

## 【臨床試験】

## 歯科・口腔外科領域における doripenem の口腔内組織移行性・有効性・安全性

佐々木 次郎<sup>1)</sup>・金子 明寛<sup>2)</sup><sup>1)</sup>東海大学(現 仁厚会病院口腔外科\*)<sup>2)</sup>同 医学部外科学系口腔外科

(平成 17 年 1 月 11 日受付・平成 17 年 2 月 22 日受理)

新規の注射用カルバペネム系抗菌薬である doripenem( DRPM )の口腔内組織への移行性を検討する体内動態試験および歯科・口腔外科領域感染症を対象とした第 III 相臨床試験を実施し、以下の成績を得た。

## 1. 口腔内組織への移行性の検討(体内動態試験)

口腔外科手術施行患者 10 例に DRPM 250 mg を点滴静注(30 分間)し、口腔内組織への移行を検討した結果、各組織における濃度ならびに対血漿比は、歯肉 0.34~2.19  $\mu\text{g/g}$ 、14.3~47.9%(70~105 分)、嚢胞 0.36~1.10  $\mu\text{g/g}$ 、7.7~21.4%(60~75 分)であった。

## 2. 第 III 相臨床試験

## 1) 臨床効果

DRPM 1 回 250 mg 1 日 2 回、1 回 250 mg 1 日 3 回、1 回 500 mg 1 日 2 回のいずれかの用法・用量における 3~7 日間投与時の治験責任医師/治験分担医師による臨床効果は、顎炎において著効 11 例、有効 2 例で有効率 100.0%(13/13 例)、顎骨周辺の蜂巣炎においても、著効 6 例、有効 5 例で有効率 100.0%(11/11 例)であった。

## 2) 細菌学的効果

細菌学的効果は、顎炎では 13 例全例消失、消失率 100.0%(13/13 例)、顎骨周辺の蜂巣炎では、10 例消失、1 例不変と消失率 90.9%(10/11 例)であった。

## 3) 安全性

歯科・口腔外科領域感染症患者における副作用(症状)発現率は 4.2%(1/24 例)、副作用(臨床検査値)発現率は 33.3%(8/24 例)であった。

以上の成績のとおり、DRPM 250 mg 点滴静注後の口腔内組織への移行は良好であり、歯科・口腔外科領域感染症患者に対して DRPM 1 回 250 mg または 500 mg、1 日 2~3 回投与により、グラム陽性菌、グラム陰性菌および嫌気性菌に対する幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌活性を反映した臨床的有用性を示した。

**Key words:** doripenem, tissue concentration, dental infection, surgery site infection, efficacy

Doripenem( DRPM, 一般名:ドリペネム水和物)は、塩野義製薬株式会社において創製された新規注射用カルバペネム系抗菌薬であり、グラム陽性菌、グラム陰性菌および嫌気性菌に対して、幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌活性を有している<sup>1-3)</sup>。また、ヒト腎デヒドロペプチダーゼ I( DHP-I)に対して安定であることから<sup>4)</sup>、安定化のための酵素阻害薬を併用することなく単剤として使用できる薬剤である。

本薬剤については、平成 5 年 10 月から第 I 相試験が開始され、その後、内科領域、泌尿器科領域、外科領域および産婦人科領域における各種感染症を対象に、前期第 II 相試験および後期第 II 相一般臨床試験が実施され、治験薬の有効性及び安全性が検討された。今回、歯科・口腔外科領域感染症に対

しての適応を試み、250 mg 投与における口腔内組織への移行性を調べるための体内動態試験と、臨床推奨用量として妥当であることが確認された 1 回 250 mg 1 日 2 回投与を中心とした歯科・口腔外科領域感染症に対する有効性と安全性の検討を目的とした一般臨床試験を実施したので、その成績を報告する。

なお、体内動態試験、第 III 相臨床試験ともに、各医療機関の審査委員会の承認を得るとともに、平成 9 年 4 月 1 日より施行された「医薬品の臨床試験の実施の基準(GCP)」を遵守して実施した。

Table 1. Institutions participating

Institution	Principal investigator
Tokai University Hospital <sup>a)</sup>	Akihiro Kaneko
Iwaki Kyoritsu General Hospital	Kazuo Shiiki
Ashikaga Red Cross Hospital	Nobuo Yamane
University of the Ryukyus University Hospital	Hajime Sunagawa

<sup>a)</sup> Institution in both clinical pharmacology study and clinical study

## I. 対象と方法

### 1. 体内動態試験

#### 1) 対象

平成13年7月から9月までに東海大学医学部付属病院口腔外科を受診し、口腔外科領域疾患のため、口腔内組織(歯肉、嚢胞)など摘出手術施行の患者10名を対象として検討した。なお、本試験の実施に先立ち、患者に試験の目的および方法、予測される効果および危険性などについて説明文書を手渡して十分説明したうえで、試験参加について自由意思による同意を文書で取得した。

#### 2) 検体採取方法および薬物濃度測定

DRPM 250 mg を1回点滴静注(30分間)し、点滴開始1~2時間後を目安として、歯肉または嚢胞のいずれかおよび血液を採取し、採取した検体は測定時まで-80℃にて凍結保存した。濃度測定は、塩野義製薬株式会社において、*Escherichia coli* 7437 を試験菌とした Bioassay 法により測定した。

#### 3) 安全性

組織移行性の検討とともに、安全性の確認のため、投与中ならびに投与終了時(または中止時)に有害事象の確認を行った。

### 2. 第III相臨床試験

#### 1) 対象

平成13年6月から10月までに東海大学医学部付属病院口腔外科、いわき市立総合磐城共立病院歯科口腔外科、足利赤十字病院歯科口腔外科、琉球大学医学部附属病院歯科口腔外科の4医療機関(Table 1)を受診し、顎炎または顎骨周辺の蜂巣炎と診断された21歳から77歳までの入院患者24名を対象とした。いずれの疾患においても、閉塞膿瘍を有し、「歯科・口腔外科領域における抗菌薬の効果判定基準<sup>3)</sup>」による投与開始日の評点が9点以上であり、CRPが施設基準値を超える症例を選択した。また、感染症の発症、経過および治療効果に重大な影響を及ぼす基礎疾患・合併症を有する患者や、併用禁止薬の併用を必要とする患者は選択されなかった。なお、本試験の実施に先立って、自由意思による同意を文書で取得した。

#### 2) 投与方法

試験薬剤は、DRPM 250 mg(力価)または500 mg(力価)を含有するバイアルを用いて、1回250 mg 1日2回あるいは各患者の状態に応じ、1回250 mg 1日3回また

は1回500 mg 1日2回の用法・用量にて、点滴静注(30~60分間)した。投与期間は7日間以内とし、治療目的を達成した場合、試験開始後に患者が同意を撤回した場合、試験開始後に有効性評価および安全性確保のうえで対象患者として不適格であることが判明した場合、試験開始後に患者の都合などで必要な検査、調査の実施の継続が不可能であることが判明した場合、有害事象発現や基礎疾患・合併症悪化により試験責任医師/試験分担医師が中止すべきと判断した場合、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、その他試験責任医師/試験分担医師が中止の必要性を認めた場合には投与を中止することとした。

#### 3) 併用薬剤

安全性に対する配慮から他のカルバペネム系抗菌薬において禁忌とされている sodium valproate(抗てんかん薬)の併用は禁止とした。また、有効性評価に影響を及ぼすと判断される他の抗菌薬、ヒト免疫グロブリン製剤、コロン刺激因子製剤の併用を禁止した。その他、本試験の薬効評価に影響を及ぼすと考えられる他の薬剤(副腎皮質ホルモン薬、非ステロイド性解熱消炎鎮痛薬、furosemide, bumetanideなどのループ利尿薬)を新たに併用することは避けることとし、非ステロイド性解熱消炎鎮痛薬については、治療上やむをえない場合には少数回の投与を認めることとした。

#### 4) 臨床効果

投与開始前、投与3日後および投与終了時(または中止時)に、体温、発赤・熱感、腫脹、疼痛および開口障害などの臨床所見を観察し、投与終了時(または中止時)に「歯科・口腔外科領域における抗菌薬の効果判定基準<sup>3)</sup>」に準拠し、試験責任医師/試験分担医師による臨床効果を「著効」、「有効」および「無効」の3段階で判定した。

また、統一判定として、投与3日後時点、投与終了時(または中止時)における臨床所見から算出された評点比のみに基づく臨床効果を「歯科・口腔外科領域における抗菌薬の効果判定基準<sup>3)</sup>」に従って、「著効」、「有効」および「無効」の3段階で判定した。

#### 5) 細菌学的効果

投与開始前と投与終了時(または中止時)に、閉塞膿瘍より穿刺吸引にて検体を採取し、検査集中実施機関(株式会社三菱化学ピーシーエル)にて、好気性菌、嫌気性

菌の分離・同定ならびに DRPM および各種抗菌薬の感受性測定を実施した。なお、MIC の測定は化学療法学会標準法<sup>6)</sup> (10<sup>6</sup> CFU/mL) に準じて行った。

細菌学的効果は、投与終了時(または中止時)における原因菌の消長から統一判定として「消失(推定消失)」、「減少(一部消失)」、「不変」、「不明」に判定した。また、投与後出現菌が認められた場合には、「菌交代現象(出現菌による炎症所見を伴わない場合)」、「菌交代症(出現菌による炎症所見を伴う場合)」のいずれかに判別した。

#### 6) 臨床検査

投与開始前と投与終了時(または中止時)に、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、CRP、AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、総ビリルビン、 $\gamma$  グルタミル・トランスペプチダーゼ( $\gamma$ -GTP)、乳酸脱水素酵素(LDH)、ロイシンアミノペプチダーゼ(LAP)、BUN、血清クレアチニン、血清電解質(Na, K, Cl)、尿蛋白、尿糖の検査をすることとした。

治験薬投与開始後、臨床検査値に異常変動が認められた場合には、投与開始時の値または施設基準値に復するまで追跡調査をした。異常変動の有無は、日本化学療法学会「抗菌薬による治験症例における副作用、臨床検査値異常の判定基準」<sup>7)</sup>に準じて判定し、程度は日本化学療法学会<sup>8)</sup>「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<sup>8)</sup>に準じて判定した。また、治験薬との因果関係は「関係がある」、「多分関係がある」、「関係があるかもしれない」、「多分関係がない」、「関係がない」の5段階で判定し、「関係がある」、「多分関係がある」、「関係があるかもしれない」と判定されたものを副作用として扱った。

#### 7) 有害症状

投与期間中ならびに投与終了時(または中止時)に自覚症状および他覚所見を調査し、有害症状の有無を確認した。有害症状が発現した場合には、速やかに適切な処置をとるとともに、治験開始前の状態にほぼ回復するまで、あるいは問題のないレベルに達したと判断されるまで追跡調査を行い転帰を確認した。また、程度は、日本化学療法学会<sup>8)</sup>「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<sup>8)</sup>に準じて判定した。治験薬との因果関係は「関係がある」、「多分関係がある」、「関係があるかもしれない」、「多分関係がない」、「関係がない」の5段階で判定し、「関係がある」、「多分関係がある」、「関係があるかもしれない」と判定されたものを副作用として扱った。

#### 8) 概括安全度

統一判定として、各症例ごとに全投与期間を通じて発現した副作用(症状および臨床検査値)の程度により、「安全である(副作用が認められなかった場合)」、「ほぼ安全である(副作用の程度が軽度の場合)」、「やや問題がある(副作用の程度が中等度の場合)」、「問題がある(副

Table 2. Patient profiles in clinical pharmacology study

Item	No. of subjects	
Gender	male	4
	female	6
Age (yr)	20- < 30	6
	30- < 40	3
	40- < 50	0
	50- < 60	1
	Mean	29.7
SD	9.6	
Body weight (kg)	40- < 50	4
	50- < 60	3
	60- < 70	3
	Mean	53.3
	SD	9.6

作用の程度が重度の場合)」の4段階または判定不能で判定した。

#### 9) 症例の取り扱いと固定

医学専門家により、体内動態試験、第III相臨床試験の各症例ごとに判定・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、治験責任医師/治験分担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。

## II. 試験成績

### 1. 体内動態試験

登録症例10例全例を評価対象としたが、1例において採取した血液検体が適切に処理されず、血漿中濃度のみ測定結果が使用できなかった。10例の患者背景をTable 2に示した。年齢は29.7 $\pm$ 9.6歳、体重は53.3 $\pm$ 9.6kgであった。

血漿中のDRPM濃度、歯肉および嚢胞中のDRPM濃度と対血漿比をTable 3に示した。

歯肉においては、DRPM投与70~105分後の組織内濃度が0.34~2.19 $\mu$ g/g、ほぼ同時期の血漿中濃度が2.55~5.60 $\mu$ g/mLであり、対血漿比は14.3~47.9%であった。嚢胞においては、DRPM投与60~75分後の組織内濃度が0.36~1.10 $\mu$ g/g、ほぼ同時期の血漿中濃度が4.08~5.15 $\mu$ g/mLであり、対血漿比は7.7~21.4%であった。

全10例において認められた副作用は、3例で発現した臨床検査値の異常変動のみであった。その内容は血清ビリルビン上昇2例、尿蛋白増加1例であった。異常変動の程度はいずれも軽度であり、治療することなくいずれも正常化した。

### 2. 第III相臨床試験

#### 1) 患者背景

登録症例24例全例を評価対象とした。疾患別の内訳は、顎炎13例、顎骨周辺の蜂巣炎11例であり、患者背景をTable 4に示した。

Table 3. Plasma and tissue concentration and tissue/plasma concentration ratio

(250 mg i.v. 30min.)

Subject no.	Plasma sampling time <sup>a)</sup> (minute)	Plasma concentration (μg/mL)	Tissue	Tissue sampling time <sup>a)</sup> (minute)	Tissue concentration (μg/g)	Tissue/plasma ratio (%)	
3	90	N.A. <sup>b)</sup>	Gingiva	83	0.34	<sup>c)</sup>	
4	115	2.55		105	0.43	16.9	
5	90	5.60		85	0.80	14.3	
7	70	5.17		70	0.82	15.9	
8	75	5.51		75	1.31	23.8	
9	73	5.37		73	1.49	27.7	
10	75	4.57		75	2.19	47.9	
1	67	4.67		Cyst wall	60	0.36	7.7
2	85	4.08			75	0.71	17.4
6	81	5.15			75	1.10	21.4

a) Sampling time: Time after start of infusion

b) N.A.: Not acceptable

c) Not calculated

Table 4. Patient profiles in clinical study

Item		No. of subjects		
		Osteitis	Cellulitis	Total
Gender	male	10	7	17
	female	3	4	7
Age (yr)	20 - < 30	3	1	4
	30 - < 40	1	2	3
	40 - < 50	3	2	5
	50 - < 60	5	3	8
	60 - < 70	0	3	3
	70 - < 80	1	0	1
	Mean	45.8	49.5	47.5
SD	16.0	13.3	14.6	
Body weight (kg)	40 - < 50	2	1	3
	50 - < 60	7	3	10
	60 - < 70	2	4	6
	70	2	3	5
	Mean	57.1	62.0	59.3
	SD	10.4	9.7	10.2
Severity of infection	mild	10	4	14
	severe	3	7	10
Underlying disease or complications	none	8	7	15
	yes	5	4	9
Antimicrobials in advance	no	6	1	7
	yes	7	10	17
Type of infection condition	monomicrobial	5	4	9
	polymicrobial	8	7	15

性別では男性が多く、感染症重症度は顎炎では中等症例が多く、顎骨周辺の蜂巣炎では重症例が多かった。また、単独菌感染の症例よりも複数菌感染の症例が多かった。

## 2) 臨床効果

治験責任医師/治験分担医師による臨床効果を Table 5 に、統一判定による投与3日後および投与終了時(または中止時)の評点比による臨床効果を Tables 6, 7 に示

した。

治験責任医師/治験分担医師による臨床効果は、24例中「著効」17例、「有効」7例であり、有効率は100.0%(24/24例)であった。また、評点比における臨床効果は、投与3日後では「著効」15例、「有効」7例、「無効」2例、有効率91.7%(22/24例)であり、投与終了時(または中止時)では「著効」20例、「有効」4例、有効率100.0%(24/24例)であった。

Table 5. Clinical efficacy, by diagnosis ( Physician's judgement )

Diagnosis	No. of patients	Clinical efficacy			Clinical efficacy <sup>a)</sup> (%)	95% C.I. <sup>b)</sup>
		excellent	good	poor		
Osteitis	13	11	2	0	100.0	[ 75.3, 100.0 ]
Cellulitis	11	6	5	0	100.0	[ 71.5, 100.0 ]
Total	24	17	7	0	100.0	[ 85.8, 100.0 ]

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

<sup>b)</sup> C.I.: Confidence interval

Table 6. Clinical efficacy at 3 days after treatment initiation

Diagnosis	No. of patients	Clinical efficacy			Clinical efficacy <sup>a)</sup> (%)	95% C.I. <sup>b)</sup>
		excellent	good	poor		
Osteitis	13	11	1	1	92.3	[ 64.0, 99.8 ]
Cellulitis	11	4	6	1	90.9	[ 58.7, 99.8 ]
Total	24	15	7	2	91.7	[ 73.0, 99.0 ]

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

<sup>b)</sup> C.I.: Confidence interval

Table 7. Clinical efficacy at end of treatment

Diagnosis	No. of patients	Clinical efficacy			Clinical efficacy <sup>a)</sup> (%)	95% C.I. <sup>b)</sup>
		excellent	good	poor		
Osteitis	13	12	1	0	100.0	[ 75.3, 100.0 ]
Cellulitis	11	8	3	0	100.0	[ 71.5, 100.0 ]
Total	24	20	4	0	100.0	[ 85.8, 100.0 ]

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

<sup>b)</sup> C.I.: Confidence interval

Table 8. Bacteriological effect

Diagnosis	No. of patients	Bacteriological effect			Eradication <sup>a)</sup> (%)	95% C.I. <sup>b)</sup>
		eradication ( presumptive eradication )	decrease ( partially eradication )	persistent		
Osteitis	13	13	0	0	100.0	[ 75.3, 100.0 ]
Cellulitis	11	10	0	1	90.9	[ 58.7, 99.8 ]
Total	24	23	0	1	95.8	[ 78.9, 99.9 ]

<sup>a)</sup> Eradication: eradicated ( presumptive eradication ) /No. of subjects × 100

<sup>b)</sup> C.I.: Confidence interval

### 3) 細菌学的効果

細菌学的効果を Table 8 に、原因菌の消長を Table 9 に示した。

顎骨周辺の蜂巣炎における 1 例が「不変」であった以外は、全例「消失」であり、消失率は 95.8% ( 23/24 例 ) であった。「不変」であった症例は、*Propionibacterium acnes* による単独菌感染の症例であった。

24 例における原因菌となった 47 株に対する MIC 測定の結果は Table 10 に示したとおりであった。

### 4) 副作用 ( 症状 )

本薬剤による副作用 ( 症状 ) と判定されたのは 1 例 ( 発現率 4.2% ), 1 件であった ( Table 11 )。その症状は軽度の

頭痛であり、その治療を行いながら治験薬の投与は継続されたが、投与終了後頭痛は消失した。

### 5) 副作用 ( 臨床検査値 )

本薬剤による副作用 ( 臨床検査値 ) と判定されたのは 8 例 ( 発現率 33.3% ), 14 件であり、肝機能検査値における異常変動が主なものであった ( Table 12 )。異常変動の程度はすべて軽度であり、追跡調査が適わなかった 5 例を除き、いずれも本薬剤の投与終了後に正常化または改善したことが確認された。

### 6) 概括安全度

概括安全度を Table 13 に示した。

24 例中「安全である」15 例、「ほぼ安全である」9 例であ

Table 9. Bacteriological effect by causative organism

Causative organism	No. of patients	Bacteriological effect			Eradication <sup>a)</sup> (%)	
		eradication (presumptive eradication)	decrease (partially eradication)	persistent		
Monomicrobial						
Aerobes						
<i>Streptococcus sanguis</i>	1	1	0	0		
<i>Streptococcus mitis</i>	1	1	0	0		
<i>Streptococcus oralis</i>	3	3	0	0		
<i>Streptococcus constellatus</i>	2	2	0	0		
Anaerobes						
<i>Peptostreptococcus micros</i>	1	1	0	0		
<i>Propionibacterium acnes</i>	1	0	0	1		
Polymicrobial						
CNS + <i>Porphyromonas gingivalis</i>	1	1	0	0		
<i>Streptococcus salivarius</i> + <i>Streptococcus mitis</i>	2	2	0	0		
<i>Streptococcus mitis</i> + <i>Streptococcus oralis</i>	1	1	0	0		
<i>Streptococcus mitis</i> + <i>Gemella morbillorum</i>	1	1	0	0		
<i>Peptostreptococcus micros</i> + <i>Prevotella intermedia</i>	1	1	0	0		
<i>Propionibacterium acnes</i> + <i>Fusobacterium nucleatum</i>	1	1	0	0		
<i>Prevotella oris</i> + Anaerobic gram-positive rod	1	1	0	0		
<i>Staphylococcus epidermidis</i> + <i>Streptococcus constellatus</i> + <i>Prevotella intermedia</i>	1	1	0	0		
<i>Streptococcus sanguis</i> + <i>Streptococcus mitis</i> + <i>Streptococcus oralis</i>	1	1	0	0		
<i>Streptococcus mitis</i> + <i>Streptococcus oralis</i> + <i>Leuconostoc cremoris</i>	1	1	0	0		
<i>Streptococcus mitis</i> + <i>Streptococcus oralis</i> + <i>Citrobacter freundii</i>	1	1	0	0		
<i>Streptococcus oralis</i> + <i>Streptococcus constellatus</i> + <i>Prevotella intermedia</i>	1	1	0	0		
<i>Peptostreptococcus micros</i> + <i>Streptococcus intermedius</i> + <i>Prevotella intermedia</i>	1	1	0	0		
<i>Streptococcus mitis</i> + <i>Streptococcus constellatus</i> + <i>Peptostreptococcus micros</i> + <i>Prevotella intermedia</i>	1	1	0	0		
Total	24	23	0	1		95.8

<sup>a)</sup> Eradication: eradicated (presumptive eradication)/No. of subjects × 100

Table 10. MIC of antibiotics against causative organisms

Drugs	MIC (µg/mL)														
	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	> 100	
Doripenem	20	15	8	3	1										
Meropenem	13	12	13	7	1	1									
Imipenem	21	12	9	2	3										
Panipenem	27	9	5	3	3										
Ceftazidime		1	2	4	8	6	7	9	5	2	1	1		1	

(n = 47)

Table 11. Nonlaboratory adverse drug reactions

No. of patients analyzed	24
No. of patients with at least one nonlaboratory adverse drug reaction	1
Incidence (%)	4.2
No. of nonlaboratory adverse drug reactions	1
Central and peripheral nervous system disorders	
Headache	1

Table 12. Laboratory adverse drug reactions

No. of subjects analyzed		24
No. of subjects with at least one laboratory adverse drug reaction		8
Incidence (%)		33.3
No. of laboratory adverse events		14
Hematology	Eosinophil percentage increased	1 (7.1)
	Platelet count increased	1 (4.2)
Biochemistry	AST (GOT) increased	3 (12.5)
	ALT (GPT) increased	3 (12.5)
	ALP increased	1 (4.2)
	-GTP increased	2 (8.7)
	LAP increased	2 (9.1)
Urinalysis	Urine sugar positive	1 (4.5)

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

Table 13. Overall safety

Diagnosis	No. of patients	Overall safety				Safety <sup>a)</sup> (%)	95% C.I. <sup>b)</sup>
		safe	almost safe	slight problem	problem		
Osteitis	13	8	5	0	0	100.0	[ 75.3, 100.0 ]
Cellulitis	11	7	4	0	0	100.0	[ 71.5, 100.0 ]
Total	24	15	9	0	0	100.0	[ 85.8, 100.0 ]

<sup>a)</sup> Safety: (safe + almost safe)/No. of subjects × 100

<sup>b)</sup> C.I.: Confidence interval

り、安全率は 100.0% (24/24 例) であった。

### III. 考 察

DRPM は塩野義製薬株式会社において創製された新規の注射用カルバペネム系抗菌薬である。歯科・口腔外科領域感染症における原因菌は oral streptococci と嫌気性菌の混合感染によるものが多い。Oral streptococci の中では *Streptococcus anginosus* などの *Streptococcus milleri* グループの検出が多く、嫌気性菌は *Peptostreptococcus* 属、*Prevotella* 属などが多く認められる<sup>9)</sup>。これらの原因菌に対する DRPM の抗菌力は、*Streptococcus anginosus* に対する MIC<sub>50</sub> が 0.05 μg/mL、MIC<sub>90</sub> が 0.10 μg/mL、*Peptostreptococcus* 属に対する MIC<sub>50</sub> が 0.05 μg/mL、MIC<sub>90</sub> が 6.25 μg/mL、*Prevotella* 属に対しては MIC<sub>50</sub>、MIC<sub>90</sub> ともに 0.39 μg/mL であり<sup>12)</sup>、歯科・口腔外科領域感染症に対し十分な臨床効果が期待できる薬剤であることから、今回体内動態試験と一般臨床試験による検討を行った。

DRPM 250 mg 単回投与(30 分間点滴)による体内動態試験の結果、口腔内組織中濃度は歯肉 0.34~2.19 μg/g (70~105 分)、嚢胞 0.36~1.10 μg/g (60~75 分)であり、対血漿比は歯肉 14.3~47.9%、嚢胞 7.7~21.4% であった。今回検討を行った歯科・口腔外科領域感染症における原因菌に対する DRPM の MIC は 0.025~0.39 μg/

mL であり、本薬剤の口腔組織移行は十分であった。

既存のカルバペネム系抗菌薬のうち、歯科・口腔外科領域感染症に対する適応を有する panipenem (500 mg, 30 分間点滴) の嚢胞内濃度は 0.22~5.06 μg/g (30~90 分)、対血漿比は 0.78~22.88% であった<sup>10)</sup>。また、meropenem (500 mg, 30 分間点滴) の歯肉内濃度は 2.70~6.30 μg/g (26~60 分)、対血漿比は 16.1~25.8% であり、嚢胞内濃度は 0.34 μg/g (30 分)、対血漿比は 1.21% であった<sup>11)</sup>。これらの成績と比べても、本薬剤の口腔内組織移行性は同等以上のものであった。

一般臨床試験においては、治験責任医師/治験分担医師による臨床効果の有効率は 100.0% であった。評点比における臨床効果の有効率は、投与 3 日後では 91.7%、投与終了時(または中止時)では 100.0% であった。多くの症例が投与 3 日後の時点で十分な効果が得られており、3 日間では完治にいたらなかった症例においても、治験責任医師/治験分担医師の判断により患者状態に合わせた用法・用量および投与期間による治療が行われたことで、グラム陽性菌、グラム陰性菌および嫌気性菌に対する幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌活性を反映した十分な効果が得られたものと考えられる。

細菌学的効果については、消失が 23 例、不変が 1 例で、消失率は 95.8% であった。24 例における原因菌は 18 菌

種 47 株であり, *Propionibacterium acnes* 1 株だけが存続したものの, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus constellatus* などの口腔レンサ球菌や, *Peptostreptococcus micros*, *Prevotella intermedia* などの嫌気性菌 46 株は全株消失した。これら 47 株の原因菌における薬剤感受性(MIC<sub>90</sub>)は, DRPM では 0.1 μg/mL, meropenem, panipenem, imipenem では 0.2 μg/mL であり, 本薬剤に対する感受性は既存のカルバペネム系抗菌薬よりも 1 管よいものであった。

副作用(症状)は, 1 例において軽度の頭痛が認められたのみであった。副作用(臨床検査値)は 8 例において 14 件認められ, その内訳は AST(GOT)上昇, ALT(GPT)上昇が各 3 件, LAP 上昇と γ-GTP 上昇が各 2 件, ALP 上昇, 血小板増加, 好酸球増多(症), 尿糖陽性が各 1 件であった。これらの副作用に遷延したものはなく, いずれの副作用も既存のカルバペネム系抗菌薬において報告されている種類のものであり, 重篤なものは認められなかったことから, 安全性の高い薬剤であると考えられた。

以上の体内動態試験と一般臨床試験の成績から, 本薬剤は中等症~重症の歯科・口腔外科領域感染症に対する効果が期待できる薬剤であり, 抗菌力の観点から, カルバペネム系抗菌薬の中でも選択しやすい薬剤になりうると思う。

#### 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) 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
- 4) 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
- 5) 椎木一雄, 大野康亮, 山根伸夫, 他: 歯科・口腔外科領域における抗菌薬の臨床評価基準の提案。歯科薬物療法 17: 95~122, 1998
- 6) 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 29: 76~79, 1981
- 7) 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
- 8) 日本化学療法学会副作用判定基準検討委員会: 「抗菌薬による治験症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準」の一部変更について。日化療会誌 43: 巻頭, 1995
- 9) 金子明寛, 山根伸夫, 椎木一雄, 他: 口腔外科領域感染症における検査資料の品質, 臨床的重症度と原因菌検出率との関連性について。日化療会誌 45: 982~986, 1997
- 10) 金子明寛, 佐々木次郎, 山根伸夫, 他: 口腔外科領域における panipenem/betamipron の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 39: 647~665, 1991
- 11) 佐々木次郎, 植松正孝, 椎木一雄, 他: 口腔外科領域における meropenem の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 40: 732~745, 1991



## Clinical studies on doripenem of dentistry and oral surgery

Jiro Sasaki<sup>1)</sup> and Akihiro Kaneko<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Tokai University Present: Department of Oral Surgery, Jinkoukai Hospital  
3 8 11 Nakacho, Atsugi, Kanagawa, Japan

<sup>2)</sup>Department of Oral Surgery, School of Medicine, Tokai University

We conducted clinical studies on doripenem( DRPM ), a new injectable carbapenem antibiotic, of dentistry and oral surgery.

### 1 . Clinical pharmacology study

The oral tissue concentration after single administration of DRPM in 10 cases was 0.34-2.19  $\mu\text{g/g}$  ( 70-105 min ) in the gingiva and 0.36-1.10  $\mu\text{g/g}$  ( 60-75 min ) in the cyst wall, so the tissue/plasma concentration ratio was 14.3-47.9% in the gingiva and 7.7-21.4% in the cyst wall.

### 2 . Clinical study

#### 1 ) Clinical efficacy

Patients with infection were administrated DRPM by intravenous infusion at 250 mg b.i.d., 250 mg t.i.d., or 500 mg b.i.d. for 3-7 days.

Clinical efficacy was excellent in 11 and good in 2, for an efficacy of 100.0% in osteitis, excellent in 6, and good in 5, and an efficacy of 100.0% in cellulitis.

#### 2 ) Bacteriological effect

The bacteriological effect was eradication in 13, eradication of 100.0% in osteitis, eradication in 10, and persistence in 1, and eradication of 90.9% in cellulitis.

#### 3 ) Safety

The incidence of nonlaboratory adverse drug reactions was 4.2 % ( 1/24 ) and of laboratory adverse drug reactions 33.3% ( 8/24 )

These results suggest that DRPM is useful, reflecting potent and well-balanced activity against aerobic and anaerobic gram-positive and gram-negative bacteria.