

SY5555のヒト腎ホモゲネート中における安定性

鈴木 恵三・堀場 優樹・加藤 忍

平塚市民病院泌尿器科

金井 靖・大沼 規 男

サントリー株式会社医薬センター

新しい経口用ペネム系抗菌薬であるSY5555について、ヒト腎及び対照として陰嚢内組織ホモゲネート中における安定性を検討した。SY5555は、腎（正常部及び腫瘍部）ホモゲネート中では分解されて、反応開始150分後には投与開始前の約60%まで低下していた。一方、陰嚢内組織ホモゲネート中ではSY5555は安定であった。

Key words : SY5555, 腎ホモゲネート, DHP-I, 安定性

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すすめられている新しい経口用ペネム系抗菌薬である。本薬は広域抗菌スペクトルと優れた抗菌力を有し、各種細菌産生の β -lactamaseに対しても安定である¹⁾。また、カルバペネム系抗菌薬と同様にヒト腎dehydropeptidase I (DHP-I)により分解されるが、imipenem (IPM)と比較して安定性がやや向上しており²⁾、DHP-I阻害剤などを併用しないで、単剤による投与が可能な薬剤である。

今回、ヒト組織ホモゲネート中におけるSY5555の安定性について検討し、若干の知見が得られたので報告する。

なお測定はサントリー株式会社臨床薬理研究室に依頼して行った。

対象とした腎組織は、腎腫瘍のため摘出されたヒト腎の正常部、腫瘍部と動物としてSD系雄性ラットより摘出した腎を用いた。対照としてはヒト陰嚢内組織の一部を用いた。なお、ヒト組織は摘出後速やかに -80°C にて凍結し、実験に供するまで凍結保存した。また、ラット腎組織は摘出後直ちに実験に供した。これら組織を細切した後、組織湿重量の3倍量の氷冷100 mM リン酸緩衝液 (pH 7.4) を加え、テフロンホモゲナイザーを用いてホモゲネート後に遠心分離 (1,200 G \times 10分間, 4°C) して上清を得た。上清 1 ml にSY5555溶液 (71.4 $\mu\text{g/ml}$) 4 ml を加えて反応液 (5 ml) とし、 37°C の湯浴中に入れて反応を開始した。反応開始後5, 15, 30, 60, 90, 120, 150分にそれぞれ反応液200 μl を採取し、等量のアセトニトリルを加えて反応を停止し、遠心分離 (7,000 G \times 15分間, 4°C) 後の上

清中のSY5555濃度をHPLC法³⁾により1回測定した。

ヒト組織ならびにラット腎のホモゲネート中における各反応時間後のSY5555の残存率 (反応開始前を100%としたとき) をFig.1に示した。ヒト腎の正常部及び腫瘍部における残存率はほぼ同様に推移し、反応開始150分後には両者とも約60%の残存率を示し、半減期はそれぞれ261分, 238分であった。一方、陰嚢内組織においては残存率はほとんど低下せず、150分後でも100%近い残存率であった (半減期約1,000分)。ラット腎においては、ヒト腎と比べて残存率の低下は速やかで、反応開始150分後では約20%まで低下し、半減期は73分であった。

SY5555は本邦初の経口用ペネム系抗菌薬である。本薬は、カルバペネム系抗菌薬と同様にヒト及びラット腎より精製されたDHP-Iにより分解されることが報告されている^{2,4)}が、ヒト腎DHP-Iに対する安定性はIPMより若干優れていた²⁾。また、組織ホモゲネート中の安定性については、ラットの腎及び肺ならびにヒト肺で検討された結果、ラットの腎及び肺では組織に存在するDHP-IによりSY5555は速やかに分解されたが⁴⁾、ヒト肺では安定であった¹⁾。今回、ヒト組織 (特に腎) ホモゲネート中における本薬の安定性を検討した結果、腎の正常部及び腫瘍部ではSY5555は分解され、その程度はほぼ同様であったが、陰嚢内組織では安定であった。一方、同時に行ったラットの腎に比べるとヒト腎の分解活性は低かった。

腎ホモゲネート中におけるSY5555の分解は、他のカルバペネム系抗菌薬⁵⁻⁷⁾と同様に腎に分布するDHP-Iによるものと推察されるが、正常部及び腫瘍部で

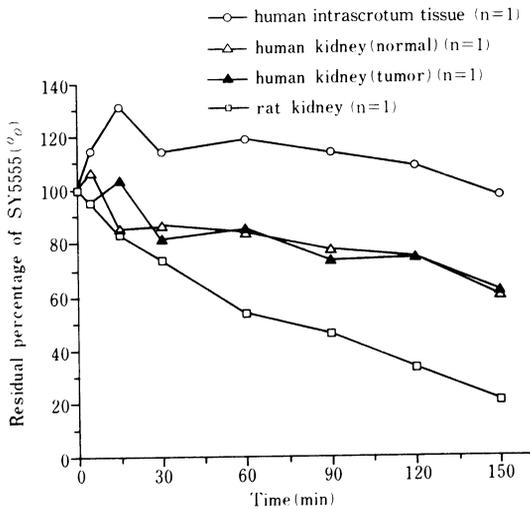


Fig. 1. Stability of SY5555 in tissue homogenate

DHP-I の分解活性はほとんど差がないと考えられた。また、陰嚢内組織には DHP-I が存在しないかあるいは存在したとしても腎に比べると分解活性が非常に低いために本薬は安定であったと考えられた。

腎ホモゲネート中における SY5555 の分解は、DHP-I 阻害剤であるシラスタチンにより完全に阻害され⁴⁾、また SY5555 は腎より単離・精製された DHP-I により分解され、抗菌活性をもたない 2 つの代謝物 (M-1, M-2) が生成されるとされている⁴⁾。さらに本剤をヒトに経口投与したときの血漿中及び尿中の代謝物を検討した場合、血漿中代謝物濃度は非常に低かったが、尿中代謝物濃度は高かった (M-1 は未変化体のほぼ 2 倍、M-2 は未変化体と同等) と報告されている⁸⁾。今回の試験より SY5555 は腎ホモゲネート中で分解された

ことから、尿中の代謝物は SY5555 が腎に存在する DHP-I により分解された後に排泄されたものと考えられる。

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) 横田 健, 神田佳代子, 館田(鈴木)映子, 春山宗忠, 坂之上佐和子: SY5555 の試験管内抗菌力と生物学的安定性. *Chemotherapy* 42 (S-1): 13~24, 1994
- 3) 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 修, 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
- 4) 金井 靖, 諸住なおみ, 米本儀之, 杉田 修, 大沼規男, 安達栄樹, 菊地康博: [¹⁴C] SY5555 の実験動物における体内動態—単回投与試験—. *Chemotherapy* 42 (S-1): 254~268, 1994
- 5) Kropp H, Sundelof J G, Hajdu R, Kahan F M: Metabolism of thienamycin and related carbapenem antibiotics by renal dipeptidase, dehydropeptidase-I. *Antimicrob Agents Chemother* 22: 62~70, 1982
- 6) 高萩英邦, 広田孝司, 松下洋子, 村松重基, 田中 実, 松尾英一: デヒドロペプチダーゼ I (DHP-I) の組織内分布の種差と panipenem の代謝に及ぼす影響. *Chemotherapy* 39 (S-3): 236~241, 1993
- 7) 住田能弘, 納田浩司, 多田央子, 上月庸生, 加藤益弘, 奥田隆夫, 深澤万左友: Meropenem の各種実験動物における体内動態. *Chemotherapy* 40 (S-1): 123~131, 1992
- 8) 中島光好, 植村俊彦, 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

Stability of SY5555 in human kidney homogenate

Keizo Suzuki, Masaki Horiba and Shinobu Kato

Department of Urology, Hiratsuka Municipal Hospital

1-19-1 Minamihara, Hiratsuka-shi 254, Japan

Yasushi Kanai, Norio Ohnuma

Suntory Bio · Pharma Tech Center

2716-1 Kurakake, Akaiwa, Chiyoda-machi, Ohra-gun, Gunma 370-05, Japan

The stability of SY5555, a new oral penem antimicrobial agent, in human kidney and intrascrotum tissue homogenate was studied. SY5555 was hydrolyzed in kidney (normal and tumorous part) homogenate and had decreased to about 60% of the initial drug concentration at 150 minutes after incubation. In contrast, SY5555 was stable in intrascrotal tissue homogenate.