

【臨床試験】

耳鼻咽喉科領域感染症に対する doripenem の臨床効果と組織移行性

馬場 駿吉¹⁾・鈴木 賢二²⁾・宮本 直哉³⁾¹⁾名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科学教室*²⁾藤田保健衛生大学医学部第2教育病院耳鼻咽喉科学教室³⁾愛知県厚生農業協同組合連合会加茂病院耳鼻咽喉科

(平成17年1月11日受付・平成17年3月15日受理)

新規の注射用カルバペネム系抗菌薬 doripenem (DRPM) について、耳鼻咽喉科領域における組織移行性を検討した。また、耳鼻咽喉科領域感染症のうち、中等症または重症の中耳炎および扁桃周囲膿瘍(重症の陰窩性扁桃炎、扁桃周囲炎を含む)を対象とした一般臨床試験を実施し、DRPMの有効性及び安全性を検討した。

1. 薬物動態試験

DRPM 250 mg 点滴静注後の、手術時摘出組織(口蓋扁桃、中耳粘膜)における薬物濃度および同時期の血漿中濃度に対する比率は、口蓋扁桃 0.27~2.58 $\mu\text{g/g}$ 、6.1~33.2%(60~155分)、中耳粘膜 0.26~6.09 $\mu\text{g/g}$ 、2.7~42.9%(60~90分)であった。

2. 一般臨床試験

DRPM を1回250 mg 1日2回、1回250 mg 1日3回、1回500 mg 1日2回のいずれかの用法・用量にて7日間投与し、中耳炎では、著効4例、有効1例、やや有効1例、扁桃周囲膿瘍においては、著効4例、有効2例であった。また、中耳炎の収集症例を対象に DRPM 投与後の中耳分泌物中濃度を測定した結果、DRPM の臨床推奨用量と考えられる1回250 mg 投与(4例)において、濃度および同時期の血漿中濃度に対する比率は、0.32~0.72 $\mu\text{g/mL}$ 、4.2~18.8%(75~170分)であった。細菌学的効果は、投与前後で菌の消長が検討できた9例(中耳炎5例、扁桃周囲膿瘍4例)で検討し、中耳炎では4例消失、1例減少(一部消失)、扁桃周囲膿瘍においては4例全例消失であった。安全性においては、副作用(有害症状)が6.7%(1/15例)、副作用(臨床検査値異常変動)が26.7%(4/15例)認められたが、重篤なものはなかった。

以上の結果、DRPM は耳鼻咽喉科領域組織への移行性が良好であり、耳鼻咽喉科領域感染症患者に対して DRPM 1回250 mg を1日2~3回、または1回500 mg を1日2回投与により、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反映した臨床的有用性を示すことが示唆された。

Key words: doripenem, tissue concentration, otolaryngological infection, clinical evaluation

Doripenem (DRPM) は、塩野義製薬株式会社研究所で創製された新しい注射用カルバペネム系抗菌薬である。DRPM は化学構造上4メチル基と3位にスルファモイルアミノメチル基を置換したピロリジニルチオ基を有することを特徴とし、好気性および嫌気性のグラム陽性、陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトルを有している^{1,2)}。特に緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) 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有している³⁾。また、腎デヒドロペプチダーゼ I に対しても安定であり⁴⁾、単剤として使用できる薬剤である。

健康成人男子での第 I 相臨床試験で DRPM の安全性を確

認した後に、各種感染症を対象に前期第 II 相および後期第 II 相一般臨床試験が実施され、DRPM の有効性及び安全性が検討された。今回、耳鼻咽喉科領域感染症に対する適応を試み、250 mg 単回投与後の組織(口蓋扁桃、中耳粘膜)への移行性を検討するための薬物動態試験、および臨床推奨用量である1回250 mg 1日2回投与を中心として有効性と安全性の検討を目的とした第 III 相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、「医薬品の臨床試験の実施の基準(GCPに関する省令)」(平成9年3月27日付厚生省令第28号)を遵守して実施

*愛知県名古屋市千種区日和町114

した。

I. 対象と方法

1. 薬物動態試験

1) 対象

2001年6月から2001年10月までに4医療機関 (Table 1) の耳鼻咽喉科を受診し、耳鼻咽喉科領域疾患のため、口蓋扁桃摘出術または中耳手術を施行する入院患者12名を対象とした。なお、本試験の実施に先立ち、治験担当医師は患者に対し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文書で取得した。

2) 投与方法および検体採取方法

DRPMの皮内反応検査結果が陰性であることを確認したうえで、DRPM 250 mgを1回点滴静注(30分間)し、点滴開始1~2時間後を目安として、口蓋扁桃または中耳粘膜のいずれか、および血液を採取し、検体は測定時まで-80℃にて凍結保存した。濃度測定は、塩野義製薬株式会社において、*Escherichia coli* 7437を検定菌として用いたBioassay法によりDRPM濃度測定を実施した。

3) 安全性

組織移行性の検討とともに、安全性の確認のため、投与中ならびに投与終了時(または中止時)に有害事象の観察を行った。

2. 一般臨床試験

1) 対象

2001年6月から2003年3月までに8医療機関 (Table 2) の耳鼻咽喉科を受診し、中等症または重症の中耳炎および扁桃周囲膿瘍(重症の陰窩性扁桃炎、扁桃周囲炎を含む)と診断された23歳から70歳までの入院患者15名を対象とした。また、中耳炎の症例を対象に可能な範囲でDRPM投与後の血漿および中耳分泌物中の濃度を測定した。なお、薬物動態試験と同様に、本治験の実施に先立ち、治験参加について自由意思による同意を文書で取得した。

2) 投与方法および検体採取方法

DRPMの皮内反応検査結果が陰性であることを確認したうえで、DRPM 250 mg(力価)または500 mg(力価)を含有するバイアルを用いて、1回250 mg 1日2回、あるいは各患者の状態に応じて1回250 mg 1日3回または1回500 mg 1日2回の用法・用量にて、7日間点滴静注(30~60分間)した。また、中耳炎の患者を対象に初回投与開始の1~2時間後を目安として、中耳分泌物をペーパーディスク®(東洋濾紙)で吸着採取し、同時期に採血も行い、体液中DRPM濃度を塩野義製薬株式会社において、Bioassay法またはHPLC法により測定した。なお、採取した検体は測定時まで-80℃にて凍結保存した。

Table 1. Institutions participating in PK study

Institution	Investigators
Niigata University Hospital	Sugata Takahashi Hideo Shinoda
Nagoya City University Hospital	Naoya Miyamoto
Fujita Health University Hospital	Kensei Naito Kazuo Sakurai
Fujita Health University Banbuntane Hotokukai Hospital	Tadao Nishimura Kenji Suzuki

Table 2. Institutions participating in clinical study

Institution	Investigators
Niigata University Hospital	Sugata Takahashi Hideo Shinoda Yutaka Yamamoto
Nagoya City University Hospital	Naoya Miyamoto Motohiko Suzuki
Fujita Health University Hospital	Kensei Naito Katsuhiko Komori Hiroshi Kadoyama
Fujita Health University Banbuntane Hotokukai Hospital	Tadao Nishimura Kenji Suzuki
Kamo Hospital	Naoya Miyamoto Mariko Yoshioka Yoshifumi Ito
Kamiida Daiichi General Hospital	Kayao Kuno
Meitetsu Hospital	Masaya Kato
Daiyukai Hospital	Shoji Mitsuya

3) 併用薬剤

患者における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)の併用は禁止とした。また、有効性の評価に影響を及ぼすと判断される他の抗菌薬、副腎皮質ホルモン、ヒト免疫グロブリン製剤、コロナー刺激因子製剤の併用を禁止した。その他、有効性もしくは安全性の評価に影響を及ぼす可能性のある薬剤として、非ステロイド性解熱消炎鎮痛薬、消炎酵素薬、抗プラスミン薬、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。

4) 調査項目および調査時期

(1) 自覚症状および他覚所見

観察項目は中耳炎については、最高体温、耳痛、耳閉塞感、鼓膜・鼓室粘膜発赤、中耳分泌物量、鼓膜膨隆・腫脹、鼓膜穿孔、中耳分泌物性状とし、扁桃周囲膿瘍・扁桃周囲炎・陰窩性扁桃炎については、最高体温、咽頭痛、嚥下痛、発赤、扁桃周囲腫脹、膿汁量、膿苔・膿栓とし、各症状・所見の程度を3段階または4段階で区分し配点(スコア)を行った。観察日は、投与開始前、3日後および投与終了時(または中止時)に実施することとした。

(2) 細菌学的検査

細菌学的検査は、投与開始前と投与終了時（または中止時）に実施することとした。DRPM 投与前後に検体（中耳炎については、外耳道および鼓室内の耳漏を清拭した後）に新たに流出した中耳分泌物、扁桃周囲膿瘍については、切開、穿刺時の膿汁、扁桃周囲炎および陰窩性扁桃炎については、膿苔・膿栓、陰窩内膿性分泌物）を採取し、検査集中実施機関（株式会社三菱化学ピーシーエル）にて、好気性菌、嫌気性菌の分離・同定ならびに DRPM および各種抗菌薬の感受性測定を実施した。なお、MIC の測定は化学療法学会標準法⁵⁾ (10⁶ CFU/mL) により行った。ただし、投与終了時については中耳炎では分泌物が認められる場合、また扁桃周囲膿瘍、扁桃周囲炎、陰窩性扁桃炎では膿汁または膿苔が認められる場合にのみ細菌学的検査を実施し、認められない場合は菌消失として取り扱った。

(3) 臨床検査

臨床検査は、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値、血小板数、白血球数、白血球分類、CRP、GOT、GPT、ALP、総ビリルビン、 γ -glutamyl transpeptidase (γ -GTP)、lactate dehydrogenase、leucine aminopeptidase、BUN、血清クレアチニン、血清電解質 (Na, K, Cl)、尿蛋白、尿糖について、投与開始日と投与終了時（または中止時）に実施することとした。DRPM 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回復するまで追跡調査を実施した。

(4) 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。

5) 評価方法

(1) 臨床効果

臨床効果の判定は、対象疾患別に「耳鼻咽喉科領域抗菌薬効果判定基準」^{6,7)} に準拠して、投与開始 3 日後、投与終了時（または中止時）の自覚症状、他覚所見のスコアをもとに改善度を求め、効果判定を「著効」、「有効」、「やや有効」および「無効」の 4 段階で行った。

(2) 細菌学的効果

細菌学的効果は、投与終了時（または中止時）における原因菌の消長から「耳鼻咽喉科領域細菌学的効果判定基準」^{6,7)} を参考に設定した指標に基づき、「消失」、「減少（一部消失）」、「菌交代」、「不変」および「不明」に判定した。

(3) 有害事象

有害事象は症状と臨床検査値異常変動に分けて評価

Table 3. Patient profiles in PK study

Parameters	No. of subjects	
	male	female
Gender	male	7
	female	5
Age (yr)	20- < 30	3
	30- < 40	3
	40- < 50	2
	50- < 60	2
	60- < 70	2
Body weight (kg)	< 40	1
	40- < 50	1
	50- < 60	3
	60- < 70	4
	70	2
Underlying disease or complications	unknown	1
	none	6
Antimicrobials in advance	yes	6
	no	11
	yes	1

し、その程度は、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」の一部変更について⁸⁾ に準じて判定した。また、臨床検査値異常変動の有無は、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」⁹⁾ に準じて判定した。

DRPM との因果関係は「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（臨床検査値異常変動）として扱った。

(4) 概括安全度

概括安全度は、全投与期間を通じて発現した副作用（有害症状および臨床検査値異常変動）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。

(5) 症例の取り扱いと固定

医学専門家および治験担当医師を代表した委員により症例検討会を開催し、治験実施計画書違反例（不完全例）等の取り扱いおよび症例報告書記載事項の妥当性について検討を行い、治験担当医師との協議のうえ最終固定とした。

II. 結 果

1. 薬物動態試験

総投与症例数は 12 例であり、主な患者背景 (Table 3) は、男性 7 例、女性 5 例、年齢 21~64 歳 (平均 42.1 歳)、体重 38.0~93.6 kg (平均 62.7 kg) であり、対象とした組織は口蓋扁桃 6 例、中耳粘膜 6 例であった。なお、中耳

Table 4. Concentration of DRPM in palatine tonsil and plasma

No.	Time after administration (plasma) (min)	Plasma concentration ($\mu\text{g/mL}$)	Time after administration (tissue) (min)	Tissue concentration ($\mu\text{g/g}$)	Concentration ratio to plasma (%) ^{a)}
1	80	3.09	80	0.35	11.3
2	75	4.01	75	0.58	14.5
3	75	6.87	73	0.42	6.1
4	156	1.95	155	0.27	13.8
5	99	5.02	97	0.60	12.0
6	60	7.77	60	2.58	33.2
Mean					15.2
SD					9.3

^{a)} Concentration ratio to plasma: DRPM concentration of tissue/DRPM concentration of plasma

Table 5. Concentration of DRPM in mucous membrane of middle ear and plasma

No.	Time after administration (plasma) (min)	Plasma concentration ($\mu\text{g/mL}$)	Time after administration (tissue) (min)	Tissue concentration ($\mu\text{g/g}$)	Concentration ratio to plasma (%) ^{b)}
1	82	7.94	82	1.10	13.9
2	95	5.05	95	N.D. ^{a)}	
3	60	9.77	60	1.12	11.5
4	65	6.16	65	0.28	4.5
5	60	9.74	63	0.26	2.7
6	90	14.2	90	6.09	42.9
Mean					15.1
SD					16.2

^{a)} Not detected: The small sample volume prevents determining the concentration

^{b)} Concentration ratio to plasma: DRPM concentration of tissue/DRPM concentration of plasma

粘膜の1例において検体量不足により組織中濃度を決定できなかったため、その1例では血漿中濃度の測定結果のみ使用した。

口蓋扁桃中濃度についてはDRPM点滴静注開始後60~155分で0.27~2.58 $\mu\text{g/g}$ 、ほぼ同時期に測定された血漿中濃度は1.95~7.77 $\mu\text{g/mL}$ であり、各症例の組織中濃度の対血漿比は6.1~33.2%であった(Table 4)。また、中耳粘膜中濃度についてはDRPM点滴静注開始後60~90分で0.26~6.09 $\mu\text{g/g}$ 、ほぼ同時期の血漿中濃度は5.05~14.2 $\mu\text{g/mL}$ であり、各症例の組織中濃度の対血漿比は2.7~42.9%であった(Table 5)。

総投与症例12例において、有害症状として1例に軽度の頭重(感)がみられたが、副作用(有害症状)とは判定されなかった。その他臨床検査値異常変動については1例も認められなかった。

2. 一般臨床試験

1) 症例構成

総投与症例数は15例であり、真菌感染による症例、併用禁止薬使用症例、中耳癒合併症例各1例の計3例を除いた12例が臨床効果解析対象症例であった。また、

DRPMが投与された全15例が安全性評価対象症例であった。

2) 患者背景因子

臨床効果解析対象症例12例の主な患者背景(Table 6)は、男性6例、女性6例、年齢23~70歳であり、疾患別内訳は中耳炎6例、扁桃周囲膿瘍2例、扁桃周囲炎1例、陰窩性扁桃炎3例であったが、以下の疾患別の集計ではガイドライン¹⁰⁾の疾患の括りに基づき中耳炎と扁桃周囲膿瘍で分け、扁桃周囲炎と陰窩性扁桃炎は扁桃周囲膿瘍に含めて集計した。また、感染症重症度は中等症4例、重症8例であり、扁桃周囲膿瘍の6例では全例が重症であった。投与開始前の感染状況では単独菌感染7例、複数菌感染2例、不明3例であった。

3) 臨床効果および細菌学的効果

臨床効果は、疾患全体では「著効」8例、「有効」3例、「やや有効」1例で、有効率91.7%(11/12例)であり、疾患群別では中耳炎5/6例、扁桃周囲膿瘍6/6例が「有効」以上であった(Table 7)。

細菌学的効果は、臨床効果解析対象12例中、投与前後で菌の消長が確認できた9例で評価を行った(Table 8)。

Table 6. Patient profiles in clinical study

Parameters		No. of subjects	Otitis media	Peritonsillar abscess
Gender	male	6	1	5
	female	6	5	1
Age (yr)	20- < 30	4	1	3
	30- < 40	3	0	3
	40- < 50	1	1	0
	50- < 60	0	0	0
	60- < 70	3	3	0
	70- < 80	1	1	0
Body weight (kg)	< 40	1	1	0
	40- < 50	5	4	1
	50- < 60	0	0	0
	60- < 70	2	1	1
	70	3	0	3
	unknown	1	0	1
Diagnosis	Otitis media	6	6	0
	Peritonsillar abscess	2	0	2
	Peritonsillitis	1	0	1
	Lacunar tonsillitis	3	0	3
Severity of infection	Moderate	4	4	0
	Severe	8	2	6
Type of disease	Acute	7	1	6
	Acute exacerbation of chronicity	5	5	0
Underlying disease or complications	none	8	3	5
	yes	4	3	1
Antimicrobials in advance	no	8	5	3
	yes	2	1	1
	unknown	2	0	2
Infection	monomicrobial	7	4	3
	polymicrobial	2	1	1
	unknown	3	1	2

Table 7. Clinical efficacy, by diagnosis

Diagnosis	No. of subjects	Clinical efficacy				Clinical efficacy ^{a)} (%)	95% C.I. ^{b)}
		excellent	good	fair	poor		
Otitis media	6	4	1	1	0	5/6	
Peritonsillar abscess	6	4	2	0	0	6/6	
Total	12	8	3	1	0	11/12 (91.7)	[61.5, 99.8]

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

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

扁桃周囲膿瘍において全例消失であり、また中耳炎においては 5 例中 4 例が消失、残りの 1 例も減少(一部消失)の判定であった(Table 9)。原因菌の消長では、複数菌感染例(3 菌種)の原因菌である *P. aeruginosa* 1 株だけが「存続」であり、全原因菌における消失率は 91.7% (11/12 株)であった(Table 10)。

4) 濃度測定結果

中耳炎の収集症例 8 例のうち、DRPM の中耳分泌物中濃度測定が実施された 7 例が薬物動態の評価対象であっ

た。1 回 250 mg 投与時においては、DRPM 点滴静注開始後 75 ~ 170 分で中耳分泌物中濃度は 0.32 ~ 0.72 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、ほぼ同時期の血漿中濃度は 1.97 ~ 16.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、各症例の対血漿比は 4.2 ~ 18.8% であった(Table 11)。また、1 回 500 mg 投与時においては、DRPM 点滴静注開始後 70 ~ 87 分で中耳分泌物中濃度が 0.82 ~ 7.44 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、ほぼ同時期の血漿中濃度は 13.7 ~ 16.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、各症例の対血漿比は 5.0 ~ 48.6% であった(Table 11)。

Table 8. Clinical efficacy

No.	Age (yr) Gender	Diagnosis	Dose (mg × times × days)	Organism		Clinical efficacy	Bacteriological effect
				Species	MIC (µg/mL)		
1	67 M	Chronic otitis media (acute exacerbation)	250 mg × 2 × 7	<i>S. agalactiae</i> <i>S. marcescens</i> <i>P. aeruginosa</i>	0.025 0.05 0.20	fair	Decrease (partially eradication)
2	67 F	Chronic otitis media (acute exacerbation)	250 mg × 2 × 5	<i>S. aureus</i>	0.05	excellent	Eradication (presumptive eradication)
3	23 F	Chronic otitis media (acute exacerbation)	250 mg × 3 × 7	<i>P. aeruginosa</i>	0.20	excellent	Eradication (presumptive eradication)
4	70 F	Chronic otitis media (acute exacerbation)	500 mg × 2 × 6	()		excellent	Unknown
5	41 F	Acute otitis media	500 mg × 2 × 7	<i>S. pyogenes</i>	0.025	good	Eradication
6	61 F	Chronic otitis media (acute exacerbation)	250 mg × 3 × 6	<i>S. aureus</i>	0.05	excellent	Eradication (presumptive eradication)
7	23 M	Acute peritonsillitis	500 mg × 2 × 7	<i>S. aureus</i>	0.05	excellent	Eradication (presumptive eradication)
8	26 M	Acute lacunar tonsillitis	250 mg × 2 × 6	N.F. ^{a)}		excellent	Unknown
9	32 F	Acute lacunar tonsillitis	250 mg × 2 × 6	N.F. ^{a)}		excellent	Unknown
10	33 M	Acute peritonsillar abscess	250 mg × 2 × 7	<i>P. asaccharolytica</i>	0.025	excellent	Eradication (presumptive eradication)
11	32 M	Acute peritonsillar abscess	250 mg × 2 × 7	<i>P. micros</i>	0.05	good	Eradication (presumptive eradication)
12	29 M	Acute lacunar tonsillitis	250 mg × 2 × 7	<i>S. pyogenes</i> <i>P. intermedia</i>	0.025 0.10	good	Eradication (presumptive eradication)

^{a)} N.F.: normal flora

Table 9. Bacteriological effect, by diagnosis

Diagnosis	No. of subjects	Bacteriological effect			Eradication ^{a)}
		eradication (presumptive eradication)	decrease (partially eradication)	persistence	
Otitis media	5	4	1	0	4/5
Peritonsillar abscess	4	4	0	0	4/4
Total	9	8	1	0	8/9

^{a)} Eradication: eradication/No. of subjects

5) 副作用 (有害症状)

安全性評価対象症例 15 例のうち, DRPM による副作用 (有害症状) と判定されたのは 1 例 (発現率 6.7%), 1 件であり, 投与量は 1 回 250 mg 1 日 2 回であった。その症状は中等度の蕁麻疹であり, DRPM の投与中止により治療することなく消失した。

6) 副作用 (臨床検査値異常変動)

安全性評価対象症例 15 例のうち, 副作用 (臨床検査値異常変動) と判定された異常変動は 4 例 (発現率 26.7%), 8 件みられ, 肝機能検査値における異常変動が主なもの

であった (Table 12)。投与量別の発現頻度は 1 回 250 mg 1 日 2 回が 2 例 (6 件), 1 回 250 mg 1 日 3 回が 1 例 (1 件), 1 回 500 mg 1 日 2 回が 1 例 (1 件) であった。異常変動の程度は軽度または中等度であり, 追跡調査が適わなかった 1 例を除き, いずれも DRPM の投与終了後に正常化または改善したことが確認された。

7) 概括安全度

安全性評価対象例 15 例のうち「安全である」11 例, 「ほぼ安全である」3 例, 「やや問題がある」1 例であり, 安全率は 93.3% (14/15 例) であった (Table 13)。

Table 10. Bacteriological effect, by causative organism

Causative organism	No. of strains	Bacteriological effect		Eradication ^{a)} (%)	
		eradication	persistence		
Gram-positive bacteria	<i>S. aureus</i>	3	3	0	3/3
	<i>S. pyogenes</i>	2	2	0	2/2
	<i>S. agalactiae</i>	1	1	0	1/1
	subtotal	6	6	0	6/6
Gram-negative bacteria	<i>S. marcescens</i>	1	1	0	1/1
	<i>P. aeruginosa</i>	2	1	1	1/2
	subtotal	3	2	1	2/3
Anaerobes	<i>P. micros</i>	1	1	0	1/1
	<i>P. intermedia</i>	1	1	0	1/1
	<i>P. asaccharolytica</i>	1	1	0	1/1
	subtotal	3	3	0	3/3
Total	12	11	1	11/12 (91.7)	

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

Table 11. Concentration of DRPM in middle ear secretion and plasma

No.	Dose (mg)	Time after administration (plasma) (min)	Plasma (µg/mL)	Time after administration (secretion) (min)	Middle ear secretion (µg/mL)	Concentration ratio to plasma (%)
1	250	90	6.15	103	0.32	5.2
2	250	120	5.19	120	0.72	13.9
3	500	90	16.4	85	0.82	5.0
4	250	170	1.97	170	0.37	18.8
5	500	97	13.7	87	4.90	35.8
6	500	70	15.3	70	7.44	48.6
7	250	65	16.1	75	0.67	4.2
Mean						18.8
SD						17.3

Table 12. Abnormal laboratory test changes

No. of patients evaluated	15
No. of patients with abnormal changes	4 (26.7%)
GOT increased	2
GPT increased	1
ALP increased + GOT increased + GPT increased + Eosinophil count increased + GTP increased	1

III. 考 察

今回検討を行った DRPM は新しい注射用カルバペネム系抗菌薬であり、その抗菌力は好気性および嫌気性のグラム陽性、陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトルを有しており、特に緑膿菌 (*P. aeruginosa*) 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

有していることが確認されている。これらの基礎的な成績および各科領域における一般臨床試験の成績において確認された有用性をふまえて、耳鼻咽喉科領域における DRPM の有効性と安全性の評価を検討するため、多施設同一のプロトコールによる臨床試験を実施した。

まず DRPM の組織移行について検討した。その結果、250 mg 投与での各組織への移行濃度は、口蓋扁桃は投与後 60 ~ 155 分で 0.27 ~ 2.58 µg/g、中耳粘膜は投与後 60 ~ 90 分で 0.26 ~ 6.09 µg/g であった。また、各組織中濃度の対血漿中濃度比は口蓋扁桃 6.1 ~ 33.2%、中耳粘膜 2.7 ~ 42.9% であり、良好な組織への移行がみられた。

ちなみに、既存のカルバペネム系抗菌薬のうち、耳鼻咽喉科領域感染症に対する適応を有する panipenem (PAPM) の 500 mg 投与での中耳粘膜中濃度は投与後 60 分で 0.42 ~ 2.26 µg/g、対血漿比は 5.8 ~ 11.7% であっ

Table 13. Overall safety

Diagnosis	No. of subjects	Overall safety				Safety ^{a)} (%)	95% C.I. ^{b)}
		safe	almost safe	slight problem	problem		
Otitis media	8	6	2	0	0	8/8	
Peritonsillar abscess	7	5	1	1	0	6/7	
Total	15	11	3	1	0	14/15 (93.3)	[68.1, 99.8]

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

b) C.I.: Confidence interval

た¹¹⁾。また、meropenem (MEPM) の 500 mg 投与での口蓋扁桃中濃度は投与後 30 ~ 90 分で 0.35 ~ 1.70 $\mu\text{g/g}$ 、対血漿比は 3.6 ~ 12.6% であり、中耳粘液中濃度は投与後 58 分で 7.83 $\mu\text{g/g}$ 、対血漿比は 43.3% であった¹²⁾。これらの成績と比べても、DRPM の口蓋扁桃および中耳粘膜移行性は劣ることなく満足なものであると考える。

一方、耳鼻咽喉科領域感染症における主要原因菌はグラム陽性菌の *Staphylococcus aureus*、*Streptococcus pneumoniae* やグラム陰性菌の *Haemophilus influenzae* 等であり、これらの原因菌に対する DRPM の抗菌力 (MIC₉₀ 値)¹³⁾ は、Methicillin-susceptible *S. aureus* に対し 0.05 $\mu\text{g/mL}$ 、*S. pneumoniae* (penicillin-intermediate resistant *S. pneumoniae*、penicillin-resistant *S. pneumoniae* を含む) に対し 0.39 $\mu\text{g/mL}$ 、*H. influenzae* に対し 1.56 $\mu\text{g/mL}$ と良好であることが確認されており、耳鼻咽喉科領域感染症における原因菌に対する DRPM の抗菌力を考えると、DRPM の組織移行は十分なレベルにあると判断できる。

臨床効果の有効率は、中耳炎および扁桃周囲膿瘍に対し疾患全体で 91.7% (11/12 例) であり、中等症または重症例に対する成績としては満足のいくものであった。投与量に関しては 1 回 250 mg 1 日 2 回 (7 例) 投与のうち 1 例が「やや有効」と判定されたが、他の 1 回 250 mg 1 日 3 回 (2 例)、1 回 500 mg 1 日 2 回 (3 例) 投与ではいずれも有効以上の成績であった。

細菌学的効果については、投与前後で菌の消長が確認できた 9 例中、消失が 8 例、減少 (一部消失) が 1 例であった。9 例における原因菌は 8 菌種 12 株であり、*P. aeruginosa* 2 株のうち 1 株は存続したものの、残り 1 株の *P. aeruginosa* および *S. aureus*、*Streptococcus pyogenes*、*Streptococcus agalactiae*、*Peptostreptococcus* 属等 11 株は消失した。これらの原因菌に対する DRPM の MIC 値は 0.025 ~ 0.2 $\mu\text{g/mL}$ であった。

臨床効果が唯一有効にいたらなかった (やや有効) 症例は、複数菌感染 (*P. aeruginosa*、*S. agalactiae*、*Serratia marcescens*) の中耳炎症例であり、本症例は *P. aeruginosa* (DRPM の MIC 値: 0.2 $\mu\text{g/mL}$) のみが存続した。DRPM の用法・用量は 1 回 250 mg 1 日 2 回が選択され、7 日間投与にて中耳分泌物の量および性状には改

善がみられた。

P. aeruginosa を原因菌とした症例は、上記症例以外にも中耳炎でもう 1 例 (単独菌感染) あり、DRPM の MIC 値は同じく 0.2 $\mu\text{g/mL}$ であったが、本症例での *P. aeruginosa* は消失し、臨床効果は著効であった。本症例の用法・用量は 1 回 250 mg 1 日 3 回であった。

また、中耳炎の収集症例を対象に DRPM 投与後の中耳分泌物中濃度を測定した結果、DRPM の臨床推奨用量と考えられる 1 回 250 mg 投与 (4 例) において、分泌物中濃度ならびに対血漿比は、投与後 75 ~ 170 分で 0.32 ~ 0.72 $\mu\text{g/mL}$ 、4.2 ~ 18.8% であった。

中耳炎においてはこれらの体内動態ならびに基礎的抗菌力の成績が今回の臨床成績に繋がったものと考えられるが、患者の病態、原因菌によっては 1 回量または 1 日投与回数増加を考慮する必要があるものと考えられた。

ちなみに、中耳炎および扁桃周囲膿瘍を適応疾患とする既存のカルバペネム系抗菌薬 PAMP の耳鼻咽喉科領域感染症に対する治験時の臨床効果は、中耳炎に対し有効率 69.2% (36/52 例)、扁桃周囲膿瘍に対しては 85.3% (29/34 例) であった¹¹⁾。また、MEPM においては中耳炎に対し有効率 78% (36/46 例)¹³⁾、扁桃周囲膿瘍に対しては 91% (21/23 例)¹⁴⁾ の成績であった。特に PAMP、MEPM で検討された投与量の主体がいずれも 1 回 500 mg 1 日 2 回であったのに対し、DRPM はその半量の 1 回 250 mg 1 日 2 回投与においても 7 例中 6 例が有効であり、DRPM の耳鼻咽喉科領域感染症に対する有効性は高いと考えられた。

副作用 (有害症状) は、1 例において中等度の蕁麻疹が認められたのみであった。副作用 (臨床検査値異常変動) は 4 例 (8 件) において認められ、その内訳は GOT 上昇が 3 件、GPT 上昇が 2 件、ALP 上昇、好酸球増多 (症)、 γ -GTP 上昇が各 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り、重篤なものは認められなかったことから、安全性の高い薬剤であると考えられた。

以上の薬物動態試験と一般臨床試験の成績から、DRPM は難治症例でよく遭遇する *P. aeruginosa* 感染症

等の中等症～重症の中耳炎，および全身的な重症化をもたらしやすい扁桃感染症である扁桃周囲膿瘍（陰窩性扁桃炎，扁桃周囲炎を含む）に対し，1回250mg 1日2回，1回250mg 1日3回，あるいは1回500mg 1日2回の用法・用量により安全で，良好な臨床効果が期待できる薬剤であると考えられた。

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: 209～231, 2003
- 3) Tsuji M, Ishii Y, Ohno A, et al: In vitro and in vivo antibacterial activities of S-4661, a new carbapenem. *Antimicrob Agents Chemother* 42: 94～99, 1998
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 馬場駿吉，島田純一郎，征矢野薫，他：化膿性中耳炎に対する Ceftazidime の基礎的・臨床的検討。耳鼻と臨床 35: 563～579, 1989
- 7) 馬場駿吉，島田純一郎，征矢野薫，他：扁桃炎に対する Ceftazidime の基礎的・臨床的検討。耳鼻と臨床 34: 1520～1534, 1988
- 8) 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
- 9) 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
- 10) 厚生省医薬安全局審査管理課：抗菌薬臨床評価のガイドライン。日化療会誌 46: 410～437, 1998
- 11) 馬場駿吉，宮本直哉，山本真一郎，他：耳鼻咽喉科領域感染症における Panipenem/betamipron（CS-976）の基礎的，臨床的検討。耳鼻と臨床 38: 37～55, 1992
- 12) 宮本直哉，山本真一郎，小林武弘，他：Meropenem の耳鼻咽喉科領域感染症における基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 40（Suppl 1）710～718, 1992
- 13) 馬場駿吉，宮本直哉，山本真一郎，他：化膿性中耳炎に対する Meropenem の基礎的，臨床的検討。耳鼻と臨床 38: 496～508, 1992
- 14) 大山 勝，内園明裕，島 哲也，他：扁桃炎およびその他の耳鼻咽喉科感染症に対する Meropenem の基礎的，臨床的検討。耳鼻と臨床 38: 524～537, 1992

A study of distribution of doripenem in otolaryngologic tissues and clinical relevance in otolaryngologic infection

Shunkichi Baba¹⁾, Kenji Suzuki²⁾ and Naoya Miyamoto³⁾

¹⁾Department of Otorhinolaryngology, Nagoya City University Medical School,

1-1-4 Hiyori-cho, Chikusa-ku, Nagoya, Aichi, Japan

²⁾Department of Otorhinolaryngology, Second Affiliated Hospital, Fujita Health University

³⁾Department of Otorhinolaryngology, Kamo Hospital

We studied the distribution of doripenem (DRPM), a new carbapenem antibiotic for injection, in otolaryngologic tissue. To evaluate the efficacy and safety of DRPM, we also conducted an open-label clinical trial in patients with moderate to severe otitis media and peritonsillar abscess (including severe lacunar tonsillitis and peritonsillitis).

After an infusion of DRPM (250 mg), the concentration in removed tissues (palatine tonsil and mucosa of middle ear) and the ratio to plasma concentration in the same period were 0.27-2.58 $\mu\text{g/g}$ and 6.1-33.2% (60-155 minutes) in the palatine tonsil and 0.26-6.09 $\mu\text{g/g}$ and 2.7-42.9% (60-90 minutes) in the mucosa of the middle ear.

DRPM was administered at a dose of 250 mg b.i.d., 250 mg t.i.d., or 500 mg b.i.d. for seven days. In otitis media, DRPM was "highly effective" in four patients and "effective" and "slightly effective" in one each. In peritonsillar abscess, DRPM was "highly effective" in four patients and "effective" in two patients. After DRPM infusion at the clinically recommended dose of 250 mg, the concentration of DRPM in middle ear discharge and the ratio to plasma concentration in patients with otitis media were 0.32-0.72 $\mu\text{g/mL}$ and 4.2-18.8% (75-170 minutes). Microbiological response was studied in nine patients-five with otitis media and four with peritonsillar abscess. We found it to be "eradicated" in four patients and "decreased" in one with otitis media; while in peritonsillar abscess, it was found to be "eradicated" in all the four. In safety, the incidence of adverse drug reactions (abnormal symptoms) was 6.7% (1/15) and that of adverse drug reactions (abnormal laboratory findings) 26.7% (4/15), none of which were serious.

These results suggest that DRPM is distributed well in otolaryngologic tissues and that DRPM administration at a dose of 250 mg b.i.d. or t.i.d., or at a dose of 500 mg b.i.d. is clinically useful in otolaryngologic infection, with a wide antimicrobial spectrum and strong antimicrobial activity against gram-positive bacteria, gram-negative bacteria, and anaerobes.