

呼吸器感染症に対する SY5555 の基礎的・臨床的検討

高本 正祇・原田 泰子・石橋 凡雄・篠田 厚

国立療養所大牟田病院内科*

呼吸器感染症で入院中の高齢者（平均年齢76.5歳）12例に SY5555 を 300mg 投与した時の血中濃度の推移について検討した。本剤を投与した時の薬動力学的パラメーターは、 T_{max} 3.17h, C_{max} 3.49 μ g/ml, $T_{1/2}$ 1.61h, $AUC_{(0-\infty)}$ 16.49 μ g · h/ml を示し、健常成人の成績と比較すると、高齢者では、 C_{max} は低値、 T_{max} , $T_{1/2}$ は延長され、 $AUC_{(0-\infty)}$ はやや増加傾向を示した。また、おそらく高齢によると思われる軽度以上の腎排泄能不全を示した患者11例の C_{max} , $AUC_{(0-\infty)}$ は Ccr と明らかに高い相関を認めた。

呼吸器感染症患者 8 例（気管支拡張症感染 4 例、慢性気管支炎 2 例、肺気腫感染 1 例、肺炎 1 例）に本剤を 1 回 300 または 400mg、1 日 3 回、7 ~ 21 日間食後経口投与し、臨床効果、安全性について検討した。その結果、著効 1 例、有効 5 例であった。細菌学的效果は、2 例から *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis* の 2 株が分離されたがいずれも消失した。また、副作用並びに臨床検査値の異常変動は認められなかった。

Key words : SY5555, 高齢者, 体内動態, 臨床的研究

SY5555¹⁾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いる新しい経口用ペネム系抗菌剤である。その構造上、5員環の部分に二重結合が導入されたペネム環上の 2 位が光学活性なテトラヒドロフリル基に置換されていることが構造的特徴である。

本剤は、グラム陽性、陰性の好気性菌ならびに嫌気性菌にまで及ぶ広域の抗菌スペクトルと優れた抗菌力を示し、その抗菌作用は殺菌的である。特に、既存の経口用セフェム剤に対する感受性の低い *Enterococcus faecalis* や *Bacteroides* 属にも強い抗菌力を有するが、緑膿菌に対しては無効である。また、 β -ラクタマーゼに対しては、*Xanthomonas maltophilia*, IPM 耐性 *Bacteroides fragilis* を除く主な細菌の酵素に対して安定であり、よって、 β -lactamase 産生株にも強い抗菌力を示す。これらの成績は緑膿菌を除く呼吸器感染症のほとんどすべての起炎菌をカバーしていると思われる。

本剤は、カルバペネム系抗菌剤と同様に dehydropeptidase I (DHP-I) により分解されるが、イミペネムに比べて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り、単剤投与による臨床試験が進められている。

本剤は、単回、反復投与毒性、生殖、発生毒性、腎

毒性試験及び一般薬理試験等の非臨床試験において高い安全性が確認され、臨床第Ⅰ相試験でも忍容性において特に問題となる点は見られず、臨床的有用性が期待される薬剤である。

今回我々は、基礎的検討として本剤の血中濃度を日常我々が呼吸器感染症例にて遭遇する高齢者を対象に測定し、一方呼吸器感染症に対する本剤の臨床効果と副作用について検討したので報告する。

I. 対象及び方法

1) SY5555 血中濃度の測定

慢性呼吸器疾患で入院中の患者で現在抗菌性薬剤を使用していないほぼ安定した状態の高齢者 12 例に本剤を投与し、単回投与時の血中濃度の推移について検討した。年齢は 67 ~ 85 歳（平均年齢 76.5 歳）、男性 6 名、女性 6 名、慢性気管支炎 6 例、気管支拡張症 3 例、肺気腫 3 例であった。また背景因子を検討するため、本剤投与前に血清 Alb, GOT, GPT, T-Bil, S-Cr, BUN, Ccr を測定し、肝機能及び腎機能と本剤の血中濃度との関係も検討した。

朝食後、前採血を行い午前 8 時に本剤 300mg 服用し、服用後 1, 2, 3, 4, 6 時間にヘパリン採血管にて採血し、遠心分離後 -20°C に凍結保存し三菱油化ビーシーエルに依頼し、*Bacillus subtilis* ATCC6633 を検定菌として、クエン酸ナトリウム培地を用いて寒天孔拡散法 (Agar well 法, 0.1ml/well) にて測定した。

* 〒837 福岡県大牟田市大字橋 1044-1

Table 1. Profile of patients for determination of serum levels

| Case No. | Age, Sex | Disease | A1b | GOT | GPT | T-Bil | S-Cr | BUN | Ccr |
|----------|----------|-----------------|-----|-----|-----|-------|------|-----|------|
| 1 | 73, M | Bronchiectasis | 3.9 | 17 | 8 | 1.0 | 1.6 | 36 | 19.0 |
| 2 | 67, F | Bronchiectasis | 4.0 | 21 | 10 | 0.2 | 0.7 | 11 | 43.7 |
| 3 | 81, F | Chr. bronchitis | 4.0 | 27 | 14 | 0.3 | 0.6 | 17 | 44.7 |
| 4 | 84, F | Bronchiectasis | 3.3 | 32 | 17 | 0.4 | 0.6 | 12 | 33.7 |
| 5 | 82, M | Chr. bronchitis | 3.3 | 19 | 12 | 0.4 | 0.6 | 13 | 48.9 |
| 6 | 79, F | Chr. bronchitis | 3.5 | 20 | 10 | 0.2 | 0.8 | 12 | 47.4 |
| 7 | 77, M | Pulm. emphysema | 3.5 | 31 | 11 | 0.2 | 0.8 | 16 | — |
| 8 | 71, M | Pulm. emphysema | 3.8 | 17 | 7 | 0.3 | 0.7 | 18 | 39.7 |
| 9 | 85, F | Chr. bronchitis | 4.1 | 19 | 6 | 0.2 | 0.5 | 14 | 52.9 |
| 10 | 72, F | Chr. bronchitis | 4.0 | 12 | 5 | 0.3 | 0.6 | 13 | 46.5 |
| 11 | 72, M | Pulm. emphysema | 3.9 | 31 | 32 | 0.3 | 0.7 | 20 | 48.8 |
| 12 | 75, M | Chr. bronchitis | 3.9 | 24 | 19 | 0.2 | 0.9 | 18 | 47.3 |

Table 2. Serum levels of SY5555 (300mg p.o.)

| Case No. | Age, Sex | Serum level ($\mu\text{g}/\text{ml}$) | | | | | | C_{\max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$) | T_{\max} (h) | $T_{1/2}$ (h) | Kel (l/h) | $AUC_{(0-\infty)}$ ($\mu\text{g} \times \text{h}/\text{ml}$) |
|----------|----------|---|------|------|------|------|------|---|-------------------|------------------|--------------|---|
| | | 0h | 1h | 2h | 3h | 4h | 6h | | | | | |
| 1 | 73, M | N.D. | 3.24 | 7.57 | 9.60 | 9.23 | 4.81 | 9.60 | 3 | 2.84 | 0.244 | 58.78 |
| 2 | 67, F | N.D. | 2.40 | 4.81 | 3.60 | 1.75 | 0.40 | 4.81 | 2 | 1.08 | 0.644 | 14.46 |
| 3 | 81, F | N.D. | 1.47 | 2.01 | 3.09 | 4.89 | 2.41 | 4.89 | 4 | 1.96 | 0.354 | 23.13 |
| 4 | 84, F | N.D. | 2.43 | 4.47 | 4.06 | 5.38 | 2.58 | 5.38 | 4 | 1.89 | 0.367 | 28.63 |
| 5 | 82, M | N.D. | 0.30 | 2.01 | 2.91 | 1.90 | 0.47 | 2.91 | 3 | 1.12 | 0.621 | 9.30 |
| 6 | 79, F | 0.04 | 0.42 | 1.47 | 1.36 | 0.89 | 0.34 | 1.47 | 2 | 1.80 | 0.384 | 5.83 |
| 7 | 77, M | N.D. | 0.67 | 0.84 | 0.88 | 1.24 | 1.54 | 1.54 | 6 | — | — | — |
| 8 | 71, M | N.D. | 0.06 | 0.90 | 1.20 | 1.46 | 0.48 | 1.46 | 4 | 1.25 | 0.556 | 5.69 |
| 9 | 85, F | N.D. | 0.49 | 1.49 | 1.73 | 1.21 | 0.43 | 1.73 | 3 | 1.47 | 0.472 | 6.87 |
| 10 | 72, F | N.D. | 0.84 | 1.27 | 1.37 | 0.73 | 0.28 | 1.37 | 3 | 1.33 | 0.522 | 5.39 |
| 11 | 72, M | N.D. | 1.05 | 0.74 | 0.38 | 0.16 | * | 1.05 | 1 | 1.10 | 0.631 | 2.50 |
| 12 | 75, M | N.D. | 0.47 | 2.52 | 5.69 | 3.89 | * | 5.69 | 3 | 1.82 | 0.380 | 20.85 |
| Mean | | | 1.15 | 2.51 | 2.99 | 2.73 | 1.37 | 3.49 | 3.17 | 1.61 | 0.470 | 16.49 |
| ± | | | ± | ± | ± | ± | ± | ± | ± | ± | ± | ± |
| SD | | | 1.02 | 2.08 | 2.59 | 2.65 | 1.49 | 2.62 | 1.27 | 0.53 | 0.134 | 16.42 |

N.D.: not detected

*: not done

—: not suitable for analysis

それぞれについて C_{\max} , T_{\max} , $T_{1/2}$, Kel, $AUC_{(0-\infty)}$ を計算した。本剤は尿中排泄が主経路と考えられているので、11例について Ccr との相関も検討した。

2) 臨床的検討

平成3年9月25日より平成4年2月3日の間に国立療養所大牟田病院にて治療を受けた呼吸器感染症のうち8例に本剤を使用した。症例は気管支拡張症感染4例、慢性気管支炎2例、肺気腫感染1例、肺炎1例ですべての症例で呼吸器系の基礎疾患を有していた。男性2例、女性6例、年齢は18歳より82歳(平均年齢56.6

歳)全例軽症であった。推定起炎菌が検出されたのは2例で、*Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis* 各1株であった。本剤1日900mg投与5例、1200mg投与3例で投与期間は7~21日で、総投与量は6.3~18.9gであった。本剤投与前後にRBC, Hb, Ht, WBC, 血球分類(Eo.), Plateletなどの血液検査、GOT, GPT, ALP, T-Bil, LDHなどの肝機能検査、BUN, S-Crなどの腎機能検査、血清電解質(Na, K, Cl)などを可能な限り測定した。

効果判定は咳嗽、喀痰(量及び性状)、発熱、胸部レ

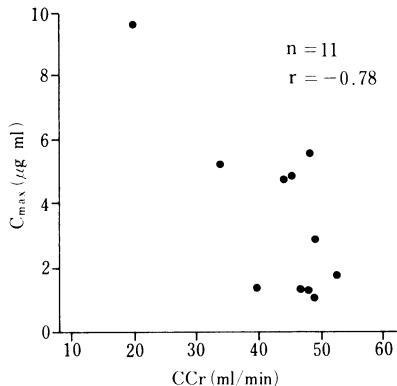


Fig. 1. Correlation between C_{max} and Ccr after oral administration of 300mg SY5555 to elderly patients

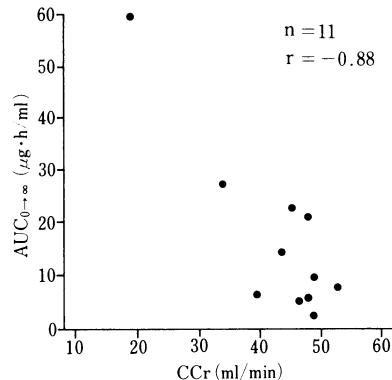


Fig. 2. Correlation between $AUC_{0-\infty}$ and Ccr after oral administration of 300mg SY5555 to elderly patients

線所見、WBC、CRP、ESRなどの自他覚所見を基に総合的に判定した。

II. 成 績

1) SY5555 血漿中濃度 (Table 1, 2)

SY5555 300mg 投与の12例は平均年齢76.5歳の高齢者の成績であるが、血漿中濃度は全体の平均でみると投与1時間後は $1.15 \pm 1.02 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、2時間後は $2.51 \pm 2.08 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、3時間後は $2.99 \pm 2.59 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、4時間後は $2.73 \pm 2.65 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、6時間後は $1.37 \pm 1.49 \mu\text{g}/\text{ml}$ であった。 T_{max} は $3.17 \pm 1.27 \text{h}$ 、 C_{max} は $3.49 \pm 2.62 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $T_{\frac{1}{2}}$ は $1.61 \pm 0.53 \text{h}$ 、 K_{el} は $0.470 \pm 0.134 \text{ h}/\text{h}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ は $16.49 \pm 16.42 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ であった。

測定可能であった11例についてCcrと、各種パラメータとの相関を見た (Fig. 1, 2)。その成績は多分年齢による影響であると思われるがすべての症例で軽度以上の腎排泄能不全を示した。また C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ とCcrとの相関を見ると相関係数はそれぞれ -0.78 、 -0.88 で明らかに高い相関を認めた。

症例1はBUN 36、S-Cr 1.6、Ccr 19.0と中等度の腎不全を示すが、他の症例と同様にピーク値は3時間後であったが C_{max} 9.60 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 58.78 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ と通常の2~3倍の血漿中濃度を示し、腎不全時の排泄遅延、蓄積性が示唆された。

一方、呼吸器感染症の代表的起炎菌である*S. aureus*、*Streptococcus pneumoniae*、*Haemophilus influenzae*、*M. catarrhalis*、*Escherichia coli*に対する本剤のMIC₅₀はそれぞれ $0.20 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $0.025 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $0.78 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $0.20 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $0.78 \mu\text{g}/\text{ml}$ である¹¹。これらの成績は日常遭遇する高齢者の呼吸器感染症でも感染症治療に必要な血中濃度が得られることを示した。

2) 臨床成績 (Table 3, 4)

全症例の総合臨床成績は、著効1例、有効5、やや有効2例であった。細菌学的には*M. catarrhalis* 1株、*S. aureus* 1株の2株が検出され、2株共消失した。

やや有効の2例はいずれも1200mg投与例で気管支拡張症感染(症例5)と肺気腫に気管支炎を併発した症例(症例7)である。症例5では起炎菌は消失し胸部レ線上陰影は改善されたが、自他覚症の改善が悪くやや有効と判定し、症例7では解熱、せき、痰は改善されたが、投与8日目より血痰出現し、本剤の効果の限界と考え抗生剤を変更しやや有効と判定した。

副作用および臨床検査値の異常変動は全例に見られなかった (Table 4)。

以上を総合した有用性判定では、極めて有用1例、有用5例、やや有用2例であった。本剤は軽症の呼吸器感染症に有用な薬剤であると思われた。

III. 考 案

本剤は新しく開発された経口用ペニム系抗生剤で、広範囲の抗菌スペクトルを有する特徴を持つ。これらの菌には*Staphylococcus*属、*Streptococcus*属、*E. coli*、*Klebsiella*属、*Enterobacter*属、*Serratia*属、*H. influenzae*、*M. catarrhalis*、*Peptostreptococcus*属などが含まれている。 β -lactamaseに対して本剤は極めて安定であるが、*Pseudomonas aeruginosa*に対しては抗菌力は示さない。しかしMRSAに対するMIC₅₀は優れた値を示す。これらの菌は*P. aeruginosa*を除く呼吸器感染症の起炎菌のほとんどが含まれている。

以上の抗菌スペクトルより軽症並びに中等症の呼吸器感染症には有用と思われたので、まず、血中濃度の測定を行い、また軽症の呼吸器感染症に対して本剤の

Table 3. Clinical summary of patients treated with SY5555

| Case No. | Sex | Age | Infection disease | Underlying disease | Severity | Causative organism | B.T. | Property & volume of sputum | WBC (/mm ³) | CRP | ESR | SY5555 dosage | | | Clinical effect | Bacteriological effect | Side effect |
|----------|-----|-----|---------------------------------|--------------------|----------|-----------------------------------|--------|-----------------------------|-------------------------|------|-------|---------------|-----------------|-----------|-----------------|------------------------|-------------|
| | | | | | | | | | | | | Daily (mg) | Duration (days) | Total (g) | | | |
| 1 | F | 66 | Bronchiectasis+ infection | Bronchiectasis | Mild | <i>S. aureus</i> | 36.6 ↓ | P, + ↓ | 6,800 ↓ | 5+ ↓ | 900 | 14 | 12.6 | Excellent | Eradicated | None | |
| 2 | M | 64 | Pneumocystosis Bronchial asthma | Bronchiectasis | Mild | Normal flora | 36.5 ↓ | M, + ↓ | 5,800 | 1+ ↓ | 900 | 21 | 18.9 | Good | Unknown | None | |
| 3 | F | 40 | Bronchiectasis+ infection | Bronchiectasis | Mild | Unknown | 36.6 ↓ | P, + ↓ | 4,900 ↓ | 7 ↓ | 900 | 11 | 900 | 21 | 18.9 | Good | Unknown |
| 4 | F | 18 | Bronchitis | Chronic bronchitis | Mild | Not done | 36.0 ↓ | P, + — | 6,100 ↓ | 7 ↓ | 900 | 7 | 6.3 | Good | Unknown | None | |
| 5 | F | 66 | Bronchiectasis+ infection | Bronchiectasis | Mild | <i>M. catarrhalis</i> temperature | 36.9 ↓ | P, + ↓ | 12,300 ↓ | 6+ ↓ | 38 | 7 ↓ | 6.3 | Good | Unknown | None | |
| 6 | F | 82 | Ischemic heart disease | Chronic bronchitis | Mild | Not done temperature | 36.4 ↓ | P, + ↓ | 10,500 — | 7 ↓ | 900 | 14 | 16.8 | Fair | Eradicated | None | |
| 7 | M | 72 | Emphysema + infection | Emphysema | Mild | Normal flora | 37.6 ↓ | P, 40ml ↓ | 8,200 ↓ | 2+ ↓ | 1,200 | 14 | 16.8 | Good | Unknown | None | |
| 8 | F | 45 | Bronchiectasis+ infection | Bronchiectasis | Mild | Normal flora | 36.8 ↓ | P, 5ml ↓ | 9,600 ↓ | 3+ ↓ | 1,200 | 13 | 12.0 | Fair | Unknown | None | |

Table 4. Laboratory findings before and after SY5555 treatment

| Case No. | | Hematological findings | | | | | Blood chemistry (Liver function) | | | | | Blood chemistry (Renal function) | | | | |
|----------|---|--------------------------------------|--------------|-----------|---------------|---|----------------------------------|---------------|---------------|-------------------|------------|----------------------------------|-----------------|---------------|--------------|---------------|
| | | RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$) | Hb (g/dl) | Ht (%) | Eosino (%) | Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$) | GOT (IU/l) | GPT (IU/l) | ALP (IU/l) | T-Bil. (mg/dl) | LDH (U) | BUN (mg/dl) | S-Cr (mg/dl) | Na (mEq/l) | K (mEq/l) | Cl (mEq/l) |
| 1 | A | 381 | 12.1 | 36.5 | 5 | 23.7 | 26 | 21 | 138 | 0.2 | 354 | 14 | 0.7 | | | |
| | B | 372 | 11.7 | 36.1 | 5 | 22.9 | 18 | 10 | 134 | 0.3 | 346 | 15 | 0.7 | | | |
| 2 | A | 418 | 15.5 | 44.5 | 2 | 20.7 | 26 | 11 | 166 | 0.2 | 369 | 8 | 0.5 | | | |
| | B | 418 | 15.7 | 45.9 | 5 | 18.8 | 28 | 13 | 176 | 0.2 | 380 | 11 | 0.6 | | | |
| 3 | A | 432 | 14.0 | 39.8 | 0 | 20.6 | 19 | 13 | 112 | 0.9 | 303 | 16 | 0.8 | 142 | 3.7 | 106 |
| | B | 426 | 13.7 | 39.8 | 0 | 19.8 | 21 | 15 | 115 | 0.6 | 295 | 13 | 0.6 | 142 | 3.7 | 103 |
| 4 | A | 497 | 15.2 | 43.0 | 6 | 34.8 | 16 | 7 | 209 | 1.0 | 324 | 10 | 0.5 | 139 | 4.6 | 99 |
| | B | 457 | 13.8 | 39.4 | 3 | 46.1 | 16 | 7 | 175 | 0.6 | 309 | 10 | 0.5 | 139 | 4.2 | 104 |
| 5 | A | 355 | 11.6 | 35.1 | 4 | 23.2 | 18 | 11 | 148 | 0.4 | 372 | 20 | 0.8 | | | |
| | B | 392 | 12.3 | 38.3 | 1 | 24.6 | 22 | 15 | 159 | 0.5 | 359 | 15 | 0.7 | | | |
| 6 | A | 403 | 12.4 | 37.6 | 0 | 25.4 | 77 | 35 | 146 | 0.3 | 429 | 25 | 1.0 | | | |
| | B | 436 | 13.7 | 40.9 | 0 | 20.9 | 23 | 13 | 158 | 0.3 | 338 | 19 | 0.9 | | | |
| 7 | A | 467 | 15.6 | 46.4 | 1 | 21.7 | 35 | 18 | 139 | 0.2 | 476 | 18 | 0.7 | 138 | 4.2 | 101 |
| | B | 434 | 13.5 | 40.2 | 3 | 18.8 | 26 | 22 | 133 | 0.3 | 352 | 26 | 0.6 | 144 | 4.1 | 108 |
| 8 | A | 431 | 13.0 | 37.7 | 1 | 26.5 | 16 | 6 | 147 | 0.5 | 310 | 12 | 0.6 | 144 | 3.9 | 105 |
| | B | 425 | 12.7 | 37.3 | 0 | 23.1 | 18 | 7 | 148 | 0.4 | 319 | 12 | 0.6 | 141 | 4.0 | 103 |

A : before treatment

B : after treatment

使用を試みた。

我々²⁻⁷⁾は現在まで呼吸器疾患有する比較的高齢者を対象として各種の抗生素、抗菌剤の血中濃度を測定し、健常成人のそれと比較検討してきた。今回は、慢性呼吸器疾患で入院中の高齢者12症例に対して、本剤300mg 1回投与時の血漿中薬剤濃度を経時的に測定し、薬物動力学的に検討した。但し、上記12症例以外に、59歳、男性1例に投与したが、高齢者（平均年齢76.5歳）を対象に解析したため除外した。

本剤における健常成人の成績は報告されているが高齢者のそれはない。健常成人男子を対象とした第I相試験⁸⁾の成績では、300mg 空腹時単回投与の場合、 C_{\max} 6.24 $\mu\text{g}/\text{ml}$, T_{\max} 1.04 h, $T_{1/2}$ 0.85 h, $AUC_{(0-24)}$ 11.72 $\text{h}\cdot\mu\text{g}/\text{ml}$ であり、食後投与の場合 T_{\max} が約1時間遅延したが、その他のパラメータについては食事摂取による影響はほとんど認められなかったとしている。

健康成人の成績と今回の呼吸器感染症を有する高齢者の成績を比較すると、高齢者では C_{\max} は3.49 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と低値、 T_{\max} は3.17 h, $T_{1/2}$ は1.61 h と延長され、血中濃度が緩やかに低下していく成績であるが、 $AUC_{(0-\infty)}$ はやや増加の傾向を示した。これらの成績から高齢者では排泄遅延を示すものではないかと思われた。年齢を考えれば一般検査で見る限り肝及び腎機能は1例を除

きほぼ正常であるが、 C_{cr} の値でみると、多分年齢の影響によると思われるが測定した11例すべての症例で軽度以上の腎排泄能不全を示した。そこで C_{\max} , $AUC_{(0-\infty)}$ と C_{cr} との相関を見ると相関係数はそれぞれ-0.78, -0.88で明らかに高い相関を認めた。対象が高齢者で、呼吸器疾患有することにより第I相試験と異なった成績を示したのであろうが、日常臨床には参考になる成績と思われた。

呼吸器感染症に対する本剤の使用経験では、今回はすべて軽症例であったが著効1例、有効5例、やや有効2例であり肺炎、気管支炎共ほぼ満足すべき成績であった。起炎菌が同定された2例、*S. aureus* と *M. catarrhalis* の各1株は共に消失した。

副作用、臨床検査値の異常変動は全例に見られなかった。

有用性判定では、極めて有用1例、有用5例、やや有用2例であった。

以上の成績より本剤は軽症の呼吸器感染症に有用な薬剤であると思われた。

IV. 結 語

呼吸器感染症で入院中であるが比較的定期で67~85歳と高齢者12名にSY5555 300mgを単回投与し、血中濃度を測定したが、第I相試験の報告にある

健康成人の成績とはやや異なる成績であった。しかし、高齢者でも比較的高い血中濃度の上昇がみられ、呼吸器感染症の代表的起炎菌の MIC より考えて呼吸器感染症には有用であることが示唆された。

また 8 例の軽症呼吸器感染症に本剤 1 日 900 または 1200mg, 7~21 日投与し、満足すべき成績が得られた。副作用、臨床検査値の異常変動はいずれも見られなかった。

以上より本剤は気道系感染、肺炎を問わず軽症の呼吸器感染症には有用であると思われた。

文 献

- 1) 斎藤 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) 高本正祇、北原義也、原田泰子、石橋凡雄、篠田 厚：T-2588の呼吸器感染症に対する使用経験ならびに血中濃度測定の検討。Chemotherapy 34 (S-2) : 509~514, 1986
- 3) 高本正祇、原田泰子、北原義也、石橋凡雄、篠田 厚：

呼吸器感染症に対する HBK の使用経験ならびに血中濃度の測定。Chemotherapy 34(S-1) : 306~316, 1986

- 4) 高本正祇、原田泰子、北原義也、石橋凡雄、篠田 厚：Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) の呼吸器感染症における使用経験および血中濃度の測定。Chemotherapy 33 (S-4) : 687~693, 1985
- 5) 高本正祇、原田 進、原田泰子、石橋凡雄、篠田 厚：呼吸器感染症に対する CS-807 の使用経験ならびに血中濃度の検討。Chemotherapy 36 : 558~564, 1988
- 6) 高本正祇、北原義也、石橋凡雄、篠田 厚：呼吸器感染症に対する Cefdinir の使用経験。Chemotherapy 37 (S-2) : 554~559, 1989
- 7) 高本正祇、北原義也、石橋凡雄、篠田 厚：呼吸器感染症に対する NY-198 の使用経験ならびに血中濃度の測定。Chemotherapy 36 (S-2) : 738~744, 1988
- 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

Laboratory and clinical studies on SY5555 in respiratory infections

Masahiro Takamoto, Yasuko Harada, Tsuneo Ishibashi and Atsushi Shinoda

Department of Internal Medicine, National Sanatorium Ohmuta Hospital

1044-1 Tachibana, Ohmata 837, Japan

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

1. The pharmacokinetics of SY5555 in elderly patients were evaluated. The drug was orally administered to 12 elderly patients (mean age 76.5 years) with respiratory infections at a single dose of 300 mg. The pharmacokinetic parameters of SY5555 in elderly patients were as follows : T_{max} 3.17 h, C_{max} 3.49 $\mu\text{g}/\text{ml}$, $T_{1/2}$ 1.61 h, and $AUC_{(0-\infty)}$ 16.49 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. In comparison with the parameters in younger healthy volunteers (mean age 29.2 years), the T_{max} and $T_{1/2}$ for elderly patients were prolonged, the C_{max} was lower and the $AUC_{(0-\infty)}$ was larger.

In 11 patients with slightly or moderately impaired renal function, C_{max} and $AUC_{(0-\infty)}$ were closely related with CrCl .

2. SY5555 was used to treat 8 patients with respiratory infections : 4 with bronchiectasis, 2 with chronic bronchitis, one with emphysema and one with pneumonia. The daily dose was 900 or 1,200 mg t.i.d. with a treatment duration of 7~21 days and a total dose of 6.3~18.9 g.

The clinical response in 8 patients was excellent in one, good in 5 and fair in 2 ; the overall efficacy rate was 75%. The causative organisms isolated from the sputum of 2 cases (*Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*) were eradicated. 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 infections.