

## 6315-S (Flomoxef) の基礎的研究

## —血中 6315-S 動態と女性骨盤内臓器への移行—

宮川勇生・山尾裕道・坂田師隣

春山康久・河野通久・森 憲正

宮崎医科大学産科婦人科学教室

(主任：森 憲正教授)

単純子宮全摘出術を受けた 25 症例を対象に 6315-S (Flomoxef) 1 g を one shot 静脈内へ投与した場合の肘静脈、子宮動脈血中濃度および卵巣、卵管、子宮内膜、筋層、子宮頸部、腔部の各組織内濃度について検討した。

肘静脈および子宮動脈血中の最高濃度は、それぞれ  $78.93 \mu\text{g/ml}$ ,  $75.25 \mu\text{g/ml}$  であり、その半減期は、それぞれ 0.83 時間、0.80 時間であった。また、6315-S 投与後 5 時間を過ぎても  $0.3 \mu\text{g/ml}$  と、多くの細菌の MIC を上回る濃度であった。さらに、各組織内への薬剤の移行も良好で、卵管および子宮内膜の組織内濃度と肘静脈血中濃度の比率はそれぞれ 0.54, 0.42 で卵管への薬剤の移行が大であった。

以上の成績および 6315-S の広い抗菌スペクトラム、強い抗菌力さらにその安全性より、新しい cephem 系抗生物質として 1 日 1～2 g の投与で産婦人科領域の感染症に対して広い臨床応用が期待される。

この十数年間に我が国で開発された cephalosporin 系を中心とした抗生物質は、その優れた臨床成績により世界の製薬界から注目されてきた。

塩野義製薬研究所で合成された 6315-S (Flomoxef: FMOX) は、新しい注射用 oxacephem 系抗生物質で、既に市販されている Latamoxef (LMOX) と同一の 1-oxacephem 骨格を有する薬剤である。本剤は LMOX のも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 cephem 系抗生物質の欠点であるグラム陽性菌への弱い抗菌力を改良した新しい抗生物質である。

今度、我々は本剤の血中動態および女性骨盤内臓器への移行について検討したので報告する。

## I. 対象および方法

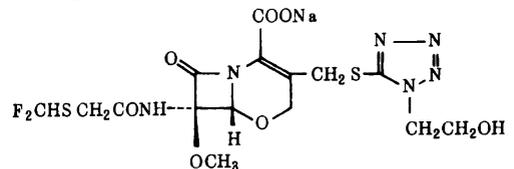
宮崎医科大学附属病院産科婦人科に入院し、子宮筋腫または子宮腔部上皮内癌の診断のもとに単純子宮全摘出術を予定された 25 症例を対象とした (Table 1)。

年齢は 34～64 才 ( $44.2 \pm 6.4$  才, mean  $\pm$  SD), 経産回数 0～6 回 ( $2.2 \pm 1.4$  回), 体重 40.0～88.0 kg ( $53.4 \pm 10.1$  kg) であった。また、摘出された子宮重量は 65 (子宮腔部上皮内癌)～750 g ( $353.8 \pm 181.4$  g), 手術

時の出血量は 100～1200 g ( $364.8 \pm 287.0$  g) であった。

6315-S の投与法は、生理食塩液 20 ml に 6315-S (Fig. 1) 1 g を溶解し、手術前に 3 分間で肘静脈から投与し、両側子宮動脈結紮時に肘静脈および子宮動脈から採血、血清分離後  $-20^\circ\text{C}$  に凍結保存、可及的速かにその濃度を測定して、血清 1 ml 中の濃度として表現した。また、摘出された子宮および子宮付属器より、卵巣、卵管、子宮内膜、子宮筋層、子宮頸部 (頸管)、子宮腔部の各組織の一部を採取、 $-20^\circ\text{C}$  に凍結保存、各組織での 6315-S を測定し、組織 1 g 内の濃度として表現し、各組織への移行を検討した。

Fig.1 Chemical structure of 6315-S



6315-S の測定は *Escherichia coli* 7437 を検定菌に用いた band culture method による bioassay 法によった<sup>1)</sup>。

また、肘静脈、子宮動脈血中濃度および各組織内濃度

Table 1 Concentrations of 6315-S in peripheral venous serum, uterine arterial serum and intrapelvic female organs

Case No.	Age (yrs.)	Gnavidia and para	Height (cm)	Weight (kg)	Time	Serum concentration of 6315-S ( $\mu\text{g/ml}$ )		Concentration of 6315-S in female organs ( $\mu\text{g/g}$ )						Ratio	
						Peripheral vein	Uterine artery	Ovary	Tube	Uterus				Peripheral vein	Endometrium
										Endometrium	Myometrium	Cervix uteri	Portio vaginalis		
1	51	7-1	158.5	68.8	30 min.	88.8	88.2	8.7	18.7	10.6	15.0	19.2	25.8	0.86	0.27
2	45	2-1	158.0	50.0	40 min.	85.8	88.2	28.2	88.4	29.0	28.6	20.6	26.8	0.93	0.80
3	41	1-1	154.0	60.0	48 min.	28.0	18.6	18.8	18.7	14.0	18.0	14.0	14.8	0.56	0.56
4	47	2-2	161.4	64.2	50 min.	25.6	22.0	16.6	16.4	19.2	14.4	11.2	19.2	0.64	0.75
5	42	2-2	162.0	68.0	1 hr. 00 min.	19.9	17.1	14.8	15.4	10.8	18.5	16.2	16.8	0.77	0.51
6	42	2-2	149.0	42.0	1 hr. 20 min.	21.4	17.8	18.2	11.4	18.5	9.7	12.5	14.1	0.53	0.63
7	50	5-5	160.0	52.0	1 hr. 30 min.	11.5	10.8	4.8	7.4	2.8	2.6	5.2	4.8	0.64	0.24
8	44	4-8	154.0	49.0	1 hr. 55 min.	6.8	5.6	7.6	2.0	1.9	2.6	5.5	3.6	0.29	0.28
9	50	5-2	146.0	54.0	2 hr. 07 min.	12.8	10.1	7.5	8.8	5.1	5.5	6.8	8.8	0.65	0.40
10	47	8-8	151.0	49.0	2 hr. 10 min.	5.7	4.8	5.7	8.2	2.0	2.2	3.2	2.9	0.56	0.35
11	48	2-2	147.0	50.0	2 hr. 10 min.	7.2	4.7	6.1	4.2	4.2	8.4	6.0	4.9	0.58	0.58
12	37	2-0	164.0	45.0	2 hr. 10 min.	7.0	6.2	8.6	8.8	2.7	2.8	4.8	5.1	0.47	0.89
13	64	6-6	150.0	45.0	2 hr. 15 min.	8.6	7.8	9.8	6.1	4.9	5.8	5.5	5.8	0.71	0.57
14	49	5-2	158.0	49.0	2 hr. 15 min.	8.0	6.2	1.4	4.2	2.4	2.2	3.7	4.9	0.53	0.30
15	48	4-2	162.5	64.0	2 hr. 30 min.	4.2	4.0	2.5	1.5	1.2	1.1	1.9	2.5	0.36	0.29
16	38	2-1	157.0	40.0	2 hr. 45 min.	1.4	1.0	0.8	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	0.9	—	—
17	37	4-2	156.0	88.0	2 hr. 45 min.	5.5	2.7	3.0	1.8	0.9	1.4	1.6	1.9	0.33	0.16
18	38	4-2	157.0	45.8	2 hr. 55 min.	4.2	5.4	3.0	2.1	0.9	1.5	2.0	1.9	0.50	0.21
19	46	3-2	158.0	48.0	3 hr. 15 min.	2.5	2.6	0.9	1.8	0.6	0.7	1.7	1.6	0.72	0.24
20	48	3-1	156.8	59.5	3 hr. 42 min.	1.8	0.7	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	—	—
21	48	3-2	151.5	58.0	3 hr. 45 min.	1.0	0.9	0.9	<0.5	<0.5	<0.5	0.8	<0.5	—	—
22	34	4-8	159.0	50.0	4 hr. 20 min.	5.1	1.4	1.2	1.0	<0.5	0.8	1.1	<0.5	0.20	—
23	47	7-5	151.4	45.5	4 hr. 30 min.	1.1	0.6	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	—	—
24	38	2-0	154.5	52.5	4 hr. 36 min.	1.6	1.1	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	—	—
25	37	6-2	149.5	48.5	5 hr. 35 min.	0.8	0.8	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	—	—
mean $\pm$ SD	44.2 $\pm$ 6.4		153.7 $\pm$ 4.4	53.4 $\pm$ 10.1										0.54 $\pm$ 0.18	0.42 $\pm$ 0.19

の統計的処理は、NONLIN プログラムの方法を用いて FACOM M340R で行なった。

## II. 成績

25 症例の単純子宮全摘手術前の 6315-S 1 g 投与から子宮動脈結紮時までの時間、子宮動脈結紮時の肘静脈、子宮動脈血中濃度および卵巣、卵管、子宮内膜、筋層、子宮頸部、腔部の各組織内における濃度を Table 1 に示した。また、肘静脈、子宮動脈血中濃度を Fig. 2 に、卵巣、卵管内濃度を Fig. 3 に、子宮内膜、筋層内濃度を Fig. 4 に、子宮頸部、腔部内濃度を Fig. 5 に図示した。また、各組織内が 0.5  $\mu\text{g/g}$  未満のものには矢印( $\downarrow$ )を附記した。

6315-S の肘静脈血中動態は  $y=33.87 \times e^{-2.544t} + 45.06 \times e^{-0.831t}$  [ $Y$ =血中濃度 ( $\mu\text{g/ml}$ );  $e$  = 自然対数;  $t$ =時間(hour)] で表わされ、最高血中濃度 ( $C_{\text{max}}$ ) は 0 時間で 78.93  $\mu\text{g/ml}$ 、その半減期 ( $T_{1/2}(\beta)$ ) は 0.83 時間であった。子宮動脈血中動態は  $y=36.16 \times e^{-2.922t} + 39.09 \times e^{-0.866t}$  で表され、最高血中濃度は 75.25  $\mu\text{g/ml}$ 、その半減期は、0.80 時間であり、肘静脈と子宮動脈血中濃度は、略同じような動態を示し、

6315-S 投与後 4 時間 36 分までは、その血中濃度は、1.0  $\mu\text{g/ml}$  以上を示した。また、各組織内濃度については、卵巣、卵管、子宮内膜、筋層、子宮頸部、腔部の各濃度はいずれも略同じような動態を示したが、子宮内膜、筋層内濃度は他の部位より、いくらか低値であった。6315-S 投与後 3 時間 42 分には、その多くの組織において、また、投与後 4 時間 30 分には全例が 0.5  $\mu\text{g/g}$  未満の濃度であった。

これらの組織内濃度 ( $\mu\text{g/g}$  of tissue) を血中濃度 ( $\mu\text{g/ml}$ ) と同一視して比較することは出来ないが、肘静脈血中濃度より卵管および子宮内膜組織内濃度を推測するため、それぞれと肘静脈血中濃度との比率について検討した (Table 1)。これらの比率は、前者で 0.20 ~ 0.93 (0.54  $\pm$  0.18)、後者で 0.16 ~ 0.80 (0.42  $\pm$  0.19) であり、卵管への移行がやや大きい傾向が認められた。

6315-S の投与に際して、本剤に対する過敏症テストを皮内反応を用いて行なったが、陽性と判定されたもの、また、本剤の投与により副作用を認めたものはなかった。

## III. 考察

我が国では、この十数年間に数多くの抗生物質が開発

Fig. 2 Concentrations of 6315-S in peripheral venous serum and uterine arterial serum after intravenous administration of 1g

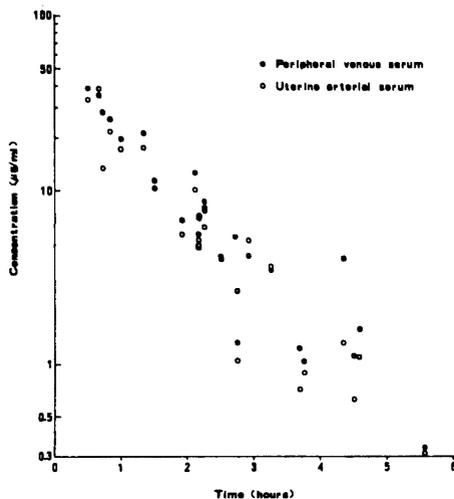


Fig. 3 Concentrations of 6315-S in ovary and tube after intravenous administration of 1g

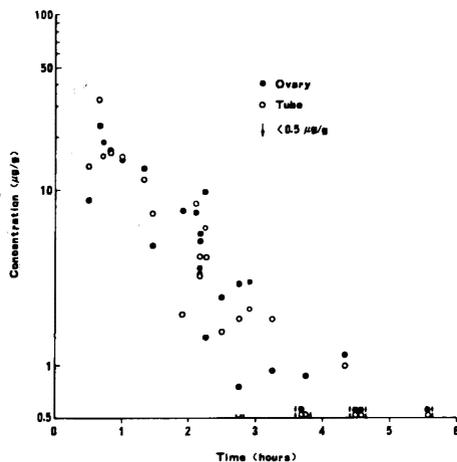


Fig. 4 Concentrations of 6315-S in endometrium and myometrium after intravenous administration of 1g

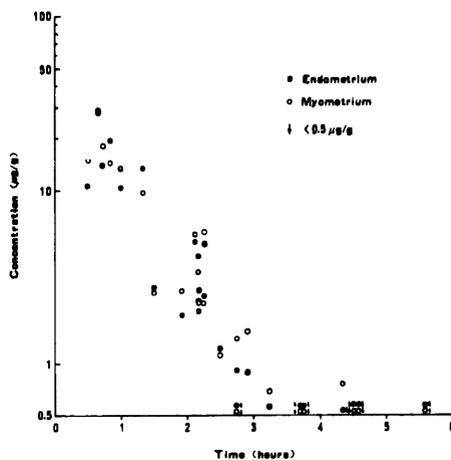
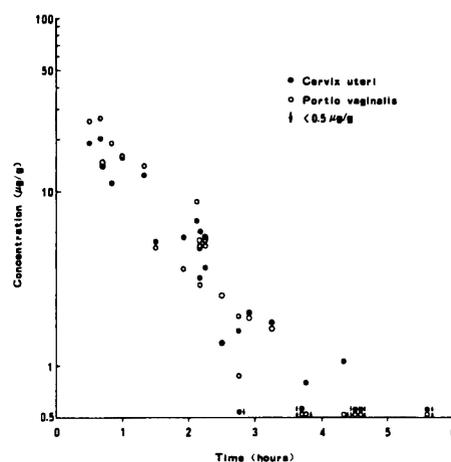


Fig. 5 Concentrations of 6315-S in cervix uteri and portio vaginalis after intravenous administration of 1g



され、世界の抗生物質の研究を前進させてきた。特に cephalosporin 系の薬剤は、強い抗菌力、アレルギー反応をはじめとする副作用が少なく安全性が高いことよ

り、産科婦人科領域の感染症においてもよく用いられている。

6315-S は LMOX のも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を改良したものであるが、使用にあたってはその薬剤の血中動態や骨盤内臓器への移行が問題となる。

我々の6315-S 1gのone shot 静注法による検討では、肘静脈および子宮動脈血中濃度は、略同じ動態を示し、高い血中濃度が得られ、その血中半減期は約0.8時間で、cefotetan<sup>2)</sup>、ceftriaxone<sup>3)</sup>に比較すると速かに血中より消滅したが、その他のcephalosporin系やpenicillin系の半減期とは略同じであった<sup>4)~8)</sup>。

6315-S投与5時間35分までの血中濃度を検討したが、投与後5時間を過ぎても0.3μg/ml以上の濃度であった。この血中濃度は産婦人科領域の感染症の起炎菌として最も問題となるグラム陰性菌、特に、*E. coli*への6315-Sによる最小発育阻止濃度(MIC)0.1~0.2μg/mlより高値であった<sup>9)</sup>。また、好気性グラム陽性菌の*Enterococcus faecalis*、グラム陰性菌の*Pseudomonas aeruginosa*、*Acinetobacter calcoaceticus*を除けばその他の細菌の多くにMIC以上の血中濃度を得ることが出来た<sup>1)</sup>。

女性骨盤内臓器への移行に関する報告は少ないが、我々の成績では、各臓器への移行は良好であった。子宮内臓、筋層内濃度は卵巣、卵管、子宮頸部、腔部のそれより低値であった。これは子宮動脈、卵巣動脈によって供給される薬剤の血液循環と手術術式による要因、年齢的要因、摘出される子宮の大きさ、出血量、手術時間、手術の難易度、輸液などの諸要因によるものと考えられる。

産婦人科疾患として遭遇する機会の多い卵管炎や子宮内臓炎、子宮内感染症を考慮して、肘静脈血中濃度からおよその各組織内濃度を推測するため、卵管および子宮内臓濃度と肘静脈血中濃度の比率を検討した。それぞれの比率は、0.54、0.42であり、このことから子宮内臓1gに肘静脈血中濃度の約42%の6315-Sを含有していると推測される。これらの移行率は我々が検討した他の抗生物質の成績より、いくらか高い移行率であった<sup>9)~10)</sup>。各組織1gにおける6315-S濃度に仮に各細菌に対するMIC(μg/ml)を応用してみると、6315-S投与後3時間までは多くの細菌のMICを上回る高い組織内濃度が得られているものと考えられた。

本剤の血中半減期は0.8時間であり、比較的短かく、尿中に80~90%排泄される<sup>1)</sup>。特に高年婦人や妊婦に投与する場合は、薬剤の蓄積や、肝、腎機能への副作用あるいは胎児への影響を考慮しなければならないことより、必ずしも欠点とは言えない。

また、本剤は重篤な副作用がなく<sup>1)</sup>、第三世代のcephem系抗生物質の欠点であったグラム陽性菌への弱い抗菌力を改良し、強い抗菌力と極めて広い抗菌スペクトラムをもつ新しい抗生物質として、1日1~2gの投与で産婦人科領域での感染症への応用が期待される。

(本研究への塩野義製薬株式会社の御協力に感謝します。)

## 文 献

- 1) 木村靖雄, 中野雅夫, 吉田 正: 微生物学的定量法によるOxacephem系抗生物質6315-S(Flomoxef)の体液内濃度測定法に関する検討。Chemotherapy 35(S-1): 129~136, 1987
- 2) 斉藤麻, 篠原正英, 富沢磨須美, 佐藤清, 菊地康博, 立花章男: Cefotetan(YM09330)に関する研究(第I報) - 体内動態 -。Chemotherapy 30(S-1): 163~173, 1982
- 3) 宮川勇生, 谷山圭一, 永井公洋, 安田 博, 森憲正: 血中Ceftriaxone動態と女性骨盤内臓器への移行。Jpn. J. Antibiot. 37: 2420~2426, 1984
- 4) MIYAKAWA, I.; K. TANIYAMA, H. INOUE, H. C. LEE & N. MORI: Placental transfer of disodium sulbenicillin. Antimicrob. Agents Chemother. 21: 838~839, 1982
- 5) MIYAKAWA, I.; H. INOUE, H. C. LEE, M. AZEGAMI & N. MORI: Placental transfer of cefotiam dihydrochloride. Antimicrob. Agents Chemother. 25: 147~148, 1984
- 6) 中川圭一, 渡辺健太郎, 福井 洸, 川口義明, 中沢浩亮, 木原令夫, 鈴木達夫, 小山 優, 星原芳雄, 横沢光博: 6059-Sの基礎的臨床検討。Chemotherapy 28(S-7): 420~433, 1980
- 7) SONNEVILLE, P. F.; R. R. KARTODIRDJO, H. SKEGGS, A. E. TILL & C. M. MARTIN: Comparative chemical pharmacology of intravenous cefoxitin and cephalothin. Europ. J. Clin. Pharmacol. 9: 397~407, 1976
- 8) 真下啓明, 国井乙彦, 深谷一太, 大和邦雄, 里見信子, 笠井一弘, 重栖幹夫: Cefotaximeに関する基礎的臨床的研究。Chemotherapy 28(S-1): 194~217, 1980
- 9) 第34回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム6315-S。1986(倉敷)
- 10) 宮川勇生, 谷山圭一, 永井公洋, 山尾裕道, 仙台

ヴァニア美智枝, 河野恭悟, 森 憲正 :  
Aztreonamの基礎的研究-血中 Aztreonam 動

態と女性骨盤内臓器への移行-。Jpn. J. Anti-  
biot. 38 : 3687~3693, 1985

PHARMACOKINETICS OF 6315-S (FLOMOXEF)  
IN PERIPHERAL VENOUS SERUM, UTERINE ARTERIAL  
SERUM AND INTRAPELVIC FEMALE ORGANS

ISAO MIYAKAWA, HIROMICHI YAMAO, MOROSATO SAKATA,  
YASUHISA HARUYAMA, MICHIHISA KAWANO and NORIMASA MORI  
Department of Obstetrics and Gynecology, Miyazaki Medical College

Concentrations of 6315-S (flomoxef) in peripheral venous serum, uterine arterial serum and intrapelvic female organs of 25 women undergoing simple total hysterectomy were determined by bioassay, using band-culture.

After an i. v. injection of 1 g of 6315-S, maximum levels in peripheral venous and uterine arterial serum were  $78.93 \mu\text{g/ml}$  and  $75.25 \mu\text{g/ml}$ , respectively.

Biological half-life ( $T_{1/2}$ ) was 0.83 h in peripheral venous serum and 0.80 h in uterine arterial serum.

Concentrations in uterine arterial serum were higher than  $0.3 \mu\text{g/ml}$  5 h after injection, and maintained at a higher level than the minimal inhibitory concentration necessary for most *E. coli* strains for at least 5 h.

Concentrations of 6315-S in female organs stayed as high as peripheral venous serum, and the ratios of the concentrations in the Fallopian tubes and endometrium to that in peripheral venous serum were  $0.54 \pm 0.18$  and  $0.42 \pm 0.19$ , respectively.

Since 6315-S is characterized by more potent antibacterial activity and a broader spectrum, 1 g or 2 g per day may be considered effective against infectious diseases of the female urogenital tract.