

6315-S (Flomoxef) に関する研究

斎藤 玲

北海道大学医療技術短期大学部

加藤康道・石川清文・小田柿栄之輔

篠原正英・福原育夫

北海道大学第二内科

富沢磨須美

札幌北辰病院内科

中山一朗

札幌鉄道病院第一内科

佐藤 清

北海道大学医学部附属病院検査部

吉田玲子

順天堂大学細菌学教室

新しい oxacephem 系の注射用抗生物質 6315-S (Flomoxef) について抗菌力, 体内動態および臨床効果について検討した。

臨床分離株 208 株について本剤および比較薬剤の MIC を測定した。 *S. aureus* 104 株では 0.39 $\mu\text{g/ml}$ にピークがあり, CEZ, CTM より優れた感受性を示した。 *E. coli* および *K. pneumoniae* では LMOX, CMX より優れていた。 *S. marcescens* は LMOX, CMX より 1~2 管劣り, *P. aeruginosa* には感受性を示さなかった。

6315-S 1g を健常成人男子 6 名に静注および点滴静注を行ない, 血中および尿中濃度を測定した。静注後 5 分で 121.3 $\mu\text{g/ml}$ の平均血中濃度を示し, 以後漸減し, 6 時間で 1.05 $\mu\text{g/ml}$ となった。 $T_{1/2}$ は β 相で 57 分であった。点滴静注終了時では 42.6 $\mu\text{g/ml}$ のピークを示し, 6 時間で 0.48 $\mu\text{g/ml}$ と漸減した。対照とした CTM 1g ではそれぞれ 42.5 $\mu\text{g/ml}$, 0.27 $\mu\text{g/ml}$ となり, 本剤と近似の体内動態を示した。尿中排泄は両投与法とも 6 時間までで 80% 以上の排泄率を示した。

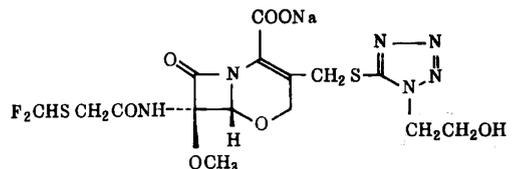
呼吸器感染症 14 例, 胆管炎 1 例, 尿路感染症 13 例の計 28 例に対して本剤 1 回 1g, 1 日 2 回の点滴静注により 5~14 日間投与した。臨床効果は著効 11 例, 有効 11 例, やや有効 6 例となり, 有効率 78.6% の成績であった。副作用は全例にみられず, 臨床検査値異常は GOT, GPT の上昇と赤血球数, ヘモグロビン量, ヘマトクリット値の減少の各 1 例で, いずれも一過性で軽度なものであった。

6315-S (Flomoxef : FMOX), (6R,7R)-7-[2-(difluoromethylthio) acetamido]-7-methoxy-3-[(1-hydroxyethyl-1H-tetrazol-5-yl)-thiomethyl]-8-oxa-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid sodium salt, は新しい注射用の oxacephem 系抗生物質で 1982 年塩野義製薬株式会社研究所で開発されたものである。

本剤の化学構造式は Fig. 1 に示す。本剤は好気性

および嫌気性のグラム陽性, 陰性菌に対して広範囲な抗

Fig.1 Chemical structure of 6315-S



菌力を有する。すなわち, Latamoxef (LMOX) の持つグラム陰性菌に対する強い抗菌力を保持し, 第三世代 cephem 系薬剤の弱点とされるグラム陽性菌に対する抗菌力を第一世代のものに匹敵するまでに増強したといわれる^{1, 2)}。

本剤の抗菌力, 体内動態および内科的感染症に対する臨床効果について検討を行なったので報告する。

I. 方 法

1. 抗菌力

臨床分離の *Staphylococcus aureus* 104 株, *Escherichia coli* 25 株, *Klebsiella pneumoniae* 27 株, *Serratia marcescens* 25 株, *Pseudomonas aeruginosa* 27 株, *Proteus mirabilis* 4 株および *Morganella morganii* 5 株に対する本剤の MIC を日本化学療法学会標準法により, 接種菌量 10^6 cells/ml で測定した。また, 対照薬剤として Cefazolin (CEZ), Cefotiam (CTM), Cefmetazole (CMZ), Cefmenoxime (CMX) および Latamoxef (LMOX) についても同様の方法で MIC を測定した。なお, 菌接種はミクロプランター MIT-P を用いた。

2. 体内動態

1) 静注投与

6名の健康成人男子一年令は21~33才, 平均23.2才, 身長は165~178cm, 平均171.5cm, 体重は50~79kg, 平均67.0kg—に本剤1gを生理食塩液20mlに溶解し, 3分間で静注し, 投与後の血中濃度と尿中排泄をみた。採血は前, 1/12, 1/4, 1/2, 1, 2, 4, 6時間に行ない, 採尿は0~1, 1~2, 2~4, 4~6時間に行なった。

2) 点滴静注投与

6名の健康成人男子一年令は20~33才, 平均22.7才, 身長は164~178cm, 平均169.2cm, 体重は50~78kg, 平均66.5kg—に本剤1gおよびCTM1gをおのおの1時間で点滴静注し, 投与後の血中濃度と尿中排泄をみた。

採血は前, 1/2, 1, 1 1/4, 1 1/2, 2, 3, 4, 6時間に行ない, 採尿は0~1, 1~2, 2~4, 4~6時間に行なった。なお, 本剤1gとCTM1g投与はおのおの生理食塩液250mlに溶解し, 1時間で点滴静注した。両薬剤の試験は1週間の間隔をおいて cross over で行なった。

3) 薬剤濃度の測定

両試験の薬剤濃度の測定は薄層平板ディスク法で行なった。6315-Sは検定菌として *E. coli* 7437株で,

培地はトリプトソイ寒天培地(栄研) pH 7.3を用いた。CTMは検定菌として *P. mirabilis* ATCC 21100株で, 培地はDST培地(OXOID) pH 7.4を用いた。血中濃度は血漿を用い, 標準曲線はプール血漿で作成した。尿は pH 6.5 phosphate buffer で10倍以上に希釈し, 標準曲線作成にもこれを用いた。検体の測定はすべて試験当日に行なったので, 測定前は4℃以下に保存した。

本試験中, 被験者に対する薬剤の影響を調査するため GOT, GPT, Al-p, LDH, BUN, Creatinineなどを静注投与では前, 6時間に, 点滴静注投与では前, 1, 6時間に測定した。

3. 臨床症例

1984年4月から10月までに入院した内科的感染症28例について, 6315-Sの臨床効果の検討を行なった。6315-Sの投与方法は1回1g, 1日2回の点滴静注で行ない, 投与期間は原則として7日間とした。効果判定の指標は細菌学的効果と臨床効果でみた。細菌学的検査は病巣部位からの検体培養により行なった。呼吸器感染症では喀痰や咽頭 swab の培養により検出された菌を示したが, 起炎菌としない菌のみの場合は normal flora とした。しかし, 治療前に明らかな膿性痰があり, 治療によりそれが改善された場合は, 痰の性状の改善度合で判定を行なった。呼吸器感染症以外の疾患については従来の方法に従った。なお, 判定は菌消失, 菌減少, 菌不変, 菌交代としたが, 複数菌検出の場合は部分判定も付加した。臨床効果の判定は自覚症状の改善などを基準として著効, 有効, やや有効, 無効の4段階で判定した。本剤の投与前後に血液検査 (RBC, Hb, Ht, WBC, Eos, 血小板など), 肝機能検査 (GOT, GPT, Al-p など), 腎機能検査 (BUN, Creatinine など) と直接クームス試験などを行なった。

II. 結 果

1. 抗菌力

S. aureus 104株のMICはFig. 2に示すとおり, 6315-Sでは0.1 μg/ml~50 μg/mlに分布し, 0.39 μg/mlにピークを示した。CEZ, CTM, CMZ, CMX および LMOX はいずれも本剤より高値に分布していた。Fig. 3に示す本剤とCEZおよびCMZのMIC相関でも明らかである。

E. coli 25株のMICはFig. 4に示すが, 本剤は0.02 μg/ml~0.1 μg/mlに分布し, 0.02 μg/mlに高いピークを示した。他剤との比較では, CMXの0.01 μg/mlに1株がみられる以外はすべて本剤が優れた感

Fig. 2 Susceptibility of 6315-S and other antibiotics against 104 strains of *S. aureus* isolated (10^8 cells/ml)

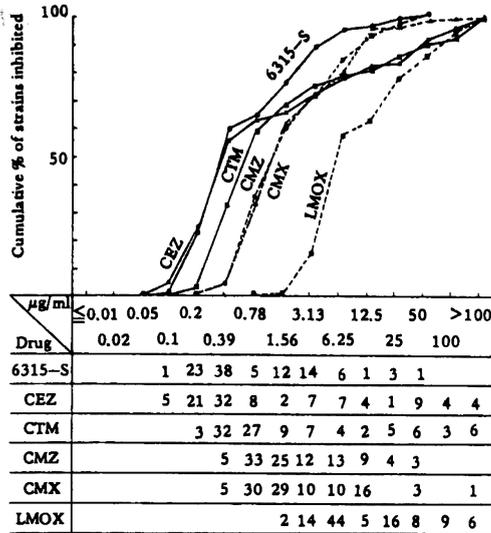
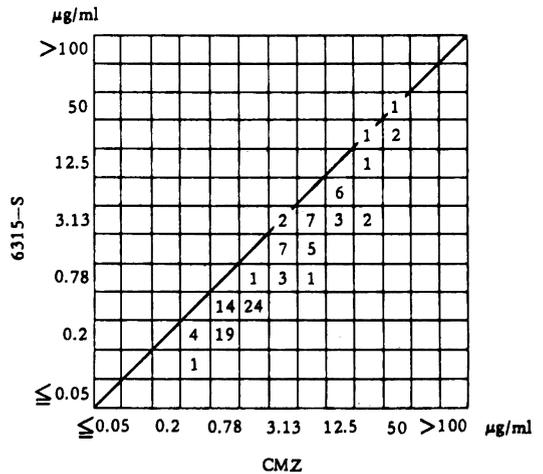
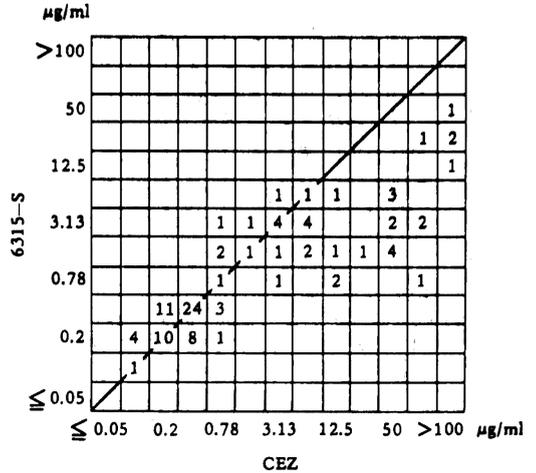


Fig. 3 Correlation of MICs between 6315-S and other antibiotics against 104 strains of *S. aureus* isolated



受性を示した。

K. pneumoniae 27 株の MIC は Fig. 5 に示すが、本剤は 0.02~0.2 µg/ml に分布し、0.02 µg/ml に高いピークを示した。他剤との比較では、CMX の 0.01 µg/ml に 4 株がみられる以外はすべて本剤が優れた感受性を示した。

S. marcescens 25 株の MIC は Fig. 6 に示すが、本剤は 0.1~>100 µg/ml に広く分布し、0.2 µg/ml にピークを示した。CMX および LMOX が本剤より 1~2 管低い所に分布していた。

P. aeruginosa 27 株の MIC は Fig. 7 に示すが、本剤は大部分が 100 µg/ml 以上にみられ、CEZ, CTM および CMZ と同等であり、CMX および LMOX がやや低値に分布していた。

P. mirabilis 4 株および *M. morgani* 5 株の MIC は Table 1, 2 にそれぞれ示すとおりで、これら菌種についても CMX および LMOX が本剤より低値に分布していた。

2. 体内動態

1) 静注投与

血中濃度の結果は Table 3 に、6 例の平均値をグラフ化したものを Fig. 8 に示した。ピーク値は投与後 5

分で 121.3 µg/ml の平均値を示した。15 分で 79.7 µg/ml, 30 分で 47.6 µg/ml, 1 時間で 29.0 µg/ml と漸減し、6 時間で 1.05 µg/ml を認めた。この成績から血中半減時間を計算すると、α相で 8 分、β相で 57 分であった。また、AUC は 106 µg·hr/ml であった。

尿中排泄の結果は Table 4 に、排泄率の推移を Fig. 9 に示した。投与後 1 時間までに 58% が尿中に排泄され、尿中濃度も 5,300~12,750 µg/ml と高濃度であった。6 時間までの累積排泄率では 79.7~94.0% で平均

Fig. 4 Susceptibility of 6315-S and other antibiotics against 25 strains of *E. coli* isolated (10^8 cells/ml)

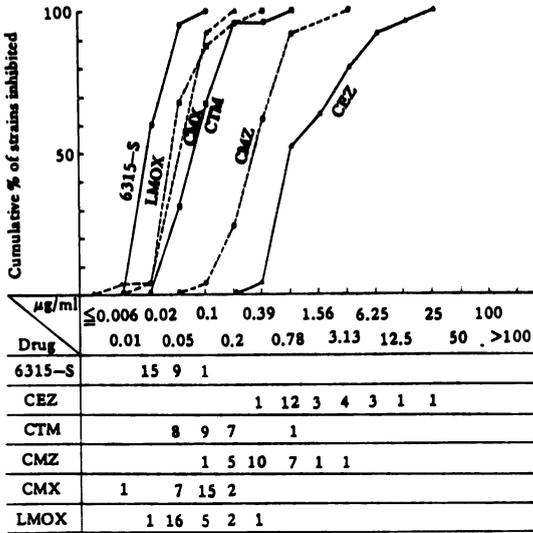


Fig. 6 Susceptibility of 6315-S and other antibiotics against 25 strains of *S. marcescens* isolated (10^8 cells/ml)

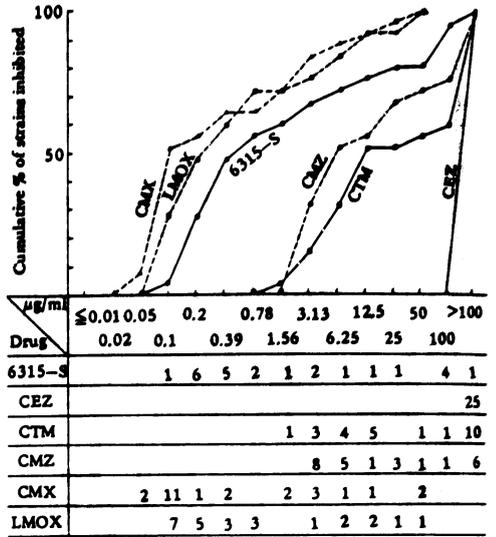


Fig. 5 Susceptibility of 6315-S and other antibiotics against 27 strains of *K. pneumoniae* isolated (10^8 cells/ml)

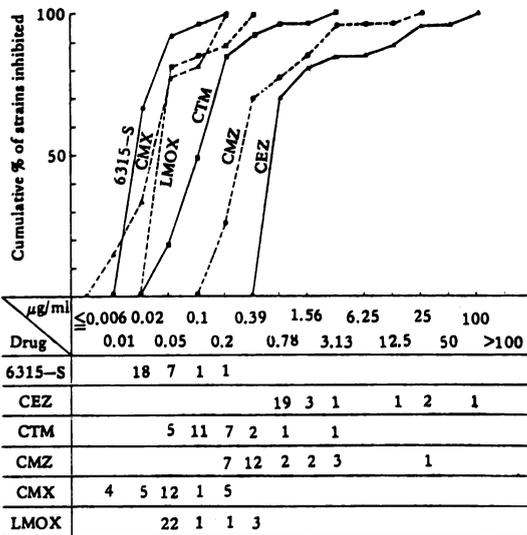


Fig. 7 Susceptibility of 6315-S and other antibiotics against 27 strains of *P. aeruginosa* isolated (10^8 cells/ml)

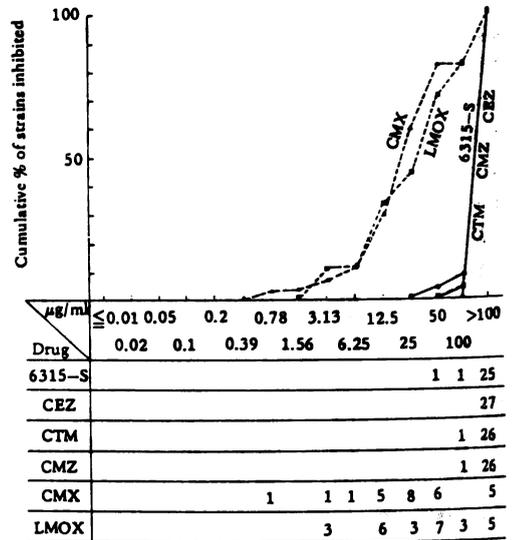


Table 1 Susceptibility of 6315-S and other antibiotics against 4 strains of *P. mirabilis* isolated (10^6 cells/ml)

$\mu\text{g/ml}$ Drug	≤ 0.01	0.02	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
6315-S					1	2								1	
CEZ									2	1					1
CTM				1	1	1							1		
CMZ								2	1						1
CMX		2		1					1						
LMOX			1	2						1					

Table 2 Susceptibility of 6315-S and other antibiotics against 5 strains of *M. morgani* isolated (10^6 cells/ml)

$\mu\text{g/ml}$ Drug	≤ 0.01	0.02	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
6315-S						1	2	2							
CEZ															5
CTM						3		1	1						
CMZ								1	2	2					
CMX	3	1	1												
LMOX				5											

Table 3 Plasma levels of 6315-S after IV injection of 1g/20ml for 3 minutes

Volunteer	Age	Height (cm)	Body weight (kg)	Plasma levels of 6315-S ($\mu\text{g/ml}$)								T 1/2 (min.)		AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$)
				Before	1/12 hr	1/4 hr	1/2 hr	1 hr	2 hr	4 hr	6 hr	α	β	
A	33	177	78	0	104.0	72.0	41.0	25.0	9.3	2.2	0.91	5	44	87
B	22	178	72	0	123.0	69.0	45.0	24.8	11.7	3.4	1.26	5	49	99
C	21	165	50	0	155.0	101.0	66.0	38.0	17.0	4.8	1.23	10	61	137
D	21	168	58	0	117.0	74.0	45.5	28.5	11.7	2.5	0.59	8	52	97
E	21	170	65	0	106.0	81.0	46.0	29.0	15.0	3.7	1.30	11	67	105
F	21	171	79	0	123.0	81.0	42.0	28.8	16.8	3.6	1.00	8	66	108
Mean \pm SD	23.2	171.5	67	0	121.3 \pm 18.4	79.7 \pm 11.5	47.6 \pm 9.2	29.0 \pm 4.8	13.6 \pm 3.1	3.37 \pm 0.93	1.05 \pm 0.27	8 \pm 2.5	57 \pm 9.5	106 \pm 17.1

86.0%となり、良好な排泄率を示した。

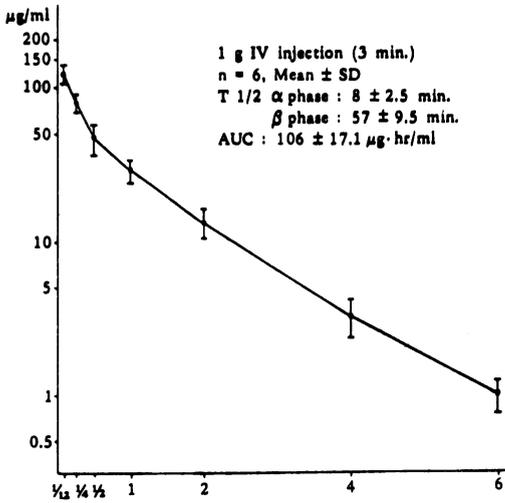
本試験中に行なった血液生化学的検査成績を Fig. 10 に示したが、本剤によると考えられる異常は認められなかった。

2) 点滴静注投与

本剤と CTM を cross over で検討し、血中濃度の結果は 6315-S の場合を Table 5 に、CTM の場合を Table 6 に、両剤の平均値をグラフ化したものを Fig. 11 に示した。ピーク値は両剤共投与開始後 1 時間 (点滴静注終了時) にあり、6315-S で 42.6 $\mu\text{g/ml}$ 、

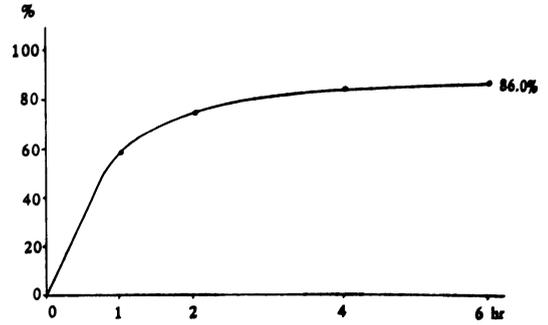
CTM で 42.5 $\mu\text{g/ml}$ の平均値を示した。投与途中の 30 分では 6315-S で 34.6 $\mu\text{g/ml}$ 、CTM で 26.6 $\mu\text{g/ml}$ であった。6315-S では点滴静注終了後 15 分で、CTM では同じく 1 時間で急速に減少しているが、それ以後はやや緩やかな減少を示している。6 時間目 (点滴静注終了後 5 時間) には 6315-S で 0.48 $\mu\text{g/ml}$ 、CTM で 0.27 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を認めた。この成績から血中半減時間を算出すると、6315-S では α 相 5 分、 β 相 56 分、CTM では α 相 14 分、 β 相 53 分であった。また、AUC はそれぞれ 71 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ 、53 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ であった。

Fig. 8 Plasma levels of 6315-S



尿中排泄は 6315-S の場合を Table 7 に, CTM の場合を Table 8 に, 両薬剤の排泄率の推移を Fig. 12 に示した。薬剤投与開始後両薬剤共 2 時間までに 65% 以上のものが尿中へ排泄され, 尿中濃度も 820~7,100 $\mu\text{g/ml}$ と高濃度であった。6 時間までの累積排泄率は,

Fig. 9 Urinary excretion rate of 6315-S after IV injection of 1g (Mean of 6 volunteers)



6315-S の場合 76.1~81.2% で平均 83.8%, CTM の場合 70.4~87.3% で平均 77.3% となり, 両薬剤共良好な排泄を示した。

本試験中に行なった血液生化学的検査成績を 6315-S の場合 Fig. 13, CTM の場合 Fig. 14 に示した。いずれにおいても薬剤投与による影響と考えられる異常値はみられなかった。

Table 4 Urinary excretion of 6315-S after IV injection of 1g

Volunteer		0~1 hr	1~2 hr	2~4 hr	4~6 hr	0~6 hr Total (%)
A	$\mu\text{g/ml}$	12,750	4,200	1,400	220	811.9 (81.2)
	mg	586.5	120.1	87.5	17.8	
B	$\mu\text{g/ml}$	6,400	1,050	470	190	940.2 (94.0)
	mg	682.2	181.9	54.5	21.6	
C	$\mu\text{g/ml}$	5,300	1,650	280	105	896.3 (89.6)
	mg	597.3	192.4	75.2	31.4	
D	$\mu\text{g/ml}$	8,500	3,300	625	92	846.9 (84.7)
	mg	587.4	160.4	81.8	17.3	
E	$\mu\text{g/ml}$	6,100	2,800	750	145	797.0 (79.7)
	mg	424.0	212.2	130.7	30.1	
F	$\mu\text{g/ml}$	9,600	4,900	950	150	870.0 (87.0)
	mg	612.5	122.5	107.5	27.5	
Mean	$\mu\text{g/ml}$	8,108	2,983	746	150	860.4 (86.0)
	mg	581.7	164.9	89.5	24.3	

Fig.10 Laboratory findings of 8 healthy volunteers before and after IV injection of 1g of 6315-S

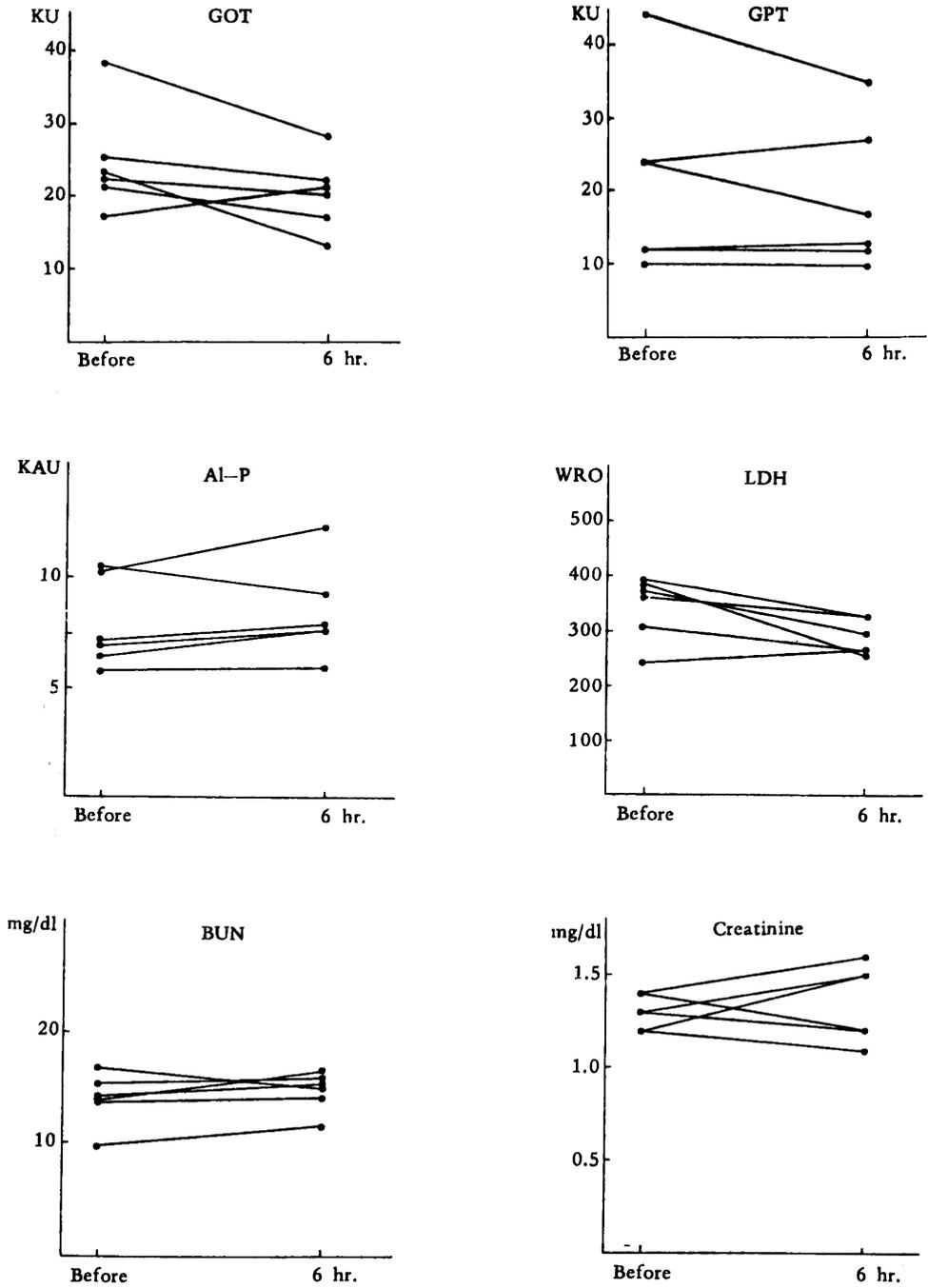


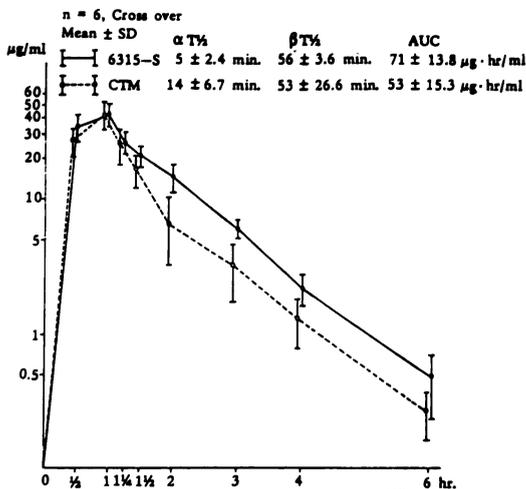
Table 5 Plasma levels of 6315-S after DI administration of 1g for 1 hour

Volunteer	Age	Height (cm)	Body weight (kg)	Plasma levels of 6315-S (μg/ml)										T½ (min.)		AUC (μg·hr/ml)
				Before	½ hr	1 hr	1½ hr	1¾ hr	2 hr	3 hr	4 hr	6 hr	α	β		
A	33	177	78	0	25.0	37.0	21.0	16.5	11.5	6.1	2.3	0.37	4	57	58	
B	22	178	73	0	39.0	40.5	23.5	21.5	15.5	5.1	1.75	0.57	4	59	73	
C	21	165	50	0	49.0	58.0	35.5	27.0	20.0	7.8	3.1	0.95	6	58	97	
D	21	168	58	0	29.5	45.0	25.5	19.0	13.0	6.0	2.3	0.285	4	49	66	
E	20	163	72	0	32.5	35.0	26.5	19.5	11.3	6.4	1.55	0.33	9	56	62	
F	19	164	62	0	32.5	40.0	24.5	22.0	16.5	5.1	2.0	0.35	2	55	69	
Mean ±SD	22.7	169.2	65.5	0	34.6 ±8.4	42.6 ±8.3	26.1 ±5.0	20.9 ±3.6	14.6 ±3.4	6.1 ±1.0	2.17 ±0.55	0.48 ±0.25	5 ±2.4	56 ±3.6	71 ±13.8	

Table 6 Plasma levels of CTM after DI administration of 1g for 1 hour

Volunteer	Age	Height (cm)	Body weight (kg)	Plasma levels of CTM (μg/ml)										T½ (min.)		AUC (μg·hr/ml)
				Before	½ hr	1 hr	1½ hr	1¾ hr	2 hr	3 hr	4 hr	6 hr	α	β		
A	33	177	78	0	22.0	30.0	17.0	10.5	3.8	2.0	0.82	0.13	16	76	38	
B	22	178	73	0	26.0	42.0	18.5	16.0	6.1	3.6	1.43	0.27	10	47	52	
C	21	165	50	0	39.0	62.0	38.0	24.0	13.5	6.1	2.3	0.47	14	50	82	
D	21	168	58	0	21.5	40.0	26.0	12.7	5.4	2.7	1.03	0.27	23	91	47	
E	20	163	72	0	26.0	38.0	23.0	16.0	4.7	2.65	1.17	0.265	5	23	45	
F	19	164	62	0	25.0	43.0	30.0	19.5	6.8	2.18	1.07	0.235	—	28	53	
Mean ±SD	22.7	169.2	65.5	0	26.6 ±6.4	42.5 ±10.6	25.4 ±7.8	16.5 ±4.8	6.7 ±3.5	3.21 ±1.52	1.30 ±0.53	0.27 ±0.11	14 ±6.7	53 ±26.6	53 ±15.3	

Fig.11 Plasma levels of 6315-S and CTM after DI administration of each 1g for 1 hour



3. 臨床成績

個々の症例の概要を Table 9 に示した。症例は呼吸器感染症 14 例（肺炎 4 例，気管支肺炎 3 例，慢性気管

支炎 6 例，化膿性扁桃炎 1 例），胆管炎 1 例，尿路感染症 13 例（急性膀胱炎 1 例，急性腎盂腎炎 1 例，慢性膀胱炎 11 例）であった。表中の NO.19, 20, NO.21, 22, NO.23, 24, 25, NO.26, 27 はいずれも同一症例であるが，感染の繰返しによりそれぞれの治療期間が 2 月以上離れており，おのおの 1 例として取扱った。年齢は 28～81 才（平均 66.8 才）で高齢者が多く，糖尿病，高血圧などの合併症を持つものが多かった。性別は男 11 例，女 17 例であった。本剤の投与日数は 4～14 日間で，大部分が 7 日間投与であった。総投与量は 8～28g に分布していた。診断名別に臨床効果をまとめたものを Table 10 に示した。

呼吸器感染症 14 例では著効 1 例，有効 8 例，やや有効 5 例となり，有効率 64.3% であった。胆管炎の 1 例は有効であった。尿路感染症 13 例では著効 10 例，有効 2 例，やや有効 1 例となり，有効率 92.3% であった。全体 28 例の臨床効果は著効 11 例，有効 11 例，やや有効 6 例となり，有効率 78.6% の成績であった。呼吸器感染症で肺炎の 4 例は有効 1 例，やや有効 3 例と良い改善は認められなかった。これらは症例 NO.1～4 で，うち 2 例は肋膜炎を併発しており，1 例は *Staphylococcus epidermidis* の菌血症を起していた。いずれも慢性の

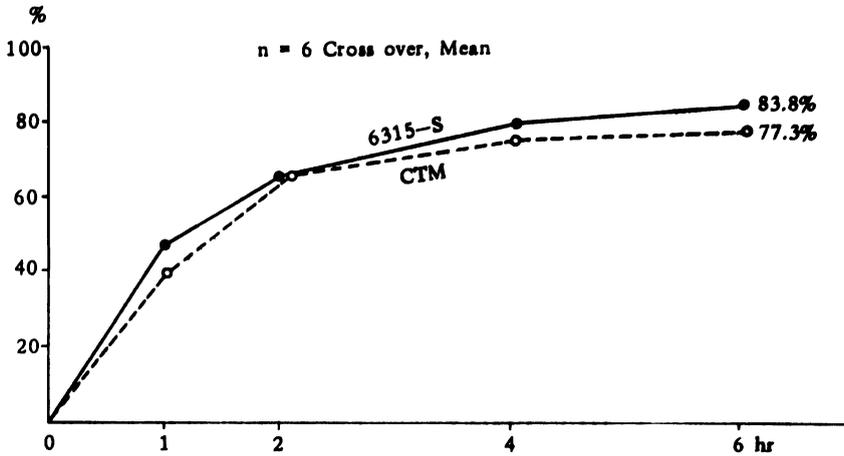
Table 7 Urinary excretion of 6815-S after DI administration of 1g for 1 hour

Volunteer		0~1 hr	1~2 hr	2~4 hr	4~6 hr	0~6 hr Total (%)
A	$\mu\text{g/ml}$	1,750	1,025	540	450	772.1 (77.2)
	mg	480.0	136.7	111.8	43.6	
B	$\mu\text{g/ml}$	1,100	950	470	485	826.8 (82.7)
	mg	443.0	207.4	144.3	32.1	
C	$\mu\text{g/ml}$	1,280	1,008	490	690	760.8 (76.1)
	mg	386.0	167.6	144.8	62.4	
D	$\mu\text{g/ml}$	5,800	5,100	690	237	867.8 (87.7)
	mg	454.7	270.3	122.0	29.8	
E	$\mu\text{g/ml}$	3,950	1,040	380	335	879.6 (88.0)
	mg	471.2	165.8	164.9	77.7	
F	$\mu\text{g/ml}$	3,400	1,050	520	200	912.1 (91.2)
	mg	596.7	154.4	135.4	25.6	
Mean	$\mu\text{g/ml}$	2,880	1,696	515	400	838.0 (83.8)
	mg	471.9	183.7	137.2	45.2	

Table 8 Urinary excretion of CTM after DI administration of 1g for 1 hour

Volunteer		0~1 hr	1~1 hr	2~4 hr	4~6 hr	0~6 hr Total (%)
A	$\mu\text{g/ml}$	1,520	1,650	520	250	762.2 (76.2)
	mg	416.2	237.1	87.7	21.2	
B	$\mu\text{g/ml}$	7,100	3,600	580	118	873.3 (87.3)
	mg	472.2	252.0	122.6	26.5	
C	$\mu\text{g/ml}$	5,100	4,800	480	103	703.7 (70.4)
	mg	249.4	308.6	121.5	24.2	
D	$\mu\text{g/ml}$	2,100	3,800	450	58	803.3 (80.3)
	mg	413.1	300.6	72.9	16.7	
F	$\mu\text{g/ml}$	820	910	205	240	757.1 (75.7)
	mg	422.0	193.2	109.8	32.1	
F	$\mu\text{g/ml}$	7,100	6,400	320	95	739.6 (74.0)
	mg	339.4	320.0	66.9	13.3	
Mean	$\mu\text{g/ml}$	3,957	3,527	426	144	773.2 (77.3)
	mg	385.4	268.6	96.9	22.3	

Fig.12 Urinary excretion rate of 6315-S and CTM after DI administration of each 1g for 1 hour



基礎疾患を有しており、抗菌剤の効果発現の困難な症例であった。気管支肺炎のやや有効の症例 NO. 5 は肺癌に起こったものであり、起炎菌の *S. pneumoniae* は消失したが、臨床症状の改善が乏しかった。慢性気管支炎 6 例中 5 例が有効で、これらの起炎菌は *S. pneumoniae* 3 例、*Haemophilus influenzae* 2 例で、良い効果を示した。ただ、症例 NO.10 は *P. aeruginosa* を含む複数菌感染例で *P. aeruginosa* は存続し、臨床的にも効果が乏しかった。尿路感染症では慢性膀胱炎の 11 例中 8 例に著効を示す良い成績であった。症例 NO.21 はやや有効の例で複数菌を検出し、1 週間の投与で菌消失したが、薬剤中止後 3 日目に異菌種 (*Enterobacter cloacae*, *K. pneumoniae*) の再出現をみた例であった。

細菌学的効果をまとめたものを Table 11 に示した。呼吸器感染症では *S. pneumoniae* 4 株と *H. influenzae* 2 株は共に菌消失をみた。*P. aeruginosa* の 1 例は菌存続であった。*S. aureus* の 2 例はいずれも菌交代し、*Acinetobacter anitratus* と *M. morgani* が交代菌であった。尿路感染症では *E. coli*, *P. mirabilis* など良い除菌効果を示しており、*S. marcescens* の 1 例のみが菌減少であった。

副作用の発生は 1 例もみられなかった。6315-S 投与前後における臨床検査成績は Table 12 にまとめて示した。異常値を示した例は、症例 NO. 6 で GOT, GPT の上昇と症例 NO.24 で赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値の減少があり、計 2 例であった。2 例共

に軽度の異常で、薬剤投与後の再検査で改善傾向を示していた。

III. 考 案

6315-S は新しい oxacephem 系抗生物質で、同系の LMOX に改良を加えたものである。本剤はいわゆる第三世代 cephem 系抗生物質の欠点とするグラム陽性菌、特に *S. aureus* に対する抗菌力を増強したことを特長としている。

本研究では 104 株の *S. aureus* を用いて本剤および他の cephem 系薬剤の抗菌力の比較を行なった。第三世代 CMX, LMOX に比べると 2~4 管以上の抗菌力の増強があり、*S. aureus* に対して抗菌力の強い第一世代の CEZ, 第二世代の CTM, CMZ に比較しても 1~2 管の抗菌力の増強が認められ、その特長が裏付けされた。グラム陰性桿菌に対しては *E. coli*, *K. pneumoniae* では第三世代 cephem 剤に比べても同等かそれ以上であった。しかし、*S. marcescens* では若干弱く、*P. aeruginosa* では抗菌力は示さなかった。

6315-S の体内動態では 1g 静注および点滴静注の健康成人男子における血中濃度および尿中排泄をみたが、血中半減時間は約 1 時間であり、尿中排泄率は 6 時間までで 86% であり、対照とした CTM と近似の成績であった。なお、本試験中に行なった血液生化学的検査に異常がなく、本剤の忍容性が認められた。

この抗菌力と体内動態の成績をふまえて 28 例の感染症に対して本剤 1 回 1g, 1 日 2 回の点滴静注により臨

Fig.13 Laboratory findings of 8 healthy volunteers before and after DI administration of 1g of 6315-S

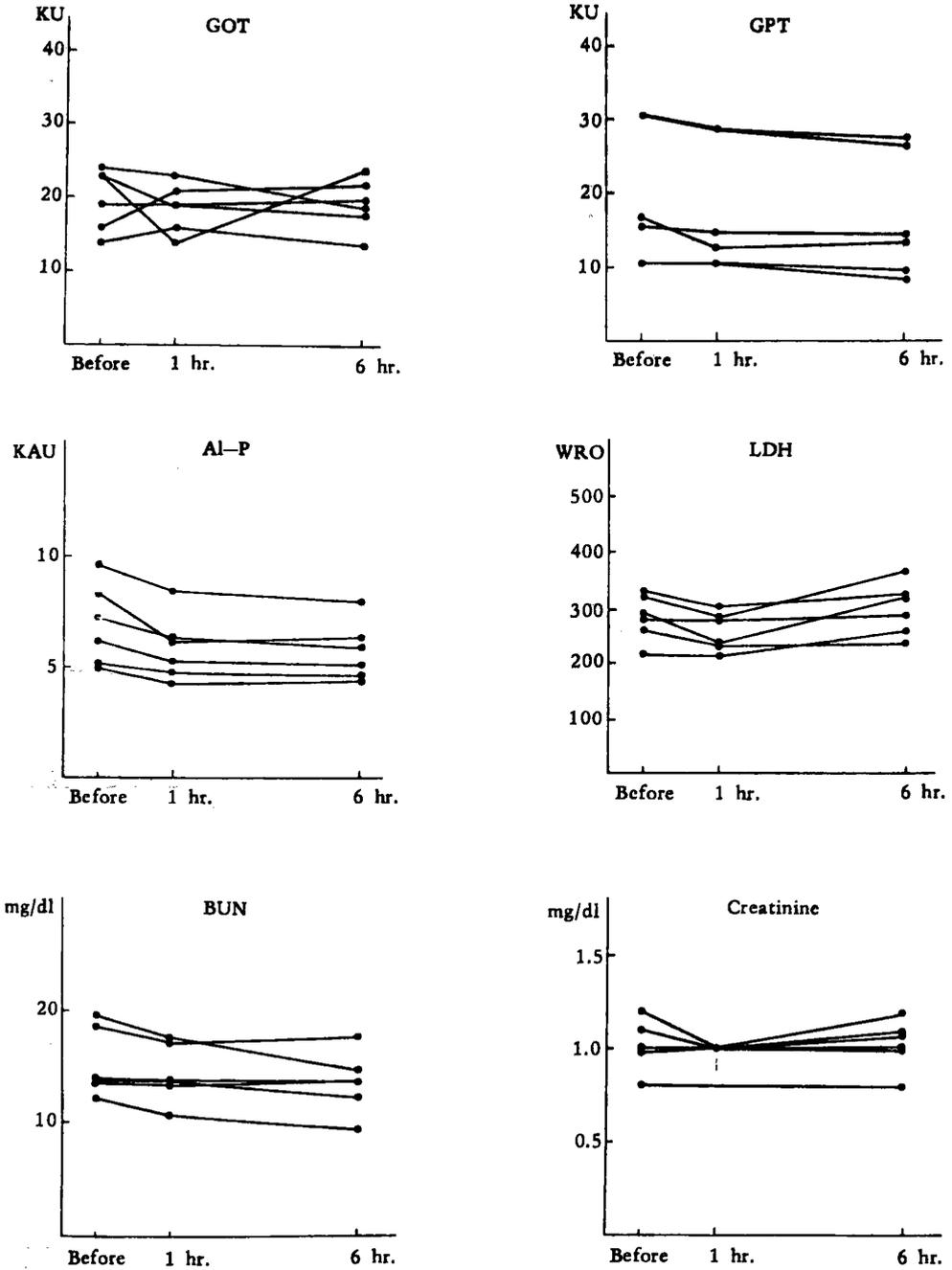


Fig.14 Laboratory findings of 6 healthy volunteers before and after DI administration of 1g of CTM

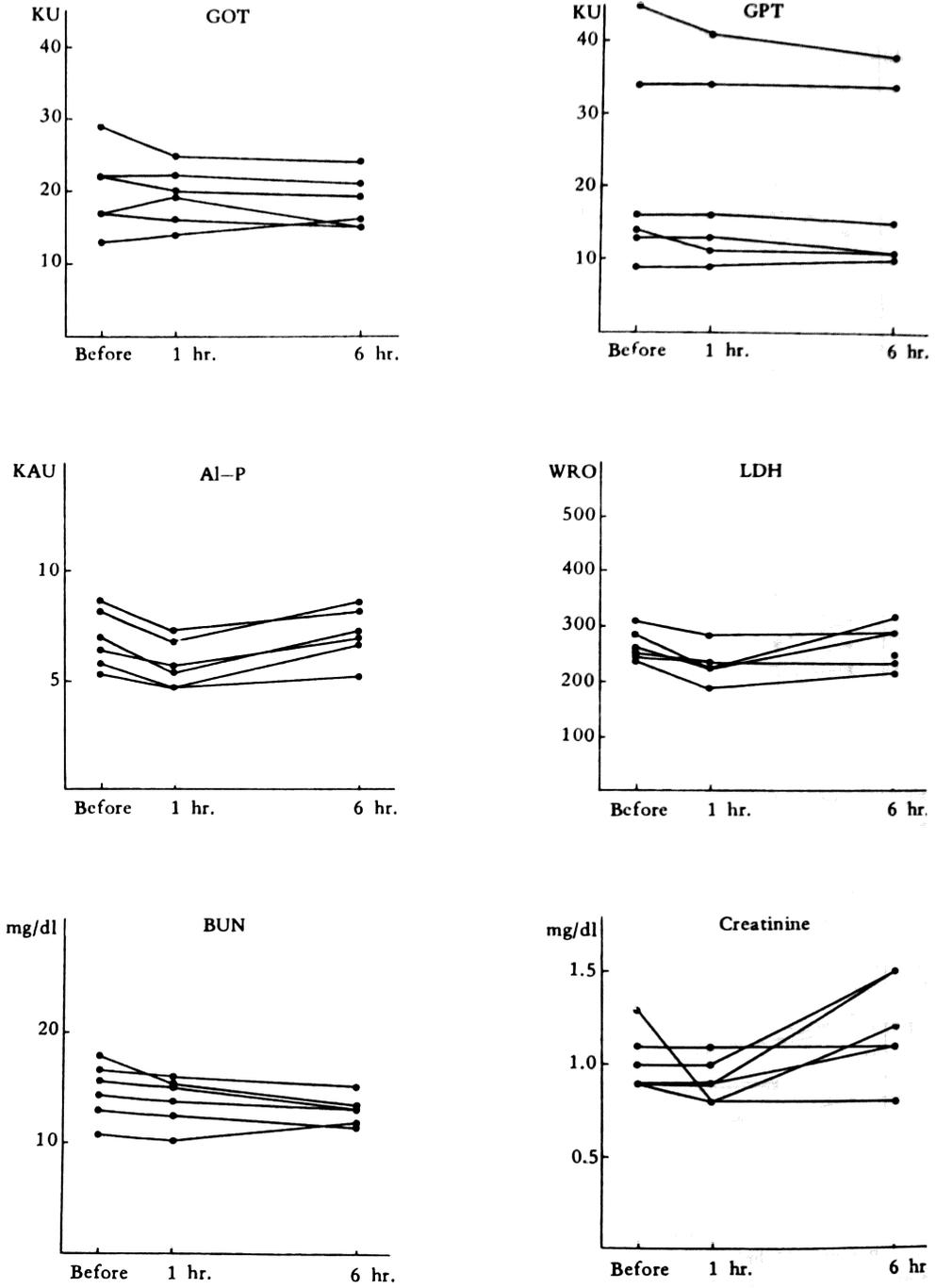


Table 9 Summary of 28 infected patients on 6315-S treatment (1)

Case	Age	Sex	B.W. (Kg)	Diagnosis	Underlying diseases	6315-S			Bacteriological finding		Clinical effect	Side effect	Remarks		
						Daily (g x times)	Days	Total (g)	Route	Organisms				Response	
1	N.T.	59	M	60	Pneumonia with pleuritis	Schizophrenia	1 x 2	9	17	D.I.	(Undetectable)	Unknown	Fair	-	
2	M.N.	75	F	42	Pneumonia with pleuritis	Thrombocytopenic purpura	1 x 2	14	28	D.I.	(Undetectable)	Unknown	Good	-	
3	K.I.	81	F	38	Pneumonia	Diabetes mellitus Hypertension	1 x 2	7	14	D.I.	<i>S. aureus</i>	Replace	Fair	-	<i>M. morganii</i>
4	K.S.	63	M	44	Pneumonia with bacteriemia	Alcoholism	1 x 2	4	8	D.I.	Normal flora (sputum) <i>S. epidermidis</i> (blood)	Unknown	Fair	-	
5	I.K.	69	M	50	Bronchopneumonia	Lung cancer	1 x 2	7	14	D.I.	<i>S. pneumoniae</i>	Cure	Fair	-	
6	J.N.	36	M	58	Bronchopneumonia	-	1 x 2	14	28	D.I.	Normal flora	Unknown	Good	GOT ↑ GPT ↑	
7	T.S.	45	M	50	Bronchopneumonia	Huntington's chorea	1 x 2	14	28	D.I.	(Undetectable)	Unknown	Good	-	
8	T.T.	72	M	58	Bronchitis chronica	Bronchial asthma Myocardial infarction	1 x 2	6	12	D.I.	<i>S. pneumoniae</i>	Cure	Good	-	
9	S.G.	59	M	55	Bronchitis chronica	-	1 x 2	7	14	D.I.	<i>H. influenzae</i>	Cure	Good	-	
10	K.K.	74	M	44	Bronchitis chronica	Old lung tuberculosis Hypertension	1 x 2	7	14	D.I.	<i>S. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i>	Partially replace	Fair	-	<i>A. antitratus</i> <i>P. aeruginosa</i>
11	K.M.	75	F	45	Bronchitis chronica	-	1 x 2	7	14	D.I.	<i>H. influenzae</i>	Cure	Good	-	
12	K.I.	73	F	36	Bronchitis chronica	Pulmonary fibrosis Diabetes mellitus Articular rheumatism	1 x 2	7	14	D.I.	<i>S. pneumoniae</i>	Cure	Good	-	
13	K.A.	79	F		Bronchitis chronica	Old lung tuberculosis Diabetes mellitus	1 x 2	7	14	D.I.	<i>S. pneumoniae</i>	Cure	Good	-	
14	Y.W.	28	M	59	Tonsillitis	-	1 x 2	5	10	D.I.	Normal flora	Unknown	Excellent	-	
15	R.Y.	65	F	46	Cholangitis	Hypochromic anemia	1 x 2	7	14	D.I.	<i>E. coli</i> (10 ⁷)	Decrease	Good	-	

Table 9 Summary of 28 infected patients on 6315-S treatment (2)

Case	Age	Sex	R.W. (Kg)	Diagnosis	Underlying diseases	6315-S			Bacteriological finding		Clinical effect	Side effect	Remarks
						Daily (g x times)	Days	Total (g)	Route	Organisms			
16	R.H. 57	F		Cystitis acuta	Diabetes mellitus Hepatitis chronica	1 x 2	7	14	D.I.	<i>E. coli</i> (10 ⁷)	Cure	Excellent	
17	H.H. 65	F	40	Pylonephritis acuta	—	1 x 2	7	14	D.I.	<i>E. coli</i> (10 ⁶)	Cure	Excellent	
18	C.M. 72	F	67	Cystitis chronica	Hypertension Hypertipemia	1 x 2	7	14	D.I.	<i>C. diversus</i> (10 ⁶)	Cure	Excellent	
19	M.M. 81	M	50	Cystitis chronica	Diabetes mellitus Hypertension	1 x 2	7	14	D.I.	<i>E. coli</i> <i>P. aeruginosus</i> (10 ⁵)	Cure	Excellent	
20	M.M. 81	M	45	Cystitis chronica	Hypertrophy of prostate Diabetes mellitus	1 x 2	7	14	D.I.	<i>S. marcescens</i> (10 ⁷)	Decrease	Good	
21	S.O. 59	F	42	Cystitis chronica	Articular rheumatism	1 x 2	7	14	D.I.	<i>E. coli</i> <i>P. mirabilis</i> <i>E. faecalis</i>	Cure	Fair	After 3 days relapsed
22	S.O. 59	F	43	Cystitis chronica	Articular rheumatism	1 x 2	7	14	D.I.	<i>E. coli</i> (10 ⁷)	Cure	Excellent	
23	R.M. 76	F	50	Cystitis chronica	Neurogenic bladder Diabetes mellitus	1 x 2	7	14	D.I.	<i>S. aureus</i> (10 ⁶)	Cure	Excellent	
24	R.M. 76	F	50	Cystitis chronica	Neurogenic bladder Diabetes mellitus	1 x 2	7	14	D.I.	<i>P. mirabilis</i> (10 ⁷)	Cure	Excellent	RBC1 Hb.1 Ht. 1
25	R.M. 77	F	48	Cystitis chronica	Neurogenic bladder Diabetes mellitus	1 x 2	7	14	D.I.	<i>M. morgani</i> (10 ⁷)	Cure	Excellent	
26	T.S. 71	F	67	Cystitis chronica	Hypertension	1 x 2	7	14	D.I.	<i>E. coli</i> <i>K. oxytoca</i> (10 ⁶)	Cure	Good	
27	T.S. 71	F	68	Cystitis chronica	Hypertension	1 x 2	7	14	D.I.	<i>E. coli</i> (10 ⁷)	Cure	Excellent	
28	T.M. 73	F	64	Cystitis chronica	Diabetes mellitus Hypertension	1 x 2	7	14	D.I.	<i>E. coli</i> (10 ⁷)	Cure	Excellent	

Table 10 Summary of clinical effect

Diagnosis	No. of cases	Clinical effect				Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Pneumonia	4		1	3		25.0
Bronchopneumonia	3		2	1		66.7
Bronchitis chronica	6		5	1		83.3
Tonsillitis	1	1				100.0
Total of RTI	14	1	8	5		64.3
Cholangitis	1		1			100.0
Cystitis acuta	1	1				100.0
Pyelonephritis acuta	1	1				100.0
Cystitis chronica	11	8	2	1		90.9
Total of UTI	13	10	2	1		92.3
Total	28	11	11	6	0	78.6

Table 11 Summary of bacteriological response

Group of patient	Isolates	No. of strains	Bacteriological response			
			Cure	Decrease	Persist	Replace
RTI	<i>S. aureus</i>	2				2
	<i>S. pneumoniae</i>	4	4			
	<i>H. influenzae</i>	2	2			
	<i>P. aeruginosa</i>	1			1	
	Total	9	6		1	2
Cholangitis	<i>E. coli</i>	1		1		
UTI	<i>S. aureus</i>	1	1			
	<i>E. faecalis</i>	1	1			
	<i>E. coli</i>	8	8			
	<i>K. oxytoca</i>	1	1			
	<i>P. mirabilis</i>	2	2			
	<i>M. morgani</i>	1	1			
	<i>C. diversus</i>	1	1			
	<i>S. marcescens</i>	1		1		
	<i>P. aeruginosa</i>	1	1			
	Total	17	16	1		
Total		27	22	2	1	2

床効果の検討を行なった。著効 11 例，有効 11 例，やや有効 6 例で，有効率は 78.6% の成績であった。特に，尿路感染症では 13 例中 10 例が著効で有効の 2 例を合せて，有効率 92.3% と優れた成績を示したが，呼吸器感染症 14 例では有効率 64.3% と劣る成績であった。ただし，肺炎，気管支肺炎に重篤な基礎疾患があり，有効率

を下げたものと考えられた。臨床的副作用はなく，臨床検査値異常も GOT, GPT 上昇の 1 例と貧血の 1 例の計 2 例を認めたが，いずれも軽度のものであった。

6315-S についての検討の結果，本剤の有効性および安全性が認められ，新しい抗生物質として期待されるものである。

Table 12 Laboratory findings of 28 patients before and after 6315-S treatment

Case No.	RBC (x10 ⁴)		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC (x10 ³)		Eosino (%)		Platelet (x10 ⁴)		GOT (u)		GPT (u)		ALP(K.A)		BUN (mg/dl)		S-Creatinine (mg/dl)		COOMBS' direct	
	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
1	381	448	12.3	14.2	35.9	42.1	6.3	11.0	0	0	22.2	25.1	31	31	35	49	8.9	7.0	14.0	30.0	0.90	1.20	-	-
2	308	328	10.4	10.7	30.2	33.0	12.7	9.1	0	0	15.2	24.8	26	21	27	22	4.1	4.7	21.0	21.0	0.60	0.70	-	-
3	353	337	9.7	9.5	29.2	28.6	9.7	9.2	3	2	39.5	21.3	21	17	14	9	6.3	7.0	8.3	13.8	0.38	0.64	-	-
4	457	480	13.2	13.9	38.6	41.3	8.2	15.2	2	1	30.0	55.9	61	26	95	55	8.5	6.6	9.0	9.0	0.90	0.90	-	-
5	332	337	9.4	9.5	28.2	28.6	9.8	10.7	0	1			30	31	28	26	8.0	10.0	10.1	9.9	0.71	0.78	-	-
6	451	428	13.7	12.9	39.9	37.6	6.7	4.7	10	7	32.5	25.5	33	56	49	108	9.1	9.5	15.2	11.5	0.97	0.95	-	-
7	356	338	11.4	10.5	34.0	31.6	11.4	3.7	0	0	11.0	19.5	20	23	21	32	5.8	5.4	28.0	12.0	0.90	0.90	-	-
8	380	376	9.1	9.2	28.2	28.2	15.4	6.3	2	4	19.3	28.8	20	21	16	14	6.7	7.7	42.1	28.6	1.97	1.86	-	-
9	425	437	14.1	14.4	40.2	40.9	10.1	6.8	2	2	23.5	18.6	21	24	24	26	166	187	11.0	10.5	0.90	0.90	-	-
10	376	371	10.5	10.3	32.2	32.0	9.6	9.1	3	2	16.3	19.8	23	19	13	12	8.8	7.8	34.7	26.4	1.53	1.50	-	-
11	452	448	14.0	13.9	41.8	41.6	9.8	7.2	2	3	16.2	18.0	18	21	16	19	172	186	13.0	12.5	1.00	1.00	-	-
12	300	309	8.3	8.4	24.7	25.3	10.2	8.4	0	2	37.7	39.2	8	11	5	6	4.4	4.4	34.8	38.9	1.08	1.10	-	-
13	310	334	9.6	10.4	28.8	30.7	9.2	4.0	0	1	17.4	19.5	13	17	8	14	5.5	5.3	18.4	13.6	0.98	1.06	-	-
14	519	481	15.1	14.1	43.6	39.9	10.1	5.6	1	5	19.9	21.5	37	17	70	26	10.3	7.7	10.0	10.0	1.05	0.84	-	-
15	381	361	11.7	11.5	34.3	33.8	6.4	4.6	2	3	16.8	14.9	15	14	13	11	6.9	6.8	14.8	12.1	0.75	0.70	-	-
16	460	457	14.2	14.1	40.8	40.6	6.2	7.2	4	5	17.2	18.2	52	43	67	60	11.0	10.3	8.0	8.9	0.70	0.83	-	-
17	482	476	15.2	15.0	41.7	41.4	10.2	7.8	2	2	19.5	25.2	11	14	16	18	211	194	12.0	11.0	0.90	0.90	-	-
18	393	405	12.2	12.2	35.6	36.9	9.4	5.5	1	3	17.7	16.3	14	15	7	6	6.3	5.9	17.7	12.3	0.99	0.77	-	-
19	459	411	14.1	12.6	40.7	36.9	11.6	7.3	1	1	20.4	20.8	18	15	13	17	7.8	8.5	18.7	20.4	1.04	1.12	-	-
20	369	360	11.6	11.5	33.7	32.9	8.4	6.7	1	4	15.5	16.7	22	13	27	15	8.0	6.6	12.8	14.6	0.97	1.00	-	-
21	437	436	11.7	11.8	34.8	34.7	9.1	9.3	5	2	39.5	40.0	17	17	11	15	8.6	9.4	12.0	14.6	0.86	0.60	-	-
22	463	456	12.1	12.0	36.1	35.3	10.3	8.6	1	2	38.1	40.8	17	17	9	13	11.0	12.0	15.0	11.3	0.83	0.82	-	-
23	389	381	12.1	12.0	34.5	34.4	5.1	5.4	4	2	9.9	9.7	20	20	19	18	5.4	5.5	17.1	13.7	0.88	0.75	-	-
24	399	349	12.3	11.0	34.6	30.7	5.1	5.6	1	2	8.8	10.0	27	24	31	30	5.1	4.5	19.3	23.7	0.87	0.95	-	-
25	409	396	12.4	12.0	37.0	34.8	6.2	4.6	1	2	9.6	8.8	14	11	7	9	3.9	3.1	16.0	18.5	0.92	0.87	-	-
26	428	424	12.6	12.6	36.8	36.2	4.1	4.6	5	4	17.9	17.1	10	13	10	10	7.0	6.6	17.2	19.4	0.90	0.92	-	-
27	478	464	14.3	14.2	41.3	39.7	5.5	5.5	3	5	20.3	20.5	19	13	9	18	6.0	7.4	15.0	16.3	0.80	0.88	-	-
28	341	325	10.0	9.8	29.3	28.5	4.2	3.7	3	4	3.8	4.9	23	29	15	18	5.6	5.1	20.2	15.3	1.24	1.16	-	-

文 献

- 1) TSUJI, T. ; H. SATOH, M. NARISADA, Y. HAMASHIMA & T. YOSHIDA : Synthesis and antibacterial activity of 6315-S, a new member of the oxacephem antibiotic. J. Antibiotics 38 : 466~476, 1985
- 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. : 24~28, 1983 (Las Vegas Hilton)

6315-S (FLOMOXEF)

AKIRA SAITO

College of Medical Technology, Hokkaido University

YASUMICHI KATO, KIYOFUMI ISHIKAWA,
EINOSUKE ODAGAKI, MASAHIDE SHINOHARA
and IKUO FUKUHARASecond Department of Internal Medicine,
School of Medicine, Hokkaido University

MASUMI TOMIZAWA

Department of Internal Medicine, Sapporo Hokushin Hospital

ICHIRO NAKAYAMA

First Department of Internal Medicine, Sapporo Tetsudo Hospital

KIYOSHI SATO

Clinical Laboratories, Hokkaido University Hospital

REIKO YOSHIDA

Department of Bacteriology, Juntendo University

Bacterial susceptibility, pharmacokinetics and clinical tests of 6315-S (flomoxef), a new oxacephem parenteral antibiotic, were evaluated, and the following results obtained.

Susceptibility of 208 clinical isolates of seven species to 6315-S was tested using a plate dilution method with an inoculum size of 10^8 cells/ml. 6315-S showed a peak MIC at 0.39 $\mu\text{g/ml}$ for 104 strains of *S. aureus*, and superior efficacy to CEZ and CTM. Its efficacy was also superior to that of LMOX or CMX for *E. coli* and *K. pneumoniae*. It was, however, inferior to that of LMOX or CZX for *S. marcescens*, and showed no efficacy against *P. aeruginosa*.

Blood and urine concentrations of 6315-S were determined in six healthy male volunteers after a single 1g i.v. injection for 3 min and by drip infusion for 1 h. Mean blood concentration was 121.3 $\mu\text{g/ml}$ 5 min and 1.05 $\mu\text{g/ml}$ 6 h after i.v. injection; 42.6 $\mu\text{g/ml}$ 1 h, and 0.48 $\mu\text{g/ml}$ 6 h after drip infusion. In CTM, the control, mean blood concentration was 42.5 $\mu\text{g/ml}$ 1 h and 0.27 $\mu\text{g/ml}$ 6 h after drip infusion. Hence the pharmacokinetics of 6315-S and CTM seem to be similar. Urinary excretion of 6315-S was more than 80% 6 h after both i.v. injection and drip infusion.

Twenty eight patients, (14 with respiratory tract infections, 1 with cholangitis, and 13 with UTI) were treated with 6315-S, mostly by 1g b.i.d. drip infusion for 5~14 days. Clinical response was excellent in 11, good in 11, and fair in 6 patients. The efficacy rate was calculated as 78.6%. No side effects were noted, though abnormal laboratory findings (mild anemia and elevation of GOT, GPT) were recognized in 2 patients.