

호흡기감염증에 대한 Flomoxef의 임상 효과

경희대학교 의과대학 내과학교실

강 홍 모 · 서 환 조

— Abstract —

Clinical Evaluation of Flomoxef (6315-S) in Respiratory Infections

Hong Mo Kang, M.D. and Hwan Jo Suh, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Kyung Hee University, Seoul, Korea

Flomoxef is a new oxacephem antibiotic which has a broad antibacterial activity against Gram positive, Gram negative, Anaerobic bacteria and methicillin resistant-Staphylococcus aureus (MRSA).

Clinical usefulness of flomoxef was studied in 30 cases of various respiratory tract infections. The drug was administered intravenously in a daily dose of 2.0~3.0 g.

The results were as follows;

- 1) Flomoxef was clinically effective in 26 cases of all patients treated with efficacy rate of 86.7%.
- 2) Any significant side effects such as hematologic, hepatic and renal toxicity were not noted except mild, transient elevation of SGOT/SGPT (2 cases), alkaline phosphatase (2 cases) and Coombs' indirect weakly positive in 2 cases.

서론

1945년 Cephalosporin C로 알려진 약물이 개발된 후 Cephalosporin 계 약물은 광범위 항생제로 널리 사용되고 있으며 그 종류도 매우 다양하다^{1~4)}. 기본적으로 beta lactam ring을 갖고 있으며 (Fig. 1), 3, 7번 radical의 치환(substitution)에 의하여 새로운 약물이 나타나며 3번의 변화는 약리학적 변화를, 7번의 변화는 항균력의 차이를 나타낸다^{1~3)}. 개발된 순서에 따라 1, 2, 3 세대로 구분하고 3세대 Cephalosporin으로 갈수록 그람양성균에 대한 효과가 높으며 그람양성균에 대한 효과는 감소한다^{1~4)}.

Flomoxef(6315-S) (Fig. 2)는 Oxacephem 계열의 새로운 광범위 항생제로 그람양성균에 대한 항균력은 물론 그람양성균¹⁰⁾, 혐기성균⁸⁾ 및 Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus(MRSA)에도 효과가 있는 것으로 알려져 있으며^{5,6,9,12)}, 일부 cephalosporinase를

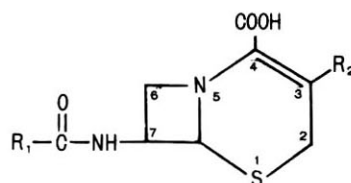


Fig. 1. Basic structure of cephalosporins.

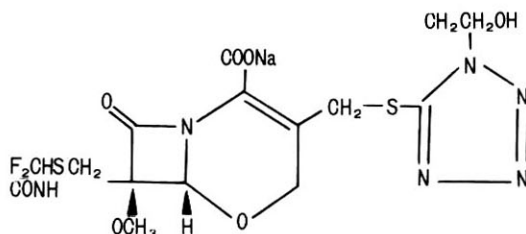


Fig. 2. Chemical structure of flomoxef.

제외한 β -lactamase에 대하여도 안정한 것으로 보고되고 있다⁷⁾.

저자들은 각종 호흡기 감염증 환자에서 Flomoxef를 투여하여 그 임상효과 및 안전성 여부에 대하여 다음과 같은 성적을 얻었다.

대상 및 방법

대상환자는 1990년 4월부터 1990년 9월까지 경희의료원 내과에 입원한 각종 호흡기 감염증 환자 35예(남자 20예, 여자 15예)이었다. 이중 3예는 약품공급상의 문

Table 1. Age and Sex Distribution of Cases

Age	Sex		No. of cases
	M.	F.	
20 - 29	2	1	3
30 - 39	1	1	2
40 - 49	1	2	3
50 - 59	2	4	6
60 - 69	8	3	11
70 -	2	3	5
Total	16	14	30

Table 2. Number of Respiratory Diseases Evaluated

Diagnosis	No. of cases
Chronic bronchitis	3
Bronchiectasis with infection	7
Bronchial asthma with infection	4
COPD* with infection	4
Pneumonia with lung disease	10
Infection of pulmonary sequestration	1
Infection of pneumoconiosis	1
Total	30

* COPD : Chronic obstructive pulmonary disease

Table 3. Duration of the Drug Administration

Duration (days)	No. of cases
- 7	17
8 - 14	8
15 -	5
Total	30

제로, 2예는 진단변경으로 제외되어 총 30예에서 임상효과를 판정하였다. 30예의 성별분포는 남자 16예, 여자 14예이었으며 연령별 분포는 Table 1과 같았다. 질환별 분포는 만성기관지염의 악화 3예, 기관지확장증, 기관지 천식, 만성 폐쇄성 폐질환에서의 2차 감염이 각각 7예, 4예, 4예이었으며 기관지염 등의 호흡기 질환의 기왕력이 있는 환자에서 발생한 폐렴 10예, 기타 2예이었다(Table 2).

Flomoxef의 용량은 1회 1.0g씩 1일 2~3회 정맥주사하였으며 투여기간은 대부분의 환자에서 14일 이내이었다(Table 3). 투약전 임상증상, 체온을 포함한 이학적 소견, 혈액학적 검사, 간기능 및 일반생화학 검사, 신기능 검사, Coomb's test, 흉부 X-선 검사 등을 시행하고 투약 후 검사치의 변화를 측정하여 효과 및 부작용을 판정하였다(Table 4).

치료효과 판정은 기침의 정도, 객담의 양과 화농성 여부, 호흡곤란 등의 호흡기 증상의 변화, 체온 및 이학적 소견의 변화, 흉부 X-선, 일반 혈액 검사의 변화에 따라 매우 유효(Excellent), 유효(Good), 약간 유효(Fair), 무효(Poor)로 구분하였다. 매우 유효는 호흡기 증상이 소멸되거나 검사소견의 이상이 없어진 경우, 유효는 증상 및 검사소견이 현저히 호전된 경우, 약간 유효는 호전은 있었으나 충분치 않다고 판단된 경우이고 호전이 없거나 악화된 상태는 무효로 판정하였으며 임상효과와 부작용의 발생여부 등을 종합하여 약제의 유용성을 판단하였다. 치료율(Efficacy rate)은 대상 환자에서 치료효과가 있었던 환자의 백분율로 표시하였다.

결 과

Flomoxef의 호흡기 감염증에 대한 치료효과는 Table 4, 5와 같다. 만성기관지염이 악화된 3예 중 2예에서 호전이 있었으며, 기관지 확장증 환자 7예중 1예를 제외하고 치료효과가 있었다. 만성 폐쇄성 폐질환 환자는 4예에서 모두 효과가 있었으며 기관지 천식의 2차 감염 4예중 1예, 폐렴환자의 10예중 1예를 제외하고 호전이 있었으며 기타 2예에서도 좋은 치료효과를 나타내었다.

임상효과를 판정한 총 30예의 각종 호흡기 감염증 환자에서 모두 26예에서 치료효과를 나타내어 86.7%의 치료율을 얻었다(Table 5). 원인균으로 생각되는 균이

Table 4. Clinical and Laboratory Data of Cases Evaluated

No.	Name (Age/Sex)	Diagnosis (underlying Disease)	Daily dose (g) x days	Isolated organism	Fever (°C)	Clinical response WBC (/mm ³)	Clinical effect	Overall utility	Adverse reaction or abnormal laboratory findings
1	K.H.B. (34/F)	Pneumonia with bronchiectasis	3.0 x 6	N.F* N.G**	37.0 ↓ 36.8	5600 ↓ 4600	G	G	Coomb's indirect weakly positive
2	H.B.Y. (71/F)	Infection of COPD	3.0 x 6	N.G H. influ- enzae	36.8 ↓ 36.6	7500 ↓ 6400	G	F	
3	K.S.Y. (57/F)	Pneumonia with bronchiectasis	3.0 x 5	N.F N.F	37.2 ↓ 36.8	5400 ↓ 5200	G	G	SGOT ↑
4	K.I.O. (74/M)	Chronic bronchitis	3.0 x 4	N.F unknown	38.5 ↓ 36.5	6300	F	G	
5	K.Y.G. (67/M)	Pneumonia with para- pneumonic effusion	2.0 x 4	unknown unknown	37.2 ↓ 36.5	11200 ↓ 9300	G	F	
6	B.H.C. (21/M)	Pneumonia with pulmo- nary effusion	4.0 x 11	N.F N.F	37.0 ↓ 36.6	11900 ↓ 7400	E	E	
7	Y.H.B. (30/M)	Infection of bronchiectasis	2.0 x 7	H. influ- enzae N.G	36.8 ↓ 36.8	15000 ↓ 9400	E	E	
8	J.S.K. (43/F)	Pneumonia with bronchial asthma	3.0 x 7	K. pneumo- niae N.F	36.8 ↓ 36.8	5300 ↓ 4500	E	E	
9	K.M.S. (54/F)	Pneumonia	4.0 x 10	N.F unknown	38.4 ↓ 36.4	7600 ↓ 4500	G	G	
10	K.D.G. (59/M)	Infection of pneumococcosis	2.0 x 2 3.0 x 12	H. influ- enzae N.F	37.0 ↓ 36.8	6600 ↓ 8800	G	F	

Table 4. continued

No.	Name (Age/Sex)	Diagnosis (underlying Disease)	Daily dose (g) x days	Isolated organism	Fever (°C)	Clinical response WBC (/mm ³)	Clinical effect	Overall utility	Adverse reaction or abnormal laboratory findings
11	J.J.O (22/F)	Infection of Bronchial asthma	2.0 x 6 3.0 x 1	unknown unknown	36.8 ↓ 36.8	13300 ↓ 10400	E	G	
12	C.H.C (67/M)	Pneumonia with D.M.	3.0 x 8	S. fecalis N.G	39.0 ↓ 36.8	7600 ↓ 8500	G	G	
13	Y.Y.L (63/F)	Infection of bronchiectasis	3.0 x 7	N.F N.F	37.2 ↓ 36.6	4500 ↓ 4600	G	G	
14	K.Y.S (67/M)	Infection of bronchial asthma	3.0 x 7	unknown unknown	37.0 ↓ 36.6	9400 ↓ 800	P	P	Alk. p'tase ↑
15	J.J.B (58/F)	Chronic bronchitis	3.0 x 7	N.F unknown	37.8 ↓ 36.8	8800 ↓ 5800	P	P	
16	K.J.O (73/M)	Pneumonia	3.0 x 7	N.F N.G	37.6 ↓ 36.4	7800 ↓ 7100	G	G	Alk. p'tase ↑
17	S.B.S (60/M)	Chronic bronchitis	3.0 x 7	N.G N.G	36.8 ↓ 36.6	9000 ↓ 12000	F	F	
18	L.T.H (22/M)	Pneumonia	3.0 x 7	Ent. cloacae N.G	40.0 ↓ 36.8	8100 ↓ 6700	E	G	SGOT/SGPT ↑
19	L.S.W (60/M)	Pneumonia with COPD	3.0 x 8	unknown unknown	37.5 ↓ 36.0	12300 ↓ 6200	G	G	
20	C.C.H (68/M)	Pneumonia with C.V.A.	3.0 x 7	N.F A. calcoaceticus	37.6 ↓ 37.0	8200 ↓ 5300	P	P	

Table 4. continued

No.	Name (Age/Sex)	Diagnosis (underlying Disease)	Daily dose (g) x days	Isolated organism	Clinical response	Clinical effect	Overall utility	Adverse reaction or abnormal laboratory findings
				Before	After	Fever (°C)	WBC (/mm ³)	
21	K.Y.D (62/F)	Pneumonia with bronchiectasis	3.0 x 8	unknown	unknown	39.0 ↓ 36.8	9300 ↓ 4400	G
22	C.M.S (70/F)	Pneumonia with bronchiectasis	3.0 x 8	N.F	N.F	36.6 ↓ 36.7	5500 ↓ 6900	P
23	K.Y.L (69/M)	Infection of COPD	3.0 x 7	N.G	N.G	37.0 ↓ 36.8	6500 ↓ 5200	G
24	K.C.Y (43/M)	Pneumonia	3.0 x 8	unknown	unknown	36.8 ↓ 36.8	15700 ↓ 4300	E
25	K.B.N (52/F)	Pneumonia with bronchiectasis	3.0 x 10	N.G	N.G	36.6 ↓ 36.2	9000 ↓ 4400	E
26	J.K.J (45/F)	Infection of bronchial asthma	3.0 x 22	N.F	N.F	36.8 ↓ 37.0	15800 ↓ 11500	G
27	J.K.C (69/M)	Pneumonia	3.0 x 18	N.F	N.F	36.7 ↓ 36.8	7700 ↓ 9700	E
28	K.Y.S (61/M)	Infection of COPD	3.0 x 17	A. calco- aceticus	Ent. clo- acae	37.2 ↓ 36.8	6500 ↓ 6800	F
29	H.Y.L (74/F)	Pneumonia	3.0 x 16	N.F	N.F	38.2 ↓ 37.0	9500 ↓ 5300	G
30	S.Y.B (56/M)	Pneumonia	2.0 x 15	N.G	unknown	38.0 ↓ 36.2	6900 ↓ 6700	E

* N.F : Normal flora, ** N.G : No growth, E : Excellent, G : Good, F : Fair, P : Poor, Alk p'tase : Alkaline phosphatase.

Table 5. Clinical Effects of Flomoxef on Respiratory Infection

Diagnosis	No. of cases	Clinical evaluation				Efficacy rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Chronic bronchitis	3			2	1	66.7
Bronchiectasis with infection	7	1	5		1	85.7
Bronchial asthma with infection	4	2	1		1	75.0
COPD* with infection	4	1	2	1		100.0
Pneumonia with lung disease	10	4	5		1	90.0
Infection of pulmonary sequestration	1	1				100.0
Infection of pneumoconiosis	1		1			100.0
Total	30	9	14	3	4	86.7

* COPD : Chronic Obstructive Pulmonary Disease

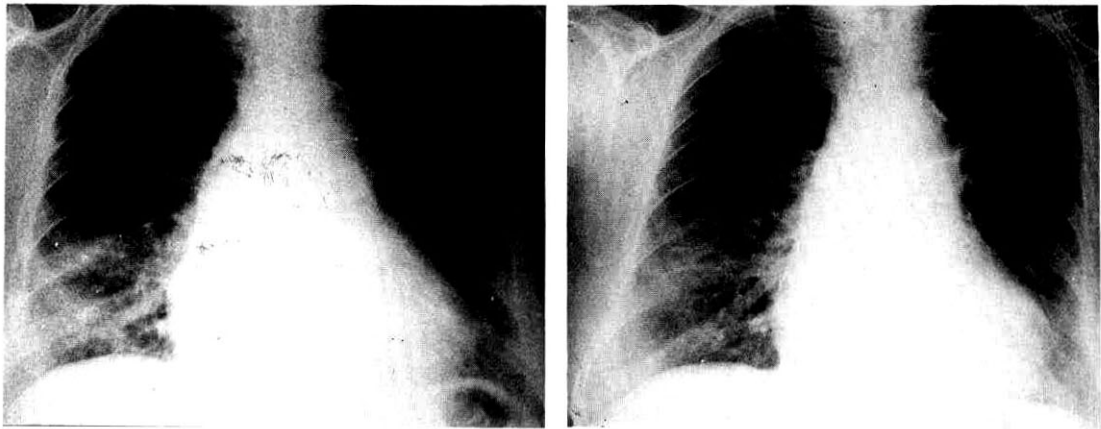


Fig. 3. Chest X-ray of RLL pneumonia before (Left) and after (Right) Flomoxef treatment.

배양된 5예 가운데 4예에서 균이 소실되었으며 모두 임상적인 치료효과를 나타내었다 (Table 4).

약제의 부작용은 발진, 오심, 구토, 발열 등은 관찰되지 않았고 검사소견상 2예에서 SGOT/SGPT의 상승, 2예에서 alkaline phosphatase의 상승, 2예에서 Coomb's indirect 양성을 보였으나 임상적인 특별한 문제는 없었으며 일과성으로 모두 정상으로 회복되었다. 기타 일반혈액 검사, 신기능 검사, 전해질 등은 이상소견이 없었다.

고 안

Cephalosporin C로 알려진 항생제가 개발된 이후 Cephalosporin계 약물은 광범위 항생제로 널리 사용되고 있으며 그 종류도 매우 다양하다¹⁻³⁾. 기본적으로

β -lactam ring을 가지고 있으며 개발된 순서에 따라 1, 2, 3 세대로 구분하고, 작용기전은 세균의 세포벽 합성을 방해하므로 나타나며, 3 세대로 갈수록 그람 음성균에 대한 효과는 높으나 그람 양성균에 대한 항균력은 감소하는 것으로 알려져 있다¹⁻⁴⁾.

Flomoxef는 oxacephem 계열의 새로운 주사용 광범위 항생제로 화학명은 sodium- (6R, 7R)(-) 7-[2-(difluoro methyl thio) acetamido]-7 methoxy-3-[(1-(2-hydroxyethyl) -1H-tetrazol-5-yl)-thiomethyl]-8-oxo-5-oxa-1-azabicyclo (4, 2, 1) oct-2-ene-carboxylate이며 구조식은 Fig. 2와 같다. 분자식은 $C_{18}H_{17}F_2N_6O_7S_2Na$ 이고 분자량은 518.45로 백색 또는 담황색의 분말로 되어 있다.

항균작용의 기전은 다른 cephalosporin 계 약물과 같

이 세균의 세포벽합성을 억제하여 나타나며 특히 Penicillinase 및 Cephalosporinase에도 안정하여 MRSA에도 우수한 효과를 보이며 광범위 항균력을 나타낸다^{7,13-15}).

따라서 항균범위도 상당히 넓어서 Enterococcus를 제외한 대부분의 그람양성균에 대하여 Cefmetazole, Cefotaxime, Latamoxef 등 보다 효과가 좋으며, 특히 MRSA에는 우수한 효과를 나타낸다^{5,6,14,17}. 또한 그람 음성균에도 효과가 좋아 E. coli, Branhamella catarrhalis, Klebsiella spp., Alcaligenes, Moraxella, H. influenzae 등에도 Cefmetazole, Cefotaxime 보다 우수하다¹⁵⁻¹⁷. 혐기성세균에 대하여도 효과가 있어 Bacteroides fragilis, Clostridium difficile 등에 Latamoxef, Cefotaxime, Cefotiam, Cefoperezone 등 보다 좋은 효과를 나타내었다^{8,9,14-16}. 또한 Nocardia spp.에도 효과를 보여 N. asteroides에 가장 강력하였고 N. otitidis caviarum에는 효과가 없었다^{18,19}.

Flomoxef의 혈중 반감기는 용량 및 투여방법에 따라 차이가 있으나 정상적인 신기능을 가진 성인에서는 대부분 40~60분 정도이다. 정맥주사시에는 약 45분, 점적주사시에는 50~60분, 근육주사시에는 80분 정도이다²⁰⁻²². 신기능 장애시에는 반감기가 길어져 creatinine 청소율이 50 ml/Hr 이하인 경우 정상의 2배 가량 증가하였다^{21,22}. 혈중농도는 1.0 g 정맥주사 5분후 118.8~121.3 µg/ml, 6시간 후 1.05 µg/ml이었으며, 점적주사시 1시간에 42.6 µg/ml, 6시간후 0.48 µg/ml이었다^{21,22}. 혈중 단백질의 결합은 동물에 따라 차이가 있으나 사람에서는 32~37%이며 간, 신장, 폐, 체장, 뇌척수액 등의 각 조직에 침투율이 좋다²³. 혈중 Flomoxef의 80~90%가 12시간내에 뇨중으로 배설된다²⁰⁻²².

Flomoxef의 임상효과는 그 항균범위에서 보듯이 여러 감염질환에 우수한 성적을 보이고 있다. 즉 비뇨기 감염²⁴, 부인과적 감염증²⁵, 외과적 감염²⁶에 좋은 치료 효과를 보였으며 소아에서도 비교적 안전하게 사용할 수 있는 약물이다²⁷⁻³². 호흡기 감염증에 대한 효과도 비교적 우수한 것으로 보고되었다. Takagi 등³³은 폐렴을 포함한 22예의 호흡기 감염증 환자에서 Flomoxef 1일 2.0 g을 주사하여 57.9%의 치료율을 보고하였으나 Yoshida 등³⁴은 H. influenzae, S. pneumoniae, S. aureus를 포함한 6명의 호흡기 감염에서 5명이 유효이

상의 효과를 보였으며, Mikasa 등³⁵은 9예의 환자에서 1일 2.0 g씩 8~16일간 투여하여 100%의 치료율을 보고하였다. 또한 Tamizawa와 Sato³⁶은 MRSA가 증가하고 있으며 β-lactam 항생제 중에서 Flomoxef가 가장 강력하다고 하였다. Oizumi 등³⁷은 78명의 호흡기 감염에서 73.1%의 치료율을 보였으며, 원인균으로 분류된 S. pneumoniae, S. aureus, Klebsiella spp. H. influenzae를 포함한 23균주 중 17예에서 균소실을 보고하였다. Ikeda 등³⁸은 만성 호흡기감염증 환자에서 Flomoxef는 76.9%, Latamoxef는 81.6%의 치료율을 보여 차이가 없었으며, 임상적 유용성에서도 각각 75.0%, 79.6%로 차이가 없다고 하였다. 또한 Tanimoto 등¹²은 노인에서 투약하여 80% 치료율과 특별한 부작용이 없어 노인에서도 안심하고 사용할 수 있다고 하였다.

본 연구에서 만성 호흡기 질환의 2차감염증 치료에 86.7%의 치료율을 보였으며 다른 보고들과 큰 차이가 없는 것으로 생각된다.

Flomoxef의 부작용은 다른 Cephalosporin 계 약물과 비슷하게 나타날 수 있으나 대부분 투약중지후 호전되는 일시적인 현상으로 나타났다. Ikeda 등³⁸은 Flomoxef 투여군 58예 가운데 1예에서 발열이 있었다고 하였으며, Oizumi 등³⁷은 78예 환자에서 3예의 알레르기 현상, 1예의 소화장애가 있어 4.4%의 부작용과 검사소견상 간기능 이상, 호산구증, prothrombin time의 연장 등 18.5%에서 이상소견이 있었으나 약제 중단후 정상화되었다고 보고하였다. 또한 혈액색소의 감소²⁴, 호산구증²⁷의 부작용도 보고되었다. 그러나 대부분 호흡기 감염증 환자의 치료시 부작용은 없거나 경미하였으며 투약 중지 후 호전되는 것으로 되어있다^{12,33,35}.

저자들의 경우 발진, 발열, 소화장애 등의 부작용은 관찰되지 않았으며 30예중 2예에서 SGOT/SGPT의 상승, 2예의 alkaline phosphatase의 상승 2예의 Coomb's indirect 양성을 보였으나 임상적으로 문제가 된 경우는 없었다. 기타 일반혈액 검사, 신기능 검사, 전해질을 포함한 일반화학검사 등은 이상소견이 없었다.

결론적으로 Flomoxef는 새로운 광범위 항생제로 그람음성균, 그람양성균, 혐기성균 및 MRSA에도 항균력을 가지고 있어 1일 2~3g의 투여로 호흡기 감염에 좋은 효과가 기대되며 부작용도 경미하여 사용상 특별한 문제가 없을 것으로 사료된다.

결 론

저자들은 1990년 4월부터 1990년 9월까지 경희의료원 내과에 입원한 각종 호흡기 감염 환자 30명에서 Flomoxef를 투여하여 다음과 같은 성적을 얻었다.

1) 총 30예의 각종 호흡기 감염증에서 26예에서 효과를 나타내어 86.7%의 치료효과를 보였다.

2) 부작용으로 2예에서 SGOT/SGPT의 상승, 2예의 alkaline phosphatase 상승, 2예의 Coomb's indirect 양성을 보였으나 임상적인 문제는 없었다.

REFERENCES

- 1) Quintilian R, French M, Nightingale CH: *First and Second generation cephalosporins*. *Med Clin N Am* 66(1):183, 1982
- 2) Cunha BA, Ristuccia AM: *Third generation cephalosporins*. *Med Clin N Am* 66(1):283, 1982
- 3) Goldberg DM: *The cephalosporins*. *Med Clin N Am* 71(6):1113, 1987
- 4) Segreti J, Trenholme GM: *Antibiotics I, β -lactam antibiotics, the tetracyclins, chloramphenicol, erythromycin, clindamycin, metronidazole and the quinolones*. *Clin Chest Med* 7(3):393, 1986
- 5) Nozue N, Ueda Y, Haga T, Muraoka A, Ono Y, Nishiya H, Miyashita H: *Laboratory and clinical studies of Flomoxef*. *Jpn J Antibiot* 40(10):1774, 1987
- 6) Noguchi Y, Yoneda S, Fukuda Y, Nakata M, Honma T, Yoshida K: *Investigation of clinical effect of flomoxef*. *Jpn J Antibiot* 40(10):1763, 1987
- 7) Ida S, Nishioka, Takishima T: *Clinical trials of flomoxef in patients with chronic respiratory tract infection*. *Jpn J Antibiot* 41(5):571, 1988
- 8) Werner H, Heinzmann W, Luft G: *In vitro activity of flomoxef compared to moxalactam, cefoxitin, cefotaxime and clindamycin against anaerobes*. *Arzneimittelforschung* 38(11):1553, 1988
- 9) Ruckdeschel G, Eder W: *Comparative in vitro activity of the new oxacephem antibiotics, Flomoxef (6314-S)*. *Eur J Clin Microbiol Inf Dis* 7(5):687, 1988
- 10) Siman C, Simon M, Plieth C: *In vitro activity of Flomoxef in comparison to other cephalosporins*. *Infection* 16(2):131, 1988
- 11) Murakami K, Nomura K, Doi M, Yoshida T: *Production of low-affinity penicillin-binding protein by low and high-resistance groups of methicillin-resistant Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents and Chemother* 31(9):1307, 1987
- 12) Tanimoto H, Chonabayashi N, Nakamori Y, Nakatani T, Yoshimura K, Noguchi M, Nakata K: *A study on Flomoxef against respiratory infections in the aged*. *Jpn J Antibiot* 40(10):1767, 1987
- 13) Tokota T, Suzuki E, Arai K, Kato N: *A new oxacephem 6315-S (Flomoxef), its antibacterial activity in vitro, stability to β -lactamases, binding-affinity to penicillin-binding proteins and synergy of bactericidal effect with serum complement macrophages*. *Chemotherapy* 35(S-1):33, 1987
- 14) Goto S, Ogawa M, Kaneko Y, Miyazaki S, Tsushi A, Kuwahara S: *Bacteriological evaluation of a new oxacephem antibiotic, 6315-S (Flomoxef)*. *Chemotherapy* 35(S-1):1, 1987
- 15) Sawa K, Aoki M, Kohno H, Kobayashi T, Watanabe K, Ueno K: *In vitro and in vivo antibacterial activity of 6315-S (Flomoxef) against anaerobic bacteria*. *Chemotherapy* 35(S-1):44, 1987
- 16) Kaneda Y, Nagata H, Motokawa K, Fukao T, Nakamoto S, Watanabe Y, Yoshida T: *In vitro antibacterial activity of 6315-S (Flomoxef), a new oxacephem antibiotic*. *Chemotherapy*, 35(S-1):76, 1987
- 17) Nishino T, Otsuki M, Higashiyama I, Yamashita Y, Tanino T: *Bacteriological evaluation of 6315-S (Flomoxef), a new oxacephem antibiotic*. *Chemotherapy* 35(S-1):57, 1987
- 18) Yazawa K, Mikami T, Otozai K, Uno J, Arai T: *In vitro susceptibility of pathogenic Nocardia to β -lactam antibiotics, especially imipenem, a carbapenem antibiotic*. *Jpn J Antibiot* 42(11):2354, 1989
- 19) Yazawa K, Mikami Y, Uno J, Otozai K, Arai T: *In vitro activity of Flomoxef, a new oxacephem group antibiotic, against Nocardia in comparison with other cephalosporins*. *J Antimicrob. Chemother* 24(6):921, 1989
- 20) Yasunga K, Okamoto Y, Maehara K, Mase K, Iida Y, Yoshioka S: *Phase I clinical study on 6315-S (Flomoxef)*. *Chemotherapy* 35(S-1):494, 1987
- 21) Saito A, Kato Y, Ishikawa K, Odagaki E, Shinohara M, Fukuhara I, Tomizawa M, Nakayama I, Sato K, Yoshida R: *6315-S (Flomoxef)*. *Chemotherapy*

- 35(S-1):615, 1987
- 22) Hojo T, Saito A, Shimada J, Shiba K, Yamaji T, Kaji M, Nagumo K, Miyahara T: *Clinical investigation of 6315-S (Flomoxef)*. *Chemotherapy* 35(S-1): 613, 1987
 - 23) Kimura Y, Nakashimizu H, Nakano M, Otsubo R, Matsubara H, Yoshida T: *Pharmacokinetic characterization of 6315-S (Flomoxef) in experimental animals*. *Chemotherapy* 35(S-1):161, 1987
 - 24) Ohta N, Sudoko H, Fukuta K, Nakano M, Ushiyama T, Tajima A, Aso Y, Masuda H, Suzuki A, Suzuki K: *Clinical trials of Flomoxef in complicated urinary tract infection*. *Jpn J Antibiot* 41(10): 1835, 1987
 - 25) Dok F: *Clinical studies of Flomoxef in the field of obstetrics and gynecology*. *Jpn J Antibiot* 40(10): 1830, 1987
 - 26) Yokoyama T, Kodama T, Takesue Y, Fujimoto M, Hiyama G, Ichikawa T: *Studies on antibacterial activity of Flomoxef and its distribution to serum and intraperitoneal exudate in surgery*. *Jpn J Antibiot* 40(10):1809
 - 27) Ogura H, Kubota H, Murakami N, Tomota T, Hamada F, Matsumoto K, Araki Ogura Y, Kurashige T, Kitamura I, et al: *Clinical efficacy of Flomoxef in the field of pediatrics*. *Jpn J Antibiot* 40(8), 1496, 1987
 - 28) Morimoto T, Kida K, Matsuda H, Murase M: *Clinical studies of Flomoxef in the pediatric field*. *Jpn J Antibiot* 40(8):1486, 1987
 - 29) Sekiguchi T, Okamoto T, Ohara K, Miyauchi Y, Kawahito S, Saijo T: *Clinical experience with Flomoxef in the pediatric field*. *Jpn J Antibiot* 40(8): 1469, 1987
 - 30) Kuroki S, Haruta T, Tsutsui T, Yamamoto H, Okura K, Yamaoka K, Yoshioka N, Kobayashi Y: *Bacteriological and clinical studies of Flomoxef in the pediatric field*. *Jpn J Antibiot* 40(8):1447, 1987
 - 31) Kuno K, Nakao Y, Hayakawa F, Miura K, Miyajima Y, Ishikawa H, Kimura H: *Bacteriological and clinical studies of Flomoxef in the field of pediatrics*. *Jpn J Antibiot* 40(8):1393, 1987
 - 32) Iwai N, Miyazu M, Nakamura H, Katayama M, Kasai K, aneda Y: *Pharmacokinetic, bacteriological and clinical studies of Flomoxef in the pediatric field*. *Jpn J Antibiot* 40(8):1377, 1987
 - 33) Takagi K, Yamaki K, Satake T, Suzuki R, Kume H, Tsuzuki T, Matsumoto S, HGoriba M, Hara M, Inoue K, et al: *Flomoxef treatment of patients with respiratory tract infections*. *Jpn J Antibiot* 40(10): 1787, 1987
 - 34) Yoshida M, Miyahara S, Aritomi T, Seki M, Ishibashi M: *Clinical Studies on Flomoxef in respiratory infection*. *Jpn J Antibiot* 40(10):1799, 1987
 - 35) Mikasa K, Sawaki M, Ako H, Narita N: *Clinical evaluation of Flomoxef in respiratory tract infection*. *Jpn J Antibiot* 40(10):1794, 1987
 - 36) Tomizawa K, Sato S: *An analysis of incidents of staphylococcus in Kashima Kosai hospital (1)*. *Jpn J Antibiot* 41(5):494, 1988
 - 37) Oizumi K, Saito A, Nagahama F, Takebe K, Tamura M, Hayasi I, Watanabe A, Aonuma S, Konno K, et al: *6315-S (Flomoxef) in respiratory tract infection*. *Chemotherapy* 35(S-1):541, 1987
 - 38) Ikada Y, Takahori T, Gocho Y, Nagahama H, Kuroda R, Saito A, Suzuki A, Satoh M, Tomizawa M, et al: *Comparative double-blind study of the efficacy of 6315-S (Flomoxef) and Latamoxef on chronic respiratory tract infection*. *Chemotherapy* 35(S-1):780, 1987