

【臨床試験】

呼吸器感染症に対する meropenem を対照とした
doripenem の第 III 相二重盲検比較試験

齋藤 厚¹⁾・渡辺 彰²⁾・中田紘一郎³⁾・小田切繁樹⁴⁾・青木 信樹⁵⁾・松島 敏春⁶⁾
河野 茂⁷⁾・那須 勝⁸⁾・中島 光好⁹⁾・山口 惠三¹⁰⁾・嶋田甚五郎¹¹⁾

¹⁾琉球大学大学院医学研究科感染症制御学講座分子病態感染症学分野(現 日本赤十字社長崎原爆諫早病院*)

²⁾東北大学加齢医学研究所呼吸器腫瘍研究分野

³⁾虎の門病院内科(現 東邦大学医学部呼吸器内科)

⁴⁾神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器内科(現 小田切呼吸器科クリニック)

⁵⁾信楽園病院内科, ⁶⁾川崎医科大学呼吸器内科(現 倉敷第一病院呼吸器センター)

⁷⁾長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染分子病態学講座

⁸⁾大分大学医学部感染分子病態制御講座, ⁹⁾浜松 CPT 研究所

¹⁰⁾東邦大学医学部微生物学教室, ¹¹⁾聖マリアンナ医科大学

(平成 17 年 1 月 24 日受付・平成 17 年 3 月 17 日受理)

新規の注射用カルバペネム系抗菌薬である doripenem(DRPM)の呼吸器感染症に対する有効性,安全性を検討する目的で,meropenem(MEPM)を対照薬として,無作為化,二重盲検並行群間,非劣性比較試験を実施した。DRPMを1回250mg1日2回(DRPM群),またはMEPMを1回500mg1日2回(MEPM群)いずれも7日間投与(点滴静注)した。得られた成績は以下のとおりである。

1. 臨床効果

有効性評価対象例193例に対する有効率は,DRPM群92.7%(89/96例),MEPM群90.7%(88/97例)であり,DRPMのMEPMに対する臨床効果の非劣性が検証された。

2. 細菌学的効果

有効性評価対象例193例のうち,原因菌の消長の評価が可能であった91例における消失率は,DRPM群86.0%(37/43例),MEPM群95.8%(46/48例)であり,両薬剤群間に有意差は認められなかった。

3. 安全性

安全性については,有害症状と臨床検査値異常変動に分けて評価した。有害症状評価対象例218例における副作用(症状)発現率は,DRPM群8.1%(9/111例),MEPM群6.5%(7/107例)であった。また,臨床検査値異常変動評価対象例217例における副作用(臨床検査値)発現率は,DRPM群23.4%(26/111例),MEPM群25.5%(27/106例)であった。いずれの副作用発現率においても,両薬剤群間に有意差は認められなかった。

以上の成績のとおり,呼吸器感染症の治療において,DRPM1回250mg1日2回7日間投与は,MEPM1回500mg1日2回7日間投与と同等の優れた治療効果(非劣性)を示した。

Key words: doripenem, meropenem, respiratory tract infection, double-blind study

Doripenem(DRPM,一般名:ドリベネム水和物)は,塩野義製薬株式会社において創製された新規注射用カルバペネム系抗菌薬であり,カルバペネム骨格の4位にメチル基を有し,3位はスルファモイルアミノメチル置換ピロリジニルチオ基で修飾されている(Fig. 1)。本薬剤は,グラム陽性菌,グラム陰性菌および嫌気性菌に対して,幅広い抗菌スペクトルを有し^{1,2)},その抗菌活性は強い^{3,4)}。特に緑膿菌に対する抗菌活性では,imipenem 耐性株や ceftazidime 耐性株に対してカルバ

ペネム系抗菌薬の中で最も強いことが報告されている³⁾。

平成7年2月から全国規模の研究会が組織され,第II相試験が開始された。内科領域,泌尿器科領域,外科領域および産婦人科領域における各種感染症を対象に,前期第II相試験および後期第II相一般臨床試験が実施され,本薬剤の有効性および安全性についての検討が行われた。これらの一般臨床試験において,呼吸器感染症に対する1回250mg1日2回投与による成績は,慢性呼吸器疾患の二次感染に対する有効率が

*長崎県諫早市多良見町化屋 986 2

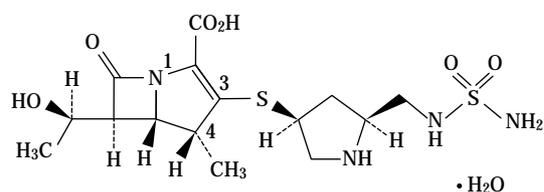


Fig. 1. Chemical structure of doripenem.

前期第II相試験で90.9% (20/22例)⁷⁾, 後期第II相一般臨床試験で94.1% (16/17例)⁷⁾であり, 後期第II相一般臨床試験でのみ対象とした肺炎に対する有効率が86.8% (33/38例)⁷⁾であった。

また, 後期第II相一般臨床試験と並行して, 慢性呼吸器疾患の二次感染を対象に「抗菌薬臨床評価のガイドライン」⁸⁾に則った臨床推奨用量の検討として, 1回250mg 1日2回投与を推定臨床推奨用量とし, 1回500mg 1日2回投与との対比による14日間投与(点滴静注)の用量検討試験を実施した。その結果, 1回250mg 1日2回投与による有効率は100.0% (36/36例), 95%信頼区間は90.3~100.0%であり, 有効率の数値ならびにその推定精度の観点から, 1回250mg 1日2回投与が臨床推奨用量として妥当であることが確認された⁸⁾。

以上の成績をふまえ, 呼吸器感染症に対するDRPM 1回250mg 1日2回投与による有効性及び安全性を客観的に評価することを目的とし, meropenem (MEPM, 一般名: メロペネム三水合物) 1回500mg 1日2回投与を対照薬とした多施設共同の無作為割付けによる二重盲検並行群間比較を実施したので, その成績を報告する。

なお, 本試験は各医療機関の治験審査委員会の承認を得るとともに, 平成9年3月27日より施行された「医薬品の臨床試験の実施の基準(GCP)」⁹⁾を遵守して実施した。

I. 対象と方法

1. 対象

平成12年11月から平成14年6月までに本試験に参画した56医療機関 (Table 1)を受診し, 慢性呼吸器疾患の二次感染または肺炎と診断された20歳以上79歳以下の入院患者を対象として検討した。なお, 慢性呼吸器疾患の二次感染または肺炎は「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法」¹⁰⁾の基準を満たすこととし, かつ薬効評価に適しているとされる中等症の症例とした。

また, 感染症状の程度が重症で薬効の評価に適さない患者や, てんかんの既往あるいは痙攣を伴う中枢神経系の疾患を治験開始時に有している患者などは対象から除外した。

2. 患者の同意

本試験の実施に先立ち, 患者に試験の目的および方法, 予期される効果および危険性などについて説明文書を手渡して十分説明したうえで, 試験参加について自由意思による同意を文書で得た。

3. 治験薬剤および薬剤の割付け

治験薬剤は下記の2群とした。

①被験薬: DRPM 250mg (力価)/バイアル

②対照薬: MEPM 500mg (力価)/バイアル

本試験に使用したMEPMは住友製薬株式会社より提供を受け, 被験薬, 対照薬とも同一バイアルおよび同一包装資材を使用して, 外観上の識別を不能とした。

治験薬の割付けについては, 薬剤割付け責任者が置換ブロック法を用いた無作為割付けを行い, 薬剤割付け責任者が割付け表を試験終了後開錠時まで保管した。緊急時に対応するために設けたEmergency Keyは治験依頼者が保管した。なお, 割付けた両薬剤の識別不能性の確認・保証は薬剤割付け責任者が行った。また, 試験開始前および試験終了後の両薬剤の製剤試験は京都薬科大学微生物学教室(西野武志教授)に依頼し, いずれも規格に適合することが確認された。

4. 投与量, 投与期間および投与方法

1) 投与量

両薬剤の1日投与量は, 被験薬群(DRPM群)がDRPM 1回250mg 1日2回, 対照薬群(MEPM群)がMEPM 1回500mg 1日2回とした。

2) 投与期間

「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法」¹⁰⁾に従い, DRPM群, MEPM群ともに7日間連続投与とした。ただし, 患者が同意を撤回した場合や, 下記項目のいずれかに該当し, 治験責任医師/治験分担医師が有害事象が発現し, 中止すべきと判断した場合, 基礎疾患・合併症が悪化し, 中止すべきと判断した場合, 治療目的が達成されたと判断した場合, 症状の改善が得られず, 継続投与が不適切と判断した場合などには投与を中止することとした。

3) 投与方法

治験責任医師/治験分担医師はDRPMおよびMEPMの皮内反応検査結果がいずれも陰性であることを確認したうえで, 1回1バイアルを100mL以上(100~300mL)の生理食塩液に溶解して, 1日2回(計2バイアル), 30~60分間かけて点滴静注した。

5. 併用薬剤

安全性に対する配慮から他のカルバペネム系抗菌薬において禁忌とされているバルプロ酸ナトリウム(抗てんかん薬)の併用は禁止とした。

また, 有効性評価に影響を及ぼすと判断される他の抗菌薬, 副腎皮質合成ステロイド薬, ヒト免疫グロブリン製剤, コロニー刺激因子製剤の併用を禁止した。ただし, 副腎皮質ホルモン薬については, 以前から使用されており, 増量がなく, かつその投与量がプレドニゾロン換算で10mg/日以下であれば, 継続投与による併用を認めることとした。

その他, 本試験の薬効評価に影響を及ぼすと考えられ

Table 1. Institutions participating

Institution	Principal investigator
Asahikawa Red Cross Hospital	Akihiko Honma
Iwate Medical University, School of Medicine	Yukio Tanifuji
Mizusawa Hospital	Kotarou Itakura
Sendai Kousei Hospital	Yoshihiro Honda
Shiogama Municipal Hospital	Shigeru Itahashi
Saiseikai Yamagatasaisei Hospital	Hiroaki Takeda
Sanyudo Hospital	Hideki Ikeda
Aizu General Hospital	Kazunao Niiduma
Takeda General Hospital	Yoshiki Anazawa
Ohta Nishinouchi Hospital	Takashi Ohta
	Yoshifumi Matsuura
Kasumigaura Hospital	Akira Ohishi
Seiransou Hospital	Takefumi Saito
Higashiutsunomiya Hospital	Kazuhisa Okada
Saitama Medical School Hospital	Yoshio Sakamoto
Mitsui Memorial Hospital	Hiroshi Kino
Tokyo Women's Medical University Hospital	Atsushi Nagai
Doai Memorial Hospital	Yasuyuki Sano
Kugayama Hospital	Hiroshi Sugiura
Juntendo University Hospital	Yoshinosuke Fukuchi
Toranomon Hospital	Koichiro Nakata
Tokyo Medical Center	Ryoichi Kato
Kyorin University Hospital	Shin Kawai
Kanagawa Prefecture Midwives and Nurses Training School Hospital	Yasushi Nakazawa
Yokohamaminami Kyousai Hospital	Toshiki Shimada
Kanagawa Prefectural Cardiovascular and Respiratory Diseases Center Hospital	Kenichi Takahashi
St. Marianna University Hospital	Shigeki Odagiri
Niigata University Hospital	Yuji Watanuki
Nishi-Niigata Chuo National Hospital	Satoru Takahashi
Shinrakuen Hospital	Eiichi Suzuki
Sado General Hospital	Koichi Wada
Yamanashi Prefectural Central Hospital	Nobuki Aoki
Shinshu University Hospital	Fumihide Iwata
Hamamatsu University Hospital	Yoshihiro Miyashita
Tenryu Hospital	Keishi Kubo
Nagoya University, School of Medicine	Kingo Chida
Nagoya City University Hospital	Hiroshi Hayakawa
Nagoya Ekisaikai Hospital	Yoshinori Hasegawa
Aichi Prefectural Aichi Hospital	Yasuo Yamada
Osaka City University Hospital	Masashi Yamamoto
Nara Medical University Hospital	Hiroshi Saito
Kawasaki Medical University Hospital	Kazuhito Hirata
Kawasaki Medical University Kawasaki Hospital	Mitsuru Konishi
Tottori University, School of Medicine	Yoshito Niki
	Nirou Okimoto
	Hidemi Teramoto
	Eiji Shimizu
Matsue Red Cross Hospital	Satoshi Kosaba
	Toshikazu Ikeda
Fukuoka University Hospital	Minoru Yoshida
Minami-fukuoka Hospital	Tomoaki Iwanaga
	Tougo Ikeda
Kurume University Hospital	Tohru Rikimaru
Oomuta Hospital	Akira Kaziki
Fukuokahigashi Hospital	Kiyoshi Ninomiya
Saga University Hospital	Shinichiro Hayashi
Nagasaki University Hospital	Kazunori Tomono
	Yoshitsugu Miyazaki
Sasebo General Hospital	Yoshihiro Yamamoto
Oita Prefectural Hospital	Tohru Yamazaki
Oita Hospital	Hiroshi Kohno
Oita University Hospital	Hiroyuki Nagai
University of the Ryukyus University Hospital	Masao Tateyama
Total	56 institutions

る他の薬剤（非ステロイド性解熱消炎鎮痛薬，フロセミド，ブメタニドなどのループ利尿薬）を新たに併用することは避けることとした。ただし，非ステロイド性解熱消炎鎮痛薬については，治療上やむをえない場合には少数回の投与を認めることとした。

6. 調査項目および調査時期

1) 患者の背景調査

治験薬投与開始前に，生年月日，体重，入院区分，性別（妊娠，妊娠の可能性および授乳の有無），被験者識別コード，感染症診断名とその感染症重症度，基礎疾患・合併症とその重症度，皮内反応検査の結果，現病歴，治験薬投与開始前7日以内の抗菌化学療法，除外基準抵触の有無および抵触している場合の該当項目とその内容などについて調査した。

2) 自覚症状，他覚所見の観察

投与開始前，投与期間中および投与終了時（または中止時）に，体温，咳嗽，喀痰量，喀痰性状，呼吸困難，胸痛，胸部ラ音，脱水症状およびチアノーゼの経過を確認した。さらに，可能な範囲で投与終了（または中止）の1週後（追跡時）の経過についても，調査した。

3) 細菌学的検査

投与開始前と投与終了時（または中止時）に，細菌の分離・同定および菌数測定を原則として各医療機関にて実施した。各医療機関にて分離した菌株は可能な限り検査集中実施機関において，再同定ならびに DRPM および各種抗菌薬の感受性測定を実施することとした。なお，MIC の測定は日本化学療法学会標準法¹⁰⁾（ 10^6 CFU/mL）に準じて行った。

また，肺炎と診断された症例については，各医療機関にて *Mycoplasma*，*Chlamydia* については血清抗体価検査を，*Legionella* については血清抗体価検査または尿中抗原検査を実施した。

4) 臨床検査

投与開始前と投与終了時（または中止時）に，胸部 X 線撮影，赤血球数，ヘモグロビン，ヘマトクリット，白血球数とその分画，血小板数，CRP，AST（GOT），ALT（GPT），ALP，総ビリルビン， γ -GTP，乳酸脱水素酵素（LDH），ロイシンアミノペプチダーゼ（LAP），BUN，血清クレアチニン，血清電解質（Na，K，Cl），尿蛋白，尿糖の検査をすることとした。動脈血ガス（PaO₂，PaCO₂，pH），赤沈（1時間値）については可能な限り実施することとし，寒冷凝集反応については肺炎の場合のみ実施することとした。

治験薬投与開始後，臨床検査値に異常変動が認められた場合には，投与開始時の値または施設基準値に復するまで追跡調査をした。異常変動の有無は，日本化学療法学会「抗菌薬による治験症例における副作用，臨床検査値異常の判定基準」¹¹⁾に準じて判定した。

肺炎における胸部 X 線については，「呼吸器感染症に

おける新規抗微生物薬の臨床評価法」⁹⁾に準拠して胸部 X 線点数を判定した。

5) 有害症状

投与期間中ならびに投与終了時（または中止時）に自覚症状および他覚所見を調査し，有害症状の有無を確認した。有害症状が発現した場合には，速やかに適切な処置をとるとともに，投与開始前の状態にほぼ回復するまで，あるいは問題のないレベルに達したと判断されるまで追跡調査を行い転帰を確認した。

7. 評価

1) 感染症重症度および基礎疾患・合併症重症度

「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法」⁹⁾に準拠して，「軽症」，「中等症」，「重症」の3段階で判定した。

2) 臨床効果

投与終了時（または中止時）までの自覚症状，他覚所見および検査所見の推移をもとに「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法」⁹⁾に準拠して，「有効」，「無効」の2段階または判定不能で判定した。

また，臨床効果が有効であった場合には，投与終了（または中止）の1週後（追跡時）の自覚症状，他覚所見ならびに検査所見等を，投与終了時（または中止時）のそれらと比較し，下記のいずれかに判別した。

- ①再燃・再感染なし：投与終了（中止）時に軽快（治癒）していた感染所見の再燃・再感染が認められない
- ②再燃・再感染あり：投与終了（中止）時には軽快（治癒）していた感染所見の再燃・再感染が認められる
- ③判定不能：投与終了（中止）後の抗菌化学療法の影響等により評価が困難な場合
- ④不明：追跡調査のない症例

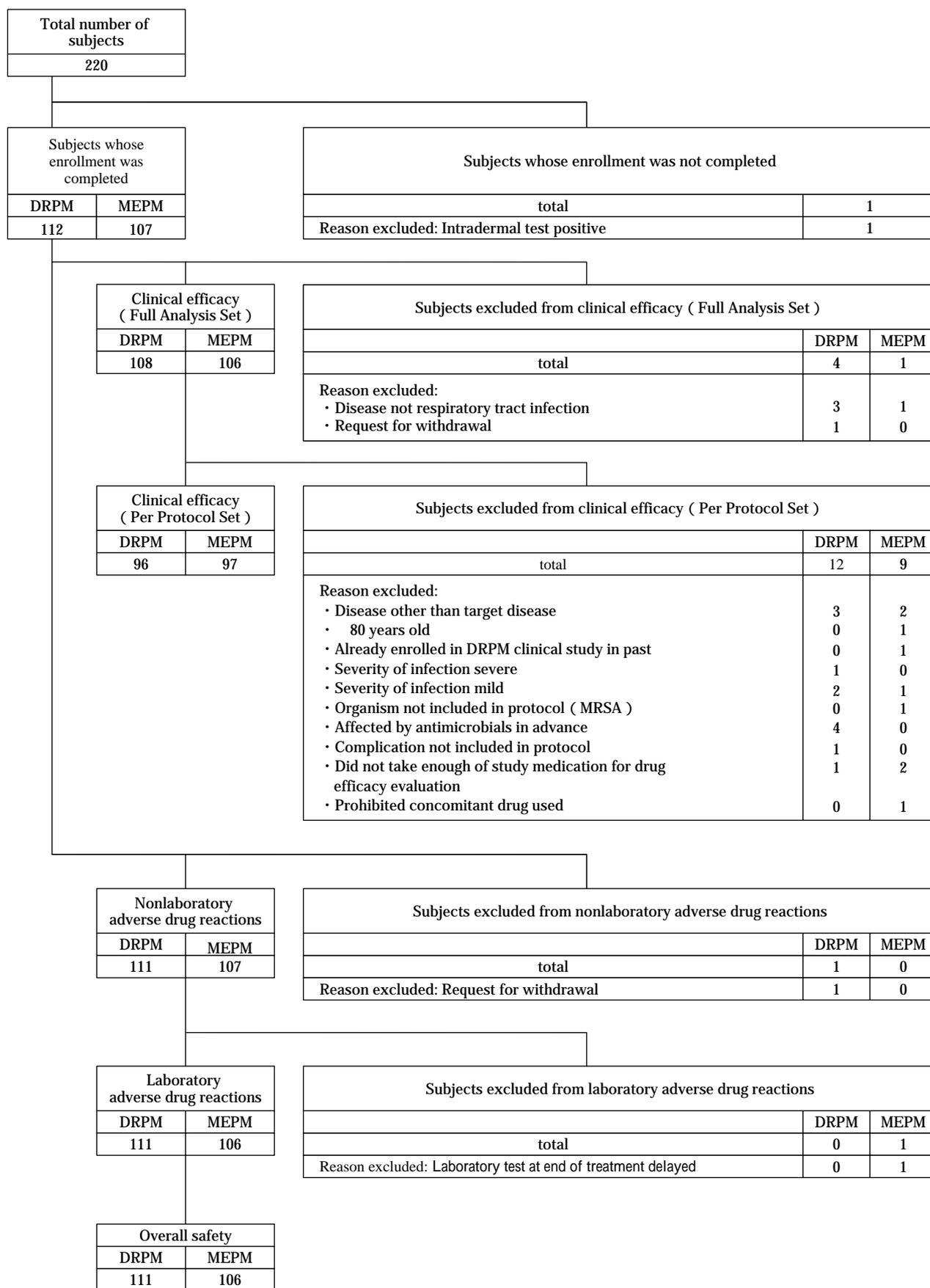
3) 細菌学的効果

投与終了時（または中止時）における原因菌の消長を観察し，「消失（推定消失）」，「減少（一部消失）」，「不変」，「不明」で判定した。また，投与後出現菌が認められた場合には，「菌交代現象（出現菌による炎症所見を伴わない場合）」，「菌交代症（出現菌による炎症所見を伴う場合）」のいずれかに判別した。

4) 有害事象

有害事象の程度は，有害症状と臨床検査値異常変動のそれぞれについて，日本化学療法学会「抗菌薬による治験症例における副作用，臨床検査値異常の判定基準」の一部変更について¹²⁾に準じて判定した。

また，治験薬との因果関係を，患者の状態，基礎疾患・合併症，既往歴，併用薬剤，投与との時間的關係等を勘案し，「関係がある」，「多分関係がある」，「関係があるかもしれない」，「多分関係がない」，「関係がない」の5段階で判定し，「関係がある」，「多分関係がある」，「関係があるかもしれない」と判定されたものを副作用として



DRPM: doripenem, MEPM: meropenem

Fig. 2. Case distribution.

Table 2. Reasons for withdrawal and dropout

Reason	Treatment	
	DRPM	MEPM
Adverse event	2	1
No change or aggravation	4	4
Adverse event + no change or aggravation	0	2
Did not meet inclusion criteria or violated exclusion criteria	2	1
Apparent new infection	1	0
Request for withdrawal before treatment	1	0

DRPM: doripenem, MEPM: meropenem

扱った。

5) 概括安全度

統一判定として、各症例ごとに全投与期間を通じて発現した副作用（症状および臨床検査値）の程度により、「安全である（副作用が認められなかった場合）」、「ほぼ安全である（副作用の程度が軽度の場合）」、「やや問題がある（副作用の程度が中等度の場合）」、「問題がある（副作用の程度が重度の場合）」の4段階または判定不能で判定した。

8. 症例の取り扱いと固定

治験調整委員会および薬剤割付け責任者の立会いのもと、医学専門家により、各症例ごとに判定・評価の妥当性および各観察、評価項目間の整合性の検討を行った。症例検討による疑義事項については、治験責任医師/治験分担医師に再確認したうえで、取り扱いを決定し、最終固定とした。不完全症例に関しては、「GCP不遵守症例」、「不適格症例」、「未投与症例」、「投与後観測値のない症例」、「中止症例」、「処置違反症例」、「処置不遵守症例」、「脱落・追跡不能症例」および「主要変数の測定値が利用不可能な症例」に区分した。

すべての症例が固定された後、割付け責任者により割付け表が開封された。

9. 統計解析

統計解析は塩野義製薬株式会社解析センターにて行った。

主要評価項目とした臨床効果の有効率については、同等限界を10%とする、いわゆるハンディキャップ方式によって、DRPMのMEPMに対する非劣性を検証した。また、非劣性が検証できた場合には、有効率を直接確率計算法を用いて、DRPMのMEPMに対する優越性も検証した。これらの検定は片側検定で行い、有意水準はともに0.025とした。その他の有効性、安全性の主な解析は直接確率計算法により2薬剤間で比較した。これらの検定は両側検定で行い、有意水準は0.05とした。なお、患者背景因子など投与前の両薬剤群間の偏りを点検する場合は、検定の有意水準を0.15とした。

II. 試験成績

1. 症例構成

解析対象例の症例構成および解析除外内容を Fig. 2 に示した。

総集積症例220例のうち、1例は皮内反応陽性のため治験薬割付けにいたらなかった。また、治験薬が割付けられた登録症例219例のうち1例は、治験薬投与前に同意が撤回されたため、すべての解析から除外された。この1例を除いた218例（DRPM群111例、MEPM群107例）全例が有害症状の評価対象例となったが、MEPM群の1例において投与終了時の検査が規定の時期に実施されなかったため、臨床検査値異常変動の評価対象例は217例（DRPM群111例、MEPM群106例）となった。各症例における全投与期間を通じて発現した副作用（症状および臨床検査値）の程度により統一判定を行った概括安全度の評価対象例は、217例（DRPM群111例、MEPM群106例）となった。

治験実施計画書に適合した有効性評価対象例は193例（DRPM群96例、MEPM群97例）となった。また、併せて実施した有効性の最大解析対象例は214例（DRPM群108例、MEPM群106例）となった。

7日間の治験薬投与を完了しなかった中止例における理由を Table 2 に示した。登録症例219例中、治療目的達成以外の理由で投与中止となった症例は18例（DRPM群10例、MEPM群8例）であった。

2. 患者背景因子

有効性評価対象例193例における患者背景因子を Table 3 に示した。いずれの項目においても、両薬剤群間で有意な偏りは認められなかった。

投与開始前の体温、咳嗽、喀痰量、喀痰性状、呼吸困難、胸痛、胸部ラ音、脱水症状、チアノーゼ、胸部X線点数、白血球数、赤沈、CRP、PaO₂ および PaCO₂ の15項目を Table 4 に示した。脱水症状、胸部X線点数、赤沈および PaCO₂ の4項目において両薬剤群間で有意な偏りが認められ、DRPM群における症状・所見の程度がMEPM群に比して重かった。それ以外の項目においては、両薬剤群間で有意な偏りは認められなかった。

Table 3. Patient profiles (1)

Item		No. of subjects (%)		Statistical test ^{a)}
		DRPM	MEPM	
Gender	male	65	60	Pe = 0.4520
	female	31	37	
Age (yr)	20 - < 30	0	2	Pw = 0.4534
	30 - < 40	8	8	
	40 - < 50	2	3	
	50 - < 60	22	11	
	60 - < 70	29	34	
	70 - < 80	35	39	
Body weight (kg)	< 40	12	4	Pw = 0.8943
	40 - < 50	27	39	
	50 - < 60	29	26	
	60 - < 70	14	11	
	70	8	10	
	unknown	6	7	
Diagnosis	chronic bronchitis with infection	5	5	Pc = 0.4134
	bronchiectasis with infection	11	6	
	bronchial asthma with infection	1	5	
	emphysema with infection	6	4	
	pulmonary fibrosis with infection	1	1	
	old pulmonary tuberculosis with infection	10	6	
	other chronic respiratory disease with infection	1	0	
	bacterial pneumonia	61	70	
chronic respiratory tract infection	bacterial pneumonia	35	27	Pe = 0.2198
		61	70	
Severity of infection	moderate	96	97	
Underlying disease or complications	none	10	18	Pe = 0.1518
	yes	86	79	
Antimicrobials in advance	no	54	65	Pe = 0.1810
	yes	41	32	
	unknown	1	0	
Infection	monomicrobial	42	45	Pc = 0.4412
	polymicrobial	2	5	
	unknown	52	47	
Body temperature ()	< 37.0	8	10	Pw = 0.4273
	37.0 - < 37.5	11	14	
	37.5 - < 38.5	48	48	
	38.5 - < 39.0	17	12	
	39.0	12	13	
Cough	-	3	3	Pw = 0.3492
	+	61	55	
	++	32	39	
Volume of sputum	-	6	8	Pw = 0.4277
	+	39	46	
	++	37	27	
	+++	8	10	
	++++	4	5	
	unknown	2	1	
Property of sputum	-	6	8	Pw = 0.5966
	mucous	8	10	
	mucous purulent	33	33	
	purulent	47	46	
	unknown	2	0	

DRPM: doripenem, MEPM: meropenem

^{a)} Pc: χ^2 test, Pe: Fisher's exact probability test, Pw: Wilcoxon signed rank test

Table 4. Patients profiles (2)

Item	No. of subjects		Statistical test ^{a)}	
	DRPM	MEPM		
Dyspnea	-	52	62	Pw = 0.5363
	+	34	16	
	++	10	19	
Chest pain	-	74	78	Pe = 0.5943
	+	22	18	
	unknown	0	1	
Rales	-	28	26	Pw = 0.3173
	+	52	46	
	++	16	24	
	unknown	0	1	
Dehydration	-	79	87	Pe = 0.1387
	+	17	9	
	unknown	0	1	
Cyanosis	-	89	91	Pe = 0.7670
	+	7	5	
	unknown	0	1	
Chest X-ray findings	1	1	0	Pw = 0.0232
	2	3	7	
	3	10	22	
	4	21	23	
	5	13	9	
	6	11	5	
	7	1	4	
	8	1	0	
WBC (/mm ³)	< 8000	16	17	Pw = 0.3743
	8000 - < 10000	24	19	
	10000 - < 15000	43	40	
	15000 - < 20000	7	15	
	20000	6	6	
ESR (mm/h)	< 20	6	4	Pw = 0.1045
	20 - < 40	9	15	
	40 - < 60	9	16	
	60	55	42	
	unknown	17	20	
CRP (mg/dL)	< 0.7	1	2	Pw = 0.4268
	0.7 - < 5.0	16	6	
	5.0 - < 10.0	19	26	
	10.0 - < 20.0	47	48	
	20.0	13	15	
PaO ₂ (mmHg)	< 40	0	1	Pw = 0.7619
	40 - < 60	14	10	
	60 - < 80	19	17	
	80	8	8	
	unknown	55	61	
PaCO ₂ (mmHg)	< 49	40	30	Pe = 0.0460
	49	1	6	
	unknown	55	61	

DRPM: doripenem, MEPM: meropenem

^{a)} Pe: Fisher's exact probability test, Pw: Wilcoxon signed rank test

有効性評価対象例 193 例のうち、投与開始時の原因菌を特定することができた症例は 94 例 (DRPM 群 44 例, MEPM 群 50 例) であった。この投与開始時の原因菌の分布において、両薬剤群間で有意な偏りは認められなかった (Table 5)。

また、94 例から分離された 101 株の原因菌のうち、MIC が測定できた株は 79 株 (DRPM 群由来株 37 株, MEPM 群由来株 42 株) であった。DRPM 群由来株における DRPM の MIC 値が MEPM 群由来株に比して高く、偏りが認められたが、MEPM の MIC 値の分布については両

Table 5. Distributions of causative organisms

Causative organism		No. of subjects		Statistical test ^{a)}
		DRPM	MEPM	
Gram-positive bacteria	<i>Staphylococcus aureus</i>	1	1	Pc = 0.6926
	<i>Streptococcus pyogenes</i>	0	1	
	<i>Streptococcus constellatus</i>	0	1	
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	14	17	
	subtotal	15	20	
Gram-negative bacteria	<i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>	4	1	
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	3	
	<i>Enterobacter cloacae</i>	2	0	
	<i>Haemophilus influenzae</i>	15	17	
	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	1	1	
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4	3	
	subtotal	27	25	
Polymicrobial infection	<i>S. pneumoniae + M (B) catarrhalis</i>	0	1	
	<i>S. pneumoniae + E. cloacae</i>	0	1	
	<i>S. pneumoniae + H. influenzae</i>	2	2	
	<i>E. faecalis + P. aeruginosa</i>	0	1	
	subtotal	2	5	
Total		44	50	

DRPM: doripenem, MEPM: meropenem

^{a)} Pc: chi square test

薬剤群間で偏りは認められなかった (Table 6)。

3. 臨床効果

1) 臨床効果

有効性評価対象例 193 例における臨床効果を検討した (Table 7)。DRPM 群 96 例中「有効」89 例、「無効」7 例で有効率は 92.7%，MEPM 群 97 例中「有効」88 例、「無効」9 例で有効率は 90.7% であり、DRPM の MEPM に対する非劣性が検証された ($P_n = 0.0033$)。なお、DRPM の MEPM に対する優越性検証では、有意差は認められなかった ($P_e = 0.4060$)。

背景因子の 5 項目 (脱水症状、胸部 X 線点数、赤沈、 PaCO_2 、投与前原因菌) において偏りがみられたが、両薬剤群の間で交互作用が存在するか否かを Breslow-Day 検定によって点検したが、5 項目すべてにおいて交互作用の存在は認められなかった。このため、当該項目での偏りを調整した Mantel-Haenszel 型の検定により非劣性を検証したところ、両薬剤群間の分布の偏りを調整しても DRPM の MEPM に対する非劣性が検証された。

また、併せて実施した有効性の最大解析対象例 214 例における臨床効果 (Table 8) においても、有効率は DRPM 群 88.9% (96/108 例)、MEPM 群 86.8% (92/106 例) であり、DRPM の MEPM に対する非劣性が検証された ($P_n = 0.0049$)。

臨床効果が「有効」であった 177 例については、再燃・再感染の有無の判別を行った。判定不能および不明の判断を除き、再燃・再感染の有無の判別が可能であった症例は 99 例であった (Table 9)。再燃・再感染の認められ

た症例は DRPM 群で 5 例 (11.4%，5/44 例)、MEPM 群で 4 例 (7.3%，4/55 例) であり、再燃・再感染が認められた症例の割合について両薬剤群間で有意差は認められなかった ($P_e = 0.5054$)。

2) 背景因子別臨床効果

疾患別の臨床効果を検討した (Table 10)。慢性呼吸器疾患の二次感染における DRPM 群の有効率は 94.3% (33/35 例)、MEPM 群の有効率は 92.6% (25/27 例)、肺炎における DRPM 群の有効率は 91.8% (56/61 例)、MEPM 群の有効率は 90.0% (63/70 例) であり、いずれの疾患においても、両薬剤群間で有意差は認められなかった ($P_e = 1.0000$ および $P_e = 0.7705$)。

基礎疾患・合併症の有無、治験薬投与開始 7 日前の抗菌化学療法の有無別臨床効果を検討した (Table 11)。基礎疾患・合併症の有無別、治験薬投与開始 7 日前の抗菌化学療法の有無別のいずれにおいても、両薬剤群間で有意差は認められなかった。

3) 原因菌別臨床効果

投与開始時の原因菌を特定することができた 94 例において原因菌別臨床効果を検討した (Table 12)。単独菌感染におけるグラム陽性菌検出例での DRPM 群の有効率は 100.0% (15/15 例)、MEPM 群の有効率は 95.0% (19/20 例) であり、グラム陰性菌検出例での DRPM 群の有効率は 88.9% (24/27 例)、MEPM 群の有効率は 96.0% (24/25 例) であり、いずれにおいても両薬剤群間で有意差は認められなかった ($P_e = 1.0000$ および $P_e = 0.6110$)。複数菌感染 7 例に対しては、両薬剤群ともすべて有効例で

Table 6. Susceptibility of causative organisms to doripenem and meropenem

Tested drug	Treatment group	No. of strains	MIC (µg/mL)													Statistical test ^{a)}	
			0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100		> 100
DRPM	DRPM	37	9	5	2	7	7	5	2	0	0	0	0	0	0	0	Pw = 0.0780
	MEPM	42	16	4	8	7	2	2	2	0	1	0	0	0	0	0	
MEPM	DRPM	37	11	5	11	3	5	1	1	0	0	0	0	0	0	0	Pw = 0.2844
	MEPM	42	17	8	7	4	3	2	0	0	1	0	0	0	0	0	

DRPM: doripenem, MEPM: meropenem

^{a)} Pw: Wilcoxon signed rank test

あった。

4) 自覚症状, 他覚所見, 炎症所見検査値の改善度

体温, 咳嗽, 喀痰量, 喀痰性状, 呼吸困難, 胸痛, 胸部音, 脱水症状, チアノーゼ, 胸部 X 線点数 (感染症診断名が肺炎の場合のみ), 白血球数, 赤沈および CRP の各症状・所見の程度について, 投与開始前から投与終了時 (または中止時) の程度の変化量を求めた。各項目の変化量は, 投与終了時 (または中止時) に症状が消失した場合に「消失」, 症状が 1 段階以上に改善した場合に「改善」, 症状が不変または悪化した場合に「不変・悪化」の 3 カテゴリーに分類し, これらの変化量の分布を Wilcoxon 順位和検定により 2 薬剤群間で比較した (Table 13)。いずれの自覚症状, 他覚所見, 炎症所見検査値においても, 両薬剤群間で有意差は認められなかった。

4. 細菌学的効果

有効性評価対象例 193 例のうち, 原因菌の消長の評価が可能であった 91 例における細菌学的効果を検討した (Table 14)。DRPM 群 43 例中「消失 (推定消失)」37 例, 「減少 (一部消失)」2 例, 「不変」4 例で消失率は 86.0%, MEPM 群 48 例中「消失 (推定消失)」46 例, 「減少 (一部消失)」1 例, 「不変」1 例で消失率は 95.8% であり, 判定の分布, 消失率のいずれにおいても両薬剤群間で有意差は認められなかった (Pw = 0.0986 および Pe = 0.1425)。

さらに, この 91 例から分離された 97 株 (DRPM 群 45 株, MEPM 群 52 株) における菌の消長を検討した (Table 15)。グラム陽性菌 (5 菌種: 41 株) では, MEPM 群の *Enterococcus faecalis* の 1 株のみ「存続」であった。グラム陰性菌 (6 菌種: 56 株) では, DRPM 群における *Haemophilus influenzae* の 1 株, *Haemophilus parainfluenzae* の 1 株, *Pseudomonas aeruginosa* の 4 株, MEPM 群における *P. aeruginosa* の 2 株がそれぞれ「存続」であった。グラム陽性菌とグラム陰性菌の合計 97 株における消失率は, DRPM 群 86.7% (39/45 株), MEPM 群 94.2% (49/52 株) であり, 両薬剤群間に有意差は認められなかった (Pe = 0.2955)。

投与終了時に投与後出現菌が認められ, 菌交代症と判別された症例は, DRPM 群で投与後出現菌として *E. faecalis* と *Klebsiella pneumoniae* が検出された 1 例のみであった。

5. 安全性

1) 副作用 (症状)

有害症状の評価対象例 218 例 (DRPM 群 111 例, MEPM 群 107 例) における副作用 (症状) 発現率を検討した (Tables 16, 17)。218 例中 68 例において有害症状の発現がみられ, 16 例における有害症状が副作用 (症状) と判断された。副作用 (症状) 発現率は, DRPM 群 8.1% (9/111 例), MEPM 群 6.5% (7/107 例) であり, 両薬剤群間に有意差は認められなかった (Pe = 0.7966)。

発現した副作用 (症状) は, DRPM 群では嘔気, 発疹が各 2 件, 嘔吐, 口角炎, 下痢, 口内炎, 舌荒れ, 発赤, 血圧低下, 血管痛が各 1 件, MEPM 群では喘息発作, 下痢, 血圧上昇, 陰部掻痒症, 掻痒感, 皮膚掻痒症, 便秘, 間質性肺炎が各 1 件であった。いずれの副作用 (症状) も軽度または中等度であり, 予後不良となる副作用 (症状) はなかった。なお, 重篤な副作用と判断された副作用 (症状) は, MEPM 群における間質性肺炎のみであった。

2) 副作用 (臨床検査値)

臨床検査値異常変動の評価対象例 217 例 (DRPM 群 111 例, MEPM 群 106 例) における副作用 (臨床検査値) 発現率を検討した (Tables 18, 19)。217 例中 66 例において臨床検査値異常変動の発現がみられ, 53 例における臨床検査値異常変動が副作用 (臨床検査値) と判断された。副作用 (臨床検査値) 発現率は, DRPM 群 23.4% (26/111 例), MEPM 群 25.5% (27/106 例) であり, 両薬剤群間に有意差は認められなかった (Pe = 0.7539)。

発現した副作用 (臨床検査値) はすべて軽度であり, 2% 以上の症例で発現がみられた副作用 (臨床検査値) は, DRPM 群では好酸球増多, AST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上昇であり, MEPM 群では好酸球増多, AST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上昇, ALP 上昇, γ -GTP 上昇, LAP 上昇であった。患者の協力が得られ, 追跡し得た症例においては, 投与終了後に速やかに正常化または改善が確認できた。

3) 概括安全度

概括安全度の評価対象となった 217 例 (DRPM 群 111 例, MEPM 群 106 例) における安全率は, DRPM 群 95.5% (106/111 例), MEPM 群 97.2% (103/106 例) であり (Table 20), 判定の分布, 安全率のいずれにおいても両薬剤

Table 7. Clinical efficacy (Per Protocol Set)

Treatment group	No. of subjects	Clinical efficacy		Clinical efficacy ^{a)} (%)	Statistical test ^{b)}	95% C.I. ^{c)}	Difference in clinical efficacy (%) 95% C.I. ^{c)}
		effective	ineffective				
DRPM	96	89	7	92.7	Pn = 0.0033 Pe = 0.4060	[85.6, 97.0]	2.0
MEPM	97	88	9	90.7		[83.1, 95.7]	[- 5.8, 9.8]

DRPM: doripenem, MEPM: meropenem

a) Clinical efficacy: effective/No. of subjects × 100

b) Pn: Handicap test (Equivalence margin 10%), Pe: Fisher's exact probability test

c) C.I.: Confidence interval

Table 8. Clinical efficacy (Full Analysis Set)

Treatment group	No. of subjects	Clinical efficacy			Clinical efficacy ^{a)} (%)	Statistical test ^{b)}	95% C.I. ^{c)}	Difference in clinical efficacy (%) 95% C.I. ^{c)}
		effective	ineffective	unevaluable				
DRPM	108	96	10	2	88.9	Pn = 0.0049 Pe = 0.3975	[81.4, 94.1]	2.1
MEPM	106	92	13	1	86.8		[78.8, 92.6]	[- 6.7, 10.9]

DRPM: doripenem, MEPM: meropenem

a) Clinical efficacy: effective/No. of subjects × 100

b) Pn: Handicap test (Equivalence margin 10%) Pe: Fisher's exact probability test

c) C.I.: Confidence interval

Table 9. Posttherapy follow-up

Treatment group	No. of subjects	Recurrence or reinfection		Recurrence or reinfection ^{a)} (%)	Statistical test ^{b)}	95% C.I. ^{c)}
		no	yes			
DRPM	44	39	5	11.4	Pe = 0.5054	[3.8, 24.6]
MEPM	55	51	4	7.3		[2.0, 17.6]

DRPM: doripenem, MEPM: meropenem

a) Recurrence or reinfection: yes/No. of subjects × 100

b) Pe: Fisher's exact probability test

c) C.I.: Confidence interval

Table 10. Clinical efficacy by diagnosis

Diagnosis	Treatment group	No. of subjects	Clinical efficacy		Clinical efficacy ^{a)} (%)	Statistical test ^{b)}
			effective	ineffective		
Chronic respiratory tract infection	DRPM	35	33	2	94.3	Pe = 1.0000
	MEPM	27	25	2	92.6	
Chronic bronchitis with infection	DRPM	5	5	0		
	MEPM	5	5	0		
Bronchiectasis with infection	DRPM	11	9	2	81.8	Pe = 0.5147
	MEPM	6	6	0		
Bronchial asthma with infection	DRPM	1	1	0		
	MEPM	5	5	0		
Emphysema with infection	DRPM	6	6	0		
	MEPM	4	4	0		
Pulmonary fibrosis with infection	DRPM	1	1	0		
	MEPM	1	1	0		
Old pulmonary tuberculosis with infection	DRPM	10	10	0	100.0	Pe = 0.1250
	MEPM	6	4	2		
Other chronic respiratory disease with infection	DRPM	1	1	0		
	MEPM	0	0	0		
Bacterial pneumonia	DRPM	61	56	5	91.8	Pe = 0.7705
	MEPM	70	63	7	90.0	

DRPM: doripenem, MEPM: meropenem

a) Clinical efficacy: effective/No. of subjects × 100

b) Pe: Fisher's exact probability test

Table 11. Stratified analysis of clinical efficacy

Item	Treatment group	No. of subjects	Clinical efficacy		Clinical efficacy ^{a)} (%)	Statistical test ^{b)}	
			effective	ineffective			
Underlying disease or complications	yes	DRPM	86	79	7	91.9	Pe = 1.0000
		MEPM	79	72	7	91.1	
	none	DRPM	10	10	0	100.0	Pe = 0.5238
		MEPM	18	16	2	88.9	
Antimicrobials in advance	yes	DRPM	41	38	3	92.7	Pe = 1.0000
		MEPM	32	30	2	93.8	
	no	DRPM	54	50	4	92.6	Pe = 0.7522
		MEPM	65	58	7	89.2	
	unknown	DRPM	1	1	0		
		MEPM	0	0	0		

DRPM: doripenem, MEPM: meropenem

^{a)} Clinical efficacy: effective/No. of subjects × 100^{b)} Pe: Fisher's exact probability test

Table 12. Clinical efficacy, by causative organism

Causative organism	Treatment group	No. of subjects	Clinical efficacy		Clinical efficacy ^{a)} (%)	Statistical test ^{b)}	
			effective	ineffective			
Gram-positive bacteria	<i>S. aureus</i>	DRPM	1	1	0		
		MEPM	1	1	0		
	<i>S. pyogenes</i>	DRPM	0	0	0		
		MEPM	1	1	0		
	<i>S. constellatus</i>	DRPM	0	0	0		
		MEPM	1	1	0		
	<i>S. pneumoniae</i>	DRPM	14	14	0	100.0	Pe = 1.0000
		MEPM	17	16	1	94.1	
	subtotal	DRPM	15	15	0	100.0	Pe = 1.0000
		MEPM	20	19	1	95.0	
Gram-negative bacteria	<i>M (B) catarrhalis</i>	DRPM	4	4	0		
		MEPM	1	1	0		
	<i>K. pneumoniae</i>	DRPM	1	1	0		
		MEPM	3	3	0		
	<i>E. cloacae</i>	DRPM	2	1	1		
		MEPM	0	0	0		
	<i>H. influenzae</i>	DRPM	15	14	1	93.3	Pe = 1.0000
		MEPM	17	16	1	94.1	
	<i>H. parainfluenzae</i>	DRPM	1	1	0		
		MEPM	1	1	0		
<i>P. aeruginosa</i>	DRPM	4	3	1			
	MEPM	3	3	0			
subtotal	DRPM	27	24	3	88.9	Pe = 0.6110	
	MEPM	25	24	1	96.0		
Polymicrobial infection	<i>S. pneumoniae</i> + <i>M (B) catarrhalis</i>	DRPM	0	0	0		
		MEPM	1	1	0		
	<i>S. pneumoniae</i> + <i>E. cloacae</i>	DRPM	0	0	0		
		MEPM	1	1	0		
	<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	DRPM	2	2	0		
		MEPM	2	2	0		
	<i>E. faecalis</i> + <i>P. aeruginosa</i>	DRPM	0	0	0		
MEPM		1	1	0			
subtotal	DRPM	2	2	0			
	MEPM	5	5	0			

DRPM: doripenem, MEPM: meropenem

^{a)} Clinical efficacy: effective/No. of subjects × 100^{b)} Pe: Fisher's exact probability test

Table 13. Improvement in clinical symptoms, signs, and laboratory findings

Item	No. of subjects		Statistical test ^{a)}	
	DRPM	MEPM		
Body temperature	disappeared	68	75	Pw = 0.1103
	improved	14	8	
	unchanged/aggravated	8	5	
	unevaluable	6	9	
Cough	disappeared	50	49	Pw = 0.9525
	improved	16	21	
	unchanged/aggravated	27	24	
	unevaluable	3	3	
Volume of sputum	disappeared	35	40	Pw = 0.9196
	improved	32	22	
	unchanged/aggravated	22	27	
	unevaluable	7	8	
Property of sputum	disappeared	34	40	Pw = 0.8027
	improved	42	32	
	unchanged/aggravated	13	18	
	unevaluable	7	7	
Dyspnea	disappeared	34	21	Pw = 0.1008
	improved	4	5	
	unchanged/aggravated	7	10	
	unevaluable	51	61	
Chest pain	disappeared	21	16	Pw = 0.7600
	unchanged/aggravated	3	3	
	unevaluable	72	78	
Rales	disappeared	51	51	Pw = 0.6434
	improved	5	8	
	unchanged/aggravated	12	13	
	unevaluable	28	25	
Dehydration	disappeared	17	9	Pw = 0.1923
	unchanged/aggravated	0	1	
	unevaluable	79	87	
Cyanosis	disappeared	7	5	/
	unchanged/aggravated	0	0	
	unevaluable	89	92	
Chest X-ray findings	disappeared	9	11	Pw = 0.9628
	improved	45	48	
	unchanged/aggravated	6	8	
	unevaluable	36	30	
WBC (/mm ³)	disappeared	61	61	Pw = 0.8937
	improved	14	17	
	unchanged/aggravated	6	3	
	unevaluable	15	16	
ESR (mm/h)	disappeared	4	6	Pw = 0.9079
	improved	13	13	
	unchanged/aggravated	38	42	
	unevaluable	41	36	
CRP (mg/dL)	disappeared	32	41	Pw = 0.1318
	improved	53	48	
	unchanged/aggravated	10	6	
	unevaluable	1	2	

DRPM: doripenem, MEPM: meropenem

^{a)} Pw: Wilcoxon signed rank test

Table 14. Bacteriological effect

Treatment group	No. of subjects	Bacteriological effect			Eradication ^{a)} (%)	Statistical test ^{b)}	95% C.I. ^{c)}	Difference in eradication (%) 95% C.I. ^{c)}
		eradication (presumptive eradication)	decrease (partially eradication)	persistence				
DRPM	43	37	2	4	86.0	Pe = 0.1425 Pw = 0.0986	[72.1, 94.7]	- 9.8
MEPM	48	46	1	1	95.8		[85.7, 99.5]	[- 21.6, 2.0]

DRPM: doripenem, MEPM: meropenem

^{a)} Eradication: eradication (presumptive eradication) / No. of subjects × 100

^{b)} Pe: Fisher's exact probability test, Pw: Wilcoxon signed rank test

^{c)} C.I.: Confidence interval

Table 15. Bacteriological effect, by causative organism

Causative organism	Treatment group	No. of strains	Bacteriological effect		Eradication ^{a)} (%)	Statistical test ^{b)}	
			eradication	persistence			
Gram-positive bacteria	<i>S. aureus</i>	DRPM	1	1	0		
		MEPM	1	1	0		
	<i>S. pyogenes</i>	DRPM	0	0	0		
		MEPM	1	1	0		
	<i>S. constellatus</i>	DRPM	0	0	0		
		MEPM	1	1	0		
	<i>S. pneumoniae</i>	DRPM	16	16	0		
		MEPM	20	20	0		
	<i>E. faecalis</i>	DRPM	0	0	0		
		MEPM	1	0	1		
subtotal	DRPM	17	17	0	100.0	Pe = 1.0000	
MEPM	24	23	1	95.8			
Gram-negative bacteria	<i>M (B) catarrhalis</i>	DRPM	4	4	0		
		MEPM	2	2	0		
	<i>K. pneumoniae</i>	DRPM	1	1	0		
		MEPM	3	3	0		
	<i>E. cloacae</i>	DRPM	2	2	0		
		MEPM	1	1	0		
	<i>H. influenzae</i>	DRPM	16	15	1	93.8	Pe = 0.4848
		MEPM	17	17	0	100.0	
	<i>H. parainfluenzae</i>	DRPM	1	0	1		
		MEPM	1	1	0		
<i>P. aeruginosa</i>	DRPM	4	0	4			
	MEPM	4	2	2			
subtotal	DRPM	28	22	6	78.6	Pe = 0.2516	
MEPM	28	26	2	92.9			
Total	DRPM	45	39	6	86.7	Pe = 0.2955	
	MEPM	52	49	3	94.2		

DRPM: doripenem, MEPM: meropenem

^{a)} Eradication: eradication / No. of strains × 100

^{b)} Pe: Fisher's exact probability test

群間で有意差は認められなかった (Pw = 0.7700 および Pe = 0.7220)

III. 考 察

カルバペネム系抗菌薬は imipenem/cilastatin (IPM/CS) の上市以降, その抗菌作用の特徴から最も適応となるのは, 多剤耐性グラム陰性桿菌などによる感染症, 複数菌による混合感染, すでに複数の抗菌薬を使用しても

反応が十分でない重症感染症, 原因菌不明で敗血症様の症状を伴う患者など¹³⁾, いわゆる重症・難治性感染症とされてきたが, 近年, ペニシリン系抗菌薬やマクロライド系抗菌薬などに対する多剤耐性肺炎球菌の急増などにより, カルバペネム系抗菌薬が使用される感染症が従来のような重症あるいは院内感染症のみならず, 市中感染症にまで拡大されるようになってきている¹⁴⁾。

Table 16. Nonlaboratory adverse events

	DRPM		MEPM	
	related ^{a)}	not related ^{b)}	related ^{a)}	not related ^{b)}
No. of subjects analyzed	111		107	
No. of subjects with at least one nonlaboratory adverse event	39		29	
Incidence (%)	35.1		27.1	
No. of subjects with at least one nonlaboratory adverse drug reaction	9		7	
Incidence (%)	8.1		6.5	
No. of nonlaboratory adverse events	12	49	8	29
Skin and appendage disorders	2	2	3	2
Blister				1 (0.9)
Seborrheic dermatitis		1 (0.9)		
Pruritus genital		1 (0.9)	1 (0.9)	
Itching			1 (0.9)	1 (0.9)
Pruritus cutaneous			1 (0.9)	
Exanthem	2 (1.8)			
Musculoskeletal system disorders		6		1
Arthralgia		2 (1.8)		
Low back pain		3 (2.7)		1 (0.9)
Bursitis		1 (0.9)		
Central and peripheral nervous system disorders		6		5
Headache		3 (2.7)		4 (3.7)
Headache dull		1 (0.9)		1 (0.9)
Light-headed feeling		2 (1.8)		
Autonomic nervous system disorders	2	2	1	2
Blood pressure increased		1 (0.9)	1 (0.9)	
Palpitation				1 (0.9)
Fall		1 (0.9)		
Redness	1 (0.9)			1 (0.9)
Blood pressure decreased	1 (0.9)			
Psychiatric disorders		8		3
Unrest		2 (1.8)		
Insomnia		6 (5.4)		3 (2.8)
Gastrointestinal system disorders	7	13	2	8
Nausea	2 (1.8)	1 (0.9)		
Vomiting	1 (0.9)	1 (0.9)		
Angular stomatitis	1 (0.9)			
Diarrhea	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (1.9)
Stools watery		1 (0.9)		
Stools loose		1 (0.9)		
Stomatitis	1 (0.9)			
Oral cavity discomfort		1 (0.9)		
Tongue rough	1 (0.9)			
Abdominal pain		1 (0.9)		
Abdominal discomfort		1 (0.9)		
Tongue redness				1 (0.9)
Constipation		5 (4.5)	1 (0.9)	4 (3.7)
Mucosal ulceration				1 (0.9)
Metabolic and nutritional disorders		2		1
Sugar blood level increased		1 (0.9)		
Edema				1 (0.9)
Edema legs		1 (0.9)		
Myo-, endo-, pericardial & valve disorders				1
Myocardial infarction				1 (0.9)
Heart and rhythm disorders		1		
Extra systoles		1 (0.9)		
Respiratory system disorders		2	2	5
Sputum bloody		1 (0.9)		1 (0.9)
Asthmatic attack			1 (0.9)	2 (1.9)
Pleurisy				1 (0.9)
Pleural effusion		1 (0.9)		1 (0.9)
Pneumonia interstitial			1 (0.9)	
Platelet, bleeding & clotting disorders		1		
Epistaxis		1 (0.9)		
Body as a whole-general disorder		5		
Rigors		1 (0.9)		
Chest ache		1 (0.9)		
Pain femoral		1 (0.9)		
Malaise		2 (1.8)		
Application site disorders	1			
Vascular pain	1 (0.9)			
Resistance mechanism disorders				1
Herpes labialis				1 (0.9)
Secondary terms		1		
Abrasions		1 (0.9)		

DRPM: doripenem, MEPM: meropenem

^{a)} Causal relation: Related, Probably related, Possibly related^{b)} Causal relation: Probably not related, Not related

(%) Occurrence: No. of subjects with nonlaboratory adverse drug reactions/No. of subjects analyzed × 100

Table 17. Nonlaboratory adverse drug reaction incidence

Treatment group	No. of subjects	Incidence		Incidence ^{a)} (%)	Statistical test ^{b)}	95% C.I. ^{c)}	Difference in incidence (%) 95% C.I. ^{c)}
		no	yes				
DRPM	111	102	9	8.1	Pe = 0.7966	[3.8, 14.8]	1.6
MEPM	107	100	7	6.5		[2.7, 13.0]	[- 5.3, 8.5]

DRPM: doripenem, MEPM: meropenem

^{a)} Incidence rate: yes/No. of subjects × 100^{b)} Pe: Fisher's exact probability test^{c)} C.I.: Confidence interval

Table 18. Laboratory adverse events

	DRPM		MEPM		
	related ^{a)}	not related ^{b)}	related ^{a)}	not related ^{b)}	
No. of subjects analyzed	111		106		
No. of subjects with at least one laboratory adverse event	32		34		
Incidence (%)	28.8		32.1		
No. of subjects with at least one laboratory adverse drug reaction	26	/	27	/	
Incidence (%)	23.4		25.5		
No. of laboratory adverse events	34	7	43	12	
Hematology	Red blood cell count decreased			2 (1.9)	
	Hematocrit decreased			1 (0.9)	
	White blood cell count decreased		1 (0.9)		2 (1.9)
	Band neutrophil percentage decreased		1 (2.6)		
	Neutrophil percentage decreased		1 (1.4)		1 (1.5)
	Eosinophil percentage increased	10 (9.2)	1 (0.9)	8 (7.7)	1 (1.0)
	Platelet count increased				2 (1.9)
Biochemistry	AST (GOT) increased	11 (9.9)		14 (13.2)	
	ALT (GPT) increased	11 (9.9)	1 (0.9)	9 (8.5)	
	ALP increased	1 (0.9)		4 (3.9)	1 (1.0)
	-GTP increased	1 (0.9)		4 (3.8)	
	LDH increased			1 (1.0)	
	LAP increased			2 (2.4)	
	BUN increased			1 (0.9)	
	Blood creatinine decreased				1 (1.0)
	Serum potassium increased		2 (1.8)		1 (1.0)

DRPM: doripenem, MEPM: meropenem

^{a)} Causal relation: Related, Probably related, Possibly related^{b)} Causal relation: Probably not related, Not related

(%) Occurrence: No. of laboratory adverse drug reactions/No. of subjects in each laboratory test analysis × 100

また、これまではペニシリンから第2世代、第3世代セフェム系抗菌薬へと切り替えていくような段階的、逐次のな投与による治療も行われてきたが、治療の失敗を積み重ねることで感染症が難治化したり、患者状態が悪くなっていくとカルバペネム系抗菌薬でも治療が困難な状態に陥ることもあった。しかしながら、患者の高齢化による compromised host の増大や基礎疾患の複雑多様化が進んでいることから、このような状態に陥ることが予測されるような場合には、カルバペネム系抗菌薬を早

い段階から使用することが推奨されるようになってきており、早急な治療を要する患者においては、難治化する前により確実かつ短期間で治療することが可能となってきた。

これらの細菌感染症の諸問題に対応するべく、いわゆる重症・難治性感染症のみならず、感染所見が明確な入院加療が必要な感染症においても、カルバペネム系抗菌薬の早期治療開始が必要とされるようになってきている。入院加療が必要な感染症の中でも、呼吸器感染症な

Table 19. Laboratory adverse drug reaction incidence

Treatment group	No. of subjects	Incidence		Incidence ^{a)} (%)	Statistical test ^{b)}	95% C.I. ^{c)}	Difference in incidence (%) 95% C.I. ^{c)}
		no	yes				
DRPM	111	85	26	23.4	Pe = 0.7539	[15.9, 32.4]	- 2.0
MEPM	106	79	27	25.5		[17.5, 34.9]	[- 13.5, 9.4]

DRPM: doripenem, MEPM: meropenem

a) Incidence: yes/No. of subjects × 100

b) Pe: Fisher's exact probability test

c) C.I.: Confidence interval

Table 20. Overall safety

Treatment group	No. of subjects	Overall safety				Safety ^{a)} (%)	Statistical test ^{b)}	95% C.I. ^{c)}	Difference in safety (%) 95% C.I. ^{c)}
		safe	almost safe	slight problem	problem				
DRPM	111	77	29	5	0	95.5	Pe = 0.7220 Pw = 0.7700	[89.8, 98.5]	- 1.7
MEPM	106	75	28	3	0	97.2		[92.0, 99.4]	[- 6.7, 3.3]

DRPM: doripenem, MEPM: meropenem

a) Safety: (safe + almost safe)/No. of subjects × 100

b) Pe: Fisher's exact probability test, Pw: Wilcoxon signed rank test

c) C.I.: Confidence interval

らびに複雑性尿路感染症は代表的な感染症となっている。

本試験では、この呼吸器感染症において、DRPM 1回 250 mg 1日2回での有効性および安全性を客観的に評価することを目的に、MEPM 1回 500 mg 1日2回を対照とした本試験を計画し、実施した。なお、対照薬については、薬理作用および体内動態が類似している既存のカルバペネム系抗菌薬の中で、対象疾患、主要原因菌が適応疾患・適応菌種として承認され、安全性・有用性の評価が定まっており、本薬剤と同様に腎デヒドロペプチダーゼ I に安定で腎毒性も少ない単剤型などの条件を満たす薬剤として、MEPM を選定した。

治験薬が割付けられた登録症例数は 219 例であり、治験実施計画書に適合した有効性評価対象例は 193 例 (DRPM 群 96 例, MEPM 群 97 例)であった。臨床効果における有効率は、DRPM 群 92.7% (89/96 例), MEPM 群 90.7% (88/97 例)であり、同等限界を 10% とする、いわゆるハンディキャップ方式により DRPM の MEPM に対する非劣性が検証された。また、併せて実施した有効性の最大解析対象例 214 例における臨床効果においても、有効率は DRPM 群 88.9% (96/108 例), MEPM 群 86.8% (92/106 例)であり、有効性評価対象例 193 例における結果と同様に DRPM の MEPM に対する非劣性が検証された。

疾患別の臨床効果は、慢性呼吸器疾患の二次感染における DRPM 群の有効率は 94.3% (33/35 例), MEPM 群の有効率は 92.6% (25/27 例)であり、肺炎における DRPM 群の有効率は 91.8% (56/61 例), MEPM 群の有効率は 90.0% (63/70 例)であった。いずれの疾患群においても、

呼吸器感染症全体での臨床効果と同様の有効率であった。

細菌学的効果を評価できた症例は、有効性評価対象例 193 例の約半数の 91 例に留まった。一般に呼吸器感染症では、原因菌の特定が困難な症例が多いことから⁷⁾、対象としたすべての症例において細菌学的効果を評価することは現実的に不可能である。事実、これまでに実施された類薬における比較試験においても、臨床効果評価例の半数程度しか細菌学的効果は評価されておらず¹⁵⁻²²⁾、本試験での結果が特異なものではなかった。細菌学的効果の消失率は DRPM 群 86.0% (37/43 例), MEPM 群 95.8% (46/48 例)であり、両薬剤群間で有意差は認められなかった。また、この 91 例から分離された 97 株における菌の消長は DRPM 群 86.7% (39/45 株), MEPM 群 94.2% (49/52 株)の消失率であり、両薬剤群間に有意差は認められなかった。なお、緑膿菌感染例において臨床効果が有効でありながら原因菌が存続した症例がみられたが、このような臨床効果や感受性結果と菌の消失が一致しない症例では、原因菌となった細菌がすでに biofilm を形成しているとの推定もされており、biofilm から遊離した floating 型菌によって発症、感染が増悪する場合、抗菌薬はこの floating 型菌に対して効果を有することから floating 型菌に伴った感染増悪症状は好転したものの、もとの biofilm 中の定着菌は存続したと解釈されている²³⁾。定着緑膿菌を完全に除去することは難しいものの、遊離して感染起炎性となった緑膿菌が消失することで、十分な治療効果を得ることができたものと考えられる。

また、自覚症状・他覚所見の改善度においては、両薬剤群間で有意差は認められていないものの、いずれの薬

剤群においても良好な自覚症状・他覚所見の改善が認められており、臨床効果を支持する成績であると考えられる。

これらの有効性に関する成績を総合的に判断すると、感染防御能が正常な患者における慢性呼吸器疾患の二次感染および肺炎に対して、DRPM 1回 250 mg 1日2回投与はMEPM 1回 500 mg 1日2回投与と同程度の高い有効性を有していると考えられる。

安全性については、副作用(症状)発現率が、DRPM群 8.1%(9/111例)、MEPM群 6.5%(7/107例)であった。本試験は「医薬品の臨床試験の実施の基準(GCP)」を遵守して実施しており、原資料との直接閲覧により原資料に記載されているすべての症状・徴候が、治験責任医師/治験分担医師から有害症状として報告されている。このようにして実施された試験では、従来の試験よりも副作用発現率が高くなることが知られており²⁴⁾、同様に本試験での両薬剤による副作用(症状)発現率はMEPMの臨床試験時の成績(1.8%:47/2,638例)²⁵⁾よりも高い発現率になったものと考えられるが、両薬剤群間に有意な差は認められなかった。発現した副作用は、既存のβラクタム系抗菌薬においても発現が認められているような副作用であり、いずれも軽度または中等度であった。DRPM群では主に器官分類別で消化管障害がみられた。また、カルバペネム系抗菌薬において最も懸念される痙攣の発現もみられなかった。重篤な副作用はMEPM群で間質性肺炎がみられたが、DRPM群では発現しなかった。

副作用(臨床検査値)発現率は、DRPM群 23.4%(26/111例)、MEPM群 25.5%(27/106例)であり、両薬剤群間に有意差は認められなかった。発現した副作用(臨床検査値)はβラクタム系抗菌薬における代表的な検査値異常として知られる肝機能検査値異常や好酸球増多などであり、すべて軽度であった。

概括安全度の安全率は、DRPM群 95.5%(106/111例)、MEPM群 97.2%(103/106例)であり、両薬剤群間に有意差は認められなかった。

本試験で発現した副作用(症状・臨床検査値)において予後不良となるものはなく、問題となる所見も認められなかった。これらの安全性に関する成績を総合的に判断すると、MEPM同様、DRPMは安全性の高い薬剤であると考えられる。

以上の成績のとおり、DRPMの呼吸器感染症に対する有効性、安全性を検討する目的で、MEPMを対照薬として比較試験を実施した結果、DRPMのMEPMに対する臨床効果の非劣性が検証された。また、安全性に関してもDRPMはMEPM同様、安全性の高い薬剤であることが確認された。感染防御能が正常な患者における呼吸器感染症の治療に対し、MEPM 1回 500 mg 1日2回投与の半量である1回 250 mg 1日2回投与により同等の優れた治療効果を有することが示されたDRPMは、グラム陽性菌、グラム陰性菌および嫌気性菌に対する幅広い抗菌ス

ペクトルと強い抗菌活性を有することから、カルバペネム系抗菌薬の中でも最も選択しやすい薬剤となりうるものと考えられる。

文 献

- 1) 吉田 勇, 木村美司, 東山伊佐夫, 他: 各種抗菌薬に対する臨床分離株の感受性サーベイランス 2000年分離グラム陽性球菌および嫌気性に対する抗菌力。日化療会誌 51: 179~208, 2003
- 2) 吉田 勇, 杉森義一, 東山伊佐夫, 他: 各種抗菌薬に対する臨床分離株の感受性サーベイランス 2000年分離グラム陰性菌に対する抗菌力。日化療会誌 51: 209~232, 2003
- 3) 三和秀明, 木村美司, 地主 豊, 他: Doripenemの抗緑膿菌活性。日化療会誌 53(Suppl 1): 80~91, 2005
- 4) Tsuji M, Ishii Y, Yamaguchi K, et al: In vitro and in vivo antibacterial activities of S-4661, a new carbapenem. Antimicrob Agents Chemother 42: 94~99, 1998
- 5) 嶋田甚五郎, 山口恵三, 柴 孝也, 他: Doripenemの前期第II相臨床試験。日化療会誌 53(Suppl 1): 143~156, 2005
- 6) 斎藤 厚, 嶋田甚五郎, 柴 孝也, 他: 内科領域におけるdoripenemの有効性および安全性。日化療会誌 53(Suppl 1): 157~168, 2005
- 7) 砂川慶介, 山口恵三, 柴 孝也, 他: 抗菌薬臨床評価のガイドライン。日化療会誌 46: 410~437, 1998
- 8) 斎藤 厚, 渡辺 彰, 小田切繁樹, 他: 慢性呼吸器疾患の二次感染に対するdoripenemの用量検討試験。日化療会誌 53(Suppl 1): 169~184, 2005
- 9) 日本化学療法学会抗菌薬臨床評価法制定委員会呼吸器系委員会報告: 呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法(案)。日化療会誌 45: 762~778, 1997
- 10) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改正について。Chemotherapy 43: 63~84, 1995
- 11) 日本化学療法学会副作用判定基準検討委員会: 抗菌薬による治験症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準。Chemotherapy 39: 687~689, 1991
- 12) 日本化学療法学会副作用判定基準検討委員会: 「抗菌薬による治験症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準」の一部変更について。日化療会誌 43: 巻頭, 1995
- 13) 相澤信行, 古川恵二: イミペネムの特徴と使い方。medicina 30: 1244~1246, 1993
- 14) 斎藤 厚, 新里 敬: カルバペネム系薬登場から15年が経過して~登場から将来展望~。化学療法の領域 18: 7~11, 2002
- 15) 副島林造, 松島敏春, 川根博司, 他: 呼吸器感染症に対するMK-0787/MK-0791とPiperacillinの薬効比較試験。感染症誌 60: 345~377, 1986
- 16) 原 耕平, 河野 茂, 古賀宏延, 他: 慢性気道感染症に対するpanipenem/betamipronとimipenem/cilastatinの薬効比較試験。Chemotherapy 40: 613~637, 1992
- 17) 原 耕平, 平賀洋明, 大道光秀, 他: 細菌性肺炎に対するpanipenem/betamipronとimipenem/cilastatinの薬効比較試験。Chemotherapy 40: 509~531, 1992
- 18) 原 耕平, 河野 茂, 古賀宏延, 他: 慢性気道感染症に対するmeropenemとimipenem/cilastatin sodiumの薬効比較試験。Chemotherapy 40: 1426~1450, 1992

- 19) 原 耕平, 坂本 晃, 小森清和, 他: 細菌性肺炎に対する meropenem と imipenem/cilastatin sodium の薬効比較試験。Chemotherapy 40: 1346 ~ 1364, 1992
- 20) 松本文夫, 今井健郎, 桜井 磐, 他: 慢性気道感染症に対する biapenem と imipenem/cilastatin の臨床的有用性に関する比較試験。Chemotherapy 43: 63 ~ 84, 1995
- 21) 松本文夫, 今井健郎, 桜井 磐, 他: 細菌性肺炎に対する biapenem と imipenem/cilastatin の臨床的有用性に関する比較試験。Chemotherapy 43: 41 ~ 62, 1995
- 22) 松本文夫, 井上真夫, 桜井 磐, 他: 下部呼吸器感染症に対する biapenem と imipenem/cilastatin の薬効比較試験。日化療会誌 48: 45 ~ 67, 2000
- 23) Kobayashi H: Airway biofilm disease: clinical manifestations and therapeutic possibilities using macrolides. J Infect Chemother 1: 1 ~ 15, 1995
- 24) 河野 茂, 渡辺 彰, 青木信樹, 他: 市中肺炎に対する telithromycin の臨床評価 Levofloxacin を対照薬とした第 III 相二重盲検比較試験。日化療会誌 51: 255 ~ 278, 2003
- 25) 小林宏行, 原 耕平, 熊澤浄一: カルバペネム系抗生物質の意義 Meropenem を中心として。Jpn J Antibiotics 48: 1281 ~ 1294, 1995

Comparative study of doripenem and meropenem in respiratory infections

Phase III double-blind comparative study

Atsushi Saito¹⁾, Akira Watanabe²⁾, Koichiro Nakata³⁾, Shigeki Odagiri⁴⁾,
Nobuki Aoki⁵⁾, Toshiharu Matsushima⁶⁾, Shigeru Kohno⁷⁾, Masaru Nasu⁸⁾,
Mitsuyoshi Nakashima⁹⁾, Keizo Yamaguchi¹⁰⁾ and Jingoro Shimada¹¹⁾

¹⁾Department of Medicine and Therapeutics, Control and Prevention of Infectious Diseases,
Faculty of Medicine, University of the Ryukyus, 207 Uehara, Nishihara-cho, Nakagami-gun, Okinawa, Japan

²⁾Department of Respiratory Medicine, Division of Cancer Control,
Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University

³⁾Department of Internal Medicine, Toranomon Hospital
(Present: Department of Respiratory Diseases, Toho University School of Medicine)

⁴⁾Department of Respiratory Diseases, Kanagawa Prefectural Cardiovascular and
Respiratory Diseases Center Hospital (Present: Odagiri Respiratory Disease Clinic)

⁵⁾Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital

⁶⁾Division of Respiratory Diseases, Department of Internal Medicine, Kawasaki Medical School
(Present: Kurashiki Daiichi Hospital)

⁷⁾Division of Molecular and Clinical Microbiology, Department of Microbiology and Immunology,
Nagasaki University Graduate School of Medical Sciences

⁸⁾Division of Pathogenesis and Disease Control, Department of Infectious Diseases,
Oita University Faculty of Medicine

⁹⁾Hamamatsu Institute of Clinical Pharmacology and Therapeutics

¹⁰⁾Department of Microbiology, Toho University School of Medicine

¹¹⁾St. Marianna University School of Medicine

We evaluated the clinical efficacy and safety of doripenem(DRPM) a new carbapenem for injection, in respiratory infection in a randomized, double-blind, 2-group parallel-group, noninferiority comparative study with meropenem(MEPM). The dosage of DRPM was 250 mg 2 times daily for 7 days (DRPM group) and that of MEPM 500 mg 2 times daily for 7 days (MEPM) Results as follows:

1. Clinical efficacy

Subjects evaluated for clinical efficacy numbered 193. Clinical efficacy in the per-protocol-set was 92.7%(89/96) in the DRPM group 90.7% (88/97) in the MEPM group. DRPM thus demonstrated noninferiority to MEPM.

2. Bacteriological effect

About half of the subjects, or 91, evaluated for clinical efficacy were further evaluated for bacteriological effects. Eradication was 86.0% (37/43) in the DRPM group and 95.8% (46/48) in the MEPM group, no significant difference in eradication between groups.

3. Safety

Subjects were evaluated for nonlaboratory adverse drug reactions numbered 218. The incidence of nonlaboratory adverse drug reactions was 8.1% (9/111) in the DRPM group and 6.5% (7/107) in the MEPM group. Of these 217 were further evaluated for laboratory adverse drug reactions. The incidence of laboratory adverse drug reactions was 23.4% (26/111) in the DRPM group and 25.5% (27/106) in the MEPM group, indicating no significant difference in nonlaboratory or laboratory adverse drug reaction incidence.

DRPM (250 mg 2 times daily for 7 days) is thus considered to have a novel therapeutic effect comparable to MEPM (500 mg 2 times daily for 7 days)