

## 新セフェム系抗生物質 FK037 の基礎的研究および呼吸器感染症への臨床的研究

山崎 透・生田 真澄・平松 和史・増田 満  
 永井 寛之・田代 隆良・那須 勝  
 大分医科大学医学部第二内科\*  
 後藤陽一郎・宮子 博・菅原 弘一・伊東 盛夫  
 大分医科大学医学部附属病院検査部

新しく開発された注射用セフェム系抗生剤 FK037 について臨床分離菌に対する抗菌活性、ヒトへ投与した場合の血漿中濃度、喀痰中移行濃度、呼吸器感染症に対する臨床的検討を行い、以下の結果を得た。

1) 抗菌力：臨床材料から分離した 17 菌種 714 株(グラム陽性球菌 170 株, *Moraxella catarrhalis* 49 株, *Haemophilus influenzae* 51 株, 腸内細菌 322 株, ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌 122 株)について、日本化学療法学会標準法により最小発育阻止濃度(MIC)を測定し、ceftazidime (CAZ), cefuzonam (CZON), flomoxef (FMOX) の MIC と比較した。FK037 は methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Citrobacter freundii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Serratia marcescens*, *Morganella morganii* に対して最も強い抗菌力を示し、*Pseudomonas aeruginosa* に対しては CAZ より劣るが、CZON, FMOX よりも優れていた。なお、他の菌種に対しては、グラム陽性菌では FMOX と、グラム陰性菌に対しては CAZ とほぼ同等の抗菌力を示した。

2) 血漿中および喀痰中移行濃度：慢性気管支炎の患者 2 例に 0.5 g, 1.0 g 各々点滴静注し、喀痰中移行濃度を測定した。最高濃度はそれぞれ 1.00  $\mu\text{g/ml}$ , 0.75  $\mu\text{g/ml}$  であった。

3) 臨床成績：慢性気管支炎 3 例に本剤 1 日量 1.0 g あるいは 2.0 g を 2 回に分けて 14 日間または 15 日間点滴静注した。臨床効果は 3 例とも有効であった。本剤投与による自・他覚的副作用および臨床検査値の変動は認められなかった。

**Key words** : FK037, セフェム, 抗菌力, 喀痰中移行濃度, 呼吸器感染症

FK037 は藤沢薬品工業株式会社にて開発されたセフェム系抗生物質である。本剤は、いわゆる第 3 世代セフェム薬と同等の抗菌力、抗菌スペクトルをもち、その上 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Pseudomonas aeruginosa* にも抗菌活性を示す薬剤として開発された<sup>1)</sup>。一般毒性、慢性毒性試験、臨床薬理試験、第 I 相試験などにおいて特に注目される毒性はみられず、わが国において全国施設における臨床試験がなされた<sup>1)</sup>。

今回私達は、本剤を入手する機会を得たので、本剤の臨床分離菌に対する抗菌力を既存の注射用セフェム剤と比較した。さらに、呼吸器感染症患者に投与した場合の臨床効果、血漿中濃度と喀痰中への移行濃度を検討したので、考察を加えて報告する。

## I 材料ならびに方法

## 1. 臨床分離菌に対する抗菌力

大分医科大学医学部附属病院において 1990 年から 1992 年までに各種の臨床材料から分離された次に示す 17 菌種 714 株について抗菌力を測定した。

*Staphylococcus aureus* 97 株 (methicillin-sensitive *S. aureus* (MSSA) 50 株, MRSA 47 株), *Streptococcus pneumoniae* 36 株, *Enterococcus faecalis* 37 株, *Moraxella catarrhalis* 49 株, *Escherichia coli* 52 株, *Citrobacter freundii* 27 株, *Klebsiella pneumoniae* 35 株, *Enterobacter cloacae* 52 株, *Enterobacter aerogenes* 35 株, *Serratia marcescens* 52 株, *Proteus mirabilis* 23 株, *Proteus vulgaris* 21 株, *Morganella morganii* 25 株, *Pseudomonas aeruginosa* 55 株,

*Xanthomonas maltophilia* 45株, *Haemophilus influenzae* 51株, *Acinetobacter calcoaceticus* 22株。

対照薬剤はceftazidime (CAZ:日本グラクソ提供), cefuzonam (CZON:日本レダリー提供), flomoxef (FMOX:塩野義製薬提供)とした。

測定方法は日本化学療法学会標準法に従い<sup>2)</sup>, 最小発育阻止濃度 (MIC) を求めた。測定用平板培地は Mueller Hinton 寒天培地 (Difco) を使用し, 含有薬剤の濃度系列は 100  $\mu\text{g/ml}$  から 2 倍希釈した 14 系列を作製した。接種菌量は  $10^6\text{CFU}$  とし,  $37^\circ\text{C}$ , 18~20 時間培養後判定した。*M. catarrhalis* は 5% 馬血液寒天培地 (基礎培地: Mueller Hinton 寒天培地) を用い,  $37^\circ\text{C}$ , 18~20 時間 5% 炭酸ガス環境にて培養し, 好気性菌と同様に行った。さらに, *H. influenzae* は 5% Fildes 消化血液加 Mueller Hinton 寒天培地を用い, 好気性菌と同様に行った。

## 2 喀痰中への移行濃度

1993 年 1 月に当科に入院しており, 腎機能に異常を認めず, 他の抗生剤の併用がなされていない慢性気管支炎患者で同意の得られた 2 例後記症例 No. 3 (61 歳, 42 kg, 女性) 後記症例 No. 2 (71 歳, 50 kg, 女性) に投与し, 喀痰中移行濃度について検討した。

薬剤の投与方法は FK037 0.5 g (力価) バイアルまたは 1.0 g (力価) バイアルを生理食塩液 100 ml に溶解して 1 時間かけて点滴静注した。投与期間は 14 日間, 喀痰採取は投与開始 9 日目に実施した。0.5 g 投与例は投与開始~1 時間後, 2~3 時間, 4~6 時間, 6~8 時間に, 1.0 g 投与例は投与開始~1 時間後, 1~2 時間, 2~3 時間, 3~4 時間, 4~6 時間, 6~8 時間に蓄積された喀痰を検体とした。

なお, 本剤投与前には必ず皮内テストを施行し, 陰性であることを確かめて投与した。

濃度測定法は *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とした Disc 法および HPLC 法で行った。

## 3. 臨床的検討

### 1) 対象症例

本剤を使用した症例は, 1992 年 11 月から 1993 年 1 月までに当科に入院した呼吸器感染症で, 同意の得られた症例に限定した。疾患の内訳は他の抗生剤の併用がなされていない慢性気管支炎 3 例であった。性別は全例女性で年齢は 58, 61, 71 歳であった。

### 2) 投与量, 投与方法, 投与期間

1 日投与量は 1 例が 1.0 g (0.5 g (力価) バイアル使用), 2 例が 2.0 g (1.0 g (力価) バイアル使用) であり, これを朝・夕 2 回にわけて生理食塩液 100 ml に溶解し点滴静注した。なお, 本剤投与前には必ず皮内テ

ストを施行し, 陰性であることを確認した。投与期間は, 1.0 g 投与例が 15 日間, 2.0 g 投与例が 14 日間, 総投与量は 14~28 g であった。

### 3) 効果判定

臨床効果の判定は喀痰の性状, 量の推移, 咳嗽, 呼吸困難などの自覚症状, 体温, 白血球数 (好中球%), CRP, 血沈値などの炎症所見, 胸部 X 線所見, 喀痰中分離菌の消長などから総合的に著効, 有効, やや有効, 無効の 4 段階に判定した。

細菌学的効果は喀痰より分離された菌の消長により消炎, 減少, 菌交代, 不変, 不明の 5 段階で判定した。

### 4) 副作用

本剤投与前後の自覚症状, 臨床検査値の変動を検討した。

## II. 成績

### 1. 臨床分離菌に対する抗菌力

各種臨床分離株に対する本剤と CAZ, CZON, FMOX の MIC 値の分布を Table 1 に示した。グラム陽性球菌のうち MSSA に対しては, CZON, FMOX に 1 管劣るものの MIC<sub>90</sub> は 0.78  $\mu\text{g/ml}$  であった。MRSA に対する MIC<sub>90</sub> は 25  $\mu\text{g/ml}$  と最も強い抗菌力を示した。*S. pneumoniae* に対する MIC<sub>90</sub> は 0.78  $\mu\text{g/ml}$  と, CZON より 1 管劣るものの, FMOX と同等の優れた抗菌力を示した。*E. faecalis* に対しては他剤同様十分な抗菌力を示さなかった。*M. catarrhalis* に対する MIC<sub>90</sub> は 1.56  $\mu\text{g/ml}$  と CAZ, FMOX より 2, 3 管劣るものの CZON と同等であった。

グラム陰性桿菌のうち *H. influenzae* に対する MIC<sub>90</sub> は 0.1  $\mu\text{g/ml}$  と CZON に劣るものの優れた抗菌力を示した。腸内細菌群に対しては *C. freundii*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *S. marcescens*, *M. morgani* に対して最も強い抗菌力を示した。*P. vulgaris* に対する MIC<sub>90</sub> は 0.39  $\mu\text{g/ml}$  と CAZ より 1 管劣るものの FMOX と同等の優れた抗菌力を示した。この他の菌種には, 他剤と同等かもしくは優れた抗菌力を示した。

ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌のうち, *P. aeruginosa* 55 株では MIC 分布は 0.78~>100  $\mu\text{g/ml}$  にあり, その MIC<sub>50</sub> は 6.25  $\mu\text{g/ml}$ , MIC<sub>80</sub> は 25  $\mu\text{g/ml}$ , MIC<sub>90</sub> 100  $\mu\text{g/ml}$  であり, CAZ より劣るものの, CZON, FMOX より優れた抗菌力を示した。*X. maltophilia* に対しては十分な抗菌力を示さなかった。*A. calcoaceticus* に対する MIC<sub>90</sub> は 6.25  $\mu\text{g/ml}$  と CAZ と同等の優れた抗菌力を示した。

### 2. 喀痰中移行濃度

血漿中濃度および喀痰中濃度測定結果を Fig. 1, 2

Table 1. MICs of FK037, ceftazidime, cefuzonam, flomoxef against clinical isolates

Organism (no. of strains)	Antimicrobial agent	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )			
		Range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>80</sub>	MIC <sub>90</sub>
Methicillin-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i> (50)	FK037	0.39 ~ 1.56	0.78	0.78	0.78
	ceftazidime	3.13 ~ 12.5	12.5	12.5	12.5
	cefuzonam	0.20 ~ 0.78	0.39	0.39	0.39
	flomoxef	0.10 ~ 0.39	0.39	0.39	0.39
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (47)	FK037	0.78 ~ 25	3.13	12.5	25
	ceftazidime	12.5 ~ >100	25	>100	>100
	cefuzonam	0.20 ~ >100	0.78	>100	>100
	flomoxef	0.20 ~ >100	0.78	50	100
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (36)	FK037	$\leq 0.013 \sim 0.78$	$\leq 0.013$	0.10	0.78
	ceftazidime	0.10 ~ 25	0.39	3.13	25
	cefuzonam	$\leq 0.013 \sim 0.78$	$\leq 0.013$	0.10	0.39
	flomoxef	0.10 ~ 6.25	0.2	0.39	0.78
<i>Enterococcus faecalis</i> (37)	FK037	50 ~ >100	>100	>100	>100
	ceftazidime	>100	>100	>100	>100
	cefuzonam	25 ~ >100	50	>100	>100
	flomoxef	50 ~ >100	100	>100	>100
<i>Moraxella catarrhalis</i> (49)	FK037	$\leq 0.013 \sim 3.13$	1.56	1.56	1.56
	ceftazidime	0.025 ~ 6.25	0.10	0.10	0.20
	cefuzonam	0.1 ~ 3.13	0.78	0.78	1.56
	flomoxef	0.025 ~ 0.78	0.39	0.39	0.39
<i>Escherichia coli</i> (52)	FK037	$\leq 0.013 \sim 0.39$	0.025	0.025	0.05
	ceftazidime	0.05 ~ 0.39	0.10	0.20	0.20
	cefuzonam	$\leq 0.013 \sim 0.20$	0.05	0.10	0.10
	flomoxef	0.025 ~ 0.10	0.05	0.05	0.05
<i>Citrobacter freundii</i> (27)	FK037	$\leq 0.013 \sim 12.5$	0.05	3.13	3.13
	ceftazidime	0.10 ~ >100	0.39	50	100
	cefuzonam	0.05 ~ 50	0.20	12.5	25
	flomoxef	0.025 ~ >100	0.20	50	>100
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (35)	FK037	$\leq 0.013 \sim 0.20$	0.025	0.05	0.05
	ceftazidime	0.025 ~ 1.56	0.10	0.20	0.78
	cefuzonam	$\leq 0.013 \sim 0.78$	0.05	0.10	0.10
	flomoxef	0.025 ~ 0.39	0.05	0.05	0.10
<i>Enterobacter cloacae</i> (52)	FK037	$\leq 0.013 \sim 50$	0.05	0.78	3.13
	ceftazidime	0.05 ~ 100	0.39	25	50
	cefuzonam	0.025 ~ 100	0.39	12.5	25
	flomoxef	0.05 ~ >100	50	>100	>100
<i>Enterobacter aerogenes</i> (35)	FK037	$\leq 0.013 \sim 50$	0.78	0.78	1.56
	ceftazidime	0.05 ~ 50	25	50	50
	cefuzonam	0.025 ~ 25	6.25	12.5	12.5
	flomoxef	0.05 ~ >100	50	50	100
<i>Serratia marcescens</i> (52)	FK037	0.05 ~ 100	0.39	12.5	50
	ceftazidime	0.10 ~ >100	0.39	50	100
	cefuzonam	0.10 ~ >100	0.78	12.5	100
	flomoxef	0.20 ~ >100	3.13	>100	>100
<i>Proteus mirabilis</i> (23)	FK037	0.025 ~ 6.25	0.025	0.05	0.05
	ceftazidime	0.05 ~ 0.39	0.05	0.05	0.05
	cefuzonam	0.05 ~ 1.56	0.05	0.10	0.10
	flomoxef	0.1 ~ 0.39	0.10	0.20	0.20

Table 1. continued.

Organism (no. of strains)	Antimicrobial agent	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )			
		Range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>80</sub>	MIC <sub>90</sub>
<i>Proteus vulgaris</i> (21)	FK037	0.025~ 1.56	0.05	0.10	0.39
	ceftazidime	0.025~ 0.39	0.05	0.10	0.20
	cefuzonam	0.05 ~ 1.56	0.10	0.39	0.78
	flomoxef	0.10 ~ 0.39	0.20	0.39	0.39
<i>Morganella morganii</i> (25)	FK037	$\leq 0.013$ ~ 6.25	0.025	0.05	0.39
	ceftazidime	0.05 ~ >100	0.10	1.56	12.5
	cefuzonam	0.025~ 50	0.05	0.39	3.13
	flomoxef	0.39 ~ 50	1.56	3.13	12.5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (55)	FK037	0.78 ~ >100	6.25	25	100
	ceftazidime	0.78 ~ 100	1.56	6.25	12.5
	cefuzonam	1.56 ~ >100	25	100	>100
	flomoxef	25 ~ >100	>100	>100	>100
<i>Xanthomonas maltophilia</i> (45)	FK037	50 ~ >100	>100	>100	>100
	ceftazidime	0.78 ~ >100	12.5	50	50
	cefuzonam	1.56 ~ >100	25	25	50
	flomoxef	3.13 ~ >100	100	>100	>100
<i>Haemophilus influenzae</i> (51)	FK037	$\leq 0.013$ ~ 0.2	0.05	0.05	0.10
	ceftazidime	0.05 ~ 0.2	0.10	0.1	0.10
	cefuzonam	$\leq 0.013$ ~ 0.025	$\leq 0.013$	$\leq 0.013$	$\leq 0.013$
	flomoxef	0.39 ~ 3.13	0.39	0.78	0.78
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> (22)	FK037	0.78 ~ 12.5	1.56	1.56	6.25
	ceftazidime	1.56 ~ 6.25	3.13	6.25	6.25
	cefuzonam	12.5 ~ 100	25	25	50
	flomoxef	25 ~ 100	50	50	50

Case 3. 61 y.o. F, 42kg, Chr. bronchitis

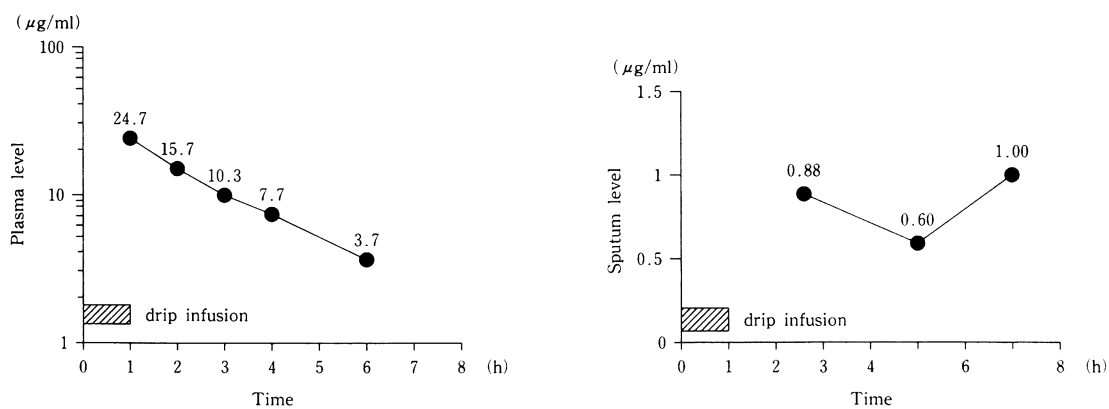


Fig. 1 Plasma and sputum levels of FK037 after administration of 0.5 g FK037 by drip infusion

に示した。最高血中濃度はいずれも点滴終了直後に見られ、0.5 g 投与例では 24.7  $\mu\text{g/ml}$ 、1.0 g 投与例では 22.5  $\mu\text{g/ml}$  であり、以後漸減していった。喀痰中移行濃度は最高値で各々 1.00  $\mu\text{g/ml}$ 、0.75  $\mu\text{g/ml}$  であり、最高血漿中濃度に対する最高喀痰中濃度比率は

3.3~4.0%であった。

### 3. 呼吸器感染症における臨床成績

本剤を使用した 3 例の一覧表を Table 2 に使用前後の主な臨床検査値を Table 3 に示した。

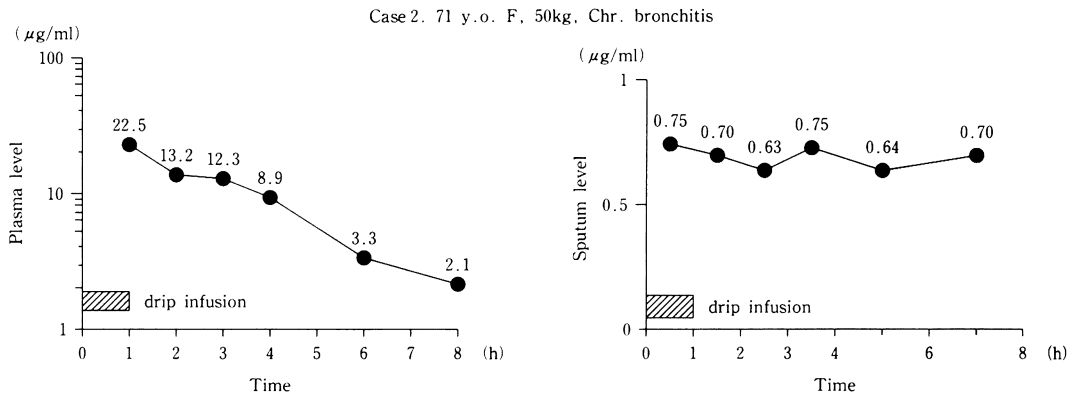


Fig. 2 Plasma and sputum levels of FK037 after administration of 1.0 g FK037 by drip infusion

Table 2. Clinical efficacy of FK037

No.	Age, Sex Weight (kg)	Clinical diagnosis Underlying disease or complication	Dosage (g) (g $\times$ times $\times$ days)	Bacterial in sputum	WBC ( $/\text{mm}^3$ )	CRP (mg/dl)	Response	Side effect
1*	58, F 31	Chronic bronchitis old pulmonary tuberculosis	1.0 $\times$ 2 $\times$ 14	<i>P. aeruginosa</i> ↓ <i>P. aeruginosa</i>	9,570 ↓ 4,950	5.74 ↓ 0.57	good	(-)
2*	71, F 50	Chronic bronchitis hypertension	1.0 $\times$ 2 $\times$ 14	Normal flora ↓ Normal flora	4,180 ↓ 6,190	4.86 ↓ 0.22	good	(-)
3*	61, F 42	Chronic bronchitis gastric ulcer rheumatoid arthritis	0.5 $\times$ 2 $\times$ 14	Normal flora ↓ Normal flora	4,150 ↓ 3,420	0.35 ↓ 0.35	good	(-)

\* Patients in late phase II study<sup>4)</sup>

Table 3. Laboratory findings before and after administration of FK037

No.		RBC ( $10^4/\text{mm}^3$ )	Hb (g/dl)	Pl ( $10^4/\text{mm}^3$ )	Eosino. (%)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	ALP (IU/l)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)
1	before	393	10.8	38.1	0.2	24.8	1.2	215	6.1	0.47
	after	392	10.5	57.9	2.5	18.8	7.3	211	6.5	0.42
2	before	431	13.8	13.4	0.2	40.7	14.3	291	8.5	0.89
	after	404	12.8	30.3	1.0	14.0	5.1	294	9.1	0.85
3	before	286*	7.6*	24.5	0.5	22.1	9.8	177	9.1	0.52
	after	263*	7.0*	12.9	1.8	15.8	4.1	170	19.4	0.69

\* abnormal value

### 1) 臨床効果および細菌学的効果

症例 No. 1 は膿性痰が粘液性痰となり、量の減少、血性痰の消失等の臨床症状の改善および炎症所見の陰性化が得られ有効とした。なお、喀痰より分離された *P. aeruginosa* は除菌できなかつた。症例 No. 2 は起炎菌不明であったが、咳嗽の軽減、膿性痰から粘液性痰への改善、解熱等臨床症状の改善、胸部 X 線所見の改善および CRP の改善がみられ有効と判定した。症例 No. 3 は起炎菌不明であったが、膿性痰が粘性痰となり、量も減少し、炎症所見も改善したため有効とした。

### 2) 副作用

自他覚的な副作用、および本剤との関係があると思われる臨床検査の変動は認められなかつた (Table 3)。

## III. 考 察

新しい抗菌薬の開発は、抗菌力の増強、体内動態の改善、さらに安全性の面から検討され開発されている。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示し、各種  $\beta$ -ラクタマーゼに対する安定性も良好で、血清蛋白結合率が極めて低いことが報告されている<sup>1)</sup>。

今回私達が行った各種臨床分離菌に対する本剤の抗菌力の成績は、グラム陽性菌については、MRSA に対して比較薬剤の中で最も優れ、他の陽性菌についてはほぼ同等の抗菌力を示した。グラム陰性菌に対しては *H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *M. morgani* などの腸内細菌に十分な抗菌力があり、特に従来の第 3 世代セフェム剤に耐性を示す *Enterobacter* spp., *C. freundii* に対して比較薬剤の中で最も優れた抗菌力を示した。ブドウ糖非発酵菌については *P. aeruginosa* では CAZ より劣るものの中程度の活性を示し、*A. calcoaceticus* には CAZ と同等の優れた成績が得られた。すなわち、本剤の抗菌力の面からの特徴は、グラム陽性球菌に対しては、第 3 世代セフェム剤の抗菌力がそれほど強くなかつた MRSA に対して優れた抗菌力を (MIC<sub>50</sub>: 3.13  $\mu$ g/ml, MIC<sub>90</sub>: 25  $\mu$ g/ml) 示し、*P. aeruginosa* に対しても中程度の活性を示し、*Enterobacter* spp., *C. freundii* に対して優れた活性をもつ点があげられよう。

以上の成績より *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis* などの呼吸器感染症の主な起炎菌に対しては、*P. aeruginosa* にはやや弱いものの全般的には良好な抗菌活性を有することが確認され、さらに本剤はいわゆる第 3 世代セフェム剤の中では、MRSA, *Enterobacter* spp. に対して強い抗菌力をもつことが特徴であることから、難治性呼吸器感染症に対しても有用性が高いことが推察された。

喀痰を持続的に排出する慢性気管支炎 2 例に 0.5 g, 1.0 g 各々を点滴静注した場合の血漿中および喀痰中濃度を測定した。血漿中濃度は各々 24.7  $\mu$ g/ml, 22.5  $\mu$ g/ml, 喀痰中濃度は各々 1.00  $\mu$ g/ml, 0.75  $\mu$ g/ml と従来の  $\beta$ -ラクタム系抗生物質と同様の成績であった<sup>3)</sup>。

呼吸器感染症 3 例における臨床効果は、全例有効であった。このうち 2 例は起炎菌不明であったが、自他覚所見より有効と判定した。*P. aeruginosa* が検出された 1 例は、除菌されなかつたが、自他覚所見の改善により有効と判定した。

また、副作用、臨床検査値の異常変動は認められず、安全性も高い薬剤であると考えられた。

以上の成績から、本剤は呼吸器感染症のなかでも、とくに比較的難治性の呼吸器感染症に対して有用性の高い抗菌薬の一つと考えられた。

本論文の要旨は第 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 (平成 5 年 12 月, 神戸) の関連演題として発表した。なお、本研究は医薬品の臨床試験に関する基準 (GCP) に基づいて行われた。

## 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) 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
- 3) 那須 勝，永井寛之：呼吸器感染症・細菌感染症と化学療法 (那須 勝編)，p.144～167，永井書店，大阪，1991
- 4) 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

## Laboratory and clinical studies of FK037 in respiratory tract infections

Tohru Yamasaki, Masumi Ikuta, Kazufumi Hiramatsu,  
Mitsuru Masuda, Hiroyuki Nagai,  
Takayoshi Tashiro and Masaru Nasu  
Second Department of Internal Medicine,  
Oita Medical University  
1-1 Hasama-machi, Oita 879-55, Japan  
  
Yoichiro Goto, Hiroshi Miyako,  
Kouichi Sugawara and Morio Ito  
Clinical Laboratory, Oita Medical University Hospital

We examined FK037, a new developed cephem antibiotic, for its pharmacokinetics in the plasma and sputum, and for its clinical efficacy in respiratory tract infection. The results were as follows.

## 1) Antibacterial activity

The MICs of FK037 against 714 strains isolated from clinical materials (170 strains of Gram-positive cocci, 49 of *Moraxella catarrhalis*, 51 of *Haemophilus influenzae*, 322 of enterobacteria, 122 of nonglucose-fermentable Gram-negative rods) were measured and compared with those of ceftazidime (CAZ), cefuzonam (CZON) and flomoxef (FMOX) according to the standard method authorized by the Japanese Society of Chemotherapy. Against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Morganella morganii*, FK037 showed excellent antibacterial activity. FK037 showed lower activity against *Pseudomonas aeruginosa* than CAZ, but higher than CZON, FMOX. Against other species of bacteria, it was equally or more powerful than CZON, FMOX.

## 2) Plasma and sputum levels

Plasma and sputum concentration of FK037 were studied in 2 patients with chronic bronchitis after drip infusion of 0.5g or 1.0g. The maximum sputum levels were 1.00 $\mu$ g/ml, 0.75 $\mu$ g/ml in the two.

## 3) Clinical results

FK037 was administered to 3 patients with chronic bronchitis at 0.5~1g in 2 divided doses for 14 days. The clinical efficacy was rated as good in 3 cases. There were no adverse reactions or abnormal laboratory-findings.