

【臨床試験】

Doripenem の前期第 II 相臨床試験

嶋田甚五郎¹⁾・山口 恵三²⁾・柴 孝也³⁾・斎藤 厚⁴⁾・守殿 貞夫⁵⁾・稲松 孝思⁶⁾

¹⁾聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター*

²⁾東邦大学医学部微生物学

³⁾東京慈恵会医科大学内科学(感染制御部)

⁴⁾琉球大学医学部第 1 内科

⁵⁾神戸大学医学部泌尿器科

⁶⁾東京都老人医療センター感染症科

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

新規注射用カルバペナム系抗菌薬 doripenem(DRPM)の内科および泌尿器科領域における感染症患者を対象とした前期第 II 相試験を、全国 41 医療機関による多施設共同研究として実施し、本薬の有効性、安全性の検討を行うとともに、本薬の適応疾患と用法・用量の漸踏みの評価を行った。

総症例数 106 例のうち、有効性評価は 75 例(内科:41 例,泌尿器科:34 例)、安全性評価は 106 例(症状)および 105 例(臨床検査値)、有用性評価は 75 例を解析対象とした。なお、評価の参考として喀痰中 DRPM 濃度(5 例)を測定した。

DRPM の投与量は、125 mg × 2 回/日、250 mg × 2 回/日、250 mg × 3 回/日あるいは 500 mg × 2 回/日の点滴静注(30~60 分)とした。得られた成績は以下のとおりであった。

1. 有効性の結果(評価対象 75 例)

①臨床効果(著効および有効):内科 95.1%(39/41 例)、泌尿器科 97.1%(33/34 例)、全体 96.0%(72/75 例)

②細菌学的効果(消失および菌交代):内科 86.4%(19/22 例)、泌尿器科 97.1%(33/34 例)、全体 92.9%(52/56 例)

2. 安全性の結果

①副作用(症状:評価対象 106 例)は 3 例に 3 件(舌のしびれ感、頭痛、発疹)発現したが重篤なものはなく、いずれも投与終了後に消失した。

②副作用(臨床検査値:評価対象 105 例)は 25 例(45 件)に発現し、その主なものは GPT 上昇 10.6%(11/104 例)、GOT 上昇 5.8%(6/104 例)、好酸球増多 7.4%(7/95 例)などであった。変動の程度はいずれも軽度であり、投与終了後に正常化または前値に復した。

③概括安全度(評価対象 105 例)の安全率は 98.1%(103/105 例)であった。

3. 有用性の結果(評価対象 75 例)

・有用率:内科 92.9%(39/42 例)、泌尿器科 93.9%(31/33 例)、全体 93.3%(70/75 例)

慢性気道感染症と複雑性尿路感染症を対象に行った前期第 II 相臨床試験において、DRPM の有効性については非臨床の抗菌力から期待されたとおりの成績が得られ、安全性についても臨床上問題となるような副作用は認められず、本薬は感染症の治療において有用な薬剤であることが示唆された。

Key words: carbapenem, doripenem, respiratory tract infection, urinary tract infection, early phase II clinical study

Doripenem(DRPM)は、塩野義製薬株式会社研究所で合成された新しい注射用カルバペナム系抗菌薬である。本薬は、好気性および嫌気性のグラム陽性、陰性菌(緑膿菌を含む)に対して広範囲の抗菌スペクトルを有している¹⁾。さらに、本薬は

他のカルバペナム系抗菌薬と同様に *Stenotrophomonas maltophilia* 等の産生するメタロ型 β ラクタマーゼ以外の β ラクタマーゼに安定である²⁾。また、各種動物の腎デヒドロペプチダーゼ I (DHP-I) に対しても、imipenem, meropenem

Table 1. Clinical sites and investigators

| Sites | Department | Investigators |
|--|---------------------------------|---|
| Sapporo Hospital of Hokkaido Railway Company | Respiratory Disease | Yohmei Hiraga, Mitsuhide Ohmichi |
| Sendai Kosei Hospital | Internal Medicine | Yushi Nakai, Yoshihiro Honda, Satoshi Shoji, Hiroshi Takahashi |
| Fukushima Prefectural Aizu General Hospital | Internal Medicine | Kazunao Niizuma |
| Doai Memorial Hospital | Allergy and Respiratory Disease | Yasuyuki Sano, Chuhei Ogawa |
| The Jikei University School of Medicine | Internal Medicine 2 | Osamu Sakai, Kohya Shiba |
| National Hospital Organization Utsunomiya National Hospital | Internal Medicine | Kazuhisa Okada, Yasushi Nakazawa |
| Toranomon Hospital | Respiratory Disease | Koichiro Nakata |
| School of Medicine, Kyorin University | Internal Medicine 1 | Hiroyuki Kobayashi |
| Kugayama Hospital | Internal Medicine | Hiroshi Sugiura |
| National Hospital Organization Tokyo National Hospital | Respiratory Disease | Harumi Shishido, Sachiko Tanoue, Kana Miyata |
| Kanagawa Prefecture Midwives and Nurses Training School Hospital | Internal Medicine | Fumio Matsumoto |
| Kanagawa Prefectural Cardiovascular and Respiratory Disease Center | Respiratory Disease | Shigeki Odagiri, Kaneo Suzuki, Satoshi Inoue, Yuji Watanuki, Yoshihiro Hirai, Ishimaru Yuriko, Kenichi Takahashi |
| Institute of Medical Science, St. Marianna University School of Medicine | Internal Medicine | Jingoro Shimada, Kazuo Ishida |
| Niigata University, School of Medicine | Internal Medicine | Masaaki Arakawa |
| Shinrakuen Hospital | Internal Medicine | Nobuki Aoki |
| Department of Medicine, Kawasaki Medical School | Respiratory Diseases | Toshiharu Matsushima, Yoshihito Niki, Naoyuki Miyashita |
| Kawasaki Medical School, Kawasaki Hospital | Internal Medicine | Niro Okimoto, Makoto Kimura |
| School of Medicine, Kurume University | Internal Medicine 1 | Kotaro Oizumi, Nobuyuki Suzuki, Toru Rikimaru, Takashi Yoshizumi, Yasuko Kim, Tomomi Shimizu, Yoshiko Sueyasu, Seiji Ueda |
| Nagasaki University School of Medicine | Internal Medicine 2 | Shigeru Kohno, Hironobu Koga, Hiroaki Hazama, Kazunori Tomono, Kazuo Ohba |
| Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University | Internal Medicine | Tsuyoshi Nagatake, Hideaki Amano, Misao Tao |
| Oita University Faculty of Medicine | Internal Medicine 2 | Masaru Nasu |
| Faculty of Medicine, University of the Ryukyus | Internal Medicine 1 | Atsushi Saito, Futoshi Higa, Masao Tateyama |
| Sapporo Medical University School of Medicine | Urology | Taiji Tsukamoto, Takasi Sato |
| The Jikei University School of Medicine | Urology | Yukihiko Ohishi |
| Faculty of Medicine, The University of Tokyo | Urology | Kazuki Kawabe, Yasushi Saiko |
| Tokyo Kyosai Hospital | Urology | Isao Saito, Masahiko Yoshida |
| Tokai University, School of Medicine | Urology | Nobuo Kawamura, Yasuhisa Harashima |
| Tokai University Oiso Hospital | Urology | Keishi Okada, Aiichiro Masuda |
| Fujita Health University School of Medicine | Urology | Yorio Naide, Kiyotaka Hoshinaga, Masaki Horiba |
| Hiratsuka City Hospital | Urology | Keizo Suzuki |
| Gifu University School of Medicine | Urology | Yukimichi Kawada, Shigehiko Ozeki |
| Kobe University, School of Medicine | Urology | Sadao Kamidono, Toshio Imai |
| Kawachi General Hospital | Urology | Shusou Den |
| Hyogo Prefectural Rehabilitation Center | Urology | Atsushi Sengoku, Maki Kobayashi |
| Okayama University Medical School | Urology | Hiroyuki Ohmori, Kouichi Monden |
| Tottori City Hospital | Urology | Shunji Hayata |
| Jyuzen General Hospital | Urology | Satoshi Uno |
| Faculty of Medicine, Kyushu University | Urology | Joichi Kumazawa, Yoshihumi Abe |
| Faculty of Medicine, Kagoshima University | Urology | Yoshitada Ohi, Kazuya Kawahara |
| Wakayama Medical University, School of Medicine | Surgery 2 | Hiroshi Tanimura, Koichi Murakami, Hiroaki Nakai, Manabu Kawai, Shinji Yamazoe |
| Kyoto Prefectural University of Medicine | Obstetrics and Gynecology | Hideo Honjo, Jinsuke Yasuda |

Table 2. Exclusion criteria

Subjects should not meet any of the following exclusion criteria:

1. Subjects who are suspected to indicate a bad prognosis due to severe symptoms
2. Subjects with severe cardiac disturbance, hepatic dysfunction, or renal dysfunction
3. Subjects where the assessment of efficacy and safety of antibiotics is difficult due to severe or progressive underlying diseases and/or complications
4. Subjects with a history of epilepsy or with central nervous system disorders
5. Subjects whose intracutaneous reaction to DRPM is "Positive" or "Impossible to determine whether it is positive or negative"
6. Subjects with a history of hypersensitivity to beta-lactam antibiotics (carbapenems, cepheems, penicillins, etc.)
7. Subjects who are pregnant women, lactating women, or women suspected of being pregnant
8. Subjects where, prior to administration of DRPM, causative organisms are obviously resistant to DRPM (*S. maltophilia*, *Mycoplasma*, *fungi*, etc.)
9. Subjects who need diuretics (bumetanide, furosemide, etc.)
10. Subjects who have taken other investigational drugs just prior to administration of DRPM
11. Subjects who are getting better due to the treatment with other antibiotics prior to administration of DRPM
12. Aged subjects who have or may have disorders that might affect the assessment of efficacy of DRPM
13. Subjects who, in the opinion of the investigator, are otherwise unsuited for participation in this study

より安定³⁾であり、各種動物の体内動態において良好な血中濃度および各組織への移行が認められた。

健常成人を対象とした本薬の第 I 相試験⁴⁾の単回投与試験 (30 分間点滴)の結果、1,000 mg までの忍容性が確認された。また、125, 250, 500 および 1,000 mg 単回投与時の最高血中濃度はそれぞれ 8.09, 18.1, 33.1 および 63.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と用量相関性が認められた。さらに、反復投与試験 (500 mg \times 2/日, 1 回 30 分間点滴, 6 日間)において蓄積性は認められなかった。単回投与試験および反復投与試験のいずれにおいても、血中半減期は約 1 時間、尿中排泄率は投与後 24 時間で約 75% であった。

以上の成績をふまえ、今回、DRPM 感性のグラム陽性菌およびグラム陰性菌による感染症患者 (慢性気道感染症および複雑性尿路感染症)を対象に本薬の有効性、安全性および有用性を探索的に検討した。

本試験は「医薬品の臨床試験の実施に関する基準 (薬発第 874 号平成元年 10 月 2 日, 旧 GCP)」を遵守するとともに、試験実施計画書等は、各医療機関の試験審査委員会の承認を得たうえで実施した。

I. 対象と方法

1. 対象

1995 年 4 月から 1996 年 3 月までに参加 41 医療機関 (Table 1)を受診した患者のうち、内科では慢性気道感染症 (慢性気管支炎の急性増悪, 気管支拡張症の感染時, 慢性呼吸器疾患の二次感染, ただし、びまん性汎細気管支炎を除く) および泌尿器科領域では複雑性尿路感染症 (カテーテル留置例, 前立腺手術後 6 カ月未満の症例は除く) の患者で、本薬および試験の内容を説明し、同意を得た 106 例を対象とした。

患者条件は、20 歳以上 70 歳未満の入院患者で、感染症状として症状・所見が明確な中等症患者 [尿路感染症においては UTI 薬効評価基準 (第 3 版) 適合患者] とした。ただし、除外基準 (Table 2) に該当する患者は対象から

除外した。

2. 患者の同意

試験担当医師は本試験の実施に先立ち、下記事項について説明し、患者の自由意思による試験参加の同意を本人から原則として文書で得ることとした。

3. 試験薬

試験薬として DRPM 250 mg (力価) /バイアルおよび DRPM 500 mg (力価) /バイアルを、皮内反応検査薬として DRPM 300 μg (力価) /アンプルを用いた。

4. 投与方法および投与期間

本薬を日局生理食塩液で希釈して 100 mL 以上とし、それを 1 回量とした。

試験薬の投与開始前に皮内反応検査を必ず実施し、陰性であることを確認したうえで投与を開始した。

投与方法は、基礎的検討および第 I 相試験の成績より本薬の常用量と推定された 250 mg \times 2/日と、投与回数を増やした 250 mg \times 3/日を中心とし、効果が得られると予測される最少量 (125 mg \times 2/日) および第 I 相試験で忍容性が確認された最大安全量 (500 mg \times 2/日) についても検討した。点滴時間は 30 ~ 60 分とした。投与期間は、本薬の薬効の判定に最低 3 日間 (72 時間) は必要と判断したこと、また、第 I 相試験の反復投与試験において蓄積性がないことが確認されたこと、および対象が慢性疾患であることを考慮し、14 日以内の連続投与とした。ただし、担当医師が治療目的を達成したと判断した場合は、投与期間内であっても投与を終了した。

5. 併用薬および処置

他の抗菌薬 (erythromycin の少量長期投与を含む)、副腎皮質合成ステロイド薬 (少量長期投与中のものも含む)、ヒト免疫グロブリン製剤、コロニー刺激因子製剤ならびに他の試験薬は併用しないこととした。また、非ステロイド性消炎鎮痛薬、消炎酵素薬、解熱薬および吸入用 beclometasone dipropionate は、有効性の評価に影響

を及ぼす可能性が考えられるため、本薬投与開始後に新たに併用することを避けることとした。しかし、治験開始前からの使用または頓服使用であれば影響はないと判断し、併用を認めることとした。これらの薬剤を使用した場合には、薬剤名、投与量および投与期間を症例記録に記載することとした。去痰薬、鎮咳薬、気管支拡張薬、消炎効果を有さない喀痰融解薬などは併用を認めることとし、その他基礎疾患ならびに合併症に対する治療薬を併用した場合、または何らかの処置をした場合には、その内容を症例記録に記載することとした。

6. 検査、観察項目および実施時期

1) 患者の背景

治験開始前に、年齢、性別、体重、妊娠の有無、感染症診断名、感染症重症度、基礎疾患・合併症とその重症度、アレルギー既往歴、現病歴、前治療薬、治験薬投与直前の化学療法、皮内反応試験の結果について調査し、症例記録に記載した。

2) 自覚症状・他覚所見および検査

(1) 内科

体温ならびに咳嗽の程度、喀痰量、喀痰性状、呼吸困難の程度、胸痛の有無、胸部ラ音の程度、脱水症状の有無、チアノーゼの有無等を毎日観察し症例記録に記載した。また、白血球数、白血球分画、赤血球沈降速度およびCRPを投与開始前と投与終了後に測定し、症例記録に実測値を記載した。さらに、投与開始前と投与終了後に胸部X線撮影を行い、症例記録にスケッチを記載した。

(2) 泌尿器科

最高体温、排尿痛、頻尿および残尿感について、また、尿沈渣中(原則として男性:中間尿,女性:カテテル尿)の白血球および細菌(鏡検)について、少なくとも投与開始日,3日後,5日後および投与終了時に観察・検査した。

3) 細菌学的検査

(1) 内科

投与開始前および投与終了時に細菌の分離・同定、菌数測定および感受性測定を実施し、投与中(投与開始1,3,5および7日後)も可能な限り実施した。塗抹標本については、集中細菌検査機関(株式会社三菱化学ピーシーエル治験事業部および東邦大学医学部微生物学教室)において、鏡検所見を確認した。

(2) 泌尿器科

投与開始日および投与終了日に尿中細菌の分離同定と菌数測定を実施し、可能な限り1日後(投与開始24時間後)およびUTI薬効評価基準に定める検査実施日にも実施することとした。各医療機関においてdip slide法(ウリカルト)により総菌数を測定した。なお、尿検体を集中細菌検査機関(株式会社三菱化学ピーシーエル治験事業部)に送付し、細菌の分離同定(再同定)および感受性測定を化学療法学会標準法(10^6 CFU/mL)により集中

的に実施した。

4) 臨床検査

投与開始前および終了時に(可能な場合には投与中も)下記の検査を実施した([]項目は可能な限り実施した)。

- ①血液検査:赤血球数,ヘモグロビン,ヘマトクリット,白血球数,白血球分画,血小板数,[動脈血(PaO_2 , PaCO_2 , pH),プロトロンビン時間]
- ②肝機能検査: GOT, GPT, ALP, 総ビリルビン, γ -glutamyl transpeptidase (γ -GTP), [lactate dehydrogenase (LDH), leucine aminopeptidase (LAP)]
- ③腎機能検査: BUN, Cr, [Ccr, β_2 マイクログロブリン]
- ④尿所見: 沈渣, 蛋白, 糖, ウロビリノゲン
- ⑤その他: [血清電解質 (Na, K, Cl), 赤血球沈降速度, CRP, 寒冷凝集反応, マイコプラズマ (CF 抗体, IHA 抗体)]

5) 有害事象および副作用

有害事象(症状・臨床検査値異常変動)が発現した場合には、原則として有害事象が消失あるいは正常値または投与前値に復するまで可能な限り追跡調査し、有害事象の種類、程度(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」⁶⁾に準拠)、発現日、処置、転帰および転帰確認日を症例記録に記載した。なお、有害事象と本薬との因果関係について、患者の状態、基礎疾患・合併症、既往歴、併用薬剤、投与との時間的關係などを勘案して「明らかに関係あり」、「多分関係あり」、「関係あるかもしれない」、「関係ないらしい」、「関係なし」に判定し、その根拠を症例記録に記載した。なお、「明らかに関係あり」、「多分関係あり」、「関係あるかもしれない」と判定されたものを副作用とした。

6) 血中および喀痰中濃度

本薬 250 mg を 60 分間で点滴静注した後、1(点滴終了時), 2, 3, 4, 5, 6 および 8 時間目に血液と喀痰を採取した。測定は、Bioassay 法により塩野義製薬株式会社研究所で実施した。

7. 臨床評価

1) 臨床効果

自覚症状、他覚所見および検査所見の推移をもとに「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」と「判定不能」に判定した。また、泌尿器科領域の尿路感染症については、UTI薬効評価基準(第3版)⁷⁾に準拠した判定も併せて実施した。

2) 細菌学的効果

起炎菌の消長をもとに「消失(陰性化)」、「減少(部分消失)」、「菌交代」、「不変」と「不明」に判定した。

3) 概括安全度

副作用(症状・臨床検査値)の有無を勘案して「安全

である [副作用 (症状・臨床検査値) が認められなかった場合]、 「ほぼ安全である [副作用 (症状・臨床検査値) の程度が軽度の場合]」、 「やや問題がある [副作用 (症状・臨床検査値) の程度が中等度の場合]」、 「問題がある [副作用 (症状・臨床検査値) の程度が重度の場合]」 と「判定不能」で判定した。

4) 有用性

臨床効果および概括安全度をもとに「きわめて有用」、 「有用」、 「やや有用」、 「有用でない」と「判定不能」で判定した。

II. 試験成績

1. 症例

集積症例 106 例 (Table 3) の各評価項目における評価対象例数 (Table 4) をみると、有効性の評価対象から除外されたのは、対象外疾患 6 例、年齢違反 13 例、中等患者に該当せず 7 例、除外基準に相当 3 例、基礎疾患重篤化 1 例、併用禁止薬剤使用 1 例の計 31 例であった。同様に評価対象から除外されたのは、副作用 (臨床検査値)・概括安全度で検査時期違反の 1 例、有用性では有効性と概括安全度の除外症例を勘案した計 31 例であった。なお、投与中止症例は 10 例であった。

最終的に、有効性・有用性の評価対象として 75 例、副作用 (症状) の評価対象として 106 例、副作用 (臨床検査値)・概括安全度の評価対象として 105 例が採用された。

2. 臨床効果

1) 疾患別臨床効果

慢性気道感染症 (慢性気管支炎の急性増悪、気管支拡張症の感染時、慢性呼吸器疾患の二次感染) 41 例および複雑性尿路感染症 (膀胱炎、腎盂腎炎) 4 例が有効性の評価対象であった。気管支拡張症の感染時で「やや有効」例が 1 例、陈旧性肺結核 + 感染および腎盂腎炎において「無効」例がそれぞれ 1 例ずつ認められたが、他の疾患においては全例有効以上であり、全体の有効率は 96.0% であった (Table 5)。

2) 1 日投与量別臨床効果

対象患者の状態に合わせて用法・用量を選択することを可能としていたが、最も多く選択された用法・用量は 250 mg × 2/日であり、有効率 93.5% (43/46 例、内科: 20/22 例、泌尿器科: 23/24 例) と良好な臨床効果が得られた。他の投与量 (125 mg × 2/日: 内科 5 例、泌尿器科 3 例、250 mg × 3/日: 内科 9 例、泌尿器科 5 例、500 mg × 2/日: 内科 5 例、泌尿器科 2 例) の計 29 例においては全例有効以上であった (Table 6)。

いずれの投与量、疾患においても良好な臨床効果が得られたが、それぞれの症例数が均等でなかったため、投与量と疾患と臨床効果の関係については明らかにできなかった。

3) UTI 総合臨床効果

泌尿器科領域においては、前述の臨床効果に併せて UTI 薬効評価基準 (第 3 版) に準拠した UTI 総合臨床効果判定を実施した。有効性評価対象例 34 例のうち、膿尿の検査日ずれ (投与終了 3 日後)、投与日数不足 (3 日) により 2 例が不採用となった。UTI 総合臨床効果の判定ができた 32 例における有効率は、93.8% (30/32 例) と良好な結果が得られた (Table 7)。

4) 分離菌別臨床効果

グラム陽性菌単数菌感染、グラム陰性菌単数菌感染に対する有効以上の割合は、それぞれ 9/9 例、21/24 例であり、複数菌感染に対しては 23/23 例であった。「やや有効」、「無効」と判定された 3 症例はいずれも *Pseudomonas aeruginosa* 単数菌感染例であった (Table 8)。

5) 疾患別細菌学的効果

疾患別 (領域別) の細菌学的効果 (消失および菌交代) は、慢性気道感染症で 86.4% (19/22 例)、複雑性尿路感染症で 97.1% (33/34 例) と良好な結果が得られた (Table 9)。

6) 分離菌別細菌学的効果

グラム陽性菌単数菌感染、グラム陰性菌単数菌感染に対する消失および菌交代の割合は、それぞれ 9/9 例、22/24 例であり、複数菌感染に対しては 21/23 例であった (Table 10)。臨床効果が「やや有効」、「無効」であった *P. aeruginosa* 単数菌感染 3 例中 1 例において同菌は消失した。

7) 分離菌の消長

グラム陽性菌 (34 株) で 97.1%、グラム陰性菌 (49 株) で 93.9%、全体 (83 株) で 95.2% の消失率が得られた。存続した株は *Enterococcus faecalis* が 1 株、*P. aeruginosa* が 3 株であった (Table 11)。

各領域において多く分離された菌種における消失の割合は、慢性気道感染症においては肺炎球菌が 6/6 株、*Haemophilus influenzae* が 6/6 株と良好ではあったが、*P. aeruginosa* は 2/5 株であった。また、複雑性尿路感染症においては、*Escherichia coli* で 13/13 株、*Staphylococcus* spp. で 7/7 株、*Klebsiella pneumoniae* で 6/6 株、*P. aeruginosa* で 4/4 株と優れた細菌学的効果を示した。

8) 投与後出現菌

細菌学的効果判定の評価対象 56 例中 7 例 (発現率: 12.5%) で 9 株が投与後に出現した (Table 12)。なお、このうち 4 株は「起炎性なし」と判定されたものであった。

3. 安全性

1) 副作用 (症状)

集積された 106 例全例を評価対象とした。「本薬との因果関係があり」と判定された副作用 (症状) は 3 例に認められ、発現頻度は 2.8% であった。副作用 (症状) の内容は発疹 (中等度)、舌のしびれ感 (軽度) および頭痛 (軽度) であり、いずれも投与開始 3 日以内に発現したが

Table 3. Patients profiles

| Demographics | Category | No. of patients |
|-----------------------------|---|-----------------|
| Total number of patients | | 106 |
| Gender | Male | 64 |
| | Female | 42 |
| Age (yr) | 20-29 | 3 |
| | 30-39 | 6 |
| | 40-49 | 11 |
| | 50-59 | 15 |
| | 60-69 | 57 |
| | 70- | 14 |
| Diagnosis | Acute exacerbation of chronic bronchitis | 15 |
| | Bronchiectasis with infection | 18 |
| | Bronchial asthma with infection | 4 |
| | Secondary infection of old pulmonary tuberculosis | 10 |
| | Pulmonary emphysema with infection | 3 |
| | Complicated cystitis | 30 |
| | Complicated pyelonephritis | 20 |
| Others | 6 | |
| Dose | 125 mg × 2/day | 12 |
| | 250 mg × 2/day | 63 |
| | 250 mg × 3/day | 16 |
| | 500 mg × 2/day | 15 |
| Treatment (days) | 3-4 | 1 |
| | 5-6 | 47 |
| | 7-8 | 35 |
| | 9-11 | 11 |
| | 12-13 | 4 |
| | 14-15 | 8 |
| History of allergy | Yes | 1 |
| | No | 105 |
| Previous antibacterial drug | Yes | 26 |
| | No | 80 |

Table 4. Patients assessed for efficacy and safety of DRPM

| Diagnosis | No. of patients | Number of patients | | | | |
|--|-----------------|--------------------|--------------------|----------------------------|-------------|------------|
| | | Efficacy | Safety (Symptom) | Safety (Laboratory data) | Safety rate | Usefulness |
| Respiratory infection | 54 | 41 | 54 | 54 | 54 | 42 |
| Chronic respiratory tract infection | 50 | 41 | 50 | 50 | 50 | 42 |
| Acute exacerbation of chronic bronchitis | 15 | 14 | 15 | 15 | 15 | 14 |
| Bronchiectasis with infection | 18 | 15 | 18 | 18 | 18 | 16 |
| Secondary infection of chronic respiratory disease | 17 | 12 | 17 | 17 | 17 | 12 |
| Bronchial asthma with infection | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 |
| Pulmonary emphysema with infection | 3 | 2 | 3 | 3 | 3 | 2 |
| Secondary infection of old pulmonary tuberculosis | 10 | 6 | 10 | 10 | 10 | 6 |
| Other respiratory infection | 4 | 0 | 4 | 4 | 4 | 0 |
| Urinary tract infection | 52 | 34 | 52 | 51 | 51 | 33 |
| Complicated urinary tract infection | 50 | 34 | 50 | 49 | 49 | 33 |
| Cystitis | 30 | 18 | 30 | 30 | 30 | 18 |
| Pyelonephritis | 20 | 16 | 20 | 19 | 19 | 15 |
| Other urinary tract infection | 2 | 0 | 2 | 2 | 2 | 0 |
| Total number of patients | 106 | 75 | 106 | 105 | 105 | 75 |
| Number of exceptional patients | | 31 | 0 | 1 | 1 | 31 |

Table 5. Correlation between diagnosis and clinical response

| Diagnosis | No. of patients | Clinical evaluation | | | | Efficacy (%) |
|--|-----------------|---------------------|------|------|------|--------------|
| | | Excellent | Good | Fair | Poor | |
| Chronic respiratory tract infection | 41 | 17 | 22 | 1 | 1 | 95.1 |
| Acute exacerbation of chronic bronchitis | 14 | 7 | 7 | | | 100.0 |
| Bronchiectasis with infection | 15 | 6 | 8 | 1 | | 93.3 |
| Secondary infection of chronic respiratory disease | 12 | 4 | 7 | | 1 | 91.7 |
| Bronchial asthma with infection | 4 | 3 | 1 | | | |
| Pulmonary emphysema with infection | 2 | | 2 | | | |
| Secondary infection of old pulmonary tuberculosis | 6 | 1 | 4 | | 1 | |
| Complicated urinary tract infection | 34 | 17 | 16 | | 1 | 97.1 |
| Cystitis | 18 | 11 | 7 | | | 100.0 |
| Pyelonephritis | 16 | 6 | 9 | | 1 | 93.8 |
| Total | 75 | 34 | 38 | 1 | 2 | 96.0 |

Efficacy: (Excellent + Good) / No. of patients

Table 6. Correlation between daily dose and clinical response

| Diagnosis | Daily dose | | | |
|--|------------|-----------------|------------------|------------|
| | 125 mg × 2 | 250 mg × 2 | 250 mg × 3 | 500 mg × 2 |
| Chronic respiratory tract infection | 5/5 | 20/22 | 9/9 | 5/5 |
| Acute exacerbation of chronic bronchitis | 2/2 | 5/5 | 6/6 | 1/1 |
| Bronchiectasis with infection | 1/1 | 11/12 | 1/1 | 1/1 |
| Secondary infection of chronic respiratory disease | 2/2 | 4/5 | 2/2 | 3/3 |
| Bronchial asthma with infection | 2/2 | 1/1 | 1/1 | |
| Pulmonary emphysema with infection | | 1/1 | 1/1 | |
| Secondary infection of old pulmonary tuberculosis | | 2/3 | | 3/3 |
| Complicated urinary tract infection | 3/3 | 23/24 | 5/5 | 2/2 |
| Cystitis | 3/3 | 10/10 | 3/3 | 2/2 |
| Pyelonephritis | | 13/14 | 2/2 | |
| Total | 8/8 | 43/46 (93.5) | 14/14 (100.0) | 7/7 |

(Excellent + Good) / No. of patients () Efficacy (%)

Table 7. Overall clinical efficacy of DRPM in complicated UTI at end of treatment

| Bacteriuria | Pyuria | Cleared | Decreased | Unchanged | Effect on bacteriuria |
|------------------|------------|-----------|------------|--|-----------------------|
| | Eliminated | 15 | 3 | 10 | |
| Decreased | | | | | 0 (0%) |
| Replaced | 1 | 1 | 1 | 3 (9.4%) | |
| Unchanged | | | 1 | 1 (3.1%) | |
| Effect on pyuria | 16 (50.0%) | 5 (15.6%) | 11 (34.4%) | 32 (No. of patients) | |
| Excellent | 15 (46.9%) | | | Overall effectiveness 30/32 (93.8%) | |
| Moderate | 15 | | | | |
| Poor | 2 | | | | |

治験中止にはいたらず、最終的には消失が確認された。いずれの副作用(症状)も1日投与量が250 mg × 2/日であり、用量相関性は認められなかった (Table 13)。これらの他に頭重感、基礎疾患(肺線維症)の悪化が

有害症状として報告されたが、いずれも「本薬との因果関係なし」と判断された。

また、重篤な副作用(症状)の報告はなかった。

Table 8. Correlation between isolated organism and clinical response

| Isolated organism | | No. of patients | Clinical efficacy | | | | Efficacy (%) |
|-------------------------------|------------------------|-----------------------------------|-------------------|------|------|------|--------------|
| | | | Excellent | Good | Fair | Poor | |
| Monomicrobial infection | Gram-positive bacteria | <i>Staphylococcus aureus</i> | 1 | 1 | | | / |
| | | <i>Staphylococcus epidermidis</i> | 1 | 1 | | | |
| | | <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 6 | 4 | 2 | | |
| | | <i>Enterococcus faecalis</i> | 1 | 1 | | | |
| | | Subtotal | 9 | 4 | 5 | | |
| | Gram-negative bacteria | <i>Branhamella catarrhalis</i> | 1 | 1 | | | |
| | | <i>Escherichia coli</i> | 6 | 6 | | | |
| | | <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 2 | 1 | 1 | | |
| | | <i>Enterobacter cloacae</i> | 1 | 1 | | | |
| | | <i>Proteus mirabilis</i> | 1 | 1 | | | |
| <i>Morganella morganii</i> | | 1 | 1 | | | | |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | | 5 | 2 | 1 | 2 | | |
| <i>Pseudomonas sp.</i> | | 1 | 1 | | | | |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | | 5 | 2 | 3 | | | |
| <i>Pasturella multocida</i> | | 1 | 1 | | | | |
| Subtotal | 24 | 10 | 11 | 1 | 2 | 87.5 | |
| Polymicrobial infection | | 23 | 10 | 13 | | | 100.0 |
| Total | | 56 | 24 | 29 | 1 | 2 | 94.6 |

Efficacy: (Excellent + Good)/No. of patients

Table 9. Correlation between infection and bacteriological response

| Disease group | No. of patients | Bacterial effects | | | | Eradication (%) |
|--|-----------------|-------------------|-----------|----------|-----------|-----------------|
| | | Eliminated | Decreased | Replaced | Unchanged | |
| Chronic respiratory tract infection ^a | 22 | 18 | 1 | 1 | 2 | 86.4 |
| Complicated urinary tract infection ^b | 34 | 30 | | 3 | 1 | 97.1 |
| Total | 56 | 48 | 1 | 4 | 3 | 92.9 |

Eradication: (Eliminated + Replaced)/No. of patients

Bacterial effects of complicated UTI diverted results of bacteriuria (eliminated, decreased, replaced, unchanged)

^aAcute exacerbation of chronic bronchitis, Bronchiectasis with infection, Bronchial asthma with infection, Pulmonary emphysema with infection^bCystitis, Pyelonephritis

2) 副作用 (臨床検査値)

検査日がずれた症例(1例)を除いた105例を対象とした。「本薬との因果関係があり」と判定された副作用(臨床検査値)は25例に認められ、発現頻度は23.8%であった(Table 14)。

副作用(臨床検査値)と判定された検査項目としてはGPT, GOT等の肝機能検査項目と好酸球増多(症)での発現症例が多かったが、本薬特有と考えられる異常変動項目は認められなかった。1日投与量との関係では、250mg×2/日投与症例において17例(27.4%)発現したが、500mg×2/日では1例(6.7%)であり、用量相関性は認められなかった(Table 14)。また検査項目別に件数の多いものをみると、GPT上昇が11件(10.6%, 11/104例)と最も多く、次いで好酸球増多(症)が7件(7.4%, 7/95例), ALP上昇が6件(6.3%, 6/95例), GOT上昇が

6件(5.8%, 6/104例)などであった(Table 15)。

これらの他に「因果関係なし」と判断された臨床検査値異常変動が11例に認められた。

また、重篤な副作用(臨床検査値)の報告はなかった。

3) 概括安全度

副作用(症状)および副作用(臨床検査値)のいずれもが評価対象として採用された105例を対象とした。「安全である」と「ほぼ安全である」を合わせた安全率は全体で98.1%であり、「やや問題あり」と判定された症例は2例であった。そのうち1例は副作用(発疹)に対して治療薬が施されたために副作用の程度が「中等度」となった症例であり、治験実施計画どおりに概括安全度が判定されたものであった。他の1例は副作用(症状)および副作用(臨床検査値)が両方発現した症例であり、いずれも軽度ではあったが、副作用(症状)および副作用(臨

Table 10. Correlation between isolated organism and bacteriological response

| Isolated organism | | No. of patients | Bacterial effects | | | | Eradication (%) |
|-----------------------------|------------------------|-----------------------------------|-------------------|-----------|----------|-----------|-----------------|
| | | | Eliminated | Decreased | Replaced | Unchanged | |
| Monomicrobial infection | Gram-positive bacteria | <i>Staphylococcus aureus</i> | 1 | 1 | | | |
| | | <i>Staphylococcus epidermidis</i> | 1 | 1 | | | |
| | | <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 6 | 5 | 1 | | |
| | | <i>Enterococcus faecalis</i> | 1 | 1 | | | |
| | | Subtotal | 9 | 8 | 1 | | |
| | Gram-negative bacteria | <i>Branhamella catarrhalis</i> | 1 | 1 | | | |
| | | <i>Escherichia coli</i> | 6 | 6 | | | |
| | | <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 2 | 2 | | | |
| | | <i>Enterobacter cloacae</i> | 1 | 1 | | | |
| | | <i>Proteus mirabilis</i> | 1 | 1 | | | |
| | | <i>Morganella morganii</i> | 1 | 1 | | | |
| | | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 5 | 3 | | 2 | |
| | | <i>Pseudomonas sp.</i> | 1 | 1 | | | |
| | | <i>Haemophilus influenzae</i> | 5 | 5 | | | |
| <i>Pasturella multocida</i> | 1 | 1 | | | | | |
| Subtotal | 24 | 22 | | 2 | | | |
| Polymicrobial infection | | 23 | 18 | 1 | 3 | 1 | 91.3 |
| Total | | 56 | 48 | 1 | 4 | 3 | 92.9 |

Eradication: (Eliminated + Replaced)/No. of patients

Table 11. Eradication of isolated organism

| Isolated organism | | No. of bacterial strains | Bacterial efficacy | | Eradication (%) |
|------------------------|-----------------------------------|--------------------------|--------------------|-----------|-----------------|
| | | | Eliminated | Persisted | |
| Gram-positive bacteria | <i>Staphylococcus aureus</i> | 1 | 1 | | |
| | <i>Staphylococcus epidermidis</i> | 2 | 2 | | |
| | Coagulase negative Staphylococcus | 4 | 4 | | |
| | <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 6 | 6 | | |
| | <i>Streptococcus agalactiae</i> | 2 | 2 | | |
| | <i>Streptococcus constellatus</i> | 1 | 1 | | |
| | <i>Enterococcus faecalis</i> | 18 | 17 | 1 | |
| | Subtotal | 34 | 33 | 1 | |
| Gram-negative bacteria | <i>Branhamella catarrhalis</i> | 1 | 1 | | |
| | <i>Escherichia coli</i> | 13 | 13 | | |
| | <i>Citrobacter freundii</i> | 1 | 1 | | |
| | <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 7 | 7 | | |
| | <i>Enterobacter cloacae</i> | 2 | 2 | | |
| | <i>Proteus spp.</i> | 4 | 4 | | |
| | <i>Morganella morganii</i> | 2 | 2 | | |
| | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 9 | 6 | 3 | |
| | <i>Haemophilus influenzae</i> | 6 | 6 | | |
| | other gram-negative rods | 4 | 4 | | |
| Subtotal | 49 | 46 | 3 | 93.9 | |
| Total | | 83 | 79 | 4 | 95.2 |

床検査値) がともに発現したことを考慮し, 担当医師が「やや問題あり」と判定した症例であった (Table 16)。

なお, この「やや問題あり」の 2 症例はいずれも 250 mg × 2/日投与の症例であり, 高用量では安全率が 100.0% であったことから, 投与量と概括安全度の相関性は認められなかった (Table 17)。

4. 有用性

臨床効果が得られなかった症例 (無効 2 例, やや有効 1 例) もしくは概括安全度が「やや問題あり」であった 2 症例の合計 5 例においては, 有用性が「やや有用」, 「有用でない」と判定された (Table 18)。

なお, この 5 例は, いずれも 250 mg × 2/日投与の症例

Table 12. Isolated organisms after DRPM treatment

| Isolated organism | No. of bacterial strains |
|---|--------------------------|
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 1 |
| - <i>Streptococcus</i> | 1 |
| - <i>non-Streptococcus</i> | 1 |
| <i>Enterococcus faecalis</i> | 1 |
| <i>Enterococcus faecium</i> | 1 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 1 |
| <i>Flavobacterium</i> sp. | 1 |
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> | 1 |
| Fungi | 1 |
| Total | 9 |
| No. of patients with organisms/No. of observed patients | 7/56 (12.5%) |

Table 13. Correlation between daily dose and adverse drug reaction (symptoms)

| Adverse drug reaction (symptom) | No. of patients | Daily dose | | | |
|---------------------------------|-----------------|------------|------------|------------|------------|
| | | 125 mg × 2 | 250 mg × 2 | 250 mg × 3 | 500 mg × 2 |
| No. of observed patients | 106 | 12 | 63 | 16 | 15 |
| No. of patients seen | 3 | 0 | 3 | 0 | 0 |
| Appearance (%) | 2.8 | 0.0 | 4.8 | 0.0 | 0.0 |
| Eruption | 1 | | 1 | | |
| Tongue numbness | 1 | | 1 | | |
| Headache | 1 | | 1 | | |

Table 14. Correlation between daily dose and adverse drug reaction (abnormal laboratory findings)

| Adverse drug reaction (laboratory data) | No. of patients | Daily dose | | | |
|---|-----------------|------------|------------|------------|------------|
| | | 125 mg × 2 | 250 mg × 2 | 250 mg × 3 | 500 mg × 2 |
| No. of observed patients | 105 | 12 | 62 | 16 | 15 |
| No. of patients seen | 25 | 2 | 17 | 5 | 1 |
| Appearance (%) | 23.8 | 16.7 | 27.4 | 31.3 | 6.7 |

Table 15. Correlation between daily dose and adverse drug reaction (abnormal laboratory findings) (by test item)

| Adverse drug reaction (laboratory findings) | Daily dose | | | | Total (No. of event) | No. of observed patients | Incidence (%) |
|---|------------|------------|------------|------------|----------------------|--------------------------|---------------|
| | 125 mg × 2 | 250 mg × 2 | 250 mg × 3 | 500 mg × 2 | | | |
| Basophilia | | | 1 | | 1 | 95 | 1.1 |
| Eosinophilia | 1 | 3 | 3 | | 7 | 95 | 7.4 |
| Neutropenia | | 1 | | | 1 | 35 | 2.9 |
| Neutropenia (Segmented) | | 1 | | | 1 | 59 | 1.7 |
| Thrombocytosis | | 2 | 1 | | 3 | 102 | 2.9 |
| GOT increased | | 3 | 2 | 1 | 6 | 104 | 5.8 |
| GPT increased | 1 | 8 | 1 | 1 | 11 | 104 | 10.6 |
| ALP increased | | 6 | | | 6 | 95 | 6.3 |
| LDH increased | | 1 | | | 1 | 78 | 1.3 |
| -GTP increased | | 5 | | | 5 | 90 | 5.6 |
| LAP increased | | 2 | | | 2 | 40 | 5.0 |
| Serum potassium increased | | 1 | | | 1 | 79 | 1.3 |

Table 16. Correlation between diagnosis and DRPM safety profile

| Diagnosis | No. of patients | Safety evaluation | | | | Safety (%) |
|--|-----------------|-------------------|-------------|-----------------|--------|------------|
| | | Safe | Nearly safe | Slightly uneasy | Uneasy | |
| Respiratory infection | 54 | 42 | 11 | 1 | | 98.1 |
| Acute exacerbation of chronic bronchitis | 15 | 13 | 2 | | | 100.0 |
| Bronchiectasis with infection | 18 | 13 | 4 | 1 | | 94.4 |
| Secondary infection of chronic respiratory disease | 17 | 15 | 2 | | | 100.0 |
| Bronchial asthma with infection | 4 | 3 | 1 | | | |
| Pulmonary emphysema with infection | 3 | 3 | | | | |
| Secondary infection of old pulmonary tuberculosis | 10 | 9 | 1 | | | 100.0 |
| Diffuse panbronchiolitis | 1 | | 1 | | | |
| Pneumonia | 3 | 1 | 2 | | | |
| Urinary tract infection | 51 | 37 | 13 | 1 | | 98.0 |
| Complicated urinary tract infection | 49 | 36 | 12 | 1 | | 98.0 |
| Cystitis | 30 | 26 | 4 | | | 100.0 |
| Pyelonephritis | 19 | 10 | 8 | 1 | | 94.7 |
| Prostatitis | 2 | 1 | 1 | | | |
| Total | 105 | 79 | 24 | 2 | | 98.1 |

Safety: (Safe + Nearly safe) / No. of patients

Table 17. Correlation between daily dose and DRPM safety profile

| Diagnosis | Daily dose | | | |
|--|--------------------|-------------------|--------------------|--------------------|
| | 125 mg × 2 | 250 mg × 2 | 250 mg × 3 | 500 mg × 2 |
| Respiratory infection | 5/5 | 26/27 | 10/10 | 12/12 |
| Acute exacerbation of chronic bronchitis | 2/2 | 6/6 | 6/6 | 1/1 |
| Bronchiectasis with infection | 1/1 | 11/12 | 1/1 | 4/4 |
| Secondary infection of chronic respiratory disease | 2/2 | 6/6 | 2/2 | 7/7 |
| Bronchial asthma with infection | 2/2 | 1/1 | 1/1 | |
| Pulmonary emphysema with infection | | 1/1 | 1/1 | 1/1 |
| Secondary infection of old pulmonary tuberculosis | | 4/4 | | 6/6 |
| Diffuse panbronchiolitis | | 1/1 | | |
| Pneumonia | | 2/2 | 1/1 | |
| Urinary tract infection | 7/7 | 34/35 | 6/6 | 3/3 |
| Complicated urinary tract infection | 7/7 | 32/33 | 6/6 | 3/3 |
| Cystitis | 7/7 | 17/17 | 3/3 | 3/3 |
| Pyelonephritis | | 15/16 | 3/3 | |
| Prostatitis | | 2/2 | | |
| Total | 12/12 (100.0) | 60/62 (96.8) | 16/16 (100.0) | 15/15 (100.0) |

(Safe + Nearly safe) / No. of patients () Safety (%)

であり、「きわめて有用」と「有用」を合わせた有用率は、他の投与量においてはいずれも 100.0% であった (Table 19)。

5. 喀痰中濃度

本薬の 250 mg, 60 分点滴静注時の最高喀痰中濃度は 0.14 ~ 0.40 $\mu\text{g/g}$ であり、その最大移行比 (最高喀痰中濃度 / 最高血清中濃度) は 1.1 ~ 4.9% であった (Table 20, Fig. 1)。

III. 考 察

カルバペネム系抗菌薬の新薬開発方針としては DHP-I に安定なことと、痙攣誘発作用等の中枢神経系への作用を低減化する方向、さらには従来本系統の薬剤が比較的有効とされている *P. aeruginosa* に対する抗菌力の増強等の条件があげられる。DRPM もこれらの目的を達成すべく開発されたものである。

前期第 II 相試験において、本薬は慢性気道感染症およ

Table 18. Correlation between diagnosis and DRPM usefulness

| Diagnosis | No. of patients | Usefulness | | | | Usefulness (%) |
|--|-----------------|------------------|--------|-----------------|------------|----------------|
| | | Extremely useful | Useful | Slightly useful | Not useful | |
| Respiratory tract infection | 42 | 15 | 24 | 2 | 1 | 92.9 |
| Acute exacerbation of chronic bronchitis | 14 | 7 | 7 | | | 100.0 |
| Bronchiectasis with infection | 16 | 5 | 9 | 2 | | 87.5 |
| Secondary infection of chronic respiratory disease | 12 | 3 | 8 | | 1 | 91.7 |
| Bronchial asthma with infection | 4 | 2 | 2 | | | |
| Pulmonary emphysema with infection | 2 | | 2 | | | |
| Secondary infection of old pulmonary tuberculosis | 6 | 1 | 4 | | 1 | |
| Complicated urinary tract infection | 33 | 16 | 15 | 1 | 1 | 93.9 |
| Cystitis | 18 | 11 | 7 | | | 100.0 |
| Pyelonephritis | 15 | 5 | 8 | 1 | 1 | 86.7 |
| Total | 75 | 31 | 39 | 3 | 2 | 93.3 |

Usefulness: (Extremely useful + Useful)/No. of patients

Table 19. Correlation between daily dose and DRPM usefulness

| Diagnosis | Daily dose | | | |
|--|------------|-------------------|--------------------|------------|
| | 125 mg × 2 | 250 mg × 2 | 250 mg × 3 | 500 mg × 2 |
| Respiratory tract infection | 5/5 | 19/22 | 9/9 | 6/6 |
| Acute exacerbation of chronic bronchitis | 2/2 | 5/5 | 6/6 | 1/1 |
| Bronchiectasis with infection | 1/1 | 10/12 | 1/1 | 2/2 |
| Secondary infection of chronic respiratory disease | 2/2 | 4/5 | 2/2 | 3/3 |
| Bronchial asthma with infection | 2/2 | 1/1 | 1/1 | |
| Pulmonary emphysema with infection | | 1/1 | 1/1 | |
| Secondary infection of old pulmonary tuberculosis | | 2/3 | | 3/3 |
| Complicated urinary tract infection | 3/3 | 21/23 | 5/5 | 2/2 |
| Cystitis | 3/3 | 10/10 | 3/3 | 2/2 |
| Pyelonephritis | | 11/13 | 2/2 | |
| Total | 8/8 | 40/45 (88.9) | 14/14 (100.0) | 8/8 |

(Extremely useful + Useful) / No. of patients () Usefulness (%)

Table 20. Pharmacokinetic profiles in determining DRPM sputum level
(DRPM: 250 mg, Infusion time: 60 minutes)

| Subject No. | AUC ^a (μg · h/mL) | CL ^b (L/h) | T _{1/2} () ^c (h) | C _{max} serum ^d (μg/mL) | C _{max} sputum ^e (μg/g) | C _{max} Ratio ^f (%) |
|-------------|-----------------------------------|----------------------------|--|--|--|--|
| 1 | 18.49 | 13.52 | 1.09 | 12.4 | 0.14 | 1.1 |
| 2 | 14.39 | 17.37 | 1.41 | 8.03 | 0.25 | 3.1 |
| 3 | 25.91 | 9.65 | 1.32 | 15.0 | 0.25 | 1.7 |
| 4 | 12.64 | 19.78 | 1.06 | 8.23 | 0.40 | 4.9 |
| 5 | 15.56 | 16.07 | 1.61 | 7.95 | 0.20 | 2.5 |
| Mean | 17.40 | 15.28 | 1.30 | 10.3 | 0.25 | 2.7 |
| SD | 5.21 | 3.87 | 0.23 | 3.2 | 0.10 | 1.5 |

^aAUC: calculated by trapezoidal method

^bCL (clearance) calculated by dose/AUC

^cT_{1/2} () half-life at phase

^dC_{max}serum: observed values at 1 h

^eC_{max}sputum: obtained from observation

^fC_{max} Ratio (%) (C_{max}sputum / C_{max}serum) × 100

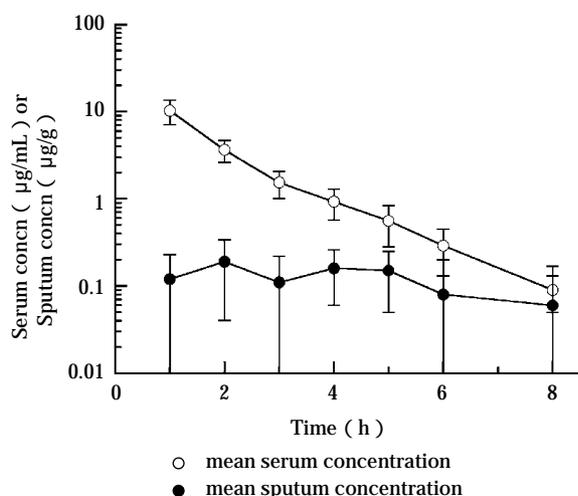


Fig. 1. DRPM concentration in serum and sputum (DRPM: 250 mg, Infusion time: 60 minutes)

び複雑性尿路感染症のいずれにおいても良好な治療成績 (95.1%, 97.1%) を示した。本試験は、前期第 II 相試験であることを考慮して年齢の条件を 70 歳未満とし、重症例やカテーテル留置症例を除外するなど、対象を絞って実施した。これによって難治性の症例が評価より除外され、その結果として有効率が高くなった可能性は否定できない。しかし、今回対象とした慢性気道感染症および複雑性尿路感染症に対して十分な効果が得られたことより、本薬の抗菌薬としての優れた資質が認められた。

副作用 (症状) の発現率は 2.8% (3/106 例) で、従来の抗菌薬と同程度の頻度であり、その種類に関しても本薬特有のものは認められなかった。副作用 (臨床検査値) に関しては、発現項目としては他薬剤と同様であったものの、その発現頻度は 23.8% (25/105 例) を示し、中でも GPT 上昇は 10.6% (11/104 例) であった。これに関しては患者背景別等の検討を加え、泌尿器科領域で高頻度であったこと、膀胱炎よりも腎盂腎炎で多いことが判明したが、その原因については明確にできなかった。なお、臨床検査値異常変動の判定には化学療法学会の基準⁶⁾に従った。発現した異常変動はいずれも軽度であり、また、投与終了後にはいずれも正常化もしくは前値に復しており、臨床的には問題ないと判断した。

概括安全度については、安全率が全体で 98.1% と良好な成績であり、「やや問題あり」と判定された 2 症例がいずれも 250 mg × 2/日であり、高用量では安全率が 100.0% であったことから投与量と概括安全度の相関性は認められなかった。

有用性については、臨床効果の「無効」2 例、「やや有効」1 例、概括安全度の「やや問題あり」の 2 例の合計 5 例において、「やや有用」、「有用でない」と判断されたものの、有用率は 93.3% (70/75 例) と非常に良好な成績が得られ、有用性は期待できると考えられた。

本試験の目的は「適応疾患と用法・用量の瀬踏みの評価」であり、基礎的検討および第 I 相試験までの各成績より本薬の用法・用量と推定された 250 mg × 2/日、250 mg × 3/日を中心の投与量とし、その有効性、安全性を考慮しながら 125 mg × 2/日、500 mg × 2/日の投与量も併せて検討を行った。対象とした慢性気道感染症、複雑性尿路感染症に対し、いずれの投与量でも効果を有することが認められた。また、安全性の面においても副作用 (症状・臨床検査値) の発現率に用量相関性を認めず、今回用いた範囲の投与量の安全性が確認された。

以上のことより、DRPM は感染症の治療において有効な薬剤であり、安全性においても大きな問題はないと考えられ、抗菌力を反映した有用な薬剤であることが示唆された。

文 献

- 1) 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
- 2) 岡本了一, 中野竜一, 佐藤優子, 他: β ラクタマーゼ産生菌に対する doripenem の抗菌力。日化療会誌 53 (Suppl 1) 47~51, 2005
- 3) 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
- 4) 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
- 5) UTI 研究会 (代表, 大越正秋): UTI 薬効評価基準 (第 3 版)。Chemotherapy 34: 408~441, 1986
- 6) 日本化学療法学会副作用判定基準検討委員会 (国井乙彦): 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

Early phase II study of doripenem, a new carbapenem antibiotic for injection

Jingoro Shimada¹⁾, Keizo Yamaguchi²⁾, Kohya Shiba³⁾, Atsushi Saito⁴⁾,
Sadao Kamidono⁵⁾ and Takeshi Inamatsu⁶⁾

¹⁾Institute of Medical Science, St. Marianna University School of Medicine,

2 16 1 Sugao Miyamae-ku, Kawasaki, Kanagawa, Japan

²⁾Department of Microbiology, Toho University School of Medicine

³⁾Department of Internal Medicine (Department of Infection Control), Jikei University

⁴⁾Faculty of Medicine, University of the Ryukyus

⁵⁾Kobe University, School of Medicine

⁶⁾Tokyo Metropolitan Geriatric Medical Center

A multicenter prospective early phase II study was conducted at 41 sites in Japan in patients with internal and urologic infection to evaluate the dosage and administration of doripenem (DRPM), a new carbapenem antibiotic for injection, and to assess its safety and efficacy.

Subjects numbered 106, of whom 75 (internal medicine: 41, urology: 34) were evaluated for efficacy, 105 for safety in abnormal laboratory test findings, and 106 in abnormal symptoms. The usefulness of DRPM in 75 was evaluated and DRPM concentration in the sputum determined in 5.

DRPM was administered intravenously for 30 to 60 minutes at 125 mg b. i. d., 250 mg b. i. d., 250 mg t. i. d., and 500 mg b. i. d., with the following results:

Efficacy was 95.1% (39/41) in internal medicine patients and 97.1% (33/34) in urology patients, for an overall efficacy of 96.0% (72/75). Bacterial eradication was 86.4% (19/22) in internal medicine patients and 97.1% (33/34) in urology patients, for an overall bacterial eradication of 92.9% (52/56).

In safety, adverse drug reactions (symptoms) observed in 3 patients (3 events: tongue numbness, headache, and rash) were not serious and disappeared after completion of treatment. Adverse drug reactions (abnormal laboratory test findings) observed in 25 patients (45 events) included increased GPT (11 cases), GOT (6 cases), and eosinophilia (7 cases), all of which were slight and improved or returned to normal after completion of treatment. Overall safety was 98.1% (103/105).

Of the 75 patients evaluated for DRPM usefulness, usefulness rate 92.9% (39/42) in internal medicine patients and 93.9% (31/33) in urology patients, for an overall usefulness of 93.3% (70/75).

These results show that DRPM has the expected efficacy without adverse drug reactions that might raise clinical issues, so DRPM is expected to produce sufficient therapeutic effect in treating target infection.