

【臨床試験】

産婦人科領域における doripenem の基礎的および臨床的検討

岡田 弘二¹⁾・保田 仁介²⁾・平林 光司³⁾・松田 静治⁴⁾¹⁾大阪府済生会吹田医療福祉センター*²⁾松下記念病院³⁾医療法人社団沼南会沼隈病院⁴⁾江東病院

(平成 17 年 1 月 11 日受付・平成 17 年 2 月 23 日受理)

新規注射用カルバペネム系抗菌薬 doripenem (DRPM) の産婦人科性器感染症に対する有用性を評価する目的で、基礎的、臨床的検討を行い、以下の結果を得た。

1. 基礎的検討 (体液・性器組織内移行の検討)

基礎的検討として、DRPM 250 mg 30 分点滴静注後の性器組織内濃度と血漿中濃度、および DRPM 250 mg または 500 mg 30 分点滴静注後の骨盤死腔液中濃度と血漿中濃度を測定した。DRPM 250 mg 30 分点滴静注後 (点滴開始後 40 ~ 360 分) における性器組織内濃度は、子宮各組織で 0.33 ~ 9.89 $\mu\text{g/g}$ 、子宮付属器各組織で < 0.20 ~ 10.6 $\mu\text{g/g}$ 、であり、血漿 (肘静脈血) 中濃度は 0.80 ~ 21.5 $\mu\text{g/mL}$ であった。DRPM 250 mg または 500 mg 30 分点滴静注後の最高骨盤死腔液中濃度はそれぞれ 3.15 ~ 9.82 $\mu\text{g/mL}$ 、9.53 ~ 13.9 $\mu\text{g/mL}$ 、点滴終了時の血漿中濃度実測値 (最高血漿中濃度) は 14.0 ~ 30.8 $\mu\text{g/mL}$ 、26.2 ~ 50.7 $\mu\text{g/mL}$ であった。

2. 臨床的検討

総投与例数 59 例のうち、臨床効果判定可能症例 54 例 (子宮内感染: 9 例, 子宮付属器炎: 10 例, 子宮旁結合織炎: 18 例, 骨盤腹膜炎: 14 例, ダグラス窩膿瘍: 3 例) における有効率は 88.9% (48/54 例) であった。細菌学的効果は 80.0% (24/30 例) の消失率であった。自覚的副作用は薬疹 (1 例), 舌しびれ・手足のしびれ・全身倦怠感 (1 例) の計 2 例に認められたが、いずれも軽度で投与継続中に消失した。臨床検査値異常変動による副作用は 11 例にみられ、発現率 22.0% (11/50 例) であった。GOT 上昇, GPT 上昇などの肝機能検査値の軽度変動が主であり、重度の変動は認められなかった。

以上の結果から、DRPM は産婦人科性器感染症に対して、有用性の高い薬剤であると考えられた。

Key words: doripenem, antibacterial activity, pharmacokinetic, gynecology

Doripenem (DRPM) は塩野義製薬株式会社で合成、開発された新しい注射用カルバペネム系抗菌薬である。本薬剤は、Fig. 1 に示した構造をもち^{1,2)}、4 位のメチル基は腎デヒドロペプチダーゼ I (DHP-I) に対する安定化に、3 位のスルファモイルアミノメチル置換ピロリジニルチオ基は、抗緑膿菌作用を含む幅広い抗菌活性の発現に貢献しているものと考えられている。本薬剤の抗菌スペクトルは幅広く、好気性グラム陽性菌、好気性グラム陰性菌および嫌気性菌のいずれに対しても強い抗菌活性を有し、特に緑膿菌に対しては、既存のカルバペネム系抗菌薬の中で最も強い抗菌活性を示す³⁻¹⁰⁾。

カルバペネム系抗菌薬を使用するうえで、imipenem/cilastatin (IPM/CS) でみられる痙攣や意識障害などの中枢神経系の副作用が問題点とされているが、本薬剤は、各種非臨床試験における成績から、既存のカルバペネム系抗菌薬よりも

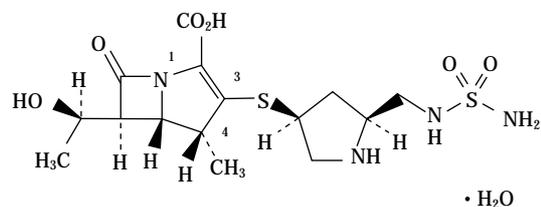


Fig. 1. Chemical structure of doripenem.

痙攣誘発作用が弱いことが示唆されている。

また、本薬剤は DHP-I に対して安定であり、酵素阻害薬を併用することなく、単剤として臨床使用が可能である^{11,12)}。

DRPM の体内動態については、本薬剤をヒトに 125 ~ 1,000 mg を 30 分点滴静注した際の血中半減期は約 1 時間であり、

*大阪府吹田市川園町 1 2

Table 1. Institutions participating

Institution	Principal investigator
Asahikawa Medical College	Mutsuo Ishikawa
Asahikawa Red Cross Hospital	Tenshu Hasegawa
Hokkaido University, School of Medicine	Seiichiro Fujimoto
Tohoku University, School of Medicine	Takanori Watanabe
Sendai National Hospital	Yuichi Wada
Shirataka Hospital	Tetsuro Chimura
Nagai Municipal Hospital	Masayoshi Numasaki
Tsuruoka Municipal Hospital	Noriyasu Saito
Juntendo University, School of Medicine	Yoshinori Kuwahara
Kawasaki Municipal Hospital	Ken-ichi Seki
School of Medicine, Gifu University	Teruhiko Tamaya
Gihoku General Hospital	Toshiya Ito
Toyama Prefectural Central Hospital	Shinichiro Satake
Mie University, School of Medicine	Nagayasu Toyoda
Kyoto Prefectural University of Medicine	Hideo Honjyo
Osaka City University, Medical School	Naoki Kawamura
Hiroshima University, School of Medicine	Kozo Ohama
Fukuyama National Hospital	Katsutoshi Nanba
School of Medicine, Yamaguchi University	Hiroshi Katoh

投与後 24 時間以内に約 75% が未変化体として尿中で回収され、連続投与により蓄積性のないことが確認されている¹³⁾。

今回、われわれは産婦人科性器感染症に対する DRPM の有用性を評価する目的で、基礎的検討として体液・性器組織への移行性を 1995 年 4 月から 1996 年 3 月まで行い、その後臨床的検討として全国 19 施設 (Table 1) による多施設臨床試験を 1997 年 5 月から 1999 年 3 月まで行ったので、その成績について以下に報告する。

なお、実施した 2 臨床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、「医薬品の臨床試験の実施に関する基準 (平成元年 10 月 2 日薬発第 874 号) を遵守した。

I. 体液・組織内濃度

1. 対象

DRPM の性器組織への移行性は子宮全摘術施行の 10 例 (250 mg 30 分点滴静注)、骨盤死腔液への移行性は広汎子宮全摘術施行の 10 例 (250 mg 30 分点滴静注 6 例、500 mg 30 分点滴静注 4 例) を対象とし、重篤な肝、腎機能障害がなく、DRPM 皮内反応陰性の患者で検討を行った。

本試験に先立ち患者に試験内容を説明し、患者の同意を得ることとした。本試験の検討は 1995 年 4 月から 1996 年 3 月に京都府立医科大学附属病院において実施した。

2. 用法・用量

DRPM 250 mg (力価) パイアルあるいは 500 mg (力価) パイアルを 100 mL 以上の生理食塩液に溶解し、30 分間点滴静注を行った。

3. 方法

1) 血漿中および性器組織内濃度

DRPM 250 mg (力価) を 30 分間点滴静注後、術中の子宮動脈結紮時に子宮動脈血を採取すると同時に末梢静脈血をも採取した。採取した血液は可及的速やかに血漿分離し、濃度測定に供するまで -80℃ にて凍結保存した。また、摘出した卵管、卵巣、子宮内膜、子宮体部筋層、子宮頸部および子宮腔部の各性器組織は生理食塩液で洗浄し、濃度測定に供するまで -80℃ にて凍結保存した。

2) 骨盤死腔液中濃度

広汎子宮全摘術施行後、両側腸骨窩の死腔から経腹的あるいは経腔的にドレーンを留置したうえで、DRPM 250 mg (力価) (6 例) または 500 mg (力価) (4 例) を 30 分間点滴静注投与した。肘静脈血ならびに骨盤死腔液の検体採取時間は、原則として本薬剤点滴開始後 15 分、30 分、1 時間、1.5 時間、2.5 時間、4.5 時間、6.5 時間とした。静脈血は可及的速やかに血漿分離し、骨盤死腔液は遠心分離後の上清をとり濃度測定に供するまで -80℃ にて凍結保存した。

4. 濃度測定

血漿中、性器組織内および骨盤死腔液中の DRPM 濃度測定は、Bioassay 法 (検定菌を *Escherichia coli* 7437 とする寒天平板拡散法) を用いて塩野義製薬研究所にて行った。

5. 結果

1) 血漿中および性器組織内濃度

DRPM 250 mg 30 分点滴静注開始後 40~360 分に血漿および各種性器組織を採取した。血漿 (肘静脈血) 中濃度は 0.80~21.5 μg/mL (10 例)、子宮動脈血漿中濃度は

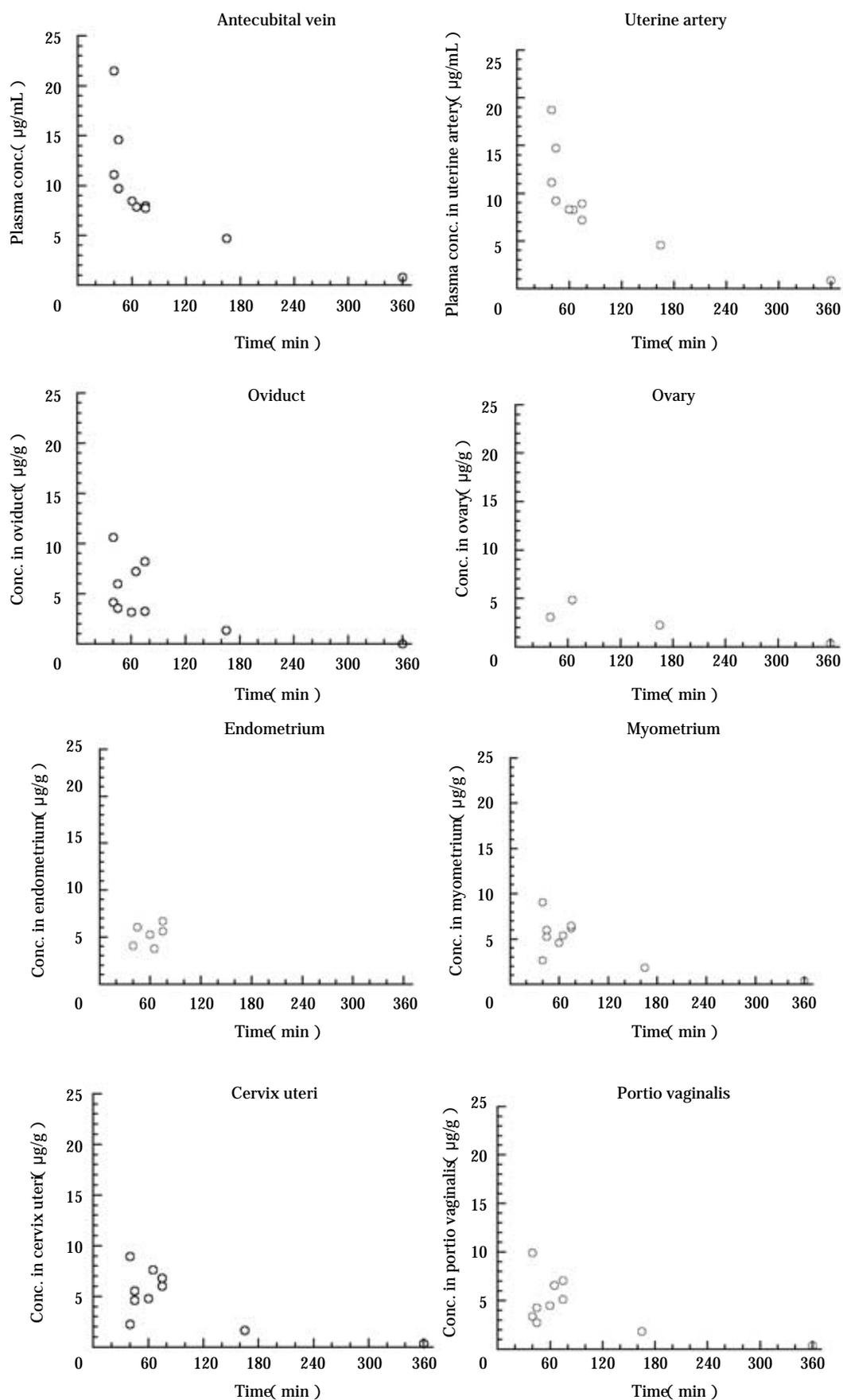


Fig. 2. Concentration of doripenem in plasma and genital tissue (250 mg/30 min infusion)

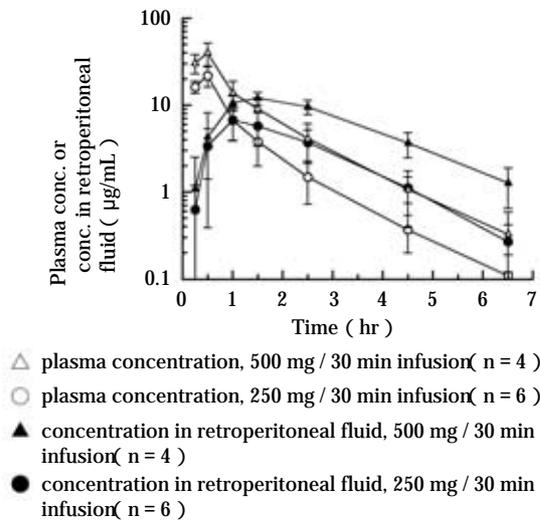


Fig. 3. Plasma and retroperitoneal fluid concentration of doripenem.

0.84 ~ 18.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (10例)であった。子宮および子宮付属器各組織の組織中濃度は、子宮筋層では0.36 ~ 9.04 $\mu\text{g}/\text{g}$ (10例)、子宮頸部では0.33 ~ 8.94 $\mu\text{g}/\text{g}$ (10例)、子宮腔部では0.34 ~ 9.89 $\mu\text{g}/\text{g}$ (10例)、子宮内膜では3.74 ~ 6.66 $\mu\text{g}/\text{g}$ (6例)、卵管では<0.20 ~ 10.6 $\mu\text{g}/\text{g}$ (10例)、卵巣では0.33 ~ 4.83 $\mu\text{g}/\text{g}$ (4例)であった(Fig. 2)。

2) 骨盤死腔液中濃度

DRPM 250 mg (6例)または500 mg (4例)30分点滴静注時における最高骨盤死腔液中濃度はそれぞれ3.15 ~ 9.82 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 9.53 ~ 13.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 点滴終了時の血漿中濃度実測値(最高血漿中濃度)は14.0 ~ 30.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 26.2 ~ 50.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で、最高濃度比(最高骨盤死腔液中濃度/最高血漿中濃度比)はそれぞれ22.5 ~ 46.7%, 25.4 ~ 44.7%であった。平均骨盤死腔液中濃度推移および平均血漿中濃度推移をFig. 3に示す。

II. 臨床的検討

1. 対象

中等症または重症の産婦人科性器感染症により入院治療が必要な20歳以上79歳以下の患者を対象とした。対象疾患を子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎(いわゆる骨盤死腔炎を含む)、骨盤腹膜炎およびダグラス窩膿瘍とし、全国19施設による多施設共同試験として、1997年5月から1999年3月までに実施した。また、本試験に先立ち患者に試験内容を説明し、患者の自由意思による同意を得ることとした。なお、治験担当医師が、抗菌薬の有効性および安全性の評価等が困難であり、本試験の対象として不適当と判断した患者は対象から除いた。

2. 投与量・投与方法・投与期間

皮内反応が陰性であることを確認したうえで、DRPMを250 mg(力価) \times 2回/日、250 mg(力価) \times 3回/日もし

くは500 mg(力価) \times 2回/日のいずれかの用法・用量で点滴静注(30~60分)した。投与期間は3日間以上14日間以内としたが、治癒した場合や被験者が投与の中止を申し出た場合、あるいは治験担当医師が投与中止の必要性を認めた場合[投与開始後対象から除外すべき条件を有すると判断した場合、有害事象が発現し継続投与が不適切と判断した場合、症状の改善が得られず(増悪を含む)、継続投与が不適切と判断した場合等]は、その時点で投与を中止した。

3. 併用禁止薬剤

他の抗菌薬、ヒト免疫グロブリン製剤、コロニー刺激因子製剤、bumetanide や furosemide などの利尿薬、sodium valproate(抗てんかん薬)および他の治験薬との併用は禁止した。

副腎皮質ホルモンおよび非ステロイド性の解熱・鎮痛薬は、有効性評価に影響を及ぼす可能性があるため、治療上やむをえない場合を除いて、本薬剤投与開始後、新たに併用することは避けるとともに、継続投与する場合においても増量しないこととした。また、外科的処置についても、投与期間中は、治療上やむをえず必要な場合以外には行わないこととした。

4. 調査・観察項目

1) 患者背景

年齢、体重、入院区分、感染症の重症度、基礎疾患・合併症とその重症度、アレルギー既往歴、現病歴、直前の化学療法などについて調査した。

2) 臨床所見の観察および検査

投与期間中は、体温、腹部痛、内診による圧痛(直腸診を含む)、腹部からの圧痛、腹膜刺激症状、分泌物性状、白血球数、CRP、赤沈(1時間値)を可能な限り観察・検査した。特に投与開始日、3日後および投与終了時は必須の観察・検査日とした。

3) 細菌学的検査

投与開始前および投与終了時に、感染症に応じた適切な細菌検査材料(子宮内容物、子宮内悪露、ダグラス窩穿刺液、骨盤死腔液、膿汁等)からの細菌の分離・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。また、可能な限り細菌検査集中測定機関[(株)三菱化学ビーシーエル]において、細菌の分離同定(再同定)および化学療法学会標準法¹⁴⁾(10^6 CFU/mL)によるDRPM, IPM, meropenem(MEPM), ceftazidime(CAZ)の感受性測定を実施した。

4) 有害事象

自覚症状、他覚所見および臨床検査値の変動について観察した。

自覚症状、他覚所見については、投与開始後連日観察とした。

臨床検査の項目は、一般血液検査(赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、白血球数、白血球分類、

Table 2. Case distribution

	All diseases	Intrauterine infection	Uterine adnexitis	Parametritis	Pelvic peritonitis	Douglas abscess
Enrollment	59	11	10	20	14	4
Clinical efficacy	54	9	10	18	14	3
Adverse drug reactions (symptoms)	54	9	10	18	14	3
Adverse drug reactions (laboratory data)	50	9	10	18	11	2
Overall safety	51	9	10	18	12	2
Clinical utility	51	9	10	18	12	2

血小板数), 生化学的検査[GOT, GPT, ALP, 総ビリルビン, γ -glutamyl transpeptidase (γ -GTP), lactate dehydrogenase(LDH), leucine aminopeptidase(LAP), BUN, 血清クレアチニン], 尿検査(蛋白, 糖, ウロビリノゲン, 沈渣), 血清電解質(Na, K, Cl)とし, 投与前後に行った。

また, 本薬剤との因果関係が完全には否定できない有害事象が発現した場合には, 適宜追跡調査を行った。

5. 評価方法

1) 臨床効果

投与開始前から投与終了時までの臨床所見の推移をもとに, 著効(体温, CRP, 白血球数, 下腹部痛および内診による圧痛の自覚症状・他覚所見が3日以内に著しく改善し, 感染症が治癒した場合), 有効(体温, CRP, 白血球数, 下腹部痛および内診による圧痛の自覚症状・他覚所見が3日以内に改善傾向を示し, その後感染症が治癒した場合)および無効(体温, CRP, 白血球数, 下腹部痛および内診による圧痛の自覚症状・他覚所見が改善しない場合)の3段階または判定不能で判定した。なお, 外科的療法を併用して著効であったものは, 著効とはせず有効とみなした。

2) 細菌学的効果

(1) 起炎菌の消長

消失(陰性化), 減少(部分消失), 不変の3段階または不明で判定した。

(2) 投与後出現菌の有無およびその判別

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)もしくは菌交代症(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。

3) 安全性

安全性については, 有害事象と概括安全度について評価し, 有害事象については, 有害症状と臨床検査値異常変動について評価した。

(1) 有害症状

発現した有害症状の内容, 程度, 発現日, 処置, 経過およびその確認日を調査した。また, 有害症状の程度については, 被験者の状態, 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, 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』¹⁵⁾に準じて判定した。

(2) 臨床検査値異常変動

臨床検査値異常変動の判定は, 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」¹⁶⁾に準じて判定した。

なお, 発現した有害症状および臨床検査値異常変動と本薬剤の因果関係は, ①関係がある, ②多分関係がある, ③関係があるかもしれない, ④多分関係がない, ⑤関係がないの5段階で判定した。本試験においては, 因果関係が上記の①, ②あるいは③と判定されたものを本薬剤に起因する副作用として取り扱った。

(3) 概括安全度

全投与期間を通じて副作用の程度を勘案し, 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に判定した。

4) 有用性の評価

臨床効果および概括安全度を勘案し, きわめて有用, 有用, やや有用, 有用でないの4段階または判定不能で判定した。

6. 症例検討委員会

治験総括医師(岡田弘二)および4名の症例検討委員(保田仁介, 桑原慶紀, 平林光司, 松田静治)により組織された症例検討委員会において, 症例の採否, 感染症診断名, 重症度, 原因菌, 臨床効果, 細菌学的効果および安全性評価など担当医師判定の妥当性を検討し, 必要に応じてその判定につき担当医師と協議した。

7. 結果

1) 症例構成

収集症例は59例であった。有効性の評価は, 収集症例59例から5例を除く54例で行った。有効性評価から除外した5例の内訳は, 除外基準違反3例(重篤な基礎疾患による影響, 合併症: てんかん, 進行性の合併症による影響), 感染所見不明確1例, および投与量不足1例

Table 3. Patient profiles (efficacy population)

Item	Category	All diseases	Intrauterine infection	Uterine adnexitis	Parametritis	Pelvic peritonitis	Douglas abscess
No. of patients		54	9	10	18	14	3
Age (yrs.)	average	40.9	40.2	31.4	48.3	36.5	
	S.D.	13.7	16.4	5.9	11.7	11.4	
	maximum	78	78	43	71	59	74
	median	39	41	29	48	34	49
	minimum	23	24	25	23	23	32
Severity	moderate	13	4	1	4	3	1
	severe	41	5	9	14	11	2
Underlying disease	absent	21	6	9	1	4	1
	present	33	3	1	17	10	2
Complications	absent	39	7	8	15	6	3
	present	15	2	2	3	8	0
Antimicrobials in advance	absent	24	4	6	6	7	1
	present	29	5	3	12	7	2
	unknown	1	0	1	0	0	0
Microbials	monomicrobials	11	2	1	4	4	0
	polymicrobials	22	5	3	8	4	2
	unknown	21	2	6	6	6	1
Dosage and administration	250 mg BID	17	3	1	7	4	2
	250 mg TID	11	2	2	2	4	1
	500 mg BID	26	4	7	9	6	0
Treatment (days)	average	7.2	6.9	7.7	7.2	7.3	
	S.D.	2.4	1.6	3.1	2.5	2.5	
	maximum	14	10	14	14	12	7
	median	7	7	7.5	7	7	6
	minimum	3	4	3	4	3	6

Table 4. Clinical efficacy, by disease

Disease	No. of patients	Excellent	Good	Poor	Efficacy ^{a)} (%)
All diseases	54	7	41	6	88.9
Intrauterine infection	9	3	6	0	9/9
Uterine adnexitis	10	1	8	1	90.0
Parametritis	18	0	14	4	77.8
Pelvic peritonitis	14	2	11	1	92.9
Douglas abscess	3	1	2	0	3/3

^{a)} Efficacy: (Excellent + Good) / No. of patients

(4回投与で中止)であった。安全性の評価対象例数は、副作用(症状)が54例、副作用(臨床検査値)が50例、概括安全度が51例であった。また、有用性の評価対象は有効性および概括安全度の両方で評価対象となった51例であった(Table 2)。

2) 患者背景

有効性評価対象54例の患者背景の分布をTable 3に示した。

3) 臨床効果

(1) 疾患別臨床効果

全体で有効率は88.9%(48/54例)と90%に近い良好

な成績であった(Table 4)。

疾患別では、子宮内感染で9/9例、子宮付属器炎で90.0%(9/10例)、子宮旁結合織炎で77.8%(14/18例)、骨盤腹膜炎で92.9%(13/14例)、ダグラス窩膿瘍で3/3例といずれも高い有効率が認められた。

(2) 1日投与量別臨床効果

有効率は250 mg × 2回/日投与で88.2%(15/17例)、250 mg × 3回/日投与で100.0%(11/11例)、500 mg × 2回/日投与で84.6%(22/26例)であり、いずれの用法・用量においても高い有効率を示した(Table 5)。

Table 5. Clinical efficacy, by daily dosage

Daily dosage	No. of patients	Excellent	Good	Poor	Efficacy ^{a)} (%)
250 mg BID	17	4	11	2	88.2
250 mg TID	11	2	9	0	100.0
500 mg BID	26	1	21	4	84.6

^{a)} Efficacy: (Excellent + Good) /No. of patients

Table 6. Clinical efficacy, by organism

Organism		No. of patients	Excellent	Good	Poor	Efficacy ^{a)} (%)	
Monomicrobial infection	Gram-positive cocci	<i>Staphylococcus aureus</i>	1	0	1	0	1/1
		Group B <i>Streptococcus</i>	1	0	1	0	1/1
		<i>Enterococcus faecalis</i>	1	0	1	0	1/1
		<i>Enterococcus faecium</i>	2	0	2	0	2/2
		Sub total	5	0	5	0	5/5
	Gram-negative rods	<i>Escherichia coli</i>	1	0	1	0	1/1
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	0	1	0	1/1
		Sub total	2	0	2	0	2/2
	Anaerobes	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	1	0	1	0	1/1
		<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i>	1	0	0	1	0/1
		<i>Prevotella bivia</i>	1	1	0	0	1/1
		<i>Prevotella melaninogenica</i>	1	0	1	0	1/1
		Sub total	4	1	2	1	3/4
	Sub total		11	1	9	1	90.9
	Polymicrobial infection	2 bacteria	13	2	10	1 ^{b)}	92.3
3 bacteria		5	1	4	0	5/5	
4 bacteria		3	1	2	0	3/3	
5 bacteria		1	0	1	0	1/1	
Sub total		22	4	17	1	95.5	
Total		33	5	26	2	93.9	

^{a)} Efficacy: (Excellent + Good) /No. of patients, ^{b)} Infection by MRSA and *E. faecalis*

Table 7. Clinical efficacy, by severity

Severity	No. of patients	Excellent	Good	Poor	Efficacy ^{a)} (%)
Moderate	13	2	10	1	92.3
Severe	41	5	31	5	87.8

^{a)} Efficacy: (Excellent + Good) /No. of patients

(3) 分離菌別臨床効果

投与開始前の細菌検査で原因菌が検出できた 33 例において、分離菌別臨床効果を評価した。単独菌感染例における有効率は 90.9% (10/11 例)、また症例数の多かった複数菌感染例 (2~5 菌種) の有効率においても 95.5% (21/22 例) といずれも良好な臨床効果を示し、単独菌感染例および複数菌感染例を含む全体で 93.9% (31/33 例) の高い有効率であった (Table 6)。

なお、無効症例は、単独菌感染と複数菌感染 (2 菌種)

で各 1 例ずつ認められ、単独菌感染の 1 例は嫌気性菌の *Peptostreptococcus asaccharolyticus* によるものであり、また複数菌感染の 1 例は Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) と *Enterococcus faecalis* によるものであった。

(4) 重症度別臨床効果

中等症での有効率は 92.3% (12/13 例) であり、症例の多かった重症での有効率も 87.8% (36/41 例) と良好な成績であった (Table 7)。

Table 8. Bacteriological response, by organism

Organism		No. of patients	Eradicated	Decreased (partly eradicated)	Persisted	Eradication ^{a)} (%)	
Monomicrobial infection	Gram-positive cocci	<i>Staphylococcus aureus</i>	1	1	0	0	1/1
		<i>Enterococcus faecalis</i>	1	1	0	0	1/1
		<i>Enterococcus faecium</i>	2	1	1	0	1/2
		Sub total	4	3	1	0	3/4
	Gram-negative rods	<i>Escherichia coli</i>	1	1	0	0	1/1
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	1	0	0	1/1
		Sub total	2	2	0	0	2/2
	Anaerobes	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	1	1	0	0	1/1
		<i>Prevotella bivia</i>	1	1	0	0	1/1
		<i>Prevotella melaninogenica</i>	1	0	1	0	0/1
		Sub total	3	2	1	0	2/3
	Sub total		9	7	2	0	7/9
	Polymicrobial infection	2 bacteria	12	8	2	2	66.7
3 bacteria		5	5	0	0	5/5	
4 bacteria		3	3	0	0	3/3	
5 bacteria		1	1	0	0	1/1	
Sub total		21	17	2	2	81.0	
Total		30	24	4	2	80.0	

^{a)} Eradication: Eradicated/No. of patients

Table 9. Occurrence and classification of organism appearing after administration

No. of patients	Occurrence			Classification		Occurrence ^{a)} (%)
	No	Yes	Unknown	Microbial substitution	Superinfection	
30	22	7	1	7	0	24.1 ^{b)}
				Details Microbial substitution: n = 7 (10 strains) • <i>Streptococcus anginosus</i> • <i>-streptococcus, -streptococcus</i> • <i>Enterococcus avium</i> • <i>Haemophilus parainfluenzae, -streptococcus, Neisseria sp.</i> • <i>Bacteroides fragilis</i> • <i>Candida glabrata</i> • <i>Klebsiella pneumoniae</i>		

^{a)} Occurrence: (Substitutive phenomenon of organism + Substitution of organisms) /No. of patients

^{b)} Excluded 1 " unknown " patient

4) 細菌学的効果

(1) 菌の消長

投与開始前と投与終了時の菌の消長をもとに細菌学的効果が評価しえたのは30例であった。単独菌感染例における消失率は7/9例であり、症例数の多かった複数菌感染例(2~5菌種)の消失率においても81.0%(17/21例)

と高い消失率が得られた。単独菌感染例および複数菌感染例を含む全体での消失率は80.0%(24/30例)であった (Table 8)

(2) 投与後出現菌

細菌学的効果が評価された30例中、投与後出現菌が認められた症例は7例(10株)であり、いずれも菌交代現

Table 10. Adverse drug reactions (symptoms)

	Adverse drug reaction (symptom)	
No. of patients	54	
Adverse drug reactions	2	
Incidence	3.7%	
	Details	No. of patients
	Eruption	1
	Numbness of tongue or limbs, malaise	1

Table 11. Adverse drug reactions (laboratory data)

	Adverse drug reactions (laboratory data)	
No. of patients	50	
Adverse drug reactions	11	
Incidence	22.0%	
	Details	No. of patients
	GOT increased, GPT increased, LDH increased	1
	Eosinophilia	2
	GOT increased, GPT increased	2
	GOT increased, GPT increased, -GTP increased	1
	GPT increased	2
	LDH increased	3

Table 12. Overall safety, by disease

Disease	No. of patients	Safe	Almost safe	Slightly problematic	Not safe problematic	Safety ^{a)} (%)
All diseases	51	38	12	1	0	98.0
Intrauterine infection	9	7	2	0	0	9/9
Uterine adnexitis	10	6	4	0	0	100.0
Parametritis	18	14	3	1	0	94.4
Pelvic peritonitis	12	10	2	0	0	100.0
Douglas abscess	2	1	1	0	0	2/2

^{a)} Safety: (Safe + Almost safe) / No. of patients

象であった (Table 9)

5) 安全性

(1) 副作用 (症状)

副作用 (症状) 発現率は 3.7% (2/54 例) であった (Table 10)。副作用 (症状) として、薬疹 (1 例)、舌しびれ・手足のしびれ・全身倦怠感 (1 例) の計 2 例が認められたが、症状の程度はいずれも軽度で投与継続中に消失した。

(2) 副作用 (臨床検査値)

副作用 (臨床検査値) 発現率は、22.0% (11/50 例) であった (Table 11)。臨床検査値異常変動として GPT 上昇 6 件、GOT 上昇 4 件、LDH 上昇 4 件、好酸球増多 (症) 2 件、 γ -GTP 上昇 1 件が認められた。これらの変動はほとんどが軽度の変動であり、被験者の協力が得られず追跡調査が不可能であった 4 例を除き、投与終了後に改善が確認されている。

(3) 概括安全度

発現した副作用 (症状・臨床検査値) の程度を勘案し、評価された概括安全度の安全率 (安全である例とほぼ安全である例の占める割合) は、全体で 98.0% (50/51 例) であった (Table 12)。

6) 有用性

臨床効果および概括安全度を勘案して評価された有用性判定の有用率 (きわめて有用例と有用例の占める割合) は、全体で 86.3% (44/51 例) であった (Table 13)。

III. 考 察

産婦人科領域における細菌感染症の治療には、一般に広い抗菌スペクトルと強い抗菌活性を有し、加えて高い安全性という面からセフェム系抗菌薬が第一選択薬とされることが多い。しかし、近年担癌患者などの compromised host での感染症などではブドウ球菌や腸球菌などのグラム陽性菌や緑膿菌を含むグラム陰性弱毒菌、ある

Table 13. Utility, by disease

Disease	No. of patients	Remarkably useful	Useful	Slightly useful	Not useful	Utility ^{a)} (%)
All diseases	51	5	39	1	6	86.3
Intrauterine infection	9	2	7	0	0	9/9
Uterine adnexitis	10	0	9	0	1	90.0
Parametritis	18	0	13	1	4	72.2
Pelvic peritonitis	12	2	9	0	1	91.7
Douglas abscess	2	1	1	0	0	2/2

^{a)} Utility: (Remarkably useful + Useful) / No. of patients

いは嫌気性菌を原因菌とするこれまでのセフェム系抗菌薬では対処の困難な症例もみられるようになってきた。このような現状から、産婦人科領域においても、セフェム系抗菌薬に加え、先に挙げた原因菌にも強い抗菌力を有するカルバペネム系抗菌薬の必要性が増大してきている。

DRPM は、グラム陽性菌、グラム陰性菌および嫌気性菌のいずれに対しても強い抗菌活性を示し、特に緑膿菌に対しては既存のカルバペネム系抗菌薬の中で最も強い抗菌活性を示す新規のカルバペネム系抗菌薬である³⁻¹⁰⁾。

2002年の臨床分離株における本薬剤の抗菌力が、カルバペネム系抗菌薬である IPM, MEPM, panipenem (PAPM), biapenem (BIPM), およびセフェム系抗菌薬である CAZ と比較検討されている¹⁷⁾が、グラム陽性菌に対し本薬剤は、Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) で MIC₅₀ 0.031 μg/mL, MIC₉₀ 0.063 μg/mL, Methicillin-susceptible *Staphylococcus epidermidis* (MSSE) では MIC₅₀, MIC₉₀ のいずれも 0.031 μg/mL, *Streptococcus agalactiae* に対しては MIC₅₀, MIC₉₀ のいずれも 0.016 μg/mL ときわめて強い抗菌活性を示した。産婦人科領域でしばしば問題となる *E. faecalis* に対しても MIC₅₀ 4 μg/mL, MIC₉₀ 8 μg/mL で、IPM, PAPM には劣るものの、MEPM や BIPM より強い抗菌活性を示していた。またグラム陰性菌に対する本薬剤の抗菌力は、*E. coli* で MIC₅₀, MIC₉₀ のいずれもが 0.031 μg/mL, *Klebsiella pneumoniae* で MIC₅₀ 0.031 μg/mL, MIC₉₀ 0.125 μg/mL, *Enterobacter cloacae* で MIC₅₀ 0.063 μg/mL, MIC₉₀ 0.125 μg/mL, *Citrobacter* 属で MIC₅₀ 0.031 μg/mL, MIC₉₀ 0.063 μg/mL と、グラム陰性弱毒菌に対してもきわめて強く、特に緑膿菌では MIC₅₀ 0.5 μg/mL, MIC₉₀ 8 μg/mL と、カルバペネム系抗菌薬の中でも最も強いものであり、比較対照薬に比し 2~8 倍強い抗菌活性を示した。嫌気性菌に対する本薬剤の抗菌力は、*Peptostreptococcus* 属で MIC₅₀ 0.008 μg/mL, MIC₉₀ 0.063 μg/mL, *Prevotella* 属で MIC₅₀ 0.063 μg/mL, MIC₉₀ 0.125 μg/mL ときわめて強い活性を示しており、*Bacteroides* 属においても MIC₅₀ 0.5 μg/mL, MIC₉₀ 8 μg/mL であり、比較対照としたカルバペネム系抗菌薬と同程度の抗菌活性を

示し、セフェム系抗菌薬である CAZ の MIC₅₀, MIC₉₀ がいずれも > 64 μg/mL であったことと比較すると強い抗菌活性を示すといえる。

カルバペネム系抗菌薬を使用するうえでの問題点に痙攣や意識障害などの中枢神経系の副作用があるが、各種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。

このような特徴をもつ新規カルバペネム系抗菌薬 DRPM は、産婦人科領域における細菌感染症治療に有用性の高い抗菌薬、特にカルバペネム系抗菌薬の中での第一選択薬になりうる可能性がある薬剤と考え、これを確認するために、今回われわれは、体液・性器組織への移行性、有効性および安全性を検討し、産婦人科性器感染症に対する DRPM の有用性を評価した。

基礎的検討として、DRPM 250 mg 30 分点滴静注後の性器組織内濃度と血漿中濃度、および DRPM 250 mg または 500 mg 30 分点滴静注後の骨盤死腔液中濃度と血漿中濃度を測定した。

DRPM の各種性器組織内濃度は、250 mg 30 分点滴静注時では、投与開始約 1 時間以内に最高濃度の 4.83~10.6 μg/g に達し、以後漸減し、投与開始約 3 時間後で 1.34~2.22 μg/g、投与開始 6 時間後においても卵管を除き 0.33~0.36 μg/g であり、これらの濃度は平均で血漿中濃度の 41.1~60.8% を示した。本薬剤と同じカルバペネム系抗菌薬である MEPM (500 mg 30 分点滴静注時) の組織内濃度が、投与開始約 1 時間後に 6.55~12.2 μg/g、投与開始約 3 時間後で卵管を除き 0.4~1.55 μg/g、BIPM (300 mg 30 分点滴静注時) の組織内濃度が、投与開始約 1 時間後に 2.05~4.42 μg/g、投与開始約 3 時間後に子宮内膜を除き 0.18~0.40 μg/g と報告されている^{18,19)}が、本薬剤は投与量を考慮すると高い性器組織移行性を示す薬剤であると推察された。

骨盤死腔液中濃度は、点滴開始後 15 分、30 分、1 時間、1.5 時間、2.5 時間、4.5 時間、6.5 時間では、250 mg 投与時平均値がそれぞれ 0.63, 3.38, 6.69, 5.76, 3.71, 1.12, 0.27 μg/mL、また、500 mg 投与時平均値は 1.08, 4.27, 10.06, 12.0, 9.51, 3.67, 1.27 μg/mL であった。MEPM の 500 mg 投与時平均値がそれぞれ 0.82, 3.82, 9.94, 10.4, 5.71, 2.40, 1.04 μg/mL、BIPM の 300 mg 投与時

平均値がそれぞれ 0.61, 2.46, 7.17, 8.67, 4.64, 1.77, 0.46 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であったと報告されており^{19,20)}, 本薬剤は MEPM や BIPM に優るとも劣らない骨盤死腔液中への高い移行性を示す薬剤であることが推察された。

これらの性器組織内濃度および骨盤死腔液中濃度の結果から, 本薬剤は 1 回 250 mg 1 日 2 回投与により産婦人科性器感染症の主要原因菌である MSSA, MSSE, *S. agalactiae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *Citrobacter* 属, *Peptostreptococcus* 属および *Prevotella* 属の MIC₉₀ を十分にカバーしうることが判明した。また, *E. faecalis* や緑膿菌および *Bacteroides* 属が関与する感染症に対しても, 同系抗菌薬以上の効果が期待できることが示唆された。さらに, より確実な効果を得るためには, 本薬剤の投与量を 1 回 500 mg 1 日 2 回投与あるいは 1 回 250 mg 1 日 3 回投与まで増量することも考慮する必要があると思われた。

次に, 臨床成績であるが, 子宮内感染 9 例, 子宮付属器炎 10 例, 子宮旁結合織炎(骨盤死腔炎を含む)18 例, 骨盤腹膜炎(ダグラス窩膿瘍を含む)17 例の有効性評価対象計 54 例で評価した。全体の有効率は 88.9% (48/54 例) であり, 疾患別では子宮内感染 9/9 例, 子宮付属器炎 90.0% (9/10 例), 子宮旁結合織炎で 77.8% (14/18 例), 骨盤腹膜炎 94.1% (16/17 例) といずれの疾患に対しても優れた臨床効果を示した。子宮旁結合織炎で 4 例の無効例がみられたが, うち 1 例は MRSA による感染症であった。同系統の薬剤である IPM/CS, PAPM/betamipron(BP), MEPM および BIPM のこれら疾患に対する治療時の有効率は, IPM/CS で子宮内感染 93.2% (82/88 例), 子宮付属器炎 100.0% (26/26 例), 子宮旁結合織炎で 76.9% (20/26 例), 骨盤腹膜炎 90.5% (19/21 例), 合計 91.3% (147/161 例), PAPM/BP で子宮内感染 95.1% (58/61 例), 子宮付属器炎 95.6% (43/45 例), 子宮旁結合織炎 95.8% (23/24 例), 骨盤腹膜炎 100.0% (22/22 例), 合計 96.1% (146/152 例), MEPM で子宮内感染 100.0% (44/44 例), 子宮付属器炎 95.2% (20/21 例), 子宮旁結合織炎 6/6 例, 骨盤腹膜炎 82.4% (14/17 例), 合計 95.5% (84/88 例), BIPM で子宮内感染 98.1% (53/54 例), 子宮付属器炎 91.7% (33/36 例), 子宮旁結合織炎 82.4% (14/17 例), 骨盤腹膜炎 92.6% (25/27 例), 合計 93.3% (125/134 例) であり²⁰⁻²³⁾, 本薬剤の成績はこれら薬剤と同様の優れた治療成績であった。

感染症重症度別では, 評価対象 54 例のうちの約 8 割 (41 例) を重症感染症患者が占めていたが, この重症患者に対する臨床効果においても, 本薬剤は 87.8% (36/41 例) の有効率を示し, 優れた治療成績が得られた。用法・用量別の臨床効果の有効率は, 250 mg \times 2 回/日投与で 88.2% (15/17 例), 250 mg \times 3 回/日投与で 100.0% (11/11 例), 500 mg \times 2 回/日投与で 84.6% (22/26 例) であり, いずれの用法・用量においても高い有効率を示してい

た。これは, 本試験において, 患者の症状や所見等をふまえた, 担当医による適切な用法・用量の選択が行われた結果といえよう。

産婦人科領域では複数の原因菌による感染症がよくみられ, 本試験においても, 投与開始前の細菌検査で原因菌を確認しえた 33 例のうち, 22 例が複数菌感染例(2~5 菌種)であった。複数菌感染例における本薬剤の有効率は 95.5% (21/22 例) であり, 単独菌感染例の有効率 90.9% (10/11 例) とに違いはみられなかった。細菌学的効果においても, 評価しえた 30 例のうち, 21 例が複数菌感染例であり, その消失率は 81.0% (17/21 例) と高く, 単独菌感染例における消失率 7/9 例とに違いはみられなかった。一般に複数菌感染例は単独菌感染例と比べて感染症自体が難治化している場合が多く, 複数菌感染例においても単独菌感染例と同様の治療効果が認められたのは特筆すべきことである。これは, 本薬剤のもつグラム陽性菌, グラム陰性菌および嫌気性菌のいずれにも強い抗菌活性と, 性器組織内や骨盤死腔液への高い移行性の表れと推察される。なお, 感染症の原因菌と判断された緑膿菌(3 株)はすべて消失しており, 本薬剤の大きな特徴である緑膿菌に対する強い抗菌活性が反映されていたといえる。

このように本薬剤は, 患者の状態に応じて, 用法・用量を 1 回 250 mg 1 日 2 回投与から 1 回 500 mg 1 日 2 回投与あるいは 1 回 250 mg 1 日 3 回投与まで増量することで, 産婦人科性器感染症に対し, 優れた治療効果を発揮することを確認した。また, セフェム系抗菌薬では対処の困難な症例, いわゆる重症度の高い感染症, 緑膿菌をはじめとする耐性度の高い原因菌による感染症, さらに症例の難治が想定されるような複数菌感染症の症例に対する本薬剤の高い治療効果も確認することができた。

一方, 安全性においては, 副作用(症状)は薬疹 1 例と舌しびれ・手足のしびれ・全身倦怠感 1 例の合計 2 例に認められたが, いずれも軽度で投与継続中に消失し, 痙攣や意識障害などの中枢神経系の副作用は認められなかった。また, 副作用(臨床検査値)は一般血液検査値や肝機能検査値などの異常変動が 11 例にみられ, 発現率 22.0% (11/50 例) であった。GOT 上昇, GPT 上昇などの肝機能検査値の軽度変動が主であり, 種類, 程度とも既存のセフェム系抗菌薬やカルバペネム系抗菌薬とおおむね変わらないものであった。なお, これらの副作用の発現頻度と用法・用量との間には一定の傾向はみられなかった。

以上の基礎的, 臨床的検討から, DRPM は産婦人科領域における細菌感染症の治療に際して, 有用性の高い抗菌薬, 特にカルバペネム系抗菌薬の中での第一選択薬になりうる薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) Iso Y, Irie T, Nishino Y, et al: A Novel 1 β -methyl-carbapenem antibiotic, S-4661 Synthesis and structure-activity relationships of 2-(5-substituted pyrrolidin-3-ylthio)-1 β -methyl carbapenems. *J Antibiot* 49: 199 ~ 209, 1996
- 2) Iso Y, Irie T, Iwaki T, et al: Synthesis and modification of a novel 1 β -methylcarbapenem antibiotic, S-4661. *J Antibiot* 49: 478 ~ 484, 1996
- 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) Watanabe A, Takahashi H, Kikuchi T, et al: Comparative *in vitro* activity of S-4661, a new parenteral carbapenem, and other antimicrobial agents respiratory pathogens. *Chemother* 46: 184 ~ 187, 2000
- 5) Mikamo H, Izumi K, Hua X Y, et al: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of a new injectable carbapenem, S-4661, against gynaecological pathogens. *J Antimicrob Chemother* 46: 471 ~ 474, 2000
- 6) Nomura S, Nagayama A: *In vitro* antibacterial activity of S-4661, a new parenteral carbapenem, against urological pathogens isolated from patients with complicated urinary tract infections. *J Chemother* 14: 155 ~ 160, 2002
- 7) 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
- 8) 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
- 9) 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
- 10) 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
- 11) Mori M, Hikida M, Nishihara T, et al: Comparative stability of carbapenem and penem antibiotics to human recombinant dehydropeptidase-I. *J Antimicrob Chemother* 37: 1034 ~ 1036, 1996
- 12) 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
- 13) 中島光好, 尾熊隆嘉: Doripenem の健康成人における第 I 相臨床試験。日化療会誌 53(Suppl 1) 104 ~ 123, 2005
- 14) 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
- 15) 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
- 16) 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
- 17) 藤村享滋, 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
- 18) 保田仁介, 山元貴雄, 岩破一博, 他: 産婦人科領域における Meropenem の基礎的, 臨床的検討。 *Chemotherapy* 40 (Suppl 1) 682 ~ 688, 1991
- 19) 保田仁介, 山元貴雄, 岡田弘二: 産婦人科領域における Biapenem の基礎的, 臨床的検討。 *Chemotherapy* 42 (Suppl 4) 583 ~ 590, 1994
- 20) 松田静治, 鈴木正明, 長谷川幸生, 他: 産婦人科領域における Imipenem/Cilastatin sodium の基礎的・臨床的検討。 *Jpn J Antibiot* 39: 1626 ~ 1655, 1986
- 21) 岡田弘二, 山元貴雄, 保田仁介, 他: 産婦人科領域における Panipenem/betamipron の基礎的・臨床的検討。 *産婦人科の世界* 44: 113 ~ 131, 1992
- 22) 松田静治, 平山博章, 王 欣暉, 他: 産婦人科領域における Meropenem の基礎的・臨床的検討。 *産婦人科の世界* 44: 681 ~ 696, 1992
- 23) 松田静治, 王 欣暉, 安藤三郎, 他: 産婦人科領域感染症に対する新しいカルバペネム系抗生物質ピアベネム (L-627) の基礎・臨床的検討。 *Jpn J Antibiot* 47: 1637 ~ 1667, 1994

Basic and clinical studies on doripenem in obstetrics and gynecology

Hiroji Okada¹⁾, Jinsuke Yasuda²⁾, Koji Hirabayashi³⁾ and Seiji Matsuda⁴⁾

¹⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Saiseikai Suita Hospital,
1 2 Kawazono-cho, Suita, Osaka, Japan

²⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Matsushita Memorial Hospital

³⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Numakuma Hospital

⁴⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Koto Hospital

We conducted basic and clinical studies on doripenem(DRPM), a new carbapenem antibiotic, in obstetrics and gynecology, with the following results.

1 . Tissue penetration of genital organs

We studied DRPM concentration in internal genital organs and plasma after intravenous drip infusion of 250 mg. DRPM concentration in the uterus was 0.33-9.89 $\mu\text{g/g}$, in uterine appendages < 0.20-10.6 $\mu\text{g/g}$ and in plasma 0.80-21.5 $\mu\text{g/mL}$ 40-360 min after administration.

We studied DRPM concentration in retroperitoneal fluid and plasma after intravenous drip infusion of 250 mg and 500 mg. After a 30 min-infusion of DRPM (250 mg and 500 mg) the maximum concentration in retroperitoneal fluid was 3.15-9.82 $\mu\text{g/mL}$ (250 mg infusion)and 9.53-13.9 $\mu\text{g/mL}$ (500 mg infusion) and maximum plasma concentration(Cmax)at the end of infusion were 14.0-30.8 $\mu\text{g/mL}$ (250 mg infusion)and 26.2-50.7 $\mu\text{g/mL}$ (500 mg infusion)

2 . Clinical evaluation

The 54 patients evaluable for clinical efficacy (intrauterine infection: 9; uterine adnexitis: 10; parametritis: 18; pelvic peritonitis: 14; and Douglas abscess: 3) had an efficacy of 88.9% (48/54). In microbiological efficacy, eradication was 80.0% (24/30). Adverse reactions observed in 2 patients consisted of drug eruption(1), tongue numbness, and hand-foot and general malaise (1), all of which were mild and disappeared during administration. Abnormal laboratory findings were observed in 22.0% of patients (11/50), most being slight elevations in liver function test such as GOT/GPT, with no severe changes reported.

We concluded that DRPM is highly useful for treating gynecological infection.