

## 6315-S (Flomoxef) のイヌにおける血中および骨組織内動態

山下守昭・森 健躬

東京厚生年金病院整形外科

尾熊隆嘉・島村健治・山田秀雄

塩野義製薬株式会社研究所

新しい注射用 Oxacephem 系抗生物質 6315-S (Flomoxef) のイヌにおける骨組織内移行について検討し、以下の成績を得た。

1. 雑種成犬に麻酔下 6315-S 40 mg/kg を one shot 静注し、compartment model による解析の結果、血清中濃度の半減期は約 0.7 時間と算出された。

2. 骨組織内濃度の解析により、海綿骨、皮質骨中濃度の Tmax はそれぞれ約 5 分、20 分であり、骨組織への移行が速やかであることが示唆された。

3. 海綿骨、皮質骨での Cmax はそれぞれ約 70  $\mu$ g/ml, 10  $\mu$ g/ml であった。

以上の本実験成績は、グラム陽性菌が主要病原菌である骨感染症の治療に、6315-S が有用である可能性を示唆するものと思われた。

6315-S (Flomoxef: FMOX) は新しく合成された注射用 Oxacephem 系抗生物質であり、嫌気性菌では、グラム陽性菌および陰性菌に対してともに強い抗菌力を示し、好気性菌では、グラム陰性菌に対し Latamoxef (LMOX) とほぼ同等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が比較的弱い抗菌力しか示せないグラム陽性菌に対しても、Cefazolin (CEZ) と同等以上の強い抗菌力を示すのを特徴とする薬剤である。

最近の整形外科領域においては、人工関節置換術など、金属や合成樹脂などの異物を挿入することが多く、それに伴う感染の機会も多くなっている。したがって、術後感染症の防止および治療は極めて重要な問題となっている。骨感染症の主要病原菌としては *Staphylococcus aureus* を始めとするグラム陽性菌群が知られているが<sup>1)</sup>、6315-S は *S. aureus* の CEZ 耐性株をも含めた臨床分離株に対しても強い抗菌力を示すなど、グラム陽性菌に対する抗菌力にその特徴を有しているので<sup>2~5)</sup>、骨感染症の治療においてその有用性が期待される薬剤である。

今回、我々はイヌにおいて本剤の血中濃度推移のみならず、骨組織への移行について検討し、薬物速度論的解析を行なったので、その成績を報告する。

## I. 対象と方法

## 1. 実験動物

雑種成犬 (体重 7.0~19.0 kg) 10 頭 (雄 8 頭, 雌 2

頭) 用いた。

## 2. 投与方法

ケタラール、時にラボナールにて導入し、挿管後、GOF (維持フローセン 1%, N<sub>2</sub>:O<sub>2</sub> 2:1) の全身麻酔下に行なった。麻酔後直ちに、6315-S 40 mg/kg を前肢 (橈側) より one shot 静注した。

## 3. 血液および骨採取

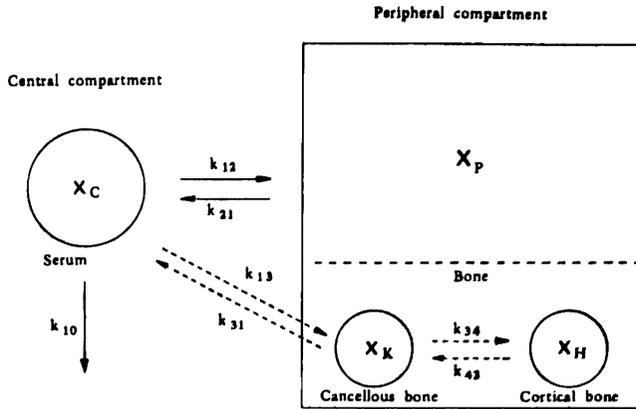
血液は投与前、投与後 5, 15, 30 分, 1, 2, 4 時間に 1 ml を採取し、直ちに、約 15,000 rpm で 30 秒間遠心分離により血清を分離採取し、測定まで -80°C に凍結保存した。

骨の採取は主として後肢 (大腿骨および脛骨)、時に前肢 (橈骨) から採取した。採取時間は投与後 15, 30 分, 1, 1.5, 2, 4 時間とし、各イヌから、2~4 ポイントで採取した。採取した骨は骨膜を剥離し皮質骨と海綿骨とに分離し、生理食塩水を浸したガーゼで表面に付着している血液をぬぐいといった後重量を測定し、血清同様測定に供するまで -80°C にて保存した。なお、骨組織の一部は比重測定の試料に供した。

## 4. 測定法

6315-S の濃度は *Escherichia coli* 7437 を検定菌とし Trypto-Soy-agar (栄研) pH 7.3 を培地に用い、37°C, 18~20 時間培養する band culture 法<sup>6)</sup> により行なった。皮質骨、海綿骨は重量の 3 倍量の 0.1 M phosphate buffer (pH 7.0) を加え、Ultra Turrax (Janke & Kunkel KG) を用い、氷水冷却下でホモ

Fig.1 Pharmacokinetic model for the bone distribution



$$C_c = \frac{(k_{21} - \alpha) D_0}{(\beta - \alpha) V_c} e^{-\alpha t} + \frac{(k_{21} - \beta) D_0}{(\alpha - \beta) V_c} e^{-\beta t} \quad (1)$$

$$C_K = \frac{k_{13}(k_{21} - \alpha)(k_{43} - \alpha) D_0}{(\beta - \alpha)(\gamma - \alpha)(\delta - \alpha) V_K} e^{-\alpha t} + \frac{k_{13}(k_{21} - \beta)(k_{43} - \beta) D_0}{(\alpha - \beta)(\gamma - \beta)(\delta - \beta) V_K} e^{-\beta t} \\ + \frac{k_{13}(k_{21} - \gamma)(k_{43} - \gamma) D_0}{(\alpha - \gamma)(\beta - \gamma)(\delta - \gamma) V_K} e^{-\gamma t} + \frac{k_{13}(k_{21} - \delta)(k_{43} - \delta) D_0}{(\alpha - \delta)(\beta - \delta)(\gamma - \delta) V_K} e^{-\delta t} \quad (2)$$

$$C_H = \frac{k_{13} k_{34}(k_{21} - \alpha) D_0}{(\beta - \alpha)(\gamma - \alpha)(\delta - \alpha) V_H} e^{-\alpha t} + \frac{k_{13} k_{34}(k_{21} - \beta) D_0}{(\alpha - \beta)(\gamma - \beta)(\delta - \beta) V_H} e^{-\beta t} \\ + \frac{k_{13} k_{34}(k_{21} - \gamma) D_0}{(\alpha - \gamma)(\beta - \gamma)(\delta - \gamma) V_H} e^{-\gamma t} + \frac{k_{13} k_{34}(k_{21} - \delta) D_0}{(\alpha - \delta)(\beta - \delta)(\gamma - \delta) V_H} e^{-\delta t} \quad (3)$$

ゲナイズ後、遠心分離 (4,500 rpm) し、その上清を試料液とした。標準液は、血清の場合、原液はヒト凍結血清 (大日本製薬) を用い、10 倍稀釈以上は 0.1 M phosphate buffer (pH 7.0) を用いた。骨組織の場合は、0.1 M phosphate buffer (pH 7.0) を用いた。血清および骨組織を稀釈する場合は、0.1 M phosphate buffer (pH 7.0) を用いた。

皮質骨および海綿骨の比重は秤量天秤を用いて正確に重量を測定し、シオノギ製 volumeter を用いて体積を測定後、算出した。

#### 5. 薬物速度論的解析

6315-S の血中濃度推移に関しては、two compartment model を用いて解析した。骨組織への 6315-S の移行は血流により行なわれると考えられるので、骨組織は peripheral compartment を構成する微小 com-

partment で、しかも central compartment と一次過程で結合されていると考えられる。しかしながら、血清中濃度の解析においては骨組織と central compartment 間の移行を考慮する必要はない。それは two compartment model による解析において central-peripheral compartment 間の移行としてすでに含まれているからである。皮質骨に比較し、海綿骨への血流の供給量が多いので、薬物の骨組織への移行は血液-海綿骨、海綿骨-皮質骨間で行なわれると見なすのが妥当と考えた。解析に用いたモデルを Fig.1 に示す。血清中、海綿骨中、皮質骨中濃度推移はそれぞれ式(1)~式(3)で示される。まず、血清中濃度を式(1)で解析し、次に求められたパラメータを定数として扱い、海綿骨、皮質骨濃度を式(2)、(3)で同時に解析する。解析は NONLIN プログラム<sup>7)</sup>を用い最小二乗法にて行なった。

Table 1 Observed serum concentrations of 6315-S following a bolus intravenous injection to dogs at a dose of 40 mg/kg

Dog \ Time	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
4 min							320.0			
5 min		382.0								294.0
6 min	187.0			181.0					174.0	
8 min						153.0				
11 min					184.0					
13 min	144.0						198.0			
14 min									121.0	35.0
15 min		160.0								
17 min			130.0							
18 min	115.0			103.0						
19 min					115.0					
27 min	98.0									
28 min							163.0		77.6	
29 min						86.0				
30 min		88.0			76.4					
31 min				80.0						
32 min		72.0								
37 min			80.8							
1 hr 0 min	69.0	40.8	46.4							
1 hr 3 min									51.2	
1 hr 5 min				60.8						
1 hr 7 min		33.4								
1 hr 26 min				42.8						14.6
1 hr 27 min			56.0							
1 hr 29 min						26.6				
1 hr 46 min		25.8								
1 hr 58 min	40.8			25.8						
2 hr 0 min					24.0			27.2		
2 hr 3 min										8.5
2 hr 8 min						17.0				
2 hr 50 min	43.2									
2 hr 58 min										4.7
3 hr 30 min								11.2		
3 hr 32 min						6.5				
3 hr 49 min					9.2					
4 hr 0 min								6.4		2.53

(μg/ml)

Table 2 Pharmacokinetic parameters of 6315-S in dogs following a bolus intravenous injection of 40 mg/kg

$k_{12}$ hr <sup>-1</sup>	$k_{21}$ hr <sup>-1</sup>	$k_{10}$ hr <sup>-1</sup>	$V_c$ L/kg	$\alpha$ hr <sup>-1</sup>	$\beta$ hr <sup>-1</sup>	$t_{1/2}(\alpha)$ hr	$t_{1/2}(\beta)$ hr	AUC μg hr/ml
19.238	3.767	8.479	0.023	30.435	1.049	0.02	0.66	205

## II. 結 果

### 1. 血清中濃度

測定された 6315-S の血清中濃度を Table 1 に示す。データ数の少なかった 2 頭の例を除き、いずれにおいても two compartment model による解析で十分良い fitting がえられた。Fig. 2 には 10 頭的全データおよびそれを用いて解析した時の fitting curve を示す。

6315-S の血清中濃度は次式で表わされた。

$$C = 1578 e^{-30.44t} + 161 e^{-1.05t}$$

6315-S の  $t=0$  での血清中濃度の外挿値は 1739 μg/ml、消失相での半減期は 0.66 時間であった。各パラメータを Table 2 に示す。

### 2. 骨組織中濃度

Fig.2 Observed serum concentrations of 6315-S and its fitted curve following a bolus intravenous injection of 40 mg/kg

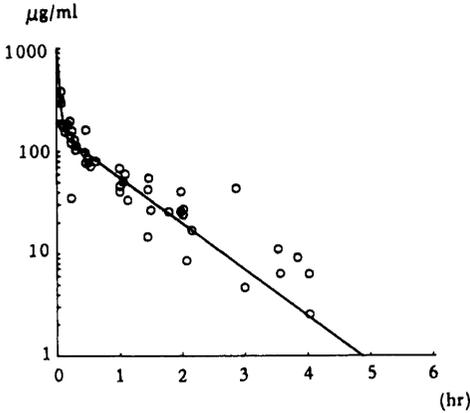


Fig.3-2 Observed concentrations of 6315-S in tibia (○: cancellous bone, □: cortical bone) and the fitted curves following a bolus intravenous injection of 40 mg/kg

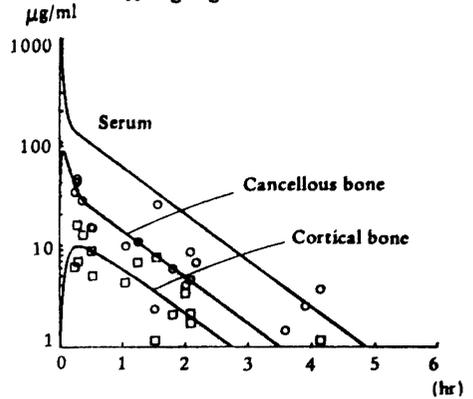


Fig3-1 Observed concentrations of 6315-S in femur (○: cancellous bone, □: cortical bone) and the fitted curves following a bolus intravenous injection of 40 mg/kg

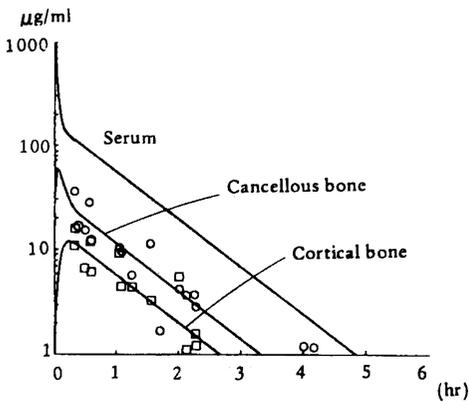


Fig3-3 Observed concentrations of 6315-S in femur and tibia (○: cancellous bone, □: cortical bone) and the fitted curves following a bolus intravenous injection of 40 mg/kg

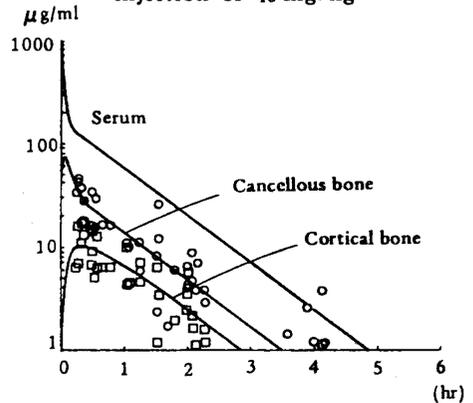


Table 3-1 ~ 3-3 に比重で補正した 6315-S の骨組織中濃度の実測値を示す。いずれも海綿骨中濃度が皮質骨中濃度より高かった。濃度にはバラツキはあるものの海綿骨中濃度はサンプリング時間の最も早い 15 分後の値が最も高く以後減少していた。一方、皮質骨では

15~30 分にかけてはほぼ同じレベルであり、その後減少していた。

6315-S の海綿骨、皮質骨中濃度および全骨組織内濃度データとそれらの fitting curve を Fig. 3-1 ~ 3-3 に示す。求められたパラメータを Table 4 に示す。

Table 3-1 Observed concentrations of 6315-S in femur following a bolus intravenous injection to dogs at a dose of 40 mg/kg

Dog A		Dog B		Dog C		Dog D		Dog E		
Time	$\mu\text{g/ml}$	Time	$\mu\text{g/ml}$	Time	$\mu\text{g/ml}$	Time	$\mu\text{g/ml}$	Time	$\mu\text{g/ml}$	
30 min	Cancellous	1 hr 15 min	5.72	Cancellous	10.35	Cancellous	3.75	2 hr 17 min	Cancellous	2.84
	Cortical		4.44	Cortical	9.38	Cortical	1.59		Cortical	1.22
1 hr 5 min	Cancellous	2 hr 1 min	4.23	Cancellous	11.46			4 hr 0 min	Cancellous	1.20
	Cortical		5.59	Cortical	3.38				Cortical	0.0
Dog F		Dog G		Dog H		Dog I		Dog J		
Time	$\mu\text{g/ml}$	Time	$\mu\text{g/ml}$	Time	$\mu\text{g/ml}$	Time	$\mu\text{g/ml}$	Time	$\mu\text{g/ml}$	
3 hr 45 min	Cancellous	20 min	35.81	Cancellous	3.70	20 min	16.09	1 hr 42 min	Cancellous	1.71
	Cortical		15.91	Cortical	1.10		10.88		Cortical	0.00
		34 min	28.09	Cancellous	1.18	35 min	12.01	4 hr 5 min	Cancellous	0.0
			12.08	Cortical	0.0		6.09		Cortical	0.0

Table 3-2 Observed concentrations of 6315-S in tibia following a bolus intravenous injection to dogs at a dose of 40 mg/kg

Dog A		Dog B		Dog C		Dog D		Dog E		
Time	$\mu\text{g/ml}$	Time	$\mu\text{g/ml}$	Time	$\mu\text{g/ml}$	Time	$\mu\text{g/ml}$	Time	$\mu\text{g/ml}$	
30 min	Cancellous	1 hr 15 min	10.69	Cancellous	40.26	Cancellous	4.61	2 hr 10 min	Cancellous	6.77
	Cortical		6.90	Cortical	6.75	Cortical	2.12		Cortical	0.0
1 hr 3 min	Cancellous	2 hr 0 min	3.98	Cancellous	24.74			3 hr 54 min	Cancellous	2.51
	Cortical		3.45	Cortical	7.50				Cortical	0.0
Dog F		Dog G		Dog H		Dog I		Dog J		
Time	$\mu\text{g/ml}$	Time	$\mu\text{g/ml}$	Time	$\mu\text{g/ml}$	Time	$\mu\text{g/ml}$	Time	$\mu\text{g/ml}$	
1 hr 48 min	Cancellous	17 min	43.31	Cancellous	8.44	15 min	32.18	1 hr 31 min	Cancellous	2.32
	Cortical		15.35	Cortical	1.68		6.14		Cortical	1.14
3 hr 35 min	Cancellous	22 min	26.86	Cancellous	3.70	32 min	14.69	4 hr 0 min	Cancellous	0.0
	Cortical		12.64	Cortical	1.16		4.95		Cortical	0.0

Table 3-3 Observed concentrations of 6315-S in radius following a bolus intravenous injection to dogs at a dose of 40 mg/kg

Dog A		Dog B		Dog C		Dog D		
Time	$\mu\text{g/ml}$	Time	$\mu\text{g/ml}$	Time	$\mu\text{g/ml}$	Time	$\mu\text{g/ml}$	
2 hr 0 min	Cancellous	30 min	32.32	Cancellous	15.66	1 hr 31 min	Cancellous	7.82
	Cortical		13.97	Cortical	6.19		Cortical	6.19
		47 min	15.54					
			6.24					

Table 4 Pharmacokinetic parameters of 6315-S for bone tissue distribution in dogs following a bolus intravenous injection of 40 mg/kg

Bone	$k_{13}$ hr <sup>-1</sup>	$k_{21}$ hr <sup>-1</sup>	$k_{24}$ hr <sup>-1</sup>	$k_{43}$ hr <sup>-1</sup>	$\gamma$ hr <sup>-1</sup>	$\delta$ hr <sup>-1</sup>
Whole	0.087	9.942	1.090	3.172	11.450	2.754
Femur	0.074	9.904	2.116	5.193	13.365	3.848
Tibia	0.101	10.967	1.042	3.401	12.403	3.007

Table 5 Pharmacokinetic parameters of 6315-S in dogs following a bolus intravenous injection of 40 mg/kg

	Femur		Tibia		All	
	Cancellous bone	Cortical bone	Cancellous bone	Cortical bone	Cancellous bone	Cortical bone
$T_{max}$ (hr)	0.06	0.25	0.06	0.30	0.06	0.33
$C_{max}$ ( $\mu$ g/ml)	58.8	12.1	80.2	9.7	72.0	9.9

全データに基づいて解析した時の海綿骨、皮質骨での6315-Sの濃度推移はそれぞれ次式で表わされた。

$$C = -164.6e^{-30.44t} + 38.7e^{-1.05t} + 129.5e^{-11.45t} - 3.6e^{-2.75t}$$

$$C = 6.6e^{-30.44t} + 19.9e^{-1.05t} - 17.1e^{-11.45t} - 9.4e^{-2.75t}$$

部位別、全データについての海綿骨、皮質骨における6315-Sのピーク濃度 ( $C_{max}$ ) およびピーク到達時間 ( $T_{max}$ ) の計算値を Table 5 に示す。なお、橈骨については解析するのにデータ数が不十分であった。海綿骨、皮質骨での  $T_{max}$  はそれぞれ4分、15~20分であり、 $C_{max}$  は60~80  $\mu$ g/ml、9~12  $\mu$ g/mlであった。

### Ⅲ. 考 察

感染症の治療において、原因菌の種類およびその菌に対する各種抗菌物質の最小発育阻止濃度 (MIC) を知ることに加えて、投与した薬物が感染部位へ移行するか否かが重要であり、さらに、薬物の感染部位における濃度推移を予め予測できれば適切な化学療法の遂行が可能となる。

整形外科領域における骨感染症の主病原菌は *S. aureus* を始めとするグラム陽性菌群である<sup>1)</sup>。したがって、グラム陽性菌に対する強い抗菌力を特徴とする6315-Sは、こ

の骨感染症の治療に対してその有効性が期待される薬剤であるが、6315-Sの骨組織への移行性については、全く検討されていない。そこで、今回はイヌを用いて6315-Sの骨組織への移行性を検討した。

実験においては、6315-Sの血中および骨組織中濃度推移の解析を目的とした。血液の採取は各個体から経時的に行ない、個体毎の血中濃度推移の解析が可能であったが、骨組織に関しては各個体から多くて4ポイントの採取が限度であり、個体毎の解析は不可能であった。したがって、骨組織中濃度の解析には各個体からのデータを総合して用い解析したがこのような解析により得られる予測値にはある程度の個体内、個体間のバラツキが含まれることを考慮せねばならない。なお、血清中濃度についても全データを総合して解析した。

血中からの消失半減期は約40分で、intactなイヌでの値、50分<sup>2)</sup>よりやや短い、ほぼ同じとみなしうるができる。一方、骨組織に関しては $\gamma$ 、 $\delta$ 値 (Table 4) はいずれも $\beta$ 値より大きいので、6315-Sの骨組織からの消失半減期は血中からの消失半減期と一致する。すなわち、消失相において骨組織中濃度は血清中濃度とパラレルになることを示している。したがって、個体間におけるバラツキはあるものの平均的には消失相における海綿骨、皮質骨中6315-S濃度はそれぞれ血清中濃

度の22%, 11%と見なしうる。

海綿骨、皮質骨中濃度のTmaxはそれぞれ4分、15~20分となり、6315-Sが比較的速やかに骨組織へ移行することが示された。またその時のCmaxは、大腿骨部海綿骨で59 $\mu$ g/ml、脛骨部海綿骨で80 $\mu$ g/mlとなったが、データのバラツキを考慮すると両者に差はないものと思われ、全データから求められた72 $\mu$ g/mlが平均的な値であるとみなすのが妥当と思われる。皮質骨におけるCmaxはいずれの場合でも約10 $\mu$ g/mlであり、部位間による差は認められなかった。

臨床における骨感染症の致病原菌は *S. aureus* を始めとするグラム陽性菌であり<sup>1)</sup>、それらに対する6315-SのMIC値<sup>2~3)</sup>を今回の実験における海綿骨、皮質骨中濃度は十分上回っていた。ヒトとイヌとにおける6315-Sの体内動態での相違、臨床用量と今回の投与量との相違はあるものの、今回の6315-Sの骨への移行性から考えると、本剤の骨感染症に対する治療効果は十分期待できるものと思われる。

#### 文 献

- 1) 山本吉蔵, 前山 巖, 池内 光, 岸本英彰, 森尾 泰夫: 原因菌の推移と化学療法の実際。整形外科における感染症。臨床と研究 61: 1796~1799, 1984
- 2) 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)
- 3) MURAKAMI, K.; M. DOI, Y. KAMEDA & T. YOSHIDA; Contribution of  $\beta$ -lactamase stability of 6315-S to its activity against cephem-resistant *Staphylococcus aureus*. 24th. ICAAC, Abst. 201, Oct. 8~10, 1984 (Washington)
- 4) GOTO, S.; M. OGAWA, S. MIYAZAKI, Y. KANEKO & S. KUWAHARA: 6315-S, a novel oxacephem for parenteral: Bacteriological *in vitro* and *in vivo* study. 24th. ICAAC, Abst. 201, Oct. 8~10, 1984 (Washington)
- 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)
- 6) 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
- 7) METZLER, C. M.; G. L. ELFRING & A. J. McEwen: A users manual for NONLIN and associated programs. The Upjohn Co., Kalamazoo, Mich. 1974
- 8) 木村靖雄, 中清水 弘, 中野雅夫, 大坪 龍, 松原尚志, 吉田 正: Oxacephem 系抗生物質 6315-S (Flomoxef) の各種動物における体内動態。Chemotherapy 35 (S-1): 161~175, 1987

PHARMACOKINETICS OF 6315-S (FLOMOXEF)  
IN SERUM AND BONE IN DOGS

MORIAKI YAMASHITA and TAKEMI MORI  
Department of Orthopedics, Tokyo Kouseinenkin Hospital

TAKAYOSHI OGUMA, KENJI SHIMAMURA and HIDEO YAMADA  
Shionogi Research Laboratories, Shionogi & Co., Ltd.

6315-S (flomoxef), an injectable oxacephem antibiotic newly developed by Shionogi Research Laboratories, was examined for transfer to bone tissue in dogs. The results obtained were as follows :

1) 6315-S was injected i. v. to the anesthetized dogs at a dose of 40 mg/kg. Pharmacokinetic analysis of the serum concentrations using a two-compartment model showed that the half-life of 6315-S was approximately 0.7 h.

2)  $T_{max}$  values of concentrations in cancellous and cortical bone were calculated to be 4 min and 15-20 min respectively using the parameters obtained by pharmacokinetic analysis. These values suggest that 6315-S can be transferred quickly to bone tissue.

3)  $C_{max}$  values of concentrations in cancellous and cortical bone were also calculated to be 70 and 10  $\mu$ g/ml respectively.

These results suggest that 6315-S is useful in clinical therapy for bone-tissue infections caused mainly by Gram-positive cocci.