

Oxacephem 系抗生物質 6315-S (Flomoxef) の *in vivo* 抗菌作用

三和秀明・堀 賢司・松田早人・松浦真三

塩野義製薬株式会社研究所

グラム陽性菌に対する抗菌力の強化を目指して新しく合成された oxacephem 系の注射用抗生物質 6315-S (Flomoxef) の *in vivo* 抗菌作用について、Latamoxef, Cefotaxime, Cefotiam, Cefmetazole および Cefazolin を対照薬として比較検討した。

グラム陽性菌 10 株、グラム陰性菌 7 株によるマウスの腹腔内感染において 6315-S は、特に Cefazolin 耐性の *S. aureus* による感染に対し、従来の cephalosporin 系抗生物質には見られない優れた治療効果を示すことが注目された。他のグラム陽性菌感染においても Cefazolin にはわずかにおよびないものの、Latamoxef や Cefmetazole に比べその効果は明らかに改善された。一方、グラム陰性菌感染に対する効果は Latamoxef, Cefotaxime よりやや劣ったが、Cefmetazole, Cefazolin に比べ明らかに優れ、Cefotiam と同程度もしくはわずかに優れた成績であった。

6315-S の治療効果は対照薬と同様、投与時期の遅れに従って減弱する傾向を示したが、一方では頻回投与により Cefotaxime や Cefotiam と同様に治療に要する総投与量を著しく減少させることが可能であった。

E. coli および Cefazolin 耐性の *S. aureus* によるマウスの尿路感染、ならびに *K. pneumoniae* によるマウスの呼吸器感染においても 6315-S は *in vitro* の抗菌力に応じた優れた治療効果を示し、全身感染と同様、局所感染への有効性が示唆された。

6315-S (Flomoxef : FMOX) は、塩野義製薬研究所で新しく開発された oxacephem 系の注射用抗生物質で、グラム陰性菌への強い抗菌力を維持しながら、Latamoxef^{1), 2)}をはじめ多くの第三世代抗生物質の欠点であるグラム陽性菌、とりわけ *Staphylococcus aureus* に対する弱い抗菌力の改善を目標として選択され、事実、その *in vitro* 抗菌スペクトラムは、Cefazolin 耐性の *S. aureus* を含め、グラム陽性から陰性菌へと極めて広範なことが知られている³⁾。

本報では、マウスを用いた実験的細菌感染症に対する 6315-S の *in vivo* 抗菌作用について報告する。

I. 実験材料および方法

1. 使用動物

腹腔内感染および呼吸器感染には Slc-ICR の 5 週齢、雌マウス、体重 19~23 g、尿路感染には Jcl-ICR の 5 週齢、雌マウス、体重 17~21 g を用いた。

2. 試験薬

6315-S (LotNo. F062NN, 塩野義製薬), Latamoxef (LMOX, 塩野義製薬), Cefotaxime (CTX, 中外製薬), Cefmetazole (CMZ, 三共), Cefotiam (CTM, 武田薬品) および Cefazolin (CEZ, 藤沢薬品) を力価

濃度で使用した。

3. 使用菌株

当研究所保存のグラム陽性菌 3 菌種 10 菌株およびグラム陰性菌 4 菌種 7 菌株を用いた。-80°C に凍結保存²⁾した濃厚菌液を温浴中で速やかに融解し、それぞれの毒力に応じて heart infusion (HI) broth (栄研) で適宜希釈し感染実験に供した。

4. 最小発育阻止濃度 (MIC) の測定

日本化学療法学会標準法⁴⁾に準じ、感受性測定用寒天培地 (ニッスイ) を用いた平板希釈法により行なった。

5. 感染および治療試験

1) 腹腔内感染

Streptococcus pyogenes C-203, *Streptococcus pneumoniae* Type I および *Klebsiella pneumoniae* SRL-1 は HI broth に、その他の菌株は 5% ムチン (ICN Pharmaceuticals Inc.) に懸濁し、それらの 0.5 または 1 ml を腹腔内に接種した。薬物の投与は通常、菌接種後 1 および 5 時間の 2 回とし皮下投与によって行なった。1 群 5~10 匹のマウスを使用し、2 ないし 3 回の繰り返し実験を行ない、7 日後の生存率より PROBIT 法によって 50% 有効量 (ED₅₀) ならびに信頼限界 (95%) を求め、1 回の投与量で表現した。

2) 尿路感染

S. aureus 2030 および *Escherichia coli* EC-14 を用い、既に報告した方法⁵⁾に従って感染を行なった。すなわち、前夜より給水を制限したマウスを強制排尿させたのち麻酔し、先端を丸めた 1/3 針装着のツベルクリン注射筒を用いて、菌液 0.125 ml を経尿道的に膀胱内に接種した。直ちに外尿道口を小型クリップで閉鎖し、約 4 時間排尿を停止させた。最初の投与は菌接種 6 時間後から開始し、以後翌日より朝夕 2 回、3 日間治療を継続した。最終投薬の翌日、すなわち菌接種 4 日後に両腎臓を摘出し、HI broth を加えてホモジナイズしたのち、*S. aureus* の場合は HI agar (栄研)、*E. coli* ではドリガルスキー改良培地 (栄研) による定量培養を行ない、腎重量 1 g 当りの生菌数を求めた。1 群 5~7 匹のマウスを用い、2 ないし 3 回実験を繰り返して腎内生菌数が 10^4 cfu/g 以下の場合を有効と判定し、各投与量における有効率から LOGIT 法により ED_{50} ならびに信頼限界 (95%) を算出した。

3) 呼吸器感染

感染菌として *K. pneumoniae* B-54 を用い、松本ら⁶⁾の方法に従って、感染モデルを作製した。その概略を述べると、tryptosoy broth (栄研) で一夜培養した本菌を遠心洗浄後、M/15リン酸緩衝液 (pH 7.0) で $1 \sim 2 \times 10^8$ cfu/ml の濃度に調製し、この菌液を噴霧感染装置内のマウスに 10 分間噴霧感染させた。治療は感染 20 時間後より開始し、30 分間隔で 4 回分割投与を 1 シリーズとして朝夕 2 シリーズ、3 日間継続した。1 群 10 匹の 2 回繰り返し実験を行ない、感染 8 日目のマウスの生存率から PROBIT 法によって ED_{50} ならびに信頼限界 (95%) を求め、1 シリーズの投与量で表わした。

II. 実験成績

1. 腹腔内感染に対する治療効果

実験に用いた各種の菌株を、一般のグラム陽性菌、陰性菌および CEZ 耐性の *S. aureus* の 3 群に分け、これらの感染に対する 6315-S ならびに対照薬の治療効果 (ED_{50}) を 10^6 cfu/ml 接種時の MIC とともに Table 1~3 に示した。

1) グラム陽性菌感染に対する効果

Ampicillin または Methicillin 耐性の *S. aureus* を含む 5 菌株のグラム陽性菌感染に対する成績を Table 1 に示した。*S. aureus* SMITH および C-14 の感染において 6315-S はそれぞれ 0.26, 0.49 mg/kg の ED_{50} を示し、CEZ, CTM とほぼ同程度、CTX, CMZ, LMOX に比べて明らかに優れた効果を認めた。*S. aureus* 3131

(Methicillin 耐性) に対する 6315-S の ED_{50} は 16.2 mg/kg で SMITH や C-14 の感染に比べてかなり大きい値を示したが、CMZ を除く他の対照薬がすべて 100 mg/kg 以上の ED_{50} であることからその有効性は明白であった。CMZ は 78.9 mg/kg の ED_{50} で 6315-S に次いで有効であった。*S. pyogenes* や *S. pneumoniae* の感染に対しても 6315-S は LMOX, CMZ より優れた効果を示したが、CTX, CEZ にはおよばなかった。

2) グラム陰性菌感染に対する効果

Ampicillin または Cephalothin 耐性株を含む 7 菌株のグラム陰性菌感染に対する成績を Table 2 に示した。グラム陰性菌感染に対する 6315-S の効果は *in vitro* の抗菌力に平行して、LMOX, CTX にはわずかにおよばなかったが、ムチン無添加の *K. pneumoniae* SRL-1 の感染を除いて、0.16~1.48 mg/kg の ED_{50} を示し、実験されたすべての感染で CMZ, CEZ に比べ明らかに優れていた。CTM とは大半の感染系でかなり近似した ED_{50} を示したが、*Serratia marcescens* および Ampicillin 耐性の *E. coli* 73, *K. oxytoca* 363 の感染では 6315-S の治療効果が明らかに CTM を凌駕した。

3) CEZ 耐性 *S. aureus* に対する効果

CEZ の MIC 値が 25 μ g/ml 以上を示した臨床分離由来の *S. aureus* 5 株に対する成績を Table 3 に示した。これらの耐性株は前述の Methicillin 耐性株とともにマウスに対する毒力が弱いため、腹腔内接種に際しては、マウス当り 1 ml のムチン菌液を要した。なお、この場合の対照薬としては特に CTM, CMZ, CEZ の 3 薬を選んだ。これらの感染に対する 6315-S の ED_{50} は 6.59~20.2 mg/kg の値を示し、CEZ の 96.4~219 mg/kg, CTM の 40.4~198 mg/kg に比べ圧倒的に優れていた。CMZ の ED_{50} は 50.7~84.0 mg/kg で対照薬の中では最も優れていたが 6315-S に比べるとその活性は 1/4~1/8 程度であった。

2. 治療効果におよぼす諸因子の影響

6315-S の ED_{50} 値におよぼす投与時期ならびに投与回数の影響について検討した。

1) 投与時期による影響

E. coli EC-14 を感染菌として感染後種々の時間に 1 回皮下投与を行ない、投与時期の違いによる治療効果の変動を観察し、Fig. 1 にその成績を示した。いずれの試験薬も感染後 3 時間までは ED_{50} 値に有意の変動を示さなかったが、その後、投与時期が延長するに従って上昇の傾向を示し、6315-S は LMOX, CTM とともに 3 時間から 4 時間の変動が特に著しかった。CTX は感染初期では極めて優れた治療効果を示す反面、4 時間

Table 1 Protective effects of 6315-S and reference compounds on experimental intraperitoneal infections with gram-positive bacteria in mice

Organism (Challenge dose)	Compound	ED ₅₀ (mg/kg/dose)	95% confidence limits	MIC (μg/ml)
<i>S. aureus</i> Smith (3×10 ⁶ cfu/mouse)	6315-S	0.26	(0.22~0.31)	0.2
	LMOX	9.92	(7.57~18.2)	6.25
	CTX	1.15	(0.70~1.58)	1.56
	CTM	0.17	(0.14~0.23)	0.39
	CMZ	1.99	(0.74~2.41)	0.78
	CEZ	0.12	(0.088~0.17)	0.2
<i>S. aureus</i> C-14 ^{b)} (3×10 ⁷ cfu/mouse)	6315-S	0.49	(0.41~0.59)	0.39
	LMOX	11.3	(8.84~14.5)	6.25
	CTX	3.88	(3.14~4.88)	1.56
	CTM	0.79	(0.67~1.04)	0.78
	CMZ	2.69	(2.10~3.44)	1.56
	CEZ	0.78	(0.32~0.98)	0.39
<i>S. aureus</i> 3131 ^{c)} (4×10 ⁷ cfu/mouse)	6315-S	16.2	(18.4~19.5)	1.56
	LMOX	231	(176~297)	25
	CTX	359	(291~479)	12.5
	CTM	155	(107~214)	3.18
	CMZ	78.9	(58.8~103)	6.25
	CEZ	163	(96.6~278)	12.5
<i>S. pyogenes</i> C-203 ^{d)} (1×10 ³ cfu/mouse)	6315-S	3.10	(2.50~3.78)	0.2
	LMOX	15.1	(11.3~20.0)	1.56
	CTX	0.074	(0.055~0.10)	0.013
	CTM	0.40	(0.28~0.57)	0.05
	CMZ	10.1	(7.75~13.1)	0.78
	CEZ	0.60	(0.46~0.78)	0.1
<i>S. pneumoniae</i> Type 1 ^{a)} (1×10 ⁴ cfu/mouse)	6315-S	1.38	(0.33~2.67)	0.2
	LMOX	23.7	(14.2~42.9)	1.56
	CTX	0.89	(0.24~1.90)	0.013
	CTM	2.15	(1.28~4.15)	0.1
	CMZ	10.2	(5.53~20.0)	0.39
	CEZ	0.90	(-)	0.1

Mice were infected intraperitoneally with test organism in 5% mucin. Compounds were administered subcutaneously at 1 and 5 hours after infection. ED₅₀ value was expressed as a single dose. MIC was assayed by agar dilution method with STA.

a): Without mucin. b): Ampicillin-resistant strain.

c): Methicillin-resistant strain. d): Cephalothin-resistant strain.

以降の投与における活性の低下は最も著明であった。一方、CMZ、CEZの感染初期での効果は他の試験薬に比べてかなり劣るものの、その後の変動が比較的緩やかな

ため、腹腔内生菌数が10⁶cfuに達する感染5時間後の投与では、すべての試験薬が極めて接近したED₅₀値を示した。

Table 2 Protective effects of 6815-S and reference compounds on experimental intraperitoneal infections with gram-negative bacteria in mice

Organism (Challenge dose)	Compound	ED ₅₀ (mg/kg/dose)	95% confidence limits	MIC (μg/ml)
<i>E. coli</i> EC-14 (2×10 ⁸ cfu/mouse)	6815-S	0.16	(0.12~0.19)	0.05
	LMOX	0.089	(0.058~0.12)	0.1
	CTX	0.077	(-)	0.025
	CTM	0.17	(0.13~0.22)	0.1
	CMZ	2.84	(-)	0.89
	CEZ	2.24	(0.91~2.65)	0.78
<i>E. coli</i> 78 ^b) (4×10 ⁸ cfu/mouse)	6815-S	0.16	(0.11~0.24)	0.1
	LMOX	0.18	(0.13~0.24)	0.39
	CTX	0.16	(0.12~0.19)	0.1
	CTM	1.09	(0.72~1.87)	0.78
	CMZ	3.21	(2.57~3.95)	1.56
	CEZ	26.6	(13.4~40.8)	25
<i>E. coli</i> 377 ^d) (3×10 ⁶ cfu/mouse)	6815-S	0.27	(0.18~0.41)	0.2
	LMOX	0.11	(0.077~0.15)	0.2
	CTX	0.29	(0.22~0.36)	0.39
	CTM	0.38	(0.28~0.59)	0.2
	CMZ	3.70	(2.47~5.40)	1.56
	CEZ	7.97	(4.72~13.1)	6.25
<i>K. pneumoniae</i> SRL-1 ^a) (2×10 ⁴ cfu/mouse)	6815-S	27.5	(22.5~33.1)	0.05
	LMOX	11.4	(9.33~15.3)	0.1
	CTX	5.80	(4.27~7.90)	0.025
	CTM	30.6	(23.0~42.1)	0.1
	CMZ	77.7	(56.0~110)	0.78
	CEZ	200	(81.5~237)	1.56
<i>K. oxytoca</i> 363 ^b) (2×10 ⁷ cfu/mouse)	6815-S	0.97	(0.53~2.00)	0.1
	LMOX	0.46	(0.33~0.63)	0.1
	CTX	2.21	(1.75~2.82)	0.78
	CTM	431	(-)	12.5
	CMZ	5.28	(4.04~6.92)	0.39
	CEZ	>500		100
<i>P. vulgaris</i> CN-329 (3×10 ⁵ cfu/mouse)	6815-S	1.47	(1.13~1.85)	0.39
	LMOX	0.37	(0.30~0.48)	0.2
	CTX	0.038	(0.013~0.044)	0.025
	CTM	2.86	(0.90~4.73)	3.13
	CMZ	8.12	(-)	1.56
	CEZ	46.6	(39.3~60.9)	50
<i>S. marcescens</i> ATCC 13880 (2×10 ⁴ cfu/mouse)	6815-S	1.48	(1.13~1.94)	0.39
	LMOX	0.28	(0.23~0.36)	0.39
	CTX	0.34	(-)	0.2
	CTM	12.7	(7.04~19.0)	3.13
	CMZ	15.9	(11.7~20.9)	6.25
	CEZ	>500		>100

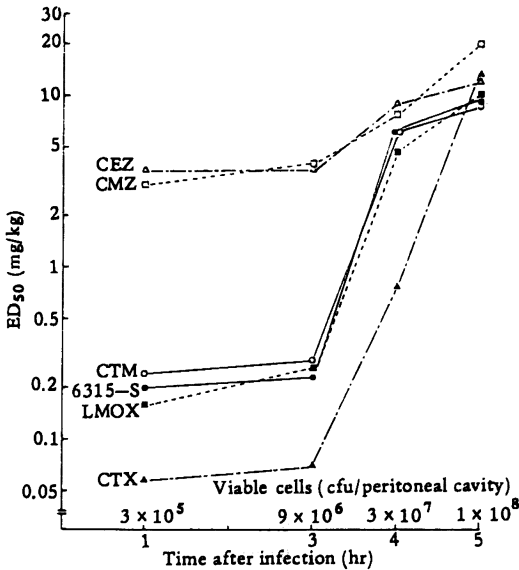
Experimental conditions were the same as footnotes in Table 1.

Table 3 Protective effects of 6315-S and reference compounds on experimental intraperitoneal infections with CEZ-resistant *S. aureus* in mice

Organism	Challenge dose (cfu/mouse)	ED ₅₀ (mg/kg/dose)				MIC (μg/ml)			
		6315-S	CTM	CMZ	CEZ	6315-S	CTM	CMZ	CEZ
<i>S. aureus</i> 2027	8×10 ⁷	10.6 (5.81~16.2)	98.9 (68.4~144)	59.6 (44.2~81.1)	158 (90.0~214)	8.18	50	6.25	50
<i>S. aureus</i> 2080	3×10 ⁷	6.59 (5.07~8.60)	68.1 (42.7~86.0)	50.9 (38.6~67.0)	148 (103~195)	8.18	50	6.25	50
<i>S. aureus</i> 2596	8×10 ⁷	20.2 (18.7~24.5)	198 (128~285)	84.0 (61.2~118)	155 (105~289)	1.56	50	6.25	50
<i>S. aureus</i> 2858	4×10 ⁷	9.86 (7.17~12.1)	117 (85.1~171)	59.5 (42.8~91.9)	219 (166~302)	1.56	50	12.5	50
<i>S. aureus</i> 2880	2×10 ⁷	8.14 (6.18~10.7)	40.4 (27.6~62.2)	50.7 (38.8~65.9)	96.4 (-)	1.56	25	6.25	25

Experimental conditions were the same as footnotes in Table 1.

Fig. 1 Effect of administration-time on ED₅₀ of 6315-S and reference compounds against experimental intraperitoneal infection with *E. coli* EC-14 in mice.



Mice were infected intraperitoneally with *E. coli* EC-14 (1×10^5 cfu/mouse) in 5% mucin. Compounds were administered as a single dose at the indicated hours after infection.

2) 投与回数による影響

K. pneumoniae を用いたムチン無添加での感染系において、菌接種1時間後から1時間毎に5回連続投与を行ない、通常の1.5時間後2回投与の治療効果と比較した。この実験に限りED₅₀値は総投与量で表わし、その成績をTable 4に示した。一般に5回投与でのED₅₀は2回投与に比べて減少する傾向にあるが、6315-S, CTX, CTMではそれぞれ1/14, 1/32, 1/23とその減少幅が大きいのに対して、CMZ, CEZでは1/4程度で試験薬によって頻回投与の効果に差が認められた。

3. 尿路感染に対する治療効果

感染菌として *S. aureus* 2030 (CEZ 耐性) および *E. coli* EC-14 を用いたマウスの尿路感染における治療成績をTable 5に示した。*S. aureus* 感染に対する6315-SのED₅₀は39.4 mg/kgで、対照薬であるCTM, CMZ, CEZに比べ明らかに優れていた。また、*E. coli* 感染には16.0 mg/kgのED₅₀でCTX, LMOXに次ぐ治療効果を示し、CTM, CMZ, CEZよりも2~6倍優れていた。

4. 呼吸器感染に対する治療効果

K. pneumoniae B-54を感染菌としたマウスの呼吸器感染に対する治療成績はTable 6に示した。本感染系における6315-SのED₅₀は16.1 mg/kgを示しCTXにはわずかに劣ったが、LMOXやCTMとは同程度であり、CMZ, CEZに比べ10~20倍優れ、*in vitro*の抗菌力に平行した治療効果を認めた。

Table 4 Effect of multiple administration on ED₅₀ of 6315-S and reference compounds against experimental intraperitoneal infection with *K. pneumoniae* SRL-1 in mice

Compound	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Total ED ₅₀ (mg/kg)		Ratio a)/b)
		1,5 hr ^a)	1,2,8,4,5 hr ^b)	
6315-S	0.05	55.0	8.90	14.1
LMOX	0.1	22.8	2.55	8.9
CTX	0.025	1.6	0.86	8.22
CTM	0.1	61.2	2.70	2.27
CMZ	0.78	155	44.9	3.5
CEZ	1.56	400	82.5	4.8

Mice were infected intraperitoneally with test organism (2×10^4 cfu/mouse) in HIB. Compounds were administered at the indicated hours in the table after infection.

Table 5 Protective effects of 6315-S and reference compounds on experimental urinary tract infections in mice

a) *S. aureus* 2030 infection
(Challenge dose : 1×10^4 cfu/mouse)

Compound	ED ₅₀ (mg/kg/dose)	95% confidence limits	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
6315-S	89.4	(26.1~52.7)	3.13
CTM	>500		50
CMZ	120	(82.0~158)	6.25
CEZ	>500		50

b) *E. coli* EC-14 infection
(Challenge dose : 2×10^4 cfu/mouse)

Compound	ED ₅₀ (mg/kg/dose)	95% confidence limits	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
6315-S	16.0	(9.79~22.2)	0.05
LMOX	9.87	(5.95~12.8)	0.1
CTX	4.96	(3.64~6.28)	0.025
CTM	32.2	(19.4~45.0)	0.1
CMZ	52.5	(34.5~70.5)	0.39
CEZ	94.1	(63.9~124)	0.78

Mice were infected transurethrally with test organism in 0.125 ml of HIB. Compounds were administered subcutaneously 6 hours after infection and then twice a day for next 3 days. Four days after infection, mice were sacrificed and number of organisms per gram of kidneys was counted. $< 10^4$ cfu/g was regarded as "effective" ED₅₀ value was expressed as a single dose.

Table 8 Protective effects of 6315-S and reference compounds on experimental pneumonia caused by *K. pneumoniae* B-54 in mice.

Compound	ED ₅₀ (ng/kg/series)	95% confidence limits	MIC (μg/ml)
6315-S	16.1	(10.6~24.8)	0.05
LMOX	14.5	(8.55~22.6)	0.05
CTX	8.70	(5.84~12.6)	0.025
CTM	28.5	(19.9~41.0)	0.1
CMZ	205	(127~851)	0.89
CEZ	886	(259~608)	0.78

Mice were infected with aerosolized bacterial suspension (10^9 cfu/ml) in an exposure chamber. Compounds were administered subcutaneously 20 hours after infection and then twice a day for next 3 days. Each dosing series consists of 4 subcutaneous injections at an interval of 30 minutes.

ED₅₀ was calculated from the survival rate of the mice observed 8 days after infection.

III. 考 察

6315-S は構造的に LMOX と同じ 1-oxacephem 骨格を有する誘導体の中からグラム陽性菌に対する活性の増強を目標として選択された結果、その抗菌スペクトルは極めて広範囲でしかも均整のとれた抗菌活性を示している。特に最近、临床上重要視されつつある CEZ 耐性の *S. aureus* にも他の cephem 系薬より強い抗菌力を有することが注目される。このように優れた *in vitro* 活性を示す 6315-S が、マウスを用いた実験的感染に対してどのような効果を発現するかを検討するために、CEZ 耐性の *S. aureus* を含む数多くの菌種菌株を感染菌とした種々の感染モデルを用いて、本薬に関する *in vivo* 活性評価を行なった。

腹腔内感染系において 6315-S はグラム陽性菌感染のすべてに対し LMOX よりも優れた治療効果を示し、その活性上昇の程度は、*S. pyogenes* の 5 倍を除けば 14~38 倍にも達した。グラム陰性菌感染では LMOX にやや劣るものの、その差は 1/2~1/4 と僅少で、LMOX のグラム陰性菌への強い活性を保持しながらグラム陽性菌への活性強化の目標は本薬によって治療効果の面でもほぼ達成されたものと思われる。CEZ 耐性の *S. aureus* 感染に対して 6315-S は対照薬とした CTM, CMZ, CEZ のいずれよりも一段と優れた治療効果を示した。ED₅₀ は感受性菌の感染系に比べてやや大きい値をとるが、これらの菌株が弱毒で、感染に際しては高菌

量の接種を必要とし、それによる接種菌量の影響を考慮すれば実際にはさらに良好な効果が期待される。Methicillin 耐性と CEZ 耐性の異同に関しては明確とはいえないが、今回の実験に用いた Methicillin 耐性の *S. aureus* 3131 (Table 1) と CEZ 耐性株とでは、薬剤感受性や毒力の点で共通性が多い。Methicillin 耐性の *S. aureus* による感染症に対しては Vancomycin¹⁾ が賞用されているが、抗菌力の強さや抗菌スペクトルの広さから 6315-S も充分これに代り得るものと考えられる。

治療効果におよぼす諸因子の影響として、投与時期ならびに投与回数に関して検討したが、感染初期において強い効果を示す反面、感染の経過にともなってその効果が減弱すること、頻回投与により治療に要する総投与量を著しく減少し得ることなどから 6315-S は *in vivo* 作用形式の点で、既報²⁾ の LMOX とかなりの類似性が認められた。

E. coli ならびに CEZ 耐性の *S. aureus* による実験的尿路感染、*K. pneumoniae* を感染菌としたマウス呼吸器感染のいずれに対しても、6315-S は優れた治療効果を示し、局所感染への有用性が示唆された。以上のように、6315-S は *in vitro* での優れた抗菌活性がそのまま *in vivo* に反映して、CEZ 耐性の *S. aureus* を含む各種の感染系に対して極めて広範囲に治療効果を示すことから、臨床での効果が期待される。(実験期間: 1983

年1月～1983年7月)

文 献

- 1) YOSHIDA, T. ; S. MATSUURA, M. MAYAMA, Y. KAMEDA & S. KUWAHARA : Moxalactam (6059-S), a novel 1-oxa- β -lactam with an expanded antibacterial spectrum : Laboratory evaluation. *Antimicrob. Agents Chemother.* 17 : 302~312, 1980
- 2) 松浦真三, 三和秀明, 深尾 孝 : 6059-S の *in vivo* 抗菌作用。Chemotherapy 28 (S-7) : 171~177, 1980
- 3) 亀田康雄, 永田 弘, 元川清司, 深尾 孝, 中本省三, 渡辺芳浩, 吉田 正 : Oxacephem系抗生物質 6315-S (Flomoxef) の *in vitro* 抗菌作用。Chemotherapy 35 (S-1) : 76~107, 1987
- 4) 日本化学療法学会 : 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy 29 (1) : 76~79, 1981
- 5) 松浦真三, 三和秀明, 東山伊佐夫, 島岡 登 : Cefaclor の *in vivo* 抗菌作用。Chemotherapy 27 (S-7) : 98~104, 1979
- 6) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 永武 毅, 六戸春美, 鈴木 寛, 野口行雄, 玉置公俊, 羅 士男, 井手政利 : 噴霧吸入感染によるグラム陰性桿菌性肺炎モデル。日胸疾会誌 16 (8) : 581~588, 1978
- 7) CUNHA, B. K. & A. M. RISTUCCIA : Clinical usefulness of vancomycin. *Clin. Pharm.* 2 (5) : 417~424, 1983

IN VIVO ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF 6315-S
(FLOMOXEF), A NEW OXACEPHEM ANTIBIOTIC

HIDEAKI MIWA, KENJI HORI, HAYATO MATSUDA
and SHINZO MATSUURA
Shionogi Research Laboratory, Shionogi & Co., Ltd.

The preventive effect of 6315-S (flomoxef), a new parenterally active oxacephem antibiotic, against experimental infections in mice was compared with those of latamoxef (LMOX), cefotaxime (CTX), cefotiam (CTM), cefmetazole (CMZ) and cefazolin (CEZ).

6315-S showed excellent *in vivo* activity against intraperitoneal infection caused by a wide variety of bacteria, reflecting the high *in vitro* activity of this compound. Against Gram-positive bacterial infections, the therapeutic activity of 6315-S was 5 to 40 times greater than that of LMOX, but equivalent or slightly inferior to LMOX and CTX against Gram-negative bacterial infections. Against infections with CEZ-resistant *Staphylococcus aureus*, 6315-S was found to be significantly more active than CTM, CMZ or CEZ, although its activity was rather low against infections caused by other strains of *S. aureus*.

The *in vivo* activity of 6315-S varied with regimen. Early treatment and frequent administration enhanced its preventive effects strikingly.

Furthermore, 6315-S exhibited potent activity in treatment of mouse infection models such as urinary tract infection caused by *E. coli* or CEZ-resistant *S. aureus* and respiratory tract infection caused by *K. pneumoniae*.