

慢性気道感染症に対する FK 037 の多施設臨床試験

副島 林造[#]・二木 芳人・沖本 二郎・守屋 修
川崎医科大学呼吸器内科*

渡辺 彰・中井 祐之・本田 芳宏
滝沢 茂夫・中村美加栄
東北大学加齢医学研究所内科および関連施設

島田 馨・佐野 靖之・秋山 法久・田中 康子
東京大学医科学研究所感染免疫内科および関連施設

小林 宏行・酒寄 享・三浦 洋
杏林大学第一内科

松本 文夫・今井 健郎・吉川 晃司
神奈川県衛生看護専門学校附属病院内科

小田切繁樹・平居 義裕・吉池 保博・住友みどり
神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科

青木 信樹
信楽園病院内科

武内 俊彦・山田 保夫・花木 英和・川上 誠
名古屋市立大学第一内科および関連施設

三木 文雄
多根病院内科

成田 亘啓・三笠 桂一・澤木 政好
奈良県立医科大学第二内科

松島 敏春・木村 丹
川崎医科大学附属川崎病院第二内科

佐々木孝夫・松本 行雄・杉本 勇二
鳥取大学第三内科

高原 二郎・藤田 次郎・亀井 雅
香川医科大学第一内科および関連施設

山田 穂積・加藤 収・青木 洋介・中原 快明
佐賀医科大学内科

原 耕平・河野 茂・古賀 宏延・賀来 満夫
朝野 和典・岡 六四・杉山 秀徳・渡邊 謙一
長崎大学第二内科および関連施設

松本 慶蔵・渡辺 浩・大森 明美・秋山盛登司
宇都宮嘉明・大石 和徳・永武 毅
長崎大学熱帯医学研究所内科

* 岡山県倉敷市松島 577

那須 勝・後藤陽一郎・山崎 透

大分医科大学第二内科

#執筆者, 総括医師

(平成6年5月10日受付・平成6年7月7日受理)

FK 037 の慢性気道感染症に対する有効性と安全性および臨床用量を多施設オープン試験にて検討した。

1. 総投与例数は55例であったが、臨床効果(有効性)は3例が不明と判定された。
2. 52例での臨床効果は著効14例、有効34例であり、有効率は92.3%であった。1回投与量別の有効率は0.5gで90.0%、1.0gで93.1%、2.0gで92.3%であった。
3. 細菌学的効果は31例中消失26例、減少3例、不変2例であり、消失率は83.9%であった。
4. 55例中、副作用は2.0g投与時に軽度の小丘疹が1例に認められた。臨床検査値異常変動は7例に7件認められたが、特に重篤なものは認められなかった。

以上の結果より FK 037 は慢性気道感染症に対して有用な薬剤であり、至適用量は1回1.0g×2/日が妥当と考えられた。

Key words: FK 037, 慢性気道感染症, 多施設臨床試験

FK 037 は藤沢薬品工業株式会社にて創製された新しい注射用セファロスポリン剤である。化学構造は Fig. 1 に示すようにセファロスポラン酸の7位側鎖にアミノチアゾール基とメトキシミノ基を、3位側鎖にピラゾール基を有している¹⁾。

本剤は *Staphylococcus aureus* を含むグラム陽性菌から、*Pseudomonas aeruginosa* を含むグラム陰性菌まで幅広い抗菌スペクトルを有し、特にメチシリン高度耐性 *S. aureus* (H-MRSA) に対して既存のセフェム系薬剤より強い抗菌力を示す^{2,3)}。また、各種 β -lactamase に対する安定性も良好である⁴⁾。さらに、動物における感染防御実験では *in vitro* 抗菌力を反映した優れた効果を示し、特に H-MRSA に対しては imipenem/cilastatin (IPM/CS) と同等以上の防御効果を示す^{5,6)}。

本剤をヒトに単回点滴静注した際の C_{max} は0.5gで31.9 μ g/ml、1.0gで60.0 μ g/ml、2.0gで121.0 μ g/ml と用量に比例した高い血中濃度が得られ、その半減期は約2.3時間であり、尿中には投与後24時間までに90%以上が未変化体として排泄される^{7,8)}。

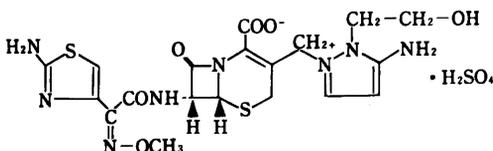


Fig. 1. Chemical structure of FK 037.

前期第二相試験として呼吸器感染症に対して、FK 037 0.5~2.0gを1日2回投与した結果、有効率は87.2% (34例/39例)、特に慢性気道感染症では100% (8例/8例) と良好な成績が得られている⁹⁾。

そこで、今回、慢性気道感染症を対象として FK 037 1回0.5g、1.0g、2.0g投与時の有効性、安全性を多施設にて検討したので、その結果を報告する。

I. 対象と方法

本試験は表記の全国17機関およびその協力機関の共同研究(実施機関:19機関)により平成4年9月より平成5年2月まで実施された。

1. 対象

FK 037 の感性菌による慢性気道感染症(慢性気管支炎、気管支拡張症の感染時、慢性呼吸器疾患の二次感染)患者で軽症あるいは中等症の15歳以上80歳未満の入院患者を対象とした。なお、以下の患者は対象から除外した。

- 1) セフェム系またはペニシリン系薬剤に対するアレルギー既往歴を有する患者、および本剤に対してアレルギー反応を起こすと予想される患者、2) 心、肝または腎機能障害を有する患者および既往を有する患者、3) FK 037 皮内反応試験陽性の患者、4) 重篤または進行性の基礎疾患・合併症を有し、治験の安全な遂行または効果の妥当な判定が困難な患者、5) 他の抗菌薬療法により症状が改善しつつある患者、または経過不明の患者、6) フロセミドなどのループ利尿剤

の併用を必要とする患者、7) 妊婦または妊娠を計画している女性、授乳中の女性、8) その他、治験担当医師(以下担当医師)が不適当と判断した患者。

2. 患者の同意

本治験開始前に、下記内容を患者に説明し、治験参加について文書または口頭により自由意志による同意を得ることとした。

1) 治験の目的および方法、2) 予期される効果および危険性、3) 当該疾患に対する他の治療方法の有無およびその内容、4) 治験への参加に同意しない場合であっても不利益を受けないこと、5) 治験への参加に同意した場合でも随時これを撤回できること、6) その他患者の人権の保護に関し必要なこと。

なお、同意の能力を欠く等により本人の同意を得ることが困難な場合には、その代理人等患者に代わって同意を成し得る者の同意を得、また、患者が未成年の場合には患者本人の他に代理人の同意も得るものとした。

3. 投与方法

本剤投与開始前に、皮内反応試験を実施し、陰性であることを確認した後FK 037 0.5g(力価)あるいは1.0g(力価)パイアルを用い、1回0.5g(力価)、1.0g(力価)あるいは2.0g(力価)を100~200mlの生理食塩液に溶解し、1日朝・夕の2回1時間かけて点滴静注することとした。投与期間は原則として7~14日間(最短3日間)とした。

4. 併用薬剤

他の抗菌薬の併用は禁止した。副腎皮質ステロイドについては、本治験の投薬開始10日以上前より投与されており、しかも投薬開始前10日以上にわたって副腎皮質ステロイド投与によると思われる症状の変化が認められず、かつ治験終了時まで用量変更しない場合は併用しても差し支えないものとした。また、非ステロイド性消炎鎮痛剤、消炎酵素剤、 γ グロブリン製剤など薬効評価に影響を与える薬剤の併用は原則として避けることとした。

5. 投与の中止

次の場合は担当医師の判断で投与を中止することとした。

1) 高度な副作用・臨床検査値異常変動が出現し、継続投与が不可能と判断した場合、2) 本剤の効果が期待できず無効と判断した場合、3) 症状が改善、治癒し、それ以上の治療の必要を認めない場合、4) 対象から除外すべき条件が投与開始後に判明した場合、5) 合併症などで継続投与が不可能な場合、6) 患者もしくは代理人等から中止の申し出があった場合、7)

その他、担当医師が投与継続不適当と判断した場合。ただし、投与を中止する場合は所定の観察・検査を行い、中止理由および所見などを記録することとした。

6. 観察・検査項目

1) 臨床症状

感染症に伴うと考えられる下記の臨床症状は、原則として毎日記録することとしたが、毎日記録できない場合でも、少なくとも投与前、投与開始3日後、7日後、14日後あるいは終了時(中止時)には必ず記録することとした。

(1) 体温: 実測値(1日4回測定)、解熱後は1日2回測定でも可。

(2) 咳嗽: $\#$ (睡眠が障害される程度)、+、-の3段階

(3) 喀痰量: \equiv (100 ml/日以上)、 $\#$ (50 ml/日以上100 ml/日未満)、 $\#$ (10 ml/日以上50 ml/日未満)、+ (10 ml/日未満)、- (喀痰なし)の4段階。 \equiv の場合には実測値も併せて記録する。

喀痰性状: P(膿性)、PM(粘膿性)、M(粘性)の3段階

血痰: +、-の2段階

(4) 呼吸困難: $\#$ (起座呼吸の程度)、+、-の3段階

(5) 胸痛: $\#$ 、+、-の3段階

(6) 胸部ラ音: $\#$ 、+、-の3段階

(7) 脱水症状: +、-の2段階

(8) チアノーゼ: +、-の2段階

2) 細菌学的検査

投与開始前、投与開始3日後、7日後、14日後(投与終了・中止日)に臨床材料(喀痰など)より細菌の分離、同定、菌量測定およびMIC測定を行った。MICを各施設で測定できない場合は、分離菌を株式会社三菱油化ビーシーエルに送付し、同所にて菌の同定、およびMICを日本化学療法学会標準法に従い測定した。

3) 随伴症状

随伴症状の観察は毎日実施し、投与開始後に生じた随伴症状については原則として症状が消失するまで追跡調査し、その種類、程度、発現日、対症療法、転帰、消失日を記録することとした。随伴症状の程度は下記の基準で判定し、本剤と随伴症状との因果関係を患者の状態、既往歴、併用療法、投薬と発症との時間的關係などを勘案し、「あり」、「多分あり」、「可能性あり」、「多分なし」、「なし」の5段階で判定することとした。なお、因果関係を「あり」、「多分あり」、「可

能性あり」と判定されたものを副作用として取り扱うこととした。

・＜随伴症状（副作用）の程度＞

(1) 軽度: 無処置で投与継続可能な程度

(2) 中等度: 減量あるいはなんらかの処置により投与継続可能な程度

(3) 高度: 投与中止すべき程度

4) 臨床検査

原則として本剤投与開始日, 3日後, 7日後, 14日後(投与終了・中止日)に下記の検査を実施することとした。臨床検査値は個々に担当医師の臨床的判断で正常あるいは異常の判定を行い, 本剤投与開始後に異常値がみられ, これが投与前値よりも悪化の傾向にある場合にはただちに再検査を行い, 原則として正常値あるいは投与前値に回復するまで, 追跡調査することとした。また, 異常変動(悪化)がみられた場合は, 本剤との因果関係を患者の状態, 既往歴, 併用療法, 投薬と異常値発現との時間的關係などを勘案して, 「あり」, 「多分あり」, 「可能性あり」, 「多分なし」, 「なし」の5段階で判定することとした。なお, 「あり」, 「多分あり」, 「可能性あり」と判定されたものを臨床検査値異常変動として取り扱うこととした。

(1) 血液検査: 赤血球数, 血色素量, ヘマトクリット値, 白血球数, 白血球分類, 血小板数, プロトロンビン時間など

(2) 肝機能: S-GOT, S-GPT, ALP, LAP, γ -GTP, ビリルビン(直接, 総)など

(3) 腎機能: BUN, 血清クレアチニンなど

(4) 尿所見: 蛋白, 糖, ウロビリノーゲン, 沈渣など

(5) その他: クームス反応, CRP, 赤沈値など

7. 総合評価

下記の評価を投与終了時あるいは投与中止時に各研究機関において複数の医師により, 協議し判定することとした。

1) 臨床効果

臨床症状, 白血球数, 赤沈値およびCRPなど自他覚所見の改善度を指標とし, 「著効」, 「有効」, 「やや有効」, 「無効」の4段階で判定した。なお, 「無効」と判定された症状および経過が良好でなかった症例については, 試験終了後の化学療法とその効果など, その後の治療経過を可能な限り追跡することとした。

2) 細菌学的効果

起炎菌と推定される検出菌の推移をもとに「消失」, 「減少」, 「不変」, 「菌交代」の4段階で判定することとした。

3) 安全性

副作用または臨床検査値異常変動を総括して下記の4段階で判定することとした。

(1) 安全である: 副作用・臨床検査値異常変動なし

(2) ほぼ安全性である: 副作用・臨床検査値異常変動を認めたと, 無処置で投与継続可能な程度

(3) 安全性に問題がある: 副作用・臨床検査値異常変動を認め, 本剤の減量あるいは対症療法等を必要としたが, 投与継続可能な程度

(4) 安全でない: 副作用・臨床検査値異常変動を認め, 本剤の投与中止が必要であった, または中止すべきであった程度

4) 有用性

臨床効果, 細菌学的効果, 安全性などを勘案して「極めて有用」, 「有用」, 「やや有用」, 「有用でない」の4段階で判定することとした。

II. 結 果

1. 対象症例

総投与例数は55例であり, 1回投与量別では, 0.5g投与10例, 1.0g投与29例, 2.0g投与16例であった(Table 1)。

有効性判定例数は52例で3例が合併症(肺癌)の悪化, 抗菌薬併用, 副作用による投与中止の理由により, 臨床効果は不明と判定された。有用性についても2例(肺癌の悪化, 抗菌薬併用)が不明と判定された。

Table 1. Number of patients studied

Dose	Total No. of patients	Number of patients evaluated		
		clinical efficacy	safety	usefulness
0.5 g	10	10	10	10
1.0 g	29	29	29	29
2.0 g	16	13*	16	14*
Total	55	52	55	53

*excluding patients judged "unknown"

2. 患者背景

有効性判定例 52 例の患者背景を Table 2 に示した。性別では男性が 37 例と全体の 7 割を占め、年齢では 90% 以上が 60 歳以上 (47 例) であった。80 歳以上の高齢者は 7 例あったが、全身状態等に特に問題はなく、対象とすることは妥当と判断された。診断名では慢性気管支炎が 27 例ともっとも多く、次いで気管支拡張症 11 例、肺気腫 5 例、びまん性汎細気管支炎 3 例であった。重症度は中等症 40 例 (77%) 軽症 12 例 (23%) であり、各投与量間で重症度の比率はほぼ一定であった。前治療薬のないものは 35 例 (67%) であり各投与量間で明らかな偏りは見られなかった。また、投与期間は 4~7 日間で 17 例、8~13

日間で 18 例、14~15 日間は 17 例であった。投与開始前の体温、咳嗽、喀痰量および性状、呼吸困難、胸痛、ラ音、脱水症状、チアノーゼ、白血球数、赤沈値、CRP を Table 3 に示したが、各投与量間に程度の顕著な偏りは認められなかった。

3. 臨床効果

臨床効果 (Table 4) は 52 例中著効 14 例 (著効率: 26.9%) 有効 34 例 (有効率「有効以上」: 92.3%)、やや有効、無効各 2 例であり、1 回投与量別の有効率は 0.5 g で 90.0%、1.0 g で 93.1%、2.0 g で 92.3% であった。診断名別の臨床効果 (Table 5) では慢性気管支炎 27 例中 25 例が有効以上 (有効率: 92.6%) であり、気管支拡張症 11 例では 10 例が有効以上

Table 2. Background of patients evaluated for clinical efficacy

Items	Dose			Total	
	0.5 g	1.0 g	2.0 g		
Sex	male	7	20	10	37
	female	3	9	3	15
Age (yrs)	18~<20		1		1
	20~<30		1	1	2
	30~<40				0
	40~<50				0
	50~<60		1	1	2
	60~<70	4	5	3	12
	70~<80	2	19	7	28
Body weight (kg)	80~ 91	4	2	1	7
	31~<40	1	5	1	7
	40~<50	5	12	7	24
	50~<60	3	7	2	12
	60~<70		4	2	6
Diagnosis	70~ 74		1	1	2
	unknown	1			1
	chronic bronchitis	5	16	6	27
	bronchiectasis	2	4	5	11
	pulmonary emphysema	2	2	1	5
	diffuse panbronchitis		3		3
Severity	bronchial asthma	1	1		2
	mild	3	6	3	12
	old pulmonary tuberculosis		1	1	2
	bronchiectasis+pulmonary emphysema		1		1
	infected lung cancer		1		1
Previous chemotherapy	moderate	7	23	10	40
	no	9	17	9	35
	yes	1	10	4	15
Duration of treatment (days)	unknown		2		2
	4~7	2	7	8	17
	8~13	2	13	3	18
Duration of treatment (days)	14, 15	6	9	2	17

Table 3. Background of patients evaluated for clinical efficacy
 -Initial symptoms and signs-

Items		Dose			Total
		0.5 g	1.0 g	2.0 g	
Body temperature (°C)	<37	1	4	1	6
	≥37~<38	4	9	3	16
	≥38~<39	5	13	8	26
	≥40		3	1	4
Cough	-	1	1		2
	+	3	16	4	23
	≠	6	12	9	27
Volume of sputum	-		2		2
	+	2	6	3	11
	≠	5	10	5	20
	≡	2	9	4	15
Property of sputum	≡	1	2	1	4
	-		2		2
	M	2			2
	PM	3	8	2	13
Dyspnea	P	5	19	11	35
	-	3	7	4	14
	+	6	17	6	29
Chest pain	≠	1	5	3	9
	+	10	22	12	44
Rale	-		7	1	8
	+	7	13	7	27
	≠	3	10	4	17
Dehydration	-	7	21	9	37
	+	3	8	4	15
Cyanosis	-	7	24	11	42
	+	3	5	2	10
WBC (/mm ³)	< 8,000	3	5	6	14
	≥ 8,000~<12,000	4	13	3	20
	≥12,000~<20,000	3	8	3	14
	≥20,000		1	1	2
	unknown		2		2
ESR (mm/h)	<20	1	3	2	6
	≥20~<40		6	3	9
	≥40~<60	2	6		8
	≥60	5	7	4	16
	unknown	2	7	4	13
CRP	±~3+	3	10	4	17
	4+, 5+	3	12	4	19
	≥6+	4	5	4	13
	unknown		2	1	3

Table 4. Clinical efficacy

Dose	No. of patients	Excellent	Good	Fair	Poor
0.5 g	10	1 (10.0)	8 (90.0)	1	
1.0 g	29	6 (20.7)	21 (93.1)	1	1
2.0 g	13	7 (53.8)	5 (92.3)		1
Total	52	14 (26.9)	34 (92.3)	2	2

(): cumulative%

Table 5. Clinical efficacy classified by diagnosis

Diagnosis	Dose	No. of patients	Excellent	Good	Fair	Poor
Chronic bronchitis	0.5 g	5	1	3	1	
	1.0 g	16	3 (18.8)	13 (100)		
	2.0 g	6	2	3		1
	total	27	6 (22.2)	19 (92.6)	1	1
Bronchiectasis	0.5 g	2		2		
	1.0 g	4		3	1	
	2.0 g	5	4	1		
	total	11	4 (36.4)	6 (90.9)	1	0
Others	0.5 g	3		3		
	1.0 g	9	3	5		1
	2.0 g	2	1	1		
	total	14	4 (28.6)	9 (92.9)	0	1

(): cumulative%

Table 6. Clinical efficacy classified by severity

Severity	Dose	No. of patients	Excellent	Good	Fair	Poor
Mild	0.5 g	3		3		
	1.0 g	6	2	4		
	2.0 g	3	1	2		
	total	12	3 (25.0)	9 (100)	0	0
Moderate	0.5 g	7	1	5	1	
	1.0 g	23	4 (17.4)	17 (91.3)	1	1
	2.0 g	10	6 (60.0)	3 (90.0)		1
	total	40	11 (27.5)	25 (90.0)	2	2

(): cumulative%

(90.9%), その他 14 例では有効率 92.9%であった。重症度別の臨床効果 (Table 6) では軽症の 12 例は全例有効以上, 中等症 40 例では 36 例が有効以上で有効率は 90.0%であった。

4. 細菌学的効果

起炎菌の推移が検討された 31 例での細菌学的効果 (Table 7) は消失 26 例 (消失率: 83.9%), 減少 3 例, 不変 2 例であった。1 回投与量別での消失率は 0.5 g で 100%, 1.0 g で 76.5%, 2.0 g で 88.9%であった。起炎菌別の消長を Table 8 に示したが, 33 株中 27 株

(消失率: 81.8%) が消失, 3 株が減少, 3 株が不変であり, グラム陽性菌 14 株では 13 株 (92.9%) が消失, グラム陰性菌 19 株では 14 株 (73.7%) が消失した。MIC 別の菌消失率 (Table 9) では MIC が $\leq 0.025 \sim 0.20 \mu\text{g/ml}$ の 10 株では全株消失, $0.78 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ の 4 株では 2 株消失, $25 \mu\text{g/ml}$ の 1 株は消失した。

5. 症状・所見および臨床検査値の改善度 (Fig. 2) 各種の臨床症状・所見の改善度を投与前と比較して, 投与 3 日, 5 日, 7 日後に, また臨床検査値の改

Table 7. Bacteriological efficacy

Dose	No. of patients	Eradicated	Replaced	Decreased	Unchanged
0.5 g	5	5			
1.0 g	17	13 (76.5)		2	2
2.0 g	9	8		1	
Total	31	26 (83.9)	0	3	2

(): eradication%

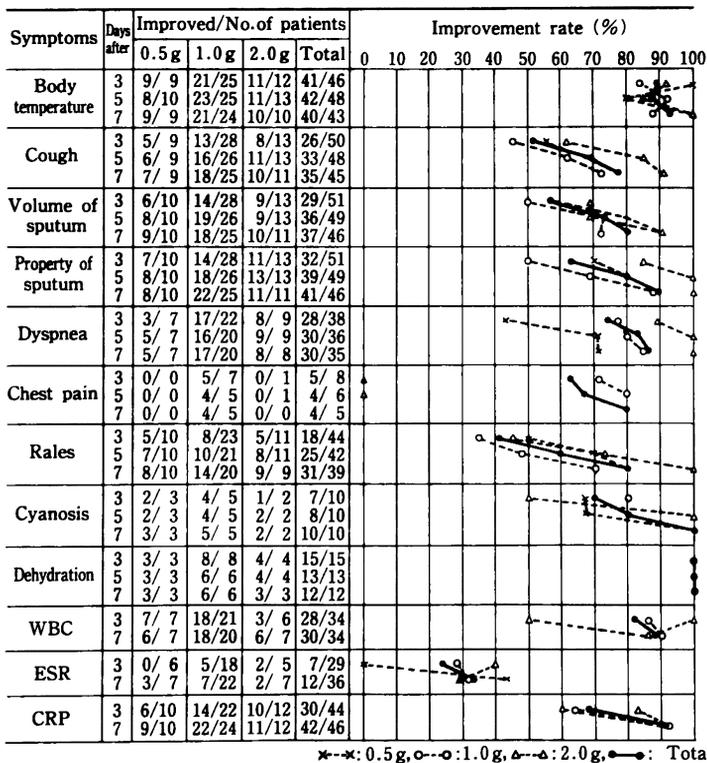


Fig. 2. Improvement rates of clinical symptoms.

Table 8. Bacteriological efficacy classified by causative organisms

Causative organisms	Dose	No. of strains	Eradicated	Decreased	Unchanged	
G P B	<i>S. aureus</i>	0.5 g	0			
		1.0 g	0			
		2.0 g	1	1		
	<i>S. pneumoniae</i>	0.5 g	3	3		
		1.0 g	6	6		
		2.0 g	2	2		
	<i>E. faecalis</i>	0.5 g	0			
		1.0 g	1		1	
		2.0 g	0			
	<i>C. pseudodiphtheriticum</i>	0.5 g	0			
		1.0 g	1	1		
		2.0 g	0			
Subtotal	0.5 g	3	3			
	1.0 g	8	7	1		
	2.0 g	3	3			
	total	14	13 (92.9)	1		
G N B	<i>M. catarrhalis</i>	0.5 g	2	2		
		1.0 g	1	1		
		2.0 g	1	1		
	<i>K. pneumoniae</i>	0.5 g	0			
		1.0 g	1	1		
		2.0 g	0			
	<i>P. aeruginosa</i>	0.5 g	0			
		1.0 g	4	1	1	2
		2.0 g	3	2	1	
	<i>H. influenzae</i>	0.5 g	1	1		
		1.0 g	3	2		1
		2.0 g	2	2		
<i>H. parainfluenzae</i>	0.5 g	0				
	1.0 g	1	1			
	2.0 g	0				
Subtotal	0.5 g	3	3			
	1.0 g	10	6 (60.0)	1	3	
	2.0 g	6	5	1		
	total	19	14 (73.7)	2	3	
Total	0.5 g	6	6			
	1.0 g	18	13 (72.2)	2	3	
	2.0 g	9	8	1		
	total	33	27 (81.8)	3	3	

(): eradication%

Table 9. Susceptibility distribution of causative organisms (Inoculum size: 10⁶ cells/ml)

	MIC ($\mu\text{g/ml}$) of FK 037													ND	Total			
	≤ 0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100			>100		
No. of strain*	5/5	2/2	1/1	2/2		1/1	0/1	1/2					1/1				14/18	27/33

*No. of strains eradicated/No. of strains isolated

ND: not done

Table 10. Side effects

	Dose			Total
	0.5 g	1.0 g	2.0 g	
No. of patients with side effects	0/10 (0.0%)	0/29 (0.0%)	1/16 (6.3%)	1/55 (1.8%)
Small papule			1	1

Table 11. Abnormal changes in laboratory findings

	Dose			Total
	0.5 g	1.0 g	2.0 g	
No. of patients with abnormal changes	3/10 (30.0%)	2/29 (6.9%)	2/15 (13.3%)	7/54 (13.0%)
WBC ↓			1	1
Prothrombin activity ↓	1	1		2
GOT ↑	1		1	2
T-Bil. ↑	1			1
Urine RBC		1		1

善度を投与前と比較して投与3日、7日後にそれぞれ比較検討した。改善度は投与開始前に比べ1段階以上改善した症例を改善とし、各評価日において投与開始前からの変動が「正常→正常」または、「陰性→陰性」であったものは、集計から除いて改善率を算出した。

臨床症状については7日までに70~100%の改善が見られ、症状・所見の改善率で用量と比較的よく相関していたのは呼吸困難であった。WBCとCRPは投与開始3日後より60%以上改善が見られたが、ESRについては7日後でも30%の改善であった。

6. 随伴症状・臨床検査値異常

総投与例55例中副作用と判定された随伴症状は軽度の小丘疹1例であった (Table 10)。臨床検査値異常変動は7例に7件認められた。その内訳は、白血球数減少が1例、プロトロンビン活性低下2例、GOT上昇2例、総ビリルビン上昇1例、尿中赤血球出現が1例であり、用量との相関は認められなかった (Table 11)。

55例での安全性判定 (Table 12) は、安全である

が48例 (安全率: 87.3%)、ほぼ安全であるを含めると54例、98.2%であった。

1回投与量別の安全率は0.5gで80.0%、1.0gで93.1%、2.0gで81.3%であった。

7. 有用性 (Table 13)

有効性と安全性を勘案した有用性判定では、53例中きわめて有用は12例、22.6%、有用以上は48例 (有用率: 90.6%) であった。1回投与量別の有用率は0.5gで90.0%、1.0gで93.1%、2.0gで85.7%であった。

III. 考 察

慢性気道感染症において重要である起炎菌は *Haemophilus influenzae*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* と考えられている¹⁰⁾。また、最近では薬剤耐性化が問題となっており、メチシリン耐性 *S. aureus* (MRSA) の増加が報告されており¹¹⁾、これらの耐性化の一因としては *S. aureus* に対する抗菌力が不十分である第3世代セフェム系薬剤の普及によるものとの指摘もされている¹²⁾。

Table 12. Safety

Dose	No. of patients	Safe	Probably Safe	Safety Doubted	Not Safe
0.5 g	10	8 (80.0)	2 (100)		
1.0 g	29	27 (93.1)	2 (100)		
2.0 g	16	13 (81.3)	2 (93.8)	1	
Total	55	48 (87.3)	6 (98.2)	1	

(): cumulative%

Table 13. Usefulness

Dose	No. of patients	Remarkably Useful	Useful	Slightly Useful	Not Useful
0.5 g	10		9 (90.0)	1	
1.0 g	29	6 (20.7)	21 (93.1)	1	1
2.0 g	14	6 (42.9)	6 (85.7)		2
Total	53	12 (22.6)	36 (90.6)	2	3

(): cumulative%

FK 037 は *S. aureus* を含むグラム陽性菌から、*P. aeruginosa* を含むグラム陰性菌まで幅広い抗菌スペクトルを有し、各種 β -ラクタマーゼに対しても安定であり、いわゆる第4世代のセフェム系薬剤である²⁻⁶⁾。また、メチシリン高度耐性 *S. aureus* (H-MRSA) に対して既存のセフェム系薬剤中もっとも強い抗菌力を有するという特長を有している³⁾。

呼吸器感染症より分離される頻度の高い菌種に対する本剤の90%最小発育阻止濃度 (MIC₉₀) は *H. influenzae* で 0.2 $\mu\text{g/ml}$ 、*Streptococcus pneumoniae* で 0.1 $\mu\text{g/ml}$ 、*P. aeruginosa* で 25 $\mu\text{g/ml}$ 、*S. aureus* (MSSA) では 3.13 $\mu\text{g/ml}$ であり²⁾、本剤の体内動態 (1.0 g 単回点滴静注時 C_{max}: 60.0 $\mu\text{g/ml}$ 、T_{1/2}: 2.27 時間⁶⁾) より、呼吸器感染症に対して十分な効果が期待されるものであった。

前期第二相試験として15施設にて呼吸器感染症40例を対象に本剤1回0.5~2.0 g 1日2回投与時の有効性と安全性を検討した⁹⁾。

その結果、全例での有効率は87.2% (34例/39例)、慢性気道感染症では100% (8例/8例) であり、

副作用は認められず良好な成績が得られた。

そこで今回、本剤の慢性気道感染症に対する臨床的有用性と至適用量をより客観的に検討するため、多施設共同のオープン試験を実施した。

登録された総症例数は55例であり、うち3例は合併症である肺癌の悪化、抗菌薬の併用および副作用による投与中止の理由により臨床効果は不明と判定され、有効性判定例数は52例であった。また、有用性は臨床効果不明3例のうち、副作用による投与中止例を除き2例が不明と判定された。

患者背景では男性が7割を占め、年齢では60歳以上が90%、診断名では慢性気管支炎がもっとも多く、次いで気管支拡張症、肺気腫、びまん性汎細気管支炎の順であり、慢性気道感染症の標準的な病態を示していた。

本試験の投与方法は1回投与量を0.5 g、1.0 g、2.0 g の3用量に限定し、用量の選択は担当医師に一任した。

1回投与量別の症例数は1.0 gが一番多く29例と半数以上を占め、次いで2.0 g 16例、0.5 g 投与10

例の順であり、投与量別の症例数に差はみられたが、重症度における軽症と中等症の比率は、各投与量ともほぼ一定であった。

また、投与開始前の自覚症状および臨床検査値も3用量間に明らかな不均衡は認められなかった。

52例全例での臨床効果は有効率92.3% (48例/52例)であり、慢性気管支炎27例では92.6%、気管支拡張症11例では90.9%、びまん性汎細気管支炎3例は全例有効以上と高い有効性が認められた。

慢性気道感染症を対象とした他の注射剤での比較試験¹³⁻¹⁸⁾における有効率は65.1~89.9%であり、本剤の有効率は他剤と比較しても遜色のないものであった。

1回投与量別の有効率は3用量間に差は認められなかったが、著効率では0.5gが10例中1例と1.0g、2.0g投与と比較して若干劣る成績であった。

著者らが別に実施したFK 037の細菌性肺炎における至適用量検討試験成績¹⁹⁾において0.5g×2/日、1.0g×2/日、2.0g×2/日投与時の有効率はそれぞれ85.2%、90.0%、92.0%と0.5g投与群での有効率が若干低く、本剤の細菌性肺炎に対する至適用量は1.0g×2/日と推定している。

慢性気道感染症における本剤1.0g×2/日の効果も従来の薬剤と比べて遜色なく¹³⁻¹⁸⁾、細菌性肺炎と同様に1.0g×2/日を慢性気道感染症の至適用量とすることに問題はないと思われた。

起炎菌の消長においてグラム陽性菌では14株中13株が、グラム陰性菌では19株中14株が消失しており、*Enterococcus faecalis*の1株および*P. aeruginosa*の2株が減少し、*P. aeruginosa*2株および*H. influenzae*1株が不変であった。なお、*H. influenzae*で不変であった1株は*P. aeruginosa*との複数菌感染例であった。

*P. aeruginosa*単独菌感染例での菌消失は6株中3株と他の菌種に比べ低いものではあったが、6例の臨床効果はいずれも有効以上の判定であった。

また、1株のみ検出された*S. aureus* (MIC: 25 µg/ml)は消失しており、臨床効果は著効であった。

副作用は55例中1例に軽度の小丘疹が認められた。本症例は32歳の女性で、中等症のびまん性汎細気管支炎との診断で本剤2.0gを2回投与した処、右前腕および左下腿に軽度の小丘疹が出現したため、投与中止したものであり、中止後2日で小丘疹は消失した。担当医は投与中止後直ちに症状が消失したことより本剤との因果関係を多分ありと判定した。

なお、本症例は鼻アレルギーおよび気管支喘息を合

併しており、以前より気管支拡張剤と抗アレルギー剤が併用されていた。

臨床検査値異常変動は7例に7件認められた。内訳は白血球減少1例、プロトロンビン活性低下2例、GOT上昇2例、総ビリルビン上昇1例、尿中赤血球出現1例であったが、重篤なものは認められず、投与量と出現頻度との間に相関は認められなかった。

55例全例での安全性判定では安全であると判定されたものが48例 (安全率: 87.3%) と高い安全性を示していた。1回投与量別においても0.5gで80.0%、1.0gで93.1%、2.0gで81.3%と投与量による差は認められなかった。

有用性は53例中48例が有用以上 (有用率: 90.6%) と判定され、投与量との相関性は認められなかった。

以上の結果よりFK 037は慢性気道感染症に対して有用な薬剤であると考えられ、その至適用量としては1回1.0g×2/日が妥当と考えられた。

文 献

- 1) Ohki H, Kawabata K, Okuda S, Kamimura T, Sakane K: FK 037, a new parenteral cephalosporin with a broad antibacterial spectrum: synthesis and antibacterial activity. *J Antibiotics* 46: 359~361, 1993
- 2) Mine Y et al.: *In vitro* antibacterial activity of FK 037, a novel parenteral broad-spectrum cephalosporin. *J Antibiotics* 46: 71~87, 1993
- 3) Mine Y et al.: Excellent activity of FK 037, a novel parenteral broad-spectrum cephalosporin, against methicillin-resistant *Staphylococci*. *J Antibiotics* 46: 99~119, 1993
- 4) Neu C H, Chin N, Huang H: *In vitro* activity and β -lactamase stability of FK 037, a parenteral cephalosporin. *Antimicrob Agents Chemother* 37: 566~573, 1993
- 5) Fu P K, Foleno D B, Lafredo C S, LoCoco M J, Isaacson M D: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of FK 037, a novel parenteral broad-spectrum cephalosporin. *Antimicrob Agents Chemother* 37: 301~307, 1993
- 6) Mine Y et al.: *In vivo* antibacterial activity of FK 037, a novel parenteral broad-spectrum cephalosporin. *J Antibiotics* 46: 88~98, 1993
- 7) Sakamoto H, Hatano K, Higashi Y, Mine Y, Nakamoto S, Tawara S, Kamimura T, Matsumoto F, Kuwahara S: Animal pharmacokinetics of FK 037, a novel parenteral broad-spectrum cephalosporin. *J Antibiotics* 46: 120~130, 1993
- 8) 中島光好, 植松俊彦, 小原正雄, 寺川雅人: FK 037の第一相臨床試験成績. *Chemotherapy* 投稿予定
- 9) Soejima R et al.: An early phase II study of FK 037 for respiratory tract infections. *Chemotherapy*

- 42: 1128~1142, 1994
- 10) 副島林造, 二木芳人: 呼吸器感染症。β-ラクタム系薬 (上田 泰, 清水喜八郎編), 751頁, 南江堂, 東京, 1987
- 11) 永武 毅, 松本慶蔵, 穴戸春美: 内科領域における MRSA 感染症。Prog Med 5: 2699~2706, 1985
- 12) 横田 健: メチシリン・セフェム耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)。医学のあゆみ 131: 951~956, 1984
- 13) 斎藤 玲, 他: 慢性呼吸器感染症に対する Cefoxitin の臨床評価—Cefazolin を対照とする比較試験—。Chemotherapy 29: 1097~1118, 1981
- 14) 斎藤 厚, 他: 慢性気道感染症に対する cefpime (CFPM) と ceftazidime の薬効比較試験成績。感染症学雑誌 66: 886~908, 1992
- 15) 原 耕平, 他: 慢性気道感染症に対する cefclidin と ceftazidime の薬効比較試験。Chemotherapy 41: 104~127, 1993
- 16) 副島林造, 他: 慢性呼吸器感染症に対する Cefuzonam (CZON) と Cefmenoxime (CMX) の薬効比較試験。感染症学雑誌 60: 865~884, 1986
- 17) 島田 馨, 他: 慢性呼吸器感染症を対象とする Carumonam の臨床評価—Cefoperazone を対照とする二重盲検比較試験—。感染症学雑誌 61: 333~355, 1987
- 18) 大泉耕太郎, 他: 慢性気道感染症に対する 6315-S (Flomoxef) と Latamoxef との二重盲検比較試験。Chemotherapy 35: 780~809, 1987
- 19) 副島林造, 他: FK 037 の細菌性肺炎における至適用量検討試験。Chemotherapy 42: 1143~1161, 1994

Multicenter study of FK 037 in chronic respiratory infection

Rinzo Soejima*, Yoshito Niki, Niro Okimoto and Osamu Moriya

Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School, Okayama, Japan

Akira Watanabe, Yushi Nakai, Yoshihiro Honda,

Shigeo Takizawa and Mikae Nakamura

Department of Internal Medicine, The Research Institute of Development,

Aging and Cancer, Tohoku University and Related Hospitals

Kaoru Shimada, Yasuyuki Sano, Norihisa Akiyama and Yasuko Tanaka

Department of Infectious Disease and Applied Immunology, The Institute of Medical Science,

The University of Tokyo and Related Hospitals

Hiroyuki Kobayashi, Susumu Sakayori and Hiroshi Miura

First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kyorin University

Fumio Matsumoto, Takeo Imai and Koji Yoshikawa

Department of Internal Medicine, Kanagawa Prefectural Nursing and Hygienic School Hospital

Shigeki Odagiri, Yoshihiro Hirai, Yasuhiro Yoshiike

and Midori Sumitomo

Department of Respiratory Disease, Kanagawa Prefectural Cardiovascular and Respiratory Disease Center

Nobuki Aoki

Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital

Toshihiko Takeuchi, Yasuo Yamada, Hidekazu Hanaki

and Makoto Kawakami

First Department of Internal Medicine, Medical School, Nagoya City University and Related Hospitals

Fumio Miki

Department of Internal Medicine, Tane General Hospital

Nobuhiro Narita, Keiichi Mikasa and Masayoshi Sawaki

Second Department of Internal Medicine, Nara Medical University

Toshiharu Matsushima and Makoto Kimura

Second Department of Internal Medicine, Kawasaki Medical School, Kawasaki Hospital

Takao Sasaki, Yukio Matsumoto and Yuji Sugimoto

Third Department of Internal Medicine, Tottori University, Faculty of Medicine

Jiro Takahara, Jiro Fujita and Tadashi Kamei

First Department of Internal Medicine, Kagawa Medical School and Related Hospitals

Hozumi Yamada, Osamu Kato, Yosuke Aoki
and Kaimei Nakahara

Department of Internal Medicine, Saga Medical School

Kohei Hara, Shigeru Kohno, Hironobu Kaga,
Mitsuo Kaku Kazunori Tomono, Rokushi Oka,

Hidenori Sugiyama and Koichi Watanabe

Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine and Related Hospitals

Keizo Matsumoto, Hiroshi Watanabe, Akemi Ohmori

Moritoshi Akiyama, Yoshiaki Utsunomiya, Kazunori Oishi
and Tsuyoshi Nagatake

Department of Internal Medicine, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University

Masaru Nasu, Yoichiro Goto and Tohru Yamazaki

Second Department of Internal Medicine Oita Medical University

A multicenter open study was conducted to evaluate the clinical efficacy, safety and optimal effective dosage of FK 037 in chronic respiratory tract infections.

1. The total number of patients enrolled was 55, 3 of whom were judged to be "unknown" in the assessment of clinical efficacy.

2. The clinical efficacy in 52 patients was judged to be "excellent" in 14 and "good" in 34 an efficacy rate of 92.3%. The efficacy rates according to dosage were 90.0% at $0.5\text{ g}\times 2/\text{day}$, 93.1% at $1.0\text{ g}\times 2/\text{day}$ and 92.3% at $2.0\text{ g}\times 2/\text{day}$.

3. The bacteriological effects in 31 patients were "eradicated" in 26, "decreased" in 3 and "unchanged" in 2, for an eradication rate of 83.9%.

4. As side effects, a small papule was observed in 1 patient, and abnormal laboratory findings were observed in 7 patients.

From the above results, we concluded that $1.0\text{ g}\times 2/\text{day}$ of FK 037 was useful in chronic respiratory tract infections.