

## 6315-S (Flomoxef) における基礎的・臨床的検討

島田 馨・稲松孝思・浦山京子  
岡 慎一・安達桂子・上條仁子  
東京都老人医療センター内科

*C. difficile* 61 株と、血液培養から分離され、CEZ に  $>100 \mu\text{g/ml}$  の *S. aureus* 20 株に対する 6315-S の MIC を測定した。*C. difficile* に対する MIC は  $3.1 \sim 25 \mu\text{g/ml}$  に分布していたが、MIC は  $12.5 \mu\text{g/ml}$  であった。耐性 *S. aureus* のうち 11 株は  $12.5 \mu\text{g/ml}$  以下で、25, 50,  $100 \mu\text{g/ml}$  で各 2 株が発育阻止され、 $>100 \mu\text{g/ml}$  の MIC を示したものは 3 株にすぎなかった。

6315-S (Flomoxef) 1 g 静注時の血中濃度、尿中排泄を健康成人と老年者で対比した。T 1/2  $\beta$  は健康成人が 42 分、老年者が 84 分であり 6 時間までの尿中回収率は前者で 90%、後者で 81% であった。

顆粒球減少例の *S. aureus* 敗血症を含む 7 例の臨床例 (敗血症 2, 胆道感染症 3, 丹毒, 肺炎 各 1 例) に使用し、著効 5, 有効 2 の効果が得られた。副作用はなく、臨床検査値異常は 1 例に GPT 軽度上昇がみられたのみであった。

6315-S (Flomoxef : FMOX) は塩野義製薬研究所で開発されたオキサセフェム系新抗生物質で、既存の第三世代セフェム剤と比較した場合グラム陰性桿菌にはほぼ同等の、黄色ブドウ球菌には数段階すぐれた抗菌力を有している。今回 6315-S の *Staphylococcus aureus*, *Clostridium difficile* に対する最小発育阻止濃度 (MIC) を測定し、老年者に投与した場合の血中濃度の推移と、7 例について臨床効果を検討したのでその結果を報告する。

## I. 対象・方法

1. *S. aureus*, *C. difficile* に対する抗菌力

*S. aureus* は血液培養から分離された株のうち、Cefazolin (CEZ) に  $>100 \mu\text{g/ml}$  の高度耐性株に対する 6315-S の MIC を化療標準法で測定した。測定条件は使用培地が Muller-Hinton 寒天 (BBL), 接種菌量は  $10^8 \text{CFU/ml}$ ,  $35^\circ\text{C}$  18 時間培養で MIC を判定した。*C. difficile* すべて臨床由来株で、MIC 測定は化療標準法に則り、GAM 寒天 (日水) に  $10^8 \text{CFU/ml}$  の菌液をマイクロプランターで接種、ガスパックジャーを用いて 48 時間培養後に MIC を判定した。

## 2. 健康成人および老年者での血中濃度の測定

血清クレアチニン値が  $<1.5 \text{mg/dl}$  の老年者 3 名と  $1.9 \text{mg/kg}$  に上昇している老年者 1 名に 6315-S 1 g を 3 分かけて one-shot 静注し、血中濃度と尿中回収率を経時的に測定した。なお対照として健康成人 4 名につ

き、6315-S 1 g one-shot 静注時と 2 時間点滴静注時の血中濃度、尿中回収率を測定した。検体の濃度測定は *Escherichia coli* 7437 を検定菌とする、agar well 法 (Tryptosoy agar-栄研) による。

## 3. 臨床的検討

老年者 7 例に使用した、対象疾患は敗血症 2, 胆道感染症 3, 肺炎, 丹毒各 1 である。6315-S の効果判定は以下の基準による。著効: 投与開始 3 日以内に解熱傾向が現われ、1 週間以内に平熱に復し、投与終了時には感染症の症状は消失し、CRP 等の各種検査成績も正常に復したもの。有効: 解熱までの日数は著効の基準より遅延したが、投与終了時には症状の消失と検査成績の正常化をみたもの。やや有効: 平熱に復するまでには至らなかったが、感染症による症状・検査値異常の部分的改善がみられたもの。無効: 効果がみられなかったもの。なお 6315-S 投与による副作用や、投与前後の肝機能、腎機能、血液像、凝固能などを検討した。

## II. 成績

1. *S. aureus* および *C. difficile* に対する MIC

血液培養より分離された CEZ 高度耐性の *S. aureus* 20 株に対する 6315-S の MIC を Fig. 1 に示したが、 $\leq 12.5 \mu\text{g/ml}$  で 11 株が、25, 50,  $100 \mu\text{g/ml}$  で各 2 株が発育を阻止され、3 株が  $>100 \mu\text{g/ml}$  の MIC を示した (Fig. 1)。

*C. difficile* 61 株に対する 6315-S の MIC は  $3.1 \sim$

Fig. 1 Antimicrobial activities of 6315-S on 20 blood isolates of CEZ resistant *S. aureus*

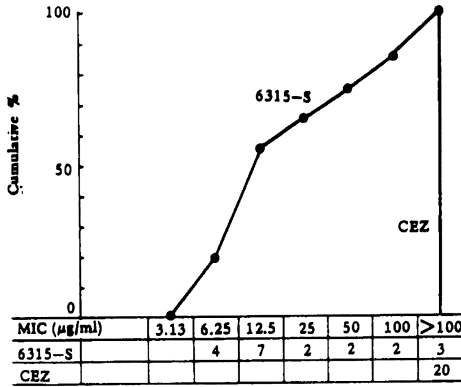
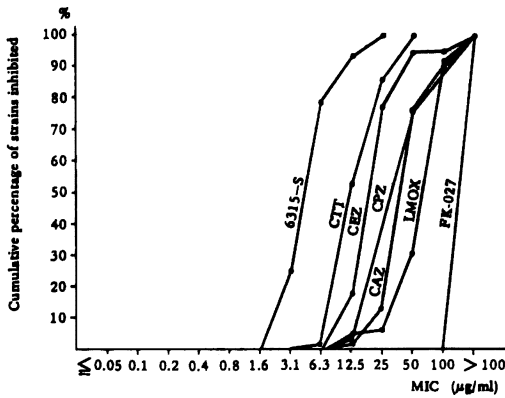


Fig. 2 MICs of cepheims and oxacepheims for 61 strains of *C. difficile*

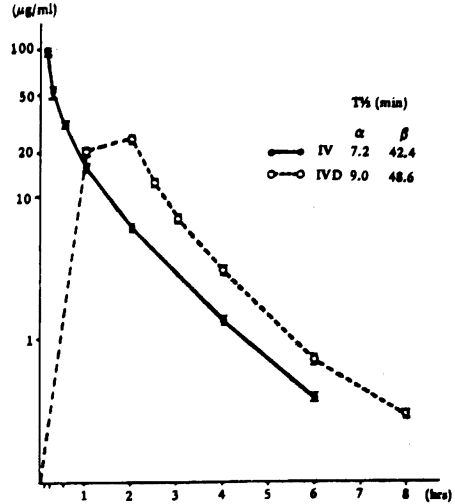


12.5 µg/ml に分布し、MIC<sub>50</sub> は 6.3 µg/ml で、CEZ, Cefoperazone (CPZ), Cefotetan (CTT), Lata-moxef (LMOX), Cefazidime (CAZ), など測定に供した既存のセフェム剤、オキサセフェム剤の中で最も抗菌力がすぐれていた (Fig. 2)。

2. 健康成人および老年者での血中濃度の測定

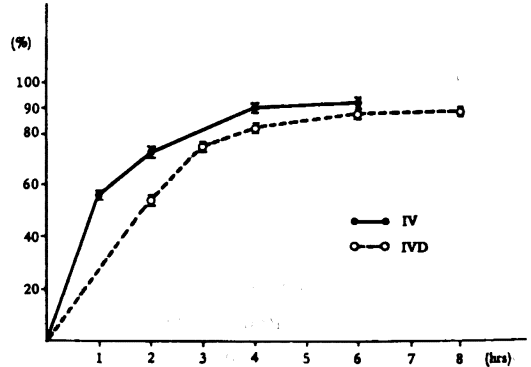
健康成人 4 名 (年齢 20.8 ± 0.5 歳, 体重 63.8 ± 4.7 kg) に 6315-S 1 g の one-shot 静注と 2 時間点滴静注の cross over の成績を Fig. 3, 4 に示す。one-shot 静注では、5 分後に 92.0 ± 6.2 µg/ml の血中濃度をしめし、以後 α 相 7.2 分, β 相 42.4 分の血中半減期をしめしながら漸減し、6 時間までに 90% が尿中に排泄される。2 時間点滴では点滴終了時の血中濃度は 25.4 µg/ml で、血中半減期は α 相が 9 分, β 相が 48.6 分で、6 時間までの尿中回収率は 86.2% であった。血中濃度-時

Fig. 3 Plasma levels of 6315-S (1g IV vs IVD) younger volunteers (n=4)



	Age	B.W. (kg)	V <sub>0.5</sub>	Plasma levels (µg/ml)								T½ (min)		AUC µg·hr/ml		
				1/2	1/4	1/2	1	2	2.5	3	4	6	8		α	β
IV (Mean ± SD)	20.8 ± 0.5	63.8 ± 4.7	0	92.0 ± 6.2	52.9 ± 10.0	30.8 ± 3.5	15.5 ± 1.9	6.0 ± 6.0	—	—	1.3 ± 0.3	0.3 ± 0.1	—	7.2	42.4	61.0
IVD (Mean ± SD)	20.8 ± 0.5	63.8 ± 4.7	0	—	—	—	25.4 ± 0.6	12.2 ± 2.2	7.1 ± 1.8	3.2 ± 0.8	0.7 ± 0.3	0.2 ± 0.1	9.0	48.6	59.1	

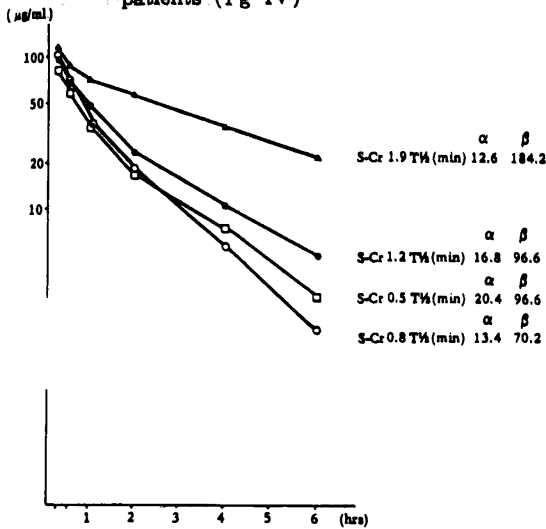
Fig. 4 Urinary recovery of 6315-S (1g IV vs IVD) Younger volunteers (n=4)



	Age	B.W. (kg)	conc. (µg/ml)	Urinary recovery				
				0~1 (hr)	1~2	2~4	4~6	0~6
IV (Mean ± SD)	20.8 ± 0.5	63.8 ± 4.7	11550 ± 2706	4307 ± 2245	885 ± 662	237 ± 168	—	
			rate (%)	57.8 ± 1.9	18.6 ± 2.2	11.1 ± 3.4	2.5 ± 1.4	90.0 ± 3.1

	Age	B.W. (kg)	conc. (µg/ml)	Urinary recovery					
				0~2 (hr)	2~3	3~4	4~6	6~8	
IVD (Mean ± SD)	20.8 ± 0.5	63.8 ± 4.7	4767 ± 3438	4818 ± 1922	1895 ± 651.9	888.8 ± 172.9	148.5 ± 57.9	—	
			rate (%)	53.7 ± 1.5	19.6 ± 4.0	7.3 ± 1.2	5.6 ± 1.6	1.2 ± 0.5	87.4 ± 6.4

Fig. 5 Plasma levels of 6315-S in aged patients (1g IV)



No.	Age	Sex	B.W. (kg)	S-Cr	Ccr	Plasma levels (µg/ml) (hrs)						
						Bef.	1/4	1/2	1	2	4	6
①	71	F	51	0.8	94.8	0	105	69.0	37.6	18.4	5.3	1.5
②	85	F	26	0.5	-	0	81.0	59.6	34.6	18.2	7.2	2.6
③	70	M	45.5	1.2	-	0	98.0	69.6	45.6	23.2	10.2	4.9
④	72	F	47	1.9	17.7	0	106	88.0	70.0	55.2	34.8	22.0

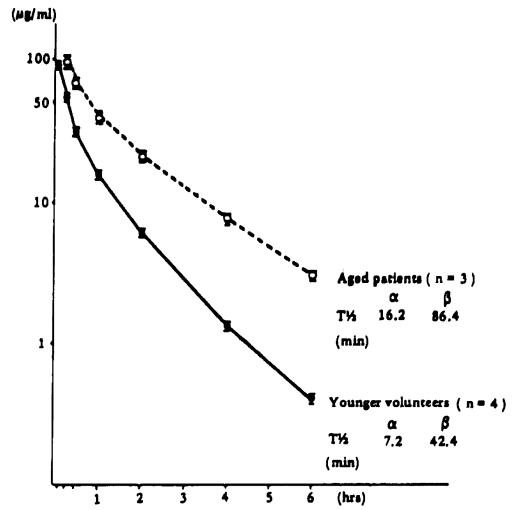
間曲線下面積 (AUC) は one shot 静注で 61.0 µg · hr/ml, 2 時間点滴静注で 59.1 µg/ml とほぼ同じ値を示した。このように one shot 静注と 2 時間点滴静注の際の薬動力学定数は同じと考えられるので, 老年者では one shot 静注だけの検討にとどめた。老年者のうち血清クレアチニンが 1.5 mg/dl 以下の 3 例では, 6315-S 1 g 静注 15 分後の血中濃度は平均 94.7 ± 12.2 µg/ml をしめし, 1 時間後 39.3 ± 5.7 µg/ml, 2 時間後 20.7 ± 3.5 µg/ml で 6 時間後も 3.0 ± 1.7 µg/ml の濃度が得られた。これをもとにして得られた β 相の血中濃度の半減期は 86.4 分, AUC は 147 µg · hr/ml であった。なお 1 例に尿中排泄を測定したが, 6 時間までの回収率は 81.4 % であった。血清クレアチニン値が 1.9 mg/dl の 72 才の女性, 1 g 静注 1 時間後に 70.0 µg/ml, 2 時間後 55.2 µg/ml, 6 時間後 22.0 µg/ml, 6 時間までの尿中回収率は 46.1 % と著明な薬剤排泄遅延を示した (Fig. 5)。

健康成人と老年者の血中濃度・尿中排泄の比較を Fig. 6, 7 に, 薬物力学係数より求めた点滴静注時の血中濃度のシミュレーション・カーブを Fig. 8, 9 に示した。

3. 臨床的検討

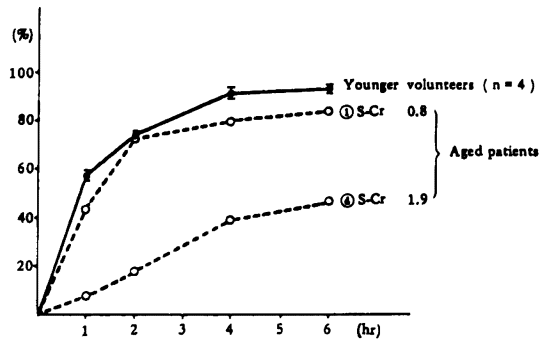
検討した 7 例の内訳は敗血症 2, 胆道感染症 3, 肺炎,

Fig. 6 Plasma levels of 6315-S (1g IV) normal serum creatinine



	Age	B.W. (kg)	Plasma levels (µg/ml) (hrs)						T <sub>1/2</sub> (min)		AUC µg·hr/ml		
			Vod	1/12	1/4	1/2	1	2	4	6		$\alpha$	$\beta$
Younger Volunteers (Mean ± SD)	20.8 ± 0.5	63.8 ± 4.7	0	92.0 ± 0.2	52.9 ± 1.0	30.8 ± 3.5	15.5 ± 1.4	8.0 ± 0.6	1.32 ± 0.3	0.3 ± 0.1	7.2	42.4	61.8
Aged Patients (Mean ± SD)	75.3 ± 8.4	40.8 ± 13.1	0	-	94.7 ± 12.2	66.1 ± 5.0	39.3 ± 5.7	20.7 ± 3.5	7.6 ± 2.5	3.0 ± 1.7	16.2	36.4	1.47

Fig. 7 Urinary recovery of 6315-S (1g IV)



	Age	B.W. (kg)	Urinary recovery					
			0~1 (hr)	1~2	2~4	4~6	0~6	
Younger Volunteers (Mean ± SD)	20.8 ± 0.5	63.8 ± 4.7	conc. (µg/ml) ± 2706	11550 ± 2245	4307 ± 662	885 ± 168	237	—
			rate (%) ± 1.9	57.8 ± 2.2	18.6 ± 3.4	11.1 ± 1.4	2.5 ± 1.4	90.0 ± 3.1

Aged patients	No.	Age	B.W. (kg)	Urinary recovery				
				0~1 (hr)	1~2	2~4	4~6	0~6
①	71	51	conc. (µg/ml)	6450	1210	286	276	—
			rate (%)	43.2	27.2	7.3	3.7	81.4
②	72	47	conc. (µg/ml)	312	650	704	464	—
			rate (%)	8.5	10.2	12.3	15.1	46.1

Fig. 8 Simulated plasma levels of 6315-S (1 g IVD) in Younger volunteers (n=4)

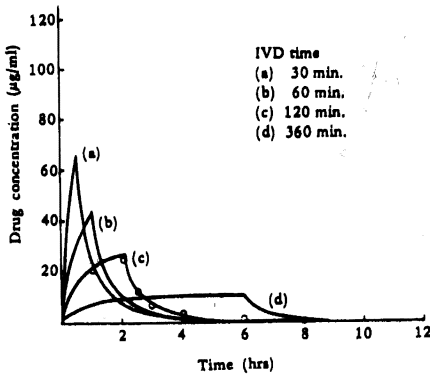


Fig. 9 Simulated plasma levels of 6315-S (1 g IVD) in aged patients (n=3)

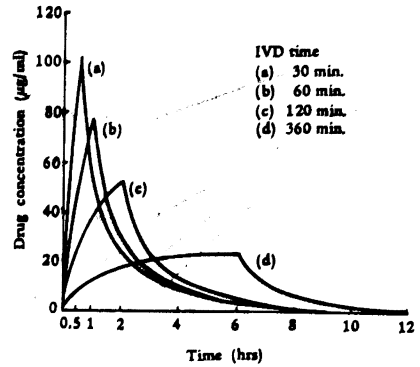


Table 1 Clinical response to 6315-S

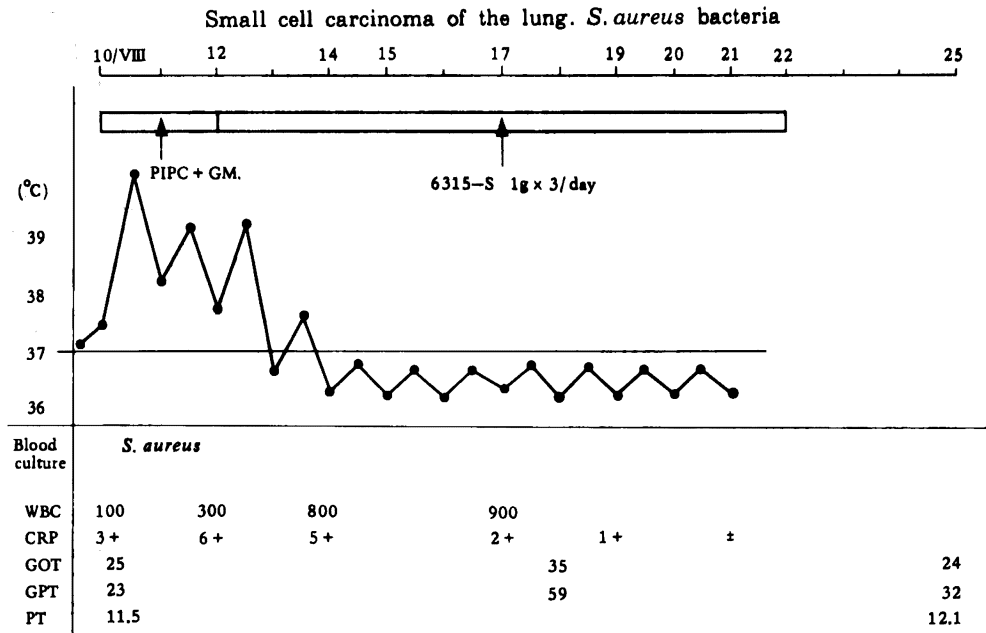
Case	Diagnosis	Bacteriology	Dosage g x time x day	Effect	Adverse effect
1) U. U. 71 · M	Sepsis, UTI	<i>E. coli</i> (MIC < 0.1 µg/ml)	0.5 ~ 1g x 2 x 13 iv	Good	(-)
2) S. T. 68 · M	Sepsis (Lung ca.)	<i>S. aureus</i>	1.0 x 3 x 11 ivd	Excellent	(-)
3) M. I. 69 · F	Cholangitis (Cholelithiasis)	Unknown	0.5 x 2 x 6 iv	Excellent	(-)
4) K. I. 84 · F	Cholecystitis (Gallstone)	Unknown	0.5 x 2 x 8 iv	Excellent	(-)
5) S. S. 85 · M	Cholangitis sepsis (ca. of Papilla Vateri) (common bile duct stone)	<i>E. coli</i> <i>B. fragilis</i>	1.0 x 2 x 7 ivd	Excellent	(-)
6) M. K. 75 · F	Pneumonia (RA)	Unknown	1.0 x 2 x 9 iv	Good	(-)
7) G. S. 86 · M	Erysipelas	β-hemolytic streptococcus (A group)	1.0 x 2 x 15 ivd	Excellent	(-)

丹毒各1である (Table 1)。6315-Sは1回量 0.5 g ~ 1g one-shot 静注 (症例 1, 3, 4, 6), 1g 1 ~ 2時間点滴静注 (症例 2, 5, 7), の方法で1日2回 (症例 2のみ1日3回) 投与した。判明した起炎菌は症例 1の敗血症が *E. coli*, 症例 2の敗血症が *S. aureus*, 症例 5の胆管炎・敗血症が *E. coli* と *Bacteroides fragilis*, 症例 7の丹毒が A群 β 溶連菌であった。

症例 1 U. U. 71歳 男性 昭和 59年 2月 17日肺炎で緊急入院, BRL 28500 を 2月 17日 ~ 3月 5日まで

投与し, 肺炎は治癒したが, 少量の左胸水, ツ反応強陽性, CRP 2+より結核の可能性も考え検査中であった。3月 22日嘔吐とともに 39°Cに発熱, 腰痛出現, 尿は著明に混濁していた。白血球数 8200, 尿と血液培養を施行し, 6315-S 0.5 g 1日 2回の one shot 静注を開始した。尿と血液からは *E. coli* が検出された。6315-S 1週間の投与で尿所見著明に改善し, 尿培養も陰性化した。投与中止翌日に 38.4°Cの発熱をみたので, さらに 6315-S 1日 2g 6日間の追加投与をおこなった。こ

Fig. 10 case 2 S. T. 68 y. o. M.



の発熱は一過性で発熱時にも膿尿、細菌尿はなく尿路感染は治癒しており、発熱の原因は不明のまま残された。6315-S再投与しなくともよかったかとも考えられ、有効と判定した。

症例2 S. T. 68才 男性 昭和59年8月29日より肺小細胞癌に対し ACNU 100 mg, CY 980 mg, MTX 70 mg 投与、以後白血球減少が続き食欲不振に陥ったため高カロリー輸液を施行していた。9月10日40°Cに発熱、血液培養で *S. aureus* を検出、白血球数300、血管カテーテルを抜去し、12日より6315-S 1g 1日3回点滴静注し翌日より解熱傾向が著明で、2日後には平熱となり、順調な経過を辿ったので11日間で投与を中止し、著効と判定した (Fig. 10)。

症例3 M. I. 69歳 女性 と症例4 K. I. 84歳 女性はいずれも胆石に合併した胆道感染症で、0.5 g 1日2回6~8日の投与で速やかに発熱、腹痛等の症状が消失し、著効と判定した。

症例5 S. S. 85歳 男性は5年前黄疸があり胆嚢十二指腸吻合をうけたが、4日前より1日おきに40°Cの発熱が出現、黄疸も増強して入院した。血液培養で *E. coli* と *B. fragilis* が検出されたが、6315-S 1g 1日2回の点滴静注で5日後に平熱に復し黄疸も軽快した。本例はその後外科に転科したが、手術結果は十二指腸乳頭部癌と総胆管結石がみられ、この閉塞機転の上に化膿

性胆管炎が成立していた例であった。6315-Sの効果は著効と判定した。

症例6 M. K. 75歳 女性 は右下肺野の気管支肺炎で1g 1日2回の静注で有効であった。

症例7 G. S. 86歳 男性は右下肢の丹毒で38.4°Cの発熱があったが、1g 1日2回の点滴静注で4日後に平熱となり、1週間後には右下肢の発赤・腫脹も消失し著効と判定した。

全例副作用は認められなかった。使用前後の臨床検査値、凝固機能をTable 2, 3に示したが、症例5では使用後にAPTTが著明に延長しているが、これは本例のDICに対してのヘパリンの影響であって、6315-Sと無関係と考えられる。本例の赤血球の減少(442万→323万)にも同様にDICが一義的役割を演じていたと考えるのが妥当であろう。また症例2で使用1週間目にGPTが23から59に上昇しているが、中止2日目には39に復していた。

### III. 考 察

CEZ 耐性 *S. aureus*<sup>1)</sup> は近年注目されている耐性菌の一つで、多くのセフェム剤は本菌に無力である。抗菌力からはドキシサイクリン・ミノマイシンが優れているが、投与量が1回100 mgで高い血中濃度を得られない難点がある。このCEZに $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ の高度耐性の *S.*

Table 2 Laboratory data of 6315-S

Case	RBC ×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>		WBC ×10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>		eosin. %		BUN mg/dl		Cr mg/dl		GOT IU		GPT IU		ALP IU		U-prot.	
	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a
1) U.U. 71 · M	389	389	8.2	6.4	0	2	16	17	1.1	1.1	17	12	12	9	40	34	+	-
2) S.T. 68 · M	345	307	0.1	1.8	8	0	10.8	9.1	0.8	0.8	25	24	23	32	9.5	7.3	+	-
3) M.I. 69 · F	321	311	9.3	3.2	0	5	25	24	0.8	0.8	183	50	145	58	369	318	-	ND
4) K.I. 84 · F	398	386	10.1	4.5	0	2	35	ND	1.4		31	31	41	41	57	64	±	ND
5) S.S. 85 · M	442	323	14.8	3.9	0		26	7	1.2		167	17	154	16	296	130	±	
6) M.K. 75 · F	289	269	5.4	4.3	1	2.5	8	8	0.4	0.5	17	12	2	5	22	26	±	-
7) G.S. 86 · M	343	395	7.8	4.3	1	1	14	20	0.8	0.9	24	21	13	21	32	39	±	-

Table 3 Coagulation test

Case	Platelete		Platelete aggregability		Prothrombin time		APTT	
	15~35×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>		40~60% (collagen 2 γ)		12.0~13.6sec		29.8~38.8sec	
	bef.	aft.	bef.	aft.	bef.	aft.	bef.	aft.
1) Y. Y. 71 · M	16.2	21.5	75	75	12.8	12.7	53.2	50.2
2) S. T. 68 · M	2.4	0	-	-	11.5	12.1	30.9	25.9
3) M. I. 69 · F	ND	22.3	ND	ND	ND	ND	ND	ND
4) K. I. 84 · F	11.3	43.9	ND	70 (7th day)	11.8	12.0	36.4	36.9
5) S. S. 85 · H	25.0	29.0	-	-	14	14.6	38.6	75↑
6) M. K. 75 · F	19.8	19.7	ND	ND	13.8	ND	39.0	ND
7) G. S. 86 · M	15.3	38.5	ND	79 (7th day)	13.1	ND	35.9	ND

*aureus* の半数以上の株に対し、6315-S は 6.3~12.5  $\mu\text{g/ml}$  の濃度域で発育を阻止しており、メチシリン・セフェム耐性の *S. aureus* 感染症のかなりの症例に期待できると考えられる。第三世代セフェムのほとんどが、メチシリン・セフェム耐性 *S. aureus* は勿論、一般の *S. aureus* にも抗菌力が弱い点を考えると、6315-S が *S. aureus* にも強い抗菌活性を示すことは、本剤の極立った特徴と考えられる。臨床検討例の症例 2 は *S. aureus* 敗血症例で、抗癌の老年者の顆粒球減少という不利な条件下にもかかわらず 6315-S が著効を示した点は、臨床の場でも本剤の特徴を実証した例と考えてよい。また顆粒球減少がありながら短時日で解熱している事実は殺菌能の強さを示唆しているの、今後顆粒球減少例での重症感染症に対する 6315-S の臨床効果は検討に値するものと思われる。

6315-S は *C. difficile* を 6.3~12.5  $\mu\text{g/ml}$  の濃度で

完全に発育を阻止したが、本剤がある程度胆汁に移行し、しかも  $\beta$ -lactamase に極めて安定である点<sup>2)</sup>、症例によっては糞便中に一定濃度以上の本剤が残存する可能性があり、これが *C. difficile* 腸炎発生にどう影響するか興味ある点で、第三相、第四相試験での追跡調査の結果を待ちたい。

6315-S の老年者での体内動態を健康成人のそれと対比すると、 $\beta$ 相の  $T_{1/2}$  は老年者において健康成人の約 2 倍に延長していたが、これは腎排泄型のセフェムに共通する現象であって、血中濃度からみると老年者では 1 g 1 日 2 回の静注ないし点滴静注が基準となると考えられる。健康成人の場合、1 g 投与 6 時間後の血中濃度は 0.7~0.3  $\mu\text{g/ml}$  であり、6315-S の抗菌力からみると通常の感染では 1 g 1 日 2 回投与でも充分効果が期待できるはずであり、compromised host の重症感染症には 1 日 3 回の投与が望ましいと考えられる。

## 文 献

1) 島田馨, 安達桂子, 田中喜久子, 上條仁子, 佐々木宗男, 畠山 勳, 稲松孝思, 浦山京子: セフェムを含む多剤耐性黄色ブドウ球菌の分離状況と利抗菌剤に対する感受性。Chemotherapy 31 : 835 ~841, 1983

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)

ANTIMICROBIAL ACTIVITIES, PHARMACOKINETICS  
AND CLINICAL EVALUATION OF 6315-S (FLOMOXEF)

KAORU SHIMADA, TAKASHI INAMATSU, KYOKO URAYAMA,  
SHINICHI OKA, KEIKO ADACHI and HITOKO KAMIJO  
Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

Antimicrobial activity of 6315-S (Flomoxef) against 61 strains of *C. difficile* and 20 blood isolates of CEZ-resistant ( $MIC > 100 \mu g/ml$ ) *S. aureus*, was determined. MIC's of 6315-S on *C. difficile* ranged from  $3.1-25 \mu g/ml$ , with  $MIC_{90}$  of  $12.5 \mu g/ml$ . Against CEZ-resistant *S. aureus*, 4 strains were inhibited at  $6.25 \mu g/ml$ , 7 strains at  $12.5 \mu g/ml$ , and 2 each at 25, 50,  $100 \mu g/ml$ , respectively while 3 strains had MIC's of  $> 100 \mu g/ml$ . Serum concentration and urinary excretion of 6315-S, were examined on 4 normal adult volunteers and 4 elderly following single i. v. injection of 1 g of the drug.  $T_{1/2\beta}$  was 42 min. with adult volunteers and 84 min. with the elderly. Eighty to ninety percent of the drug was excreted in urine within 6 h. after injection.

Clinical evaluation was performed on 2 patients with septicemia, 3 with biliary tract infection, 1 with erysipelas and 1 with pneumonia. Clinical response was excellent in 5 patients and good in 2. No adverse reactions or abnormal laboratory findings (except slight elevation of GPT) were observed.