

SY5555の臨床的検討

武部 和夫・平井 裕一

弘前大学医学部第三内科*

松川 昌勝・中畠 久・福士 玄

弘前市立病院内科

増田 光男・村上 誠一・村林 秀哉

青森市民病院第一内科

今 村 憲 一

今村クリニック

上 原 修・落 合 滋

大館市立総合病院第三内科

逞野井 健・斎藤 三代子

水戸協同病院内科

新しい経口用ペネム系抗生素 SY5555を急性咽頭炎1例、化膿性扁桃炎5例、急性気管支炎2例、慢性気管支炎1例、肺炎6例、急性膀胱炎1例の計16例に投与し、臨床効果と安全性を検討した。臨床効果は著効2例、有効10例、やや有効1例、無効3例で、全体の有効率は75.0% (12/16)であった。副作用は1例で一過性の軟便がみられた。また、臨床検査値の異常変動としてGOT・GPTの軽度上昇が1例で、好酸球数の軽度上昇が1例で認められた。

Key words : SY5555, 呼吸器感染症, 尿路感染症

SY5555は山之内製薬株式会社とサントリー株式会社で共同開発された、ペネム骨格を有する非エステル型経口用 β -ラクタム剤である。本剤は服用後腸管から原体のまま速やかに吸収され、腎臓での尿細管分泌を介した尿中排泄を主経路として排泄される。構造的に類似なカルバペネム系 β -ラクタム剤と同様にヒトデヒドロペプチダーゼI (DHP-I)によって分解を受けるが、従来のカルバペネム系 β -ラクタム剤に比べてこの酵素に対する安定性がやや向上しており、DHP-I阻害剤等の併用薬剤なしの臨床試験が進められている。本薬は、グラム陽性菌および*Pseudomonas aeruginosa*を除くグラム陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトルを有し、主要な細菌が産生する β -ラクタマーゼ産生菌株に対しても強い抗菌力を示す¹⁾。本剤300mgを健康成人に食後経口投与した時の最高血清中濃度は、服用2時間後に4.25 μ g/mlで、排泄は投与12時間後までに殆どが尿中へなされた。経口吸収に対する食事の影響は無く、1日3回食後の7日間連続使用でも、蓄積性は認められなかった²⁾。

以上の特徴を有する本剤を内科領域感染症患者16例に使用し、本剤の臨床効果と安全性を検討したので報

告する。

対象症例は、1992年1月より1992年10月までの10ヶ月間に弘前大学医学部第三内科関連施設において感染症と診断され、本剤使用の同意の得られた16例であった。対象疾患の内訳は、急性咽頭炎1例、化膿性扁桃炎5例、急性気管支炎2例、慢性気管支炎1例、肺炎6例、急性膀胱炎1例であった。性別は男性8例、女性8例で、年齢は21~83歳に分布していた。基礎疾患または合併症を有している症例は8例であった。本剤の150mg錠または200mg錠を用い、1回200~300mgを1日3回食後経口で3~15日間使用した。

臨床効果判定は、急性咽頭炎と化膿性扁桃炎では咽頭痛、発熱、咳嗽、喀痰量、咽頭発赤、赤沈、白血球数、CRP値などから、気管支炎と肺炎では発熱、咳嗽、喀痰量およびその性状、ラ音、赤沈、白血球数、CRP値、胸部レジンの陰影所見などから、また尿路感染症では発熱、排尿頻度、排尿痛、尿所見、赤沈、白血球数、CRP値などから臨床効果をいずれも著効、有効、やや有効、無効の4段階または判定不能のいずれかに判定した。また細菌学的效果判定は、消失(陰性化)、減少・部分消失、不变、菌交代4段階または不明のいずれか

*〒036 青森県弘前市在府町5

Table 1. Clinical results in SY5555 treatment

Case No.	Age (y)	Sex	Diagnosis	Underlying disease & complications	Isolated organisms	Treatment		Bacteriological	Clinical	Effect	Side-effects
						Daily dose (mg × time)	Duration (days)				
1	39	M	Acute pharyngitis	Diabetes mellitus	<i>H. influenzae</i> (-)*	200×3	7	4.2	Eradicated	Good	-
2	35	M	Pyogenic tonsillitis	-	<i>S. pyogenes</i> NF	300×3	7	6.3	Eradicated	Excellent	Diarrhea
3	21	M	Pyogenic tonsillitis	-	<i>S. aureus</i> NF	200×3	4	2.4	Eradicated	Excellent	-
4	27	F	Pyogenic tonsillitis	-	<i>S. agalactiae</i> NF	200×3	7	4.2	Eradicated	Good	-
5	56	F	Acute tonsillitis	Diabetes mellitus	<i>NF</i> (-)*	200×3	7	4.2	Unknown	Good	Eosinophil *
6	45	F	Acute tonsillitis	Diabetes mellitus Cholelithiasis	<i>H. influenzae</i> (-)*	200×3	14	8.4	Eradicated	Good	-
7	51	F	Acute bronchitis	-	<i>NT</i>	300×3	4	3.6	Unknown	Good	-
8	56	F	Acute bronchitis	Hypertension	<i>NT</i>	200×3	5	3.0	Unknown	Good	-
9	50	F	Chronic bronchitis	-	<i>S. aureus</i> <i>Haemophilus</i> sp.	300×3	7	6.3	Replaced	Good	-
10	69	M	Pneumonia	-	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	300×3	15	13.5	Persisted	Good	GOT * GPT *
11	76	M	Pneumonia	-	<i>NF</i> (-)*	300×3	8	7.2	Unknown	Good	-
12	70	M	Pneumonia	-	<i>NT</i> <i>NT</i>	300×3	8	7.2	Unknown	Poor	-
13	83	M	Pneumonia	Diabetes mellitus Hypertension Chronic renal failure Carcinoma of bladder	<i>NT</i> <i>NT</i>	200×3	6	3.6	Unknown	Poor	-
14	53	M	Pneumonia	Diabetes mellitus Liver damage	<i>H. influenzae</i> (-)*	300×3	7	6.3	Eradicated	Good	-
15	74	F	Pneumonia	-	<i>H. influenzae</i> <i>Candida</i> sp.	300×3	3	2.7	Replaced	Poor	-
16	72	F	Acute cystitis	Diabetes mellitus Hypertension Cerebral infarction	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i>	200×3	11	6.6	Persisted	Fair	-

NF : normal flora NT : not tested * : sputum (-)

Table 2. Bacteriological effect of SY5555

Organisms	Total	Bacteriological effect			
		Eradicated	Decreased	Persisted	Replaced
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	1			1
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1	1			
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1	1			
<i>Escherichia coli</i>	1			1	
<i>Haemophilus influenzae</i>	4	3			1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1			1	

Table 3. Clinical effect of SY5555 treatment

Diagnosis	No. of cases	Clinical effect			
		Excellent	Good	Fair	Poor
Acute pharyngitis	1		1		
Pyogenic tonsillitis	5	2	3		
Acute bronchitis	2		2		
Chronic bronchitis	1		1		
Pneumonia	6		3		3
Acute cystitis	1			1	

に判定した。

各症例の概要を Table 1 に、検出された起炎菌別の細菌学的效果を Table 2 に示した。呼吸器感染症より *Staphylococcus aureus* 2 株を症例 3 および症例 9 より、*Streptococcus pyogenes* 1 株を症例 2 より、*Streptococcus agalactiae* 1 株を症例 4 より、*Haemophilus influenzae* 4 株を症例 1、症例 6、症例 14 および症例 15 より、*P. aeruginosa* 1 株を症例 10 より検出した。この *P. aeruginosa* については、本剤は基礎実験で *P. aeruginosa* に対する感受性が無いことが判っており²⁾、今回も除菌できなかった。それ以外の起炎菌は本剤の使用により消失したが、*S. aureus* が検出された症例 9 では、交代菌として *Haemophilus* sp. が、*H. influenzae* が検出された症例 15 では、本剤服用中止後に *Candida* sp. が検出された。また尿路感染症の症例 16 より *Escherichia coli* が検出されたが、本剤を使用しても除菌できなかった。

本剤の臨床効果のまとめを Table 3 に示した。呼吸器感染症では、急性咽頭炎の 1 例は有効で、化膿性扁桃炎の 5 例では著効が 2 例、有効が 3 例で、急性気管支炎の 2 例はともに有効で、慢性気管支炎の 1 例は有効で、肺炎の 6 例では有効が 3 例、無効が 3 例で、その有効率は 80.0% (12/15) であった。無効であった 3 例の肺炎はそれぞれ、本剤を使用しても、胸部レ線写真の陰影、臨床症状、CRP 等の改善がみられなかつたが、判定日以降に注射用カルバペネム剤 (imipenem/cilast-

tatin) を使用し、症状の改善をみた。また、急性膀胱炎の 1 例はやや有効で、これを含めた今回検討した全体の有効率は 75.0% (12/16) であった。

本剤の副作用は、症例 2 で服用開始翌日より軽度の軟便がみられた。本症例はそのまま服用を続け、服用 3 日後には回復した。本剤使用前後の臨床検査値を Table 4 に示した。本剤による臨床検査値の異常変動は 2 例で認められ、そのうちの 1 例は好酸球数が上昇した症例 5 で、その後患者が来院せず追跡調査はできなかつたが、その変動は軽度であり問題ないと考えられる。また GOT・GPT が上昇した症例 10 は、その後検査を追跡して正常化したことを確認している。

SY5555 は非エステル型経口用ペネム系 β -ラクタム剤で、原体吸収を特徴としている。本剤の DHP-I に対する安定性は従来のカルバペネム系 β -ラクタム剤よりも向上しており、本剤の単剤使用が可能となつた。本剤は広域抗菌スペクトルを有し、*P. aeruginosa* を除く好気性菌並びに嫌気性菌に対して優れた抗菌力を示した。また、本剤の各種 β -ラクタマーゼに対する阻害活性は拮抗的であり、その安定性は極めて高く、 β -ラクタマーゼ産生菌に対して強い抗菌力を示す¹⁾。本剤を健康成人に食後内服した時の最高血清中濃度は服用 2 時間後に認められ、本剤 300mg 使用時で 4.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。血清中半減期は 1 時間で、排泄は尿中へ投与 12 時間までに殆どがなされ、未変化体として約 7 % が尿中に認められた。本剤の経口吸収に対する食事の影響については、食後服用では空腹時服用に比べて最高血清中濃度到達時間が約 1 時間延長するが、最高血清中濃度、AUC および尿中回収率にはほとんど影響がなかつた。また、1 日 3 回食後の 7 日間連続使用でも、体内動態や尿中排泄率に蓄積性は認められなかつた²⁾。

以上の様な特徴を持った SY5555 を今回 16 例の内科領域感染症に使用し、その臨床効果および安全性について検討した。呼吸器感染症では、本剤が感受性を持たない *P. aeruginosa* を除く全ての菌が消失し、臨床

Table 4. Laboratory findings before and after administration of SY5555

Case No.		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm 3)	Eosino (%)	Platelets ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT (IU/ml)	GPT (IU/ml)	ALP (IU/ml)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	B	457	13.7	42.5	12,700	1	20.8	20	22	154	19.0	0.8
	A	457	14.2	42.3	3,300	3	22.4	27	30	170	16.0	0.8
2	B	454	14.1	44.2	17,100	1	26.6	21	19	186	12.0	0.8
	A	430	13.3	41.8	6,300	1	29.5	23	31	262	12.0	0.9
3	B	496	15.8	46.4	10,200	0	24.2	35	75	187	10.0	1.1
	A	528	15.7	49.1	3,900	9	33.6	27	57	174	14.0	0.9
4	B	447	13.5	42.3	16,700	1	24.4	14	13	151	10.0	0.9
	A	471	13.8	42.4	8,600	1	NT	18	19	155	15.0	0.8
5	B	499	14.9	44.9	9,100	1	19.0	19	18	188	19.0	0.6
	A	489	14.5	43.2	5,900	10	29.0	20	31	299	16.0	0.7
6	B	440	12.9	39.5	9,200	0	26.4	9	8	261	14.0	0.6
	A	441	12.9	39.1	7,400	1	25.9	11	11	231	18.0	0.6
7	B	464	14.8	41.5	5,800	1	15.1	27	29	117	9.9	0.7
	A	457	14.3	40.9	3,400	NT	17.2	28	27	106	7.1	0.7
8	B	481	14.5	40.8	7,000	1	24.0	22	11	198	13.0	0.9
	A	485	14.3	41.3	4,100	3	20.7	30	20	173	10.0	0.7
9	B	324	9.7	29.3	8,100	1.3	31.3	32	13	143	10.0	1.1
	A	320	9.6	28.9	9,900	0.4	36.3	32	16	137	8.0	0.7
10	B	416	12.2	38.8	8,500	1	26.2	20	21	110	16.6	0.6
	A	410	11.8	38.5	7,000	1	NT	58	79	112	17.6	0.7
11	B	414	12.0	38.2	12,200	1	43.0	16	14	176	12.5	0.6
	A	435	12.7	39.1	9,900	1	NT	27	27	186	11.3	0.7
12	B	391	13.3	39.5	8,500	NT	35.0	29	26	169	11.6	1.0
	A	347	11.9	34.8	8,900	5	27.6	34	30	140	15.1	0.9
13	B	263	8.5	26.5	5,700	3	19.9	11	4	154	63.0	5.3
	A	240	7.8	24.2	6,200	1	19.8	12	4	150	59.0	4.9
14	B	430	13.4	40.1	4,400	6	22.8	16	11	160	12.0	0.9
	A	435	13.5	40.2	7,500	4	29.3	14	16	181	13.0	0.9
15	B	382	11.8	35.4	8,200	1	25.3	14	6	220	17.0	0.6
	A	340	10.4	31.6	5,400	3	31.4	9	4	168	12.0	0.5
16	B	382	12.5	37.6	9,500	3	25.4	11	7	184	16.0	0.7
	A	375	11.7	36.6	5,200	3	27.3	12	7	158	17.0	0.8

B : before treatment A : after treatment NT : not tested

効果では著効または有効が15例中12例で有効率は80.0%と、細菌学的にも臨床的にも本剤の効果は優れたものであった。尿路感染症は膀胱炎の1例について検討したが、尿中より検出した起炎菌の *E. coli* は消失せず、臨床効果判定もやや有効であった。しかし、全体としては本剤の臨床効果は満足できるものであった。本剤による副作用は1例で、臨床検査値の異常変動は2例でみられたが、どれも軽度であったので、本剤の安全性に問題は無いと考えられる。

以上の結果より、本剤は内科領域感染症に有用な薬剤であると結論した。

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) 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

Clinical studies on SY5555

Kazuo Takebe, Yuuichi Hirai

Third Department of Internal Medicine, Hirosaki University School of Medicine
5 Zaifu-cho, Hirosaki 036, Japan

Masakatsu Matsukawa, Hisasi Nakahata and Tsuyoshi Fukushi

Department of Internal Medicine, Hirosaki City Hospital

Mitsuo Masuda, Seiichi Murakami and Hideya Murabayashi

First Department of Internal Medicine, Aomori City Hospital

Ken-ichi Imamura

Imamura Clinic

Osamu Uehara, Sigeru Ochiai

Third Department of Internal Medicine, Oodate City Hospital

Takeshi Osonoi, Miyoko Saitoh

Department of Internal Medicine, Mito Kyoudou Hospital

We evaluated the clinical efficacy and safety of SY5555, a new oral penem antibiotic, at a dose of 200 or 300 mg a day for 3~15 days in 16 patients with infections, including one case of acute pharyngitis, 5 cases of pyogenic tonsillitis, 2 cases of acute bronchitis, one case of chronic bronchitis, 6 cases of pneumonia and one case of acute cystitis. The clinical efficacy was excellent in 2 patients, good in 10, fair in 1 and poor in 3. The overall efficacy rate was 75.0%.

Transient diarrhea was observed in one patient. Two patients showed abnormal laboratory findings; slight and transient elevation of GOT and GPT in one, and slight elevation of eosinophils in another.