

## 腎機能障害例における 6315-S (Flomoxef) の 体内動態と臨床効果

蟹本雄右・磯松幸成・清水保夫・河田幸道  
福井医科大学泌尿器科学教室  
(主任：河田幸道教授)

新しいオキサセフェム系抗生物質 6315-S (Flomoxef) について腎臓障害例における体内動態、複雑性尿路感染症に対する臨床効果の検討を行ない以下の結論を得た。

1) 腎機能障害患者 9 例を中等度障害群、高度障害群、血液透析施行群の 3 群に分け、6315-S の血中濃度、尿中濃度を測定した。腎機能障害の高度な群では血中濃度半減期の延長、尿中回収率の低下が認められた。また透析施行群の成績から本剤は透析性の良い抗生物質と思われた。

2) 得られた薬動力学係数からコンピュータによる血中濃度、尿中濃度のシミュレーションを行なった結果、6315-S の血中濃度は腎機能の障害が高度な程ピーク濃度は高く、半減期は長くなる傾向となった。一方、透析群ではピーク濃度は健常群とほぼ同じであったが、半減期は延長した。尿中濃度ではピークは健常群で最も高く、腎機能の悪化につれて低値となったが、投与後 5～6 時間で濃度は逆転し、腎機能障害例では長時間高濃度に保たれる傾向であった。

3) 慢性複雑性尿路感染症 9 例に 1 回 0.5 g を、1 日 2 回、5 日間点滴静注投与して臨床効果を検討した結果、主治医判定では 9 例中 6 例 (67%) が有効以上であった。UTI 薬効評価基準に従って判定可能な 7 例については著効例はなく、有効 4 例、無効 3 例で有効率は 57% であった。

4) 副作用については投与症例 9 例について自、他覚的副作用はなく、本剤によると思われる臨検値の異常も認めなかった。

6315-S (Flomoxef : FMOX) は塩野義製薬研究所で開発された新しい注射用オキサセフェム系抗生物質で Latamoxef (以下 LMOX と略) と同一の 1-オキサセフェム骨格を有する。

6315-S は LMOX の持つグラム陰性菌と嫌気性菌への強い抗菌力を保持しながら、多くの第三世代系抗生物質の欠点であるグラム陽性菌への弱い抗菌力とアルコールとの相互作用を改良した抗生物質として特徴づけられる。今回我々は腎機能障害例に対する本剤の体内動態と複雑性尿路感染症に対する臨床効果を検討した。

### I. 基礎的検討

#### 1. 対象および方法

当科入院中で種々の程度の腎機能障害を認める患者 9 例を対象とした。6 例は腎機能障害は認めるが血液透析は施行していない患者であり、3 例は血液透析中の患者である。これらの症例をクレアチニンクリアランス (以下 Ccr と略) 70ml/min 以下、30ml/min 以上の中等度腎機能障害群 4 例と、Ccr 30ml/min 未満であるが透析には至らない高度腎機能障害群 2 例、および透

析施行患者群 3 例の 3 群に分けて以下の検討を行なった。6315-S 0.5 g を生理食塩水 250ml に溶解し、1 時間の点滴静注を行ない、最高 7 時間まで経時的に採血、採尿を行なった。なお血液透析施行患者については 6315-S の点滴は透析開始直後より行ない採血は透析終了までとした。なお透析施行症例については採尿は行なわなかった。体内濃度の測定は検定菌として、*Escherichia coli* 7437 を用いた band culture 法により測定した。検体の希釈は血清についてはヒト凍結血清を、尿については 1/10M phosphate buffer (pH 7.0) を用いた。これらのデータをもとに two compartment open model による薬動学的解析を行ない、さらにこのモデルを用いて計算される血中濃度、尿中濃度のシミュレーションを行なった<sup>1)</sup>。コンピューターはヒューレットパッカード社の HP-85 を用いた。なお尿中濃度は尿量により著しく変動するため、シミュレーションにさいしては尿量はすべて 1 ml/min (1日尿量 1440ml) に補正して計算した。

#### 2. 結果

血中濃度：Table 1 に検討を行なった 9 例の腎機能

Table 1 Blood levels of 6315-S after 0.5g D.I. in cases with various renal function

Case No.	Sex	Age	Body weight (kg)	PSP 15 min (%)	Ccr (ml/min)	Blood levels ( $\mu\text{g/ml}$ )										Note
						1(hr)	1 1/4	1 1/2	1 3/4	2	3	4	5	6	7	
1	F	88	51	20	57.1	85.4	27.0	20.8	19.2	12.0	7.0		8.8	1.8	Severe dehydration	
2	F	61	45	28	82.7	44.4	86.8	82.0	28.8	20.4	10.8	2.9		1.8	Bit-VUR, CPN	
3	M	69	54	12	81.7	80.4	27.0	20.0	21.4	19.2	14.4		10.8	7.9	CGN	
4	M	64	51	26	30.2	25.6	19.8	16.8	14.4	10.4	4.9		2.1	0.7	After 1t-Nephrectomy	
5	F	57	42	7	18.6	56.4	48.8	45.2	40.8	87.2	28.2	18.4		11.8	CPN	
6	F	42	52	8	9.7	89.2	35.2	82.4	81.2	24.0	20.8		15.2	8.6	CGN	
7	F	48	35		< 5.0	27.0	20.6	19.2	17.4	14.2	11.6	9.4			HD(on)	
8	F	68	45		< 5.0	14.2	18.0	11.8	11.4	11.2	7.7	7.1			HD(on)	
9	F	47	50		< 5.0	15.7	18.9	11.9	11.1	9.9	6.7	4.1			HD(on)	

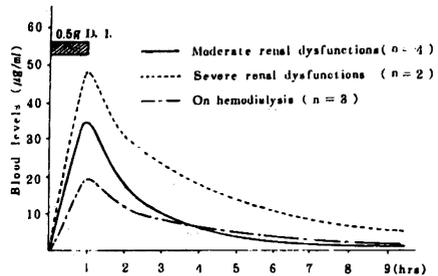
CPN : Chronic pyelonephritis CGN : Chronic glomerular nephritis HD : Hemodialysis

と血中濃度実測値の推移を示した。

症例4は腎盂腫瘍による1側腎摘後10日目に検討を行なったもので、この時点でCcrは30.2 ml/minと低値であったが、PSP 15分値は26%と正常でありCcrとの間に解離が見られた。中等度腎機能障害群4例、高度腎機能障害群2例、透析施行中患者群3例をそれぞれ平均した血中濃度のシミュレーションはFig.1のように腎機能の悪化につれて最高血中濃度は高く、消失は遅延する傾向であった。特に高度障害群では1時間目の最高血中濃度は48  $\mu\text{g/ml}$  と高く、6時間まで10  $\mu\text{g/ml}$  以上の値を維持した。また血液透析施行中の患者では最高血中濃度は他群に比べて低い値であったが、血中からの消失は遅い傾向であった。この透析群のシミュレーションは透析中のものであり、透析が継続して10時間まで行なわれたことを想定しているため、透析終了後の血中濃度は実際にはさらに高値が持続するものと考えられる。これらのことを算出されたパラメータにより検討を行なうと (Table 2), 血液などを含む central compartment と組織などの peripheral compartment の相互の移動係数  $k_{12}, k_{21}$  は高度腎障害群で高く、次いで透析群、中等度障害群の順であった。しかし個々においてはバラツキを多く認めた。腎機能と関連の深い総排泄速度定数  $k_{10}$  は中等度障害群で0.9、高度障害群では0.4であった。透析群での  $k_{10}$  は0.3であったが、固有腎機能はいずれもCcr 5 ml/min以下とほとんど廃絶しているため透析による除去がその主なものと考えられた。

消失速度定数  $\alpha$  および  $\beta$  については、 $\alpha$  は主に投与直後の吸収、分布相にあずかるもので腎機能との関連は薄いと思われるが、高度腎障害患者で一般に高い傾向で

Fig. 1 Simulation of blood levels after 6315-S 0.5g D.I. in cases with various renal function



あった。また投与後時間を経過した後の排泄相を表わす  $\beta$  は中等度障害群で0.4、高度障害、透析群では0.2とCcrと良い相関を示した。血液 compartment 分布容積 ( $V_c$ ) および定常状態分布容積 ( $V_{ss}$ ) はいずれも高度腎障害群では低い傾向となったが、透析中の患者における  $V_c, V_{ss}$  は16.6, 27.4と他群に比べて2倍以上の高値であった。これは腎機能障害の程度より透析施行による血流状態の変化によると考えられた。血液濃度時間曲線下面積 (AUC) と総クリアランス (CL<sub>tot</sub>) は腎機能の悪化に伴って AUC は高値となり CL<sub>tot</sub> は低値となる傾向であった。これは腎排泄型の薬剤が腎障害では尿中に排泄されず、高濃度に血中に存続することによるものと思われた。 $\alpha$  相の半減期 ( $T_{1/2}\alpha$ ) はすべての群で0.1時間であるが、 $\beta$  相の半減期 ( $T_{1/2}\beta$ ) は中等度障害群では1.9時間、高度障害群では3.0時間、血液透析中では2.6時間と腎機能の悪化に伴い著明に延長した。

Table 2 Pharmacokinetic parameters of 6315-S 0.5g D.I. in cases with various renal function

Case No	$k_{12}$ (hr <sup>-1</sup> )	$k_{21}$ (hr <sup>-1</sup> )	$k_{10}$ (hr <sup>-1</sup> )	$V_c$ (L·kg <sup>-1</sup> )	$V_{ss}$ (L·kg <sup>-1</sup> )	$\alpha$ (hr <sup>-1</sup> )	$\beta$ (hr <sup>-1</sup> )	$T_{1/2\alpha}$ (hr)	$T_{1/2\beta}$ (hr)	$CL_{tot}$ (ml·min <sup>-1</sup> )	AUC (μg·hr <sup>-1</sup> )
1	1.1	1.1	1.1	6.4	12.9	2.9	0.4	0.2	1.6	121	68
2	1.9	4.1	1.0	5.6	8.4	6.5	0.6	0.1	1.0	94	87
8	2.5	1.7	0.4	7.6	18.6	4.6	0.1	0.1	8.9	57	144
4	2.0	2.6	1.2	8.8	14.7	5.8	0.6	0.1	1.1	175	47
Mean	1.8	2.8	0.9	6.9	18.6	4.8	0.4	0.1	1.9	111	86
5	2.0	2.5	0.4	4.8	8.8	4.7	0.2	0.1	2.9	35	281
6	4.5	4.0	0.4	5.8	12.8	8.8	0.2	0.1	8.1	47	176
Mean	3.2	3.2	0.4	5.8	10.5	6.7	0.2	0.1	8.0	41	208
7	8.8	1.9	0.1	7.8	19.8	5.7	0.2	0.1	2.8	86	96
8	1.3	8.2	0.8	24.1	84.0	4.6	0.2	0.1	8.3	120	68
9	1.5	2.9	0.5	18.5	28.4	4.7	0.8	0.1	1.9	179	46
Mean	2.0	2.6	0.3	16.6	27.4	5.0	0.2	0.1	2.6	128	70

Table 3 Urinary excretion after 6315-S 0.5g in patients with various renal function

Case No	Levels Recovery (%)	Time (hours)					
		0-1	1-2	2-3	3-5	5-7	0-7
1	μg/ml	620	1,360	565	270	126	231.3
	ng	48.4	70.7	50.9	41.6	24.7	
	%	8.7	14.1	10.2	8.3	4.9	
2	μg/ml	2,050	2,110	650	955	520	364.1
	ng	102.5	105.5	78.0	57.3	20.8	
	%	20.5	21.1	15.6	11.5	4.2	
3	μg/ml	211	343	660	900	570	264.8
	ng	38.8	54.9	35.6	77.4	58.1	
	%	7.8	11.0	7.1	15.4	11.6	
4	μg/ml	625	940	1,310	340	102	391.0
	ng	90.0	167.3	68.1	36.0	29.6	
	%	18.0	33.5	13.6	7.2	5.9	
5	μg/ml	218	415	435	380	325	250.4
	ng	32.7	70.6	50.0	53.2	43.9	
	%	6.5	14.1	10.0	10.6	8.8	
6	μg/ml	110	270	159	121	108	103.0
	ng	13.2	21.6	18.3	31.5	18.4	
	%	2.6	4.8	3.4	6.3	3.7	

尿中濃度：腎機能障害例における尿中濃度の推移は Table 3 に示したように症例 2, 4 は 7 時間までの尿中回収率は 72.8%, 78.2% と高い値であったが Ccr 9.7 ml/min の症例 6 では 20.6% と低値を示した。これら

のデータと先に求めた薬動力学係数をもとにシミュレートされた尿中濃度はかなりのバラツキの多いものであるが最高尿中濃度に達する時間はいずれの症例も点滴終了時の 1 時間目であり、その濃度は腎機能の悪化につれて低

Table 4 Simulation of urinary levels after 6315-S 0.5g D.I. in cases with various renal function

Case No.	Urinary levels ( $\mu\text{g/ml}$ )										
	0.5	1	2	3	4	5	6	7	8	10	12(hrs)
1	1,800	2,800	1,800	780	400	210	110	65	85	10	8.0
2	1,700	2,900	1,400	690	880	160	79	38	18	4.4	1.0
3	950	1,500	980	820	690	580	490	410	840	240	170
4	2,400	4,400	2,500	1,200	600	220	190	120	80	60	42
Mean	1,700	2,900	1,500	860	500	290	217	158	118	78	54
5	860	1,500	1,000	770	570	420	810	230	170	96	53
6	640	1,100	820	650	530	440	370	300	250	177	147
Mean	750	1,300	910	710	550	430	340	260	210	130	100

くなる傾向であった (Table 4)。また腎機能の悪化につれて最高尿中濃度からの濃度の低下は緩徐で比較的高い濃度を長時間持続する傾向を示した。この結果を各群で比較すると (Fig. 2) 中等度障害群では最高尿中濃度は平均2900 $\mu\text{g/ml}$ あるが、その後次第に減少し6時間目に217 $\mu\text{g/ml}$ となり、次回投薬時の12時間では54 $\mu\text{g/ml}$ となった。一方高度障害群では1時間目の尿中濃度は1300 $\mu\text{g/ml}$ と低値でありながら、6時間目では340 $\mu\text{g/ml}$ と高値を保ち12時間では100 $\mu\text{g/ml}$ の尿中濃度であった。

## II. 臨床的検討

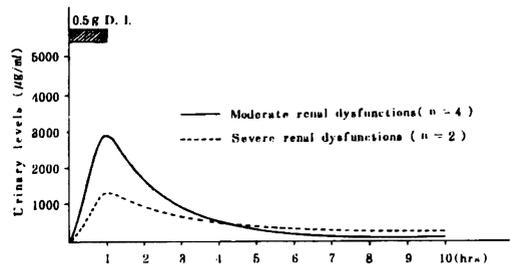
### 1. 対象および方法

当科入院患者9例に6315-Sを投与してその効果を判定した。内訳は複雑性膀胱炎6例、複雑性腎盂腎炎2例、泌尿器科的敗血症1例でその一覧をTable 5に示した。投与方法は1回0.5gを250mlの生理食塩水に溶解して、1日2回、朝夕1時間の点滴静注である。症例8は尿路操作後に38 $^{\circ}\text{C}$ 以上の発熱を来したため本剤を使用した。また症例9は強い下腹部痛を伴う慢性膀胱炎の症例であるが、投与前尿培養にて菌は陰性であった。これらの9例について主治医による効果判定を行ない、さらにUTI薬効評価基準<sup>2)</sup>に従って判定可能の7例について臨床効果を判定した。

### 2. 成績

投与9症例についての主治医判定では症例8は血中に細菌は証明されなかったが、本剤投与2日にて完全下熱を得、症例9は下腹部痛などの臨床症状が消失したため有効と判定し、全体の有効率は9例中6例(66.7%)となった。UTI薬効評価基準に従って判定可能であった

Fig. 2 Simulation of urinary levels after 6315-S 0.5g D.I. in cases with various renal function



7例について疾患態別の臨床効果では単独感染例5例では前立腺術後感染症の1例を除いて全て有効で、有効率は80%であった。また混合感染例2例はいずれも無効であったが、総合有効率では57%の有効率であった (Table 6)。留置カテーテルの有無で見ると、留置例では5例中3例、非留置2例では1例が有効であった。膿尿および細菌尿に対する効果は、Table 7に示すように膿尿に対する効果では2例に改善以上を、細菌尿に対する効果では4例に陰性化を認めた。

次に原因菌別の細菌学的効果を検討した (Table 8)。7例から5種10株が分離され、このうち5株が消失した。抗菌力の点では比較的劣るとされる *Pseudomonas aeruginosa* は3株であり最小発育阻止濃度(MIC)は全て100 $\mu\text{g/ml}$ 以上であったが1株は消失し、*Enterococcus faecalis* 1株はMIC 25 $\mu\text{g/ml}$ で消失した。また今回の検討では投与後出現菌は1株も認めなかった。

Table 5 Clinical summary of complicated UTI cases treated with 6315-S

Case No.	Age	Sex	Diagnosis		Catheter (route)	UTI group	Treatment		Symptoms	Pyuria	Bacteriuria		Evaluation ***		Side effect
			Underlying condition				Dose g x time/day	Route			Duration (day)	Species **	Count **	MIC **	
1	83	F	C. C. C.	Bladder carcinoma	+ (Urethra)	G-1	0.5 x 2	D. I.	-	#	<i>E. faecalis</i>	> 10 <sup>5</sup>	25	Moderate	Moderate
2	74	M	C. C. C.	Prostatic carcinoma	+ (Cystostomy)	G-1	0.5 x 2	D. I.	-	#	<i>S. marcescens</i>	3 x 10 <sup>4</sup>	1.56	Moderate	Excellent
3	72	M	C. C. P.	Rt - hydronephrosis	+ (Nephrostomy)	G-1	0.5 x 2	D. I.	-	12-15	<i>S. marcescens</i>	1 x 10 <sup>5</sup>	125	Moderate	Moderate
4	64	M	C. C. C.	Ope. BPH	+ (Urethra)	G-1	0.5 x 2	D. I.	-	5-6	<i>S. marcescens</i>	> 10 <sup>5</sup>	50	Poor	Poor
5	73	M	C. C. C.	Lt - renal cell carcinoma BPH	-	G-6	0.5 x 2	D. I.	-	#	NFGNR* <i>P. aeruginosa</i> <i>S. marcescens</i>	1 x 10 <sup>5</sup> 5 x 10 <sup>4</sup> 2 x 10 <sup>4</sup>	100 < 100 < 6.25	Poor	Poor
6	58	M	C. C. C.	Ope. BPH	-	G-2	0.5 x 2	D. I.	+	15-20	<i>P. aeruginosa</i>	> 10 <sup>5</sup>	100 <	Moderate	Moderate
7	78	M	C. C. P.	Bl - ureterostomy Bladder carcinoma	+ (Lt - ureter)	G-5	0.5 x 2	D. I.	+	#	<i>E. faecium</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>Candida</i> sp.	> 10 <sup>5</sup> 1 x 10 <sup>5</sup> > 10 <sup>5</sup>	50 100 <	Poor	Poor
8	78	M	Uroscopsis (C.C.C.)	Bladder carcinoma	+ (Urethra)	G-5	0.5 x 2	D. I.	+	#	<i>E. faecium</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>Candida</i> sp.	> 10 <sup>5</sup> 1 x 10 <sup>5</sup> > 10 <sup>5</sup>	50 100 <	Moderate	Moderate
9	75	M	C. C. C.	Prostatic carcinoma	+ (Cystostomy)	G-5	0.5 x 2	D. I.	+	7-8	<i>E. faecium</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>Candida</i> sp.	1 x 10 <sup>6</sup> > 10 <sup>5</sup> > 10 <sup>5</sup>	50 100 <	Moderate	Moderate

\* NFGNR : Non fermenting gram negative rod except for *P. aeruginosa*  
 \*\* Before treatment / After treatment  
 \*\*\* UTI : Criteria by the UTI committee  
 Dr. : Dr's evaluation

Table 6 Overall clinical efficacy of 6315-S classified by the type of infection

Group		No of patient (% of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Monomicrobial infection	1st group	4 ( 57% )		8	1	75 %
	2nd group	1 ( 14% )		1		100 %
	3rd group	( % )				%
	4th group	( % )				%
	Sub total	5 ( 71% )		4	1	80 %
Polymicrobial infection	5th group	1 ( 14% )			1	0 %
	6th group	1 ( 14% )			1	0 %
	Sub total	2 ( 29% )			2	0 %
Total		7 ( 100% )		4	8	57 %

Table 7 Overall clinical efficacy of 6315-S in complicated UTI  
1.0g/day, 5 days treatment

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
	Eliminated	<input type="checkbox"/>	1	3
Decreased				( % )
Replaced				( % )
Unchanged	1		2	3 ( 48% )
Effect on pyuria	1 ( 14% )	1 ( 14% )	5 ( 71% )	Patient total 7
<input type="checkbox"/> Excellent			( % )	Overall effectiveness rate 4/7 ( 57% )
<input type="checkbox"/> Moderate			4 ( 57% )	
<input type="checkbox"/> Poor (including Failure)			3 ( 43% )	

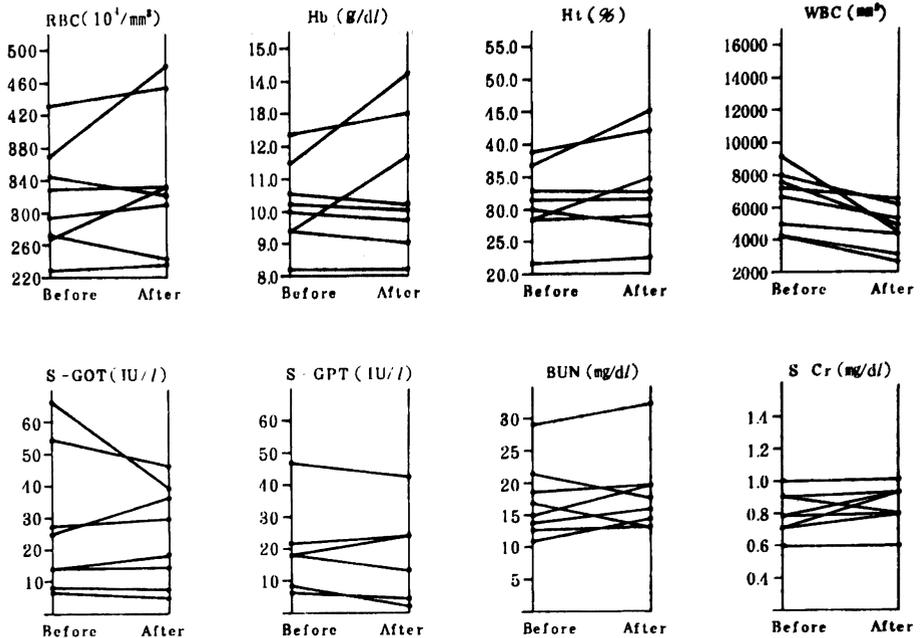
Table 8 Bacteriological response to 6315-S  
in complicated UTI

Isolates	No of strains	Eradicated ( % )	Persisted*
<i>E. faecalis</i>	1	1 ( 100% )	
<i>E. faecium</i>	1	( % )	1
<i>S. marcescens</i>	4	3 ( 75% )	1
<i>P. aeruginosa</i>	3	1 ( 33% )	2
NFGNR**	1	( % )	1
Total	10	5 ( 50% )	5

\* regardless of bacterial count

\*\* NFGNR: Non fermentating gram negative rod except  
for *P. aeruginosa*

Fig. 3 Laboratory changes before and after treatment with 6315-S



### 3. 副作用

6315-S 投与症例 9 例において全例とも自、他覚的副作用を認めず、また臨床検査値についても異常は認めなかった (Fig. 3)。

### Ⅲ. 考 案

6315-S の体内動態は YASUNAGA ら<sup>3)</sup>の報告によると健康人では、1.0g、1 時間点滴静注での血中ピーク濃度は 45.2  $\mu\text{g/ml}$  であり、 $T_{1/2\beta}$  は 0.86hr、AUC は 66.6  $\mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$  の値を示している。このときの尿中排泄率は 2 時間までは 69.5% と極めて高く、12 時間までに 89.2% が尿中に排泄されている。一方近似した基本構造を持つ LMOX では、同一の投与量、投与方法の検討<sup>4)</sup>で、血中ピーク濃度は 85.0  $\mu\text{g/ml}$ 、 $T_{1/2\beta}$  は 2.2 hr と 6315-S のほぼ 2 倍の濃度と半減期であり、2 時間までの尿中排泄率は 50.2% と 6315-S の 69.5% に比べて低い値であるが、24 時間での尿中排泄率は 96.5% と高く、両剤とも腎を主要な排泄臓器とすることで共通であり、腎機能障害例に投与された場合、その体内動態は健康人とは大きく異なることが予想される。LMOX では青木ら<sup>5)</sup>によると Ccr 15.4、7.4 ml/min の高度腎障害例では 1.0g 静注後の 1 時間目濃度で 81.9  $\mu\text{g/ml}$  と健康人 59.3  $\mu\text{g/ml}$  に比べて高値となり 8 時間目

では 38.2  $\mu\text{g/ml}$  と健康人の約 10 倍の濃度であったとしている。6315-S については 0.5g の 1 時間点滴静注による血中濃度、尿中濃度の推移を岡田ら<sup>6)</sup>による健康人の成績と、今回検討した腎機能障害例を比較検討した。健康人 4 例の平均血中濃度の推移は 1 時間目で 19.6  $\mu\text{g/ml}$  であり、4 時間目で 1.4  $\mu\text{g/ml}$  に減少し、6 時間目では 0.4  $\mu\text{g/ml}$  となっている。点滴開始後 1 時間で 38.6% が尿中に排泄され、8 時間までの尿中回収率は 84.8% であったとしている。この成績から得られた薬動力学係数を比べると、 $k_{10}$  (総排泄速度定数) において健康人で 2.0 であったものが腎機能の悪化に伴い定数は次第に低下し、高度腎障害群では 0.3 となっている。また  $T_{1/2\beta}$  でも健康人で 1.3 時間であったものが、中等度障害群では 1.9 時間、高度障害群では 3.0 時間となり明らかな体内貯留傾向を認めた。しかし透析中の患者群では 2.6 時間と高度障害群に比べて短く、かなり透析性の良いことが推察された。このことは CL<sub>tot</sub> (総クリアランス) でも高度障害群で 41ml/min であったものが、透析群で 128ml/min と著明に増加していることから証明された。

次に血中濃度、尿中濃度のシミュレーションを行なって検討したが、シミュレーションを行なうことにより濃度測定に伴う一定の測定誤差を排除すると共に、未測定

時間の濃度を知ることが可能となる。またさらに尿路感染症において極めて重要である薬剤の尿中濃度の推移について、実測による濃度の検討は尿量による影響が大きいこと、また細かい時間内での変化を見ることは実際上不可能なことから、本法を用いることは極めて有用と思われる。シミュレーションを行なった結果、血中濃度についてはピーク濃度では健常群と透析群とほぼ同じ濃度の  $20.5 \mu\text{g/ml}$  となり、腎機能の悪化に伴い濃度は上昇し高度障害群では健常群の約2倍の値となった。その後濃度は次第に減少するが健常群でその低下は最も急で、次いで中等度障害群となった。透析群が高度障害群とほぼ同じ緩徐な血中濃度の減少であったことはピーク濃度の結果と比較すると興味深いことと思われた。尿中濃度のシミュレーションは一定の尿量が得られる(1日尿量=1440ml)ことを前提で行なうため1日尿量 500 ml 以下で透析による除去が中心となる透析群では意味がないと考え行なわなかった。腎機能障害例と健常群と比較すると、ピーク濃度では血中濃度と全く逆に健常群で  $8600 \mu\text{g/ml}$  と極めて高い尿中濃度が得られ、次に中等度障害群、高度障害群の順となった。しかしその比率は血中濃度では2倍前後であったものが、尿中濃度では6倍と大きな開きとなった。これは6315-Sの総クリアランスの差が表われたものと考えられる。その後尿中濃度は次第に減少するがその程度は血中濃度と同様に健常群で最も急で、次いで中等度障害群となり、高度障害群はピーク濃度では最低であったものの減少は緩徐で5時間目で健常群を上回り長時間にわたり尿中濃度を維持する傾向であった。

以上の結果を原因菌のMICが  $100 \mu\text{g/ml}$  である尿路感染症で想定すると腎機能正常群で尿中ピーク濃度はMICの86倍となるが、5時間目には尿中濃度はMICを下回ることになり、1日2回投与ではMIC以下となる時間は7時間の長時間となる。これに対して中等度腎機能障害群ではピーク濃度はMICの29倍となり8時間までMICを上回る尿中濃度が維持されることになる。さらに高度腎機能障害群ではピーク濃度はMICの13倍と低くなるが、次回投薬時間の12時間目までMICを下回ることはないという結果であった。すなわち尿路感染症では尿中濃度の推移が薬効上極めて重要であり、ピーク濃度よりも一定以上の濃度が維持されることが必要との考えかたに立つ<sup>7)</sup>と副作用の問題を除外すれば腎機能障害例の方が体内動態の点からは有利との見方も可能と考えられる。いずれにしても6315-Sは腎機能による体内動態の変化は極めて大きく、投与量と投与間隔

を決定するときは腎機能に対する慎重な配慮が必要と思われた。

さらに慢性複雑性尿路感染症7例を中心として9例に本剤  $0.5 \text{g}$  1時間の点滴静注にて1日2回、5日間使用した。7例中有効以上が4例と総合有効率で57%の成績を得た。この成績は抗菌力の面から本剤の対象外菌である *E. faecalis*, *P. aeruginosa* の2菌種が4例に含まれていたことを考え合わせると良い成績と考えられる。さらに膀胱鏡施行後  $38^\circ\text{C}$  以上の発熱があり、原因菌は不明であったが敗血症が強く疑われた膀胱腫瘍症例において、投与後2日間で完全下熱を得たことは本剤の有効性を示すものと思われた。また少数例の検討ではあるが今回の検討では投与後出現菌を1菌も認めなかったことは注目される事である。投与を行なった9例について自、他覚的副作用は1例も認められず本剤は安全性の高い薬剤と思われた。

#### 文 献

- 1) 松田聖士：抗菌薬剤の尿中排泄動態ならびに尿中濃度の理論的予測方法についての研究。日泌尿会誌 75：440～452, 1984
- 2) UTI研究会(代表：大越正秋)：UTI薬効評価基準(第二版)。Chemotherapy 28：321～341, 1980
- 3) YASUNAGA, K.; H. YAMADA, Y. YOSHIDA & K. UCHIDA: Pharmacokinetics and Safety of 6315-S in Normal Volunteers. 24th ICAAC, Oct. 8, 1984
- 4) 山田秀雄, 吉田 正, 尾熊隆嘉, 木村靖雄, 柄野義博, 栗原二郎, 松本慶蔵, 宇塚良夫, 穴戸春雄, 永武 毅：6059-Sの健常成人における吸収, 排泄。Chemotherapy 28 (S-7)：251～262, 1980
- 5) 青木信樹, 関根 理, 薄田芳丸, 湯浅保子, 清水武昭, 若林伸人, 林 清一, 渡辺京子：6059-Sに関する臨床的研究。Chemotherapy 28 (S-7)：361～368, 1980
- 6) 岡田敬司, 他(2施設)：6315-S (Flomoxef)の泌尿器科領域における基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 35 (S-1) 1005～1015, 1987
- 7) 坂義人：抗菌剤の投与方法に関する研究—投与形式の試験管内実験による研究—。日泌尿会誌 69：1467～1486, 1978

PHARMACOKINETICS AND CLINICAL EFFICACY  
OF 6315-S (FLOMOXEF) IN PATIENTS  
WITH IMPAIRED RENAL FUNCTION

YUSUKE KANIMOTO, YUKISHIGE ISOMATSU, YASUO SHIMIZU  
and YUKIMICHI KAWADA  
Department of Urology, Fukui Medical School  
(Director : Prof. YUKIMICHI KAWADA)

The pharmacokinetics of 6315-S (flomoxef) in patients with impaired renal function and its clinical efficacy in patients with complicated urinary tract infections were studied, and the results were as follows :

1) In patients with impaired renal function, biological half-life was prolonged and urinary recovery rates were reduced. 6315-S was highly removable by hemodialysis.

2) Blood and urine levels of 6315-S were simulated using pharmacokinetic parameters. As renal impairment increased, higher peak blood levels and longer half-life values were observed. In hemodialysis patients, peak blood levels were almost identical to those in healthy volunteers, but half-life values were longer. Peak urine levels of 6315-S were highest in healthy volunteers and fell depending on the degree of renal impairment. The situation was reversed, however, after 5-6 h of administration, and thereafter higher urine levels were maintained in patients with renal impairment.

3) Clinical efficacy was evaluated in 9 patients, 8 with chronic complicated urinary tract infections and 1 with suspected septicemia. Positive clinical response was obtained in 6 of the 9 patients (67%). When clinical efficacy was evaluated using the criteria proposed by the Japanese UTI committee : excellent and moderate responses were obtained in 4 out of 7 patients (57%).

4) No clinical or laboratory adverse reactions were observed in any of the 9 patients.