruginosa*を除くグラム陰性菌に幅広い抗菌力を発揮するのが特徴とされている<sup>1)</sup>。

今回の検討に用いたprobenecidは、尿酸を含めた有機酸の腎尿細管分泌および再吸収抑制剤であり、ペニシリン系抗生剤の尿細管分泌抑制剤として臨床にも応用されている<sup>4)</sup>。当教室では、このような特徴を持つprobenecidを併用して、抗生剤の腎排泄機序を検討している。今回と同様な条件でセフェム系経口剤の

CTM-HE, cefdinir (CFDN) および cefuroxime axetil (CXM-AX) で probenecid の併用を検討したときの成績は、それぞれ AUC の上昇、 $T_{1/2}$  の延長、 $C_{max}$  の上昇、UR の低下が認められ、これら薬剤の腎排泄機序として糸球体濾過のほか尿細管分泌の関与があると考えた<sup>5)</sup>。本剤の AUC はそれらセフェム系 3 薬剤と同程度の上昇を示したが、 $C_{max}$  に大きな変動は無く  $T_{1/2}$  は大幅に延長しており、CTM-HE、CFDN および CXM-AX とは質の異なる変動を示した。この  $T_{1/2}$  の延長が腎クリアランスの著明な減少のためであるならば、本剤の腎排泄では尿細管分泌がより大きな割合で関与していると考えられる。

また、CTM-HE との比較において、血漿中の薬物動態は Fig. 1 に示す様に本剤 300mg と CTM-HE の 200mg はほぼ同じ推移を示した。尿中回収では、本剤 UR は CTM-HE よりもかなり低い値であったが、本剤の尿中濃度は投与 6 時間目まで  $10\mu\text{g/ml}$  を上回っており、そこまでは尿中でも抗菌活性が期待出来るであろう。

本剤を慢性気道感染症の急性増悪例 4 例に使用したところ、臨床効果は有効 3 例、やや有効 1 例の成績であった。陈旧性肺結核を基礎疾患に有する症例 (No. 2)

では、本剤 1 回 200mg を 10 日間使用して、発熱、咳嗽、喀痰の改善を認めたが完全ではなく、臨床効果の判定をやや有効に止めた。この症例を含めて無効例はなく、良好な臨床効果が得られ、安全性にも問題はなかった。検討症例は少なかつたものの SY5555 は有用性を期待できる薬剤である。

#### 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) 菊地康博, 北崎知子, 齊藤秀之, 柴沼忠夫, 諸住なおみ, 金井 靖, 米本儀之, 杉田 修, 大沼規男: 新規経口ペネム薬 SY5555 の体液内濃度測定法. Chemotherapy 42(S-1): 227~234, 1994
- 3) 畚野 剛, 前田憲一: 生体試料中の Cefotiam hexetil 関連化合物の微生物学的定量法. Chemotherapy 36(S-6): 111~115, 1988
- 4) Beyer KH: Functional characteristics of renal transport mechanisms. Pharmacol Rev 2: 227, 1950
- 5) 柴 孝也: probenecid と臨床. 化学療法と腎臓 (上田 泰, 齋藤 篤編), p. 156~167, 東京医学社, 東京, 1992

### Clinical studies on SY5555

Kohya Shiba, Hiromi Maezawa, Kohji Yoshikawa,  
Masaki Yoshida and Osamu Sakai

The Second Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine  
3-19-18 Nishi Shinbashi, Minato-ku, Tokyo 105, Japan

Atushi Saito

The Department of General Internal Medicine,  
The Jikei University School of Medicine, Kashiwa Hospital

The pharmacokinetics and clinical efficacy of SY5555, a new oral penem antibiotic, were studied.

1. Pharmacokinetics: the influence of probenecid was investigated in 6 healthy volunteers orally given 300mg of SY5555 with or without probenecid in cross-over fashion. Probenecid was given orally at 1.0 g 2 h before and 0.5 g 1 h after administration of SY5555. With probenecid, the  $T_{1/2}$  of SY5555 was prolonged 2-fold and AUC increased 2.5-fold over those without probenecid, and the renal clearance of SY5555 declined by 80 to 90%, suggesting that tubular excretion played a large part in the renal passage of SY5555.

2. Clinical efficacy: SY5555 was administered to four patients with chronic bronchitis. The clinical efficacy was good in 3 and fair in one. Neither side effects nor abnormal laboratory findings were observed.