

慢性気道感染症に対する meropenem と imipenem/cilastatin sodium
の薬効比較試験成績

原 耕 平¹⁾²⁾・河 野 茂・古賀 宏延・勝又 達哉

石 野 徹・大坪 孝和・井上 祐一

長崎大学医学部第二内科* および関連施設

斎 藤 玲²⁾

北海道大学医療技術短期大学部

武 部 和 夫²⁾

弘前大学第三内科

田 村 昌 士・小 西 一 樹

岩手医科大学第三内科

本宮 雅吉・渡 辺 彰・本田 芳宏・安西 吉行

東北大学抗酸菌病研究所内科学部門および関連施設

滝 島 任・丹野 恭夫・佐藤るり子・前田貴美人

東北大学第一内科

関 根 理・鈴 木 康 稔

水原郷病院内科

青 木 信 樹

信楽園病院内科

林 泉・桜井 雅紀・一木 昌郎

癌研究会附属病院内科

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

小林 宏行²⁾・武田 博明・関 華 子

杏林大学医学部第一内科

池本 秀雄・磯 沼 弘・森 健

順天堂大学内科

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

佐野 靖之・荒井 康男・田中 康子・越野 健

同愛記念病院アレルギー・呼吸器科

宍戸 春美・佐藤 紘二・永井 英明

国立療養所東京病院呼吸器科

大久保 隆男・池田 大忠

横浜市立大学第一内科

松本 文夫^{a)}・今井 健郎^{a)}・桜井 馨^{a)}

高橋 孝行^{b)}・森田 雅之^{c)}

神奈川県衛生看護専門学校附属病院内科^{a)}、検査科^{b)}、薬剤科^{c)}

小田切 繁樹・鈴木 周雄・住友みどり

天野 泰嗣・萩原 恵理・佐久間 隆

神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科

入交 昭一郎・松岡 康夫・美田 誠二

川崎市立川崎病院内科

佐藤 篤彦・谷口 正実・岡野 博一・吉富 淳

浜松医科大学第二内科および関連施設

矢野 三郎・山下 直宏・林 龍二

藤下 隆・平井 康子

富山医科薬科大学第一内科

成田 亘啓・三笠 桂一・澤木 政好

奈良県立医科大学第二内科

三木 文雄²⁾

多根病院内科

螺 良英郎・小林 武彦

結核予防会大阪府支部大阪病院内科

副島 林造²⁾・角 優・沖本 二郎

二木 芳人・木村 雅司・中島 正光

川崎医科大学呼吸器内科

佐々木 孝夫・杉本 勇二・松本 行雄

鳥取大学第三内科

澤江 義郎・二宮 清・福間 道雄・中島 信治

有川 元治・熊谷 幸雄・田北 淳・萩本 直樹

樋口 和行・仁保 喜之

九州大学第一内科および関連施設

大泉 耕太郎²⁾・河原 正士・藤野 和馬

久留米大学第一内科および関連施設

那須 勝²⁾・後藤 陽一郎・永井 寛之・山崎 透

大分医科大学第二内科

松本 慶蔵²⁾・田尾 操・田中 宏史

永武 毅・渡辺 貴和雄

長崎大学熱帯医学研究所内科

荒木 淑郎・杉本 峯晴・河野 修・安藤 正幸

熊本大学第一内科

岳 中 耐 夫・濱 本 淳 二

熊本市立市民病院内科

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

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16日受理)

新規注射用カルバペネム系抗生物質 meropenem (MEPM) の慢性気道感染症に対する有効性, 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1.0g (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: 総投与症例136例中115例を臨床効果の解析対象症例とし, この中には慢性気管支炎55例, 感染を伴う気管支拡張症43例と, その他の慢性気道感染症である感染を伴う肺気腫および肺線維症合わせて17例が含まれた。

2) 臨床効果: 有効率は, MEPM 群86.4% (51/59), IPM/CS 群89.3% (50/56) で, 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63.4% (26/41), IPM/CS 群73.2% (30/41) で両群間に有意差は認められなかった。単独菌感染症においてもっとも多く分離された *Pseudomonas aeruginosa* の消失率は MEPM 群38.1% (8/21), IPM/CS 群30.8% (4/13) で, 両群間に有意差は認められなかった。

4) 安全性: 副作用の発現率は, MEPM 群3.0% (2/67), IPM/CS 群11.1% (7/63) であり両群間に有意差は認められなかった。重篤な症状は見られなかった。臨床検査値異常の発現率は, MEPM 群29.7% (19/64), IPM/CS 群27.9% (17/61) 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 GOT, GPT, ALP の一過性の上昇, BUN の上昇および好酸球の増多であり, 程度は全例軽度であった。

5) 有用性: 有用率は, MEPM 群86.4% (51/59), IPM/CS 群86.2% (50/58) 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 は1日1.0g (力価) 投与により IPM/CS 1日1.0g (力価)/1.0g 投与と比較して, 有効性には同等性が認められなかったが, 有用性において同等性が認められ, 慢性気道感染症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, 慢性気道感染症, 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。本剤の化学構造を Fig. 1 に示したが, 1位に β -methyl 基を導入し

たことによりヒト腎 dehydropeptidase-I (DHP-I) に対する安全性が向上し, また2位に dimethyl carbamoyl pyrrolidin を配したことにより *Pseudomonas aeruginosa*

に対する抗菌力が増強したとされる¹⁾。本剤はDHP-I阻害剤あるいは腎毒性低減剤等を必要とせず単剤で臨床使用可能となった初めてのカルバペネム系β-ラクタム剤である。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きわめて強い抗菌活性を有しその抗菌作用は殺菌的である²⁻⁴⁾。特にグラム陰性菌に対する抗菌力は強く、*P. aeruginosa*を含むブドウ糖非醱酵菌に対しても imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) や第三世代セファロスポリンより優れた抗菌活性を示す。また、種々の細菌が産生するβ-ラクタマーゼに対して極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^{2,4)}。

本剤は、1988年10月より臨床第I相試験が行われ、血漿中半減期は約1時間、尿中回収率は60~70%であった⁵⁾。さらに1989年3月には研究会が組織され全国の施設で本剤の基礎的、臨床的検討が行われてきた。本剤の喀痰中移行は良好であり、0.5g単回投与時の最高濃度は約12μg/mlで、この値は呼吸器感染症の主な起炎菌である *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *Branhamella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae* 等のMIC₉₀を越え、呼吸器感染症に対する有用性が期待された。一般臨床試験において、呼吸器感染症に対する有効率は86.1% (458/532) であり、そのうち慢性気道感染症では82.8% (120/145) という良好な成績であった。本剤の内科領域における副作用の発現率は3.1% (19/610)、臨床検査値異常の発現率は21.6% (132/610) であり、安全性の面でも特に問題となる所見は認められなかった。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ている⁶⁾。一方、我々は本試験に先立ち1989年9月より、細菌性肺炎に対する本剤の至適用量を検討する目的で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。細菌性肺炎に対する有効率はMEPM 1日0.5g (力価) 投与群95.7%、MEPM 1日1.0g (力価) 投与群79.3%で両群間に有意差が認められ、細菌性肺炎に対しては1日0.5g (力価) で十分であると結論された⁷⁾。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⁸⁾。

以上の成績に基づき、本剤の慢性気道感染症に対する有効性、安全性および有用性を客観的に評価する目的で、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ので、ここに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30施設およびその関連施設に入院した慢性気道感染症患者を対象とした。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、膿性痰の喀出、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ることを条件とした。対象疾患としては、慢性気管支炎の急性増悪ならびに感染を伴う気管支拡張症・気管支喘息・肺気腫・肺線維症などのうち、原則として中等症のものとし、び慢性汎細気管支炎および感染を伴う陳旧性肺結核は含まないこととした。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 0.5g (力価)/バイアル

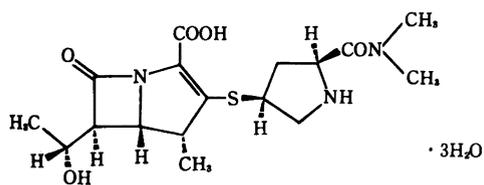


Fig. 1. Chemical structure of meropenem.

(MEPM群) および IPM/CS 0.5 g (力価)/0.5 g/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 (慢気) ○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、isoniazide, 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、判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、異常値と試験薬剤との関係について検討を加え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⁹⁾ 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、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

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

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、参考としての胸部レ線所見および臨床検査成績から、慢性気道感染症と診断される症例の診断名を確定した。

② 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。

③ 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。

④ 臨床効果

主として臨床症状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。

⑤ 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・性状の推移および喀痰塗抹標本の観察などにに基づき、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。

⑥ 安全性

副作用および臨床検査値の異常変動は、主治医が記載した内容をもとにし、さらに日本化学療法学会副作用判定基準案¹⁰⁾に基づき判定した。臨床検査値異常は、後述の基準にしたがって採択した。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、正常上限値の120%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3,000/mm³未満、好酸球数は10%以上(実数値として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値異常が出現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。

⑦ 有用性

臨床効果と安全性を勘案し、Table 2の基準にしたがって、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、臨床効果と副作用および臨床検査値推移を勘案して、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. 關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關鍵した。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併記した。また有効性および有用性についてはハンディキャップ方式($\Delta=0.1$)による同等性の検定を行った¹¹⁾。

II. 試験成績

1. 症例の内訳

有効性、安全性、有用性の判定対象となった症例は、慢性気管支炎、感染を伴う気管支拡張症、ならびに肺気腫や肺線維症であった。Table 3に示したとおり、総投与症例はMEPM群69例、IPM/CS群67例の計136例であった。このうち小委員会判定において解析から除外された21例を除き、MEPM群59例、IPM/CS群56例の計115例を臨床効果の解析対象症例とした。除外あるいは脱落の理由をTable 4に示した。副作用は、ステロイド剤併用2例、基礎疾患重篤3例、未投薬例1例を除くMEPM群67例、IPM/CS群63例の計130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11例を除いた、MEPM群64例、IPM/CS群61例の計125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2例(悪心、食思不振の副作用が現れて投与を中止したため臨床効果

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

Table 3. Case distribution

		Number of patients excluded		Number of patients evaluated		Statistical analysis***
		MEPM*	IPM/CS**	MEPM	IPM/CS	
Total number of patients	Clinical efficacy	10	11	59	56	NS
		Total 21		Total 115		
	Side effects	2	4	67	63	NS
		Total 6		Total 130		
Abnormal laboratory findings	5	6	64	61	NS	
	Total 11		Total 125			
Usefulness	10	9	59	58	NS	
	Total 19		Total 117			

MEPM	69
IPM/CS	67
Total	136

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	6	6
Severe underlying disease	2	2
Violation of administration schedule	1	1
Concomitant use of prohibited drugs	1	1
Discontinuation due to side effects		1
Total	10	11

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

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、対象外疾患であったため臨床効果の評価は行わなかったが、頭痛の副作用が現れたため有用性の評価を行った1例)を加え、MEPM群59例、IPM/CS群58例の計117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115例の患者背景因子について両群間で比較検討した (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

性別についてはMEPM群に女性が多くIPM/CS群に男性が多く、両群間に有意差が認められた (P=0.041)。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については、両群間に有意差は認められなかった。

2) 投与期間

Table 5-1. Background data of patients

Items		MEPM	IPM/CS	Statistical analysis
Sex	Male	24	34	Fisher's exact probability test; P=0.041
	Female	35	22	
Age (year)	20~29	3		NS*
	30~39	4		
	40~49	2	6	
	50~59	5	6	
	60~69	16	17	
	70~79	24	21	
	80≤	5	6	
Body weight (kg)	≤39	13	8	NS (Wilcoxon's rank test; P=0.0949)
	40~49	22	20	
	50~59	14	18	
	60~69	6	9	
	70≤		1	
	Unknown	4		
Diagnosis (judged by committee)	Chronic bronchitis	23	32	NS***
	Bronchiectasis with infection	27	16	
	Others	9	8	
Severity (judged by committee)	Mild	15	19	NS*
	Moderate	44	36	
	Severe		1	
Underlying disease and/or complication	No	16	17	NS**
	Yes	43	39	
Pretreatment with antibiotics	No	44	44	NS**
	Yes	15	12	
Concomitant drug	No	25	28	NS**
	Yes	34	28	
Duration of test drug administration (day)	3~6		1	NS*
	7~13	18	18	
	14	41	37	
Body temp (°C)	<37	11	17	NS*
	37≤~<38	30	23	
	38≤~<39	12	14	
	39≤	6	2	
Cough	-		2	NS*
	+	31	28	
	‡	27	24	
	Unknown	1	2	

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

* U-test

** Fisher's exact probability test

*** χ^2 -test

Table 5-2. Background data of patients

Items	MEPM	IPM/CS	Statistical analysis
Volume of sputum	-	2	Wilcoxon's rank test; P=0.0475
	+	12	
	++	25	
	+++	21	
	Unknown	1	
Property of sputum	-	2	NS*
	M	3	
	PM	18	
	P	36	
	Unknown	2	
Dyspnea	-	21	NS* (Wilcoxon's rank test; P=0.0562)
	+	26	
	++	11	
	+++	5	
	Unknown	1	
Chest pain	-	54	NS*
	+	4	
	Unknown	1	
Rales	-	6	NS* (Wilcoxon's rank test; P=0.0893)
	+	34	
	++	19	
Cyanosis	-	52	NS*
	+	7	
	Unknown	1	
Dehydration	-	53	NS*
	+	6	
	Unknown	1	
WBC (/mm ³)	< 8,000	15	NS*
	8,000 ≤ ~ < 12,000	30	
	12,000 ≤ ~ < 20,000	13	
	Unknown	1	
ESR (mm/h)	< 20	7	NS*
	20 ≤ ~ < 40	15	
	40 ≤ ~ < 60	12	
	60 ≤	16	
	Unknown	9	
CRP	-	3	NS*
	1+ ~ 3+	23	
	4+ ~ 5+	23	
	6+ ~	9	
	Unknown	1	

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

• U-test

所定の14日間の投与が行われた症例が115例中78例 (MEPM群41例, IPM/CS群37例), 7~13日で中止された症例が36例 (MEPM群18例, IPM/CS群18例), 3~6日で中止された症例がIPM/CS群に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) 診断名

慢性気管支炎55例 (MEPM群23例, IPM/CS群32例), 感染を伴う気管支拡張症43例 (MEPM群27例, IPM/CS群16例) およびその他の慢性気道感染症17例 (MEPM群9例, IPM/CS群8例) であり, 症例分布について両群間に有意差は認められなかった。

4) 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, 喀痰量についてMEPM群がIPM/CS群より有意に多かつ

たが ($P=0.0475$), その他の項目では両群間に有意差は認められなかった。

5) 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で判定された症例は82例であり, そのうち単独菌感染症例はMEPM群38例 (グラム陽性菌感染症例9例, グラム陰性菌感染症例29例), IPM/CS群35例 (グラム陽性菌感染症例9例, グラム陰性菌感染症例26例) で, 複数菌感染症例はMEPM群3例, IPM/CS群6例であった。その分布について両群間に有意差は認められなかった。起炎菌は主にグラム陰性菌であり, 菌種別に見ると単独菌感染では *P. aeruginosa* が34例でもっとも多く, 次いで *S. pneumoniae* が13例, *B. catarrhalis* および *H. influenzae* が各7例, *S. aureus* が4例などであった。起炎菌のMEPMおよびIPMに対する薬剤感受性分布については両群間に有意差は認められなかった (Table 7)。

Table 6. Distribution of causative organisms

Causative organisms			MEPM	IPM/CS	Statistical analysis*
Monomicrobial infection			38	35	NS
Polymicrobial infection			3	6	
Mono-microbial infection	Gram-positive cocci	<i>S. aureus</i>	1	3	-
		<i>S. pneumoniae</i>	7	6	
		<i>E. faecalis</i>	1		
	Gram-negative bacteria	<i>K. pneumoniae</i>	1	1	
		<i>K. oxytoca</i>		1	
		<i>S. marcescens</i>		1	
		<i>P. aeruginosa</i>	21	13	
		<i>P. putida</i>	1	1	
		<i>B. catarrhalis</i>	3	4	
		<i>H. influenzae</i>	2	5	
<i>Haemophilus</i> sp.	1				
Poly-microbial infection	<i>S. aureus</i> + <i>K. pneumoniae</i>			1	-
	<i>S. pneumoniae</i> + <i>S. aureus</i>			1	
	<i>S. pneumoniae</i> + <i>P. aeruginosa</i>			1	
	<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>			2	
	<i>K. pneumoniae</i> + <i>P. aeruginosa</i> + <i>S. aureus</i>		1		
	<i>P. aeruginosa</i> + <i>A. xylosoxydans</i>			1	
	<i>H. influenzae</i> + <i>S. aureus</i>		1		
	<i>H. influenzae</i> + <i>S. pneumoniae</i>		1		

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

* Fisher's exact probability test

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。著効と有効とをあわせた有効率は、慢性気管支炎では MEPM 群 91.3% (21/23), IPM/CS 群 90.6% (29/32), 感染を伴う気管支拡張症では MEPM 群 77.8% (21/27), IPM/CS 群 87.5% (14/16), その他の慢性気道感染症を含む全症例の有効率は、MEPM 群 86.4% (51/59), IPM/CS 群 89.3% (50/56) 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。また、同等性の検定を行ったところ、両群間に同等性は認められなかった。

② 重症度別臨床効果

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 73.3% (11/15), IPM/CS 群 94.7% (18/19), 中等症例の有

効率は MEPM 群 90.9% (40/44), IPM/CS 群 86.1% (31/36) で、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 IPM/CS 群に 1 例見られ、著効であった。

③ 基礎疾患・合併症の有無別臨床効果

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・合併症のない症例での有効率は、MEPM 群 87.5% (14/16), IPM/CS 群 100% (17/17) で、基礎疾患・合併症を有する症例での有効率は、MEPM 群 86.0% (37/43), IPM/CS 群 84.6% (33/39) 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について、起炎菌別の臨床効果を Table 11 に示した。単独菌感染症例における有効率は MEPM 群 81.6% (31/38), IPM/CS 群 82.9% (29/35) であり、そのうち

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

Drugs	Treatment	MIC (μg/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	5		3	1	1	1	1	1		2		15	NS
	IPM/CS	4	5	3	2	3	1	1		1		20		
IPM/CS	MEPM	3			1	2	1	3	2		2	1	15	NS
	IPM/CS	5	1			4	2	6	1		1	20		

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

* U-test

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

Diagnosis	Treatment	Total	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate* (%)	Statistical analysis**
Chronic bronchitis	MEPM	23	2	19		2	91.3	NS
	IPM/CS	32	2	27	2	1	90.6	
Bronchiectasis with infection	MEPM	27	5	16	4	2	77.8	NS
	IPM/CS	16	1	13	2		87.5	
Others	MEPM	9	1	8				NS
	IPM/CS	8	1	6	1			
Total	MEPM	59	8	43	4	4	86.4	NS
	IPM/CS	56	4	46	5	1	89.3	

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		11	2	2	73.3	NS (Wilcoxon's rank test; P=0.0807)
	IPM/CS	19		18	1		94.7	
Moderate	MEPM	44	8	32	2	2	90.9	NS
	IPM/CS	36	3	28	4	1	86.1	
Severe	MEPM							-
	IPM/CS	1	1					

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	16	3	11	2		87.5	NS
	IPM/CS	17	1	16			100	
Present	MEPM	43	5	32	2	4	86.0	NS
	IPM/CS	39	3	30	5	1	84.6	

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

* U-test, Fisher's exact probability test

グラム陽性菌感染症例ではMEPM群9例中全例、IPM/CS群9例中8例、グラム陰性菌感染症例ではMEPM群75.9% (22/29)、IPM/CS群80.8% (21/26)、もっとも株数が多かった*P. aeruginosa*による感染症例ではMEPM群71.4% (15/21)、IPM/CS群69.2% (9/13)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。複数菌感染症例は少数であったが、MEPM群3例中2例、IPM/CS群6例中全例で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。有効率は慢性気管支炎ではMEPM群87.0% (20/23)、IPM/CS群93.8% (30/32)、感染を伴う気管支拡張症ではMEPM群85.2% (23/27)、IPM/CS群87.5% (14/16)、その他の慢性気道感染症を含む全症例ではMEPM群88.1% (52/59)、IPM/CS群91.1% (51/56)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。また、同等性の検定を行ったところ、両

群間に同等性は認められなかった。

4. 臨床症状、検査成績の改善度

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、赤沈値を除き両群共50%から100%にあり、いずれの項目についても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111株の消長を、菌種別にまとめてTable 13に示した。消失と菌交代とを合わせた起炎菌の消失率は、単独菌感染症例ではMEPM群63.2% (24/38)、IPM/CS群71.4% (25/35)であり、そのうちグラム陽性菌はMEPM群9例中全例、IPM/CS群9例中8例、グラム陰性菌はMEPM群51.7% (15/29)、IPM/CS群65.4% (17/26)であった。もっとも多く分離された*P. aeruginosa*については、消失率は他菌種に比べて低く、

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

Causative organisms		Treatment	Total	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)	Statistical analysis*
Gram-positive cocci	<i>S. aureus</i>	MEPM IPM/CS	1 3		1 3				
	<i>S. pneumoniae</i>	MEPM IPM/CS	7 6	2 1	5 4	1			
	<i>E. faecalis</i>	MEPM IPM/CS	1		1				
	Subtotal	MEPM IPM/CS	9 9	2 1	7 7	1			
Gram-negative bacteria	<i>K. pneumoniae</i>	MEPM IPM/CS	1 1		1 1				
	<i>K. oxytoca</i>	MEPM IPM/CS	1		1				
	<i>S. marcescens</i>	MEPM IPM/CS	1		1				
	<i>P. aeruginosa</i>	MEPM IPM/CS	21 13	1 1	14 8	4 3	2 1	71.4 69.2	NS
	<i>P. putida</i>	MEPM IPM/CS	1 1		1		1		
	<i>B. catarrhalis</i>	MEPM IPM/CS	3 4	1	3 2	1			
	<i>H. influenzae</i>	MEPM IPM/CS	2 5	1	2 4				
	<i>Haemophilus</i> sp.	MEPM IPM/CS	1	1					
	Subtotal	MEPM IPM/CS	29 26	2 3	20 18	4 4	3 1	75.9 80.8	NS
Total		MEPM IPM/CS	38 35	4 4	27 25	4 5	3 1	81.6 82.9	NS
Poly-microbial infection	<i>S. aureus</i> + <i>K. pneumoniae</i>	MEPM IPM/CS	1		1				
	<i>S. pneumoniae</i> + <i>S. aureus</i>	MEPM IPM/CS	1		1				
	<i>S. pneumoniae</i> + <i>P. aeruginosa</i>	MEPM IPM/CS	1		1				
	<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	MEPM IPM/CS	2		2				
	<i>K. pneumoniae</i> + <i>P. aeruginosa</i> + <i>S. aureus</i>	MEPM IPM/CS	1				1		
	<i>P. aeruginosa</i> + <i>A. xyloxydans</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>	MEPM IPM/CS	1		1				
Total		MEPM IPM/CS	3 6		2 6		1		
Total		MEPM IPM/CS	41 41	4 4	29 31	4 5	4 1	80.5 85.4	NS

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

* U-test, Fisher's exact probability test

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

Diagnosis	Treatment	Total	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)	Statistical analysis*
Chronic bronchitis	MEPM	23	3	17	2	1	87.0	NS
	IPM/CS	32	6	24	2		93.8	
Bronchiectasis with infection	MEPM	27	3	20	1	3	85.2	NS
	IPM/CS	16	4	10	2		87.5	
Others	MEPM	9	3	6				NS
	IPM/CS	8	1	6	1			
Total	MEPM	59	9	43	3	4	88.1	NS
	IPM/CS	56	11	40	5		91.1	

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

* U-test, Fisher's exact probability test

MEPM 群 38.1% (8/21), IPM/CS 群 30.8% (4/13) 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。その他の菌種では *S. aureus* および *P. putida* 各 1 株が残存した以外は全て消失した。複数菌感染症例は少数であったが、*P. aeruginosa* 2 株、*S. aureus* 1 株が残存した他は消失した。

6. 安全性

1) 副作用

小委員会で解析対象とされた 130 例における副作用発現率とその症状を Table 14 に示した。発現率は MEPM 群 3.0% (2/67), IPM/CS 群 11.1% (7/63) で、両群間に有意差は認められなかった。症状の内訳は、MEPM 群では軽度の皮疹 1 例、軽度の上腹部不快感 1 例、IPM/CS 群では軽度の皮疹 2 例、中等度の悪心・食思不振 1 例、軽度の鼻口腔内乾燥感 2 例、中等度の脱力感・頭痛 1 例、軽度の耳鳴り 1 例であり、いずれも投与中止あるいは終了後に症状は消失した。

2) 臨床検査値異常

小委員会で解析対象とされた 125 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 29.7% (19/64), IPM/CS 群 27.9% (17/61) 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、好酸球数の増多、GOT, GPT, ALP の一過性の上昇および BUN の上昇であり、程度は全症例が軽度であった。

7. 有用性

1) 小委員会判定

有用性解析対象 117 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、慢性気管支炎では MEPM 群 91.3

% (21/23), IPM/CS 群 87.9% (29/33), 感染を伴う気管支拡張症では MEPM 群 77.8% (21/27), IPM/CS 群 87.5% (14/16), その他の慢性気道感染症を含む全症例では、MEPM 群 86.4% (51/59), IPM/CS 群 86.2% (50/58) 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。また同等性の検定を行ったところ、両群間に同等性が認められた ($P=0.0431$)。

2) 主治医判定

小委員会で採択された 117 例について主治医が判定した有用性と 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、慢性気管支炎では MEPM 群 87.0% (20/23), IPM/CS 群 84.8% (28/33), 感染を伴う気管支拡張症では MEPM 群 81.5% (22/27), IPM/CS 群 87.5% (14/16), その他の慢性気道感染症を含む全症例では、MEPM 群 86.4% (51/59), IPM/CS 群 84.2% (48/57) 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。また同等性の検定を行ったところ、両群間に同等性が認められた ($P=0.0233$)。

III. 考 察

今回我々は、MEPM の慢性気道感染症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⁷⁾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% と前者が有意差をもって優れ、一方、安全性には両群間に有意差はなく 1 日 1.0 g (力価) 投与でも十分であるとの結論を得たが、一般臨床試験⁸⁾での有効率は、細菌性肺炎

Symptoms	Day	No. of patients		Improvement rate (%)						Statistical * analysis
		MEPM	IPM/CS	0	20	40	60	80	100	
Body temp	3	49	39							NS
	5	48	39							
	7	49	42							
	14	41	36							
	Last	48	41							
Cough	3	58	53							NS
	5	58	53							
	7	58	53							
	14	50	46							
	Last	58	53							
Volume of sputum	3	58	52							NS
	5	58	51							
	7	58	51							
	14	49	44							
	Last	58	52							
Property of sputum	3	57	51							NS
	5	57	50							
	7	57	50							
	14	48	43							
	Last	57	51							
Dyspnea	3	37	28							NS (P=0.080)
	5	37	28							
	7	38	28							
	14	32	26							
	Last	37	28							
Chest pain	3	4	6							NS
	5	4	6							
	7	4	6							
	14	3	6							
	Last	5	6							
Rales	3	52	51							NS
	5	53	51							
	7	53	51							
	14	47	44							
	Last	53	51							
Cyanosis	3	7	2							NS
	5	7	2							
	7	7	2							
	14	7	2							
	Last	8	2							
Dehydration	3	6	7							NS
	5	6	7							
	7	6	7							
	14	4	6							
	Last	6	7							
WBC	3	29	34							NS
	5	7	3							
	7	42	43							
	14	37	38							
	Last	45	44							
ESR	3	22	13							P=0.032
	5	6	2							
	7	39	37							
	14	35	32							
	Last	43	38							
CRP	3	35	33							NS
	5	8	3							
	7	51	51							
	14	43	47							
	Last	55	55							

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.

Table 13-1. Bacteriological efficacy classified by causative organisms

Causative organisms		Treatment	Total	Eradicated	Decreased (Partially eradicated)	Unchanged	Replaced	Eradication rate* (%)	Statistical analysis**
Gram- positive cocci	<i>S. aureus</i>	MEPM	1	1					
		IPM/CS	3	2		1			
	<i>S. pneumoniae</i>	MEPM	7	7					
		IPM/CS	6	6					
	<i>E. faecalis</i>	MEPM IPM/CS	1	1					
Subtotal	MEPM	9	9						
	IPM/CS	9	8			1			
<i>K. pneumoniae</i>	MEPM	1	1						
	IPM/CS	1	1						
<i>K. oxytoca</i>	MEPM IPM/CS	1	1						
<i>S. marcescens</i>	MEPM								
	IPM/CS	1	1						
<i>P. aeruginosa</i>	MEPM	21	8		2	11		38.1	NS
	IPM/CS	13	3		3	6	1	30.8	
<i>P. putida</i>	MEPM	1	1						
	IPM/CS	1	1			1			
<i>B. catarrhalis</i>	MEPM	3	3						
	IPM/CS	4	2				2		
<i>H. influenzae</i>	MEPM	2	2						
	IPM/CS	5	5						
<i>Haemophilus</i> sp.	MEPM IPM/CS	1	1						
Subtotal	MEPM	29	15		2	12		51.7	NS
	IPM/CS	26	14		3	6	3	65.4	
Total	MEPM	38	24		2	12		63.2	NS
	IPM/CS	35	22		3	7	3	71.4	

* (eradicated + replaced) / total

** Fisher's exact probability test

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

Table 13-2. Bacteriological efficacy classified by causative organisms

Causative organisms	Treatment	Total	Eradicated	Decreased (Partially eradicated)	Unchanged	Replaced	Eradication rate* (%)	Statistical analysis**
Poly-microbial infection	<i>S. aureus</i> + <i>K. pneumoniae</i>	1	1					
	<i>S. pneumoniae</i> + <i>S. aureus</i>	1	1					
	<i>S. pneumoniae</i> + <i>P. aeruginosa</i>	1	1					
	<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	2	1			1		
	<i>K. pneumoniae</i> + <i>P. aeruginosa</i> + <i>S. aureus</i>	1			1***			
	<i>P. aeruginosa</i> + <i>A. xylosoxydans</i>	1			1****			
	<i>H. influenzae</i> + <i>S. aureus</i>	1	1					
	<i>H. influenzae</i> + <i>S. pneumoniae</i>	1	1					
	Total	3	2	4	1	1		
	Total	41	26	26	3	12	4	63.4

* (eradicated + replaced)/total

** Fisher's exact probability test

*** *K. pneumoniae*; eradicated; *P. aeruginosa* and *S. aureus*; persisted

**** *A. xylosoxydans*; eradicated; *P. aeruginosa*; persisted

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

Table 14. Side effects

Side effects	MEPM	IPM/CS	Statistical analysis
Number of cases with side effects	2/67 (3.0%)	7/63 (11.1%)	NS (Fisher's exact probability test; P=0.089)
Eruption	1	2	/
Nasopalative dryness		2	
Nausea · Anorexia		1	
Fatigue · Headache		1	
Upper abdominal discomfort	1		
Susurrus aurium		1	

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

Table 15. Abnormalities of laboratory findings

Items	MEPM	IPM/CS	Statistical analysis*
ALP ↑	1	1	/
BUN ↑	3	2	
Eosinophil ↑	4	9	
Eosinophil ↑, GOT ↑, GPT ↑		1	
GOT ↑	5	2	
GOT ↑, GPT ↑	4		
GPT ↑	2	2	
Number of cases with abnormal laboratory findings	19/64 (29.7%)	17/61 (27.9%)	

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**
Chronic bronchitis	MEPM	23	1	20		2	91.3	NS
	IPM/CS	33		29	2	2	87.9	
Bronchiectasis with infection	MEPM	27	4	17	4	2	77.8	NS
	IPM/CS	16		14	2		87.5	
Others	MEPM	9		9				
	IPM/CS	9		7	1	1		
Total	MEPM	59	5	46	4	4	86.4	NS
	IPM/CS	58		50	5	3	86.2	

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**
Chronic bronchitis	MEPM	23	2	18	2	1		87.0	NS
	IPM/CS	33	7	21	5			84.8	
Bronchiectasis with infection	MEPM	27	4	18	2	3		81.5	NS
	IPM/CS	16	3	11	2			87.5	
Others	MEPM	9	3	6					
	IPM/CS	9	1	5	2		1		
Total	MEPM	59	9	42	4	4		86.4	NS
	IPM/CS	58	11	37	9		1	84.2	

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

* (very useful+useful)/(total-undecided)

** U-test, Fisher's exact probability test

に対して 88.5%，慢性気道感染症に対して 82.8%と後者の方が低い値であったこと、および一般的に慢性気道感染症は難治性であることが多いなどの点を考慮し、本試験における MEPM の用量は 1 日 1.0 g (力価) とし (MEPM 群)、IPM/CS 1 日 1.0 g (力価)/1.0 g 投与群 (IPM/CS 群) と比較検討した。

本試験の総投与症例数は 136 例であったが、対象外疾患、重篤な基礎疾患を有するなどの理由で 21 例が除外され 115 例を臨床効果の解析対象例とした。これらは慢性気管支炎、感染を伴う気管支拡張症のほか、基礎疾患に肺気腫や肺線維症を合併している症例であった。患者の背景因子では、性別について MEPM 群に女性が、IPM/CS 群に男性が有意に多く ($P=0.041$) おそらくこの点に関連して体重分布は MEPM 群が IPM/CS 群より軽い傾向にあった ($P=0.0949$)。また、症状、所見のうち、喀痰量は MEPM 群が IPM/CS 群より有意に多く ($P=0.0475$)、呼吸困難および胸部ラ音についても MEPM 群が IPM/CS 群より重度の傾向にあった ($P=0.0562$, $P=0.0893$)。その他の項目に関しては両群間に有意差は認められなかった。

小委員会による有効率は、全症例において MEPM 群 86.4%、IPM/CS 群 89.3%、慢性気管支炎では MEPM 群 91.3%、IPM/CS 群 90.6%、感染を伴う気管支拡張症では MEPM 群 77.8%、IPM/CS 群 87.5%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。本剤の一般臨床試験での慢性気道感染症に対する有効率は 82.8%であり⁶⁾、今回の 86.4%はこれとほぼ一致している。また IPM/CS の場合も

副島らが報告している有効率 83.5%¹²⁾ よりやや高かったものの、対照薬としてほぼ再現性がある成績と考えられた。患者背景の偏りとして、MEPM 群は IPM/CS 群より喀痰量が有意に多く、呼吸困難、胸部ラ音が重度の傾向にあったことを考慮すると本剤のこの成績は IPM/CS と同等のものとも考えられた。臨床効果を重症度別に見た場合の有効率は、軽症例では MEPM 群 73.3%、IPM/CS 群 94.7%で MEPM 群が劣る傾向にあった ($P=0.0807$)。MEPM 群における 2 例の無効例は、重症の塵肺を有する *P. aeruginosa* による単独菌感染症例、および重症の脳出血を有する *P. aeruginosa* を含む複数菌感染症例であった。これらの症例は、解熱は認められたが他の感染症状が不変であり、感染症状が軽度であるにもかかわらず基礎疾患、合併症等の要因により *P. aeruginosa* の除菌が困難であったものと考えられた。中等症例では MEPM 群 90.9%、IPM/CS 群 86.1%であった。また、基礎疾患・合併症の有無別に比較した場合、これらのない症例では MEPM 群 87.5%、IPM/CS 群 100%で、これらを有する症例では MEPM 群 86.0%、IPM/CS 群 84.6%であった。いずれの場合も両群間に有意差は認められなかった。

小委員会において起炎菌と確定された菌株は、慢性気道感染症において一般的に見られるように主にグラム陰性菌であった。特に *P. aeruginosa* が多く単独菌感染症例では MEPM 群 38 例中 21 例が、IPM/CS 群 35 例中 13 例が *P. aeruginosa* によるものであった。起炎菌の消失率は MEPM 群 63.4%、IPM/CS 群 73.2%で両群間に有意差は認められなかった。

MEPM群では、*P. aeruginosa* 22株中14株、*S. aureus* 3株中1株、*P. putida*の1株が残存した他はすべて消失し、IPM/CS群では*P. aeruginosa* 14株中10株、*S. aureus* 5株中1株が残存した他はすべて消失した。今回得られた本剤の起炎菌の消失率63.4%は一般臨床試験の内科領域で得られた79.0%⁹⁾より低率であったが、このことは全分離株に占める*P. aeruginosa*の割合が多かったことが一因であると考えられた。すなわち、*P. aeruginosa*の消失率自体はMEPM群36.4% (8/22)、IPM/CS群の33.3% (5/15)であったが、MEPM群に*P. aeruginosa*検出例が多く、このため全体の消失率に影響したものと考えられた。また一般に呼吸器感染での*P. aeruginosa*除菌率は20~30%¹³⁾と成績が悪く、ここに試験管内抗菌力と臨床の消失率とにdiscrepancyがみられている。このことは抗菌剤の作用がもともとおよびないbiofilm形成によるとも考えられる¹⁴⁾。起炎菌別に見た臨床効果は起炎菌の消失率とよく一致し、MEPM群において単独菌感染症例では*P. aeruginosa*、*P. putida*、複数菌感染症例では*K. pneumoniae*+*P. aeruginosa*+*S. aureus* (うち後二者が残存)が分離された症例以外は著効あるいは有効であった。

副作用の発現率はMEPM群3.0%、IPM/CS群11.1%で、IPM/CS群の方が高い傾向にあった ($P=0.089$)。MEPM群ではアレルギー症状の皮疹および消化器症状の上腹部不快感各1例が認められたが、程度は軽度であった。一方、IPM/CS群ではアレルギー症状の皮疹2例、消化器症状の悪心と食思不振、上腹部不快感各1例、神経症状の鼻口腔内乾燥2例、脱力感と頭痛1例、耳鳴り1例が認められた。程度は悪心と食思不振、脱力感と頭痛各1例が中等度であった他は軽度であった。臨床検査値異常の発現率はMEPM群29.7%、IPM/CS群27.9%で両群間に有意差は認められなかった。また、MEPM群の発現率は一般臨床試験の内科領域での発現率21.6%⁶⁾、用量検討試験での発現率32.1%⁷⁾と比べても同等の結果であった。異常が認められたのは、GOT、GPT、ALPの一過性の上昇、BUNの上昇および好酸球の増多であり、全例が軽微な変化であった。安全性の面でも従来の β -ラクタム剤と比べ特に問題となる点はなかった。

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86.4%、IPM/CS群86.2%で両群間に有意差は認められなかった。また、同等性の検定を行ったところ、両群間に同等性が認められた。

以上の成績から、MEPMは1日1.0g (力価) 投

与によりIPM/CSの1日1.0g (力価) /1.0g投与と有効率では同等性は認められなかったが、安全性の面で問題となる症状、所見が認められず同等の有用性が得られ、慢性気道感染症に対して有用な薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) Sunagawa M, Matsumura H, Inoue T, Fukasawa M, Kato M: A novel carbapenem antibiotic, SM-7338 structure-activity relationships. *J Antibiot* 43: 519~532, 1990
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 金丸光隆, 植松俊彦, 中島光好, 上野一恵: Meropenemの第一相臨床試験. *Chemotherapy* 40 (S-1): 258~275, 1992
- 6) 横田 健, 小林宏行: 第39回日本化学療法学会総会, 新築シンポジウム (I). Meropenem (SM-7338), 浦安, 1991
- 7) 原 耕平, 他 (24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
- 8) 熊澤浄一, 他 (2施設および関連28施設): 複雑性尿路感染症に対するmeropenem (SM-7338)の臨床用量の検討. *Chemotherapy* 40 (S-1): 631~645, 1992
- 9) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について. *Chemotherapy* 29: 76~79, 1981
- 10) 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
- 11) 広津千尋: 臨床試験における統計的諸問題(1)—同等性を中心として—. *臨床評価* 14: 467~475, 1986
- 12) 副島林造, 他 (49施設および関連施設): 呼吸器感染症に対するMK-0787/MK-0791とPiperacillinの薬効比較試験成績. *感染症学雑誌* 60: 345~377, 1986
- 13) 小林宏行: 病原体の産生するglycocalyxと化学療法. *化学療法の領域* 9: 227~234, 1992
- 14) 小林宏行: 細菌バイオフィーム. *感染症学雑誌* 21: 161~172, 1991

A comparative study of meropenem and imipenem/cilastatin sodium in chronic respiratory tract infections

Kohei Hara, Shigeru Kono, Hironobu Koga,
Tatsuya Katsumata, Toru Ishino, Takakazu Otsubo
and Yuichi Inoue

Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine
and Affiliated Institutes, 7-1 Sakamoto-machi, Nagasaki 852, Japan

Akira Saito

College of Medical Technology, Hokkaido University

Kazuo Takebe

Third Department of Internal Medicine, Hirosaki University School of Medicine

Masashi Tamura and Kazuki Konishi

Third Department of Internal Medicine, School of Medicine, Iwate Medical University

Masakichi Motomiya, Akira watanabe, Yoshihiro Honda
and Yoshiyuki Anzai

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

Tamotsu Takishima, Yasuo Tanno, Ruriko Sato
and Kimito Maeda

First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Tohoku University

Osamu Sekine and Yasutoshi Suzuki

Department of Internal Medicine, Suibarago Hospital

Nobuki Aoki

Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital

Izumi Hayashi, Masanori Sakurai and Masao Ichiji

Department of Internal Medicine, Cancer Institute Hospital

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

Hiroyuki Kobayashi, Hiroaki Takeda and Hanako Seki

First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kyorin University

Hideo Ikemoto, Hiroshi Isonuma and Takeshi Mori

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Juntendo University

Kohji Narui, Eiyasu Tsuboi, Tatsuo Nakatani,
Yoshitaka Nakamori and Koichiro Nakata
Division of Respiratory Diseases, Toranomon Hospital
Yasuyuki Sano, Yasuo Arai, Yasuko Tanaka
and Takeshi Koshino

Department of Allergy and Respiratory Disease, Doai Memorial Hospital

Harumi Shishido, Koji Sato and Hideaki Nagai
Department of Respiratory Diseases, Tokyo National Chest Hospital

Takao Okubo and Hirohada Ikeda
First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Yokohama City University

Fumio Matsumoto¹⁾, Takeo Imai¹⁾, Iwao Sakurai¹⁾,
Takayuki Takahashi²⁾ and Masayuki Morita³⁾
Department of Internal Medicine¹⁾, Central laboratory²⁾, Pharmacy³⁾,
Kanagawa Prefecture Midwives and Nurses Training School Hospital

Shigeki Odagiri, Kaneo Suzuki, Midori Sumitomo,
Taiji Amano, Eri Hagiwara and Takashi Sakuma
Department of Respiratory Diseases, Kanagawa Prefectural Cardiovascular
and Respiratory Disease Center

Shoichiro Irimajiri, Yasuo Matsuoka and Seiji Mita
Department of Internal Medicine, Kawasaki Municipal Hospital

Atsuhiko Sato, Masami Taniguchi, Hirokazu Okano
and Atsushi Yoshitomi
Second Department of Internal Medicine, Hamamatsu University School
of Medicine and Affiliated Institutes

Saburo Yano, Naohiro Yamashita, Ryuji Hayashi,
Takashi Fujishita and Yasuko Hirai
First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Toyama Medical
and Pharmaceutical University

Nobuhiro Narita, Keiichi Mikasa and Masayoshi Sawaki
Second Department of Internal Medicine, Nara Medical University Hospital

Fumio Miki
Department of Internal Medicine, Tane General Hospital

Eiro Tsubura and Takehiko Kobayashi
Department of Internal Medicine, Osaka Hospital, Anti-Tuberculosis Association Osaka Branch

Rinzo Soejima, Masaru Sumi, Niro Okimoto,
Yoshihito Niki, Masashi Kimura and Masamitsu Nakajima
Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School

Takao Sasaki, Yuji Sugimoto and Yukio Matsumoto
Third Department of Internal Medicine, School of Medicine, Tottori University

Yoshiro Sawae, Kiyoshi Ninomiya, Michio Fukuma,
Nobuharu Nakashima, Motoharu Arikawa, Yukio Kumagai,
Atsushi Takita, Naoki Hagimoto, Kazuyuki Higuchi
and Yoshiyuki Niho

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

Kotaro Oizumi, Masashi Kawahara and Kazuma Fujino

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

Masaru Nasu, Yoichiro Goto, Hiroyuki Nagai
and Tohru Yamasaki

Second Department of Internal Medicine, Oita Medical University

Keizo Matsumoto, Misao Tao, Hirofumi Tanaka,
Tsuyoshi Nagatake and Kiwao watanabe

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

Shukuro Araki, Mineharu Sugimoto, Osamu Kawano
and Masayuki Ando

First Department of Internal Medicine, Kumamoto University, Medical School

Shinobu Takenaka and Junji Hamamoto

Department of Internal Medicine, Kumamoto Municipal Hospital

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

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

Mitsuyoshi Nakashima

Department of Pharmacology, Hamamatsu University School of Medicine

Mituso 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 chronic respiratory tract infections, amulticenter double-blind controlled study was conducted using imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) as the reference drug. Patients were given 1.0 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 136 cases, 115 cases were evaluated for clinical efficacy. These cases included 55 cases of chronic bronchitis, 43 cases of bronchiectasis with infection are 17 cases of pulmonary emphysema or fibroid lung with infection.

2. Clinical efficacy: The efficacy rate was 86.4% (51/59) in the MEPM group vs. 89.3% (50/56) in the IPM/CS group. There was no significant difference between the two groups.

3. Bacteriological response: The eradication rate was 63.4% (26/41) in the MEPM group vs. 73.2% (30/41) in the IPM/CS group. In cases of infection with *Pseudomonas aeruginosa*, the eradication rate was 38.1% (8/21) in the MEPM group vs. 30.8% (4/13) in the IPM/CS group. There was no significant difference between the two groups.

4. Safety: The incidence of side effects was 3.0% (2/67) in the MEPM group vs. 11.1% (7/63) in the IPM/CS group. There was no significant difference between the two groups. No severe side effects were noted. The incidence of abnormal laboratory findings was 29.7% (19/64) in the MEPM group vs. 27.9% (17/61) in the IPM/CS group. There was no significant difference between the two groups. Abnormalities were an increase in eosinophils, transient elevations of GOT, GPT and ALP, and elevation of BUN.

5. Usefulness: The usefulness rate was 86.4% (51/59) in the MEPM group vs. 86.2% (50/58) in the IPM/CS group. There was no significant difference between the two groups.

From the above results we concluded that 1.0 g/day of MEPM was as useful as 1.0 g/1.0 g/day of IPM/CS in chronic respiratory tract infections.