

Fig. 2 Sensitivity distribution and cumulative curve of clinically isolated *E. coli* (34 strains) 10^6 cells/ml

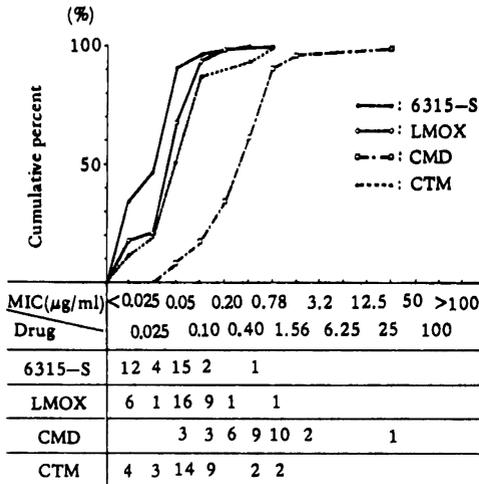
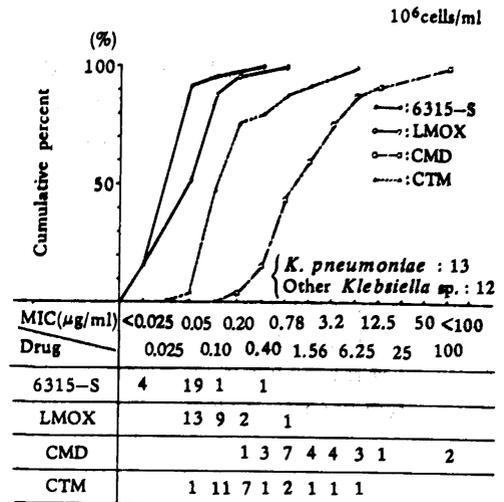


Fig. 3 Sensitivity distribution and cumulative curve of clinically isolated *Klebsiella* sp. (25 strains) 10^6 cells/ml



を投与し、その有効性、安全性および有用性について検討した。

I. 材料と方法

1. 基礎的検討

1) 抗菌力

教室保存臨床分離株のうち *Escherichia coli* 34 株, *Klebsiella pneumoniae* 25 株, *Proteus mirabilis* 15 株, Indole Positive *Proteus* 19 株, *Serratia marcescens* 11 株, *Staphylococcus aureus* 12 株の計 116 株に対する 6315-S, LMOX, CMD, CTM の最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会標準法によって測定し、各薬剤の抗菌力を比較した。

2) 吸収排泄試験

健康成人志願者 4 名に 6315-S 0.5g を 1 回、30 分と 1 時間のクロスオーバー法で生理食塩水 100 ml に溶解し点滴静注し、血中濃度を投与前、投与後 15, 30, 45, 60, 90, 150, 270, 390 分(30 分投与)あるいは投与前、投与後 30, 60, 75, 90, 120, 240, 360 分(1 時間投与)に測定した。尿中濃度は投与前、投与後 2, 4, 6, 8 時間の 2 時間毎の畜尿を使用して測定した。

濃度測定法は Bioassay によった。これは *E. coli* 7347 を検定菌とし、トリプトソイ寒天培地 (pH 7.3) を用い、接種菌量 5×10^8 コ/ml とする帯培養法によった。標準溶液は血中濃度測定にはヒト凍結血清 (大日本

製薬) および 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 7.0)、尿中濃度測定には 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 7.0) を使用し、試料の希釈も同じものを使用した。

2. 臨床的検討

臨床症例は昭和 59 年 6 月から昭和 59 年 10 月に当院および関連病院に入院した症例で、慢性複雑性膀胱炎 3 例、慢性複雑性腎盂腎炎 3 例、急性副睾炎、急性前立腺炎、各 1 例の計 8 例である。

これらの症例に本剤 1g を 1 日主として 2 回、5 ないし 6 日間、1 時間で点滴静注した。いずれの症例も皮内反反応陰性であった。

これらの症例のうち UTI 薬効評価基準に適合する症例は 6 例で、これらについては同基準に従って効果を判定した。他の 2 例については主治医判定を行なった。

II. 成績

1. 基礎的検討

1) 抗菌力

E. coli 34 株に対しては、本剤、LMOX が優れており 0.78 μg/ml で全株発育阻止されたが、CMD では 25 μg/ml の株が 1 株存在した (Fig. 2)。

Klebsiella sp. 25 株に対しても、本剤が最も優れ、次が LMOX であった。CMD では 100 μg/ml の MIC を示す株が 2 株あった (Fig. 3)。

P. mirabilis 15 株に対しては LMOX, 本剤, CTM,

Fig. 4 Sensitivity distribution and cumulative curve of clinically isolated *P. mirabilis* (15 strains) 10^6 cells/ml

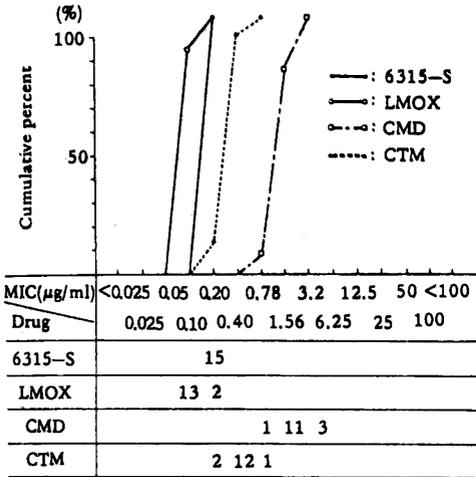


Fig. 6 Sensitivity distribution and cumulative curve of clinically isolated *S. marcescens* (11 strains) 10^6 cells/ml

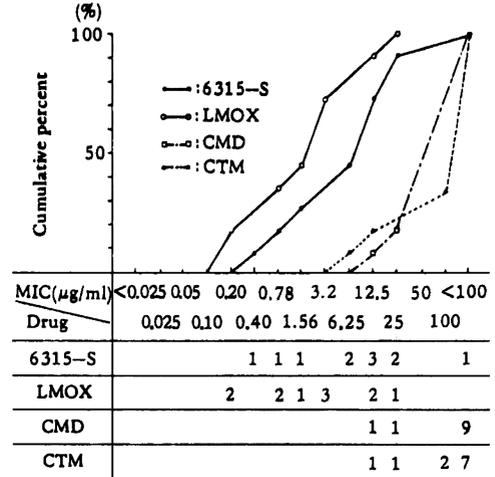


Fig. 5 Sensitivity distribution and cumulative curve of clinically isolated Indole positive *Proteus* (19 strains) 10^6 cells/ml

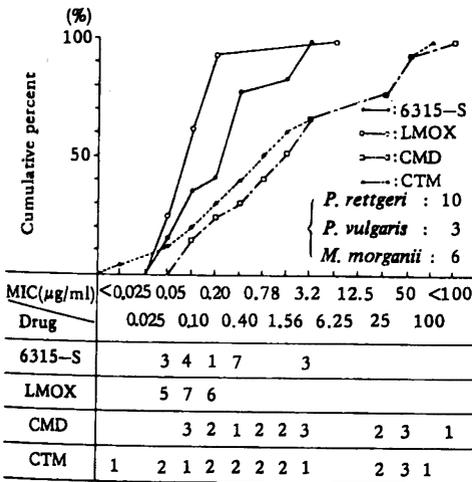
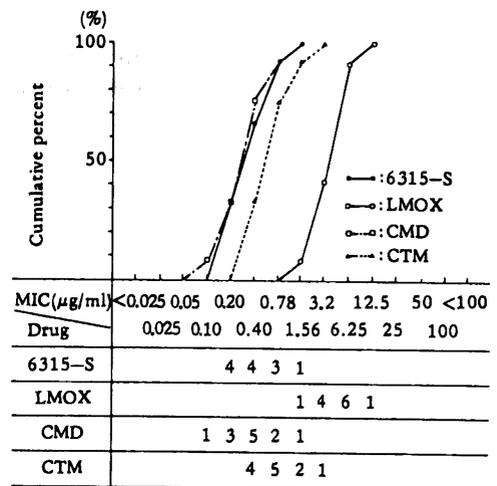


Fig. 7 Sensitivity distribution and cumulative curve of clinically isolated *S. aureus* (12 strains) 10^6 cells/ml



CMD の順に成績がよかったが、本剤では $0.2 \mu\text{g/ml}$ で全株発育阻止した。また、CMD でも $3.2 \mu\text{g/ml}$ で全株発育阻止している (Fig. 4)。

Indole Positive *Proteus* 19 株に対しては LMOX、本剤が優れ、各々 $6.2 \mu\text{g/ml}$ 、 $3.1 \mu\text{g/ml}$ で全株発育阻止した (Fig. 5)。

Indole Positive *Proteus* 19 株の内訳は *Providencia*

rettgeri 10 株、*Proteus vulgaris* 3 株、*Morganella morganii* 6 株である。*S. marcescens* 11 株に対しては LMOX、本剤の成績が比較的良く、次いで CTM、CMD であった (Fig. 6)。

S. aureus 12 株に対しては CMD、本剤、CTM の順に優れた成績であった。本剤では $1.56 \mu\text{g/ml}$ で全株の発育が阻止した (Fig. 7)。

Table 1 Serum concentrations of 6315-S (0.5g IVD 1 hour)

Case	Name	Age (y)	Weight (kg)	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)							
				0	1/2	1	1 1/4	1 1/2	2	4	6 hours
A	M.R	25	72	0	18.2	19.4	11.1	7.6	4.5	1.48	0.43
B	S.M	25	70	0	13.6	18.0	8.40	5.80	3.55	0.77	0.19
C	K.F	27	62	0	15.2	20.0	12.7	8.10	4.45	1.55	0.42
D	A.M	23	58	0	18.2	20.8	14.0	8.80	5.45	1.81	0.50
	Mean	25	65.5	0	16.3	19.6	11.6	7.6	4.49	1.40	0.39
	\pm	\pm	\pm		\pm						
	S.D.	1.41	5.72		1.98	1.02	2.08	1.10	0.672	0.385	0.117

Table 2 Serum concentrations of 6315-S (0.5g IVD 0.5 hour)

Case	Name	Age (y)	Weight (kg)	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)								
				0	1/4	1/2	3/4	1	1 1/2	2 1/2	4 1/2	6 1/2 hours
A	M.R	25	72	0	27.4	27.6	15.0	8.80	4.95	2.63	0.91	0.23
B	S.M	25	70	0	20.2	22.8	10.8	7.40	4.40	1.92	0.34	0.16
C	K.F	27	62	0	22.2	31.8	14.8	9.50	5.15	2.74	0.97	0.24
D	A.M	23	58	0	25.6	33.0	16.0	10.5	5.50	3.55	0.85	0.21
	Mean	25	65.5	0	23.9	28.8	14.2	9.05	5.00	2.71	0.77	0.21
	\pm	\pm	\pm		\pm							
	S.D.	1.41	5.72		2.81	4.00	1.99	1.12	0.398	0.578	0.250	3.08

Fig. 8 Serum concentrations of 6315-S 0.5g after intravenous drip infusion (0.5 hour) (mean, n=4)

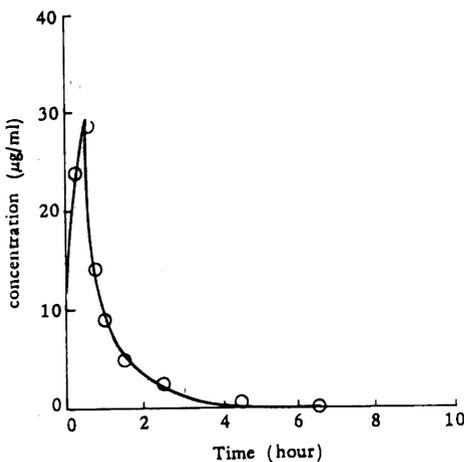
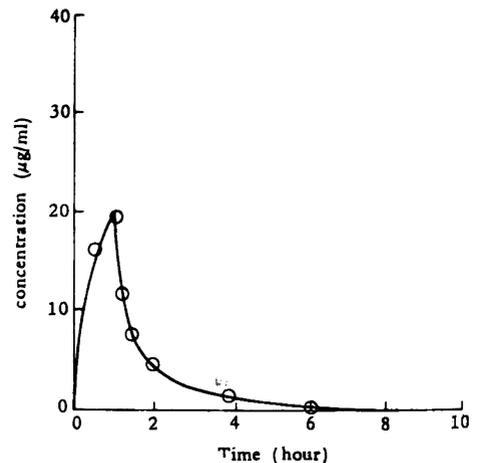


Fig. 9 Serum concentrations of 6315-S 0.5g after intravenous drip infusion (1.0 hour) (mean, n=4)



2) 吸収排泄試験

若い健康成人男子志願者4名に本剤0.5gを30分あるいは1時間で点滴静注したさいの血中濃度はTable

1, 2に示した。これらの平均値をグラフに示したのがFig. 8, 9である。

30分点滴静注では最高血中濃度は28.8 $\mu\text{g/ml}$ (投

Table 3 Pharmacokinetic parameters of 6315-S in volunteers following intravenous drip infusion of 0.5g over 0.5 and 1 hour

	Dose (g)	Volunteer	K_{12} (hr^{-1})	K_{21} (hr^{-1})	K_{10} (hr^{-1})	Vc (L)	V_{ss} (L)	α (hr^{-1})	β (hr^{-1})	$t_{1/2}(\alpha)$ (hr)	$t_{1/2}(\beta)$ (hr)	Cl/Tot (ml/min)	AUC ($\mu g \cdot hr/ml$)
0.5 hour IVD	0.5	Mean(4)	4.498	2.675	3.452	5.33	14.29	9.670	0.955	0.07	0.73	307	27
		A	1.245	1.073	1.874	9.59	20.72	3.640	0.552	0.19	1.25	300	28
		B	4.122	1.894	3.223	6.69	21.25	8.523	0.716	0.08	0.97	359	23
		C	1.823	1.323	2.303	7.19	17.10	4.816	0.633	0.14	1.10	276	30
		D	2.518	1.660	2.504	6.07	15.28	5.988	0.694	0.12	1.00	253	33
1.0 hour IVD	0.5	Mean(4)	1.348	1.064	2.001	8.19	18.57	3.862	0.551	0.18	1.26	273	31
		A	1.935	1.081	2.305	6.71	18.72	4.802	0.519	0.14	1.34	258	32
		B	1.985	1.373	2.718	7.44	18.20	5.383	0.693	0.13	1.00	337	25
		C	1.053	1.549	1.851	9.29	15.61	3.672	0.781	0.19	0.89	287	29
		D	0.883	0.595	1.593	8.75	21.74	2.723	0.348	0.26	1.99	232	36

与後 30 分), 1 時間点滴静注では $19.6 \mu g/ml$ (投与後 1 時間) となり, 点滴静注終了後 4 時間では 30 分投与の場合 $0.77 \mu g/ml$, 1 時間投与の場合点滴静注終了後 3 時間で $1.40 \mu g/ml$ の血中濃度を示し, 各々半減時間は 0.73, 1.26 時間であった。これらから Pharmacokinetic parameters を算出したものが Table 3 である。

尿中濃度, 尿中回収率については Table 4, 5 に示した。8 時間までの尿中回収率は 30 分, 1 時間点滴静注の場合それぞれ 82.5%, 84.8% であった。

2. 臨床的検討

慢性複雑性膀胱炎 3 例, 慢性複雑性腎盂腎炎 3 例, 急性副睾炎, 急性前立腺炎各 1 例に本剤を投与した。症例の一覧は Table 6 に示した。

UTI 薬効評価基準に合う症例 6 例を同基準の群別に分けて示したのが Table 7 である。

カテーテル留置症例が 3 例でそのうち 2 例が無効であった。また複数菌感染が 3 例あり, このうち 2 例が無効であった。

6 例中著効 2, 有効 1, 無効 3 で有効率 50% であった (Table 8)。

細菌学的効果を見たのが Table 9 で 10 株中 8 株, 80% の細菌消失率であった。残存したのは *P. aeruginosa* の 2 株だけであった。

急性副睾炎, 急性前立腺炎の各 1 例は主治医判定で各々無効, 有効と判定された。判定基準は症状と膿尿, 細菌尿のある場合にはそれらを加味して判定した。

自他覚的副作用はいづれの症例にも認めなかったが, 臨床検査値の異常を 2 例に認めた。

臨床検査値の変動は Table 10 に示した。症例 3 では

GPT の上昇, 症例 8 では白血球数の減少, GPT の軽度上昇が認められた。症例 5 で Al-p の上昇があるが, これは前立腺癌の骨転移のためであろうと主治医が判定したため, 本剤による異常としなかった。

III. 考 察

本剤の特徴はすでにのべた如く, *P. aeruginosa* を除くグラム陰性菌に対しては LMOX と同等の抗菌力を示すほか, *Enterococcus faecalis* を除くグラム陽性菌に対して CEZ と同等の抗菌力を示すことにある。さらに CEZ 耐性の *S. aureus* にも有効で, LMOX 同様嫌気性菌にも抗菌力を示すが Disulfiram 様作用が無いのも特徴の一つである¹⁻⁵⁾。

β -lactamase のうち cephalosporinase の一部以外には安定であるが, 低濃度 (1~2 MIC) では *E. coli*, *Enterobacter* sp. の β -lactamase 産生 inducer となりうる。一方 *Enterobacter* sp. には外膜透過性の点でも抗菌力に問題がある。

我々の行なった抗菌力試験では *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *S. marcescens* では LMOX とほぼ同等の抗菌力を示し, Indole positive proteus ではやや LMOX より優れていた。しかし, *S. aureus* では CMD と差が無く, LMOX より 3 管程度優れていたが, 今回は CEZ を使用しなかったので CEZ とは比較できなかった。

次に投与方法, 投与間隔, 投与量であるが, 我々の行なった吸収排泄試験の結果から判断すると 0.5g 投与でも最高血中濃度はある程度上がるが, 血中半減時間が比較的短いことから 0.5g 投与なら 1 時間点滴静注では, 1 日 3~4 回の投与が必要と考えられ, 慣例的な一日 2

Table 4 Urinary excretion of 6315-S (0.5g IVD 1 hour)

Case		Urinary concentration and excretion						Total %
		0	0~1	1~2	2~4	4~6	6~8	
A	ml	0	70	34	80	188	128	85.00
	µg/ml	0	2820	3850	865	113	49	
	%	0	39.48	26.18	13.84	4.25	1.25	
B	ml	0	54	24	60	56	48	73.97
	µg/ml	0	3280	4650	1180	150	41	
	%	0	35.42	22.32	14.16	1.68	0.39	
C	ml	0	30	20	55	50	38	94.06
	µg/ml	0	6800	7700	1480	445	228	
	%	0	40.80	30.80	16.28	4.45	1.73	
D	ml	0	50	32	70	65	46	86.30
	µg/ml	0	3860	4020	1190	308	123	
	%	0	38.60	25.73	16.67	4.00	1.13	
Mean	µg/ml	0	4190	5055	1179	254	110	84.8
	%	0	38.6	26.3	15.2	3.60	1.13	

Table 5 Urinary excretion of 6315-S (0.5g IVD 0.5 hour)

Case		Urinary concentration and excretion						Total %
		0	0~1	1~2	2~4	4~6	6~8	
A	ml	0	40	30	70	76	110	78.4
	µg/ml	0	5940	2460	860	211	39	
	%	0	47.5	14.8	12.0	3.2	0.9	
B	ml	0	104	70	100	74	84	71.7
	µg/ml	0	2250	1040	400	125	22	
	%	0	46.8	14.6	8.0	1.9	0.4	
C	ml	0	22	20	60	90	104	89.9
	µg/ml	0	12600	4540	960	210	46	
	%	0	55.4	18.2	11.5	3.8	1.0	
D	ml	0	48	69	68	65	96	90.0
	µg/ml	0	5640	1500	825	240	46	
	%	0	54.1	20.7	11.2	3.1	0.9	
Mean	µg/ml	0	6607	2385	761	197	38	82.5
	%	0	51.0	17.1	10.7	3.0	0.8	

回投与とするなら1gを1時間で点滴静注する必要があると思われた。今回の吸収排泄試験では1g点滴静注は行なわなかったが、dose responseがあると考えればそのあたりが妥当ではないだろうか。

また血中濃度・時間曲線下面積 (AUC) から見ても

点滴時間は投与量が0.5gから1g程度なら1時間で良いと思われる。

尿路感染症治療では尿中濃度も大切な要素であるが、この点に関しても尿中回収率が8時間までで80%以上の値を示したことは、本剤が抗菌スペクトルさえ尿路感

Table 6 Clinical Summary of complicated UTI cases treated with 6315-S

No.	Age (y)	Sex	Diagnosis Underlying disease	Cath.	UTI group	Treatment			Pyuria	Specis before after	Count	Evaluation		Side effect	Remarks
						Dose (gx/d)	Route	Duration (d)				UTI	Dr.		
1	73	M	C. C. C. Neurogenic bladder	+	G-1	1 x 2	IVD	6	10	±	10 ⁶ 10 ⁵	Moderate	Fair	(-)	
2	81	F	C.C.C. Neurogenic bladder	+	G-1	1 x 2	IVD 1h.	6	10	+++ +++	10 ⁶ 10 ⁵	Poor	Poor	(-)	
3	33	F	C. C. P. Right ureter stein	-	G-3	1 x 2	IVD 1h.	5	10	+++ -	10 ⁷	Excellent	Excellent	(-)	GPT 40-119
4	67	M	C. C. P. B. P. H.	+	G-5	1 x 2	IVD 1h.	5	10	+ +	10 ⁷ 10 ⁶ 10 ⁷	Poor	Poor	(-)	
5	66	M	C. C. P. Prostatic cancer	-	G-6	1 x 2	IVD 1h.	5	10	++ ++	10 ⁷ 10 ⁷ 10 ⁷ 10 ⁷	Poor	Fair	(-)	
6	16	F	C. C. C. Neurogenic bladder	-	G-6	1 x 2	IVD 1h.	5	10	++ -	10 ⁷ 10 ⁷	Excellent	Excellent	(-)	
7	29	M	Acute epididymitis	-		1 x 2	IVD 1h.	5	10	± ±			Poor	(-)	
8	52	M	Acute prostatitis	-		1 x 3	IVD 1h.	5	15	++ -	10 ⁴ 10 ³		Good	(-)	WBC 9200→2900 GPT 44-65

(C.C.C. : Chronic Complicated Cystitis
C.C.P. : Chronic Complicated Pyelonephritis)

Table 7 Overall clinical efficacy of 6315-S classified by type of infection

Group		No. of cases	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	2 (33.3%)	0	1	1	(1/2) 50.0%
	2nd group (Post prostatectomy)	0 (0%)	0	0	0	(0) 0%
	3rd group (Upper U.T.I.)	1 (16.7%)	1	0	0	(1/1) 100.0%
	4th group (Lower U.T.I.)	0 (0%)	0	0	0	(0) 0%
	Sub total	3 (50.0%)	1	1	1	(2/3) 66.7%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	1 (16.7%)	0	0	1	(0/1) 0%
	6th group (No catheter indwelt)	2 (33.3%)	1	0	1	(1/2) 50.0%
	Sub total	3 (50.0%)	1	0	2	(1/3) 33.3%
Total		6 (100.0%)	2	1	3	(3/6) 50%

Table 8 Overall clinical efficacy of 6315-S in complicated UTI

Bacteriuria	Pyuria		Efficacy on bacteriuria
	Cleared	Decreased	
Eliminated	2	0	2 (33.3%)
Decreased	0	0	0 (0%)
Replaced	1	0	2 (33.3%)
Unchanged	0	0	2 (33.3%)
Efficacy on pyuria	3 (50.0%)	0 (0%)	Case total 6
<input type="checkbox"/> Excellent	2/6 (33.3%)		Overall effectiveness rate 3/6 (50.0%)
<input type="checkbox"/> Moderate	1/6 (16.7%)		
<input type="checkbox"/> Poor	3/6 (50.0%)		

Table 9 Bacteriological response to 6315-S in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*	Strains appearing after treatment
<i>E. coli</i>	3	3 (100.0%)		
<i>P. aeruginosa</i>	2	0 (0%)	2	2
<i>K. pneumoniae</i>	1	1 (100.0%)		
<i>S. marcescens</i>	1	1 (100.0%)		
<i>X. maltophilia</i>	1	1 (100.0%)		
<i>Enterobacter</i> sp	1	1 (100.0%)		
<i>E. faecalis</i>	1	1 (100.0%)		
Total	10	8 (80.0%)	2	2

* Persisted: regardless of bacterial count

Table 10 Laboratory findings before and after administration of 6315-S

Item No.	RBC (x 10 ⁶)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC		WBC distribution (%)			Plate		S-GOT		S-GPT		Al-p		BUN (mg/dl)		S-Cr (mg/dl)		Na (mEq/l)		K (mEq/l)		Cl (mEq/l)							
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	Bas.	Eos.	Neu.	Lym.	Mono	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B						
1	349	348	10.6	10.5	32.0	32.0	7500	8900							34	28	10	15	8	12	11	11	21.9	31.6	1.90	1.80	143	148	6.0	5.3	105	109			
2	471	435	13.9	13.2	42.0	39.0	10800	9800							28	24	11	12	7	8	7.4	8.8	31.6	18.9	1.10	0.80	136	145	4.60	4.50	92	110			
3	401	421	11.2	11.7	34.5	36.8	19000	7900	0	3	0	88	42	5	46	6	9	23	42	21	41	40	119	66	83	9.0	20.0	1.00	0.80	141	144	3.30	4.40	98	104
4	383	404	11.9	13.1	34.9	36.5	6500	21900	1	0	4	56	92	35	2	4	3	46	38	26	34	21	106	120	11.0	17.0	1.40	1.50	144	139	3.50	2.50	112	101	
5	404	405	11.4	11.1	34.2	33.5	5200	4900	0	0	1	82	73	15	20	1	5	34	41	14	10	8	79	147	11.0	10.0	1.00	0.80	140	138	5.10	5.30	104	104	
7	472	472	14.2	13.8	40.1	40.3	6800	5400	0	0	0	75	83	15	9	6	7	16	16	32	29	28	36	51	60	14.0	16.0	1.00	1.20	141	139	4.40	4.70	104	101
8	491	500	12.8	12.8	38.6	40.3	9200	*2900	0	1	0	69	36	19	49	12	8	13	14	17	42	44	65	73	72	15.0	14.0	1.10	1.10	136	138	4.20	4.10	103	101

B : Before, A : After

感染症に対してふさわしいものであるなら問題は無いと思われた。

そこで臨床症例について検討してみた。投与量は1回1gとし1時間点滴静注で1日2回投与の症例がほとんどである。慢性複雑性腎盂腎炎、慢性複雑性膀胱炎ではUTI薬効評価基準に従って5日間投与で効果を判定している。

症例が少ないが6例中著効以外の4例を見てみると、投与後出現菌、残存菌に*P. aeruginosa*が4例とも見られる。消失菌では*S. marcescens*, *E. coli*, *Xanthomonas maltophilia*, *K. pneumoniae*, *E. faecalis*, *Enterobacter* sp.があるが*E. coli*を除きいずれも1株である。

また急性前立腺炎の症例では*Enterobacter aerogenes*が消失しており、*Enterobacter*に弱いはずの本剤で2例に菌消失が見られた。

症例が少ないので断定的なことは言えないとしても、やはり*P. aeruginosa*に全く効果がなく、さらに交代菌としての*P. aeruginosa*出現は本剤の弱点と考えられ、重症の慢性複雑性尿路感染症治療にはいささか荷が重いのではないかと考えられた。

したがって、本剤の適応は中等度までの慢性複雑性尿路感染症、急性尿路性器感染症あるいは感染防止と考えられた。

薬剤使用にあたっては、薬効はもちろんのことその安全性についての検討が必要であり、その点に関しては症例数が少ないため8例の使用経験からだけ述べるをえない。

自覚的副作用に関しては特に問題が無かったが、臨床検査値のほうでGPTの上昇が2例と白血球の減少が1例に認められた。GPT上昇の1例は異常値から異常値への変動であるが軽度のもので、もう1例は40から119に上昇したもので、本剤の関与が疑われたが、各々1ないし2週で元に戻っている。

白血球減少は急性炎症が改善したためであるが、減少度が正常域を越えたため主治医が本剤との関連を疑ったものである。なお、Al-pの上昇した症例はすでに述べたように前立腺癌の骨転移によるもので本剤との関係は薄いと主治医は判断している。

7例中2例に臨床検査値の異常が認められたことは率からいうと高いが、なにぶん症例数が少ないので更に症例をふやして検討する必要があり、また臨床検査値の変動がそれほど大幅なものでないことから必ずしも安全性が低いとは言えないと思われた。以上のことから本剤は中等度までの慢性複雑性尿路感染症治療や感染防止には有用な薬剤と考えられた。

文 献

- 1) YOSHIDA, T. ; T. TSUJI, S. MATSUURA, T. MATSUBARA & Y. HARADA : 6315-S, a Novel Oxacephem for Parenteral Use : Antibacterial activity and Pharmacology. 23rd ICAAC, Abst. 130, Oct. 24~26, 1983 (Las Vegas Hilton)
- 2) MURAKAMI, K. : M. DOI, Y. KAMEDA & T. YOSHIDA : Contribution of β -lactamase stability of 6315-S to its activity against Cephem-Resistant *Staphylococcus aureus*. 24th ICAAC, Abst. 201, Oct. 8~10, 1984 (Washington)
- 3) GOTO, S. ; M. OGAWA, S. MIYAZAKI, Y. KANEKO & S. KUWAIHARA : 6315-S, a novel oxacephem for parenteral : bacteriological *in vitro* and *in vivo* study. 24th ICAAC, Abst. 201, Oct. 8~10, 1984 (Washington)
- 4) 6315-S 新薬シンポジウム。1986 6. 倉敷
- 5) SUZUKI, E. ; N. KATO & T. YOKOTA : Binding affinities of 6315-S, a new oxacephem, to PBPs of various bacteria including Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). 24th ICAAC, Abst. 201, Oct. 8~10, 1984 (Washington)

6315-S (FLOMOXEF) IN UROLOGY

KEISHI OKADA, NOBORU NAKAJIMA, HIDESHI MIYAKITA,
TOSHIFUMI KAWASHIMA, KAZUAKI NISHIZAWA, YOSHIHIRO NAGATA,
YOJI KATSUOKA, HIDECHIKA KINOSHITA, NOBUO KAWAMURA
and MASAOKI OHKOSI
Department of Urology, Tokai University, School of Medicine

RYUICHIRO MORIGUCHI and TSUYOSHI YAMAKOSHI
Department of Urology, Nerima General Hospital

As a basic study on 6315-S (flomoxef), a newly developed antibiotic, bacteriological evaluation, absorption and excretion tests were performed in 4 healthy volunteers and in 8 patients with chronic complicated urinary tract infection to clarify its efficacy and safety.

Its antibacterial activity was compared with that of, latamoxef (LMOX), cefotiam (CTM) and cefamandole (CMD) by measuring MIC's. 6315-S proved excellent against *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* and *S. marcescens*. Compared with LMOX, it was equally effective against *S. marcescens*, superior against indole-positive *Proteus*, and about three times as effective as LMOX against *S. aureus*.

In an absorption and excretion study, 6315-S in a dose of 0.5 g was administered to four healthy volunteers by i. v. drip infusion for 30 min and for 1 h by the cross-over method. Peak serum concentrations were 28.8 and 19.6 $\mu\text{g/ml}$ with half-lives of 0.73 and 1.26 h, respectively. Urinary excretion ratios during 8 h were 82.5 and 84.8%, respectively.

Clinical efficacy was evaluated by treating 6 patients with chronic complicated urinary tract infection, 1 patient with acute epididymitis and 1 with prostatitis. Administration was 1 g by i. v. drip infusion, twice daily for 5~6 days. Efficacy against chronic complicated urinary tract infections (UTI) was evaluated in 6 patients according to the "Criteria of the UTI Committee".

The results were : excellent in 2, good in 1 and poor in 3, with an overall efficacy rate of 50% (In 2 other patients, as diagnosed by the attendant physicians, results were good 1, and poor 1).

Bacteriologically, 10 strains were isolated from the above 6 patients of which 8 strains were eradicated, but 2 strains of *P. aeruginosa* remained and 2 other strains of *P. aeruginosa* replaced other bacteria.

Although no specific side-effects were recognized, a rise in GPT levels was noted in 2 patients and leukopenia in 1 owing to changes in clinical examination levels.

Because of the small number of cases treated, it may be too early to define the safety and efficacy of 6315-S. Nevertheless, we conclude that this drug is useful for the treatment of chronic and complicated UTI and as a prophylaxis.