

【臨床試験】

泌尿器科領域感染症に対する doripenem の後期第 II 相試験

守 殿 貞 夫

神戸大学医学部泌尿器科学教室*

(平成 17 年 1 月 11 日受付・平成 17 年 2 月 24 日受理)

カルバペネム系抗菌薬 doripenem (DRPM) の泌尿器科領域感染症に対する有効性、安全性および用法・用量(一般臨床試験),ならびに前立腺組織への移行性(体液・組織内濃度測定試験)を検討した。

1. 有効性

一般臨床試験における検討症例は,急性単純性腎盂腎炎 1 例,複雑性腎盂腎炎 9 例,複雑性膀胱炎 11 例,急性細菌性前立腺炎 6 例および細菌性精巣上体炎 5 例であった。DRPM 250 mg × 2 回/日,250 mg × 3 回/日,500 mg × 2 回/日のいずれかの用法・用量で 3~14 日間投与した結果,担当医師判定による臨床効果(有効率)は,84.4%(27/32 例)であった。最も多く検討された 250 mg × 2 回/日投与における臨床効果(有効率)は 87.5%(21/24 例)であった。

また,UTI 薬効評価基準(第 3 版)における総合臨床効果(有効率)は,複雑性尿路感染症(腎盂腎炎・膀胱炎)に対して 100.0%(16/16 例)であった。

投与開始前の分離菌の消失率は,グラム陽性菌 13 株,グラム陰性菌 21 株,合計 34 株に対し,97.1%であった。

2. 薬物動態

体液・組織内濃度測定試験では前立腺切除術等の手術患者を対象に,DRPM 250 mg または 500 mg を 1 回投与し,投与開始 60~160 分後までの間に血液および前立腺組織を同時期に採取した。前立腺組織内濃度は,250 mg 投与で 0.76~2.23 μg/g,500 mg 投与で 1.04~4.51 μg/g であった。

3. 安全性

一般臨床試験では,副作用(症状)が 40 例中 3 例(7.5%),副作用(臨床検査値)が 39 例中 8 例(20.5%)認められた。また,体液・組織内濃度測定試験での副作用(症状)は 13 例中すべてに認められず,副作用(臨床検査値)が 12 例中 1 例(8.3%)認められた。いずれの試験においても重篤なものは認められず,臨床問題となるものはなかった。

以上の結果より,DRPM は泌尿器科領域感染症に対して高い有効性と安全性を示し,また前立腺組織への薬物移行も良好で,有用性の高い薬剤であると考えられた。

Key words: doripenem, late phase II study, pyelonephritis, complication, cystitis

Doripenem(DRPM)(一般名:ドリペネム水和物)は,塩野義製薬株式会社に創製された新規の注射用カルバペネム系抗菌薬で,*in vitro* で好気性および嫌気性のグラム陽性菌および陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトルを有し,緑膿菌に対しても優れた抗菌活性を示した¹⁻³⁾。各種実験的感染モデルに対しても上記抗菌力を反映した優れた治療効果を示し,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。また,腎デヒドロペプチダーゼ I(DHP-I)に対しても安定⁴⁾であり,各種毒性試験においても,安全性に問題ないと判断された。

本薬の第 I 相試験の単回投与試験(投与量:125~1,000 mg)においては,本薬の忍容性と用量相関性が確認された。

反復投与試験では,単回投与試験と同様の薬物動態(血中半減期および尿中排泄率)が得られた。

非臨床試験および第 I 相臨床試験の成績をもとにして,慢性気道感染症および複雑性尿路感染症を対象とした前期第 II 相試験が実施され,本薬の有効性が推測され,安全性にも問題はなかった。

そこで,今回われわれは,後期第 II 相試験として,一般臨床試験および体液・組織内濃度測定試験を実施した。前者としては,対象疾患を複雑性尿路感染症,急性細菌性前立腺炎および細菌性精巣上体炎とし,本薬の各種用法・用量での有効性,安全性をさらに多くの症例数で確認することとした。また,後者としては,本薬の前立腺炎に対する臨床効果を予測す

*兵庫県神戸市中央区楠町 7 5 1

るために、前立腺組織への移行性を検討することとした。

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、平成元年 10 月 2 日薬発第 874 号薬務局長通知「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」を遵守して実施された。

I. 対象と方法

1. 対象疾患および患者条件

一般臨床試験では複雑性膀胱炎、腎盂腎炎（急性単純性、複雑性）、急性細菌性前立腺炎および細菌性精巣上体炎を対象疾患とし、同意取得時の年齢が 20 歳以上 79 歳以下の患者とした。なお、次のいずれかに該当する患者は対象から除外することとした。

- ①症状がきわめて重篤で予後不良と考えられる患者
- ②重篤な心、肝または腎機能障害を有する患者
- ③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
- ④てんかんの既往歴あるいは中枢神経系障害を有する患者
- ⑤腸管利用尿路変向術を受けた患者
- ⑥βラクタム系（カルバペネム系、セフェム系およびペニシリン系等）抗菌薬に薬剤アレルギーの既往のある患者
- ⑦妊婦、授乳中および妊娠している可能性のある患者
- ⑧本治験開始前に原因菌が DRPM に非感受性（*Stenotrophomonas maltophilia*、*Chlamydia trachomatis*、真菌等）であることが明らかな患者
- ⑨併用禁止薬剤（他の抗菌薬、副腎皮質ホルモン、ヒト免疫グロブリン製剤、コロニー刺激因子製剤、ループ利尿薬、バルブプロ酸ナトリウムおよび他の治験薬）の併用を必要とする患者
- ⑩本治験開始前に他の抗菌薬が投与され、すでに症状が改善しつつある患者
- ⑪本薬の治験に一度組み入れられたことのある患者
- ⑫過去半年以内に他の治験薬が投与された患者
- ⑬高齢のため薬効評価に影響すると考えられる障害を有するか、あるいは有することが予測される患者
- ⑭その他、治験担当医師が本治験の対象として不適当と判断した患者

また、体液・組織内濃度測定試験では前立腺切除術等の手術患者で、抗菌薬の投与を必要とするものとし、同意取得時の年齢が 20 歳以上 79 歳以下の患者とした。なお、次のいずれかに該当する患者は対象から除外することとした。

- ①重篤な心、肝または腎機能障害を有する患者
- ②てんかんの既往歴あるいは中枢神経系障害を有する患者
- ③βラクタム系（カルバペネム系、セフェム系およびペニシリン系など）抗菌薬に薬剤アレルギーの既往のある患者
- ④併用禁止薬剤（他の抗菌薬、ループ利尿薬、バルブ

ロ酸ナトリウムおよび他の治験薬）の併用を必要とする患者

- ⑤本薬の治験に一度組み入れられたことのある患者
- ⑥過去半年以内に他の治験薬が投与された患者
- ⑦その他、治験担当医師が本治験の対象として不適当と判断した患者

2. 投与量および投与方法

使用製剤は、DRPM 250 mg（力価）/バイアルあるいは 500 mg（力価）/バイアルを用いた。

一般臨床試験の用法・用量は、250 mg × 2 回/日、250 mg × 3 回/日および 500 mg × 2 回/日の 3 種のいずれかの用法・用量で、点滴静注（30～60 分間）した。投与期間は 3 日間以上最長 14 日間以内の連続投与とした。用法・用量の選択は疾患、患者の病態に応じて治験担当医師が選択することとした。また、治験薬の薬効評価に影響を与えようと考えられる前述の併用禁止薬剤の使用を禁止し、非ステロイド性消炎鎮痛薬、消炎酵素薬、解熱・鎮痛薬については、治験薬投与開始後、新たに併用することを可能な限り避けることとした。

体液・組織内濃度測定試験の用法・用量は 250 mg または 500 mg を 1 回点滴静注（30～60 分間）した。

いずれの試験においても、患者の申し出あるいは治験担当医師が必要であると判断した場合には、投薬を中止または検体採取を中止し、中止時点で必要な検査、調査等を患者の了承を得たうえで実施することとした。

3. 患者背景、検査・観察項目および方法

1) 患者の背景

一般臨床試験では、治験開始前に、患者の性別（妊娠の有無）、年齢、体重、感染症診断名、基礎疾患・合併症とその重症度、使用前の腎機能とその程度、現病歴、治験薬投与直前の抗菌化学療法、アレルギー既往歴、皮内反応検査の結果等を調査した。

体液・組織内濃度測定試験では、治験開始前に、年齢、体重、診断名（手術名）、基礎疾患・合併症、アレルギー既往歴、皮内反応検査の結果、現病歴、治験薬投与直前の抗菌化学療法等を調査した。

2) 観察・検査項目および実施時期

臨床症状および尿所見について、投与開始日および投与終了（中止）時に、観察・検査を実施した。複雑性膀胱炎、腎盂腎炎、急性細菌性前立腺炎については、UTI 薬効評価基準[第 3 版(追補も含む)]⁶⁾に定める観察日にも同検査を実施した。

3) 細菌学的検査

一般臨床試験では、投与開始前および投与終了（中止）時に、検体が尿の場合、施設において dip slide 法（ウリカルト E[®]）により、24 時間培養後、総菌数を測定し、検体を速やかに集中測定施設である神戸大学医学部保健学科に送付した。また、可能な限り、UTI 薬効評価基準[第 3 版(追補も含む)]に定める日にも実施した。前立腺圧

出液は、シードスワブ2号[®]により採取した検体を同様に集中測定施設に送付した。

集中測定施設においては、菌数測定、細菌の分離同定および DRPM, imipenem (IPM), meropenem (MEPM), ceftazidime (CAZ) に対する感受性測定 (MIC) を日本化学療法学会標準法⁷⁾ (10⁶ CFU/mL) により実施した。

4) 有害事象

自覚症状、他覚所見および臨床検査値の変動について観察した。自覚症状、他覚所見については、投与開始後連日観察することとした。臨床検査値は、DRPM 投与前後の血液一般 [赤血球数, ヘモグロビン, ヘマトクリット, 白血球数, 白血球分類 (一般臨床試験のみ), 血小板数], 肝機能 [GOT, GPT, ALP, 総ビリルビン, γ -GTP, LDH, LAP], 腎機能 (BUN, 血清クレアチニン, β_2 -microglobulin), 血清電解質 (Na, K, Cl), 尿所見 [蛋白, 糖, ウロビリノゲン, 沈渣 (白血球数, 赤血球数, 円柱) (一般臨床試験のみ)] の変動について調査した。

4. 有効性の評価

1) 臨床効果

(1) 治験担当医師による判定

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」、または「判定不能」で判定した。

(2) UTI 薬効評価基準による判定 (以下, UTI 判定)

腎盂腎炎, 複雑性膀胱炎, 急性細菌性前立腺炎については「UTI 薬効評価基準 (第3版, 追補を含む)」に準拠して、膿尿に対する効果, 細菌尿に対する効果, 症状 (発熱, 排尿痛) に対する効果等をもとに総合臨床効果について、「著効」、「有効」、「無効」で判定した。

2) 細菌学的効果

投与前後で菌の推移が検討できた症例について、分離菌の消長をもとに、「消失 (陰性化)」、「減少 (部分消失)」、「菌交代」、「不変」で判定した。検討できない場合を「不明」とした。

5. 安全性の評価

有害事象 (有害症状および臨床検査値異常変動) および概括安全度について評価した。

1) 有害事象

発現した有害症状および臨床検査値異常変動の程度については、被験者の状態、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、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⁸⁾に準じて判定した。また、異常変動の判定は、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⁾」に準じて判定することとした。

なお、治験担当医師は治験薬との因果關係について、「關係がある」、「多分關係がある」、「關係があるかもしれない」、「多分關係がない」、「關係がない」の5段階で判

定した。

本治験においては、因果關係が上記の「關係がある」、「多分關係がある」、「關係があるかもしれない」と判定されたものを本治験薬に起因する副作用 (症状・臨床検査値) として取り扱った。

2) 概括安全度

一般臨床試験では、治験担当医師は、全投与期間を通じて副作用 (症状・臨床検査値) の程度を勘案し、「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]」、または「判定不能」に判定した。

6. 有用性の評価

一般臨床試験では、治験担当医師は、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」、または「判定不能」と評価した。

7. 薬物動態の評価

DRPM の点滴静注開始 60 ~ 160 分後までの間に血液および前立腺組織を同時期に採取して、血漿中および前立腺組織内濃度を塩野義製薬株式会社研究所において Bioassay 法で測定した。なお、症例個々の検体採取時期は治験担当医師が決定することとした。

8. 症例の取り扱い

各症例ごとの判定・評価の妥当性および症例の取り扱いについては、治験総括医師が検討し、最終決定した。

II. 結 果

1. 症例の内訳

一般臨床試験において検討された症例は、1997年2月から1998年3月に全国16医療機関 (Table 1) において、本治験に組み入れられた45例であった。

検討された症例45例のうち、それぞれの評価対象集団における疾患別症例 (Table 2) のうち担当医による有効性評価対象は32例, UTI 判定の評価対象は20例であり、安全性評価対象は副作用 (症状) および概括安全度は40例, 副作用 (臨床検査値) は39例, 有用性評価対象は34例であった。

有効性評価対象から除外された13症例の内訳は、対象外疾患1例, 本薬の治験参加歴あり2例, 薬剤 (ペニシリン) アレルギー歴あり2例, 投与前菌陰性5例, 投与前真菌検出1例, 投与日数不足 (1日で中止・患者の申し出) 1例, 処置違反 (治験薬投与中 TUR-P 施行) 1例であった。

副作用 (症状) および概括安全度評価対象から除外された5症例の内訳は、対象外疾患1例, アレルギー歴の既往あり2例および本薬の治験参加歴あり2例であった。

副作用 (臨床検査値) の評価対象から除外された6症

Table 1. Institutions and investigators taking part in clinical study

Institution	Investigator
Sapporo Medical University School of Medicine	Masahiro Yanase
The Jikei University School of Medicine	Hiroshi Kiyota, Jun Madarame
The University of Tokyo Faculty of Medicine	Tetsuo Ueki
Musashino Red Cross Hospital	Hiroshi Nito, Yasushi Nagase
Tokyo Kyosai Hospital	Akira Kimura, Masahiko Yoshida
Tokai University School of Medicine	Masatoshi Tokunaga
Tokai University Ooiso Hospital	Aiichirou Masuda
St. Marianna University School of Medicine	Kazuhiko Makizumi, Shigehito Nishida
Fujita Health University School of Medicine	Masaki Horiba, Takahiro Maruyama
Gifu University School of Medicine	Satoshi Ishihara
Hyogo Prefectural Rehabilitation Center	Atsushi Sengoku, Maki Miyama
Nishiwaki Municipal Hospital	Takahiro Iwamoto
Hyogo Prefectural Kakogawa Hospital	Hirokazu Tanaka
Okayama University Medical School	Yoshitsugu Nasu
Okayama Saiseikai General Hospital	Nobuyuki Akazawa
Hiroshima Municipal Hospital	Takaharu Ichikawa

Isolation and identification of bacteria in urine and measurement of MIC for each isolate:
Kobe University School of Medicine Faculty of Health Sciences, Nobumasa Kataoka

例の内訳は、上記 5 症例の他に、1 回投与(250 mg)のみで中止した 1 例であった。

有用性の評価対象から除外された 11 症例の内訳は、有効性および概括安全度のいずれかの評価対象より除外された症例は 13 例あったが、そのうち有効性の評価対象から除外されたものの、副作用(症状・臨床検査値)発現のため概括安全度が採用になった 2 例を除く 11 例であった。

有効性評価対象 32 例から、細菌性精巣上体炎 5 例、および「UTI 薬効評価基準(第 3 版, 追補を含む)」の選択基準に合致しない 7 例の計 12 例を除いた 20 例が UTI 判定による評価対象となった。7 例の内訳は、急性単純性腎盂腎炎では投与前膿尿検査未実施 1 例、複雑性膀胱炎では投与前菌数不足 1 例、投与後膿尿検査未実施 1 例、複雑性腎盂腎炎では投与前菌数不明 1 例、投与後膿尿検査日のずれ 1 例、急性細菌性前立腺炎では投与日数不足 2 例であった。

一方、体液・組織内濃度測定試験として検討された症例は、1997 年 2 月から 1998 年 1 月に東海大学、聖マリアンナ医科大学、神戸大学、佐賀県立病院好生館において、本試験に組み入れられた 14 例で、「投与方法違反(点滴時間 70 分間)」の 1 例を除いた 13 例を評価対象とした。安全性の評価項目である副作用(症状)の評価対象は、上記の「投与方法違反(点滴時間 70 分間)」の 1 例を除く 13 例であり、副作用(臨床検査値)の評価対象は、上記の「投与方法違反(点滴時間 70 分間)」の 1 例と「投与前臨床検査実施日のずれ」の 1 例を除く 12 例であった。

2. 背景因子

1) 患者背景因子

一般臨床試験の有効性評価対象(Table 3)の性別は男性 25 例、女性 7 例、年齢は 23~79 歳で平均年齢は 62.1 歳であった。1 日投与量は 32 例中 24 例が 250 mg × 2 回/日であり、特に複雑性腎盂腎炎および複雑性膀胱炎において 250 mg × 2 回/日投与の占める割合(20 例中 19 例)が高く、一方、急性細菌性前立腺炎および細菌性精巣上体炎では 250 mg × 3 回/日あるいは 500 mg × 2 回/日投与が多かった。

体液・組織内濃度測定試験のいずれの症例(Table 4)も前立腺肥大症の患者に対する経尿道的前立腺切除術により前立腺組織が採取された。年齢は平均 69.9 歳(最小値 61 歳、最大値 75 歳)であり、体重は平均 59.2 kg(最小値 46.0 kg、最大値 69.5 kg)であった。前立腺肥大症以外の基礎疾患・合併症は「無」が 11 例、「有」が 2 例で、うち 1 例は「血小板機能異常症」で他の 1 例は「高血圧および胃潰瘍」であった。治験薬投与直前の抗菌化学療法は、13 例全例が「無」であった。

2) 投与開始前の分離菌

一般臨床試験の有効性評価対象における投与開始前の分離菌(38 株)のうち、MIC が測定された 34 株について DRPM, IPM, MEPM, CAZ の MIC 累積曲線を算定した。グラム陽性菌に対する抗菌力(Fig. 1)は、IPM, DRPM, MEPM, CAZ の順で強く、一方、グラム陰性菌に対する抗菌力(Fig. 2)は、MEPM, DRPM, IPM, CAZ の順で強かった。

3. 臨床効果

1) 治験担当医師による判定

一般臨床試験の有効性評価対象 32 例における治験担

Table 2. Case distribution

No. of patients enrolled		No. of patients evaluated	
Acute uncomplicated pyelonephritis	3	Acute uncomplicated pyelonephritis	1
Complicated pyelonephritis	13	Complicated pyelonephritis	9
Complicated cystitis	15	Complicated cystitis	11
Acute prostatitis	8	Acute prostatitis	6
Epididymitis	6	Epididymitis	5
Total	45	Total	32
		Clinical efficacy^{a)}	
		Acute uncomplicated pyelonephritis	0
		Complicated pyelonephritis	7
		Complicated cystitis	9
		Acute prostatitis	4
		Total	20
		Overall clinical efficacy^{b)}	
		Acute uncomplicated pyelonephritis	3
		Complicated pyelonephritis	11
		Complicated cystitis	13
		Acute prostatitis	7
		Epididymitis	6
		Total	40
		Adverse events (symptoms)	
		Acute uncomplicated pyelonephritis	3
		Complicated pyelonephritis	11
		Complicated cystitis	12
		Acute prostatitis	7
		Epididymitis	6
		Total	39
		Abnormal laboratory findings	
		Acute uncomplicated pyelonephritis	3
		Complicated pyelonephritis	11
		Complicated cystitis	13
		Acute prostatitis	7
		Epididymitis	6
		Total	40
		Overall safety	
		Acute uncomplicated pyelonephritis	3
		Complicated pyelonephritis	11
		Complicated cystitis	13
		Acute prostatitis	7
		Epididymitis	6
		Total	40
		Usefulness	
		Acute uncomplicated pyelonephritis	1
		Complicated pyelonephritis	9
		Complicated cystitis	12
		Acute prostatitis	7
		Epididymitis	5
		Total	34

^{a)} Urologist evaluation

^{b)} Criteria of Japanese UTI Committee

当医師判定による臨床効果(「著効」または「有効」と判定された症例)は、疾患別で見ると、急性単純性腎盂腎炎は1例中1例、複雑性腎盂腎炎は9例全例、複雑性膀胱炎は11例中9例(81.8%)、急性細菌性前立腺炎は6例中3例、細菌性精巣上体炎は5例全例であり、全体の有効率は84.4%(27/32例)であった(Table 5)。

2) UTI 判定

一般臨床試験においてUTI基準により判定した複雑性尿路感染症(腎盂腎炎:7例、膀胱炎:9例)および急性細菌性前立腺炎(4例)における総合臨床効果は、前者

の有効率100.0%(16/16例)、また、後者では「著効」2例、「有効」2例と良好な成績であった(Tables 6, 7)。

UTI疾患病態群別の症例数は第3群(単数菌の上部尿路感染)、第4群(単数菌の下部尿路感染)が各6例、第6群(カテーテル非留置の複数菌感染)が3例、第1群(カテーテル留置の単数菌感染)が1例であった(Table 8)。用法・用量との関係では第6群の1例で500mg×2回/日投与であった以外、他の15例はいずれも250mg×2回/日投与であり、後者の用法・用量でいずれの疾患病態群に対しても十分な臨床効果が得られていた。

Table 3. Patient profiles in clinical study

Parameters		No. of patients	Uncomplicated UTI	Complicated UTI			Acute prostatitis	Epididymitis
			Acute pyelonephritis	Pyelonephritis	Cystitis	Subtotal		
Gender	Male	25		5	9	14	6	5
	Female	7	1	4	2	6		
Age (yr)	Mean	62.1		63.4	62.1	62.7	59.7	
	SD	15.2		12.2	15.5	13.8	15.9	
	Maximum	79.0		77.0	77.0	77.0	74.0	79.0
	Median	67.5	72.0	67.0	66.0	66.5	63.0	70.0
	Minimum	23.0		40.0	33.0	33.0	33.0	23.0
Underlying disease	No	6	1				3	2
	Yes	26		9	11	20	3	3
Chemotherapy just before treatment	No	27	1	7	10	17	5	4
	Yes	5		2	1	3	1	1
Daily dosage	250 mg × 2	24	1	8	11	19	2	2
	250 mg × 3	5					2	3
	500 mg × 2	3		1		1	2	
Duration of therapy (days)	-2	0						
	3-6	20		8	9	17	2	1
	7-8	11	1	1	2	3	3	4
	9-15	1					1	

Table 4. Patient profiles in pharmacokinetic study

Parameters		No. of patients
Gender	Male	13
	Female	
Age (yr)	60-69	5
	70-79	8
	Mean	69.9
	SD	4.9
	Minimum	61.0
	Median	72.0
	Maximum	75.0
Body weight (kg)	40-49	1
	50-59	6
	60-69	6
	Mean	59.2
	SD	6.3
	Minimum	46.0
	Maximum	69.5
Underlying disease and complication	No	11
	Yes	2
Chemotherapy just before treatment	No	13
	Yes	

3) 疾患別 1 日投与量別臨床効果

一般臨床試験の有効性評価対象 32 例においては、全体の約 7 割が 250 mg × 2 回/日投与で検討され、この用法・用量における臨床効果は疾患全体で有効率 87.5% (21/24 例) であった (Table 9)。特に複雑性尿路感染症

(腎盂腎炎・膀胱炎) については 20 例中 19 例が 250 mg × 2 回/日投与で検討され、その有効率は 89.5% (17/19 例) であった。

4) 分離菌別臨床効果

一般臨床試験の有効性評価対象 32 例における投与開

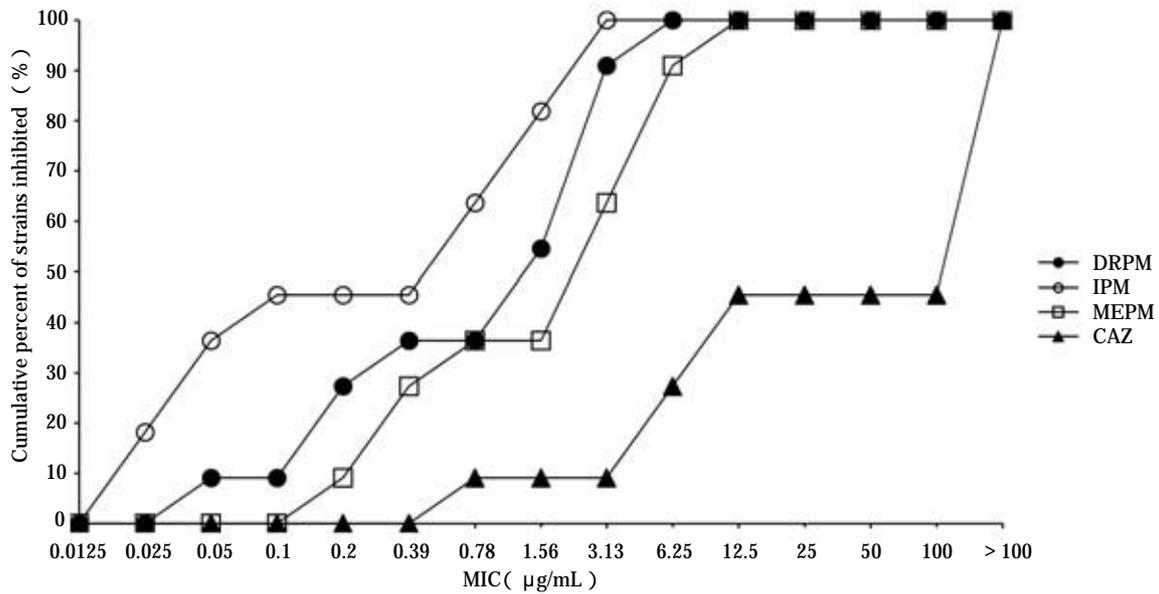


Fig. 1. Sensitivity distribution of clinical isolates of gram-positive bacteria (11 strains)

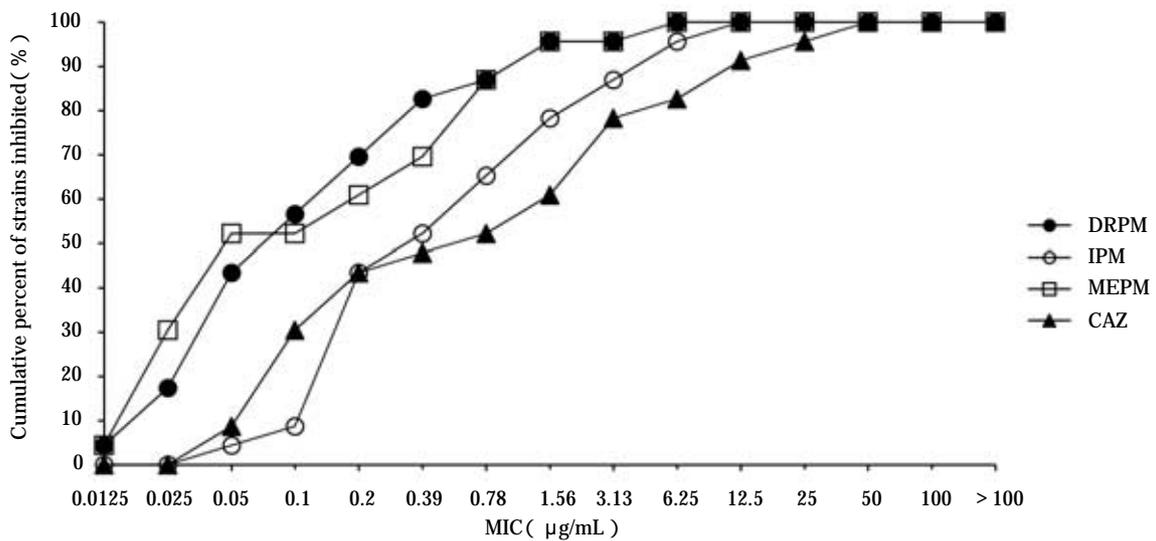


Fig. 2. Sensitivity distribution of clinical isolates of gram-negative bacteria (23 strains)

Table 5. Clinical efficacy judged by attending urologists

Diagnosis	No. of patients	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy ^{a)} (%)	95% confidence interval of efficacy
Total	32	6	21	3	2	27/32 (84.4)	67.2-94.7
Acute uncomplicated pyelonephritis	1		1			1/1	
Complicated UTI	20	3	15	1	1	18/20 (90.0)	68.3-98.8
Pyelonephritis	9	1	8			9/9	
Cystitis	11	2	7	1	1	9/11 (81.8)	48.2-97.7
Acute prostatitis	6	1	2	2	1	3/6	
Epididymitis	5	2	3			5/5	

^{a)} (Excellent + Good) / No. of patients

Table 6. Overall clinical efficacy in complicated UTI

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect of bacteriuria (%)
	Eliminated	3	8	5	16 (100.0)
Decreased					
Replaced					
Unchanged					
Effect of pyuria (%)	3 (18.8)	8 (50.0)	5 (31.3)	Patient total 16	
Excellent	3 (18.8)			Overall clinical efficacy Efficacy ^{a)} (%) 16/16 (100.0)	
Moderate	13 (81.3)				
Poor					
a) (Excellent + Moderate) / Patient total					
Item	Evaluation index		95% confidence interval of evaluation index (%)		
Overall clinical efficacy	Efficacy (%) 100.0 (16/16)		79.4-100.0		
Effect of pyuria	Normalization (%) 18.8 (3/16)		4.0-45.6		
Effect of bacteriuria	Eradication (%) 100.0 (16/16)		79.4-100.0		

Table 7. Overall clinical efficacy at day 7 in acute prostatitis

Fever and pain on micturition	Resolved			Improved			Persisted			Effect on bacteria	
	WBC	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased	Unchanged	Cleared	Decreased		Unchanged
Bacteriuria	Eliminated	2	1								3
	Decreased										
	Replaced										
	Unchanged		1								
Effect on fever and pain on micturition	4									Patient total 4	
Effect on WBC	2			2							
Excellent	2									Overall clinical efficacy Efficacy ^{a)} 4/4	
Moderate	2										
Poor											

a) (Excellent + Moderate) / Patient total

Item	Evaluation index
Overall clinical efficacy	Efficacy: 4/4
Effect on symptom	Disappearance: 4/4
Effect on WBC	Normalization: 2/4
Effect on bacteriuria	Eradication: 3/4

始前の菌検出例は31例であり、単独菌感染例が25例、複数菌感染例が6例であった (Table 10)。単独菌感染例における主要な菌種はグラム陰性菌では *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, グラム陽性菌では *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus* 属等であった。単独菌感染例における分離菌別臨床効果をみると、*E. coli* 感染例は7例全例、*P. aeruginosa* 感染例は5例中4例、*S. marcescens* 感染例は2例中1例、*S. epidermidis* 感染例は4例全例、*Enterococcus*

属感染例は3例全例が有効以上であり、単独菌感染例全体で88.0% (22/25例) の良好な有効率であった。また、複数菌感染例に対しては「有効」4例、「やや有効」2例であった。

4. 細菌学的効果

一般臨床試験の有効性評価対象32例のうち、投与前後で菌の推移が確認できた28症例の投与開始前の分離菌は、*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* 等のグラム陰性菌8菌種21株、*S. epidermi-*

Table 8. Overall clinical efficacy in complicated UTI classified by type of infection

UTI group ^{a)}	Daily dosage	No. of patients	Excellent	Moderate	Poor	Efficacy ^{b)} (%)
G-1	250 mg × 2	1		1		1/1
G-3	250 mg × 2	6	2	4		6/6
G-4	250 mg × 2	6	1	5		6/6
G-6	250 mg × 2	2		2		2/2
	500 mg × 2	1		1		1/1
Total	250 mg × 2	15	3	12		15/15 (100.0)
	500 mg × 2	1		1		1/1

^{a)} G-1: Monomicrobial UTI with catheter indwelling, G-3: Monomicrobial upper UTI, G-4: Monomicrobial lower UTI, G-6: Polymicrobial UTI with no catheter, ^{b)} (Excellent + Moderate) / No. of patients

Table 9. Clinical efficacy judged by attending urologists related to daily dosage

Diagnosis	Daily dosage	No. of patients	Excellent	Good	Fair	Poor	Excellent + Good	Efficacy ^{a)} (%)	95% confidence interval of efficacy
Total	250 mg × 2	24	5	16	2	1	21	21/24 (87.5)	67.6-97.3
	250 mg × 3	5	0	3	1	1	3	3/5	
	500 mg × 2	3	1	2	0	0	3	3/3	
Acute uncomplicated pyelonephritis	250 mg × 2	1	0	1	0	0	1	1/1	
	250 mg × 3	0	0	0	0	0			
	500 mg × 2	0	0	0	0	0			
Complicated UTI	250 mg × 2	19	3	14	1	1	17	17/19 (89.5)	66.9-98.7
	250 mg × 3	0	0	0	0	0			
	500 mg × 2	1	0	1	0	0	1	1/1	
Pyelonephritis	250 mg × 2	8	1	7	0	0	8	8/8	
	250 mg × 3	0	0	0	0	0			
	500 mg × 2	1	0	1	0	0	1	1/1	
Cystitis	250 mg × 2	11	2	7	1	1	9	9/11 (81.8)	48.2-97.7
	250 mg × 3	0	0	0	0	0			
	500 mg × 2	0	0	0	0	0			
Acute prostatitis	250 mg × 2	2	0	1	1	0	1	1/2	
	250 mg × 3	2	0	0	1	1	0	0/2	
	500 mg × 2	2	1	1	0	0	2	2/2	
Epididymitis	250 mg × 2	2	2	0	0	0	2	2/2	
	250 mg × 3	3	0	3	0	0	3	3/3	
	500 mg × 2	0	0	0	0	0			

^{a)} (Excellent + Good) / No. of patients

dis, *Enterococcus faecalis* 等のグラム陽性菌 5 菌種 13 株で、合計 34 株であった (Table 11)。分離菌別細菌学的効果は、グラム陽性菌の *Corynebacterium* sp. (急性細菌性前立腺炎) の 1 株が持続した以外は、いずれの菌株も投与終了時に消失しており、消失率は 97.1% (33/34 株) であった。

5. 安全性

1) 一般臨床試験

副作用 (症状) として、評価対象 40 例中 3 例 (7.5%) に発疹、皮疹および全身倦怠 (感) がそれぞれ 1 件ずつ

観察された。症状の程度はいずれも軽度であり、投与中止または投与終了後速やかに改善または消失した。

副作用 (臨床検査値) については、評価対象 39 例中 8 例 (20.5%) にみられた。内容は主として GOT, GPT 等の肝機能検査値の異常変動であり、合計 16 件であった。16 件の内訳は GOT 上昇 6 件, GPT 上昇 6 件, γ -GTP 上昇 2 件, ALP 上昇 1 件, 好酸球増多 (症) 1 件であったが、いずれも軽度ないしは中等度であり、重度の変動はなく、投与中止または終了後に改善が確認された。

概括安全度の安全率 (「安全である」例と「ほぼ安全で

Table 10. Clinical efficacy assessed by clinical isolate

Isolate		No. of patients	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy ^{c)} (%)	95% confidence interval	
Monomicrobial infection	GPB ^{a)}	<i>S. epidermidis</i>	4	1	3		4/4		
		<i>S. mitis</i>	1			1	0/1		
		<i>E. faecalis</i>	2		2		2/2		
		<i>E. faecium</i>	1	1			1/1		
		Subtotal	8	2	5	0	1	7/8	
	GNB ^{b)}	<i>E. coli</i>	7	2	5			7/7	
		<i>K. pneumoniae</i>	1	1				1/1	
		<i>S. marcescens</i>	2	1		1		1/2	
		<i>S. rubidaea</i>	1		1			1/1	
		<i>P. mirabilis</i>	1		1			1/1	
<i>P. aeruginosa</i>		5		4		1	4/5		
Subtotal	17	4	11	1	1	15/17 (88.2)	(63.6-98.5)		
Subtotal	25	6	16	1	2	22/25 (88.0)	(68.8-97.5)		
Polymicrobial infection ^{d)}	2 isolates	5		3	2		3/5		
	3 isolates	1		1			1/1		
	Subtotal	6	0	4	2	0	4/6		
Total	31	6	20	3	2	26/31 (83.9)	(66.3-94.5)		

^{a)} Gram-positive bacteria, ^{b)} Gram-negative bacteria, ^{c)} (Excellent + Good) /No. of patients

^{d)} Polymicrobial infection

Number	Isolate
2	<i>E. faecalis</i> , <i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i> , <i>P. fluorescens</i>
	<i>Enterococcus</i> sp., <i>Corynebacterium</i> sp. <i>E. faecalis</i> , <i>P. fluorescens</i> <i>S. epidermidis</i> , <i>K. pneumoniae</i>
3	<i>E. faecalis</i> , <i>C. freundii</i> , <i>K. pneumoniae</i>

Table 11. Bacteriological response

Isolate		No. of strains	Eradicated	Persisted	Eradication ^{c)} (%)	95% confidence interval (%)
GPB ^{a)}	<i>S. epidermidis</i>	5	5		5/5	
	<i>E. faecalis</i>	5	5		5/5	
	<i>E. faecium</i>	1	1		1/1	
	<i>Enterococcus</i> sp.	1	1		1/1	
	<i>Corynebacterium</i> sp.	1		1	0/1	
	Subtotal	13	12	1	12/13 (92.3)	64.0-99.8
GNB ^{b)}	<i>E. coli</i>	8	8		8/8	
	<i>C. freundii</i>	1	1		1/1	
	<i>K. pneumoniae</i>	3	3		3/3	
	<i>S. marcescens</i>	2	2		2/2	
	<i>S. rubidaea</i>	1	1		1/1	
	<i>P. mirabilis</i>	1	1		1/1	
	<i>P. aeruginosa</i>	4	4		4/4	
	<i>P. fluorescens</i>	1	1		1/1	
Subtotal	21	21	0	21/21 (100.0)	83.9-100.0	
Total	34	33	1	33/34 (97.1)	84.7-99.9	

^{a)} Gram-positive bacteria, ^{b)} Gram-negative bacteria, ^{c)} Eradicated/No. of strains

Table 12. Overall safety

Diagnosis	No. of patients	Safe	Nearly safe	Slightly problem with safety	Not safe	Safety ^{a)} (%)	95% confidence interval of safety
Total	40	30	7	3		37/40 (92.5)	79.6-98.4
Acute uncomplicated pyelonephritis	3	3				3/3	
Complicated pyelonephritis	11	8	2	1		10/11 (90.9)	58.7-99.8
Complicated cystitis	13	11	1	1		12/13 (92.3)	64.0-99.8
Acute prostatitis	7	4	2	1		6/7	
Epididymitis	6	4	2			6/6	

^{a)}(Safe + Nearly safe)/No. of patients

Table 13. Usefulness judged by attending urologists

Diagnosis	No. of patients	Markedly useful	Useful	Slightly useful	Useless	Usefulness ^{a)} (%)	95% confidence interval (%)
Total	34	7	20	6	1	27/34 (79.4)	62.1-91.3
Acute uncomplicated pyelonephritis	1	1				1/1	
Complicated UTI	21	3	15	3		18/21 (85.7)	63.7-97.0
	Pyelonephritis	9	1	7	1	8/9	
Cystitis	12	2	8	2		10/12 (83.3)	51.6-97.9
Acute prostatitis	7	1	2	3	1	3/7	
Epididymitis	5	2	3			5/5	

^{a)}(Markedly useful + Useful)/No. of patients

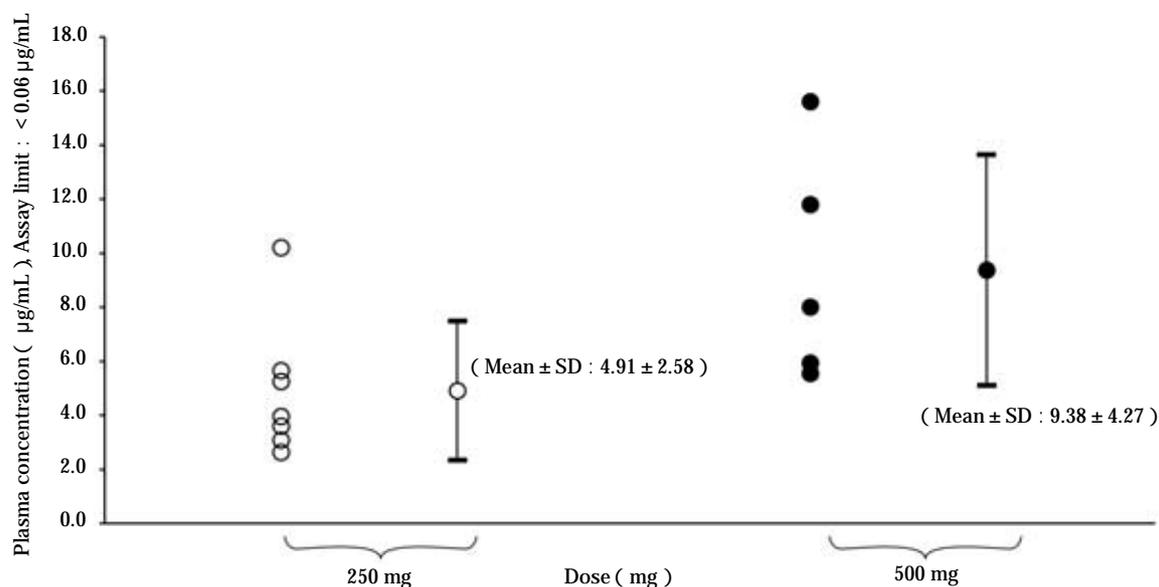


Fig. 3. Plasma concentrations of doripenem.

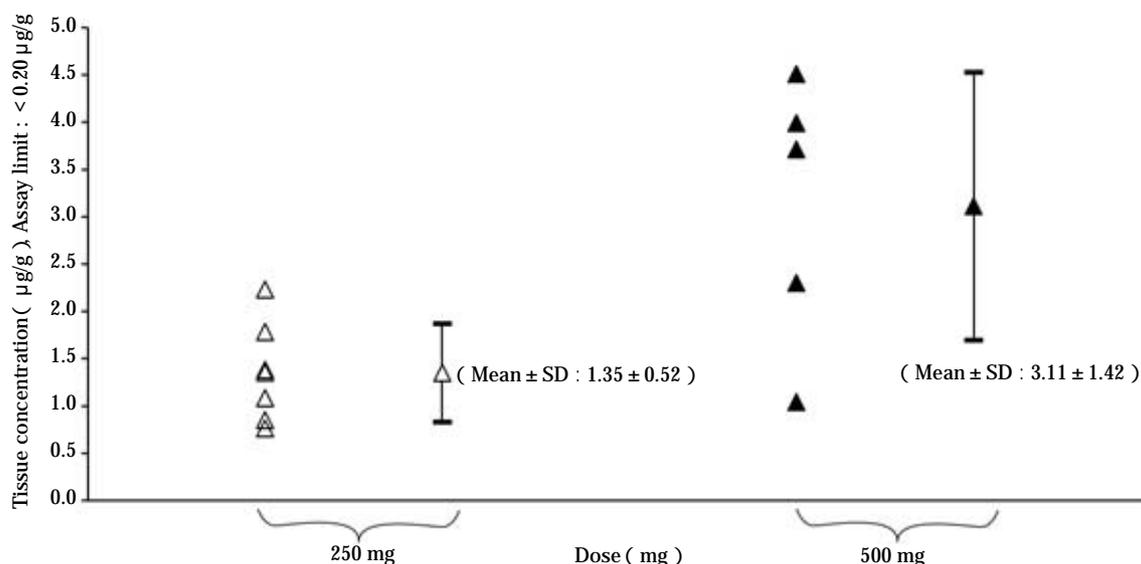


Fig. 4. Tissue concentrations of doripenem.

ある」例)は、92.5% (37/40 例)であった。また、「問題がある」と評価された症例はなかった (Table 12)。

2) 体液・組織内濃度測定試験

副作用(症状)は、評価対象 13 例においてまったくみられなかった。副作用(臨床検査値)は、評価対象 12 例中 1 例(8.3%)に 4 件認められた。4 件の内訳は γ -GTP 上昇, GOT 上昇, GPT 上昇および血清 β_2 ミクログロブリン上昇であったが、いずれも軽度なものであった。

6. 有用性

一般臨床試験の有用率(「きわめて有用」例と「有用」例が占める割合)は、79.4% (27/34 例)であった (Table 13)。

7. 薬物動態

250 mg 投与での 1 症例において、投与開始 160 分後の前立腺組織内濃度が 10.30 $\mu\text{g/g}$ と高値を示し、血漿中濃度に対する前立腺組織内濃度比も 425.6% と非常に高い値を示した。この症例を除いて集計すると、250 mg 投与 7 例での本薬の濃度 (Figs. 3, 4) は、血漿中で 2.64 ~ 10.20 $\mu\text{g/mL}$ 、前立腺組織内で 0.76 ~ 2.23 $\mu\text{g/g}$ であり、前立腺組織内濃度の対血漿中濃度比は、15.0 ~ 72.4% であった。

一方、500 mg 投与 5 例における本薬の濃度は、血漿中で 5.55 ~ 15.60 $\mu\text{g/mL}$ 、前立腺組織内で 1.04 ~ 4.51 $\mu\text{g/g}$ であり、前立腺組織内濃度の対血漿中濃度比は、18.7 ~ 49.9% であった。

III. 考察

一般的にカルバペネム系抗菌薬は β ラクタム系抗菌薬の中でも幅広い抗菌スペクトラムと強い殺菌力に加え、 β ラクターゼに対する高い安定性から、各種感染症に対して幅広く有効であり、重症感染症を含め有用性の高い抗菌薬である。

DRPM は好気性のグラム陽性菌、グラム陰性菌および

嫌気性菌に対して、バランスのとれた強い抗菌力を有し、特に緑膿菌に対しては既存のカルバペネム系抗菌薬よりも強く¹⁻³⁾、ヒトの腎の尿細管の刷子縁に存在する DHP-I に安定で⁴⁾、その大部分が未変化体として腎より排泄されることから、尿路感染症の治療薬としての有用性が期待される。

慢性気道感染症および複雑性尿路感染症患者を対象とした DRPM の前期第 II 相試験での瀬踏みの検討では、250 mg \times 2 回/日は常用量と推定され、最も多く検討された用法・用量であり、他の用法・用量についても、その試験成績より有効性が確認され、カルバペネム系抗菌薬で問題となる中枢神経系の副作用もみられず、安全性においても問題のないことが示唆されている。

1. 一般臨床試験

後期第 II 相試験の本試験では、対象疾患を急性細菌性前立腺炎、細菌性精巣上体炎にも拡大し、前期第 II 相試験で得られた各用法・用量での本薬の有効性、安全性をさらに多くの症例数で検討した。

治験担当医師判定による臨床効果では、急性単純性腎盂腎炎、複雑性腎盂腎炎、複雑性膀胱炎、細菌性精巣上体炎においては、いずれも良好な成績が得られた一方、急性細菌性前立腺炎に対しては 6 例中 3 例が有効以上とやや低かった。

また、複雑性尿路感染症(腎盂腎炎・膀胱炎) 6 例および急性細菌性前立腺炎 4 例に対して行った UTI 判定による総合臨床効果(有効率)は、全例有効以上の成績であった。急性細菌性前立腺炎については、UTI 判定での有効率が治験担当医師による判定よりも高くなっているが、これは治験担当医師判定において、「やや有効」、「無効」と評価された症例が UTI 判定では、投与日数不足により除外されたこと、および UTI 判定時「有効」の 1 例

で症状の消失は認められたが、白血球および細菌が完全に消失にいたらなかったため、治験担当医師判定において「やや有効」と判定された症例があったことによる。

各疾患からの分離菌は尿路感染症において主要な分離菌とされる *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *S. marcescens* 等のグラム陰性菌, ならびに *S. epidermidis*, *E. faecalis* 等のグラム陽性菌であったが, これらの単独菌感染例に対し本薬は全体で 88.0% (22/25 例) の高い有効率を示し, *P. aeruginosa* 感染例にも 5 例中 4 例が有効以上であった。一方, 複数菌感染例に対しては「有効」4 例, 「やや有効」2 例であり, 「やや有効」と判定された 2 例は, いずれも急性細菌性前立腺炎の症例であった。そのうち 1 例は, *P. aeruginosa* および *Pseudomonas fluorescens* による複数菌感染例であり, 分離菌は消失したものの, 症状の改善が十分でなく「やや有効」と判定された症例であった。他の 1 例は *Enterococcus* sp. および *Corynebacterium* sp. による複数菌感染例であり, 症状の改善は認められたものの, *Corynebacterium* sp. が存続し, 前立腺圧出液中白血球数の改善が認められなかったため, 「やや有効」と判定された症例であった。

また, 分離された 13 菌種, 34 株に対する細菌学的効果 (消失率) は, 97.1% (33/34 株) であり, 消失しなかった 1 株は急性細菌性前立腺炎の「やや有効」例で分離された *Corynebacterium* sp. のみであった。

本薬の非臨床試験での上記分離菌に対する *in vitro* 抗菌力は MIC₉₀ 値で 0.05 ~ 25 μg/mL¹²⁾ であるが, 今回の分離菌で測定した本薬の抗菌力 (MIC 値) もおおむねこの範囲であり, これらの基礎的抗菌力が今回の良好な成績に反映したものと考えられた。

本治験で検討された用法・用量は 250 mg × 2 回/日, 250 mg × 3 回/日および 500 mg × 2 回/日の 3 種の用法・用量であったが, 検討症例の 75% は 250 mg × 2 回/日投与であった。特に複雑性尿路感染症 (腎盂腎炎・膀胱炎) で, 250 mg × 2 回/日投与の占める割合が高く, 治験担当医師による臨床効果 (有効率 89.5%) および UTI 判定による総合臨床効果 (有効率 100.0%) とともに満足できる成績であった。250 mg × 3 回/日および 500 mg × 2 回/日投与については, 主として急性細菌性前立腺炎および細菌性精巣上体炎に対して選択されており, これは両疾患では一般的に強い臨床症状・所見を呈することが多いため早期の症状消褪を目的としたことが, 用法・用量の選択に影響したものと考えられた。

安全性に関しては, 今回検討した本薬の 250 mg × 2 回/日, 250 mg × 3 回/日および 500 mg × 2 回/日投与において認められた副作用 (症状) および副作用 (臨床検査値) はいずれも類薬のカルバペネム系抗菌薬で報告されている範囲の内容であり, 重篤なものはなく, また中枢神経系や本薬に特異的な副作用も認められなかった。

以上より, 本薬は *E. faecalis* や *P. aeruginosa* を含む

広範囲のグラム陽性ならびに陰性菌を分離菌とする泌尿器科領域感染症に対し, 前期第 II 相試験で常用量と推定した 250 mg × 2 回/日投与により, その基礎的抗菌力を反映した臨床効果 (有効率 87.5%) を示すことが明らかとなった。また, 強い臨床症状・所見を呈することが多い急性細菌性前立腺炎および細菌性精巣上体炎では, 患者の病態等に応じて 250 mg × 3 回/日, 500 mg × 2 回/日投与を考慮することにより, 予期する臨床効果が得られるものと考えられた。

2. 体液・組織内濃度測定試験

一般臨床試験において検討した急性細菌性前立腺炎に対する臨床効果を予測するために, 前立腺切除術等の手術患者を対象として本薬 250 mg または 500 mg を 1 回点滴静注し, 本薬の血漿中および前立腺組織内濃度を測定することにより, 本薬の前立腺組織への移行性を検討した。

薬物動態評価対象 13 例中, 250 mg 投与が 8 例, 500 mg 投与が 5 例であった。本薬 250 mg ならびに 500 mg 投与後における本薬の濃度は, 血漿中および前立腺組織内で, それぞれ 2.64 ~ 10.20 μg/mL, 5.55 ~ 15.60 μg/mL, および 0.76 ~ 2.23 μg/g, 1.04 ~ 4.51 μg/g で, 両投与群間で用量依存性がうかがえる濃度差を示していた。前立腺組織内濃度の対血漿中濃度比は, それぞれ 15.0 ~ 72.4%, 18.7 ~ 49.9% であった。

本薬の類薬であるカルバペネム系抗菌薬である IPM/cilastatin (CS) および MEPM の前立腺肥大症患者の前立腺組織への移行性はすでに報告されている^{10,11)}。このうち前立腺炎の適応症を有している IPM/CS と本薬との成績をみると, IPM/CS 500 mg (N = 4) 投与後の血漿中濃度および前立腺組織内濃度は, それぞれ 5.8 ~ 52.4 μg/mL および 1.2 ~ 9.8 μg/g で, 前立腺組織濃度の対血漿中濃度比は 18.7 ~ 29.4% であり, 前述の本薬 500 mg 投与後の前立腺組織内への移行性は, ほぼ同程度である。

安全性に関して, 副作用 (症状) はまったく認められず, 副作用 (臨床検査値) についても特別問題となるものはなかった。

以上述べたように, 本薬は, 今回検討した 250 mg および 500 mg の単回投与で, 前立腺組織への比較的良好的な移行性を示したことから, 急性細菌性前立腺炎に対して有用な薬剤であることが確認された。

3. まとめ

以上の一般臨床試験と体液・組織内濃度測定試験の成績より, DRPM は泌尿器科領域感染症の分離菌に対する基礎的抗菌力および良好な前立腺への組織移行性を反映し, 尿路感染症および男性副性器感染症 (急性前立腺炎, 細菌性精巣上体炎) に優れた有効性を示すことが確認された。また, 安全性においても問題なく, 泌尿器科領域感染症の治療において有用性の高い薬剤であることが示唆された。

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。日治療会誌 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。日治療会誌 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) Mori M, Hikida M, Nishihara T, et al: Comparative stability of carbapenem and penem antibiotics to human recombinant dehydropeptidase-I. J Antimicrob Chemother 37: 1034 ~ 1036, 1996
- 5) 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) UTI 研究会(代表 大越正秋): UTI 薬効評価基準(第 3 版) 追補。Chemotherapy 39: 894 ~ 933, 1991
- 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: 「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。日治療会誌 43(11) 巻頭, 1995
- 9) 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。Chemotherapy 39: 687 ~ 689, 1991
- 10) 伊藤康久, 武田明久, 兼松 稔, 他: カルバペネム系抗菌剤 Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) のヒト腎・前立腺移行および複雑性尿路感染症に対する有用性について。Chemotherapy 33 (Suppl 4) 825 ~ 833, 1985
- 11) 後藤俊弘, 川原元司, 牧之瀬信一, 他: 尿路感染症における Meropenem の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 40 (Suppl 1) 620 ~ 630, 1992

Late phase II study of doripenem in urological infections

Sadao Kamidono

Department of Urology, Kobe University, School of Medicine,
7 5 1 Kusunoki-cho, Chuo-ku, Kobe, Hyogo, Japan

We conducted an open-label clinical study to determine the efficacy, safety, and dosage and administration of doripenem (DRPM), a new carbapenem antibiotic for injection, in patients with infection in urology. We also conducted a pharmacokinetic study to determine the distribution of DRPM in prostate tissue.

1. Efficacy

In the open-label clinical study, DRPM was evaluated in one patient with acute uncomplicated pyelonephritis, nine with complicated pyelonephritis, 11 with complicated cystitis, six with acute prostatitis, and five with epididymitis. DRPM was administered at a dose of 250 mg, b.i.d., 250 mg, t.i.d., or 500 mg, b.i.d. for 3 to 14 days. Clinical efficacy judged by attending urologists was 84.4% (27/32), and for the dosage regimen used for the largest cohort of patients (250 mg, b.i.d.) was 87.5% (21/24).

Based on criteria of the Japanese UTI Committee, overall clinical efficacy for complicated urinary tract infection (pyelonephritis, cystitis) was 100.0% (16/16).

Bacteriologically, eradication for 34 bacterial strains (13 gram-positive and 21 gram-negative) isolated prior to initiation of treatment was 97.1%.

2. Pharmacokinetics

In the pharmacokinetic study, DRPM was administered to prostatectomy patients at a single dose of 250 mg or 500 mg. Blood and prostate tissue samples were collected within 60 to 160 minutes of the start of administration. Prostate tissue concentration was 0.76-2.23 $\mu\text{g/g}$ in the 250 mg group and 1.04-4.51 $\mu\text{g/g}$ in the 500 mg group.

3. Safety

In the open-label clinical study, adverse drug reactions (symptoms) occurred in three of 40 patients (7.5%) and adverse drug reactions (abnormal laboratory findings) in eight of 39 (20.5%). In the pharmacokinetic study, adverse drug reactions (abnormal laboratory findings) occurred in one of 12 patients (8.3%), with no adverse drug reactions (symptoms) reported in any of the 13 patients. No serious or clinically significant event was reported in either study.

These results suggest that DRPM is well distributed in prostate tissue and useful for urological infection treatment.