

呼吸器感染症に対する SY5555 の基礎的ならびに臨床的検討

古賀 宏延・岩本 雅典・河野 茂・原 耕平

長崎大学医学部第二内科学教室*

餅田 親子・管原 和行・賀来 満夫

長崎大学医学部附属病院検査部細菌室

渡辺 講一・石崎 驍・大坪 孝和・井上 祐一

石野 徹・河野 謙治・矢次 正東

長崎大学医学部第二内科関連病院

新規ペネム系経口抗菌薬 SY5555 について、基礎的ならびに臨床的検討を行い、次の結果を得た。

1. 抗菌力：臨床分離株16菌種515株について最小発育阻止濃度(MIC)を測定し、imipenem (IPM), cefixime(CFIX), ceftaram(CFTM)と比較検討した。その結果、本剤は methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter anitratus* を除くグラム陽性菌、グラム陰性菌に良好な抗菌活性を示し、IPM とほぼ同等の成績であった。また、グラム陽性菌に対しては CFIX, CFTM よりも優れていた。

2. 体内濃度：1例において本剤300mgを食前に1回経口投与した時の血中および喀痰中濃度を高速液体クロマトグラフィー(HPLC)にて測定した。本剤投与1時間後に最高血中濃度1.32 μ g/mlを認め、最高喀痰中濃度は1～2時間後に0.45 μ g/mlに達し、本剤の速やかな肺内移行性が示唆された。また、2例において食後に300mgを1回経口投与したところ、投与2時間後に最高血中濃度1.17 μ g/ml, 1.54 μ g/mlを認めた。

3. 臨床的検討：呼吸器感染症14例に対して本剤を投与し、臨床効果および副作用について検討した。14例中、有効8例、やや有効2例、無効2例、判定不能2例で、臨床の有効率は66.7%であった。副作用は、嘔気、軟便が各1例にみられ、いずれも本剤投与中止により消失した。臨床検査値異常変動は好酸球増多、血小板減少、BUN上昇が各1例に認められたが、いずれも軽度であった。

Key words : SY5555, 抗菌力, 喀痰内濃度, 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より共同開発された新しいペネム系経口抗生物質である。本剤は好気性ならびに嫌気性のグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトルを有し、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する抗菌力は従来のセフェム系経口抗生物質に比し優れている^{1,2)}。

今回我々は基礎的検討として、本剤の各種細菌に対する *in vitro* の抗菌力を測定するとともに、本剤投与後の血中および喀痰中濃度を HPLC にて測定した。また臨床的検討として、呼吸器感染症14例に本剤を投与し、その臨床的效果ならびに副作用について検討したので報告する。

I. 試験方法

1. 抗菌力

長崎大学医学部附属病院検査部細菌室において各種臨床材料から分離された、グラム陽性菌5菌種189株〔methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) 32株, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 32株, *Staphylococcus epidermidis* 32株, *Streptococcus pyogenes* 30株, *Streptococcus pneumoniae* 31株, *Enterococcus faecalis* 32株〕およびグラム陰性菌11菌種326株 (*Branhamella catarrhalis* 32株, *Escherichia coli* 32株, *Klebsiella pneumoniae* 32株, *Enterobacter cloacae* 32株, *Proteus mirabilis* 18株, *Proteus vulgaris* 22株, *Morganella morganii* 32株, *Citrobacter freundii* 31株, *Pseudomonas aer-*

Table 1. Antibacterial activities of SY5555 and other antibiotics against clinical isolates

Test organism (No. of strains)	Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$)*		
		Range	50%	90%
<i>S. aureus</i> [MSSA] (32)	SY5555	0.06~1	0.12	0.5
	imipenem	$\leq 0.03 \sim 0.25$	≤ 0.03	0.06
	cefixime	4~>64	8	16
	cefteram	2~64	2	16
<i>S. aureus</i> [MRSA] (32)	SY5555	0.12~>64	1	>64
	imipenem	$\leq 0.03 \sim 64$	0.12	32
	cefixime	4~>64	64	>64
	cefteram	2~>64	64	>64
<i>S. epidermidis</i> (32)	SY5555	0.06~>64	0.25	1
	imipenem	$\leq 0.03 \sim >64$	0.25	8
	cefixime	2~>64	16	>64
	cefteram	1~>64	16	>64
<i>S. pyogenes</i> (30)	SY5555	≤ 0.03	≤ 0.03	≤ 0.03
	imipenem	≤ 0.03	≤ 0.03	≤ 0.03
	cefixime	0.06~0.12	0.12	0.12
	cefteram	≤ 0.03	≤ 0.03	≤ 0.03
<i>S. pneumoniae</i> (31)	SY5555	$\leq 0.03 \sim 0.06$	≤ 0.03	≤ 0.03
	imipenem	≤ 0.03	≤ 0.03	≤ 0.03
	cefixime	0.12~0.5	0.25	0.5
	cefteram	$\leq 0.03 \sim 0.12$	≤ 0.03	0.12
<i>E. faecalis</i> (32)	SY5555	0.25~2	1	2
	imipenem	0.5~2	1	1
	cefixime	0.5~>64	64	>64
	cefteram	0.25~>64	32	>64
<i>B. catarrhalis</i> (32)	SY5555	$\leq 0.03 \sim 0.5$	0.25	0.5
	imipenem	$\leq 0.03 \sim 0.06$	≤ 0.03	≤ 0.03
	cefixime	$\leq 0.03 \sim 0.5$	0.12	0.25
	cefteram	$\leq 0.03 \sim 2$	0.25	1
<i>E. coli</i> (32)	SY5555	0.25~2	0.5	1
	imipenem	$\leq 0.06 \sim 0.12$	0.12	0.12
	cefixime	$\leq 0.06 \sim 32$	0.12	0.5
	cefteram	$\leq 0.06 \sim 4$	0.12	0.5
<i>K. pneumoniae</i> (32)	SY5555	0.12~1	0.25	0.5
	imipenem	$\leq 0.06 \sim 0.5$	0.12	0.25
	cefixime	$\leq 0.06 \sim 0.12$	≤ 0.06	≤ 0.06
	cefteram	$\leq 0.06 \sim 0.5$	0.12	0.25
<i>E. cloacae</i> (32)	SY5555	0.25~8	1	4
	imipenem	0.12~2	0.5	1
	cefixime	0.12~>128	1	>128
	cefteram	0.12~>128	0.5	>128
<i>P. mirabilis</i> (18)	SY5555	0.12~1	0.25	0.5
	imipenem	0.25~4	2	4
	cefixime	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06
	cefteram	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06

MSSA : methicillin-sensitive *S. aureus*

MRSA : methicillin-resistant *S. aureus*

*50% and 90% MICs required to inhibit 50 and 90% of strains, respectively.

Table 1. (Continued)

Test organism (No. of strains)	Antibiotic	MIC (μg/ml)*		
		Range	50%	90%
<i>P. vulgaris</i> (22)	SY5555	0.5~4	1	2
	imipenem	1~4	2	2
	cefixime	≤0.06~2	≤0.06	1
	cefteram	≤0.06~>128	1	128
<i>M. morganii</i> (32)	SY5555	1~8	1	4
	imipenem	0.5~2	2	2
	cefixime	≤0.06~>128	2	32
	cefteram	≤0.06~128	0.25	16
<i>C. freundii</i> (31)	SY5555	0.25~8	1	4
	imipenem	0.12~2	0.5	1
	cefixime	≤0.06~>128	8	>128
	cefteram	0.25~>128	4	>128
<i>H. influenzae</i> (31)	SY5555	≤0.03~2	0.5	2
	imipenem	0.06~8	0.5	8
	cefixime	≤0.03~0.06	≤0.03	0.06
	cefteram	≤0.03~0.06	≤0.03	≤0.03
<i>P. aeruginosa</i> (32)	SY5555	16~64	16	64
	imipenem	0.5~32	1	16
	cefixime	16~>128	64	>128
	cefteram	32~>128	128	>128
<i>A. anitratus</i> (32)	SY5555	2~16	4	16
	imipenem	≤0.06~4	0.25	0.25
	cefixime	1~32	8	16
	cefteram	8~>128	16	32

*50% and 90% MICs required to inhibit 50 and 90% of strains, respectively.

uginosa 32株, *Haemophilus influenzae* 31株, *Acinetobacter anitratus* 32株) の計515株を用いて, SY5555 および他3薬剤(imipenem (IPM), cefixime (CFIX), cefteram (CFTM)) の最小発育阻止濃度(MIC)を測定し, 比較検討した。MICの測定はMIC2000(ダイナテック社)を用いたマイクロブイヨン希釈法を採用し, 接種菌量は10⁵cfu/mlとなるよう調整した。なお, 本法と化学療学会規定の寒天平板希釈法によるMIC値測定法との間にはきわめて良好な相関性が認められている³⁾。

2. 血中および喀痰中濃度

慢性気道感染症患者3例のうち, 1例は食前に, 2例は食後に本剤300mgを経口投与し, 投与後1時間, 2時間, 4時間, 6時間目に採血を行った。また, 食前に投与した1例については同時に投与開始後1時間毎に全喀痰を蓄痰させ, 6時間まで採取した。これら血清中および喀痰中の本剤の濃度をHPLCを用いて測定した。

3. 臨床的検討

1) 対象症例, 投与量

長崎大学医学部第二内科および関連施設における呼吸器感染症患者14名(男性6名, 女性8名)を対象として, 本剤の有効性を検討した。症例の内訳は, 急性気管支炎1例, 肺炎6例, 慢性気管支炎5例, 気管支拡張症2例であった。投与方法は1回150~300mgを1日3回経口投与し, 投与期間は2~14日間, 総投与量は1.2~12.6gであった。

2) 効果判定基準

臨床効果の判定は, 本剤投与前後の自覚症状, 胸部X線所見, 喀痰内細菌検査, 白血球数, CRP, 血沈, 体温などの検査所見を参考にして, 総合的に, 著効, 有効, やや有効, 無効の4段階にて判定した。

II. 成績

1. 抗菌力

臨床分離株16菌種515株に対する本剤および他3薬剤の抗菌活性の成績をMIC域およびMIC₅₀, MIC₉₀値でTable 1に示した。

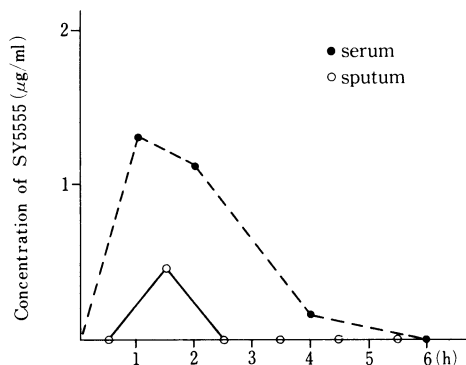


Fig. 1. Concentration of SY5555 in sera and sputa of a patient with bronchiectasis administered before breakfast (62y. M. 58.0kg 300mg p.o.)

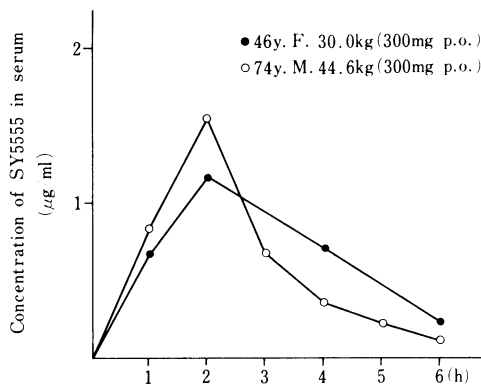


Fig. 2. Concentration of SY5555 in sera of two patients administered after breakfast

グラム陽性菌の中で、MSSAに対するMIC域は0.06~1μg/ml, MIC₉₀値は0.5μg/mlであり、この成績はIPMより8倍劣るが、CFIX, CFTMより32倍優れた成績であった。MRSAに対するMIC域は0.12~>64μg/mlと幅広く分布し、MIC₉₀値は>64μg/mlであり、他剤と同様に弱い抗菌力であった。*S. epidermidis*に対するMIC₉₀値は1μg/mlで比較薬剤中最も優れており、IPMより8倍、CFIX, CFTMより64倍以上優れた成績であった。*S. pyogenes*に対しては全株0.03μg/ml以下のMICであり、IPM, CFTMと同等でCFIXより4倍優れた成績であった。*S. pneumoniae*に対してもMIC₉₀値は0.03μg/ml以下でIPMと同等、CFTM, CFIXより4~16倍優れた成績であった。*E. faecalis*に対するMIC域は0.25~2μg/ml, MIC₉₀値は2μg/mlであり、この成績はIPMより2倍劣るが、CFIXとCFTMより32倍以上優れた成績であった。以上のように本剤のMICはMRSAを除くグラム陽性菌、特に*S. pyogenes*, *S. pneumoniae*に対して極めて優れた成績であり、MSSA, *S. epidermidis*, *E. faecalis*に対しても経口セフェム系薬剤より優れたMICを示した。

グラム陰性菌では、*B. catarrhalis*に対するMIC域は≤0.03~0.5μg/ml, MIC₉₀値は0.5μg/mlでIPMより16倍、CFIXより2倍劣るが、CFTMより2倍優れた成績であった。*E. coli*に対するMIC域は0.25~2μg/ml, MIC₉₀値が1μg/mlで、IPMより8倍、他2剤より2倍劣っていた。*K. pneumoniae*に対してはMIC域は0.12~1μg/ml, MIC₉₀値は0.5μg/mlでCFIXより8倍、他2剤より2倍劣っていた。*E. cloacae*に対するMIC域は0.25~8μg/ml, MIC₉₀値は4μg/mlで

IPMより4倍劣っていたが、他の経口セフェム剤より64倍以上優れていた。*P. mirabilis*に対するMIC域は0.12~1μg/ml, MIC₉₀値は0.5μg/mlでCFIXやCFTMより8倍劣っていたがIPMより8倍優れていた。*P. vulgaris*に対するMIC域は0.5~4μg/ml, MIC₉₀値は2μg/mlでCFIXより2倍劣っていたが、IPMと同等で、CFTMより32倍優れていた。*M. Morganii*に対するMIC域は1~8μg/ml, MIC₉₀値は4μg/mlでIPMより2倍劣っていたが、他の経口セフェム剤より4~8倍優れていた。*C. freundii*に対するMIC域は0.25~8μg/ml, MIC₉₀値は4μg/mlでIPMより4倍劣っていたが、他の経口セフェム剤より64倍以上優れていた。*H. influenzae*に対するMIC域は≤0.03~2μg/ml, MIC₉₀値は2μg/mlで他の経口セフェム剤より32~64倍劣っていたが、IPMより4倍優れていた。*P. aeruginosa*に対するMIC域は16~64μg/ml, MIC₉₀値は64μg/ml, *A. anitratus*に対するMIC域は2~16μg/ml, MIC₉₀値は16μg/mlで、他の経口セフェム剤と同様に弱い抗菌力であった。以上のようにグラム陰性菌に対する本剤のMICは*P. aeruginosa*, *A. anitratus*を除いて、良好な成績を示した。

2. 血中および喀痰中濃度

Fig. 1に示したように、食前に投与した1例において、投与1時間後に最高血中濃度は1.32μg/mlを示し、6時間後には定量限界(0.05μg/ml)以下となった。喀痰中濃度は1~2時間後で0.45μg/mlのピークを示し、3時間以後は定量限界(0.05μg/ml)以下となった。また、食後に投与した2例においては、最高血中濃度は、いずれも食前投与例よりも1時間遅く投与2時間後に観察された。そのときの濃度はそれぞれ1.17

Table 2. Clinical and bacteriological efficacy of SY5555

No.	Age Sex	Clinical diagnosis	Dose (days) Total	Isolated organisms	B.T. (℃)	WBC (/mm ³)	CRP	ESR (mm/h)	Clinical efficacy	Side- effects Remarks
1	81 M	chronic bronchitis	150mg×3 (14) 6.3g	<i>B. catarrhalis</i> (2×10 ⁷) ↓ <i>H. parainfluenzae</i> (3×10 ⁵)	38.0 ↓ 36.7	5,500 ↓ 7,500	9.21 ↓ 4.19	57 ↓	good	(-)
2	62 M	pneumonia	200mg×3 (8) 4.8g	<i>H. influenzae</i> (+) ↓ <i>H. influenzae</i> (卄)	36.7 ↓ 35.6	5,900 ↓ 9,100	0.52 ↓ 0.43	↓ ↓ 13	poor	(-)
3	75 M	pneumonia	300mg×3 (14) 12.6g	<i>S. pneumoniae</i> (卄) ↓ normal flora	38.3 ↓ 35.8	9,900 ↓ 5,500	7.37 ↓ 0.11	68 ↓ 36	good	(-)
4	70 F	chronic bronchitis	200mg×3 (7) 4.2g	normal flora ↓ <i>Candida</i> (+)*, <i>P. aeruginosa</i> *	36.8 ↓ 39.5*	8,300 ↓ 8,000*	4.1 ↓ 7.6*	↓ ↓ 100*	unknown	* : due to aspiration pneumonia
5	28 F	pneumonia	300mg×3 (14) 12.3g	normal flora ↓ <i>H. influenzae</i> (5×10 ⁷)	37.8 ↓ 36.8	5,400 ↓ 6,000	0.8 ↓ 0.9	57 ↓ 28	good	(-)
6	68 F	pneumonia	300mg×3 (13) 11.7g	normal flora ↓ not tested	37.3 ↓ 36.4	11,600 ↓ 5,700	3.9 ↓ 0.0	↓ ↓	good	BUN ↑ (17.2→25.8)
7	33 F	pneumonia	300mg×3 (7) 6.3g	normal flora ↓ normal flora	36.8 ↓ 36.9	9,500 ↓ 4,300	3.2 ↓ -	↓ ↓	good	(-)
8	77 M	chronic bronchitis	300mg×3 (14) 12.6g	<i>H. influenzae</i> (8×10 ⁸) ↓ <i>H. influenzae</i> (1×10 ⁹) <i>P. aeruginosa</i> (9×10 ⁶)	36.3 ↓ 36.2	7,100 ↓ 7,200	卄 ↓ -	44 ↓ 27	fair	Plt. ↓ (18.6→9.3)
9	69 M	pneumonia	200mg×3 (5) 3.2g	normal flora ↓ normal flora	38.0 ↓ 36.7	13,900 ↓ 5,000	6.2 ↓ 0.19	↓ ↓	good	loosen stool
10	27 F	acute bronchitis	200mg×3 (2) 1.2g	normal flora ↓ not tested	37.2 ↓ 36.6	10,900 ↓	0.32 ↓	5 ↓	unknown	nausea
11	58 F	bronchi- ectasis	200mg×3 (7) 4.2g	<i>H. influenzae</i> (1×10 ⁸) <i>S. pneumoniae</i> (2×10 ⁶) ↓ <i>H. influenzae</i> (3×10 ⁸)	36.3 ↓ 36.3	11,000 ↓ 14,400	0.87 ↓ 3.17	33 ↓	poor	(-)
12	38 F	chronic bronchitis	300mg×3 (13) 11.7g	<i>P. aeruginosa</i> (5×10 ⁷) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (3×10 ⁷)	36.2 ↓ 36.3	11,900 ↓ 6,100	0.6 ↓ 1.1	90 ↓ 82	fair	(-)
13	76 F	bronchi- ectasis	300mg×3 (14) 12.6g	<i>S. pneumoniae</i> (3×10 ⁷) ↓ normal flora	35.9 ↓ 35.7	7,200 ↓ 6,500	3.4 ↓ 1.4	116 ↓ 100	good	(-)
14	65 M	chronic bronchitis	300mg×3 (14) 12.6g	<i>B. catarrhalis</i> (8×10 ⁷) ↓ <i>B. catarrhalis</i> (1×10 ⁸) <i>H. influenzae</i> (1×10 ⁸)	37.2 ↓ 36.1	6,600 ↓ 4,800	3.8 ↓ -	71 ↓ 36	good	Eosino ↑ (3%→17%)

Table 3. Clinical efficacy of SY5555

Diagnosis	Excel- lent	Good	Fair	Poor	Un- known	Total
Acute bronchitis					1	1
Pneumonia		5		1		6
Chronic bronchitis		2	2		1	5
Bronhiectasis		1		1		2
Total		8	2	2	2	14

Efficacy rate 66.7% (8/12)

μg/ml, 1.54μg/mlであった (Fig. 2)。

3. 臨床的検討

1) 臨床効果

14例の臨床成績を Table 2 に示した。これらのうち、症例 4 の慢性気管支炎患者は誤嚥性肺炎併発のため、また症例10の急性気管支炎患者は副作用発現のため本剤投与中止となり、いずれも判定不能とした。総合的な臨床効果判定を Table 3 に示した。効果判定が可能であった12例中、有効 8 例、やや有効 2 例、無効 2 例で有効率は66.7%であった。疾患別に有効率をみると、肺炎では 6 例中 5 例が有効、慢性気管支炎では 4 例中 2 例が有効、気管支拡張症では 2 例中 1 例が有効であった。無効例が 2 例 (症例 2, 症例11) にみられたが、症例 2 は *H. influenzae* による肺炎症例で、細菌学的に不変、炎症所見および胸部 X 線所見にも改善がみられなかったため、無効と判定した。症例11は気管支拡張症で起炎菌は *H. influenzae* と *S. pneumoniae* であったが、*H. influenzae* が残存し、臨床症状も不変で、炎症所見が悪化したために無効とした。

2) 細菌学的効果

細菌学的効果を Table 4 に示す。起炎菌を同定できた 8 例から 9 株が分離された。*S. pneumoniae* は 3 株分離され、全て消失した。*B. catarrhalis* は 2 株分離され、1 株は残存し、1 株は *H. parainfluenzae* に菌交代した。*P. aeruginosa* 1 株と *H. influenzae* 3 株はいずれも不変であった。総合的には分離された 9 株中 4 株が消失した。なお本剤投与後先に述べた *H. parainfluenzae* 1 株と *H. influenzae* 2 株とが新たに出現した。

3) 副作用

Table 2 の右端のカラムに、各症例の自他覚的な副作用および臨床検査値異常変動を示した。副作用は、嘔気と軟便が各 1 例に認められたが、いずれも本剤投与中止により消失した。臨床検査値異常変動は好酸球増多、血小板減少、BUN 上昇が各 1 例に認められたが、いずれも軽度であり、臨床生活上問題となるもの

Table 4. Bacteriological efficacy of SY5555

Organisms	Eradicated	Decreased	Persisted	Changed	Total
<i>S. pneumoniae</i>	3				3
<i>B. catarrhalis</i>			1	1	2
<i>P. aeruginosa</i>			1		1
<i>H. influenzae</i>			3		3
Total	3		5	1	9

Eradication rate 44.4% (4/9)

はなかった。

III. 考 察

新しいペネム系経口抗生物質である SY5555 は、非エステル型の薬剤で、消化管より原体のまま速やかに吸収され、その血中半減期は約 1 時間である。本剤はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトルを有しており、特にグラム陽性菌や嫌気性菌に対しては、従来のセフェム系経口剤に比し優れた抗菌力を有している^{1,2)}。本剤の抗菌活性に関する我々の検討でも良好な成績が得られ、MRSA を除くグラム陽性菌に対して優れた抗菌力を示した。特に、MSSA, *S. epidermidis*, *E. faecalis* に対しては CFTM, CFIX より 32~64 倍以上優れた成績であった。また、肺炎を含む急性の呼吸器感染症の主要起炎菌である *S. pneumoniae* に対する MIC₉₀ 値は ≤0.03μg/ml と極めて優れた成績であった。グラム陰性菌に対してはセフェム系経口剤と同様、*P. aeruginosa*, *A. anitratus* に対する抗菌力は弱いものの、全体的にバランスのとれた良好な抗菌力を示した。

本剤の喀痰中移行は、最高血中濃度の約 34% であり、良好な移行性が認められた。また、最高血中濃度の到達時間は、食前投与で 1 時間、食後投与で 2 時間であり、食後投与の方が 1 時間遅延したが、最高血中濃度はほぼ同じであった。以上より、本剤の速やかな消化管吸収性と良好な肺内移行が確認されるとともに、本剤の吸収は食事の影響を受けにくいことが示唆された。

呼吸器感染症患者 14 例に本剤を投与し、その有効性を検討した結果、肺炎に対する臨床効果は、6 例中 5 例が有効であったが、慢性気管支炎および気管支拡張症患者に対しては 6 例中 3 例の有効性にとどまった。また、細菌学的効果は、グラム陽性菌の *S. pneumoniae* に対しては、分離された 3 株全てが消失したものの、グラム陰性菌である *B. catarrhalis* は 2 株中 1 株、*H. influenzae* 3 株および *P. aeruginosa* 1 株はいずれも不変であり、本剤の *in vitro* の抗菌力をほぼ反映した結

果であった。

副作用は嘔気と軟便が各1例に発現したが、本剤の投与を中止することにより、いずれも消失した。また、臨床検査値異常変動は、軽度の好酸球増多、血小板減少、BUN上昇が各1例に認められたのみで、臨床的特に問題となるものはなく、本剤の高い安全性が示唆された。

以上述べたごとく、SY5555はグラム陽性菌からグラム陰性菌に至るまで副広い抗菌力を示し、安全性も高い薬剤であると思われた。しかし呼吸器感染症に対する有効性は、抗菌力の特長や細菌学的効果の結果より、肺炎を含む急性呼吸器感染症に対してより有用性の高い薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) Ishiguro M, Iwata H, Nakatsuka T, Tanaka R, Maeda Y, Nishihara T, Noguchi T, Nishino T : Studies on penem antibiotics 1. Synthesis and *in vitro* activity of novel 2-chiral substituted penems. J Antibiot 41 : 1685~1693, 1988
- 2) Nishino T, Maeda Y, Ohtsu E, Koizuka S, Nishihara T, Adachi H, Okamoto K, Ishiguro M : Studies on penem antibiotics 2. *In vitro* activity of SUN5555, a new oral penem. J Antibiot 42 : 977~988, 1989
- 3) 山口恵三 : ミクロバイオン希釈法(MIC2000)による細菌感受性試験。Chemotherapy 30 : 1515~1516, 1982
- 4) 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

Laboratory and clinical studies of SY5555

Hironobu Koga¹⁾, Masanori Iwamoto¹⁾, Shigeru Kohno¹⁾, Kohei Hara¹⁾,
Chikako Mochida²⁾, Kazuyuki Sugawara²⁾, Mitsuo Kaku²⁾, Koichi Watanabe³⁾,
Takeshi Ishizaki³⁾, Takakazu Otubo³⁾, Yuichi Inoue³⁾,
Toru Ishino³⁾, Kenji Kawano³⁾, Masaaki Yatsugi³⁾

¹⁾ Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine
1-7-1 Sakamoto, Nagasaki 852, Japan

²⁾ Department of Clinical Laboratory, Nagasaki University Hospital

³⁾ Affiliated Hospitals of Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine

A newly developed oral penem, SY5555, was compared *in vitro* and *in vivo* with imipenem (IPM), cefixime (CFIX) and ceftam (CFTM). The results were as follows:

1. Antimicrobial activity: The minimum inhibitory concentrations (MICs) against 515 clinical isolates of 16 different species were determined by the microbroth dilution method. SY5555 showed excellent antimicrobial activity against gram-positive and -negative bacteria except for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter anitratus*. The MICs of SY5555 were nearly equal to those of IPM, and those for gram-positive bacteria were greater than those of CFIX and CFTM.

2. SY5555 concentrations in serum and sputum: A patient was given 300 mg of SY5555 orally before meal and its concentrations in serum and sputum were measured at intervals using HPLC. A peak serum concentration of 1.32 $\mu\text{g/ml}$ was achieved 1 hour after administration, and the peak sputum level of 0.45 $\mu\text{g/ml}$ was observed 1~2 hours after administration. This suggests that SY5555 has rapid and good penetration into the lung. Similarly, two patients were given 300 mg of SY5555 orally after a meal. Peak concentrations in serum of 1.17 $\mu\text{g/ml}$ and 1.54 $\mu\text{g/ml}$ were achieved 2 hours after the administration.

3. Clinical efficacy and adverse reactions: 14 patients with respiratory tract infections were treated with SY5555, and the overall efficacy rate was 66.7% (good in 8 cases, fair in 2, poor in 2, not evaluable in 2). As to side effects, nausea and loose stool were observed in 2 cases but improved after the completion of SY5555 treatment. As to abnormal laboratory findings, eosinophilia in 1 case, decrease of platelets in 1 and elevation of BUN in 1 were observed, but they were mild and transient.