

【臨床試験】

深在性皮膚感染症における doripenem の基礎的および臨床的検討

荒田 次郎¹⁾・渡辺 晋一²⁾・宮地 良樹³⁾・古江 増隆⁴⁾¹⁾岡山大学医学部皮膚科 (現 医療法人洋友会中島病院*)²⁾帝京大学医学部皮膚科³⁾京都大学大学院医学研究科臨床器官病態学講座皮膚病態学⁴⁾九州大学医学部皮膚科

(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である doripenem (DRPM) の皮膚組織への移行性ならびに深在性皮膚感染症に対する臨床的検討を多施設共同で行い、以下の成績を得た。

DRPM 250 mg を 1 回点滴静注 (30 分間) した時の皮膚組織中濃度は点滴静注開始 30 ~ 70 分後で 2.29 ~ 3.15 $\mu\text{g/g}$ 、またほぼ同時期の血漿中濃度は 6.48 ~ 18.1 $\mu\text{g/mL}$ であり、組織中濃度/血漿中濃度比は 15.7 ~ 36.9% であった。

臨床的検討において、分離された *Staphylococcus aureus* 2 株に対する MIC 値は 0.05 $\mu\text{g/mL}$ であった。DRPM は 1 回 250 mg 1 日 2 回または 500 mg 1 日 2 回のいずれかの用法・用量により、5 ~ 8 日間投与された。全体の有効率は 100% (19/19 例) であり、疾患ごとの症例数は、蜂巣炎 10 例、丹毒 3 例、リンパ管炎 3 例、リンパ節炎 1 例、よう 2 例であった。菌消失率は 85.0% (17/20 株) であった。副作用 (症状) は 22 例中 3 例 (13.6%) に、副作用 (臨床検査値) は 22 例中 8 例 (36.4%) に認められた。1 例で本薬による所定の治療終了後 cefcapene pivoxil 内服に切り替え 3 日後に偽膜性大腸炎が発症し、本薬との関連が否定できなかったが、vancomycin 投与により速やかに治癒した。これらの成績より、DRPM は深在性皮膚感染症の治療に対する効果が期待できる薬剤であると考えられた。

Key words: doripenem, tissue concentration, soft tissue infection, efficacy

塩野義製薬株式会社で創製された注射用カルバペネム系抗菌薬である doripenem (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、広範囲な抗菌スペクトルと強い抗菌力を有している¹⁻³⁾。また、ヒト腎デヒドロペプチダーゼ I に対して安定である⁴⁾ことから、安定化のための酵素阻害薬の併用を必要としない。本薬の第 I 相試験において DRPM を単回投与した時、用量に比例した血漿中濃度が得られ、半減期は約 1 時間で、尿中へは 24 時間までに投与量の約 75% が未変化体として排泄される⁵⁾。忍容性について特に問題は認められていない。その後、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 の有効性および安全性が検討され、その有用性が確認されている。

今回、われわれは多施設共同研究により DRPM の皮膚科領域における体内動態ならびに深在性皮膚感染症に対する有効性および安全性について検討を行ったので、その成績を報告する。

なお、いずれの試験においても「医薬品の臨床試験の実施の基準 (GCP)」を遵守して実施した。

I. 対象と方法

1. 組織内移行性

1) 対象

対象は、年齢は下限を 20 歳、上限を 79 歳とし、皮膚科領域疾患のために皮膚組織等摘出手術を施行する患者で、治験の目的および方法、予測される効果および危険性、当該疾患に対する他の治療方法の有無およびその内容、患者が治験への参加に同意しない場合であっても不利益は受けないこと、患者が治験への参加に同意した場合でも随時これを撤回できること、その他、患者の人権の保護に関し必要な事項について十分説明し、本人より同意を文書で得ることとした。

2) 投与量および検体採取方法

投与量および投与方法は、DRPM 250 mg を 1 回点滴静注 (30 分間) することとした。検査材料として、点滴開始 1 ~ 2 時間後を目安として皮膚外科の治療のため摘出された皮膚組織 (背部、胸部、大腿部、耳、首、頭部、肩甲部) の一部を用いた。また、これらの組織と同時に血液を採取し、血漿を分離して検体とした。いずれの材料も DRPM 濃度測定まで -80 °C にて凍結保存した。

3) 有害症状および臨床検査

DRPM 投与後に有害症状または臨床検査値異常変動項目がみられた場合には、日本化学療法学会の基準^{6,7)}に準じて、治験責任(分担)医師がその程度を軽度、中等度、重度の3段階で判定した。また、治験薬との因果関係を「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段階で評価し、「関係がある」、「多分関係がある」、「関係があるかもしれない」と判定された有害症状および臨床検査値異常変動項目を副作用(症状、臨床検査値)として取り扱うこととした。

4) DRPM 濃度測定

組織および血漿中 DRPM 濃度は塩野義製薬株式会社において、検定菌に *Escherichia coli* 7437 を用いた Bioassay 法または HPLC 法により行うこととした。

2. 臨床的検討

1) 対象疾患

皮膚科領域での抗菌薬の臨床試験に際し、「抗菌薬臨床評価のガイドライン⁸⁾」に示されている注射用抗菌薬の適応疾患である「蜂巣炎、丹毒、リンパ管炎、リンパ節炎」、およびカルバペネム系抗菌薬の適応として必要となる疾患である「よう」を対象とすることとした。

2) 対象患者

年齢が20歳以上79歳以下の入院患者とし、性別は問わないが、自発痛、発赤、腫脹の程度がいずれも高度であり、発赤の色調は鮮紅色で、範囲または局所熱感が高度であり、発熱が37.0以上である重症の患者を対象とした。ただし、対象疾患が「よう」の場合は、発熱は問わないこととした。

なお、下記のいずれかに該当する患者は除外することとした。

- ①投与開始時に、外科的処置(切開・穿刺排膿等)を必要とする患者
- ②重篤な肝または腎機能障害を有する患者
- ③感染症の発症、経過および治療効果に重大な影響を及ぼす基礎疾患・合併症を有する患者
- ④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
- ⑤βラクタム系薬に起因すると考えられる薬剤アレルギーまたは重篤な副作用の既往のある患者
- ⑥妊婦および妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者
- ⑦起炎菌が DRPM に感受性がなく、臨床的に明らかに無効と考えられる菌種による感染症であることがすでに判明している患者
- ⑧併用禁止薬に規定する薬剤の併用を必要とする患者
- ⑨本治験開始前7日以内に投与された他の抗菌薬により、すでに症状が改善しつつある患者
- ⑩DRPM の治験に一度組み入れられたことのある患

者

- ⑪過去6カ月以内に他の治験薬が投与された患者
 - ⑫その他、治験責任(分担)医師が正当な臨床評価ならびに十分な経過の追跡が不可能と判断した患者
- ### 3) 患者の同意

患者に対して、治験責任(分担)医師が「1. 組織内移行性 1)対象」項に記した内容について、文書で十分な説明を行い、本治験への参加について本人より文書による同意を得ることとした。

4) 投与量、投与方法および投与期間

1回250mg 1日2回あるいは各患者の状態に応じて1回500mg 1日2回の用法・用量にて、点滴静注(30~60分間)することとした。投与期間は7日間分と規定した。

5) 併用薬剤・処置

他の抗菌薬(経口、注射および被験部への外用)、ヒト免疫グロブリン製剤、コロニー刺激因子製剤および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)は併用禁止とした。また、副腎皮質ホルモン薬(経口、注射および被験部への外用)、furosemide, bumetanide などのループ利尿薬は新たな併用を行わないこととし、非ステロイド性解熱消炎鎮痛薬については、治療上やむをえない場合には少数回の投与を認めることとした。さらに、細菌学的検査材料採取以外の目的で、治療のための特別な処置・療法は行わないこととした。

6) 調査項目およびその時期

(1) 臨床症状

DRPM 投与開始前、投与4日後(3~5日後)および投与7日後(6~8日後)または投与終了時(中止時)に臨床症状を観察することとし、観察項目は「蜂巣炎、丹毒、リンパ管炎、リンパ節炎」については自発痛、発赤、腫脹、発熱、「よう」については自発痛、発赤、腫脹、排膿(膿汁性状)とした。

(2) 細菌学的検査

細菌学的検査は、DRPM 投与開始前と投与終了時(または中止時)に実施し検体を株式会社三菱化学ビーシーエルに送付して、細菌の分離・同定、菌数測定ならびに最小発育阻止濃度(MIC)を集中測定した。各医療機関においても必要に応じて実施することとした。なお、病変表面の擦過物は、排膿(または滲出液)が認められる場合にのみ採取することとし、治癒・改善により検査材料が採取不能となった場合には、細菌学的検査は行わず陰性化として評価することとした。

(3) 有害症状

投与開始後に有害症状が出現した場合には、原則として症状が消失するまで追跡調査し、その内容、程度、発現日、投与(継続・休薬・中止)、処置、経過などを症例報告書に記載した。

Table 1. Skin and plasma concentration of doripenem

Patient No.	Age (yrs)	Gender	Minutes after administration ^a		Concentration (µg/g or mL)		Ratio (%) skin/plasma
			skin	plasma	skin	plasma	
1	31	Male	b	57	b	6.59	
2	70	Male	b	60	b	11.6	
3	38	Male	b	60	b	6.48	
4	22	Female	40	40	2.85	18.1	15.7
5	45	Male	70	60	3.15	8.54	36.9
6	29	Male	60	60	2.89	8.42	34.3
7	25	Male	30	30	2.98	13.9	21.4
8	42	Male	50	50	2.29	8.06	28.4
9	32	Male	60	60	2.77	8.74	31.7
10	25	Female	60	60	2.93	8.31	35.3

^aSampling Time: Time after the start of infusion

^bInappropriate sample processing

(4) 臨床検査

投与開始時および投与終了時(または中止時)に赤血球数, 血色素量, ヘマトクリット値, 白血球数, 白血球分画, 血小板数, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), ALP, 総ビリルビン (T. Bil), γ -glutamyl transpeptidase (γ -GTP), lactate dehydrogenase (LDH), leucine aminopeptidase (LAP), BUN, 血清クレアチニン, 血清電解質(Na, K, Cl), 尿蛋白, 尿糖, 尿沈渣(尿蛋白陽性時は必須)の検査を実施した。異常変動が認められた場合には, 原則として正常または投与前値に復するまで追跡調査を行った。異常変動の採択は, 日本化学療法学会の判定基準^{6,7)}に従って判定することとした。

7) 判定方法およびその基準

効果判定は皮膚科領域感染症の薬効評価基準⁹⁾に従って行うこととした。

(1) 観察日ごとの全般改善度

臨床症状の経過を4日後, 7日後(7日以前に投与を終了した場合には投与終了時)に調査し, 全般改善度を「治癒」, 「改善」, 「やや改善」, 「不変または増悪」の4段階または「判定不能」で判定することとした。

(2) 臨床効果

観察日ごとの全般改善度の成績より, 「著効」, 「有効」, 「やや有効」, 「無効」の4段階または「判定不能」で判定することとした。

(3) 細菌学的効果

投与開始時および終了時の細菌学的検査成績をもとに, 投与開始時の分離菌の消長により, 「陰性化」, 「菌交代」, 「不変」, 「判定不能」で判定した。菌交代の場合にはさらに臨床効果を勘案のうえ Colonization および Superinfection に分類することとした。

(4) 有害症状および臨床検査

DRPM 投与後に有害症状または臨床検査値異常変動項目がみられた場合には, 日本化学療法学会の基準^{6,7)}に

準じて, 治験責任(分担)医師がその程度を軽度, 中等度, 重度の3段階で判定した。また, 治験薬との因果関係を「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段階で評価し, 「関係がある」, 「多分関係がある」, 「関係があるかもしれない」と判定された有害症状および臨床検査値異常変動項目を副作用(症状, 臨床検査値)として取り扱うこととした。

(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

治験終了後に治験調整委員の立会いのもと, 医学専門家により, 各症例ごとに症例報告書記載事項の妥当性および治験実施計画違反例(不完全例)などの取り扱いについて検討を行い, 症例検討による疑義事項については, 治験責任(分担)医師に再確認したうえで, 取り扱いを決定し, 最終固定とすることとした。

II. 試験成績

1. 組織内移行性

対象は, 2001年7月から2002年9月までに帝京大学医学部附属病院皮膚科を受診し, 治験責任(分担)医師が本治験への参加について十分な説明を行い, 本人より同意の得られた皮膚腫瘍等摘出手術患者10例であった。全例を評価対象としたが, 医学専門家による症例検討および治験責任医師への再確認の結果, 3例において採取した皮膚組織が適切に処理されなかったと考えられ, 定量値の信頼性に欠けると考えられたためこれらの3例においては組織中濃度の測定結果を不採用とし, 血漿中濃

Table 2. Institutions participating

Institution	Principal investigator
School of Medicine, Teikyo University ^a Kanto Medical Center NTT EC	Shinichi Watanabe Shotaro Harada Atsuyuki Igarashi
Kanto Central Hospital of the Mutual Aid Association of Public School Teachers	Haruko Hino
Japanese Red Cross Medical Center	Takako Shishiba
Graduate School of Medicine, Kyoto University	Takao Tachibana
Kyoto National Hospital	Atsuhiko Ogino
Chugoku Central Hospital of the Mutual Aid Association of Public School Teachers	Keisei Shimoe
Mitoyo General Hospital	Akemi Senoo
Kyushu University, School of Medicine	Kazunori Urabe
National Kyushu Medical Center	Shuheji Imayama
Fukuoka Red Cross Hospital	Masaaki Takeishi
Kyushu Kosei nenkin Hospital	Yoshiyuki Murakami

^aInstitution in both PK study and clinical study

Table 3. Reason for exclusion from evaluation

Reason	No. of patients	Clinical response	Adverse reaction	Laboratory test	Overall safety
Disease not listed in protocol	1	×			
Infection not severe	1	×			
Insufficient dosing by abnormal laboratory test finding	1	×			
No administration	1	×	×	×	×
Total no. of patients excluded		4	1	1	1

evaluated, × excluded

Table 4. Patient profiles

Age (yrs)	Range mean ± SD	25-71 50.5 ± 14.5
Gender	male female	12 7
Weight (kg)	range mean ± SD	44.0-120.4 68.8 ± 19.4
Diagnosis	Cellulitis Erysipelas Lymphangitis Lymphadenitis Carbuncle	10 3 3 1 2
Daily dose (mg × times)	250 × 2 500 × 2	15 4
Total no. of patients		19

度の測定結果のみを採用した。

皮膚組織中濃度および血漿中濃度を Table 1 に示した。皮膚組織中濃度は点滴静注開始 30～70 分後で 2.29～3.15 μg/g、またほぼ同時期の血漿中濃度は 6.48～18.1 μg/mL であり、組織中濃度/血漿中濃度比は 15.7～36.9% であった。

全 10 例において、副作用(症状)は認められなかったが、副作用(臨床検査値)が 2 例においてみられ、その内容は好酸球増多(症) 1 例と BUN 上昇 1 例であった。こ

れらはいずれも軽度であった。

2. 臨床的検討

1) 研究施設および研究期間

2001 年 7 月 から 2002 年 3 月 の 期 間 で、12 施 設 (Table 2) により実施した。

2) 症例の構成および患者背景

治験に組み入れられた症例は 23 例であった。このうち、有効性、安全性(有害症状、臨床検査値、概括安全度)評価対象から除外した理由および症例数を Table 3 に示した。有効性の評価対象例は 19 例で、対象外疾患 1 例、感染所見不明確 1 例、投与量不足 1 例、未投与 1 例の合計 4 例を除外した。安全性(有害症状、臨床検査値、概括安全度)の評価対象例は 22 例で、未投与例 1 例を除外した。

有効性評価対象 19 例の背景因子を Table 4 に示した。性別では男性が多く、年齢は平均 50.5 歳(最小値 25 歳、最大値 71 歳)、体重は平均 68.8 kg(最小値 44.0 kg、最大値 120.4 kg)であった。また、全例が入院の重症患者であり、疾患別内訳は蜂巣炎 10 例、丹毒 3 例、リンパ管炎 3 例、リンパ節炎 1 例、よう 2 例であった。用法・用量は 1 回 250 mg 1 日 2 回投与 15 例、1 回 500 mg 1 日 2 回投与 4 例であった。

Table 5. Clinical response

Diagnosis	No. of patients	Clinical response				Excellent response ^a (%)	Efficacy ^b (%)
		excellent	good	fair	poor		
Cellulitis	10	7	3	0	0	7/10 (70.0)	10/10 (100)
Erysipelas	3	3	0	0	0	3/3	3/3
Lymphangitis	3	1	2	0	0	1/3	3/3
Lymphadenitis	1	0	1	0	0	0/1	1/1
Carbuncle	2	2	0	0	0	2/2	2/2
Total	19	13	6	0	0	13/19 (68.4)	19/19 (100)

^aNo. of patients with excellent response/No. of patients × 100^bNo. of patients with excellent or good response/No. of patients × 100

Table 6. Clinical response by daily dosage

Regimen (mg × times/day)	No. of patients	Clinical response				Excellent response ^a (%)	Efficacy ^b (%)
		excellent	good	fair	poor		
250 × 2	15	9	6	0	0	9/15 (60.0)	15/15 (100)
500 × 2	4	4	0	0	0	4/4	4/4
Total	19	13	6	0	0	13/19 (68.4)	19/19 (100)

^aNo. of patients with excellent response/No. of patients × 100^bNo. of patients with excellent or good response/No. of patients × 100

Table 7. Overall clinical evaluation day 4

Diagnosis	No. of patients	Overall clinical evaluation				Cure ^a (%)	Improvement ^b (%)
		cured	improved	slightly improved	unchanged		
Cellulitis	10	0	7	3	0	0/10 (0.0)	7/10 (70.0)
Erysipelas	3	0	3	0	0	0/3	3/3
Lymphangitis	3	0	1	2	0	0/3	1/3
Lymphadenitis	1	0	0	1	0	0/1	0/1
Carbuncle	2	0	2	0	0	0/2	2/2
Total	19	0	13	6	0	0/19 (0.0)	13/19 (68.4)

^aNo. of cured patients/No. of patients × 100^bNo. of cured or improved patients/No. of patients × 100

3) 有効性

疾患別臨床効果を Table 5 に示した。全体でみると、19 例中著効 13 例、有効 6 例であり、著効率は 68.4%、有効以上の有効率は 100% であった。

疾患別にみると、ようでは著効 2 例、蜂巣炎では著効 7 例、有効 3 例、丹毒では著効 3 例、リンパ管炎では著効 1 例、有効 2 例、リンパ節炎では有効 1 例であった。

用法・用量別臨床効果を Table 6 に示した。用法・用量によらず、全例が「有効」以上であり、著効例は 1 回 250 mg 1 日 2 回投与では 9/15 例であったが、1 回 500 mg 1 日 2 回投与では 4/4 例であった。

疾患別全般改善度を Tables 7, 8 に示した。全体の治癒率および改善率は、観察日 4 日後（評価可能症例 19 例）でそれぞれ 0.0%、68.4%、7 日後（評価可能症例 19 例）でそれぞれ 52.6%、100% であった。

細菌学的効果を Table 9 に示した。細菌学的効果が評価可能であった 10 例のうち、陰性化 7 例、不変 3 例であ

り、消失率は 70.0% であった。

起炎菌の消長を Table 10 に示した。グラム陽性菌では 9 株中 6 株が消失し、グラム陰性菌 7 株および嫌気性菌 4 株はすべて消失した。全起炎菌における消失率は 85.0% (17/20 株) であった。主な菌の消長は *Staphylococcus aureus* では 3 株中 1 株が消失し、*Streptococcus pyogenes* および *Pseudomonas aeruginosa* はすべて消失した。

また、症例別に起炎菌の MIC および消長ならびに臨床効果を Table 11 に示した。いずれの菌種に対しても、他のカルバペネム系抗菌薬 (PAPM, MEPM, IPM) と同等な抗菌力であったが、起炎菌の MIC と消長との間に明確な関係は認められなかった。

4) 安全性

副作用(症状)と判定された症例を Table 12 に示した。本治験でみられた副作用(症状)は 22 例中 3 例(13.6%) で、下痢、偽膜性大腸炎、胃不快感がそれぞれ 1 例であ

Table 8. Overall clinical evaluation day 7

Diagnosis	No. of patients	Overall clinical evaluation				Cure ^a (%)	Improvement ^b (%)
		cured	improved	slightly improved	unchanged		
Cellulitis	10	6	4	0	0	6/10 (60.0)	10/10 (100)
Erysipelas	3	2	1	0	0	2/3	3/3
Lymphangitis	3	1	2	0	0	1/3	3/3
Lymphadenitis	1	1	0	0	0	1/1	1/1
Carbuncle	2	0	2	0	0	0/2	2/2
Total	19	10	9	0	0	10/19 (52.6)	19/19 (100)

^aNo. of cured patients / No. of patients × 100^bNo. of cured or improved patients / No. of patients × 100

Table 9. Bacteriological effect

No. of patients	Eradication	Replacement		Persistence	Eradication ^a (%)
		colonization	superinfection		
10	7	0	0	3	70.0

^aNo. of patients with eradication or colonization / No. of patients × 100

Table 10. Bacteriological response Eradication by pathogen

Isolated bacteria	No. of isolates	Eradicated ^a (%)	Persistent
Gram-positive bacteria			
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	1	2
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	0	1
<i>Streptococcus pyogenes</i>	3	3	0
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1	1	0
<i>Streptococcus anginosus</i>	1	1	0
Subtotal	9	6	3
Gram-negative bacteria			
<i>Escherichia coli</i>	1	1	0
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2	2	0
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	1	0
<i>Proteus mirabilis</i>	1	1	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	1	0
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	1	1	0
Subtotal	7	7	0
Anaerobes			
<i>Peptostreptococcus micros</i>	1	1	0
<i>Peptostreptococcus</i> sp.	1	1	0
<i>Prevotella</i> sp.	1	1	0
<i>Porphyromonas asaccharolytica</i>	1	1	0
Subtotal	4	4	0
Total	20	17 (85.0)	3

^a No. of isolates eradicated/No. of isolates × 100

た。下痢，胃不快感は軽微であったが，偽膜性大腸炎は入院期間の延長が必要であったために重篤と判定された。なお，偽膜性大腸炎は DRPM の投与終了後，cefcapene pivoxil (CFPN-PI) 内服に切り替え，3 日後に発現した副作用であったが，vancomycin (VCM) 投与により速やかに消失した。副作用（臨床検査値）と判定された症例を Table 13 に示した。副作用（臨床検査値）は 22 例中 8 例（36.4%）に 17 件みられた。異常変動項目は，肝機

能検査値上昇が 7 例に 14 件，好酸球増多（症），単球増多（症），異型リンパ球出現がそれぞれ 1 例であったが，いずれも重篤なものではなく，全例正常化した。

用法・用量別の副作用（症状）および副作用（臨床検査値）の発現率を Table 14 に示した。副作用（症状）および副作用（臨床検査値）のいずれの発現率においても，用量反応関係は明らかではなかった。

概括安全度を Table 15 に示した。全体での安全率は，

Table 11. Relation among MICs, bacteriological response, and clinical response

No.	Gender Age (yrs)	Isolated bacteria	MIC ($\mu\text{g/mL}$)						Bacteriological response	Clinical response
			DRPM	MEPM	IPM	PAPM	CAZ	MPIPC		
1	Male 45	<i>P. aeruginosa</i>	0.20	0.20	1.56	3.13	3.13		eradicated	excellent
		<i>E. coli</i>	0.05	0.025	0.20	0.10	0.10		eradicated	
		<i>S. agalactiae</i>	0.025	0.05	0.025	0.025	0.78		eradicated	
		<i>P. micros</i>	0.10	0.20	0.10	0.10	1.56		eradicated	
2	Male 51	<i>P. mirabilis</i>	0.10	0.05	0.78	0.78	0.05		eradicated	good
		<i>S. aureus</i>							eradicated	
		<i>S. anginosus</i>							eradicated	
3	Male 27	<i>S. epidermidis</i>	0.78	1.56	6.25	0.20	12.5		persisted	excellent
4	Female 25	<i>S. pyogenes</i>	0.025	0.025	0.025	0.025	0.10		eradicated	good
		<i>S. aureus</i>	0.05	0.10	0.05	0.05	12.5	0.20	persisted	
5	Female 61	<i>S. aureus</i>	0.05	0.10	0.05	0.05	6.25	0.39	persisted	good
		<i>Prevotella</i> sp.	0.05	0.05	0.10	0.05	0.78		eradicated	
6	Female 40	<i>P. asaccharolytica</i>	0.025	0.025	0.025	0.025	0.20		eradicated	excellent
		<i>Peptostreptococcus</i> sp.	0.05	0.025	0.025	0.025	0.39		eradicated	
7	Female 68	<i>K. oxytoca</i>	0.05	0.025	0.20	0.10	0.10		eradicated	excellent
8	Male 46	<i>E. cloacae</i>	0.10	0.10	0.78	0.78	0.39		eradicated	excellent
		<i>K. oxytoca</i>	0.05	0.05	0.39	0.20	0.05		eradicated	
9	Female 71	<i>S. pyogenes</i>	0.025	0.025	0.025	0.025	0.10		eradicated	good
10	Male 50	<i>S. pyogenes</i>	0.025	0.05	0.025	0.025	0.20		eradicated	excellent
		<i>A. calcoaceticus</i>	0.20	0.20	0.39	0.20	3.13		eradicated	

Table 12. Adverse reactions *1

No.	Gender Age (yrs)	Infection	Underlying disease Complication	Dosage (period)	Symptom	Day of appearance	Degree of symptom	Course
1	Female 74	Cellulitis Final diagnosis: Pseudogout	Gastrointestinal hemorrhage Constipation	250 mg \times 2 (8 days)	Pseudo-mem branous colitis	10 ^a	Moderate ^b	Disappeared on day 6 by VCM
2	Male 46	Lymphangitis	Tinea pedis	250 mg \times 2 (7 days)	Diarrhea	1	Moderate	Disappeared on day 4
3	Male 50	Cellulitis	Tinea pedis Lymphangitis Lymphadenitis	250 mg \times 2 (8 days)	Stomach discomfort	4	Slight	Disappeared on day 2

^aAfter a course of DRPM for 7 days, the treatment was followed by the oral cefcapene pivoxil. On day 3 on cefcapene pivoxil the patient developed pseudomembranous colitis.

^bSerious adverse reaction: Patient's hospitalization was prolonged.

*1Relationships to the test drug was "possible" in all cases.

86.4% (19/22 例) であり、「やや問題がある」の症例が 3 例 (13.6%) だった。

III. 考 察

皮膚科領域の一般細菌感染症からの分離菌は *S. aureus* が主要菌で、潰瘍などの二次感染では分離菌は多彩となる¹⁰⁾。*S. aureus* は伝染性膿痂疹、せつ・よう、蜂巣炎・リンパ管炎、感染粉瘤・化膿性汗腺炎、および二次感染などの起炎菌、*S. pyogenes* は伝染性膿痂疹および丹毒・蜂巣炎・リンパ管炎などの起炎菌、グラム陰性桿菌や嫌気性菌などは慢性膿皮症などから分離されることが多い¹¹⁾。これら皮膚科領域感染症における主要な分離

菌に対する DRPM の抗菌力は、臨床分離株を用いた基礎的検討において類薬の中で最も優れていると考えられる PAPM および MEPM に匹敵する^{1,2)}。

全国的サーベイランスによると、臨床分離株での本薬の抗菌力 (MIC₉₀ 値)³⁾ は、MSSA (methicillin-susceptible *S. aureus*) に対し 0.05 $\mu\text{g/mL}$ 、*S. pyogenes* に対し 0.006 $\mu\text{g/mL}$ と良好である。組織移行性を検討した結果、10% 以上の組織中濃度/血漿中濃度比が得られていて、本治験で示された本薬の皮膚組織中濃度は、これらの菌種の MIC₉₀ 値を上回り、今回の臨床試験において分離された起炎菌 (*S. aureus*、*S. pyogenes* を含むグラム陽性

Table 13. Abnormal laboratory test findings *1

No.	Gender Age (yrs)	Infection	Underlying disease Complication	Dosage (period)	Abnormal	Values		
						pre	day 7 (at the end)	follow up
1	Male 45	Cellulitis	Plantar pustulosis	250 mg × 2 (7 days)	AST ALT	22 18	<u>44</u> <u>60</u>	27 30
2	Male 64	Cellulitis	Psoriasis vulgaris Diabetes	250 mg × 2 (7 days)	AST ALT	24 11	<u>57</u> <u>42</u>	25 12
3	Male 27	Carbuncle	Anal fistula	500 mg × 2 (8 days)	ALT	21	<u>38</u>	24
4	Male 66	Cellulitis	Hypertension Acute gastritis Varicose vein of lower extremity	500 mg × 2 (2 days)	AST T.Bil LAP	29 0.8 60	<u>81</u> <u>1.4</u> <u>100</u>	25 1.0 45
5	Female 69	Cellulitis	Hypertension Osteoarthritis Hyperlipemia	250 mg × 2 (8 days)	AST	28	<u>43</u>	33
6	Female 40	Carbuncle	None	250 mg × 2 (7 days)	Eosinophil	3.1	<u>7.3</u>	4.7
7	Female 68	Erysipelas	Diabetes Fatty liver Cataract	250 mg × 2 (7 days)	AST ALT	<u>33</u> <u>39</u>	<u>153</u> <u>200</u>	29 30
8	Male 54	Cellulitis	Lymphangitis Lymphadenitis	250 mg × 2 (8 days)	AST ALT LDH Atypical lymphocyte Monocyte	20 22 300 0 9	<u>73</u> <u>85</u> <u>550</u> <u>9</u> <u>20</u>	19 23 393 0 7

Abnormal value is underlined.

*1Relationship to the test drug was "probable" in all cases.

Table 14. Incidence of adverse reactions and abnormal laboratory test findings, by daily dosage

Item	Regimen (mg × times/day)		Total
	250 × 2	500 × 2	
Adverse reactions	3/17 (17.6%)	0/5	3/22 (13.6%)
Abnormal laboratory test findings	6/17 (35.3%)	2/5	8/22 (36.4%)

Table 15. Overall safety

Diagnosis	No. of patients	Overall safety				Safety ^a (%)
		safe	almost safe	slight problem	problem	
Cellulitis	12	6	5	1	0	11/12 (91.7)
Erysipelas	3	2	1	0	0	3/3
Lymphangitis	3	2	0	1	0	2/3
Lymphadenitis	1	1	0	0	0	1/1
Carbuncle	2	0	2	0	0	2/2
Disease not listed in protocol	1	0	0	1	0	0/1
Total	22	11	8	3	0	19/22 (86.4)

^aNo. of safe or almost safe patients/No. of patients × 100

菌，グラム陰性菌，嫌気性菌) に対して，他のカルバペネム系抗菌薬とほぼ同等かつ十分な抗菌力を有すると考えられる。他のカルバペネム系の抗菌薬における組織移行性は，PAPM では，500 mg 点滴静注(30 分間) 時の皮膚組織中濃度(6 例) は点滴静注開始 30 ~ 120 分後で 2.26 ~ 7.54 $\mu\text{g/g}$ (組織中/血漿中濃度比 : 23.8 ~ 97.2%)²⁾

であり，同様に MEPM については，500 mg 点滴静注(30 分間) 時の皮膚組織中濃度(6 例) は点滴静注開始 56 ~ 128 分後で 0.95 ~ 4.05 $\mu\text{g/g}$ (組織中/血漿中濃度比 : 14.3 ~ 35.7%)³⁾であった。これらの成績に比べても，本薬の 1 回 250 mg 投与における皮膚組織への移行性は，類薬と同等であり，主要起炎菌に対して十分な効果が期待

できると思われた。

今回の深在性皮膚感染症を対象にした臨床試験で得られた有効率は100%(著効68.4%,有効31.6%)であって、この成績は深在性化膿性疾患を適応症にもつ既存のカルバペネム系抗菌薬の有効率^{14,15)}とほぼ同等であった。高用量の症例が少なかったため、用法・用量別の有効率の差は明らかではなかった。著効例は1回250mg1日2回投与では15例中9例であり、1回500mg1日2回投与では4例中4例であった。本薬の用法・用量が大半の症例(15/19例)で低用量の1回250mg1日2回投与であったことは、他のカルバペネム系抗菌薬の半量でも同等の有効性が得られると考えられた。

22例中3例(13.6%)にみられた副作用(症状)はすべて消化器症状であり、偽膜性大腸炎の1例以外はいずれも速やかに消失した。本例の場合、DRPM投与終了後に投与されたCFPN-PIにより発症した可能性は否定できないが、前投薬であるDRPMがその下地を形成させたことも否定できないと考えられたため、副作用と診断された。しかし、偽膜性大腸炎は抗菌薬療法によって生ずる副現象(菌交代現象)であることはよく知られており¹⁶⁾、本薬に特異な副作用ではないと考えた。また、副作用(臨床検査値)は22例中8例にみられ、主に肝機能検査値異常であったが、いずれの異常も軽度または中等度で、一過性であり、すべて速やかに正常化した。以上のように、偽膜性大腸炎が本薬の臨床試験で初めて報告された以外、第II相試験までの成績と大きく異なる事象はなく、安全性に特に問題は無いと考えた。

重症皮膚科領域感染症の治療には、カルバペネム系抗菌薬の有用性は高く、特に全身症状が強い場合はカルバペネム系抗菌薬は初期治療の重要な選択肢であり¹⁷⁾、今回の試験成績から、DRPMは入院加療が必要な深在性皮膚感染症の治療に対する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: 209~232, 2003
- 3) 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
- 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) 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
- 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, 臨床検査値異常変動の判定基準。Chemotherapy 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, 臨床検査値異常変動の判定基準」の一部変更について。日化療会誌 43: 巻頭, 1995
- 8) 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
- 9) 荒田次郎: 皮膚科領域感染症の薬効評価基準。感染症 25: 191~195, 1995
- 10) 下江敬生, 荒田次郎: 皮膚科領域細菌感染症。化学療法の領域 9: 2171~2176, 1993
- 11) 荒田次郎: 皮膚科領域感染症。化学療法の領域 14: 1792~1797, 1998
- 12) 荒田次郎, 秋山尚範, 神崎寛子, 他: 皮膚科領域におけるPanipenem/Betamipronの基礎的・臨床的検討。Jpn J Antibiot 45: 197~207, 1992
- 13) 神崎寛子, 鳥越利加子, 山田 琢, 他: 皮膚科領域におけるMeropenemの基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 40(Suppl 1): 751~754, 1992
- 14) 島田 馨: 総説[最新の抗菌薬XLVI]: Panipenem/Betamipron。Jpn J Antibiot 47: 219~239, 1994
- 15) 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
- 16) 品川長夫: 抗生物質投与による偽膜性腸炎を防ぐには。抗菌化学療法(嶋田甚五郎, 砂川慶介 編), p.341~347, 文光堂, 東京, 1992
- 17) 荒田次郎: 臨床での使い方・皮膚科領域感染症。カルバペネム系抗生物質(原 耕平 編), p.176~182, 医薬ジャーナル社, 大阪, 1995

Laboratory and clinical evaluation of doripenem in deep-seated skin infection

Jirô Arata¹⁾, Shinichi Watanabe²⁾, Yoshiki Miyachi³⁾ and Masutaka Furue⁴⁾

¹⁾Department of Dermatology, Okayama University Medical School (Present: Nakashima Hospital),
1878 Senoo, Okayama, Japan

²⁾Department of Dermatology, School of Medicine, Teikyo University

³⁾Department of Dermatology, Graduate School of Medicine, Kyoto University

⁴⁾Department of Dermatology, Kyushu University, School of Medicine

We conducted a multicenter clinical trial of doripenem(DRPM) a new carbapenem for injection, to examine its skin penetration and its clinical efficacy and safety in deep-seated skin infections. The concentration in skin tissue was 2.29-3.15 $\mu\text{g/g}$ and in plasma 6.48-18.1 $\mu\text{g/mL}$ 30-70 minutes after a single i.v. injection of 250 mg of DRPM. The ratio of skin concentration to plasma concentration was 15.7-36.9% .

The minimum inhibitory concentration(MIC) against two clinical isolates of *Staphylococcus aureus* was 0.05 $\mu\text{g/mL}$.

DRPM was administered to 22 patients at a dose of 250 mg or 500 mg twice a day for 5-8 days.

Overall clinical efficacy was 100% (19/19). Cases by diagnosis consisted of 10 of cellulitis, 3 of erysipelas, 3 of lymphangitis, 1 of lymphadenitis and 2 of carbuncle. The bacteriological response was 85.0% (17/20)

Adverse reactions were observed in 13.6% (3/22) and abnormal laboratory findings in 36.4% (8/22). One developed pseudomembranous colitis after DRPM treatment followed by oral cefcapene pivoxil, and the causal relationship to the treatment with DRPM could not be ruled out. This adverse reaction disappeared rapidly after vancomycin administration.

These results suggest that DRPM is a useful antibacterial agent for deep-seated skin infection.