

FK037 の *in vitro* 抗菌力と呼吸器感染症に対する臨床的検討渡辺 彰・徳江 豊¹⁾・高橋 洋・庄司 聡菊地 宏明・本宮 雅吉²⁾・貫和 敏博

東北大学加齢医学研究所呼吸器内科*

1) 現 国立がんセンター中央病院臨床検査部

2) 現 仙台通信病院内科

本 田 芳 宏・中 井 祐 之

仙台厚生病院内科

中村美加栄・柳瀬 賢次・滝沢 茂夫

聖隷三方原病院呼吸器科

新セフェム系薬剤 FK037 の呼吸器由来 6 菌種に対する抗菌力を ceftazidime (CAZ), cefpirome (CPR), flomoxef (FMOX) と比較検討し, 呼吸器感染症に対する臨床的検討を行って, その位置付けを考察した。Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) と methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) に対する本剤の抗菌力は CPR, FMOX とほぼ同等で CAZ より 4~16 倍優れ, 本剤の MIC が 64 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の MRSA はなかった。*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens* に対しては CPR とほぼ同等で, CAZ より優れており, FMOX とは *K. pneumoniae* で劣っているものの, 他の 3 菌種では優れていた。*Pseudomonas aeruginosa* に対しては CAZ や CPR とほぼ同等で FMOX より 32~64 倍優れていた。肺炎 13 例, 膿胸 1 例, 慢性気道感染症 4 例に本剤を 1 日 1~4 g, 分 2, 6~15 日間投与し, 好酸球性肺炎と判明した 1 例を除いた臨床効果は著効 9 例, 有効 8 例で有効率 100% であった。投与前に分離された *Streptococcus pneumoniae* 4 株, *Moraxella catarrhalis* 1 株, *Haemophilus influenzae* 2 株の計 7 株は本剤投与により全株が消失した。副作用は 1 例も認められず, γ -GTP 上昇と白血球減少を各 1 例に認めた。以上より, FK037 は呼吸器感染症に対して有用な薬剤と考えられた。

Key words : FK037, 抗菌力, 呼吸器感染症

藤沢薬品工業株式会社で合成された FK037 は 7-アミノセファロスポラン酸 (ACA) の 3 位側鎖にアミノピラゾールの 4 級塩, 7 位側鎖にアミノチアゾール基とメトキシミノ基を配した注射用セフェム系抗生物質である^{1,2)}。本剤はグラム陽性菌からグラム陰性菌まで幅広い抗菌スペクトラムを有し¹⁻⁸⁾, 高度耐性の methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) に対して既存の β -ラクタム系抗生物質より強い抗菌力を示すと共に, 各種の β -lactamase にも安定である, とされる^{2,3,5,8,9)}。In vivo においても優れた感染防御効果が見られ^{5,7,9,10)}, 動物での体内動態試験¹¹⁾を含む前臨床試験でも臨床的有用性が示唆された。これを検証する目的で私どもは, 呼吸器由来の種々の臨床分離病原細菌に対する FK037 の抗菌力を他剤と比較検

討すると共に, 呼吸器感染症に対する本剤の臨床効果, 細菌学的効果及び副作用を検討し, 臨床適応について考察した。

I. 対象と方法

1 抗菌力の検討

MIC 2000 システム (Dynatech Laboratories Inc.) を用いる微量液体希釈法により FK037, ceftazidime (CAZ), cefpirome (CPR) 及び flomoxef (FMOX) の MIC を測定した。対象は当研究所附属病院と仙台厚生病院において 1991 年 11 月~1992 年 12 月までに喀痰から分離された methicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA), MRSA, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa* の各 20 株と *Enterobacter cloacae* 18 株の

* 〒980 仙台市青葉区星陵町 4 番 1 号

計138株である。各薬剤の倍数希釈系列を Mueller-Hinton broth (MHB, Difco) を用いて作成し、同システムのディスペンサーによりマイクロプレートに無菌的に 0.1 ml ずつ分注した。一方、上記の株を MHB で 37°C、20 時間培養し、その 10 倍希釈液を同システムのイノキュレーターにより各ウェルに 0.0015 ml ずつ接種した。この場合の接種菌量はグラム陽性球菌で 10⁵ CFU/ml、グラム陰性桿菌で 10⁶ CFU/ml となる。菌液接種後 37°C で 20 時間培養し、各ウェル内の混濁を肉眼的に観察して感受性を判定した。

2. 臨床例の検討

1) 対象と薬剤投与方法・量

平成 4 年 3 月～平成 5 年 1 月に入院した呼吸器感染症患者で同意の得られた 18 例に FK037 を投与した。内訳は肺炎 13 例、膿胸 1 例、気管支拡張症二次感染 2 例、慢性気管支炎 2 例の計 18 例である。有意病原細菌が分離されなかった例は膿性痰の出現や白血球数増多、CRP 陽性化等の所見から細菌感染症と診断した。年齢は 42～79 歳(平均 63.6 歳)、体重は 40～75 kg(平均 49.6 kg)であり、男女比は 10 対 8 であった。FK037 の 1 回投与量は 7 例が 0.5g、6 例が 1.0g、5 例が 2.0g であり、投与回数はいずれも 2 回であった。投与日数は 6～15 日、平均 11.2 日であり、総投与量は 5.5～54 g、平均 21.6 g であった。

2) 臨床効果判定の基準

有効性の評価では、臨床症状・所見(咳嗽、喀痰、発熱、胸痛、呼吸困難、胸部ラ音等)と検査成績(細菌学的所見、赤沈値、白血球数、CRP、胸部 X 線写真所見等)の改善を目安とした判定基準を従来から次のように設定している。著効は、喀痰から病原細菌が消失して臨床症状の改善が速やかでかつ著しく、投与開始 3 日以内に改善傾向が強く認められた例およびこれに準ずる例とし、有効は喀痰中から病原細菌が消失あるいは著明に減少し、臨床症状の改善が投与開始 5 日以内に認められた例、およびほぼこれに準ずる例とした。やや有効は細菌学的効果を認めるが臨床症状の改善が少なかった例、あるいは細菌学的効果はなかったが投与開始 1 週間以内に臨床症状の改善が得られた例とし、無効は細菌学的にも臨床的にも改善の認められない例、あるいは悪化した例とした。細菌学的効果の明確でなかった症例も上記の基準に準じて効果判定した。

II. 成績

1. 抗菌力

各薬剤の MIC の分布範囲と MIC₅₀、MIC₉₀ を Table 1 に示した。MSSA に対する FK037 の抗菌力

は FMOX と CPR の 1/2 であるが、CAZ より 4 倍強かった。MRSA に対する FK037 の抗菌力は対照の 3 剤より 4～16 倍強かった。*E. coli*、*E. cloacae* 及び *S. marcescens* に対する FK037 の抗菌力は CPR とほぼ同等であり、FMOX や CAZ より 2～64 倍強かった。*K. pneumoniae* に対する FK037 の抗菌力は FMOX より劣るものの、他の 2 剤より 2～4 倍強かった。*P. aeruginosa* に対する FK037 の抗菌力は、CAZ や CRP とほぼ同等であり、FMOX より 16 倍強かった。

2. 臨床成績

1) 臨床効果

Table 2 に症例の一覧を示し、Table 3 に疾患別の総合臨床効果を示した。本試験開始後に好酸性肺炎であることが判明した 1 例を除く 17 例で臨床効果を判定した。著効が 9 例、有効が 8 例、やや有効と無効は 1 例もなく、有効率は 100%であった。Table 4 には投与量別の有効性の結果を示した。高投与量の例ほど著効例の比率が高かった。

2) 細菌学的効果

Table 5 に菌種別細菌学的効果を示した。本剤投与前に *Streptococcus pneumoniae* 4 株、*Moraxella catarrhalis* 1 株及び *Haemophilus influenzae* 2 株の計 7 株が分離され、投与後には全株が消失した。

3) 副作用

副作用と臨床検査値の異常変動を検討した。副作用は 1 例も認めなかった。Table 6 に臨床検査値を示した。本剤に関連があると思われる異常値は症例 4 の γ -GTP 上昇 (50 → 70 IU) と症例 6 の白血球減少 (9,700 → 1,700/mm³) の 2 件であるが、投与終了後に改善を認めた。なお、症例 3 と症例 14 で 3,000/mm³ を切る白血球減少が見られたが、これらは平常でもこのレベルの値を示す例であり、因果関係はないと判断した。

III. 考察

FK037 がその化学構造上、7-ACA の 7 位側鎖にアミノチアゾール基とメトキシイミノ基を有する点は cefotaxime 以降の多くの第 3 世代セフェム系抗生物質と同様であり、これにより多くのグラム陰性菌に対する抗菌力が強化されている。一方、3 位側鎖には新規のアミノピラゾールの 4 級塩を有しており、同じように 3 位側鎖にサイクロペントピリジン基を導入した CPR やイミダゾピリダジニウムを導入した ceftiozan (CZOP)¹⁵⁾ と同様に、グラム陽性菌、特に MRSA を含む黄色ブドウ球菌に対する抗菌力が改善されたものと目される。体内動態の面では他の第 3 世代セフェム系抗生物質と大きな相違はないが、上記の特徴が臨床でどのように発揮されるか検討に値する問題であ

Table 1. MIC ranges, MIC₅₀ and MIC₉₀ of FK037, ceftazidime, ceftiofime and flomoxef against 20 strains each of seven different species

Species	Agents	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
Methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i>	FK037	0.5 ~ 2	1	2
	ceftazidime	4 ~ 8	8	8
	ceftiofime	0.25 ~ 4	1	1
	flomoxef	0.5 ~ 1	1	1
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	FK037	0.5 ~ 32	8	16
	ceftazidime	4 ~ >128	64	>128
	ceftiofime	0.25 ~ 64	8	64
	flomoxef	0.5 ~ 64	16	64
<i>Escherichia coli</i>	FK037	$\leq 0.063 \sim 0.125$	≤ 0.063	≤ 0.063
	ceftazidime	$\leq 0.063 \sim 1$	≤ 0.063	0.25
	ceftiofime	$\leq 0.063 \sim 0.125$	≤ 0.063	≤ 0.063
	flomoxef	$\leq 0.063 \sim 1$	≤ 0.063	0.25
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	FK037	$\leq 0.063 \sim 0.125$	≤ 0.063	0.125
	ceftazidime	$\leq 0.063 \sim 0.5$	≤ 0.063	0.25
	ceftiofime	$\leq 0.063 \sim 0.5$	≤ 0.063	0.25
	flomoxef	$\leq 0.063 \sim 0.25$	≤ 0.063	≤ 0.063
<i>Enterobacter cloacae</i> *	FK037	$\leq 0.063 \sim 2$	0.125	1
	ceftazidime	$\leq 0.063 \sim 8$	0.25	4
	ceftiofime	$\leq 0.063 \sim 2$	0.125	1
	flomoxef	0.25 ~ 128	8	64
<i>Serratia marcescens</i>	FK037	$\leq 0.063 \sim 32$	≤ 0.063	2
	ceftazidime	$\leq 0.063 \sim 8$	0.25	2
	ceftiofime	$\leq 0.063 \sim 16$	≤ 0.063	4
	flomoxef	0.5 ~ >128	32	128
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	FK037	0.125 ~ 16	2	8
	ceftazidime	0.5 ~ 16	1	4
	ceftiofime	0.25 ~ 32	2	8
	flomoxef	4 ~ >128	128	>128

* *Enterobacter cloacae*; 18 strains

る。

子どもの基礎的な検討では、黄色ブドウ球菌に対する本剤の抗菌力は CPR や FMOX と同等であるが、CAZ より 4~16 倍強く、特に MRSA に対して 64 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示す株のないことが特筆された。同様の知見は既に得られている^{2,3,5,8,9)}が、本邦の臨床の現場で未だに MRSA が院内発症型感染症の最大の起炎菌となっている¹⁰⁾現在、本剤の臨床的有用性が期待される所である。腸内細菌科の *E. coli*, *E. cloacae*, *S. marcescens* に対する本剤の抗菌力は CPR と同等で、FMOX や CAZ より優れ、また、*P. aeruginosa* に対しては CPR や CAZ と同等で FMOX より優れていた。すなわち、全般的な抗菌力は CPR とほぼ同等か若干優れており、特に MRSA に対する本剤の優れた抗菌力に臨床的有用性を期待出来るものと思われた。

子どもの臨床的な検討では、急性型から慢性型までの広範囲な呼吸器感染症に対して本剤を 1 日 1~4 g と種々の量で投与して臨床効果を検討した。その結果、優れた臨床効果が得られ、100%という有効率が得られた。しかし、投与量別の著効率は、1 日 1 g の低投与量例で 2 例/6 例 (33.3%)、2 g の中等量投与例で 3 例/6 例 (50%)、4 g の高投与量例では 4 例/5 例 (80%)と、高投与量ほど高い著効率がみられることから、院内発症型感染症の例に対する有用性が期待される。また疾患別では、急性型で著効率が良かったが、慢性型においても優れた臨床効果がみられた。起炎菌と目される分離株も本剤の投与により全株が消失していた。今回検討した 18 例において臨床的副作用は全く認められず、臨床検査成績の異常も軽度であった。全国集計の成績²⁾でも、本剤の副作用発現率は近年開発された全てのセフェム系薬剤の中で最も低い 1.2%と

Table 2. Therapeutic effects of FK037 on respiratory tract infection

No.	Age(yrs) Sex B.W.	Diagnosis	Daily dose × duration (Total dose)	Clinical response (before/after)						Clinical effect	Adverse reaction
		Underlying disease		Isolated organism	MIC (μ g/ml)	Fever ($^{\circ}$ C)	ESR (mm/h)	CRP (mg/dl)	WBC (/mm ³)		
1 ¹⁾	72 F 43kg	pneumonia	0.5g×2/day ×14days (13.5g)	N.F.		38.5	69	21.6	12,500	excellent	—
		(-)		N.F.		36.6	68	0.2	5,700		
2 ¹⁾	60 F 40kg	pneumonia	0.5g×2/day ×14days (13.5g)	not tested		37.7	78	12.4	8,600	excellent	—
		bronchial asthma				36.1	64	0.4	4,500		
3 ²⁾	70 F 43kg	pneumonia	1.0g×2/day ×8 days (14g)	<i>S. pneumoniae</i>		37.8	78	19.0	10,000	excellent	—
		(-)		N.F.		36.6	46	0.5	2,800		
4 ¹⁾	48 M 53kg	pneumonia	1.0g×2/day ×13days (26g)	<i>S. pneumoniae</i>	0.031	39.7	125	20.7	9,600	excellent	γ -GTP \uparrow
		(-)		N.F.		36.8	54	0.2	3,800		
5 ¹⁾	65 M 53kg	pneumonia	1.0g×2/day ×14days (27g)	<i>S. pneumoniae</i>	0.25	37.4	37	21.9	16,400	excellent	—
		old-cerebral infarction, BPH		N.F.		36.7	36	0.3	9,000		
6 ²⁾	67 F 51.2kg	pneumonia	2.0g×2/day ×7 days (26g)	N.F.		38.6	78	11.7	9,700	excellent	WBC \downarrow
		(-)		N.F.		36.0	43	0.5	1,700		
7 ¹⁾	59 M —	pneumonia	2.0g×2/day ×8 days (28g)	not tested		38.6	50	13.1	11,100	excellent	—
		bronchial asthma				36.6	—	0.2	5,200		
8 ¹⁾	42 F 49kg	pneumonia	2.0g×2/day ×8 days (30g)	<i>H. influenzae</i>	≤ 0.016	37.3	66	13.2	9,200	excellent	—
		bronchial asthma		N.F.		35.6	25	0.2	4,300		
9 ²⁾	59 F 61.2kg	pneumonia	0.5g×2/day ×8 days (7g)	N.F.		37.1	78	11.2	6,900	good	—
		diabetes mellitus		N.F.		37.0	53	0.3	5,500		
10 ²⁾	67 M 55kg	pneumonia	0.5g×2/day ×8 days (8g)	N.F.		38.7	64	5.8	10,100	good	—
		pneumoconiosis bronchiectasis		N.F.		36.6	45	0.2	9,700		
11 ²⁾	42 M 53kg	pneumonia	0.5g×2/day ×15days (14g)	N.F.		36.6	43	4+	12,100	good	—
		alcoholic liver dysfunction, old-Tbc, bronchiectasis		N.F.		36.4	23	—	6,800		
12 ²⁾	70 F 42.5kg	pneumonia	2.0g×2/day ×14days (54g)	N.F.		39.7	40	11.7	6,400	good	—
		bronchiectasis		N.F.		36.6	31	0.1	3,900		
13 ¹⁾	49 M 75kg	pyothorax	1.0g×2/day ×14days (27g)	N.F.		37.6	121	6+	18,000	good	—
		(-)				36.8	10	+	9,600		
14 ³⁾	72 F 42kg	bronchiectasis + infection	2.0g×2/day ×7 days (26g)	<i>H. influenzae</i>	0.78	38.0	123	7.6	7,100	excellent	—
		iron deficiency anemia		N.F.		36.4	98	0.3	2,500		
15 ³⁾	79 M 40kg	bronchiectasis + infection	0.5g×2/day ×14days (14g)	N.F.		38.0	71	16.6	4,600	good	—
		old-Tbc		N.F.		36.2	31	0.3	3,900		
16 ³⁾	72 M 41kg	chronic bronchitis	1.0g×2/day ×14days (27g)	<i>S. pneumoniae</i>		37.2	52	11.0	8,200	good	—
		(-)		N.F.		36.5	39	0.9	6,400		
17 ³⁾	76 M 46kg	chronic bronchitis	1.0g×2/day ×15days (28g)	<i>M. catarrhalis</i>	3.13	38.4	45	13.0	13,000	good	—
		(-)		N.F.		36.9	28	0.3	6,000		
18 ²⁾	76 M 56kg	eosinophilic pneumonia	0.5g×2/day ×6 days (5.5g)	N.F.		38.0	82	9.7	5,200	excluded from evaluation	—
		(-)		N.F.		38.0	102	13.8	5,400		

B.W.: body weight, Tbc: tuberculosis, N.F.: normal flora, BPH: benign prostatic hypertrophy

1) patients in early phase II study¹²⁾

2) patients in dose-finding study¹³⁾

3) patients in late phase II study¹⁴⁾

Table 3. Clinical efficacy of FK037 on respiratory tract infections

Diagnosis	Number of cases	Clinical effect			
		excellent	good	fair	poor
Total	17	9	8	0	0
Pneumonia	12	8	4		
Pyothorax	1		1		
Brochiectasis+infection	2	1	1		
Chronic bronchitis	2		2		

Table 4. Clinical efficacy of FK037 classified by daily dose

Daily dose (g×times/day)	Number of cases	Clinical effect			
		excellent	good	fair	poor
Total	17	9	8	0	0
0.5g×2	6	2	4		
1.0g×2	6	3	3		
2.0g×2	5	4	1		

Table 5. Bacteriological effects of FK037

Organism isolated	Number of strains	Bacteriological effect		
		eliminated	diminished	unchanged
Total	7	7	0	0
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4	4		
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1	1		
<i>Haemophilus influenzae</i>	2	2		

Table 6-1. Laboratory findings before and after administration of FK037

No.	Age(yr) Sex B.W.	Laboratory findings (before/after)									
		RBC (×10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Plts. (×10 ⁴ /mm ³)	WBC (/mm ³)	Eosino. (%)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	ALP (IU/l)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	72 F 43kg	426	13.5	21.7	12,500	0.1	18	11	163	19	0.9
		430	13.7	38.1	5,700	2.6	17	17	197	28	0.7
2	60 F 40kg	384	12.2	26.6	8,600	0	13	8	170	11	0.9
		412	13.3	40.0	4,500	2.0	18	11	177	23	0.9
3	70 F 43kg	406	13.2	20.1	10,000	0.6	19	17	232	14	0.6
		386	11.5	24.8	2,800	2.7	14	11	184	17	0.6
4	48 M 53kg	414	13.6	20.4	9,600	0.2	15	11	178	12	1.1
		433	14.4	56.2	3,800	1.8	14	11	213	18	1.1
5	65 M 53kg	448	13.7	20.3	16,400	0.4	16	10	254	21	1.1
		492	14.8	34.1	9,000	1.4	31	34	352	18	1.0
6	67 F 51.2kg	349	11.6	15.2	9,700	0	30	25	224	19	0.8
		316	10.1	18.3	<u>1,700</u>	3.5	29	14	153	N.T.	N.T.

B.W. : body weight, Underline : abnormal value, N.T. : not tested

Table 6-2. Laboratory findings before and after administration of FK037

No.	Age(yr) Sex B.W.	Laboratory findings (before/after)									
		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Plts. ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Eosino. (%)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	ALP (IU/l)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
7	59 M —	467	13.8	22.1	11,100	1.0	17	6	155	12	1.0
	—	437	13.1	36.1	5,200	8.6	13	6	132	12	1.0
8	42 F 49kg	472	12.2	39.3	9,200	0.8	12	10	203	10	0.7
	—	422	11.0	40.7	4,300	7.3	15	17	160	10	0.6
9	59 F 61.2kg	422	12.1	24.9	6,900	2.8	16	18	182	12	0.9
	—	432	12.8	32.6	5,500	6.0	16	9	169	12	0.9
10	67 M 55kg	485	10.3	38.9	10,100	0	16	6	255	7	1.0
	—	473	10.1	49.8	9,700	0	19	12	246	15	0.9
11	42 F 53kg	456	16.0	41.1	12,100	0.5	16	15	291	10	0.8
	—	468	15.7	26.7	6,800	5.5	22	32	169	10	0.9
12	70 F 42.5kg	396	11.2	13.4	6,400	0	23	9	140	17	1.0
	—	366	10.2	30.2	3,900	2.8	23	19	112	16	0.6
13	49 M 75kg	457	13.4	70.7	18,000	0.5	21	65	688	11	0.7
	—	426	12.7	61.2	9,600	5.5	18	48	254	11	0.6
14	72 F 42kg	296	5.5	51.1	7,100	0.3	11	6	220	8	0.6
	—	328	6.6	44.0	2,500	1.8	16	7	237	13	0.6
15	79 M 40kg	443	14.0	24.7	4,600	0.3	10	1	195	8	0.8
	—	374	11.9	29.0	3,900	3.6	11	3	141	6	0.7
16	72 M 41kg	459	14.1	17.9	8,200	0	21	8	446	17	1.0
	—	435	13.3	14.8	6,400	6.5	25	14	405	12	0.8
17	76 M 46kg	439	12.4	24.0	13,000	0	15	15	125	21.6	0.8
	—	389	11.0	25.0	6,000	4.5	13	9	108	14.2	0.6
18	76 M 56kg	437	13.0	32.1	5,200	4.8	34	31	296	12	1.1
	—	412	12.3	36.8	5,400	2.7	32	25	262	14	1.0

B.W.: body weight

いう数字であり、本剤の高い臨床的有用性を改めて支持する成績と思われた。

以上、FK037の臨床的位置付けを考察するために基礎的・臨床的な検討を行った。その結果、本剤はMRSAを含む各種細菌による感染症に対する第一次選択として使用出来る有用な薬剤と思われたが、特に院内発症型の感染症に対する有用性が考えられた。

文 献

- Ohki H, Kawabata K, Okuda S, Kamimura T, Sakane K: FK037, a new parenteral cephalosporin with a broad antibacterial spectrum: synthesis and antibacterial activity. *J Antibiot* 46: 359~361, 1993
- 松本文夫: 第41回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム. FK037, 神戸, 1993
- Mine Y, et al: *In vitro* antibacterial activity of FK037, a novel parenteral broad-spectrum cephalosporin. *J Antibiot* 46: 71~87, 1993
- Kato N, Kato H, Tanaka Y, Bando K, Watanabe K and Ueno K: *In vitro* activity of FK037, a new parenteral cephalosporin, against anaerobic bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 37: 957~961, 1993
- 東 康之, 宮崎修一, 金子康子, 山口恵三, 五島瑳智子: 新しい注射用セフェム剤FK037の細菌学的評価. *Chemotherapy* 41: 841~858, 1993
- Washington J A, Jones R N, Gerlach E H, Murray P R, Allen S D, Knapp C C: Multicenter compari-

- son of *in vitro* activities of FK037, cefepime, ceftriaxone, ceftazidime, and cefuroxime. *Antimicrob Agents Chemother* 37: 1696~1700, 1993
- 7) Fu K P, Foleno B D, Lafredo S C, Lococo J M, Isaacson D M: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of FK037, a novel parenteral broad-spectrum cephalosporin. *Antimicrob Agents Chemother* 37: 301~307, 1993
 - 8) Neu H C, Chin N, Huang H: *In vitro* activity and β -lactamase stability of FK037, a parenteral cephalosporin. *Antimicrob Agents Chemother* 37: 566~573, 1993
 - 9) Mine Y, et al: Excellent activity of FK037, a novel parenteral broad-spectrum cephalosporin, against methicillin-resistant staphylococci. *J Antibiot* 46: 99~119, 1993
 - 10) Mine Y, et al: *In vivo* antibacterial activity of FK037, a novel parenteral broad-spectrum cephalosporin. *J Antibiot* 46: 88~98, 1993
 - 11) Sakamoto H, Hatano K, Higashi Y, Mine Y, Nakamoto S, Tawara S, Kamimura T, Matsumoto F, Kuwahara S: Animal pharmacokinetics of FK037, a novel parenteral broad-spectrum cephalosporin. *J Antibiot* 46: 120~130, 1993
 - 12) Soejima R, et al: An early phase II study of FK037 for respiratory tract infection. *Chemotherapy* 42: 1128~1142, 1994
 - 13) 副島林造, 他(34施設): FK037 の細菌性肺炎における至適用量検討試験. *Chemotherapy* 42: 1143~1161, 1994
 - 14) 副島林造, 他: 慢性気道感染症に対する FK037 の多施設臨床試験. *Chemotherapy* 42: 1162~1175, 1994
 - 15) 渡辺 彰: 新しいセフェム系抗生剤 (cefpime, cefepime, ceftazidime および cefclid) の使い方と注意点. *Medical Practice* 11(4): 671~678, 1994
 - 16) 渡辺 彰: 最近の院内感染分離株の特徴. *総合臨床* 42: 1971~1976, 1993

In vitro antimicrobial activity and therapeutic efficacy of
FK037 in the treatment of respiratory tract infections

Akira Watanabe, Yutaka Tokue*, Hiroshi Takahashi,
Satoru Shoji, Hiroaki Kikuchi,
Masakichi Motomiya** and Toshihiro Nukiwa

Department of Respiratory Medicine, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University
Seiryomachi 4-1, Aoba-ku, Sendai 980, Japan

Present Address

* Department of Clinical Laboratory, National Cancer Center Chuo Hospital

** Department of Medicine, Sendai Teishin Hospital

Yoshihiro Honda and Yushi Nakai

Department of Medicine, Sendai Kosei Hospital

Mikae Nakamura, Kenji Yanase and Shigeo Takizawa

Department of Respiratory Diseases, Seirei Mikatahara Hospital

The *in vitro* antimicrobial activities of FK037, a novel parenteral cephalosporin developed in Japan, and its therapeutic efficacy were evaluated in the treatment of respiratory tract infections. The minimum inhibitory concentrations (MICs) of FK037, cefpirome (CPR), ceftazidime (CAZ) and flomoxef (FMOX) against a total of 138 strains consisting of six different species, methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA), methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens* and *Pseudomonas aeruginosa* were determined by the micro-broth dilution method using the Dynatech MIC 2000 system. As shown in MICs, FK037 was more active than CAZ and FMOX, and as active as CPR against most of the species tested. Growth of all the MRSA strains tested was inhibited by 64 $\mu\text{g}/\text{ml}$ or less of FK037.

A dose of 1 g (7 patients), 2 g (6 patients) and 4 g (5 patients), respectively, of FK037 was given daily to a total of 18 patients for 6 to 15 days (mean: 11.2 days): 13 with pneumonia, one with pyothorax, and 2 each with secondary infection in association with bronchiectasis and chronic bronchitis. The clinical effects were excellent in 9 and good in 8 (efficacy rate: 100%). One patient with eosinophilic pneumonia was excluded from clinical evaluation. Seven strains were identified as causative organisms: 4 strains of *Streptococcus pneumoniae*, 2 strains of *Haemophilus influenzae*, and one strain of *Moraxella catarrhalis*. FK037 eradicated all of them.

No clinical adverse effects were observed during treatment with FK037. A transient elevation of γ -GTP and leucocytopenia was observed in one patient each.

From the above results, we conclude that FK037 is a useful antibiotic for parenteral use as a first choice in the treatment of respiratory tract infections.