

## 細菌性肺炎に対する panipenem/betamipron の用量設定比較試験

原 耕 平<sup>#1, #2</sup>・河 野 茂・古 賀 宏 延

長崎大学医学部第二内科\* および関連施設

齋 藤 玲・富 沢 磨 須 美・中 山 一 朗

北海道大学医療技術短期大学部および関連施設

武 部 和 夫<sup>#2</sup>・田 村 豊 一・増 田 光 夫

弘前大学医学部第三内科および関連施設

田 村 昌 士・小 西 一 樹・毛 利 孝

岩手医科大学第三内科および関連施設

渡 辺 彰・本 宮 雅 吉

東北大学抗酸菌病研究所内科

林 泉

いわき市立総合磐城共立病院呼吸器科

(現：財団法人癌研究会付属病院内科)

泉 三 郎

富山県立中央病院内科

島 田 馨<sup>#2</sup>・稲 松 孝 思

東京大学医科学研究所感染免疫内科および関連施設

嶋 田 甚 五 郎<sup>1)</sup>・柴 孝 也<sup>#2</sup>・吉 田 正 樹

斎 藤 篤<sup>2)</sup>・酒 井 紀

東京慈恵会医科大学第二内科

<sup>1)</sup>現：聖マリアンナ医科大学微生物学教室

<sup>2)</sup>現：東京慈恵会医科大学柏病院総合内科

小 林 宏 行<sup>#2</sup>・河 合 伸

杏林大学医学部第一内科

小 田 切 繁 樹・鈴 木 周 雄

神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科

松 本 文 夫・今 井 健 郎

神奈川県衛生看護専門学校付属病院内科

山 本 俊 幸・鈴 木 幹 三・足 立 暁・松 浦 徹

名古屋市厚生院附属病院内科

成 田 亘 啓・澤 木 政 好・三 笠 桂 一

奈良県立医科大学第二内科

三 木 文 雄<sup>#2</sup>

多根病院内科

副島 林造<sup>#2</sup>・角 優・日野 二郎

川崎医科大学呼吸器内科

山木戸道郎・長谷川健司・大崎 幹夫

広島大学医学部第二内科および関連施設

松本 慶蔵<sup>#2</sup>・高橋 淳

長崎大学熱帯医学研究所内科および関連施設

那 須 勝・後藤 陽一郎

大分医科大学第二内科

斎藤 厚<sup>#2</sup>・重野 芳輝・伊良部勇栄

普久原 浩・稲留 順

琉球大学医学部第一内科および関連施設

中島 光好<sup>#3</sup>

浜松医科大学医学部薬理学教室

林 康之・小栗 豊子

順天堂大学臨床病理学教室<sup>#4</sup>

<sup>#1</sup> 執筆者

<sup>#2</sup> 小委員会委員

<sup>#3</sup> コントローラー

<sup>#4</sup> 細菌集中測定実施施設

(平成3年11月26日受付・平成3年12月10日受理)

カルバペネム系抗生物質 panipenem/betamipron (PAPM/BP) の細菌性肺炎に対する至適用量を検討する目的で, imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) を対照薬として比較試験を実施し, 以下の成績を得た。PAPM/BP は1日用量 1.0 g/1.0 g (以下L群) または 1.5 g/1.5 g (以下H群) を, IPM/CS は 1.0 g/1.0 g (以下IPM群) をそれぞれ2回に分け, 14日間投与を原則とした。

1) 臨床効果: 小委員会判定による著効および有効率はそれぞれ, L群 6.7% (2/30), 80.0% (24/30), H群 0% (0/24), 87.5% (21/24) および IPM群 0% (0/19), 94.7% (18/19) で, 3群間に有意差は認められなかった。

2) 細菌学的効果: 菌消失率はL群 100% (14/14), H群 77.8% (7/9) および IPM群 100% (8/8) であった。

3) 副作用: 発現率はL群は発現例なし (0/36), H群 6.1% (2/33) および IPM群 6.7% (2/30) で, 重篤な副作用は認められなかった。

4) 臨床検査値異常: 発現率はL群 28.6% (10/35), H群 36.7% (11/30) および IPM群 21.4% (6/28) であり, いずれも重度なものではなかったが, H群の発現頻度が30%を越えた。

5) 有用性: 小委員会判定による有用率はL群 76.7% (23/30), H群 80.0% (20/25) および IPM群 85.0% (17/20) で, 3群間に有意差は認められなかった。

以上の成績から, 細菌性肺炎に対する PAPM/BP の臨床用量は, 臨床検査値異常の発現率も考慮にいれて, 1回 0.5 g/0.5 g 1日2回 (1日 1.0 g/1.0 g) 投与が適当と考えられた。

**Key words:** panipenem/betamipron, Bacterial pneumonia, Dose-finding study

Panipenem/betamipron (PAPM/BP) は、三共株式会社で開発されたカルバペネム系抗生物質 panipenem (PAPM) と betamipron (N-ベンゾイル,  $\beta$ -アラニン, BP) とを 1:1 (重量比) に配合した注射用抗生物質である<sup>1)</sup>。PAPM は  $\beta$ -lactamase に安定で、その阻害活性も強く、methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Enterococcus faecalis* を含むグラム陽性菌, *Pseudomonas aeruginosa* を含むグラム陰性菌, *Bacteroides fragilis*, *Clostridium difficile* を含む嫌気性菌等に強力な抗菌活性を示す。また、各種病原菌によるマウス感染治療実験においても優れた効果が認められており、中枢神経系への作用もきわめて弱い。PAPM のウサギ腎毒性試験では cephaloridine (CER) の腎毒性より低いことが認められたが、安全性をさらに高めるために、腎毒性発現部位への  $\beta$ -ラクタム剤取り込み抑制作用を有する有機イオン輸送抑制剤 BP との配合剤が開発された。各種臓器、組織、体液等への移行も良好である<sup>1)</sup>。

本剤は、初期第二相試験において、*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* などのグラム陽性菌, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *P. aeruginosa* などのグラム陰性菌による呼吸器感染症に対して高い有効性・安全性が認められたが、今回、本剤の細菌性肺炎に対する至適投与量を客観的に検討する目的で、本剤 1.0 g/1.0 g または 1.5 g/1.5 g を imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) を対照薬とする 3 群で、比較試験を実施した。

## I. 対象および試験方法

### 1. 対象疾患および対象症例

1988 年 12 月から 1989 年 11 月までに全国 21 施設およびその関連施設を受診した患者で、試験開始にあたり参加の同意が得られた患者を対象とした。対象疾患は細菌性肺炎で、発熱、CRP 陽性化、白血球増多、胸部レ線所見など感染症状が明確な入院患者とした。原則として年齢は 16 歳以上とし、性別は問わなかった。ただし、下記のいずれかの条件に該当する患者は対象から除外した。

- 1) PAPM/BP 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患者。
- 2)  $\beta$ -ラクタム剤 (カルバペネム系, セフェム系またはペニシリン系など) 抗生物質にアレルギー既往のある患者。
- 3) 重篤または進行性の基礎疾患・合併症を有するために、治療の安全な遂行または効果の妥当な判断が困難な患者。
- 4) 重篤な心・肝・腎機能障害のある患者。
- 5) てんかん既往歴あるいは中枢神経系障害を有す

る患者。

6) プメタニド (ルネトロン®), フロセミド (ラシックス®) などの利尿剤を必要とする患者。

7) 妊娠・授乳中または妊娠している可能性のある患者。

8) 今回の発病 (エピソード) に対し PAPM/BP もしくは IPM/CS を投与していた患者。

9) PAPM/BP あるいは IPM/CS に耐性な病原微生物 (*Xanthomonas maltophilia*, ウイルス, *Mycoplasma*, 真菌など) による感染症で、本剤の効果が期待し難い症例。

10) 本試験開始前の薬剤投与によりすでに症状が改善しつつある患者ならびに経過不明な患者。

11) その他、主治医が不適当と認めた患者。

### 2. 対照薬の選定および用量設定の根拠

対照薬としては、化学構造や薬理作用が類似している、細菌性肺炎を含む呼吸器感染症の治療に広く使用され、その有用性に対する評価が高い IPM/CS が最も適切であると考えた。IPM/CS の投与量については、呼吸器感染症に対する piperacillin (PIPC) との薬効比較試験の成績<sup>2)</sup> および常用量から 1 日 1.0 g/1.0 g を適切な量として設定した。

また、PAPM/BP は一般臨床試験での細菌性肺炎に対する臨床効果、喀痰中濃度および各種起炎菌に対する細菌学的効果から、1 日量は 1.0 g/1.0 g または 1.5 g/1.5 g とした。

### 3. 試験薬剤、投与方法および投与期間

試験薬剤は

L 群: PAPM/BP 1 日 1.0 g/1.0 g 投与群

H 群: PAPM/BP 1 日 1.5 g/1.5 g 投与群

IPM 群: IPM/CS 1 日 1.0 g/1.0 g 投与群

の 3 群とし、1 バイアル中に L 群では PAPM/BP 0.5 g/0.5 g を、H 群では PAPM/BP 0.75 g/0.75 g を、1 PM 群では 1 PM/CS 0.5 g/0.5 g を含有するものとした。各組とも 2 バイアルを 1 日分として投薬用 14 日分と予備 1 バイアルを収容し、1 症例ずつ外観上識別不能な箱に納められ、コントローラーにより厳封された。薬剤名は 3 群ともに「CS-976 DF (肺炎)」とし、その外箱に表示した。なお、PAPM/BP と IPM/CS の両剤は、剤型、溶解性、臭いなどの違いから容易に識別が可能であり、二重盲検試験の実施は不可能と考えられた。ただし、試験の性格上、L 群と H 群の間の識別不能性は確保することとした。

試験薬剤は、各群とも 1 バイアルを注射用生理食塩液 100 ml にて溶解したものを 1 回分として、朝・夕 2 回 30 分以上かけて溶解後速やかに点滴静注すること

とした。

投与期間は原則として14日間としたが、主治医の判断により途中で投与を中止してよいこととした。

#### 4. 薬剤の割り付け

試験薬剤は3症例分を1組とし、コントローラーによりL群、H群およびIPM群が各々1症例となるように、無作為に割り付けがなされた。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、薬剤割り付け後、試験開始前にコントローラーが無作為に抽出した試験薬剤について含量試験を佐賀医科大学微生物学教室（永山在明教授：現 福岡大学医学部微生物学教室）で行い、いずれの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。

#### 5. 併用薬剤

試験薬剤投与中、他の抗菌剤、副腎皮質ステロイド

Table 1. Items and schedule of laboratory tests

Item		before	day 3	day 7	day 14
Chest roentgenography		○	○	○	○
Blood analysis	erythrocytes	○		○	○
	hemoglobin	○		○	○
	hematocrit	○		○	○
	leukocytes	○	○	○	○
	differential WBC count	○		○	○
	platelets	○		○	○
	prothrombin time	○		○	○
Liver function test	S-GOT	○		○	○
	S-GPT	○		○	○
	γ-GTP	○		○	○
	LAP	○		○	○
	Al-P	○		○	○
	total bilirubin	○		○	○
Renal function test	BUN	○		○	○
	serum creatinine	○		○	○
	creatinine clearance	○		○	○
	NAG	●		●	●
	β <sub>2</sub> -microglobulin	●		●	●
Urinalysis	protein	○		○	○
	sugar	○		○	○
	sedimentation	○		○	○
Others	serum electrolyte	○		○	○
	CRP	○	○	○	○
	ESR	○	○	○	○
	direct coombs' test	○		○	○
	mycoplasma antibody (CF or IHA)	○			○
	chlamydia antibody	●			●
	cold hemagglutination	○			○
	sputum culture	○	●	○	○
	blood culture	●			
	arterial blood gas	○	●	●	●

○: indispensable

●: should be performed as possible

剤は併用しないこととし、非ステロイド系消炎剤、消炎酵素剤、解熱剤、 $\gamma$ -グロブリン製剤は原則として併用を禁止することとした。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、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、かつ本試験終了時まで同量のあるいはそれ以下の量が継続投与される場合は差し支えないものとした。

#### 6. 症状・所見の観察および臨床検査

##### 1) 自覚症状, 他覚所見

観察項目および観察基準は下記のとおりとして、原則として毎日記録することとしたが、少なくとも投与開始前, 投与3日後, 5日後, 7日後, 14日後には必ず記録することとした。

- (1) 体温: 1日4回測定(実測値), 解熱後は1日2~3回でも可。
- (2) 咳嗽: # (睡眠が障害される程度), +, - の3段階
- (3) 喀痰量: # (50 ml/日以上), + (10 ml/日以上50 ml/日未満), + (10 ml/日未満), - (なし) の4段階
- (4) 喀痰性状: 膿性 (P), 粘膿性 (PM), 粘性 (M) の3段階
- (5) 呼吸困難: # (起座呼吸程度), +, - の3段階
- (6) 胸痛: +, - の2段階
- (7) 胸部ラ音: #, +, - の3段階
- (8) チアノーゼ: +, - の2段階
- (9) 脱水症状: +, - の2段階
- (10) 発疹その他のアレルギー症状: 具体的に記載する。

##### 2) 臨床検査

項目および実施時期を Table 1 に示した。いずれの項目も所定の日に実施できない場合は、前日または翌

日に実施し、なんらかの理由で14日未満で投与を中止した場合には中止時点での検査を実施することとした。

##### 3) 胸部レントゲン撮影

投与開始前および投与3日後, 7日後, 14日後の胸部レントゲン撮影を必須とし、フィルムを保管することとした。

##### 4) 細菌学的検査

投与開始前, 投与7日後および14日後と、可能な限り投与後3日後にも各施設の方法により喀痰中の細菌の分離・同定・菌量測定を行い、起炎菌と交代菌の確定に努めた。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 PAMP および IPM に対する MIC 測定 (日本化学療法学会標準法<sup>1)</sup>により  $10^6$  CFU/ml で測定) を順天堂大学臨床病理学教室で集中的に実施した。

##### 5) 副作用

本試験開始後に生じた随伴症状について、その症状, 程度, 発現日, 処置, 転帰を調査し、本剤との関連について判定した。

##### 7. 効果判定

##### 1) 主治医による判定

主治医の判定基準により、感染症としての重症度を重症, 中等症, 軽症の3段階に、臨床効果を著効, 有効, やや有効, 無効の4段階に、細菌学的効果を陰性化, 菌交代, 部分消失, 減少, 不変の5段階に判定した。さらに臨床効果と安全性を勘案して、有用性を極めて有用, 有用, やや有用, 有用性なしの4段階に判定した。

##### 2) 小委員会による判定

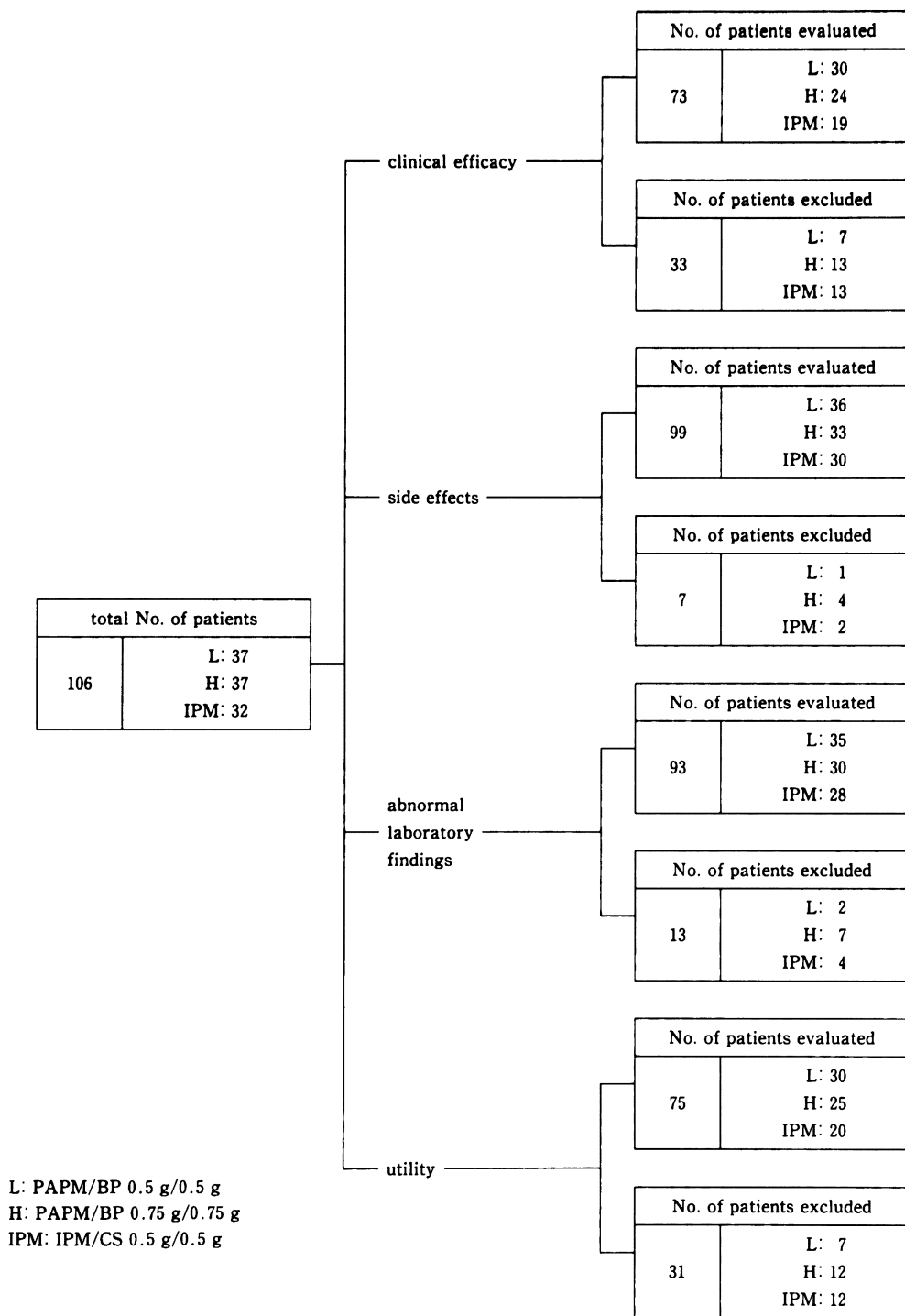
コントローラーは全症例の調査表について、薬剤番号, 施設名, 担当医師名および主治医判定の記載された部分をブラインドにし、さらに無作為に新症例番号を付した。小委員会は新症例番号の調査表と胸部レン

Table 2. Criteria for evaluation of usefulness

Side-effects and abnormal laboratory findings		Clinical efficacy				
		excellent	good	fair	poor	undecided
none		++	+	±	-	?
Yes	mild	+	+	±	-	?
	moderate	±	±	-	-	-
	severe	-	-	-	-	-

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

Table 3. Case distribution



PAPM/BP, panipenem/batamipron, IPM/CS, imipenem/cilastatin sodium, IPM, imipenem.

トゲンフィルムをもとに、症例の採否、診断名、重症度、細菌学的効果、臨床効果、有用性について主治医と同様の判定段階で判定を行った。なお有用性の判定は Table 2 の基準に従った。

#### 8. キー・コードの開封、データの解析

コントローラー立会いのもと、小委員会により症例の取り扱いの決定、小委員会判定が行われた。各施設の試験実施担当医師に小委員会判定事項について異議がないことが確認された後、全症例のデータが固定され、コントローラーがキー・コードを開封した。

検定方法はデータの性質や尺度に応じて、 $\chi^2$  検定、Kruskal-Wallis の H 検定を用いて 3 薬剤群間の一様性を検討し、さらに各 2 薬剤群間の対比較を Tukey の多重比較 (順位に変換後) ならびに Fisher の直接確率計算法に基づく Bonferroni 法で検討した。

## II. 試験成績

### 1. 症例の内訳

Table 3 に示したように、総投与症例は 106 例 (L 群 37 例, H 群 37 例, IPM 群 32 例) でこのうち除外 33 例を除いた 73 例を臨床効果の解析対象例とした。除外理由を Table 4 に示した。

副作用の解析対象例は 99 例、臨床検査値異常の解析対象例は 93 例、有用性の評価は 75 例を解析対象例とした。

### 2. 背景因子

臨床効果解析対象 73 例の背景因子を 3 群間で比較し、Table 5 に示した。

#### 1) 性別、年齢、体重

性別、年齢および体重において、3 群間に有意な偏りは認められなかった。

#### 2) 重症度、基礎疾患・合併症・併用薬

小委員会判定による重症度、基礎疾患・合併症およ

び併用薬の有無については、いずれも 3 群間に有意な偏りは認められなかったが、直前の化学療法の有無については L 群と IPM 群との間に、有意な偏りがみられた。

#### 3) 投与前の症状、所見、臨床検査値

咳嗽、喀痰量、喀痰の性状、呼吸困難、胸痛、胸部ラ音、脱水症状、チアノーゼ、PaO<sub>2</sub>、PaCO<sub>2</sub>、白血球数、赤沈および CRP について、いずれも 3 群間に有意な偏りは認めず、均等に分布していた (Table 6)。ただし直前の体温については L 群が H 群に比べ、有意に低かった。

#### 4) 起炎菌および薬剤感受性

起炎菌が確定された症例は 32 例であった。単独菌感染は L 群 12 例, H 群 8 例, IPM 群 7 例で複数菌感染は L 群 2 例, H 群 2 例, IPM 群 1 例であり、*S. pneumoniae* と *H. influenzae* が多く分離された (Table 7)。起炎菌と確定された 38 株中、16 株については MIC 測定が行われたが、3 群間に有意な偏りは認められなかった (Table 8)。

### 3. 臨床効果

#### 1) 小委員会判定

##### a) 臨床効果

解析対象 73 例の小委員会判定による臨床効果を Table 9 に示した。著効率および有効率はそれぞれ、L 群 6.7% (2/30), 80.0% (24/30), H 群 0% (0/24), 87.5% (21/24) および IPM 群 0% (0/19), 94.7% (18/19) であり、著効の 2 例はすべて L 群の症例であった。3 群間に有意差は認められなかった。

##### b) 重症度別臨床効果

投与開始時の重症度別に層別した臨床効果を Table 10 に示した。軽症例の有効率は L 群 84.2% (16/19), H 群 100% (10/10) および IPM 群 100% (9/

Table 4. Reasons for exclusion from evaluation of clinical efficacy

Reason	L	H	IPM
Severe underlying disease	1	2	2
Secondary administration of duplicated treatment	0	1	0
Symptoms of infection unclear	0	0	1
Unclear shadow in chest X-ray film	0	1	0
Ineligible disease	6	7	6
Loss of chest X-ray film	0	0	3
Dosage insufficient	0	1	1
Concomitant treatment with forbidden drug	0	1	0
Total	7	13	13

IPM, imipenem

Table 5. Background data of patients

Item		L	H	IPM	Statistical analysis
Sex	male	19	13	11	NS <sup>a)</sup> (P=0.789)
	female	11	11	8	
Age (year)	19	0	1	0	NS <sup>b)</sup> (P=0.451)
	20-29	0	3	3	
	30-39	5	3	1	
	40-49	3	1	2	
	50-59	3	4	2	
	60-69	4	2	5	
	70-	15	10	6	
Body weight (kg)	39	2	5	2	NS <sup>b,c)</sup> (P=0.482)
	40-49	13	10	7	
	50-59	11	3	6	
	60-69	4	4	2	
	70-	0	1	2	
	unknown	0	1	0	
Severity (committee)	mild	19	10	9	NS <sup>b)</sup> (P=0.244)
	moderate	10	12	9	
	severe	1	2	1	
Underlying disease and/or complication	no	8	5	9	NS <sup>a)</sup> (P=0.147)
	yes	22	19	10	
Pretreatment with antibiotics	no	20	18	13	* <sup>a)</sup> (P=0.039)
	yes	10	6	3	
	unknown	0	0	3	
Concomitant drug	no	13	13	9	NS <sup>a)</sup> (P=0.730)
	yes	17	11	10	
Duration of treatment (days)	<3	0	0	0	NS <sup>b)</sup> (P=0.364)
	3-6	2	2	1	
	7-13	7	9	4	
	14-	21	13	14	

<sup>a)</sup>  $\chi^2$  <sup>b)</sup> H <sup>c)</sup> except for "unknown"

NS: not significant

9) で、3群間に有意差は認められなかった。中等症、重症でも同様に、いずれの群間にも有意差は認められなかった。

#### c) 起炎菌別臨床効果

小委員会判定により起炎菌の確定した症例での臨床効果を Table 11 に示した。有効率はL群 71.4% (10/14), H群 90.0% (9/10) および IPM 群 100% (8/8) であった。

#### 2) 主治医判定

主治医判定による臨床効果を参考までに Table 12 に示した。著効率および有効率は、L群 17.2% (5/29), 79.3% (23/29), H群 37.5% (9/24), 83.3% (20/24) および IPM 群 22.2% (4/18), 100% (18/18) で、3群間に有意差は認められなかった。

#### 4. 細菌学的効果

起炎菌が確定された 31 例の細菌学的効果を Table



Table 6-1. Background data of patients

Item		L	H	IPM	Statistical analysis
Body temperature (°C)	<37	9	3	3	* <sup>b)</sup> (P=0.017)
	37 ≤ - <38	13	9	4	
	38 ≤ - <39	8	5	10	
	39 ≤	0	7	2	
Cough	-	1	0	1	NS <sup>b)</sup> (P=0.482)
	+	13	12	11	
	++	16	12	7	
Volume of sputum	-	2	2	3	NS <sup>b)</sup> (P=0.239)
	+	13	14	10	
	++	15	7	5	
	+++	0	1	0	
	unknown	0	0	1	
Property of sputum	-	2	2	3	NS <sup>b)</sup> (P=0.184)
	mucous	4	1	4	
	mucos purulent	11	8	6	
	purulent	13	13	6	
Dyspnea	-	20	15	14	NS <sup>b)</sup> (P=0.738)
	+	7	7	4	
	++	3	2	1	
Chest pain	-	18	14	10	NS <sup>b)</sup> (P=0.875)
	+	12	10	9	
Rales	-	10	7	8	NS <sup>b)</sup> (P=0.581)
	+	11	12	8	
	++	9	5	3	
Dehydration	-	29	19	16	NS <sup>b)</sup> (P=0.131)
	+	1	5	3	
Cyanosis	-	25	22	18	NS <sup>b)</sup> (P=0.406)
	+	5	2	1	
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	<40	0	0	0	NS (P=0.836)
	40-59.9	4	3	2	
	60-79.9	6	10	6	
	80<	4	4	4	
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	- <30	2	3	3	NS (P=0.781)
	30- <49	12	14	9	
	49-	0	0	0	

\* $\chi^2$  <sup>b)</sup>Except for "unknown"

NS: not significant

Table 6-2. Background data of patients

Item		L	H	IPM	Statistical analysis
WBC (/mm <sup>3</sup> )	- < 8,000	7	4	6	NS (P=0.613)
	8,000 - < 12,000	16	11	6	
	12,000 - < 20,000	6	8	4	
	20,000 -	1	1	3	
ESR (mm/h)	- 19	2	1	1	NS <sup>a)</sup> (P=0.541)
	20-39	7	6	2	
	40-59	5	3	4	
	60-	14	9	11	
	unknown	2	5	1	
CRP	-	1	0	1	NS (P=0.352)
	± ~ +	3	1	1	
	2+ ~ 3+	7	4	5	
	4+ ~	19	19	12	

<sup>a)</sup>χ<sup>2</sup> <sup>b)</sup>H <sup>c)</sup>except for "unknown"  
NS: not significant

Table 7. Distribution of causative organisms

Causative organism		L	H	IPM	Statistical analysis
		14	10	8	χ <sup>2</sup>
Monomicrobial infection		12	8	7	
Polymicrobial infection		2	2	1	
Monomicrobial infection	<i>S. aureus</i>	1		1	NS (P=0.444)
	<i>S. pneumoniae</i>	3	4	3	
	<i>B. catarrhalis</i>	1			
	<i>E. cloacae</i>	1			
	<i>K. pneumoniae</i>			1	
	<i>P. aeruginosa</i>		2	1	
	<i>H. influenzae</i>	6	2	1	
Polymicrobial infection	<i>E. aerogenes</i> + <i>K. pneumoniae</i> + <i>X. maltophilia</i>	1			NS (P=0.504)
	<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	1	1	1	
	<i>S. aureus</i> + <i>P. aeruginosa</i>		1		

NS: not significant  
IPM, imipenem

Table 8. Susceptibility distribution of causative organisms evaluated by committee  
(inoculum size:  $10^6$  cells/ml)

Drug	Treatment	MIC ( $\mu$ g/ml)										Total	Statistical analysis	
		$\leq 0.1$	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50			$100 \leq$
Panipenem	L	2		2		1							5	NS (P=0.843)
	H	3	1					1				5		
	IPM	3		2				1				6		
Imipenem	L	2				1	2					5	NS (P=0.377)	
	H	3		1	1						5			
	IPM	3		1	1	1					6			

NS: not significant  
IPM, imipenem

Table 9. Clinical efficacy evaluated by committee

Treatment	Total	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy* rate (%)	Statistical analysis	
							$\chi^2$	H
L	30	2	22	3	3	80.0	NS (P=0.336)	NS (P=0.697)
H	24	0	21	2	1	87.5		
IPM	19	0	18	1	0	94.7		

\*excellent + good/total  
NS: not significant  
IPM, imipenem

Table 10. Clinical efficacy classified by initial severity judged by committee

Severity	Treatment	Total	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy* rate (%)	Statistical analysis
Mild	L	19	1	15	2	1	84.2	NS (P=0.582)
	H	10	0	10	0	0	100	
	IPM	9	0	9	0	0	100	
Moderate	L	10	1	6	1	2	70.0	NS (P=0.484)
	H	12	0	10	2	0	83.3	
	IPM	9	0	9	0	0	100	
Severe	L	1	0	1	0	0	100	NS (P=0.632)
	H	2	0	1	0	1	50.0	
	IPM	1	0	0	1	0	0	

\*excellent + good/total  
NS: not significant  
IPM, imipenem

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

Causative organism	Treatment	Total	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy* rate (%)	Statistical analysis
								H
Monomicrobial infection	<i>S. aureus</i>	L	1		1			-
		H	0					
		IPM	1		1			
	<i>S. pneumoniae</i>	L	3		2	1	66.7	NS (P=0.311)
		H	4		4		100	
		IPM	3		3		100	
	<i>B. catarrhalis</i>	L	1			1		-
		H	0					
		IPM	0					
<i>E. cloacae</i>	L	1					-	
	H	0						
	IPM	0						
<i>K. pneumoniae</i>	L	0					-	
	H	0						
	IPM	1		1				
<i>P. aeruginosa</i>	L	0					-	
	H	2		1	1			
	IPM	1		1				
<i>H. influenzae</i>	L	6		5		1	83.3	NS (P=0.779)
	H	2		2				
	IPM	1		1				
sub-total	L	12		8	2	2	66.7	NS (P=0.168)
	H	8		7	1		87.5	
	IPM	7		7			100	
Polymicrobial infection	<i>E. aerogenes</i> + <i>K. pneumoniae</i> + <i>X. maltophilia</i>	L	1		1			-
		H	0					
		IPM	0					
	<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	L	1		1			-
		H	1		1			
		IPM	1		1			
	<i>S. aureus</i> + <i>P. aeruginosa</i>	L	0					-
		H	1		1			
		IPM	0					
sub-total	L	2		2			-	
	H	2		2				
	IPM	1		1				
Total	L	14		10	2	2	71.4	NS (P=0.272)
	H	10		9	1		90.0	
	IPM	8		8			100	

\*excellent + good/total

NS: not significant

IPM, imipenem

Table 12. Clinical efficacy evaluated by doctors in charge

Treatment	Total	Excellent	Good	Fair	Poor	Undecided	Efficacy* rate (%)	Statistical analysis	
								$\chi^2$ *	H
L	30	5	18	4	2	1	79.3	NS (P=0.127)	NS (P=0.289)
H	24	9	11	1	3	0	83.3		
IPM	19	4	14	0	0	1	100.0		

\*excellent + good/total - undecided

NS: not significant

IPM, imipenem

Table 13. Bacteriological efficacy evaluated by committee

Treatment	Total	Eradicated	Partially eradicated	Decreased	Unchanged	Replaced	Unknown	Eradication* rate (%)	Statistical analysis $\chi^2$ *
L	30	12	0	0	0	2	16	100	NS (P=0.073)
H	24	6	2	0	0	1	15	77.8	
IPM	19	6	0	0	0	2	11	100	

\*eradicated + replaced/total-unknown

NS: not significant

IPM, imipenem

13に、起炎菌別の細菌学的効果をTable 14に示した。菌消失率は、L群100% (14/14)、H群77.8% (7/9) およびIPM群100% (8/8)で、有意差は認められなかった。

呼吸器感染症の代表的起炎菌とされる*S. pneumoniae*では各群とも全株消失していたが、*H. influenzae*ではL群7株中7株(100%)、H群3株中2株(66.7%)およびIPM群2株中2株(100%)の消失率であった。

#### 5. 安全性

##### 1) 副作用

副作用解析対象99例における発現率およびその内容をTable 15に示した。副作用はL群で36例中発現例なし、H群で33例中2例(6.1%)およびIPM群30例中2例(6.7%)に認められたが、3群間に有意差は認められなかった。副作用の内訳はH群では、発熱・嘔吐、発疹が各々1例、IPM群では嘔気・嘔吐、発疹各々1例であった。

##### 2) 臨床検査値異常

臨床検査値解析対象93例における検査値異常変動例をTable 16に示した。異常変動はL群で35例中

10例(28.6%)、H群で30例中11例(36.7%)およびIPM群で28例中6例(21.4%)に認められ、3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、好酸球などの血液像、GOT、GPTなどの肝機能およびクレアチニンクリアランスなどの腎機能に関する値がほとんどであったが、いずれも重篤なものではなく、その後追跡し得たほとんどの症例で正常または投与前値に復していた。

#### 6. 有用性

##### 1) 小委員会判定

有用性解析対象75例での小委員会判定による有用性をTable 17に示した。有用率(極めて有用+有用)はL群76.7% (23/30)、H群80.0% (20/25)およびIPM群85.0% (17/20)で、3群間に有意差は認められなかった。

##### 2) 主治医判定

主治医判定による有用性をTable 18に示した。小委員会判定による有用性のうち、各群1例ずつ主治医が不明としたため、主治医判定と解析対象例数が異なっていた。有用率はL群79.3% (23/29)、H群83.3% (20/24)およびIPM群94.7% (18/19)で、

Table 14. Bacteriological efficacy classified by causative organism

Causative organism	L			H				IPM			Statistical analysis $\chi^2$
	eradicated (%)	persisted (%)	total	eradicated (%)	persisted (%)	unknown	total	eradicated (%)	persisted (%)	total	
<i>S. aureus</i>	1		1	1			1	1		1	
<i>S. pneumoniae</i>	4 (100)		4	5 (100)			5	4 (100)		4	
<i>B. catarrhalis</i>	1		1								
<i>E. cloacae</i>	1		1								
<i>E. aerogenes</i>	1		1								
<i>K. pneumoniae</i>	1		1					1		1	
<i>P. aeruginosa</i>				1	1	1	3	1		1	
<i>H. influenzae</i>	7 (100)		7	2	1		3	2		2	
<i>X. maltophilia</i>	1		1								
Total (No. of strains)	17 (100)		17	9 (81.8)	2 (18.2)	1	12	9 (100)		9	NS* (P=0.082)

\*eradicated/total - unknown

NS: not significant

IPM, imipenem

Table 15. Side effects

Item	L		H		IPM		Statistical analysis
							$\chi^2$
Frequency	0		2 (6.1%)		2 (6.7%)		NS (P=0.302)
Severity	mild	mod.	mild	mod.	mild	mod.	
Nausea, vomiting fever, vomiting eruption				1 1		1 1	
Number of patients analyzed for side effects	36		33		30		

NS: not significant

Table 16. Abnormal laboratory findings

Item	L	H	IPM	Statistical analysis
				$\chi^2$
Frequency	10 (28.6%)	11 (36.7%)	6 (21.4%)	NS (P=0.441)
Eosino ↑	2	2	1	
Eosino ↑, GOT ↑, GPT ↑	1			
GOT ↑		2	2	
GPT ↑	1	1		
GOT ↑, GPT ↑	2	3	1	
GOT ↑, GPT ↑, Al-P ↑, $\gamma$ -GTP ↑, LDH ↑	1			
GOT ↑, GPT ↑, T-Bil ↑		1		
GOT ↑, Ccr ↓		1		
GPT ↑, Coombs' test	1			
$\gamma$ -GTP ↑, urinary sediment (RBC)	1			
LDH ↑		1	1	
Al-P ↑	1			
T-Bil ↑, Al-p ↑, urobilinogen ↑			1	
Number of patients analyzed for abnormal laboratory findings	35	30	28	

NS: not significant

IPM, imipenem

3群間に有意差は認められなかった。

### III. 考 察

カルバペネム系抗生物質は、抗菌活性の強さ、スペクトルの広さをあわせ持つ理想的な薬剤ではあるが、一方その化学的不安定さ、腎毒性などいくつかの解決

すべき問題をも抱えている。PAPM/BPはPAPMのカルバペネムとしての長所を生かしつつ、毒性発現部位への取り込みを有機イオン輸送抑制作用により減少させるBPと組み合わせることにより解決した薬剤である。

Table 17. Usefulness evaluated by committee

Treatment	Total	Very useful	Useful	Slightly useful	Useless	Usefulness* rate (%)	Statistical analysis	
							$\chi^2$ *	H
L	30	1	22	4	3	76.7	NS (P=0.771)	NS (P=0.876)
H	25	0	20	3	2	80.0		
IPM	20	0	17	2	1	85.0		

\*very useful + useful/total

NS: not significant

IPM, imipenem

Table 18. Usefulness evaluated by doctors

Treatment	Total	Very useful	Useful	Slightly useful	Useless	Undecided	Usefulness* rate (%)	Statistical analysis	
								$\chi^2$ *	H
L	30	6	17	4	2	1	79.3	NS (P=0.339)	NS (P=0.793)
H	25	7	13	1	3	1	83.3		
IPM	20	2	16	0	1	1	94.7		

\*very useful + useful/total - undecided

NS: not significant

IPM, imipenem

今回我々は、PAPM/BPの細菌性肺炎に対する至適用量を検討する目的で、imipenem/cilastatin sodiumを対照薬として比較試験を実施した。呼吸器感染症のうち、起炎菌が本剤に感性で、胸部レ線所見、CRP、体温、白血球数等の客観的な指標を用いて薬剤の臨床評価を実施しうる細菌性肺炎を対象とした。PAPM/BPの投与量は、本剤の抗菌力および喀痰中濃度を勘案し、また、初期第二相試験で細菌性肺炎を含む呼吸器感染症に対し、高い臨床効果が得られていることより、1日量を1.0g/1.0gまたは1.5g/1.5gとした。またIPM/CSは常用量である1日量1.0g/1.0gとした。

今回の検討で得られた臨床効果は、小委員会判定でL群80.0%、H群87.5%およびIPM群94.7%であり、主治医判定もこれとほぼ同様の成績であった。

対照薬であるIPM/CSの過去の呼吸器感染症に対する二重盲検試験での細菌性肺炎の有効率は、76.2%と報告されており、患者の背景因子の違い等から、直接比較するには問題があるが、今回の有効率94.7%は、かなり高い成績であると考えられた。

細菌学的検討では、菌消失率がL群では100%、H群で77.8%、IPM群では100%といずれも優れた成

績で、3群間に有意差は認められなかった。検出された菌株は延べ38株で、その主なものは*H. influenzae* 12株、*S. pneumoniae* 13株、*P. aeruginosa* 4株、*S. aureus* 3株等であった。

副作用はL群で発現例無し、H群で6.1%およびIPM群6.7%で、3群間に有意差は認められず、嘔気、嘔吐などの消化器症状が主で、いずれも投与中止後消失した。臨床検査値の異常変動は、好酸球の増多、GOT、GPTの上昇が主なもので、L群で28.6%、H群で36.7%、IPM群で21.4%と、その頻度が高く、有意差はなかったもののH群においてやや高率な発現頻度であった。

臨床効果、副作用および臨床検査値の変動を勘案して小委員会が判定された有用率は、L群76.7%、H群80.0%、IPM群85.0%であり、3群間に有意差は認められなかった。

以上、細菌性肺炎に対するPAPM/BPの至適投与量について客観的に評価した。その結果、臨床効果ならびに有用性は、本剤1.5g/1.5g投与群が本剤1.0g/1.0g投与群より高い成績であったが、細菌学的効果ならびに著効率は本剤1.0g/1.0g投与群の成績が高かった。このように相反する結果ではあったが両



群とも本疾患に対し有効性を期待でき得ると判断した。

また、安全性の面においては、本剤 1.5 g/1.5 g 投与群で臨床検査値異常発現頻度が最も高い結果となり、これを至適用量と評価するには至らなかった。しかしながら、本剤 1.0 g/1.0 g 投与群での副作用発現頻度は 3 群中最低であり、同用量での高い安全性が示唆された。

また、すでに高い評価を得ている IPM/CS の成績は有効性、安全性ともに高く、特に有効性については同薬剤について報告されているもの<sup>2)</sup>と比較しても高い成績であった。これらの成績から、細菌性肺炎に対

する PAMP/BP の臨床的な使用量は、1 回 0.5 g/0.5 g 1 日 2 回の投与が適当と考えられた。

#### 文 献

- 1) 上野一恵, 島田 馨: 第 38 回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム (1)。CS-976, 岐阜, 1990
- 2) 副島林造, 他: 呼吸器感染症に対する MK-0787/MK-0791 と Piperacillin の薬効比較試験。感染症学雑誌 60: 345~377, 1986
- 3) 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

## DOSE FINDING STUDY ON PANIPENEM/BETAMIPRON IN BACTERIAL PNEUMONIA

Kohei Hara<sup>#1, #2</sup>, Shigeru Kohno and Hironobu Koga

Second Department of Internal Medicine, Nagasaki  
University School of Medicine\* and Related Institute,  
7-1 Sakamoto-cho, Nagasaki City, Nagasaki 852, Japan

Akira Saito, Masumi Tomizawa and Ichiro Nakayama

College of Medical Technology, Hokkaido University  
and Related Institute

Kazuo Takebe<sup>#2</sup>, Toyochi Tamura and Mitsuo Masuda

Third Department of Internal Medicine  
Hirotsuki University School of Medicine and Related Institute

Masashi Tamura, Kazuki Konishi and Takashi Mohri

Third Department of Internal Medicine  
Iwate Medical School and Related Institute

Akira Watanabe and Masakichi Motomiya

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

Izumi Hayashi

Department of Respiratory Diseases, Iwaki Kyoritsu General Hospital  
(Department of Internal Medicine, Cancer Institute Hospital)

Saburo Izumi

Department of Internal Medicine, Toyama Central Prefectural Hospital

Kaoru Shimada<sup>#2</sup> and Takashi Inamatsu

Department of Infectious Diseases and Applied Immunology  
Institute of Medical Science, University of Tokyo  
and Related Institute

Jingoro Shimada<sup>\*\*</sup>, Kohya Shiba<sup>#2</sup>, Masaki Yoshida

Atsushi Saito<sup>\*\*\*</sup> and Osamu Sakai

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

(<sup>\*\*</sup> Department of Microbiology, St. Marianna University School of Medicine)

(<sup>\*\*\*</sup> Department of General Internal Medicine, School of Medicine, The Jikei University, Kashiwa Hospital)

Hiroyuki Kobayashi<sup>#2</sup> and Shin Kawai

First Department of Internal Medicine, School of Medicine Kyorin University

Shigeki Odagiri and Kaneo Suzuki

Department of Respiratory Diseases, Kanagawa Prefectural

Cardiovascular and Respiratory Disease Center

Fumio Matsumoto and Takeo Imai

Department of Internal Medicine, Kanagawa Prefectural

Nursing and Hygic School Hospital

Tosiyuki Yamamoto, Kanzo Suzuki, Satoru Adachi

and Toru Matsuura

Department of Internal Medicine, Nagoya-shi Koseiin Geriatric Hospital

Nobuhiro Narita, Masayoshi Sawaki and Keiichi Mikasa

Second Department of Internal Medicine, Nara Medical University

Fumio Miki<sup>#2</sup>

Department of Internal Medicine, Tane General Hospital

Rinzo Soejima<sup>#2</sup>, Masaru Sumi and Jiro Hino

Division of Respiratory Diseases, Department

of Internal Medicine, Kawasaki Medical School

Michio Yamakido, Kenji Hasegawa and Mikio Oosaki

Second Department of Internal Medicine, School of Medicine

Hiroshima University and Related Institute

Keizo Matsumoto<sup>#2</sup> and Atsushi Takahashi

Department of Internal Medicine, Institute for Tropical

Medicine, Nagasaki University and Related Institute

Masaru Nasu and Yoichiro Goto

Second Department of Internal Medicine, Medical College of Ohita

Atsushi Saito<sup>#2</sup>, Yositeru Shigeno, Yuei Irabu,

Hiroshi Fukuhara and Jun Inatome

First Department of Internal Medicine, School of Medicine

University of Ryukyus and Related Institute.

Mitsuyoshi Nakashima<sup>#3</sup>

Department of Pharmacology, Hamamatsu University School of Medicine

Yasuyuki Hayashi and Toyoko Oguri

Department of Clinical Pathology, Juntendo University School of Medicine<sup>#4</sup>

- #1: author
- #2: members of the committee
- #3: controller
- #4: institute in charge of centralized bacterial measurements

In order to find an optimal dose of panipenem/betamipron (PAPM/BP), a carbapenem antibiotic, for the treatment of bacterial pneumonia, a comparative study was performed using imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) as a control drug, and the following results were obtained:

PAPM/BP at 1.0 (group L) or 1.5 (group H) g/day in 2-divided doses and IPM/CS at 1.0 g/day (group IPM) in 2-divided doses were systemically administered for 14 days.

1) Clinical effects: Excellent efficacy and efficacy rates were respectively evaluated by the committee to be 6.7% (2/30) and 80% (24/30) in group L, 0% (0/24) and 87.5% (21/24) in group H, and 0% (0/19) and 94.7% (18/19) in group IPM, showing no significant differences among the 3 groups.

2) Bacteriological effects: Bacterial eradication rates were determined to be 100% (14/14) in group L, 77.8% (7/9) in group H, and 100% (8/8) in group IPM.

3) Side effects: Incidences were found to be 0% (0/36) in group L, 6.1% (2/33) in group H, and 6.7% (2/30) in group IPM. None of these side effects were serious.

4) Abnormal laboratory test findings: Incidences were calculated to be 28.6% (10/35) in group L, 36.7% (11/30) in group H, and 21.4% (6/28) in group IPM. These abnormal findings were not serious, but the incidence in group H exceeded 30%.

5) Usefulness: Usefulness rates evaluated by the committee were 76.7% (23/30) in group L, 80.0% (20/25) in group H, and 85.0% (17/20) in group IPM, showing no significant differences among the 3 groups.

From these results, 0.5 g $\times$ 2/day was thought to be an optimal clinical dose of PAPM/BP for the treatment of bacterial pneumonia.