

【臨床試験】

複雑性尿路感染症に対する doripenem の用量検討

守殿 貞夫¹⁾・荒川 創一¹⁾・公文 裕巳²⁾・松本 哲朗³⁾
 中島 光好⁴⁾・片岡 陳正⁵⁾・嶋田甚五郎⁶⁾

¹⁾神戸大学医学部泌尿器科学教室*

²⁾岡山大学医学部泌尿器科学教室

³⁾九州大学医学部泌尿器科学教室(現 産業医科大学医学部泌尿器科学教室)

⁴⁾浜松医科大学薬理学教室(現 浜松 CPT 研究所)

⁵⁾神戸大学医学部保健学科, ⁶⁾聖マリアンナ医科大学

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

複雑性尿路感染症に対するカルバペネム系抗菌薬 doripenem (DRPM) の臨床推奨量を検討するため、1 回 250 mg 1 日 2 回投与 (250 mg 投与群) を推定臨床推奨量とし、1 回 500 mg 1 日 2 回投与 (500 mg 投与群) との対比による用量検討試験を実施した。患者条件は UTI 薬効評価基準 (第 3 版) に合致した投与前膿尿 5 WBCs/hpf 以上、投与前細菌尿 10^4 CFU/mL 以上を有する同意取得時年齢が 20 歳以上 79 歳以下の入院患者とした。ただし、前立腺術後症例については術後 6 カ月以上経過した患者とし、カテーテル留置の患者は対象外とした。臨床推奨量の確認において、250 mg 投与群の総合臨床効果 (有効率) は 97.4% であり、95% 信頼区間は 86.2 ~ 99.9% であった。この有効率は本治験で想定した有効率 90% に対する 95% 信頼区間 (78.6 ~ 98.3%) の下限値を下回らず、想定有効率を上回る成績であった。また、500 mg 投与群との比較において、主要評価項目である総合臨床効果 (有効率) は 250 mg 投与群では 97.4% (37/38 例)、500 mg 投与群では 96.9% (31/32 例) であり、2 群間で有意差は認められなかった ($p = \text{near } 1$)。副次的評価項目の膿尿効果の正常化率 (250 mg 投与群: 60.5%, 500 mg 投与群: 75.0%)、細菌尿効果の陰性化率 (250 mg 投与群: 94.7%, 500 mg 投与群: 84.4%)、細菌学的効果の消失率 (250 mg 投与群: 95.7%, 500 mg 投与群: 97.7%)、治験担当医師の臨床効果の有効率 (250 mg 投与群: 94.7%, 500 mg 投与群: 84.4%) のいずれも 2 群間で有意差は認められなかった。これらの結果から、250 mg 投与群は 500 mg 投与群に比して遜色のない有効性をもつと考えられた。安全性については、副作用 (症状) の発現率は 250 mg 投与群で 4.9%、500 mg 投与群で 2.9%、副作用 (臨床検査値) の発現率は 250 mg 投与群で 15.4%、500 mg 投与群で 15.2% であり、いずれも 2 群間で有意差は認められなかった。

以上の結果より、90% の想定有効率を上回った 250 mg 投与群の有効率 97.4% の成績とその推定精度ならびに 500 mg 投与群との対比の結果を加味して、DRPM の 1 回 250 mg 1 日 2 回投与は複雑性尿路感染症に対する臨床推奨量として妥当であると判断した。

Key words: doripenem, complication, urinary tract infection, clinical efficacy, dose finding trial

Doripenem (DRPM, 一般名: ドリペネム水和物) は塩野義製薬株式会社が創製・開発された新規の注射用カルバペネム系抗菌薬であり、4 位にメチル基と 3 位にスルファモイルアミノメチル置換ピロリジニルチオ基を有している (Fig. 1)。

DRPM は好気性のグラム陽性菌、好気性グラム陰性菌および嫌気性菌に対して、幅広い抗菌スペクトルとバランスのとれた強い抗菌力を有し^{1,2)}、特に *Pseudomonas aeruginosa* に対しては、既存のカルバペネム系抗菌薬の中で最も強い抗菌力を有することが特徴である³⁾。また、各種動物およびヒトの腎デヒドロペプチダーゼ I (DHP-I) に安定であること⁴⁾に加

え、中枢神経作用がきわめて弱いことが確認されている。

さらに、DRPM の薬物動態⁵⁾は、点滴終了時 (30 分) にピークに達し (250 mg 投与時 18.1 $\mu\text{g/mL}$, 500 mg 投与時 33.1 $\mu\text{g/mL}$) 血中半減期は約 1 時間であった。未変化体の累積尿中回収率 (0 ~ 24 時間) はいずれの用量においても約 75% と腎排泄型であり、尿路感染症に対して有用な薬剤と考えられた。

DRPM は前臨床試験ならびに第 I 相試験⁵⁾においてその安全性が確認され、内科・泌尿器科領域の各種細菌感染症を対象に前期第 II 相臨床試験⁶⁾が実施された。その結果、複雑性尿

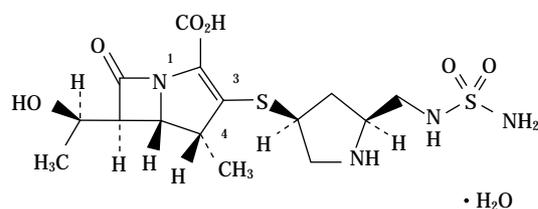


Fig. 1. Chemical structure of doripenem.

路感染症に対して1日500 mg(分2)を中心とした1日250~1,000 mg(分2~3)投与により, UTI 薬効評価基準(第3版)(以下 UTI 基準)による総合臨床効果(有効率)は94.0%(30/32例), 治験担当医師による臨床効果(有効率)は97.1%(33/34例)と優れた有効性と満足すべき安全性が得られた。

今回, 複雑性尿路感染症を対象に, 臨床推奨量の検討として1回250 mg 1日2回投与を推定臨床推奨量とし, 1回500 mg 1日2回投与との対比による用量検討試験を実施したので, その成績を報告する。

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(GCP)」を遵守して実施した。

I. 対象と方法

1. 試験のデザイン

本試験は対照薬を置かず, DRPMの推定臨床推奨量1回250 mg 1日2回投与と推定臨床最高用量1回500 mg 1日2回の並行デザインによる群間比較であり, 無作為割付けによる二重盲検法にて全国30施設(Table 1)で, 1997年2月~1998年4月に実施された多施設共同試験である。

2. 対象

対象疾患は尿路に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症とし, 患者条件はUTI基準に合致した投与前膿尿5 WBCs/hpf以上, 投与前細菌尿 10^4 CFU/mL以上を有する同意取得時年齢が20歳以上79歳以下の入院患者とした。ただし, 前立腺術後症例については術後6カ月以上経過した患者とし, カテーテル留置の患者については対象外とした。

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*, 真菌等)であることが明らかな患者

⑨併用禁止薬[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, パルプロ酸ナトリウム(抗てんかん薬)および他の治験薬]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

3. 患者の同意

治験担当医師は, 本治験の実施に先立ち, 説明文書をもとにGCPで定める説明事項を被験者に説明し, 自由意思による治験参加の同意を被験者本人から文書で得た。

4. 治験薬および薬剤の割付け

治験薬剤は下記の2群とした。

①1回250 mg 1日2回投与群(以下250 mg投与群):

DRPM 250 mg(力価)/バイアル

②1回500 mg 1日2回投与群(以下500 mg投与群):

DRPM 500 mg(力価)/バイアル

いずれの投与群も同一バ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。なお, 結果として期間中Emergency Keyの開封は行われていない。

5. 投与方法

治験担当医師はDRPMの皮内反応検査結果が陰性であることを確認したうえで, 治験薬1バイアルに日局生理食塩液10 mLを加えて溶解し, さらに日局生理食塩液で希釈して100 mL以上(100~300 mL)とし, 1日2回点滴静注(30~60分間)することとし, 投与期間はUTI基準に従い5日間連続投与とした。

治験薬の薬効評価に影響を与えられとされる前述の併用禁止薬の併用を禁止し, 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は避けることとした。

被験者が投与の中止を申し出た場合, 治験担当医師が投与開始後に対象から除外すべきである条件を有すると判断した場合, 有害事象の発現や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は, 治験薬の投与を中

Table 1. Institutions and investigators taking part

Institution	Investigator
Kobe University School of Medicine	Takashi Matsui
Kawachi General Hospital	Masayuki Kuwayama
Hyogo Prefectural Rehabilitation Center	Atsushi Sengoku
Yodogawa Christian Hospital	Minoru Hazama
National Hospital Organization Kobe Medical Center	Keiichi Umezu
Saiseikai Hyougoken Hospital	Kenji Minayoshi
Shakaihoken Kobe Central Hospital	Noboru Ito
Akashi Municipal Hospital	Satoshi Ohbe
Nishiwaki Municipal Hospital	Nobuo Kataoka
Kasai Municipal Kasai Hospital	Takehiro Izumi
Hyogo Prefectural Kakogawa Hospital	Osamu Matsumoto
Nippon Steel Hirohata Hospital	Akira Fujii
Sanda Municipal Hospital	Gaku Kawabata
Okayama University Medical School	Yoshitsugu Nasu
Tottori Municipal Hospital	Shunji Hayata
Jyuzen General Hospital	Satoshi Uno
Okayama Central Hospital	Shin Irie
Okayama Saiseikai General Hospital	Nobuyuki Akazawa
Tsuyama Central Hospital	Teruaki Akaeda
Mitoyo General Hospital	Bunzo Suyama
Hiroshima Municipal Hospital	Taiichiro Josen
Mihara Red Cross Hospital	Yoshio Nishitani
Kyushu University Faculty of Medicine	Tetsuro Matsumoto
Kyushu Rosai Hospital	Kenji Ito
JR Kyushu Hospital	Yasuki Sakamoto
Saiseikai Yahata Hospital	Shinichi Sato
Kitakyushu Municipal Wakamatsu Hospital	Takuya Amano
Hiroshima Red Cross Hospital & Atomic-Bomb Survivors Hospital	Hiroshi Hirata
Moji Rosai Hospital	Hiroshi Kuramoto
Miyazaki Prefectural Miyazaki Hospital	Masaru Minota

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

止し、中止時点で所定の観察・検査を可能な限り実施することとした。

6. 検査・観察項目および方法

1) 患者の背景

治験開始前に、被験者のイニシャル、カルテ No.、性別(妊娠の有無)、年齢、体重、感染症診断名、基礎疾患(疾患名・手術・残尿)、カテーテル留置(留置箇所、導尿、抜去・交換・挿入、洗浄)、体内留置カテーテル、自己導尿、尿路以外の合併症とその重症度、使用前の腎機能とその程度、アレルギー既往歴、皮内反応検査の結果、現病歴、治験薬投与直前の化学療法等を調査した。

2) 自覚症状、他覚所見および尿細菌培養

UTI 基準に準拠し、投与開始前、投与開始翌日の朝と投与終了(中止)後に、尿沈渣鏡検[白血球数、赤血球数、細菌(桿菌・球菌)]および尿細菌培養を実施し、最高体温、排尿痛、頻尿、残尿感を観察した。

尿細菌培養については施設定量培養とは別に、ウリカルト E[®]を用いた dip slide 法により、神戸大学医学部保健学科において、尿中細菌の分離・同定を集中的に実施

した。また、各分離菌の DRPM, imipenem (IPM), meropenem (MEPM) および ceftazidime (CAZ) に対する感受性測定 (MIC) を日本化学療法学会標準法⁸⁾ (10⁶ CFU/mL) に従い測定した。

3) 臨床検査

投与開始時および投与終了(中止)時に、一般血液検査(赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数とその分類、血小板数)、肝機能検査[GOT (AST), GPT (ALT), ALP, 総ビリルビン, γ -GTP], 腎機能検査(BUN, 血清クレアチニン)、尿検査[蛋白、糖、ウロビリノゲン、沈渣(白血球数、赤血球数、円柱)]を実施した。異常変動の有無は、日本化学療法学会「抗菌薬による治験症例における副作用、臨床検査値異常の判定基準⁹⁾」に準じて判定した。

4) 有害事象

治験開始前には認められなかった症状が投与開始後に新たに発現した場合、既存の症状が投与期間中に著しく悪化した場合、または臨床検査において異常変動を認められた場合には、これらを有害事象(有害症状、臨床検査値

Table 2. Reasons for exclusion from efficacy evaluation

Type of exclusion	Reason for exclusion	Treatment group	
		250 ^{a)}	500 ^{b)}
Inappropriate	Administration after contract expiration	1	1
	Disease not indicated		1
	Criteria for underlying disease not met		1
	Criteria for complication not met		1
	Patient required prohibited concomitant drug		1
	Bacteria negative		1
	Infection due to YLO ^{c)}	1	2
Subtotal		2	8
Withdrawal	Did not take enough of study drug for efficacy evaluation	1	
Treatment violation	Intracutaneous reaction test not done	1	
	Test not done as scheduled	1	
Subtotal		2	0
Total		5	8

^{a)}250 mg × 2/day, ^{b)}500 mg × 2/day, ^{c)}Yeast-like organism

異常変動)とし、治験担当医師は速やかに適切な処置を行うとともに、追跡調査を実施し、可能な限り治癒または前値(正常値)に復するまで経過を観察した。

7. 有効性、安全性および有用性の評価

1) 有効性の評価

(1) 症例検討委員会判定

UTI 基準に準拠して、各成績の取り扱いについて協議し、膿尿に対する効果(膿尿効果)、細菌尿に対する効果(細菌尿効果)、総合臨床効果および細菌学的効果の判定を行った。

(2) 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」の4段階または「判定不能」に判定した。

2) 安全性の評価

(1) 有害事象

有害事象の程度は、有害症状と臨床検査値異常変動のそれぞれについて、日本化学療法学会⁹⁾「抗菌薬による治験症例における副作用、臨床検査値異常の判定基準」の一部変更について¹⁰⁾に準じて判定した。

また、治験薬との因果関係を、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、「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(症状・臨床検査値)として扱った。

(2) 概括安全度

治験担当医師は、全投与期間を通じて発現した副作用(症状・臨床検査値)の程度を勘案し、概括安全度を「安全である:副作用(症状・臨床検査値)が認められなかつ

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」の4段階または判定不能に判定した。

3) 有用性の評価

治験担当医師は、有効性および概括安全度を勘案し、左端に「非常に満足」、右端に「非常に不満」と表示された有用性スケール(10 cm)上の適切な位置に「/」印を記載し、有用性を判定した。

8. データの取り扱いと固定

症例検討委員会は治験終了後、割付け表開鍵前に全症例の症例記録を確認し、症例検討委員会判定(膿尿効果、細菌尿効果、総合臨床効果および細菌学的効果)を行うとともに、治験担当医師による評価の妥当性を検討した。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、最終評価とした。また、不完全症例に関しては、GCP 不遵守症例、不完全症例(不適格、中止、脱落、処置違反、処置不遵守)に区分した。

症例検討会における検討を経て、すべてのデータが固定された後、コントローラーより割付け表が開封された。

9. データ解析

統計解析は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 UTI 基準による総合臨床効果について、250 mg 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。また、副次的評価項目についても、同様に算出した。なお、連続スケールで判定される有用性については平均値とその 95% 信頼区間を算出した。また、250 mg

Table 3. Patients assessed

No. of patients evaluated for	Treatment group		Fisher's test
	250 ^{a)}	500 ^{b)}	
Enrollment	43	40	
Clinical efficacy (Intention-To-Treat)	43	40	
Clinical efficacy (Per Protocol Basis)	38	32	Pe = 0.3709
Adverse drug reactions (symptoms)	41	35	Pe = 0.2538
Adverse drug reactions (abnormal laboratory findings)	39	33	Pe = 0.3401
Overall safety	39	34	Pe = 0.5105
Usefulness	38	32	Pe = 0.3709

^{a)} 250 mg × 2/day, ^{b)} 500 mg × 2/day

投与群と 500 mg 投与群の比較においては, Wilcoxon 順位和検定, t 検定, 直接確率計算法, カイ二乗検定を用いた。これらの検定は両側検定で行い, 有意水準は 0.05 とし, 背景因子および投与開始前における他覚所見の分布の均一性検定での有意水準は 0.15 とした。

II. 結 果

1. 治験薬の適合性

治験薬を割付けた後にコントローラーが抜き取った治験薬について, 治験開始前および治験終了時に第三者機関[京都薬科大学微生物学教室(主任:西野武志)]が製剤試験を行い, 割付けの正確性およびその品質を確認した。

2. 症例の内訳

集積症例は 83 例であり, このうち不適格, 中止および処置違反例として評価から除外した 13 例(Table 2)を除く 250 mg 投与群 38 例, 500 mg 投与群 32 例が, 治験実施計画書に適合した有効性評価対象例(PPB)となった(Table 3)。また, 併せて実施した有効性の最大解析対象例(ITT)として不採用症例はなく, 250 mg 投与群 43 例, 500 mg 投与群 40 例となった。

その他の評価対象例数について, 副作用(症状)は不適格および処置違反例の 7 例を除く 250 mg 投与群 41 例, 500 mg 投与群 35 例, 副作用(臨床検査値)は不適格, 中止および処置違反例の 11 例を除く 250 mg 投与群 39 例, 500 mg 投与群 33 例, 概括安全度は不適格および処置違反例 10 例を除く 250 mg 投与群 39 例, 500 mg 投与群 34 例, 有用性は有効性評価対象例と同じ 250 mg 投与群 38 例, 500 mg 投与群 32 例となった(Table 3)。

3. 背景因子

有効性評価対象例での背景因子, 投与開始日の自覚症状・他覚所見および投与開始前の分離菌と MIC 値のそれぞれについて, 2 群間での分布の偏りを点検した。

1) 背景因子および自覚症状・他覚所見

背景因子および自覚症状・他覚所見(Table 4)のうち, 残尿の有無, 頻尿およびウリカルト菌数の 3 項目において有意な偏りが認められたが(p 値はそれぞれ 0.0165, 0.1162, 0.0078), それ以外の項目では有意な偏りは認め

られなかった。

2) 投与前尿中分離菌

投与開始前の分離菌を菌株単位と症例単位で集計し, それぞれについて 2 群間での分布の偏りを点検した結果, 有意な偏りは認められなかった。また, 投与開始前の尿中分離菌(Table 5)をみると, 2 群全体で *Escherichia coli* (25 株), *Klebsiella pneumoniae* (11 株), *Staphylococcus epidermidis* (10 株) が多く分離されていた。

DRPM に対する MIC が測定できた 250 mg 投与群の 46 株, 500 mg 投与群の 41 株に対する MIC 分布について, 2 群間で有意な偏りは認められず, 同等の累積曲線を示した(Fig. 2)。また, DRPM と同時に測定された IPM, MEPM, CAZ の MIC 値の累積曲線も同様に示した(Fig. 3)。

4. 臨床効果

1) 臨床推奨量の確認

PPB における 250 mg 投与群の総合臨床効果(有効率)(Table 6)は 97.4% であり, 95% 信頼区間は 86.2 ~ 99.9% であった。この有効率は本治験で想定した有効率 90% に対する 95% 信頼区間(78.6 ~ 98.3%)の下限値を下回らず, 想定有効率を上回る成績であった。また, この有効率の 95% 信頼区間幅 13.7% は, 想定有効率 90% に対する 95% 信頼区間幅 19.7% 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。さらに, 参考として扱った ITT の結果でも, 250 mg 投与群の有効率は 86.0%(37/43 例)であり, これも想定有効率 90% に対する 95% 信頼区間(78.6 ~ 98.3%)の下限値を上回っていた。

2) 250 mg 投与群と 500 mg 投与群との比較

(1) 総合臨床効果

PPB における総合臨床効果(Table 7)は 250 mg 投与群では著効 22 例, 有効 15 例, 無効 1 例で有効率は 97.4% (37/38 例), 500 mg 投与群では著効 22 例, 有効 9 例, 無効 1 例で有効率は 96.9% (31/32 例)であり, 2 群間に有意差は認められなかった(Pe = near 1)。なお, 残尿の有無, 頻尿およびウリカルト菌数の頻度分布に 2 群間で偏りがみられたため, これらの偏りを調整して総合臨床効果(有効率)を 2 群間で比較した。その結果, 3 項目のい

Table 4. Patient profiles (PPB)

Parameters		250 ^{a)} (%)	500 ^{b)} (%)	Statistical analysis ^{c)}
Gender	Male	20 (52.6)	21 (65.6)	Pe = 0.3336
	Female	18 (47.4)	11 (34.4)	
Age (yr)	20-29	1 (2.6)	2 (6.3)	Pw = 0.6241
	30-39	2 (5.3)	1 (3.1)	
	40-49	5 (13.2)	1 (3.1)	
	50-59	6 (15.8)	3 (9.4)	
	60-69	8 (21.1)	12 (37.5)	
	70-79	16 (42.1)	13 (40.6)	
Diagnosis	Cystitis	27 (71.1)	20 (62.5)	Pe = 0.6100
	Pyelonephritis	11 (28.9)	12 (37.5)	
UTI group	G-3	8 (21.1)	7 (21.9)	Pc = 0.2658
	G-4	23 (60.5)	14 (43.8)	
	G-6	7 (18.4)	11 (34.4)	
Residual urine	No	1 (4.3)	7 (35.0)	Pe = 0.0165 *
	Yes	22 (95.7)	13 (65.0)	
	Not determined	15	12	
Renal function before treatment	Normal	34 (89.5)	31 (96.9)	Pe = 0.3662
	Abnormal	4 (10.5)	1 (3.1)	
Chemotherapy just before treatment	No	35 (94.6)	32 (100)	Pe = 0.4953
	Yes	2 (5.4)		
	Unknown	1		
Maximum body temperature (°C)	< 37.0	25 (65.8)	24 (75.0)	Pw = 0.5500
	37.0	4 (10.5)	2 (6.3)	
	38.0	7 (18.4)	2 (6.3)	
	39.0	2 (5.3)	4 (12.5)	
Urodynia	-	31 (81.6)	23 (71.9)	Pw = 0.5091
	+	3 (7.9)	9 (28.1)	
	++	3 (7.9)		
	+++	1 (2.6)		
Pollakiuria	-	21 (55.3)	22 (68.8)	Pw = 0.1162 *
	+	6 (15.8)	7 (21.9)	
	++	8 (21.1)	3 (9.4)	
	+++	3 (7.9)		
Feeling of residual urine	-	27 (71.1)	26 (81.3)	Pw = 0.2952
	+	7 (18.4)	5 (15.6)	
	++	4 (10.5)		
	+++		1 (3.1)	
Grade of pyuria	±	1 (2.6)	3 (9.4)	Pw = 0.7199
	+	8 (21.1)	6 (18.8)	
	++	12 (31.6)	9 (28.1)	
	+++	17 (44.7)	14 (43.8)	
Grade of bacteriuria (/mL)	10 ⁴	1 (2.6)	3 (9.4)	Pw = 0.0078 *
	10 ⁵	4 (10.5)	9 (28.1)	
	10 ⁶	2 (5.3)	3 (9.4)	
	10 ⁷	30 (78.9)	17 (53.1)	
	> 10 ⁷	1 (2.6)		

^{a)} 250 mg × 2/day, ^{b)} 500 mg × 2/day, ^{c)} Pc: ² test, Pe: Fisher's exact probability,

Pw: Wilcoxon test

* P < 0.15

Table 5. Organisms isolated from urine before treatment (PPB)

Isolate		No. of strains (%)		² test
		250 ^{a)}	500 ^{b)}	
Gram-positive bacteria	<i>S. aureus</i>	1	1	Pc = 0.7724
	<i>S. epidermidis</i>	4	6	
	<i>E. faecalis</i>	5	3	
	other GPB	2	1	
	Subtotal	12 (22.5)	11 (25.6)	
Gram-negative bacteria	<i>E. coli</i>	14	11	
	<i>C. freundii</i>	4	4	
	<i>K. pneumoniae</i>	6	5	
	<i>E. cloacae</i>		2	
	<i>S. marcescens</i>	1	2	
	<i>S. liquefaciens</i>	2		
	<i>P. mirabilis</i>	1	1	
	<i>M. morgani</i>	3		
	<i>P. aeruginosa</i>	2	4	
	<i>P. fluorescens</i>	1	1	
	other GNB	1	2	
	Subtotal	35 (74.5)	32 (74.4)	
Total	47 (100)	43 (100)		

^{a)} 250 mg × 2/day, ^{b)} 500 mg × 2/day

ずれを調整しても2群間で有意差はみられず(p値はそれぞれ0.6932, 0.7177, 0.6641), これらの項目の分布の偏りは本試験の総合臨床効果の比較に影響を及ぼすものではないと判断した。

また,ITTにおける総合臨床効果でも,2群間に有意差は認められなかった(p=0.3962)。さらに,投与開始翌日の観察所見を用いて,膿尿効果,細菌尿効果および総合臨床効果の判定を行ったが,2群間に有意差は認められなかった(p値はそれぞれ0.7533, 0.4526, 0.4023)。

UTI疾患病態群別⁷⁾の総合臨床効果(有効率)(Table 8)において,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)および第6群(カテーテル非留置の複数菌感染)群いずれにおいても,2群間で差は認められなかった。

(2) 膿尿に対する効果

膿尿が正常化した例数(Table 7)は,250 mg投与群で23例(60.5%),500 mg投与群で24例(75.0%)であり,正常化率において,2群間に有意差は認められなかった(Pe=0.2153)。

(3) 細菌尿に対する効果

細菌尿が陰性化した例数(Table 7)は,250 mg投与群で36例(94.7%),500 mg投与群で27例(84.4%)であり,陰性化率において,2群間に有意差は認められなかった(Pe=0.2338)。

(4) 細菌学的効果

投与前尿中分離菌の消失率(Table 9)は,250 mg投与群で95.7%(45/47株),500 mg投与群で97.7%(42/43株)であり,2群間に有意差は認められなかった(Pe=

near 1)。グラム陽性菌およびグラム陰性菌のいずれにおいても,2群ともに90%を超える高い消失率を示した。なお,存続した菌種の内訳は,250 mg投与群で*Enterococcus faecalis*(1株)と*P. aeruginosa*(1株)および500 mg投与群で*S. epidermidis*(1株)であった。

MICと細菌学的効果との関係(Table 10)をみると,250 mg投与群で消失しなかった2株のMICは0.78, 3.13 μg/mL,500 mg投与群での1株のMICは0.1 μg/mLであり,MICと菌消失率との間に明確な関係は認められなかった。

投与後出現菌(Table 11)は2群合わせて5菌種5株であり,250 mg投与群で1例(2.6%)1株,500 mg投与群で4例(12.5%)4株であった。

(5) 治験担当医師による判定

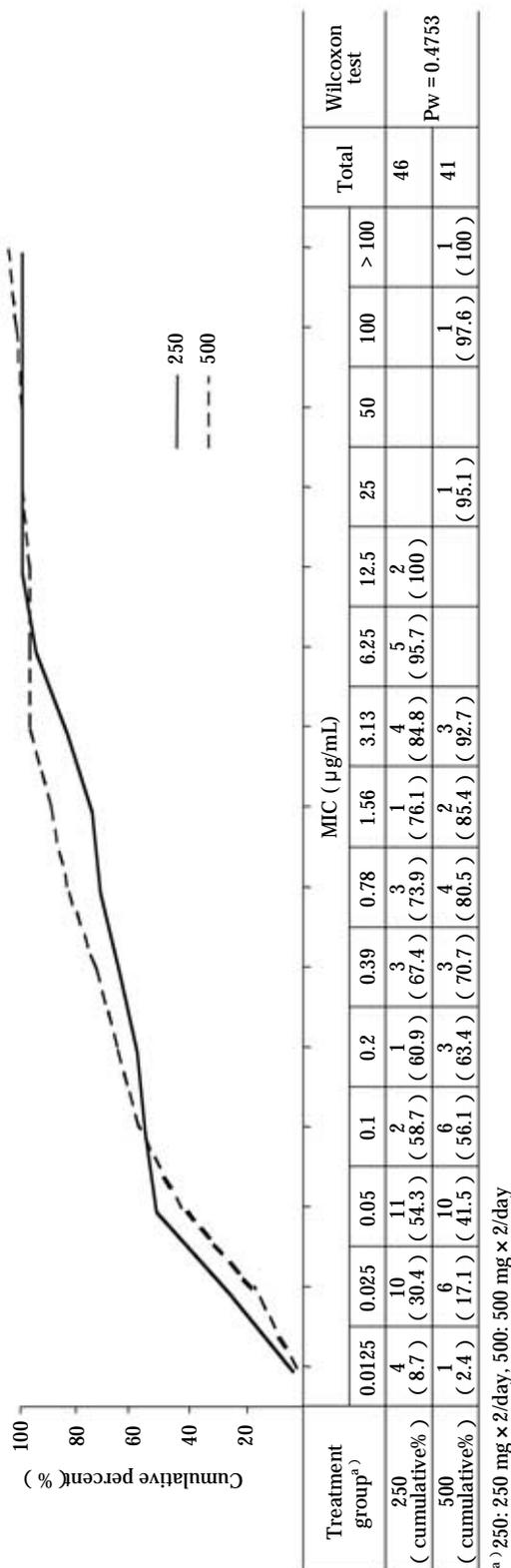
治験担当医師による臨床効果(有効率)(Table 12)は,250 mg投与群で94.7%(36/38例),500 mg投与群で84.4%(27/32例)であり,2群間に有意差は認められなかった(Pe=0.2338)。

5. 安全性

1) 副作用(症状)

副作用(症状)の発現率(Table 13)は,250 mg投与群で4.9%(2/41例),500 mg投与群で2.9%(1/35例)であり,2群間に有意差は認められなかった(Pe=near 1)。これらの内容は,250 mg投与群で振戦・四肢冷感,舌炎,500 mg投与群で発疹であり,いずれも中等度の事象であったが,治験薬の中止・終了により消失した。

治験薬投与期間中の死亡例はなかったが,250 mg投与群の1例が治験終了2日後に施行された手術後の容態悪

Fig. 2. MIC distribution for clinical isolates (10⁶ CFU/mL)

化により、死亡(術後33日)にいたった。この容態の変化は術前に予想しがたく、肺腫瘍および脳転移、あるいは手術侵襲等によるものであり、治験薬との因果関係は否定された。

2) 副作用(臨床検査値)

副作用(臨床検査値)の発現率(Table 14)は、250 mg 投与群で15.4%(6/39例)、500 mg 投与群で15.2%(5/33例)であり、2群間に有意差は認められなかった(P_e = near 1)。これらの内容は、GOT(AST)上昇、GPT(ALT)上昇等の肝機能検査値の異常変動がほとんどであった。その程度は500 mg 投与群1例(2件、中等度)を除いて軽度であり、この中等度であったGOT(AST)上昇とGPT(ALT)上昇は投与終了後に改善した。軽度の症例については、追跡調査が実施できなかった1例を除き、投与終了後に改善が確認された。

3) 概括安全度

全投与期間を通じて発現した副作用(症状・臨床検査値)の程度を勘案し、治験担当医師が判定した概括安全度(Table 15)をみると、安全率(安全である+ほぼ安全である)は、250 mg 投与群で94.9%(37/39例)、500 mg 投与群94.1%(32/34例)であり、2群間で有意差は認められなかった(P_e = near 1)。

6. 有用性

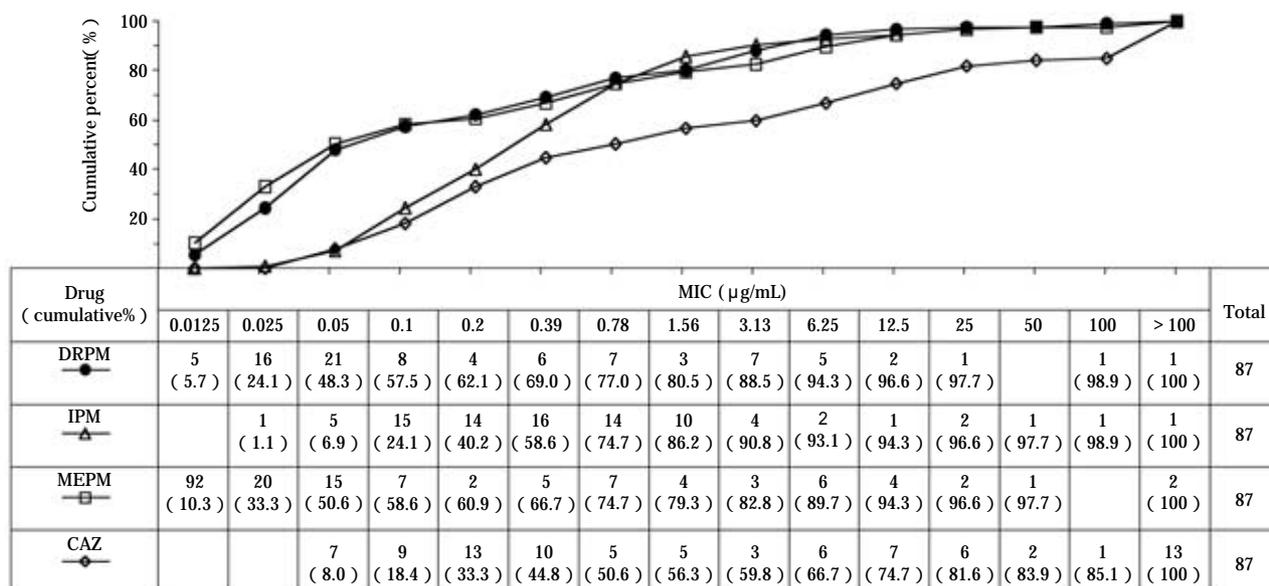
有効性および安全性の評価を勘案し、治験担当医師が判定した有用性(Fig. 4)をみると、250 mg 投与群と500 mg 投与群の有用性スケールの平均値はそれぞれ87.11 mmと85.06 mmであり、2群間の平均値に有意差は認められなかった(p = 0.6355)。

III. 考 察

カルバペネム系抗菌薬は、βラクタム系抗菌薬のうち最も広範な抗菌スペクトル、強い殺菌作用およびpost antibiotic effect(PAE)効果を示す抗菌薬である。泌尿器科領域における複雑性尿路感染症の原因菌は多岐にわたり、多系統の抗菌薬に耐性の菌も含まれ、中等度以上の本症ではカルバペネム系抗菌薬の適応となる症例が少なくない。特に、発熱を伴う複雑性腎盂腎炎の急性増悪では、菌血症、敗血症などの全身感染への進展の危険性から、早期の治療効果発現の有無が大きく臨床経過に影響を与えることから、カルバペネム系抗菌薬の果たす役割は大きい。

このような状況下、塩野義製薬株式会社に創製・開発された新規の注射用カルバペネム系抗菌薬DRPMは、グラム陽性菌、グラム陰性菌に対して幅広く、強い抗菌活性を有しており、特に*P. aeruginosa*に対する抗菌活性は、既存のカルバペネム系抗菌薬の中で最も強いという特徴を有した薬剤である。さらに、腎排泄型の薬剤であることが確認されており、尿路感染症に対して有用な薬剤であると考えられた。

以上の特徴をふまえ、複雑性尿路感染症を対象に、臨

Fig. 3. MIC distribution for clinical isolates (10^6 CFU/mL).Table 6. Overall clinical efficacy of 250 mg \times 2/day

Excellent	Moderate	Poor	No. of patients	95% confidence interval of efficacy ^{a)}
22 (57.9%)	15	1	38	86.2-99.9%
37 (97.4%)				

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

Table 7. Overall clinical efficacy

Bacteriuria	Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Effect of bacteriuria (%)
	Treatment Group ^{a)}					
Eliminated	250	500	22	7	7	36 (94.7)
			22	4	1	27 (84.4)
Decreased	250	500	1			1 (2.6)
			1			1 (3.1)
Replaced	250	500				
			1	2	1	4 (12.5)
Unchanged	250	500			1	1 (2.6)
Effect of pyuria (%)	250	500	23 (60.5)	7 (18.4)	8 (21.1)	Patient 38 total 32
			24 (75.0)	6 (18.8)	2 (6.3)	
Excellent	250	500	22 (57.9)	Efficacy ^{b)}		37/38 (97.4)
			22 (68.8)	250	500	
Moderate	250	500	15 (39.5)	Fisher's exact probability		Pe = near 1
			9 (28.1)	Overall clinical efficacy		
Poor	250	500	1 (2.6)	Effect of pyuria		Pe = 0.2338
			1 (3.1)	Effect of bacteriuria		

^{a)} 250: 250 mg \times 2/day, 500: 500 mg \times 2/day, ^{b)}(Excellent + Moderate) /Patient total

Table 8. Overall clinical efficacy classified, by type of infection

UTI group ^{a)}	Treatment group ^{b)}	Excellent	Moderate	Poor	Efficacy ^{c)} (%)	Statistical Test ^{d)}
G-3	250	4	3	1	7/8	
	500	6	1		7/7	
G-4	250	16	7		23/23 (100)	Pw = 0.2404
	500	7	7		14/14 (100)	
G-6	250	2	5		7/7	
	500	9	1	1	10/11 (90.9)	
Total	250	22	15	1	37/38 (97.4)	Pe = near 1 Pw = 0.3786
	500	22	9	1	31/32 (96.9)	

^{a)} G-3: Monomicrobial upper UTI, G-4: Monomicrobial lower UTI, G-6: Polymicrobial UTI with no catheter indwelling, ^{b)} 250: 250 mg × 2/day, 500: 500 mg × 2/day, ^{c)} (Excellent + Moderate) / Total, ^{d)} Pe: Fisher's exact probability, Pw: Wilcoxon test

Table 9. Bacteriological response

Isolate	250 ^{a)}			500 ^{b)}			Fisher's Exact probability	
	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted		
Gram-positive bacteria	<i>S. epidermidis</i>	4	4		6	5	1	Pe = near 1
	<i>E. faecalis</i>	5	4	1	3	3		
	other GPB	3	3		2	2		
	Subtotal	12	11 (91.7)	1	11	10 (90.9)	1	
Gram-negative bacteria	<i>E. coli</i>	14	14		11	11		Pe = near 1
	<i>C. freundii</i>	4	4		4	4		
	<i>K. pneumoniae</i>	6	6		5	5		
	<i>P. aeruginosa</i>	2	1	1	4	4		
	other GNB	9	9		8	8		
Subtotal	35	34 (97.1)	1	32	32 (100)			
Total	47	45 (95.7)	2	43	42 (97.7)	1	Pe = near 1	

^{a)} 250 mg × 2/day, ^{b)} 500 mg × 2/day

床推奨量の検討として用量検討試験を実施した。本試験での主目的は、DRPMの推定臨床推奨量としての1回250 mg 1日2回投与(250 mg 投与群)が、複雑性尿路感染症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すること、すなわち、計画段階で試算された250 mg 投与群での必要症例数38例のもとで、想定有効率90%に対する95%信頼区間(78.6~98.3%)を一つの目安に置き、250 mg 投与群での有効率が、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であった。

今回の検討で得られたPPBにおける総合臨床効果(有効率)は97.4%(37/38例)であり、95%信頼区間は86.2~99.9%であった。この有効率は想定有効率90%に対する95%信頼区間の下限値を下回らず、想定有効率を上回る成績であった。また、この有効率の95%信頼区間幅13.7%は、想定有効率90%に対する95%信頼区間幅19.7%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。さらに、参考として扱ったITTの結果でも、250 mg 投与群の有効率は86.0%(37/43例)であり、これも一つの目安に置いた想定有効率90%に対する95%

信頼区間の下限値を上回っていた。これらのことから、複雑性尿路感染症に対する本薬の臨床推奨量が1回250 mg 1日2回投与であることを示す結果が得られた。

また、250 mg 投与群と推定臨床最高用量1回500 mg 1日2回(500 mg 投与群)との間で有効性、安全性および有用性を対比し、推定臨床推奨量の適切性を相対的に評価した。主要評価項目である総合臨床効果(有効率)は、250 mg 投与群で97.4%(37/38例)、500 mg 投与群で96.9%(31/32例)であり、2群間で有意差は認められなかった(Pe = near 1)。

副次的評価項目である膿尿効果の正常化率[250 mg 投与群: 60.5%(23/38例)、500 mg 投与群: 75.0%(24/32例)]、細菌尿効果の陰性化率[250 mg 投与群: 94.7%(36/38例)、500 mg 投与群: 84.4%(27/32例)]、細菌学的効果の消失率[250 mg 投与群: 95.7%(45/47株)、500 mg 投与群: 97.7%(42/43株)]、治験担当医師の臨床効果の有効率[250 mg 投与群: 94.7%(36/38例)、500 mg 投与群: 84.4%(27/32例)]のいずれについても2群間で有意差は認められなかった。

Table 10. MICs versus bacteriological response

Isolate	Treatment group ^{a)}	MIC (µg/mL) Inoculum size: 10 ⁸ CFU/mL															Total	
		0.0125	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	> 100		
GPB ^{b)}	<i>S. epidermidis</i>	250					1/1					1/1	2/2					4/4
		500			1/1	0/1			1/1		2/2	1/1		1/1				5/6
	<i>E. faecalis</i>	250							1/1	1/1	1/2	1/1						4/5
		500								1/1	1/1						1/1	3/3
other GPB	250						1/1				1/1						2/2	
	500			1/1			1/1										2/2	
Subtotal	250					1/1	1/1	1/1	1/1	1/2	3/3	2/2					10/11	
	500			2/2	0/1		1/1	1/1	1/1	3/3	3/3	1/1				1/1	10/11	
GNB ^{c)}	<i>E. coli</i>	250	4/4	7/7	3/3													14/14
		500	1/1	4/4	3/3	1/1	1/1	1/1										11/11
	<i>C. freundii</i>	250		3/3	1/1													4/4
		500		1/1	2/2	1/1												4/4
	<i>K. pneumoniae</i>	250			6/6													6/6
		500		1/1	3/3	1/1												5/5
<i>P. aeruginosa</i>	250							1/2									1/2	
	500					1/1		1/1	1/1	3/3		2/2	2/2			1/1	3/3	
other GNB	250			1/1	2/2		2/2			2/2	2/2						9/9	
	500				2/2	1/1	1/1	3/3									7/7	
Subtotal	250	4/4	10/10	11/11	2/2		2/2	1/2		2/2	2/2						34/35	
	500	1/1	6/6	8/8	5/5	3/3	2/2	3/3	1/1					1/1			30/30	
Total	250	4/4	10/10	11/11	2/2	1/1	3/3	2/3	1/1	3/4	5/5	2/2					44/46	
	500	1/1	6/6	10/10	5/6	3/3	3/3	4/4	2/2	3/3		1/1		1/1	1/1		40/41	

a) 250: 250 mg × 2/day, 500: 500 mg × 2/day, b) Gram-positive bacteria, c) Gram-negative bacteria

Table 11. Strains appearing after treatment

Isolate	No. of strains		Fisher's exact probability
	250 ^{a)}	500 ^{b)}	
Gram-positive bacteria	<i>S. epidermidis</i>	1	
	<i>E. faecalis</i>		1
	Subtotal	1	1
Gram-negative bacteria	<i>S. maltophilia</i>		1
	<i>Flavobacterium</i>		1
	Subtotal	0	2
Yeast like organism			1
Total	1	4	
No. of patients in whom strains appeared/Total no. of patients (%)	1/38 (2.6)	4/32 (12.5)	Pe = 0.1710

a) 250 mg × 2/day, b) 500 mg × 2/day

Table 12. Clinical efficacy judged by attending urologists

Treatment group ^{a)}	No. of patients	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy ^{b)} (%)	Fisher's exact probability
250	38	23	13	2		94.7	Pe = 0.2338
500	32	23	4	4	1	84.4	

a) 250: 250 mg × 2/day, 500: 500 mg × 2/day, b) (Excellent + Good) / No. of patients

Table 13. Adverse drug reactions (symptoms)

Treatment group ^{a)}	Age Gender	Symptom	Day of appearance ^{b)}	Day of resolution ^{c)}	Severity	Administration of drug	Relation to drug	Incidence (%) ^{d)}	Fisher's exact probability
250	57 female	Tremor	Day 2	Day 0	Moderate	discontinued	Probable	2/41 (4.9)	Pe = near 1
		Cold extremities					Possible		
	71 female	Glossitis	Day 4	Day 41	Moderate	continued	Probable		
500	61 female	Rash	Day 0	Day 2	Moderate	discontinued	Probable	1/35 (2.9)	

^{a)} 250: 250 mg × 2/day, 500: 500 mg × 2/day, ^{b)} counted from the initiation of treatment (Day 0) ^{c)} counted from the initiation of appearance (Day 0) ^{d)} No. of patients with non-laboratory adverse drug reactions/No. of patients in the analysis

Table 14. Abnormal laboratory findings

Abnormal laboratory finding	250 ^{a)}	500 ^{b)}
Neutro. , Lympho.	1	
Eosino.		1
Baso. , GOT (AST) , GPT (ALT) , ALP , -GTP , LAP	1	
GOT (AST) , GPT (ALT)	1	1
GPT (ALT)	2	2
T-Bill	1	
Serum potassium		1
<u>No. of patients with laboratory adverse drug reactions</u>	6/39	5/33
<u>No. of patients analyzed</u>	(15.4%)	(15.2%)
Fisher's exact probability	Pe = near 1	

^{a)} 250 mg × 2/day, ^{b)} 500 mg × 2/day

Table 15. Overall safety

Treatment group ^{a)}	No. of patients	Safe	Nearly safe	Slight problem	Not safe	Safety ^{b)} (%)	Fisher's exact probability
250	39	31	6	2		94.9	Pe = near 1
500	34	28	4	2		94.1	

^{a)} 250: 250 mg × 2/day, 500: 500 mg × 2/day, ^{b)} (Safe + Nearly Safe) /No. of patients



Treatment group ^{a)}	Score										No. of patients	Mean ± SD	t-test
	100-90	89-80	79-70	69-60	59-50	49-40	39-30	29-20	19-10	9-0			
250	21	9	5	2					1		38	87.11 ± 15.66	p = 0.6355
500	20	4	2	1	2	1	1	1			32	85.06 ± 20.21	

^{a)} 250: 250 mg × 2/day, 500: 500 mg × 2/day

Fig. 4. Usefulness evaluated by attending urologists.

細菌学的効果では、グラム陽性菌およびグラム陰性菌のいずれにおいても、2群ともに90%を超える高い消失率を示し、良好な *in vitro* の成績を反映するものと考えられた。さらにMICが測定できた投与前尿中分離菌87株について、DRPM、IPM、MEPM、CAZのMIC₅₀/MIC₉₀を比較してみると、0.1/6.25、0.39/3.13、0.05/12.5、0.78/>100 μg/mLであり、既存のカルバペネム系抗菌薬と同等の強い抗菌活性を有していた。

これらの結果から、250 mg 投与群は500 mg 投与群に比して遜色のない有効性をもつと考えられ、90%の想定有効率を上回った250 mg 投与群の有効率97.4%とその推定精度ならびに500 mg 投与群との対比の結果を加味して、DRPMの1回250 mg 1日2回投与は複雑性尿路感染症に対する臨床推奨量として妥当であると判断した。

安全性の評価では、副作用(症状)は、250 mg 投与群では舌炎と振戦および四肢冷感の2例(3件)、500 mg 投与群では発疹の1例(1件)であり、それらの程度はいずれも中等度であった。その発現率は、250 mg 投与群で4.9%(2/41例)、500 mg 投与群で2.9%(1/35例)であり、2群間に有意差は認められなかった($P_e = \text{near } 1$)。また、副作用(臨床検査値)はGOT(AST)上昇、GPT(ALT)上昇などの肝機能検査値異常がほとんどで重篤なものはなく、その発現率は250 mg 投与群で15.4%(6/39例)、500 mg 投与群で15.2%(5/33例)であり、2群間に有意差は認められなかった($P_e = \text{near } 1$)。これらの副作用(症状)の種類はいずれもカルバペネム系抗菌薬の類薬で認められたものと同様であり、本薬に特有なものはなかった。概括安全度(安全率)は250 mg 投与群で94.9%(37/39例)および500 mg 投与群で94.1%(32/34例)であり、2群間で有意差は認められなかった($P_e = \text{near } 1$)。

以上の結果より、90%の想定有効率を上回った250

mg 投与群の有効率97.4%の成績とその推定精度ならびに500 mg 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、複雑性尿路感染症に対し十分な治療効果を発揮しうる臨床推奨量として妥当であると判断した。

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, Yamaguchi K, 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) 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) 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
- 8) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改正について。*Chemotherapy* 43: 63~84, 1995
- 9) 日本化学療法学会副作用判定基準検討委員会: 抗菌薬による治験症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準。*Chemotherapy* 39: 687~689, 1991
- 10) 日本化学療法学会副作用判定基準検討委員会: 「抗菌薬による治験症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準」の一部変更について。日化療会誌 43: 巻頭, 1995

A dose-finding study of doripenem in patients with complicated urinary tract infection

Sadao Kamidono¹⁾, Soichi Arakawa¹⁾, Hiromi Kumon²⁾, Tetsuro Matsumoto³⁾,
Mitsuyoshi Nakashima⁴⁾, Nobumasa Kataoka⁵⁾ and Jingoro Shimada⁶⁾

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

²⁾Department of Urology, Okayama University Medical School

³⁾Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyushu University

(Present: Department of Urology, University of Occupational and Environmental Health)

⁴⁾Department of Pharmacology, Hamamatsu University, School of Medicine

(Present: Hamamatsu Institute of Clinical Pharmacology and Therapeutics)

⁵⁾Kobe University, School of Medicine, Faculty of Health Sciences

⁶⁾St. Marianna University School of Medicine

We conducted a dose finding study of doripenem(DRPM), a new carbapenem antibiotic for injection, in patients with complicated urinary tract infections to evaluate the safety and efficacy of DRPM at the recommended dose of 250 mg b.i.d. (250 mg group) DRPM was also evaluated at a high dose of 500 mg b.i.d. (500 mg group) to show that the dose of 250 mg b.i.d. is appropriate therapeutically.

Subjects were inpatients aged between 20 and 79 years shown to have pyuria of at least 5 WBCs/hpf and bacteriuria of at least 10⁴CFU/mL. In patients with previous prostatic resection, an interval of more than 6 months after surgery was required for inclusion. Patients with indwelling catheters were excluded.

Overall efficacy(primary endpoint) was 97.4% (37/38) in the 250 mg group and the 95% confidence interval was 86.2% to 99.9%. This efficacy was not below the minimum 95% confidence interval(78.6%-98.3%)for expected efficacy (90%)and was still higher than expected efficacy. In the 500 mg group, overall efficacy was 96.9% (31/32) and no significant difference was seen between groups.

For secondary endpoints, no significant difference was seen between groups: 1) effect on pyuria was 60.5% in the 250 mg group and 75.0% in the 500 mg group, 2) effect on bacteriuria was 94.7% in the 250 mg group and 84.4% in the 500 mg group, 3)bacteriological response was 95.7% in the 250 mg group and 97.7% in the 500 mg group, and 4) clinical efficacy judged by attending urologists was 94.7% in the 250 mg group and 84.4% in the 500 mg group. These results showed that efficacy at 250 mg b.i.d. was equivalent to that at 500 mg b.i.d..

For safety, the incidence of adverse drug reactions(symptoms)was 4.9% in the 250 mg group and 2.9% in the 500 mg group, respectively, and the incidence of adverse drug reactions (abnormal laboratory findings)15.4% and 15.2%, with no significant difference seen between groups in either case.

Considering overall efficacy in the 250 mg group (still higher than expected efficacy) and the precision of efficacy analysis, this study showed that DRPM at 250 mg b.i.d. is appropriate as a therapeutic dose for patients with complicated urinary tract infection.