

## 6315-S (Flomoxef) にかんする基礎的、臨床的検討

松本文夫・桜井 馨

神奈川県衛生看護専門学校付属病院内科

高橋孝行・杉浦英五郎・田浦勇二

神奈川県衛生看護専門学校付属病院中央検査部

平林哲郎

神奈川県衛生看護専門学校付属病院 薬剤科

新しい oxacephem 系の注射用抗生剤である 6315-S (Flomoxef) の抗菌力、吸収ならびに臨床効果を検討したところ、以下のごとき成績を得た。

1) 臨床分離 *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* 各々 25 株に対する MIC<sub>50</sub> 値はそれぞれ 0.39, 0.1, 0.1, 0.2 μg/ml であり, Cefazolin (CEZ) 耐性株における, MIC<sub>50</sub> は 12.5, 0.78, 25, 1.56 μg/ml であった。

2) 敗血症を併発した急性腎盂腎炎の 1 例 (BUN 37 mg/dl) に 1.0g 1 時間点滴静注した際の血中濃度は点滴終了時に 46.7 μg/ml の値を示したのち 1.06 時間の half life をもって推移し、5 時間後は 0.84 μg/ml であった。

3) 細菌性肺炎, 急性前立腺炎, 急性腎盂腎炎および敗血症を併発した急性腎盂腎炎各 1 例, 計 4 症例に本剤を 1 回 1 g, 1 日に 1~3 回使用した。原因菌の分離しえた 3 例はいずれも *E. coli* でその MIC は 0.1 μg/ml であったが, 全例有効の結果をえた。なお本剤による副作用は認められなかった。

新しく開発された oxacephem 系注射用抗生剤である 6315-S (Flomoxef : FMOX) は, Latamoxef (LMOX) のもつグラム陰性菌と嫌気性菌への強い抗菌力を保持しながら, グラム陽性菌に対しても優れた抗菌力を示す特徴を有する<sup>1~3)</sup>。また CEZ 耐性の *S. aureus* にも, 他の cephem 系剤より強い抗菌力を示すことが報告されている<sup>4)</sup>。

今回われわれは本剤の抗菌力, 吸収, ならびに臨床効果について検討を行なったのでその成績を報告する。

## I. 材料ならびに方法

## 1) 抗菌力

過去 1 年間の臨床材料から分離した *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, および *Proteus mirabilis* それぞれ 25 株と CEZ 耐性 (MIC<sub>50</sub> ≥ 25 μg/ml) の *S. aureus* 21 株, *E. coli* 23 株, *K. pneumoniae* 14 株, *P. mirabilis* 16 株を対象に本剤の最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会標準法に準じて測定した。培地には pH 7.2 MH 寒天培地を使用し, 一夜培養菌液の 100 倍希釈菌液を用

い, その 1 白金耳 (内径 1 mm) を接種した。37°C 24 時間培養後, 完全に発育を阻止された最低の濃度をもって MIC とした。なお, 同時に CEZ, Cefotiam (CTM), Cefmetazole (CMZ), Cefotaxime (CTX), Cefamandole (CMD), LMOX の MIC を測定し, 本剤の抗菌力を比較した。

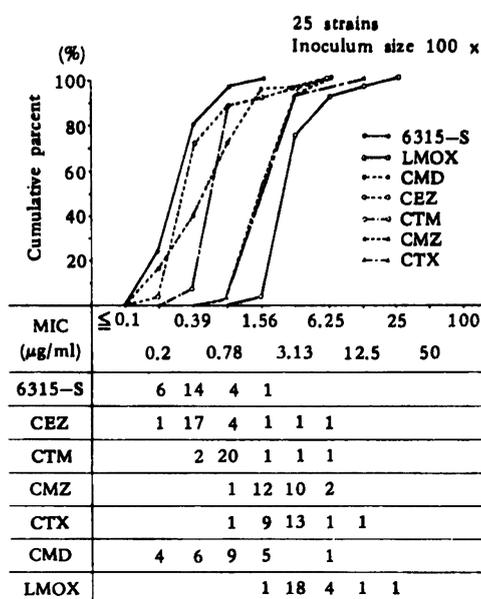
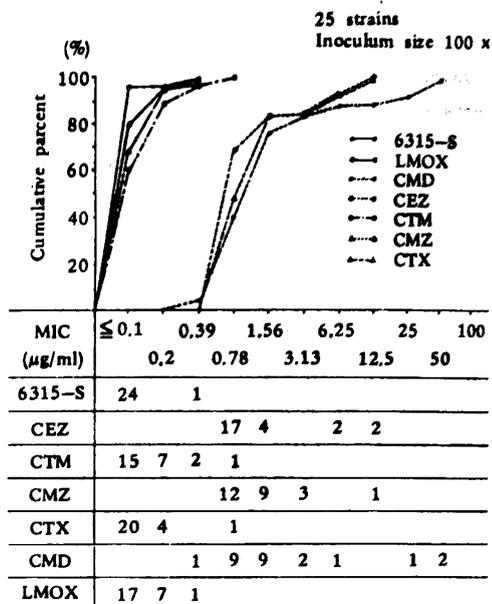
## 2. 血中濃度

本剤使用例のうち敗血症を併発した軽度腎機能低下の急性腎盂腎炎患者 1 例に, 初回 1.0 g 1 時間点滴静注した時の血中濃度を測定した。点滴静注開始後 1 時間 (点滴終了時) および 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 5 時間に採血した。血中濃度の測定は *E. coli* 7437 株を検定菌とした薄層 Cup 法によって行ない, 標準液は, Moni Trol I を用いて作成した。

## 3. 臨床成績

## 1) 対象

対象症例は細菌性肺炎, 急性前立腺炎, 急性腎盂腎炎および基礎疾患に全身性エリトマトーデス (SLE) を有し, 敗血症を併発した急性腎盂腎炎各 1 例の計 4 例で, 性別は男性 3, 女性 1 例であり, 年齢は 34~59 才に分

Fig. 1 Susceptibility of *S. aureus* to 6315-SFig. 2 Susceptibility of *E. coli* to 6315-S

布した。

## 2) 使用方法

本剤の1日使用量は重症度や腎機能の程度に応じて1日1~3gとし、使用期間は5~10日間である。点滴静注に際しては、本剤を5%ブドウ糖液250mlに溶解して1時間かけて注入し、静注時には生理食塩水あるいは20%ブドウ糖液20mlに溶解して5分間で注入した。

## 3) 効果判定

臨床効果判定は本剤使用開始3日以内に自・他覚症状の改善を認めたものを著効、4~7日で改善あるいは正常化のみられたものを有効、改善・正常化がみられなかったか、あるいは不変のものを無効とした。

## II. 成績

### 1. 抗菌力

臨床分離の *S. aureus* 25株に対する6315-SのMICはFig. 1に示すように0.2~1.56 μg/mlに分布し、25株中20株(80%)が0.39 μg/ml以下で発育を阻止された。CEZ, CMDより1~2段階、CTM, CMZ, CTXより2~3段階程度優れた成績であった。

*E. coli* に対する本剤のMICはFig. 2のごとくCTXより若干優れ0.1 μg/ml以下で96%の菌株がそ

の発育を阻止され、LMOX, CTMより2段階、CEZ, CMZ, CMDより3~4段階優れた成績であった。

*K. pneumoniae* に対する6315-SのMIC分布はFig. 3に示した。0.2 μg/ml以下で全株が発育を阻止され、CTX, LMOXより1段階優れた成績であった。CTM, CMZ, CMD, CEZは0.1~25 μg/mlと分布が広がった。

*P. mirabilis* に対する本剤のMICはFig. 4のごとく0.1~0.39 μg/mlに分布し、0.2 μg/mlで25株中21株(84%)がその発育を阻止された。CTX, LMOXより1段階劣る成績であった。

CEZ耐性の *S. aureus* 21株に対する6315-SのMICはFig. 5に示すように1.56~≥100 μg/mlに分布したが、3.13 μg/ml以下で6株、25 μg/ml以下で21株中19株(90.5%)がその発育を阻止された。この成績はCTM, LMOXより2~3段階優れていた。

CEZ耐性の *E. coli* 23株に対する本剤のMICはFig. 6のごとく≤0.1~≥100 μg/mlと幅広く分布しているが、ピークは≤0.1 μg/mlにあり、23株中17株(74%)が3.13 μg/ml以下で発育を阻止された。この成績はCMZ, CMDとはほぼ同等の成績であり、CTX, CTM, LMOXより3~4段階程度優れていた。

Fig. 3 Susceptibility of *K. pneumoniae*

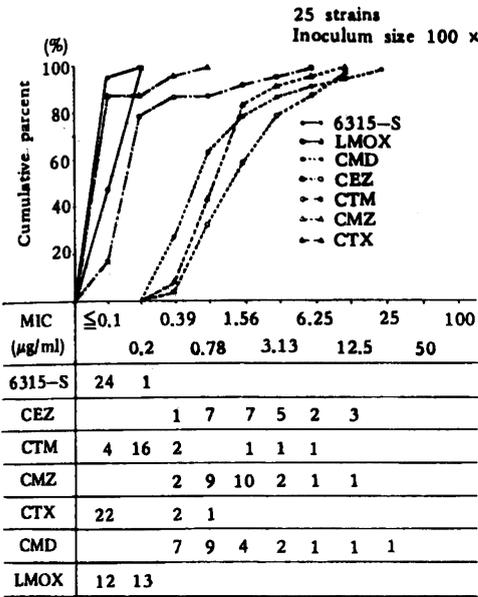


Fig. 5 Susceptibility of CEZ resistant *S. aureus* to 6315-S

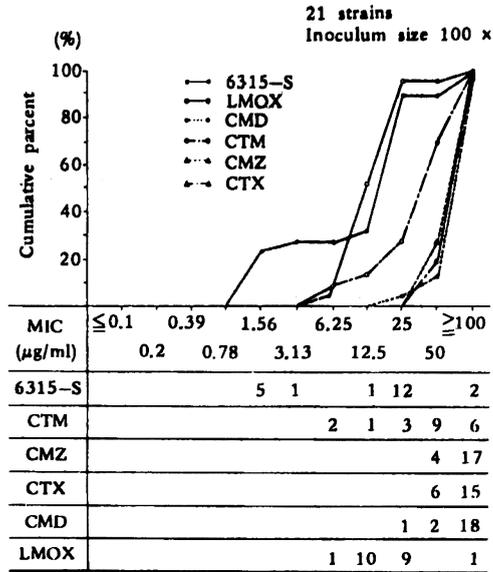


Fig. 4 Susceptibility of *P. mirabilis* to 6315-S

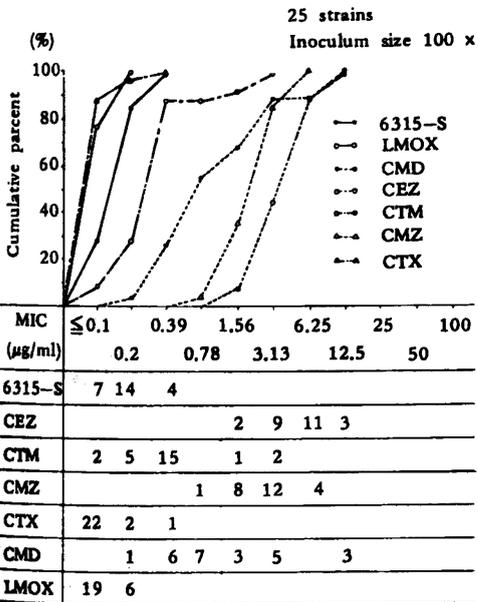


Fig. 6 Susceptibility of CEZ resistant *E. coli* to 6315-S

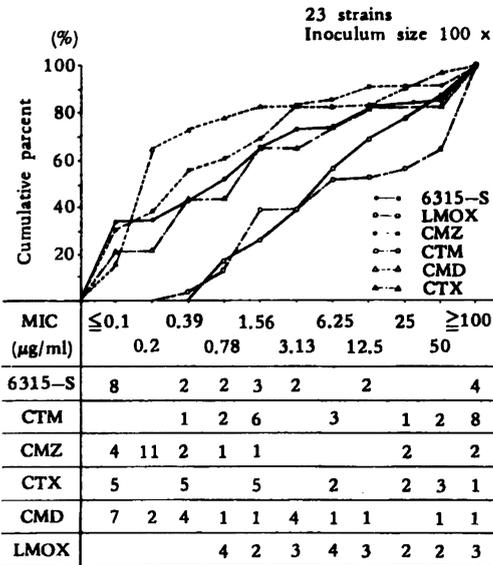


Fig. 7 Susceptibility of CEZ resistant *K. pneumoniae* to 6315-S

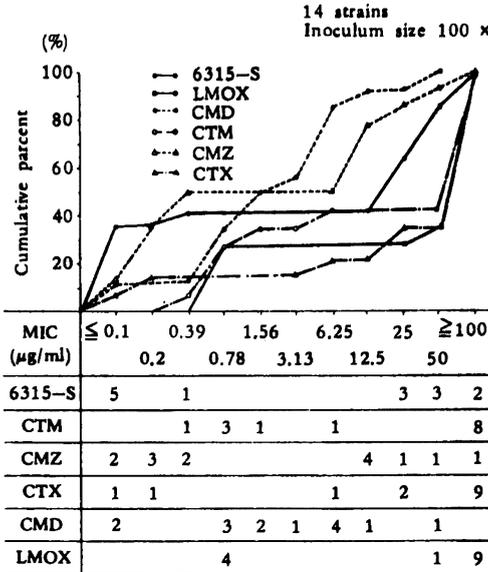


Fig. 8 Susceptibility of CEZ resistant *P. mirabilis* to 6315-S

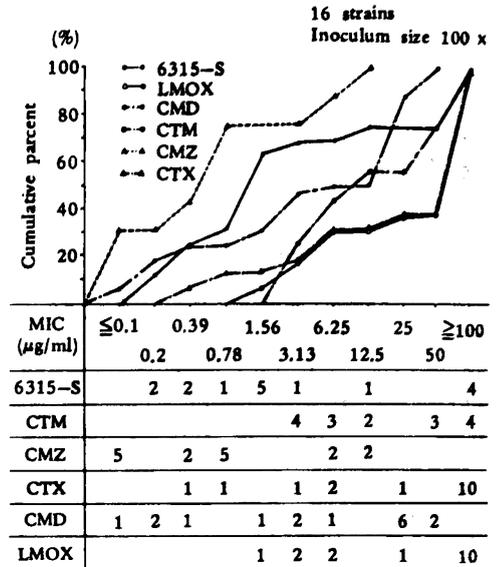


Table 1 Serum levels of 6315-S

(BUN: 37mg/dl) (1.0g, DIV, 1hr)

Age	Sex	B. W (kg)	Serum levels (μg/ml)							Half life (hr)
			1	1½	2	2½	3	4	5	
59	F	55	46.7	20.4	10.6	7.8	5.9	2.2	0.84	1.06

CEZ 耐性の *K. pneumoniae* 14 株に対する 6315-S の MIC は Fig. 7 に示した。0.39 μg/ml 以下と 25 μg/ml 以上の二峰性に分布し、14 株中 5 株が 0.1 μg/ml 以下でその発育を阻止された。この成績は CMZ とほぼ同等の成績であり、CTX, CMD, CTM より優れた成績であった。

CEZ 耐性の *P. mirabilis* 16 株に対する本剤の MIC をみると 16 株中 10 株が 1.56 μg/ml 以下でその発育を阻止され、CMZ より 1~2 段階程度劣るものの CMD とほぼ同等の MIC を示したが、CTX, LMOX, CTM より 3~4 段階優れていた (Fig. 8)。

2. 血中濃度

本剤を敗血症を併発した急性腎盂腎炎患者に 1.0g 1 時間点滴静注した際の血中濃度推移を Table 1 に示した。点滴静注開始後 1 時間すなわち点滴終了時には 46.7 μg/ml の値を示し、その後は 1.06 時間の血中半減期をもって推移し、5 時間後には 0.84 μg/ml を維持した。

3. 臨床成績

本剤の臨床成績のまとめを Table 2 に示した。全例に有効の結果を得たが、各症例の臨床経過の概要は次のとおりである。

Table 2 Therapeutic results with 6315-S

Case	Age Sex	Clinical diagnosis	Causative organism (MIC)	Daily dose(g)	Duration (days)	Response		Side effect	Remarks
						Clinical	Bacterio- logical		
H. T.	34 M	Bacterial pneumonia	N. D	1.0 × 2	5	Good		—	
Y. T.	40 M	Acute pyelonephritis	<i>E. coli</i> ( $<0.1\mu\text{g/ml}$ )	1.0 × 1	7	Good	Eradicated	—	
M. N.	48 M	Acute prostatitis	<i>E. coli</i> ( $0.1\mu\text{g/ml}$ )	1.0 × 2	7	Good	Eradicated	—	
F. H.	59 F	Sepsis Acute pyelonephritis	<i>E. coli</i> ( $0.1\mu\text{g/ml}$ )	1.0 × 3	10	Good	Eradicated	—	SLE

## 症例 1 H.T. 34才 男性

本症例は昭和59年6月22日頃より咳嗽、喀痰を認め38°C発熱にて6月27日当科受診、胸部レ線にて右上肺野に肺炎像を認め、細菌性肺炎と診断された。本剤1回1g、1日2回使用したところ4日後には咳嗽、右上肺野の肺炎像および胸部ラ音などの自他覚症状の改善がみられ有効と判定した。

## 症例 2 Y.T. 40才 男性

本症例は昭和59年6月20日頃より発熱、関節痛を訴え6月22日当科受診、検尿にて膿尿あり、尿培養にて*E. coli*を検出(MIC:  $<0.1\mu\text{g/ml}$ )、急性腎盂腎炎と診断し、本剤1日1g使用した。5日目には白血球が16400から4200に、7日目にはCRP7+が-と正常化がみられ有効と判定した。

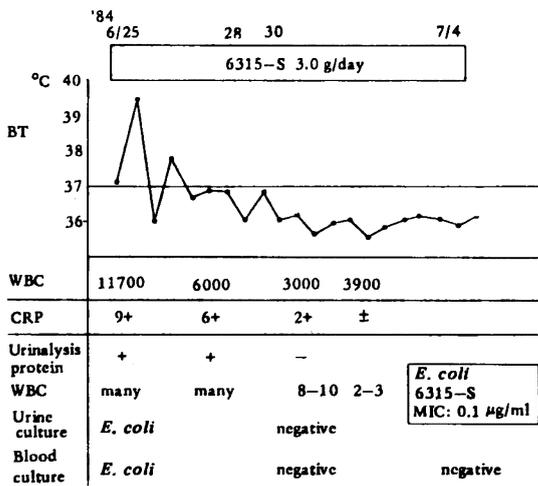
## 症例 3 M.N. 48才 男性

本症例は昭和59年5月21日より排尿時痛、頻尿、背部痛、残尿感を訴え39°Cの発熱あり翌5月22日当科受診、直腸指診にて前立腺に圧痛を認め、白血球数14300で急性前立腺炎と診断された。前立腺液の培養にて*E. coli* (MIC:  $0.1\mu\text{g/ml}$ )を認めた。本剤1回1g1日2回使用開始したところ6日目には平熱化し白血球も14300から8900に、CRPは4+から-にと正常化するとともに*E. coli*も消失し、有効と判定した。

## 症例 4 F.H. 59才 女性

本症例は基礎疾患にSLEを有しており、昭和59年6月22日から40°Cの高熱あり、6月25日当科受診、血液および尿培養にて*E. coli*を検出、敗血症、急性腎盂腎炎と診断した。本剤1回1.0g、1日3回点滴使用(1

Fig. 9 F. H 59yrs Acute pyelonephritis with sepsis



時間)したところ、本剤使用3日後には平熱となり白血球も正常化し、8日目にはCRPは9+から±に改善した。また血中および尿中細菌も6日目には消失し、有効の結果をえた。本症例の臨床経過をFig. 9に示した。

## 4. 副作用

今回我々が検討した4例の臨床検討では自他覚的副作用を呈した症例はみられなかった。また臨床検査値はTable 3に示すとおりなら異常は認められなかった。

Table 3 Laboratory findings before and after 6315-S administration

No.	Name		RBC ( $\times 10^4$ )	Hb (g/dl)	Plat. ( $\times 10^4$ )	GOT (U/ml)	GPT (U/ml)	Al-P	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)
1	H. T.	B	520	14.5	25.4	31	27	10.2	12.1	1.2
		A	496	14.2	23.2	30	25	9.8	10.2	1.0
2	Y. T.	B	530	15.6	33.1	49	57	16.8	20.1	0.9
		A	508	14.3	28.6	40	41	12.4	12.0	0.8
3	M. N.	B	541	14.8	25.1	34	29	11.0	26	1.2
		A	492	13.8	18.2	30	24	9.7	15	0.9
4	F. H.	B	443	12.6	18.2	30	35	10.1	37	0.8
		A	414	12.0	16.2	25	30	8.2	18	0.7

B : Before, A : After

### Ⅲ. 考 察

6315-S は LMOX のもつグラム陰性菌と嫌気性菌への強い抗菌力を保持しながら、多くの他の第三世代 cephem 系抗生剤の欠点（グラム陽性球菌に対する弱い抗菌力）を改良しえた注射用抗生剤であり<sup>1-3)</sup>、特に CEZ 耐性黄色ブドウ球菌に対しても、cephem 剤より強い抗菌力を示すと言われている<sup>4)</sup>。また、嫌気性菌ではグラム陰性菌および陽性菌に強い抗菌力を有し、特に *Bacteroides fragilis* に強く、*Clostridium difficile* にも抗菌力をもつ。今回のわれわれの *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae* および *P. mirabilis* を対象に本剤の抗菌力 (MIC) を測定した成績では、それぞれの MIC 値は 0.39, 0.1, 0.1, 0.2  $\mu\text{g/ml}$  であって極めて良好な抗菌力を示した。また、CEZ 耐性株に対する MIC 値は 12.5, 0.78, 25, 1.56  $\mu\text{g/ml}$  であって、第三世代 cephem 系抗生剤の欠点を改良しえた抗生剤であることが裏付けられた。

臨床使用例で敗血症併発した急性腎盂腎炎患者を対象に本剤を初回 1.0g 1 時間点滴静注したときの血中濃度は点滴終了時 46.7  $\mu\text{g/ml}$  であった。その後は約 1 時間の血中半減期をもって推移し、点滴静注後 5 時間後にも 0.84  $\mu\text{g/ml}$  であった。この成績は安永<sup>5)</sup>らの成績と柴等<sup>6)</sup>の集計結果と比べて多少の半減期の遅延傾向はうかがえたが、本剤が腎排泄型抗生剤であり、測定対象例が腎盂腎炎であったことがその理由と考えられた。しかし本剤の血中半減期は腎機能正常例では 50 分前後と短いため腎機能低下症例にも使いやすい薬剤の 1 つと思われる。

細菌性肺炎、急性前立腺炎、急性腎盂腎炎および敗血

症を併発した急性腎盂腎炎各 1 例、計 4 症例に本剤を 1 日 1.0~3.0g, 1 日 1~3 回使用したところ、全例に有効の結果を得た。有効の結果を得た理由については、原因菌を分離しえた 3 例の原因菌は、いずれも *E. coli* でその感受性が 0.1  $\mu\text{g/ml}$  であったこと、さらに血中濃度は少なくとも 5 時間、MIC を凌駕し、かつ本剤の MIC が最小殺菌濃度 (MBC) にほぼ匹敵することなどが考えられる。

また、自覚的な副作用は 1 例もなく、また臨床検査異常値についても認められなかった。

今回の検討では症例数が少なく、断定はできないが、本剤は細菌性肺炎をはじめとする呼吸器感染症および尿路感染症に有効かつ安全な薬剤であり、敗血症と言った重症な疾患にも投与量を検討すれば十分な効果が期待できる薬剤の 1 つと考えられた。

### 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) 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)
- 4) MURAKAMI, K. ; M. DOI, Y. KAMEDA & T. YOSHIDA : Contribution of  $\beta$ -Lactamase Stability of 6315-S to Its Activity against Cephem-Resistant *Staphylococcus aureus*. 24th ICAAC, Abst. 201, Oct : 8~10, 1984 (Washington)
- 5) 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)
- 6) 6315-S (Flomoxef) 新薬シンポジウム。1986, 6 (倉敷)

## BASIC AND CLINICAL STUDIES ON 6315-S (FLOMOXEF)

FUMIO MATSUMOTO and IWAO SAKURAI

Department of Internal Medicine Kanagawa Prefectural School of Nursing and Hygiene Hospital

TAKAYUKI TAKAHASHI, EIGORO SUGIURA, and YUJI TAURA

Central Laboratory, Kanagawa Prefectural School of Nursing and Hygiene Hospital

TETSURO HIRABAYASHI

Pharmacy, Kanagawa Prefectural School of Nursing and Hygiene Hospital

Basic and clinical studies on a new oxacephem antibiotic for parenteral use, 6315-S (flomoxef), were performed and the following results were obtained.

The MIC<sub>50</sub> of bactericidal activity against clinically isolated *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, and *P. mirabilis* were 0.39, 0.1, 0.1, 0.2  $\mu$ g/ml, respectively, and MIC<sub>50</sub> against cefazolin resistant strains of the same organisms were 12.5, 0.78, 25.0, 1.56  $\mu$ g/ml, respectively. Absorption and excretion was studied in 1 case of pyelonephritis with sepsis.

6315-S at a dose of 1g was administered by 1h i. v. drip infusion, and peak serum concentration was 46  $\mu$ g/ml at the end of the infusion. The T<sub>1/2</sub> of this case was 1.06 hours.

In a clinical study, we administered the drug to 4 patients with Bacterial pneumonia, acute pyelonephritis, acute prostatitis and acute pyelonephritis with sepsis respectively, for 5~7 days. In all cases clinical efficacy was good or excellent. The organisms of isolated *E. coli* (3 strains) were all eradicated. Doubtless because the MIC of 6315-S is only 0.1  $\mu$ g/ml.

No side effects a abnormal laboratory findings were observed.