

FK037 の腎機能障害者における体内動態および呼吸器感染症患者に対する臨床成績

青木 信樹・薄田 芳丸・吉川 博子
 甲田 豊・高沢 哲也
 信楽園病院内科*

若林 伸人・林 静一・新田 功
 信楽園病院薬剤科

本 間 康 夫・北 村 亘 子
 信楽園病院検査科

各種腎機能障害患者 12 例に、FK037 0.5 g を 60 分間で点滴静注した際の血中濃度と尿中排泄率を測定し、体内動態に及ぼす腎機能障害の影響について検討した。腎機能障害の程度を軽度 (I 群) 3 例、中等度 (II 群) 3 例、高度 (III 群) 4 例、透析導入例 (IV 群) 2 例に分類し、各重症度ごとに体内動態を比較した。IV 群ではさらに FK037 投与開始 24 時間後より透析を施行し、本剤の透析性を検討した。その結果、血中濃度半減期 ($T_{1/2\beta}$) の平均値は I 群 3.80 時間、II 群 4.87 時間、III 群 8.15 時間、IV 群 (非透析時) 39.93 時間と腎機能低下が高度になるに従い延長し、血漿濃度曲線下面積 (AUC) の平均値も I 群 $106.6 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ 、II 群 $148.2 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ 、III 群 $346.8 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ 、IV 群 $980.4 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ と腎機能低下に伴い高値となった。IV 群における透析時の $T_{1/2\beta}$ の平均値は 3.54 時間と非透析時に比較し著明に短縮されており、本剤の透析性は良好であった。24 時間までの尿中排泄率の平均値は I 群 73.7%、II 群 66.0%、III 群 53.6% と腎機能低下に伴い減少した。

呼吸器感染症 24 例に対し本剤を使用し、著効 4 例、有効 18 例、無効 1 例、不明 1 例、有効率 95.7% の結果を得た。副作用は認められず、臨床検査成績上 1 例で白血球減少、2 例で GOT の上昇、1 例で GOT、GPT の上昇、4 例でプロトロンビン活性度の低下を認めたがいずれも軽度のものであった。

Key words: FK037, 体内動態, 腎機能障害者, 呼吸器感染症

FK037 は藤沢薬品工業株式会社により開発された注射用セフェム系抗生物質である。本剤は各種 β -lactamase に対して安定であり、黄色ブドウ球菌をはじめとする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と強い抗菌活性を示し、特に methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) に対し既存のセフェム剤より強い抗菌力を示す¹⁻³⁾。

今回我々は種々の腎機能障害患者 12 例に本剤を点滴静注した時の血中濃度と尿中排泄率を測定し、体内動態に及ぼす腎機能障害の影響について検討した。また、24 例の呼吸器感染症の症例に対し、本剤の臨床的検討を行ったのでその成績を報告する。

I. 対象と方法

1. 腎機能障害者における体内動態

平成 5 年 10 月に当院に入院中で、治験参加に同意の

得られた腎機能障害を有する患者 12 例を対象に検討した。対象患者は Ccr 値を指標として腎機能障害の程度を 4 群に分類、I 群 $50 \leq \text{Ccr} < 70 \text{ ml}/\text{min}$ 、II 群 $30 \leq \text{Ccr} < 50 \text{ ml}/\text{min}$ 、III 群 $\text{Ccr} < 30 \text{ ml}/\text{min}$ 、IV 群透析導入例とした。

事前に FK037 の皮内反応試験を実施して陰性であることを確認した後、本剤 0.5 g を生理食塩水 100 ml に溶解、60 分かけて点滴静注し、血中濃度および透析導入例を除き尿中濃度を測定した。腎機能正常者における標準投与量は 1 回 1.0 g であるが、被験者の安全性を考慮して 0.5 g 投与にて検討を行った。採血は投与前、投与開始後 1 時間 (点滴終了時)、1.25, 2, 4, 6, 12 および 24 時間後に行った。さらに IV 群では、本剤投与開始より 24 時間後から透析を施行し、25, 26 および 28 時間後 (透析開始から 1, 2 および 4 時間後)

* 〒 950-21 新潟市西有明町 1-27

に採血を行った。採取した血液は直ちにヘパリンを添加し血漿を分離した。尿は投与前, 投与開始後0~2, 2~4, 4~6, 6~8, 8~12, 12~24時間の各時間帯で蓄尿, 尿量を測定後その10 mlを濃度測定に供した。これら血漿および尿は濃度測定実施まで凍結保存した。

薬剤濃度は, 三菱油化ビーシーエル株式会社にてHPLC法により測定した。また, 血漿中濃度推移についてtwo-compartment model式を用いて非線形最小二乗法のプログラムNONLIN⁴⁾により薬物速度論的パラメーターを得た。

2. 臨床的検討

平成4年10月から平成5年3月の間に信楽園病院において入院治療を行い, 本治験参加に同意が得られた呼吸器感染症の患者24例(男性19例, 女性5例, 年齢は56歳から91歳まで, 平均75.3歳)を対象とした。

FK037の投与方法は, 本剤の皮内反応試験を実施し, 陰性であることを確認した後1回0.5 g, 1.0 gもしくは2.0 gを1日2回, 100 mlの生理食塩水に溶解し, 30分かけて点滴静注した。投与期間は原則として7~14日間とした。症例10と11はBUN, クレアチニンの高値より, 腎機能障害が疑われたが, クレアチニンクリアランスはそれぞれ47.7 ml/min, 29.6 ml/

minと20 ml/min以上であり, 常用量の投与を行った。

臨床効果の判定は臨床症状, 検査成績, 胸部レントゲン所見の改善度, 起炎菌の消長などをもとに総合的にを行い, 著効(excellent), 有効(good), やや有効(fair), 無効(poor)の4段階評価および不明(unknown)とした。細菌学的効果の判定は起炎菌と推定される菌の消長によって消失(eradicated), 減少(菌種の部分消失を含む: decreased or partially eradicated), 不変(persisted), 菌交代(replaced)の4段階評価および不明(unknown)とした。

副作用および臨床検査値異常変動の有無については, 自他覚的症候ならびに末梢血液像, 血液生化学的肝・腎機能検査, 尿検査等の検査を行い総合的に判定した。

II. 結 果

1 腎機能障害者における体内動態

対象患者12例の腎機能はI群3例, II群3例, III群4例, IV群2例であった。FK037 0.5 g点滴静注時の血漿中濃度推移をTable 1とFig. 1に, 薬物速度論的パラメーターをTable 2に示す。FK037の最高血中濃度は平均値でI群31.9 $\mu\text{g/ml}$, II群32.5 $\mu\text{g/ml}$, III群40.4 $\mu\text{g/ml}$, IV群20.2 $\mu\text{g/ml}$ であった。 $T_{1/2\beta}$ は平均値でI群3.80時間, II群4.87時間, III群8.15時

Table 1. Plasma levels of FK037 in patients with renal dysfunction after 0.5g d.i.v. administrations

Group	Case no.	Age (yr) · Sex	Body weight (kg)	Ccr (ml/min)	Plasma concentration of FK037 ($\mu\text{g/ml}$)									
					1 h	1.25 h	2 h	4 h	6 h	12 h	24 h	25 h	26 h	28 h
I	1	72 · F · 43		66.0	42.0	28.9	17.9	8.1	4.5	0.9	N.D.	—	—	—
	2	80 · M · 41		57.3	26.1	22.9	17.0	9.2	5.7	1.8	N.D.	—	—	—
	3	62 · M · 61		54.5	27.5	22.1	15.8	9.7	6.3	2.2	0.4	—	—	—
	Mean \pm SD	71	48.3	59.3 \pm 6.0	31.9 \pm 8.8	24.6 \pm 3.7	16.9 \pm 1.1	9.0 \pm 0.8	5.5 \pm 0.9	1.6 \pm 0.7	0.1 \pm 0.2	—	—	—
II	4	73 · M · 50		47.1	28.7	22.5	17.5	12.2	8.6	3.6	0.9	—	—	—
	5	77 · M · 48		46.4	28.0	20.2	15.1	8.7	5.7	1.8	N.D.	—	—	—
	6	58 · F · 51		30.1	40.9	36.2	26.6	16.1	10.6	4.0	0.9	—	—	—
	Mean \pm SD	69	49.7	41.2 \pm 9.6	32.5 \pm 7.3	26.3 \pm 8.7	19.7 \pm 6.1	12.3 \pm 3.7	8.3 \pm 2.5	3.1 \pm 1.2	0.6 \pm 0.5	—	—	—
III	7	76 · M · 48		29.1	46.0	39.6	29.1	21.5	15.9	8.3	2.4	—	—	—
	8	83 · M · 36		20.5	38.8	36.6	32.5	26.8	23.0	14.4	6.4	—	—	—
	9	97 · F · 41		16.5	37.3	28.2	25.5	19.0	15.6	9.4	3.9	—	—	—
	10	92 · F · 42		13.6	39.4	39.0	25.6	18.2	14.2	7.8	2.8	—	—	—
Mean \pm SD	87	41.8	19.9 \pm 6.7	40.4 \pm 3.9	35.9 \pm 5.3	28.2 \pm 3.3	21.4 \pm 3.9	17.2 \pm 4.0	10.0 \pm 3.0	3.9 \pm 1.8	—	—	—	
IV	11	75 · M · 54		—	22.0	19.2	20.0	17.8	16.3	13.8	10.5	7.9	6.6	4.6
	12	71 · M · 45		—	18.4	19.2	17.8	15.7	15.3	14.1	11.7	8.7	7.2	5.2
	Mean \pm SD	73	49.5	—	20.2 \pm 2.5	19.2 \pm 0.0	18.9 \pm 1.6	16.8 \pm 1.5	15.8 \pm 0.7	14.0 \pm 0.2	11.1 \pm 0.8	8.3 \pm 0.6	6.9 \pm 0.4	4.9 \pm 0.4

N.D.: not detected

間, IV群 39.93 時間と腎機能低下が高度になるに従い延長し, AUC も I 群 106.6 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$, II 群 148.2 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$, III群 346.8 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$, IV群 980.4 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/$

ml と腎機能低下に伴い高値となった。Ccr と消失相の速度定数 β 及び本剤の全身クリアランス (CL total) との間には良好な相関関係が認められ (Fig. 2, 3), Ccr

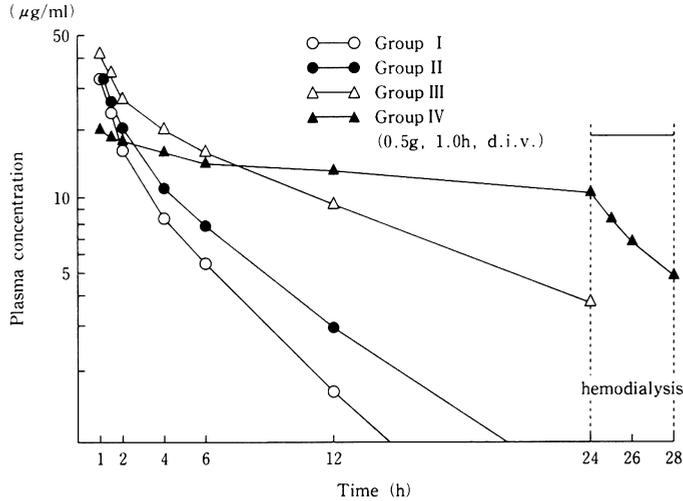


Fig. 1. Plasma levels of FK037 in patients with renal dysfunction

Table 2. Pharmacokinetic parameters of FK037 after 0.5g d.i.v. administration to patients with various degree of renal function

Group	Case no.	Ccr (ml/min)	β (1/h)	$T_{1/2} \beta$ (h)	CL total (ml/min)	CLr (ml/min)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$)
I	1	66.0	0.273	2.54	81.68	68.16	42.0	102.0
	2	57.3	0.179	3.87	79.60	58.60	26.1	104.7
	3	54.5	0.139	5.00	73.63	49.33	27.5	113.2
	Mean \pm SD	59.3 \pm 6.0	0.197 \pm 0.069	3.80 \pm 1.23	78.30 \pm 4.18	58.70 \pm 9.41	31.9 \pm 8.8	106.6 \pm 5.8
II	4	47.1	0.126	5.37	55.51	49.27	28.7	150.1
	5	46.4	0.196	3.53	82.66	43.94	28.0	100.8
	6	30.1	0.121	5.71	43.02	26.99	40.9	193.7
	Mean \pm SD	41.2 \pm 9.6	0.149 \pm 0.041	4.87 \pm 1.17	60.40 \pm 20.27	40.07 \pm 11.63	32.5 \pm 7.3	148.2 \pm 46.5
III	7	29.1	0.106	6.51	27.92	19.36	46.0	298.4
	8	20.5	0.071	9.81	17.31	10.17	38.8	481.4
	9	16.5	0.081	8.59	25.71	14.84	37.3	324.1
	10	13.6	0.090	7.68	29.40	17.44	39.4	283.4
	Mean \pm SD	19.9 \pm 6.7	0.087 \pm 0.015	8.15 \pm 1.39	25.09 \pm 5.40	15.45 \pm 3.98	40.4 \pm 3.9	346.8 \pm 91.3
IV	11	—	0.022	31.21 [3.51]*	10.34	0.00	22.0	805.7
	12	—	0.014	48.64 [3.58]*	7.21	0.00	19.2	1155.0
	Mean \pm SD	—	0.018 \pm 0.006	39.93 \pm 12.32 [3.54]*	8.78 \pm 2.21	0.00 \pm 0.00	20.6 \pm 2.0	980.4 \pm 247.0

* $T_{1/2} \beta$ in condition with hemodialysis

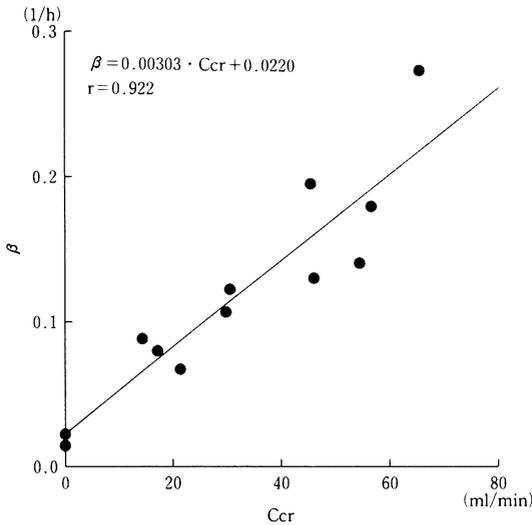
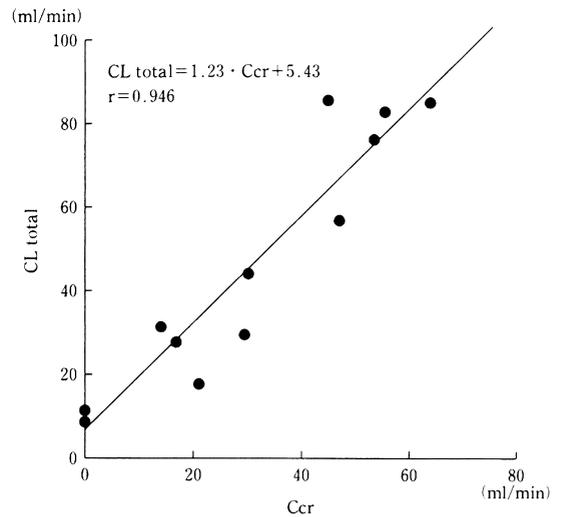
Fig. 2. Correlation between Ccr and β 

Fig. 3. Correlation between Ccr and CL total

と $T_{1/2\beta}$ の関係からは Ccr が 30 ml/min 以下になると $T_{1/2\beta}$ の著明な延長が認められた (Fig. 4)。透析実施時における $T_{1/2\beta}$ は 3.54 時間と非透析時に比較し明らかに短縮されており、本剤の血液透析性は良好であると考えられた。

FK037 の尿中濃度および尿中回収率の推移を Table 3 と Fig. 5 に示す。投与開始から 24 時間までの尿中排泄率は、I 群 73.7%、II 群 66.0%、III 群 53.6% と腎機能低下に伴い回収率が低下する傾向であった。

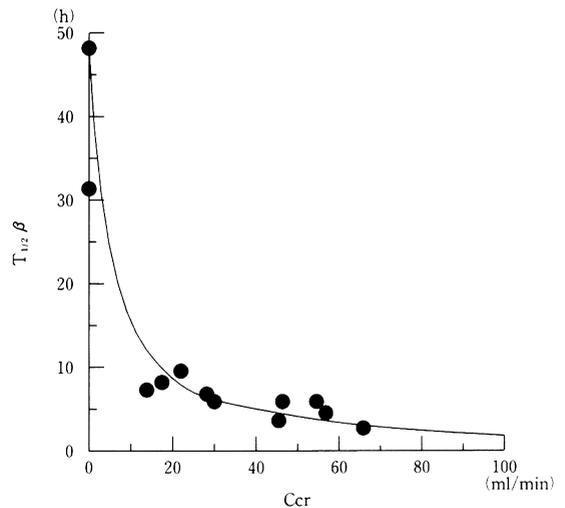
2. 臨床的検討

1) 臨床効果

Table 4 に症例の一覧を示した。本剤を投与した 24 例中 23 例で有効性が判定され、著効 4 例、有効 18 例、無効 1 例で有効率は 95.7% であった。無効であった 1 例は肺癌 (stage IV) を基礎疾患に持つ慢性気道感染症の症例で 1.0 g × 2 回/日、7 日間投与したが、臨床症状の改善を認めなかった。なお、症例 24 は、肺炎における用量検討試験時に投与された慢性気管支炎の症例であったため、臨床効果、細菌学的効果は不明と判定した。

2) 細菌学的効果

細菌学的には、23 例中 11 例から計 14 株が分離された。内訳は *Streptococcus pneumoniae* 6 株、 β -*Streptococcus* (B) 2 株、*S. aureus*、*Moraxella catarrhalis*、*Haemophilus influenzae*、*Klebsiella pneumoniae*、*Escherichia coli*、*Pseudomonas aeruginosa* 各 1 株であった。本剤の投与により、14 株中 12 株 (85.7%) が

Fig. 4. Correlation between Ccr and $T_{1/2\beta}$

消失した。消失の得られなかったのは、 β -*Streptococcus* (B) と *E. coli* の複数菌感染と考えられた症例 4 の *E. coli* と、症例 15 の *P. aeruginosa* の 2 株であるが、臨床的には 2 例共に有効であった。

3) 副作用

本剤投与に伴う臨床的副作用は認めなかった。Table 5 に臨床検査成績の推移を示した。GOT の上昇を 2 例、GOT、GPT の上昇を 1 例、白血球数の減少を 1 例、プロトロンビン活性度の低下を 4 例で認め、本剤との因果関係は可能性ありと考えられたがいずれ

Table 3. Urinary excretion of FK037 in patients with renal dysfunction after 0.5g d.i.v. administrations

Group	Case no.	Item	Time after administration (h)						
			0~2	2~4	4~6	6~8	8~12	12~24	0~24
I	1	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	1589.3	1827.9	771.9	418.3	222.3	51.3	—
		Excretion rate (%)	27.0	25.6	14.7	5.4	5.8	4.8	83.3
	2	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	817.9	758.4	403.9	207.5	85.0	41.1	—
		Excretion rate (%)	21.6	18.2	10.3	8.9	8.2	5.5	72.7
	3	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	514.0	746.4	376.1	281.3	159.0	38.1	—
Excretion rate (%)		22.6	11.9	10.1	6.2	7.5	6.9	65.2	
Mean \pm SD	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	973.7 ± 554.3	1110.9 ± 621.0	517.3 ± 220.9	302.4 ± 107.0	155.4 ± 68.7	43.5 ± 6.9	—	
	Excretion rate (%)	23.7 ± 2.9	18.6 ± 6.9	11.7 ± 2.6	6.8 ± 1.8	7.2 ± 1.2	5.7 ± 1.1	73.7 ± 9.1	
II	4	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	712.2	704.6	471.5	129.0	166.1	81.1	—
		Excretion rate (%)	10.7	17.6	19.3	8.9	14.2	14.2	84.9
	5	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	260.8	549.8	422.1	411.1	404.7	159.4	—
		Excretion rate (%)	4.5	6.3	3.6	2.1	13.9	22.3	52.7
	6	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	153.2	246.2	273.8	305.6	105.9	50.1	—
Excretion rate (%)		23.0	12.8	8.2	4.9	5.3	6.1	60.3	
Mean \pm SD	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	375.4 ± 296.6	500.2 ± 233.2	389.1 ± 102.9	281.9 ± 142.5	225.6 ± 158.0	96.9 ± 56.3	—	
	Excretion rate (%)	12.7 ± 9.4	12.2 ± 5.7	10.4 ± 8.1	5.3 ± 3.4	11.1 ± 5.1	14.2 ± 8.1	66.0 ± 16.8	
III	7	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	198.1	311.3	784.1	—	946.1	216.8	—
		Excretion rate (%)	13.9	8.8	13.2	—	15.1	13.0	64.1
	8	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	113.5	235.7	275.8	123.8	276.6	136.8	—
		Excretion rate (%)	5.0	7.5	6.8	2.9	7.3	18.3	47.9
	9	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	323.2	491.6	423.0	386.7	228.1	89.9	—
Excretion rate (%)		6.2	11.0	4.1	6.4	8.9	12.8	49.4	
10	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	300.5	769.6	594.7	594.0	558.8	110.7	—	
	Excretion rate (%)	9.2	14.6	8.1	4.2	7.0	9.8	52.9	
Mean \pm SD	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	233.8 ± 96.9	452.1 ± 237.4	519.4 ± 219.4	368.2 ± 235.6	502.4 ± 329.8	138.6 ± 55.6	—	
	Excretion rate (%)	8.6 ± 4.0	10.5 ± 3.1	8.0 ± 3.8	4.5 ± 1.8	9.6 ± 3.8	13.5 ± 3.5	53.6 ± 7.3	

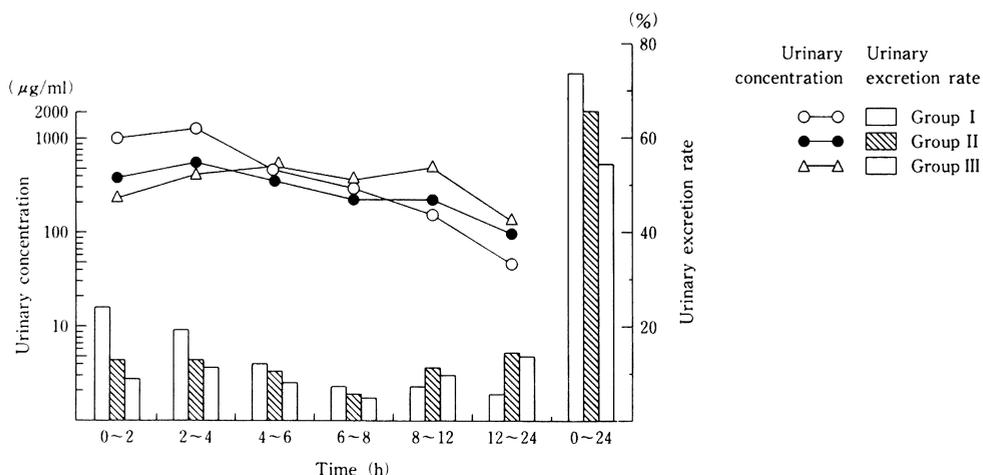


Fig. 5. Urinary excretion of FK037 in patients with renal dysfunction

Table 4-1. Clinical results of FK037 treatment

Case no.	Age Sex	B.W. (kg)	Diagnosis		Causative* organisms	Administration		B.T.* (°C)	ESR* (mm/h)	CRP* (/mm ³)	WBC* (/mm ³)	Evaluation		Remarks
			Underlying disease and Complication			Daily dose (g × times)	Duration (days)					Total dose(g)	Bacteriological	
1**	77 M	47	Pneumonia (-)		N.F. N.F.	1.0 × 2 14	28	37.3 36.6	32 16	6 + 2 +	11,000 5,100	Unknown Good	Good	
2**	70 F	50	Pneumonia Cancer of the papilla		N.F. N.F.	0.5 × 2 7	7	39.2 36.6	35 45	3 + ±	36,600 7,100	Unknown Unknown	Good	
3**	72 M	49	Pneumonia Spinal cerebellar degeneration Tracheotomy		N.F. N.F.	2.0 × 2 14	56	37.7 36.4	22 7	5 + -	5,200 5,400	Unknown Unknown	Good	
4**	77 M	41	Pneumonia Diabetes mellitus	<i>E. coli</i> <i>β-Streptococcus</i> (B)		1.0 × 2 14	28	37.7 36.5	23 10	3 + -	7,100 5,200	Partially eradicated	Good	GOT ↑ (15→40 IU)
5**	76 M	53	Pneumonia, Pyothorax (-)	<i>S. aureus</i> <i>S. pneumoniae</i> N.F.		2.0 × 2 14	56	39.2 36.9	28 192	6 + 5 +	10,700 9,000	Eradicated	Good	
6**	64 M	77	Pneumonia Bronchial asthma	<i>H. influenzae</i> N.F.		0.5 × 2 7	7	39.3 36.3	17 28	5 + ±	8,200 7,700	Eradicated	Excellent	
7**	72 F	44	Pneumonia Diabetes mellitus Subarachnoid hemorrhage (V-P Shunt)	N.F. N.F.		1.0 × 2 14	28	38.5 36.6	35 19	4 + +	9,000 5,100	Unknown	Good	GOT ↑ (10→40 IU) GPT ↑ (14→64 IU)
8**	83 M	47	Pneumonia R-Humeral collum fracture	N.F. N.F.		1.0 × 2 14	28	37.6 36.7	55 10	6 + 3 +	22,600 7,300	Unknown	Good	
9	67 M	45	Lung suppurations (-)	N.F. N.F.		2.0 × 2 14	56	38.2 37.1	83 36	6 + 4 +	17,500 10,200	Unknown Unknown	Good	
10***	73 M	61	Chronic bronchitis Renal function disorder	N.F. N.F.		1.0 × 2 7	14	38.4 36.7	21 30	6 + 4 +	15,600 10,000	Unknown Unknown	Good	
11***	91 M	38	Chronic bronchitis Nephrosclerosis	<i>S. pneumoniae</i> N.F.		0.5 × 2 7	7	37.6 36.6	53 11	6 + 2 +	11,100 6,800	Eradicated	Good	P.T. act. ↓ (100→69.0%)
12***	68 M	43	Chronic bronchitis (-)	<i>S. pneumoniae</i> N.F.		2.0 × 2 7	28	38.0 36.5	26 4	5 + ±	12,500 2,900	Eradicated	Excellent	WBC ↓ (12,500→2,900/mm ³)

* before therapy N.F.: normal flora

** after therapy

*** dose finding study in bacterial pneumonia⁹⁾

**** multicenter study in chronic respiratory infection⁸⁾

Table 4-2. Clinical results of FK037 treatment

Case no.	Age (yr)	B.W. (kg)	Sex	Diagnosis		Causative* organisms	Administration		B.T.* (°C)	ESR* (mm/h)	CRP**	WBC* (/mm ³)	Evaluation		Remarks
				Underlying disease and Complication	Chronic		Daily dose (g × times)	Duration (days)					Total dose (g)	Bacteriological	
13	87	48	M	Chronic bronchitis	(-)	N.F.	1.0 × 2	7	37.4 36.6	40 10	3 + ±	12,900 6,300	Unknown	Good	
14***	76	40	M	Bronchiectasis + RTI	Hypertension	<i>S. pneumoniae</i> <i>M. catarrhalis</i>	0.5 × 2	15	38.2 36.6	77 130	6 + +	18,800 5,200	Eradicated	Good	
15***	70	37	F	Bronchiectasis + RTI	(-)	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	1.0 × 2	14	38.2 37.0	140 125	6 + 4 +	13,700 10,700	Decreased	Good	
16***	56	70	M	Bronchiectasis + RTI	Hypertension Fatty liver	N.F.	2.0 × 2	7	38.2 36.5	10 3	5 + -	9,300 7,100	Unknown	Excellent	
17***	81	40	M	Bronchiectasis + RTI	Chronic hepatitis Diabetes mellitus	<i>S. pneumoniae</i> N.F.	1.0 × 2	7	38.2 37.0	32 40	6 + 5 +	12,000 8,400	Eradicated	Good	P.T. act. ↓ (88.3 → 46.6%)
18	87	43	F	Bronchiectasis + RTI	(-)	<i>S. pneumoniae</i> N.F.	1.0 × 2	7	37.3 36.4	134 8	5 + ±	7,100 8,700	Eradicated	Good	P.T. act. ↓ (91.9 → 61.9%)
19	84	55	M	Bronchial asthma + RTI	(-)	<i>β-Streptococcus</i> (B) N.F.	1.0 × 2	14	37.5 36.7	13 10	4 + -	6,500 9,400	Eradicated	Good	P.T. act. ↓ (85.0 → 48.9%)
20***	83	42	M	Bronchial asthma + RTI	Old pulmonary tuberculosis	N.F.	0.5 × 2	7	37.3 36.4	6 7	2 + -	9,100 7,400	Unknown	Good	
21***	70	40	M	Old pulmonary tuberculosis + RTI	(-)	<i>K. pneumoniae</i> N.F.	1.0 × 2	14	39.1 36.5	40 27	6 + -	12,100 5,200	Eradicated	Excellent	
22***	60	55	M	Old pulmonary tuberculosis + RTI	(-)	N.F.	2.0 × 2	7	38.7 36.4	7 7	3 + ±	4,900 4,600	Unknown	Good	
23***	81	35	F	Lung cancer + RTI	(-)	N.F.	1.0 × 2	7	37.6 37.1	45 65	5 + 6 +	12,900 14,300	Unknown	Poor	
24**	83	51	M	Chronic bronchitis	After cerebral infarction	<i>K. oxytoca</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	2.0 × 2	14	37.8 36.9	25 7	4 + -	3,900 7,400	Unknown	Unknown	GOT ↑ (20 → 33 IU) *****

* before therapy N.F.: normal flora RTI: respiratory tract infection

** after therapy

*** dose finding study in bacterial pneumonia⁷⁾**** multicenter study in chronic respiratory infection⁸⁾

***** before therapy → 7 days after starting of therapy

Table 5. Laboratory findings of before and after therapy

Case no.	Total dose(g)		BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)	GOT (I.U.)	GPT (I.U.)	ALP (I.U.)	T-Bil (mg/dl)	Ht (%)	Platelets ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	WBC (/mm ³)	Neutro (%)	Eosino (%)	P.T. act. (%)
1	28	B	9	0.4	18	8	164	0.3	31.0	34.0	11,000	94	0	76.3
		A	16	0.4	13	7	184	0.3	29.0	36.4	5,100	55	4	67.0
2	7	B	24	1.2	164	192	1126	0.4	37.4	18.9	36,600	96	0	>100
		A	15	0.5	58	96	555	0.4	37.7	25.3	7,100	73	3	95.8
3	56	B	19	0.4	15	13	166	0.3	36.3	16.5	5,200	56	5	>100
		A	16	0.4	15	10	151	0.6	36.4	19.1	5,400	50	5	91.9
4	28	B	17	0.8	15	12	205	0.5	34.0	22.2	7,100	77	1	53.7
		A	14	0.6	44	26	299	0.6	33.0	21.2	5,200	62	2	51.1
5	56	B	17	0.7	44	25	511	0.4	32.6	68.3	10,700	85	0	69.1
		A	15	0.6	47	29	418	0.3	29.6	41.6	9,000	74	0	61.3
6	7	B	10	0.7	25	26	169	0.8	48.9	16.4	8,300	65	1	67.0
		A	15	0.7	15	19	161	0.5	45.4	33.6	7,700	43	3	100
7	28	B	20	0.5	10	14	219	0.5	39.6	22.8	9,000	84	1	88.3
		A	21	0.5	42	67	200	0.6	35.6	25.2	5,100	52	3	79.0
8	28	B	43	1.5	39	26	323	1.0	34.5	31.9	22,600	92	1	69.1
		A	20	1.0	24	24	338	0.6	35.8	37.1	7,300	80	1	62.8
9	56	B	15	0.8	36	46	372	0.3	37.7	50.2	17,500	86	0	56.5
		A	11	0.8	21	29	284	0.2	37.2	40.6	10,200	73	2	49.9
10	14	B	58	1.4	21	10	322	1.1	33.9	25.4	15,600	81	0	73.7
		A	63	1.6	25	14	375	0.7	29.4	38.0	10,000	72	4	74.0
11	7	B	29	1.3	28	10	207	0.4	35.4	20.9	11,100	83	0	100
		A	32	1.0	32	30	169	0.3	29.0	25.0	6,800	84	0	69.0
12	28	B	18	0.9	23	18	172	0.7	54.8	10.7	12,500	92	0	79.0
		A	10	0.5	23	19	131	0.8	47.7	27.4	2,900	63	1	69.1
13	14	B	37	1.1	19	8	218	0.3	40.7	31.8	12,900	97	0	>100
		A	27	0.7	19	16	189	0.7	40.1	25.6	6,300	93	0	>100
14	15	B	43	1.4	25	16	252	0.6	40.4	26.7	18,800	94	0	53.7
		A	22	0.7	16	9	284	0.3	36.5	46.6	5,200	66	5	44.6
15	28	B	11	0.4	18	11	225	0.2	35.9	47.4	13,700	82	0	>100
		A	8	0.5	17	9	181	0.2	32.2	58.5	10,700	83	1	76.3
16	28	B	17	1.4	37	30	194	0.9	55.4	17.5	9,300	80	1	63.1
		A	15	1.0	30	37	167	0.5	52.5	22.0	7,100	59	2	>100
17	14	B	25	0.9	142	53	434	0.3	38.6	17.1	12,000	86	0	88.3
		A	28	0.8	117	71	422	0.5	40.8	22.5	8,400	73	0	46.6
18	14	B	12	0.6	20	15	413	0.3	34.2	33.3	7,100	71	0	91.9
		A	22	0.6	13	26	248	0.2	31.2	34.9	8,700	73	0	61.9
19	28	B	36	1.1	82	24	203	0.3	39.1	10.4	6,500	84	0	85.0
		A	24	0.9	21	22	174	0.5	36.1	14.5	9,400	92	0	48.9
20	7	B	26	1.0	21	18	93	0.5	42.8	18.1	9,100	84	2	91.9
		A	21	0.9	23	30	89	0.4	41.1	17.7	7,400	79	1	91.9
21	28	B	16	1.2	56	40	257	0.9	43.2	15.5	12,100	89	0	100
		A	6	0.7	27	30	186	0.4	38.5	19.1	5,200	63	6	95.8
22	28	B	13	0.9	33	20	161	0.2	41.4	16.8	4,900	80	0	91.9
		A	16	0.8	21	23	187	0.4	41.0	28.7	4,600	65	4	95.8
23	14	B	12	0.4	13	18	251	0.3	29.9	48.3	12,900	87	2	85.0
		A	13	0.4	8	13	257	0.3	27.4	49.6	14,300	92	4	78.0
24	56	B	36	0.9	20	12	375	0.5	33.9	14.5	3,900	71	4	65.0
		A	27	0.6	24	21	364	0.8	36.2	17.9	7,400	77	3	69.1

B: Before treatment, A: After treatment

も軽度のものであった。

III. 考 察

FK037 を健常成人男子 (腎機能正常者) に one shot 静注あるいは点滴静注した際、投与後 24 時間までの尿中排泄率は 90% 以上であることより本剤の主な排泄経路は腎であろうと考えられている⁴⁾。今回、腎機能障害患者に本剤 0.5 g を点滴静注し、血中濃度推移および尿中回収率を検討した。その結果、腎機能低下が高度になるに従い、 $T_{1/2\beta}$ の延長と AUC の増大が認められた。また本剤投与後 24 時間までの尿中排泄率は、腎機能低下に伴い減少する傾向にあった。薬動学的パラメーターからは Ccr と β および CL total との間に良好な相関関係が認められ、本剤の体内動態は腎機能障害患者においても主としてその腎機能によって支配されることが示された。

セフェム剤は比較的安全性の高い薬剤ではあるが、本剤は腎排泄型の薬剤であり、腎機能に障害を有する患者では臨床使用に際し、用法・用量の考慮が必要と考えられる。通常、腎機能障害患者では、薬剤の投与量を減少させる方法、投与間隔を延長させる方法、およびその両者を組み合わせた方法により投与されている。FK037 の用法・用量を検討するため、Dettli ら⁵⁾ の計算式に基づき、投与量および投与間隔を算出した。その結果を Table 6 に、Ccr 20ml/min のときの反復投与時の血漿中濃度のシミュレーション・カーブを Fig. 6 に示した。各パラメーターを算出する際、腎機能の変動に直接関係しないと考えられるパラメーターは健常成人男子における第 I 相試験より求められた値を使用し⁴⁾、腎機能障害患者での消失速度定数 (β) は Fig. 2 の関係式を用いた。腎機能障害患者に Table 6 に示

Table 6. Dosage schedules of FK037 based on Dettli's method in patients with renal dysfunction

Ccr (ml/min)	Identical parameter	Loading dose (mg)	Maintenance dose (mg)	Dosing interval (h)
100	—	1,000	1,000	12
60	AUC	687	627	12
	C_{min}	238	218	12
	C_{max}	1,000	967	12
	AUC, C_{min} , C_{max}	1,000	1,000	19
40	AUC	537	441	12
	C_{min}	115	95	12
	C_{max}	1,000	869	12
	AUC, C_{min} , C_{max}	1,000	1,000	27
30	AUC	468	348	12
	C_{min}	80	60	12
	C_{max}	1,000	785	12
	AUC, C_{min} , C_{max}	1,000	1,000	35
20	AUC	404	254	12
	C_{min}	56	35	12
	C_{max}	1,000	666	12
	AUC, C_{min} , C_{max}	1,000	1,000	47
10	AUC	345	161	12
	C_{min}	39	18	12
	C_{max}	1,000	493	12
	AUC, C_{min} , C_{max}	1,000	1,000	75
5	AUC	318	114	12
	C_{min}	32	12	12
	C_{max}	1,000	380	12
	AUC, C_{min} , C_{max}	1,000	1,000	105
0	AUC	292	68	12
	C_{min}	27	6	12
	C_{max}	1,000	246	12
	AUC, C_{min} , C_{max}	1,000	1,000	177

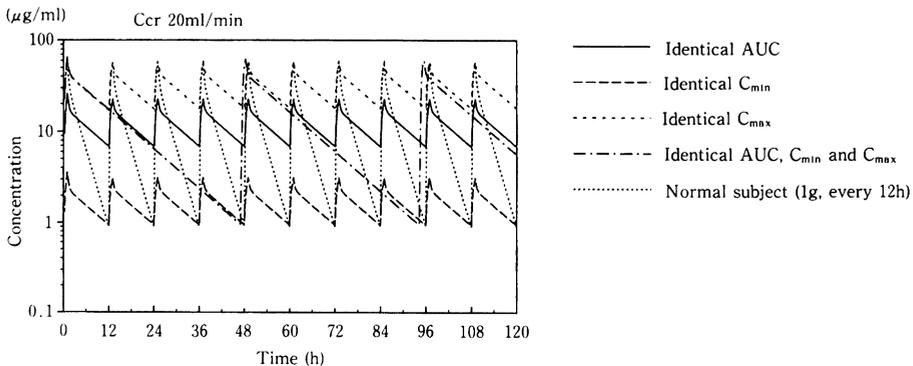


Fig. 6. Simulated plasma levels of FK037 calculated from the parameters obtained by Dettli's method in a patient with renal dysfunction (Ccr 20ml/min)

す loading dose (初回投与量) と maintenance dose (維持量) を 12 時間毎に投与することにより, AUC, C_{min} または C_{max} を腎機能正常者と一致させることが可能であり, また, 投与量を健常人と同じにして, 投与間隔を延長させることによっても AUC, C_{min} および C_{max} を一致させることができる。しかし, この方法は臨床使用上煩雑と思われ, 前述のようにセフェム剤は比較的安全域が広いことから, 投与量を半量にするか, 投与間隔を 2~4 倍とし, もしくは両者を併用することにより, 健常成人における体内動態に近似できるものと考えられる。この点を考慮した FK037 の使用法を Table 7 に示し, この条件で反復投与したときの定常状態における最高血中濃度 $C_{ss}(max)$, 最低血中濃度 $C_{ss}(min)$ および AUC_{0-24} の値を合わせて示した。Fig. 7 には C_{cr} が 40, 20 および 5 ml/min の患者におけるシミュレーション・カーブを示す。Dettli らの方法と比較すると, C_{min} を一定にする投与方法を除き, 類似した推移となることから, 本法の妥当性が確認された。実際には患者の状態, 起炎菌, および起炎菌に対する抗菌力を考慮して, 決定することになるが, 今回設定した投与条件における $C_{ss}(max)$ は約 30~90 $\mu\text{g/ml}$ で, 健常成人に 2 g 反復投与したときの C_{max} 約 100 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり, また, $C_{ss}(min)$ は健常成人での

至適投与量である 1 回 1 g, 1 日 2 回投与での $C_{ss}(min)$ を上回っており, 有効性の点でも問題ないと考えられた。

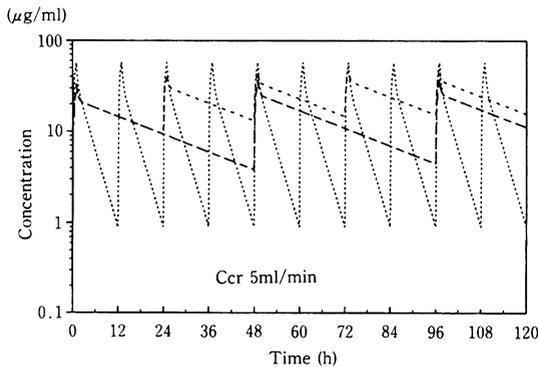
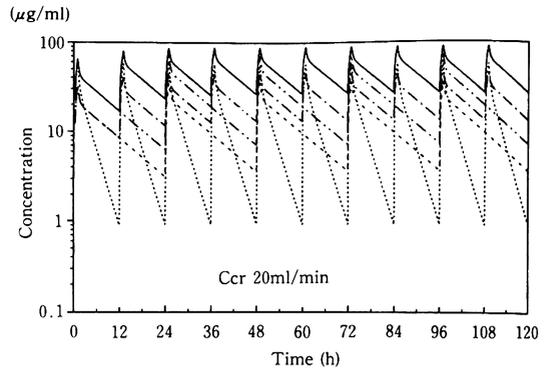
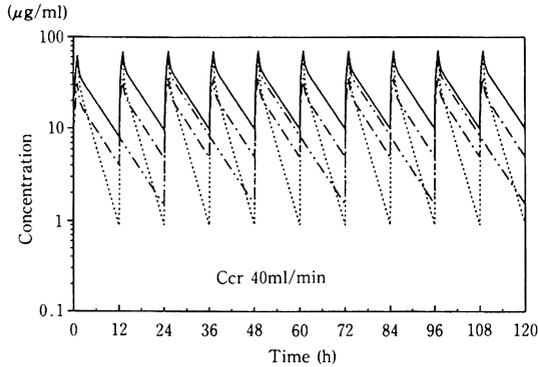
透析患者に対しては 1 回 0.5 g を 48 時間間隔で投与する方法が考えられるが, 本剤の透析性は比較的良好であり, 今回 4 時間の透析により血中濃度は透析直前の 44.6% まで減少を認めた。従って透析患者に投与する際には透析による血中濃度の低下も考慮する必要があると思われる。

本剤は呼吸器感染症の主たる起炎菌である *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa* のいずれに対しても強い抗菌活性を有しており¹⁻³⁾, 呼吸器感染症に対し有効性が期待される。今回, 呼吸器感染症 24 例に投与した結果は, 著効 4 例, 有効 18 例, 無効 1 例, 臨床効果不明 1 例で全体の有効率は 95.7% であった。無効であったのは肺癌に合併した呼吸器感染症 1 例のみであり, 肺炎, 肺化膿症, 慢性気管支炎の急性増悪および各種慢性呼吸器疾患の二次感染, 全てに対し有効であった。細菌学的には起炎菌検出例 11 例中 9 例で菌消失, 菌株別には 14 株中 12 株が消失しており, 本剤は細菌学的にも良好な効果を示した。安全性に関しては, 副作用は全く認められず, 臨床検査値の異常変動を 8 例に認めたが, い

Table 7. Dosage schedules and predicted plasma levels of FK037 in patients with various degrees of renal dysfunction

C_{cr} (ml/min)	Dose (g)	Infusion time (h)	Interval (h)	$T_{1/2} \beta$ (h)	CL total (ml/min)	$C_{ss}(max)$ ($\mu\text{g/ml}$)	$C_{ss}(min)$ ($\mu\text{g/ml}$)	AUC_{0-24} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$)
100	1.0	1.0	12	2.13	118.4	57.4	0.9	281.6
60	1.0	1.0	12	3.40	74.2	64.1	4.3	449.0
	1.0	1.0	24	3.40	74.2	60.9	0.3	224.5
	0.5	1.0	12	3.40	74.2	32.1	2.1	224.5
40	1.0	1.0	12	4.84	52.2	71.3	9.9	639.0
	1.0	1.0	24	4.84	52.2	64.0	1.5	319.5
	0.5	1.0	12	4.84	52.2	35.6	5.0	319.5
30	1.0	1.0	12	6.14	41.1	77.9	15.8	810.6
	1.0	1.0	24	6.14	41.1	66.7	3.3	405.3
	0.5	1.0	12	6.14	41.1	38.9	7.9	405.3
20	1.0	1.0	12	8.39	30.1	89.6	26.9	1107.8
	1.0	1.0	24	8.39	30.1	71.6	7.3	553.9
	0.5	1.0	12	8.39	30.1	44.8	13.5	553.9
	0.5	1.0	24	8.39	30.1	35.8	3.6	277.0
10	1.0	1.0	24	13.26	19.1	83.3	18.2	874.7
	0.5	1.0	12	13.26	19.1	57.6	26.2	874.7
	0.5	1.0	24	13.26	19.1	41.6	9.1	437.4
5	0.5	1.0	24	18.66	13.5	48.6	15.9	615.7
	0.5	1.0	48	18.66	13.5	37.7	4.6	(615.7)*
0	0.5	1.0	48	31.50	8.0	45.5	12.2	(1039.5)*

* AUC_{0-48} ; K_{21} : 1.182(1/h), V_c : 8.648(l), α : 2.988(1/h)



— 1g, 12h - - - 1g, 24h
 - - - 0.5g, 12h - - - 0.5g, 24h - - - 0.5g, 48h
 Normal subject, 1g, 12h

ずれも他の抗生剤使用時にも認められるものであり、出現頻度はやや高いもののその程度は軽度であった。従って、本剤は安全性に特に問題はないと考えられた。

本剤は腎排泄型の薬剤であるため腎機能障害患者では、その体内動態は著明な影響を受けることが示された。しかし、Ccrを指標に適切な用法・用量を選択することによって、血中濃度を調節することが可能であり本剤は呼吸器感染症に対し有用な薬剤であると考えられる。

文 献

- 1) Mine Y, et al: *In vitro* antibacterial activity of FK037, a novel parenteral broad-spectrum cephalosporin. *J Antibiot* 46: 71~87, 1993
- 2) Mine Y, et al: *In vivo* antibacterial activity of FK037, a novel parenteral broad-spectrum cephalosporin. *J Antibiot* 46: 88~98, 1993
- 3) Mine Y, et al: Excellent activity of FK037, a

novel parenteral broad-spectrum cephalosporin, against methicillin-resistant staphylococci. *J Antibiot* 46: 99~119, 1993

- 4) Metzler CM, Elfring GL, McEwen AJ: A package of computer programs for pharmacokinetic modeling. *Biometrics* 30: 562~563, 1974
- 5) 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
- 6) Dettli L, Spring P, Ryter S: Multiple dose kinetics and dosage in patients with kidney disease. *Acta Pharm Toxicol* 29(S-3): 211~224, 1971
- 7) 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
- 8) 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

Clinical evaluation and pharmacology of FK037 in patients with renal dysfunction

Nobuki Aoki, Yoshimaru Usuda, Hiroko Yoshikawa, Yutaka Koda
and Tetsuya Takasawa

Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital
1-27 Nishiaraike-cho, Niigata 950-21, Japan

Nobuto Wakabayashi, Seiichi Hayashi and Isao Nitta

Department of Pharmacy, Shinrakuen Hospital

Yasuo Honma and Nobuko Kitamura

Department of Clinical Laboratory, Shinrakuen Hospital

We studied the pharmacokinetics of FK037, a newly developed cephalosporin antibiotic, in 12 patients with renal dysfunction.

The drug was injected intravenously at a dose of 0.5g by drip infusion for 60 minutes, and its concentrations in the plasma and urine were determined by HPLC. The patients were classified according to Ccr values into group I ($50 \leq \text{Ccr} < 70$, $n=3$), group II ($30 \leq \text{Ccr} < 50$, $n=3$), group III ($\text{Ccr} < 30$, $n=4$) and group IV (uremic patients, $n=2$).

The plasma concentration of FK037 decreased more slowly in patients with severely impaired renal function than in those with slight or moderate renal dysfunction. $T_{1/2\beta}$ of FK037 in the plasma were 3.80 hour in group I, 4.87 hour in group II, 8.15 hour in group III and 39.93 hour in group IV. With hemodialysis (group IV), $T_{1/2\beta}$ was shortened to 3.54 hour. This demonstrated that FK037 had a good dialytic property. The urinary excretion rates (0~24 hours) of FK037 were 73.7% in group I, 66.0% in group II, and 53.8% in group III, showing a tendency toward a decline in relation to increasing degrees of renal dysfunction.

The clinical efficacy and safety of FK037 were assessed in 24 patients with respiratory tract infections. The clinical efficacies were excellent in 4, good in 18, poor in 1 and unknown in 1, with an efficacy rate of 95.7%. No side effects were observed, and abnormal laboratory findings were observed in 8; a neutropenia in 1, an elevation of GOT in 2, an elevation of GOT and GPT in 1, and decline of prothrombin activity in 4.