

6315-S (Flomoxef) の *in vitro* および *in vivo* 抗菌活性

伊予部志津子・久保田たみ子・三橋 進

群馬大学医学部微生物学教室；エビゾーム研究所

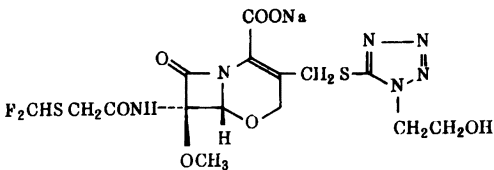
6315-S (Flomoxef) は塩野義製薬研究所で新たに開発された oxacephem 系抗生剤である。6315-S は、グラム陽性菌、グラム陰性菌に対し、広域スペクトラムの抗菌活性を示した。また、臨床分離の *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pneumoniae*, *Enterobacteriaceae*, *N. gonorrhoeae* および *H. influenzae* に対し優れた抗菌活性を示した。特に、*S. aureus* に対する抗菌力は対照として使用した Latamoxef, Cefotaxime, Cefotiam, Cefbuperazone に比較し最も高い活性を示した。

6315-S の作用は殺菌的であり、*S. aureus*, *E. coli* に対する MBC/MIC は 1~2 であった。しかも 6315-S は、各種耐性菌の産生する β -lactamase に安定であった。

S. aureus SMITHI によるマウス実験感染系において、6315-S は良好な感染防御効果を示し、その効果は Latamoxef および Cefotaxime より優れていた。

6315-S (Flomoxef: FMOX) は塩野義製薬において新規に開発された oxacephem 系抗生剤で、Fig.1 に示す構造を有する。6315-S は、広域スペクトラムの抗菌活性を示し、*Staphylococcus* に対する強い活性が特徴である^{1, 2)}。今回、臨床分離株に対する抗菌活性を、Latamoxef (LMOX), Cefotaxime (CTX), Cefotiam (CTM), および Cefbuperazone (T-1982, CBPZ) と比較したので報告する。

Fig.1 Chemical structure of 6315-S



I. 材料および方法

1. 使用薬剤

6315-S, LMOX は塩野義製薬, CTX はヘキストジャパン, CTM は武田薬品工業, CBPZ は富山化学工業から分与を受けた。

2. 使用菌株

標準菌株および臨床分離株は当研究室保存株を用いた。特に *Clostridium difficile* は金沢大学医学部微生物学教室より分与を受けた。

3. 薬剤感受性測定法

日本化学療法学会の感受性測定法³⁾ および同学会の嫌

気性菌感受性測定法⁴⁾ に準じて測定した。Table 1 にその使用培地を示した。

4. 殺菌効果

被験菌を感受性測定用プロス (STB, ニッスイ) で、前培養を行ない薬剤を加えた新鮮同培地に 10^8 /ml の菌液を約 5 μ l 接種し、37°C, 18 時間培養後、最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。さらに、感受性測定用寒天培地 (SDA, ニッスイ) に接種し、37°C, 18 時間培養後、最小殺菌濃度 (MBC) を測定した。

5. β -lactamase に対する安定性

各種 β -lactamase は、当研究所保存の精製酵素を使用した。各薬剤の加水分解速度は、direct spectrophotometric method⁵⁾ を用いて測定した。Cephalosporinase (CSase) および oxyiminocephalosporinase (CXase)⁶⁾ は、Cephaloridine (CER) を 100 とし、penicillinase (PCase) は Penicillin G (PCG) を 100 とした相対加水分解速度で表示した。*Proteus vulgaris* の β -lactamase の誘導能は、振とう培養 2 時間後に、薬剤を添加し、2 時間後に集菌し、 β -lactamase 活性を測定した。なお、蛋白定量は LOWRY⁷⁾ 法を用いて測定した。

6. マウス感染防御効果

STD-ddy 系雄マウス (体重 19 g \pm 1 g) を 1 薬剤濃度について、1 群 10~20 匹使用した。感染部位は、マウス腹腔とし、薬剤の投与はマウス背部皮下とした。薬剤は感染 1 時間後に投与した。感染 7 日後の生存率から ED₅₀ 値を算出した。算定方法は、Probit 法により

Table 1 Media used for preculture and MIC determination

Media	Organisms
For preculture	
BHIB	<i>Streptococcus</i> spp.
BHIB + hemin (10 µg/ml) + β-NAD (2 µg/ml)	<i>H. influenzae</i>
GCA+ 1% hemoglobin+ 1% Iso Vitale X	<i>N. gonorrhoeae</i>
GAMB	Anaerobic bacteria
STB	Other organisms
For MIC determination	
SDA + 5% horse blood	<i>Streptococcus</i> spp.
SDA + hemin (10 µg/ml) + β-NAD (2 µg/ml)	<i>H. influenzae</i>
GCA + 1% hemoglobin + 1% Iso Vitale X	<i>N. gonorrhoeae</i>
GAMA	Anaerobic bacteria
SDA	Other organisms

Abbreviations: BHIB, Brain heart infusion broth (Difco); β-NAD, β-Nicotinamide adenine dinucleotide (Sigma); GCA, GC agar (Difco); GAMB, GAM broth (Nissui); STB, Sensitivity test broth (Nissui); SDA, Sensitivity Disk agar-N (Nissui); GAMA, GAM agar (Nissui).

行なった。

II. 実験結果

1. 抗菌スペクトラム

6315-S の標準菌株に対する抗菌力を LMOX, CBPZ, CTX および CTM を対照薬剤とし比較検討した (Table 2)。

グラム陽性菌のうち, *Staphylococcus aureus* に対し, 6315-S の MIC は 0.05~0.10 µg/ml を示し, LMOX の MIC (0.78~3.13 µg/ml), CBPZ (0.39~6.25 µg/ml), CTX (0.05~1.56 µg/ml), CTM (0.10~0.19 µg/ml) よりも強い活性を示した。

グラム陰性菌では, 種々の *Enterobacteriaceae* に対し, 6315-S は, MIC, ≤0.0125~0.78 µg/ml を示し, 対照の LMOX, CBPZ および CTX とほぼ同程度の抗菌力を示した。しかし, *Pseudomonas aeruginosa* に対する 6315-S の抗菌活性は弱く, 使用 3 株に対する MIC は 50~>200 µg/ml を示した。

以上のように, 6315-S は, *P. aeruginosa* を除くグラム陰性菌およびグラム陽性菌に対し, 比較的広いスペクトラムを示し, 使用した菌株に対し, 0.78 µg/ml 以下で発育を阻止した。

2. 臨床分離株に対する抗菌力

近年臨床材料より分離された菌株を用い, 6315-S の

抗菌力を検討した (Table 3)。

S. aureus 74 株の感受性ピークは, 6315-S では 0.39 µg/ml を示し, 1.56 µg/ml ですべての菌株の発育を阻止した (Fig. 2)。LMOX, CBPZ, CTX, CTM は, それぞれ 6.25, 12.5, 1.56 および 0.78 µg/ml に感受性ピークを示した。

同様に, *Staphylococcus epidermidis* 100 株に対しても, 6315-S は 0.78 µg/ml に感受性ピークを示した (Fig. 3)。しかし, MIC range は 0.05~50 µg/ml を示し, *S. aureus* に対する抗菌力よりは, やや弱い活性であった。対照に用いた他剤も同様の結果であった。

Streptococcus pneumoniae に対して, 6315-S は 0.19 µg/ml で, 使用した 24 株すべての発育を阻止した (Fig. 4)。抗菌力は, CTX > 6315-S > CTM > LMOX > CBPZ の順であった。

一方, 6315-S はグラム陰性菌群に対しても強い抗菌活性を示した。*Escherichia coli* 95 株に対し, 6315-S は 0.19 µg/ml で発育を完全に阻止した (Fig. 5)。その活性は, CTX および LMOX と同等か, やや強く, CTM の 2~4 倍強い結果であった。

Citrobacter freundii および *Enterobacter cloacae* に対する 6315-S の抗菌力を, 特に MIC 値と比較すると, MIC₉₀; 50 µg/ml と >100 µg/ml を示し, それらの分離株のなかに, 耐性株が散見された。しかし,

Table 2 Antibacterial activity of 6315-S against standard strains of bacteria

MIC* : $\mu\text{g/ml}$

Organism	6315-S	LMOX	CTM	CTX	CBPZ
<i>S. aureus</i> FDA209P JC-1	0.10	3.13	0.19	1.56	6.25
<i>S. aureus</i> Terajima	0.05	0.78	0.10	0.05	0.39
<i>S. aureus</i> MS353	0.10	1.56	0.19	0.78	3.13
<i>S. pyogenes</i> Cook	0.10	0.78	0.05	≤ 0.0125	0.78
<i>B. subtilis</i> ATCC6633	0.05	0.05	0.10	0.05	0.10
<i>M. luteus</i> ATCC9341	0.05	0.39	≤ 0.0125	0.025	0.19
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	0.05	0.10	0.19	0.05	0.10
<i>E. coli</i> K-12	0.025	0.05	≤ 0.0125	≤ 0.0125	≤ 0.0125
<i>K. pneumoniae</i> PCI-602	0.05	0.05	0.19	0.10	0.10
<i>S. typhimurium</i> IID971	≤ 0.0125	0.025	0.05	0.05	0.05
<i>S. typhi</i> 901	0.05	0.05	0.10	≤ 0.012	0.05
<i>S. paratyphi</i> 1015	0.05	0.05	0.10	0.05	0.10
<i>S. schottmuelleri</i> 8006	0.05	0.05	0.05	≤ 0.012	0.025
<i>S. enteritidis</i> G14	0.05	0.10	0.39	0.05	0.05
<i>S. marcescens</i> IAM 1184	0.10	0.78	0.10	0.05	1.56
<i>P. aeruginosa</i> IFO 3445	> 200	6.25	> 200	6.25	50
<i>P. aeruginosa</i> NCTC 10490	50	3.13	> 200	3.13	25
<i>P. aeruginosa</i> PAO 1	> 200	12.5	> 200	12.5	50
<i>M. morgani</i> IFO 3848	0.10	0.10	0.10	≤ 0.0125	0.05
<i>P. mirabilis</i> IFO 3849	0.19	0.10	0.78	0.025	0.78
<i>P. vulgaris</i> OX-19	0.19	0.19	0.19	≤ 0.0125	0.05
<i>P. vulgaris</i> HX-19	0.19	6.25	50	6.25	50
<i>P. rettgeri</i> IFO 3850	0.05	0.05	0.025	≤ 0.0125	0.19
<i>E. aerogenes</i> ATCC 13048	0.78	0.10	0.78	0.10	0.19
<i>E. cloacae</i> 963	0.78	0.10	0.78	0.19	0.19

* By the agar-dilution method (inoculum : 10^6 CFU/ml).

この傾向は、対照に使用した CBPZ, CTX, CTM も同様であった。

Serratia marcescens に対しても、*E. cloacae* および *C. freundii* と同様、6315-S を含む使用薬剤は、広い MIC 分布を示した (MIC range ; 0.10 ~ >100 $\mu\text{g/ml}$) (Fig. 6)。

Klebsiella pneumoniae に対する 6315-S の抗菌力は、MIC ピークが 0.05 $\mu\text{g/ml}$ と低く、CTX と同程度の強い活性を示した (Fig. 7)。

Morganella morgani および *Providencia stuartii* の 6315-S の MIC₅₀ および MIC₉₀ は、1.56, 3.13 および 0.05, 0.10 $\mu\text{g/ml}$ と、いずれも、MIC 分布が狭い範囲に集束し、強い抗菌力を示した。

しかし、*P. aeruginosa*, *Xanthomonas malto-philis*, *Pseudomonas cepacia* に対する 6315-S の

活性は、他剤と同様弱い結果を示した。

Neisseria gonorrhoeae および *Haemophilus influenzae* に対して、6315-S は、MIC₅₀ が 0.78 mg/ml を示す優れた抗菌活性を示した (Fig. 8)。

さらに、*C. difficile* に対しても、6315-S は、LMOX および CTX よりも強い抗菌力を示した。

3. 殺菌作用

S. aureus および *E. coli* に対する 6315-S および対照薬剤の MIC, MBC を Table 4 に示した。

S. aureus (20 株) に対し、6315-S は、使用薬剤中最も強い抗菌力を示した。さらに、その作用は殺菌的で、MBC/MIC も 90% 阻止濃度で 2 倍の上昇を認めただけであった。

E. coli (20 株) に対しても同様、6315-S は、対照薬剤と、ほぼ同程度の強い殺菌作用を示した。

Table 3-1 Antibacterial activity of 6315-S against clinical isolates

Organism (No. of strains)	Drugs	MIC range ($\mu\text{g/ml}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/ml}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/ml}$)
<i>S. aureus</i> (74)	6315-S	0.19 - 1.56	0.39	0.39
	LMOX	3.13 - 50	6.25	6.25
	CBPZ	12.5 - 100	12.5	25
	CTX	0.78 - 6.25	1.56	1.56
	CTM	0.39 - 3.13	0.78	0.78
<i>S. epidermidis</i> (100)	6315-S	0.05 - 50	1.56	12.5
	LMOX	1.56 - >100	25	100
	CBPZ	1.56 - >100	25	100
	CTX	≤ 0.025 - >100	1.56	12.5
	CTM	0.05 - 100	1.56	3.13
<i>S. pneumoniae</i> (24)	6315-S	0.05 - 0.19	0.10	0.19
	LMOX	0.78 - 1.56	1.56	1.56
	CBPZ	0.78 - 12.5	6.25	12.5
	CTX	≤ 0.025 - 0.10	≤ 0.025	0.10
	CTM	0.1 - 0.19	0.19	0.19
<i>E. faecalis</i> (49)	6315-S	12.5 - >100	100	>100
	LMOX	>100	>100	>100
	CBPZ	>100	>100	>100
	CTX	1.56 - >100	>100	>100
	CTM	25 - >100	100	>100
<i>E. coli</i> (95)	6315-S	≤ 0.025 - 0.19	0.05	0.19
	LMOX	≤ 0.025 - 0.19	0.10	0.10
	CBPZ	≤ 0.025 - 0.78	0.10	0.19
	CTX	≤ 0.025 - 0.19	0.10	0.10
	CTM	≤ 0.025 - 0.39	0.19	0.19
<i>C. freundii</i> (76)	6315-S	0.05 - >100	0.19	50
	LMOX	≤ 0.025 - >100	0.10	6.25
	CBPZ	≤ 0.025 - >100	0.19	50
	CTX	≤ 0.025 - >100	0.19	50
	CTM	0.10 - >100	0.78	>100
<i>E. cloacae</i> (98)	6315-S	0.10 - >100	50	>100
	LMOX	0.05 - 50	0.39	6.25
	CBPZ	0.05 - >100	6.25	50
	CTX	≤ 0.025 - >100	1.56	100
	CTM	0.19 - >100	100	>100
<i>S. marcescens</i> (100)	6315-S	0.10 - >100	0.39	50
	LMOX	0.10 - 100	0.39	12.5
	CBPZ	0.19 - >100	1.56	50
	CTX	0.10 - 50	0.39	6.25
	CTM	0.39 - >100	12.5	>100
<i>Salmonella</i> spp. (56)	6315-S	≤ 0.025 - 0.05	0.025	0.05
	LMOX	≤ 0.025 - 0.10	0.10	0.10
	CBPZ	0.19 - 0.78	0.19	0.39
	CTX	< 0.05 - 0.39	0.10	0.10
	CTM	0.10 - 0.78	0.19	0.19
<i>K. pneumoniae</i> (44)	6315-S	≤ 0.025 - 0.39	0.05	0.05
	LMOX	≤ 0.025 - 1.56	0.05	0.19
	CBPZ	≤ 0.025 - 1.56	0.05	0.10
	CTX	≤ 0.025 - 0.78	0.05	0.05
	CTM	0.05 - 3.13	0.19	0.39

Table 3 - 2 Antibacteria activity of 6315-S against clinical isolates

Organism (No. of strains)	Drugs	MIC range ($\mu\text{g/ml}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/ml}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/ml}$)
<i>K. oxytoca</i> (73)	6315-S	$\leq 0.025 - 0.10$	0.05	0.10
	LMOX	$\leq 0.025 - 0.19$	0.10	0.10
	CBPZ	$\leq 0.025 - 0.19$	0.05	0.10
	CTX	$\leq 0.025 - 0.39$	≤ 0.025	0.10
	CTM	0.05 - 6.25	0.19	1.56
<i>M. morgani</i> (94)	6315-S	0.05 - 25	1.56	3.13
	LMOX	$\leq 0.025 - 1.56$	0.10	0.19
	CBPZ	0.10 - 50	3.13	6.25
	CTX	$\leq 0.025 - 50$	≤ 0.025	3.13
	CTM	0.10 - >100	3.13	50
<i>P. stuartii</i> (98)	6315-S	$\leq 0.025 - 0.78$	0.05	0.10
	LMOX	$\leq 0.025 - 0.10$	0.05	0.10
	CBPZ	0.05 - 12.5	1.56	6.25
	CTX	$\leq 0.025 - 6.25$	0.05	0.39
	CTM	$\leq 0.025 - 12.5$	0.10	0.39
<i>P. aeruginosa</i> (100)	6315-S	12.5 - >100	>100	>100
	LMOX	0.39 - >100	6.25	50
	CBPZ	6.25 - >100	>100	>100
	CTX	0.19 - >100	12.5	100
	CTM	>100	>100	>100
<i>X. maltophilia</i> (48)	6315-S	0.78 - >100	25	>100
	LMOX	0.78 - 100	3.13	12.5
	CBPZ	12.5 - >100	>100	>100
	CTX	0.39 - 100	25	100
	CTM	100 - >100	>100	>100
<i>P. cepacia</i> (51)	6315-S	3.13 - >100	100	100
	LMOX	3.13 - >100	6.25	100
	CBPZ	12.5 - >100	12.5	50
	CTX	3.13 - 100	6.25	25
	CTM	100 - >100	>100	>100
<i>A. faecalis</i> (23)	6315-S	0.05 - 25	0.05	25
	LMOX	0.05 - 6.25	0.10	6.25
	CBPZ	0.10 - 50	3.13	50
	CTX	0.10 - 12.5	3.13	12.5
	CTM	0.78 - >100	12.5	>100
<i>N. gonorrhoeae</i> (11)	6315-S	0.19 - 0.78	0.19	0.78
	LMOX	0.10 - 25	6.25	12.5
	CBPZ	0.19 - 25	3.13	12.5
	CTX	$\leq 0.025 - 12.5$	0.39	0.19
	CTM	0.05 - 12.5	0.78	3.13
<i>H. influenzae</i> (77)	6315-S	$\leq 0.025 - 0.78$	0.39	0.78
	LMOX	$\leq 0.025 - 0.39$	0.05	0.10
	CBPZ	0.10 - 1.56	0.39	0.78
	CTX	$\leq 0.025 - 0.19$	≤ 0.025	≤ 0.025
	CTM	$\leq 0.025 - 3.13$	0.78	1.56
<i>C. difficile</i> (22)	6315-S	1.56 - 3.13	3.13	3.13
	LMOX	25 - 100	50	100
	CTX	12.5 - 50	25	50

Fig. 2 Antibacterial activity of 6315-S (*S. aureus* 74 strains)

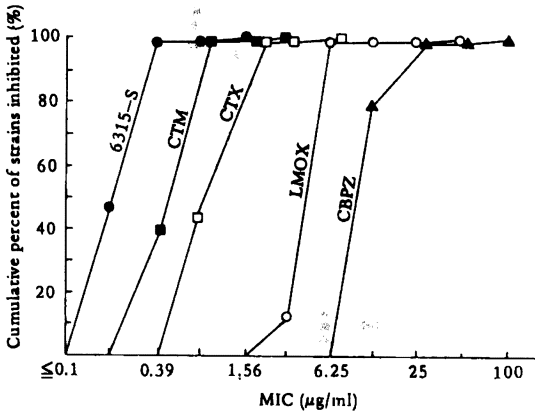


Fig. 4 Antibacterial activity of 6315-S (*S. pneumoniae* 24 strains)

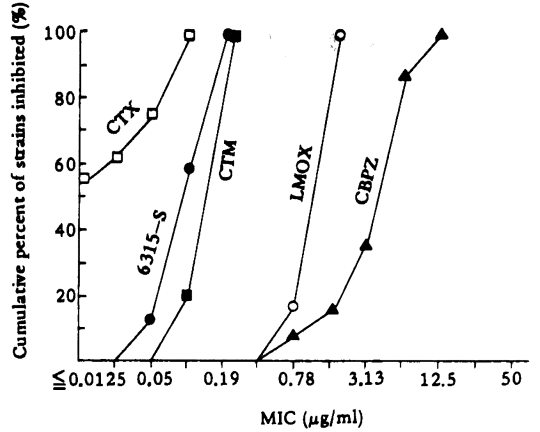


Fig. 3 Antibacterial activity of 6315-S (*S. epidermidis* 100 strains)

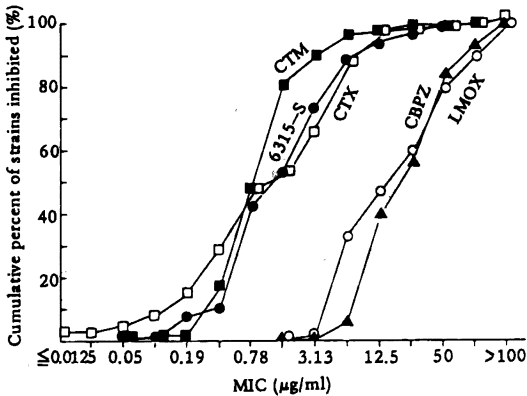


Fig. 5 Antibacterial activity of 6315-S (*E. coli* 95 strains)

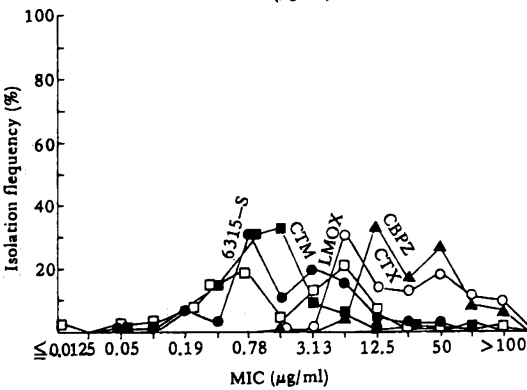
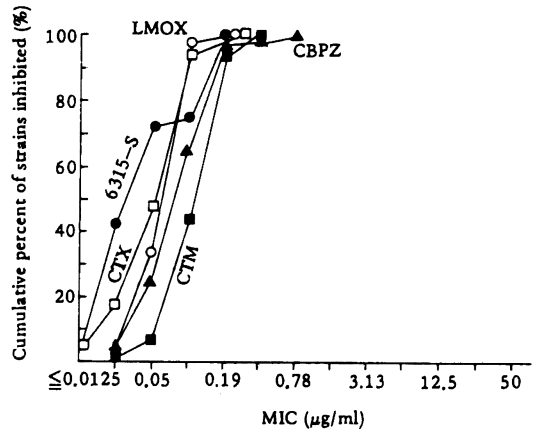
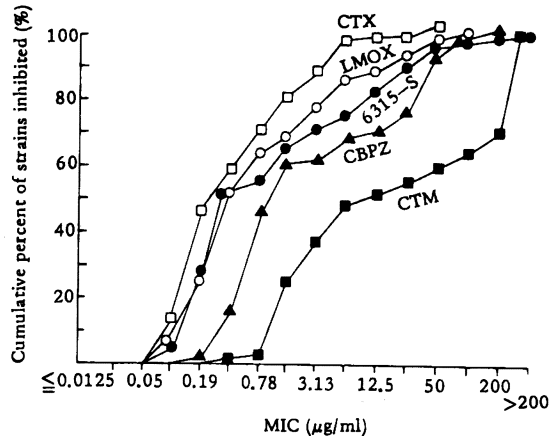


Fig. 6 Antibacterial activity of 6315-S (*S. marcescens* 100 strains)



4. β-lactamase に対する安定性

6315-S の各種 β-lactamase に対する安定性を、CER, Cefazolin (CEZ), Cefuroxime (CFM), CTX, Cefoxitin (CFX), LMOX, Cefotetan (CTT), Cefoperazone (CPZ), PCG および Ampicillin

Fig. 7 Antibacterial activity of 6315-S
(*K. pneumoniae* 44 strains)

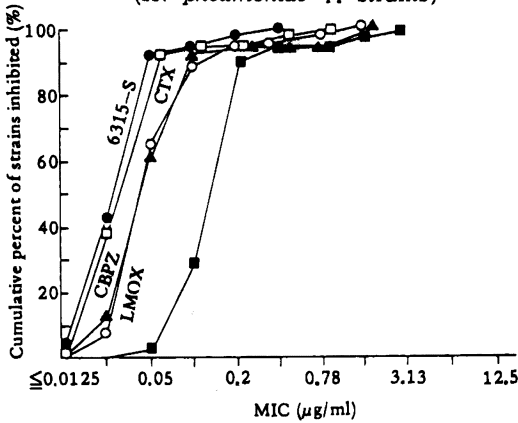
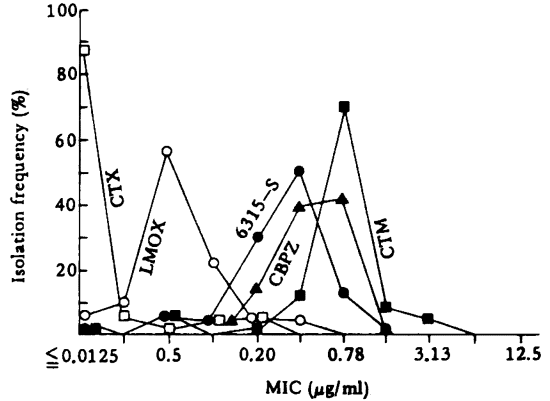
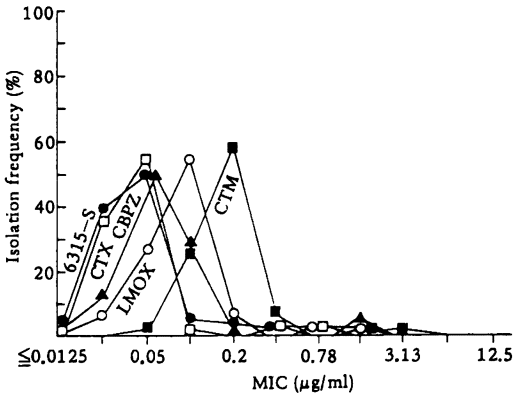
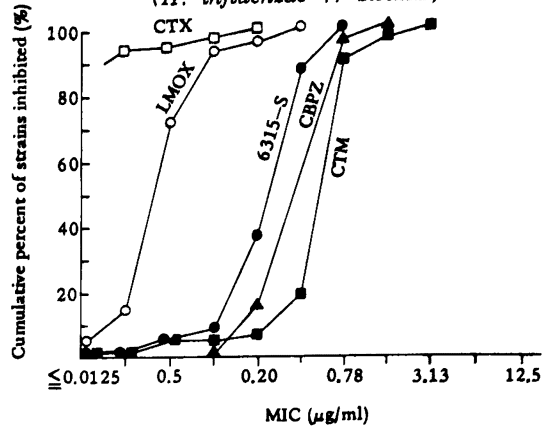


Fig. 8 Antibacterial activity of 6315-S
(*H. influenzae* 77 strains)



(ABPC)を対照薬として比較検討した (Table 5)。

PCase I, II, IVおよびV型に対して⁹⁾, 6315-Sは他の cephamycin (CFX, LMOX, CTM) とともに全く分解されなかった。*P. vulgaris* および *Bacteroides fragilis* の産生する CXase type 1⁹⁾ に対して, CXM, CTX, CPZ は比較的高率に分解されるが, 6315-Sを含む cephamycin 系薬剤は安定であった。しかし, CXase type 2⁹⁾, *E. cloacae* の産生する CSase によって, 6315-S はある程度の分解を受けた。

P. vulgaris の CXase 誘導能の検討では, 6315-S は, 1/16 MIC 濃度より比較的高率に酵素産生を誘導し, 2 MIC 濃度で, 非誘導時の 10~15 倍の酵素活性を示した (Fig. 9)。

5. マウス実験的感染症に対する防御効果

6315-S の *in vivo* 抗菌活性を, マウス感染症に対する感染防御効果で検討した (Table 6)。

E. coli ML 4707 に対し, 6315-S は 50% 有効量

(ED₅₀), 0.81 mg/kg を示したが, 対照薬の LMOX, CTX よりは, やや劣る成績を示した。

K. pneumoniae GN 6445 に対し, 6315-S の ED₅₀ は, 14.82 mg/kg を示し, LMOX と同等かやや強い活性を示した。

S. marcescens GN 7577 に対する 6315-S の ED₅₀ は 9.09 mg/kg を示したが, LMOX (3.52 mg/kg), CTX (3.06 mg/kg) よりは若干劣る成績であった。

しかし, *S. aureus* SMITH 株を使用した感染症に対して, 6315-S は ED₅₀, 0.68 mg/kg を示し, LMOX の 16 倍, CTX の 4 倍強い感染防御効果を示した。

III. 考 察

6315-S は, グラム陽性菌, グラム陰性菌に対し広域抗菌スペクトラムを有していた。特に, *S. aureus*, *S. epidermidis* に対しては, *in vitro*, *in vivo* とともに低い濃度で強い抗菌力を示したことは, 本剤の特徴である。さらに, *S. aureus* に対し, MIC, MBC にほとん

Table 4 Bactericidal activity of 6315-S against clinical isolates

Organisms (No. of strains)	Drugs	MIC or MBC ^{a)} range ($\mu\text{g/ml}$)	50% inhibition dose ($\mu\text{g/ml}$)	90% inhibition dose ($\mu\text{g/ml}$)
<i>S. aureus</i> (20)	6315-S	MIC 0.19 - 3.13 MBC 0.19 - 3.13	0.39 0.39	0.39 0.78
	LMOX	MIC 6.25 - 50 MBC 6.25 - 100	6.25 6.25	12.5 12.5
	CBPZ	MIC 12.5 - >100 MBC 12.5 - >100	12.5 25	25 50
	CTX	MIC 0.78 - 25 MBC 0.78 - 25	1.56 1.56	3.13 3.13
	CTM	MIC 0.78 - 12.5 MBC 0.78 - 50	0.78 1.56	1.56 3.13
<i>E. coli</i> (20)	6315-S	MIC 0.10 - 1.56 MBC 0.10 - 1.56	0.19 0.19	0.78 1.56
	LMOX	MIC 0.19 - 1.56 MBC 0.19 - 1.56	0.39 0.39	0.78 0.78
	CBPZ	MIC 0.10 - 1.56 MBC 0.10 - 1.56	0.39 0.39	1.56 1.56
	CTX	MIC 0.05 - 0.78 MBC 0.10 - 1.56	0.19 0.39	0.39 0.78
	CTM	MIC 0.19 - 3.13 MBC 0.10 - 1.56	0.39 0.39	1.56 1.56

a) Inoculum size, 10^6 cfu/ml.Table 5 Stability of 6315-S and other β -lactam antibiotics to β -lactamase

β -lactamase source	Relative rate of hydrolysis (%)										
	6315-S	CBR	CEZ	CFX	CKM	CTX	LMOX	CTT	CPZ	PCG	ABPC
<i>M. morgani</i> GN5407	0.6	100	75	<0.1	0.2	<0.1	<0.1	<0.1	2	88	4
<i>E. cloacae</i> GN7471	12	100	86	0.6	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	3	79	3
<i>B. fragilis</i> GN11478	<1	100	16	<1	15	11	<1	<1	23	<1	21
<i>P. vulgaris</i> GN7919	<0.1	100	404	<0.1	133	26	<0.1	<0.1	12	21	29
PCase type I (<i>E. coli</i> GN14063)	<0.1	16	4	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	8	100	105
PCase type II (<i>E. coli</i> W3630/Rms213)	<1	25	9	<1	<1	9	<1	<1	6	100	785
PCase type IV (<i>E. coli</i> ML4905/pCR1::Tn2101)	<0.1	5	0.6	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	0.4	100	98
PCase type V (<i>S. aureus</i> MS258/rMS258)	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	3	100	216

Table 6 Protective effects of 6315-S on systemic infections in mice

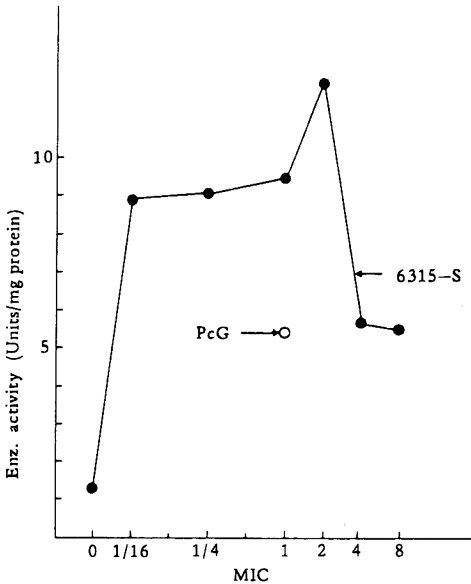
Organisms	Inoculum a) size (log cells)	Drugs b)	MIC 10 ⁸ cells/ml (μ g/ml)	ED ₅₀ (95% confidence limit) (mg/kg)
<i>E. coli</i> ML4707	7.10 (5 MLD) c)	6315-S	0.10	0.81 (0.29 - 2.41)
		LMOX	0.10	0.38 (0.20 - 0.72)
		CTX	0.05	0.45 (0.24 - 0.83)
<i>K. pneumoniae</i> GN6445	6.90 (10 MLD)	6315-S	0.05	14.82 (10.37 - 21.28)
		LMOX	0.10	18.13 (9.67 - 36.53)
		CTX	0.05	7.39 (4.26 - 13.33)
<i>S. marcescens</i> GN7577	5.40 (15 MLD)	6315-S	0.39	9.09 (6.07 - 13.84)
		LMOX	0.39	3.52 (2.05 - 5.31)
		CTX	0.19	3.06 (1.84 - 4.49)
<i>S. aureus</i> SMITH	6.10 (5 MLD)	6315-S	0.10	0.68 (0.34 - 1.21)
		LMOX	3.13	11.28 (8.13 - 15.46)
		CTX	0.78	2.73 (1.51 - 4.11)

a) Administered intraperitoneally with mucin(5%), *E. coli* and *K. pneumoniae* were suspended in saline.

b) Administered subcutaneously one hour after infections.

c) MLD, minimal lethal dose.

Fig. 9 Inducer activity of 6315-S against *P. vulgaris* β -lactamase



ど差が認められず、その作用は殺菌的であると思われる。

グラム陰性菌に対する抗菌力は、LMOX, CBPZ,

CTX と、ほぼ同程度と思われるが、特に、*E. cloacae*, *C. freundii*, *S. marcescens* の中には本剤および対照薬剤に耐性を示す株が、かなりの割合で見られた。さらに、*P. aeruginosa*, *X. maltophilia* に抗菌力を示さない点は、使用した対照薬剤とともに今後の一つの問題であると思われる。

また、嫌気性菌に対する強い抗菌力は、本剤の特徴である。今回成績を示さなかったが、*B. fragilis*⁷⁾ および *C. difficile* に対する抗菌力は、使用薬剤中、最も優れた活性を示し、数少ない嫌気性菌感染治療薬剤の一つとして、充分期待出来ると思われる。

β -lactamase に対する安定性では、PCase, CXase に対して、6315-S は LMOX, CTT と同様、全く分解を受けなかった。特に、*P. vulgaris*, *B. fragilis* の産生する CXase に対しては全く安定であった。しかし、*E. cloacae* の産生する CSase に、わずかではあるが、分解され、誘導型 CXase の産生を高める点では注意を要する。

以上の結果より、6315-S は、従来同系薬剤の効果の及ばなかった *S. aureus*, *S. epidermidis* および嫌気性菌に対して、強い抗菌活性を特徴とする薬剤であると思われる。

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) GOTO, S. ; M. OGAWA, S. MIYAZAKI, Y. KANEKO & S. KUWAHARA : 6315-S, a novel oxacephem for parental : Bacteriological *in vitro* and *in vivo* study. 24th. ICAAC, Abst. 201, Oct. 8~10, 1984 (Washington)
- 3) MIC 測定法改訂委員会 : 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改訂について。Chemotherapy 29 : 76~79, 1981
- 4) 嫌気性菌 MIC 測定法検討委員会 : 嫌気性菌の最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法。Chemotherapy 27 : 559~560, 1979
- 5) WALEY, S. G. : A spectrophotometric assay of β -lactamase action on penicillins. Biochem. J. 139 : 789~790, 1974
- 6) LOWRY, O. H. ; N. J. ROSEBROUGH, A. L. FARR & R. T. RANDALL : Protein measurement with the folin phenol reagent. J. Biol. Chem. 193 : 265~275, 1951
- 7) UENO, K. ; K. WATANABE, K. KAGAWA, M. BUNAI, T. KOBAYASHI & K. SAWA : The *in vitro* and *in vivo* activity of 6315-S against anaerobic bacteria. 24th. ICAAC, Abst. 201, Oct. 8~10, 1984 (Washington)
- 8) MITSUHASHI, S. & M. INOUE : Mechanisms of resistance to β -lactam antibiotics. In Beta-lactam antibiotics (ed. S. MITSUHASHI), pp. 41~56, 1981, Japan Scientific Societies Press, Tokyo ; Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York
- 9) INOUE, M. ; K. SAITO & S. MITSUHASHI : A new group of beta-lactamase purified from *Legionella gormanii*. J. Antimicrob. Chemoth. 1985, in press

IN VITRO AND IN VIVO ANTIBACTERIAL ACTIVITIES
OF 6315-S (FLOMOXEF)

SHIZUKO IYOBE, TAMIKO KUBOTA and SUSUMU MITSUHASHI
Gunma University School of Medicine ; Episome Institute Maebashi,
Gunma-ken, Japan

6315-S (flomoxef) is a new, broad-spectrum, semisynthetic oxacephem compound. Its antibiotic activity against 1,313 clinical isolates was determined in comparison with those of latamoxef (LMOX), cefotiam (CTM) cefotaxime (CTX) and cefbuperazone (CBPZ). Assays were performed by the serial 2-fold agar dilution technique with inocula added by means of a multiple inoculator apparatus (Sakuma Co., Ltd., Tokyo). With the exception of *P. aeruginosa*, *X. maltophilia* and *P. cepacia*, 6315-S showed potent antibacterial activity against standard strains of Gram-positive and Gram-negative bacteria, including *B. fragilis* and *C. difficile*. Notably, most major Gram-positive pathogens were more susceptible to 6315-S than to LMOX, CBPZ, CTX and CTM. 6315-S also showed potent bactericidal activity against clinical isolates of *E. coli* and *S. aureus* strains. The stability of 6315-S to various β -lactamases was determined by spectrophotometry using penicillin G and cephaloridine as standards. It proved to be stable to penicillinases, cephalosporinases (CSase) and oxyiminocephalosporinases (CXases) type I, but was slightly hydrolyzed by CSase produced by *E. cloacae* and CXases type II.

In vivo antibacterial activity of 6315-S was determined by treating systemic infections of mice with *E. coli* ML 4707, *K. pneumoniae* GN 6445 or *S. marcescens* GN 7577, and was approximately equal or slightly less active than LMOX and CTX. Against *S. aureus* infection, however, it was approximately 16- and 4-times as active as LMOX and CTX, respectively.