

FK037に関する基礎的・臨床的検討

今井 健郎・桜井 馨・吉川 晃司・松本 文夫

神奈川県衛生看護専門学校付属病院内科*

高橋 孝行

神奈川県衛生看護専門学校付属病院検査科

森田 雅之

神奈川県衛生看護専門学校付属病院薬局

新しい注射用セフェム系抗生物質 FK037 投与時の吸収・排泄ならびにその治療効果を検討し、以下の成績を得た。

1) 吸収, 排泄

同意が得られた感染症患者あるいは非感染症患者計 5 例に FK037 1.0 g を 45~60 分で点滴静注した時の血漿中濃度および尿中濃度を経時的に測定した。点滴終了時の最高血漿中濃度は、49.6~78.6 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、血中半減期 1.63~4.55 時間で推移した。腎機能の低下した高齢者においては半減期の延長が認められた。尿中回収率は 64.4~79.6% であった。

2) 臨床成績

呼吸器感染症 21 例 (細菌性肺炎 12 例, 慢性気道感染症 7 例, 膿胸 1 例, マイコプラズマ肺炎 1 例) に FK037 1 回 0.5~2.0 g 1 日 2 回点滴静注した。FK037 投与後マイコプラズマ肺炎と判明した 1 例を除く 20 例の臨床効果は、著効 8 例, 有効 8 例, やや有効 3 例, 無効 1 例で有効率は 80.0% であった。

副作用は 1 例も認められず、臨床検査値異常変動は GOT 上昇および GOT・GPT・ALP・LAP・ γ -GTP の上昇が各 1 例に認められた。

Key words : FK037, 体内動態, 臨床試験

FK037 は藤沢薬品工業株式会社に創製された新規注射用セフェム系抗生物質で Fig. 1 に示す構造を有する。本剤は、各種 β -lactamase に対する高い安定性および低い親和性から、グラム陽性菌から陰性菌まで幅広い抗菌スペクトルを示し、かつその抗菌作用は殺菌的で強力である¹⁻⁵⁾。前臨床試験および第 I 相試験成績からヒトでの安全性が示唆され、抗菌力、体内動態からも臨床的有用性が期待された。

今回、我々は研究会に参加し、本剤の吸収・排泄および臨床成績について検討したので報告する。

I 吸収・排泄

1. 対象と方法

平成 3 年 7 月~平成 5 年 12 月の間に治験参加の同意が得られた呼吸器感染症患者 4 例および脳血栓患者 1 例を対象とし、本剤 1 回 1.0 g 45~60 分間点滴静注し、血漿中濃度、尿中濃度、可能な症例では喀痰中濃度を経時的に測定した。

採血時間は原則として開始前、1 時間 (点滴終了直後)、1.5 時間、2 時間、4 時間、6 時間、8 時間とし、その他必要に応じ設定した。また、尿は点滴開始後 0~2、2~4、4~6 および 6~8 時間で蓄尿し、その間の尿量を計測した。可能な症例では同様の時間帯で喀痰中濃度の検討も行った。

濃度測定は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする disk 法により実施し、血漿中濃度および尿中 (喀痰中) 濃度の標準曲線はそれぞれヒト血漿および 1/15 M リン酸塩緩衝液 (pH 7.0) で作製した。なお、濃度測定は藤沢薬品工業株式会社開発研究所あるいは株式会社三菱油化ビーシーエルで実施した。

薬動力学的解析には非線形最小二乗法プログラム NONLIN⁶⁾を用いた。

2 成績

1) 血漿中濃度, 尿中濃度, 喀痰中濃度

* 〒235 横浜市磯子区汐見台 1-6-5

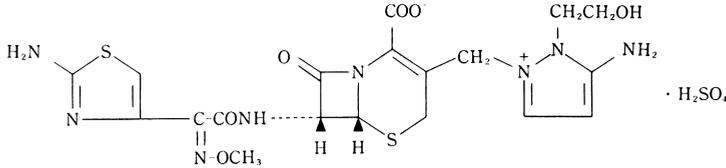


Fig. 1 Chemical structure of FK037

対象患者の背景, FK037 投与条件, 血漿中濃度, 尿中排泄, 喀痰中濃度成績を Table 1 に示した。

最高血漿中濃度は点滴終了時点において 49.6 ~ 78.6 $\mu\text{g/ml}$ が得られ, その後半減期 1.63 ~ 4.55 時間にて推移した。AUC は 108 ~ 275 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ であった。80 歳を超える高齢者 2 例は特に尿路系に基礎疾患を有さず, 高齢により腎機能が低下している症例である (Ccr は No. 4 40, No. 5 56 ml/min)。腎機能の低下の程度に伴い, 半減期が延長するとともに AUC が増加する傾向が認められた。

尿中濃度は症例 1, 2, 5 で 0 ~ 2 時間, 症例 3, 4 では 2 ~ 4 時間以降にピーク値 918 ~ 6,700 $\mu\text{g/ml}$ が得られている。また尿中排泄率は症例 1, 2 では投与後 0 ~ 8 時間で 64.4 ~ 79.6%, 症例 3 では 0 ~ 12 時間で 77.2%, 症例 4, 5 では 0 ~ 24 時間で 72.2 ~ 73.0% であった。

喀痰中移行は中等症肺炎の 1 例 (症例 2) で検討されたが, 2 ~ 4 時間後に 12.5 $\mu\text{g/ml}$ の喀痰中濃度が得られ, その後 3.47 $\mu\text{g/ml}$, 1.64 $\mu\text{g/ml}$ と推移した。

体内動態検討症例において副作用は認められなかった。

II. 臨床成績

1. 対象および方法

平成 3 年 7 月から平成 5 年 1 月までに神奈川県衛生看護専門学校付属病院に入院し, 治験参加の同意が得られた呼吸器感染症 21 例を対象とした。主疾患の内訳は, 細菌性肺炎 12 例, 慢性気管支炎 5 例, 気管支喘息の二次感染, 肺気腫の二次感染, 膿胸およびマイコプラズマ肺炎各 1 例であった。

年齢は 18 ~ 84 歳に分布し, 性別では男性 17 例, 女性 4 例であった。本剤投与方法は 1 回 0.5 ~ 2.0 g を 1 日朝・夕の 2 回, 原則として 1 時間かけて点滴静注した。なお, 投与にあたっては皮内反応試験を実施し, 陰性であることを確認した。投与期間は 4 ~ 14 日間であった。

本剤の有効性, 安全性の評価に加え, 可能な症例では投与前後における咽頭細菌叢の構成菌種, 菌量さら

にそれら菌に対する FK037 の MIC を検討する事により, 薬剤の咽頭細菌叢に及ぼす影響を検討した。

2. 効果判定基準

1) 臨床効果

臨床効果は咳, 痰, 発熱, 胸部ラ音等の自覚症状, 胸部 X 線所見, 白血球数, CRP, 赤沈などの臨床検査値の改善度により「著効」, 「有効」, 「やや有効」, 「無効」の 4 段階で判定した。

2) 細菌学的効果

臨床材料 (喀痰など) より細菌の分離, 同定, 菌量測定を行った上で分離菌を輸送用培地に植え, 藤沢薬品研究所あるいは株式会社三菱油化ビーシーエルに送付し, MIC を日本化学療法学会標準法に準拠して測定した⁷⁾。

細菌学的効果は本剤投与前後の分離菌の消長から「消失」, 「減少」, 「菌交代」, 「不変」, 「不明」で判定した。

3) 安全性

自覚的な随伴症状を観察するとともに臨床検査として血液, 肝機能, 腎機能等の諸検査を実施し, 随伴症状あるいは異常変動と本剤との因果関係を判定した。

3. 臨床成績

Table 2 に各症例の概要をまとめて示した。FK037 投与後にマイコプラズマ肺炎と判明した 1 例を除く, 臨床効果は Table 3 の如く細菌性肺炎 12 例では著効 4 例, 有効 6 例, やや有効 2 例, 慢性気管支炎 5 例では著効 2 例, 有効 2 例, 無効 1 例, 気管支喘息感染, 肺気腫の二次感染ではともに著効, 膿胸はやや有効であった。解析対象例 20 例における有効率は 80.0% であった。

起炎菌は 12 例で検出され, その内訳および細菌学的効果は Table 4 のとおりである。Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA: methicillin の MIC が 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上) の 1 株, *Klebsiella pneumoniae* の 1 株および MRSA + *Pseudomonas aeruginosa* が存続した。菌消失率は 75.0% であった。

Table 1. Plasma and urinary concentration of FK037

No.	Sex Age BW	FK037 treat- ment	Plasma concentration ($\mu\text{g/ml}$)												$T_{1/2}$ (h)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	Urinary concentration ($\mu\text{g/ml}$)					Urinary recovery rate (%)		
			0.25h	0.5h	0.75h	1h	1.5h	2h	3h	4h	6h	8h	12h	24h			0~2h	2~4h	4~6h	6~8h	8~12h			
1	M 53 62.7kg	1.0g 60min		34.5		49.6	36.3	23.5	15.1	10.6	4.12	2.11							3070	2010	933	348		64.4
2	M 59 73.2kg	1.0g 45min	17.9	22.2	57.3	46.3	26.2	19.5	12.6	9.51	4.69	2.35							1840	1160	892	317		79.6
3	M 63 64.5kg	1.0g 60min				78.6	46.8	39.1		22.6	10.2	5.79	2.61						526	968	1550	1600	1070	77.2
4	F 81 38.0kg	1.0g 60min				58.4	44.2	37.5		24.6	15.8	12.6	5.51	1.00					2030	6700	3910	122	124 214**	73.0
5	F 83 51.0kg	1.0g 60min				65.5	46.2	35.2		17.9	11.2	6.12	2.86	N.D.					918	860	608	303	171 61.0**	72.2

BW : body weight N.D. : not detected * : Sputum concentration ** : 12~24h

Table 2-1. FK037 clinical results

No.	Age Sex	Diagnosis Complication	FK037 dosing		Isolated organisms [FK037 MIC: µg/ml]	Bacteriological response	Clinical efficacy	Side effects Laboratory findings
			daily dose (g)	days				
1 ¹⁾	59 M	pneumonia fatty liver	1.0×2	14	<i>S. aureus</i> (MRSA) [12.5]	eradicated	excellent	none
2 ¹⁾	40 M	pneumonia after op. of esophagus cancer	2.0×2	7	<i>S. pneumoniae</i>	eradicated	excellent	none
3 ²⁾	82 F	pneumonia (-)	0.5×2	10	<i>K. pneumoniae</i> [≤0.025]	eradicated	excellent	none
4 ²⁾	42 M	pneumonia mycoplasma pneumonia	2.0×2	9	not detected	unknown	excellent	none
5 ¹⁾	40 M	pneumonia (-)	1.0×2	7	<i>K. pneumoniae</i> [0.05]	unchanged	good	none
6 ²⁾	72 M	pneumonia (-)	0.5×2	8	<i>S. aureus</i> (MRSA) [6.25] <i>P. aeruginosa</i> [25]	unchanged	good	none
7 ¹⁾	36 M	pneumonia hepatic dysfunction alcoholic	1.0×2	11	not detected	unknown	good	none
8 ²⁾	84 M	pneumonia coronary insufficiency	0.5×2	10	normal flora	unknown	good	none
9 ²⁾	57 M	pneumonia (-)	1.0×2	7	not detected	unknown	good	none
10 ²⁾	22 M	pneumonia mycoplasma pneumonia	1.0×2	7	normal flora	unknown	good	none
11 ²⁾	43 F	pneumonia lung suppuration	0.5×2	6	<i>K. pneumoniae</i> [≤0.025]	replaced (→ <i>S. aureus</i>)	fair	none
12 ¹⁾	75 F	pneumonia cardiac failure	2.0×2	7	<i>S. aureus</i> (MRSA) [25*]	unchanged	fair	GOT ↑
13 ³⁾	75 M	chronic bronchitis (-)	1.0×2	5	<i>S. pneumoniae</i>	eradicated	excellent	none

¹⁾: patients in early phase II study⁽⁴⁾, ²⁾: patients in dose range study⁽⁵⁾, ³⁾: patients in late phase II study⁽⁶⁾ * · during FK037 dosing
MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

Table 2-2. FK037 clinical results

No.	Age Sex	Diagnosis Complication	FK037 dosing		Isolated organisms [FK037 MIC: µg/ml]	Bacteriological response	Clinical efficacy	Side effects Laboratory findings
			daily dose (g)	days				
14 ¹⁾	70 F	chronic bronchitis (-)	0.5×2	12	<i>P. aeruginosa</i> [3.13*]	replaced (→ <i>K. pneumoniae</i>)	excellent	none
15 ²⁾	79 M	chronic bronchitis (-)	2.0×2	8	<i>M. catarrhalis</i>	eradicated	good	none
16 ³⁾	76 M	chronic bronchitis (-)	1.0×2	8	not detected	unknown	good	none
17 ³⁾	79 M	chronic bronchitis (-)	2.0×2	6	normal flora	unknown	poor	none
18 ²⁾	18 M	infection of br. asthma (-)	1.0×2	4	not detected	unknown	excellent	none
19 ³⁾	76 M	infection of pulmonary emphysema (-)	2.0×2	7	<i>S. aureus</i> (MRSA) [25]	eradicated	excellent	none
20 ¹⁾	53 M	pyothorax, pleurisy (-)	0.5×2 1.0×2	3 4	<i>S. aureus</i> (MRSA) [12.5*]	eradicated	fair	GOT, GPT, ALP, LAP, γ-GTP ↑
21 ²⁾	18 M	mycoplasma pneumonia (-)	2.0×2	6	normal flora	unknown	poor	none

¹⁾: patients in early phase II study¹⁴⁾, ²⁾: patients in dose range study¹⁵⁾, ³⁾: patients in late phase II study¹⁶⁾ * : during FK037 dosing

MRSA : methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

Table 3. Clinical efficacy by diagnosis

Diagnosis	Patients	Clinical efficacy				Clinical efficacy rate (%)
		excellent	good	fair	poor	
Pneumonia	12	4	6	2		83.3
Chronic bronchitis	5	2	2		1	
Infection bronchial asthma or pulmonary emphysema	2	2				
Pyothorax, (pleurisy)	1			1		
Total	20	8	8	3	1	80.0

Table 4. Bacteriological response

Isolated organisms	Strains	Bacteriological response				Eradication rate (%)
		eradicated	replaced	reduced	unchanged	
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	4	3			1	75.0
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	2				
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1	1				
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	1	1		1	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1		1			
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> + <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1				1	
Total	12	7	2		3	

MRSA 検出の5例では2例が著効, 1例が有効, 残る2例はやや有効であった。著効例の症例 No. 1 は, 59歳男性の中等症肺炎例で本剤治療前経口抗菌剤 [cefotiam hexetil (CTM-HE) あるいは tosufloxacin (TFLX)] は無効, 膿性痰より MRSA が検出された。本剤 1.0 g 1日2回14日間投与により MRSA 消失, 自覚症状, レ線陰影および CRP の著しい改善を認めた。症例 No.19 は, 76歳男性で肺気腫の二次感染例である。前薬として cefdinir (CFDN) が投与されていたが無効で, 膿性痰より MRSA が検出された。本剤 2 g 1日2回7日間投与により, 5日後には菌消失し, 咳嗽, 喀痰消失, CRP 陰性化が得られたため著効と判定した。

一方, MRSA 検出例において効果が不十分であった症例は, 症例 No.12 および No.20 であった。No.12 は75歳女性の中症肺炎症例で, FK037 投与前に 39°C の発熱, 咳嗽, 膿性痰を認め, 臨床検査でも白血球数 10,800/mm³, 赤沈 88 mm, CRP 15.4 mg/dl であった。喀痰からは MRSA が検出されており (FK037 MIC: 25 μg/ml), FK037 1回2 g 1日2回, 7日間投与するも CRP はやや改善したが, MRSA 不変で自覚症状, レ線陰影も不変であった。Teicoplanin (TEIC) 400 mg/日投与により改善した。

No.20 の膿胸症例では投与前, 喀痰より MRSA が検出された。FK037 1回0.5 g 1日2回, 3日間投与

では MRSA が消失しなかったので1回投与量を 1.0 g に変更したところ菌は消失した (FK037 MIC 12.5 μg/ml)。自覚症状も軽度改善を認めたが, 投与前より認められた胸水が消失せず, CRP, レ線上の改善が得られなかったため, やや有効と判定した。

本剤によると思われる自他覚的副作用は認められなかった。

臨床検査値異常変動が2例 (9.5%) に認められた。症例 No.12 では GOT が投与前が 35 IU, 4日目 62 IU, 6日目 45 IU, 投与終了2日後 27 IU と一過性に上昇した。合併症の心不全の影響も考えられたが, FK037 による可能性も否定出来ず「可能性あり」と判断した。特に処置することなく正常に復している。症例 No.20 では FK037 7日間投与終了翌日に GOT (28 → 69 IU), GPT (50 → 128 IU), ALP (6.0 → 13.9 KAU), LAP (168 → 273 U), γ-GTP (64 → 125 IU) と上昇が認められた。原因としては併用薬のロキソプロフェンナトリウム, あるいは胸膜炎による影響が考えられたが, FK037 との因果関係も「可能性あり」と判定した。開胸ドレナージ後, 特に処置なく正常値に復した。

4. 咽頭菌叢の変動

FK037 投与前後に咽頭菌叢の検討が実施出来た症例4例における菌叢, 菌数の変動および FK037 の MIC 測定成績を Table 5 に示した。FK037 の1日投与量は 0.5~2.0 g × 2, 投与期間は 6~9 日間であ

Table 5. Changes of pharyngeal flora after treatment of FK037

No.	Age • Sex	Diagnosis FK037 dose	Isolated organisms before treatment (CFU/ml) [FK037 MIC]	Isolated organisms after treatment (CFU/ml) [FK037 MIC]
2	40 • M	Pneumonia 2.0g×2 ×7days	<i>Camella morbillorum</i> (1.0×10 ⁹) [≤0.025] <i>Streptococcus mitis</i> (6.0×10 ⁸) [≤0.025] <i>Streptococcus salivarius</i> (6.0×10 ⁸) [≤0.025] <i>Streptococcus pyogenes</i> (8.0×10 ⁷) [≤0.025] <i>Candida albicans</i> (4.0×10 ⁷)	<i>Lactococcus lactis</i> (4.1×10 ⁹) [6.25] <i>Enterococcus faecium</i> (2.5×10 ⁹) [6.25] <i>Candida</i> sp. (9.6×10 ⁸)
4	42 • M	Pneumonia 2.0g×2 ×9days	α -haemolytic <i>Streptococcus</i> (4.4×10 ⁸) [1.56] γ -haemolytic <i>Streptococcus</i> (1.4×10 ⁸) [0.20] <i>Candida</i> sp. (2.0×10 ⁹)	<i>Enterobacter cloacae</i> (6.0×10 ⁹) [0.05] <i>Enterococcus avium</i> (6.0×10 ⁹) [0.20] α -haemolytic <i>Streptococcus</i> (2.8×10 ¹⁰) [3.13] <i>Xanthomonas maltophilia</i> (8.8×10 ⁸) [400]
9	57 • M	Pneumonia 1.0g×2 ×7days	α -haemolytic <i>Streptococcus</i> (1.9×10 ⁹) [0.05] β -haemolytic <i>Streptococcus</i> (8.0×10 ⁷) [0.39] <i>Lactobacillus</i> sp. (1.6×10 ⁹) [12.5] <i>Neisseria</i> sp. (1.2×10 ⁶) [0.10] <i>Haemophilus parainfluenzae</i> (2.0×10 ⁷) [0.10] <i>Peptostreptococcus magnus</i> (4.0×10 ⁷) [6.25]	<i>Enterococcus faecalis</i> (1.9×10 ¹⁰) [200] <i>Serratia plymuthica</i> (4.2×10 ⁴) [≤0.025] <i>Kluyvera</i> sp. (2.0×10 ⁵) [0.05]
11	43 • F	Pneumonia Lung suppuration 0.5g×2 ×6days	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (7.0×10 ⁴) [0.05] α -haemolytic <i>Streptococcus</i> (1.6×10 ⁶) [0.20] α -haemolytic <i>Streptococcus</i> (2.0×10 ⁴) [0.39]	<i>Erwinia agglomerans</i> (2.8×10 ⁸) [≤0.025] α -haemolytic <i>Streptococcus</i> (8.3×10 ⁹) [12.5] Coagulase-negative staphylococci (2.0×10 ⁶) [0.78]

り、投与後において MRSA が検出されたり、真菌が増加するという様な現象は認められなかった。投与後 4 例中 3 例において *Enterococcus* 属が認められている。投与前後において同一菌株が検出された症例が無いため FK037 の MIC の比較は難しいが、投与前に比し、投与後で MIC の高い菌株が多かった。

III. 考 察

近年の医療の進歩に伴い、高齢者あるいは compromised host が増加し、これら患者における難治性感染症が問題となっている。また社会的な話題として MRSA 感染症が取り上げられ、院内感染対策、抗菌剤の適正使用が論じられている。

FK037 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するのに加え、MRSA に対しても β -lactam 剤としては最も強い抗菌力を示し、また耐性菌出現頻度も低いと報告されている^{9,10)}。

今回、FK037 の吸収・排泄、臨床成績および咽頭細菌叢に及ぼす影響を検討した。FK037 1 回 1.0 g 60 分点滴静注の成績では、最高血漿中濃度は約 50~80 μ g/ml を示しており、柴らにより検討された健常成人ボランティアにおける FK037 1.0 g 60 分点滴静注時

の成績 (平均 70 μ g/ml)¹¹⁾ と大きな差は認められなかった。比較的感受性の劣る MRSA や *P. aeruginosa* の MIC₉₀ である 25 μ g/ml⁹⁾ を十分カバーし得る成績を示している。

80 歳を超える症例においては、血漿中濃度の半減期が長くなる傾向が認められている。その成績は腎機能障害患者における体内動態検討成績¹²⁾ と類似しており、本剤の排泄がほとんど腎からであるため、高齢者における体内動態の変化は主として腎機能の低下に起因すると考えられた。

尿中排泄率は 0~24 時間の検討が可能であった高齢者 2 例では 72.2~73.0% と、柴らの成績との比較ではやや低く、腎機能低下に伴う排泄の遅延等の理由が考えられた。

喀痰中への移行は 1 例での検討成績ではあるが急性炎症の強い症例では極めて良好であり、最高 12.5 μ g/ml の濃度を示し、呼吸器感染症に対する有効性が期待された。

注射の適応と考えられた呼吸器感染症 21 例に使用した成績では対象外疾患の 1 例を除き、有効率 80.0% の成績を得た。細菌学的効果でも、MRSA の 4 株中 3 株が消失したのをはじめ、*Streptococcus pneumoniae*

2株, *Moraxella catarrhalis* 1株, *P. aeruginosa* 1株が消失, *K. pneumoniae* 3株で2株が消失し, 菌消失率は75.0%であった。臨床成績は本剤の幅広い抗菌スペクトルを反映した成績を示し, MRSA 感染症にもある程度の効果が認められた。なお, MRSA 感染症においてFK037 1日4g(分2)投与でも改善がみられずTEIC投与により, 治癒した症例もあり, 治療の限界を示す症例も経験した。こうした症例においては多剤併用の検討を今後実施することにより, さらにMRSA感染症に対する治療の選択肢を広げることが出来ると考えられる。

副作用は認められず, 臨床検査値異常変動も軽度で, 臨床的にも問題はなかった。

紺野が, 薬剤の耐性化の検討について, 咽頭細菌叢の変動と細菌叢中の耐性菌を調査する必要性を説いており¹³⁾, 今回FK037投与前後に検体を採取し得た4例において検討を加えた。投与期間は6~9日と通常の投与期間レベルであったが, 検討範囲内ではMRSAが検出されたり, 真菌が増加する様な現象は認められなかった。投与後MICがやや高い菌が認められたが, *Enterococcus faecalis* および *Xanthomonas maltophilia* を除きMICは12.5 µg/mlであり, いずれも咽頭常在菌であるため問題となる点は少ないと思われた。但し, *X. maltophilia* については他剤についても耐性であり, 今後の本菌の動向には注意が必要であろう。

以上, FK037は幅広い抗菌力を有するセフェム剤として有用性の高い薬剤であると考えられた。

文 献

- Mine Y, et al: *In vitro* antibacterial activity of FK037, a novel parenteral broad-spectrum cephalosporin. *J Antibiot* 46(1): 71~87, 1993
- Mine Y, et al: *In vivo* antibacterial activity of FK037, a novel parenteral broad-spectrum cephalosporin. *J Antibiot* 46(1): 88~98, 1993
- Fu KP, Foleo BD, Lafredo SC, Lococo JM, Isaacson DM: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of FK037, a novel parenteral broad-spectrum cephalosporin. *Antimicrob Agent Chemother* 37(2): 301~307, 1993
- Neu HC, Chin N, Huang H: *In vitro* activity and β -lactamase stability of FK037, a parenteral cephalosporin. *Antimicrob Agent Chemother* 37(3): 566~573, 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(8): 841~858, 1993
- Metzler CM, Elfring GL, McEwen AJ: A package of computer programs for pharmacokinetic modeling. *Biometrics* 30: 562~563, 1974
- 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について。 *Chemotherapy* 29: 76~79, 1981
- 紺野昌俊: MRSA感染症のすべて, 改訂版。医薬ジャーナル社, 大阪, 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: Excellent activity of FK037, a novel parenteral broad-spectrum cephalosporin, against methicillin-resistant staphylococci. *J Antibiot* 46(1): 99~119, 1993
- 柴 孝也, 酒井 紀, 小原正雄, 坂本 博, 寺川雅人: FK037の体内動態に及ぼすprobenecidの影響。 *Chemotherapy* 42(S-3): 129~139, 1994
- 青木信樹, 薄田芳丸, 甲田 豊, 高沢哲也, 若林伸人, 林 静一, 新田 功, 本間康夫, 北村亘子: FK037の腎機能障害者における体内動態および臨床成績。 *Chemotherapy* 42(S-3): 172~183, 1994
- 紺野昌俊: 感染症の原因微生物, 耐性菌と耐性のメカニズムの変化についての研究。 *化学療法の領域* 8(9): 1700~1705, 1992
- Soejima R, et al: An early phase II study of FK037 for respiratory tract infections. *Chemotherapy* 42: 1128~1142, 1994
- 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
- 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

Basic and clinical studies on FK037

Takeo Imai, Iwao Sakurai, Kouji Yoshikawa
and Fumio Matsumoto

Department of Internal Medicine, Kanagawa Prefecture
Midwives and Nurses Training School Hospital
1-6-5 Shiomidai, Isogo-ku, Yokohama 235, Japan

Takayuki Takahashi
Clinical Laboratory, Kanagawa Prefecture Midwives
and Nurses Training School Hospital

Masayuki Morita
Pharmacy, Kanagawa Prefecture Midwives and Nurses Training School Hospital

We performed studies on absorption-excretion and clinical efficacy of FK037, a new parenteral cephem antibiotic. We obtained the following results :

1) Absorption-excretion study

One gram of FK037 was administered to 5 patients for 45~60min by drip infusion. The plasma and urinary concentrations of FK037, were measured. The maximum plasma concentrations (C_{max}) of 49.6 to 78.6 μ g/ml were observed just after the termination of infusion, followed by a reduction in plasma at half-lives ($T_{1/2}$) of 1.63~4.55hrs. $T_{1/2}$ was prolonged in the aged patients with low renal function. The urinary excretion rates were 64.4~79.6%.

2) Clinical results

Twenty-one patients (12 with bacterial pneumonia, 7 with chronic respiratory tract infection, 1 with pyothorax and 1 with mycoplasma pneumonia) were given 0.5~2.0g of FK037 twice a day by drip infusion. Clinical efficacy of 20 patients except 1 with mycoplasma pneumonia, were "excellent" in 8, "good" in 8, "fair" in 3 and "poor" in 1, with the efficacy rate of 80.0%.

No side effects were observed. As for the abnormal changes in laboratory findings, slight elevations of GOT and GOT \cdot GPT \cdot ALP \cdot LAP \cdot γ -GTP were noted in 1 patient each.