

皮膚科領域における FK037 の基礎的・臨床的検討

荒田 次郎¹⁾・秋山 尚範・牧野 英一

岡山大学医学部皮膚科*

高橋 久・渡辺 晋一・中村 絵美・福本 智恵

帝京大学医学部皮膚科

石橋 康正・江藤 隆史・渡辺 亮治

五十棲 健・窪江 一城・松田 みさ

東京大学医学部皮膚科

原田昭太郎・中西 浩・川端 康浩・鳥居 秀嗣

関東通信病院皮膚科

堀 嘉昭・国場 尚志・辻田 淳・松田 哲男

九州大学医学部皮膚科

¹⁾論文執筆者

新しく開発された注射用セファロスポリン剤 FK037 について皮膚科学的に検討した。

1) *Staphylococcus aureus* に対する抗菌力

皮膚感染病巣より分離した *S. aureus* 32 株に対する FK037 の MIC₉₀ はメチシリン感性 *S. aureus* (MSSA, oxacillin の MIC ; < 4 μg/ml) 16 株に対しては 4 μg/ml, メチシリン耐性 *S. aureus* (MRSA, oxacillin の MIC ; ≥ 4 μg/ml) 16 株に対しては 32 μg/ml であり, imipenem (IPM), flomoxef (FMOX) に比べ, MSSA に対しては IPM に劣るものの, FMOX と同等であり, MRSA に対しては IPM と同等で, FMOX より優れた抗菌力を示した。

2) ヒト皮膚組織および浸出液中濃度の測定

FK037 1 回 1.0 g 1 日 1 ~ 2 回投与時の皮膚組織内濃度は投与 3 時間後 8.0 ~ 10.7 μg/g で血漿中濃度比は 35.2 ~ 46.1% であった。また, FK037 1 回 1.0 g 投与時の皮膚浸出液中濃度は投与約 2.4 ~ 2.8 時間後に 15.4 ~ 23.7 μg/ml と血漿中濃度比で 105.3 ~ 127.3% を示した。

3) 臨床的検討

皮膚感染症 28 例を対象に FK037 を主として 1 回 1.0 g 1 日 2 回, 4 ~ 8 日間点滴静注した結果, 効果判定が可能であった 27 例の臨床効果は, 深在性びまん性皮膚感染症群 (蜂巣炎, 丹毒, リンパ管炎, 癰疽, 化膿性爪囲炎等) では 19 例中 18 例が有効以上 (有効率 94.7%), 二次感染群 (外傷・熱傷・手術創などの二次感染) では 8 例中全例有効以上であった。細菌学的効果は 29 株中 21 株 (72.4%) が消失した。副作用はみられず, 臨床検査値異常変動として GOT・GPT, GPT・γ-GTP の上昇が各 1 例に認められた。

Key words : FK037, Dermatology, MIC, Skin concentration, Clinical study

FK037 は藤沢薬品工業株式会社で開発された新しい注射用セファロスポリン剤である。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* に対し既存の β-ラクタム薬より強い

抗菌力を有する薬剤である^{1,2)}。

我々は皮膚科領域における FK037 の基礎的・臨床的検討を行ったので, その成績を以下に報告する。

I 材料と方法

1 *S. aureus* に対する抗菌力

* 〒700 岡山市鹿田町 2-5-1

1992年5月から11月までに岡山大学医学部皮膚科にて皮膚感染病巣より分離された *S. aureus* 32株に対する FK037, imipenem (IPM), flomoxef (FMOX), oxacillin (MPIPC) の最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会標準法³⁾に従い微量液体希釈法にて測定した。

2. ヒト皮膚組織, 浸出液および血漿中濃度の測定
1993年1月から1994年1月の間に参加施設において入院し, 皮膚手術を受ける患者で治験参加の同意が得られた3名を対象とした。手術前または浸出液採取前に皮内反応が陰性であることを確認した後, FK037 1.0g (力価) バイアルを使用し, 1回1.0gを1時間点滴静注後, 皮膚手術標本摘出または浸出液採取を行うとともに, ほぼ同時に採血をした。摘出皮膚の一部を組織内濃度検定用とし, その表面を生理食塩液を浸したガーゼにより清拭し付着した血液を除去後, 鋏にて皮下組織を可及的に除去して検体とした。浸出液はあらかじめ重量の測定してあるペーパーディスクに分量しみ込ませた後, 余分な液を除き検体とした。ヘパリン処理注射器で採取した血液は遠心分離し血漿中濃度検定用血漿とした。各検体は濃度測定時まで -20°C 以下で保存した。なお, 皮膚標本は鋏にて細切し重量を測定したのち, 一定量のM/15リン酸塩緩衝液を加えホモジナイザー (POLYTRON[®]) を用いてホモジナイズし, 遠心分離にて得られたその上清を測定に供した。薬剤濃度測定は三菱油化ビーシーエルにおいて, *Bacillus subtilis* ATCC 6633 または *Morganella morganii* IFO 3848 を試験菌として, 寒天平板拡散法 (Paper disc 法) による Bioassay 法で行った。標準液は血漿中濃度測定ではヒト新鮮血漿, その他の検体はM/15リン酸塩緩衝液 (pH 7.0) を用いた。

3. 臨床的検討

対象患者は参加施設において1993年1月から11月までに入院し, 本人あるいはその家族から治験参加の同意が得られた15歳以上80歳未満の皮膚感染症患者を対象とした。

対象疾患は, 皮膚科領域感染症の深在性びまん性皮膚感染症群 (丹毒, 蜂巣炎, リンパ管 (節) 炎, 癰疽, 化膿性爪囲炎) および二次感染群 (外傷・熱傷・手術創などの二次感染) の疾患とした。

FK037 は 1.0g (力価) バイアルを 100~200 ml の生理食塩液に溶解のちまたは 1.0g キット (100 ml 生理食塩液付サンプル) を使用し, 1回 1.0~2.0g を 1日 2回 30~60分間かけて点滴静注をした。なお, 本剤投与前に皮内反応試験 (0.03%液による) を実施し, 陰性であることを確認した。

また, 以下の患者は対象から除外することとした。FK037 皮内反応陽性患者, セフェム系またはペニシリン系抗生剤に対するアレルギー既往歴を有する患者, 心, 肝または腎機能障害を有する患者および既往を有する患者, 重篤または進行性の基礎疾患・合併症を有し, 治験の安全な遂行または効果の妥当な判定が困難な患者, 他の抗生剤療法により症状が改善しつつある患者, フロセミドなどのループ利尿剤の併用を必要とする患者, 妊婦または妊娠の可能性のある女性, 授乳中の女性, その他担当医が不適当と判断した患者。

投与期間は原則として7日間とし, 少なくとも3日以上投与することとした。

本治験中の併用療法は以下のとおりとした。他の抗生剤 (局所投与を含む) は併用しない。また, 原則として本剤の薬効評価に影響を与える薬剤 (ステロイド剤, 非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤, 消炎酵素剤, γ -グロブリン製剤, G-CSF など) の併用は避ける。外科的処置 (切開, 穿刺など) は検査材料採取に必要な最小限度にとどめ, 原則として行わない。

臨床症状の経過を投与開始時から終了時まで観察し, 「治癒」, 「著明改善」, 「改善」, 「やや改善」, 「不変」, 「増悪」の6段階でその全般的改善度を判定した。また, 細菌検査材料を投与前 (中) 後に採取し, 集中検査機関 (三菱油化ビーシーエル) に送付して, 菌の分離, 同定, および MIC を日本化学療法学会標準法⁴⁾に従い測定すると同時に, 各施設においても可能な限り菌検索を行った。なお, 藤沢薬品研究所にて検出菌の最小殺菌濃度 (MBC) も測定した。MBC の測定は NCCLS の方法⁵⁾に準じて行った。

臨床効果は, 投与7日 (7~8日) 後 (それ以前に治癒の場合はその時点) の全般的改善度をもとに病期, 病勢, 治癒までの期間などを考慮に入れて, 担当医の判断により 「著効」, 「有効」, 「やや有効」, 「無効」の4段階で判定した。なお, 8日を超えて投与した症例においても最終全般改善度は7日 (7~8日) 後に判定することとした。細菌学的効果判定は, 起炎菌と推定される検出菌の推移をもとに 「消失」, 「一部消失」, 「不変」, 「菌交代」の4段階で判定することとした。なお, 軽快または治癒により検体採取が不可能となった場合は 「消失」と判定した。

本剤が投与された全症例につき, 投与開始後の副作用出現の有無を注意深く観察するとともに, 臨床検査として血液 (赤血球数, 血色素量, ヘマトクリット値, 白血球数, 白血球分類, 血小板数, プロトロンビン時間など), 肝機能 (S-GOT, S-GPT, ALP, LAP, γ -GTP, 直接・総ビリルビンなど), 腎機能 (BUN, 血

清クレアチニンなど), 尿所見(蛋白, 糖, ウロビリノーゲン, 沈渣など)の諸検査を本剤投与前(中)後に実施し, 検査値異常変動の有無を確認した。

II. 結 果

1. *S. aureus* に対する抗菌力

S. aureus 32株をメチシリン感性 *S. aureus* (MSSA, MIPIC の MIC ; < 4 $\mu\text{g/ml}$) 16株, メチシリン耐性 *S. aureus* (MRSA, MIPIC の MIC ; \geq 4 $\mu\text{g/ml}$) 16株に分類し, これら菌株に対する FK037, IPM, FMOX の MIC を Table 1 に示す。MSSA に対する本剤の MIC は \leq 0.06 ~ 4 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, その MIC₉₀ は 4 $\mu\text{g/ml}$ で IPM の 0.5 $\mu\text{g/ml}$ に劣るが,

FMOX と同等であった。また, MRSA に対する本剤の MIC は \leq 0.06 ~ 32 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, その MIC₉₀ は 32 $\mu\text{g/ml}$ で IPM と同等で, FMOX より 2 管以上優れた抗菌力を示した。

2. ヒト皮膚組織, 浸出液および血漿中濃度の測定
壊死性筋膜炎, 皮下膿瘍, 神経線維腫, 各 1 例の計 3 例から採取した皮膚組織 2 検体, 浸出液 2 検体の計 4 検体の濃度測定結果をほぼ同時に採血した血漿中濃度とともに Table 2 に示した。投与量は皮膚組織内濃度測定の 1 例 (Case no. 2) では FK037 1 回 1.0 g を 14 時間間隔で 2 回 1 時間点滴静注された 2 回目の投与後に皮膚が採取されているが, その他は, 1.0 g を 1

Table 1. Drug susceptibilities of *Staphylococcus aureus* isolates

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
	range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
FK037	\leq 0.06 ~ 4	2	4
Imipenem	\leq 0.06 ~ 4	\leq 0.06	0.5
Flomoxef	0.5 ~ 8	1	4
Oxacillin	0.25 ~ 2	1	2

* : MIC of oxacillin : < 4 $\mu\text{g/ml}$

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*** (16 strains)

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
	range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
FK037	\leq 0.06 ~ 32	8	32
Imipenem	\leq 0.06 ~ 64	1	32
Flomoxef	2 ~ >128	8	>128
Oxacillin	4 ~ >128	128	>128

** : MIC of oxacillin : \geq 4 $\mu\text{g/ml}$

Table 2. Skin and exudate penetration (FK037 1.0g 60min. D.I.V.)

Case no.	Sex Age, BW (yr) (kg)	Dosage (g \times times)	Time (h)	Concentration ($\mu\text{g/ml}$ or g)		Skin•Exudate/Plasma (%)	
				Plasma	Skin•Exudate		
Skin	1	F 30, 64	1.0 \times 1	3	22.7	8.0	35.2
	2*	M 61, 45	1.0 \times 2	3	23.2	10.7	46.1
Exudate	3	M 46, 63	1.0 \times 1	2.4	12.1	15.4	127.3
	4*	M 61, 45	1.0 \times 1	2.8	22.5	23.7	105.3

* : the same patient

回1時間点滴静注であった。

皮膚組織内濃度は投与開始3時間後に8.0~10.7 $\mu\text{g/g}$ を示し、その時の血漿中濃度との比は35.2~46.1%であった。また、皮膚浸出液中濃度は投与開始2.4~2.8時間後15.4~23.7 $\mu\text{g/ml}$ を示し、血漿中濃度との比は105.3~127.3%であった。

3. 臨床的検討

今回FK037が投与された対象患者は28例で、うち1.0g(力価)バイアル使用が18例、1.0gキット使用が10例であった。臨床効果は対象外疾患(皮下膿瘍)として投与が中止され、効果の判定が不能であった1例を除く27例で検討した。臨床効果が判定された27例の患者背景をTable 3に示す。年齢は15~75歳(平均45.7歳)、男性22例、女性5例であった。また、重症度別には重症5例、中等症21例、軽症1例でほとんどが中等症であった。本剤の用法・用量は1回1.0g 1日2回が主で25例、その他1回2.0g 1日2回が2例であった。投与期間は4~8日間(平均6.6日間)で

総用量7~20g(平均13.0g)であった。疾患別には蜂巣炎11例、丹毒3例、リンパ管炎3例、癰疽、化膿性爪囲炎各1例の深在性びまん性皮膚感染症群計19例、熱傷の二次感染2例、創傷二次感染3例、その他の二次感染(潰瘍、白癬症、糖尿病性壊疽等二次感染)3例の二次感染群計8例であった。

臨床効果は27例中著効20例、有効6例、やや有効1例で有効率96.3%であった。疾患別には、深在性びまん性皮膚感染症群19例中18例が有効以上で有効率94.7%、二次感染群では8例中全例が有効以上であった(Table 4)。また重症度別では、重症の1例がやや有効の他は全て有効以上であった(Table 5)。やや有効の1例は重症の蜂巣炎で、lomefloxacinを投与するも、効果が得られず投与中止し、本剤1回2.0g 1日2回の点滴静注を開始した。本剤投与後症状所見の改善傾向がみられていたが、投与3日後に臨床検査値異常(S-GOT, GPTの上昇)が出現し、投与を中止した症例で、その後ミノマイシン投与に変更され症状の改善

Table 3. Characteristics of patients

Age (yr)	Range	15~75
	Mean \pm SD	45.7 \pm 16.9
Sex (No. of patients)	Men	22
	Women	5
Severity (No. of patients)	Severe	5
	Moderate	21
	Mild	1
Daily dose (No. of patients)	1.0 g b.i.d.	25
	2.0 g b.i.d.	2
Duration of therapy (days)	Range	4~8
	Mean \pm SD	6.6 \pm 1.2
Total dose (g)	Range	7~20
	Mean \pm SD	13.0 \pm 2.6

Table 4. Clinical efficacy

Disease group	Diagnosis	Marked improvement	Improvement	Slight improvement	Failure	Efficacy rate (%)
Diffuse deep-seated skin infection	cellulitis	9	1	1		10/11 (90.9)
	erysipelas	3				3/3
	lymphangitis	3				3/3
	felon	1				1/1
	acute paronychia	1				1/1
	subtotal		17	1	1	
Secondary skin infection	burn infection		2			2/2
	wound infection	2	1			3/3
	others	1	2			3/3
	subtotal		3	5		
Total		20	6	1		26/27 (96.3)

Table 5. Clinical efficacy by severity

	Marked improvement	Improvement	Slight improvement	Failure	Efficacy rate (%)
Severe	4		1		4/5
Moderate	15	6			21/21 (100)
Mild	1				1/1
Total	20	6	1		26/27 (96.3)

Table 6. Bacteriological response

	Microorganism	Eradication	Persistence	Bacteriologic response rate (%)
G(+)	<i>Staphylococcus aureus</i>	4	4	4/8
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2		2/2
	CNS	1	1	1/2
	<i>Streptococcus pyogenes</i>	3	1	3/4
	<i>Streptococcus</i> spp.	2		2/2
	<i>Corynebacterium</i> spp.	2		2/2
	Subtotal	14	6	14/20 (70.0)
G(-)	<i>Escherichia coli</i>	1		1/1
	<i>Serratia marcescens</i>		1	0/1
	<i>Proteus mirabilis</i>		1	0/1
	<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	1		1/1
	Subtotal	2	2	2/4
Anaerobes	<i>Peptostreptococcus</i> spp.	3		3/3
	<i>Bacteroides</i> spp.	2		2/2
	Subtotal	5		5/5
	Total	21	8	21/29 (72.4)

CNS: coagulase-negative staphylococci

をみた。

細菌学的効果を Table 6 に示す。27 例中有意菌の分離された症例は 13 例 (29 株) で、菌種別にみると 29 株中 *S. aureus* 8 株, *Streptococcus pyogenes* 4 株等、グラム陽性菌が 20 株と全体の約 7 割を占め、その他グラム陰性菌、嫌気性菌が各 4 株、5 株であった。細菌学的効果は全体としては 29 株中 21 株 (72.4%) が消失し、そのうちグラム陽性菌で 20 株中 14 株 (70.0%) が消失し、*S. aureus* 4 株, coagulase-negative staphylococci (CNS) 1 株, *S. pyogenes* 1 株が存続した。その他、グラム陰性菌は 4 株中 2 株、嫌気性菌は 5 株中 5 株が消失した。

本剤が投与された 28 例について副作用および臨床

検査値異常を調査した結果、本剤によると思われる副作用は認められなかったが、臨床検査値異常変動が 2 例にみられた (Table 7)。1 例は本剤投与 3 日後に GOT (正常値: 8~33 U/l) が 12 → 47 U/l, GPT (正常値: 4~33 U/l) が 11 → 75 U/l と上昇し、投与 4 日後に GOT 48 U/l, GPT 100 U/l と更に上昇したため投与を中止した。他の 1 例は、本剤投与 7 日後 (投与終了日) に GPT (正常値: ~35 U/l) が 26 → 80 U/l, γ -GTP (正常値: ~50 U/l) が 82 → 195 U/l に上昇した。いずれも特に処置を必要とせず、本剤投与中止または終了後の再検で改善を認めた。

III. 考 察

皮膚科領域感染症の主たる原因菌は *S. aureus* であ

Table 7. Abnormal laboratory findings (n=28)

Patient		Underlying disease	Laboratory finding
Age (yr)	Sex		
24	M	Atopic dermatitis	GOT (U/l) 12→47→ 48→(22)
		Gilbert's syndrome	GPT (U/l) 11→75→100→(39)
59	M	Renal cancer	GPT (U/l) 26→80→(14) γ-GTP (U/l) 82→195→(51)

Data in parenthesis indicate follow-up results.

り、全ての化膿性病変を対象とした場合、*S. aureus* の分離頻度は50%以上を占める⁶⁾。また、近年皮膚科領域でもMRSAの増加が問題となっており、その頻度は施設や年度によっても大きく違いますが、*S. aureus* 全体の20~40%で、入院患者では外来患者の1.3~2.0倍に見られる⁷⁾。また、二次感染症では検出される菌は多種にわたり、*S. aureus* の他グラム陰性菌の検出率も高くなる⁸⁾。

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し、特にMRSAに対し既存のβ-ラクタム薬より強い抗菌力を示す。今回皮膚科領域感染症から分離されたMSSAに対するMIC₉₀ではIPMにやや劣るが、FMOXと同等であり、MRSAに対するMIC₉₀ではIPMと同等、FMOXより優れていて、本剤は皮膚科領域感染症に対してIPMと同様の有用性が期待された。

動物実験において、ラットに¹⁴C-FK037 20 mg/kg 静注時の皮膚組織内濃度は投与5分後に約26 μg eq./g、血漿中濃度比52%である⁹⁾。注射用セフェム剤の皮膚組織内濃度の血漿中濃度比は40~70%と報告されており⁹⁾、今回の本剤の皮膚組織移行は対血漿比35.2~46.1%で、注射用セフェム剤の標準的値と考えられた。浸出液中には血漿濃度とほぼ同じ濃度が得られている。また、マウスを使った治療実験で高度耐性MRSAによる皮下膿瘍に対し本剤はvancomycinと同様、FMOX、imipenem/cilastatinよりも優れた治療効果を示している⁹⁾。

他の注射用抗菌剤の場合、セフェム系のcefuzonam (CZON)¹⁰⁾は1.0 g 静注時15分~3時間後に皮膚組織内濃度0.5~19.0 μg/g、血清中濃度比は平均約40%、cefepime (CPM)¹¹⁾は1.0 g 点滴静注時投与1時間後に20~26 μg/g、投与3時間後約5 μg/gで血清中濃度比は42~62%、平均約50%であり、本剤とほぼ同じ移行率である。また、カルバペネム系では、mero-

penem (MEPM)¹²⁾ 0.5 g 点滴静注時、投与30分~3時間後に0.3~12.6 μg/g、血漿中濃度比3~57%、平均18%、panipenem/betamipron (PAPM/BP)¹³⁾が0.5 g 点滴静注時、投与30分~3時間後に2.3~7.5 μg/g、血清中濃度比24~97%、平均52%であり、薬剤により差がみられている。

本剤の皮膚組織、浸出液中濃度を今回測定した*S. aureus*のMIC₉₀と比較すると、MSSAに対するMIC₉₀(4 μg/ml)を十分上回り、効果が期待される。MRSAに対してはMIC₉₀(32 μg/ml)の約1/3~1/2の濃度であり、重症感染症に対し効果を期待するには投与量の増量等考慮する必要があるかも知れない。

今回の臨床的検討での有効率は深在性びまん性皮膚感染症(以下Aとす)19例で94.7%、二次感染(以下Bとす)8例は全例有効以上で、全体で有効率96.3%であった。これまでに開発された抗菌剤のA群、B群の効果をみると、CPM¹¹⁾はA群9例中全例有効以上、B群9例中4例有効以上、MEPM¹²⁾ではA群100%(24/24)、B群69.2%(9/13)、PAPM/BP¹³⁾ではA群80.9%(17/21)、B群60.0%(9/15)である。これらと比べるとB群で本剤の有効率が高かったが、二次感染はその基礎疾患などのバックグラウンドがばらつき、少数の症例では結論を下すことはできない。

今回、分離された*S. aureus*のうち、MICの測定できた7株は全てMSSAであった。これら7株に対するFK037のMICは0.78~3.13 μg/mlの範囲にあり、FMOXにやや劣るもののceftazidime (CAZ)より優れた感受性を示した(Table 8)。また、MBCもMIC同様の成績であり、FK037は1.56~3.13 μg/mlと殺菌の抗菌活性を示しており、本剤の血中濃度、皮膚組織内および浸出液中濃度から考えて臨床成績を裏付けるものと考えられる。存続した*S. aureus* 4株のMICは1.56 μg/ml以下(MBC 3.13 μg/ml以下)、CNS 1株、*S. pyogenes* 1株のMIC (MBC)はそれぞれ0.78 (0.78) μg/ml、≤0.025 (≤0.1) μg/ml、その

Table 8. Drug susceptibilities of *Staphylococcus aureus* isolates in this trial
(No. of strains; n=7)

Drug	MIC	MIC*, MBC** ($\mu\text{g/ml}$)										
		≤ 0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
FK037	MIC (MBC)				2	3	2					
						(5)	(2)					
Flomoxef	MIC (MBC)			4	3							
					(7)							
Ceftazidime	MIC (MBC)								5	2		
									(7)			
Methicillin	MIC					2	4	1				

*MIC: agar dilution method **MBC: microdilution broth method

他グラム陰性菌の *Serratia marcescens* および *Proteus mirabilis* 各1株の MIC (MBC) はそれぞれ 0.05 (0.1) $\mu\text{g/ml}$, ≤ 0.025 (0.1) $\mu\text{g/ml}$ と感受性菌であったが、いずれの菌株も潰瘍等二次感染例の原病巣上に存続したものであり、臨床効果は全て有効以上であった。これら病変では浸出液、膿汁が消失しないかぎり *S. aureus* などの消失は困難である。

安全性においては、本剤が投与された組織移行検討3例および臨床検討28例とも副作用は1例もみられず、臨床検査値異常変動として臨床検討例で GOT・GPT および GPT・ γ -GTP の上昇が各1例に認められたのみで、特に問題となる所見はなかった。

また、今回 1.0 g キットサンプルも 10 例の患者に使用しているが、調製時における無菌性の確保や簡便な操作性という点で調製者の負担も軽減され、診療上便利で有用と考えられた。

以上、基礎的・臨床的検討成績より FK037 は皮膚科領域感染症に対する治療薬として有用性が期待され、その臨床用量は本剤の起炎菌に対する抗菌力、体内動態および疾患の病態等から適宜増減する必要はあるが、1日 2.0 g (分2) 7日間投与が常用量と考えられた。

文 献

- Mine Y, et al: *In vitro* antibacterial activity of FK037, a novel parenteral broad-spectrum cephalosporin. J Antibiot 46: 71~87, 1993
- Mine Y, et al: Excellent activity of FK037, a novel parenteral broad-spectrum cephalosporin, against methicillin-resistant staphylococci. J

Antibiot 46: 99~119, 1993

- 日本化学療法学会: 微量液体希釈による MIC 測定法 (微量液体希釈法)。Chemotherapy 38: 102~105, 1990
- 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
- National Committee for Clinical Laboratory Standards: Methods for determining bactericidal activity of antimicrobial agents. NCCLS Document M26-P Vol 7, No. 2, Villanova, 1987
- 神崎寛子, 荒田次郎: 各種感染症における起炎菌(19) 一皮膚感染症一。化学療法の領域 6: 783~789, 1990
- 下江敬生, 鳥越利加子, 山田 啄, 阿部能子, 神崎寛子, 秋山尚範, 荒田次郎: 皮膚科領域における多剤耐性黄色ブドウ球菌の現況について (続報)。Chemotherapy 34: 782~790, 1991
- 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
- 山本康夫, 荒田次郎: 組織内濃度測定の実際(6) 一皮膚一。化学療法の領域 4: 306~310, 1988
- 渡辺晋一, 下妻道郎, 五十棲健, 上田純嗣, 黄 珠玲, 池 享仁, 久木田淳, 中西 浩, 大原国章: 皮膚科領域における L-105 の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 34: 693~700, 1986
- 秋山尚範, 他 (11 施設): 皮膚科領域における Cefepime の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 39 (S-2): 332~337, 1991
- Meropenem 研究班 (代表: 荒田次郎, 11 施設): 皮膚科領域における Meropenem の検討。西日皮膚 54: 770~775, 1992
- 荒田次郎, 他 (21 施設): 皮膚科領域における Panipenem/Betamipron の基礎的・臨床的検討。Jap J Antibiot 45: 197~207, 1992

Evaluation of FK037 in dermatology

Jirō Arata, Hisanori Akiyama and Eiichi Makino
Department of Dermatology, Okayama University Medical School
Shikata-cho 2-5-1, Okayama 700, Japan

Hisashi Takahashi, Shinichi Watanabe, Emi Nakamura
and Chie Fukumoto
Department of Dermatology, Teikyo University School of Medicine

Yasumasa Ishibashi, Takashi Eto, Ryoji Watanabe
Ken Iyozumi, Kazuki Kuboe and Misa Matsuda
Department of Dermatology, Faculty of Medicine, The University of Tokyo

Shotaro Harada, Hiroshi Nakanishi, Yasuhiro Kawabata
and Hideshi Torii
Department of Dermatology, Kanto Teishin Hospital

Yoshiaki Hori, Hisashi Kokuba, Jun Tsujita
and Tetsuo Matsuda
Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Kyushu University

FK037, a new parenteral cephalosporin, was evaluated from the dermatological aspects.

1) Minimum inhibitory concentrations (MICs) of FK037, imipenem (IPM) and flomoxef (FMOX) were determined against 32 strains of *Staphylococcus aureus* isolated from skin infections. The MIC₉₀ of FK037 against 16 strains of methicillin-sensitive *S. aureus* was 4 μg/ml, being similar to FMOX and slightly inferior to IPM in activity. Against 16 strains of methicillin-resistant *S. aureus*, the MIC₉₀ of FK037 was 32 μg/ml. This was similar to IPM and slightly superior to FMOX in activity.

2) Skin and exudate levels of the drug were 8.0~10.7 μg/g and 15.4~23.7 μg/ml, 3 hours and 2.4~2.8 hours after the administration of FK037 in a dose of 1.0g by intravenous drip infusion over a period of 1 hour, respectively. The ratios of skin and exudate levels to plasma levels were 0.35~0.46 (n=2) and 1.05~1.27 (n=2), respectively.

3) FK037 was used clinically in 28 patients with skin and skin structure infections. Most patients were treated in a dose of 1.0g twice daily by intravenous drip infusion over a period of 1 hour. The clinical efficacy was evaluated in 27 patients. The overall clinical efficacy was 96.3%. The bacteriological response rate was 72.4%. There were no adverse reactions. Abnormal laboratory findings were observed in 2 cases: elevations of GOT • GPT and GPT • γ-GTP in each case.