

6315-S (Flomoxef) にかんする臨床的研究

北條敏夫・斎藤 篤・嶋田基五郎・柴 孝也
 山路武久・加地正伸・南雲久美子・宮原 正
 東京慈恵会医科大学第二内科

上田 泰
 東京慈恵会医科大学

新しく開発された注射用 oxacephem 剤の 6315-S (Flomoxef) について検討し、以下の成績をえた。

1. 抗菌力：100 倍希釈液接種での *S. aureus* に対する 6315-S の MIC 分布は、すべて 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり、CEZ, CPZ より 3~4 段階, CMZ, LMOX より 4~5 段階優れた成績であった。*P. mirabilis* および indole 陽性 *Proteus* に対する本剤の MIC 分布は、すべて 1.56 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり、LMOX とは同等かやや優り、CMZ, CPZ より 2~3 段階優れたものであった。

2. 吸収・排泄：健康成人志願者 4 例に 6315-S および LMOX 各 1000 mg を 1 回静注した際の血中濃度は、静注 5 分後に前者で $90.8 \pm 19.5 \mu\text{g/ml}$ を示し、以後は 56.3 ± 7.7 分の血中半減期 (β 相) で低下して 6 時間後には $0.4 \pm 0.1 \mu\text{g/ml}$ となった。一方、後者では静注 5 分後に $118.8 \pm 11.1 \mu\text{g/ml}$ の値を示したのち、 110.4 ± 14.9 分の血中半減期 (β 相) をもって低下した。また Probenecid との併用により、6315-S の血中濃度は遅延し、血中半減期 (β 相) も 87.2 ± 12.0 分に延長した。この際、尿中排泄には遅延がみられたものの、8 時間尿中回収率は $80.3 \pm 7.4\%$ で、本剤単独時の $80.4 \pm 6.5\%$ との間には有意差が認められなかった。

腎機能障害者における 6315-S の血中濃度は、腎機能の低下とともに遅延し、Ccr 50 ml/min. 以下の症例での血中半減期 (β 相) は健康成人に比して 2 倍以上に延長した。なお本剤は血液透析により良好な透析性を示した。

3. 臨床成績：内科系諸感染症 8 例に 6315-S 1 日 1~4 g, 5~16 日間使用し、有効 5 例、やや有効 2 例、無効 1 例の臨床効果をえた。起炎菌別細菌学的効果は、分離しえた *S. epidermidis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *P. aeruginosa* のうち、*P. aeruginosa* を除き他はすべて除菌された。

副作用は全例においてみられず、また本剤使用前後での臨床検査値にも異常変動は認められなかった。

6315-S (Flomoxef : FMOX) は塩野義製薬研究所で合成され、開発された新しい注射用 oxacephem 系抗生剤で、Latamoxef と同一の 1-oxacephem 骨格を有する。

本剤の特徴は Latamoxef のもつグラム陰性桿菌、嫌気性菌への抗菌力をそのまま保持しながら、グラム陽性菌に対して抗菌力を改良した点にある。

今回、われわれは 6315-S の抗菌力、吸収、排泄などの基礎的検討と内科系感染症に対する臨床効果を検討したので、その成績を報告する。

I. 抗 菌 力

1. 測定方法

臨床分離の *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) 25 株、*Proteus mirabilis* (*P. mirabilis*) 25 株、Indole 陽性 *Proteus* sp. 25 株に対する 6315-S の最小発育阻止濃度 (MIC) を、日本化学療法学会標準法によって平板希釈法で測定した。6315-S の希釈系列は 100 $\mu\text{g/ml}$ から 0.05 $\mu\text{g/ml}$ までの 2 倍希釈、培地には pH 7.2 の heart infusion 寒天培地を用いた。接種菌量は 1 夜培養菌液およびその 100 倍希釈液の 1 白金耳 (内径

Fig. 1 Susceptibility of *S. aureus* to 6315-S

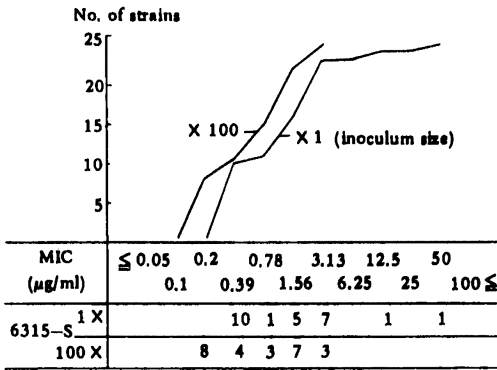


Fig. 2 Susceptibility of *S. aureus* to 6315-S

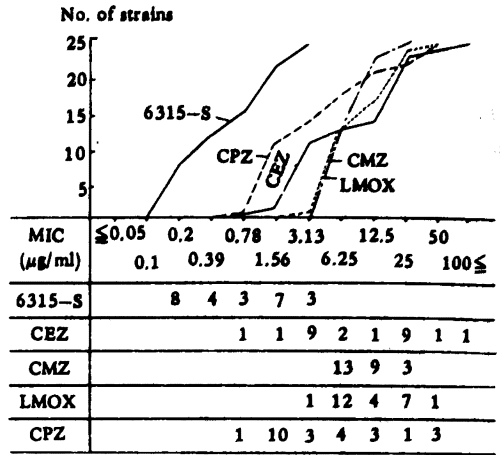
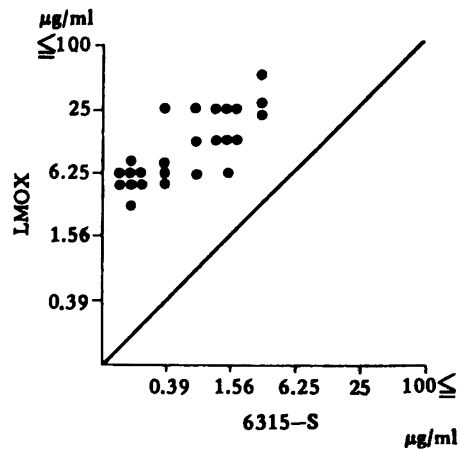
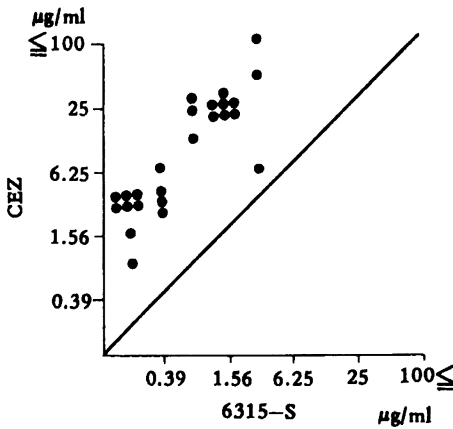


Fig. 3 Correlogram between 6315-S and CEZ or LMOX



1 mm) で、菌接種後 37°C、24 時間培養後に MIC を求めた。また同時に Cefmetazole (CMZ), Cefoperazone (CPZ), Latamoxef (LMOX), さらに *S. aureus* については Cefazolin (CEZ) も併せて測定し、本剤の抗菌力と比較した。

2. 成績

1) *S. aureus* 25 株に対する 6315-S の MIC 分布は、100 倍希釈液接種では全て 3.13 μg/ml またはそれ以下であったが、原液接種では 12.5 μg/ml、50 μg/ml に 1 株ずつ認められ、その他は 3.13 μg/ml またはそれ以下で発育が阻止された (Fig. 1)。

100 倍希釈液での他剤との比較では CEZ, CPZ より 3 ~ 4 段階, CMZ, LMOX より 4 ~ 5 段階程度優れて

いた (Fig. 2, 3)。

2) *P. mirabilis* に対する 6315-S の MIC 分布は、100 倍希釈では全て 1.56 μg/ml またはそれ以下で、また原液接種でも 12.5 μg/ml またはそれ以下であった (Fig. 4)。

他剤との比較では LMOX よりやや優り, CMZ, CPZ より 2 ~ 3 段階程度優れていた (Fig. 5, 6)。

3) Indole 陽性 *Proteus* sp. に対する 6315-S の MIC 分布は、100 倍希釈では全て 1.56 μg/ml またはそれ以下で、また原液接種では 6.25 μg/ml またはそれ以下であった (Fig. 7)。

他剤との比較では LMOX とほぼ同等, CMZ, CPZ より 2 ~ 3 段階程度優れていた (Fig. 8, 9)。

Fig. 4 Susceptibility of *P. mirabilis* to 6315-S

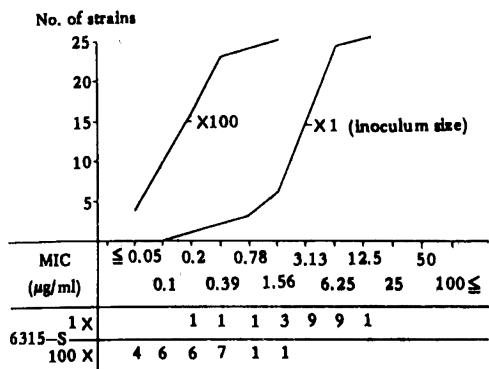


Fig. 5 Susceptibility of *P. mirabilis* to 6315-S

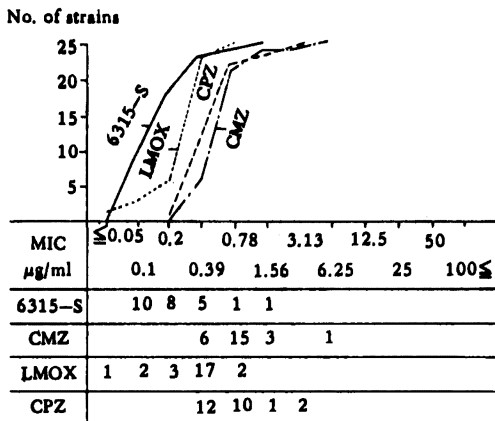


Fig. 6 Correlogram between 6315-S and CMZ or LMOX

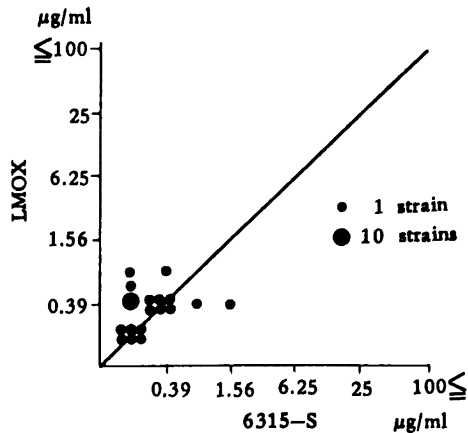
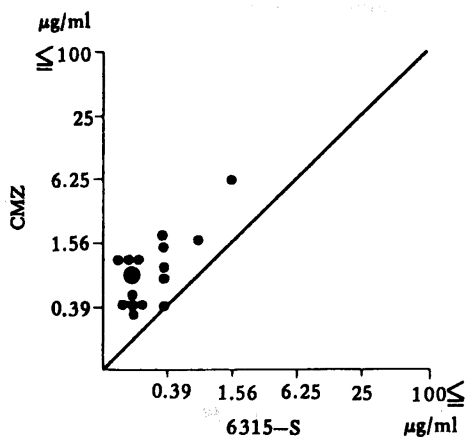


Fig. 7 Susceptibility of Indole(+) *Proteus* sp. to 6315-S

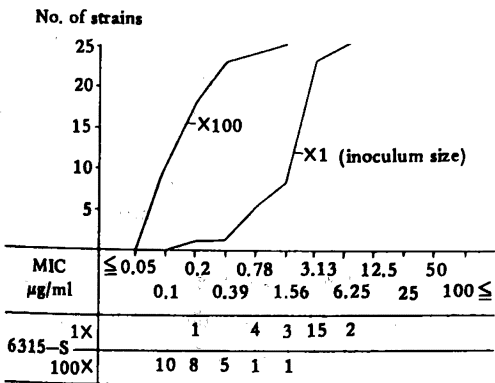


Fig. 8 Susceptibility of Indole(+) *Proteus* sp. to 6315-S

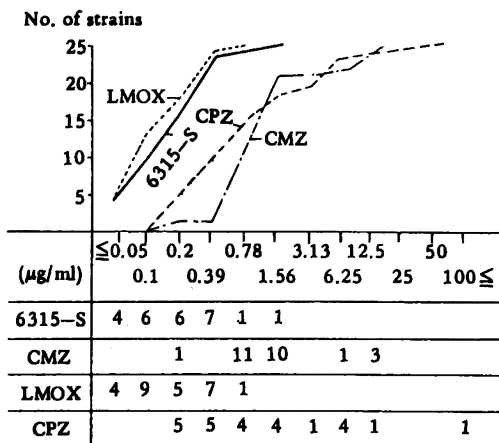


Fig. 9 Correlagram between 6315-S and CMZ or LMOX

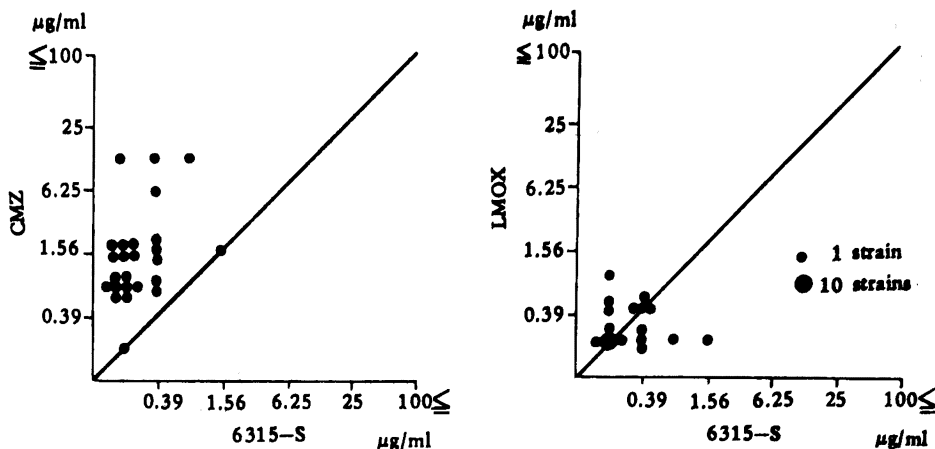


Table 1 Laboratory findings before 6315-S administration in healthy volunteers

Case	Age / Sex	Stature (cm)	Weight (kg)	GOT (mU/ml) GPT (mU/ml)	Al-p (BLu/L)	T. Bil (mg/dl)	D / I	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	U-Cr (ml/min) Volume (ml)	C-Cr (ml/min)	WBC	RBC (x 10 ⁴)	Hb (g/dl)	Hct (%)	URINE		
																Port	Sug	Skin test
A. H.	22 / M	171	83	18 / 14	2.4	0.6	0.1 / 0.5	16	0.9	134 / 140	86.8	10000	525	16.6	48.3	-	-	NP
Y. Y.	20 / M	165	65	19 / 12	2.6	1.3	0.5 / 0.8	16	0.9	121 / 150	84.0	5900	480	15.0	43.8	-	-	NP
K. T.	20 / M	176	92	10 / 7	3.3	0.3	0.1 / 0.2	11	1.1	138 / 370	193.4	8500	512	15.3	44.6	-	-	NP
K. S.	19 / M	164	73	16 / 16	2.4	0.5	0.1 / 0.4	18	1.2	186 / 130	84.0	8700	539	15.4	45.1	-	-	NP
Mean ± SD	20.3 / ±1.3	169.0 ± 5.6	78.25 ± 11.8															

II. 吸収・排泄

1. 対象ならびに測定方法

1) 6315-S と LMOX の cross over 試験

健康成人志願者 4 例に 6315-S 1000 mg および LMOX 1000 mg を各 1 回静注し、静注後 5, 15, 30 分, 1, 2, 4, 6, 8 時間後に血中濃度, 尿中濃度を測定し、同時に尿中回収率も算定した。健康成人志願者はいずれも男子で平均年齢 20.3 ± 1.3 才, 平均体重 78.3 ± 11.8 kg であった (Table 1)。

血中濃度測定は、*E. coli* 7437 株を検定菌とした薄層 cup 法により、標準液には Monitrol I ヒト凍結血清を用いた。

尿中回収率は静注後 8 時間までを 0 ~ 1, 1 ~ 2, 2 ~ 4, 4 ~ 6, 6 ~ 8 時間毎に分割摂取し、その尿中濃度を測定し、この値に尿量を乗じて各時間帯での尿中回収率を求めた。尿中濃度の測定は血中濃度と同様に *E. coli* 7437 株を検定菌に用いた薄層 cup 法で行なった。なお

標準液は pH 7.2 のリン酸緩衝液で作製した。

2) 6315-S と Probenecid の併用

健康成人志願者 4 例に 6315-S 単独で 1000 mg 静注および 6315-S 1000 mg 静注前 30 分に Probenecid 1000 mg を経口摂取させた場合の血中濃度の経時的推移ならびに尿中回収率を検討した。血中濃度, 尿中濃度の測定ならびに尿中回収率の算定は前述の通りである。

3) 腎機能障害者における 6315-S および LMOX の血中濃度, 尿中濃度ならびに尿中回収率

糸球体腎炎由来の各種腎機能障害者 (クレアチニン・クリアランス値 28.1 ~ 94.2 ml/min. (Table 2)) に 6315-S および LMOX 各 1000 mg を cross over 法で静注し、血中濃度, 尿中濃度ならびに尿中回収率を経時的に測定した。測定法は前述の通りである。

4) 血液透析施行時および非透析時における 6315-S の血中濃度

定期的に血液透析を施行している慢性腎不全患者 5 例

Table 2 Laboratory findings before 6315-S administration in compromised renal function

Case	Age	Sex	Weight (kg)	GOT (mU/ml) / GPT (mU/ml)	Al-p (BLu/L)	LDH (U)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	C-Cr (ml/min)	WBC	RBC (x10 ⁶)	Hb (g/dl)	Ht (%)	URINE		Skin test
														Prot. (mg/dl)	Sug. (mg/dl)	
1. M.T.	56	F	71	15 / 13	*10.3	292	17	1.0	94.2	5130	153	15.3	45.5	96	17	NP
2. H.S.	54	M	44	23 / 13	7.3	385	18	*1.4	*51.9	6800	506	14.9	43.7	24	1	NP
3. T.H.	56	M	57	14 / 9	7.9	272	19	*1.7	*61.6	8200	504	15.7	46.4	174	39	NP
4. H.K.	46	M	52	17 / 10	9.5	253	*24	*2.3	*28.1	7000	470	*13.3	*39.7	137	0	NP
5. K.F.	55	M	58	21 / 10	8.1	289	17	*1.8	*53.25	5700	466	14.6	44.1	11	4	NP
6. H.F.	56	M	53	16 / 10	8.2	342	*32	*2.6	*29.8	7600	490	14.9	43.2	169	0	NP

*: Abnormal

Table 3 Laboratory findings before 6315-S administration in Non-dialysis

Case	Age	Sex	Weight (kg)	GOT (mU/ml) / GPT (mU/ml)	Al-p (BLu/L)	LDH (U)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	C-Cr (ml/min)	WBC	RBC (x10 ⁶)	Hb (g/dl)	Ht (%)	URINE		Skin test
														Prot. (mg/dl)	Sug. (mg/dl)	
1. M.H.	49	F	37	20 / 27	*38.0	220	*58	* 8.5	* < 5	5300	*302	* 9.9	*32.0	96	18	NP
2. M.I.	35	F	44	19 / 25	*16.4	299	*71	*10.3	* < 5	4000	*271	* 8.1	*25.4	57	114	NP
3. M.I.	53	M	46	15 / 7	*16.1	196	*30	* 8.1	* < 5	5600	*324	* 9.8	*31.1	342	7	NP
4. Y.I.	34	M	55	16 / 10	9.3	326	*58	*14.9	* < 5	6800	*338	*10.0	*31.0	-	-	NP
5. S.S.	49	F	49	18 / 21	5.6	471	*65	* 9.2	* < 5	5300	506	15.0	47.6	-	-	NP
Mean ± SD	44.0 ± 8.8	-	46.2 ± 6.6													

*: Abnormal

Table 4 Serum levels of 6315-S in healthy volunteers (N=4), cross over 1,000 mg, IV inj.

Drug	Case	Serum levels (µg/ml)								Half life (min)	
		1/12	1/4	1/2	1	2	4	6	8 hrs	α	β
6315-S	A. H.	64.2	37.4	22.2	9.60	4.50	1.06	0.27	0	10.2	58.8
	Y. Y.	110	60.6	39.4	22.0	8.00	1.66	0.46	0.14	5.4	45.0
	K. T.	99.0	73.8	35.0	15.8	7.10	1.30	0.36	0	12.6	58.8
	K. S.	90.0	108	46.2	18.8	9.80	1.90	0.49	0.15	15.0	62.4
	Mean ±SD	90.8 ±19.5	70.0 ±29.5	35.7 ±10.1	16.6 ±5.3	7.35 ±2.21	1.48 ±0.37	0.40 ±0.10	0.07 ±0.08	10.8 ±4.1	56.3 ±7.7
LMOX	A. H.	103	60.2	55.8	32.2	17.7	8.58	3.46	2.14	7.8	90.6
	Y. Y.	126	88.0	74.2	55.2	33.6	16.2	8.50	4.26	7.8	109.2
	K. T.	119	86.8	66.0	45.8	24.6	13.1	7.58	3.38	16.8	126.0
	K. S.	127	88.2	72.8	50.0	31.8	14.9	8.26	4.50	11.4	115.8
	Mean ±SD	118.8 ±11.1	80.8 ±13.7	67.2 ±8.4	45.8 ±9.8	26.9 ±7.3	13.2 ±3.3	6.95 ±2.36	3.57 ±1.07	11.0 ±4.3	110.4 ±14.9

(Table 3) に血液透析施行時および非透析時に 6315-S 1000 mg を静注し、以後経時的に血中濃度を測定した。血中濃度測定は前述の方法によった。

2. 成績

1) 6315-S と LMOX の cross over 試験

健康成人志願者 4 例に 6315-S および LMOX 1000 mg を各 1 回静注した場合の血中濃度推移を Table 4, Fig.10 に示す。

6315-S は静注 5 分後で 90.8 ± 19.5 µg/ml を示し、以後は比較的速かに低下し、6 時間後で 0.40 ± 0.10 µg/

Fig.10 Serum levels of 6315-S in healthy volunteers (N=4), cross over 1,000 mg, IV inj.

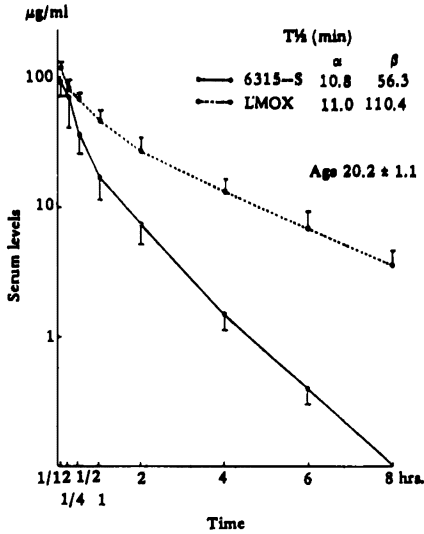


Fig.11 Urinary excretion of 6315-S in healthy volunteers (N=4), cross over 1,000 mg, IV inj.

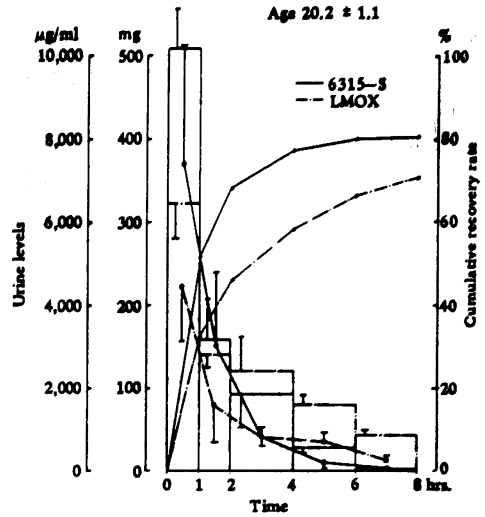


Table 5 Urinary excretion of 6315-S in healthy volunteers (N=4), cross over 1,000 mg, IV inj.

Drug	Case	0 ~ 1		1 ~ 2		2 ~ 4		4 ~ 6		6 ~ 8		0 ~ 8 hr	
		Levels (µg/ml)	Recovery (mg)	Levels (µg/ml)	Recovery (mg)	Levels (µg/ml)	Recovery (mg)	Levels (µg/ml)	Recovery (mg)	Levels (µg/ml)	Recovery (mg)	Recovery (mg)	Rate (%)
6315-S	A.H.	5360	554.8	1720	136.1	572	34.7	173	22.6	38.6	4.9	753.1	75.3
	Y.Y.	7360	538.3	2880	221.1	868	108.3	276	27.2	7	1.6	896.5	89.7
	K.T.	5360	503.1	1800	141.2	720	95.2	212	24.0	37.8	5.4	768.9	76.9
	K.S.	11440	465.1	5600	165.7	1120	123.6	192	35.3	52	6.9	796.6	79.7
	Mean	7380	515.3	3000	166.0	820	90.5	213.3	27.3	33.9	4.7	803.8	80.4
	±SD	±2866	±39.83	±1812	±38.9	±233.6	±38.9	±44.8	±5.7	±19.0	±2.2	±64.4	±6.5
LMOX	A.H.	2800	369.0	788	119.0	664	146.3	416	70.2	176	35.9	740.4	74.0
	Y.Y.	4200	346.5	868	150.4	648	164.7	902	92.8	264	48.1	802.5	80.2
	K.T.	4880	286.0	2540	144.3	1120	59.7	1020	75.5	388	39.9	605.4	60.5
	K.S.	5760	289.7	2460	149.3	1010	110.5	496	85.8	176	48.3	683.6	68.4
	Mean	4410	322.8	1664	140.8	860.5	120.3	708.5	81.1	251	43.1	708	70.8
	±SD	±1249	±41.4	±966	±14.7	±240	±46.2	±297	±10.2	±100	±6.17	±83.9	±8.4

ml, 8時間後では4例中2例は測定限界以下になり, $0.07 \pm 0.08 \mu\text{g/ml}$ となった。一方, LMOX は静注5分後で $118.8 \pm 11.1 \mu\text{g/ml}$ となり, 6時間後で $6.95 \pm 2.36 \mu\text{g/ml}$, 8時間後で $3.57 \pm 1.07 \mu\text{g/ml}$ の値を示した。 β -phaseにおける血中半減期 ($t_{1/2}^{\beta}$) は6315-Sで 56.3 ± 7.7 分, LMOXで 110.4 ± 14.9 分であった。

この際の静注後8時間までの尿中回収率は6315-Sで $80.4 \pm 0.6\%$, LMOXで $70.8 \pm 8.4\%$ と6315-Sがやや上回った (Table 5, Fig.11)。

2) 6315-S と Probenecid の併用

健康成人志願者4例に6315-S単独および6315-S静注前30分にProbenecid 1000mgを経口摂取させた際の血中濃度推移はTable 6, Fig.12に示す通りである。

すなわち, Probenecid服用時では明らかに血中濃度低下は遅延し, 静注8時間後でも $1.00 \pm 0.55 \mu\text{g/ml}$ の値をとったのに対して, 6315-S単独では $0.07 \pm 0.08 \mu\text{g/ml}$ であった。

また $t_{1/2}^{\beta}$ も6315-S単独時の 56.3 ± 7.7 分に対し, Probenecid併用時では 87.2 ± 12.0 分と有意の延長が認められた。

Table 6 Serum levels of 6315-S in healthy volunteers (N=4), cross over 1,000 mg, IV inj.

Drug	Case	Serum levels (µg/ml)								Half life (min)	
		1/12	1/4	1/2	1	2	4	6	8 hrs	α phase	β phase
6315-S alone	A. H.	64.2	37.4	22.2	9.60	4.50	1.06	0.27	0	10.2	58.8
	Y. Y.	110	60.6	39.4	22.0	8.00	1.66	0.46	0.14	5.4	45.0
	K. T.	99.0	73.8	35.0	15.8	7.10	1.30	0.36	0	12.6	58.8
	K. S.	90.0	108	46.2	18.8	9.80	1.90	0.49	0.15	15.0	62.4
	Mean ±SD	90.8 ±19.5	70.0 ±29.5	35.7 ±10.1	16.6 ±5.3	7.35 ±2.21	1.48 ±0.37	0.40 ±0.10	0.07 ±0.08	10.8 ±4.1	56.3 ±7.7
6315-S with probenecid	A. H.	99.0	47.0	38.0	25.2	12.6	4.50	1.64	0.44	5.4	72.6
	Y. Y.	99.0	64.0	48.0	32.8	19.4	7.60	3.15	1.40	7.8	87.6
	K. T.	81.0	48.6	33.4	20.6	12.0	5.35	1.86	0.61	8.4	86.4
	K. S.	103	80.0	62.8	33.6	20.4	8.20	3.57	1.54	18.6	102.0
	Mean ±SD	95.5 ±9.8	59.9 ±15.4	45.6 ±13.0	28.1 ±6.2	16.1 ±4.4	6.41 ±1.77	2.56 ±0.95	1.00 ±0.55	10.1 ±5.8	87.2 ±12.0

Fig.12 Serum levels of 6315-S in healthy volunteers (N=4), cross over 1,000 mg, IV inj.

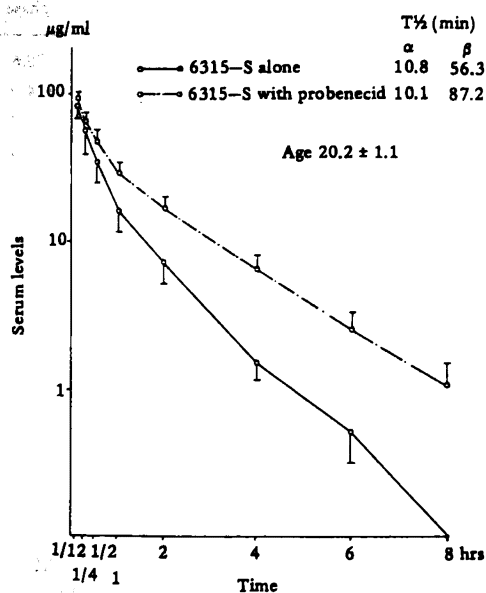
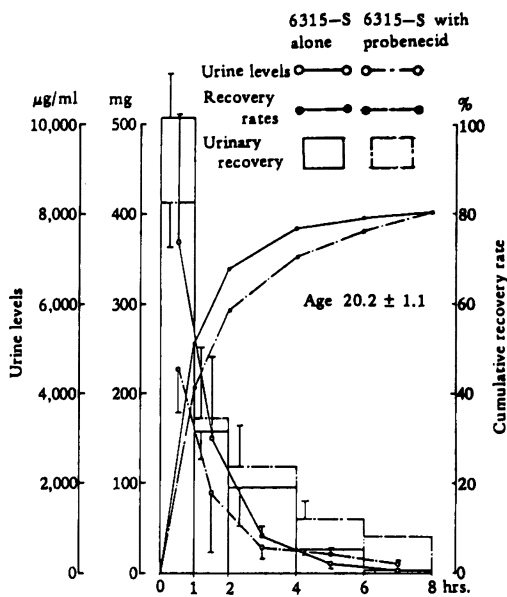


Fig.13 Urinary excretion of 6315-S in healthy volunteers (N=4), cross over 1,000 mg, IV inj.



尿中への排泄量をみると0～1時間では6315-S単独で515.3±39.8 mg に対し、Probenecid 併用時で413.3±43.7 mg、6～8時間では6315-S単独で4.7±2.2 mg に対し、Probenecid 併用時で32.7±6.3 mg とProbenecid 併用によって尿中排泄に遅延がみられ、遅れて高値をとることがうかがわれた。

静注後8時間までの尿中回収率は6315-S 単独時

80.4±6.5%、Probenecid 併用時80.3±7.4%と両者間に差はみられなかった (Table 7, Fig.13)。

3) 腎機能障害者における6315-S および LMOX の血中濃度、尿中濃度ならびに尿中回収率

各種腎機能障害者を対象に、6315-S および LMOX を静注した際の血中濃度推移は Table 8, 9, Fig.14, 15 の通りである。腎機能の低下とともに血中濃度の低

Table 7 Urinary excretion of 6315-S in healthy volunteers (N=4), cross over 1,000 mg, IV inj.

Drug	Case	0~1		1~2		2~4		4~6		6~8		0~8 hrs	
		Levels (µg/ml)	Recovery (mg)	Levels (µg/ml)	Recovery (mg)	Levels (µg/ml)	Recovery (mg)	Levels (µg/ml)	Recovery (mg)	Levels (µg/ml)	Recovery (mg)	Recovery (mg)	Ratio (%)
6315-S alone	A.H.	5360	554.8	1720	136.1	572	34.7	173	22.6	38.6	4.9	753.1	75.3
	Y.Y.	7360	538.3	2880	221.1	868	108.3	276	27.2	7	1.6	896.5	89.7
	K.T.	5360	503.1	1800	141.2	720	95.2	212	24.0	37.8	5.4	768.9	76.9
	K.S.	11440	465.1	5600	165.7	1120	123.6	192	35.3	52	6.9	796.6	79.7
	Mean ±SD	7380 ±2866	515.3 ±39.83	3000 ±1812	166.0 ±38.9	820 ±233.6	90.5 ±38.9	213.3 ±44.8	27.3 ±5.7	33.9 ±19.0	4.7 ±2.2	803.8 ±64.4	80.4 ±6.5
6315-S with probenecid	A.H.	3850	408.5	2130	226.6	890	109.1	508	66.8	234	25.3	836.3	83.6
	Y.Y.	4560	459.6	632	57.2	460	74.8	816	75.2	184	39.7	706.5	70.7
	K.T.	3840	429.3	892	186.7	372	100.0	296	42.4	175	30.2	788.6	78.9
	K.S.	5920	355.8	3540	223.0	516	187.8	356	77.4	176	35.7	879.7	88.0
	Mean ±SD	4543 ±978	413.3 ±43.7	1799 ±1332	173.4 ±79.5	559.5 ±228.2	117.9 ±48.8	419 ±110.0	65.5 ±16.0	192.3 ±28.1	32.7 ±6.3	802.9 ±74.2	80.3 ±7.4

Table 8 Serum levels of 6315-S (1g, IV inj.) in compromised renal function (n=6, Bioassay)

	Cases				Serum levels (µg/ml)							Half life (min)		
	No.	Age	Sex	BW (kg)	C-Cr (ml/min)	1/12	1/4	1/2	1	2	4	8 hrs	α phase	β phase
Compromised renal function (n=6)	1	56	F	71	94.2	107	64.0	43.8	32.8	18.0	7.00	1.07	6.0	78.6
	2	54	M	44	51.9	162	110	68.0	52.8	39.2	14.2	3.19	8.4	114.0
	3	56	M	57	61.6	121	93.0	62.4	38.4	23.0	9.70	5.70	16.8	138.0
	4	46	M	52	28.1	129	98.0	71.0	43.6	40.6	12.6	3.92	12.0	121.2
	5	55	M	58	53.25	118	100	60.8	46.0	25.6	13.6	3.41	16.8	129.6
	6	56	M	53	29.8	135	120	86.0	62.0	40.0	25.0	7.50	22.2	174.6

Table 9 Serum levels of LMOX (1g, IV inj.) in compromised renal function (n=6, Bioassay)

	Cases				Serum levels (µg/ml)							Half life (min)	
	No.	Age	Sex	BW (kg)	C-Cr (ml/min)	1/12	1/4	1/2	1	2	4	8 hrs	α phase
1	56	F	71	94.2	117	79.6	67.6	55.4	43.2	24.5	6.98	4.8	145.8
2	54	M	44	51.9	182	137	120	87.6	68.4	47.6	20.3	12.0	202.2
3	56	M	57	61.6	154	103	94.0	70.8	56.2	39.4	14.9	4.8	173.4
4	46	M	52	28.1	129	120	109	82.8	63.6	45.8	22.6	34.2	268.8
5	55	M	58	53.25	148	110	88.4	77.2	62.8	37.6	17.9	6.6	190.2
6	56	M	53	29.8	160	119	108	83.6	73.4	53.8	28.6	8.4	259.8

下は遅延し、血中半減期も延長する傾向が認められ、特に Ccr が 50 ml/min. まで低下すると、t_{1/2}β は健康成人の約 2 倍に延長した。

この傾向は LMOX の場合も同様であった。

尿中回収率では Ccr が 30 ml/min. 以下の症例では、

6315-S, LMOX とともに 40~60% に低下した (Table 10, 11, Fig. 16, 17)。

4) 血液透析施行時および非透析時における 6315-S の血中濃度

定期的に血液透析を施行している慢性腎不全患者 5 例

Fig.14 Serum levels of 6315-S (1g, IV inj.) in compromised renal function

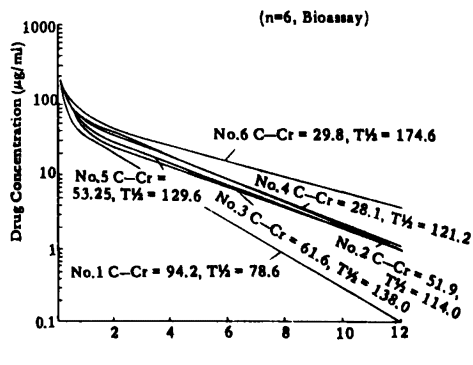


Fig.15 Serum levels of LMOX (1g, IV inj.) in compromised renal function

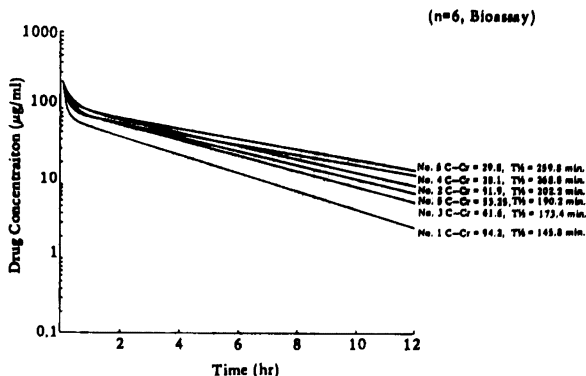


Table 10 Urinary excretion of 6315-S (1g, IV inj.) in compromised renal function (n = 6, Bioassay)

No.	C-Cr (ml/min)	0~1		1~2		2~4		4~6		6~8		0~8 hrs	
		Levels (µg/ml)	Recovery (mg)	Levels (µg/ml)	Recovery (mg)	Levels (µg/ml)	Recovery (mg)	Levels (µg/ml)	Recovery (mg)	Levels (µg/ml)	Recovery (mg)	Recovery (mg)	Rates (%)
1	94.2	15,000	355.5	11,400	149.3	8,950	218.4	1,600	1.28	905	27.1	751.58	75.2
2	51.9	6,550	304.6	7,850	179.8	6,250	213.8	1,980	92.5	760	42.3	833.0	83.0
3	61.6	3,020	347.3	1,400	178.2	760	53.2	455	72.1	248	41.5	692.3	69.2
4	28.1	2,980	216.3	1,960	149.4	1,460	148.8	390	44.3	256	38.7	597.5	59.8
5	53.25	10,900	292.1	7,150	158.7	6,050	204.5	1,130	100.9	605	46.3	802.5	80.3
6	29.8	740	148.6	505	113.0	495	125.9	211	77.1	215	50.0	514.6	51.5

Table 11 Urinary excretion of LMOX (1g, IV inj.) in compromised renal function (n = 6, Bioassay)

No.	C-Cr (ml/min)	0~1		1~2		2~4		4~6		6~8		0~8 hrs	
		Levels (µg/ml)	Recovery (mg)	Levels (µg/ml)	Recovery (mg)	Levels (µg/ml)	Recovery (mg)	Levels (µg/ml)	Recovery (mg)	Levels (µg/ml)	Recovery (mg)	Recovery (mg)	Rates (%)
1	94.2	3940	128.8	3060	179.9	5160	146.0	3290	106.3	1330	58.8	619.8	62.0
2	51.9	2710	179.1	3870	123.1	2990	183.6	1440	105.1	890	65.6	656.5	65.7
3	61.6	790	168.2	1090	104.1	542	129.7	790	85.4	422	69.8	557.2	55.7
4	28.1	1500	119.9	1450	97.7	1470	115.1	578	110.6	426	77.6	520.9	52.1
5	53.25	2950	158.2	1940	102.2	2040	152.6	1250	102.4	665	69.2	584.6	58.5
6	29.8	542	107.3	955	61.7	596	117.3	452	81.4	280	58.7	426.4	42.6

の血液透析施行時と非透析時に6315-S 1,000 mgを静注した際の血中濃度推移を Table 12, Fig.18に示す。

血液透析施行時では静注後4時間で血中濃度は20.1 ± 9.31 µg/mlとなり、健康成人に比して高値を示したが、α phaseの血中半減期(t½α)は11.6 ± 7.8分と健康成人のそれとほぼ同等であった。しかし、t½βは140.0 ± 24.7分と健康成人の約2.5倍に延長した。

非透析時では明らかな血中濃度推移の遅延がみられ、静注後8時間で54.7 ± 31.3 µg/ml、24時間後でも28.4 ± 18.6 µg/mlの高い血中濃度を維持した。

III. 臨床成績

1. 対象ならびに使用方法

内科系一般細菌感染症を対象に6315-Sの臨床成績を検討した。症例の内訳は肺炎1例、肺炎と尿路感染症の合併1例、腹膜炎2例、尿路感染症3例の延べ8例である。

年齢分布は41才から92才までで、男性5例、女性2例であった。分離し得た原因菌は *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas*

Fig.16 Urinary excretion of 6315-S (1 g, IV inj.) in compromised renal function

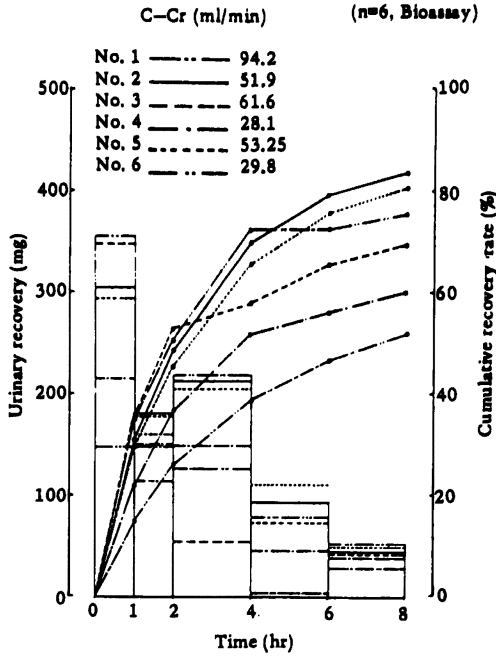


Fig.17 Urinary excretion of LMOX (1 g, IV inj.) in compromised renal function

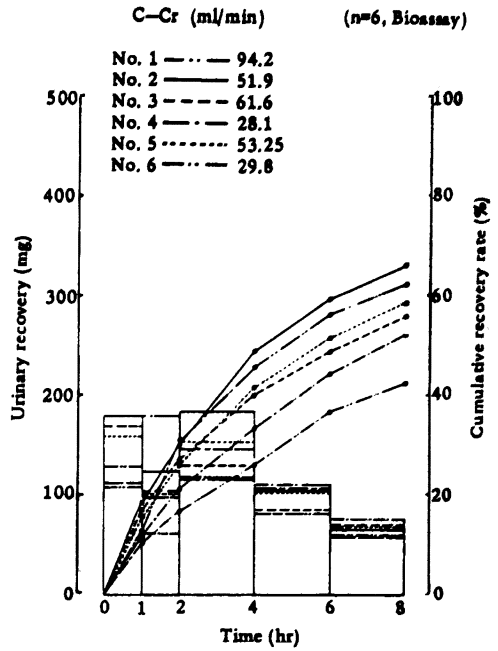
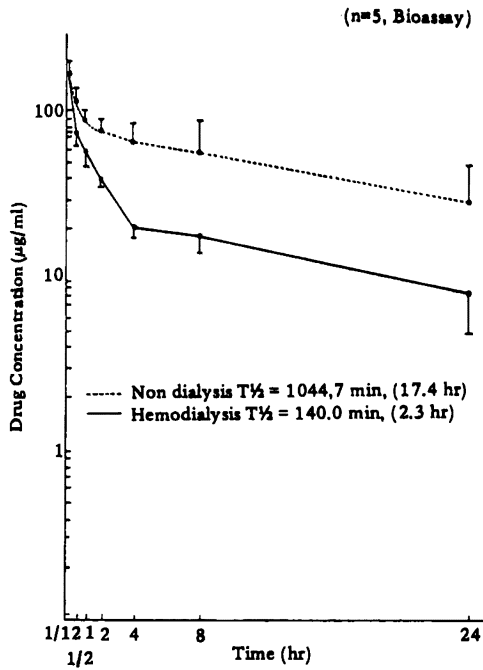


Table 12 Serum levels of 6315-S (1 g, IV inj.) in Hemodialysis and Non-dialysis (n = 5, Bioassay)

	Case				Serum levels (µg/ml)							Half life (min)	
	No.	Age	Sex	BW	1/12	1/2	1	2	4	8	24 hrs	α phase	β phase
Non-dialysis	1	49	F	37	134	95.2	76.8	68.6	47.6	36.6	10.5	19.8	467.4
	2	35	F	44	131	90.8	85.6	77.4	71.6	61.4	35.8	10.8	1123.8
	3	53	M	46	159	118	99.0	96.0	92.0	105	56.0	11.4	1890.0
	4	34	M	55	180	106	100	60.0	55.0	24.0	13.0	32.4	554.4
	5	49	F	49	210	151	79.0	70.0	55.0	46.4	26.6	25.8	1188.0
		Mean ± SD				162.8 ±33.1	112.2 ±24.1	88.1 ±10.9	74.4 ±13.6	64.2 ±17.8	54.7 ±31.3	28.4 ±18.6	20.1 ±9.3
Hemodialysis	1	49	F	37	126	86.4	58.4	39.0	20.8	15.6	4.95	23.4	153.0
	2	35	F	44	277	84.0	71.2	42.0	18.2	20.0	10.4	2.4	97.2
	3	53	M	46	120	67.2	54.2	40.6	21.8	20.8	11.7	7.8	147.0
	4	34	M	55	102	62.0	43.2	32.2	16.7	12.6	3.98	13.8	143.4
	5	49	F	49	113	67.6	54.4	38.0	23.0	21.2	10.7	10.8	159.6
		Mean ± SD				147.6 ±72.9	73.4 ±11.0	56.3 ±10.1	38.4 ±3.8	20.1 ±2.6	18.0 ±3.8	8.35 ±3.59	11.6 ±7.8

Fig.18 Serum levels of 6315-S (1 g, IV inj.) in Hemodialysis and Non-dialysis



aeruginosa 各1株ずつの計5株であった。

本剤の使用量は症例の重症度や腎機能の程度に応じて1日1~4g, 使用期間は5~16日間, 総使用量8~45gであった。

臨床効果判定基準は使用開始3日以内に自他覚所見の改善を認めたものを著効, 4~7日で改善したものを有効, それ以上の日数を要しながらも改善したものをやや有効, 改善が認められなかったか, あるいは悪化したものを無効とした。

2. 成績

本剤の臨床効果は Table 13, 14 に示すとおりである。8例中有効5例で有効率62.5%, やや有効2例, 無効1例であった (Table 13, 14)。

起炎菌別に除菌効果をみると, 分離し得た *S.epidermidis*, *E.coli*, *K.pneumoniae*, *E.cloacae*, *P.aeruginosa* のうち, *P.aeruginosa* のみが存続し, 他の菌種は消失した (Table 13, 15)。

3. 副作用

本剤使用中における副作用は全症例においてみられず, また本剤使用前後での臨床検査成績でも本剤によるものと思われる異常値は認められなかった (Table 16)。

Table 13 Clinical Results with 6315-S

Cases	Age, Sex	Clinical diagnosis	Causative organisms	Administration			Response		Side effect	Remarks
				Daily dose (g)	Duration (days)	Total dose (g)	Bacterial	Clinical		
1. T. F.	41M	Peritonitis	unknown	1.0	11	11	—	good	—	CRF on CAPD
2. A. Y.	45M	Peritonitis	<i>S. epidermidis</i>	1.0	8	8	Eradicated	Fair	—	CRF on CAPD
3. S. H.	71M	Acute cystitis	unknown	2.0	8	16	—	good	—	Dementia Addison's disease indwellcatheter
4. Y. T.	92M	Chr. cystitis Pneumonia	<i>E. cloacae</i> unknown	3.0	7	45	Eradicated	good	—	Cerebral hemorrhage Indwell catheter
				4.0	6		—			
5. S. K.	70M	Chr. cystitis	<i>K. pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i>	1.0	7	7.0	Eradicated Persisted	Fair	(—)	Cerebral infarction Cystoscopy
6. N. T.	62F	Chr. cystitis	<i>E. coli</i>	6.0 g/w	16	14.0	Eradicated	Good	(—)	C.R.F.
7. H. S.	59F	Pneumonia	unknown	2.0	7	12.0	—	Poor	(—)	Mamma Ca.

Table 14 Clinical Response to 6315-S

		No. of case	Excellent	Good	Fair	Poor
RTI	Bacterial pneumonia	2		1		1
UTI	Acute cystitis	1		1		
	Chronic cystitis	3		2	1	
Others	Peritonitis	2		1	1	
Total		8		5	2	1

Table 15 Bacteriological Response to 6315-S

Organisms	No. of cases	Eradicated	Persisted
<i>S. epidermidis</i>	1	1	
<i>E. coli</i>	1	1	
<i>K. pneumoniae</i>	1	1	
<i>E. cloacae</i>	1	1	
<i>P. aeruginosa</i>	1		1

Table 16 Laboratory Findings before and after 6315-S Administration

Case	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Plat. ($\times 10^4$)	GOT (mU/ml)	GPT (mU/ml)	Al-P (BLu/L)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1. T. F. B. A.	235	6.9	26.4	18	16	1.8	76	14.8
	204	6.2	32.0	16	4	—	68	20.2
2. A. Y. B. A.	361	9.2	24.9	16	10	—	84	10.7
	331	8.8	25.0	16	13	—	66	16.9
3. S. H. B. A.	272	8.4	17.6	35	15	1.7	8	0.5
	255	7.6	42.3	27	14	2.0	17	0.7
4. Y. T. B. A.	452	15.0	17.7	48	22	1.8	11	0.6
	403	13.3	10.7	83	57	1.7	14	0.8
5. S. K. B. A.	348	10.4	29.1	13	6	2.0	14	1.1
	394	11.8	29.8	14	5	2.5	16	1.2
6. N. T. B. A.	188	6.4	19.2	11	8	2.2	76	7.2
	204	7.2	20.2	10	6	2.0	84	8.6
7. H. S. B. A.	260	8.3	9.8	46	65	1.2	11	0.4
	254	7.9	3.5	30	40	0.9	15	0.6

IV. 考 察

今回、新しく開発された oxacephem 系抗生剤である 6315-S の抗菌力、吸収、排泄ならびに臨床成績について検討した。

1. 抗菌力

6315-S の抗菌力は、同じ oxacephem 系の LMOX に比してグラム陽性菌に対して改良がなされており、われわれの検討でも *S. aureus* では CEZ, CMZ, CPZ, LMOX など他の cephem 系抗生剤に比し、数段階優れていた。さらに *P. mirabilis*, Indole 陽性 *Proteus*

などのグラム陰性桿菌に対しても LMOX と同等またはそれ以上の抗菌力を示した。

P. aeruginosa に対して本剤は抗菌力はなく¹⁾、著者らの臨床成績での検討でも *P. aeruginosa* のみが持続した。

2. 吸収・排泄

健康成人志願者 4 例に 6315-S 1000 mg を 1 回静注した際の血中半減期は、 $t_{1/2\beta}$ で 56.3 ± 7.7 分と LMOX の 110.4 ± 14.9 分より短い値を示した。

他の第三世代 cephem 系抗生剤との比較では、CMX の $t_{1/2\beta}$ は 0.96 ± 0.66 時間²⁾、CPZ のそれは 2.15 ± 0.22 時間³⁾ であり、本剤の $t_{1/2\beta}$ は CMX とほぼ同等と考えられる。

本剤の吸収・排泄におよぼす Probenecid の影響をみると、 $t_{1/2\beta}$ は 6315-S 単独時で 56.3 ± 7.7 分、Probenecid 併用時で 87.2 ± 12.0 分と明らかに血中濃度低下の遅延が認められた。また尿中排泄は 0 ~ 1, 1 ~ 2, 2 ~ 4, 4 ~ 6, 6 ~ 8 時間ごとで、6315-S 単独時ではそれぞれ 515.3 ± 39.8 mg, 166.0 ± 38.9 mg, 90.5 ± 38.9 mg, 27.3 ± 5.7 mg, 4.7 ± 2.2 mg, Probenecid 併用時ではそれぞれ 413.3 ± 43.7 mg, 173.4 ± 79.5 mg, 117.9 ± 48.8 mg, 65.5 ± 16.0 mg, 32.7 ± 6.3 mg と後者において排泄遅延がみられたが、尿中排泄率では 0 ~ 8 時間までで 6315-S 単独時 80.4 ± 6.5%, Probenecid 併用時 80.3 ± 8.4% と両者間に差はみられなかった。

従来、cephem 系抗生剤の腎排泄機序には糸球体濾過と同時に近位尿管からの分泌があるが、本剤と同じ oxacephem 系で構造式が類似している LMOX は Probenecid 併用時の $t_{1/2\beta}$ は 103.0 ± 8.6 分で、単独時の 103.8 ± 8.2 分と有意差なく、Probenecid の影響は受けず、腎排泄は糸球体濾過が主である⁴⁾。しかし、6315-S は Probenecid の併用で血中半減期は 87.2 ± 12.0 分と本剤単独時の 56.3 ± 7.7 分に比して有意に延長することから、LMOX とは異なり尿管分泌も関与していると考えられる。

腎機能障害者における本剤の血中濃度推移は腎機能が低下するに従い、高い血中濃度が長時間持続した。慢性腎不全患者の非透析時では、血中半減期は 1044.7 ± 573.4 分と腎機能正常者の約 20 倍近い延長を認めた。逆に血液透析時では $t_{1/2\alpha}$ は 11.6 ± 7.8 分と健康成人の $t_{1/2\alpha}$ 11.0 ± 3.6 分とほぼ類似の値を示した。

一般に抗生剤の透析性に与える因子は、抗生剤の分子量、蛋白結合率、ダイアライザーの性能、血液透析施行時の血流量などであるが、6315-S の分子量は 518、蛋白結合率は 28.5% であることから本剤の透析性は良好

といえる。

腎機能障害時における 6315-S の 8 時間尿中排泄率は、Ccr が 90 ml/min. 以下になると 60% 以下になり、明らかな低下が認められた。

以上の通り、腎機能障害者では本剤の血中半減期が延長することから、本剤をこれらの患者に投与する際には腎機能に応じて投与量および投与日数などを考慮しなければならない。

3. 臨床成績

6315-S を内科領域の諸感染症 8 例に使用し、有効 5 例、やや有効 2 例、無効 1 例の成績をえた。

やや有効の 2 例は、慢性腎不全のため CAPD 施行中に *S. epidermidis* による腹膜炎を発症し、本剤を 1 日 1 g、8 日間使用して起炎菌は消失したが、臨床症状が完全には軽快しなかった 1 例と、神経因性膀胱のため膀胱嚢を造設した脳血栓患者の尿路感染症で、尿培養より *K. pneumoniae* および *P. aeruginosa* をいずれも 10^5 /ml 以上検出し、本剤 1 日 1 g、7 日間投与により *K. pneumoniae* の消失と臨床症状の改善を認めたが、*P. aeruginosa* が残存した症例であった。

無効の 1 例は乳癌に起炎菌不明の肺炎を併発した症例で、本剤 1 日 2 g、7 日間使用したが、臨床症状および検査所見は改善しなかった。本症例は癌末期の患者で全身状態が悪く、他の抗生剤も無効のいわゆる難治症例であった。

なお、副作用および臨床検査成績の異常は 1 例も経験されなかった。

以上より、グラム陰性桿菌への抗菌力を保持しながら、グラム陽性球菌に対して第一世代の cephem 系抗生剤と同等もしくはそれ以上の抗菌力を有する本剤は、近年、グラム陰性桿菌感染症のみならずブドウ球菌感染症も注目されている折から、大いに期待できる抗生剤といえる。

文 献

- 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 Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy October 8 ~ 10, 1984
- 上田 泰, 斎藤 篤, 嶋田甚五郎, 大森雅久, 柴孝也, 山路武久, 井原裕宣, 北條敏夫, 加地正伸, 三枝幹文, 宮原 正: Cefmenoxime (SCE-1365) にかんする臨床的研究. *Chemotherapy*

- 29 (S-1) : 356~366, 1980
- 3) 上田 泰, 松本文夫, 斎藤 篤, 嶋田甚五郎, 大森雅久, 柴 孝也, 山路武久, 井原裕直, 北條敏夫, 宮原 正 : Cefoperazon (T-1551) にかんする臨床的研究。Chemotherapy 28 (S-6) : 369~383, 1980
- 4) 上田 泰, 嶋田甚五郎, 松本文夫, 斎藤 篤, 大森雅久, 柴 孝也, 山路武久, 井原裕直, 北條敏夫, 宮原 正 : 6059-S にかんする臨床的研究。Chemotherapy 28 (S-7) : 370~385, 1980

CLINICAL INVESTIGATION OF 6315-S (FLOMOXEF)

TOSHIO HOJO, ATSUSHI SAITO, JINGORO SHIMADA
 KOYA SHIBA, TAKEHISA YAMAJI, MASANOBU KAJI
 KUMIKO NAGUMO and TADASHI MIYAHARA

Second Medical Department, Tokyo Jikei-kai Medical College

YASUSHI UEDA

Tokyo Jikei-kai Medical College

A new type of oxacephem for injection, 6315-S (flomoxef) was studied, yielding the following results.

1) Antibiotic activity

All MIC's were below $3.13 \mu\text{g/ml}$, as measured by adding a dilution (1:100) to strains of *S. aureus*; this was superior to cefazolin (CEZ) and cefoperazone (CPZ) by 3 to 4 and to cefmetazole (CMZ) and latamoxef (LMOX) by 4 to 5 dilution steps. MIC's were below $1.56 \mu\text{g/ml}$ against *P. mirabilis* and indole-positive *Proteus*, as good as or slightly better than LMOX, and better than CMZ and CPZ by 2 to 3 steps.

2) Absorption and excretion

Four healthy adult volunteers were i.v. injected once each with 6315-S and LMOX (1,000 mg). The former drug showed a serum level of $90.8 \pm 19.5 \mu\text{g/ml}$ 5 min after injection and decreased with a half-life of 56.3 ± 7.7 min in serum (β -phase), decreasing to $0.4 \pm 0.1 \mu\text{g/ml}$ at 6 h. By comparison, the LMOX level was $118.8 \pm 11.1 \mu\text{g/ml}$ 5 min after injection and then decreased with a serum half-life of 110.4 ± 14.9 min (β -phase). Combination with probenecid retarded 6315-S decrease in serum and prolonged serum half-life to 87.2 ± 12.0 min. Under these conditions, urinary excretion was retarded, but recovery 8h after administration was $80.3 \pm 7.4\%$ with no significant difference from results using 6315-S alone ($80.4 \pm 6.5\%$).

In patients with renal dysfunction, serum levels of 6315-S were maintained longer as renal function diminished. In cases with Ccr of 50 ml/min. or less, serum half-life was twice or more that in healthy adults. The present drug was well hemodialyzed.

3) Clinical results

One to four grams of 6315-S per day were given for 5-16 days to 8 patients with internal infections. The results were : effective 5, slightly effective 2, and ineffective 1. The drug removed all isolated pathogenic bacteria; — *S. epidermidis*, *E. coli*, *K. pneumoniae* and *E. cloacae* — except *P. aeruginosa*.

No side-effects or abnormal laboratory tests were observed.