

SY5555の基礎的・臨床的検討

山田 保夫・中村 敦・山本 俊信・武内 俊彦
名古屋市立大学第一内科*

松浦 徹・足立 暁^{#1}・鈴木 幹三・山本 俊幸
名古屋市厚生院内科

宇佐美 郁 治・黒 木 秀 明
労働福祉事業団旭労災病院

山 本 和 英

共立湖西総合病院

#1 現 南陽病院

新規規格をもった、ペネム系経口抗生物質である SY5555 の臨床分離株 8 菌種 216 株に対する MIC を測定し、cefixime (CFIX), cefuroxime (CXM), cefaclor (CCL) および imipenem (IPM) と比較検討した。本剤の抗菌力はグラム陽性菌の *Staphylococcus aureus* に対しては IPM より若干劣るが、CFIX, CXM, CCL より勝っていた。グラム陰性菌では CFIX より劣り、IPM より若干劣るが CXM, CCL より勝っていた。臨床的検討では、呼吸器感染症 18 例 (男性 11 例, 女性 7 例, 年齢は 17~79 歳) に対し、1 回 150~300mg を 1 日 3 回経口投与した。投与した症例のうち、5 例を BOOP, マイコプラズマ肺炎, 投薬日数不足 (3 日未満), 服薬拒否および合併症の増悪により判定不能とした。臨床効果は、解析対象 13 例中著効 4 例, 有効 8 例, やや有効 1 例で有効率は 92.3% であった。起炎菌が検出された 9 例の細菌学的効果は投薬により全て除菌された。副作用は認められず、臨床検査値の異常変動は好酸球増多が 2 例に認められた。

Key words : SY5555, ペネム系抗生物質, 呼吸器感染症

SY5555 はサントリー株式会社生物医学研究所にて合成され、サントリー株式会社と山之内製薬株式会社により共同開発が進められており、ペネム環上の 2 位がテトラヒドロフリル基に置換され、また、非エステル型であることを構造上の特徴とする新しい経口ペネム系抗生物質である。

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対して従来のセフェム系抗菌剤に比し、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 SY5555 の臨床分離株に対する抗菌力ならびに呼吸器感染症における有用性について検討したので報告する。

I. 研究方法

1. 試験管内抗菌力

使用菌株は 1986 年~1992 年までの 6 年間に名古屋市立大学附属病院第一内科の臨床材料より分離された *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa* の 8 菌種, 216 株について日本化学療法学会標準法・寒天平板希釈法⁵⁾に従い、接種菌量 10⁶CFU/ml で SY5555 の MIC を測定した。また、対照薬剤として cefixime (CFIX), cefuroxime (CXM), cefaclor (CCL) および imipenem (IPM) を用いた。

2. 臨床的検討

1) 対象症例

1991 年 10 月より 1992 年 11 月までの間に名古屋市立大学、名古屋市厚生院、労働福祉事業団旭労災病院および共立湖西総合病院を受診し、治験参加の同意が得られた呼吸器感染症患者 18 例を対象として、SY5555 の臨床効果について検討を行なった。症例は肺炎 9 例、急

* 〒467 愛知県名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄 1

性気管支炎5例、慢性気管支炎2例、気管支拡張症並びに肺気腫感染症各1例、性別は男性11例、女性7例で、年齢は17~79歳、平均60歳であった。

2) 投与量、投与方法

SY5555の投与は1回150~300mgを1日3回経口投与した。投与日数は2~11日間で総投与量は900~6,600mgであった。

3) 効果判定基準

効果判定は、細菌学的効果と臨床効果について行なった。細菌学的効果は、病巣より採取した検体から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。尚、呼吸器感染症での検体は喀痰を用い、治療後喀痰の喀出のない症例は菌陰性と判断した。臨床効果は、発熱、咳嗽、喀痰などの自覚症状と胸部X線写真、白血球数、赤沈、CRPなどの炎症所見の改善度を主体とし、細菌学的効果も併せて総合的に著効(excellent)、有効(good)、やや有効(fair)、無効(poor)の4段階で判定した。薬剤投与開始後は臨床経過を注意深く観察し、薬剤によると考えられる副作用の発現の有無を調査した。また、薬剤投与前後に血液検査、肝機能検査、腎機能検査を行い、臨床検査値の異常変動の有無についても確認を行なった。

II. 研究成績

1. 試験管内抗菌力(Table 1)

1) *S. aureus*

SY5555の*S. aureus*27株に対するMICは $\leq 0.05 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$ に分布し、IPMより若干劣るがCFIX、CXM、CCLと比較して明らかに優れた抗菌力を示した。

2) *E. coli*

SY5555の*E. coli* 27株に対するMICは $0.2 \sim > 100 \mu\text{g/ml}$ に分布し、MIC₅₀は $0.78 \mu\text{g/ml}$ とIPMより劣るがCFIX、CCLと同等の強い抗菌力を示した。

3) *K. pneumoniae*

SY5555の*K. pneumoniae*27株に対するMICは $0.20 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ に分布し、MIC₅₀は $0.39 \mu\text{g/ml}$ 、MIC₉₀は $0.78 \mu\text{g/ml}$ であり、CXMより優れ、CFIX、CCL、IPMとはほぼ同等の抗菌力であった。

4) *P. vulgaris*

SY5555の*P. vulgaris*27株に対するMICは $0.78 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ に分布し、MIC₅₀は $1.56 \mu\text{g/ml}$ でCFIXより劣るがIPMと同等、CCL、CXMより優れていた。

5) *P. mirabilis*

SY5555の*P. mirabilis*27株に対するMICは

$0.78 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ に分布し、MIC₅₀、MIC₉₀のいずれも $3.13 \mu\text{g/ml}$ でCFIXより劣るが、CXM、CCL、IPMと同等の抗菌力であった。

6) *M. morganii*

SY5555の*M. morganii*27株に対するMICは $1.56 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ に分布し、CFIXより劣るがIPMと同等でCXM、CCLより優れていた。

7) *S. marcescens*

SY5555の*S. marcescens*27株に対するMICは $1.56 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ に分布し、IPMより劣るがCFIXと同等で、CXM、CCLより優れていた。

8) *P. aeruginosa*

SY5555の*P. aeruginosa*27株に対するMICはIPMを除きCFIX、CXM、CCLと同様に抗菌力を示さなかった。

2. 臨床的検討

1) 臨床効果

個々の症例の概要をTable 2に示した。尚、本剤を投与した症例のうち、5例がBOOP、マイコプラズマ肺炎、服薬拒否、投薬日数不足(投薬3日間未満)および合併症の増悪等により、臨床効果は判定不能として処理した。その結果、急性気道感染症では、急性気管支炎4例で、有効4例、肺実質感染症では、肺炎5例で、著効3例、有効1例、やや有効1例、慢性気道感染症では、慢性気管支炎2例で、著効1例、有効1例、気管支拡張症感染症1例で有効1例、肺気腫感染症1例で有効1例であった。

細菌学的検査において喀痰からの分離菌は、18例中9例から*Streptococcus pneumoniae* 2株、*Haemophilus influenzae* 4株、*Moraxella catarrhalis* 1株、*Klebsiella ozaenae* 1株、*H. parainfluenzae* 1株、*P. aeruginosa* 1株の計10株が起炎菌として認められたが、投薬により全て除菌された。

2) 副作用および臨床検査値の異常変動(Table 3)

SY5555が原因と考えられる副作用は認められず、臨床検査値の異常変動は好酸球増多2例が認められたものの、いずれも投薬終了後速やかに正常域に回復し、安全性の面で問題はないと考えられた。

III. 考 察

SY5555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 dehydropeptidase I (DHP-I) により分解されるが、IPMに比べ安定性がやや向上しており、DHP-I阻害剤の併用を必要としないで投与することが可能である⁶⁾。

本剤の抗菌力は8種類の臨床分離株を用い、CFIX、CXM、CCLおよびIPMを対照薬として検討した。そ

Table 1. Antibacterial activities of SY5555 and other drugs

Organism (No. of strains tested)	Drugs	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		Range	50%	90%
<i>Staphylococcus aureus</i> (27)	SY5555	$\leq 0.05 \sim 0.78$	0.10	0.20
	cefixime	$0.78 \sim >100$	12.5	50
	cefuroxime	$0.10 \sim 50$	0.78	3.13
	cefaclor	$0.78 \sim 50$	1.56	3.13
	imipenem	$\leq 0.05 \sim 0.20$	≤ 0.05	≤ 0.05
<i>Escherichia coli</i> (27)	SY5555	$0.2 \sim >100$	0.78	>100
	cefixime	$0.78 \sim >100$	1.56	>100
	cefuroxime	$1.56 \sim >100$	6.25	>100
	cefaclor	$0.20 \sim >100$	0.78	>100
	imipenem	$0.10 \sim 1.56$	0.10	1.56
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (27)	SY5555	$0.20 \sim 3.13$	0.39	0.78
	cefixime	$0.10 \sim 0.78$	0.20	0.39
	cefuroxime	$0.39 \sim 12.5$	3.13	6.25
	cefaclor	$0.20 \sim 0.78$	0.39	0.78
	imipenem	$0.10 \sim 0.78$	0.10	0.39
<i>Proteus vulgaris</i> (27)	SY5555	$0.78 \sim 6.25$	1.56	6.25
	cefixime	$\leq 0.05 \sim 0.39$	≤ 0.05	0.20
	cefuroxime	$3.13 \sim >100$	>100	>100
	cefaclor	$1.56 \sim >100$	50	>100
	imipenem	$0.39 \sim 3.13$	1.56	3.13
<i>Proteus mirabilis</i> (27)	SY5555	$0.78 \sim 6.25$	3.13	3.13
	cefixime	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
	cefuroxime	$3.13 \sim 6.25$	3.13	6.25
	cefaclor	$3.13 \sim 6.25$	3.13	6.25
	imipenem	$0.39 \sim 6.25$	1.56	3.13
<i>Morganella morganii</i> (27)	SY5555	$1.56 \sim 12.5$	3.13	3.13
	cefixime	$\leq 0.05 \sim 3.13$	0.20	1.56
	cefuroxime	$3.13 \sim 50$	25	50
	cefaclor	$1.56 \sim >100$	>100	>100
	imipenem	$1.56 \sim 3.13$	3.13	3.13
<i>Serratia marcescens</i> (27)	SY5555	$1.56 \sim 25$	12.5	25
	cefixime	$\leq 0.05 \sim 50$	3.13	50
	cefuroxime	$3.13 \sim >100$	>100	>100
	cefaclor	$0.78 \sim >100$	>100	>100
	imipenem	$0.20 \sim 3.13$	0.78	1.56
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (27)	SY5555	>100	>100	>100
	cefixime	$0.39 \sim >100$	>100	>100
	cefuroxime	$3.13 \sim >100$	>100	>100
	cefaclor	$3.13 \sim >100$	>100	>100
	imipenem	$0.10 \sim 50$	1.56	6.25

inoculum size : 10^6CFU/ml

の結果、グラム陽性菌である *S. aureus* に対しては、IPM に比して若干劣るものの他の経口セフェム剤である CFIX, CXM および CCL と比較し明らかに優れていた。

一方、グラム陰性菌に対しては、*E. coli*, *K. pneu-*

moniae, *S. marcescens* に対しては IPM より、*P. vulgaris*, *P. mirabilis*, *M. morganii* に対しては CFIX より劣るものの、他の 3 剤と比較し同等以上の抗菌力を示した。また、*P. aeruginosa* に対しては、IPM を除く CFIX, CXM, CCL と同様抗菌力を示さなかった。

Table 2. Clinical efficacy of SY5555

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Underlying disease Complication	Daily dose (mg × times)	Duration (days)	Total dose (g)	Isolated organism	Bacteriological effect	Clinical effect	side- effects
1	64 F	pneumonia	diabetes mellitus	300 × 3	2	1.8	NF	unknown	unevaluable	—
2	63 M	pneumonia (BOOP)	pneumoconiosis	200 × 3	7	4.2	NF	unknown	unevaluable	—
3	17 F	mycoplasma pneumonia		150 × 3	3	1.5	ND	unknown	unevaluable	—
4	75 F	acute bronchitis	old pulmonary tuberculosis	150 × 3	7	3.15	ND	unknown	good	—
5	54 F	pneumonia	bronchiectasis	150 × 3	7	3.15	NF	unknown	excellent	—
6	79 M	pneumonia	cerebral arteriosclerosis	150 × 3	2	0.9	ND	unknown	unevaluable	—
7	51 M	pneumonia	bronchial asthma hepatic disorder	300 × 3	7	6.3	NF	unknown	excellent	—
8	66 F	chronic bronchitis	anemia	200 × 3	7	4.2	<i>H. influenzae</i>	eradicated	excellent	—
9	76 F	bronchiectasis with infection	bronchiectasis anemia	200 × 3	7	4.2	<i>P. aeruginosa</i>	eradicated	good	—
10	33 F	acute bronchitis		200 × 3	7	4.2	<i>H. influenzae</i>	eradicated	good	—
11	76 M	chronic bronchitis	old pulmonary tuberculosis	200 × 3	7	4.2	<i>M. catarrhalis</i>	eradicated	good	—
12	64 M	pneumonia		200 × 3	7	4.2	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>	eradicated	excellent	—
13	63 M	acute bronchitis	hepatic disorder	200 × 3	7	4.2	<i>S. pneumoniae</i>	eradicated	good	—
14	74 M	pneumonia	pulmonary emphysema	300 × 3	7	6.3	<i>K. ozaenae</i>	eradicated	good	—
15	21 M	acute bronchitis		200 × 3	4	2.4	<i>H. influenzae</i>	eradicated	good	—
16	52 M	pulmonary emphysema with infection	pulmonary emphysema	200 × 3	4	2.4	<i>H. parainfluenzae</i>	eradicated	good	—
17	73 M	acute bronchitis	old pulmonary tuberculosis hepatic disorder gastritis	150 × 3	5	2.1	NF	unknown	unevaluable	—
18	73 M	pneumonia	hypothyroidism bronchial asthma	200 × 3	11	6.6	NF	unknown	fair	—

NF : normal flora ND : not done

Table 3. Laboratory findings before and after administration of SY5555

Case No.		ESR (mm/h)	CRP	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Eosino (%)	GOT (U/l)	GPT (U/l)	ALP (U/l)	BUN (mg/dl)	S Creatinine (mg/dl)
1	B	130	10.8	376	12,000	38.8	0	17	9	135	9.9	0.6
	A		15.3	358	10,200	41.5	0.3	31	20	151	11.6	0.9
2	B	49	6.5	539	8,100	30.9	2.7	16	9	318	19.2	0.9
	A		7.2	568	8,100	37.4	2.1	15	13	327	15.6	1.1
3	B	98	7.8	434	9,600	26.5	7.0	18	16	164	12.0	0.8
	A	100	2.8	439	14,200	56.2	0	18	14	159	9.0	0.8
4	B	56	1.2	393	6,400	29.6	0	24	19	205	11.0	0.9
	A	82	0.9	377	7,300	33.5	0	26	19	219	11.0	0.9
5	B	21	5.2	406	11,400	25.1	0	22	14	171	12.0	0.9
	A		0.6	407	8,800	31.0	1.0	20	12	148	15.0	0.8
6	B		+	286	4,800	28.0	3.0	32	13	266	20.0	1.0
	A											
7	B	5	1.2	530	10,400	23.7	4.8	24	22	222	13.0	0.7
	A	7	0.2	479	7,300	27.5	22.9	38	58	189	14.0	0.7
8	B	76	1.3	381	9,000	39.3	3.1	17	6	223	14.0	0.7
	A	81	0.5	385	7,300	42.3	3.6	21	12	241	13.0	0.6
9	B	83	4.8	380	6,300	30.6	4.6	17	3	88	9.0	0.7
	A	84	0.9	361	6,200	33.6	2.6	22	8	99	14.0	0.5
10	B	26	6.4	426	10,000	22.0	2.7	20	12	152	13.0	0.6
	A	33	0.6	390	3,800	33.5	5.9	16	13	150	12.0	0.6
11	B	5	4.2	445	7,300	28.7	1.9	26	18	222	13.0	0.7
	A	22	0.5	435	5,200	33.9	4.4	28	26	251	11.0	0.7
12	B	85	8.9	384	14,500	31.7	0.1	22	19	91	12.0	0.7
	A	60	0.6	375	5,200	35.8	0.5	17	20	104	13.0	0.6
13	B	53	7.3	441	10,700	32.5	7.9	25	37	426	18.0	1.4
	A	61	2.1	440	9,100	47.7	9.6	27	49	631	16.0	1.2
14	B	77	18.8	451	7,400	26.8	2.3	13	9	137	11.0	0.8
	A	52	2.3	483	6,700	42.1	11.0	19	21	144	10.0	0.8
15	B	7	0.9	443	8,800	18.6	1.4	22	12	173	11.0	0.8
	A	5	0.1	450	5,300	24.8	1.8	27	18	162	11.0	0.9
16	B	2	0.2	561	9,000	25.2	0.7	18	12	185	12.0	0.8
	A	4	0.1	559	7,600	27.5	0.7	29	29	191	11.0	0.8
17	B	36	0.7	418	4,200	11.3	3.0	81	40		8.4	1.0
	A	22	1.4	445	5,100	15.6	0	49	27		11.9	1.2
18	B	54	1.2	422	7,500	25.2	6.0	19	16	208	26.0	1.7
	A	64	1.0	433	6,900	27.1		18	16	203	25.0	1.8

B: before A: after

以上の抗菌力の結果は、SY5555が緑膿菌を除くグラム陽性菌・陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトルを示すが、特に、好気性グラム陽性菌に対して強い抗菌力を示すというこれまでの報告と同様の結果を示した²⁻⁴⁾。

今回、呼吸器感染症13例に対し、本剤を投与する機会を得、92.3%という非常に高い有効率が得られた。また、疾患別では、急性気道感染症、肺実質感染症および慢性気道感染症のいずれの感染症も含まれていた

ことから、本剤は、急性、慢性を問わず、軽症～中等症の呼吸器感染症に有効な薬剤と考えられる。また、細菌学的には、*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *K. ozaenae*, *H. parainfluenzae*, *P. aeruginosa* のグラム陽性・陰性菌を含む6菌種が喀痰から分離されたが、本剤の投与によりすべて除菌された。このことは前述の細菌学的検討の結果をよく反映していると考えられる。

以上、SY5555は、経口ペネム剤として各種呼吸器感

染症に対して優れた臨床効果を示し、臨床検査値の異常変動が一部に認められたがいずれも軽度で副作用はなく安全性の高い薬剤と考えられた。

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) 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
- 3) 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
- 4) Bergan T, Fonseca J: Comparative antibacterial activity of the penem ALP-201. *Chemotherapy* 37 : 413~419, 1991
 - 5) 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
 - 6) Tsuji A, Sato H, Tamai I, Adachi H, Nishihara T, Ishiguro M, Ohnuma N, Noguchi T: Physiologically based pharmacokinetics of a new penem, SUN5555 for evaluation of *in vivo* efficacy. *Drug Metab Dispos* 18 : 245~252, 1990

Basic and clinical studies on SY5555

Yasuo Yamada¹⁾, Atsushi Nakamura¹⁾, Toshinobu Yamamoto¹⁾,
Toshihiko Takeuchi¹⁾, Toru Matsuura²⁾, Satoru Adachi^{2), #1},
Kanzo Suzuki²⁾, Toshiyuki Yamamoto²⁾, Ikuzi Usami³⁾,
Hideaki Kuroki³⁾ and Kazuhide Yamamoto⁴⁾

- 1) First Department of Internal Medicine, Nagoya City University Medical School
1 Kawasumi, Mizuho-cho, Mizuho-ku, Nagoya 467, Japan
- 2) Department of Internal Medicine, Nagoya-shi Koseiin Geriatric Hospital
#1 Present address : Department of Internal Medicine, Nanyo Hospital
- 3) Division of Respiratory Diseases, Asahi Rosai Hospital
- 4) Division of Respiratory Diseases, Kosai General Hospital

We carried out bacteriological and clinical studies on SY5555.

1) Antibacterial activity : Using 216 clinical isolates of 8 bacterial species, the minimum inhibitory concentrations (MICs) of SY5555, a new oral penem antibiotic, were determined and compared with the corresponding MIC values for cefixime (CFIX), cefuroxime (CXM), cefaclor (CCL) and imipenem (IPM). The *in vitro* antibacterial activity of SY5555 was slightly lower than that of IPM but higher than that of CFIX, CXM and CCL against *Staphylococcus aureus*. The MICs of SY5555 against gram-negative bacilli were superior to those of CXM and CCL, slightly less than those of IPM and inferior to those of CFIX.

2) Clinical study : SY5555 was administered to 18 patients with various types of infections at 450~900 mg t.i.d. for 2 to 11 days.

The clinical response was excellent in 4 patients, good in 8, fair in 1. The overall efficacy rate was 92.3%. The causative organisms isolated from sputum of 9 cases (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella ozaenae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*) were all eradicated. No adverse reactions were observed in any of the patients. With regard to abnormal laboratory data, eosinophilia was observed in 2 cases. The results suggest that SY5555 is a safe and useful drug for the treatment of respiratory infections.