

## 新規経口ペネム薬 SY5555 の抗菌活性評価

— シミュレーションモデルによる検討 —

岡本 清美・本寄亜佐子・春山 宗忠・永平 和広・中西 俊博

サントリー株式会社生物医学研究所\*

新規経口ペネム系抗生物質 SY5555 (1日3回投与)の抗菌活性を、ヒトにおける本薬の体内動態を24時間にわたりシミュレートした条件下で、種々検討した。

ヒトにおける血漿中濃度を *in vitro* でシミュレートした場合、*Staphylococcus aureus* に対して SY5555 (食後200mg 投与)は cefuroxime axetil (食後250mg 1日3回投与)より優れた殺菌効果を示した。しかし、*Escherichia coli* および *Klebsiella pneumoniae* の増殖を SY5555 (食後300mg 投与)は完全には抑制できなかった。

ヒトにおける尿中濃度を *in vitro* でシミュレートした場合、SY5555 (食後150mg 投与)は *Enterococcus faecalis* に対して amoxicillin (食後250mg 1日3回投与)より優れた殺菌効果を示した。また、*E. coli* および *K. pneumoniae* に対する SY5555 (食後150mg 投与)の殺菌効果は cefixime (食後100mg 1日2回投与)と同等であり、両薬剤とも被験菌を速やかに消失させた。*Citrobacter freundii* に対して SY5555 (食後150mg 投与)は cefotiam hexetil (CTM-HE, 食後200mg 1日3回投与)と同等の良好な殺菌効果を示した。*Proteus mirabilis* に対する SY5555 (食後300mg 投与)の殺菌効果は良好であるものの、CTM-HE (食後200mg 1日3回投与)より若干弱かった。*Enterobacter cloacae* に対する SY5555 (食後150mg 投与)の殺菌効果は cefpodoxime proxetil (食後200mg 1日2回投与)より優れており、本薬は被験菌を速やかに消失させた。

*E. coli* を感染菌としたモルモット実験の腎内感染症において、ヒトにおける SY5555 (食後300mg 投与)の血漿中濃度をシミュレートしたところ、SY5555 投与群の腎内生菌数は無治療群の1/1,000以下となった。

以上より、ヒトにおける体内動態をシミュレートした評価系において、SY5555は *in vitro* 抗菌力 (MIC 等)を反映した抗菌活性を示すことが明らかとなり、本薬の臨床における有用性が示唆された。

**Key words :** SY5555, シミュレーションモデル, 血漿中濃度, 尿中濃度, モルモット実験の腎内感染症

SY5555は我が国初のペネム系抗生物質であり、現在、経口薬として開発が進められている。*In vitro* 抗菌力評価において、本薬は①*Pseudomonas aeruginosa*を除く好気性菌および嫌気性菌に対する幅広い抗菌スペクトル<sup>1,2)</sup>、②強力な殺菌作用<sup>1,3)</sup>、③各種β-ラクタマーゼに対する高い安定性<sup>1,4)</sup>等を示し、既存の経口β-ラクタム薬にみられない優れた特徴を有することが明らかとなっている。しかし、*in vivo* 抗菌力評価系、特にマウスを用いた評価系においては、SY5555の治療成績は *in vitro* の良好な抗菌力を必ずしも反映しなかった<sup>2-4)</sup>。この原因の一つとして、マウス等の齧歯類において本薬が良好な体内動態を示さないことが考え

られた<sup>3,4)</sup>。本報では、ヒトにおける血漿中濃度あるいは尿中濃度をシミュレートした評価系を用いて、SY5555の抗菌活性を検討した。

## I. 材料および方法

## 1. 使用菌株

当研究所で保存している *Staphylococcus aureus* 209P JC-1, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Escherichia coli* ATCC 27166, *E. coli* NIHJ JC-2, *E. coli* 444, *Klebsiella pneumoniae* PCI 602, *Citrobacter freundii* NIH 10018-68, *Proteus mirabilis* IFO 3849 および *Enterobacter cloacae* 963 を用いた。

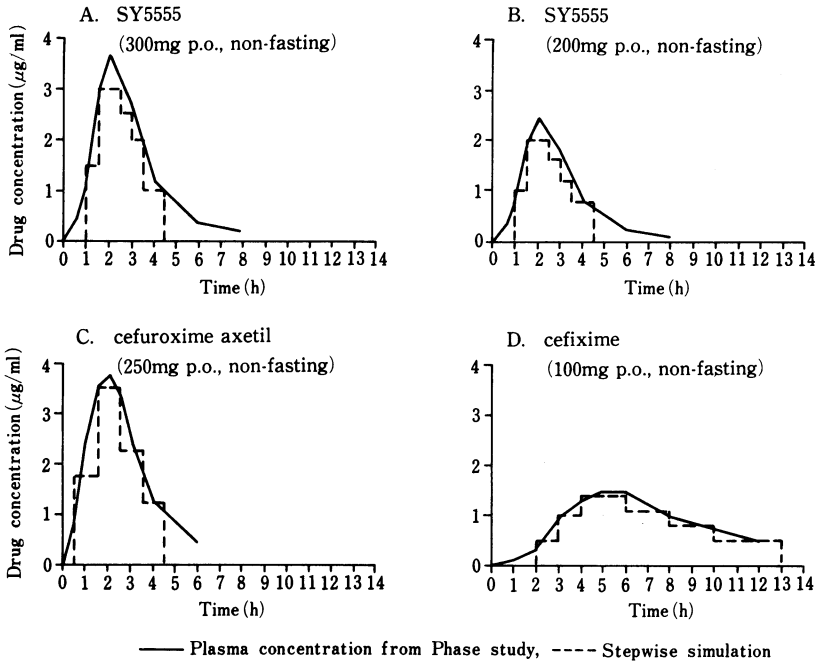


Fig. 1. Changes in SY5555 concentrations in human plasma and those in *in vitro* stepwise simulation model

## 2. 使用薬剤

サントリー株式会社で合成された SY5555 標品を用いた。対照薬として、amoxicillin (AMPC, 武田薬品工業), cefuroxime (CXM, 日本グラクソ), cefotiam (CTM, 武田薬品工業), cefixime (CFIX, 藤沢薬品工業) および cefpodoxime (CPDX, 三共) を使用した。

## 3. 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定

MIC は日本化学療法学会標準法<sup>5)</sup>に準じ、微量液体希釈法により測定した。なお、前培養の培地には Sensitivity Disk Agar (ニッスイ) を、試験培地には Ca<sup>++</sup> および Mg<sup>++</sup> を添加した Sensitivity Test Broth (STB, ニッスイ) をそれぞれ使用した。

## 4. *In vitro* における血漿中濃度および尿中濃度のシミュレーション

### 1) 血漿中濃度

SY5555 (200mg あるいは 300mg 単回投与)<sup>6)</sup>, cefuroxime axetil (CXM-AX : 250mg 単回投与)<sup>7)</sup> および CFIX (100mg 単回投与)<sup>8)</sup> の血漿中濃度推移は臨床第 I 相試験等における食後単回投与の結果に基づいて、それぞれ Fig. 1A~1D に示すように *in vitro* でシミュレートした。なお、対照薬の単回投与量は臨床での常用量とし、また、SY5555 の 200mg 単回投与時の血

漿中濃度推移は 300mg 単回投与時の実測値から推定した。

### 2) 尿中濃度

SY5555 (150mg あるいは 300mg 単回投与)<sup>6)</sup>, cefpodoxime proxetil (CPDX-PR : 200mg 単回投与)<sup>9)</sup>, cefotiam hexetil (CTM-HE : 200mg 単回投与)<sup>10)</sup>, CFIX (100mg 単回投与)<sup>8)</sup> および AMPC (250mg 単回投与)<sup>11)</sup> の尿中濃度推移は臨床第 I 相試験等における食後単回投与の結果に基づいて、それぞれ Fig. 2A~2F に示すように *in vitro* でシミュレートした。なお、対照薬の単回投与量は臨床での常用量とし、また、SY5555 の 150mg 単回投与時の尿中濃度推移は 300mg 単回投与時の実測値から推定した。

### 5. *In vitro* シミュレーションモデルにおける殺菌効果

Fig. 1 および Fig. 2 に示す各薬剤の単回投与時の血漿中濃度推移または尿中濃度推移を、24 時間にわたりシミュレートした。すなわち、SY5555, CXM-AX, CTM-HE および AMPC では、臨床における各薬剤の 1 日投与回数 (1 日 3 回) を想定し、0, 8, 16 時間目から計 3 回のシミュレーションを行い、また、CFIX および CPDX-PR では、同様の想定により 0, 12 時間目から計 2 回のシミュレーションを実施した。このような

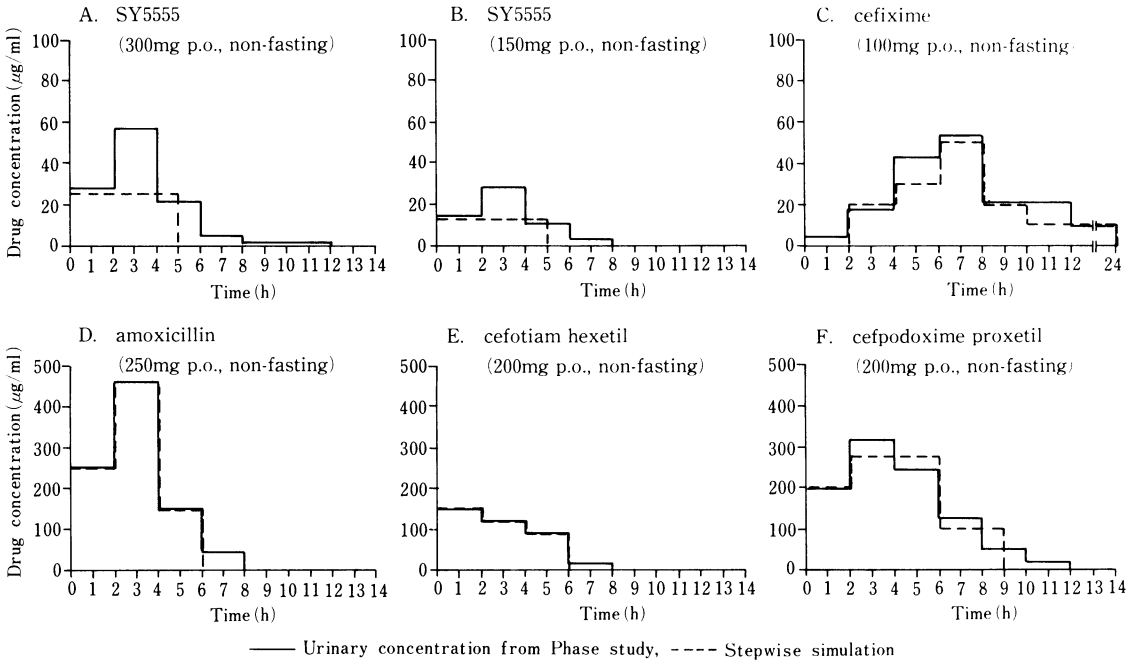


Fig. 2. Changes in SY5555 concentrations in human urine and those in *in vitro* stepwise simulation model

Table 1. Combination of test organisms and dosing schedules of test antibiotics in *in vitro* simulation model

<i>In vitro</i> simulation model of	Test organism	Dosing schedule of test antibiotic	
		SY5555	Reference antibiotic
Plasma concentrations	<i>S. aureus</i> 209P JC-1	200mg ( <i>t.i.d.</i> )	cefuroxime axetil 250mg ( <i>t.i.d.</i> )
	<i>E. coli</i> ATCC 27166	300mg ( <i>t.i.d.</i> )	cefixime 100mg ( <i>b.i.d.</i> )
	<i>K. pneumoniae</i> PCI 602	300mg ( <i>t.i.d.</i> )	cefixime 100mg ( <i>b.i.d.</i> )
Urinary concentrations	<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	150mg ( <i>t.i.d.</i> ), 300mg ( <i>t.i.d.</i> )	amoxicillin 250mg ( <i>t.i.d.</i> )
	<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	150mg ( <i>t.i.d.</i> ), 300mg ( <i>t.i.d.</i> )	cefixime 100mg ( <i>b.i.d.</i> )
	<i>K. pneumoniae</i> PCI 602	150mg ( <i>t.i.d.</i> ), 300mg ( <i>t.i.d.</i> )	cefixime 100mg ( <i>b.i.d.</i> )
	<i>C. freundii</i> NIH 10018-68	150mg ( <i>t.i.d.</i> ), 300mg ( <i>t.i.d.</i> )	cefotiam hexetil 200mg ( <i>t.i.d.</i> )
	<i>P. mirabilis</i> IFO 3849	150mg ( <i>t.i.d.</i> ), 300mg ( <i>t.i.d.</i> )	cefotiam hexetil 200mg ( <i>t.i.d.</i> )
	<i>E. cloacae</i> 963	150mg ( <i>t.i.d.</i> ), 300mg ( <i>t.i.d.</i> )	cefpodoxime proxetil 200mg ( <i>b.i.d.</i> )

Table 2. MICs of SY5555 and reference antibiotics against test organisms in *in vitro* simulation model

<i>In vitro</i> simulation model of	Test organism	MIC <sup>1)</sup> (µg/ml) of test antibiotic	
		SY5555	Reference antibiotic
Plasma concentrations	<i>S. aureus</i> 209P JC-1	0.25	2.0 <sup>2)</sup> (cefuroxime axetil)
	<i>E. coli</i> ATCC 27166	0.5	≤0.063 (cefixime)
	<i>K. pneumoniae</i> PCI 602	0.5	0.25 (cefixime)
Urinary concentrations	<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	1.0	1.0 (amoxicillin)
	<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	0.5	1.0 (cefixime)
	<i>K. pneumoniae</i> PCI 602	0.5	0.25 (cefixime)
	<i>C. freundii</i> NIH 10018-68	1.0	8.0 <sup>3)</sup> (cefotiam hexetil)
	<i>P. mirabilis</i> IFO 3849	4.0	1.0 <sup>3)</sup> (cefotiam hexetil)
	<i>E. cloacae</i> 963	0.5	8.0 <sup>4)</sup> (cefpodoxime proxetil)

1) Broth microdilution method (Inoculum size : 10<sup>5</sup>cells/ml)

2) MIC of cefuroxime, 3) MIC of cefotiam, 4) MIC of cefpodoxime

条件下、被験菌の消長を28時間目まで経時的に観察した。被験菌と被験薬(SY5555 および対照薬)との組み合わせを Table 1 にまとめ、また、各被験菌に対するSY5555 および対照薬のMICを Table 2 に示す。なお、対照薬には各被験菌に適応を有するβ-ラクタム薬を選択した。

#### 1) *In vitro* 血漿中濃度シミュレーション実験

前培養培地としてSTBを、試験培地として5%ヒト血清アルブミン(HSA, Sigma)添加STBをそれぞれ用いた。SY5555の血清蛋白質との結合率は90%を超える<sup>12)</sup>ため、ヒト血中における本薬の抗菌活性を予測するにはHSAの影響を無視できないと考え、試験培地にはHSAを添加した。

37℃一夜培養した被験菌を約 $1 \times 10^5$ CFU/mlとなるよう試験培地に接種し、37℃1時間振盪培養を行った。この培養液を10mlずつ試験管に分注し、さらに37℃で振盪培養を続けながら、各薬剤の1回目のシミュレーションを開始した。なお、培養液中の薬剤濃度の調整は高濃度の薬液の添加または培地の添加により行った。1回のシミュレーションの終了時等、培養液中の薬剤をすべて除去する場合には、遠心分離により集菌を行い、得られた菌体を薬剤を含まない新鮮な試験培地10mlに再度懸濁した。培養液中の生菌数は経時的に採取した検体をそれぞれの被験菌に適した寒天培地上で定量培養することにより測定した。

#### 2) *In vitro* 尿中濃度シミュレーション実験

前培養培地および試験培地には濾過滅菌処理したヒト尿を用いた。ただし、被験菌の生育が良好でない場合には、ヒト尿にSTBを添加した。すなわち、*E. faecalis* ATCC 29212ではヒト尿を、*E. coli* NIHJ JC-2、*K. pneumoniae* PCI 602および*E. cloacae* 963では20%STB添加ヒト尿を、*C. freundii* NIH 10018-68および*P. mirabilis* IFO 3849では50%STB添加ヒト尿をそれぞれ培地とした。

37℃一夜培養した被験菌を約 $1 \times 10^5$ CFU/mlとなるよう培地に接種し、37℃1時間振盪培養した。この培養液を10mlずつ試験管に分注し、さらに37℃で振盪培養を続けながら、各薬剤の1回目のシミュレーションを開始した。培養液中の薬剤濃度の調整および生菌数の測定は*in vitro* 血漿中濃度シミュレーション実験と同様の方法で行った。ただし、各薬剤の尿中濃度は非常に高濃度であるため、定量培養時には薬剤の影響が現れないように各検体を適宜希釈した。

なお、CFIXの場合、1回のシミュレーションが24時間にわたるため、2回目のシミュレーションにおける12時間目から24時間目までの想定尿中濃度は本来の想

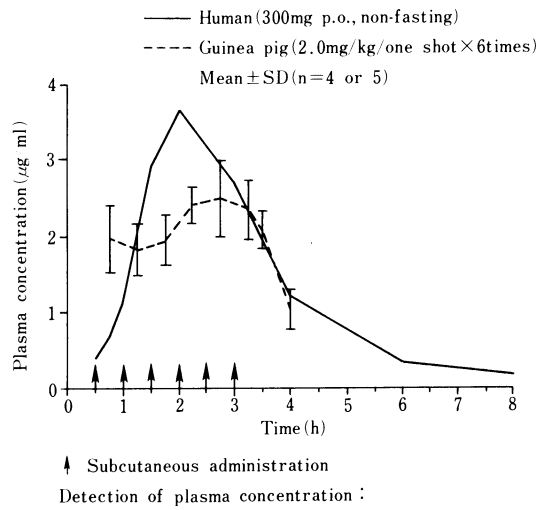


Fig. 3. Plasma concentrations of SY5555 in guinea pigs after multiple administrations (s.c.)

定濃度に $10 \mu\text{g/ml}$ を加算したものを採用した。

6. モルモット実験的腎内感染症に対する治療効果  
モルモットはHartley系、雌、約300g(日本エスエルシー)を1群6匹として使用した。

#### 1) 感染症の作製

Nutrient Agar (ニッスイ)培地上で37℃、一夜培養した*E. coli* 444を生理食塩水に約 $1 \times 10^7$ CFU/mlとなるよう懸濁し、この懸濁液を接種用菌液とした。ペントバルビタール麻酔下、一夜絶水させたモルモットの背部を剃毛後切開し、左腎を露出させた。感染はマイクロシリンジを用いて菌液 $50 \mu\text{l}$ を腎実質部3ヶ所に分割接種することにより行い、菌接種後直ちに切開部を縫合した。

#### 2) SY5555の投与スケジュール

投与スケジュールはSY5555のヒト血漿中濃度をモルモットでシミュレートすることを目的として作製した。すなわち、SY5555水溶液を1回投与量 $2.0 \text{mg/kg}$ となるよう30分間隔で計6回皮下投与し、ヒトにおける本薬 $300 \text{mg}$ 食後単回投与時のシミュレーションとした(Fig. 3)。このシミュレーションを菌接種0, 8および16時間目から計3回実施することにより、モルモットの治療を試みた。なお、1回投与量を $0.5$ および $1.0 \text{mg/kg}$ に減じた投与スケジュールについても併せて検討した。

#### 3) 治療効果の検討

治療効果は菌接種24時間後、すなわちSY5555の最

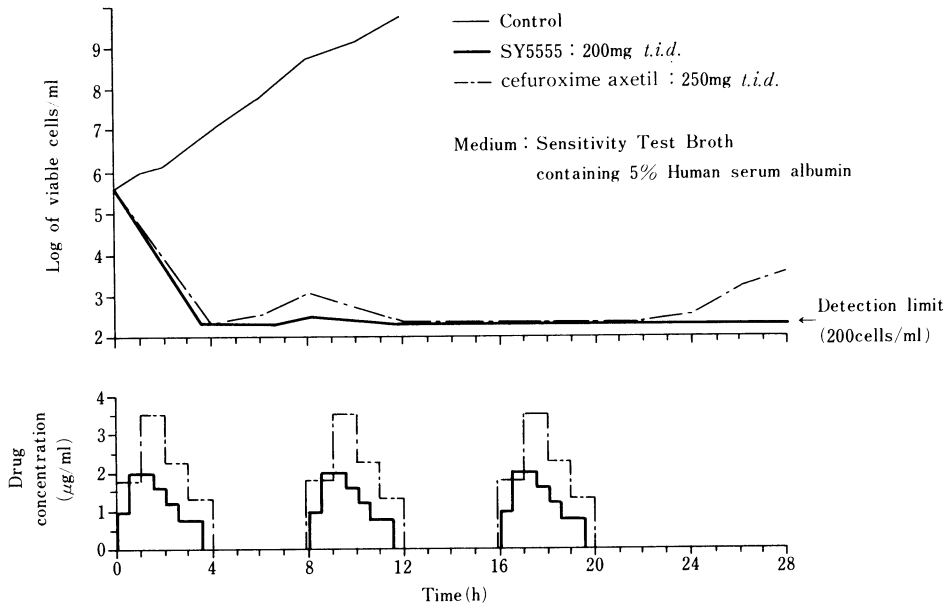


Fig. 4. Bactericidal activities of SY5555 and cefuroxime axetil against *S. aureus* 209P JC-1 in *in vitro* model simulating human plasma concentrations

終投与5.5時間後の腎内生菌数を測定することにより検討した。屠殺脱血したモルモットから左腎を摘出し、生理食塩水中でホモジナイズした。残存する薬剤を除去するため左腎ホモジネートを生理食塩水で洗浄した後、寒天平板上に定量培養し、腎内生菌数を測定した。

## II. 結 果

### 1. *In vitro* 血漿中濃度シミュレーションモデルにおける殺菌効果

1) *S. aureus* 209P JC-1 に対する殺菌効果 (Fig. 4) SY5555 (食後200mg 投与) では、1回目のシミュレーション終了時 (3.5時間目) に被験菌は検出限界まで殺菌された。また、被験菌の再増殖は2回目のシミュレーション開始前 (8時間目) に若干認められたが、その後は観察されなかった。

CXM-AX (食後250mg 投与) では、1回目のシミュレーション終了時 (4時間目) に被験菌は検出限界まで殺菌された。しかし、2回目のシミュレーション開始 (8時間目) 前および3回目のシミュレーション終了時 (22時間目) 以降に被験菌の再増殖が観察された。

2) *E. coli* ATCC 27166 に対する殺菌効果 (Fig. 5) SY5555 (食後300mg 投与) では、薬剤存在下すなわち計3回のシミュレーション実施中には被験菌の減少がみられるものの、各シミュレーション終了後直ちに被験菌の再増殖が起こった。また、再増殖の速度は薬剤非添加の対照における増殖速度とほぼ同等であつ

た。

CFIX (食後100mg 投与) では、被験菌は4時間目には検出限界まで殺菌され、その後の再増殖は認められなかった。

### 3) *K. pneumoniae* PCI 602 に対する殺菌効果 (Fig. 6)

SY5555 (食後300mg 投与) では、薬剤存在下すなわち計3回のシミュレーション実施中には被験菌の減少が観察された。この減少程度は1回目のシミュレーション実施前後で最も大きく (生菌数は約1/100に減少)、2回目、3回目となるにつれて小さくなった。また、薬剤非存在下では被験菌の再増殖が認められたが、その再増殖の速度は薬剤非添加の対照における増殖速度より遅かった。

CFIX (食後100mg 投与) では、被験菌は4時間目には検出限界まで殺菌され、その後の再増殖は認められなかった。

### 2. *In vitro* 尿中濃度シミュレーションモデルにおける殺菌効果

#### 1) *E. faecalis* ATCC 29212 に対する殺菌効果 (Fig. 7)

SY5555 (食後150mg 投与) および SY5555 (食後300mg 投与) では、被験菌は24時間目まで減少傾向を示した。しかし、24時間目以降では再増殖が観察された。

AMPC (食後250mg 投与) では、被験菌は28時間目

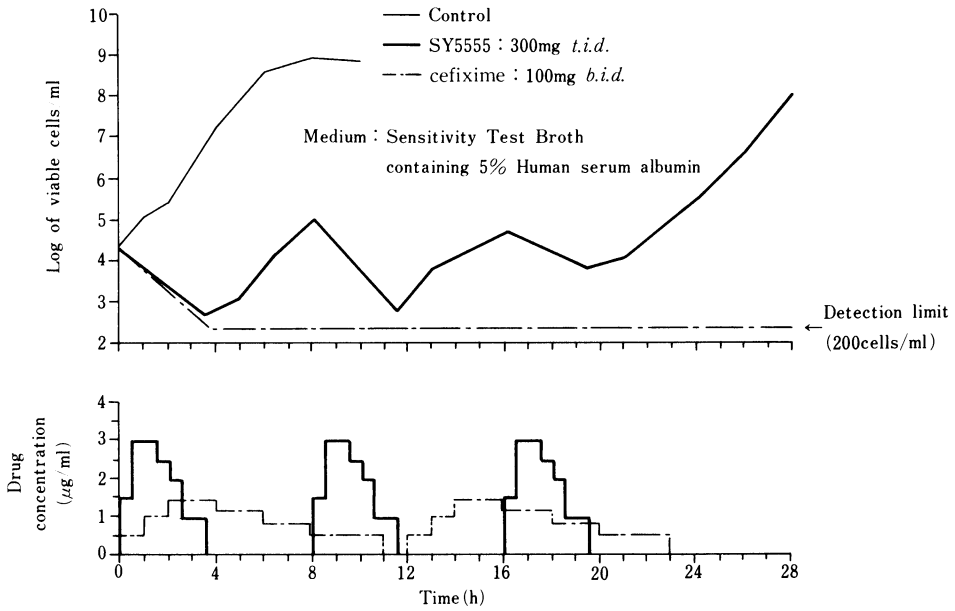


Fig. 5. Bactericidal activities of SY5555 and cefixime against *E. coli* ATCC 27166 in *in vitro* model simulating human plasma concentrations

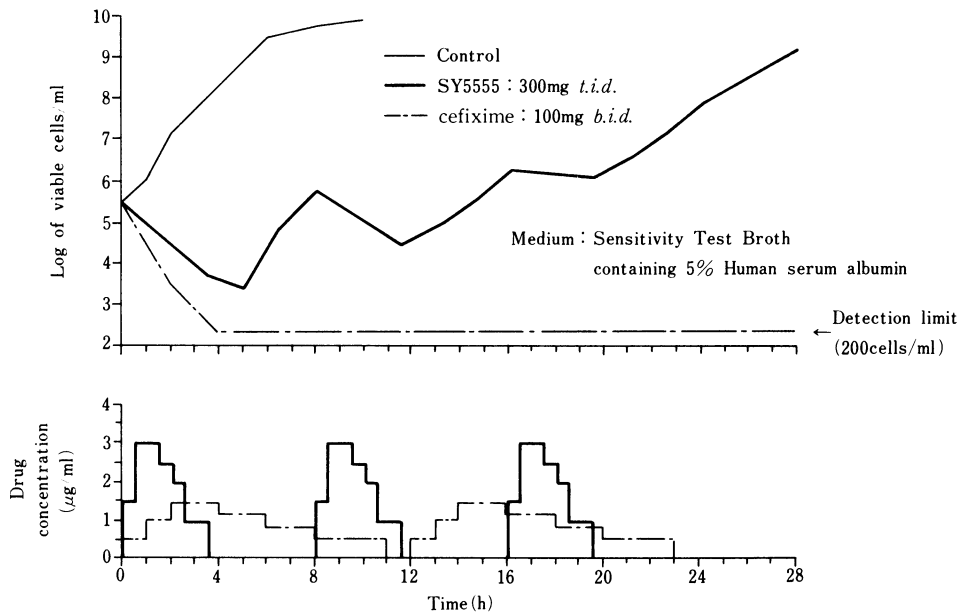


Fig. 6. Bactericidal activities of SY5555 and cefixime against *K. pneumoniae* PCI 602 in *in vitro* model simulating human plasma concentrations

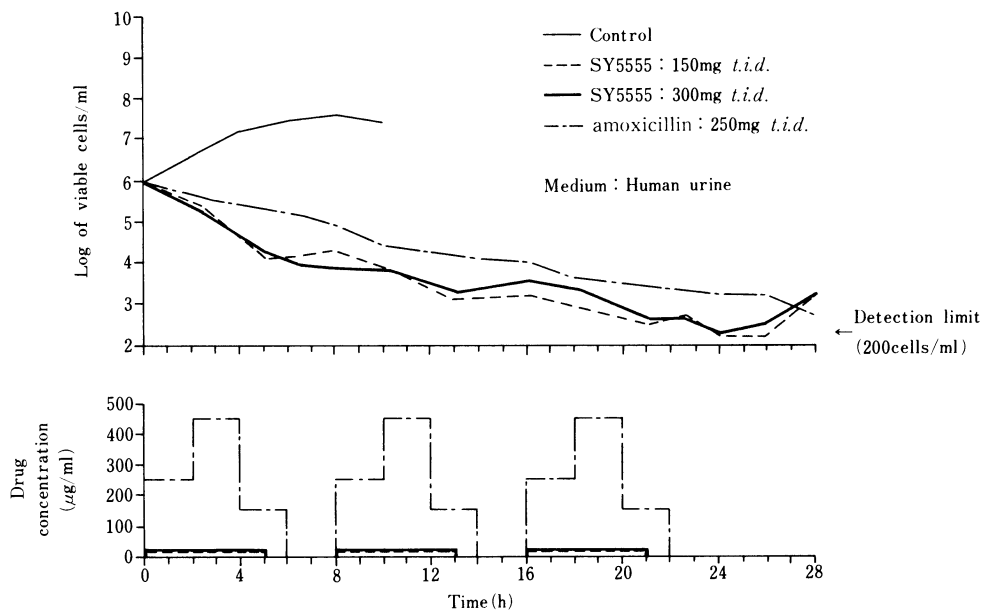


Fig. 7. Bactericidal activities of SY5555 and amoxicillin against *E. faecalis* ATCC 29212 in *in vitro* model simulating human urinary concentrations

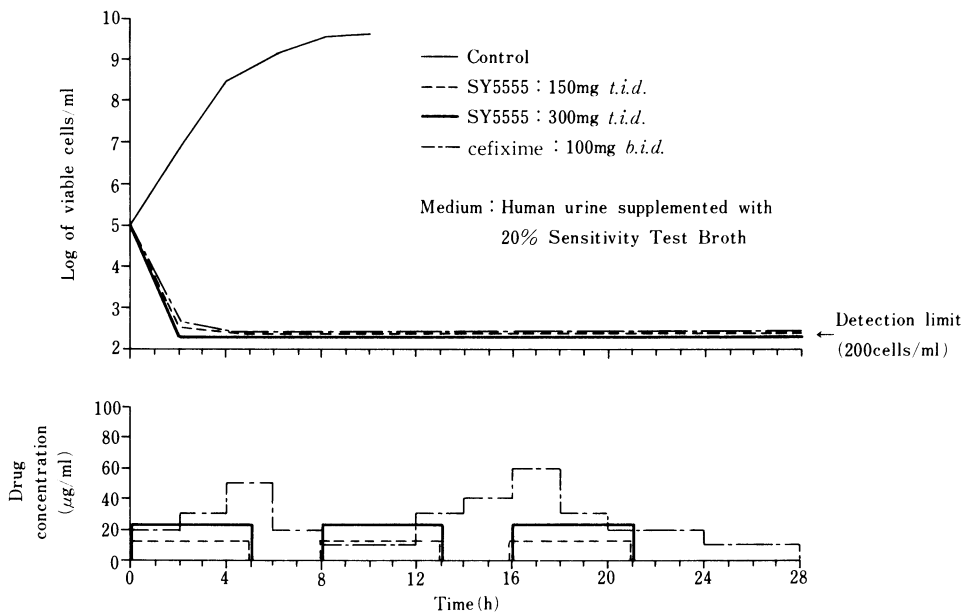


Fig. 8. Bactericidal activities of SY5555 and cefixime against *E. coli* NIHJ JC-2 in *in vitro* model simulating human urinary concentrations

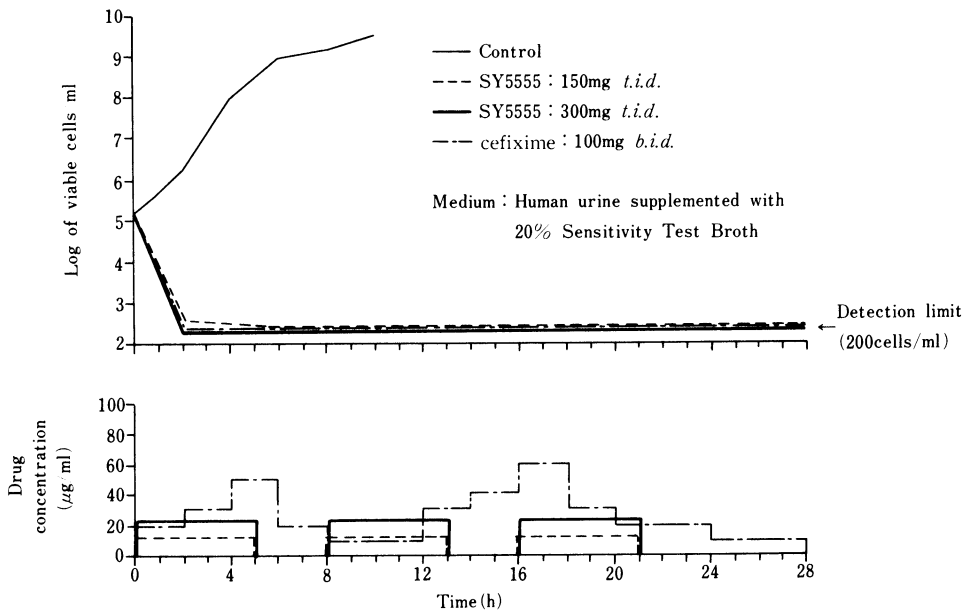


Fig. 9. Bactericidal activities of SY5555 and cefixime against *K. pneumoniae* PCI 602 in *in vitro* model simulating human urinary concentrations

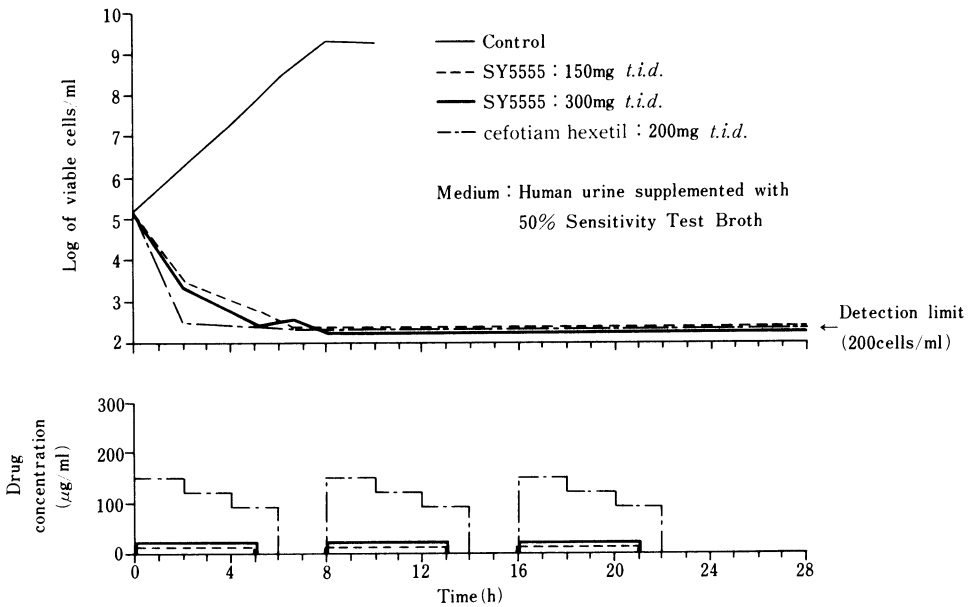


Fig. 10. Bactericidal activities of SY5555 and cefotiam hexetil against *C. freundii* NIH 10018-68 in *in vitro* model simulating human urinary concentrations



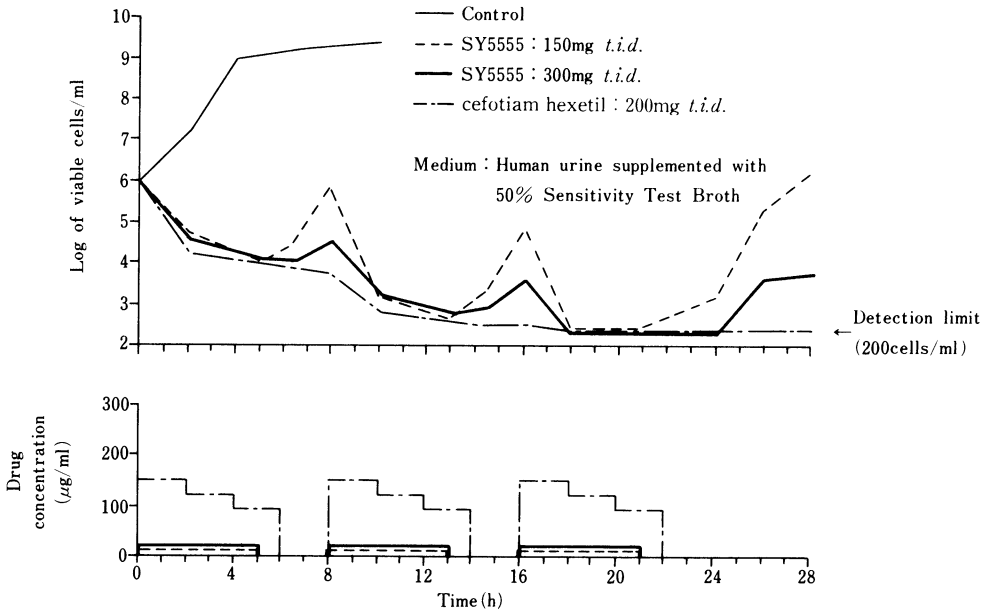


Fig. 11. Bactericidal activities of SY5555 and cefotiam hexetil against *P. mirabilis* IFO 3849 in *in vitro* model simulating human urinary concentrations

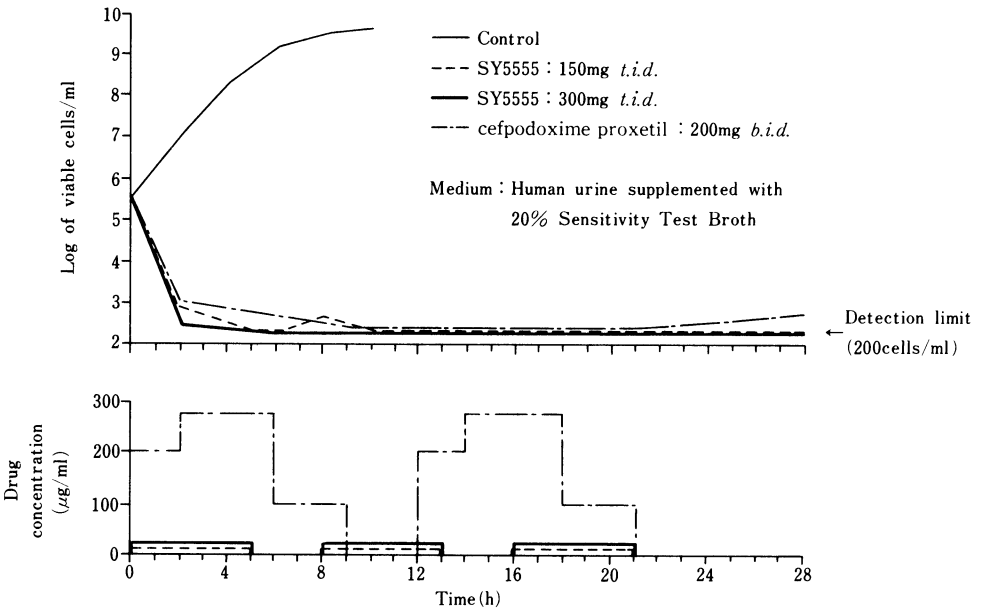
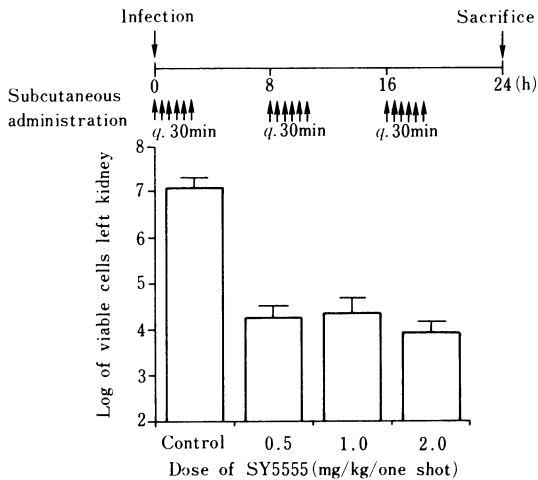


Fig. 12. Bactericidal activities of SY5555 and cefpodoxime proxetil against *E. cloacae* 963 in *in vitro* model simulating human urinary concentrations



Challenge dose :  $9.7 \times 10^5$  CFU

MIC of SY5555 :  $0.25 \mu\text{g/ml}$  (Broth microdilution method,  
Inoculum size :  $10^5$  cells/ml)

Fig. 13. Therapeutic effect of SY5555 on intrarenal infection due to *E. coli* 444 in guinea pigs

まで漸次減少した。しかし、被験菌の減少傾向はSY5555の場合より緩徐であった。

2) *E. coli* NIH JC-2 に対する殺菌効果 (Fig. 8)

SY5555 (食後150mg 投与)、SY5555 (食後300mg 投与) および CFIX (食後100mg 投与) において、被験菌は2時間目で検出限界付近まで殺菌され、その後の再増殖は認められなかった。

3) *K. pneumoniae* PCI 602 に対する殺菌効果 (Fig. 9)

SY5555 (食後150mg 投与)、SY5555 (食後300mg 投与) および CFIX (食後100mg 投与) において、被験菌は2時間目で検出限界付近まで殺菌され、その後の再増殖は認められなかった。

4) *C. freundii* NIH 10018-68 に対する殺菌効果 (Fig. 10)

SY5555 (食後150mg 投与)、SY5555 (食後300mg 投与) および CTM-HE (食後200mg 投与) において、被験菌は6ないし8時間目で検出限界まで殺菌され、その後の再増殖は認められなかった。

5) *P. mirabilis* IFO 3849 に対する殺菌効果 (Fig. 11)

SY5555 (食後150mg 投与) では、被験菌は薬剤存在下すなわち計3回のシミュレーション実施時には速やかに減少したが、各シミュレーション終了後直ちに薬剤無添加の対照と同様の速度で再増殖した。

SY5555 (食後300mg 投与) では、SY5555 (食後150mg 投与) の場合とほぼ同様の結果が得られた。ただし、薬剤非存在下での再増殖の速度は薬剤無添加の対照のそれに比べ小さかった。

CTM-HE (食後200mg 投与) では、被験菌は18時間目まで漸次減少し、18時間目以降検出されなかった。

6) *E. cloacae* 963 に対する殺菌効果 (Fig. 12)

SY5555 (食後150mg 投与) では、被験菌は1回目のシミュレーション終了時 (5時間目) に一旦検出限界まで殺菌されたが、6時間目から8時間目の間で若干再増殖した。しかし、8時間目以降検出されなかった。

SY5555 (食後300mg 投与) では、被験菌は1回目のシミュレーション終了時 (5時間目) に検出限界まで殺菌され、その後再増殖は観察されなかった。

CPDX-PR (食後200mg 投与) では、被験菌は1回目のシミュレーション終了時 (9時間目) に検出限界まで殺菌され、2回目のシミュレーション終了時 (21時間目) まで検出されなかった。しかし、21時間目以降緩やかな再増殖が認められた。

3. モルモット実験的腎内感染症に対する治療効果  
治療スケジュールおよびSY5555の治療効果を Fig. 13 に示す。

ヒトにおけるSY5555 (食後300mg 1日3回投与) の血漿中濃度をシミュレートした場合、すなわち1回投与量2.0mg/kg のSY5555投与群では、腎内生菌数は左腎あたり約 $10^4$  cells となり、無治療群の約1/1,000であった。また、1回投与量0.5および1.0mg/kg のSY5555投与群においても、1回投与量2.0mg/kg のSY5555投与群とほぼ同等の腎内生菌数の減少が観察された。

### III. 考 察

*In vitro* 血漿中濃度シミュレーション実験では、SY5555 (食後200mg 1日3回投与) は *S. aureus* に対して CXM-AX (食後250mg 1日3回投与) より優れた殺菌効果を示した。一方、SY5555 (食後300mg 1日3回投与) は *E. coli* および *K. pneumoniae* の増殖をある程度抑制したが、その殺菌効果はCFIXより弱かった。SY5555の想定血漿中濃度は *E. coli* および *K. pneumoniae* に対する本薬のMIC (ともに  $0.5 \mu\text{g/ml}$ ) を上回っていた。それにもかかわらず本薬が十分な殺菌効果を示さなかった主因として、SY5555の血清蛋白質との結合率<sup>12)</sup>を考慮して培地中に添加したヒト血清アルブミンの影響が考えられる。しかし、生体内においてはSY5555は生体防御系で協力殺菌作用を示すこと<sup>13)</sup>、また臨床における感染治療を想定した場合、SY5555の数日間におわたる反復投与がなされることな

どを考え合えると、これらによって本薬の殺菌効果は増強されると推測される。

*In vitro* 尿中濃度シミュレーション実験では、SY5555（食後150mg 1日3回投与）は *E. faecalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *C. freundii* および *E. cloacae* に対して、それぞれの菌種に適応を有する対照薬と同等もしくはそれより優れた殺菌効果を示した。また *P. mirabilis* を被験菌とした場合には、SY5555（食後300mg 1日3回投与）の殺菌効果はCTM-HE（食後200mg 1日3回投与）のそれには及ばなかったものの、良好であった。本薬の想定尿中濃度（12.5 $\mu$ g/mlないし25 $\mu$ g/ml）は各被験菌に対するSY5555のMIC（0.5~4.0 $\mu$ g/ml）を上回っていた。したがって、今回SY5555が示した良好な殺菌効果は妥当な結果である。臨床第I相試験の結果<sup>6)</sup>において、SY5555の尿中回収率は約5%であり、既存の経口 $\beta$ -ラクタム薬に比べ低い値であった。しかし、SY5555の尿中濃度は尿路感染症の主な起炎菌に対する本薬のMIC<sub>80</sub><sup>14)</sup>を4~6時間にわたり上回っており、今回の*in vitro*尿中濃度シミュレーション実験の結果と併せて勘案すると、尿路感染症に対してSY5555は有用な薬剤になり得ると推定される。

モルモットにおける感染治療実験では、SY5555（食後300mg 1日3回投与）投与群の腎内生菌数は無処置群の1/1,000以下となった。すなわち、ヒトにおける体内動態をシミュレートすることにより、動物を用いた*in vivo*評価系であっても本薬の良好な治療効果が確認できた。

以上のように、ヒトにおける体内動態をシミュレートした3種の評価系において、SY5555は良好な抗菌活性を示し、臨床における本薬の有用性が示唆された。

## 文 献

1) 井上栄子, 三橋 進: 新規経口ペネム薬 SY5555 の

細菌学的検討。Chemotherapy 42(S-1): 1~12, 1994

- 2) 永平和広, 加藤直樹, 田中香お里, 渡辺邦友, 上野一恵: SY5555の嫌気性菌に対する抗菌作用。Chemotherapy 42(S-1): 38~50, 1994
- 3) 那須孝昭, 岡本清美, 本嵩亜佐子, 岩尾佳世, 中西俊博: 新規経口ペネム薬 SY5555 の *in vitro*, *in vivo* 抗菌作用。Chemotherapy 42(S-1): 72~81, 1994
- 4) 那須孝昭, 本嵩亜佐子, 宮崎修一, 辻 明良, 山口恵三, 五島瑳智子: 新規経口ペネム薬 SY5555 の細菌学的評価。Chemotherapy 42(S-1): 25~37, 1994
- 5) 日本化学療法学会抗菌薬感受性測定法検討委員会: 微量液体希釈による MIC 測定法(微量液体希釈法) — 日本化学療法学会標準法 —。Chemotherapy 38: 103~105, 1990
- 6) 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
- 7) 小山 優, 中川圭一, 武田憲三, 年光芳信: Cefuroxime axetil (CXM-AX) の臨床第一相試験。Chemotherapy 34(S-5): 354~368, 1986
- 8) 齋藤 玲: Cefixime (CFIX) の体内動態に関する研究。Chemotherapy 33(S-6): 190~203, 1985
- 9) 齋藤 玲: CS-807 の体内動態に関する研究。Chemotherapy 36(S-1): 252~260, 1988
- 10) 齋藤 玲, 小田柿榮之輔, 篠原正英, 福原育夫, 加藤康道, 富澤磨須美, 中山一朗, 佐藤 清: Cefotiam hexetil の体内動態および臨床成績。Chemotherapy 36(S-6): 227~238, 1988
- 11) 三木文雄, 尾崎達郎, 羽田 回, 浅井俱和, 川合道英, 久保研二: Amoxicillin にかんする基礎的ならびに臨床的研究。Chemotherapy 21: 1504~1517, 1973
- 12) 金井 靖, 諸住なおみ, 米本儀之, 杉田 修, 大沼規男, 菊地康博: SY5555 の実験動物における体内動態。Chemotherapy 42(S-1): 243~253, 1994
- 13) 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
- 14) 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

The evaluation of the antibacterial activity of SY5555,  
a novel oral penem, in experimental simulation models

Kiyomi Okamoto, Asako Motozaki, Munetada Haruyama,  
Kazuhiro Nagahira and Toshihiro Nakanishi  
Suntory Institute for Biomedical Research  
1-1-1 Wakayamadai, Shimamoto-cho, Mishima-gun, Osaka 618, Japan

The antibacterial activity of SY5555, a novel oral penem antibiotic, was evaluated in the three experimental models simulating human plasma or urinary concentrations.

In the *in vitro* model simulating human plasma concentrations, SY5555 (200mg p.o., non-fasting, *t.i.d.*) showed more potent bactericidal activity against *Staphylococcus aureus* than cefuroxime axetil (250mg p.o., non-fasting, *t.i.d.*), while SY5555 (300mg p.o., non-fasting, *t.i.d.*) did not inhibit sufficiently the growth of either *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumoniae* strain.

In the *in vitro* model simulating human urinary concentrations, the bactericidal activity of SY5555 (150mg p.o., non-fasting, *t.i.d.*) against *Enterococcus faecalis* and *Enterobacter cloacae* was found to be superior to that of amoxicillin (250mg p.o., non-fasting, *t.i.d.*) and cefpodoxime proxetil (200mg p.o., non-fasting, *b.i.d.*), respectively. Against *E. coli*, *K. pneumoniae* and *Citrobacter freundii*, SY5555 (150mg p.o., non-fasting, *t.i.d.*) demonstrated almost the same killing curves as the reference compounds tested : cefixime (100mg p.o., non-fasting, *b.i.d.*) and cefotiam hexetil (200mg p.o., non-fasting, *t.i.d.*). SY5555 (300mg p.o., non-fasting, *t.i.d.*) inhibited the growth of *Proteus mirabilis* sufficiently, although this bactericidal effect was slightly inferior to that of cefotiam hexetil (200mg p.o., non-fasting, *t.i.d.*).

In intra-renal infection due to *E. coli* in guinea pigs, good therapeutic efficacy of SY5555 was obtained when a dosing schedule simulating human plasma concentrations of SY5555 (300mg p.o., non-fasting, *t.i.d.*) was performed.