

細菌性肺炎に対する meropenem と imipenem/cilastatin sodium の薬効比較試験成績

原 耕平^{1,2)}・坂本 晃・小森 清和・伊藤 直美
長崎大学医学部第二内科* および関連施設

齋藤 玲²⁾・中山 一朗・富澤磨須美・向井 正也
北海道大学医療技術短期大学および関連施設

武部 和夫²⁾・遅野井 健・黒田 裕久・阿部精二郎
弘前大学第三内科および関連施設

本宮 雅吉・渡辺 彰・今野 淳・佐山 恒夫
志田 國治・進藤 哲・庄司 聡・荒井 秀夫
東北大学抗酸菌病研究所内科学部門および関連施設

河 合 健
慶応義塾大学内科

斎藤 篤^{2)*}・酒井 紀・柴 孝也
吉田 正樹・岡田 和久

東京慈恵会医科大学第二内科および関連施設
(* 現東京慈恵会医科大学柏病院総合内科)

谷本 普一²⁾・小原 一夫・岡村 哲夫
東京慈恵会医科大学第四内科

稲松 孝思・増田 義重・巨島 文子
東京都老人医療センター感染症科

小林 宏行²⁾
杏林大学第一内科

成井 浩司・坪井 永保・中谷 龍王
中森 祥隆・中田紘一郎
虎の門病院呼吸器科

松本 文夫^{*1}・今井 建郎^{*1}・桜井 磐^{*1}
高橋 孝行^{*2}・森田 雅之^{*3}

神奈川県衛生看護専門学校附属病院内科¹⁾、検査科²⁾、薬剤科³⁾

荒川 正昭・和田 光一・川島 崇・五十嵐謙一
武田 元・高頭 正長・星野 重幸
新潟大学医学部第二内科および関連施設

青木 信樹
信楽園病院内科

佐藤 篤彦・志知 泉・田村 亨治
中野 豊・松原 環・井田 雅章
浜松医科大学第二内科および関連施設

* 長崎市坂本町 7-1

山本 俊幸・鈴木 幹三・足立 暁
名古屋市厚生院内科

武内 俊彦・林 嘉光・山本 和英
名古屋市立大学第一内科

三木 文雄²⁾
多根病院内科

副島 林造²⁾
川崎医科大学呼吸器内科

松島 敏春・木村 丹
川崎医科大学附属川崎病院第二内科

山木戸道郎・長谷川健司・津谷 隆史
広島大学医学部第二内科

栗村 統・中野喜久雄・大宇根晃雅・武田 晃司
国立呉病院内科

澤江 義郎・隅田 男・井上 孝利・石丸 敏之
川崎 千之・加藤 和彦・仁保 喜之
九州大学第一内科および関連施設

吉田 稔・中西 眞之・高山 昌紀
福岡大学第二内科

大泉 耕太郎²⁾
久留米大学第一内科

松本 慶蔵²⁾
長崎大学熱帯医学研究所内科

那須 勝²⁾
大分医科大学第二内科

齋藤 厚²⁾・重野 芳輝・橘川 桂三・伊良部勇栄
普久原 浩・名嘉村 博・上間 一
琉球大学医学部第一内科および関連施設

中島 光好³⁾
浜松医科大学薬理学

賀来 満夫⁴⁾・菅原 和行
長崎大学医学部中央検査部

*¹ 執筆者

*² 小委員会委員

*³ コントローラー

*⁴ 集中細菌検査担当者

(平成4年5月8日受付・平成4年7月8日受理)

新規注射用カルバペネム系抗生物質 meropenem (MEPM) の細菌性肺炎に対する有効性,

安全性および有用性を検討するため、imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) を対照薬として多施設二重盲検比較試験を実施した。MEPMは1日0.5g(力価)(MEPM群)を、IPM/CSは1日1.0g(力価)/1.0g(IPM/CS群)を、各1日2回に分けて原則として14日間投与した。小委員会判定により、以下の成績を得た。

1) 対象症例: 全投与症例146例中113例(細菌性肺炎110例, 肺化膿症3例)を臨床効果の解析対象とした。

2) 臨床効果: 有効率は、細菌性肺炎ではMEPM群87.5%(49/56), IPM/CS群92.6%(50/54)で、全症例ではMEPM群87.7%(50/57), IPM/CS群92.9%(52/56)であり、いずれの場合も両群間に有意差は認められなかった。

3) 細菌学的効果: 起炎菌の消失率は、MEPM群95.8%(23/24), IPM/CS群93.1%(27/29)で、両群間に有意差は認められなかった。

4) 安全性: 副作用は、MEPM群68例全例に認められず、IPM/CS群で72例中1例(発現率1.4%)に、中等度の嘔気・下痢が認められたのみであった。臨床検査値異常の発現率は、MEPM群36.4%(24/66), IPM/CS群27.8%(20/72)で、両群間に有意差は認められなかった。異常が認められた項目は、好酸球の増多およびGOT, GPTの一過性上昇が主なものであり、程度はほとんどが軽度のものであった。

5) 有用性: 有用率は、細菌性肺炎ではMEPM群85.7%(48/56), IPM/CS群90.9%(50/55)で、全症例ではMEPM群86.0%(49/57), IPM/CS群91.2%(52/57)であり、いずれの場合も両群間に有意差は認められなかった。

以上の成績から、MEPMの1日0.5g(力価)投与はIPM/CSの1日1.0g(力価)/1.0g投与と比較して、臨床効果、細菌学的効果、有用性において両群間に有意差は認められず、細菌性肺炎に対して有用性の高い薬剤であると考えられた。

Key words: Meropenem, imipenem/cilastatin sodium, 細菌性肺炎, 二重盲検比較試験

Meropenem (MEPM) は、住友製薬株式会社で開発された新しい注射用カルバペネム系抗生物質である。本化合物はFig. 1に示したとおり、1位に β -methyl基が導入された新しい骨格を有し、2位はdimethylcarbamoyl pyrrolidinで修飾されている。本剤は、グラム陽性菌、グラム陰性菌および嫌気性菌に対して幅広い抗菌スペクトルと極めて強い抗菌活性を示し、その抗菌作用は殺菌的である¹⁻³⁾。特にグラム陰性菌に対する抗菌力は強く、*Pseudomonas aeruginosa*を含むブドウ糖非酸酵性グラム陰性菌に対してもimipenem (IPM) や第三世代セファロスポリン系抗生物質より優れた抗菌活性を示し、またグラム陽性菌に対してもIPMに次ぐ抗菌活性を示し、第一世代セファロスポリンに勝っている。また嫌気性菌に対して

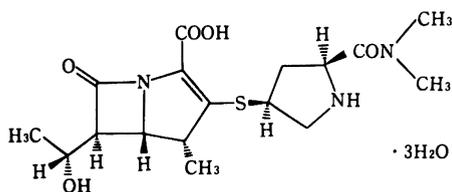


Fig. 1. Chemical structure of meropenem.

もIPMと同等あるいはそれ以上の抗菌活性を示している⁴⁾。本剤は種々の細菌が産生する β -ラクタマーゼに対してきわめて安定であるため、同酵素の産生菌に対しても強い抗菌力を有する^{1,3)}。さらに最大の特徴として本剤は、主に腎臓に存在してIPM等のカルバペネム系抗生物質を分解することが知られているdehydropeptidase-I (DHP-I)⁵⁾に対して安定性の向上が認められ、特にヒトDHP-Iに対して安定であることより⁶⁾、単剤での臨床使用が試みられている。

本剤は、一般毒性試験、生殖試験、変異原性試験、一般薬理試験および臨床第I相試験により安全性が確認され、抗菌力、体内動態の成績からも臨床的有用性が期待されたので、1989年3月より研究会が組織され、全国規模での基礎的ならびに臨床的検討が行われてきた。これらの成績は、第39回日本化学療法学会総会の新薬シンポジウムにおいて報告された⁷⁾。本剤は喀痰中へも良好に移行するため呼吸器感染症に対する有用性が期待され一般臨床試験での呼吸器感染症に対する有効率は86.1%(458/532)で、その中でも細菌性肺炎に対する有効率は88.5%(286/323)であった。本剤の内科領域での副作用の発現率は3.1%(19/610)で、症状は主としてアレルギー症状およ

び消化器症状であり、従来の β -ラクタム剤と比べて特に問題となるものはなかった。また、内科領域での臨床検査値異常の発現率は21.6% (132/610) でありGOT, GPTの上昇および好酸球の増多が主なものであった。また、我々は本試験に先立ち、本剤の呼吸器感染症に対する臨床用量を検討する目的で、細菌性肺炎を対象にしてMEPM 1日0.5g (力価) 投与群, MEPM 1日1.0g (力価) 投与群, IPM/CS 1日1.0g (力価)/1.0g 投与群の3群で無作為割付けによる群間比較試験を実施した。有効率は、MEPM 1日0.5g (力価) 投与群95.7%, MEPM 1日1.0g (力価) 投与群79.3%で前者が高く、両群間に有意差が認められた⁹⁾。また熊澤らの報告によると、複雑性尿路感染症に対する用量検討試験において、有効率はMEPM 1日0.5g (力価) 投与群84.8%, MEPM 1日1.0g (力価) 投与群79.4%で両群間に有意差は認められなかった⁹⁾。

以上の成績を踏まえ、本剤の細菌性肺炎に対する有効性、安全性および有用性を客観的に評価する目的で、MEPM 1日0.5g (力価) 投与群とIPM/CS 1日1.0g (力価)/1.0g 投与群とで多施設二重盲検比較試験を実施したのでその成績を報告する。

I. 対象および試験方法

1. 対象

1991年1月から同年12月までに、全国21施設およびその関連施設に入院した細菌性肺炎患者を対象とした。患者の年齢は原則として16歳以上80歳未満とし、性別は問わなかった。また、膿性痰の咯出、発熱、CRP陽性化(+)以上、赤沈亢進、白血球増多等から感染症状が明確であり、かつ胸部レ線所見にて明らかに浸潤影が認められることを条件とした。ただし、次のいずれかの症例に該当する患者は対象から除外した。

- 1) MEPMおよびIPM/CSの両剤またはどちらか一方の薬剤に対し皮内反応が陽性の症例。
- 2) β -ラクタム系抗生物質にアレルギーの既往のある症例。
- 3) 重篤または進行性の基礎疾患や合併症を有し、試験薬剤の有効性、安全性の判定が困難な症例。
- 4) 重篤な心、肝あるいは腎機能障害を有する症例。
- 5) てんかんの既往歴あるいは中枢神経系障害を有する症例。
- 6) 利尿剤投与を必要とする症例。
- 7) 妊婦・授乳中および妊娠している可能性のある症例。
- 8) 今回の発病に対しMEPMもしくはIPM/CS

を投与していた症例。

9) MEPMあるいはIPM/CSに耐性な菌種による感染症で、感受性の面から本剤の効果が期待し難い症例。

10) 本試験開始前に抗菌化学療法が施行され、すでに症状が改善しつつある症例、ならびに経過不明な症例。

11) その他、主治医が不適当と判断した症例。

2. 試験薬剤および投与方法

試験薬剤は、MEPM 0.25g (力価)/バイアル (M EPM群) およびIPM/CS 0.5g (力価)/0.5g/バイアル (IPM/CS群) の2薬剤を用いた。いずれの薬剤も1症例分として30バイアル (各群2バイアルを1日分として投薬用14日分と予備2バイアル) を1箱に収めた。外箱には被験薬、対照薬とも「SM-IM (肺炎) ○組○番」と表示した。それぞれの薬剤は同一バイアルを用い、さらに溶解性、溶解後の色調の変化についてもバイアルを銀色不透明のビニールフィルムで被覆することにより外観上識別不能とした。主治医は患者の受診順に薬剤収容箱記載の番号順に投与することとした。用法用量は1回1バイアル1日2回点滴静注とし、投与期間は14日間連続投与を原則としたが、投与薬剤無効の場合 (ただし、この場合も最低6バイアル (3日間) 以上投薬する)、重篤な副作用や検査値異常の出現等により継続投与が好ましくない場合、対象から除外すべき条件が投与開始後判明した場合、被験者または代理人から中止の要請があった場合など主治医が中止の必要性を認めた場合および治癒した場合は投与を中止してよいこととした。

なお、投与に先立ち治験の目的および方法、予期される効果および危険性などについて十分説明し、本人または家族の同意を文書あるいは口頭で得た。

3. 薬剤の割付けおよび含量試験

試験薬剤は、MEPM群、IPM/CS群各2症例ずつの4症例を1組とし、コントローラーにより無作為に割付けがなされた。割付けたキーコードは、試験終了までコントローラーが保管し公平性の保持に努めた。

なお、割付け後および試験終了後に、コントローラーが無作為に抽出した各薬剤標本について含量試験を第三者機関である京都薬科大学微生物学教室 (主任: 西野武志教授) において行い、両試験薬剤とも規格に適合したものであることが確認された。

4. 併用薬剤

試験薬剤投与中に、他の抗菌剤 (ただし、isoniazid, ethambutolを除く)、副腎皮質ステロイド剤は併用しないこととし、非ステロイド性消炎鎮痛剤、消

炎酵素剤, 解熱剤, γ -グロブリン製剤も原則として併用を禁止した。ただし副腎皮質ステロイド剤については, 本試験開始7日以上前から投与されていて, 試験開始前7日間以上にわたって副腎皮質ステロイド剤投与に伴うと考えられる症状の変化が認められず, かつ本試験終了まで同量の副腎皮質ステロイド剤が継続して投与される場合は差し支えないものとした。

5. 症状・所見の観察および臨床検査

1) 自覚症状, 他覚所見

観察, 測定の項目および基準は下記の通りとし, 原則として毎日行うこととしたが, 少なくとも投与前, 投与開始3日後, 5日後, 7日後および14日後(または中止, 終了時)には実施することとした。

体温: 1日2~4回測定(実測値)。

咳嗽: $\#$ (睡眠が障害される程度), $+$ (あり), $-$ (なし)の3段階。

喀痰量: $\#$ (50 ml/日以上), $\#$ (49~10 ml/日), $+$ (10 ml/日未満), $-$ (なし)の4段階。

喀痰性状: P(膿性), PM(膿粘性), M(粘性)の3段階。

呼吸困難: $\#$ (起座呼吸の程度), $+$ (あり), $-$ (なし)の3段階。

胸痛: $+$ (あり), $-$ (なし)の2段階。

胸部ラ音: $\#$, $+$, $-$ の3段階(程度は主治医の判断による)。

チアノーゼ: $+$ (あり), $-$ (なし)の2段階。

脱水症状: $+$ (あり), $-$ (なし)の2段階。

発疹その他のアレルギー症状およびその他の症状: 具体的に記載。

2) 異常反応

本試験開始後に生じた異常反応について, その症状, 程度, 発現日, 処置, 転帰を調査し, 本剤との関係について記載した。

3) 臨床検査

項目および実施時期をTable 1に示した。薬剤投与後に異常が認められた場合, 異値と試験薬剤との関係について検討を加えると共に正常値に復するまで可能な限り追跡調査することとした。

4) 細菌学的検査

投与前, 投与開始3日後, 7日後, 14日後(または投与中止, 終了時)に各施設の方法により喀痰中の菌を分離検索し, さらに培養に先立ち検査材料の塗抹標本を作成し, その鏡検所見(細菌数, 細菌所見)より起炎菌を推定するよう努めた。起炎菌または交代菌と推定される菌について, 再同定と共にMEPMおよびIPMに対するMIC測定(日本化学療法学会標準法¹⁰⁾

により 10^6 CFU/mlで測定)を長崎大学医学部附属病院中央検査部で集中的に行うこととした。

6. 効果判定

1) 小委員会による判定

試験終了後, コントローラーにより薬剤番号, 施設・担当医師名, 主治医判定がブラインド化された調査表および胸部レ線フィルムに基づき, 小委員会は診断名, レ線点数, 重症度, 臨床効果, 起炎菌の確定と細菌学的効果, 副作用, 臨床検査値異常および有用性の各項目について判定を行い, さらに解析対象としての採否を判定した。

① 診断名

投与開始前の臨床症状, 胸部レ線所見および臨床検査成績から, 細菌性肺炎と診断される症例の診断名を確定した。肺化膿症については解析対象に含め, マイコプラズマ肺炎, および原発性異型肺炎については解析対象から除外した。この際, マイコプラズマ抗体価が補体結合反応で64倍以上, 間接赤血球凝集反応では320倍以上を示すか, ペア血清で4倍以上の上昇を認める症例をマイコプラズマ肺炎とし, 寒冷凝集反応が512倍以上で, かつ明らかな起炎菌が分離されず, 膿性痰, 白血球増多の認められない症例を原発性異型肺炎とした。

② 胸部レ線像の読影

胸部レ線フィルムについては, 1枚毎に陰影の広がりおよび性状から重症度を0点(正常)から10点(最重症)までの11段階に評点した。

③ 重症度

投与開始前の臨床症状, 胸部レ線所見および臨床検査成績などにに基づき, 重症, 中等症, 軽症の3段階に判定した。

④ 症状, 所見の改善度

臨床症状, 検査成績および胸部レ線所見の改善度については, 投与前の値に比較して改善した症例の割合を改善率としてあらわした。

⑤ 臨床効果

臨床症状, 胸部レ線所見および臨床検査成績の推移に基づき, 著効, 有効, やや有効, 無効の4段階および判定不能に判定した。

⑥ 細菌学的効果

起炎菌を確定した後, 起炎菌の消失の有無, 新たな菌の出現の有無, 喀痰の量・性状の推移などに基づき, 消失, 減少(部分消失), 不変, 菌交代の4段階および判定不能に判定した。

⑦ 安全性

副作用および臨床検査値の異常変動は, 主治医が記

Table 1. Items and schedule of laboratory tests

Items		Before	Day 3	Day 7	Day 14*
Chest roentgenography		●	●	●	●
Blood analysis	Erythrocytes	●		●	●
	Hemoglobin	●		●	●
	Haematocrit	●		●	●
	Leukocytes	●	●	●	●
	Differential WBC count	●	●	●	●
	Platelets	●		●	●
Liver function test	S-GOT	●		●	●
	S-GPT	●		●	●
	ALP	●		●	●
	Bilirubin	●		●	●
Renal function test	BUN	●		●	●
	Serum-creatinine	●		●	●
	β_2 -microglobulin	○		○	○
	NAG	○		○	○
Urinalysis	Protein·Sugar	●		●	●
	Sedimentation	○		○	○
Others	CRP	●	●	●	●
	ESR (1 h value)	●	○	●	●
	Direct Coombs' test	○			○
	Mycoplasma antibody (CF or IHA)	●			●
	Chlamydia antibody	●			●
	Cold hemagglutination	●			●
	Sputum culture	●	●	●	●
	Blood culture	○			○
	Arterial blood gas	○	○	○	○
	Serum electrolytes	●		●	●

●: indispensable ○: should be performed as often as possible

* last day in case of suspension

NAG: N-acetyl- β -D-glucosaminidase

CF: complement fixation IHA: indirect hemagglutination

Table 2. Criteria for evaluation of usefulness

Clinical efficacy		Excellent	Good	Fair	Poor	Undecided
		Side effects and abnormal laboratory findings				
None		‡	+	±	-	?
Yes	Mild	+	+	±	-	?
	Moderate	±	±	-	-	-
	Severe	-	-	-	-	-

‡: very useful +: useful ±: slightly useful -: useless ?: undecided

載した内容をもとにし、日本化学療法学会副作用判定基準案¹¹⁾に基づき判定した。臨床検査値異常は、下記の基準に従って採択した。すなわち、GOT, GPT, ALP, 総ビリルビン, BUN, およびKについては正常値→異常値の場合、正常上限の120%以上を異常変

動とし、異常値→異常値の場合、前値の200%以上を一応の基準として異常変動とした。それ以外の項目については、正常値→異常値の場合、前値の20%以上を異常変動とし、異常値→異常値の場合、2倍以上を一応の基準として異常変動とした。なお、白血球数は

Table 3. Case distribution

		Number of patients excluded		Number of patients evaluated		Statistical analysis***
Total number of patients	Clinical efficacy	MEPM*	16	MEPM	57	NS
		IPM/CS**	17	IPM/CS	56	
		Total	33	Total	113	
	Side effects	MEPM	5	MEPM	68	NS
		IPM/CS	1	IPM/CS	72	
	Total	6	Total	140		
Abnormal laboratory findings	MEPM	7	MEPM	66	NS	
	IPM/CS	1	IPM/CS	72		
	Total	8	Total	138		
Usefulness	MEPM	16	MEPM	57	NS	
	IPM/CS	16	IPM/CS	57		
	Total	32	Total	114		

MEPM	73
IPM/CS	73
Total	146

NS: not significant

* MEPM: meropenem ** IPM/CS: imipenem/cilastatin sodium

*** Fisher's exact probability test

Table 4. Reasons for exclusion from evaluation of clinical efficacy

Reasons	MEPM*	IPM/CS**
Disease not included in protocol	13 ^{a),b)}	12
Severe underlying disease	1 ^{a)}	
Unclear symptoms of infection		1
Pretreatment with MEPM or IPM/CS	2	
Improvement due to prior therapy		1
Violation of administration schedule	2 ^{b)}	
Concomitant use of prohibited drugs		1
Discontinuation due to side effects		1
Unclear course of infection		1
Total	16	17

^{a),b)}duplication

*MEPM: meropenem **IPM/CS: imipenem/cilastatin sodium

Table 5-1. Background data of patients

Items		MEPM	IPM/CS	Statistical analysis
Sex	Male	42	35	NS*
	Female	15	21	
Age (year)	≤ 19		1	NS**
	20~29	4	2	
	30~39	9	2	
	40~49	5	4	
	50~59	5	8	
	60~69	13	16	
	70~79	13	19	
	80 ≤	8	4	
Body weight (kg)	≤ 49	27	23	NS**
	50~59	14	24	
	60~69	10	3	
	70 ≤	3	5	
	Unknown	3	1	
Diagnosis (judged by committee)	Bacterial pneumonia	56	54	NS*
	Lung abscess	1	2	
Severity (judged by committee)	Mild	15	16	NS**
	Moderate	39	38	
	Severe	3	2	
Underlying disease and/or complication	No	28	24	NS*
	Yes	29	32	
Pretreatment with antibiotics	No	51	48	NS*
	Yes	6	8	
Concomitant drug	No	31	28	NS*
	Yes	26	28	
Duration of test drug administration (day)	3~ 6	2	1	NS (Wilcoxon's rank test; P=0.0668)
	7~13	13	6	
	14	42	49	
Body temp (°C)	< 37	10	10	NS**
	37 ≤ ~ < 38	24	19	
	38 ≤ ~ < 39	14	22	
	39 ≤	9	5	
Cough	-	3	5	NS**
	+	27	30	
	‡	26	20	
	Unknown	1	1	
Volume of sputum	-	3	7	NS** (Wilcoxon's rank test; P=0.0912)
	+	25	28	
	‡	23	17	
	‡‡	5	3	
	Unknown	1	1	

NS: not significant MEPM: meropenem IPM/CS: imipenem/cilastatin sodium

* Fisher's exact probability test

** U-test

Table 5-2. Background data of patients

Items	MEPM	IPM/CS	Statistical analysis
Property of sputum	-	3	NS**
	M	8	
	PM	15	
	P	31	
	Unknown	1	
Dyspnea	-	47	NS** (Wilcoxon's rank test; P=0.0885)
	+	9	
	≠	1	
Chest pain	-	43	NS**
	+	14	
Rales	-	14	NS**
	+	29	
	≠	13	
	Unknown	1	
Cyanosis	-	53	NS**
	+	4	
Dehydration	-	54	NS** (Wilcoxon's rank test; P=0.0847)
	+	2	
	Unknown	1	
Chest roentgenographic score (judged by committee)	1	1	Wilcoxon's rank test; P=0.0097
	2	5	
	3	11	
	4	10	
	5	15	
	6	7	
	7	7	
	8	3	
	9	1	
WBC (/mm ³)	< 8,000	16	NS**
	8,000 ≤ ~ < 12,000	22	
	12,000 ≤ ~ < 20,000	16	
	20,000 ≤	3	
ESR (mm/h)	< 20	6	NS**
	20 ≤ ~ < 40	8	
	40 ≤ ~ < 60	11	
	60 ≤	30	
	Unknown	2	
CRP	-	1	NS**
	1+ ~ 3+	14	
	4+ ~ 5+	16	
	6+ ~	23	

NS: not significant MEPM: meropenem IPM/CS: imipenem/cilastatin sodium

* Fisher's exact probability test

** U-test

3,000/mm³ 未満, 好酸球数は10%以上 (実測値として500/mm³ 以上), 血小板数は10万/mm³ 未満を異常とし, その他の項目については各施設正常域を基準として異常変動を決めた。副作用あるいは臨床検査異常値を検討した症例について安全性の評価を行い, 両者の程度に基づいて, 投与継続が可能でかつ異常反応に対する処置を行わなかった場合を“やや問題あり”, 投与中止に至った場合あるいは投与を継続し治療期間3日以内の処置を行った場合を“問題あり”, 生死にかかわる重篤な場合あるいは投薬中止後も長期間にわたり症状, 所見, 異常値の改善が認められない場合を

“非常に問題あり”とした。

⑧ 有用性

臨床効果と安全性を勘案し, Table 2の基準に従い, きわめて有用, 有用, やや有用, 有用性なしの4段階および判定不能に判定した。

2) 主治医による判定

主治医の判断により, 感染症の重症度を重症, 中等症, 軽症の3段階, 臨床効果を著効, 有効, やや有効, 無効の4段階および判定不能に判定, 細菌学的効果を消失, 減少 (部分消失), 不変, 菌交代の4段階および判定不能に判定した。また, 臨床効果と副作用

Table 6. Distribution of causative organisms

Causative organisms			MEPM	IPM/CS	Statistical analysis*
Monomicrobial infection			23	26	NS
Polymicrobial infection			1	3	
Mono-microbial infection	Gram-positive cocci	<i>S. aureus</i>	4	6	-
		<i>S. pneumoniae</i>	8	13	
<i>S. agalactiae</i>		1			
<i>S. milleri</i>			1		
β -Streptococcus			1		
Gram-negative bacteria	<i>E. coli</i>	1		-	
	<i>K. pneumoniae</i>	2	1		
	<i>P. aeruginosa</i>	1			
	<i>B. catarrhalis</i>	2			
	<i>H. influenzae</i>	4	4		
Poly-microbial infection	<i>S. aureus</i> + <i>P. aeruginosa</i>			1	-
	<i>B. catarrhalis</i> + <i>H. influenzae</i>			1	
	<i>H. influenzae</i> + <i>S. aureus</i>			1	
	<i>H. influenzae</i> + <i>S. pneumoniae</i> + <i>K. pneumoniae</i> + <i>B. catarrhalis</i>		1		

NS: not significant MEPM: meropenem IPM/CS: imipenem/cilastatin sodium

* Fisher's exact probability test

Table 7. Susceptibility distribution of causative organisms (inoculum size: 10⁶ CFU/ml)

Drugs	Treatment	MIC (μ g/ml)											Total	Statistical analysis*
		≤ 0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25		
MEPM	MEPM	3	2	3	1								9	NS
	IPM/CS	6	3	2	1	1	1		1		1	16		
IPM	MEPM	5		2		1		1					9	NS
	IPM/CS	7	1		1	3	1	2			1	16		

NS: not significant MEPM: meropenem IPM/CS: imipenem/cilastatin sodium

* U-test

および臨床検査値推移を勘案して、有用性をきわめて有用、有用、やや有用、有用性なしの4段階および判定不能に判定した。

7. 開鍵およびデータの解析

小委員会による上記の判定を行った後、各参加施設の代表者およびコントローラーの立ち会いのもとに、

小委員会判定内容の確認を行った後症例を固定し、その後コントローラーが開鍵した。解析はデータの性質や尺度に応じて、Mann-WhitneyのU検定、Fisherの直接確率計算法、分割表 χ^2 検定、にて行った。有意水準は両側5%とした。なお、P-valueが0.05以上0.1未満のものについて参考としてその値を表中に

Table 8. Clinical efficacy classified by diagnosis as evaluated by committee

Diagnosis	Treatment	Total	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate* (%)	Statistical analysis**
Bacterial pneumonia	MEPM	56	5	44	3	4	87.5	NS
	IPM/CS	54	2	48	2	2	92.6	
Lung abscess	MEPM	1		1				-
	IPM/CS	2		2				
Total	MEPM	57	5	45	3	4	87.7	NS
	IPM/CS	56	2	50	2	2	92.9	

NS: not significant MEPM: meropenem IPM/CS: imipenem/cilastatin sodium

* (excellent+good)/total ** U-test, Fisher's exact probability test

Table 9. Clinical efficacy classified by initial severity as evaluated by committee

Severity	Treatment	Total	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)	Statistical analysis*
Mild	MEPM	15		15			100	NS
	IPM/CS	16		15	1		93.8	
Moderate	MEPM	39	5	29	2	3	87.2	NS
	IPM/CS	38	2	33	1	2	92.1	
Severe	MEPM	3		1	1	1		-
	IPM/CS	2		2				

NS: not significant MEPM: meropenem IPM/CS: imipenem/cilastatin sodium

* U-test, Fisher's exact probability test

Table 10. Clinical efficacy classified by underlying disease and complication as evaluated by committee

Underlying disease complication	Treatment	Total	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)	Statistical analysis*
Absent	MEPM	28	2	26			100	NS
	IPM/CS	24	1	22		1	95.8	
Present	MEPM	29	3	19	3	4	75.9	NS
	IPM/CS	32	1	28	2	1	90.6	

NS: not significant MEPM: meropenem IPM/CS: imipenem/cilastatin sodium

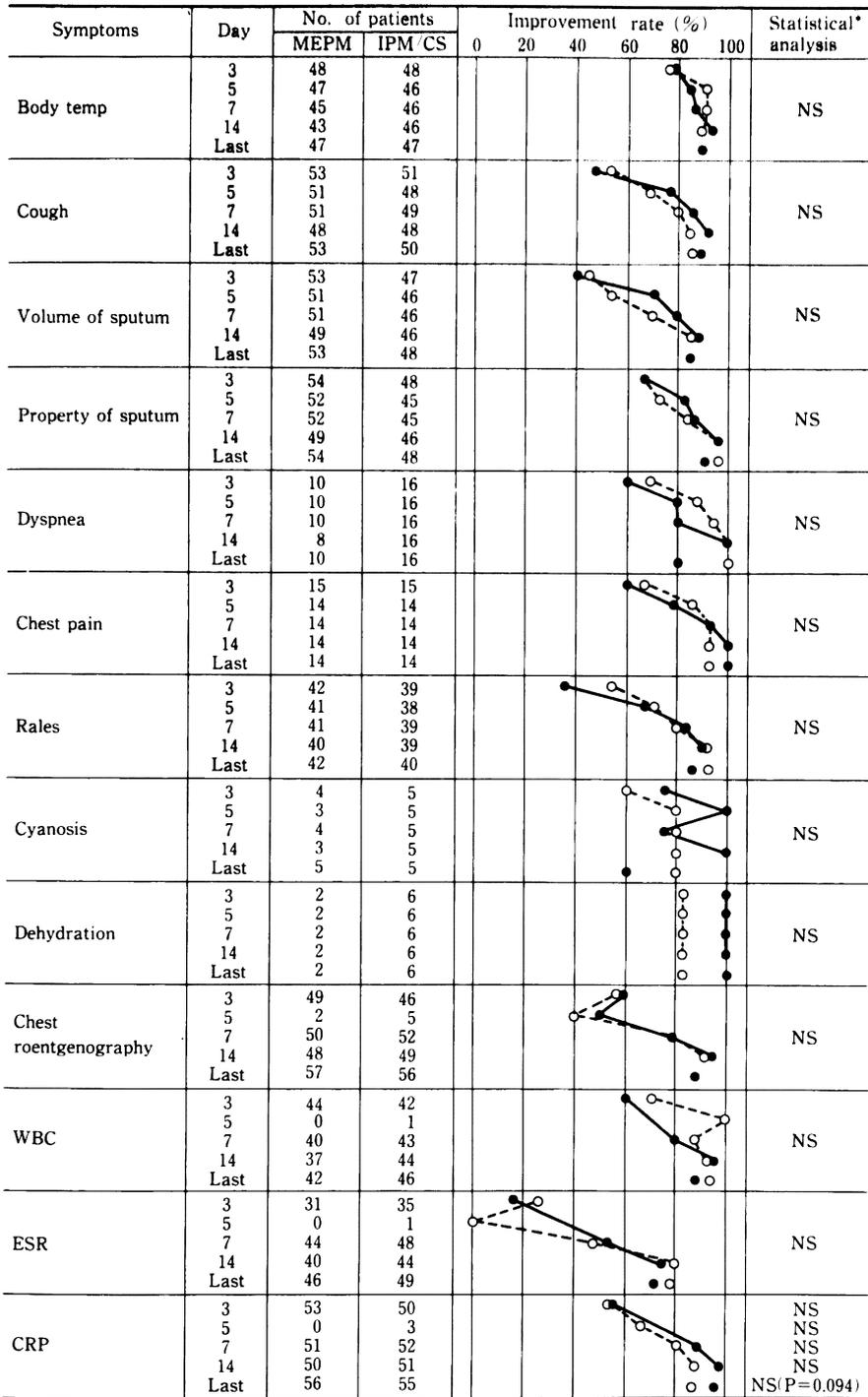
* U-test, Fisher's exact probability test

Table 11. Clinical efficacy classified by causative organisms as evaluated by committee

Causative organisms			Treatment	Total	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)	Statistical analysis*	
Mono-microbial infection	Gram-positive cocci	<i>S. aureus</i>	MEPM IPM/CS	4 6		4 6					
		<i>S. pneumoniae</i>	MEPM IPM/CS	8 13	1 2	6 11	1				
		<i>S. agalactiae</i>	MEPM IPM/CS	1		1					
		<i>S. milleri</i>	MEPM IPM/CS	1		1					
		β -streptococcus	MEPM IPM/CS	1		1					
		Sub total	MEPM IPM/CS	13 21	1 2	11 19	1		92.3 100	NS	
	Gram-negative bacteria	<i>E. coli</i>	MEPM IPM/CS	1		1					
		<i>K. pneumoniae</i>	MEPM IPM/CS	2 1		1 1	1				
		<i>P. aeruginosa</i>	MEPM IPM/CS	1		1					
		<i>B. catarrhalis</i>	MEPM IPM/CS	2		2					
		<i>H. influenzae</i>	MEPM IPM/CS	4 4	1	3 4					
		Sub total	MEPM IPM/CS	10 5	1	8 5	1				
	Total			MEPM IPM/CS	23 26	2 2	19 24	2		91.3 100	NS
	Poly-microbial infection	<i>S. aureus</i> + <i>P. aeruginosa</i>		MEPM IPM/CS	1		1				
<i>B. catarrhalis</i> + <i>H. influenzae</i>		MEPM IPM/CS	1		1						
<i>H. influenzae</i> + <i>S. aureus</i>		MEPM IPM/CS	1		1						
<i>H. influenzae</i> + <i>S. pneumoniae</i> + <i>K. pneumoniae</i> + <i>B. catarrhalis</i>		MEPM IPM/CS	1		1						
Total			MEPM IPM/CS	1 3		1 3					
Total			MEPM IPM/CS	24 29	2 2	20 27	2		91.7 100	NS	

NS: not significant MEPM: meropenem IPM/CS: imipenem/cilastatin sodium

* U-test, Fisher's exact probability test



NS: not significant

* Fisher's exact probability test

MEPM, meropenem; IPM/CS, imipenem/cilastatin sodium

●—● meropenem

○- - -○ imipenem/cilastatin sodium

Fig. 2. Improvement of initial clinical symptoms.

併記した。

II. 試験成績

1. 症例の内訳

総投与症例はMEPM群73例、IPM/CS群73例の計146例であった (Table 3)。このうち小委員会判定において Table 4 に示した理由により解析から除外あるいは脱落とされた33例を除いたMEPM群57例、IPM/CS群56例の計113例を臨床効果の解析対象例とした。副作用は、MEPMまたはIPM/CSの前投薬のあった2例と、抗菌薬併用、基礎疾患重篤、1日3回投薬および投薬回数不足の各1例を除くMEPM群68例、IPM/CS群72例の計140例を解析対象症例とした。臨床検査値異常は副作用解析対象症例から臨床検査値の一部が不明確であった2例を除いた、MEPM群66例、IPM/CS群72例の計138例を解析対象症例とした。有用性の評価は、臨床効果評価症例に1例 (副作用として嘔気・下痢が現れて投与を中止したため臨床効果の評価は行わなかったが、副作用を含めて有用性の評価を行った1例) を加え、MEPM群57例、IPM/CS群57例の計114例を解析対象例とした。

2. 患者背景因子

臨床効果解析対象例113例の患者背景因子を両群間で比較した (Tables 5~7)。

1) 性、年齢、体重、重症度、基礎疾患・合併症の有無、投与直前の抗菌化学療法の有無

いずれも両群間に有意差は認められなかった。

2) 投与期間

所定の14日間の投与が行われた症例が113例中91例 (MEPM群42例、IPM/CS群49例)、7~13日で中止された症例が19例 (MEPM群13例、IPM/CS群6例)、3~6日で中止された症例が3例 (MEPM

群2例、IPM/CS群1例) あった。その分布について両群間に有意差は認められなかった。

3) 投与前の症状・所見、臨床検査値

本試験開始前の体温、咳嗽、喀痰の量および性状、呼吸困難、胸痛、胸部ラ音、チアノーゼ、脱水症状、白血球数、赤沈値、CRPの程度については、両群間に有意差は認められなかった。胸部レ線所見については、点数の分布に両群間で有意差が認められた ($P=0.0097$)。

4) 起炎菌および薬剤感受性

Table 6 に示したとおり、投与前の喀痰から分離された菌が起炎菌であると小委員会判定された症例は53例であった。単独菌感染症例はMEPM群23例、IPM/CS群26例、複数菌感染症例はMEPM群1例、IPM/CS群3例であり、その分布について両群間に有意差は認められなかった。また、単独菌感染症例のうち、起炎菌のグラム陽性、グラム陰性の別についても両群間に有意差は認められなかった。単独菌感染症例における起炎菌は、*Streptococcus pneumoniae* が21例で最も多く、その他 *Staphylococcus aureus* が10例、*Haemophilus influenzae* が8例、*Klebsiella pneumoniae* が3例、*Branhamella catarrhalis* が2例分離された。また、これらの起炎菌のうち薬剤感受性 (MIC) が測定されたものは25株で、MEPMおよびIPMに対する薬剤感受性分布について両群間に有意差は認められなかった (Table 7)。

3. 臨床効果

1) 小委員会判定

① 疾患別臨床効果

小委員会判定による疾患別の臨床効果を Table 8 に示した。著効と有効とを合わせた有効率は、細菌性肺炎ではMEPM群87.5% (49/56)、IPM/CS群92.6

Table 12. Clinical efficacy classified by diagnosis as evaluated by doctors

Diagnosis	Treatment	Total	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)	Statistical analysis*
Bacterial pneumonia	MEPM	56	13	36	3	4	87.5	NS
	IPM/CS	53	9	38	4	2	88.7	
Lung abscess	MEPM	1			1			-
	IPM/CS	2		2				
Total	MEPM	57	13	36	4	4	86.0	NS
	IPM/CS	55	9	40	4	2	89.1	

NS: not significant MEPM: meropenem IPM/CS: imipenem/cilastatin sodium

* U-test, Fisher's exact probability test

Table 13. Bacteriological efficacy classified by causative organisms

Causative organisms			Treatment	Total	Eradicated	Partially eradicated	Unchanged	Replaced	Eradication rate*(%)	Statistical analysis**
Mono-microbial infection	Gram-positive cocci	<i>S. aureus</i>	MEPM IPM/CS	4 6	4 5		1			
		<i>S. pneumoniae</i>	MEPM IPM/CS	8 13	8 13					
		<i>S. agalactiae</i>	MEPM IPM/CS	1 1	1 1					
		<i>S. milleri</i>	MEPM IPM/CS	1 1	1 1					
		β -streptococcus	MEPM IPM/CS	1 1	1 1					
		Sub total	MEPM IPM/CS	13 21	13 20		1		100 95.2	NS
	Gram-negative bacteria	<i>E. coli</i>	MEPM IPM/CS	1 1					1	
		<i>K. pneumoniae</i>	MEPM IPM/CS	2 1	1 1				1	
		<i>P. aeruginosa</i>	MEPM IPM/CS	1 1			1			
		<i>B. catarrhalis</i>	MEPM IPM/CS	2 2	2 2					
		<i>H. influenzae</i>	MEPM IPM/CS	4 4	4 4					
		Sub total	MEPM IPM/CS	10 5	7 5		1	2		
Total			MEPM IPM/CS	23 26	20 25		1 1	2	95.7 96.2	NS
Poly-microbial infection	<i>S. aureus</i> + <i>P. aeruginosa</i>		MEPM IPM/CS	1 1	1 1					
	<i>B. catarrhalis</i> + <i>H. influenzae</i>		MEPM IPM/CS	1 1	1 1					
	<i>H. influenzae</i> + <i>S. aureus</i>		MEPM IPM/CS	1 1		1***				
	<i>H. influenzae</i> + <i>S. pneumoniae</i> + <i>K. pneumoniae</i> + <i>B. catarrhalis</i>		MEPM IPM/CS	1 3	1 2					
	Total		MEPM IPM/CS	1 3	1 2	1				
Total			MEPM IPM/CS	24 29	21 27	1	1	2	95.8 93.1	NS

* (eradicated + replaced) / total

** Fisher's exact probability test

*** *S. aureus*; eradicated, *H. influenzae*; persisted

NS: not significant

MEPM: meropenem; IPM/CS: imipenem/cilastatin sodium

% (50/54) で、肺化膿症を含む全症例の有効率は、MEPM 群 87.7% (50/57), IPM/CS 群 92.9% (52/56) であり、いずれの場合も両群間に有意差は認められなかった。

② 重症度別臨床効果

肺化膿症を含む全症例について重症度別にみた臨床効果を Table 9 に示した。軽症例の有効率は MEPM 群 100% (15/15), IPM/CS 群 93.8% (15/16) で、中等症例の有効率は MEPM 群 87.2% (34/39), IPM/CS 群 92.1% (35/38) であり、いずれの場合も両群間に有意差は認められなかった。重症例は少数であったが、MEPM 群では 3 例中 1 例が有効、IPM/CS 群では 2 例中 2 例が有効であった。

③ 基礎疾患・合併症の有無別臨床効果

肺化膿症を含む全症例について基礎疾患・合併症の有無と臨床効果との関連を Table 10 に示した。基礎疾患・合併症の無い症例での有効率は、MEPM 群 100% (28/28), IPM/CS 群 95.8% (23/24) で、基礎疾患・合併症を有する症例での有効率は、MEPM 群 75.9% (22/29), IPM/CS 群 90.6% (29/32) であり、いずれの場合も両群間に有意差は認められなかった。

④ 起炎菌別臨床効果

小委員会判定により起炎菌が確定された症例での、起炎菌別の臨床効果を Table 11 に示した。起炎菌が確定された症例は少なく、MEPM 群 24 例、IPM/CS 群 29 例でありこのうち無効例は無く、MEPM 群の *S. pneumoniae* を起炎菌とする 1 症例および *K. pneumoniae* を起炎菌とする 1 症例がやや有効であった以外、全症例が著効あるいは有効であった。有効率は単独菌感染症例のうちグラム陽性菌感染症例で MEPM 群 92.3% (12/13), IPM/CS 群 100% (21/21), グラム陰性菌感染症例で MEPM 群 10 例中 9 例、IPM/CS 群 5 例中全例、最も株数が多かった *S. pneumoniae* による感染症例では MEPM 群 8 例中 7 例、IPM/CS 群 13 例中全例であり、いずれの場合も両群間に有意差は認められなかった。

2) 主治医判定

主治医が判定した臨床効果のうち、小委員会で採択された症例について Table 12 に示した。有効率は細菌性肺炎では MEPM 群 87.5% (49/56), IPM/CS 群 88.7% (47/53) で、肺化膿症を含む全症例では MEPM 群 86.0% (49/57), IPM/CS 群 89.1% (49/55) であり、いずれの場合も両群間に有意差は認められなかった。

4. 臨床症状、検査成績および胸部レ線所見の改善度

体温、咳嗽、喀痰の量および性状、呼吸困難、胸痛、胸部ラ音、チアノーゼ、脱水症状、白血球数、赤沈値、CRP の程度および胸部レ線所見の各項目について投与前からの改善率を投与開始 3, 5, 7, 14 日後に検討し、結果を Fig. 2 に示した。最終日における改善率は、チアノーゼおよび赤沈値を除く全項目で両群共に 80% を越える高い値が得られた。全項目の改善率について両群間に有意差は認められなかった。

5. 細菌学的効果

小委員会により起炎菌と判定された 10 菌種の消長を、菌別にまとめて Table 13 に示した。単独菌感染症例では MEPM 群で 23 株中 *P. aeruginosa* 1 株を除く 22 株が消失し (消失率 95.7%), IPM/CS 群では 26 株中 *S. aureus* 1 株を除く 25 株が消失した (消失率 96.2%)。消失と菌交代とを合わせた起炎菌の消失率について両群間に有意差は認められなかった。複数菌感染症例については症例数は少なかったが、IPM/CS 群の *H. influenzae* と *S. aureus* の複数菌感染で *H. influenzae* 1 株が残存した他は全株が消失した。起炎菌が確定された全症例の起炎菌の消失率は、MEPM 群 95.8% (23/24), IPM/CS 群 93.1% (27/29) で、両群間に有意差は認められなかった。

6. 安全性

1) 副作用

小委員会で解析対象とされた 140 例における副作用の発現率とその症状を Table 14 に示した。副作用は、中等度の嘔気・下痢のため 3 回で投与を中止した

Table 14. Side effects

Side effects	MEPM	IPM/CS	Statistical analysis*
Number of cases with side effects	0/68 (0%)	1/72 (1.4%)	NS
Nausea・Diarrhea	0	1	

NS: not significant MEPM: meropenem IPM/CS: imipenem/cilastatin sodium

* Fisher's exact probability test

IPM/CS群の1例のみであった。

2) 臨床検査値異常

小委員会で解析対象とされた138例における臨床検査値異常の発現率とその項目を、Table 15に示した。発現率はMEPM群36.4% (24/66)、IPM/CS群27.8% (20/72)で、両群間に有意差は認められなかった。異常が認められたものとしては、白血球数減少、好酸球数増多、血小板数減少、GOT、GPT、ALPおよびBUNの上昇であった。MEPM群ではGOT、GPTの上昇および好酸球数の増多が主なものであった。IPM/CS群ではGPTの上昇、好酸球の増多、白血球数の減少が主なものであった。これらの異常変動の程度はほとんどの症例が軽度であり特に重篤なものは見られなかった。

7. 有用性

1) 小委員会判定

有用性解析対象114例での小委員会判定による有用性をTable 16に示した。きわめて有用と有用とを合わせた有用率は、細菌性肺炎ではMEPM群85.7% (48/56)、IPM/CS群90.9% (50/55)で、肺化膿症を含む全症例では、MEPM群86.0% (49/57)、IPM/CS群91.2% (52/57)であり、いずれの場合も両群間に有意差は認められなかった。

2) 主治医判定

小委員会で採択された114例についての主治医が判定した有用性をTable 17に示した。

きわめて有用と有用とを合わせた有用率は、細菌性肺炎ではMEPM群90.9% (50/55)、IPM/CS群

Table 15. Abnormalities of laboratory findings

Items	MEPM	IPM/CS	Statistical analysis*
BUN ↑		2	/
Eosinophil ↑	7	5	
Eosinophil ↑, ALP ↑		1	
Eosinophil ↑, GPT ↑, ALP ↑	1		
GOT ↑	1	2	
GOT ↑, GPT ↑	7		
GOT ↑, GPT ↑, ALP ↑, BUN ↑	1		
GOT ↑, GPT ↑, BUN ↑	1		
GPT ↑	3	6	
Platelets ↓, GOT ↑	1		
WBC ↓	2	4	
Number of cases with abnormal laboratory findings	24/66 (36.4%)	20/72 (27.8%)	

NS: not significant MEPM: meropenem IPM/CS: imipenem/cilastatin sodium

* Fisher's exact probability test

Table 16. Usefulness as evaluated by committee

Diagnosis	Treatment	Total	Very useful	Useful	Slightly useful	Useless	Usefulness rate*(%)	Statistical analysis**
Bacterial pneumonia	MEPM	56	4	44	4	4	85.7	NS
	IPM/CS	55		50	2	3	90.9	
Lung abscess	MEPM	1		1				
	IPM/CS	2		2				
Total	MEPM	57	4	45	4	4	86.0	NS
	IPM/CS	57		52	2	3	91.2	

NS: not significant MEPM: meropenem IPM/CS: imipenem/cilastatin sodium

* (very useful+useful)/total ** U-test, Fisher's exact probability test

Table 17. Usefulness as evaluated by doctors in charge

Diagnosis	Treatment	Total	Very useful	Useful	Slightly useful	Useless	Undecided	Usefulness rate* (%)	Statistical analysis**
Bacterial pneumonia	MEPM	56	13	37	2	3	1	90.9	NS
	IPM/CS	55	7	40	4	3	1	87.0	
Lung abscess	MEPM	1			1				
	IPM/CS	2		2					
Total	MEPM	57	13	37	3	3	1	89.3	NS
	IPM/CS	57	7	42	4	3	1	87.5	

NS: not significant MEPM: meropenem IPM/CS: imipenem/cilastatin sodium
 *(very useful + useful)/(total - undecided) ** U-test, Fisher's exact probability test

87.0% (47/54) で、肺化膿症を含む全症例では、MEPM 群 89.3% (50/56)、IPM/CS 群 87.5% (49/56) であり、いずれの場合も両群間に有意差は認められなかった。

III. 考 察

今回我々は、MEPM の細菌性肺炎に対する有用性を客観的に評価する目的で、IPM/CS を対照薬として二重盲検比較試験を実施した。すでに述べたように、細菌性肺炎を対象とした用量検討試験における有効率は、本剤 1 日 0.5 g (力価) 投与群で 95.7%、1 日 1.0 g (力価) 投与群で 79.3% で前者が有意差をもって優れており、一方安全性には両群間に差は無かったため本試験における MEPM の用量は IPM/CS の半量の 1 日 0.5 g (力価) とした。

本試験の総投与症例数は 146 例であったが、主に対象外疾患の理由で 33 例が除外され、113 例を臨床効果の解析対象例とした。投与症例の中に肺化膿症が 3 例存在したが、治療開始時には肺炎との明確な鑑別が困難であり肺実質の炎症という点で肺炎と同質の疾患とみなして、臨床効果の解析対象に加えた。全体で見ると、投与日数において MEPM 群が IPM/CS 群より短い傾向にあり ($P=0.0668$)、症状、所見では、胸部レ線所見について MEPM 群と IPM/CS 群との間に有意差がみられたが ($P=0.0097$)、胸部レ線所見以外の項目には両群間に有意差は認められず、ほぼ対等な集団であると考えられた。

小委員会による有効率は、細菌性肺炎では MEPM 群 87.5%、IPM/CS 群 92.6%、全症例では MEPM 群 87.7%、IPM/CS 群 92.9% で、いずれの場合も両群間に有意差は認められなかった。また本剤の有効率は用量検討試験の 95.7% よりやや低率であったが、症例数の多い一般臨床試験の 88.5% とはほぼ一致し

ていた^{7,8)}。

症状、所見、炎症を示す検査値および胸部レ線所見の最終日における改善率は、両群共にチアノーゼおよび赤沈値を除き、80% を越える良好な値であった。改善率は CRP の程度について最終日においてのみ MEPM 群が IPM/CS 群より高い傾向にあったが ($P=0.094$)、全項目について両群間に有意差は認められなかった。胸部レ線所見については、投与開始前に MEPM 群が IPM/CS 群より有意に重度であったにもかかわらず、改善率では両群間に有意差は認められなかった。

肺炎は慢性気道感染症に比べて発症初期における喀痰の採取が困難であることも関与して、分離菌が確定された症例は 53 例のみであった。菌種別に見ると、*S. pneumoniae* が最も多く、次いで *S. aureus*、*H. influenzae*、*K. pneumoniae* 等であった。起炎菌別の臨床効果は、単独菌感染症例のうちグラム陽性菌感染症例で MEPM 群 92.3%、IPM/CS 群 100%、グラム陰性菌感染症例で MEPM 群 90.0%、IPM/CS 群 100% であった。また、分離株数の多い *S. pneumoniae* 感染症例では MEPM 群 87.5%、IPM/CS 群 100% で、いずれの場合も両群間に有意差は認められなかった。

細菌学的効果では、MEPM 群は主な起炎菌となった *S. pneumoniae*、*S. aureus*、*H. influenzae* および *K. pneumoniae* が全株消失しており、少数例ではあったが、起炎菌の消失率は全体で 95.8% という優れた成績が得られた。また、IPM/CS 群の起炎菌の消失率は 93.1% であり、両群間に有意差は認められなかった。

副作用は、消化器症状の嘔気・下痢が IPM/CS 群に 1 例見られたが、重篤なものではなく、投与中止後症状は消失した。臨床検査値異常の発現率は、MEPM

群36.4%, IPM/CS群27.8%で両群間に有意差は認められなかった。異常が認められたものとしては、白血球数減少, 好酸球数増多, 血小板数減少, GOT, GPT, ALPおよびBUNの上昇であった。MEPM群ではGOT, GPTの上昇および好酸球数の増多が主なものであり, これに対し, IPM/CS群ではGPTの上昇, 好酸球数の増多, 白血球数の減少が主なものであった。これらは, ほとんどが軽度のものであり, 従来 β -ラクタム剤と比べて特に問題となるものではなかった。

臨床効果と安全性を勘案して小委員会で判定した有用率はMEPM群86.0%, IPM/CS群91.2%で, 両群間に有意差は認められなかった。

以上の成績から, MEPMの1日0.5g(力価)投与はIPM/CSの1日1.0g(力価)/1.0g投与と有効率および有用率において, 両群間に有意差はなく, 著効およびきわめて有用を示す症例はMEPM群に多く, 安全性の点でも問題となる症状, 所見が認められないことから, 細菌性肺炎に対して有用な薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) Okuda T, Fukasawa M, Tanio T, Sumita Y, Tada E, Yukimatsu T: SM-7338 a new carbapenem antibiotic: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities. 27th ICAAC, New York. Abstract no. 757, 1987
- 2) Fukasawa M, Sumita Y, Tada E, Okuda T: SM-7338 a new carbapenem antibiotic: *In vitro* activity against 1607 clinical strains of Gram-positive and Gram-negative pathogens. 27th ICAAC, New York. Abstract no. 753, 1987
- 3) Sumita Y, Inoue M, Mitsuhashi S: *In vitro* antibacterial activity and β -lactamase stability of the new carbapenem SM-7338. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 8: 908~916, 1989
- 4) Ueno K, Watanabe K, Katoh K, Muto Y, Bando K: *In vitro* and *in vivo* activity of SM-7338, a new carbapenem against anaerobic bacteria. 29th ICAAC, Houston. Abstract no. 232, 1989
- 5) Mitsuhashi S, Fuse A, Mikami H, Saino Y, Inoue M: Purification and characterization of human renal dehydro peptidase I. *Antimicrob Agents Chemother* 32: 587~588, 1988
- 6) Tanio T, Nouda H, Tada E, Kohzaki T, Kato M, Fukasawa M, Okuda T, Kamidono S: SM-7338, a new carbapenem antibiotic: Renal behydropeptidase-I stability and pharmacokinetics in animals. 27th ICAAC, New York. Abstract no. 758, 1987
- 7) 横田 健, 小林宏行: 第39回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム(I)。Meropenem (SM-7338), 浦安, 1991
- 8) 原 耕平, 他(2施設および関連施設): 細菌性肺炎に対するMeropenemの臨床用量の検討。Chemotherapy 40 (S-1): 447~463, 1992
- 9) 熊澤浄一, 他(2施設および28関連施設): 複雑性尿路感染症に対するmeropenem (MEPM)の臨床用量の検討。Chemotherapy 40 (S-1): 631~645, 1992
- 10) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定方法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 11) 日本化学療法学会副作用判定基準検討委員会(清水喜八郎, 他): 日本化学療法学会副作用判定基準案。第39回日本化学療法学会総会, 浦安, 1991

A comparative study of meropenem and imipenem/cilastatin sodium in bacterial pneumonia

Kohei Hara, Akira Sakamoto, Kiyokazu Komori and Naomi Ito
Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine and
Affiliated Institutes, 7-1 Sakamoto-machi, Nagasaki 852, Japan

Akira Saito, Ichiro Nakayama, Masumi Tomizawa and Masanari Mukai
College of Medical Technology, Hokkaido University and Affiliated Institutes

Kazuo Takebe, Takeshi Osonoi, Yasuhisa Kuroda and Seiji Abe
Third Department of Internal Medicine, Hirosaki University School of
Medicine and Affiliated Institutes

Masakichi Motomiya, Akira Watanabe, Kiyoshi Konno,
Tsueo Sayama, Kuniharu Shida, Satoshi Shinto,
Satoshi Shoji and Hideo Arai

Department of Internal Medicine, the Research Institute for Chest Diseases and Cancer,
Tohoku University and Affiliated Institutes

Takeshi Kawai

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Keio University

Atsushi Saito[#], Osamu Sakai, Kohya Shiba,
Masaki Yoshida and Kazuhisa Okada

Second Department of Internal Medicine, The Jikei University School of
Medicine and Affiliated Institutes

([#] Department of Internal Medicine, The Jikei University School
of Medicine, Kashiwa Hospital)

Hiroichi Tanimoto, Kazuo Ohara and Tetsuo Okamura

Fourth Department of Internal Medicine, School of Medicine, The Jikei University

Takashi Inamatsu, Yoshishige Masuda and Fumiko Oshima
Infectious Disease Section, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

Hiroyuki Kobayashi

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kyorin University

Kohji Narui, Eiyasu Tsuboi, Tatsuo Nakatani,
Yoshitaka Nakamori and Koichiro Nakata
Division of Respiratory Diseases, Toranomon Hospital

Fumio Matsumoto¹⁾, Takeo Imai¹⁾, Iwao Sakurai¹⁾,
Takayuki Takahashi²⁾ and Masayuki Morita³⁾

Department of Internal Medicine¹⁾, Clinical laboratory²⁾, Pharmacy³⁾, Kanagawa Prefecture
Midwives and Nurses Training School Hospital

Masaaki Arakawa, Koichi Wada, Takashi Kawashima,
Kenichi Igarashi, Hajimu Takeda, Masanaga Takato
and Shigeyuki Hoshino

Second Department of Internal Medicine, Niigata University School of
Medicine and Affiliated Institutes

Nobuki Aoki

Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital

Atsuhiko Sato, Izumi Shichi, Teiji Tamura,
Yutaka Nakano, Tamaki Matsubara
and Masaaki Ida

Second Department of Internal Medicine, Hamamatsu University School of
Medicine and Affiliated Institutes

Toshiyuki Yamamoto, Kanzo Suzuki and Satoru Adachi

Department of Internal Medicine, Nagoya-shi Koseiin Geriatric Hospital

Toshihiko Takeuchi, Yoshimitsu Hayashi and Kazuhide Yamamoto
First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Nagoya City University

Fumio Miki

Department of Internal Medicine, Tane General Hospital

Rinzo Soejima

Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School

Toshiharu Matsushima and Makoto Kimura

Internal Medicine (II), Kawasaki Medical School, Kawasaki Hospital

Michio Yamakido, Kenji Hasegawa and Takafumi Tsuse

Second Department of Internal Medicine, Hiroshima University School of Medicine

Osamu Kurimura, Kikuo Nakano, Masaaki Oune
and Koji Takeda

Department of Internal Medicine, National Kure Hospital

Yoshiro Sawae, Ikuo Sumita, Takatoshi Inoue,
Toshiyuki Ishimaru, Chiyuki Kawasaki, Kazuhiko Kato
and Yoshiyuki Niho

First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine,
Kyushu University and Affiliated Institutes

Minoru Yoshida, Masayuki Nakanishi and Masanori Takayama

Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Fukuoka University

Kotaro Oizumi

First Department of Internal Medicine, Kurume University school of Medicine

Keizo Matsumoto

Department of Internal Medicine, Institute for Tropical Medicine, Nagasaki University

Masaru Nasu

Second Department of Internal Medicine, Oita Medical University

Atsushi Saito, Yoshiteru Shigeno, Keizou Kitsukawa,
Yuei Irabu, Hiroshi Fukuhara, Hiroshi Nakamura
and Hajime Uema

First Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of
Ryukyus and Affiliated Institutes

Mitsuyoshi Nakashima

Department of Pharmacology, Hamamatsu University School of Medicine

Mitsuo Kaku and Kazuyuki Sugawara

Clinical Laboratory, Nagasaki University Hospital

To evaluate the efficacy, safety and usefulness of meropenem (MEPM), a new carbapenem antibiotic for injection, in bacterial pneumonia, a multicenter double-blind controlled study was conducted using imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) as the reference drug. Patients were given 0.5 g of MEPM (the MEPM group) or 1.0 g/1.0 g of IPM/CS (the IPM/CS group) daily (b.i.d.)

for 14 days as a rule. The results of evaluation by the committee were as follows:

1. Analyzed cases: Among a total of 146 cases, 113 cases were evaluated for clinical efficacy. These cases included 110 cases of bacterial pneumonia and 3 cases of lung abscess.

2. Clinical efficacy: In bacterial pneumonia, the efficacy rate was 87.5% (49/56) in the MEPM group vs. 92.6% (50/54) in the IPM/CS group. In all cases, the efficacy rate was 87.7% (50/57) in the MEPM group vs. 92.9% (52/56) in the IPM/CS group. There were no significant differences between the two groups.

3. Bacteriological response: The eradication rate was 95.8% (23/24) in the MEPM group vs. 93.1% (27/29) in the IPM/CS group. There was no significant difference between the two groups.

4. Safety: As side effects, nausea and diarrhea were noticed in 1 of 72 patients in the IPM/CS group. The incidence of abnormal laboratory findings was 36.4% (24/66) in the MEPM group vs. 27.8% (20/72) in the IPM/CS group. There was no significant difference between the two groups. Chief abnormalities were an increase in eosinophils and transient elevations of GOT and GPT.

5. Usefulness: In bacterial pneumonia the usefulness rate was 85.7% (48/56) in the MEPM group vs. 90.9% (50/55) in the IPM/CS group. In all cases the rate was 86.0% (49/57) in the MEPM group vs. 91.2% (52/57) in the IPM/CS group. There were no significant differences between the two groups.

From the above results we concluded that 0.5 g/day of MEPM was as useful as 1.0 g/1.0 g/day of IPM/CS in bacterial pneumonia.