

## 【臨床試験】

## 外科感染症における doripenem の体内動態と臨床効果

谷村 弘<sup>1)</sup>・相川 直樹<sup>2)</sup>・炭山 嘉伸<sup>3)</sup>・横山 隆<sup>4)</sup><sup>1)</sup>和歌山労災病院\*<sup>2)</sup>慶応大学医学部<sup>3)</sup>東邦大学医学部附属大橋病院<sup>4)</sup>広島大学医学部(現 安芸市民病院)

(平成 17 年 1 月 11 日受付・平成 17 年 2 月 17 日受理)

幅広い抗菌力を有する新しいカルバペネム系抗菌薬 doripenem (DRPM) について、その体内動態を検討するため胆嚢胆汁中・胆嚢組織内濃度測定試験(前期第 II 相試験)および腹腔内浸出液中濃度測定試験(第 III 相試験)を実施した。また、臨床効果を検討するために外科感染症患者を対象とした後期第 II 相および第 III 相試験を実施した。その結果、以下の成績を得た。

## 1. 体内動態

胆嚢摘出手術予定患者 10 例に DRPM 250 mg 30 分単回点滴静注した時、胆嚢胆汁中濃度は  $< 0.16 \sim 15.4 \mu\text{g/mL}$ 、胆嚢組織内濃度は  $< 0.10 \sim 1.87 \mu\text{g/g}$  であった。

開腹手術を施行した患者 5 例に DRPM 250 mg 30 分単回点滴静注し、経時的に検体を採取した時の最高血漿中濃度は  $10.5 \sim 24.4 \mu\text{g/mL}$ 、最高腹腔内浸出液中濃度は  $2.36 \sim 5.17 \mu\text{g/mL}$  であった。

## 2. 臨床効果と安全性

後期第 II 相試験として、手術創感染 22 例、腹腔内膿瘍 4 例、腹膜炎 7 例、肝膿瘍 4 例、胆嚢炎 6 例、胆管炎 5 例に対して DRPM 250 mg 1 日 2~3 回または 500 mg 1 日 2 回を 3~14 日投与した結果 臨床効果は著効 12 例、有効 31 例、やや有効 2 例、無効 3 例で、有効率は 89.6% (43/48 例) であった。細菌学的効果における消失率は 61.3% (19/31 例) であった。副作用として症状の発現率は 2.1% (1/48 例)、臨床検査値異常の発現率は 15.2% (7/46 例) であった。

第 III 相試験として、腹腔内膿瘍 7 例、肝膿瘍 2 例、胆嚢炎 6 例に DRPM 250 mg 1 日 2~3 回、または 500 mg 1 日 2 回を 4~14 日投与した結果、臨床効果は、著効 2 例、有効 13 例で、有効率は 100% であった。細菌学的効果における消失率は 54.5% (6/11 例) であった。副作用としての症状は認めなかったが、臨床検査値異常は 26.7% (4/15 例) に認めた。

以上の成績から、DRPM は 1 回 250 mg を 1 日 2~3 回、または 1 回 500 mg を 1 日 2 回投与することにより、外科感染症に対して有用な薬剤と考えられる。

**Key words:** doripenem, pharmacokinetics, tissue concentration, surgical site infection, clinical efficacy

Doripenem (DRPM, 一般名: ドリペネム水和物) は、塩野義製薬株式会社にて開発された新しい注射用カルバペネム系抗菌薬で、カルバペネム骨格の 4 位にメチル基を導入することでヒト腎ペプチダーゼ I (DHP-I) に対する安定性が向上したことから、佐薬なしに単独で使用することができる特徴がある (Fig. 1)。

DRPM 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<sup>1,2)</sup>、その抗菌作用は殺菌的で、緑膿菌に対する抗菌活性は既存のカルバペネム系抗菌薬の中で最も強いことが *in vitro* で証明されている<sup>3-5)</sup>。安全性の面からは、imipenem/cilastatin (IPM/CS) で観察された痙攣や意識障害などの中枢神経系の副作用は、非臨床試験

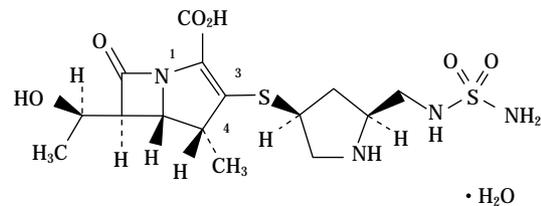


Fig. 1. Chemical structure of doripenem.

におけるマウスの側脳室内投与試験およびイヌの側脳室内投与試験において、痙攣誘発作用が弱いことが確認されている。今回、われわれは DRPM の体内動態(前期第 II 相試験, 第

Table 1. Institutions participating (late phase II)

Institution	Chief investigator
Sapporo Medical University Hospital	Koichi Hirata
Iwate Medical University Hospital	Kazuyoshi Saito
Tokyo Dental College Ichikawa General Hospital	Shigeo Ono
Surugadai Nihon University Hospital	Shigetomi Iwai
Nihon University Itabashi Hospital	Shigetomi Iwai
Nippon Medical School Hospital	Masahiko Onda
Toho University Ohashi Hospital	Yoshinobu Sumiyama
Kawasaki Municipal Hospital	Katsuhiko Nohga
Nagoya City Kosein Geriatric Hospital	Nagao Shinagawa
Nagoya City University Hospital	Tadao Manabe
Nagoya City Midori Municipal Hospital	Shu Ishikawa
Chita Kosei Hospital	Akira Mizuno
Komono Kosei Hospital	Akihiko Iwai
Taigenkai Hospital	Masaaki Taniguchi
Kyoto City Hospital	Sumio Mukaiharu
Osaka City University Medical School Hospital	Hiroaki Kinoshita
Osaka Red Cross Hospital	Hiroji Awane
Fujiidera City Hospital	Mikio Fujimoto
Ako City Hospital	Kimio Henmi
Wakayama Medical University Hospital	Hiroshi Tanimura
Wakayama Rosai Hospital	Katsutoshi Taniguchi
Hiroshima University Hospital	Takashi Yokoyama
Iwakuni National Hospital	Eiji Onaga
Ehime University Hospital	Nobuaki Kobayashi
Fukuoka University Hospital	Seiyo Ikeda

III 相試験) および外科感染症に対する臨床効果 (後期第 II 相試験, 第 III 相試験) の検討を行った。

なお, これらの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, 1990 年 10 月 1 日より施行された「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」, ないし 1997 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」を遵守して実施した。

## I. 対象と方法

### 1. 体内動態の検討

#### 1) 胆嚢胆汁中および胆嚢組織内濃度の測定

胆嚢胆汁および胆嚢組織への移行については, 1995 年 4 月 ~ 1996 年 3 月までに和歌山県立医科大学第二外科を受診し, 胆嚢摘出手術施行予定の患者のうち, 患者本人の同意を文書で得た 10 例を対象に, DRPM 250 mg を 30 分かけて点滴静注し, 手術中に血液, 胆嚢胆汁, 胆嚢組織を同時期に採取した。検体は測定時まで - 80 にて凍結保存し, 濃度測定は塩野義製薬株式会社において検定菌として *Escherichia coli* 7437 を用いる Bioassay 法により測定した。

#### 2) 腹腔内浸出液中濃度の測定

腹腔内浸出液への移行については, 2002 年 3 月 ~ 2003 年 1 月までに藤井寺市民病院外科, 広島大学病院第一外科を受診し, 手術施行予定患者のうち患者本人の同意を文書で得た 6 例を対象に, 腹腔内手術時, DRPM 250 mg を 30 分かけて点滴静注し, 点滴終了時, 点滴終了 2 時間,

4 時間, 6 時間後の血液および留置されたドレーンより腹腔内浸出液を採取した。検体は測定時まで - 80 にて凍結保存し, 濃度測定は塩野義製薬株式会社において HPLC 法により測定した。

### 2. 臨床効果の検討

#### 1) 後期第 II 相試験

1997 年 4 月 ~ 1999 年 3 月までに Table 1 に示した 25 医療機関において, 腹腔内膿瘍, 腹膜炎, 肝膿瘍, 胆嚢炎, 胆管炎, 手術創感染と診断された患者のうち, DRPM の薬剤特性および試験の内容を十分に説明し患者本人の同意を文書で得た 51 例を対象とした。投与方法は, DRPM 250 mg 1 日 2 ~ 3 回または 500 mg 1 日 2 回を 30 ~ 60 分間で点滴静注にて 3 ~ 14 日投与した。

臨床効果の判定は, 体温の正常化, 自発痛, 圧痛, 疼痛, 筋性防禦, 発赤の消失度, 浸出液の性状と量, 画像検査 (CT, US 検査), 臨床検査 (白血球数, 白血球分画, CRP, Total bilirubin, ALP) の改善度を指標に, 各疾患における特有のこれらの症状・所見が, 投与 3 日後に半数以上改善し, さらに投与終了時に感染症状, 所見が消失した場合を「著効」, 投与終了時に半数以上が改善した場合を「有効」, 投与終了時に改善は認められるが, 改善項目数が半数未満であった場合を「やや有効」, 投与終了時に改善が認められない場合を「無効」とした (Tables 2, 3)。

細菌学的効果は, 投与開始前と投与終了時 (または中

Table 2. Clinical efficacy evaluation guide

Evaluation	Criteria
Excellent	Improvement is obtained in at least half of very important (⊙) and important (○) items at 3 days postdose and infectious symptoms and findings are resolved at completion of treatment.
Good	Improvement is obtained in at least half of very important (⊙) and important (○) items at completion of treatment.
Fair	Improvement is obtained in less than half of very important (⊙) and important (○) items at completion of treatment.
Poor	None of the above

Table 3. Observation items, improvement criteria, and evaluation, by disease

Observation item		Improvement criteria	Intraabdominal abscess/ Purulent peritonitis	Liver abscess	Cholecystitis	Cholangitis	Surgical wound infection
Body temperature		Afebrile (< 37.5 °C)	⊙	○	○	○	○
Clinical symptom	Spontaneous pain	Resolved	⊙				
	Tenderness		○				
	Pain		○				
	Muscular defense		○				
	Redness		○				
Exudate discharge	Description	Became clear					(⊙*)
	Amount	2-step improvement or disappeared					(⊙*)
Scan **	CT	Significant improvement on scan					
	US						
Laboratory findings	WBC	Clinically significant decrease					
	WBC differential						
	CRP						
	T-Bil						
	ALP						

⊙ Very important, ○ Important, ○ Any remarkable findings at dosing regarded as "important"  
\* pus clearly evident, \*\* no drainage

止時)に感染病巣より検体を採取し、各施設あるいは細菌検査集中測定機関〔(株)三菱化学ピーシーエル〕で分離同定およびMICの測定を行い、投与終了時(または中止時)における原因菌の消長を「消失」、「減少(部分消失)」、「不変」、「不明」のいずれかに判定した。また、投与後出現菌を認めた場合には、「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。

安全性については、有害事象を有害症状と臨床検査値異常変動に分けて評価した。その程度は、有害症状と臨床検査値異常変動のそれぞれについて、日本化学療法学会の「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>6,7)</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

Table 4. Enrolled institutions (phase III)

Institution	Chief investigator
Kyoto City Hospital	Sumio Mukaiharu
Fujiidera City Hospital	Mikio Fujimoto
Wakayama Rosai Hospital	Yasuto Kobayashi
Hiroshima University Hospital	Yoshio Takesue
Kure Kyosai Hospital	Nobukazu Miyoshi
MAZDA Hospital	Yoshihiro Kurisu
JA Hiroshima General Hospital	Shigenobu Kado

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(症状)と臨床検査値異常として扱った。

判定・評価の妥当性および各観察項目、評価項目間の整合性については、症例ごとに症例検討委員会にて評価

Table 5. Patient profiles in clinical pharmacology study ( early phase II )

Item	Category	Patient
Gender	male	4
	female	6
Age ( yr )	20 - < 30	2
	30 - < 40	0
	40 - < 50	0
	50 - < 60	7
	60 - < 70	1
	average	49.1 ( 24-61 )
	SD	13.3
Body weight ( kg )	40 - < 50	1
	50 - < 60	4
	60 - < 70	1
	70 - < 80	2
	unknown	2
	average	58.4 ( 42-72 )
	SD	10.5
	median	56
In/ out patients	in	10
	out	0
Underlying disease and complications	none	10
	yes	0
Previous antimicrobial treatment	no	10
	yes	0

し、その際生じた疑義事項を担当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。

## 2) 第 III 相試験

2001 年 11 月～2003 年 1 月までに Table 4 に示した 7 医療機関において局所的な症状だけでなく全身反応の認められる中等症以上の腹腔内膿瘍、肝膿瘍、胆嚢炎と診断された患者のうち、DRPM の薬剤特性および試験の内容を十分に説明し患者本人の同意を文書で得た 15 例を対象とした。投与方法は、DRPM 1 回 250 mg 1 日 2～3 回または 1 回 500 mg 1 日 2 回を 30～60 分間で点滴静注にて 4～14 日投与した。

有効性および安全性については、前述の「1) 後期第 II 相試験」と同様に評価した。

判定・評価の妥当性および各観察項目、評価項目間の整合性については、症例ごとに治験調整医師の立会いのもとに医学専門家がいき、その際生じた疑義事項を担当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。

## II. 試験成績

### 1. 体内動態

#### 1) 胆嚢胆汁中および胆嚢組織内濃度

外科手術施行患者 10 例 ( Table 5 ) に DRPM 250 mg を 30 分単回点滴静注し、静注後 20～215 分までの間に、胆嚢胆汁および胆嚢組織を採取した。

胆嚢胆汁中濃度は  $< 0.16 \sim 15.4 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、胆嚢組織内濃度は  $< 0.10 \sim 1.87 \mu\text{g}/\text{g}$  であった。胆嚢胆汁については 1 例、胆嚢組織については 6 例が定量限界以下であったが、その他の症例におけるほぼ同時期の血漿 ( 血清 ) 中濃度との比は、胆嚢胆汁中/血漿 ( 血清 ) 中濃度比が 3.1～611.1% ( 9 例 )、胆嚢組織/血漿 ( 血清 ) 中濃度比が 3.2～44.4% ( 4 例 ) であった ( Table 6 )。

#### 2) 腹腔内浸出液中濃度

腹腔内浸出液中濃度測定試験は 6 例に試みたが、皮内反応検査の実施のみで DRPM が投与されなかった 1 例を除く、5 例を評価対象とした ( Table 7 )。

DRPM 250 mg 30 分単回点滴静注した時の腹腔内浸出液中濃度は、点滴終了時が  $2.76 \sim 4.97 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、2 時間後が  $1.47 \sim 5.17 \mu\text{g}/\text{mL}$  であり、以後 4 時間後が  $0.37 \sim 1.53 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、6 時間後が  $0.22 \sim 0.68 \mu\text{g}/\text{mL}$  と漸減した。最高腹腔内浸出液中濃度は  $2.36 \sim 5.17 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、同時期に採取した血漿中濃度は  $10.5 \sim 24.4 \mu\text{g}/\text{mL}$  であった。また、腹腔内浸出液における最高濃度比 ( 最高腹腔内浸出液中濃度/最高血漿中濃度 ) は、 $14.4 \sim 47.3\%$  であった ( Fig. 2 )。

### 2. 臨床効果

#### 1) 後期第 II 相試験

登録症例数 51 例のうち、契約外症例 2 例、不適格 1 例を除いた 48 例を有効性の評価対象とした。

性別は男性 29 例、女性 19 例で、年齢は平均 60.8 歳

Table 6. Concentration of doripenem in gall bladder tissue, bile, and plasma ( 250 mg, 30 min infusion )

Subject No.	Plasma ( Serum )		Tissue	Bile	Gall Bladder	Bile	Gall Bladder
	time <sup>a)</sup> ( min )	concn ( $\mu\text{g/mL}$ )	time <sup>a)</sup> ( min )	concn ( $\mu\text{g/mL}$ )	concn ( $\mu\text{g/g}$ )	ratio <sup>b)</sup> ( % )	ratio <sup>b)</sup> ( % )
30001A	180	2.97	180	1.63	N.D. <sup>d)</sup>	54.9	
30002A	215	2.52	215	15.4	1.12	611.1	44.4
30003A	165	1.35	165	2.87	N.D. <sup>e)</sup>	212.6	
30004A	60	46.6	60	N.D. <sup>c)</sup>	N.D. <sup>e)</sup>		
30005A	65	7.24	70	0.55	0.23	7.6	3.2
30006A	20	13.0	20	0.40	1.46	3.1	11.2
30007A	135	8.72	180	5.85	1.87	67.1	21.4
30008A	127	0.18	145	0.30	N.D. <sup>e)</sup>	166.7	
30009A	120	3.85	135	1.01	N.D. <sup>e)</sup>	26.2	
30010A	150	1.10	210	0.24	N.D. <sup>e)</sup>	21.8	
Mean						117.1	8.0
SD						188.0	14.6

<sup>a)</sup> Sampling Time: Time after start of infusion, <sup>b)</sup> Ratio ( % ) ( Tissue concn/plasma ( serum ) concn )  $\times$  100,

<sup>c)</sup> Not determined ( < 0.16  $\mu\text{g/mL}$  ) <sup>d)</sup> Not determined ( < 0.10  $\mu\text{g/g}$  ) <sup>e)</sup> Not determined ( < 0.20  $\mu\text{g/g}$  )

Table 7. Patient profiles in clinical pharmacology study ( phase III )

Item	Category	Patient
Gender	male	4
	female	1
Age ( yr )	30 - < 40	1
	50 - < 60	1
	60 - < 70	2
	70 - < 80	1
	average	59.4 ( 38-79 )
	SD	15.1
Body weight ( kg )	< 40	1
	40 - < 50	1
	50 - < 60	2
	70 - < 80	1
	average	53.8 ( 37-73 )
	SD	13.5
In/out patients	in	5
	out	0
Underlying disease and complications	none	2
	yes	3
Previous antimicrobial treatment	no	5
	yes	0

( 23 ~ 77 歳 )であった。感染症は、腹腔内膿瘍 4 例、腹膜炎 7 例、肝膿瘍 4 例、胆嚢炎 6 例、胆管炎 5 例、手術創感染 22 例であり、それらの重症度は、重症 11 例、中等症 33 例、軽症 4 例であった。1 日投与量は、DRPM 250 mg  $\times$  2 回投与が 19 例、250 mg  $\times$  3 回投与が 15 例、500 mg  $\times$  2 回投与が 14 例であり、投与日数は、3 ~ 14 日であった ( Table 8 )。

臨床効果の有効率は、全体で 89.6% ( 43/48 例 )、著効率は 25.0% ( 12/48 例 )であった。疾患別には、腹腔内膿瘍は 4 例中 3 例が有効以上、腹膜炎は 7 例全例が有効以

上、肝膿瘍は 4 例中 2 例が有効以上、胆嚢炎は 6 例全例が有効以上、胆管炎は 5 例全例が有効以上であり、手術創感染は 90.9% ( 20/22 例 )の有効率であった ( Table 9 )。

投与開始前の細菌検査により分離菌が検出できた 36 例の分離菌別臨床効果を Table 10 に示した。

単独菌感染における有効率は、グラム陽性菌感染で 5 例すべて有効以上、グラム陰性菌感染で 83.3% ( 10/12 例 )、嫌気性菌感染で 5 例すべて有効以上であり、単独菌感染全体では 90.9% ( 20/22 例 )であった。

複数菌感染例全体 ( 2 ~ 7 菌種感染 )における有効率は、

85.7% (12/14 例) であった。

しかし、やや有効の 2 例のうち 1 例は腹腔内膿瘍であり、*Pseudomonas aeruginosa* による単独菌感染であった。もう 1 例は手術創感染であり、*Enterococcus faecalis* と *Morganella morganii* の 2 菌種による複数菌感染であった。無効の 2 例はいずれも肝膿瘍であり、1 例は *P. aeruginosa* による単独菌感染であり、もう 1 例は *E. faecalis*、*Citrobacter freundii*、*Klebsiella pneumoniae* および *M. morganii* の 4 菌種による複数菌感染で、*E. faecalis* のみ残存した症例であった。

細菌学的効果は、有効性の評価対象とした 48 例のうち、投与前後で菌の推移が検討できた 31 例について評価した。その細菌学的効果を Table 11 に示した。

全体としての消失率は 61.3% (19/31 例) であった。疾患別には、腹膜炎は 5 例全例消失したが、腹腔内膿瘍、肝膿瘍および胆管炎はいずれも評価できた症例が少なく、それぞれ 3 例中 1 例の消失にとどまった。手術創感染における消失率は 64.7% (11/17 例) であった。

また、この 31 例における投与開始時の原因菌 58 株に

対する原因菌別細菌学的効果を Table 12 に示した。

消失率は、分離頻度の高かったグラム陰性菌に対しては 71.0% (22/31 株)、グラム陽性菌に対しては 69.2%

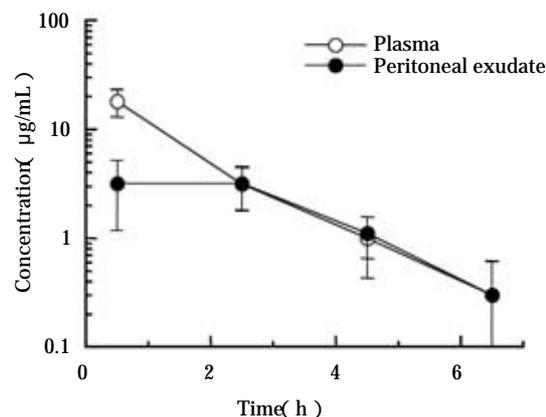


Fig. 2. Concentration in the peritoneal fluid after intravenous drip infusion of doripenem at a dose of 250 mg.

Table 8. Patient profiles in clinical study (late phase II)

Item	Category	All cases	Intraabdominal abscess	Purulent peritonitis	Liver abscess	Cholecystitis	Cholangitis	Surgical wound infection
Patient		48	4	7	4	6	5	22
Gender	male	29	2	4	3	2	3	15
	female	19	2	3	1	4	2	7
Age (yr)	average	60.8		54.1		63.8		59.0
	SD	11.2		6.0		9.2		13.1
	maximum	77	77	63	72	73	71	77
	median	62.5	70.0	52.0	66.5	65.5	67.0	61.5
	minimum	23	48	49	55	51	60	23
Severity of infection	mild	4	0	0	0	0	1	3
	moderate	33	2	5	1	6	2	17
	severe	11	2	2	3	0	2	2
Underlying disease	none	18	0	2	1	2	0	13
	yes	30	4	5	3	4	5	9
Complications	no	33	1	7	2	5	3	15
	yes	15	3	0	2	1	2	7
Previous antimicrobial treatment	no	14	0	5	1	5	2	1
	yes	34	4	2	3	1	3	21
Type of infection	monomicrobial	22	1	3	2	1	4	11
	polymicrobial	14	2	3	1	0	0	8
	unknown	12	1	1	1	5	1	3
Dosage and administration	250 mg b.i.d.	19	3	1	0	0	2	13
	250 mg t.i.d.	15	0	4	1	5	1	4
	500 mg b.i.d.	14	1	2	3	1	2	5
Treatment (days)	average	7.4		6.9		8.3		6.8
	SD	3.1		1.2		3.2		3.3
	maximum	14	14	9	14	14	8	14
	median	7.0	7.0	7.0	11.5	7.0	5.0	6.0
	minimum	3	7	5	6	5	5	3

Table 9. Clinical efficacy, by diagnosis ( late phase II )

Diagnosis	No. of cases	Clinical response				Clinical efficacy <sup>a)</sup> (%)
		excellent	good	fair	poor	
Intraabdominal abscess	4	0	3	1	0	3/4
Purulent peritonitis	7	4	3	0	0	7/7
Liver abscess	4	0	2	0	2	2/4
Cholecystitis	6	2	4	0	0	6/6
Cholangitis	5	2	3	0	0	5/5
Surgical wound infection	22	4	16	1	1	90.9
Total	48	12	31	2	3	89.6

<sup>a)</sup>( excellent + good ) /No. of cases × 100

Table 10. Clinical efficacy classified, by organism ( late phase II )

Organism	No. of cases	Clinical response				Efficacy <sup>a)</sup> (%)	
		excellent	good	fair	poor		
GPC <sup>b)</sup>	<i>S. aureus</i>	1	1	0	0	1/1	
	<i>-streptococcus</i>	1	1	0	0	1/1	
	<i>Streptococcus</i> sp.	1	1	0	0	1/1	
	<i>E. faecalis</i>	2	1	1	0	2/2	
	subtotal	5	4	1	0	5/5	
Monomicrobial infection	GNR <sup>c)</sup>	<i>E. coli</i>	2	0	2	0	2/2
		<i>K. pneumoniae</i>	2	1	1	0	2/2
		<i>E. cloacae</i>	2	0	2	0	2/2
		<i>P. aeruginosa</i>	5	0	3	1	3/5
		Gram negative rod	1	0	1	0	1/1
		subtotal	12	1	9	1	1
Anaerobes	<i>Propionibacterium</i> sp.	1	1	0	0	1/1	
	<i>B. fragilis</i>	2	0	2	0	2/2	
	<i>B. ovatus</i>	1	0	1	0	1/1	
	<i>Prevotella</i> sp.	1	0	1	0	1/1	
	subtotal	5	1	4	0	0	5/5
subtotal	22	6	14	1	1	90.9	
Polymicrobial infection	2bacteria	6	1	4	1	0	5/6
	3bacteria	5	2	3	0	0	5/5
	4-7bacteria	3	0	2	0	1	2/3
	subtotal	14	3	9	1	1	85.7
Total	36	9	23	2	2	88.9	

<sup>a)</sup>( excellent + good ) /No. of patients, <sup>b)</sup> Gram-positive bacteria, <sup>c)</sup> Gram-negative bacteria

Table 11. Bacteriological effect, by diagnosis ( late phase II )

Diagnosis	No. of cases	Eradication	Decrease ( partially eradication )	Persistence	Eradication <sup>a)</sup> (%)
Intraabdominal abscess	3	1	0	2	1/3
Purulent peritonitis	5	5	0	0	5/5
Liver abscess	3	1	1	1	1/3
Cholecystitis	0	0	0	0	
Cholangitis	3	1	1	1	1/3
Surgical wound infection	17	11	3	3	64.7
Total	31	19	5	7	61.3

<sup>a)</sup> Eradication/No. of cases × 100

Table 12. Bacteriological effect, by causative organism ( Late phase II )

Causative organism	No. of strains	Eradication	Persistence	Eradication <sup>a)</sup> (%)
MRSA	1	0	1	1/1
-streptococcus	1	1	0	1/1
-streptococcus	2	2	0	2/2
<i>Streptococcus</i> sp.	1	1	0	1/1
<i>E. faecalis</i>	4	3	1	3/4
<i>E. faecium</i>	2	1	1	1/2
<i>Enterococcus</i> sp.	1	1	0	1/1
<i>Corynebacterium</i> sp.	1	0	1	0/1
subtotal	13	9	4	69.2
<i>E. coli</i>	4	3	1	3/4
<i>C. freundii</i>	1	1	0	1/1
<i>K. pneumoniae</i>	6	4	2	4/6
<i>K. oxytoca</i>	1	1	0	1/1
<i>E. cloacae</i>	3	2	1	2/3
<i>S. marcescens</i>	2	2	0	2/2
<i>M. morgani</i>	2	2	0	2/2
<i>A. hydrophila</i>	1	1	0	1/1
<i>P. aeruginosa</i>	9	5	4	5/9
<i>A. calcoaceticus</i>	1	1	0	1/1
Gram negative rod	1	0	1	0/1
subtotal	31	22	9	71.0
<i>P. acnes</i>	1	1	0	1/1
<i>Propionibacterium</i> sp.	1	1	0	1/1
<i>E. lentum</i>	1	1	0	1/1
<i>V. parvula</i>	1	1	0	1/1
<i>B. fragilis</i>	4	4	0	4/4
<i>B. vulgatus</i>	1	0	1	0/1
<i>B. uniformis</i>	1	1	0	1/1
<i>Bacteroides</i> spp.	2	2	0	2/2
<i>Prevotella</i> spp.	2	2	0	2/2
subtotal	14	13	1	92.9
Total	58	44	14	75.9

<sup>a)</sup> Eradication/No. of strains × 100

(9/13 株), 嫌気性菌に対しては 92.9% (13/14 株) であり, 原因菌全体での消失率は 75.9% (44/58 株) であった。

投与後の出現菌は, 31 例中 5 例に認め, 「菌交代現象」4 例(4 株), 「菌交代症」1 例(1 株)と判定された。菌交代症と判断したのは, 4 菌種による複数菌感染で無効と判断された肝膿瘍の症例であり, 投与後出現菌は, *Enterobacter aerogenes* であった。

## 2) 第 III 相試験

登録症例数 15 例全例を有効性の評価対象とした。

性別は男性 9 例, 女性 6 例で, 年齢は平均 58.0 歳 (26 ~ 79 歳) であった。

感染症は, 腹腔内膿瘍 7 例, 肝膿瘍 2 例, 胆嚢炎 6 例であり, それらの重症度は重症 11 例, 中等症 4 例であった。1 日投与量は, DRPM 250 mg × 2 回投与が 7 例, 250 mg × 3 回投与が 6 例, 500 mg × 2 回投与が 2 例であり, 投与日数は, 4 ~ 14 日であった (Table 13)。

臨床効果は, 著効 2 例, 有効 13 例で, 有効率 100% で

あった (Table 14)。

細菌学的効果は, 有効性の評価対象とした 15 例のうち, 投与前後で菌の推移が検討できた 11 例について評価した。その細菌学的効果を Table 15 に示した。

全体としての消失率は 54.5% (6/11 例) であり, 疾患別には, いずれも評価できた症例が少なく, 腹腔内膿瘍で 6 例中 3 例, 肝膿瘍で 2 例中 1 例, 胆嚢炎で 3 例中 2 例の消失にとどまった。

また, この 11 例における投与開始時の原因菌 16 株に対する原因菌別細菌学的効果を Table 16 に示した。

消失率は全体で 62.5% であり, グラム陽性菌で 3 株中 1 株消失, グラム陰性菌で 11 株中 8 株消失 (72.7%), 嫌気性菌で 2 株中 1 株消失した。

投与後出現菌は, 11 例中 2 例 (3 株) に認め, いずれも「菌交代現象」と判定した。

## 3. 安全性

安全性については, 副作用を症状と臨床検査値異常に

Table 13. Patient profiles in clinical study ( phase III )

Item	Category	All cases	Intraabdominal abscess	Liver abscess	Cholecystitis
Gender	male	9	5	2	2
	female	6	2	0	4
Age ( yr )	20 - < 30	2	2	0	0
	30 - < 40	0	0	0	0
	40 - < 50	1	1	0	0
	50 - < 60	5	2	0	3
	60 - < 70	3	1	1	1
	70 - < 80	4	1	1	2
	average	58.0	48.9	72.0	64.0
	SD	16.4	16.9	8.5	12.4
	maximum	79.0	71.0	78.0	79
	minimum	26.0	26.0	66.0	51
Body weight ( kg )	< 40	0	0	0	0
	40 - < 50	4	2	1	1
	50 - < 60	2	1	1	0
	60 - < 70	2	2	0	0
	70 - < 80	6	2	0	4
	80	0	0	0	0
	unknown	1	0	0	1
	average	61.6	60.4	49.5	68.0
	SD	12.5	12.7	7.8	11.1
	maximum	78.0	73.0	55.0	78.0
	median	68.0	68.0	49.5	71.0
	minimum	43.0	43.0	44.0	49.0
In/out patients	in	15	7	2	6
	other ( in out )	0	0	0	0
Severity of infection	mild	0	0	0	0
	moderate	4	0	1	3
	severe	11	7	1	3
Underlying disease and complications	none	4	2	1	1
	yes	11	5	1	5
Previous antimicrobial treatment	no	8	4	1	3
	yes	7	3	1	3
Type of infection	monomicrobial	6	4	2	0
	polymicrobial	5	2	0	3
	unknown	4	1	0	3
Dosage and administration	250 mg b.i.d.	7	1	2	4
	250 mg t.i.d.	6	5	0	1
	500 mg b.i.d.	2	1	0	1
Treatment ( days )	average	7.9	8.3	10.5	6.5
	SD	2.7	2.1	4.9	2.1
	maximum	14	12	14	10
	median	7	8	10.5	6.5
	minimum	4	6	7	4

分けて検討した。

後期第 II 相試験における副作用 ( 症状 ) は、掻痒感の 1 例のみであり、発現率は 2.1% ( 1/48 例 ) であった ( Table 17 )。また、臨床検査値異常は、7 例 ( 9 件 ) にみられ、発現率は 15.2% ( 7/46 例 ) であった。その内訳は、GPT 上昇 5 件、GOT 上昇 2 件、好酸球増多 1 件、BUN 上昇 1 件であったが、すべて軽度であり、追跡調査ができなかつ

た 1 例を除いて、投与終了後に改善を確認できた ( Table 18 )。

第 III 相試験における副作用 ( 症状 ) は認めなかった。また、臨床検査値異常は 4 例 ( 4 件 ) にみられ、発現率は 26.7% ( 4/15 例 ) であった。その内訳は、好酸球増多が 2 件、GOT 上昇および血清力リウム上昇が各 1 件であり、すべて軽度であり、投与終了後には正常化した ( Ta-

Table 14. Clinical efficacy, by diagnosis ( late phase III )

Diagnosis	No. of cases	Clinical response				Clinical efficacy <sup>a)</sup> (%)
		excellent	good	fair	poor	
Intraabdominal abscess	7	0	7	0	0	7/7
Liver abscess	2	0	2	0	0	2/2
Cholecystitis	6	2	4	0	0	6/6
Total	15	2	13	0	0	100

<sup>a)</sup>( excellent + good ) /No. of cases × 100

Table 15. Bacteriological effect, by diagnosis ( phase III )

Diagnosis	No. of cases	Eradication ( presumptive eradication )	Decrease ( partially eradication )	Persistence	Eradication <sup>a)</sup> (%)
Intraabdominal abscess	6	3	2	1	3/6
Liver abscess	2	1	0	1	1/2
Cholecystitis	3	2	0	1	2/3
Total	11	6	2	3	54.5

<sup>a)</sup> Eradication ( presumptive eradication ) /No. of cases × 100

Table 16. Bacteriological effect, by causative organism ( phase III )

Causative organism		No. of strains	Eradication	Persistence	Eradication <sup>a)</sup> (%)
Gram-positive bacteria	<i>S. aureus</i>	1	0	1	0/1
	<i>E. faecalis</i>	1	0	1	0/1
	<i>E. casseliflavus</i>	1	1	0	1/1
	subtotal	3	1	2	1/3
Gram-negative bacteria	<i>E. coli</i>	3	2	1	2/3
	<i>K. pneumoniae</i>	5	3	2	3/5
	<i>E. cloacae</i>	2	2	0	2/2
	<i>P. aeruginosa</i>	1	1	0	1/1
	subtotal	11	8	3	72.7
Anaerobes	<i>Clostridium</i> sp.	1	1	0	1/1
	<i>B. fragilis</i>	1	0	1	0/1
	subtotal	2	1	1	1/2
Total		16	10	6	62.5

<sup>a)</sup> eradication/No. of strains × 100

Table 17. Nonlaboratory adverse drug reactions ( late phase II )

No. of patients analyzed	48 (%)
No. of patients with at least one nonlaboratory adverse drug reaction	1 ( 2.1 )
No. of nonlaboratory adverse drug reactions	1
Itching	1

ble 19 )

### III. 考 察

カルバペネム系抗菌薬は、幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌活性から、基礎疾患や合併症の影響により治療が困難な難治性感染症や、生命に危険のある重症感染症の治療に必須の薬剤とされている<sup>8)</sup>。臨床の現場においては、第2, 3, 4次選択薬とした場合、そこにいたるまで

に病態を悪化させ、治癒するものも治癒しなくなる可能性を考慮して、ある一定の基準を満たせば第一選択薬として使用されているのが現状である<sup>9)</sup>。外科領域においてもカルバペネム系抗菌薬は、難治性感染症や敗血症への進展の危険が大きい穿孔性腹膜炎、緑膿菌感染症が容易に続発するような熱傷などには、第一選択薬と位置づけられる<sup>10)</sup>。

Table 18. Abnormal changes in laboratory test values (late phase II)

No. of subjects analyzed		46 (%)
No. of subjects with at least one laboratory adverse drug reaction		7 (15.2)
No. of laboratory adverse events		9
Hematology	Eosinophil percentage increased	1 (2.5)
Biochemistry	GOT increased	2 (4.4)
	GPT increased	5 (11.1)
Urinalysis	BUN	1 (2.2)

Table 19. Abnormal changes in laboratory test values (late phase III)

No. of subjects analyzed		15 (%)
No. of subjects with at least one laboratory adverse drug reaction		4 (26.7)
No. of laboratory adverse events		4
Hematology	Eosinophil percentage increased	2 (13.3)
	Serum potassium increased	1 (6.7)
Biochemistry	GOT increased	1 (6.7)

DRPM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、特に緑膿菌に対する抗菌活性は既存のカルバペネム系抗菌薬の中で最も強いことが特徴とされている。2000年の臨床分離株におけるDRPMの抗菌力を他のカルバペネム系抗菌薬と比較すると、DRPMの感受性は、外科感染症で原因菌となるグラム陽性菌ではMethicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA)でMIC<sub>50</sub>、MIC<sub>90</sub>ともに0.05 µg/mL、*E. faecalis*でMIC<sub>50</sub>が6.25 µg/mL、MIC<sub>90</sub>が12.5 µg/mLとIPM/CS、PAPM/BPより劣るものの、MEPMより強い抗菌活性を示している<sup>1)</sup>。グラム陰性菌では、*E. coli*でMIC<sub>50</sub>が0.025 µg/mL、MIC<sub>90</sub>が0.05 µg/mL、*K. pneumoniae*でMIC<sub>50</sub>、MIC<sub>90</sub>ともに0.05 µg/mLと、MEPMより劣るものの、IPM/CS、PAPM/BPより強い抗菌活性を示し、緑膿菌ではMIC<sub>50</sub>が0.39 µg/mL、MIC<sub>90</sub>が6.25 µg/mLと最も強い抗菌力を示したという<sup>2)</sup>。嫌気性菌では、*Bacteroides*属でMIC<sub>50</sub>が1.56 µg/mL、MIC<sub>90</sub>が3.13 µg/mLと最も強い抗菌力を示したと報告されている<sup>1)</sup>。

今回得られた体液中・組織内濃度の成績は、DRPM 250 mg 30分単回点滴静注した時の胆嚢胆汁中濃度は<0.16~15.4 µg/mL、胆嚢組織内濃度は<0.10~1.87 µg/g、腹腔内浸出液中濃度は2.36~5.17 µg/mLであった。既存のカルバペネム系抗菌薬の胆汁中濃度が3~5 µg/mL<sup>1)</sup>、腹腔内浸出液中の濃度が1~2 µg/mL<sup>12,13)</sup>であったことを考慮すると、外科感染症の原因菌のMIC<sub>90</sub>をおおむね超える良好な体内動態が得られると考える。

次に、臨床効果を検討した後期第II相試験、第III相試験の成績を併合した結果(Table 20)からは、臨床効果としての有効率は、腹腔内感染症で94.4%(17/18例)、肝・

胆道感染症で91.3%(21/23例)、手術創感染で90.9%(20/22例)となり、外科感染症のいずれの疾患に対しても高い有効率を示した。さらに、既存のカルバペネム系抗菌薬における臨床試験時の成績は、IPM/CSでは腹膜炎が77.9%(67/86例)、肝・胆道感染症が86.7%(52/60例)、創感染が83.7%(36/43例)<sup>4)</sup>、PAPM/BPでは腹膜炎が86.6%(84/97例)、肝・胆道感染症が78.3%(36/46例)、創感染が66.1%(41/62例)<sup>5)</sup>、MEPMでは腹膜炎が78.8%(89/113例)、肝・胆道感染症が86.6%(58/67例)、創感染が82.3%(51/62例)<sup>6)</sup>であったことを考慮すると、今回得られた成績は臨床的に十分満足できる成績であると考えられる。

また、臨床効果を1日投与量別あるいは重症度別でみた成績(Table 21)では、用法・用量は担当医が患者状態を考慮して選択しているが、1日投与量別では、250 mg × 2/日投与で92.3%(24/26例)、250 mg × 3/日投与で95.2%(20/21例)、500 mg × 2/日投与で87.5%(14/16例)であり、いずれの用法・用量においても85%以上の有効率を示し、用法・用量間で大きな違いはなかった。重症度別では、軽症例で4例中4例が有効以上、中等症例で91.9%(34/37例)、重症例90.9%(20/22例)であり、DRPMは重症例にも十分効果が期待できる薬剤であることが示唆される。

一方、今回実施した臨床試験において検出された原因菌の薬剤感受性は、先に示した2000年臨床分離株における成績<sup>1,2)</sup>と同様の成績であった。しかし、原因菌の消失にいたらなかった症例が散見された。それら原因菌の消失にいたらなかった症例は、胆管炎の3例中2例、肝膿瘍の5例中3例、腹腔内膿瘍の9例中5例であり、いずれもドレーン留置例であった。このようなドレーン留置例で

Table 20. Clinical efficacy

	No. of cases	Excellent + good	Clinical efficacy <sup>a)</sup> (%)
Intraabdominal infection	18	17	94.4
Intraabdominal abscess	11	10	90.9
Purulent peritonitis	7	7	7/7
Liver and biliary infection	23	21	91.3
Liver abscess	6	4	4/6
Cholecystitis	12	12	100
Cholangitis	5	5	5/5
Surgical wound infection	22	20	90.9

<sup>a)</sup>(excellent + good) / No. of cases × 100

Table 21. Clinical efficacy, by dosage

Study	Severity of infection	Clinical efficacy <sup>a)</sup>			
		250 mg × 2	250 mg × 3	500 mg × 2	Total
Late phase II	mild	2/2	2/2		4/4
	moderate	13/15 (86.7%)	10/10 (100%)	7/8	30/33 (90.9%)
	severe	2/2	2/3	5/6	9/11 (81.8%)
Phase III	mild				4/4
	moderate	4/4	6/6		11/11 (100%)
	severe	3/3		2/2	
Subtotal	mild	2/2	2/2		4/4
	moderate	17/19 (89.5%)	10/10 (100%)	7/8	34/37 (91.9%)
	severe	5/5	8/9	7/8	20/22 (90.9%)
Total		24/26 (92.3%)	20/21 (95.2%)	14/16 (87.5%)	58/63 (92.1%)

<sup>a)</sup>(excellent + good) / No. of cases × 100

は、ドレーン内部に付着した細菌の排出により、見かけ上原因菌が消失しないことがしばしばみられること、さらに胆管炎や胆嚢炎の原因菌が消失しなかった症例は、基礎疾患・合併症などにより胆道系に狭窄部が残存しており、特にドレナージ不十分となりやすく、ドレーン内部に細菌が付着しやすい状態であったことが推測される。また、腹腔内膿瘍で原因菌が消失しなかった5例のうち、臨床効果が「やや有効」であった1例を除いた4例では、いずれも腹腔内浸出液の性状、量の改善がみられており、臨床所見からは一定の効果が得られていた。

外科感染症に対する治療は、急性期の炎症所見の消失を目的としており、炎症を伴っていない慢性的な所見や定着菌を対象にしているわけではなく、炎症所見を感染局所に局在化させることで、臨床的には十分目的を達しているといえる。今回の成績でも臨床効果では高い有効率が得られており、抗菌薬としての役割を十分果たしていたと考えている。

安全性においても、副作用(症状)は、痒痒感1例のみであり、カルバペネム系抗菌薬を使用するうえで問題となる痙攣や意識障害などの中枢神経の副作用は認めなかった。これは、非臨床試験の結果から、DRPMの痙攣誘発作用は既存のカルバペネム系抗菌薬より弱いことが示唆されていることと一致しているといえる。また、臨

床検査値異常は、βラクタム系抗菌薬ではしばしば確認されているGPTやGOTなどの肝機能検査値の上昇や、好酸球の増多などが認められた。すべて軽度の変動範囲内であり、予後不良となるものはなかった。

以上の体内動態試験と一般臨床試験の成績から、DRPMは外科領域の難治性感染症や敗血症への進展の危険が大きい穿孔性腹膜炎、緑膿菌感染症が容易に続発するような中等症から重症感染症の第一選択薬となりうることを示唆された。

#### 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菌に対する抗菌力。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) 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
- 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) 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。日化療会誌 39: 687～689, 1991
- 7) 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
- 8) 原 耕平，田中宏典：カルバペネム系抗生物質。カルバペネム系抗生物質(原 耕平 編)，p. 17～24，医薬ジャーナル社，東京，1995
- 9) 小田切繁樹：抗菌薬投与の科学。抗菌薬の特徴をふまえた投与法 カルバペネム系 (清水喜八郎，松本文夫 監修)，p. 162～171，医薬ジャーナル社，東京，1998
- 10) 谷村 弘，小林宏行，副島林蔵，他：新抗菌薬カルバペネム薬剤をめぐって。カルバペネム系薬剤の位置づけ。薬の知識 45: 290～297, 1994
- 11) 横山 隆，児玉 節，竹末芳生：胆・肝・膵の感染症。カルバペネム系抗生物質(原 耕平 編)，p. 148～156，医薬ジャーナル社，東京，1995
- 12) 小野成夫，田中豊治，竹中能文，他：外科領域における Meropenem の基礎的，臨床的検討。日化療会誌 40: 500～506, 1992
- 13) 鈴木啓一郎，相川直樹，奥沢星二郎，他：Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0708/MK-0791) の腹腔内浸出液移行と外科領域における臨床的検討。日化療会誌 40: 942～949, 1985
- 14) 真下啓明：最新の抗菌薬 XLVI: Imipenem/Cilastatin sodium。Jpn J Antibiot 40: 1713～1723, 1987
- 15) 島田 馨：最新の抗菌薬 XLVI: Panipenem/Betamipron。Jpn J Antibiot 47: 219～239, 1994
- 16) 原 耕平，熊澤浄一，小林宏之：カルバペネム系抗生物質の意義 Meropenem を中心として。Jpn J Antibiot 48: 1281～1294, 1995

## Pharmacokinetic profiles and clinical efficacy of doripenem in surgical infection

Hiroshi Tanimura<sup>1)</sup>, Naoki Aikawa<sup>2)</sup>, Yoshinobu Sumiyama<sup>3)</sup> and Takashi Yokoyama<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup>Wakayama Rosai Hospital, 435 Koya, Wakayama, Japan

<sup>2)</sup>Keio University School of Medicine

<sup>3)</sup>Toho University Ohashi Hospital

<sup>4)</sup>Hiroshima University Hospital ( Present: Aki City Hospital )

We conducted pharmacokinetic studies to determine the concentrations of doripenem( DRPM ) a new carbapenem antibiotic with broad antibacterial activity, in bile and gallbladder tissue ( early phase II study ) and in peritoneal fluid ( phase III study ) A late phase II study and a phase III study were also conducted in patients with surgical infection to evaluate the clinical efficacy of DRPM. Results are as follows:

### 1 . Pharmacokinetic profiles

A single 30-minute intravenous infusion of DRPM ( 250 mg ) was administered to ten patients scheduled to undergo cholecystectomy. DRPM concentration in bile was < 0.16-15.4  $\mu\text{g}/\text{mL}$  and in gall bladder tissue < 0.10-1.87  $\mu\text{g}/\text{g}$ .

A single 30-minute intravenous infusion of DRPM ( 250 mg ) was administered to five patients who underwent abdominal surgery. Maximum plasma concentration was 10.5-24.4  $\mu\text{g}/\text{mL}$  and maximum peritoneal fluid concentration within the same period 2.36-5.17  $\mu\text{g}/\text{mL}$ .

### 2 . Clinical efficacy and safety

Late phase II study ( 48 patients ) DRPM was administered at a dose of 250 mg b.i.d., 250 mg t.i.d., or 500 mg b.i.d. for 3 to 14 days in 22 patients with postoperative infection, four with intraabdominal abscess, seven with peritonitis, four with liver abscess, six with cholecystitis, and five with cholangitis. Clinical efficacy was evaluated as " excellent " in 12, " good " in 31, " fair " in two, and " poor " in three, with efficacy of 89.6% ( 43/48 ) Bacterial eradication was 61.3% ( 19/31 ) Adverse drug reactions ( symptoms ) occurred in one of 48 ( 2.1% ) and adverse drug reactions ( abnormal laboratory findings ) in seven of 46 ( 15.2% )

Phase III study ( 15 patients ) DRPM was administered at a dose of 250 mg b.i.d., 250 mg t.i.d., or 500 mg b.i.d. for 4 to 14 days in seven patients with intraabdominal abscess, two with liver abscess, and six patients with cholecystitis. Clinical efficacy was evaluated as " excellent " in two and " good " in 13, with efficacy of 100%. Bacterial eradication was 54.5% ( 6/11 ) Adverse drug reactions( abnormal laboratory findings ) occurred in four of 15 ( 26.7% ) with no adverse drug reactions ( symptoms ) reported in any.

These results suggest that DRPM at a dose of 250 mg b.i.d., 250 mg t.i.d., or 500 mg b.i.d. has a sufficient therapeutic effect on patients with surgical infection.