

6315-S (Flomoxef) の基礎的・臨床的研究

熊田徹平・深田智子・清水喜八郎

東京女子医大 内科

小出桂三

国立王子病院

山口 一

いわき市立総合磐城共立病院

新しい oxacephem 剤, 6315-S (Flomoxef) について基礎的, 臨床的検討を行ない, 以下の成績が得られた。

1) 6315-S の体内動態について

本剤の血中濃度 β 相半減期は平均 0.76h であった。尿中回収率は 6h までで平均 91.6% であった。

Probenecid を併用した場合, 6315-S の血中濃度半減期は延長し, β 相半減期は 1.47h と約 2 倍延長した。尿中回収率は 0~1h で 20~30% の減少が認められた。

コンピューターによるシミュレーションでは, 本剤 1g 静注直後では尿細管分泌と糸球体濾過がほぼ同じであるが, その濃度が低下すると尿細管分泌が優位となった。

腎不全例の血中濃度半減期は Ccr 5 ml/min 以下では著明に延長した。

2) 臨床成績

6315-S を使用した 7 例は全例有効であった。副作用として 1 例に発疹を認めた。GOT・GPT・Al-P の上昇が 1 例に認められた。

6315-S (Flomoxef : FMOX) は塩野義製薬 (株) にて開発された新しい oxacephem 剤である。抗菌力ではグラム陰性菌については *Pseudomonas aeruginosa* を除き Latamoxef とほぼ同じであるが, *Staphylococcus* とくに Methicillin-Resistance *Staphylococcus aureus* (MRSA) にも抗菌力を示すことが特長である。

今回, 6315-S について基礎的・臨床的に検討を行ったので報告する。

I. 体内動態

1. 方法

1) 健常成人例

健常成人男子ボランティア 3 名に対し, 6315-S 1g を 5% ブドウ糖液 20 ml に溶解, 1 min 30 sec かけて one shot 静注した際の血中濃度, 尿中回収率を検討した。

血液検体は静注終了後 2 min, 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 3 h, 4 h, 6 h の各時点で採取し, 血清を分離した。尿検体は静注後 1 h, 2 h, 4 h, 6 h の各時点で全

量を採取し, 尿中濃度・尿量を測定し, 尿中回収率を計算した。

次に, 本剤の排泄過程を検討する目的で, Probenecid 併用時に, 上記と同様の検討を 1 週間間隔で cross over にて行なった。Probenecid は①本剤静注 30min 前に 1g を経口投与, ②本剤静注 2 h 前に 1g, 静注 1 h 前および静注直後に各 0.25g を経口投与, 以上 2 種の投与方法を行なった。

6315-S およびその代謝物 (HTT), Probenecid の薬剤濃度は血清, 尿とも高速液体クロマトグラフィー法により測定した。

2) 腎不全例における血清濃度

本剤を投与された透析を要する腎不全症例 6 例について血中濃度推移を検討した。年令は 53~71 歳で, クレアチニン・クリアランス値 (Ccr) は 3 症例が 5 ml/min 以下であり, 他の症例は 15~25 ml/min であった。

本剤 1g を 3 min かけて one shot 静注し, 静注後 15 min, 30 min, 1 h, 3 h, 6 h の各時点で血液検体を採取した。

Fig. 1 Serum concentration of 6315-S (1g,i.v.) with and without Probenecid (p.o.)

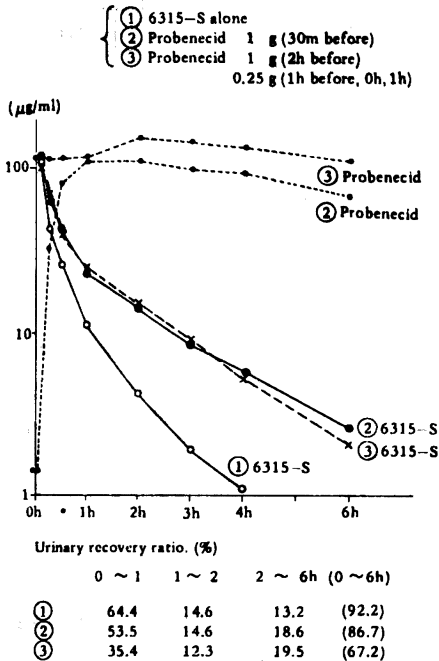


Fig. 3 Serum concentration of 6315-S (1g,i.v.) with and without Probenecid (p.o.)

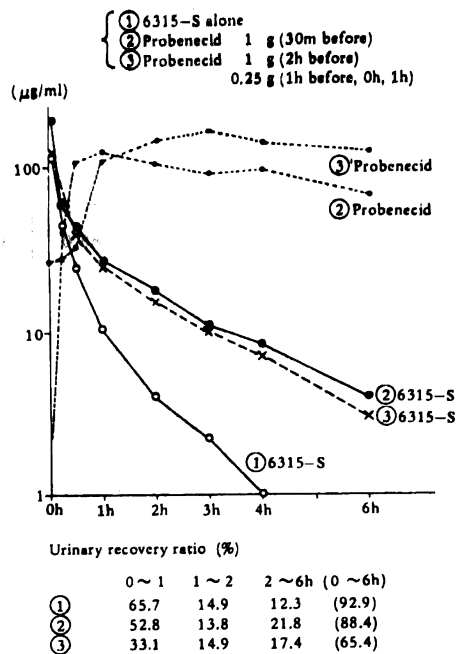
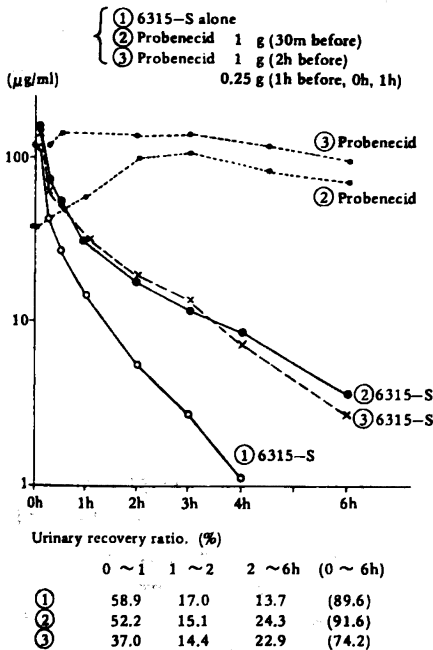


Fig. 2 Serum concentration of 6315-S (1g,i.v.) with and without Probenecid (p.o.)



2. 成績

1) 健康成人例

血中濃度および尿中回収率の成績はFig. 1 ~ 3 に示すごとくである。

単独投与時の血中濃度は静注後 2 min において平均 126.2 µg/ml であり、β相半減期は平均 0.76 h であった。尿中回収率は 0 ~ 1 h で平均 63.0%、0 ~ 6 h では平均 91.6%であった。

Probenecid を併用した場合、Probenecid 1 g を静注 30 min 前に投与した時の Probenecid 血中濃度は静注前に 1 例で 38.5 µg/ml を呈したが、他は低く、30 min 以後 100 µg/ml を超えた。一方、2 h 前より 1.5 g を分 3 服用した場合、静注時の Probenecid 血中濃度は 1 例で 27.1 µg/ml と低かったが、他は 100 µg/ml を超えており、以後 100 µg/ml 以上の値を示した。Probenecid 併用により、6315-S の血中濃度は半減期の延長を示し、β相半減期は平均 1.47 h とほぼ 2 倍に延長した。尿中回収率では静注時 ~ 静注後 30 min の Probenecid 濃度により 0 ~ 1 h の回収率は 33.1 ~ 37.0% となり、21.9 ~ 32.6% の減少が認められた。

この成績をもとに、クレアチニン・クリアランスより糸球体濾過からの排泄速度を、他の腎排泄が尿細管分泌

Table 1 Serum Levels of 6315-S in renal insufficient cases.

No.	Sex	Age	Ccr (ml/min)	Serum levels of 6315-S ($\mu\text{g/ml}$)					Half life (h)	
				15 min	30 min	1 h	3 h	6 h	(α)	(β)
1.	F	53	<5	97.0	92.0	86.0	73.0	56.0	0.17	8.09
2.	M	70	<5	79.0	71.6	66.4	56.0	44.8	0.18	9.05
3.	F	62	<5	106.0	100.0	85.0	71.0	59.0	0.47	12.87
4.	M	71	16.6	87.0	69.0	60.0	25.0	13.4	0.13	2.12
5.	M	54	17.3	95.4	83.4	68.4	37.2	23.4	0.80	5.45
6.	M	—	25.3	88.0	64.0	43.6	21.4	8.4	0.23	2.23

によると仮定した場合のコンピューターによるシミュレーションでは、6315-Sの排泄は静注直後では尿細管分泌と糸球体濾過がほぼ同じであるが、6315-Sの濃度が低下すると尿細管分泌が優位となった。また、尿細管への親和性は比較的高いものと推測された。

6315-Sの代謝物であるHTTは単独投与時では静注2min後で1.67~2.41 $\mu\text{g/ml}$ 、Probenecid併用時では2.08~2.48 $\mu\text{g/ml}$ と変わらず、その後はいずれも漸減した。

2) 腎不全例

腎不全例における血中濃度の成績はTable 1に示すごとくである。前述の健康成人のCcrが90ml/min前後、 β 相半減期が0.76hであったのに対し、Ccrが5ml/min以下の群では β 相半減期は8.1~12.9hと著明に延長し、静注6h後でも45~59 $\mu\text{g/ml}$ の血中濃度がみられた。一方、Ccrが15~25ml/minの群では β 相半減期は2.12~5.45hと延長しており、静注後6hでの血中濃度は8.4~23.4 $\mu\text{g/ml}$ であった。

II. 臨床効果

1. 対象、投与方法

対象患者は当科入院中の同意の得られた7症例(重複例1件)であり、男性4例、女性3例であった。年齢は16~76歳であった。

検討症例は疾患別では敗血症・心内膜炎3例、尿路感染症1例、呼吸器感染症2例、扁桃炎1例であった。

6315-Sは1回1~2gを1日2~3回、100mlに溶解、点滴静注にて投与した。1日投与量は1~4gで、投与日数は4~21日であった。

投与前の皮内テストは全例陰性であった。

効果判定：臨床効果判定は自覚所見および検査所見の改善をもって有効、やや有効、無効の3段階で行ない、細菌学的効果判定は原因菌の消長により判定した。

2. 成績

本剤投与による臨床成績はTable 2に示すごとくであり、原因菌は*Staphylococcus aureus* 3例、*Escherichia coli* 1例、*Klebsiella* 1例であり、他は不明であった。

細菌学的効果では上記の菌はいずれも消失した。

臨床効果は全例有効であったが、以下、いくつかの症例について詳述する。

Case 1は心臓手術後、手術創および血液より*S. aureus*を検出した症例で、埋設異物の周囲の感染と考えられた。検出菌はABPC、CEZに対しディスク法で(++)と感性を示していたが、ABPC、CTMの投与は無効であり、本剤投与を行なった。投与後、血液、創部滲出液とも菌は消失した。下熱、白血球数の改善がみられ、臨床効果は有効とした。

Case 5はCase 1と同一症例で、臨床症状改善にて本剤を中止していたが、再び発熱し、血液、創部滲出液より*S. aureus*を検出した。本剤の投与により菌は消失し、臨床症状も改善したが、投与終了後、再び創部滲出液より*S. aureus*を検出した。心周囲の埋設材料の汚染と考え、除去手術を行ない、その後は再燃を認めなかった。埋設材料中の菌は消失しなかったが、敗血症は改善しており、臨床効果は有効と判断した。

Case 6は小児期に心臓手術の既往をもち、反復する発熱にて入院、入院時血中より、 α -*Streptococcus*を検出。ペニシリン剤にて臨床症状の改善を認め、菌も消失したが、中止後再び発熱を認めた。菌は検出されなかった。CTMを投与し、改善を認めたが、中止後1週間で発熱を認め、再びCTMを投与したが、投与10日目に発熱があり、CMDに変更したが、7日目に発熱を認め、本剤に変更した。本剤に変更後、高熱は認めなかった。途中、血液より*P. aeruginosa*が検出され、微熱がみられたが、輸液セットの汚染が原因であった。セットの変更により微熱は消失し、*P. aeruginosa*も消失

Table 2 Clinical Data of 6315-S therapy

Case	Age	Sex	Clinical Diagnosis	Dose (/day) Days	Bacterial Effect	Clinic Effect	Side Effect
1	15	M	Sepsis Ope. Wound Infection	2.0g × 2 21	<i>S. aureus</i> Blood (+) → (-) Wound (+) → (-)	(+)	(-)
2	76	F	Acute Cystitis	1.0g × 3	<i>E. coli</i> 10 ⁷ → (-)	(+)	(-)
3	32	F	Pneumonia	1.0g × 3	<i>S. aureus</i> (+) → (-)	(+)	GOT 11→45 GPT 18→37 A1-p8.6→13.3
4	43	M	Pneumonia	1.0g × 2 2 1.0g × 1 15	<i>Klebsiella</i> (+) → (?)	(+)	(-)
5	15	M	Sepsis Ope. Wound Infection	2.0g × 2 21	<i>S. aureus</i> Blood (+) → (-) Wound (+) → (-)	(+)	(-)
6	26	M	Endocarditis	2.0g × 2 21	(α - <i>Strept.</i>) <i>P. aerug</i> (-) → (+)	(+)	(-)
7	19	F	Acute Tonsillitis	2.0g × 2 4	unknown	(+)	Eruption

した。原疾患に関しては臨床効果は有効と判断した。

Case 7は急性扁桃炎例で原因菌は不明であったが、本剤投与により症状が改善した。投与4日目になり、発疹を認め、投与を中止したが、臨床症状・CRPの改善が認められたので、臨床効果は有効と判断した。

副作用はCase 7で発疹がみられたが、投与中止により消失した。

本剤投与前後における臨床検査成績をTable 3に示したが、Case 3においてGOT, GPT, A1-Pの上昇を認めたが、投与中止により改善した。他には本剤によると思われる異常は認められなかった。

Ⅲ. 考 按

6315-Sはoxacephem型の新しい抗生剤であり、その抗菌力はLatamoxefとほぼ同様であるが、*Staphylococcus*に抗菌力を示すことが特長であり、*P. aeruginosa*には無効である^{1, 2)}。

全国の諸施設での成績が研究会において報告され、そ

の有用性が報告された³⁾。

体内動態では、本剤の β 相半減期は0.63~1.03hと報告され^{3, 4)}。われわれの成績でも同様であった。本剤の排泄の早いことの一因として、血清蛋白結合率の低さが考えられる。本剤の蛋白結合率は10~100 μ g/mlの濃度では31~28%程度であり、他のcephem剤に比べて低く、約60%のLatamoxefに比べても低い。これは本剤の特徴と考えられ、遊離血中濃度の上昇、良好な組織移行が期待される。

われわれのシミュレーションの成績では、本剤の腎からの排泄の主体は尿管分泌であるが、糸球体濾過も特に高濃度では尿管分泌と同程度の排泄速度を示すものと計算された。Probenecid併用時、Probenecidの血中濃度が100 μ g/ml前後の場合、尿管分泌の抑制により β 相半減期は1.47h程度に延長した。一方、Ccrが5ml/min以下の場合、排泄は遅延したが、15~25ml/minでは β 相半減期が2.1~5.4hと延長し、他施設の報告ではCcrが約30ml/minの場合、半減期は

Table 3 Laboratory Data before and after 6315-S Therapy

	Case 1			Case 2		Case 3			Case 4	
	before	2 weeks	after	before	after	before	after	7 days after	before	after
RBC	467	453	501	391	387	422	383		275	275
Hb	14.5	13.6	15.3	12.7	12.6	12.2	11.4		8.0	8.0
Ht	42	40	47	38	36	36	33		25	26
Plt($\times 10^4$)	15	14	20	19	20	21	34		19	21
WBC	10100	6700	6700	8400	5200	9200	5100		18300	6900
GOT	12	25	19	17	19	11	45	28	21	24
GPT	6	7	14	8	11	18	37	24	16	29
Al-P	12.8	16.7	15.1	3.8	4.8	8.6	13.3	20.0	616	767
T.B.	1.2	0.8	0.8		0.3	0.2	0.2		1.9	1.3
BUN	17.9		13.6	20.4	15.9	15.8	12.8		41.8	52.4
Cr	0.9		0.6	1.0	0.8	1.0	0.6		9.1	11.0
Na	134	136	143	139	136	141	137		141	132
K	3.2	3.6	4.0	3.9	4.9	4.2	4.2		4.1	3.8
Cl	94	97	101	99	107	112	108		100	107
CRP	3+	2+	1+	2+	-	6+	-			

	Case 5			Case 6			Case 7	
	before	2 weeks	after	before	2 weeks	after	before	after
RBC	486	502	479	452	462	492	449	434
Hb	15.0	15.3	14.5	9.9	9.9	10.4	13.5	13.9
Ht	43	45	43	31	32	33	39	40
Plt($\times 10^4$)	11	27	24	26	32	31	23	25
WBC	9600	10000	10500	11900	4300	5400	23200	7200
GOT	15	14	13	23	18	17	188	120
GPT	8	12	5	34	8	16	215	137
Al-P	12.0	15.0	13.2	7.9	5.3	6.0	41.6	60.6
T.B.				0.9	0.4	0.4	3.8	3.7
BUN	8.9	15.1	10.5	16.9	13.0	14.2	9.9	9.8
Cr	0.7	0.5	0.5	0.9	0.9	0.8	0.6	0.7
Na	141	145	140	141	143	143	135	134
K	3.9	4.4	4.0	3.6	4.1	4.2	4.0	4.9
Cl	102	106	107	101	105	104	103	99
CRP	7.4	2.9	8.6	13.0	0.6	(-)	(+)	(-)

1.2~3.4 h とされており、腎不全患者に対して投与する場合、Ccr 20 ml/min 前後が本剤投与時に排泄遅延に充分注意すべき指標と考えられる。

臨床成績では 7 例に対して使用したが、全例有効で

あった。Case 1, 5 において、埋設材料周辺の病巣に対し、感受性を示す CTM が無効であったが、本剤が有効であったことは、本剤の遊離血中濃度が高いことより組織移行が良いためと考えられた。

副作用は1例で発疹を認め、臨床検査成績では1例で GOT, GPT, Al-P の上昇がみられた。本剤を臨床的に使用する場合、肝機能検査値に対して注意が必要と考えられる。

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 Parenteral : Bacteriological *In Vitro* and *In Vivo* Study. 24th ICAAC, Abst. 201, Oct. 8-10, 1984 (Washington)
- 3) 6315-S 研究会記録. 1984 (東京)
- 4) YASUNAGA, K. ; H. YAMADA, T. YOSHIDA, & K. UCHIDA : Pharmacokinetics and Safety of 6315-S in Normal Volunteers. 24th ICAAC, Abst. 189, Oct. 8-10, 1984 (Washington)

PRECLINICAL AND CLINICAL EVALUATION OF 6315-S (FLOMOXEF)

TEPPEI KUMADA, TOMOKO FUKADA, and KIIHACHIRO SHIMIZU
Department of Internal Medicine, Tokyo Women's Medical College

KEIZO KOIDE
Department of Internal Medicine, Ohji National Hospital

HAJIME YAMAGUCHI
Department of Internal Medicine, Iwaki Kyoritsu General Hospital

We performed basic and clinical studies on a new oxacephem derivative, 6315-S (Flomoxef) and obtained the following results :

1) Pharmacokinetics

Mean serum half-life (β -phase) of this drug was 0.76 h. Mean recovery rate in urine within the first 6 h was 91.6%.

In combination with probenecid, the serum half-life was prolonged, namely, almost doubled to 1.47 h. Recovery rate within 1 h was reduced by 20~30%.

A computer simulation revealed that renal tubular secretion, directly after i. v. injection, was nearly identical with glomerular filtration, but as blood concentration decreased, the former became predominant.

In renal failure cases, the serum half-life was markedly prolonged in cases Ccr was under 5 ml/min.

2) 6315-S showed clinical efficacy in 7 cases treated. As a side effect, one patient exhibited exanthema, and another, an increase in GOT, GPT and Al-P.