

## 【臨床試験】

## 院内肺炎に対する doripenem の有効性および安全性評価

齋藤 厚<sup>1)</sup>・渡辺 彰<sup>2)</sup>・板橋 繁<sup>3)</sup>・齋藤 武文<sup>4)</sup>・山口佳寿博<sup>5)</sup>・吉村 邦彦<sup>6)</sup>  
 綿貫 祐司<sup>7)</sup>・青木 信樹<sup>8)</sup>・和田 光一<sup>9)</sup>・早川 啓史<sup>10)</sup>・二木 芳人<sup>11)</sup>・原 宏紀<sup>12)</sup>  
 川西 正泰<sup>13)</sup>・河野 茂<sup>14)</sup>・新里 敬<sup>1)</sup>・山口 恵三<sup>15)</sup>・嶋田甚五郎<sup>16)</sup>

<sup>1)</sup>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\*）

<sup>2)</sup>東北大学加齢医学研究所呼吸器腫瘍研究分野

<sup>3)</sup>塩竈市立病院呼吸器科（現 みやぎ県南中核病院呼吸器科）

<sup>4)</sup>茨城東病院呼吸器内科，<sup>5)</sup>慶應義塾大学医学部内科（現 佐野厚生総合病院内科）

<sup>6)</sup>虎の門病院呼吸器科，<sup>7)</sup>神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科

<sup>8)</sup>信楽園病院内科，<sup>9)</sup>西新潟中央病院内科

<sup>10)</sup>天竜病院内科，<sup>11)</sup>川崎医科大学呼吸器内科

<sup>12)</sup>倉敷第一病院内科，<sup>13)</sup>金田病院内科

<sup>14)</sup>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

<sup>15)</sup>東邦大学医学部微生物学教室，<sup>16)</sup>聖マリアンナ医科大学

（平成 17 年 1 月 24 日受付・平成 17 年 2 月 24 日受理）

新規の注射用カルバペネム系抗菌薬である doripenem の院内肺炎に対する治療効果を確認するため、44 歳から 95 歳までの 18 例の症例において、探索的に有効性と安全性の検討を行った。

有効性評価対象となった 15 例における用法・用量は、1 回 500 mg の 1 日 2 回投与例が 10 例、1 日 3 回投与例が 3 例、1 回 1,000 mg の 1 日 2 回投与例が 1 例、また、1 回 500 mg の 1 日 2 回投与で治療を開始し、症状の改善に伴い高齢のため 1 回 250 mg に減量された症例が 1 例であった。これらの症例に対する臨床効果は、1 例を除き全例有効であり、各症例において治療開始時に期待したとおりの臨床効果を得ることができた。

また、本薬剤による副作用（症状）は、1 例において偽膜性大腸炎が認められたのみであり、副作用（臨床検査値）は 5 例において認められ、肝機能検査値における異常変動が主なものであった。

以上の検討より、本薬剤は、院内肺炎の治療薬として有用であることが示唆された。

**Key words:** doripenem, hospital-acquired pneumonia, clinical evaluation

Doripenem (DRPM, 一般名: ドリペネム水和物) 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る。カルバペネム系抗菌薬の中には、体内での安定化のための酵素阻害薬の併用が必要な薬剤もあるが、本薬剤はヒト腎デヒドロペプチダーゼ I (DHP-I) に対して安定であることから<sup>1)</sup>、単剤として使用できる薬剤である。また、従来のカルバペネム系抗菌薬同様、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と強い抗菌活性を有しているが<sup>2-4)</sup>、特に緑膿菌に対する抗菌活性がカルバペネム系抗菌薬の中で最も強く、ceftazidime 耐性緑膿菌や imipenem 耐性緑膿菌に対する抗菌活性も強い<sup>5)</sup>。

本薬剤の全国規模の研究組織による臨床試験は平成 7 年 2 月から開始され、内科領域および泌尿器科領域での臨床試験に続き、対象領域を拡大させた臨床試験が実施され、各種感

染症に対する有効性および安全性の検討が行われた。これらの臨床試験成績の集積により、臨床試験段階における本薬剤の評価は順当に進められてきたが、カルバペネム系抗菌薬は、入院加療が必要な感染症に対して高い治療効果を有する薬剤であり、特に重症・難治性感染症に対しては、その高い治療効果が最も期待される薬剤である。このため、このカルバペネム系抗菌薬として望まれる治療効果を本薬剤において明らかにすべく、今回、重症・難治性感染症の一つとされる院内肺炎に対する治療効果の探索的な確認として、有効性と安全性の検討を目的とした一般臨床試験を実施したので、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 4 月 1 日より施行された「医薬品の臨床試験の実施の基準 (GCP)」を遵守して実施した。

\*長崎県諫早市多良見町化屋 986 2

Table 1. Institutions participating

Institution	Investigators
Tohoku University Hospital	Akira Watanabe Yutaka Tokue
Shiogama City Hospital	Shigeru Itabashi
National East Ibaraki Hospital	Takefumi Saito
Keio University Hospital	Kazuhiro Yamaguchi Ichiro Kawada
Toranomon Hospital	Kunihiko Yoshimura Kouji Narui
Kanagawa Prefectural Cardiovascular and Respiratory Diseases Center Hospital	Yuji Watanuki
Shinrakuen Hospital	Nobuki Aoki Hidemi Ohi
Nishi-Niigata Chuo National Hospital	Koichi Wada Isao Saito
Tenryu Hospital	Hiroshi Hayakawa Yasukatsu Nakano Masahiro Shirai
Kawasaki Medical University Hospital	Yoshito Niki
Kurashiki Daiichi Hospital	Hiroki Hara Keiji Mohri
Kaneda Hospital	Masayoshi Kawanishi
Nagasaki University Hospital	Kazunori Tomono
University of the Ryukyus University Hospital	Katsunori Yanagihara Takashi Shinzato

## I. 対象と方法

### 1. 対象

平成14年8月から平成15年4月までに本治験に参画した14医療機関 (Table 1) に入院し、入院後48時間以上経過してから肺炎を発症した44歳から95歳までの患者18名を対象とした。

本治験で対象とした院内肺炎は、入院後48時間以上経過してから発症したもので、入院時にすでに感染していたものではない肺炎<sup>8)</sup>とし、「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法」<sup>9)</sup>の肺炎の基準を満たし、患者重篤度が重度である症例とした。

また、重篤な基礎疾患・合併症を有する患者や、てんかんの既往のある患者、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治験対象から除外した。

### 2. 患者の同意

本治験の実施に先立ち、患者に治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、治験参加について自由意思による同意を7名は患者本人から文書で得た。また、11名は患者本人から文書同意を得ることが困難であったため、患者の代諾者から同意を文書で得るとともに、可能な限り本人の意思確認を行った。

### 3. 治験薬剤

治験薬剤は、DRPM 250 mg (力価) または 500 mg (力価) を含有するバイアルを用いた。

### 4. 投与方法

対象疾患である院内肺炎は、すでに何らかの危険因子を有する患者で発生し、死亡率が高く、初期治療の成否がその後の治療に大きく影響する重症・難治性感染症である。その治療は、本薬剤と同系統の薬剤では感染部位への十分に確実な薬剤移行を確保するために高用量での治療も行われている。このため、感染部位への移行性、原因菌に対するMICを考慮するとともに、*in vitro* シミュレーション試験<sup>8)</sup>における本薬剤の殺菌効果等の非臨床試験成績をふまえ、本治験の用法・用量は、1回500 mg 1日2~3回の点滴静注 (30~60分間) とした。なお、患者状態により必要と判断された場合には、1回1,000 mg 1日2回までの増量を限度として用法・用量を認めるとともに、腎機能障害、高齢などの理由により必要な場合には減量した用法・用量を認めた。

投与期間は原則7日間以内とし、7日間を超えてさらに本薬剤の投与の必要性を認めた場合には、最長14日間までの投与を行った。治験開始後に患者またはその代諾者が同意を撤回した場合、治験開始後に有効性評価および安全性確保のうえで対象患者として不適格であることが判明した場合、治験開始後に患者の都合等で必要な検査、調査の実施の継続が不可能であることが判明した場合、有害事象発現や基礎疾患・合併症の悪化により治験責任医師/治験分担医師が中止すべきと判断した場合、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、その他治験責任医師/治験分担医師が中止の必要性を認

めた場合には投与を中止することとした。

#### 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 sodium valproate (抗てんかん薬)の併用と、有効性評価に影響を及ぼすと判断される他の抗菌薬の併用を禁止した。なお、副腎皮質ホルモンについては、パルス療法等の大量投与ではなく、プレドニゾロン換算 30 mg/日以下の投与量である場合には併用を認めた。その他、本治験の薬効評価に影響を及ぼすと考えられる他の薬剤(ヒト免疫グロブリン製剤、コロナー刺激因子製剤、免疫抑制薬、非ステロイド性解熱消炎鎮痛薬、furosemide、bumetanideなどのループ利尿薬)を新たに併用することは、治療上やむをえない場合を除いて、避けることとした。

#### 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、入院日、集中治療室への入室の有無、人工呼吸器の装着の有無、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、心拍数、呼吸数、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週間後(追跡時)の経過についても、調査した。なお、投与開始時には平均動脈圧の測定と Glasgow Coma Scale の評価も行い、APACHE II スコア<sup>9)</sup>を算出した。

##### 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(株式会社三菱化学ピーシーエル)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<sup>10)</sup>( $10^6$  CFU/mL)に準じて行った。

また、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、白血球数とその分類、血小板数、CRP、AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、総ビリルビン、 $\gamma$ -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。また、投与開始前には、動脈血ガス(PaO<sub>2</sub>、PaCO<sub>2</sub>、pH)と寒冷凝集反応も実施し、赤沈(1時間値)については可能な限り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」<sup>11)</sup>に準じて判定した。

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」<sup>7)</sup>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、治験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」<sup>7)</sup>に準拠して、「軽症」、「中等症」、「重症」の3段階で判定した。なお、人工呼吸器装着中に発症した院内肺炎や、呼吸不全状態(PaO<sub>2</sub>: 60 mmHg 以下)である場合には、感染症重症度の判定項目とは関係なく、重症と判定した。

患者重篤度表を Table 2 に示す。

##### 2) 臨床効果

「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法」<sup>7)</sup>の臨床効果判定基準は院内肺炎の効果判定に限定して作成された基準ではないため、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、

①有効(感染に伴う自覚症状、他覚所見および検査所見が改善)

②無効(追加治療が必要な場合など、感染に伴う自覚症状、他覚所見および検査所見の改善が不十分)

③判定不能(臨床効果の評価が困難な場合)で判定した。

##### 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。

Table 2. Evaluation of severity

			Severity of infection	Mild ( Satisfies 3 or more criteria )	Moderate	Severe* ( Satisfies 3 or more criteria )
			Body temperature	< 37.5	Cases neither mild nor severe	38.6
			Number of infiltrates on chest radiograph	< 4		6
			WBC	< 10,000/mm <sup>3</sup>		20,000/mm <sup>3</sup>
			CRP	< 10 mg/dL		20 mg/dL
Severity of underlying disease and complications	Mild	No effect on pneumonia onset and course, such as high blood pressure, hyperlipidemia, or mild liver dysfunction.	Mild	Moderate	Severe	
	Moderate	Possibly affecting pneumonia onset and course but not severely, such as mild chronic obstructive pulmonary disease well-controlled diabetes, or chronic nephritis.	Moderate	Moderate	Severe	
	Severe	Affecting pneumonia onset and course significantly, and effects of treatment, such as connective tissue disease, leukemia, malignant disease particularly in advanced stage, congestive heart failure, and chronic airway disease with respiratory insufficiency.	Severe	Severe	Severe	

\*: Case with hospital-acquired pneumonia with ventilation and respiratory failure ( PaO<sub>2</sub> 60 mmHg ) are evaluated as severe.

#### 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『抗菌薬による治療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<sup>12)</sup>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

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は、各症例ごとに行い、疑義事項を治験責任医師/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。

なお、これらの症例検討結果や本治験全体の進行にかかわる判断については、第三者機関として設置した効果

安全性評価委員会[東京女子医科大学感染対策部 戸塚 恭一教授(委員長)、東京慈恵会医科大学薬理学第1 堀 誠治教授、北里大学医学部感染症学 砂川慶介教授]により、逐次評価を受けた。

## II. 結 果

### 1. 有効性

集積した18例の症例一覧をTable 3に示した。

18例のうち、最終的には対象外疾患と判断された1例、有害事象により突然死した1例、基礎疾患治療のため併用禁止薬剤の投与が必要となり中止となった1例を除く15例を有効性の評価対象とした。この15例の平均年齢は77.7歳であり、平均体重は46.3kgであった。いずれの症例も他疾患により入院中に発症した肺炎を有する患者であり、入院から発症までの期間は5日以内が2例、6日以上が13例であった。その感染の経過や治療効果に重大な影響を及ぼす基礎疾患・合併症としては、低蛋白血症を有する症例が1例、肺癌を有する症例が3例、慢性呼吸器疾患を有する症例が2例、慢性呼吸器疾患と心不全等の循環器系疾患を有する症例が3例、循環器系疾患のみを有する症例が4例、その他の疾患を有する症例が2例であった。

用法・用量は、患者状態により各治験責任医師/治験分担医師の判断で選択され、1回500mgの1日2回投与例が10例、1日3回投与例が3例、1回1,000mgの1日2回投与例が1例、また、1回500mgの1日2回投与で治療を開始し、症状の改善に伴い高齢のため1回250mgに減量された症例が1例であった。

Table 3. Clinical results of doripenem treatment

Patient #	Age/Gender Body weight	Dosage and administration Treatment duration ( days )	Severity of infection	Underlying disease/ complication	Clinical efficacy	Microbiological efficacy
01	85/M 61 kg	500 mg × 2 ( 14 infusions ) 8	Moderate	lung cancer, paroxysmal atrial fibrillation, cardiac failure, constipation, deafness APACHE II score: 15	Cure	
02	80/M 53 kg	500 mg × 2 ( 13 infusions ) 7	Moderate	diabetes, angina pectoris, congestive heart failure, gastric cancer, chronic hepatitis C, diabetic retinopathy APACHE II score: 9	Cure	
03	79/F 40 kg	500 mg × 2 ( 13 infusions ) 7	Mild	Alzheimer's disease, decubitus, constipation APACHE II score: 20	Cure	
04	79/M Unknown	500 mg × 2 ( 16 infusions ) 9	Mild	chronic respiratory failure, chronic emphysema, sick sinus syndrome, diabetes APACHE II score: 15	Cure	
05	71/F 37 kg	500 mg × 2 ( 14 infusions ) 7	Severe ( VAP )	respiratory/cardiac failures caused by previous pulmonary tuberculosis, constipation APACHE II score: 13	Cure	
06	95/M Unknown	500 mg × 2 ( 8 infusions ) 250 mg × 2 ( 12 infusions ) 10	Moderate	cardiac failure, bronchial asthma, sequelae of cerebral infarction, anemia, hypoalbuminemia APACHE II score: 37	Cure	
07	78/F 43 kg	500 mg × 2 ( 13 infusions ) 7	Severe ( respiratory failure )	lung cancer, arrhythmia ( supraventricular ) insomnia APACHE II score: 15	Cure	<i>Moraxella catarrhalis</i> ( Eradicated ) New pathogen: -
08	82/M 32 kg	500 mg × 3 ( 30 infusions ) 11	Moderate	chronic heart failure, hemorrhagic gastric ulcer ( postgastrectomy ) APACHE II score: 12	Cure	<i>Klebsiella pneumoniae</i> ( Eradicated ) <i>Enterobacter cloacae</i> ( Eradicated ) New pathogen: -
09	81/M Unknown	500 mg × 2 ( 15 infusions ) 8	Severe ( respiratory failure )	hypoproteinemia, gastric cancer ( post-operation ), hypotension, atrial fibrillation, neurogenic pollakiuria, compressed fracture of lumbar vertebrae, osteoarthritis of lumbar spine, anemia, insomnia, edema APACHE II score: 15	Failure	<i>Escherichia coli</i> ( Eradicated ) New pathogen: -
10	59/M 45 kg	500 mg × 3 ( 24 infusions ) 9	Moderate	sequelae of cerebral infarction, postgastrostomy, congestive heart failure, generalized toxicoderma APACHE II score: 15	Excluded due to nonapplicable disease	

( continue )

11	77/F 47 kg	500 mg × 2 ( 13 infusions ) 7	Mild	unstable angina pectoris, blood-pressure fall, aortic valve stenosis, Alzheimer's disease, hypertension APACHE II score: 7	Cure	
12	67/M 43 kg	500 mg × 3 ( 17 infusions ) 6	Mild	bronchopulmonary aspergillosis, bronchial asthma, bronchiectasis, sequelae of previous pulmonary tuberculosis, chronic respiratory failure, osteoporosis, atrial fibrillation, cardiac failure, hypertension, keratitis, cataract APACHE II score: 14	Not evaluable due to sudden death	
13	69/M 48 kg	500 mg × 3 ( 20 infusions ) 8	Moderate	infantile paralysis (logopathy, quadriplegia) chronic bronchitis APACHE II score: 17	Cure	
14	87/M 43 kg	500 mg × 2 ( 13 infusions ) 7	Moderate	lung cancer, hypertension, diabetes APACHE II score: 11	Cure	
15	78/M Unknown	500 mg × 2 ( 14 infusions ) 7	Moderate	emphysema, bronchiectasis, hypokalemia, allergic rhinitis, cor pulmonale (right cardiac failure), chronic gastritis APACHE II score: 12	Cure	
16	81/F Unknown	500 mg × 3 ( 36 infusions ) 13	Moderate	interstitial pneumonitis, multiple cerebral infarction, senile dementia APACHE II score: 9	Cure	
17	90/M Unknown	500 mg × 2 ( 14 infusions ) 7	Moderate	sequelae of cerebral thrombosis (confined to bed) dementia, pulmonary tuberculosis, cardiac failure, eczema, constipation APACHE II score: 12	Excluded due to concomitant use of prohibited drug	
18	44/M 60 kg	1,000 mg × 2 ( 13 infusions ) 7	Severe (VAP) in ICU	liver cirrhosis, pulmonary hemorrhage, hyperammonemia, hepatic encephalopathy, hepatitis C, atrial septal defect (post-operation), pulmonary hypertension, chronic heart failure, chronic respiratory failure, constipation, insomnia APACHE II score: 12	Cure	<i>Pantoea agglomerans</i> (Eradicated) New pathogen: + <i>Staphylococcus aureus</i> (Apparent new infection)

感染症重症度は、軽症が3例、中等症が8例、人工呼吸器の装着や高度の呼吸不全による重症が4例であり、いずれの患者も重症の基礎疾患・合併症を有する症例であったことから、全例、患者重篤度が重度となる症例であった。

15例における臨床効果は有効が14例、無効が1例であった。原因菌を特定し得た症例は4例であり、*Morax-*

*ella (Branhamella) catarrhalis*, *Escherichia coli*, *Pantoea agglomerans* による単独菌感染が各1例、*Klebsiella pneumoniae* と *Enterobacter cloacae* による複数菌感染が1例であった。いずれの症例も投与後には原因菌が消失した。

有効例のうち、特に良好な治療経過が得られた1回500 mgの2回投与例1例 (Case 05) と3回投与例1例

(Case 08) の症例経過について、解説する。

Case 05( Fig. 1)は、呼吸困難強度のため約1カ月前から入院し、直後より人工呼吸器を装着していた。感染の経過、治療効果に重大な影響を及ぼす合併症として、陳旧性肺結核症に起因する呼吸・心不全を有していた。入院直後に気道感染を起こしていたが、その治癒後も人工呼吸器から離脱できない状態にあった中での院内肺炎の発症であった。

本症例は71歳であり、感染の程度、患者状態などを総合的に判断して、1回500mgの2回投与による7日間の治療が行われた。その結果、臨床症状の改善、胸部X線所見の改善、WBCの正常化、CRPの改善が得られ、投与終了7日後には人工呼吸器が離脱できたことにより、有効と判断された。なお、退院後も在宅酸素療法による通院治療が行われたが、入院以前の通院治療時よりも状態は良好となり、人工呼吸器から離脱できたことがQOLの改善に大きく貢献した症例であった。

Case 08( Fig. 2)は、約2カ月前より上腹部不快・体動困難のため精査目的で入院し、出血性胃潰瘍と診断され、手術を受けていた。感染の経過、治療効果に重大な影響を及ぼす合併症として、慢性心不全を有していた。

本症例は82歳と高齢であったが、体温37.9℃、膿性痰3+、WBC 14,300/mm<sup>3</sup>、CRP 17.9 mg/dL、一側全肺野に及ぶ胸部X線浸潤影など、炎症所見がきわめて重いことから、1回500mgの3回投与による11日間の治療が行われた。その結果、炎症所見と胸部X線浸潤影の改善が得られ、有効と判断された。

## 2. 安全性

### 1) 副作用(症状)

本薬剤による副作用(症状)と判定された症例は1例(発現率5.6%)であった(Table 4)。その症状は中等度の偽膜性大腸炎であり、投与終了6日後の発現であったが、本薬剤の投与終了後、経過観察中の発症であったため、本薬剤との因果関係が「多分関係がある」と判断された。なお、vancomycinによる治療により、偽膜性大腸炎は速やかに改善したが、入院期間の延長が必要となったことから、重篤な有害事象と判断された。

この他、因果関係が否定され、副作用(症状)とは判断されなかった有害症状においても2例重篤な有害事象が発現した(Table 5)。1例は投与終了翌日に原疾患の悪化によりDICにいたり死亡した症例であり、もう1例は基礎疾患の悪化に伴う気道閉塞により、本薬剤投与中に死亡した症例であった。

### 2) 副作用(臨床検査値)

本薬剤による副作用(臨床検査値)と判定された症例は5例(発現率29.4%)であり、肝機能検査値における異常変動が主なものであった(Table 6)。異常変動の程度はすべて軽度であり、いずれも本薬剤の投与終了後に正常化したことが確認された。

### 3) 概括安全度

概括安全度をTable 7に示した。

本薬剤投与中に死亡した1例を除く17例において、「安全である」11例、「ほぼ安全である」5例、「やや問題がある」1例であり、安全率は94.1%(16/17例)であった。

## III. 考察

肺炎は罹患率、死亡率ともに高い疾患であり、その原因菌は多岐にわたる。診断方法については、本邦では長い間ガイドラインがなかったが、日本呼吸器学会から、2000年11月に市中肺炎の診療ガイドラインとなる「成人市中肺炎診療の基本的考え方」<sup>13)</sup>が2002年3月に院内肺炎の診療ガイドラインとなる「成人院内肺炎診療の基本的考え方」<sup>14)</sup>が提唱され、ゴールドスタンダードな診断方法が存在しないとされてきた院内肺炎に対しても、広く肺炎を疑い、早急に治療にあたるのが推奨されるようになった。

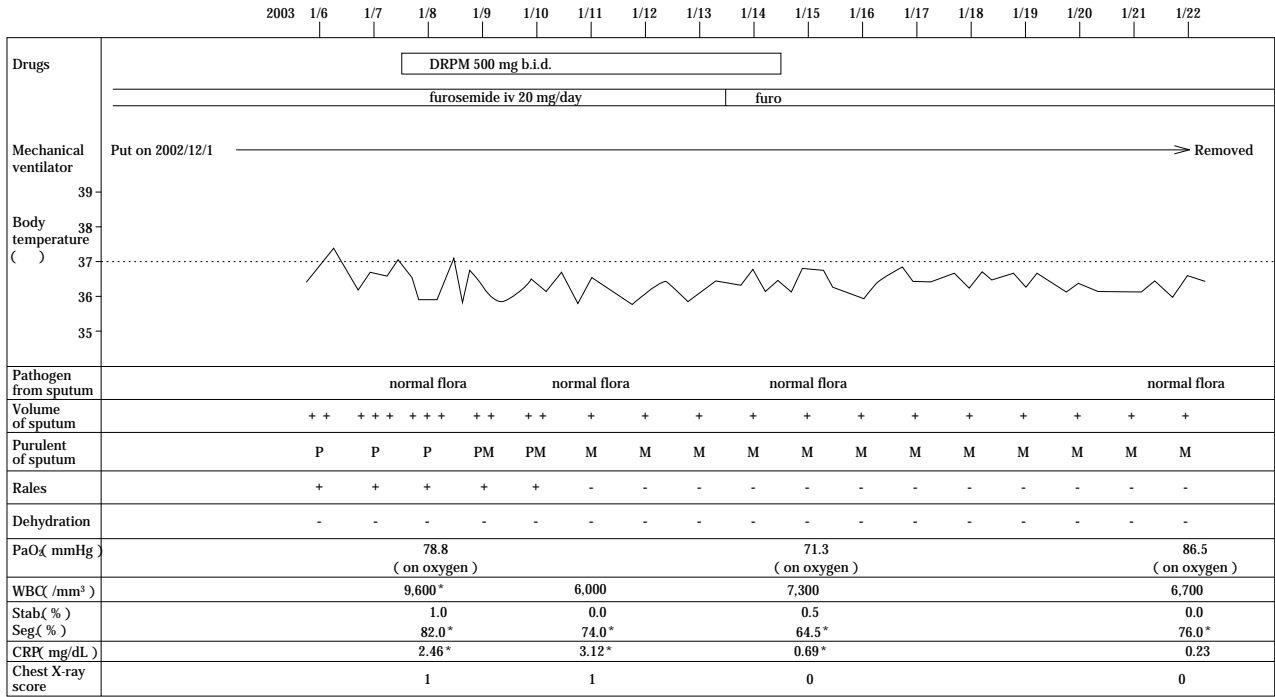
βラクタム系抗菌薬の中でも最も広範な抗菌スペクトル、強い抗菌作用、さらにグラム陽性菌および陰性菌に対するpost-antibiotic effect効果を有するカルバペネム系抗菌薬は、いずれの診療ガイドラインにおいても、治療の重要な選択肢として位置づけられている。特に、最初から確実に有効であると思われる抗菌薬を選択し、投与することが要求される院内肺炎においては、カルバペネム系抗菌薬が果たす役割は大きなものとなっている。

新規注射用抗菌薬であるDRPMは、塩野義製薬株式会社において創製されたカルバペネム系抗菌薬であり、グラム陽性菌、グラム陰性菌いずれに対しても強い抗菌力を有し、嫌気性菌に対しても既存のカルバペネム系抗菌薬と同様の強い抗菌力を有する<sup>2-4)</sup>。また、カルバペネム系抗菌薬の中で最もバランスのとれた抗菌力を有している<sup>2-4)</sup>ことから、原因菌が特定できない段階から使用せざるをえない状況下において、その治療効果が期待される薬剤である。

今回、われわれは、このDRPMにおける院内肺炎に対する治療効果を確認するべく、探索的に有効性と安全性の検討を行った。院内肺炎に対する治療効果は、文献的にはカルバペネム系抗菌薬による単剤での治療効果として2~8割の数値が示されているが<sup>15-17)</sup>、基礎疾患・合併症などによる患者状態や原因菌により大きく異なる。このため、われわれは登録した症例について逐次その有効性と安全性を確認し、第三者機関である効果安全性評価委員会にてその判断の妥当性の評価を受けながら、18例の症例を集積した。

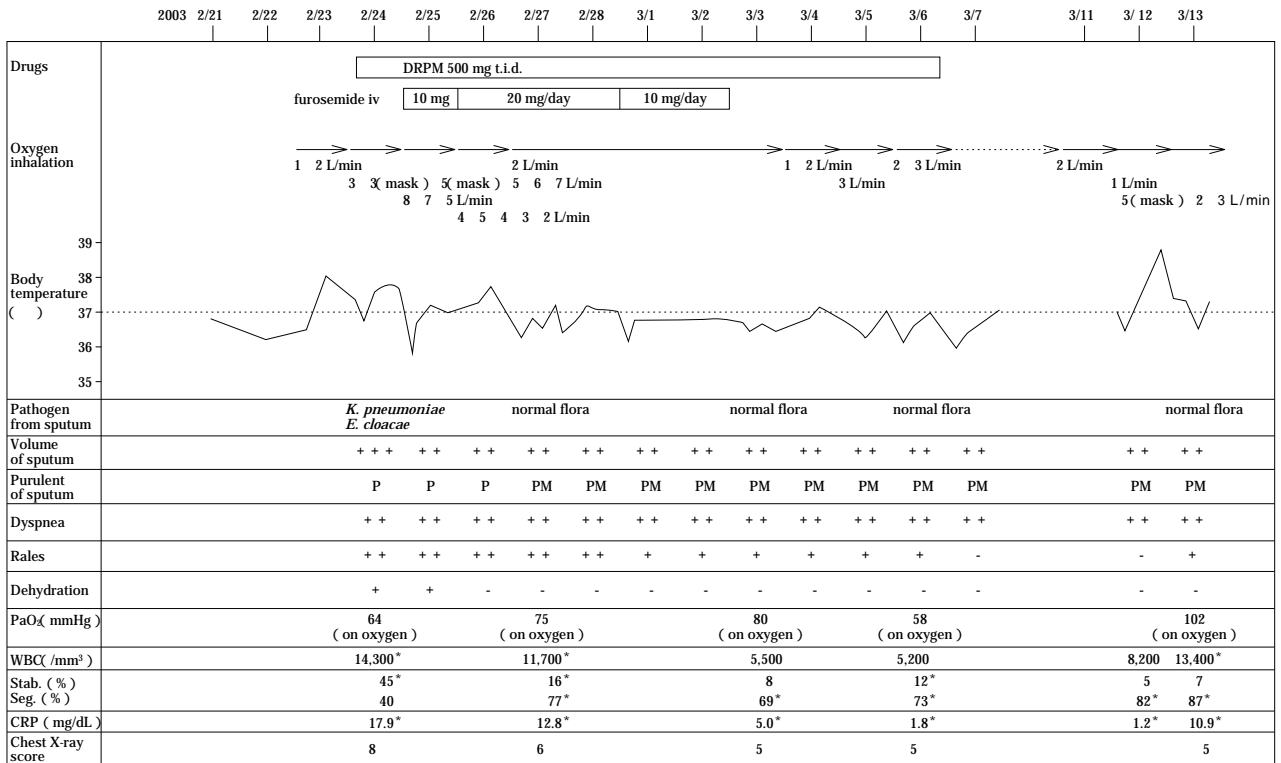
集積した18例のうち、最終的には対象外疾患と判断された1例、有害事象により突然死した1例、基礎疾患治療のため併用禁止薬剤の投与が必要となり中止となった1例を除く15例を有効性の評価対象とした。15例における臨床効果は、1例を除き全例有効例であり、治療開始時

Fig. 1. Treatment course in case 05 ( 71 Y, female, 37 kg )



\*: abnormal

Fig. 2. Treatment course in case 08 ( 82 Y, male, 32 kg )



\*: abnormal



Table 4. Nonlaboratory adverse drug reactions

No.	Age/ Gender	Dosage and administration Treatment duration ( days )	Symptom	Day of appearance <sup>1)</sup>	Severity	Action taken	Prognosis <sup>2)</sup>	Relationship to drug
08	82/M	500 mg × 3 ( 30 times ) 11	Pseudomembranous colitis	16	Moderate ( Serious )	Other medication ( Vancomycin 2 g/day )	Disappeared on day 13	Probable

<sup>1)</sup> Counted from initiation of treatment ( Day 0 ) <sup>2)</sup> Counted from initiation of appearance ( Day 0 )

Table 5. Synopsis of mortality

No.	Age/ Gender	Daily dose Therapy duration ( days )	Cause of death	Severity	Day of appearance <sup>1)</sup>	Day of death <sup>2)</sup>	Relationship to drug
10	59/M	500 mg × 3 9	DIC	Severe ( Serious )	Day 9	Day 5	Not related
12	67/M	500 mg × 3 6	Airway obstruction	Severe ( Serious )	Day 6	Day 0	Not related

<sup>1)</sup> Counted from initiation of treatment ( Day 0 ) <sup>2)</sup> Counted from initiation of appearance ( Day 0 )

Table 6. Laboratory adverse drug reactions<sup>1, 2, 3</sup>

No.	Age/ Gender	Dosage and administration Treatment duration ( days )	Abnormal items	Values			
				pre		at end	follow-up
02	80/M	500 mg × 2 7	eosinophil ( % )	0	<u>9</u>	<u>8</u>	5
05	71/F	500 mg × 2 7	GOT ( IU/L )	21	17	<u>51</u>	21
			GPT ( IU/L )	9	10	<u>40</u>	16
06	95/M	500 mg × 2 4 250 mg × 2 6	GOT ( IU/L )	25	<u>56</u>	<u>39</u>	27
			GPT ( IU/L )	13	<u>43</u>	<u>35</u>	28
			Total Bilirubin ( mg/dL )	0.3	<u>1.6</u>	<u>1.2</u>	0.8
07	78/F	500 mg × 2 7	-GTP ( IU/L )	44	<u>80</u>	<u>82</u>	52
16	81/F	500 mg × 3 13	GOT ( IU/L )	18	28	<u>45</u>	30

Underlined values are abnormal.

<sup>1)</sup> Severity was slight in all cases.

<sup>2)</sup> No action was taken in any cases.

<sup>3)</sup> Relationship to the drug was "probable" in all cases.

Table 7. Overall safety

No. of patients	Overall safety				Safety <sup>a)</sup> ( % )	95% C.I. <sup>b)</sup> [ 71.3, 99.9 ]
	safe	almost safe	slight problem	problem		
17	11	5	1	0	94.1	[ 71.3, 99.9 ]

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

<sup>b)</sup> C.I.: Confidence interval

に担当医師が期待したとおりの臨床効果を得ることができた。無効であった1例(Case 09)は、胸部X線等の陰影のほか、担当医師が本症例の前に本薬剤により治療した症例に比べて炎症所見が軽く、81歳という年齢を考慮して、1回500mgの2回投与が選択された症例であった。37台の微熱が続き、CRPは上昇し、血液検査上の改善なく、胸部X線も改善しないことから無効と判定された。担当医師の見解どおり、熱型の改善はあまりなかったものの、一般にCRPは炎症所見としてその上昇・改善が遅れて動くことが知られていること、本症例においてもWBCは投与3日後には $23,000/\text{mm}^3$ から $13,500/\text{mm}^3$ に減少していたことより、改善傾向は示していたものと考えられた。また、胸部X線画像上も治療開始3日後にいったん増悪することはしばしばみられることである。このため、本症例の効果判定は無効と判定されたが、投与回数を増やすことにより、十分な臨床効果を発揮することができた症例ではないかと考える。

18例の集積症例において、副作用(症状)は、1例において偽膜性大腸炎が認められたのみであった。副作用(臨床検査値)は5例において8件認められ、その内訳はAST(GOT)上昇が3件、ALT(GPT)上昇が2件、 $\gamma$ -GTP上昇、血清ビリルビン上昇、好酸球増多が各1件であった。これらの副作用に遷延したものはなく、いずれの副作用も既存のカルバペネム系抗菌薬において報告されている種類のものであった。なお、偽膜性大腸炎は重篤な有害事象と判断されたが、偽膜性大腸炎は類薬でも知られる副作用であり、適切な処置により回復することなどから、本薬剤特有の問題とは考えられないものであった。

以上の検討より、本薬剤は院内肺炎の治療薬として高い治療効果を得ることができる薬剤であることが示唆された。また、本治験において、これまでに検討した臨床試験に加えて新たに安全性に懸念を与える問題点は示唆されなかった。臨床試験の段階での検討のため、多数の症例数での検討にはいたらなかったものの、医療の現場において満足できる治療薬の一つになりうることを示す成績が得られたものと考えられる。

#### 文 献

- 1) 山野佳則, 川井悠唯, 湯通堂隆: Doripenem のヒト dehydropeptidase-I に対する安定性。日化療会誌 53 (Suppl 1) 92~95, 2005
- 2) 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菌に対する抗菌力。日化療会誌 51: 179~208, 2003

- 3) 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
- 4) 佐藤剛章, 辻 雅克, 岡崎健一, 他: Doripenem の *in vivo* 抗菌力。日化療会誌 53 (Suppl 1) 71~79, 2005
- 5) 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
- 6) American Thoracic Society: Hospital-acquired pneumonia in adults: diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventative strategies. *Am J Respir Crit Care Med* 153: 1711~1725, 1995
- 7) 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
- 8) 藤村亨滋, 木村美司, 吉田 勇, 他: Doripenem の *in vitro* 抗菌力。日化療会誌 53 (Suppl 1) 57~70, 2005
- 9) Knaus W A, Draper E A, Wagner D P, et al: APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 13: 818~829, 1995
- 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 29: 76~79, 1981
- 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) 日本呼吸器学会市中肺炎診療ガイドライン作成委員会: 日本呼吸器学会「呼吸器感染症に関するガイドライン」成人市中肺炎診療の基本的考え方。日本呼吸器学会, 東京, 2000
- 14) 日本呼吸器学会院内肺炎診療ガイドライン作成委員会: 日本呼吸器学会「呼吸器感染症に関するガイドライン」成人院内肺炎診療の基本的考え方。日本呼吸器学会, 東京, 2000
- 15) 青木信樹: 肺炎~高齢者市中肺炎, 院内肺炎。感染と抗菌薬 3: 52~61, 2000
- 16) Fink M P, Snyderman D R, Niderman M S, et al: Treatment of severe pneumonia in hospitalized patients: Results of a multicenter, randomized, double-blind trial comparing intravenous ciprofloxacin with imipenem-cilastatin. *Antimicrob Agents Chemother* 38: 547~557, 1994
- 17) Lerma F A, on behalf of the serious infection study group: Efficacy of meropenem as monotherapy in the treatment of ventilator-associated pneumonia. *J Chemother* 13: 70~81, 2001

## Therapeutic exploratory study of the efficacy and safety of doripenem in patients with hospital-acquired pneumonia

Atsushi Saito<sup>1)</sup>, Akira Watanabe<sup>2)</sup>, Shigeru Itabashi<sup>3)</sup>, Takefumi Saito<sup>4)</sup>,  
Kazuhiro Yamaguchi<sup>5)</sup>, Kunihiro Yoshimura<sup>6)</sup>, Yuji Watanuki<sup>7)</sup>, Nobuki Aoki<sup>8)</sup>,  
Koichi Wada<sup>9)</sup>, Hiroshi Hayakawa<sup>10)</sup>, Yoshito Niki<sup>11)</sup>, Hiroki Hara<sup>12)</sup>,  
Masayoshi Kawanishi<sup>13)</sup>, Shigeru Kohno<sup>14)</sup>, Takashi Shinzato<sup>1)</sup>,  
Keizo Yamaguchi<sup>15)</sup> and Jingoro Shimada<sup>16)</sup>

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

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

<sup>3)</sup>Department of Respiratory Diseases, Shiogama City Hospital  
( Present: Department of Respiratory Diseases, South Miyagi Medical Center )

<sup>4)</sup>Department of Respiratory Tract Medicine, National East Ibaraki Hospital

<sup>5)</sup>Department of Internal Medicine, Keio University, School of Medicine  
( Present: Department of Internal Medicine, Sano Kousei General Hospital )

<sup>6)</sup>Department of Respiratory Diseases, Toranomon Hospital

<sup>7)</sup>Department of Respiratory Diseases, Kanagawa Prefectural Cardiovascular and Respiratory Diseases Center Hospital

<sup>8)</sup>Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital

<sup>9)</sup>Department of Internal Medicine, Nishi-Niigata Chuo National Hospital

<sup>10)</sup>Department of Internal Medicine, Tenryu Hospital

<sup>11)</sup>Division of Respiratory Diseases, Department of Internal Medicine, Kawasaki Medical School

<sup>12)</sup>Department of Internal Medicine, Kurashiki Daichi Hospital

<sup>13)</sup>Department of Internal Medicine, Kaneda Hospital

<sup>14)</sup>Division of Molecular and Clinical Microbiology, Department of Microbiology and Immunology, Nagasaki University Graduate School of Medical Sciences

<sup>15)</sup>Department of Microbiology, Toho University School of Medicine

<sup>16)</sup>St. Marianna University School of Medicine

We conducted a therapeutic exploratory study to evaluate the efficacy and safety of doripenem ( DRPM ), a new carbapenem antibiotic for injection, in 18 patients aged 44 to 95 years, with hospital-acquired pneumonia. Of these 18 were evaluated for DRPM efficacy and divided by dose as follows: 10 at 500 mg b. i. d., 3 at 500 mg t.i.d., 1 at 1,000 mg b.i.d., and 1 at a starting dose of 500 mg b.i.d. followed by 250 mg b.i.d. ( downward titration based on improvement in symptoms and patient age )

In all 1 of 18, DRPM was effective and clinical efficacy was evidenced as expected before the start of treatment.

For safety, nonlaboratory adverse drug reactions were observed in only 1 case, pseudomembranous colitis. Laboratory adverse drug reactions were observed in 5, most in abnormal liver function tests.

These results show that DRPM is useful for treating patients with hospital-acquired pneumonia.