

【臨床試験】

Doripenem の眼組織移行性と眼科領域感染症に対する臨床効果

大石 正夫¹⁾・宮永 嘉隆²⁾・大野 重昭³⁾・藤原 隆明⁴⁾・佐々木一之⁵⁾・塩田 洋⁶⁾¹⁾白根健生病院眼科*²⁾西葛西井上眼科病院³⁾北海道大学医学部眼科⁴⁾杏林大学医学部眼科⁵⁾金沢医科大学眼科学教室⁶⁾徳島大学医学部眼科

(平成 17 年 1 月 31 日受付・平成 17 年 3 月 3 日受理)

新規注射用カルバペネム系抗菌薬 doripenem(DRPM)250 mg 点滴静脈内投与時の本薬の眼組織(前房水) への移行性を検討した。また、眼科領域感染症として角膜潰瘍、眼窩感染および眼内炎の患者へ DRPM 250 mg を 1 日 2 回または 3 回、あるいは 500 mg を 1 日 2 回点滴静脈内投与した時の本薬の有効性および安全性の検討を行った。

1. 組織移行性試験

白内障手術施行患者への DRPM 点滴静脈内投与開始 70 ~ 115 分後の前房水中 DRPM 濃度は 0.16 ~ 0.87 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、またほぼ同時期の血漿中の本薬の濃度は 6.86 ~ 12.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。

2. 第 III 相一般臨床試験

1) 有効性

評価対象は 15 例(角膜潰瘍 10 例、眼窩感染 4 例、眼内炎 1 例)。1 日投与量別の症例数は 250 mg \times 2 回投与が 9 例、250 mg \times 3 回投与および 500 mg \times 2 回投与が、おのおの 3 例で、臨床効果における有効率は 100.0% (15/15 例) であった。

投与前後で菌の消長が検討可能であった症例は 8 例(角膜潰瘍 4 例、眼窩感染 3 例、眼内炎 1 例) であった。これら 8 例の内訳は α -*Streptococcus* 感染例が 1 例、*Corynebacterium* sp. 感染例が 3 例、*Pseudomonas aeruginosa* 感染例が 2 例、*Propionibacterium acnes* 感染例が 1 例および *Staphylococcus aureus* と *Prevotella intermedia* の混合感染例が 1 例であり、これら 8 例全例において原因菌はすべて消失した。また、投与後出現菌は認められなかった。

2) 安全性

評価対象は本薬を投与した全症例の 15 例で、主要評価項目として副作用(症状、臨床検査値) の有無を検討した。

有害症状が 4 例(8 件) に認められたが、軽度または中等度で、副作用(症状) と判定された症例はなかった。

臨床検査値異常変動が 5 例(5 件) に認められ、これらすべては治験薬との因果関係が否定されなかった。このため、副作用(臨床検査値) は、5 例(5 件 : アラニンアミノトランスフェラーゼ上昇 3 件、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ上昇、 γ グルタミルトランスぺプチダーゼ上昇、各 1 件) となり、発現率は 33.3% (5/15 例) であった。程度はすべて軽度で、転帰はすべて正常化であった。なお、これらの副作用(臨床検査値) の多くは類薬での療法において認められている事象と同様の事象であった。

Key words: carbapenem, tissue concentration, corneal ulcer, orbital infection, endophthalmitis

眼科領域感染症は、感染の場として外眼部と内眼部に大別されるが、さらに眼窩内にも感染が生じることがある。外眼部の代表的な感染症である細菌性角膜潰瘍は、軽症例では点眼

療法のみで治療可能なことが多いが、中等症以上では全身投与が必要となる。また、眼窩内の軟部組織に生じたびまん性化膿浸潤である眼窩感染では切開排膿ができない深在性のもの

であることが多く、全身投与が行われる。さらに前眼部から内眼部にかけての眼組織内に強い炎症を伴う細菌性眼内炎では、即刻硝子体手術の適用となるが、同時に抗菌薬の硝子体内注射や全身投与が併用される。嫌気性菌による遅発性の術後眼内炎など病変の進行が比較的遅い場合には、全身投与だけで対応することも可能である。しかしながら、これらの病態の原因菌としては、主としてブドウ球菌、肺炎球菌、緑膿菌であることが多く、それゆえ病態の進行も早く、重篤なものに陥りやすいことから抗菌薬を使用する際は、強力かつバランスのとれた抗菌作用を備えていることが治療薬としての選択条件となる。

Doripenem (DRPM) は塩野義製薬が創製した新規注射用カルバペネム系抗菌薬であり、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に対して幅広くバランスのとれた強い抗菌作用を有している。特に抗緑膿菌作用は既存のカルバペネム系抗菌薬の中で最も強い。

今回、第 III 相一般臨床試験において白内障の手術施行患者を対象に DRPM 静脈内投与後の前房水への移行性を検討するとともに、細菌性の角膜潰瘍、眼窩感染および眼内炎の眼科領域感染症 3 疾患の患者において本薬の有効性および安全性の検討を行ったので報告する。なお、実施した 2 試験は各医療機関の治験審査委員会 (IRB) の承認を得るとともに、平成 9 年 3 月 27 日より施行された「医薬品の臨床試験の実施の基準 (GCP) (平成 9 年厚生省令第 28 号) を遵守した。

I. 対象と方法

1. 組織移行性の検討

1) 対象

2001 年 11 月から 2002 年 1 月までに徳島大学医学部付属病院を受診した白内障手術施行予定患者 5 例を対象とした。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) 試験製剤

DRPM 250 mg (力価) / パイアルを点滴静注用として使用した。

3) 投与方法および検体採取方法

本薬 250 mg を 1 回 30 分間かけて点滴静脈内投与し、投与開始の 1~2 時間後を目安に白内障手術時に前房水 0.2 mL の採取を行った。また、同時期に血液 2 mL も採取した。前房水は採取後、速やかに -80 にて凍結保存した。血液はヘパリン添加採血管にて採取後、速やかに遠心分離 (3,000 rpm, 15 分間, 4) 後、得られた血漿を -80 で凍結保存した。

4) 濃度測定

塩野義製薬株式会社新薬研究所において *Escherichia coli* 7437 を検定菌とし、培地に Muller-Hinton agar (Difco) を用いた帯培養法 (Band culture method) によ

る Bioassay 法で測定した。

5) 安全性

組織移行性の検討とともに、安全性の確認のため本薬の投与開始から翌日 (翌日に実施できない場合は投与終了の 3 日後まで) までの間に有害事象 (有害症状および臨床検査値異常変動) の観察を行った。

2. 眼科領域感染症に対する臨床的検討

1) 対象

被験者の年齢は 20 歳以上 79 歳以下であり、感染症状・所見の明確な中等症から重症で治療上入院を要する患者を対象とした。登録された被験者は 2001 年 11 月から 2003 年 3 月までに全国 7 施設の眼科を受診した患者 15 例 (角膜潰瘍 10 例, 眼窩感染 4 例および眼内炎 1 例) で全被験者より試験開始に先立って書面による同意を取得した。

2) 試験製剤

DRPM 250 mg (力価) / パイアルを 1 日 2 回または 3 回、あるいは 500 mg (力価) / パイアルを 1 日 2 回点滴静注用として使用した。

3) 投与方法・投与期間

250 mg (力価) を 1 日 2 回または 3 回、あるいは 500 mg (力価) を 2 回、1 回あたり 30~60 分間かけて点滴静脈内投与を行った。投与期間は原則として 7 日間としたが、その期間を超えて投与の必要性を認めた場合には、総投与期間 14 日間まで継続投与を認めた。

4) 併用薬および処置

安全性の面から抗てんかん薬であるバルプロ酸ナトリウムは併用禁止とした。また有効性に影響を与える薬剤として、他の抗菌薬および副腎皮質ステロイドの経口、注射 (全身投与以外の結膜下注射, Tenon 嚢下などの局所投与を含む), 坐薬, 点眼および眼軟膏を併用禁止としたが、角膜潰瘍についてのみ、治験責任医師または治験分担医師が、併用が必要不可欠と判断した場合に限り、2 日後改善傾向の有無の確認終了後であれば 3 日目以降抗菌点眼薬の併用を認めた。また、ヒト免疫グロブリン製剤、コロニー刺激因子 (G-CSF, M-CSF) 製剤は併用禁止とした。さらに倫理的な配慮から他の治験薬も併用禁止とした。併用制限薬としては、非ステロイド系解熱消炎鎮痛薬は有効性の評価に影響を及ぼす可能性があるため、治験薬開始後に新たな併用を禁止としたが、治療上やむをえない場合の少数回の使用は可とした。また、安全性の面からループ利尿薬も新たに併用することを禁止した。処置として硝子体手術も禁止した。もし硝子体手術を行う必要が生じた場合、中止基準に則って治験薬の投与を中止することとした。

5) 調査項目および調査時期

(1) 自覚症状・他覚所見

対象疾患ごとに 5 つの主要症状・所見およびその他の副次的症状・所見を設定した。

Table 1. Patient profiles in pharmacokinetic study

Item		No. of subjects
Gender	male	2
	female	3
Age (yr)	50 - < 60	1
	60 - < 70	1
	70 - < 80	3
	mean	67.4
	SD	9.8
Body weight (kg)	40 - < 50	1
	50 - < 60	3
	60 - < 70	1
	mean	56.3
	SD	5.1
Category	inpatient	4
	outpatient	1
Underlying disease or complication	None	0
	Yes	5
Antimicrobials in advance	None	0
	Yes	5

角膜潰瘍は、眼痛、視力低下、眼充血、角膜潰瘍（含む投与開始前、2日後および終了時の写真撮影）および前房蓄膿、眼窩感染は、眼痛、視力低下、眼瞼発赤、眼瞼腫脹および眼分泌、全眼球炎または眼内炎は、眼痛、視力低下、眼充血、前房蓄膿および硝子体混濁を主要症状・所見とした。

副次的症状・所見としては、角膜潰瘍は、異物感、流涙、羞明、眼分泌および硝子体混濁、眼窩感染は、異物感、流涙、羞明、眼充血、硝子体混濁および前房蓄膿、全眼球炎または眼内炎は、異物感、流涙、羞明、眼分泌、眼瞼発赤および眼瞼腫脹を設定した。

それぞれの症状・所見を高度（3+）、中等度（2+）、軽度（1+）および症状・所見なし（0）の4段階で評価した。主要症状・所見については毎日観察を行い、副次的症状・所見については特記すべき症状・所見についてのみ観察を行った。またこれらの症状・所見の観察の他に、所見の一つとして体温測定も行った。

(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。細菌学的検査材料として、眼脂、角膜潰瘍搾過物、眼分泌液の各種検体を集中測定機関（三菱化学ピーシーエル）に送付し、細菌の分離・同定および菌数測定を実施した。また、分離株のDRPMおよび各種抗菌薬に対するMICを化学療法学会標準法により実施した。また、各施設においても必要に応じて細菌検査を実施した。

(3) 臨床検査

臨床検査は、一般血液学的検査（赤血球、ヘモグロビ

ン、ヘマトクリット、白血球数、白血球分類、血小板数）、生化学検査（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [AST (GOT)], アラニンアミノトランスフェラーゼ [ALT (GPT)], ALP, 総ビリルビン, γ グルタミルトランスアミナーゼ (γ -GTP), 乳酸脱水素酵素 (LDH), ロイシンアミノペプチダーゼ (LAP), BUN, 血清クレアチニン), 血清電解質 (Na, K, Cl), 尿所見 (蛋白, 糖, 沈渣) について、投与開始前と投与終了時（または中止時）に実施することにした。臨床検査値の異常変動が認められた場合には、有害事象として症例報告書に記入するとともに、その後の経過について十分に追跡調査を行うこととした。

(4) 有害事象（有害症状）

有害事象（有害症状）については、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、症例報告書に有害症状の有無、内容、程度、発現日、治験薬の処置、有害事象に対する治療、経過およびその確認日、本治験薬との因果関係およびその判定根拠等を記載した。なお、投与終了時以降に有害事象が認められた場合には、本薬との因果関係が否定できないもの（副作用）を報告対象とした。なお、副作用が認められた場合には、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、転帰を確認することとした。

6) 評価方法

(1) 治験開始前の重症度の判定

投与開始前に5つの主要症状・所見の症状スコアの合計を算出し、その合計点が4点以下を軽症、5~9点を中等症、10点以上を重症とした。本試験では軽症を除く中等症または重症の患者を対象とした。

(2) 臨床効果

2日後改善傾向の有無：投与2日後に実施し、5つの主要症状・所見のうち、少なくとも一つの症状・所見のスコアが1点以上減少した場合には2日後改善傾向ありとし、本基準に満たない場合には改善傾向なしとした。

臨床効果：主要症状スコアの合計が4日以内に投与開始前の1/3（角膜潰瘍の場合は1/2）以下になった場合には著効、投与終了時に投与開始前の1/3（角膜潰瘍の場合は1/2）以下になった場合には有効、上記に満たない場合は無効とした。

(3) 細菌学的効果

原因菌の消長を観察し、消失（検体採取不可の場合の推定消失も含む）、減少（一部消失）、不変、不明の4段階で評価した。また投与後出現菌があっ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）か菌交代症（出現菌による炎症所見を伴う場合）かを判定した。

(4) 有害事象

臨床検査値異常（異常変動）の採択および有害事象の重症度の判定は、日本化学療法学会「抗菌薬による治験

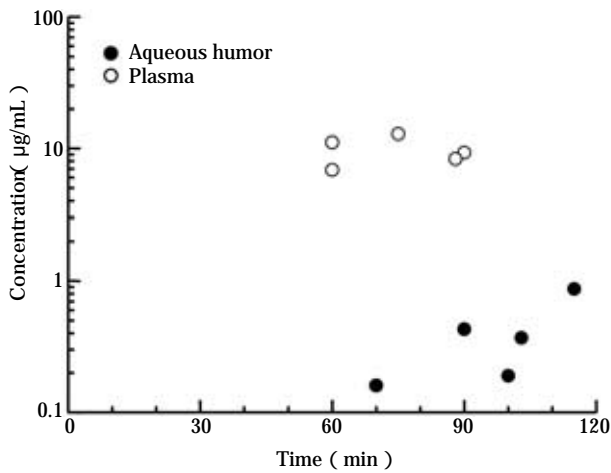


Fig. 1. Concentration of doripenem in aqueous humor and plasma after intravenous infusion.

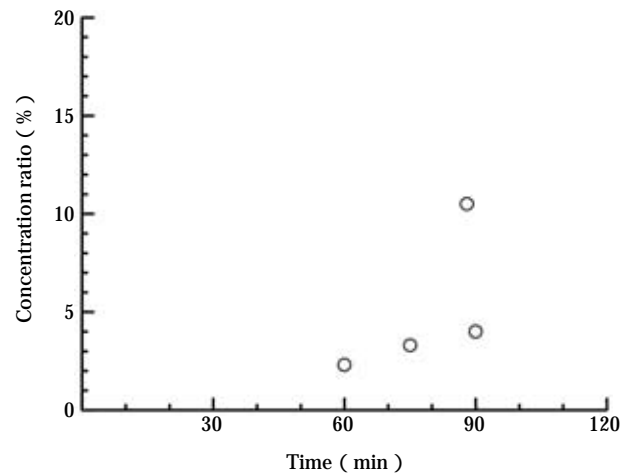


Fig. 2. Concentration ratio of aqueous humor to plasma after intravenous infusion.

における副作用, 臨床検査値異常の判定基準¹⁾に準じて行うこととした。本薬との因果関係は, 「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」および「関係がない」の5段階で評価し, 「多分関係がない」および「関係がない」以外を副作用として取り扱った。

II. 結 果

1. 組織移行性の検討

総投与症例は5例であり, 患者背景を Table 1 に示した。性別は男2例, 女3例, 年齢は52~78歳(平均67.4歳), 体重49.5~63.0 kg(平均56.3 kg), 入院4例, 外来1例であった。基礎疾患・合併症, 治験投与開始前7日以内の抗菌化学療法の有無はおのこの全例有であった。基礎疾患・合併症の内訳は高血圧症3件, 糖尿病, 特発性血小板減少性紫斑病, 糖尿病網膜症, 網膜上膜, 風邪症候群, ネフローゼ症候群がおのこの1件であった。投与開始前7日間以内の抗菌化学療法の内訳は, lomefloxacin(点眼)4件, dibekacin(点眼), levofloxacin(点眼)および faropenem(経口)の各1件であった。

収集症例5例において, 治験薬の1回投与量, 投与回数および併用療法はすべて治験実施計画書に記載された方法を遵守して行われた。

薬物動態評価対象5例について各症例ごとの血漿中濃度, 前房水中濃度の測定結果および前房水中濃度の対血漿中濃度比をプロットした図を Figs. 1, 2 に示した。DRPM 点滴静注開始70~115分後の前房水中濃度は0.16~0.87 µg/mL, またほぼ同時期の血漿中濃度は6.86~12.9 µg/mLであった。血液と前房水の採取時間に30分以上のズレのあった1例を除いた前房水中濃度の対血漿中濃度比は, 2.3~10.5%であった。総投与症例5例において副作用(有害症状および臨床検査値異常変動)は, 認められなかった。

2. 臨床試験

1) 症例構成

総投与症例は15例であり, 全例, 臨床効果および安全性解析対象例であった。

2) 患者背景因子

15例の患者背景因子としては, 性別は男性9例, 女性6例, 年齢は23~77歳(平均54.5歳)であり, 疾患別内訳は角膜潰瘍10例, 眼窩感染4例, 眼内炎1例であった(Table 2)。その他の背景因子は, 感染症重症度として中等症8例, 重症7例, 基礎疾患合併症の有無は有10例, 無5例, 投与開始前7日以内の抗菌化学療法の有無は有10例, 無5例であった。有10例における開始前に使用された抗菌薬の内訳は, 点眼19件, 経口6件, 眼軟膏5件, 静脈内投与2件であり, 1例あたり平均3.2薬剤, 最大7薬剤使用されていた。なお, 静脈内投与の2件はいずれもセフェム系注射薬であり, カルバペネム系注射薬は用いられていなかった。また, 1日投与量・投与日数の分布を Table 3 に示したが, 投与量別には250 mg×2回が9例, 250 mg×3回が3例, 500 mg×2回が3例であり, それぞれの投与量で投与期間は7日以上8日以内が最も多かった。

3) 有効性

(1) 臨床効果

症例一覧を Table 4 に示した。角膜潰瘍は10例であり, 著しい眼痛, 視力低下を認め, 中には軽い硝子体混濁を伴って前眼部への感染の広がりが認められた症例もあった。さらに原因菌として *Pseudomonas aeruginosa* が分離された2例では, 前房蓄膿が高度に認められた。眼窩感染は4例であり, 眼瞼発赤, 眼瞼腫脹が高度で, 眼痛も伴っていた。眼内炎は, 角膜潰瘍から眼内炎に進行した1例であり, 眼痛, 硝子体混濁, 前房蓄膿などの5つの主要症状はすべて高度であった。なお, これら15

Table 2. Patient profiles in clinical study

Item		No. of subjects			
		Corneal ulcer	Orbital infection	Endophthalmitis	Total
Gender	male	6	2	1	9
	female	4	2	0	6
Age (yr)	20 - < 30	2	0	0	2
	30 - < 40	2	0	0	2
	40 - < 50	0	1	1	2
	50 - < 60	1	0	0	1
	60 - < 70	3	2	0	5
	70 - < 80	2	1	0	3
	mean SD	51.8 18.7	63.0 13.7	48.0	54.5 17.1
Body weight (kg)	50 - < 60	4	2	0	6
	60 - < 70	5	0	1	6
	70 - < 80	0	1	0	1
	80	1	1	0	2
	mean SD	61.4 11.1	64.3 15.5	60.0	62.1 11.5
Category	inpatient	10	4	1	15
Severity of infection	moderate	7	1	0	8
	severe	3	3	1	7
Underlying disease or complication	none	4	1	0	5
	yes	6	3	1	10
Antimicrobials in advance	none	3	1	1	5
	yes	7	3	0	10
Infection condition	monomicrobial	4	2	1	7
	polymicrobial	0	1	0	1
	unknown	6	1	0	7

Table 3. Distribution of dose and duration

Dose per day (mg)	Duration of administration (days)	No. of subjects			
		Corneal ulcer	Orbital infection	Endophthalmitis	Total
250 × 2	3-6	0	1	0	1
	7-8	5	1	0	6
	9-15	0	2	0	2
250 × 3	3-6	0	0	0	0
	7-8	3	0	0	3
	9-15	0	0	0	0
500 × 2	3-6	0	0	1	1
	7-8	2	0	0	2
	9-15	0	0	0	0
Total	3-6	0	1	1	2
	7-8	10	1	0	11
	9-15	0	2	0	2

例の中には、白血球数や CRP などの炎症反応パラメータの上昇も認められていた。

診断名ごとに臨床効果を Table 5 に、また投与 2 日後の改善傾向率を Table 6 に示した。角膜潰瘍 10 例、眼窩感染 4 例および眼内炎 1 例の合計 15 例において、有効率および投与 2 日後の改善傾向率は、おのおの 100% (15/

15 例)であった。有効症例 15 例の内訳は、8 例が著効、7 例が有効であった。このように 15 例すべてで明確な効果を得た。次に重症度別・1 日投与量別臨床効果を Table 7 に示したが、中等症では 250 mg × 2 回よりも、250 mg × 3 回投与時に、重症においても 250 mg × 2 回よりも 500 mg × 2 回投与時に著効の割合が多かった。

Table 4. Clinical results of DRPM treatment

Case No.	Age	Eye	Diagnosis	Severity	Organism	Administration (mg)×(time) ×(days)	WBC		CRP		Evaluation	
											Clinical	Bacteriological
1	38	R	corneal ulcer	moderate	(-)	250 × 2 × 7	5,160	4,290	0.2	0.2	excellent	unknown
2	59	L	corneal ulcer	moderate	(-)	250 × 2 × 7	3,190	6,010	0.7	0.5	good	unknown
3	63	R	corneal ulcer	moderate	(-)	250 × 3 × 8	10,100	5,900	2.24	0.75	excellent	unknown
4	36	L	corneal ulcer	moderate	(-)	250 × 3 × 8	6,400	4,400	< 0.05	0.05	excellent	unknown
5	23	L	corneal ulcer	moderate	(-)	250 × 2 × 7	6,600	4,600	0.06	< 0.05	good	unknown
6	71	L	corneal ulcer	moderate	<i>Corynebacterium</i> sp.	250 × 3 × 8	7,300	4,700	0.22	< 0.05	excellent	eradicated
7	61	R	corneal ulcer	severe	<i>P. aeruginosa</i>	250 × 2 × 7	10,100	7,400	1.12	< 0.24	good	eradicated
8	61	L	corneal ulcer	severe	(-)	500 × 2 × 7	7,140	6,290	0.5	0.5	excellent	unknown
9	77	L	corneal ulcer	moderate	<i>Corynebacterium</i> sp.	250 × 2 × 7	7,600	6,500	< 0.26	< 0.26	excellent	eradicated
10	29	R	corneal ulcer	severe	<i>P. aeruginosa</i>	500 × 2 × 7	12,100	4,900	(+)	0.1	excellent	eradicated
11	76	R	orbital infection	severe	- <i>Streptococcus</i>	250 × 2 × 7	13,200	7,500	2.24	0.54	excellent	eradicated
12	69	R	orbital infection	severe	<i>S. aureus</i> <i>P. intermedia</i>	250 × 2 × 10	10,200	5,800	8.66	< 0.24	good	eradicated
13	44	R	orbital infection	moderate	<i>P. acnes</i>	250 × 2 × 5	7,400	4,700	0.2	NT	good	eradicated
14	63	L	orbital infection	severe	(-)	250 × 2 × 12	6,630	6,510	0.6	1.0	good	unknown
15	48	R	endophthalmitis	severe	<i>Corynebacterium</i> sp.	500 × 2 × 8	7,400	6,600	2.3	0.1	good	eradicated

NT: Not tested

(2) 細菌学的効果

細菌学的効果を Table 8 に示した。治験開始前に原因菌が認められた角膜潰瘍 4 例、眼窩感染 3 例、眼内炎 1 例すべてにおいて終了時または中止時には、菌は消失した。また、原因菌別細菌学的効果(症例ごと)を Table 9 に示した。2 菌種の複数菌感染 1 例を含む 8 例の原因菌はグラム陽性菌 2 種(4 例)、グラム陰性菌 1 種(2 例)、嫌気性菌(1 例)とグラム陽性菌 1 種と嫌気性菌 1 種の混合感染(1 例)であったが、すべて消失した。なお、投与後出現菌は認められなかった。

(3) 原因菌別薬剤感受性

原因菌別薬剤感受性(カルバペネム系 4 薬剤)を Table 10 に示した。その結果、特にグラム陽性菌および偏性嫌気性菌では他薬剤とほぼ同等の抗菌活性、グラム陰性菌では、カルバペネム系薬剤の中でグラム陰性菌に最も強力な活性をもつ meropenem (MEPM) と同等の抗菌活性を示した。

4) 安全性

治験薬が投与された 15 症例全例が副作用(有害症状)および副作用(臨床検査値異常変動)および概括安全度

の評価対象集団であった。副作用と判断された有害症状はなかった。また副作用と判断された臨床検査値異常変動は 5 件発生しており、その内訳は AST (GOT) 上昇が 3 件、ALT (GPT) 上昇と γ -GTP 上昇が各 1 件であった。程度はすべて軽度であり、転帰は正常化であった。投与量別の発現頻度は、250 mg × 2 回 (3/9 例)、250 mg × 3 回 (1/3 例)、500 mg × 2 回 (1/3 例) であり、投与量による発現頻度の違いは認められなかった。死亡および重篤な有害事象ならびにその他特記すべき有害事象も認められなかった。

III. 考 察

1. 組織移行性の検討

DRPM 投与後の前房水の濃度は点滴静注開始 70 ~ 115 分後で 0.16 ~ 0.87 μ g/mL、同時期の血漿中濃度は 6.86 ~ 12.9 μ g/mL であった。さらに血液と前房水の採取時間に 30 分以上のズレがあった 1 例を除いた 4 例で検討した前房水中濃度の対血漿比は、2.3 ~ 10.5% であった。以上のような本薬の移行性は panipenem/betamipron (PAPM/BP) ならびに MEPM³ など他のカルバペネム系薬剤の移行性と比しても同等の移行性を示していると考え

Table 5. Clinical efficacy, by diagnosis

Diagnosis	No. of subjects	Clinical efficacy			Clinical efficacy ^{a)} (%)	95% C.I. ^{b)}
		excellent	good	poor		
Corneal ulcer	10	7	3	0	100.0 (10/10)	[69.2, 100.0]
Orbital infection	4	1	3	0	(4/4)	[39.8, 100.0]
Endophthalmitis	1	0	1	0	(1/1)	[2.5, 100.0]
Total	15	8	7	0	100.0 (15/15)	[78.2, 100.0]

^{a)} Clinical efficacy: (excellent + good)/No. of subjects × 100

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

Table 6. Improvement on day 2 after administration

Diagnosis	No. of subjects	Improvement trend		Improvement ^{a)} (%)	95% C.I. ^{b)}
		yes	no		
Corneal ulcer	10	10	0	100.0 (10/10)	[69.2, 100.0]
Orbital infection	4	4	0	(4/4)	[39.8, 100.0]
Endophthalmitis	1	1	0	(1/1)	[2.5, 100.0]
Total	15	15	0	100.0 (15/15)	[78.2, 100.0]

^{a)} Improvement: yes/No. of subjects × 100

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

Table 7. Clinical efficacy, by severity of infection and dose

Severity of infection	Dose per day	No. of subjects	Clinical efficacy			Clinical efficacy ^{a)}	95% C.I. ^{b)}
			excellent	good	poor		
moderate	250 mg × 2	5	2	3	0	(5/5)	[47.8, 100.0]
	250 mg × 3	3	3	0	0	(3/3)	[29.2, 100.0]
	500 mg × 2	0	0	0	0		
severe	250 mg × 2	4	1	3	0	(4/4)	[39.8, 100.0]
	250 mg × 3	0	0	0	0		
	500 mg × 2	3	2	1	0	(3/3)	[29.2, 100.0]
Total	250 mg × 2	9	3	6	0	(9/9)	[66.4, 100.0]
	250 mg × 3	3	3	0	0	(3/3)	[29.2, 100.0]
	500 mg × 2	3	2	1	0	(3/3)	[29.2, 100.0]

^{a)} Clinical efficacy: (excellent + good)/No. of subjects

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

Table 8. Bacteriological effect, by diagnosis

Diagnosis	No. of subjects	Bacteriological effects			Eradication ^{a)} (%)	95% C.I. ^{b)}
		eradication (presumptive eradication)	decrease (partially eradication)	persistence		
Corneal ulcer	4	4	0	0	(4/4)	[39.8, 100.0]
Orbital infection	3	3	0	0	(3/3)	[29.2, 100.0]
Endophthalmitis	1	1	0	0	(1/1)	[2.5, 100.0]
Total	8	8	0	0	(8/8)	[63.1, 100.0]

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

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

えられた。また、家兎の眼を用いて DRPM の眼組織中への移行性を検討した結果でも本薬の各種眼組織への良好な移行性の成績が裏づけられている⁴⁾。

眼科領域感染症における主要分離菌は、グラム陽性菌

の中の *Staphylococcus aureus* , *Streptococcus pneumoniae* 等であり、本薬のこれらに対する MIC₉₀ 値は通常おのおの 0.1 μg/mL (methicillin-susceptible *S. aureus*) , 0.2 μg/mL であることと、得られた組織移行性⁴⁾を考慮併せ

Table 9. Bacteriological effect, by causative organism

Causative organism		No. of subjects	Bacteriological effects			Eradication rate ^{c)}	95% C.I. ^{d)}	
			eradication ^{a)}	decrease ^{b)}	persistent			
Mono-microbial	Gram-positive bacteria	<i>-Streptococcus</i>	1	1	0	0	(1/1)	[2.5, 100.0]
		<i>Corynebacterium</i> sp.	3	3	0	0	(3/3)	[29.2, 100.0]
	Gram-negative bacteria	<i>P. aeruginosa</i>	2	2	0	0	(2/2)	[15.8, 100.0]
		Anaerobes	<i>P. acnes</i>	1	1	0	0	(1/1)
Poly-microbial		<i>S. aureus</i> + <i>P. intermedia</i>	1	1	0	0	(1/1)	[2.5, 100.0]
Total			8	8	0	0	(8/8)	[63.1, 100.0]

a) Eradication: eradication (presumptive eradication)

b) Decrease: decrease (partially eradication)

c) Eradication: eradication/No. of subjects

d) C.I.: confidence interval

Table 10. Susceptibility of causative organisms to carbapenem antibiotics

		MIC (µg/mL)			
		DRPM	MEPM	IPM	PAPM
<i>S. aureus</i>	(n = 1)	0.05	0.1	0.05	0.05
<i>-Streptococcus</i>	(n = 1)	0.025	0.025	0.025	0.025
<i>Corynebacterium</i> sp.	(n = 3)	0.025	0.05	0.025	0.025
		0.025	0.05	0.025	0.025
		0.025	0.05	0.025	0.025
<i>P. aeruginosa</i>	(n = 2)	0.1	0.1	1.56	3.13
		0.39	0.39	1.56	12.5
<i>P. acnes</i>	(n = 1)	0.05	0.1	0.025	0.025
<i>P. intermedia</i>	(n = 1)	0.1	0.1	0.1	0.1

ると本薬は眼科領域感染症に対して 250 mg 投与により良好な結果を示すことが予測された。

2. 臨床試験における検討

主要評価項目の臨床効果における有効率は 100% (15/15 例) で、副次評価項目とした投与開始 2 日後の改善傾向率も 100% であり、いずれの疾患に対しても満足すべき結果が得られた。対象疾患ごとの成績においては外眼部感染症である角膜潰瘍を含む 3 疾患について、臨床試験および投与 2 日後の改善傾向率ともに良好な成績であったことから、内眼部あるいは眼窩感染等、抗菌薬の全身投与を必須とする眼感染症のみならず、通常抗菌薬が治療の主体となる外眼部の中等症以上の症例に対しても本薬が有効に作用したことを示していると考えられた。

投与前後で菌の消長が検討可能であった症例は 8 例 (角膜潰瘍 4 例, 眼窩感染 3 例, 眼内炎 1 例) であり、これらの 8 例は α -*Streptococcus* 感染例が 1 例, *Corynebacterium* sp. 感染例が 3 例, *P. aeruginosa* 感染例が 2 例, *Propionibacterium acnes* 感染例が 1 例および *S. aureus* と *Prevotella intermedia* の混合感染例が 1 例で

あり、細菌学的効果は全例消失であった。このうち、外眼部感染症である角膜潰瘍は、*Corynebacterium* sp. 感染例 2 例および *P. aeruginosa* 感染例 2 例であった。*P. aeruginosa* はヒト角膜に親和性が高く、感染局所で毒素を産生して細胞を急速に破壊するため、肺炎球菌、ブドウ球菌およびセラチア菌とともに細菌性角膜潰瘍の主要な原因菌³⁾となり、発症後速やかに進行、拡大して全眼球炎にいたることもある。*P. aeruginosa* が原因菌であった 2 例については、著効 1 例を含む明確な臨床効果が得られていることに加えて、角膜感染症に典型的に認められる前房蓄膿がわずか投与後 2 日後には消失 (3+ 陰性化) している。この成績は、多剤抵抗性と進行性のゆえに角膜感染症の中でも大きな問題となっている *P. aeruginosa* による角膜潰瘍に対して本薬の有効性を明確に示した結果と考えられた。さらには分離された *P. aeruginosa* 2 株に対する DRPM の MIC₉₀ 値は 0.1 µg/mL と 0.39 µg/mL とカルバペネム系抗菌薬の中でもグラム陰性菌に対して抗菌力が強い MEPM と同じであり、imipenem (MIC₉₀ 値 : 両株 1.56 µg/mL) や PAPM (MIC₉₀ 値 : 3.13 µg/mL および 12.5 µg/mL) より *in vitro* の抗

菌力において勝っていた (Table 10)。

眼窩感染の発症原因としては、副鼻腔疾患に起因した原発感染巣からの波及が重要であるが、今回組み入れられた症例も原発感染巣の原因となる合併症 (鼻涙管閉塞症、涙嚢部膿瘍および唾石症) を有しており、これらの合併症に起因した感染巣からの波及により二次的に眼窩感染が引き起こされたものと推察された。これらの合併症によって引き起こされる感染症では、ブドウ球菌、嫌気性菌が原因菌となるケースが多いことから、今回眼窩感染で認められた上記の菌種は原因菌として妥当と考えられた。また、眼窩感染 4 例から単離された原因菌 4 株もすべて消失した。

全眼球炎あるいは眼内炎は、対処が遅れると失明にいたる疾患で、しばしば硝子体手術の適応となるため、単剤による治療が困難である。複数の症例は集積はできなかったものの、角膜潰瘍から進行して眼内炎が病変の主体となった 1 症例を組み入れることができた。本症例においては投与 4 日後の時点で有効性の評価が可能であり、重ねて原因菌の *Corynebacterium* sp. は一次的には角膜潰瘍の原因菌でありながら、外眼部から前房水、さらには虹彩・毛様体から硝子体へと進入し二次的に炎症にかかわった眼内炎の原因菌としては妥当である。また本菌株に対する DRPM の MIC は既存のカルバペネム系抗菌薬と同等の MIC₉₀ 値 (0.025 μg/mL) 以下の優れた *in*

vitro 抗菌力が得られている。

安全性に関しては全症例の 15 例で副作用と判定された有害症状はなかった。また臨床検査値異常変動が 5 例、5 件 [ALT (GOT) 上昇 3 件, AST (GPT) 上昇, γ-GTP 上昇, 各 1 件] に認められ、発現率は 33.3% (5/15 例) であった。程度はすべて軽度で、転帰はすべて正常化であった。これら有効性および安全性の成績から、本薬が中等症あるいは重症の眼科領域感染症「角膜潰瘍、眼窩感染、全眼球炎 (眼内炎)」に対して優れた治療効果を有することが確認されたといえる。

文 献

- 1) 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
- 2) 大石正夫, 坂上富士夫, 田沢 博, 他：眼科領域における panipenem/betamipron の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 39: 666 ~ 672, 1991
- 3) 大石正夫, 坂上富士夫, 田沢 博, 他：眼科領域における Meropenem の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 40 (Suppl 1) 689 ~ 700, 1992
- 4) 福田正道, 堀 敏彦, 花房友行, 他：カルバペネム系抗生物質 S-4661 の家兎眼組織内移行動態。あたらしい眼科 19: 929 ~ 933, 2002
- 5) 秦野 寛：緑膿菌。眼微生物学事典 (大橋裕一, 望月学 編), p.168 ~ 171, メジカルビュー社, 東京, 1996

Study of doripenem distribution in ocular tissue and its clinical relevance in ophthalmological infection

Masao Ooishi¹⁾, Yoshitaka Miyanaga²⁾, Shigeaki Ohno³⁾, Takaaki Fujiwara⁴⁾
Kazuyuki Sasaki⁵⁾ and Hiroshi Shiota⁶⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, Shirone Kensei Hospital,
770 1 Jougesuwanoki, Shirone, Niigata, Japan

²⁾Nishikasai Inouye Eye Hospital

³⁾Department of Ophthalmology, Hokkaido University School of Medicine

⁴⁾Department of Ophthalmology, Kyorin University School of Medicine

⁵⁾Department of Ophthalmology, Kanazawa Medical University

⁶⁾Department of Ophthalmology, University of Tokushima School of Medicine

We studied the distribution of doripenem (DRPM), a new carbapenem antibiotic for injection, in ocular tissue (aqueous humor) after DRPM infusion at a dosage of 250 mg, and evaluated the efficacy and safety of DRPM administered in patients with corneal ulcer, orbital infection, and endophthalmitis after DRPM infusion at a dosage of 250 mg, b.i.d. or t.i.d., or at 500 mg, b.i.d.

DRPM concentration in the aqueous humor of those undergoing cataract surgery was 0.16-0.87 $\mu\text{g}/\text{mL}$ within 70-115 minutes of the start of infusion. Plasma concentration in the same period was 6.86-12.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

Of 15 patients evaluated for efficacy corneal ulcer in 10, orbital infection in 4, and endophthalmitis in 1 DRPM was administered to 9 at a dose of 250 mg b.i.d., to 3 at a dose of 250 mg t.i.d., and to 3 at a dose of 500 mg b.i.d. Clinical efficacy, the primary endpoint in this study, was 100.0% (15/15). Improvement on Day 2, a secondary endpoint, was 100% (15/15).

Bacteriological response was evaluated in 8 patients corneal ulcer in 4, orbital infection in 3 and endophthalmitis in 1 1 of whom had α -*Streptococcus* infection, 3 *Corynebacterium* sp. infection, 2 *P. aeruginosa* infection, 1 *P. acnes* infection, and 1 *S. aureus*-*P. intermedia* mixed infection. Causative bacteria were eradicated in all 8 and no new strains appeared after DRPM administration.

All 15 were evaluated for safety, with the primary endpoint the absence or presence of adverse drug reactions (symptoms and laboratory findings) and the secondary endpoint overall safety. In 4, the 8 adverse events observed were mild to moderate and none was judged to be related to DRPM. In the abnormal laboratory findings reported in 5 (5 events), the causal relationship to DRPM could not be ruled out resulting in these 5 adverse events judged to be adverse drug reactions (abnormal laboratory findings), including an increase in ALT (3 events), an increase in AST (1) and an increase in γ -GPT (1). The incidence of adverse drug reactions was 33.3% (5/15) and all were mild and returned to normal. Many of these adverse drug reactions (abnormal laboratory findings) were similar to those of currently available carbapenem antibiotics. The overall safety of DRPM was 100.0% (15/15).