

【臨床試験】

複雑性尿路感染症を対象とした doripenem と meropenem の薬効比較試験

守殿 貞夫¹⁾・荒川 創一¹⁾・廣瀬 崇興²⁾・岸 洋一³⁾・津川 昌也⁴⁾・松本 哲朗⁵⁾
 田中 正利⁶⁾・川原 元司⁷⁾・中島 光好⁸⁾・片岡 陳正⁹⁾・嶋田甚五郎¹⁰⁾

¹⁾神戸大学医学部泌尿器科学教室*, ²⁾北海道社会保険病院泌尿器科

³⁾国立国際医療センター泌尿器科(現 横須賀共済病院)

⁴⁾岡山大学医学部泌尿器科学教室(現 岡山市立市民病院泌尿器科)

⁵⁾産業医科大学医学部泌尿器科学教室

⁶⁾九州大学医学部泌尿器科学教室(現 福岡大学医学部泌尿器科学教室)

⁷⁾鹿児島大学医学部泌尿器科学教室, ⁸⁾浜松 CPT 研究所

⁹⁾神戸大学医学部保健学科, ¹⁰⁾聖マリアンナ医科大学

(平成 17 年 1 月 24 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) の臨床的有用性を客観的に評価する目的で, meropenem (MEPM) を対照薬とした二重盲検比較試験を行った。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 薬効評価基準(第 3 版)(以下 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。用法・用量は, DRPM 1 回 250 mg 1 日 2 回, MEPM 1 回 500 mg 1 日 2 回で 5 日間連続投与とした。主要評価項目は UTI 基準に従い, 総合臨床効果における有効率とした。総合臨床効果(有効率)は DRPM 群で 96.1%(73/76 例), MEPM 群で 88.6%(70/79 例)であり, DRPM の MEPM に対する非劣性が検証された($P_n = 0.0003$)。細菌学的効果(投与前尿中分離菌の消失率)は DRPM 群で 95.9%(94/98 株), MEPM 群で 96.2%(101/105 株)であり, 消失率において DRPM の MEPM に対する非劣性が検証された($P_n = 0.0036$)。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 薬剤群ともに 95% を超える高い消失率を示し, 菌種別にみてもいずれの菌種に対しても 2 薬剤群ともに 80% 以上の消失率であった。治験担当医師による臨床効果の有効率は DRPM 群で 93.4%(71/76 例), MEPM 群で 92.4%(73/79 例)であり, DRPM の MEPM に対する非劣性が検証された($P_n = 0.0098$)。安全性については, 副作用(症状)の発現率は DRPM 群で 4.3%(4/92 例), MEPM 群で 4.0%(4/101 例), 副作用(臨床検査値)の発現率は DRPM 群で 17.6%(16/91 例), MEPM 群で 22.2%(22/99 例)であり, いずれも 2 薬剤間に有意差は認められなかった($P_e = 1.0000, 0.4709$)。これらの成績から, 複雑性尿路感染症に対し, DRPM は 1 回 250 mg 1 日 2 回投与により, MEPM の 1 回 500 mg 1 日 2 回投与と同等の有用な薬剤であると判断された。

Key words: doripenem, complication, urinary tract infection, double-blind study, meropenem

Doripenem (DRPM, 一般名: ドリペネム水和物) は塩野義製薬株式会社で創製・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, 幅広く強いバランスのとれた抗菌活性を示し^{1,2)}, 特に *Pseudomonas aeruginosa* に対する抗菌活性は, imipenem (IPM) 耐性株や ceftazidime (CAZ) 耐性株に対してカルバペネム系抗菌薬の中で最も強いことが報告されている³⁾。さらに, 各種セリン型 β ラクタマーゼに対して高

い安定性を有し⁴⁾, *in vivo* 抗菌活性についても, CAZ 耐性 *P. aeruginosa* を用いたマウス全身感染および尿路感染モデルにおいて優れた治療効果を示している⁵⁾。

また, 本薬剤はヒト腎デヒドロペプチダーゼ I (DHP-I) に対して IPM に比べて安定であり, その安定性は meropenem (MEPM, 一般名: メロペネム三水和物) と同程度のもので⁶⁾, DHP-I 阻害薬の併用を必要とせず, 単独で使用できる。

安全性面において, カルバペネム系抗菌薬は, IPM/cilastatin (CS) でみられる痙攣や意識障害などの中枢神経系の副作用が問題点とされている⁷⁻⁹⁾が, 本薬剤は非臨床試験における

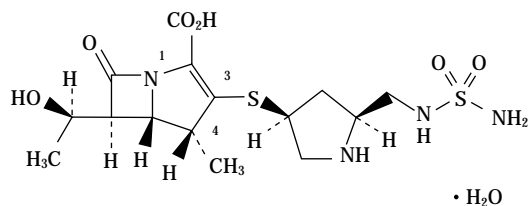


Fig. 1. Chemical structure of doripenem.

マウスの側脳室内投与試験およびイヌの側脳室内投与試験において、本薬剤は痙攣誘発作用が弱いことが確認されている。

第 I 相臨床試験¹⁰において、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% で、DRPM が腎排泄型の薬物であることが示されており、尿路感染症に対して有用な薬剤であると考えられた。

これまでに実施された第 II 相臨床試験^{11,12}における複雑性尿路感染症に対する 1 回 250 mg 1 日 2 回投与の成績は、UTI 薬効評価基準(第 3 版)(以下 UTI 基準)³による総合臨床効果(有効率)が 97.3% (36/37 例)と優れていた。また、用量検討試験¹⁴)として、複雑性尿路感染症を対象に 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試験が実施された。その結果、1 回 250 mg 1 日 2 回投与による UTI 基準による総合臨床効果(有効率)は 97.4% (37/38 例)、95% 信頼区間は 86.2~99.9% であり、有効率の数値ならびにその推定精度の観点から、1 回 250 mg 1 日 2 回投与が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ことが確認された。

今回、DRPM 1 回 250 mg 1 日 2 回投与による複雑性尿路感染症に対する臨床的有用性を客観的に評価する目的で、MEPM 1 回 500 mg 1 日 2 回を対照とした二重盲検比較試験を行ったので、その成績を報告する。

本試験は各施設の治験審査委員会の承認を得るとともに、薬事法第 14 条第 3 項および第 80 条の 2 第 1 項、第 4 項および第 5 項に規定する基準[「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令 (GCP)]を遵守して実施された。

I. 対象と方法

1. 試験のデザイン

本試験は、被験薬 DRPM 1 回 250 mg 1 日 2 回投与と対照薬 MEPM 1 回 500 mg 1 日 2 回投与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 41 施設 (Table 1) で、2000 年 9 月~2002 年 8 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 10⁴ 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、カテーテル留置例については、発熱(37.5 以上)を有する患者とし、投与前開始前にカテーテルを交

換することとした。

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感染症状がきわめて重篤で予後不良と考えられる患者
- ②重篤な肝または腎機能障害を有する患者
- ③対象としている感染症の経過に有意な影響を及ぼす基礎疾患、合併症を有する患者、または緊急治療を必要とする基礎疾患、合併症を有する患者
- ④てんかんの既往のある患者、あるいは痙攣を伴う中枢神経系の疾患を治験開始時に有している患者
- 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起因すると考えられる薬剤アレルギーまたは重篤な副作用の既往のある患者
- ⑦妊婦および妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者
- ⑧原因菌が DRPM、MEPM に明らかに無効と考えられる菌種 (MRSA, *Stenotrophomonas maltophilia*, ウレアプラズマ, クラミジア, 真菌) である患者
- ⑨併用禁止薬 [ループ利尿薬, 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, バ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 7 日以内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本薬剤の治験に一度組み入れられたことのある患者
- ⑫同一感染エピソードに対して本治験開始前 30 日以内に MEPM が投与された患者
- ⑬過去 6 カ月以内に他の治験薬が投与された患者
- 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、治験開始前に、本治験の被験者として適切と考える患者に対して同意説明文書および必要に応じてその他の説明文書を用いて、GCP で定める説明事項について説明し、被験者として治験に参加することについて本人の自由意思による文書同意を得た。

4. 治験薬および薬剤の割付け

治験薬は下記の 2 群とした。

- ①被験薬: DRPM 250 mg (力価)/バイアル
- ②対照薬: MEPM 500 mg (力価)/バイアル

本治験に使用した MEPM は住友製薬株式会社より提供を受け、被験薬、対照薬と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。

治験薬割付け責任者は置換ブロック法を用いた無作為割付け、両薬剤の識別不能性の確認・保証および割付け表の試験終了後開鍵時までの保管を行った。また、緊急時に対応するために Emergency Key を設け、治験依頼者が保管した。なお、結果として期間中 Emergency Key

Table 1. Institutions and investigators taking part

Institution	Investigator
Sapporo Medical University School of Medicine	Taiji Tsukamoto, Yasuharu Kunishima
Hokkaido Social Insurance Hospital	Satoshi Takahashi
Hokkaido Saiseikai Otaru Hokusei Hospital	Takaoki Hirose
Saitama Social Insurance Hospital	Hiroki Horita
Mitsui Memorial Hospital	Yasunori Ishii
International Medical Center of Japan	Takashi Tominaga
The University of Tokyo Faculty of Medicine	Hiroichi Kishi, Tetsuya Fujimura, Makoto Suzuki
The Jikei University School of Medicine	Tadaichi Kitamura, Takumi Takeuchi
National Tokyo Medical Center	Shoichi Onodera, Hiroshi Kiyota
Tokyo Kyosai Hospital	Shiro Saito, Tetsuo Momma
Tokyo Metropolitan Fuchu Hospital	Akira Kimura, Chieko Imajo
Musashino Red Cross Hospital	Masaya Oshi
Tokai University School of Medicine	Hiroshi Nito, Yoshinori Tanaka, Yasushi Nagase
Gifu University School of Medicine	Masahiko Tanaka, Susumu Ishiwata
Kakegawa Municipal Hospital	Nobuo Kawamura, Masatoshi Tokunaga
Fujita Health University School of Medicine	Satoshi Ishihara
Yodogawa Christian Hospital	Yusuke Kanimoto, Kazuya Yuhara, Yoji Moriyama
Shakaihoken Kobe Central Hospital	Kenichiro Ishida
Kobe University School of Medicine	Kiyotaka Hoshinaga, Kiyohito Ishikawa
Hyogo Prefectural Rehabilitation Center	Minoru Hazama, Hiroshi Maeda, Yasuto Ohashi
Nippon Steel Hirohata Hospital	Noboru Ito, Kenji Minayoshi
Takasago Municipal Hospital	Soichi Arakawa, Gaku Kawabata, Kazushi Tanaka
Nishiwaki Municipal Hospital	Atsushi Sengoku, Yukiko Higashi
Okayama Citizens' Hospital	Akira Fujii
Okayama University Medical School	Takashi Matsui
Tsuyama Central Hospital	Nobuo Kataoka
Hiroshima Municipal Hospital	Toyoko Yamato, Kazushi Ishii
Kure Kyosai Hospital	Masaya Tsugawa, Kouichi Monden
Kagawa Prefectural Central Hospital	Teruaki Akaeda, Shinya Uehara
Kochi Medical School	Kenji Aramaki, Ichikawa Takaharu
Kyushu University Faculty of Medicine	Naoki Mitsuhashi, Yoshitsugu Nasu, Seiichi Ito
Harasanshin Hospital	Toshihiro Asahi
Kyushu Rosai Hospital	Masaharu Yasuda
Kyushu Kosei-Nenkin Hospital	Masatoshi Tanaka, Michitaka Nakashima
University of Occupational and Environmental Health	Akito Yamaguchi, Hideya Noma, Hiroyuki Nomura
Kitakyushu Municipal Wakamatsu Hospital	Chikako Kano
Moji Rosai Hospital	Kenji Ito
Saga Prefectural Koseikan Hospital	Hiroo Yagi, Nobuo Ogata, Tetsuji Uemura
Oita Prefectural Hospital	Koichi Takahashi, Kiyotaka Iihara, Yoji Yamada
Kagoshima University Faculty of Medicine	Hideki Sato
Kagoshima Prefectural Oshima Hospital	Takuya Amano
	Hiroshi Kuramoto
	Tsutomu Shirahama, Ichiro Tanaka
	Masashi Haraoka
	Masayuki Nakagawa, Toshihiro Kitagawa
	Yukihiro Kawano

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

の開封は行われていない。

5. 投与方法

治験担当医師は DRPM および MEPM の皮内反応検査結果がいずれも陰性であることを確認したうえで、治験薬 1 バイアルを 100 mL 以上 (100 ~ 300 mL) の日局生理食塩液に溶解して、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前述の併用禁止薬の使用を禁止し、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は避けることとし、解熱目的等

で必要に応じた少数回の投与は認めることとした。

治験期間中に患者が同意を撤回した場合、有害事象の発現、基礎疾患・合併症の悪化、症状の改善が認められない等の理由で投与継続が困難であると治験担当医師が判断した場合は、治験薬の投与を中止し、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。

6. 検査・観察項目および方法

1) 患者の背景

治験開始前に、患者のイニシャル(姓・名)、生年月日、体重、性別(妊娠および授乳の有無)、感染症診断名、基礎疾患(疾患名・手術・残尿)、カテーテル留置(カテーテル交換年月日、留置箇所、導尿)、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、皮内反応検査の結果、現病歴、治験薬投与開始前7日以内の抗菌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、投与開始前と投与終了時(中止時)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、MEPM および各種抗菌薬に対する感受性測定(MIC)を日本化学療法学会標準法¹⁵⁾(10⁶CFU/mL)に従い測定した。

3) 有害事象(有害症状と臨床検査値異常変動)

治験期間を通じて自覚症状および他覚所見を調査し、有害症状発現の有無について確認した。また、臨床検査は投与開始前(投与開始前3日以内)および投与終了時(最終投与終了後3日以内)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(ALT)、GPT(ALT)、ALP、総ビリルビン、 γ -GTP、LDH、LAP]、腎機能検査[BUN、血清クレアチニン、血清電解質(Na、K、Cl)]、尿検査[蛋白、糖、ウロビリノゲン、沈渣(赤血球、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」¹⁶⁾に準じて判定した。なお、本治験薬に起因する有害事象(副作用)が認められた場合には、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. 有効性、安全性および有用性の評価

1) 有効性の評価

(1) UTI基準による判定

UTI基準に従って膿尿と細菌尿を指標として(統一判定)、その推移に基づき「著効」、「有効」または「無効」

の3段階で総合臨床効果の判定を行った。

膿尿効果については「正常化」、「改善」、「不変(増悪も含む)」の3段階で、細菌尿効果については「陰性化」、「減少」、「菌交代」、「不変(増悪も含む)」の4段階で判定を行った。

(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。

(3) 細菌学的効果

統一判定として投与開始前に検出された分離菌別に「消失」、「存続」の2段階で判定を行った。

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「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¹⁷⁾に準じて判定した。

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(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」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、有効性および安全性の評価を勘案し、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(10cm)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

治験調整医師、治験薬割付け責任者および細菌検査集中測定責任者の立会いのもと、医学専門家により、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。また、不完全症例に関しては、「GCP不遵守症例」、「不適格症例」、「未投与症例」、「投与後観測値のない症例」、「中止症例」、「処置違反症例」、「処置不遵守症例」、「脱落・追跡不能症例」および「主要変

数の測定値が利用不可能な症例」に区分した。

すべての症例が固定された後、治験薬割付け責任者に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の有効率については、同等限界を 10% とするハンディキャップ検定法を用いて、DRPM の MEPM に対する非劣性を検証することとした。また、非劣性が検証できた場合には、有効率を直接確率計算法を用いて、DRPM の MEPM に対する優越性も検証することとした。これらの検定は片側検定で行い、有意水準はともに 0.025 とした。副次評価項目とした細菌学的効果、膿尿効果、細菌尿効果および治験担当医師による臨床効果においても、同様の検定と推定を実施した。

安全性の主な解析は直接確率計算法により 2 薬剤群間で比較し、有用性については、連続なスケールで判定される有用性の平均値を t 検定により 2 薬剤群間で比較した。

なお、患者背景因子など投与前における両薬剤群の偏りを点検する場合は、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、治験薬割付け責任者が抜き取った治験薬について、試験開始前および試験終了後に第三者機関（京都薬科大学微生物学教室教授 西野武志）で製剤試験を行い、割付けに間違いがないこと、被験薬および対照薬の力価が規定の範囲内であったことを確認した。

2. 症例の内訳

集積症例は 206 例であったが、そのうち 1 例は皮内反応検査実施（陰性）後に尿中細菌数が陰性であることが判明し、治験薬の割付けにいたらなかったため、この 1 例を除く 205 例を本試験における登録症例とした。このうち不採用、未投与として評価から除外した 2 例（Table 2）を除く DRPM 群 96 例、MEPM 群 107 例が、有効性の最大解析対象例（FAS）となった（Table 3）。評価から除外された DRPM 群の 1 例は、治験薬投与終了後に日光過敏症が発現し、その原因究明のために光パッチテストが施行された。本症例については、光パッチテスト施行前に症例報告書が固定されたが、施行後にその結果（原因が治験薬以外の薬剤であることが判明）を受けて、治験薬との因果関係が訂正されるという不適切な対応がなされた。このため、評価から除外した。MEPM 群の 1 例は、割付け後に同意の撤回がなされた症例であった。また、不採用、未投与、不適格、中止および処置違反例として評価から除外した 50 例（Table 2）を除く DRPM 群 76 例、MEPM 群 79 例が、治験実施計画書に適合した有効性

評価対象例（PPS）となった（Table 3）。

その他の評価対象例数について、有害事象は不採用、未投与および中止例の 12 例を除く DRPM 群 92 例、MEPM 群 101 例、臨床検査値異常変動、概括安全度は不採用、未投与、中止および処置違反例の 15 例を除く DRPM 群 91 例、MEPM 群 99 例、有用性は有効性評価対象例に、有効性評価不採用例のうち副作用（症状・臨床検査値）発現例 8 例を加えた DRPM 群 80 例、MEPM 群 83 例となった（Table 3）。

3. 背景因子

有効性評価対象例での患者背景因子、投与開始前の分離菌と MIC 値について、2 薬剤群間での分布の偏りを点検した。

1) 患者背景因子

患者背景因子（Table 4）のうち、性別、カテーテル留置の有無、投与開始前の腎機能、自覚症状の有無、尿中白血球数およびウリカルト菌数の 6 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 0.1123, 0.0440, 0.0859, 0.0356, 0.0337, 0.1423）、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

投与前の尿中分離菌（Table 5）をみると、2 薬剤群全体で *Escherichia coli*（45 株）、*Enterococcus faecalis*（35 株）、*Staphylococcus epidermidis*（23 株）、*P. aeruginosa*（20 株）、*Serratia marcescens*（18 株）、*Klebsiella pneumoniae*（17 株）が多く分離されていた。分離菌株単位の分布において、DRPM 群ではグラム陽性菌の割合が約半分（45.9%）占めていたのに対し、MEPM 群ではその割合が 1/4 株（25.7%）であったため、菌株全体としては、若干の分布の偏り（ $P_e = 0.1428$ ）が認められた。

MIC が測定できた DRPM 群の 96 株、MEPM 群の 102 群に対する DRPM と MEPM の MIC 分布（Fig. 2）をみると、MEPM の 2 薬剤群の分離菌に対する MIC 値において有意な偏りが認められ（ $P_w = 0.0794$ ）、DRPM 群の菌株に対しての MIC 値が高い菌株が若干多くみられたが、DRPM では偏りは認められなかった。

4. 臨床効果

1) 総合臨床効果

PPS における総合臨床効果（Table 6）は、DRPM 群では著効 29 例、有効 44 例、無効 3 例で、有効率は 96.1%（73/76 例）、MEPM 群では著効 31 例、有効 39 例、無効 9 例で、有効率は 88.6%（70/79 例）であり、DRPM の MEPM に対する非劣性が検証された（ $P_n = 0.0003$ ）。DRPM の MEPM に対する優越性は検証できなかった（ $P_e = 0.0745$ ）。なお、性別、カテーテル留置の有無、投与開始前の腎機能、自覚症状の有無、尿中白血球数、ウリカルト菌数、投与前尿中分離菌および MEPM の MIC 値の頻度分布に 2 薬剤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 薬剤群間

Table 2. Reasons for exclusion from efficacy evaluation

Type of exclusion	Reason for exclusion	PPS		FAS	
		DRPM	MEPM	DRPM	MEPM
Reject	Photopatch test ^{a)}	1		1	
Inappropriate	80 years old	1			
	Criteria for underlying diseases not met	1	1		
	Criteria for complications not met	1	2		
	Infection due to MRSA	1	1		
	Infection due to YLO ^{b)}	1	3		
	Infection due to <i>S. maltophilia</i>	1			
	Patient with history of drug allergy to -lactam antibacterial drugs		1		
	Patient required prohibited concomitant drug	1			
	Body temperature less than 37.5 in patients with indwelling catheter	1	1		
	Pyuria less than 5 cells/hpf		2		
	Bacteria negative	5	11		
Bacteria less than 10 ⁴ CFU/mL	2	2			
Subtotal		15	24	0	0
No administration	Request for withdrawal from study		1		1
Withdrawal	Did not take enough of study drug for efficacy evaluation		1		
Treatment violation	Misuse of registered number of study drug	1	1		
	Catheter not changed as scheduled		1		
	Test not done as scheduled	4	1		
Subtotal		5	3	0	0
Total		21	29	1	1

^{a)} Results of the photopatch test affected the investigator's judgment on whether the adverse event was caused by study drugs., ^{b)} Yeast-like organism

で比較した。その結果、これらの項目のいずれを調整しても、DRPM の MEPM に対する非劣性が検証され、これらの項目の分布の偏りは本試験の総合臨床効果の検証に影響を及ぼすものではないと判断した。

また、FAS における総合臨床効果でも、DRPM の MEPM に対する非劣性が検証された ($p = 0.0002$)。

UTI 疾患病態群別の総合臨床効果 (Table 7) は、単数菌感染では DRPM 群で 98.2% (55/56 例)、MEPM 群で 93.0% (53/57 例)、複数菌感染では DRPM 群で 90.0% (18/20 例)、MEPM 群で 77.3% (17/22 例) と、いずれにおいても有意差は認められなかった ($P_e = 0.3638$, 0.4143)。

ちなみに、腎盂腎炎の総合臨床効果を発熱の有無別 (37.5 未満もしくは 37.5 以上) にみると (Table 8)、発熱を有する腎盂腎炎において、有効率は DRPM 群では 100% (17/17 例)、MEPM 群では 90.9% (20/22 例) であった。

2) 膿尿に対する効果

膿尿が正常化した例数 (Table 6) は、DRPM 群で 33 例 (43.4%)、MEPM 群で 35 例 (44.3%) であり、正常化率において DRPM の MEPM に対する非劣性は検証でき

なかった ($P_n = 0.1252$)。

3) 細菌尿に対する効果

細菌尿が陰性化した例数 (Table 6) は、DRPM 群で 69 例 (90.8%)、MEPM 群で 65 例 (82.3%) であり、陰性化率において DRPM の MEPM に対する非劣性が検証された ($P_n = 0.0008$)。

4) 細菌学的効果

投与前尿中分離菌の消失率 (Table 9) は、DRPM 群で 95.9% (94/98 株)、MEPM 群で 96.2% (101/105 株) であり、消失率において DRPM の MEPM に対する非劣性が検証された ($P_n = 0.0036$)。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 薬剤群ともに 95% を超える高い消失率を示し、菌種別にみてもいずれの菌種に対しても 2 薬剤群ともに 80% 以上の消失率であった。なお、存続した菌種の内訳は、*E. faecalis* 3 株 (DRPM 群 2 株、MEPM 群 1 株)、*E. coli* 1 株 (MEPM 群 1 株)、*S. marcescens* 1 株 (DRPM 群 1 株)、*P. aeruginosa* 3 株 (DRPM 群 1 株、MEPM 群 2 株) であった。

MIC と細菌学的効果との関係 (Table 10) をみると、DRPM 群において消失しなかった 4 株の MIC は 0.05, 1.56, 3.13 (2 株) $\mu\text{g/mL}$ 、MEPM 群での 4 株の MIC は

Table 3. Patients assessed

No. of patients evaluated for	Treatment group		Fisher's test
	DRPM	MEPM	
Enrollment	97	108	
Clinical efficacy (Full Analysis Set)	96	107	Pe = 1.0000
Clinical efficacy (Per Protocol Set)	76	79	Pe = 0.4187
Adverse drug reactions (symptoms)	92	101	Pe = 0.7717
Adverse drug reactions (abnormal laboratory findings)	91	99	Pe = 0.6018
Overall safety	91	99	Pe = 0.6018
Usefulness	80	83	Pe = 0.3870

Table 4. Patient profiles (PPS)

Parameters		DRPM (%)	MRPM (%)	Statistical analysis ^{a)}
Gender	Male	59 (77.6)	52 (65.8)	Pe = 0.1123 *
	Female	17 (22.4)	27 (34.2)	
Age (yr)	20-29	4 (5.3)		Pw = 0.9816
	30-39	1 (1.3)	3 (3.8)	
	40-49	2 (2.6)	9 (11.4)	
	50-59	10 (13.2)	9 (11.4)	
	60-69	24 (31.6)	19 (24.1)	
	70-79	35 (46.1)	39 (49.4)	
Diagnosis	Pyelonephritis	37 (48.7)	36 (45.6)	Pe = 0.7487
	Cystitis	39 (51.3)	43 (54.4)	
UTI group	G-1	8 (10.5)	2 (2.5)	Pc = 0.4157
	G-2	3 (3.9)	2 (2.5)	
	G-3	22 (28.9)	27 (34.2)	
	G-4	23 (30.3)	26 (32.9)	
	G-5	2 (2.6)	1 (1.3)	
	G-6	18 (23.7)	21 (26.6)	
Indwelling catheter	No	66 (86.8)	76 (96.2)	Pe = 0.0440 *
	Yes	10 (13.2)	3 (3.8)	
Renal function before treatment	Normal	59 (77.6)	70 (88.6)	Pe = 0.0859 *
	Abnormal	17 (22.4)	9 (11.4)	
Chemotherapy just before treatment	No	67 (88.2)	64 (82.1)	Pe = 0.3672
	Yes	9 (11.8)	14 (17.9)	
	Unknown		1	
Symptom	No	39 (51.3)	27 (34.2)	Pe = 0.0356 *
	Yes	37 (48.7)	52 (65.8)	
Maximum body temperature (°C)	< 37.0	49 (64.5)	48 (60.8)	Pw = 0.6834
	37.0-38.0	11 (14.5)	14 (17.7)	
	38.0-39.0	11 (14.5)	11 (13.9)	
	39.0	5 (6.6)	6 (7.6)	
Grade of pyuria	±	3 (3.9)	2 (2.5)	Pw = 0.0337 *
	+	11 (14.5)	24 (30.4)	
	++	26 (34.2)	27 (34.2)	
	+++	36 (47.4)	26 (32.9)	
Grade of bacteriuria (/mL)	10 ⁴	7 (9.2)	11 (13.9)	Pw = 0.1423 *
	10 ⁵	14 (18.4)	7 (8.9)	
	10 ⁶	20 (26.3)	12 (15.2)	
	10 ⁷	35 (46.1)	49 (62.0)	

^{a)} Pc: χ^2 test, Pe: Fisher's exact probability, Pw: Wilcoxon test

* P < 0.15

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

Isolate		No. of strains (%)		² test
		DRPM	MEPM	
Gram-positive bacteria	<i>S. aureus</i>	4		Pc = 0.1428 *
	<i>S. epidermidis</i>	16	7	
	<i>Staphylococcus</i> sp.	2	1	
	<i>E. faecalis</i>	17	18	
	<i>Enterococcus</i> sp.	3		
	other GPB	3	1	
Subtotal		45 (45.9)	27 (25.7)	
Gram-negative bacteria	<i>E. coli</i>	16	29	
	<i>Citrobacter</i> sp.	3	3	
	<i>K. pneumoniae</i>	6	11	
	<i>Klebsiella</i> sp.	1	3	
	<i>Enterobacter</i> sp.	4	4	
	<i>S. marcescens</i>	10	8	
	<i>Proteus</i> sp.	2	3	
	<i>P. aeruginosa</i>	8	12	
other GNB	3	5		
Subtotal		53 (54.1)	78 (74.8)	
Total		98 (100.0)	105 (100.0)	

* P < 0.15

0.0125, 0.39, 1.56, 3.13 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり, 両群ともに 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 薬剤群合わせて 8 菌種 25 株であり, DRPM 群で 7 例 (9.2%) 7 株, MEPM 群で 15 例 (19.0%) 18 株であった。そのうち, *P. aeruginosa* は DRPM 群に 1 株, MEPM 群に 4 株含まれており, DRPM 群の 1 株に対する DRPM の MIC が > 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であったのに対し, MEPM 群の 4 株に対する MEPM の MIC は 0.2, 0.78, 1.56, 3.13 $\mu\text{g}/\text{mL}$ とすべてが MIC の低い株である点が異なっていた。

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 χ Table 12)は, DRPM 群で 93.4% (71/76 例), MEPM 群で 92.4% (73/79 例)であり, DRPM の MEPM に対する非劣性が検証された (Pn = 0.0098)。

5. 安全性

1) 副作用 (症状)

副作用 (症状) の発現率 (Table 13) は, DRPM 群で 4.3% (4/92 例), MEPM 群で 4.0% (4/101 例) であり 2 薬剤間に有意差は認められなかった (Pe = 1.0000)。これらの内容は, DRPM 群で下痢 2 例 (軽度および中等度), 胃不快感 (軽度), 頭重感・ほてり (軽度), MEPM 群で下痢 2 例 (軽度および中等度), 胃不快感 (中等度), 嘔吐・頭痛・ふらつき (感 χ 軽度) であり, いずれの症例も治験薬の投与は継続され, 転帰はいずれも改善または消失した。

なお, 治験薬投与期間中の死亡例はなかったが, 重篤

な有害事象発現例 (Table 14) のうち DRPM 群の 1 例が, 投与終了 5 日後に重度の肺梗塞を発現し, 発現から 4 日後に死亡にいたった。また, その他の重篤な有害事象 (入院期間の延長) として, MEPM 群の 2 例に浮腫, 左大腿骨頸部骨折が確認されたが, 転帰はいずれも改善または消失した。いずれの事象とも治験薬との因果関係は否定された。

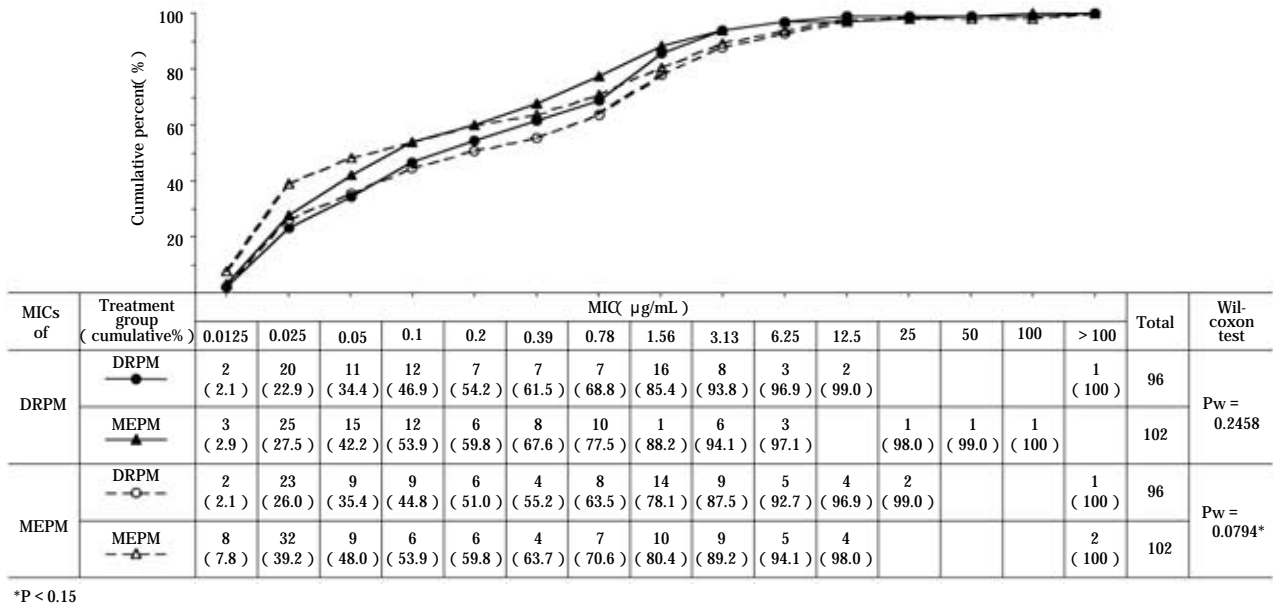
2) 副作用 (臨床検査値)

副作用 (臨床検査値) の発現率 (Table 15) は, DRPM 群で 17.6% (16/91 例), MEPM 群で 22.2% (22/99 例) であり, 2 薬剤間に有意差は認められなかった (Pe = 0.4709)。これらの内容は, 両薬剤群間でおおむね同様で, GOT (AST) 上昇, GPT (ALT) 上昇等の肝機能検査値の異常変動および好酸球増多であり, 検査項目別の発現率 (Table 16) において, GOT (AST) 上昇は DRPM 群で 6.6% (6/91 件), MEPM 群で 10.1% (10/99 件), GPT (ALT) 上昇は DRPM 群で 8.8% (8/91 件), MEPM 群で 10.1% (10/99 件), 好酸球増多は DRPM 群で 3.7% (3/82 件), MEPM 群で 7.8% (7/90 件) であった。その程度において MEPM 群では GOT (AST) 上昇, GPT (ALT) 上昇等で中等度の異常変動が含まれていたのに対し, DRPM 群はすべて軽度の異常変動であった。

また, 転帰は患者の協力が得られなかった等により追跡調査が適わなかった 3 例 (DRPM 群 2 例, MEPM 群 1 例) を除きすべて正常化または改善した。

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



*P < 0.15

Fig. 2. MIC distribution for clinical isolates (10^8 CFU/mL)

度 (Table 17) をみると, 安全率 (安全である + ほぼ安全である) は, DRPM 群で 98.9% (90/91 例), MEPM 群 96.0% (95/99 例) であり, 2 薬剤群間で有意差は認められなかった ($P_e = 0.3706$).

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. 3) をみると, DRPM 群と MEPM 群の有用性スケールの平均値はそれぞれ 82.68 mm, 82.67 mm であり, 2 薬剤群の平均値に有意差は認められなかった ($p = 1.0000$).

III. 考察

尿路の器質的, 機能的異常を背景として生じる複雑性尿路感染症の原因菌は多岐にわたり, 抗菌薬に耐性を示す細菌も多く分離される。治療においては, 尿路の基礎疾患を的確に把握し, それら基礎疾患を除去しなければ, 真の治癒は得られない。症状を欠く複雑性膀胱炎や感染結石を背景とする複雑性腎盂腎炎などにおいては, 抗菌化学療法の適応とならない場合も多い半面, 排尿痛, 頻尿などの膀胱症状を有する複雑性膀胱炎, 発熱を有する複雑性腎盂腎炎は抗菌薬治療の絶対的適応といえる。中等症以上のこれら尿路感染症の原因菌判明前の薬剤選択においては, 抗菌スペクトルが広く, かつ抗菌力に優れているカルバペネム系抗菌薬がその選択肢の一つとなる。特に緑膿菌感染例および重症の複雑性腎盂腎炎に対しては, カルバペネム系抗菌薬が第一選択薬となる¹⁸⁾。

このような状況下において, 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¹²⁾, 特に *P. aeruginosa* 対

する抗菌活性は, IPM 耐性株や CAZ 耐性株に対して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ことが報告されている³⁾。また, 第 I 相臨床試験¹⁰⁾において, 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% で, DRPM が腎排泄型の薬物であることが示されており, 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, 複雑性尿路感染症に対する臨床的有用性を客観的に評価する目的で, 体内動態および抗菌スペクトルが比較的類似した MEPM を対照薬とした二重盲検比較試験を実施した。

主要評価項目である PPS における総合臨床効果 (有効率) は, DRPM 群で 96.1% (73/76 例), MEPM 群で 88.6% (70/79 例) であり, DRPM の MEPM に対する非劣性が検証された ($P_n = 0.0003$)。本試験において症例の多かった UTI 疾患病態群別の第 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 群のいずれにおいても DRPM 群は 90% 以上の有効率を示し, また, 複数菌感染 [第 5 群 (カテーテル留置の複数菌感染), 第 6 群] における総合臨床効果 (有効率) は, DRPM 群で 90.0% (18/20 例), MEPM 群で 77.3% (17/22 例) であった。さらに, カルバペネム系抗菌薬の重要な適応症の一つと考えられる発熱を有する腎盂腎炎症例における総合臨床効果 (有効率) は, DRPM 群で 100% (17/17 例), MEPM 群で 90.9% (20/22 例) であり, DRPM は複雑性尿路感染症のいずれの病態に対しても幅広く優れた臨床効果を期待しうる薬剤であると考えられた。また, FAS における総合臨床効果でも, DRPM の MEPM に対する非劣性が検証された ($p = 0.0002$)。なお, 今回得られた MEPM の成

Table 6. Overall clinical efficacy

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect of bacteriuria (%)
	Treatment group				
Eliminated	DRPM	29	8	32	69 (90.8)
	MEPM	31	9	25	65 (82.3)
Decreased	DRPM	1		1	2 (2.6)
Replaced	DRPM	2		1	3 (3.9)
	MEPM	4	1	6	11 (13.9)
Unchanged	DRPM	1		1	2 (2.6)
	MEPM			3	3 (3.8)
Effect of pyuria (%)	DRPM	33 (43.4)	8 (10.5)	35 (46.1)	Patient 76 total 79
	MEPM	35 (44.3)	10 (12.7)	34 (43.0)	
Excellent	DRPM	29 (38.2)	Efficacy ^{a)}	DRPM	73/76 (96.1)
	MEPM	31 (39.2)		MEPM	
Moderate	DRPM	44 (57.9)	Overall clinical efficacy Effect of pyuria Effect of bacteriuria	Statistical test ^{b)}	
	MEPM	39 (49.4)		Pn = 0.0003 *, Pe = 0.0745	
Poor	DRPM	3 (3.9)		Pn = 0.1252	
	MEPM	9 (11.4)		Pn = 0.0008 *, Pe = 0.0940	

^{a)}(Excellent + Moderate) /Patient total, ^{b)}Pn: Handicap test (Equivalence margin 10%) Pe: Fisher's exact probability

* P < 0.025

Table 7. Overall clinical efficacy classified, by type of infection

UTI group ^{a)}	Treatment group	Excellent	Moderate	Poor	Efficacy ^{b)} (%)	Statistical test ^{c)}
G-1	DRPM	4	4		8/8	
	MEPM	1	1		2/2	
G-2	DRPM		3		3/3	
	MEPM	1	1		2	
G-3	DRPM	7	14	1	21/22 (95.5)	Pe = 0.6173
	MEPM	10	14	3	24/27 (88.9)	Pw = 0.9726
G-4	DRPM	9	14		23/23 (100)	Pe = 1.0000
	MEPM	14	11	1	25/26 (96.2)	Pw = 0.3964
Subtotal	DRPM	20	35	1	55/56 (98.2)	Pe = 0.3638
	MEPM	26	27	4	53/57 (93.0)	Pw = 0.5058
G-5	DRPM		1	1	1/2	
	MEPM		1		1/1	
G-6	DRPM	9	8	1	17/18 (94.4)	Pe = 0.1897
	MEPM	5	11	5	16/21 (76.2)	Pw = 0.0485 *
Subtotal	DRPM	9	9	2	18/20 (90.0)	Pe = 0.4143
	MEPM	5	12	5	17/22 (77.3)	Pw = 0.1008
Total	DRPM	29	44	3	73/76 (96.1)	Pn = 0.0003
	MEPM	31	39	9	70/79 (88.6)	Pe = 0.0745

^{a)} G-1: Monomicrobial UTI with catheter indwelling, G-2: Monomicrobial UTI with post prostatectomy, G-3: Monomicrobial upper UTI, G-4: Monomicrobial lower UTI, G-5: Polymicrobial UTI with catheter indwelling, G-6: Polymicrobial UTI with no catheter indwelling, ^{b)}(Excellent + Moderate) /Total, ^{c)} Pe: Fisher's exact probability, Pw: Wilcoxon test, Pn: Handicap test (Equivalence margin 10%)

* P < 0.05

Table 8. Overall clinical efficacy by maximum body temperature in patients with pyelonephritis

Treatment group	Maximum body temperature	No. of patients	Excellent	Moderate	Poor	Efficacy Rate ^{a)} (%)
DRPM	< 37.5	20	6	13	1	19/20 (95.0)
	37.5	17	7	10		17/17 (100)
MEPM	< 37.5	14	4	8	2	12/14 (85.7)
	37.5	22	10	10	2	20/22 (90.9)

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

Table 9. Bacteriological response

Isolate	DRPM			MEPM			Statistical test ^{a)}	
	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted		
Gram-positive bacteria	<i>S. aureus</i>	4	4				Pe = 0.6026	
	<i>S. epidermidis</i>	16	16		7	7		
	<i>Staphylococcus</i> sp.	2	2		1	1		
	<i>E. faecalis</i>	17	15	2	18	17		1
	<i>Enterococcus</i> sp.	3	3					
	other GPB	3	3		1	1		
	Subtotal	45	43 (95.6)	2	27	26 (96.3)		1
Gram-negative bacteria	<i>E. coli</i>	16	16		29	28	1	Pe = 1.0000
	<i>Citrobacter</i> sp.	3	3		3	3		
	<i>K. pneumoniae</i>	6	6		11	11		
	<i>Klebsiella</i> sp.	1	1		3	3		
	<i>Enterobacter</i> sp.	4	4		4	4		
	<i>S. marcescens</i>	10	9	1	8	8		
	<i>Proteus</i> sp.	2	2		3	3		
	<i>P. aeruginosa</i>	8	7	1	12	10	2	
other GNB	3	3		5	5			
Subtotal	53	51 (96.2)	2	78	75 (96.2)	3	Pe = 1.0000	
Total	98	94 (95.9)	4	105	101 (96.2)	4	Pn = 0.0036 * Pe = 0.6770	

^{a)} Pn: Handicap test (Equivalence margin 10%) Pe: Fisher's exact probability

* P < 0.025

績は、MEPMの開発時における複雑性尿路感染症を対象にIPM/CSを対照薬として実施された比較試験¹⁹⁾における有効率87.2%(68/78例)とほぼ一致しており、MEPMの一般的な臨床効果を反映しているものと判断され、本試験結果はカルバペナム系抗菌薬の評価において妥当なものと考えられた。

副次評価項目においては、膿尿効果における正常化率[DRPM群:43.4%(33/76例)、MEPM群:44.3%(35/79例)]、細菌尿効果における陰性化率[DRPM群:90.8%(69/76例)、MEPM群:82.3%(65/79例)]、細菌学的効果に対する消失率DRPM群:95.9%(94/98株)、MEPM群:96.2%(101/105株)、治験担当医師による臨床効果における有効率[DRPM群:93.4%(71/76例)、MEPM群:92.4%(73/79例)]の中で、膿尿効果を除き、いずれもDRPMのMEPMに対する非劣性が検証された。一般に、複雑性尿路感染症では5日間の抗菌薬投与

による膿尿に対する効果は、投与終了直後には40%前後²⁰⁾と必ずしも十分には現れないことから、本試験デザインにおいては、膿尿効果での非劣性の検証がなされなかったものと考えられた。

投与前の尿中分離菌のうちMICが測定できたDRPM群96株に対するDRPMのMIC₉₀は3.13 μg/mL、MEPM群102株に対するMEPMのMIC₉₀は6.25 μg/mLであった。これらの尿中分離菌に対する細菌学的効果は、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薬剤群ともに95%を超える高い消失率を示し、菌種別にみてもいずれの菌種に対しても2薬剤群ともに80%以上の消失率であった。特に、*P. aeruginosa*については2薬剤群合わせて20株が分離され、DRPM群では8株中7株、MEPM群では12株中10株(83.3%)が消失し、良好な*in vitro*の成績を反映したものと考えられた。また、投与後出現菌は、DRPM群で7例(9.2%)、MEPM群で

Table 10. MICs versus bacteriological response

Isolate	Treatment group	MIC ($\mu\text{g/mL}$) Inoculum size: 10^6 CFU/mL													ND	Total	
		0.0125	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25-100	> 100			
GPB ^{a)}	<i>S. aureus</i>	DRPM MEPM		1/1 1/1	1/1			1/1		1/1							4/4
	<i>S. epidermidis</i>	DRPM MEPM		1/1 1/1	1/1 1/1	3/3 2/2	2/2 1/1	3/3 3/3	3/3 3/3	1/1		1/1			1/1		16/16 7/7
	<i>Staphylococcus</i> sp.	DRPM MEPM			1/1 1/1				1/1								2/2 1/1
	<i>E. faecalis</i>	DRPM MEPM					1/1 1/1	1/1 1/1	6/6 3/4	4/6 6/6	3/3 2/2	1/1 3/3					15/17 17/18
	<i>Enterococcus</i> sp.	DRPM MEPM	1/1							1/1 1/1	1/1						3/3
	other GPB	DRPM MEPM					1/1									2/2 1/1	3/3 1/1
Subtotal	DRPM MEPM	1/1	2/2	3/3	2/2 2/2	4/4 2/2	3/3 1/1	4/4 2/2	11/11 6/7	6/8 6/6	3/3 2/2	2/2 3/3			2/2 2/2	43/45 26/27	
GNB ^{b)}	<i>E. coli</i>	DRPM MEPM	1/1 5/6	13/13 17/17	2/2 2/2	1/1			1/1						1/1	16/16 28/29	
	<i>Citrobacter</i> sp.	DRPM MEPM		3/3 3/3												3/3 3/3	
	<i>K. pneumoniae</i>	DRPM MEPM	1/1	2/2 8/8	2/2 1/1	2/2				1/1						6/6 11/11	
	<i>Klebsiella</i> sp.	DRPM MEPM			1/1 2/2		1/1									1/1 3/3	
	<i>Enterobacter</i> sp.	DRPM MEPM			1/1 1/1	2/2 1/1		1/1 1/1	1/1								4/4 4/4
	<i>S. marcescens</i>	DRPM MEPM	1/1	1/1	1/2 3/3	3/3 1/1	1/1 1/1	1/1 1/1	2/2 1/1			1/1					9/10 8/8
	<i>Proteus</i> sp.	DRPM MEPM			1/1 1/1	1/1 1/1	1/1 1/1										2/2 3/3
	<i>P. aeruginosa</i>	DRPM MEPM				1/1	1/1 1/1	2/2 1/2	2/3 2/2	1/1 1/2	2/2 2/2	1/1			1/1 1/1		7/8 10/12
	other GNB	DRPM MEPM				1/1	1/1 1/1	1/1		1/1					1/1		3/3 5/5
Subtotal	DRPM MEPM	1/1 7/8	18/18 32/32	7/8 9/9	10/10 4/4	3/3 4/4	4/4 2/3	3/3 5/5	4/5 3/3	2/3 3/3	1/1			1/1 2/2	1/1	51/53 75/78	
Total	DRPM MEPM	2/2 7/8	20/20 32/32	10/11 9/9	12/12 6/6	7/7 6/6	7/7 3/4	7/7 7/7	15/16 9/10	6/8 8/9	3/3 5/5	2/2 4/4	0/0 0/0	1/1 2/2	2/2 3/3	94/98 101/105	

a) Gram-positive bacteria, b) Gram-negative bacteria

15例(19.0%)18株であり,そのうち,*P. aeruginosa*はDRPM群には1株(MIC > 100 $\mu\text{g/mL}$),MEPM群には4株(MIC 0.2, 0.78, 1.56, 3.13 $\mu\text{g/mL}$)が含まれていた。

これらの成績から,複雑性尿路感染症に対してDRPMは1回250mg1日2回投与で,MEPM1回500mg1日2回投与と同様の高い有効性を有すると考えられ,幅広くバランスのとれた抗菌活性と高い尿中回収率を示す体内動態を反映した結果と考えられた。

副作用(症状)は,2薬剤群ともに4例ずつ認められ,

その主なものは消化器症状であり,従来の β ラクタム系抗菌薬と比べて問題となるものではなく,すべての症例について治験薬の投与は継続され,いずれも投与終了後,症状の改善または消失を確認し得た。なお,IPM/CSで報告されている⁷⁻⁹⁾痙攣や意識障害などの中枢神経系の副作用は認められなかった。また,副作用(臨床検査値)の発現率は,DRPM群で17.6%(16/91例),MEPM群で22.2%(22/99例)であり,2薬剤間に有意差は認められなかった。これらの内容は,両薬剤群間でおおむね同様で,GOT(AST)上昇,GPT(ALT)上昇等の肝機能検査

Table 11. Strains appearing after treatment

Isolate		No. of strains		Fisher's exact probability
		DRPM	MEPM	
Gram-positive bacteria	<i>E. faecalis</i>	1	2	Pe = 0.1073
	<i>E. faecium</i>	1	2	
	Other GPB		1	
	Subtotal	2	5	
Gram-negative bacteria	<i>P. aeruginosa</i>	1	4	
	<i>B. cepacia</i>		1	
	<i>S. maltophilia</i>	1	4	
	<i>A. urinae</i>	1		
Subtotal		3	9	
Yeast like organism		2	4	
Total		7	18	
No. of patients in whom strains appeared/Total no. of patients (%)		7/76 (9.2)	15/79 (19.0)	

Table 12. Clinical efficacy judged by attending urologists

Treatment group	No. of patients	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy ^{a)} (%)	Statistical test ^{b)}
DRPM	76	34	37	5		93.4	Pn = 0.0098 *
MEPM	79	38	35	5	1	92.4	Pe = 0.5271

^{a)}(Excellent + Good) /No. of patients, ^{b)} Pn: Handicap test (Equivalence margin 10%) Pe: Fisher's exact probability

* P < 0.025

Table 13. Adverse drug reactions (symptoms)

Treatment group	Age Gender	Symptom	Day of appearance ^{a)}	Day of resolution ^{b)}	Severity	Administration of drug	Relation to drug	Incidence ^{c)} (%)	Fisher's exact probability
DRPM	73 male	Diarrhea	Day 1	Day 8	moderate	continued	Probable	4/92 (4.3)	Pe = 1.0000
	78 male	Diarrhea	Day 3	Day 1	mild	continued	Possible		
	77 female	Stomach discomfort	Day 3	Day 1	mild	continued	Possible		
	54 female	Headache dull	Day 2	Day 4	mild	continued	Possible		
Hot flash		Probable							
MEPM	60 female	Diarrhea	Day 4	Day 1	mild	continued	Possible	4/101 (4.0)	
	69 male	Diarrhea	Day 3	Day 3	moderate	continued	Probable		
	43 female	Stomach discomfort	Day 1	Day 6	moderate	continued	Possible		
	62 male	Rash	Day 4	Day 1	mild	continued	Probable		
Headache									
Lightheadedness									

^{a)} Counted from initiation of treatment (Day 0) ^{b)} Counted from initiation of appearance (Day 0)

^{c)} No. of patients with non laboratory adverse drug reactions/No. of patients analyzed

Table 14. Deaths, other serious adverse events

Treatment group	Age Gender	Symptom	Day of appearance ^{a)}	Day of resolution ^{b)}	Outcome	Administration of drug	Relation to the drug
DRPM	54 female	Pulmonary infarction	Day 9	Day 4	Death	completed	Not related
MEPM	42 female	Edema	Day 2	Day 17	Hospitalization prolonged	continued	Not related
	79 female	Femoral neck fracture	Day 2	Day 69	Hospitalization prolonged	continued	Not related

^{a)} Counted from initiation of treatment (Day 0) ^{b)} Counted from initiation of appearance (Day 0)

Table 15. Abnormal laboratory findings (by patients)

Abnormal laboratory finding	DRPM	MEPM
WBC		1
Eosino.	3	6
Eosino. , GOT (AST) , GPT (ALT)		1
Baso. , GOT (AST) , GPT (ALT)		1
GOT (AST)	2	3
GPT (ALT)	3	4
GOT (AST) , GPT (ALT)	3	3
GOT (AST) , GPT (ALT) , -GTP	1	
GOT (AST) , GPT (ALT) , -GTP, LAP		1
GOT (AST) , -GTP , LAP , ALP		1
GPT (ALT) , ALP	1	
T-Bill	1	
-GTP		1
LDH	1	
Urinary occult blood positive	1	
<u>No. of subjects with laboratory adverse drug reactions</u>	16/91 (17.6%)	22/99 (22.2%)
No. of subjects analysed		
Fisher's exact probability	Pe = 0.4709	

Table 16. Abnormal laboratory findings (by test item)

Abnormal laboratory finding	DRPM (%)	MEPM (%)
WBC		1/99 (1.0)
Eosino.	3/82 (3.7)	7/90 (7.8)
Baso.		1/91 (1.1)
GOT (AST)	6/91 (6.6)	10/99 (10.1)
GPT (ALT)	8/91 (8.8)	10/99 (10.1)
ALP	1/87 (1.1)	1/97 (1.0)
T-Bill	1/88 (1.1)	
-GTP	1/87 (1.1)	3/94 (3.2)
LDH	1/90 (1.1)	
LAP		2/90 (2.2)
Urinary occult blood positive	1/86 (1.2)	

Table 17. Overall safety

Treatment group	No. of patients	Safe	Nearly safe	Slight problem	Not safe	Safety ^{a)} (%)	Statistical Test ^{b)}
DRPM	91	71	19	1		98.9	Pe = 0.3706
MEPM	99	74	21	4		96.0	Pw = 0.5318

^{a)} (Safe + Nearly Safe) / No. of patients, ^{b)} Pe: Fisher's exact probability, Pw: Wilcoxon test

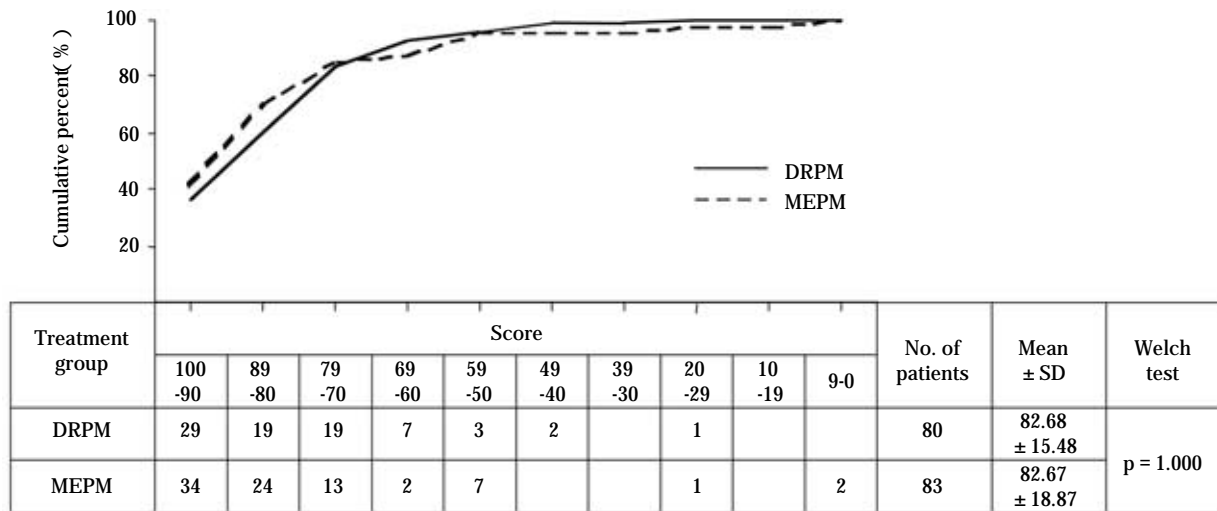


Fig. 3. Usefulness evaluated by attending urologists in charge.

値の異常変動および好酸球増多であったが、その程度において MEPM 群では GOT (AST) 上昇, GPT (ALT) 上昇等で中等度の異常変動が含まれていたのに対し, DRPM 群はすべて軽度の異常変動であった。

概括安全度の安全率は, DRPM 群で 98.9%(90/91 例), MEPM 群 96.0%(95/99 例)であり, 2 薬剤群間で有意差は認められなかった。

これらのことより DRPM は MEPM と同等の安全性を示すと判断された。

以上の成績より, カテーテル留置例を含む尿路に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症に対し, DRPM は 1 回 250 mg 1 日 2 回投与により, MEPM の 1 回 500 mg 1 日 2 回投与と同等の有用な薬剤であり, 特にカルバペネム系抗菌薬の重要な適応症と考えられる緑膿菌感染症例や重症腎盂腎炎に対しても, 効果を発揮しうる薬剤であると判断された。

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) 藤村享滋, 木村美司, 吉田 勇, 他: Doripenem の *in vitro* 抗菌力。日化療会誌 53 (Suppl 1) 57 ~ 70, 2005
- 5) 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
- 6) 山野佳則, 川井悠唯, 湯通堂隆: Doripenem のヒト dehydropeptidase-I に対する安定性。日化療会誌 53 (Suppl 1) 92 ~ 95, 2005

- 7) Calandra G B, Brown K R, Grad L C, et al: Review of adverse experiences and tolerability in the first 2516 patients treated with imipenem/cilastatin. Am J Med 78: 73 ~ 78, 1985
- 8) Calandra G B, Lydick E, Carrigan, et al: Factors predisposing to seizures in seriously ill infected patients receiving antibiotics: Experience with imipenem/cilastatin. Am J Med 84: 911 ~ 918, 1988
- 9) 坂上章子, 浜 六郎, 白木隆士, 他: チエナムによる神経毒性について。Jpn J Clin Pharmacol 21: 281 ~ 282, 1990
- 10) 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
- 11) 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
- 12) 守殿貞夫: 泌尿器科領域感染症に対する doripenem の後期第 II 相試験。日化療会誌 53 (Suppl 1) 216 ~ 229, 2005
- 13) 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
- 14) 守殿貞夫, 荒川創一, 公文裕巳, 他: 複雑性尿路感染症に対する doripenem の用量検討。日化療会誌 53 (Suppl 1) 230 ~ 243, 2005
- 15) 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
- 16) 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
- 17) 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
- 18) 松本哲朗: 尿路感染症。抗菌薬使用の手引き (日本感染症学会, 日本化学療法学会 編), p. 76 ~ 82, 協和企画, 東京, 2001
- 19) 熊澤浄一, 松本哲朗, 田中正利, 他: 複雑性尿路感染症に対する Meropenem の臨床評価。西日本泌尿器科学会誌 54: 954 ~ 969, 1992

Double-blind, controlled study to evaluate safety and efficacy of doripenem and meropenem in patients with complicated urinary tract infection

Sadao Kamidono¹⁾, Soichi Arakawa¹⁾, Takaoki Hirose²⁾, Hiroichi Kishi³⁾,
Masaya Tsugawa⁴⁾, Tetsuro Matsumoto⁵⁾, Masatoshi Tanaka⁶⁾, Motoshi Kawahara⁷⁾,
Mitsuyoshi Nakashima⁸⁾, Nobumasa Kataoka⁹⁾ and Jingoro Shimada¹⁰⁾

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

²⁾Department of Urology, Hokkaido Social Insurance Hospital

³⁾Department of Urology, International Medical Center of Japan
(Present: Yokosuka Kyosai Hospital)

⁴⁾Department of Urology, Okayama University Medical School
(Present: Department of Urology, Okayama Citizens Hospital)

⁵⁾Department of Urology, University of Occupational and Environmental Health

⁶⁾Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyushu University
(Present: Department of Urology, Fukuoka University, School of Medicine)

⁷⁾Department of Urology, Faculty of Medicine, Kagoshima University

⁸⁾Hamamatsu Institute of Clinical Pharmacology and Therapeutics

⁹⁾Kobe University, School of Medicine, Faculty of Health Sciences

¹⁰⁾St. Marianna University School of Medicine

We conducted a double-blind, controlled study to evaluate the safety and efficacy of doripenem (DRPM), a new carbapenem antibiotic for injection, in patients with complicated urinary tract infection with meropenem (MEPM) set as the control drug. Subjects were in-patients aged 20 to 79 years shown to have pyuria of at least 5 WBCs/hpf and bacteriuria of at least 10^4 CFU/mL.

DRPM was administered at 250 mg b.i.d. and MEPM at 500 mg b.i.d. for 5 consecutive days. Based on the criteria proposed by the Japanese UTI Committee, DRPM and MEPM were evaluated for efficacy. Overall efficacy was 96.1% (73/76) in the DRPM group and 88.6% (70/79) in the MEPM group, demonstrating the non inferiority of DRPM to MEPM ($P_n = 0.0003$). The bacteriological response was 95.9% (94/98) in the DRPM group and 96.2% (101/105) in the MEPM group, demonstrating the non inferiority of DRPM to MEPM ($p = 0.0036$). For both gram-negative and gram-positive bacteria, the bacteriological response exceeded 95% in both groups. Clinical efficacy judged by attending urologists was 93.4% (71/76) in the DRPM group and 92.4% (73/79) in the MEPM group, demonstrating the non inferiority of DRPM to MEPM ($P_n = 0.0098$).

For safety, the incidence of adverse drug reactions (symptoms) was 4.3% (4/92) in the DRPM group and 4.0% (4/101) in the MEPM group. The incidence of adverse drug reactions (abnormal laboratory findings) was 17.6% (16/91) in the DRPM group and 22.2% (22/99) in the MEPM group, with no significant difference between groups ($P_e = 1.0000, 0.4709$).

These results show that DRPM at 250 mg b.i.d. is useful for treating patients with complicated urinary tract infection, and equivalent to MEPM at 500 mg b.i.d..