

呼吸器感染症に対する SY5555 の基礎的ならびに臨床的検討

佐藤 篤彦・千田 金吾・八木 健・吉富 淳・妹川 史朗

浜松医科大学第二内科

谷 口 正 実

藤枝市立志太総合病院呼吸器科

岡 野 博 一・菅 沼 秀 基

榛原総合病院内科

岡 野 昌 彦

掛川市立総合病院内科

新しい経口ペネム系抗生剤 SY5555について基礎的ならびに臨床的検討を行ない、以下の結果を得た。

1. 基礎的検討

2例の呼吸器感染症患者に本剤300mgを1回経口投与し、血清中濃度および喀痰中濃度を測定した。最高血清中濃度は $1.17\mu\text{g/ml}$ 、 $0.97\mu\text{g/ml}$ がそれぞれ投与2時間後、6時間後に認められた。喀痰中濃度はすべて定量限界以下であった。

2. 臨床的検討

気管支肺炎1例、慢性気管支炎1例、気管支拡張症の感染時7例、感染を伴う肺気腫1例、慢性閉塞性肺疾患の二次感染1例の計11例に本剤1回150または300mgを1日3回、7～14日間使用した。気管支拡張症の1例を除き有効性の評価可能な症例10例において、著効1例、有効5例、やや有効2例、無効2例であり、有効率は60.0%であった。自他覚的副作用は認められなかった。臨床検査値の異常変動は、GPTの上昇が1例に認められたのみであった。

Key words : SY5555, ペネム, 体液内濃度, 呼吸器感染症

SY5555は、サントリー株式会社と山之内製薬株式会社において開発された新しいペネム系経口抗生物質である。

本剤はカルバペネム系抗生物質と同様にデヒドロペブチダーゼ I (DHP-I) により分解されるが、imipenem (IPM) に比較しやや安定性が高いため、DHP-I 阻害剤の併用を必要とせず、また腎毒性低減剤の併用も不要で、単剤にて使用可能となっている¹⁾。

本剤は、グラム陽性菌、陰性菌および嫌気性菌に対し広範な抗菌スペクトラムを有し、特に腸球菌を含むグラム陽性菌および嫌気性菌に対し強い抗菌力を示す^{2,3)}。さらに、本剤は各種細菌由来の β -ラクタマーゼに対しても極めて安定である³⁾。

今回、我々は、本剤の血清中および喀痰中濃度を測定するとともに、呼吸器系感染症11名に本剤を使用し、有効性および安全性について評価したので報告する。

I. 試験方法

1. 基礎的検討

気管支拡張症の感染例2例に本剤300mgを1回経口投与し、投与後1, 2, 4, 6時間に採血ならびに採痰を行い、血清中濃度および喀痰中濃度を HPLC により測定した。

2. 臨床的検討

1) 対象

平成4年1月より平成4年6月までの間に表記4施設を受診し、試験参加について、本人より同意の得られた11名の患者を対象とした。疾患の内訳は気管支肺炎1例、慢性気管支炎1例、気管支拡張症の感染時7例、感染を伴う肺気腫1例、慢性閉塞性肺疾患の二次感染1例であった。性別は男性9例、女性2例、年齢は33歳から76歳であり60歳以上の患者が72.7%(8/11)を占めていた。

2) 用法・用量

本剤1回150または300mgを1日3回経口投与し

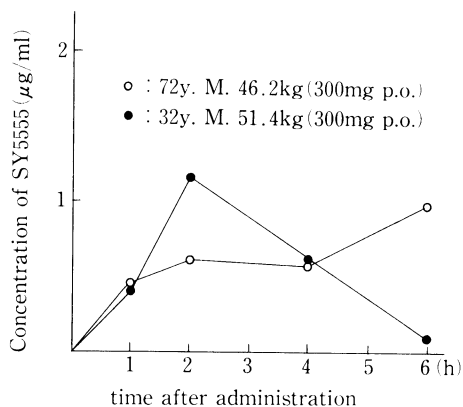


Fig. 1. Serum levels of SY5555 in two patients with bronchiectasis administered after meal

た。投与期間は7～14日間であった。

3) 効果判定基準

臨床効果は、発熱、咳嗽、喀痰、呼吸困難、胸痛、胸部ラ音等の自他覚症状の他、胸部X線像、赤沈、CRP、白血球数の検査成績と細菌学的効果より総合的に判断し、著効、有効、やや有効、無効の4段階および判定不能で判定した。細菌学的効果は起炎菌の消長より、消失、減少または一部消失、菌交代、不変の4段階および不明で判定した。

4) 安全性

安全性については、自他覚症状を十分に聴取、観察することに留意するとともに、肝機能、末梢血液像、腎機能などの諸検査を本剤投与前、投与中、投与後に実施し、異常値がみられた場合は可能な限り追跡しその推移を検討した。

II. 成績

1. 基礎的検討

Fig. 1に本剤を食後内服した2例の血清中濃度の推移を示した。最高血清中濃度は1.17μg/ml、0.97μg/mlがそれぞれ投与2時間後、6時間後に認められた。喀痰中濃度はすべて定量限界(0.05μg/ml)以下であった。

2. 臨床的検討

Table 1に本剤の臨床試験成績を示した。Case No. 1の気管支拡張症例は投与後来院が途絶えたため臨床効果を判定不能とした。有効性の評価可能な10例において、著効1例、有効5例、やや有効2例、無効2例であり、有効率は60.0%であった。

細菌学的効果は5例より9株が検出され、そのうち

7株が消失した。2例の気管支拡張症例(Case No. 2, 9)から分離された*Haemophilus influenzae* 1株と*Streptococcus pneumoniae* 1株が残存した。

自他覚的副作用は全く認められなかった。

臨床検査値の異常変動は、GPT上昇が1例に認められたのみで、特に臨床問題となるものではなかった。

III. 考察

近年の呼吸器感染症の抗菌薬治療にはβ-ラクタム剤の使用頻度が高く、特にセフェム系抗生物質の開発は目覚しく、抗菌活性は増強されてきている。しかし、グラム陽性菌に対する抗菌力は十分とはいえず、これがメチシリン耐性*Staphylococcus aureus* (MRSA) 感染症の一因となっている。ペネム系抗生物質SY5555は、その構造的特徴からセフェム系抗生物質の持つグラム陰性菌に対する抗菌力とペニシリン系抗生物質の持つグラム陽性菌に対する抗菌力を合わせもつことを期待されて創製された薬剤である。また類似の系統であるカルバペネム系抗生物質と同様、本剤もDHP-Iにより分解されるが、imipenemに比し、DHP-Iに安定であることから、DHP-I阻害剤を加える必要はなく、単剤にて使用が可能となっている。

本剤の血清中濃度、喀痰中濃度を検討したところ、300mg投与で、最高血清中濃度は1.17μg/mlと0.97μg/mlであり、健康人を対象とした成績⁴⁾に比し、血清中濃度の上昇は良好ではなかった。また、同時に測定した喀痰中濃度は全て定量限界(0.05μg/ml)以下であった。この成績から本剤の喀痰中移行は高々5%であり、気道への移行は必ずしも良好ではないことが示唆された。

今回の臨床的検討では、1例のみが急性の気管支肺炎であり、その他はすべて呼吸器系に基礎疾患を有し、断続的に感染を繰り返す慢性気道感染症であった。臨床効果は気管支肺炎は有効であったが、慢性気道感染症では、9例中5例の有効例(著効1例を含む)を認めるにとどまった。これは、慢性気道感染症における起炎菌として重視される*H. influenzae*に対する本剤の抗菌力がやや不十分であるためとも考えられるが、本剤の抗菌活性が十分反映されず*S. pneumoniae*の残存した1例および前述した基礎的検討を踏まえると、本剤の気道への移行性が今回の臨床成績に影響したものと考えられた。

副作用は認めず、臨床検査値の異常変動はGPTの軽度上昇を1例に認めたのみであった。

本剤は、その抗菌特性において*H. influenzae*に代表されるグラム陰性菌に対する抗菌力のより一層の充実が望まれるが、他方、呼吸器感染症の起炎菌として

Table 1. Clinical Summary of SY5555 treatment

Case No.	Age (y) Sex	Diagnosis Underlying disease	Severity	Daily dose Duration Total dose	Isolated organism	Efficacy		Side effects
						Bacteriological	Clinical	
1	57 M	Exacerbation	Moderate	300mg×3 (10)	NF	Unknown	Unknown	(－)
		Bronchiectasis		9.0g	↓ ND			
2	36 M	Exacerbation	Mild	300mg×3 (7)	<i>H. influenzae</i>	Unchanged	Fair	(－)
		Bronchiectasis		6.3g	↓ <i>H. influenzae</i>			
3	70 M	Exacerbation	Moderate	300mg×3 (14)	NF	Unknown	Poor	(－)
		Bronchiectasis		12.6g	↓ NF			
4	66 M	Exacerbation	Moderate	300mg×3 (14)	NF	Unknown	Excellent	(－)
		Bronchiectasis		12.6g	↓ NF			
5	69 F	Exacerbation	Moderate	150mg×3 (7)	ND	Unknown	Good	(－)
		Chronic bronchitis Old pulmonary tuberculosis		3.15g	↓ ND			
6	61 M	Exacerbation	Mild	150mg×3 (7)	<i>S. pneumoniae</i>	Eradicated	Fair	(－)
		Pulmonary emphysema Bronchial asthma		3.0g	<i>B. catarrhalis</i> <i>H. influenzae</i> ↓ NF			
7	33 F	Exacerbation	Moderate	150mg×3 (13)	<i>S. pneumoniae</i>	Eradicated	Good	(－)
		Bronchiectasis		5.85g	<i>H. influenzae</i> ↓ (－)			
8	68 M	Exacerbation	Moderate	150mg×3 (11)	NF	Unknown	Poor	(－)
		Chronic obstructive pulmonary disease Sinusitis		4.95g	↓ NF			
9	61 M	Exacerbation	Moderate	300mg×3 (14)	<i>S. pneumoniae</i>	Unchanged	Good	(－)
		Bronchiectasis		12.6g	↓ <i>S. pneumoniae</i> <i>B. catarrhalis</i>			
10	60 M	Exacerbation	Mild	300mg×3 (14)	NF	Unknown	Good	(－)
		Bronchiectasis Bulla		12.6g	↓ NF			
11	76 M	Bronchopneumonia	Mild	300mg×3 (14)	<i>S. pneumoniae</i>	Eradicated	Good	GPT ↑ 28→60
		Pulmonary emphysema		12.6g	<i>H. influenzae</i> ↓ (－)			

NF : normal flora, ND : not done

重視される *S. pneumoniae* および *S. aureus* 等のグラム陽性球菌に対して既存の経口剤を凌駕する抗菌力を有するという特長を備えている。近年指摘されつつあるグラム陽性球菌の既存の抗菌剤に対する耐性化の現状を考慮するとともに、これら本剤の抗菌活性の特長

および気道への移行性を考え合わせた場合、急性の呼吸器感染症に対するその有用性が期待されと考えられた。

Table 2. Laboratory findings before and after administration of SY5555

No.		RBC ($\times 10^9/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/ mm^3)	Eos (%)	PLT ($\times 10^9/\text{mm}^3$)	GOT (U/l)	GPT (U/l)	ALP (K)	T-Bil (mg/dl)	LDH (U/l)	γ -GTP (U/l)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)
1	B	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	A	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
2	B	492	14.6	43.9	5,000	1	17.6	18	8	6.7	0.5	381	19	17.4	0.7	143	3.6	109
	A	518	15.2	46.2	4,000	7	20.4	20	13	6.2	0.8	399	21	14.7	0.8	140	3.8	106
3	B	420	13.1	42.6	4,000	6	19.7	17	4	9.8	0.5	301	22	13.7	0.8	138	3.9	103
	A	407	13.1	41.2	6,900	3	26.1	15	6	7.1	0.6	314	14	12.6	0.8	139	3.9	98
4	B	479	13.8	43.9	7,500	1	41.8	10	6	7.4	0.6	331	18	17.1	0.8	134	4.6	91
	A	547	15.4	50.5	5,700	0	32.4	13	9	7.0	0.4	321	18	16.9	0.6	134	4.8	95
5	B	363	11.0	33.3	6,600	1	22.9	29	13	7.6	0.4	278	9	13.0	0.5	142	3.9	104
	A	384	11.8	34.6	4,900	2	24.3	31	24	7.2	0.5	289	15	12.0	0.5	139	4.1	102
6	B	437	15.4	42.6	8,000	1.5	15.2	32	37	9.9	1.0	225	339	15.7	1.5	135	3.7	102
	A	374	12.3	37.3	8,500	2.7	20.8	27	27	8.0	0.6	218	223	12.5	1.3	137	3.7	102
7	B	429	13.9	41.9	6,700	1.0	ND	35	39	8.1	0.6	269	29	14.2	0.9	138	3.8	102
	A	ND	ND	ND	ND	ND	ND	22	40	ND	0.6	ND	17	12.4	0.8	ND	ND	ND
8	B	398	13.8	40.1	10,200	0.6	ND	13	5	ND	0.7	242	22	13.0	1.1	ND	ND	ND
	A	406	14.4	40.4	10,500	ND	ND	13	4	ND	1.2	262	19	11.6	1.2	ND	ND	ND
9	B	426	12.3	38.6	5,900	1	ND	22	15	5.9	0.4	268	27	15.2	0.9	146	4.2	111
	A	451	13.2	41.8	5,900	2	ND	33	21	6.2	0.6	291	ND	13.3	1.1	146	4.3	109
10	B	417	11.7	37.8	7,500	0	31.6	18	10	6.5	ND	298	14	13.4	0.8	141	4.2	109
	A	422	12.2	38.1	7,900	0	33.6	23	14	7.1	ND	295	15	16.0	0.8	141	3.9	106
11	B	460	15.0	44.7	11,300	0	18.7	20	28	5.2	ND	340	ND	12.2	1.0	144	4.5	105
	A	456	14.9	44.6	4,800	1	19.5	29	60	5.3	ND	306	ND	12.2	0.9	143	4.2	103

B : before, A : after, ND : Not done

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) Ishiguro M, Iwata H, Nakastuka T, Tanaka R, Maeda Y, Nishihara T, Noguchi T, Nishino T : Studies on penem antibiotics I. Synthesis and *in vitro* activity of novel 2-chiral substituted penems. J Antibiot 41 : 1685~1693, 1988
- 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) 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

SY5555 in respiratory tract infection

Atsuhiko Sato, Kingo Chida, Takeshi Yagi, Atsushi Yoshitomi and Shiro Imokawa

The Second Internal Medicine, Hamamatsu University, School of Medicine

3600 Handa-cho, Hamamatsu-shi 431-31, Japan

Masami Taniguchi

Department of Respiratory Diseases, Fujieda City Shida General Hospital

Hirokazu Okano, Hideki Suganuma

Department of Internal Medicine, Haibara General Hospital

Akihiko Okano

Department of Internal Medicine, Kakegawa City General Hospital

The clinical efficacy and side effects of SY5555, a new oral penem, were evaluated in 11 patients with respiratory tract infections (RTIs), and a pharmacokinetic study was performed in 2 patients with RTIs.

1) Pharmacokinetic study

Serum and sputum levels of SY5555 were measured in 2 patients with RTIs. A single dose of 300 mg of SY5555 was administered to them. The peak serum levels were 1.17 and 0.97 μ g/ml 2 and 6 hours after administration, respectively. The sputum levels could not be determined in either case.

2) Clinical study

SY5555 was administered to 10 patients with exacerbation (bronchiectasis 7, pulmonary emphysema 1, chronic obstructive pulmonary disease 1 and chronic bronchitis 1) and 1 with bronchopneumonia. The daily dose was 450 or 900 mg (t.i.d.) and the duration was 7~14 days. Of the 10 evaluable cases (one case of exacerbation of bronchiectasis could not be evaluated), the clinical efficacy of SY5555 was excellent in 1, good in 5, fair in 2 and poor in 2. No side effects were observed in any patients. As abnormal laboratory findings, a slight elevation of GPT was noted in 1 case.