

SY5555 に関する基礎的・臨床的検討

松本 文夫・今井 健郎・石田裕一郎・桜井 磐

神奈川県衛生看護専門学校付属病院内科

高橋 孝 行

神奈川県衛生看護専門学校付属病院検査科

森 田 雅 之

神奈川県衛生看護専門学校付属病院薬剤科

新規経口ペネム系抗生物質 SY5555 の体内動態ならびに臨床成績の検討を行い、以下の結果を得た。

1) 吸収・排泄:

腎機能低下患者5例を対象に SY5555 300mg を食後内服した際の本剤の血中濃度と尿中回収率を測定した。本剤の血中濃度における C_{max} および $T_{1/2}$ は腎機能低下が高度になるにつれ高値かつ遅延傾向を示した。また尿中回収率も腎機能低下に伴い、減少傾向を示した。

2) 臨床成績:

化膿性扁桃炎3例、急性気管支炎3例、細菌性肺炎2例、マイコプラズマ肺炎1例および慢性気管支炎1例の計10例に本剤を1回100~200mg、1日3回内服使用したところ、全例で有効以上の成績が得られた。また、本剤による副作用および臨床検査値異常は認められなかった。

Key words : SY5555, 体内動態, 呼吸器感染症

SY5555 はペネム環上の2位をテトラヒドロフリル基に置換した新規経口ペネム系抗菌剤であり、腸管壁で代謝されることなく吸収されることを特徴とする。

本剤は緑膿菌を除く好気性ならびに嫌気性のグラム陽性菌・陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトルと強い抗菌力を示し、特に *Enterococcus faecalis* を含む好気性グラム陽性菌や *Bacteroides* 属などの嫌気性菌には従来のセフェム系抗菌剤より、優れた抗菌力を有している¹⁾。また、各種細菌産生の β -ラクタマーゼに対して安定で本酵素産生菌にも抗菌活性を示す^{2~4)}。

今回我々は本剤の吸収・排泄および臨床効果について検討した。

1. 材料ならびに研究方法

1. 血漿中および尿中濃度

平成4年1月より平成5年4月の間に試験参加の同意が得られた腎機能低下患者5名に本剤を300mg、食後1回内服使用した時の血漿中および尿中濃度を経時的に測定した。

血漿中濃度の検体採取時間は本剤使用後30分、1、2、3、4、6、12および24時間後とした。

また尿中濃度では、本剤使用後0~2、2~4、4~6、6~12、12~24の各時間帯で蓄尿し、その間の

尿量を計測したのち濃度測定を実施した。

血漿中および尿中濃度測定は *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⁵⁾にて(株)三菱油化ビーシーエルにて行った。本法の最小検出感度は血漿検体で0.1 $\mu\text{g/ml}$ 、尿中検体で0.05 $\mu\text{g/ml}$ であった。薬動力学的パラメーターはモデル非依存的解析、すなわち C_{max} および T_{max} は実測値をもとに AUC は台形法により算出した。なお、AUC の算出において、使用直前および検出限界以下となった測定時間の濃度は0とした。

2. 臨床的検討

1) 対象

平成3年8月より平成4年11月までの間に当院内科を受診し、治験参加の同意が得られた呼吸器感染症患者10例を対象とし、SY5555の臨床効果について検討を行った。症例は、化膿性扁桃炎3例、急性気管支炎3例、細菌性肺炎2例、マイコプラズマ肺炎1例および慢性気管支炎1例であった。性別は男性3例、女性7例で年齢は29~73歳に分布し、平均年齢は53歳であった。

2) 使用方法

本剤の100mg錠または150mg錠を用い、1回使用量

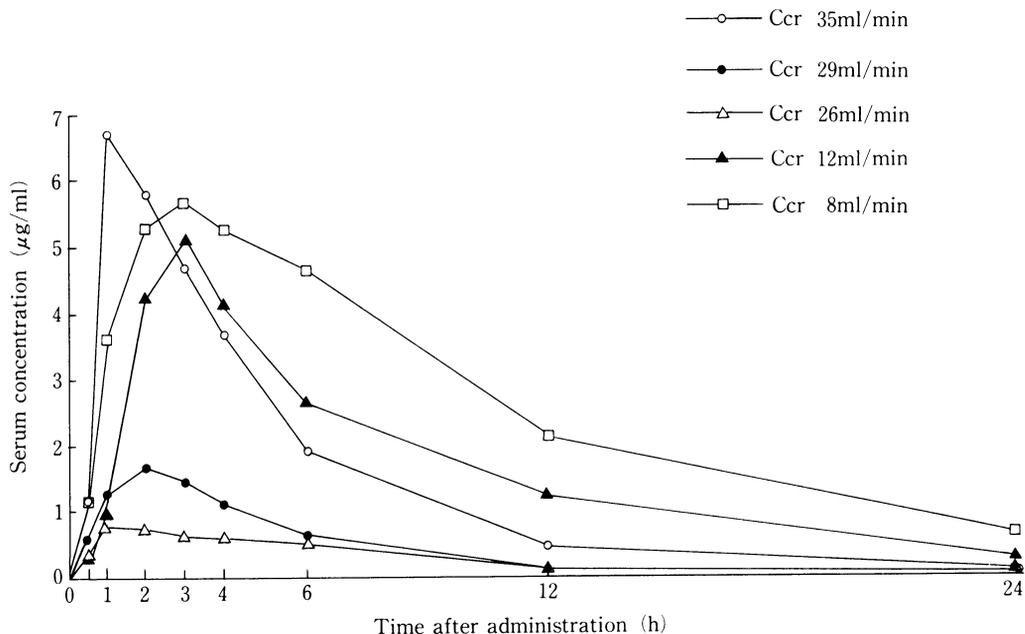


Fig. 1. Plasma levels of SY555 after oral administration of 300mg to patients with various degrees of renal impairment (non-fasting) —Bioassay—

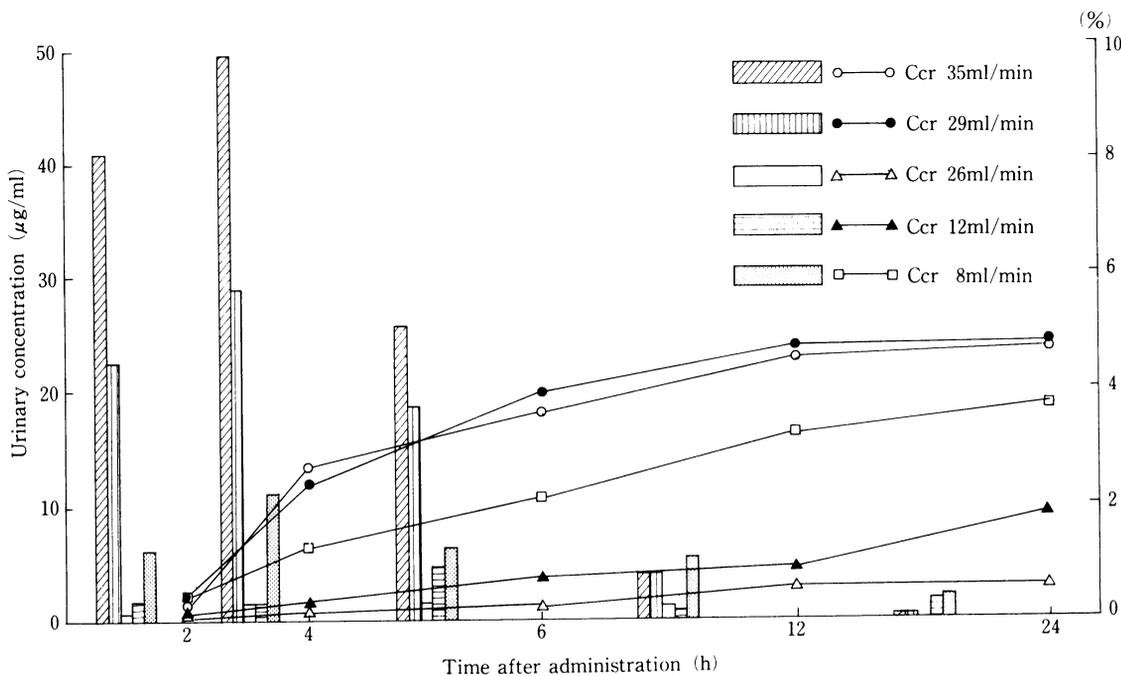


Fig. 2. Urinary concentration and cumulative urinary recovery rate of SY555 after oral administration of 300mg to patients with various degrees of renal impairment (non-fasting) —Bioassay—

Table 1. Plasma levels of SY5555 after oral administration of 300mg to patients with various degrees of renal impairment (non-fasting) - Bioassay -

Case No.	Sex	Age (y)	Ccr (ml/min)	Serum levels ($\mu\text{g/ml}$)							
				0.5h	1h	2h	3h	4h	6h	12h	24h
1	M	85	35	1.21	6.71	5.77	4.66	3.65	1.92	0.43	0.11
2	F	70	29	0.61	1.28	1.65	1.46	1.14	0.65	0.11	0.00
3	M	75	26	0.47	0.81	0.75	0.66	0.62	0.52	0.07	0.00
4	M	49	12	0.36	1.01	4.28	5.12	4.11	2.66	1.25	0.28
5	F	38	8	1.17	3.60	5.29	5.65	5.24	4.64	2.13	0.67

Table 2. Urinary excretion of SY5555 after oral administration of 300mg to patients with various degrees of renal impairment (non-fasting) - Bioassay -

Case No.	Sex	Age (y)	Ccr (ml/min)	0~2		2~4		4~6		6~12		12~24	
				Conc. ($\mu\text{g/ml}$)	Recovery (%)								
1	M	85	35	40.9	0.14	49.5	2.61	25.5	3.55	3.92	4.50	0.33	4.68
2	F	70	29	22.5	0.45	28.8	2.37	18.6	3.86	3.89	4.67	0.39	4.75
3	M	75	26	0.73	0.04	1.63	0.15	1.53	0.27	1.19	0.57	0.14	0.61
4	M	49	12	1.84	0.10	1.57	0.33	4.61	0.74	0.78	0.89	1.77	1.89
5	F	38	8	6.26	0.42	11.1	1.25	6.35	2.04	5.47	3.17	2.11	3.70

Table 3. Pharmacokinetic parameters of SY5555 after oral administration of 300mg SY5555 - Bioassay -

Case No.	Ccr (ml/min)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	T_{max} (h)	$T_{1/2}$ (h)	$\text{AUC}_{0-\infty}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$)
1	35	6.71	1.00	3.73	34.37
2	29	1.65	2.00	2.49	9.41
3	26	0.81	1.00	3.09	5.78
4	12	5.12	3.00	5.13	42.15
5	8	5.65	3.00	6.67	70.29

を100~200mgとし、1日3回内服した。なお、効果判定に影響を及ぼす薬剤の併用は一切行わなかった。

3) 効果判定

臨床効果は本剤使用3日以内に自覚症状の改善が認められたものを著効(excellent)、4~7日で改善あるいは正常化したものを有効(good)、7日以後で改善、正常化がみられたものをやや有効(fair)、7日以後もなお改善、正常化がみられなかったか、あるいは悪化したものを無効(poor)とした。

細菌学的効果は、病巣より採取した検体より分離した検出菌の消長をもとに、消失(eradicated)、減少(decreased)、菌交代(replaced)、不変(unchanged)の4段階で判定した。なお、今回用いた検体は喀痰あるいは咽頭ぬぐい液であり、治療後喀痰の喀出のない症例は菌陰性と判定した。

4) 安全性

本剤の使用に際し、自覚症状による副作用を検討するとともに使用前後に可能な限り、血液一般検査(赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値、白血球数、血小板数)と生化学検査(S-GOT、S-GPT、ALP、BUN、S-Cr)を実施し、異常値発現の有無を検討した。

II. 成績

1. 血漿中濃度および尿中濃度

各種腎機能障害患者におけるSY5555の体内動態を検討した。

本剤を300mg 1回使用した時の血漿中濃度および尿中排泄のデータをFig. 1, 2およびTable 1, 2に示す。さらに、血中濃度から求めた薬動学的パラメータをTable 3に示す。本剤使用後の T_{max} 値はCcrが35ml/minの患者では1時間後であるのに対し、Ccr

Table 4. Therapeutic results with SY5555

Case no.	Age (y) · Sex	Clinical diagnosis	Causative organism	Daily dose (mg × times) Duration (days)	Response		Side-effects
					Clinical	Bacteriological	
1	31 · F	acute tonsillitis	normal flora	150 × 3 4	good	unknown	---
2	29 · F	acute tonsillitis	normal flora	100 × 3 5	good	unknown	---
3	35 · M	acute tonsillitis	normal flora	200 × 3 7	good	unknown	---
4	61 · F	acute bronchitis	not tested	100 × 3 7	good	unknown	---
5	70 · F	acute bronchitis	not tested	150 × 3 6	good	unknown	---
6	45 · F	acute bronchitis	<i>Staphylococcus aureus</i>	150 × 3 5	excellent	eradicated	---
7	70 · F	bacterial pneumonia	<i>Staphylococcus aureus</i>	200 × 3 16	good	eradicated	---
8	60 · M	bacterial pneumonia	<i>Staphylococcus aureus</i>	200 × 3 14	good	eradicated	---
9	56 · F	mycoplasma pneumonia	normal flora	150 × 3 7	good	unknown	---
10	73 · M	chronic bronchitis	<i>Haemophilus influenzae</i>	150 × 3 10	good	eradicated	---

Table 5. Laboratory findings before and after administration of SY5555

Case no.	RBC (×10 ⁴)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC (×10 ³)		Eosino (%)		Plts. (×10 ⁴)		S-GOT (IU)		S-GPT (IU)		ALP (KA)		BUN (mg/dl)		S-Cr (mg/dl)		
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	
1	428	406	13.1	12.4	39.0	36.6	8	3.8	0	1	20.5	24.6	17	22	12	13	5.3	-	-	-	-	-	
2	448	421	13.3	12.6	39.2	36.3	6.5	5.9	-	-	26.6	40.6	129	20	150	41	14.4	15.3	-	-	-	-	
3	470	465	15.3	15.0	44.9	44.3	9.5	6.3	2	4	21.1	27.7	19	15	29	27	159	164	16.9	16.7	0.89	0.90	
4	-	-	-	-	-	-	6.1	-	-	-	-	-	-	38	-	45	-	8.2	-	-	-	0.65	-
5	415	410	12.5	12.4	37.0	36.4	6.8	5.4	2	1	29.4	25.0	17	17	12	13	-	-	-	-	-	-	
6	428	408	13.4	12.9	39.4	37.2	7.7	6.4	2	1	24.9	31.8	20	22	12	20	-	-	13.8	-	0.42	-	
7	399	403	12.0	12.5	35.2	36.0	4.9	4.9	7	4	31.8	30.2	24	21	14	12	7.1	6.9	17.1	15.8	0.5	0.6	
8	553	557	17.4	16.8	49.3	50.1	8.7	6.1	1	2	17.6	23.6	32	38	43	58	-	-	-	-	0.92	0.90	
9	369	360	11.1	11.0	33.0	31.9	7.1	5.3	2	4	24.5	38.8	14	14	9	12	-	136	-	13.1	-	0.50	
10	472	450	14.8	14.0	43.2	40.6	12.9	4.8	2	3	14.6	-	15	19	9	18	-	-	14.7	13.3	0.97	0.78	

が8 ml/minの患者では、3時間後と腎機能障害が高度になるにつれ遅延傾向を示した。また、bioassay法による12時間後の血中濃度は、Ccrが35ml/minの患者では0.43 μ g/mlであるのに対し、Ccrが8 ml/minの患者では、2.13 μ g/mlと高度腎機能障害例では本剤の血液中からの消失は、緩徐となった。

Ccrが35, 29, 26, 12, 8 ml/minの患者の血中濃度

半減期はそれぞれ3.73, 2.49, 3.09, 5.13および6.67でありCcrの差により約2倍の開きを生じた。AUCはCcr 8 ml/min例では70.29 μ g · h/mlと腎機能障害の程度が低いCcr 35ml/minの34.37 μ g · h/mlと比較し、約2倍の高値を示した。また24時間までの尿中回収率ではCcr値が減少するにつれて低くなる傾向を示した。

2. 臨床効果

臨床効果の概要を Table 4 に示す。急性気道感染症では、化膿性扁桃炎 3 例で全例有効、急性気管支炎 3 例で著効 1 例、有効 2 例、細菌性肺炎 2 例では、いずれも有効、本剤に抗菌力を示さない *Mycoplasma pneumoniae* によるマイコプラズマ肺炎でも有効の成績がえられ、慢性気道感染症では、慢性気管支炎 1 例で有効であり、有効率は極めて高かった。

本剤使用前の細菌学的検査において、*Staphylococcus aureus* が 3 株、*Haemophilus influenzae* が 1 株計 4 株が検出され、投薬によりすべて除菌された。なお、Table 5 に示すように、本剤投与により副作用および臨床検査値異常は認められなかった。

III. 考 察

近年の経口抗生物質の進歩は日ざましく、急性肺炎、慢性気道感染症のうちの多くの症例で経口使用のみでの治療が可能となってきた。

SY5555 はその広い抗菌域と優れた抗菌活性によって、広く使用されるものと期待されるが、今回のわれわれの呼吸器感染症を対象とした検討では、全例が市中発症（外来）であって、いずれも軽症であったために極めて満足すべき成績を得ることができた。このことは外来治療において期待できる薬剤と思われるが、市中発症の呼吸器感染症で分離されるグラム陽性球菌や *H. influenzae* に対する本剤の MIC₉₀ 値はおおよそ 0.05~0.78 μg/ml であり、1 回 150mg でほぼ MIC₉₀ 値を凌駕しうることを考慮すると、本剤の有効性が理解できる。また、目下のところ重大な副作用、臨床検査値異常は認められなかった。

呼吸器感染症患者の中には、腎疾患の合併や加齢に伴う腎機能低下を認める症例も多く存在し、治療にあたっては腎機能の程度に応じた投与計画を検討しておくことが必要となる。本剤は新規骨格を有するペネム系抗生物質で、カルバペネム系抗生物質と同様にヒト腎デヒドロペプチダーゼ I (DHP-I) により分解されるが、imipenem あるいは panipenem のごとく DHP-I 阻害剤あるいは腎毒性低下剤等との併用の必要はなく、単剤にて使用可能である⁶⁾。また、本剤は経口使用後、腸管より速やかに吸収され、尿細管分泌により尿中へ排泄される腎排泄型の薬剤である⁷⁾。

今回われわれは、種々の腎機能障害患者における本剤の体内動態を検討したが、その結果を中島ら⁸⁾の健康成人男性を対象とした同量(300mg)使用での第 I 相臨床試験結果と比較すると、血中濃度の C_{max} は健康成

人で 4.25 μg/ml を示したのに対し、中等度腎障害患者では 0.81~6.71 μg/ml と一部バラツキを認めるものの、若干高くなる傾向が示唆された。血中濃度半減期も健康成人の 1.01 時間に対し、腎障害患者では 2.49~6.67 時間と著しく延長した。

尿中回収率は、健康成人の 6.66% に対し、腎障害患者では 0.61~4.75% と腎機能障害が高度になるに従い尿中への排泄量が減少する傾向が見られた。今回対象とした患者のうち Ccr が 30ml/min 以下の高度障害群では、腎からの排泄が明らかに低下し、血液中に長時間滞留することが確認されたので、高度腎機能障害患者に SY5555 を使用する際には半量使用あるいは 1 日 2 回使用が妥当と思われる。

以上のことから、SY5555 は各種呼吸器感染症に対して優れた臨床効果がえられ、かつ安全性の高い薬剤と考えられる。

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) 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) 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
- 4) Rylander 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: 919~924, 1989
- 5) 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 治, 大沼規男: 新規経口ペネム薬 SY5555 の体内濃度測定法. *Chemotherapy* 42 (S-1): 227~234, 1994
- 6) Tsuji A, Sato H, Tamai I, Adachi H, Nishihara T, Ishiguro M, Ohnuma N, Noguchi T: Physiologically based pharmacokinetics of a new penem, SUN 5555, for evaluation of *in vivo* efficacy. *Drug Metab Dispos* 18: 245~252, 1990
- 7) 柴 孝也, 前沢浩美, 吉田正樹, 酒井 紀, 齋藤 篤: SY5555 に関する臨床的検討. *Chemotherapy* 42 (S-1): 325~330, 1994
- 8) 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

Basic and clinical study on SY5555

Fumio Matsumoto, Takeo Imai, Yuichiro Ishida and Iwao Sakurai

Department of Internal Medicine,

Kanagawa Prefecture Midwives and Nurses Training School Hospital

1-6-5 Shiomidai, Isogo-ku, Yokohama 235, Japan

Takayuki Takahashi

Central Laboratory, Kanagawa Prefecture Midwives and Nurses Training School Hospital

Masayuki Morita

Pharmacy, Kanagawa Prefecture Midwives and Nurses Training School Hospital

We studied SY5555, a new oral penem, and obtained the following results.

1. Plasma and urinary levels were determined after oral administration of 300 mg of SY5555 to 5 patients with renal impairment.

In the patients with severe renal impairment, the plasma concentration decreased more slowly than that in those with moderate renal impairment, and high plasma levels lasted over a long period. Urinary excretion of SY5555 decreased in relation to the degree of renal function.

2. Clinical results: SY5555 was administered to 10 patients with respiratory tract infections in doses of 300~600 mg t.i.d. for 4 to 16 days. The clinical response in 10 patients was excellent in one and good in 9. The overall efficacy rate was 100%. The causative organisms isolated from sputum and tonsillar mucus of 4 cases (three strains of *Staphylococcus aureus* and one strain of *Haemophilus influenzae*) were all eradicated after treatment.

Neither side effects nor abnormal laboratory findings were observed. The results suggest that SY5555 is a safe and useful drug for the treatment of respiratory tract infections.