

【臨床試験】

慢性呼吸器疾患の二次感染に対する doripenem の用量検討試験

齋藤 厚¹⁾・渡辺 彰²⁾・小田切繁樹³⁾・青木 信樹⁴⁾・松島 敏春⁵⁾
 那須 勝⁶⁾・中島 光好⁷⁾・山口 恵三⁸⁾・嶋田甚五郎⁹⁾

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(現 日本赤十字社長崎原爆諫早病院*)

²⁾東北大学加齢医学研究所呼吸器腫瘍研究分野

³⁾神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科(現 小田切呼吸器科クリニック)

⁴⁾信楽園病院内科,⁵⁾川崎医科大学呼吸器内科(現 倉敷第一病院呼吸器センター)

⁶⁾大分大学医学部感染分子病態制御講座,⁷⁾浜松医科大学薬理学教室(現 浜松 CPT 研究所)

⁸⁾東邦大学医学部微生物学教室,⁹⁾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 17 日受理)

新規の注射用カルバペネム系抗菌薬である doripenem (DRPM) において, 推定臨床推奨用量とした 1 回 250 mg, 1 日 2 回投与の臨床推奨用量としての妥当性を確認する目的で, 慢性呼吸器疾患の二次感染を対象に, 無作為化, 二重盲検により有効性, 安全性を検討した。なお, 臨床推奨用量の適切性を相対的に評価するため, 高用量の対照群として DRPM 1 回 500 mg, 1 日 2 回投与群を設定した。得られた成績は以下のとおりである。

1. 臨床効果

有効性評価対象例 70 例における 250 mg × 2 回/日投与群の例数は 36 例であった。有効率は, 100.0% (36/36 例) であり, 95% 信頼区間は 90.3 ~ 100.0% であった。既存のカルバペネム系抗菌薬における治験時の成績を勘案し, 慢性呼吸器疾患の二次感染で本薬剤に期待した有効率(想定有効率)は 85% としていたが, これを上回る有効率であり, その数値ならびに推定精度の観点から, 1 回 250 mg, 1 日 2 回投与が慢性呼吸器疾患の二次感染に対する臨床推奨用量として妥当であることが確認された。なお, 500 mg × 2 回/日投与群における有効率は, 88.2% (30/34 例) であり, 2 用量群間で有意差は認められなかった。

2. 細菌学的効果

有効性評価対象例 70 例のうち, 原因菌の消長の評価が可能であった 36 例における消失率は, 250 mg × 2 回/日投与群 94.1% (16/17 例), 500 mg × 2 回/日投与群 89.5% (17/19 例) であり, 2 用量群間に有意差は認められなかった。

3. 安全性

安全性については, 症状と臨床検査値異常に分けて評価した。副作用(症状)発現率は, 250 mg × 2 回/日投与群 2.6% (1/38 例), 500 mg × 2 回/日投与群 2.9% (1/34 例) であった。また, 副作用(臨床検査値)発現率は, 250 mg × 2 回/日投与群 28.9% (11/38 例), 500 mg × 2 回/日投与群 23.5% (8/34 例) であった。いずれの副作用発現率においても, 2 用量群間に有意差は認められなかった。

以上の成績より, DRPM 1 回 250 mg 1 日 2 回投与は, 慢性呼吸器疾患の二次感染に対する臨床推奨用量として妥当であると判断し, 十分な治療効果を有するものと考えた。

Key words: doripenem, dose finding trial, bacterial exacerbation, pulmonary diseases, double-blind study

Doripenem (DRPM, 一般名: ドリペネム水和物) は, 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であり, カルバペネム骨格の 4 位にメチル基を有し, 3 位はスルファモイルアミノメチル置換ピロリジニルチオ基で修飾されている (Fig. 1)。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を有している^{1,2)}。また, その抗菌作用は殺菌的であり, 緑膿菌に対する抗菌活性がカルバペネム系抗菌薬の中で最も強いことが特徴である^{3,4)}。

平成 5 年 10 月から第 I 相試験として, 健康成人男子にお

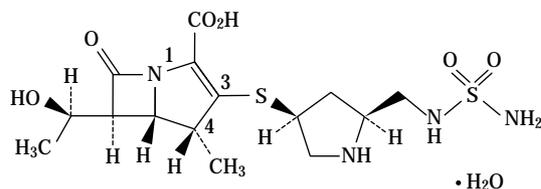


Fig. 1. Chemical structure of doripenem.

ける単回投与試験および反復投与試験を実施した。本薬剤の点滴静注時の血中濃度は投与量依存性に高くなり、健康成人男子に 250 mg を投与した時の C_{max} は $18.1 \mu\text{g/mL}$ 、 AUC は $20.26 \mu\text{g/mL}$ 、血中消失半減期は 0.90 時間であり、尿中には投与後 24 時間までに約 75% が排出された⁵⁾。慢性呼吸器疾患の二次感染において分離される頻度の高い *Staphylococcus aureus*、*Streptococcus pneumoniae*、*Haemophilus influenzae*、*Pseudomonas aeruginosa* に対する本薬剤の MIC_{50} は $0.006 \sim 0.78 \mu\text{g/mL}$ 、 MIC_{90} は $0.013 \sim 6.25 \mu\text{g/mL}$ であり^{1,2)}、本薬剤の体内動態は、慢性呼吸器疾患の二次感染に対して十分な治療効果が期待できるものである。

第 I 相試験において本薬剤の忍容性および体内動態を確認した後、慢性呼吸器疾患の二次感染および複雑性尿路感染症を対象に前期第 II 相試験として、治験薬の有効性および安全性についての検討が行われた⁶⁾。その結果、全体での有効率は 96.0% (72/75 例) であり、細菌学的効果の消失率は 92.9% (52/56 例) であった。また、検討された用法・用量は $125 \text{ mg} \times 2$ 回、 $250 \text{ mg} \times 2$ 回、 $250 \text{ mg} \times 3$ 回、 $500 \text{ mg} \times 2$ 回であり、いずれの用法・用量においても 90% を超える高い有効率が得られた。これらの用法・用量は対象患者の状態に合わせて治験担当医師が選択することを可能としていたが、これらの用法・用量の中で最も多く選択された用法・用量は $250 \text{ mg} \times 2$ 回投与であり、この用法・用量にて 93.5% (43/46 例) の高い有効率が得られたことより、免疫能が正常な患者における感染症治療においては推奨できる用法・用量であると考えられた。

以上の成績をふまえ、1 回 250 mg、1 日 2 回投与の臨床推奨用量としての妥当性を確認する目的で、慢性呼吸器疾患の二次感染を対象に有効性、安全性を検討した。検討にあたっては、臨床推奨用量の適切性を相対的に評価するための対照群として、DRPM 1 回 500 mg、1 日 2 回投与群を設定し、無作為化、二重盲検にて実施した。その成績を報告する。

なお、本治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 2 年 10 月 1 日より施行された「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」を遵守して実施した。

I. 対象と方法

1. 対象

平成 9 年 1 月から平成 11 年 3 月までに本治験に参画した 30 医療機関 (Table 1) を受診し、慢性呼吸器疾患の二次感染と診断された 20 歳以上 79 歳以下の入院患者を対象として検討した。

感染症としての症状・所見が明確である患者を対象とするため、投与開始前の炎症所見のうち、体温が 37 以上、膿性または粘膿性の痰の喀出があり、白血球数 $8,000/\text{mm}^3$ 以上 (または施設基準値の上限値以上) あるいは CRP 0.7 mg/dL 以上 (定性の場合は 1+ 以上) の条件を満たすものとした。

さらに、症状がきわめて重篤で予後不良と考えられる患者や、重篤または進行性の基礎疾患・合併症を有し、抗菌薬の有効性および安全性の評価が困難な患者などは治験対象から除外した。

2. 患者の同意

本治験の実施に先立ち、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。

3. 治験薬剤および薬剤の割付け

治験薬剤は下記のとおりとした。

- ① $250 \text{ mg} \times 2$ 回/日投与群：DRPM 250 mg (力価) / パイアル
- ② $500 \text{ mg} \times 2$ 回/日投与群：DRPM 500 mg (力価) / パイアル

いずれの投与群も同一パイアルおよび同一包装資材を使用して、外観上の識別を不能とした。

治験薬の割付けは、コントローラーが置換ブロック法を用いた無作為割付けを行った。両薬剤の識別不能性の確認・保証は、コントローラーが行った。割付け表は、コントローラーが試験終了後開錠時まで保管した。また、緊急時に対応するために Emergency Key を設け、治験総括医師が保管した。

4. 投与量、投与期間および投与方法

1) 投与量

用法・用量は、1 回 250 mg または 500 mg を 1 日 2 回とした。

2) 投与期間

投与期間は 14 日間連続投与とした。ただし、治験開始後に患者が同意を撤回した場合や、下記項目のいずれかに該当し、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には、投与を中止することとした。

- ① 治療目的達成 (治癒など) と判断した場合
- ② 有害事象が発現し、継続投与が不適切と判断した場合
- ③ 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
- ④ その他治験担当医師が投与中止の必要性を認めた場合

3) 投与方法

治験担当医師は皮内反応検査結果が陰性であることを確認したうえで、1 回 1 パイアル、割付けられた薬剤を生食塩液に溶解して、1 日 2 回、30 ~ 60 分間かけて点滴

Table 1. Institutions participating of this study

Institution	Principal investigator
Sendai Kousei Hospital	Hiroyuki Nakai
Nagai General Hospital	Hideki Ikeda
Aidu General Hospital	Kazunao Niiduma
Akita City Hospital	Mitsunobu Honma
Ohta Nishinouchi Hospital	Takashi Ohta
Higashiutsunomiya Hospital	Kazuhisa Okada
Doai Memorial Hospital	Yasuyuki Sano
Toranomon Hospital	Koichiro Nakata
Kyorin University Hospital	Hiroyuki Kobayashi
Kugayama Hospital	Hiroshi Sugiura
National Tokyo Hospital	Harumi Shishido
Kanagawa Prefecture Midwives and Nurses Training School Hospital	Fumio Matsumoto
Kanagawa Prefectural Cardiovascular and Respiratory Diseases Center Hospital	Shigeki Odagiri
St. Marianna University Hospital	Jingoro Shimada
Nishi-Niigata Chuo National Hospital	Koichi Wada
Shinrakuen Hospital	Nobuki Aoki
Kawasaki Medical University Kawasaki Hospital	Nirou Okimoto
Kawasaki Medical University Hospital	Toshiharu Matsushima
Kurume University Hospital	Kotaro Ohizumi
	Toru Rikimaru
	Shigeru Kono
Nagasaki University Hospital	Ryusuke Mizukane
Sasebo General Hospital	Yoji Futsuki
	Hiroyuki Hori
Omura Municipal Hospital	Hideaki Sawa
Imari Municipal Hospital	Takeshi Fuzii
	Hiroyuki Nagai
Oita University Hospital	Atsuro Hashimoto
	Masao Tateyama
University of Ryukyus University Hospital	Takayuki Miyara
Ginowan Memorial Hospital	Misao Tao
Aino Memorial Hospital	Tasuku Sakamoto
	Tsutomu Simozi
Nakagami Hospital	Mitsuhiko Futenma
Ohama Daiichi Hospital	Masaki Toyama
	Masahiro Takamoto
Oomuta Hospital	
Total	30 institutions

静注した。

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) の併用は禁止とした。

また、有効性評価に影響を及ぼすと判断される他の抗菌薬、副腎皮質合成ステロイド薬、ヒト免疫グロブリン製剤、コロニー刺激因子製剤の併用を禁止した。ただし、気管支喘息に対する吸入ステロイドに関しては、投与開始前からの使用で、その同量以下を継続する場合は併用を認めることとした。

その他、本試験の薬効評価に影響を及ぼすと考えられる他の薬剤(非ステロイド性消炎鎮痛薬、消炎酵素薬、解熱・鎮痛薬)を新たに併用することは避けることとした。

6. 調査項目および調査時期

1) 患者の背景調査

試験薬投与開始前に、年齢、体重、入院区分、性別(妊娠の有無)、感染症診断名とその重症度および病型、基礎疾患・合併症とその重症度、アレルギー既往歴、皮内反応検査の結果、現病歴、試験薬投与直前の化学療法、本薬剤の溶解液の種類および量(1回量)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3日後、投与7日後および投与終了(中止)時に、体温、咳嗽、喀痰量、喀痰性状、呼吸困難、胸痛、胸部ラ音、脱水症状およびチアノーゼの経過を確認した。

3) 細菌学的検査

投与開始前、投与3日後、投与7日後および投与終了(中止)時に、細菌の分離・同定および菌数測定を原則と

Table 2. Laboratory test items and schedule

		Pre treatment	Day 3	Day 7	End of treatment
Arterious	PaO ₂				
	PaCO ₂				
	pH				
Hematology	RBC				
	hemoglobin				
	hematocrit				
	WBC				
	blood picture				
	platelet				
Others	ESR (1 h)				
	CRP				
	cold agglutination				
	mycoplasma pneumonia antibody				
Biochemistry	AST (GOT)				
	ALT (GPT)				
	ALP				
	total bilirubin				
	-GTP				
	lactate dehydrogenase				
	leucine aminopeptidase				
	BUN				
	serum-creatinine				
	Na				
	K				
Cl					
Urinalysis	protein				
	glucose				
	sediment				

: indispensable, : as needed

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⁷⁾ (10⁶ CFU/mL) に準じて行った。

4) 臨床検査

臨床検査の実施時期、検査項目については Table 2 に示した。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」⁸⁾ 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(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) 感染症重症度および基礎疾患・合併症重症度

「軽症」、「中等症」、「重症」の3段階で判定した。

2) 臨床効果

投与開始3日後、投与開始7日後、投与終了時(または中止時)の各時点において、投与開始時からの自覚症状、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」の4段階または判定不能で判定した。

3) 細菌学的効果

投与終了時(または中止時)における原因菌の消長を観察し、「消失(陰性化)」、「減少(部分消失)」、「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。

4) 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『「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』⁹⁾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、既往歴、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。

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。

6) 有用性

臨床効果および概括安全度を勘案し、「きわめて有用」、「有用」、「やや有用」、「有用でない」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

症例検討委員会において、各症例ごとに判定・評価の妥当性および各観察、評価項目間の整合性の検討を行った。症例検討による疑義事項については、治験担当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。不完全症例に関しては、「不適格」、「中止」、「脱落」、「処置違反」、「処置不遵守」に区分した。

すべての症例が固定された後、コントローラーにより割付け表が開封された。

9. 統計解析

統計解析は、コントローラーの指導のもと、塩野義製薬株式会社解析センターにて行った。

主要評価項目とした臨床効果(終了時臨床効果)について、250 mg × 2 回/日投与群の有効率を算出し、その95%信頼区間を正確法であるClopper-Pearson法を適用して算出した。その他の副次的評価項目についても、同様に算出した。また、250 mg × 2 回/日投与群と500 mg × 2 回/日投与群の比較においては、Wilcoxon順位検定、カイ二乗検定、直接確率計算法を用いた。これらの検定は両側検定で行い、有意水準は0.05とした。なお、患者背景因子など投与前の両薬剤群のバランスのくずれを点検する場合は、検定の有意水準は0.15とした。

II. 結 果

1. 症例構成

解析対象例の症例構成および解析除外内容を Fig. 2 に示した。

総集積症例84例のうち、1例は皮内反応検査実施後、対象外疾患であることが判明し、治験薬割付けにいたらなかった。治験実施計画書に適合した有効性評価対象例は70例(250 mg × 2 回/日投与群36例、500 mg × 2 回/日投与群34例)であった。

2. 患者背景因子

有効性評価対象例70例における患者背景因子を Table 3 に示した。250 mg × 2 回/日投与群と500 mg × 2 回/日投与群の間では、疾患群、重症度、投与期間において偏りがみられた。

投与開始前の体温、咳嗽、喀痰量、喀痰性状、呼吸困難、胸痛、胸部ラ音、脱水症状、チアノーゼ、白血球数、赤沈、CRPの12項目を Table 4 に示した。250 mg × 2 回/日投与群と500 mg × 2 回/日投与群の間では、赤沈とCRPの2項目において偏りが認められ、250 mg × 2 回/日投与群の炎症の度合いが500 mg × 2 回/日投与群に比して強かった。それ以外の項目においては、2用量群間で有意な偏りは認められなかった。

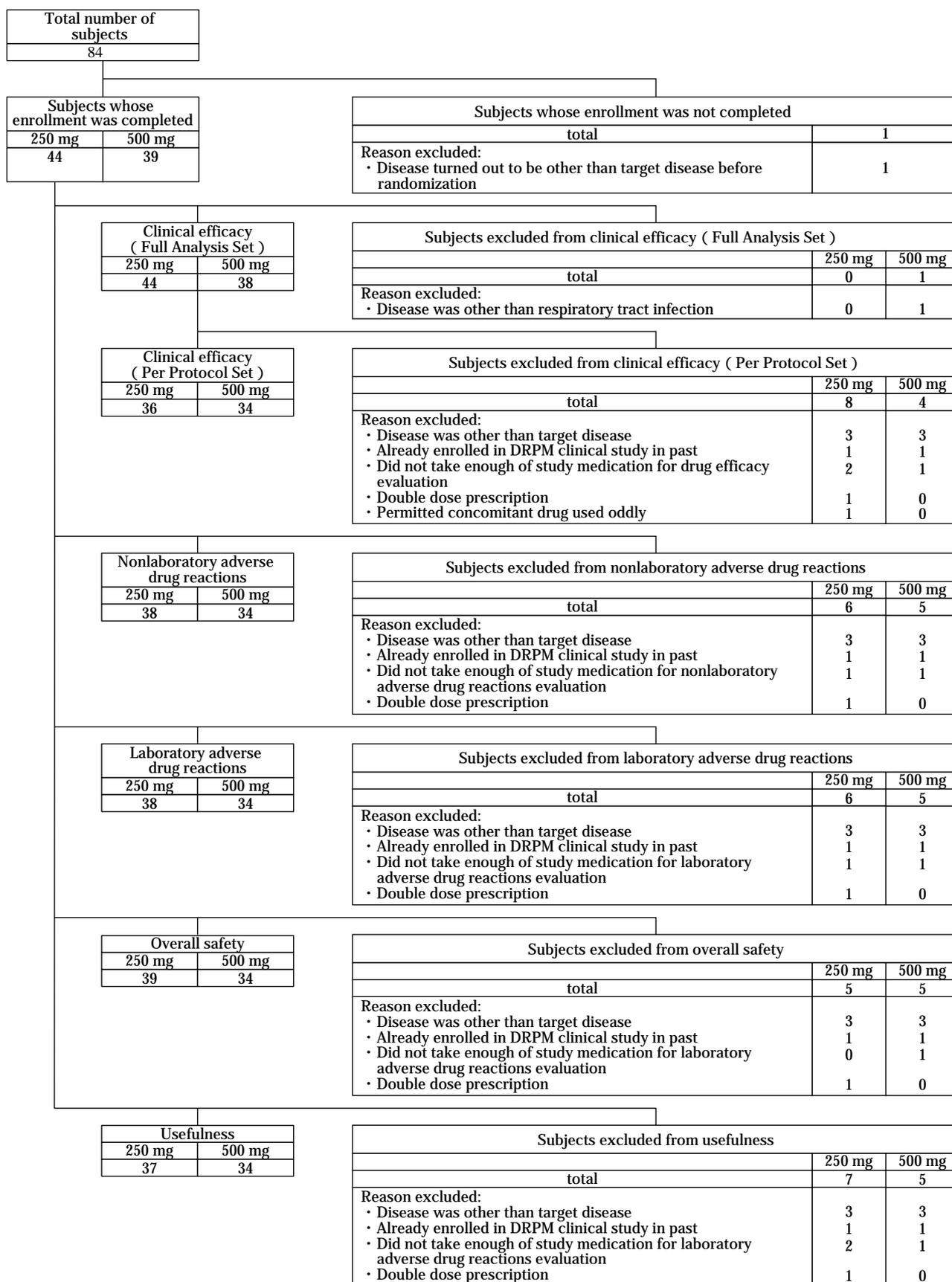
有効性評価対象例70例のうち、投与開始時の原因菌を特定することができた症例は37例(250 mg × 2 回/日投与群18例、500 mg × 2 回/日投与群19例)であった。250 mg × 2 回/日投与群と500 mg × 2 回/日投与群の間では偏りが認められ、*S. pneumoniae*による単独菌感染例では250 mg × 2 回/日投与群の割合が、*H. influenzae*による単独菌感染例では500 mg × 2 回/日投与群の割合が高かった(Table 5)。

また、37例から分離された39株の原因菌のうち、MICが測定できた株は27株であった。250 mg × 2 回/日投与群と500 mg × 2 回/日投与群の間で偏りは認められなかった(Table 6)。

3. 有効性

1) 臨床効果

有効性評価対象例70例における臨床効果を検討した。主要評価項目である終了時臨床効果における臨床推奨用量の確認では、250 mg × 2 回/日投与群の例数は36例であり、有効率は100.0%(36/36例)、95%信頼区間は90.3~100.0%であった(Table 7)。既存のカルバペネム系抗菌薬における治験時の成績を勘案し、慢性呼吸器疾患の二次感染で本薬剤に期待した有効率(想定有効率)は85%であったが、250 mg × 2 回/日投与群における有効率100.0%は、この想定有効率の95%信頼区間(70.2~94.3%)の下限値を下回らず、想定有効率をも上回る成績であった。また、この有効率の95%信頼区間幅9.7%は、想定有効率85%に対する95%信頼区間幅24.1%よりも狭く、有効率は計画段階よりも高い精度で推定された。



250 mg: 250 mg × 2/day, 500 mg: 500 mg × 2/day

Fig. 2. Case distribution.

Table 3. Patients profiles (1)

Item		No. of subjects		Statistical test ^{a)}
		250 mg × 2	500 mg × 2	
Gender	male	26	19	Pe = 0.2129
	female	10	15	
Age (yr)	20- < 30	0	0	Pw = 0.5029
	30- < 40	0	1	
	40- < 50	5	1	
	50- < 60	6	3	
	60- < 70	10	15	
	70- < 80	15	14	
Body weight (kg)	< 40	8	6	Pw = 0.9119
	40- < 50	11	10	
	50- < 60	9	9	
	60- < 70	8	5	
	70	0	1	
	unknown	0	3	
Diagnosis	chronic bronchitis with infection	12	6	Pc = 0.2468
	bronchiectasis with infection	7	13	
	bronchial asthma with infection	1	4	
	emphysema with infection	6	5	
	pulmonary fibrosis with infection	2	1	
	old pulmonary tuberculosis with infection	8	5	
	other chronic respiratory disease with infection	0	0	
	other	0	0	
Diagnosis	chronic bronchitis with infection	12	6	Pc = 0.1444
	bronchiectasis with infection	7	13	
	chronic respiratory disease with infection	17	15	
	other	0	0	
Severity of infection	mild	0	3	Pw = 0.0423
	moderate	35	31	
	severe	1	0	
Underlying disease	no	6	3	Pe = 0.4791
	yes	30	31	
Complications	none	28	21	Pe = 0.1938
	yes	8	13	
Antimicrobials in advance	no	21	23	Pe = 0.6183
	yes	14	11	
	unknown	1	0	
Type of infection	monomicrobial	17	18	Pe = 1.0000
	polymicrobial	1	1	
	unknown	18	15	
Duration of therapy (days)	-2	0	0	Pw = 0.1246
	3-6	1	3	
	7-8	13	16	
	9-15	22	15	

^{a)}Pc: chi square test, Pe: Fisher's exact probability test, Pw: Wilcoxon signed rank test

250 mg × 2 回/日投与群と 500 mg × 2 回/日投与群との比較については、終了時臨床効果は 250 mg × 2 回/日投与群 36 例中「著効」9 例、「有効」27 例、「やや有効」0 例、「無効」0 例で有効率が 100.0%、500 mg × 2 回/日投与群 34 例中「著効」4 例、「有効」26 例、「やや有効」0 例、「無効」4 例で有効率が 88.2% であり、2 用量群間で有意差は認められなかった (Pe = 0.0506)。3 日後臨床効果 (Table 8)、7 日後臨床効果 (Table 9) においても、2 用量群

間で有意差は認められなかった (p 値 (Pe) はそれぞれ 0.1938, 0.6595)。

患者背景因子の 6 項目 (疾患群, 重症度, 投与期間, 投与開始前の赤沈, CRP, 原因菌) において偏りを認められたため、偏りを調整した Mantel-Haenszel 検定により比較したところ、重症度と赤沈のそれぞれで偏りを調整した場合に、2 群間で有意差が認められ (p 値 (Pe) はそれぞれ 0.0296 と 0.0481)、250 mg × 2 回/日投与群の有効

Table 4. Patients profiles (2)

Item	No. of subjects		Statistical test ^{a)}	
	250 mg × 2	500 mg × 2		
Body temperature ()	< 37.0	1	4	Pw = 0.3521
	37.0- < 37.5	11	11	
	37.5- < 38.5	11	8	
	38.5- < 39.0	9	3	
	39.0	4	3	
Cough	-	0	1	Pw = 0.5963
	+	22	17	
	++	14	16	
Volume of sputum	-	0	0	Pw = 0.8926
	+	11	8	
	++	15	17	
	+++	7	6	
	++++	3	2	
	unknown	0	1	
Property of sputum	-	0	0	Pw = 0.4974
	mucous	0	0	
	mucous purulent	13	15	
	purulent	23	19	
Dyspnea	-	21	23	Pw = 0.4193
	+	12	9	
	++	3	2	
Chest pain	-	32	29	Pe = 0.7312
	+	4	5	
Rales	-	8	8	Pw = 0.7117
	+	19	15	
	++	9	11	
Dehydration	-	30	30	Pe = 0.7356
	+	6	4	
Cyanosis	-	33	33	Pe = 0.6145
	+	3	1	
WBC (/mm ³)	< 8000	12	11	Pw = 0.5828
	8000- < 10000	7	10	
	10000- < 15000	10	9	
	15000	7	4	
ESR (mm/h)	< 20	2	3	Pw = 0.1253
	20- < 40	6	6	
	40- < 60	3	10	
	60	22	14	
	unknown	3	1	
CRP (mg/dL)	< 0.7	0	1	Pw = 0.0090
	0.7- < 5.0	4	7	
	5.0- < 10.0	12	15	
	10.0- < 20.0	11	11	
	20.0	9	0	

a) Pe: Fisher's exact probability test, Pw: Wilcoxon signed rank test

率が 500 mg × 2 回/日投与群に比して高かった。残りの 4 項目については、偏りを調整しても 2 用量群間で有意差は認められなかった。

また、併せて実施した有効性の最大解析対象例 82 例における終了時臨床効果 (Table 10) においても、有効率は 250 mg × 2 回/日投与群 88.6% (39/44 例)、500 mg × 2 回/日投与群 84.2% (32/38 例) であり、2 用量群間で有意

意差は認められなかった (Pe = 0.7470)。

2) 背景因子別臨床効果

疾患別、重症度別の終了時臨床効果を検討した (Table 11)。中等症における有効率は 250 mg × 2 回/日投与群 100.0% (35/35 例)、500 mg × 2 回/日投与群 87.1% (27/31 例) であり、2 用量群間で有意差が認められた (Pe = 0.0437)。

Table 5. Distribution of causative organisms

Causative organism		No. of subjects		Statistical test ^{a)}
		250 mg × 2	500 mg × 2	
Gram-positive bacteria	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	8	4	Pc = 0.1353
	- <i>Streptococcus</i>	1	0	
	subtotal	9	4	
Gram-negative bacteria	<i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>	0	3	
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	1	
	<i>Haemophilus influenzae</i>	4	8	
	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	0	1	
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	0	
	<i>Burkholderia cepacia</i>	0	1	
	subtotal	8	14	
Polymicrobial infection	<i>Streptococcus pneumoniae</i> + <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>	1	0	
	<i>Streptococcus constellatus</i> + <i>Prevotella intermedia</i>	0	1	
	subtotal	1	1	
Total		18	19	

^{a)} Pc: chi square test

Table 6. Susceptibility of causative organisms to doripenem

Treatment group	No. of strains	MIC (µg/mL)							Statistical test ^{a)}
		0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	>1.56	
250 mg × 2	13	7	0	1	3	2	0	0	Pw = 0.3362
500 mg × 2	14	4	3	1	3	0	3	0	

^{a)} Pw: Wilcoxon signed rank test

Table 7. Clinical efficacy at end of treatment (Per Protocol Set)

Treatment group	No. of subjects	Clinical efficacy				Clinical efficacy ^{a)} (%)	95% C.I. ^{b)}	Statistical test ^{c)}
		excellent	good	fair	poor			
250 mg × 2	36	9	27	0	0	100.0	[90.3, 100.0]	Pe = 0.0506 Pw = 0.0339
500 mg × 2	34	4	26	0	4	88.2	[72.5, 96.7]	

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

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

^{c)} Pe: Fisher's exact probability test, Pw: Wilcoxon signed rank test

Table 8. Clinical efficacy on Day 3 (Per Protocol Set)

Treatment group	No. of subjects	Clinical efficacy				Clinical efficacy ^{a)} (%)	95% C.I. ^{b)}	Statistical test ^{c)}
		excellent	good	fair	poor			
250 mg × 2	36	2	26	5	3	77.8	[60.8, 89.9]	Pe = 0.1938 Pw = 0.3162
500 mg × 2	34	3	18	9	4	61.8	[43.6, 77.8]	

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

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

^{c)} Pe: Fisher's exact probability test, Pw: Wilcoxon signed rank test

3) 原因菌別臨床効果

投与開始時の原因菌を特定することができた 37 例における原因菌別臨床効果を検討した (Table 12)。250 mg × 2 回/日投与群の有効率は 100.0% (18/18 例)、500

mg × 2 回/日投与群の有効率は 89.5% (17/19 例) であり、2 用量群間で有意差は認められなかった (Pe = 0.4865)。

4. 細菌学的効果

有効性評価対象例 70 例のうち、原因菌の消長の評価が

Table 9. Clinical efficacy on Day 7 (Per Protocol Set)

Treatment group	No. of subjects	Clinical efficacy				Clinical efficacy ^{a)} (%)	95% C.I. ^{b)}	Statistical test ^{c)}
		excellent	good	fair	poor			
250 mg × 2	35	9	24	2	0	94.3	[80.8, 99.3]	Pe = 0.6595 Pw = 0.1688
500 mg × 2	31	4	24	1	2	90.3	[74.2, 98.0]	

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

b) C.I.: Confidence interval

c) Pe: Fisher's exact probability test, Pw: Wilcoxon signed rank test

Table 10. Clinical efficacy at end of treatment (Full Analysis Set)

Treatment group	No. of subjects	Clinical efficacy					Clinical efficacy ^{a)} (%)	95% C.I. ^{b)}	Statistical test ^{c)}
		excellent	good	fair	poor	undecided			
250 mg × 2	44	9	30	0	1	4	88.6	[75.4, 96.2]	Pe = 0.7470
500 mg × 2	38	4	28	0	5	1	84.2	[68.7, 94.0]	

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

b) C.I.: Confidence interval

c) Pe: Fisher's exact probability test

Table 11. Stratified analysis of clinical efficacy at end of treatment

Item	Treatment group	No. of subjects	Clinical efficacy				Clinical efficacy ^{a)} (%)	Statistical test ^{b)}
			excellent	good	fair	poor		
Diagnosis	Chronic bronchitis with infection	250 mg × 2	2	10	0	0	100.0	
	500 mg × 2	6	1	5	0	0		
	Bronchiectasis with infection	250 mg × 2	1	6	0	0	76.9	
	500 mg × 2	13	0	10	0	3		
	Bronchial asthma with infection	250 mg × 2	1	0	1	0		
	500 mg × 2	4	1	3	0	0		
Emphysema with infection	250 mg × 2	6	2	4	0			
500 mg × 2	5	2	2	0	1			
Pulmonary fibrosis with infection	250 mg × 2	2	0	2	0			
500 mg × 2	1	0	1	0	0			
Old pulmonary tuberculosis with infection	250 mg × 2	8	4	4	0			
500 mg × 2	5	0	5	0	0			
Severity of infection	mild	250 mg × 2	0	0	0	0		
	500 mg × 2	3	0	3	0	0		
	moderate	250 mg × 2	35	8	27	0	100.0	Pe = 0.0437
	500 mg × 2	31	4	23	0	4		
	severe	250 mg × 2	1	1	0	0		
	500 mg × 2	0	0	0	0	0		

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

b) Pe: Fisher's exact probability test, Pw: Wilcoxon signed rank test

可能であった 36 例における細菌学的効果を検討した (Table 13)。250 mg × 2 回/日投与群 17 例中「消失」16 例, 「減少」0 例, 「不変」1 例で消失率は 94.1%, 500 mg × 2 回/日投与群 19 例中「消失」17 例, 「減少」0 例, 「不変」2 例で消失率は 89.5% であり, 2 用量群間で有意差は認められなかった (Pe = 1.0000)。

さらに, この 36 例から分離された 38 株 (250 mg × 2

回/日投与群 18 株, 500 mg × 2 回/日投与群 20 株) における菌の消長を検討した (Table 14)。グラム陽性菌 (3 菌種 : 15 株) と嫌気性菌 (1 菌種 : 1 株) は, すべて「消失」であった。グラム陰性菌 (6 菌種 : 22 株) では, 250 mg × 2 回/日投与群における *P. aeruginosa* の 1 株, 500 mg × 2 回/日投与群における *Klebsiella pneumoniae* の 1 株と *H. influenzae* の 1 株がそれぞれ「存続」であった。全 38

Table 12. Clinical efficacy at end of treatment, by causative organism

Causative organism	Treatment group	No. of subjects	Clinical efficacy				Clinical efficacy ^{a)} (%)	Statistical test ^{b)}	
			excellent	good	fair	poor			
Gram-positive bacteria	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	250 mg × 2	8	3	5	0	0		
		500 mg × 2	4	1	3	0	0		
	<i>-Streptococcus</i>	250 mg × 2	1	0	1	0	0		
		500 mg × 2	0	0	0	0	0		
	subtotal	250 mg × 2	9	3	6	0	0		
		500 mg × 2	4	1	3	0	0		
Gram-negative bacteria	<i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>	250 mg × 2	0	0	0	0	0		
		500 mg × 2	3	0	3	0	0		
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	250 mg × 2	1	0	1	0	0		
		500 mg × 2	1	0	0	0	1		
	<i>Haemophilus influenzae</i>	250 mg × 2	4	1	3	0	0		
		500 mg × 2	8	0	8	0	0		
	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	250 mg × 2	0	0	0	0	0		
		500 mg × 2	1	0	1	0	0		
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	250 mg × 2	3	1	2	0	0		
		500 mg × 2	0	0	0	0	0		
	<i>Burkholderia cepacia</i>	250 mg × 2	0	0	0	0	0		
		500 mg × 2	1	0	0	0	1		
	subtotal	250 mg × 2	8	2	6	0	0		
		500 mg × 2	14	0	12	0	2	85.7	
Polymicrobial infection	<i>Streptococcus pneumoniae + Moraxella Branhamella) catarrhalis</i>	250 mg × 2	1	0	1	0	0		
		500 mg × 2	0	0	0	0	0		
	<i>Streptococcus constellatus + Prevotella intermedia</i>	250 mg × 2	0	0	0	0	0		
		500 mg × 2	1	0	1	0	0		
	subtotal	250 mg × 2	1	0	1	0	0		
		500 mg × 2	1	0	1	0	0		
Total		250 mg × 2	18	5	13	0	0	100.0	Pe = 0.4865
		500 mg × 2	19	1	16	0	2	89.5	

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

b) Pe: Fisher § exact probability test

Table 13. Bacteriological effect

Treatment group	No. of subjects	Bacteriological effect			Eradication ^{a)} (%)	Statistical test ^{b)}	95% C.I. ^{c)}
		eradication (presumptive eradication)	decrease (partially eradication)	persistence			
250 mg × 2	17	16	0	1	94.1	Pe = 1.0000	[71.3, 99.9]
500 mg × 2	19	17	0	2	89.5		[66.9, 98.7]

a) Eradication: eradication (presumptive eradication)/No. of subjects × 100

b) Pe: Fisher § exact probability test

c) C.I.: Confidence interval

菌株における消失率は、250 mg × 2 回/日投与群 94.4% (17/18 株)、500 mg × 2 回/日投与群 90.0% (18/20 株) であり、2 用量群間で有意差は認められなかった (Pe = 1.0000)。

投与終了時に投与後出現菌が認められ、菌交代現象と判別された症例は、500 mg × 2 回/日投与群で投与後出現菌として *P. aeruginosa* が検出された 1 例のみであった。

5. 安全性

1) 副作用 (症状)

評価対象となった 72 例 (250 mg × 2 回/日投与群 38 例、500 mg × 2 回/日投与群 34 例) における副作用 (症状) 発現率を検討した (Table 15)。72 例における副作用 (症状) 発現率は、250 mg × 2 回/日投与群 2.6% (1/38 例)、500 mg × 2 回/日投与群 2.9% (1/34 例) であり、2 用量群間に有意差は認められなかった (Pe = 1.0000)。

Table 14. Bacteriological effect, by causative organism

Causative organism	Treatment group	No. of strains	Bacteriological effect		Eradication ^{a)} (%)	Statistical test ^{b)}
			eradication	persistence		
Gram-positive bacteria	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	250 mg × 2	9	9	0	
		500 mg × 2	4	4	0	
	<i>Streptococcus constellatus</i>	250 mg × 2	0	0	0	
		500 mg × 2	1	1	0	
- <i>Streptococcus</i>	250 mg × 2	1	1	0		
	500 mg × 2	0	0	0		
	subtotal	250 mg × 2 500 mg × 2	10 5	10 5	0 0	100.0
Gram-negative bacteria	<i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>	250 mg × 2	1	1	0	
		500 mg × 2	3	3	0	
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	250 mg × 2	0	0	0	
		500 mg × 2	1	0	1	
	<i>Haemophilus influenzae</i>	250 mg × 2	4	4	0	
		500 mg × 2	8	7	1	
	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	250 mg × 2	0	0	0	
500 mg × 2		1	1	0		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	250 mg × 2	3	2	1		
	500 mg × 2	0	0	0		
<i>Burkholderia cepacia</i>	250 mg × 2	0	0	0		
	500 mg × 2	1	1	0		
	subtotal	250 mg × 2 500 mg × 2	8 14	7 12	1 2	85.7
Anaerobe	<i>Prevotella intermedia</i>	250 mg × 2	0	0	0	
		500 mg × 2	1	1	0	
	Total	250 mg × 2 500 mg × 2	18 20	17 18	1 2	94.4 90.0

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

b) Pe: Fisher's exact probability test

Table 15. Nonlaboratory adverse drug reactions

Treatment group	250 mg × 2	500 mg × 2
No. of subjects analyzed	38	34
No. of subjects with at least one nonlaboratory adverse drug reaction	1	1
Incidence (%)	2.6	2.9
Statistical test ^{a)}	Pe = 1.0000	
95% C.I. ^{b)}	[0.1, 13.8]	[0.1, 15.3]
No. of nonlaboratory adverse drug reactions	1	1
Pyrexia		1
Vascular pain at injection site	1	

a) Pe: Fisher's exact probability test

b) C.I.: Confidence interval

発現した副作用(症状)は、250 mg × 2 回/日投与群の注射部血管痛と、500 mg × 2 回/日投与群の発熱であった。いずれの副作用(症状)も中等度であったが、投薬中止により消失または改善した。

2) 副作用(臨床検査値)

評価対象となった72例(250 mg × 2 回/日投与群38例、500 mg × 2 回/日投与群34例)における副作用(臨床

検査値)発現率を検討した(Table 16)。72例における副作用(臨床検査値)発現率は、250 mg × 2 回/日投与群28.9%(11/38例)、500 mg × 2 回/日投与群23.5%(8/34例)であり、2用量群間に有意差は認められなかった(Pe = 0.7894)。

発現した副作用(臨床検査値)は軽度または中等度であり、主なものはAST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇な

Table 16. Laboratory adverse drug reactions

Treatment group		250 mg × 2	500 mg × 2
No. of subjects analyzed		38	34
No. of subjects with at least one laboratory adverse drug reaction		11	8
Incidence (%)		28.9	23.5
Statistical test ^{a)}		Pe = 0.7894	
95% C.I. ^{b)}		[15.4, 45.9]	[10.7, 41.2]
No. of laboratory adverse events		22	16
Hematology	Red blood cell count decreased	0	1 (2.9)
	Hemoglobin decreased	0	1 (2.9)
	Hematocrit decreased	0	1 (2.9)
	Neutrophil percentage decreased	0	1 (8.3)
	Eosinophil percentage increased	1 (2.7)	2 (5.9)
Biochemistry	AST (GOT) increased	7 (18.4)	2 (6.1)
	ALT (GPT) increased	9 (23.7)	3 (9.1)
	ALP increased	2 (5.6)	1 (3.0)
	-GTP increased	1 (2.8)	3 (8.8)
	Leucine aminopeptidase increased	2 (6.9)	0
	Serum potassium increased	0	1 (3.6)

(%) Occurrence: No. of laboratory adverse drug reactions/No. of subjects in each laboratory test analysis × 100

^{a)} Pe: Fisher's exact probability test

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

Table 17. Overall safety

Treatment group	No. of subjects	Overall safety				Safety ^{a)} (%)	Statistical test ^{b)}	95% C.I. ^{c)}
		safe	almost safe	slight problem	problem			
250 mg × 2	39	27	9	3	0	92.3	Pe = 0.6979	[79.1, 98.4]
500 mg × 2	34	26	4	4	0	88.2	Pw = 0.6105	[72.5, 96.7]

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

^{b)} Pe: Fisher's exact probability test, Pw: Wilcoxon signed rank test

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

Table 18. Usefulness

Treatment group	No. of subjects	Usefulness				Usefulness ^{a)} (%)	Statistical test ^{b)}	95% C.I. ^{c)}
		very useful	useful	slightly useful	useless			
250 mg × 2	37	7	28	1	1	94.6	Pe = 0.2480	[81.8, 99.3]
500 mg × 2	34	3	26	1	4	85.3	Pw = 0.0927	[68.9, 95.0]

^{a)} Usefulness: (very useful + useful)/No. of subjects × 100

^{b)} Pe: Fisher's exact probability test, Pw: Wilcoxon signed rank test

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

どの肝機能検査値異常であった。患者の協力が得られず追跡調査が適わなかった 1 例を除き、いずれの副作用 (臨床検査値) も正常化または改善したことが確認された。

3) 概括安全度

概括安全度の評価対象となった 73 例 (250 mg × 2 回/日投与群 39 例, 500 mg × 2 回/日投与群 34 例) における安全率は, 250 mg × 2 回/日投与群 92.3% (36/39 例), 500 mg × 2 回/日投与群 88.2% (30/34 例) であり, 2 用量群

間で有意差は認められなかった (Pe = 0.6979, Table 17)。

4) 有用性

有用性の評価対象となった 71 例 (250 mg × 2 回/日投与群 37 例, 500 mg × 2 回/日投与群 34 例) における有用率は, 250 mg × 2 回/日投与群 94.6% (35/37 例), 500 mg × 2 回/日投与群 85.3% (29/34 例) であり, 2 用量群間で有意差は認められなかった (Pe = 0.2480, Table 18)。

III. 考 察

今回実施した用量検討試験は、いわゆる至適用量を決定するための臨床試験として実施した。主目的は、推定臨床推奨用量と想定した用法・用量の臨床推奨用量としての妥当性を確認するため、DRPMの1回250mg1日2回投与が、慢性呼吸器疾患の二次感染の患者に対して十分に治療効果を発揮するか否かを評価し確認することとした。この確認に必要となった本薬剤の想定有効率は、85%と設定した。これは、既存のカルバペネム系抗菌薬における臨床試験時の成績¹⁰⁻¹⁹⁾を勘案し、当該疾患に対する有効率として85%以上を期待したことより想定した。さらに、この想定有効率の推定精度を制御する立場から、必要症例数を33例と設定し、この症例数のもとで、想定有効率85%に対する95%信頼区間(70.2~94.3%)を一つの目安におき、250mg×2回/日投与群での終了時臨床効果の有効率が、少なくともこの信頼区間の下限を下回らないことを確認することとした。

治験薬が割付けられた登録症例数は83例であり、治験実施計画書に適合した有効性評価対象例は70例(250mg×2回/日投与群36例、500mg×2回/日投与群34例)であった。

主要評価項目とした終了時臨床効果において、治験実施計画書に適合した250mg×2回/日投与群の有効性評価対象例36例の有効率は100.0%(36/36例)であり、95%信頼区間は90.3~100.0%であった。この有効率は想定有効率85%に対する95%信頼区間の下限値を下回らず、想定有効率をも上回る成績であった。このような高い有効率が得られた要因としては、本治験の対象を臨床評価に適するとされる慢性呼吸器疾患の二次感染のみとしたことが考えられたが、有効率の95%信頼区間幅9.7%は、想定有効率85%に対する95%信頼区間幅24.1%よりも狭く、有効率は計画段階よりも高い精度で推定されていた。これらのことから、1回250mg1日2回投与が慢性呼吸器疾患の二次感染に対する臨床推奨用量であることの妥当性を示す一つの結果が得られたと考えた。

一方、500mg×2回/日投与群における終了時臨床効果の有効率は88.2%(30/34例)であり、95%信頼区間は72.5~96.7%であった。250mg×2回/日投与群との有効率の比較において、有意差は認められなかったものの、無効例4例がすべて500mg×2回/日投与群の症例であったため、有効率としては500mg×2回/日投与群が250mg×2回/日投与群よりも低い結果となった。この無効例4例のうち3例は、本治験の選択基準、除外基準には抵触しないものの、主に下気道に器質的な障害をもち、用量検討試験の対象としては薬効評価が難しい症例であり、いずれの用量群に割り当てられても無効との評価しできない症例が、二重盲検による無作為割付けにおいて500mg×2回/日投与群に偏って集積されたものと考え

えられた。

3日後臨床効果、7日後臨床効果における250mg×2回/日投与群と500mg×2回/日投与群の比較についても、有意差は認められなかった。なお、投与3日後時点での有効条件は、投与終了時点とほぼ同条件を設定したにもかかわらず、250mg×2回/日投与群で77.8%(28/36例)、500mg×2回/日投与群で61.8%(21/34例)の有効率が得られており、投与3日後としては良好な成績であり、本薬剤の早期効果を示唆するものであった。

細菌学的効果を評価できた症例は、有効性評価対象例70例の約半数の36例にとどまった。細菌学的効果の消失率は、250mg×2回/日投与群94.1%(16/17例)、500mg×2回/日投与群89.5%(17/19例)であり、2用量群間で有意差は認められなかった。また、この36例から分離された38株における菌の消長は250mg×2回/日投与群94.4%(17/18株)、500mg×2回/日投与群90.0%(18/20株)であり、2用量群間で有意差は認められなかった。

これらの有効性における250mg×2回/日投与群と500mg×2回/日投与群の比較に関する成績を総合的に判断すると、250mg×2回/日投与群は500mg×2回/日投与群に比して遜色ない有効性をもつものと考えた。想定有効率をも上回った250mg×2回/日投与群の成績に、この500mg×2回/日投与群との対比の結果を加味して、DRPMの1回250mg1日2回投与は慢性呼吸器疾患の二次感染に対する臨床推奨用量として妥当であると考えた。

安全性については、副作用(症状)発現率が、250mg×2回/日投与群2.6%(1/38例)、500mg×2回/日投与群2.9%(1/34例)であり、2用量群間に有意な差は認められなかった。発現した副作用は、いずれも中等度であったが、既存のβラクタム系抗菌薬においても発現が認められているような副作用であった。重篤な副作用の発現はなかった。

副作用(臨床検査値)発現率は、250mg×2回/日投与群28.9%(11/38例)、500mg×2回/日投与群23.5%(8/34例)であり、2用量群間に有意差は認められなかった。発現した副作用(臨床検査値)は軽度または中等度であり、βラクタム系抗菌薬における代表的な検査値異常として知られる肝機能検査値異常や好酸球増多などであった。

概括安全度の安全率は、250mg×2回/日投与群92.3%(36/39例)、500mg×2回/日投与群88.2%(30/34例)であり、2用量群間で有意差は認められなかった。また、概括安全度と臨床効果を勘案して判断された有用性についても、250mg×2回/日投与群94.6%(35/37例)、500mg×2回/日投与群85.3%(29/34例)であり、2用量群間で有意差は認められなかった。

以上の成績のとおり、85%の想定有効率をも上回った

250 mg × 2 回/日投与群の有効率 100.0% の成績に、500 mg × 2 回/日投与群との対比の結果を加味して、DRPM の 1 回 250 mg 1 日 2 回投与は慢性呼吸器疾患の二次感染に対する臨床推奨用量として妥当であると考えられ、感染防御能が正常な患者における慢性呼吸器疾患の二次感染に対して十分な治療効果を発揮すると考えられた。

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) Tsuji M, Ishii Y, Ohno A, et al: In vitro and in vivo antibacterial activities of S-4661, a new carbapenem. Antimicrob Agents Chemother 42: 94 ~ 99, 1998
- 4) 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) 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) 嶋田甚五郎, 山口恵三, 柴 孝也, 他: Doripenem の前期第 II 相臨床試験。日化療会誌 53(Suppl 1) 143 ~ 156, 2005
- 7) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改正について。Chemotherapy 43: 63 ~ 84, 1995
- 8) 日本化学療法学会副作用判定基準検討委員会: 抗菌薬による治験症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準。Chemotherapy 39: 687 ~ 689, 1991
- 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」の一部変更について。日化療会誌 43: 巻頭, 1995
- 10) 原 耕平, 河野 茂, 古賀宏延, 他: 細菌性肺炎に対する meropenem の臨床用量の検討。Chemotherapy 40: 447 ~ 463, 1992
- 11) 原 耕平, 河野 茂, 古賀宏延, 他: 慢性気道感染症に対する meropenem と imipenem/cilastatin sodium の薬効比較試験。Chemotherapy 40: 1426 ~ 1450, 1992
- 12) 原 耕平, 坂本 晃, 小森清和, 他: 細菌性肺炎に対する meropenem と imipenem/cilastatin sodium の薬効比較試験。Chemotherapy 40: 1346 ~ 1364, 1992
- 13) 原 耕平, 河野 茂, 古賀宏延, 他: 細菌性肺炎に対する panipenem/betamipron の用量設定比較試験。Chemotherapy 40: 348 ~ 366, 1992
- 14) 原 耕平, 河野 茂, 古賀宏延, 他: 慢性気道感染症に対する panipenem/betamipron と imipenem/cilastatin の薬効比較試験。Chemotherapy 40: 613 ~ 637, 1992
- 15) 原 耕平, 平賀洋明, 大道光秀, 他: 細菌性肺炎に対する panipenem/betamipron と imipenem/cilastatin の薬効比較試験。Chemotherapy 40: 509 ~ 531, 1992
- 16) 副島林造, 松島敏春, 川根博司, 他: 呼吸器感染症に対する MK-0787/MK-0791 と Piperacillin の薬効比較試験。Kansenshogaku Zasshi 60: 345 ~ 377, 1986
- 17) 松本文夫, 今井健郎, 桜井 磐, 他: 慢性気道感染症に対する biapenem の用量比較試験成績。Chemotherapy 42: 1269 ~ 1284, 1995
- 18) 松本文夫, 今井健郎, 桜井 磐, 他: 慢性気道感染症に対する biapenem と imipenem/cilastatin の臨床的有用性に関する比較試験。Chemotherapy 43: 63 ~ 84, 1995
- 19) 松本文夫, 今井健郎, 桜井 磐, 他: 細菌性肺炎に対する biapenem と imipenem/cilastatin の臨床的有用性に関する比較試験。Chemotherapy 43: 41 ~ 62, 1995

A dose-finding study on doripenem in chronic respiratory tract infection

Atsushi Saito¹⁾, Akira Watanabe²⁾, Shigeki Odagiri³⁾, Nobuki Aoki⁴⁾, Toshiharu Matsushima⁵⁾, Masaru Nasu⁶⁾, Mitsuyoshi Nakashima⁷⁾, Keizo Yamaguchi⁸⁾ and Jingoro Shimada⁹⁾

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 Respiratory Medicine, Division of Cancer Control, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University

³⁾Department of Respiratory Diseases, Kanagawa Prefectural Cardiovascular and Respiratory Diseases Center Hospital (Present: Odagiri Respiratory Disease Clinic)

⁴⁾Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital

⁵⁾Division of Respiratory Diseases, Department of Internal Medicine, Kawasaki Medical School (Present: Kurashiki Daiichi Hospital)

⁶⁾Division of Pathogenesis and Disease Control, Department of Infectious Diseases, Oita University Faculty of Medicine

⁷⁾Department of Pharmacology Hamamatsu University School of Medicine (Present: Hamamatsu Institute of Clinical Pharmacology and Therapeutics)

⁸⁾Department of Microbiology, Toho University School of Medicine

⁹⁾St. Marianna University School of Medicine

A randomized, double-blind, dose-finding study on doripenem (DRPM) a new carbapenem antibiotic for injection, was conducted in patients with chronic respiratory tract infection to evaluate the safety and efficacy at the recommended dose of 250 mg b.i.d. DRPM was also evaluated at a high dose of 500 mg b.i.d. to show that the dose of 250 mg b.i.d. is appropriate therapeutically.

1. Clinical efficacy

Of the 70 patients evaluated for efficacy, 36 took DRPM at the dose of 250 mg b.i.d. Efficacy was 100.0% (36/36) and the 95% confidence interval was 90.3-100.0%. Based on clinical data from currently available carbapenem antibiotics, the expected efficacy of DRPM was calculated at 85% in patients with chronic respiratory tract infection. Actual efficacy was higher than expected efficacy. These results and the precision of efficacy analysis provided the rationale supporting the appropriateness of the dose (250 mg b.i.d.) therapeutically for chronic respiratory tract infection. Efficacy at the high dose of 500 mg b.i.d. was 88.2% (30/34) and no significant difference was seen between two groups.

2. Bacteriological effect

Bacteriological response was assessable in 36 of the 70 patients. Bacterial eradication was 94.1% (16/17) in the 250 mg b.i.d. group and 89.5% (17/19) in the 500 mg b.i.d. group with no significant difference seen between two groups.

3. Safety

The incidence of nonlaboratory adverse drug reactions was 2.6% (1/38) in the 250 mg b.i.d. group and 2.9% (1/34) in the 500 mg b.i.d. group. The incidence of laboratory adverse drug reactions was 28.9% (11/38) in the 250 mg b.i.d. group and 23.5% (8/34) in the 500 mg b.i.d. group with no significant difference between groups.

These results show that DRPM is sufficiently therapeutic and that the dose of 250 mg b.i.d. is appropriate therapeutically for chronic respiratory tract infection.