

内科領域における FK037 の基礎的・臨床的検討

稲松 孝思・深山 牧子・増田 義重

東京都老人医療センター感染症科*

佐野 靖之・秋山 法久・田中 康子

同愛記念病院アレルギー呼吸器科

島 田 馨

東京大学医科学研究所感染免疫内科

新しい注射用セフェム剤 FK037 の高齢者における体内動態ならびに各種感染症に対する臨床効果について検討を行った。

明らかな腎障害のない高齢者 2 例 (72 歳および 74 歳) に本剤 1 g を 60 分間点滴静注し、血液、尿および喀痰または胆汁中濃度を経時的に測定した。最高血漿中濃度は 53.5 および 82.1 $\mu\text{g/ml}$ 、 β 相の半減期 ($T_{1/2\beta}$) は 8.0 および 3.1 時間、投与開始後 8 時間までの尿中回収率は 49.0 および 58.7%、喀痰中濃度は投与後 3 時間で 0.67 $\mu\text{g/ml}$ を示し、胆汁中濃度は投与後 8 時間にわたり 12.3~16.1 $\mu\text{g/ml}$ を維持した。

28 歳から 85 歳までの各種感染症患者 13 例に本剤を投与し臨床評価を行った。症例の内訳は肺炎 6 例、慢性気管支炎 2 例、気管支拡張症感染時 1 例、中耳炎 1 例、急性胆嚢炎 1 例、胆嚢胆管炎 1 例、胆管炎疑い (胃癌肝転移) 1 例であった。

臨床効果を判定し得た 10 例の成績は、肺炎 5 例中著効 2 例、有効 3 例で、慢性気管支炎、気管支拡張症感染時、中耳炎各 1 例はいずれも著効、急性胆嚢炎、胆嚢胆管炎各 1 例はいずれも有効であった。

自覚的副作用および本剤に起因すると考えられる臨床検査値の異常変動は認められなかった。

Key words : FK037, 内科領域感染症, 高齢者の体内動態

FK037 は藤沢薬品工業株式会社で合成、開発された新しい注射用セフェム系抗生物質であり、7-アミノセファロスポラン酸の 3 位側鎖にアミノピラゾールの 4 級塩を、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構造を有する。本剤は、ブドウ球菌を含むグラム陽性菌から緑膿菌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 *Staphylococcus aureus* (H-MRSA) に対して既存の β -ラクタム剤より強い抗菌力を示し、また各種 β -ラクタマーゼに対する安定性も良好であることが特長とされている¹⁾。また、健康成人ボランティアに本剤を 60 分間点滴静注した時、用量依存的に高い血中濃度が得られ、その血中半減期は約 2.3 時間で、尿中には投与後 24 時間で未変化体として約 95% が排泄される¹⁾。

今回、我々は FK037 の高齢者における体内動態、ならびに各種感染症に対する臨床効果および安全性について検討

したので報告する。

I 対象・方法

1 高齢者における体内動態

平成 5 年 5 月より平成 5 年 8 月までに東京都老人医療センター感染症科に入院した肺炎 1 例 (72 歳) および急性胆嚢炎 1 例 (74 歳) を対象に、本人の承諾を得た上で本剤による治療を行った。本剤投与前に皮内反応試験を実施し、陰性であることを確認した上で、本剤 1 回 1 g を 100 ml の生理食塩水に溶解し、1 日 2 回、60 分かけて点滴静注した。肺炎例では投与開始 11 日目の朝、急性胆嚢炎例では投与開始 7 日目の朝の本剤投与開始後より、経時的に血液および尿を採取した。また、並行して、肺炎患者からは喀痰を、急性胆嚢炎患者からは経皮胆嚢ドレナージ (PTGBD) より得られた胆汁を採取した。血液は採取後直ちにヘパリンを添

* 〒173 東京都板橋区栄町 35-2

加し、遠心分離後血漿とした。採取検体は測定に供するまで -80°C で凍結保存した。

検体の濃度測定は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする Bioassay 法により、株式会社三菱油化ビーシーエルにおいて行った。

血漿中濃度の薬動学的解析は、非線形最小二乗法プログラム NONLIN を用いて 2-compartment open model で解析した。尿および胆汁中濃度の解析はモデルを用いず、腎クリアランスは 8 時間までの尿中排泄量および AUC_{0-8} より、胆汁クリアランスは 8 時間までの胆汁中排泄量および AUC_{0-8} より求めた。

2. 臨床的検討

平成 4 年 4 月より平成 5 年 8 月の間に東京都老人医療センター感染症科および同愛記念病院アレルギー呼吸器科に入院した 13 例の感染症患者を対象として、本人の承諾を得た上で本剤による治療を行った。性別は男性 10 例、女性 3 例、年齢は 28 歳、57 歳、64 歳の各 1 例以外は全て 70~85 歳の高齢者 (平均 76.7 歳) であった。対象疾患は肺炎 6 例、慢性気管支炎 2 例、気管支拡張症感染時 1 例、中耳炎 1 例、急性胆嚢炎 1 例、胆嚢胆管炎 1 例、胆管炎疑い (胃癌肝転移) 1 例であった。本剤投与前に皮内反応試験を実施し、陰性である

ことを確認した上で、本剤 1 回 0.5~2.0 g を 100 ml ないし 200 ml の生理食塩水に溶解し、1 日 2 回、60 分間かけて点滴静注した。投与期間は中止例を除いて 7~15 日間であった。

臨床効果は、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。副作用の検討としては、自他覚症状および臨床所見とともに薬剤投与前後の末梢血液像、肝機能、腎機能などについても検討した。

II. 成績

1. 高齢者における体内動態

今回検討した 2 例の患者背景については Table 4, 5 の No. 1 および 2 に示した。各症例の血漿中濃度の推移を Fig. 1 に、尿中濃度および尿中回収率の推移を Fig. 2 に、薬動学的パラメーターを Table 1 に示した。

1 時間の点滴終了直後に最高血漿中濃度 53.5 および 82.1 $\mu\text{g/ml}$ が得られた。 β 相の血中半減期は 8.0 および 3.1 時間と健康成人 (平均年齢 37.7 歳) での成績 2.3 時間²⁾と比較すると延長がみられた。また、投与開始後 8 時間までに 49.0 および 58.7% が尿中に回収

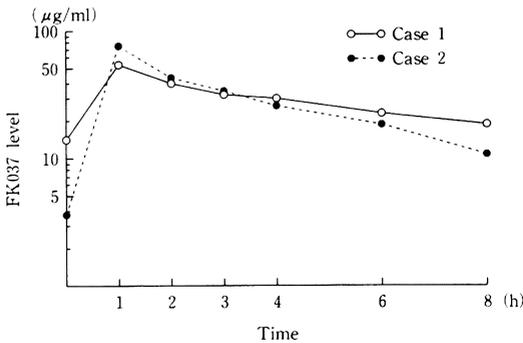


Fig. 1. Plasma levels of FK037 in aged patients (1.0g, 1h, D.I.V.)

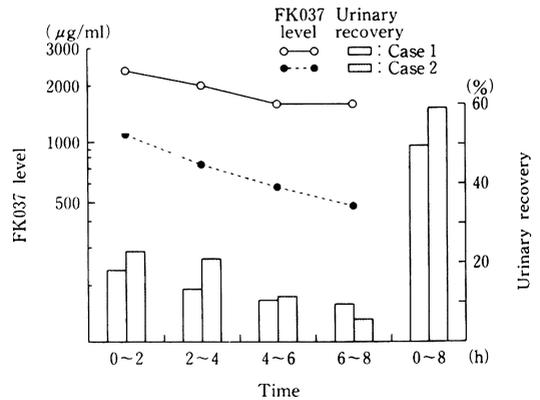


Fig. 2. Urinary levels and recovery of FK037 in aged patients (1.0g, 1h, D.I.V.)

Table 1. Pharmacokinetic parameters

No.	Ccr (ml/min)	C _{max} (µg/ml)	T _{1/2 β} (h)	AUC _{0-∞} (µg · h/ml)	V _{dss} (l/body)	Cl total (ml/min)	Cl renal (ml/min)
1	59.4	53.5	8.01	308	34.3	54.2	34.3
2	75.0	82.1	3.12	279	14.6	60.5	40.1
Adult Volunteers* (n=6)		60.0	2.27	163	16.0	104	101

* : refer to phase I study by M. Nakashima et al.²⁾

された。

喀痰中濃度は1例での検討であるが本剤投与終了直後に0.47 $\mu\text{g/ml}$ を示し、さらに3時間後には0.67 $\mu\text{g/ml}$ であった (Table 2)。

胆汁中濃度も1例での検討であるが、投与開始後から8時間まで16.1~12.3 $\mu\text{g/ml}$ であった (Table 3)。

2. 臨床成績

各々の症例の治療成績、本剤投与後の臨床成績は Table 4 に示した。13例のうち、症例11, 12, 13の3例については以下の理由により評価が困難なため効果判定から除外した。症例11は慢性気管支炎の診断にて本剤投与開始したが、その後、肺癌再発による食道気

Table 2. Concentration of FK037 in sputum

No.	Sputum concentration ($\mu\text{g/ml}$)	
	1 h	4 h
1	0.466	0.673

Table 3. Concentration of FK037 in bile

No.	Bile concentration ($\mu\text{g/ml}$)			
	0~2 h	2~4 h	4~6 h	6~8 h
2	16.1	16.1	14.3	12.3

Table 4. Clinical results of FK037 treatment

No.	Age (yr)	Sex	Diagnosis (Underlying disease)	Isolated organisms (before/after)	Dosage g \times times \times days	Clinical efficacy	Adverse effects
1	72	M	Pneumonia (Old cerebellar hemorrhage D.M., Hypertension)	<i>S. pneumoniae</i>	1.0 \times 2 \times 14	Good	(-)
				<i>H. influenzae</i>			
2	74	M	Acute cholecystitis (Gastric cancer post operation)	ND	1.0 \times 2 \times 14	Good	(-)
3	78	M	Pneumonia (Chronic obstructive pulmonary disease)	<i>H. influenzae</i>	1.0 \times 2 \times 11	Excellent	(-)
				(-)			
4	85	F	Otitis media	<i>S. pneumoniae</i>	1.0 \times 2 \times 11	Excellent	(-)
				(-)			
5	85	F	Cholecystitis, cholangitis (Rheumatoid arthritis)	ND	0.5 \times 2 \times 10	Good	(-)
6*	57	M	Pneumonia	NF	2.0 \times 2 \times 15	Good	(-)
7*	70	M	Pneumonia (Small cell carcinoma)	NF	1.0 \times 2 \times 14	Excellent	(-)
8*	28	M	Pneumonia (Bronchial asthma)	NF	0.5 \times 2 \times 14	Good	(-)
9	71	M	Chronic bronchitis	<i>S. pneumoniae</i>	2.0 \times 2 \times 7	Excellent	(-)
				(-)			
10	76	M	Infected bronchiectasis	NF	2.0 \times 2 \times 15	Excellent	(-)
11	64	M	Chronic bronchitis (Lung cancer post operation)	NF	2.0 \times 2 \times 14	Unknown	(-)
12	75	M	Pneumonia (Bronchial asthma, Old cerebrovascular disease)	<i>S. aureus</i>	1.0 \times 2 \times 3	Unknown	(-)
				ND			
13	81	F	Cholangitis (Gastric cancer liver metastasis, D.M., Hypertension)	ND	1.0 \times 2 \times 9	Unknown	(-)

*: dose finding study⁴⁾

ND: not determined, NF: normal flora

D.M.: diabetes mellitus

Table 5. Laboratory findings before and after FK037 treatment

No.	Before or after treatment	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	WBC (/mm ³)	Eosino (%)	Platelet ($10^4/\text{mm}^3$)	GOT (IU)	GPT (IU)	ALP (IU)	BUN (mg/bl)	S-Cr (mg/dl)
1	before	456	13.6	16,800	0	18.2	13	10	154	30	1.1
	after	378	11.4	8,800	2.5	44.4	14	12	111	27	0.9
2	before	400	11.3	13,600	0	21.4	96	69	486	26	1.1
	after	373	10.5	6,500	4	40.0	60	76	1524	9	0.9
3	before	370	11.4	6,900	1.0	55.4	21	26	257	17	0.9
	after	371	11.6	4,500	5.5	35.1	28	38	135	19	0.8
4	before	268	8.7	10,200	—	26.0	15	6	127	44	1.5
	after	269	8.5	5,000	3.0	42.0	10	5	169	22	1.1
5	before	270	8.3	17,800	—	31.8	22	10	618	34	1.6
	after	292	9.0	8,100	4.7	35.2	8	4	341	27	1.2
6*	before	422	12.7	14,500	0	21.6	18	9	148	25.4	1.0
	after	390	12.1	3,900	0	43.8	27	19	169	16.8	0.9
7*	before	312	10.2	11,300	0	19.7	20	17	143	9.9	0.7
	after	301	9.9	6,800	2.0	34.3	15	17	152	11.8	0.8
8*	before	487	14.7	8,400	4.5	24.5	32	71	87	13.6	0.9
	after	467	14.4	8,000	0.4	30.4	19	56	89	9.3	0.8
9	before	463	13.0	6,100	0	14.3	76	32	119	19.0	1.1
	after	392	11.1	4,000	4.5	43.3	28	23	100	7.6	0.7
10	before	459	14.7	7,000	0	17.6	21	14	83	8.5	0.8
	after	391	12.5	9,700	0.3	28.4	17	14	89	13.5	0.7
11	before	399	11.8	5,800	0.5	26.8	30	13	160	8.9	0.7
	after	407	12.1	6,300	3.5	28.7	30	20	133	12.6	0.7
12	before	355	11.4	17,200	1	18.3	12	16	173	24	1.1
	after	343	11.1	18,300	1	17.6	30	58	183	14	0.9
13	before	350	10.1	21,300	0	26.8	42	20	395	16	0.6
	after	305	8.6	19,000	1	24.1	75	28	333	16	0.4

* · dose finding study¹⁾

管支癒と肺炎を起こし、食道挿管を行ったため評価不能となった。症例 12 は、本剤投与 2 日後に肝障害が出現したため投薬を中止したが、その後、原因が併用薬ヒダントールによるものであることが判明した。症例 13 は当初胆管炎の疑いで本剤投与を開始したが 9 日間の投与で回復みられず、その後の経過から白血球の増加、赤沈値亢進、CRP 高値、発熱などの臨床所見は、胃癌の肝転移によるものと診断した。

臨床効果を判定し得た 10 例の成績は肺炎 5 例が著効 2 例、有効 3 例で、慢性気管支炎、気管支拡張症感染時、中耳炎各 1 例はいずれも著効、急性胆嚢炎、胆嚢胆管炎各 1 例はいずれも有効であった。呼吸器感染症全体では 7 例中 4 例が著効、全体でも 10 例中 5 例著効、5 例有効で有効率 100% であった。

細菌学的効果について評価できたのは 4 例のみであったが、*Streptococcus pneumoniae* 2 例、*Haemophilus influenzae* 1 例、双方の混合感染 1 例で、いずれも除菌できた。

自他覚的副作用は 13 例中全例に認められなかった。また、本剤に起因すると考えられる臨床検査値の異常変動も認められなかった (Table 5)。

III. 考 察

加齢による腎機能の低下は高齢者においては明らかな現象であり³⁾、健康成人ボランティアの体内動態検討成績から高齢者における薬剤の検討成績を推察することは困難である。

FK037 は典型的な腎排泄型セフェム剤であり、健康成人における全身および腎クリアランスは各々 104 お

よび 101 ml/min と報告されており、全身クリアランスの殆どが腎クリアランスで説明できる²⁾。今回の高齢者 2 例の結果では健常成人と比較して全身クリアランスが約 60% に低下していると共に、その内の腎クリアランスの占める割合が全身の約 60% 程度しかなく、腎クリアランスの寄与が低下している。またクレアチニンクリアランスについては症例 1 が 59.4 ml/min、症例 2 が 75.0 ml/min で、各々の腎機能は軽度障害および正常とやや差が認められる。この結果として、双方ともに健常人と比較して血中半減期の延長、AUC の増大、尿中排泄率の低下が認められるものの、その程度としては腎機能に障害のある症例 1 においてより顕著に表われたものと考えられる。このように本剤のような腎排泄型薬剤では腎機能障害の影響を直接受けるため、高齢者における本剤の用法・用量の設定に際しては、腎機能を十分に検討すべきであろう。ただし、今回の 2 例が治療における連続投与中の成績であり、健常成人の単回投与の成績と比較しても明らかな蓄積傾向はみられないことから、高齢者においても明らかな腎障害のない症例では本剤 1.0 g 1 日 2 回程度までは安全に使用し得る標準的な用量と考えられる。また

1 例ずつの検討ではあるが、喀痰中、胆汁中ともに安定した移行濃度が得られ、臨床効果を反映したものと考えられた。臨床効果についてみると、効果判定可能であった 10 例中著効 5 例、有効 5 例と 100% の有効率であった。また、自覚的副作用および本剤に起因すると考えられる臨床検査値の異常変動も認められなかった。

以上の成績より、本剤は呼吸器感染症をはじめとする内科領域感染症の治療に有用な薬剤と思われる。

文 献

- 1) 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
- 2) 中島光好、植松俊彦、長嶋 悟、小原正雄、坂本 博、寺川雅人：FK037 の第 I 相臨床試験。Chemotherapy 42(S-3)：72~113, 1994
- 3) 稲松孝思、深山牧子、大浦正晴、中島敏晶：高齢者における薬物の使い方と留意点-抗生物質。最新医学 44：1059~1064, 1989
- 4) 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

Basic and clinical evaluation of FK037

Takashi Inamatsu, Makiko Fukayama and Yoshishige Masuda
Infectious Diseases Section, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital
35-2 Sakae-cho, Itabashi-ku, Tokyo 173, Japan

Yasuyuki Sano, Norihisa Akiyama and Yasuko Tanaka
Department of Allergy and Respiratory Diseases, Doai Memorial Hospital

Kaoru Shimada
Department of Infectious Diseases, Institute of Medical Science, University of Tokyo

We evaluated a dosing plan in elderly patients and clinical efficacy of FK037, a new injectable cephem antibiotic. Bile, blood, urine and sputum samples were collected serially from 2 elderly patients after 1 g i.v. 60 min infusion of FK037. The peak concentrations of FK037 in plasma were 53.5~82.1 $\mu\text{g/ml}$ and $T_{1/2\beta}$ were 3.12~8.01 hrs. Urinary recovery rate up to 8 hrs were 49.0~58.7%. Sputum concentration pointed 0.67 $\mu\text{g/ml}$ at 3 hrs after administration. Bile concentrations kept 12.3~16.1 $\mu\text{g/ml}$ for 8 hrs.

The clinical evaluation was carried out in 13 patients (pneumonia 6, chronic bronchitis 2, infected bronchiectasis 1, otitis media 1, cholecystitis, cholangitis 1, acute cholecystitis 1, cholangitis(suspicion) 1). The clinical efficacy was available in 10 cases which were excellent in 5 and good in 5. No adverse reactions or abnormal laboratory findings were observed on this trial.