

【臨床試験】

敗血症と感染性心内膜炎に対する doripenem の有効性と安全性

斎藤 厚¹⁾・守殿 貞夫²⁾・横山 隆³⁾・山口 恵三⁴⁾・嶋田甚五郎⁵⁾¹⁾琉球大学大学院医学研究科感染症制御学講座分子病態感染症学分野*²⁾神戸大学医学部泌尿器科学教室³⁾広島大学医学部附属病院総合診療部(現 安芸市民病院外科)⁴⁾東邦大学医学部微生物学教室, ⁵⁾聖マリアンナ医科大学

(平成 17 年 1 月 11 日受付・平成 17 年 3 月 1 日受理)

敗血症および感染性心内膜炎を対象として、新規の注射用カルバペネム系抗菌薬である doripenem (DRPM) を 1 回 500 mg, 1 日 2~3 回点滴静注し、本薬剤の有効性と安全性の検討を行った。

総投与症例数は 11 例であり、敗血症が 9 例、感染性心内膜炎が 2 例であった。敗血症の 9 例の内訳は、泌尿器科系の原発感染巣を有する症例が 7 例、外科系の原発感染巣を有する症例が 2 例であった。投与期間は、敗血症が 3~14 日間、感染性心内膜炎が 28 日間であった。患者状態により、治験責任医師・治験分担医師の判断で適切な投与回数を選択された結果、期待どおりの臨床所見の改善が得られ、いずれの症例においても臨床効果は「有効」となった。また、原因菌を特定し得た症例は 5 例であり、敗血症では *Klebsiella pneumoniae* による単独菌感染が 1 例、*Escherichia coli* による単独菌感染が 2 例、感染性心内膜炎では *Streptococcus sanguis* と *Streptococcus vestibularis* による単独菌感染が各 1 例であった。いずれの症例においても、投与終了時に原因菌は消失した。

副作用については、副作用(症状)が 2 例において認められ、1 例では便秘が、もう 1 例では嘔吐と下痢が発現した。副作用(臨床検査値)は 3 例において認められ、ALT (GPT) 上昇が 1 例、ALT (GPT) と γ -GTP の上昇が 1 例、好酸球増多が 1 例であった。しかし、DRPM 特有の副作用はみられず、いずれも投与中または投与終了後に消失あるいは改善した。

以上の成績から、本薬剤は 1 回 500 mg を 1 日 2~3 回投与することにより、敗血症および感染性心内膜炎に対して、治療効果が期待できる薬剤であると考えられた。

Key words: doripenem, sepsis, endocarditis, clinical evaluation

塩野義製薬株式会社において創製された新規注射用カルバペネム系抗菌薬 doripenem (DRPM, 一般名: ドリペネム水和物) は、腎デヒドロペプチダーゼ I に対して安定化させるための酵素阻害薬の併用を必要としない、単剤で臨床使用できる薬剤である。本薬剤は、グラム陽性菌、グラム陰性菌および嫌気性菌に対して、幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌活性を有し¹⁻³⁾、特に緑膿菌に対する抗菌活性はカルバペネム系抗菌薬の中で最も強く、ceftazidime 耐性緑膿菌や imipenem 耐性緑膿菌に対する抗菌活性も強い⁴⁾。

平成 7 年 2 月から全国規模の研究会組織による臨床試験が開始され、内科領域および泌尿器科領域での臨床試験に続き、対象領域を拡大させた臨床試験が実施され、各種感染症に対する有効性および安全性の検討が行われた。今回は、第 III 相試験の一環として、カルバペネム系抗菌薬として最も治療効果が期待される重症・難治性感染症への有効性、安全性を検討することを目的として、敗血症および感染性心内膜炎に対する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、平成 9 年 4 月 1 日より施行された「医薬品の臨床試験の実施の基準」を遵守して実施した。

I. 対象と方法

1. 対象

平成 14 年 7 月から平成 15 年 6 月までに、本試験に参加した 9 医療機関 (Table 1) に入院した 59 歳から 79 歳の敗血症または感染性心内膜炎の患者を対象とした。

敗血症の患者については、原発感染巣があり、血液から原因菌が分離されるか、もしくはそれが強く疑われ、かつ原則として Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) の概念⁵⁾に準じた患者とした。

なお、中心静脈栄養等のカテーテルを留置していた場合は、抜去後 24 時間以上経過した後も解熱しない場合を対象とした。

感染性心内膜炎の患者については、血液からの検査材料より原因菌が分離されるか、もしくはそれが強く疑わ

Table 1. Institutions participating

Institution	Principal Investigator
Department of Respiratory Diseases, Kanagawa Prefectural Cardiovascular and Respiratory Diseases Center Hospital	Yuji Watanuki
Department of Surgery, Nagoya City Midori Municipal Hospital	Isamu Misuno
Department of Urology, Kobe University Hospital	Soichi Arakawa
Department of Urology, Nishiwaki Municipal Hospital	Nobuo Kataoka
Department of Urology, Sanda Municipal Hospital	Shigenori Miyazaki
Department of Urology, Kobe Municipal Nishishimin Hospital	Ichiro Nakamura
Department of Surgery, Hiroshima University Hospital	Yoshio Takesue
Department of Surgery, Hiroshima General Hospital	Shigenobu Kado
First Department of Internal Medicine, University of the Ryukyus University Hospital	Takashi Shinzato

れ、37 以上の発熱があり、心エコーにより疣贅 (vegetation) が認められる患者とした。

また、いずれの疾患においても、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や、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などは治験対象から除外した。

2. 患者の同意

本試験の実施に先立ち、患者に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得た。なお、患者本人から文書同意を得ることが困難な場合には、患者の代諾者から同意を文書で得た。

3. 治験薬剤

治験薬剤は、DRPM 250 mg (力価) または 500 mg (力価) を含有するバイアルを用いた。

4. 投与方法

対象疾患である敗血症および感染性心内膜炎は、治療に強い救命性が求められる重症・難治性感染症であり、同系統の薬剤における治療では、感染部位への十分に確実な薬剤移行を確保するために高用量での治療が行われている。このため、感染部位への移行性、原因菌に対する MIC を考慮するとともに、*in vitro* シミュレーション試験⁶⁾における本薬剤の殺菌効果等の非臨床試験成績をふまえ、本治験の用法・用量は、1 回 500 mg 1 日 2~3 回の点滴静注 (30~60 分間) とした。

投与期間は 14 日間以内としたが、感染性心内膜炎に対しては、治験責任医師/治験分担医師が本薬剤の投与の必要性を認めた場合には、28 日間を限度として継続投与を認めた。治験開始後に患者またはその代諾者が同意を撤回した場合、治験開始後に有効性評価および安全性確保のうえで対象患者として不適格であることが判明した場合、治験開始後に患者の都合等で必要な検査、調査の実施の継続が不可能であることが判明した場合、有害事象発現や基礎疾患・合併症悪化により治験責任医師/治験

分担医師が中止すべきと判断した場合、症状の改善が得られず継続投与が不適切と判断した場合、その他治験責任医師/治験分担医師が中止の必要性を認めた場合には投与を中止することとした。

5. 併用薬剤

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) の併用と、有効性評価に影響を及ぼすと判断される他の抗菌薬の併用を禁止した。なお、副腎皮質ホルモンについては、本薬剤投与開始前から使用されている場合には、プレドニゾン換算 30 mg/日以下の投与量であれば併用を認めた。その他、本治験の薬効評価に影響を及ぼすと考えられる他の薬剤 (ヒト免疫グロブリン製剤、コロナー刺激因子製剤、免疫抑制薬、非ステロイド性解熱消炎鎮痛薬、furosemide, bumetanide などのループ利尿薬) を新たに併用することは、治療上やむをえない場合を除いて、避けることとした。

6. 調査項目および調査時期

1) 患者の背景調査

治験薬投与開始前に、生年月日、体重、入院区分、性別 (妊娠、妊娠の可能性および授乳の有無)、被験者識別コード、感染症診断名、基礎疾患・合併症とその重症度、皮内反応検査の結果、現病歴、入院日、集中治療室への入室の有無、人工呼吸器の装着の有無、治験薬投与開始前 7 日以内の抗菌化学療法、除外基準抵触の有無および抵触している場合の該当項目とその内容などについて調査した。

2) 自覚症状、他覚所見の観察

投与開始前、投与期間中および投与終了時 (または中止時) に、体温、心拍数、呼吸数、意識障害および呼吸困難の経過を確認した。なお、投与開始時には平均動脈圧の測定と Glasgow Coma Scale の評価も行い、APACHE II スコア⁷⁾を算出した。

3) 細菌学的検査

投与開始前、投与 7 日後、投与終了時 (または中止時) および投与期間が 14 日間を超える場合には投与 14 日後

に、血液および原発感染病巣からの検査材料などにより、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。各医療機関にて分離した菌株は可能な限り検査集中実施機関(株式会社三菱化学ピーシーエル)において、再同定ならびに DRPM および各種抗菌薬の感受性測定を実施することとした。なお、MIC の測定は日本化学療法学会標準法⁸⁾(10^6 CFU/mL)に準じて行った。

4) 臨床検査

投与開始前、投与7日後、投与終了時(または中止時)および投与期間が14日間を超える場合には投与14日後に、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数とその分類、血小板数、CRP、AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、総ビリルビン、 γ -グルタミル・トランスペプチダーゼ(γ -GTP)、乳酸脱水素酵素、ロイシンアミノペプチダーゼ、BUN、血清クレアチニン、血清電解質(Na, K, Cl)、尿蛋白、尿糖の検査をすることとした。また、投与開始前には、動脈血ガス(PaO₂, PaCO₂, pH)の検査も実施し、赤沈(1時間値)については可能な限り実施することとした。

感染性心内膜炎においては、投与開始前と投与終了時(または中止時)に心エコーを行い、疣贅の有無を確認することとした。

治験薬投与開始後、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復するまで追跡調査をした。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。

5) 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。

7. 評価

1) 臨床効果

投与終了時(または中止時)までの自覚症状、他覚所見および検査所見の推移をもとに、

- ①有効 3~4日目までに有意に解熱し、さらにその状態が3日以上続き感染症に伴う臨床症状および検査所見が改善されたもの)
- ②無効「有効」の基準に達しない場合)
- ③判定不能(臨床効果の評価が困難な場合)

で判定した。

2) 細菌学的効果

投与終了時(または中止時)における分離菌について、その細菌本来の病原性および当該疾患における病原的意義を考慮して原因菌と判断した細菌の消長を観察し、「消失(推定消失)」、「不変」、「不明」で判定した。また、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)」、「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) 有害事象

有害事象の程度は、有害症状と臨床検査値異常変動のそれぞれについて、日本化学療法学会⁹⁾「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¹⁰⁾に準じて判定した。

また、治験薬との因果関係を、患者の状態、基礎疾患・合併症、併用薬剤、投与との時間的關係等を勘案し、「関係がある」、「多分関係がある」、「関係があるかもしれない」、「多分関係がない」、「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として扱った。

4) 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. 症例の取り扱いと固定

判定・評価の妥当性および各観察、評価項目間の整合性の検討は、各症例ごとに行い、疑義事項を治験責任医師/治験分担医師に再確認したうえで、取り扱いを決定し、最終固定とした。

なお、これらの症例検討結果や本試験全体の進行にかかわる判断については、第三者機関として設置した効果安全性評価委員会(東京女子医科大学感染対策部 戸塚恭一教授(委員長)、東京慈恵会医科大学薬理学第1 堀誠治教授、北里大学医学部感染症学 砂川慶介教授)により、逐次評価を受けた。

II. 結 果

1. 有効性

対象患者として13例が登録された。皮内反応検査実施後、本薬剤投与開始前に、同意撤回により1例が、選択基準に合致しないことが判明したことにより1例が中止となったため、総投与症例数は11例であった。11例の内訳は、敗血症が9例(Table 2)、感染性心内膜炎が2例(Table 3)であった。平均年齢は68.8歳であり、平均体重は58.1kgであった。投与期間は、敗血症が3~14日間、感染性心内膜炎が28日間であった。

用法・用量は、患者状態により各治験責任医師/治験分担医師の判断で選択され、1回500mgの1日2回投与例が6例、1日3回投与例が5例であった。

11例における臨床効果は、全例有効であった。原因菌を特定し得た症例は5例であり、敗血症では *Klebsiella pneumoniae* による単独菌感染が1例、*Escherichia coli*

Table 2. Clinical results of doripenem in treatment of sepsis¹

No.	Age/Gender	Suspected infection site	Symptom/Findings			Bacteriological response
	Body weight	Admission in ICU/ Use of respirator				
	Daily dose	Underlying disease/ complication				
	Treatment duration	APACHE II score				
1	77/M	Urinary tract	Time of evaluation	Preadministration	End of administration	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (Eradicated) New pathogen: -
	Unknown	No/No	Highest body temperature ()	40.5	37.3	
	500 mg × 2	sequelae of cerebral infarction hypertension neurogenic bladder prostate hypertrophy pyelonephritis constipation	Heart (/min)	116	70	
	7 days (14 infusions)		Respiration (/min)	22	17	
			Consciousness disorder	-	-	
			Respiratory failure	-	-	
WBC (/mm ³)			3,980	6,000		
16	CRP (mg/dL)	9.00	6.18			
2	79/M	Urinary tract	Time of evaluation	Preadministration	End of administration	<i>Escherichia coli</i> (Eradicated) New pathogen: -
	70 kg	No/No	Highest body temperature ()	39.0	36.7	
	500 mg × 2	prostatitis interstitial pneumonitis right pleural effusion prostate hypertrophy cataract	Heart (/min)	113	94	
	14 days (27 infusions)		Respiration (/min)	24	16	
			Consciousness disorder	-	-	
			Respiratory failure	+	-	
WBC (/mm ³)			6,200	6,700		
15	CRP (mg/dL)	6.60	1.95			
3	63/F	Urinary tract	Time of evaluation	Preadministration	End of administration	<i>Escherichia coli</i> (Eradicated) New pathogen: -
	52 kg	No/No	Highest body temperature ()	39.0	36.5	
	500 mg × 2	acute pyelonephritis left and right nephrolith right renal afuction gastritis	Heart (/min)	102	71	
	7 days (14 infusions)		Respiration (/min)	36	21	
			Consciousness disorder	-	-	
			Respiratory failure	-	-	
WBC (/mm ³)			19,100	4,600		
12	CRP (mg/dL)	20.5	1.7			
4	60/F	Urinary tract	Time of evaluation	Preadministration	End of administration	<i>Escherichia coli</i> (Eradicated) New pathogen: -
	67 kg	No/No	Highest body temperature ()	39.4	37.0	
	500 mg × 2	diabetes hyperuricemia neurogenic bladder pyelonephritis right inguinal hernia	Heart (/min)	104	76	
	7 days (13 infusions)		Respiration (/min)	18	24	
			Consciousness disorder	-	-	
			Respiratory failure	-	-	
WBC (/mm ³)			15,200	7,900		
11	CRP (mg/dL)	35.1	4.4			
6	73/F	Intestinal tract/ peritoneal cavity	Time of evaluation	Preadministration	End of administration	
	54 kg	Yes/Yes	Highest body temperature ()	38.2	36.7	
	500 mg × 3	peritonitis by perforation of colon diverticula DIC acute pulmonary dysfunction constipation	Heart (/min)	91	70	
	6 days (15 infusions)		Respiration (/min)	20	14	
			Consciousness disorder	-	-	
			Respiratory failure	+	-	
WBC (/mm ³)			19,700	11,700		
11	CRP (mg/dL)	12.14	1.36			

(Continue)

			Time of evaluation	Preadministration	End of administration
8	65/M	Liver/biliary tract			
	68 kg	No/No	Highest body temperature ()	37.5	36.4
	500 mg × 3	cholecystolithiasis acute emphysematous cholecystitis hypertension gout pericystic abscess	Heart (/min)	95	70
	6 days (15 infusions)		Respiration (/min)	25	15
			Consciousness disorder	-	-
			Respiratory failure	-	-
			WBC (/mm ³)	9,050	6,380
8	CRP (mg/dL)	18.3	1.4		
9	75/M	Urinary tract	Time of evaluation	Preadministration	End of administration
	56.4 kg	No/No	Highest body temperature ()	39.5	36.8
	500 mg × 3	postoperative for bladder cancer left and right hydronephrosis emphysema ischialgia insomnia pyelonephritis	Heart (/min)	110	100
	3 days (7 infusions)		Respiration (/min)	19	20
			Consciousness disorder	-	-
			Respiratory failure	-	-
			WBC (/mm ³)	10,700	7,200
15	CRP (mg/dL)	12.36	10.57		
10	59/M	Urinary tract	Time of evaluation	Preadministration	End of administration
	65 kg	No/No	Highest body temperature ()	40.1	36.7
	500 mg × 2	right ureteropelvic junction arctation	Heart (/min)	93	70
	12 days (22 infusions)		Respiration (/min)	18	19
			Consciousness disorder	-	-
			Respiratory failure	-	-
			WBC (/mm ³)	11,500	7,300
6	CRP (mg/dL)	5.62	0.64		
11	61/F	Urinary tract	Time of evaluation	Preadministration	End of administration
	58.85 kg	No/No	Highest body temperature ()	39.2	36.4
	500 mg × 2	pyelonephritis	Heart (/min)	120	70
	10 days (19 infusions)		Respiration (/min)	24	28
			Consciousness disorder	-	-
			Respiratory failure	-	-
			WBC (/mm ³)	12,100	7,800
8	CRP (mg/dL)	22.3	2.6		

*In clinical efficacy, all cases were cured.

による単独菌感染が2例、感染性心内膜炎では *Streptococcus sanguis* と *Streptococcus vestibularis* による単独菌感染が各1例であった。いずれの症例も投与後には原因菌が消失し、投与後出現菌は認められなかった。

2. 安全性

1) 副作用(症状)

本薬剤による副作用(症状)と判定された症例は2例(発現率18.2%)であった(Table 4)。1例は中等度の便秘が発現した症例であり、本薬剤投与中に時々みられ、その治療として下剤が頓用された。本薬剤の投与を中断することはなく、投与終了時までには消失した。もう1例は軽度の嘔吐と下痢が発現した症例であり、その治療として止瀉薬などが投与され、翌日には消失した。

重篤な有害事象の発現はなかった。

2) 副作用(臨床検査値)

本薬剤による副作用(臨床検査値)と判定された症例は3例(発現率27.3%)であった(Table 5)。異常変動の内訳はALT(GPT)上昇が2件、 γ -GTP上昇が1件、好酸球増多が1件であった。程度はすべて軽度であり、いずれも本薬剤の投与終了後に正常化したことが確認された。

3) 概括安全度

総投与症例11例において、「安全である」7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90.9%(10/11例)であった(Table 6)。

III. 考察

カルバペネム系抗菌薬は、広域でかつ抗菌力が強い抗菌薬である。また、セフェム系抗菌薬と比べた場合、ペニシリン結合蛋白質(PBP)、特にPBP2に対する強い結

Table 3. Clinical results of doripenem in treatment of infective endocarditis¹

No.	Age/Gender	Suspected infection site	Symptom/Findings			Bacteriological response
	Body weight	Admission in ICU/ Use of respirator				
	Daily dose	Underlying disease/ complication				
	Treatment duration	APACHE II score				
12	67/F	Cardiovascular system	Time of evaluation	Preadministration	End of administration	<i>Streptococcus sanguis</i> (Eradicated) New pathogen: -
	47.2 kg	No/No	Highest body temperature (°C)	38.5	36.4	
	500 mg × 3	mitral insufficiency ruptured mitral tendinous chord lacunar infarction left renal infarction	Heart (/min)	114	88	
	28 days (82 infusions)		Respiration (/min)	22	18	
			Consciousness disorder	-	-	
			Respiratory failure	-	-	
			Verruca	existed	shrunk	
	13	WBC (/mm ³)	5,700	4,200		
		CRP (mg/dL)	2.8	0.1		
13	78/F	Cardiovascular system	Time of evaluation	Preadministration	End of administration	<i>Streptococcus vestibularis</i> (Eradicated) New pathogen: -
	42.66 kg	No/No	Highest body temperature (°C)	38.7	36.7	
	500 mg × 3	congestive heart failure mitral insufficiency aortic stenosis anemia	Heart (/min)	72	68	
	28 days (83 infusions)		Respiration (/min)	26	20	
			Consciousness disorder	-	-	
			Respiratory failure	-	-	
			Verruca	existed	shrunk	
	15	WBC (/mm ³)	10,400	8,300		
		CRP (mg/dL)	4.1	0.5		

¹In clinical efficacy, all cases were cured.

合親和性を示し、殺菌作用が強いとされている。また、PAE (Post antibiotic effect) が比較的長く、グラム陰性桿菌における外膜透過性が良好でかつ、βラクタマーゼに対しても安定で、基質拡張型 βラクタマーゼ産生菌 (ESBL) に対しても強い抗菌力を発揮するなどの細菌学的特徴を有する¹¹⁾。このため、信頼性の高い強力な抗菌薬として、重症・難治性感染症に対して臨床の場で汎用されている。

新規カルバペネム系抗菌薬である DRPM は、注射用抗菌薬として塩野義製薬株式会社において創製された。グラム陽性菌、グラム陰性菌のいずれに対しても強い抗菌力を有し、嫌気性菌に対しても既存のカルバペネム系抗菌薬と同様の強い抗菌力を有する¹⁻³⁾。カルバペネム系抗菌薬として、臨床試験において重症・難治性感染症の代表的な感染症である敗血症および感染性心内膜炎に対する治療効果を、確認しておくことは必須であり、今回、DRPM の有効性および安全性を多施設共同治験による一般臨床試験にて検討した。臨床効果判定については、顆粒球減少に伴う感染症に対する抗菌薬の判定基準¹²⁾と同条件とした評価を行った。

総投与症例は 11 例であり、敗血症が 9 例、感染性心内膜炎が 2 例であった。敗血症の 9 例の内訳は、泌尿器科系の原発感染巣を有する症例が 7 例、外科系の原発感染巣を有する症例が 2 例であった。疾患別の用法・用量は、敗血症では 500 mg × 2 回/日が 6 例、500 mg × 3 回/日が 3 例であり、感染性心内膜炎では 2 例とも 500 mg × 3 回/日であった。

敗血症の 9 例は、いずれも SIRS の基準⁵⁾を満たす症例であった。このうち、泌尿器科系の原発感染巣を有する 7 例の症例では、腎盂腎炎などの尿路感染症から敗血症、いわゆる urosepsis に進展した症例が多くみられ、高熱と明確な炎症所見を有する症例が多かった。本薬剤投与開始時点ではまだ炎症所見が上昇中であった症例もみられたが、速やかな改善を示し、臨床効果はいずれも「有効」であった。7 例中、血液培養により原因菌を特定し得た症例は 3 例であり、*K. pneumoniae* による単独菌感染が 1 例、*E. coli* による単独菌感染が 2 例で、尿中からも同一菌が原因菌として分離されていた。いずれの症例も、本薬剤の抗菌力を反映し、臨床効果の改善とともに原因菌は消失した。

Table 4. Nonlaboratory adverse drug reactions^{1, 2}

No.	Age/Gender	Daily dose Therapy duration (days)	Symptom	Day of appearance ¹⁾	Severity	Prognosis ²⁾
12	67/F	500 mg × 3 28	Constipation	2	Moderate	Disappeared on Day 23
13	78/F	500 mg × 3 28	Diarrhea	8	Mild	Disappeared on Day 1
			Vomiting	9	Mild	Disappeared on Day 1

¹⁾ Counted from initiation of treatment (Day 0) ²⁾ Counted from initiation of appearance (Day 0)

¹⁾The relationship to the drug was "probable" in all cases.

²⁾Action taken was other medication in all cases.

Table 5. Laboratory adverse drug reactions^{1, 2, 3}

No.	Age/Gender	Daily dose Therapy duration (days)	Abnormal items	Value				
				pre		at the end		follow up
10	59/M	500 mg × 2 12	ALT (GPT)	18	32	<u>59</u>	<u>52</u>	27
			-GTP	29	51	<u>81</u>	<u>69</u>	51
11	61/F	500 mg × 2 10	ALT (GPT)	20	26	<u>44</u>	<u>42</u>	17
12	67/F	500 mg × 3 28	eosinophil	1.0	0.8	<u>8.8</u>	<u>10.6</u>	3.0

Underlined values are abnormal.

¹⁾Severity was slight in all cases.

²⁾The relationship to the drug was "probable" in all cases.

³⁾No action was taken.

Table 6. Overall safety

No. of patients	Overall safety				Safety ^{a)} (%)	95% C.I. ^{b)}
	safe	almost safe	slight problem	problem		
11	7	3	1	0	90.9	[58.7, 99.8]

^{a)} Safety: (safe + almost safe)/No. of subjects × 100

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

一方、外科系の原発感染巣を有する症例は、大腸憩室穿孔性腹膜炎から、DIC や急性肺障害を併発した腸管・腹腔内を原発感染巣とする症例と、胆のう炎が肝臓まで波及するほど広範囲な炎症と全身症状を呈した肝・胆道を原発感染巣とする症例であった。両症例とも炎症所見が投与開始とともに改善しており、臨床効果は「有効」であった。原因菌については、腸管・腹腔内を原発感染巣とする症例では入院直後に抗菌化学療法が行われたこともあり、血液および腹水の培養のいずれにおいても特定することはできなかった。また、肝・胆道を原発感染巣とする症例においても、入院直後に抗菌化学療法が行われたこともあり、胆汁培養では *E. coli* , *Klebsiella oxytoca* , *Citrobacter braakii* が検出されたが、血液中から原因菌を特定することはできなかった。

敗血症の予後は、多くは発症後 3 ~ 5 日以内の短期間の治療内容により決定される¹³⁾。このため、血液培養による原因菌、薬剤感受性の結果判明前に強力な、かつグラム陽性菌、グラム陰性菌および嫌気性菌に対して幅広い抗菌スペクトルを有する抗菌薬を使用することが必要とされる。DRPM の血中濃度は、敗血症の主要原因菌に対

する MIC₉₀ 値を上回るものであり¹⁴⁾、かついずれの原因菌に対しても優れた抗菌力を示すことから^{1, 2)}、緊急状況下の治療において、信頼のおけるカルバペネム系抗菌薬であると考えられる。

感染性心内膜炎の 2 例は、心エコーにより僧帽弁に疣贅の存在が確認できた症例であった。血液培養による原因菌も特定され、*S. sanguis* による単独菌感染と *S. vestibularis* による単独菌感染による症例であった。いずれの症例においても、疣贅の縮小が認められ、炎症所見の改善が得られたことから、臨床効果は「有効」と判定された。28 日間と限られた投与期間では、疣贅の完全な消失までにはいたらなかったものの、投与中に行われた血液培養は陰性であり、投与終了後においても原因菌の再出現は確認されなかった。

感染性心内膜炎は、しばしば不明熱として扱われる病態の代表的疾患の一つである。不明熱の患者や原発巣不明の敗血症患者においては、常に感染性心内膜炎の有無を念頭におくことが重要であり、治療が遅れたり、不適切であると致命的となりうる¹⁵⁾。カルバペネム系抗菌薬の中には感染性心内膜炎に対する適応を有さない薬剤も

あり、従来からペニシリン系抗菌薬が第一選択として汎用されている¹⁵⁾が、ペニシリン系抗菌薬に耐性を示す *Streptococcus anginosus group* などが原因菌である場合には、DRPM は有用な選択肢の一つになると考える。

安全性については、副作用（症状）が2例において3件認められ、便秘、嘔吐、下痢が各1件であった。副作用（臨床検査値）は3例において4件認められ、その内訳はALT（GPT）上昇が2件、 γ -GTP 上昇が1件、好酸球増多が1件であった。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、投与中または投与終了後に消失あるいは改善した。また、本試験において、これまでに検討した臨床試験に加えて新たに安全性に懸念を与える問題点は示唆されなかった。

以上の成績より、本薬剤は、敗血症および感染性心内膜炎に対して、1回500mg、1日2~3回投与により、優れた治療効果を発揮するものと考えられる。

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) 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
- 4) 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
- 5) The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Chest 101: 1644~1655, 1992
- 6) 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
- 7) Knaus W A, Draper E A, Wagner D P, et al: APACHE II: A severity of disease classification system. Crit Care Med 13: 818~829, 1995
- 8) 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 29: 76~79, 1981
- 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) 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
- 11) 笹原武志, 井上松久: カルバペネム系抗菌薬 基礎。化学療法の領域 13 (Suppl 2) 11~18, 1997
- 12) 高久史磨, 永井清保, 正岡 徹, 他: 顆粒球減少に伴う感染症に対する抗菌薬の効果判定基準。Rinsho Ketsueki 25: 588~592, 1984
- 13) Jackson J J, Kropp H: β -lactam antibiotic induced release of free endotoxin. J Infect Dis 165: 1033~1041, 1992
- 14) 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
- 15) 原田将英, 古川恵一: 感染性心内膜炎。臨床と微生物 28: 481~487, 2001

Study of safety and efficacy of doripenem in patients with sepsis and infective endocarditis

Atsushi Saito¹⁾, Sadao Kamidono²⁾, Takashi Yokoyama³⁾,
Keizo Yamaguchi⁴⁾ and Jingoro Shimada⁵⁾

¹⁾Department of Medicine and Therapeutics, Control and Prevention of Infectious Diseases, Faculty of Medicine, University of the Ryukyus, 207 Uehara, Nishihara-cho, Nakagami-gun, Okinawa, Japan

²⁾Department of Urology, Kobe University, School of Medicine

³⁾Department of General Medical Treatment, Hiroshima University Hospital (Present: Aki Municipal Hospital)

⁴⁾Department of Microbiology, Toho University School of Medicine

⁵⁾St. Marianna University School of Medicine

In this study, doripenem (DRPM) was administered to 11 patients (2: infective endocarditis, 9: sepsis). Of the 9 patients with sepsis, the primary focus was infection arising from urology in 7 and surgery in 2. DRPM was administered for 3-14 days for sepsis and 28 days for infective endocarditis. Based on the health of patients, the investigator or subinvestigator chose the number of doses per day considered appropriate. Clinical findings improved as expected and in all cases, DRPM was effective in treatment. The causative organism and identified in 5 cases: in sepsis, 1 case of *Klebsiella pneumoniae* and 2 cases of *Escherichia coli*, and in infective endocarditis, 1 each of *Streptococcus sanguis* and *Streptococcus vestibularis*. After completion of administration, all causative organisms had been eradicated.

For safety, nonlaboratory adverse drug reactions were observed in 2 patients: constipation in one and vomiting and diarrhea in the other. Laboratory adverse drug reactions were observed in 3, i.e., increased ALT (GPT) in 1, increased ALT (GPT) and γ -GTP in 1, and eosinophilia in 1.

These results show that DRPM is sufficiently therapeutic and that a dose of 500 mg b.i.d. or t.i.d. is appropriate for sepsis and infective endocarditis.