

細菌性肺炎に対する panipenem/betamipron と imipenem/cilastatin の薬効比較試験

原 耕 平¹⁾²⁾

長崎大学医学部第二内科*

平 賀 洋 明・大 道 光 秀

札幌鉄道病院呼吸器内科

武部 和夫²⁾・増田 光男・村上 誠一

松川 昌勝・福 士 玄・中 畑 久

弘前大学医学部第三内科および関連施設

吉 田 司・伊 藤 利 治

岩手県立中央病院呼吸器内科

荒川 正昭・和田 光一・川 島 崇・高 頭 正長

岩田 文英・大崎 直樹・武 田 元

新潟大学医学部第二内科および関連施設

関 根 理・鈴 木 康 稔

国民健康保険水原郷病院内科

泉 三 郎

富山県立中央病院内科

勝 正 孝・大 石 明・榎 本 新 市

国立霞ヶ浦病院内科および関連施設

小 山 優

東京共済病院内科

島 田 馨²⁾

東京大学医科学研究所感染免疫内科

酒 井 紀・嶋田甚五郎・柴 孝 也²⁾・吉田 正樹

東京慈恵会医科大学第二内科

谷 本 普 一・小 原 一 夫

東京慈恵会医科大学第四内科

小 林 宏 行²⁾

杏林大学医学部第一内科

入交昭一郎・松岡 康夫・小花 光夫

川崎市立川崎病院内科

松 本 文 夫²⁾

神奈川県衛生看護専門学校附属病院内科

下 方 薫・酒 井 秀 造・千 田 嘉 博・鳥 井 義 夫

山本 雅史・西脇 敬祐・斉 藤 博

名古屋大学医学部第一内科および関連施設

* 長崎市坂本町 7-1

安永幸二郎・米津 精文・井田公一郎・上田 良弘

関西医科大学第一内科および関連施設

三 木 文 雄²⁾

多根病院内科

成田 亘啓・澤木 政好・三笠 桂一

奈良県立医科大学第二内科

岸 本 進・榊野 富彌・吉本 崇彦・原 秀樹

伊藤 正巳・神代 尚芳・池田 聡之・越智 規夫

小川 哲也・佐々木 徹・沼本 明美・五十嵐 敢

小牟田 清・前田 恵治

大阪大学医学部第三内科および関連施設

螺 良 英 郎・中 川 勝

国立療養所刀根山病院内科

副島 林造²⁾・角 優・松島 敏春

木村 丹・川西 正泰

川崎医科大学呼吸器内科および関連施設

栗 村 誠・佐々木秀夫・中野喜久雄

大字根晃雅・松井 隆明

国立呉病院内科

大泉耕太郎・市川洋一郎・松波 道也

木下 正治・樋口 英一

久留米大学医学部第一内科

松 本 慶 蔵²⁾

長崎大学熱帯医学研究所内科

荒木 淑郎・安藤 正幸・坂田 和子

熊本大学医学部第一内科

斎 藤 厚²⁾・重野 芳輝・伊良部勇栄

普久原 浩・座 霸 修・稲留 潤

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教室

山口 恵三^{*}・賀来 満夫・菅原 和行

長崎大学医学部附属病院検査部細菌検査室⁴⁾

* 現: 東邦大学微生物学教室

¹⁾ 執筆者

²⁾ 小委員会委員

³⁾ コントローラー

⁴⁾ 細菌集中測定実施施設

(平成3年12月27日受付・平成4年2月3日受理)

細菌性肺炎に対する panipenem/betamipron (以下 PAMP/BP) の有効性, 安全性および有用性を客観的に評価する目的で, imipenem/cilastatin sodium (以下 IPM/CS) を対照薬とした比較試験を実施し, 以下の成績を得た。投与量は PAMP/BP 1日 1.0g/1.0g (分2), または IPM/CS 1日 1.0g/1.0g (分2) とし, 投与期間は原則として 14日間とした。

1) 臨床効果: 小委員会判定による有効率は, PAMP/BP 群 84.5%, IPM/CS 群 91.1%で, 両群間に有意差は認められなかった。また主治医判定による有効率は, PAMP/BP 群 85.9%, IPM/CS 群 82.1%で, 両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, PAMP/BP 群 78.3%, IPM/CS 群 100%で, 両群間に有意差は認められなかった。

3) 副作用・臨床検査値異常: 副作用発現率は, PAMP/BP 群で 3.6%, IPM/CS 群で 5.7%, 臨床検査値異常はそれぞれ 39.5%と 26.5%に認められたが, 重篤なものはなく, 両群間に有意差は認められなかった。

4) 有用性: 小委員会判定による有用率は, PAMP/BP 群で 83.1%, IPM/CS 群で 85.7%であり, 両群間に有意差は認められなかった。また主治医判定による有用率は, PAMP/BP 群 84.5%, IPM/CS 群 83.6%で, 両群間に有意差は認められなかった。

以上の成績より, 細菌性肺炎の治療における PAMP/BP 1日 1.0g/1.0g の投与は, IPM/CS 1日 1.0g/1.0g の投与と同様に, 臨床的に有用性があることが確認された。

Key words: panipenem/betamipron, PAMP/BP, IPM/CS, Bacterial pneumonia, Comparative study

Panipenem/betamipron (PAMP/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 (PAMP) と betamipron (N-benzoyl- β -alanine, BP) とを 1:1 (重量比) に配合した注射用抗生物質である。PAMP は β -lactamase に安定で, その阻害活性も強く, メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (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おり, 中枢神経系への作用もきわめて弱い。PAMP 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 β -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¹⁻⁴⁾。

本剤の基礎的・臨床的検討はすでに数多く行われており, それらの成績は第 38 回日本化学療法学会西日本支部総会 (1990 年, 岐阜) の新薬シンポジウムにおいて発表されたが, 各科感染症に良好な成績を示した⁴⁾。

また, さきに実施した細菌性肺炎に対する PAMP/BP の用量比較試験⁵⁾ [PAMP/BP 1日 1.0g/1.0g (分2) 投与と 1日 1.5g/1.5g (分2) 投与および imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) 1日 1.0g/1.0g (分2) 投与] の結果, 本剤の細菌性肺炎に対する投与量は, 1日 1.0g/

1.0g (分2) 投与が適当であると考えられた。

以上の成績を踏まえて, PAMP/BP 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, IPM/CS を対照薬とする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

1990 年 1 月から 1991 年 4 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症例を対象とした。対象疾患は原則として中等症の細菌性肺炎とし, 発熱, 咳嗽, 膿性痰の咯出, CRP 陽性化, 白血球増多, 赤沈亢進などから細菌感染が強く疑われ, さらに胸部 X 線所見に明らかな肺炎像が認められた入院患者とした。年齢は 16 歳以上 70 歳未満とし, 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) PAMP/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) β -ラクタム系 (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の既往がある患者。

(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定が困難な患者 (なお, 膠原病を有する患者は極力避ける)。

(4) 広範囲に進展した肺癌あるいは肺結核などを

基礎疾患として有している患者。

(5) 重篤な心・肝・腎機能障害(クレアチニンクリアランス 50 ml/min 以下)のある患者。

(6) てんかんの既往歴あるいは中枢神経系障害を有する患者。

(7) プメタニド、フロセミドなどの利尿剤を必要とする患者。

(8) 妊婦・授乳中および妊娠している可能性のある患者。

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

(10) PAMP/BP あるいは IPM/CS に耐性な病原微生物(*Xanthomonas maltophilia*, ウイルス, マイコプラズマ, 真菌など)による感染症で, 本剤の効果が期待し難い患者。

(11) 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。

(12) 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。また, 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⁴⁾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。PAMP/BP の投与量については, 各種起炎菌に対する薬剤感受性, 喀痰中移行, 一般臨床試験成績⁴⁾ならびに細菌性肺炎に対する用量比較試験⁵⁾の成績から, 1日量を 1.0 g/1.0 g とした。

3. 試験薬剤, 投与方法および投与期間

試験薬剤は下記の 2 群とした。

PAMP/BP 群: PAMP/BP 1日 1.0 g/1.0 g 投与群

IPM/CS 群: IPM/CS 1日 1.0 g/1.0 g 投与群

PAMP/BP 群では PAMP/BP 0.5 g/0.5 g を, IPM/CS 群では IPM/CS 0.5 g/0.5 g を 1 バイアルに充填し, 予備 1 バイアルを含む 29 バイアルを 1 症例分とした。PAMP/BP と IPM/CS の両剤は, 製剤の形態, 溶解性, 臭いなどの違いから識別が容易であり, 二重盲検試験の実施が不可能と判断されたため, 一症例分ずつの薬剤を同一形状の紙箱に格納することにより外観上の識別不能性を期した。薬剤名は両群ともに, 「CS・IM (BP)」として, その紙箱に表示した。試験薬剤は, 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 回溶解後速やかに点滴静注することとした。なお点滴時間は

30 分以上 1 時間以内とした。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。ただし, 試験薬剤を無効として他剤に変更する場合には, 無効の判断は少なくとも 6 バイアル (3 日分) 以上投薬した後に行うこととした。

4. 薬剤の割り付け

コントローラーは PAMP/BP 群, および IPM/CS 群の外箱を厳封した後, 無作為に連続番号を付して施設に配布した。薬剤は番号の若い順に使用することとした。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福岡大学医学部微生物学教室(永山在明教授)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, γ -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。

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, 7 日後, 14 日後(または投与中止時・終了時)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), + (49 ml~10 ml/日), + (10 ml/日未満), - (なし) の 4 段階, ただし, ml で記載も可とした。

(4) 喀痰性状: 膿性 (P), 膿粘性 (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、14 日後に行うべき検査を実施することとした。なおウロビリノーゲンの測定では試験薬剤は採尿後時間の経過とともに茶色に着

色し、測定に影響をおよぼす可能性があるので 3 時間以内に測定することとした。

3) 胸部レントゲン撮影

投与開始前、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。

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	○		○	○
	Al-P	○		○	○
	LDH	○		○	○
	γ-GTP	○		○	○
	LAP	○		○	○
	total bilirubin	○		○	○
Renal function test	BUN	○		○	○
	serum creatinine	○		○	○
	creatinine clearance	●			●
	NAG	●			●
	β ₂ -microglobulin	●			●
Urinalysis	sugar	○		○	○
	protein	○		○	○
	urobilinogen	○		○	○
	sedimentation	○		○	○
Others	serum electrolytes	○			○
	CRP	○	○	○	○
	ESR (1 h value)	○	○	○	○
	direct Coombs' test	●			●
	mycoplasma antibody (CF or IHA)	○			○
	chlamydia antibody	○			○
	cold hemagglutination	○			○
	sputum culture	○	○	○	○
	blood culture	●			●
	arterial blood gas	●	●	●	●

○: indispensable

●: should be performed where possible

4) 細菌学的検査

投与開始前, 投与3日後, 7日後, 14日後に各施設の方法により喀痰中の細菌の分離・同定・菌量測定(卅, 卅, +表示でも可)を行い, 起炎菌と交代菌の確定に努めた。

また培養に先立ち検査材料の塗抹標本を作成し, 下記項目について鏡検所見を数視野の平均で記載した。

(1) 弱拡大下(100×)における白血球数および扁平上皮細胞数

細胞数については100個以上, 99~50個, 49個以下(その実数)の区分に従い記入した。

(2) 強拡大下(1,000×)における各種細菌の鏡検所見

細菌数: 下記の区分で記入した。

卅: 100個以上, 卅: 99~10個, +: 9~1個, -: 検出されず

細菌所見: 下記の項目について記入した。

a) グラム陽性

1) レンサ球菌, 2) 双球菌, 3) ブドウ球菌, 4) 桿菌

b) グラム陰性

1) 双球菌, 2) 桿菌

c) 上記に該当しないもの

(3) 上記所見から菌種が推定できる場合や, 細菌の食食状態などについて特記すべき事項があればあわせて記載することとした。

検索が所定の日に実施できない場合には, 前日または翌日に実施するとした。起炎菌または交代菌と推定される菌について, 再同定とともにPAPMおよびIPMに対するMIC測定(日本化学療法学会標準法⁷⁾により 10^6 CFU/mlで測定)を長崎大学医学部附属病院検査部細菌検査室で集中的に実施した。

5) 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

Table 2. Criteria for judgement 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. Evaluation criteria of symptoms, signs and laboratory findings

Items	Degree			
	1	2	3	4
Body temperature (°C)	<37	37~<38	38~<39	≥39
Cough	-	+	++	
Volume of sputum (ml)	-	<10 ml/day (+)	10~<50 ml/day (++)	≥50 ml/day (+++)
Property of sputum	-	M	PM	P
Dyspnea	-	+	++	
Chest pain	-	+		
Rales	-	+	++	
Cyanosis	-	+		
Dehydration	-	+		
WBC (/mm ³)	<8,000	8,000~<12,000	12,000~<20,000	≥20,000
ESR (mm/h)	<20	20~<40	40~<60	≥60
CRP	-	±~3+	4+~5+	≥6+

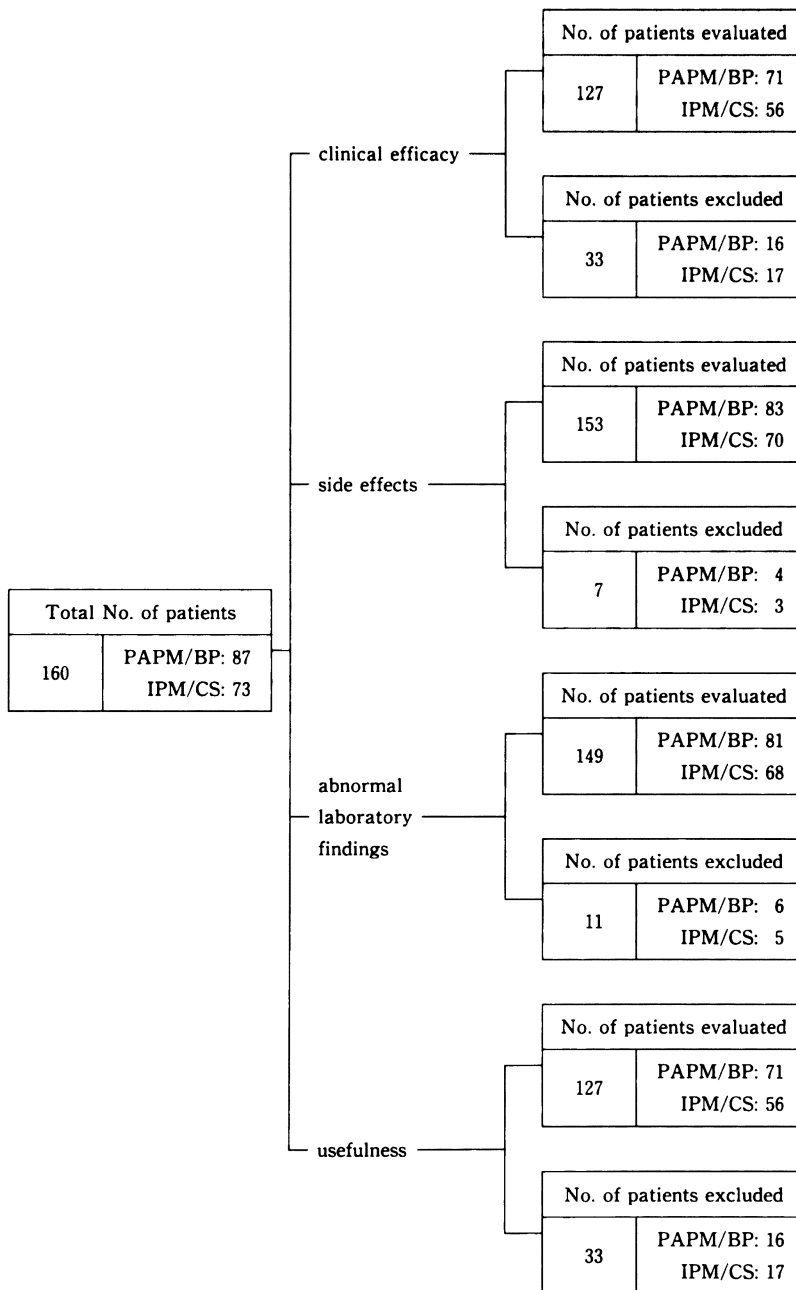
状、程度、発現日、処置等を調査し、試験薬剤との関連について記載した。

7. 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、細菌学的効果を消失、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、有用性をき

Table 4. Case distribution



PAMP/BP, panipenem/betamipron; IPM/CS, imipenem/cilastatin sodium.

わめて有用, 有用, やや有用, 有用性なしの4段階に判定した。

8. 小委員会による判定

コントローラーは小委員会前に, 主治医の記載した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部分をブラインド化し, さらに無作為に新症例番号を付与した。小委員会は症例ごとに, 新症例番号の調査表と胸部X線フィルムをもとに, 以下の判定を行った。

1) 診断名の確定と解析対象症例の採否

本試験開始前の臨床症状, 検査所見と胸部X線所見から診断名を確定し, 症例ごとに有効性, 安全性, 有用性などの評価対象としての採否を決定した。

なお, マイコプラズマ抗体価がペラ血清で4倍以上の上昇を認めるか, あるいは単独の場合, 補体結合反応(CF抗体価)で64倍, 間接赤血球凝集反応(IHA抗体価)で320倍を越えた症例をマイコプラズマ肺炎とした。寒冷凝集反応が512倍以上でかつ明らかな起炎菌が認められず, 白血球の増加および膿性痰のない症例を原発性異型肺炎とした。これらの非細菌性肺炎は臨床効果および有用性の解析対象より除外した。

2) 胸部X線陰影の読影

胸部X線については, 1枚ごとに陰影の広がり, 性状などから所見の重症度を0点(正常)から10点(最も重症)までの11段階に採点した。全フィルム採点終了後再度読影を行い, 客観性を期した。

3) 重症度, 臨床効果および細菌学的効果の判定

投与開始前の臨床症状・所見, 検査成績, 胸部X線像から, 感染症の重症度を軽症, 中等症, 重症の3段階で判定した。また, 臨床症状・所見, 検査成績, 胸部X線像の推移を勘案して, 臨床効果を著効, 有効, やや有効, 無効の4段階に, 細菌学的効果を消失, 菌交代, 部分消失, 減少, 不変の5段階に判定した。

4) 副作用および臨床検査値異常の判定

副作用については, 主治医が記載した異常反応の内容・推移に基づいて試験薬剤との関連および重症度を判定した。臨床検査値については, その変動を各施設の正常域と対比し, 下記の基準に従い試験薬剤による異常の有無と重症度を判定した。

(1) 正常値→異常値

前値の20%以上の変動を異常とする。

(2) 異常値→異常値

前値の2倍以上の変動を異常とする。

(3) 次の検査項目については下記の数値を異常とする。

白血球数: 3,000/mm³ 未満

好酸球数: 10%以上, または実数値として500/mm³以上

血小板数: 10万/mm³ 未満

なお, 重症度は, 投与継続ができた場合を軽度, 投与中止に至った場合を中等度, 改善せず患者の予後に影響するような場合を重度とした。

5) 有用性の判定

有用性は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段階で判定した。

9. 症状・所見および検査成績の改善度判定

症状・所見, 臨床検査成績の改善度については主治医が症例記録に記載した各症例の症状・所見, 臨床検査成績をTable 3の基準に基づいて区分し, 投与3日後, 7日後, 14日後の改善度を検討した。

10. キー・コードの開封, データの解析

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後, 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。その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。

データの解析には, 解析項目の特性に応じてU-検定, Fisherの直接確率計算法あるいは χ^2 検定法を通

Table 5. Reasons for exclusion from evaluation of clinical efficacy

Reason	Panipenem/betamipron	Imipenem/cilastatin sodium
Unclear shadow in chest X-ray film		1
Ineligible disease	12	12
No chest X-ray film		2
Dosage insufficient	1	
Concomitant use of prohibited drugs	3	2
Total	16	17

用した。検定の有意水準は両側 5% とした。

II. 試験成績

1. 総投与例数および解析対象例数

Table 4 に示したように、総投与例は 160 例 (PAMP/BP 群 87 例, IPM/CS 群 73 例) で、このうち除外・脱落 33 例を除いた 127 例 (PAMP/BP 群 71 例, IPM/CS 群 56 例) を臨床効果の解析対象例とした。除外・脱落理由を Table 5 に示した。副作用の解

析対象例は 153 例、臨床検査値異常の解析対象例は 149 例、有用性の評価は 127 例を解析対象とした。

2. 背景因子 (Tables 6~8)

臨床効果解析対象 127 例の背景因子を両群間で比較した。

1) 性別、年齢、体重、診断名、重症度、基礎疾患・合併症、直前の化学療法、併用薬、投与日数 (Table 6)

Table 6. Background data of patients (1)

Item		Panipenem/betamipron	Imipenem/cilastatin sodium	Statistical analysis
Sex	male	45	35	NS ^{a)} (P=1.000)
	female	26	21	
Age (year)	-19	1	5	NS ^{b)} (P=0.661)
	20-29	4		
	30-39	10	3	
	40-49	6	6	
	50-59	14	11	
	60-69	19	18	
	70-79	14	9	
	80-	3	4	
Body weight (kg)	-39	5	4	NS ^{b)} (P=0.645)
	40-49	21	14	
	50-59	13	18	
	60-69	25	12	
	70-79	6	4	
	80-		1	
	unknown	1	3	
Diagnosis (judged by committee)	pneumonia	67	55	NS ^{a)} (P=0.383)
	lung abscess	4	1	
Severity (judged by committee)	mild	15	15	NS ^{b)} (P=0.323)
	moderate	54	41	
	severe	2		
Underlying disease and/or complication	no	29	25	NS ^{a)} (P=0.720)
	yes	42	31	
Pretreatment with antibiotics	no	52	46	NS ^{a)} (P=0.289)
	yes	19	10	
Concomitant drug	no	31	28	NS ^{a)} (P=0.591)
	yes	40	28	
Duration of treatment (days)	3-6	5	3	NS ^{b)} (P=0.728)
	7-13	26	20	
	14-	40	33	

^{a)}Fisher's exact test ^{b)}U-test

NS: not significant

性別、年齢、体重、小委員会判定による診断名、重症度、基礎疾患・合併症、直前の化学療法の有無、併用薬の有無および投与回数については、いずれも両群間に有意な偏りは認められなかった。

2) 投与前の症状、所見、臨床検査値 (Tables 7, 8)

体温、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、PaO₂、PaCO₂、白血球数、赤沈およびCRPについて、いずれも両群間に有意な偏りは認めず、均等に分布してい

た。

3) 胸部X線陰影の点数分布

胸部X線陰影の点数分布を Table 9 に示した。両群間に有意な偏りは認められなかった。

4) 起炎菌および薬剤感受性

小委員会にて起炎菌が確定された症例は37例 (PAPM/BP 群 23 例、IPM/CS 群 14 例) であった。単独菌感染は PAPM/BP 群 19 例、IPM/CS 群 14 例で、複数菌感染は PAPM/BP 群 4 例で、IPM/CS 群には無かった (Table 10)。起炎菌と確定された 41 株

Table 7. Background data of patients (2)

Item		Panipenem/betamipron	Imipenem/cilastatin sodium	Statistical analysis
Body temperature (°C)	<37	11	10	NS ^{b)} (P=0.320)
	37- <38	20	21	
	38- <39	24	14	
	39-	16	11	
Cough	-	4	3	NS ^{b)} (P=0.961)
	+	33	26	
	++	34	27	
Volume of sputum	-	7	3	NS ^{b)} (P=0.231)
	+	37	28	
	++	27	19	
	+++		5	
	unknown		1	
Property of sputum	-	7	3	NS ^{b)} (P=0.518)
	M	10	7	
	PM	36	31	
	P	18	15	
Dyspnea	-	48	38	NS ^{b)} (P=0.945)
	+	21	15	
	++	2	3	
Chest pain	-	43	42	NS ^{b)} (P=0.092)
	+	28	14	
Rales	-	21	22	NS ^{b)} (P=0.347)
	+	44	29	
	++	6	5	
Dehydration	-	70	54	NS ^{a)} (P=0.583)
	+	1	2	
Cyanosis	-	71	54	NS ^{a)} (P=0.192)
	+		2	

^{a)}Fisher's exact test ^{b)}U-test

NS: not significant

Table 8. Background data of patients (3)

Item		Panipenem/betamipron	Imipenem/cilastatin sodium	Statistical analysis
PaO ₂ (mmHg)	80 <	3	4	NS ^{a)} (P=0.931)
	60-79.9	11	8	
	40-59.9	5	4	
	40 >		1	
	unknown	52	39	
PaCO ₂ (mmHg)	<49	18	17	NS ^{a)} (P=0.344)
	49 ≤	1		
	unknown	52	39	
WBC (/mm ³)	< 8,000	21	16	NS ^{a)} (P=0.570)
	8,000- <12,000	23	16	
	12,000- <20,000	24	19	
	20,000-	3	5	
ESR (mm/h)	<20	7	4	NS ^{a)} (P=0.757)
	20- <40	8	6	
	40- <60	10	11	
	60-	35	23	
	unknown	11	12	
CRP	-		1	NS ^{a)} (P=0.948)
	± ~3+	17	9	
	4+ ~5+	25	25	
	6+	29	21	

^{a)}U-test

NS: not significant

Table 9. Initial chest X-ray findings

Item		Panipenem/betamipron	Imipenem/cilastatin sodium	Statistical analysis
				U-test
Score	0			NS (P=0.905)
	1	1	2	
	2	17	13	
	3	20	14	
	4	14	11	
	5	11	8	
	6	5	3	
	7	1	4	
	8	2	1	
	9			
	10			

NS: not significant

Table 10. Distribution of causative organisms

Causative organism		Panipenem/betamipron	Imipenem/cilastatin sodium	Statistical analysis
		23	14	
Monomicrobial infection		19	14	-
Polymicrobial infection		4		
Monomicrobial infection	<i>Staphylococcus aureus</i>	3	1	NS ^a (P=0.740)
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	8	7	
	β -haemolytic <i>Streptococcus</i>		1	
	<i>Moraxella catarrhalis</i>	1	1	
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	1	
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2		
	<i>Haemophilus influenzae</i>	4	3	
Polymicrobial infection	<i>Staphylococcus aureus</i> + <i>Klebsiella pneumoniae</i>	2		-
	<i>Staphylococcus aureus</i> + <i>Haemophilus influenzae</i>	1		
	<i>Moraxella catarrhalis</i> + <i>Haemophilus influenzae</i>	1		

^aFisher's exact test

NS: not significant

Table 11. Susceptibility distribution of causative organisms judged by committee (inoculum size: 10⁶cells/ml)

Drug	Treatment	MIC (μ g/ml)												Total	Statistical analysis (U-test)
		≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50		
Panipenem	PAPM/BP	9	1	1	2	1				1		1		16	NS (P=0.586)
	IPM/CS	6		1	1	1								9	
Imipenem	PAPM/BP	9	1	1	1	1	1		1		1			16	NS (P=0.852)
	IPM/CS	5	1		1	2								9	

NS: not significant

PAPM/BP, panipenem/betamipron; IPM/CS, imipenem/cilastatin sodium.

Table 12. Clinical efficacy judged by committee

Treatment	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate ^a (%)	Statistical analysis	
							b)	a, c)
Panipenem/betamipron	71	9	51	6	5	84.5	NS (P=0.734)	NS (P=0.297)
Imipenem/cilastatin sodium	56	5	46	3	2	91.1		

^a(excellent + good)/total^bU-test^cFisher's exact test

NS: not significant

中、最小発育阻止濃度 (MIC) を測定することができた 25 株 (PAMP/BP 群 16 株, IPM/CS 群 9 株) の両薬剤に対する MIC 分布を Table 11 に示した。いずれの項目においても、両群間に有意な偏りは認められなかった。

3. 臨床効果および細菌学的効果

1) 小委員会判定

(1) 臨床効果

臨床効果解析対象 127 例の小委員会判定による臨床効果を Table 12 に示した。著効率および有効率はそれぞれ、PAMP/BP 群 12.7% (9/71) と 84.5% (60/71), IPM/CS 群 8.9% (5/56) と 91.1% (51/56) で、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

投与開始時の重症度で層別した臨床効果を Table 13 に示した。中等症例の有効率は PAMP/BP 群 85.2% (46/54), IPM/CS 群 87.8% (36/41) で、両群間に有意差は認められなかった。軽症においても同様に、両群間に有意差は認められなかった。

(3) 起炎菌別臨床効果

小委員会により起炎菌が決定された 37 例についての起炎菌別臨床効果を Table 14 に示した。有効率は、単独菌感染において PAMP/BP 群 78.9% (15/19), IPM/CS 群 92.9% (13/14), 複数菌感染においては PAMP/BP 群のみ 75.0% (3/4) で、起炎菌判明例全体では PAMP/BP 群 78.3% (18/23), IPM/CS 群 92.9% (13/14) 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) 細菌学的効果

小委員会による細菌学的効果を Table 15 に示した。

菌消失率は PAMP/BP 群が 78.3% (18/23), IPM/CS 群が 100.0% (14/14) で、両群間に有意差は認められなかった。

また、起炎菌別の菌消失率を Table 16 に示した。IPM/CS 群で全例が消失したのに対し、PAMP/BP 群では 5 例が消失しなかった。また菌種ごとの菌消失率を Table 17 に示した。*Streptococcus pneumoniae* と *Haemophilus influenzae* では、両群とも全株が消失した。PAMP/BP 群では *Staphylococcus aureus* と *Pseudomonas aeruginosa* に存続する株が認められたが、IPM/CS 群では 1 株を除いてこれらの菌の検出例がなく、比較するにたる株数が検出されなかった。

2) 主治医判定

小委員会採用された症例 127 例 (PAMP/BP 群 71 例, IPM/CS 群 56 例) についての主治医判定による臨床効果を、Table 18 に示した。著効率および有効率は、PAMP/BP 群で 22.5% (16/71) と 85.9% (61/71), IPM/CS 群で 28.6% (16/56) と 82.1% (46/56) で、両群間に有意差は認められなかった。

4. 症状・所見, 検査成績の改善度

症状・所見, 臨床検査成績の改善度を、投与開始 3 日後, 7 日後, 14 日後の 3 時点で比較検討した結果を Fig. 1 に示した。3 日目の喀痰量が IPM/CS 群で有意に改善していた他には、各項目において両群間に有意差は認められなかった。

5. 安全性

1) 副作用

副作用の解析対象 153 例における発現率およびその内訳を Table 19 に示した。PAMP/BP 群では 83 例中 3 例 (3.6%) に、IPM/CS 群では 70 例中 4 例

Table 13. Clinical efficacy classified by initial severity judged by committee

Severity	Treatment	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate ^{a)} (%)	Statistical analysis	
								b)	a, c)
Mild	PAMP/BP	15	2	11	1	1	13/15 (86.7)	NS (P=0.457)	NS (P=0.483)
	IPM/CS	15	2	13			15/15 (100.0)		
Moderate	PAMP/BP	54	7	39	5	3	46/54 (85.2)	NS (P=0.779)	NS (P=0.772)
	IPM/CS	41	3	33	3	2	36/41 (87.8)		
Severe	PAMP/BP	2		1		1	1/2	-	-
	IPM/CS	0							

^{a)}(excellent+good)/total ^{b)}U-test ^{c)}Fisher's exact test

NS: not significant

PAMP/BP, panipenem/betamipron; IPM/CS, imipenem/cilastatin sodium.

Table 14. Clinical efficacy classified by organisms judged by committee

Causative organism	Treatment	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate ^{a)} (%)	Statistical analysis ^{b)}
<i>Staphylococcus aureus</i>	PAPM/BP	3		1	2		33.3	-
	IPM/CS	1		1			100.0	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	PAPM/BP	8	2	6			100.0	-
	IPM/CS	7	2	4	1		85.7	
β -haemolytic <i>Streptococcus</i>	PAPM/BP							-
	IPM/CS	1		1			100.0	
<i>Moraxella catarrhalis</i>	PAPM/BP	1		1			100.0	-
	IPM/CS	1		1			100.0	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	PAPM/BP	1	1				100.0	-
	IPM/CS	1		1			100.0	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	PAPM/BP	2			2		0.0	-
	IPM/CS							
<i>Haemophilus influenzae</i>	PAPM/BP	4	1	3			100.0	-
	IPM/CS	3	1	2			100.0	
Subtotal of monomicrobial infection	PAPM/BP	19	4	11	4		78.9	NS (P=0.522)
	IPM/CS	14	3	10	1		92.9	
<i>S. aureus</i> + <i>K. pneumoniae</i>	PAPM/BP	2		1		1	50.0	-
	IPM/CS							
<i>S. aureus</i> + <i>H. influenzae</i>	PAPM/BP	1		1			100.0	-
	IPM/CS							
<i>M. catarrhalis</i> + <i>H. influenzae</i>	PAPM/BP	1		1			100.0	-
	IPM/CS							
Subtotal of polymicrobial infection	PAPM/BP	4		3		1	75.0	-
	IPM/CS							
Total	PAPM/BP	23	4	14	4	1	78.3	NS (P=0.356)
	IPM/CS	14	3	10	1		92.9	

^{a)}(excellent + good)/total ^{b)}U-test

NS: not significant

PAPM/BP, panipenem/betamipron; IPM/CS, imipenem/cilastatin sodium.

(5.7%) に副作用が認められたが、両群間に有意差は認められなかった。副作用の内訳は、PAPM/BP 群では、発疹が 3 例、IPM/CS 群では下痢 2 例、発熱・発疹が 2 例であった。

2) 臨床検査値異常

臨床検査値異常の解析対象 149 例における検査値異常変動例を、Table 20 に示した。異常変動は

PAPM/BP 群で 81 例中 32 例 (39.5%)、IPM/CS 群で 68 例中 18 例 (26.5%) に認められ、両群間に有意差は認められなかった。主な異常変動は、両群ともに好酸球増多、GOT、GPT の上昇などであった。

6. 有用性

1) 小委員会判定

有用性解析対象 127 例での小委員会判定による有用

Table 15. Bacteriological efficacy judged by committee

Treatment	No. of cases	Eradicated	Partially eradicated	Decreased	Unchanged	Replaced	Undecided	Eradication rate ^{a)} (%)	Statistical analysis ^{a,b)}
Panipenem/betamipron	71	18	1	2	2		48	78.3	NS (P=0.135)
Imipenem/cilastatin sodium	56	14					42	100.0	

^{a)}(eradicated+replaced)/(total-undecided) ^{b)}: Fisher's exact test

NS: not significant

性を Table 21 に示した。有用率（きわめて有用+有用）は PAMP/BP 群 83.1% (59/71), IPM/CS 群 85.7% で (48/56) で、両群間に有意差は認められなかった。

2) 主治医判定

小委員会で採用された症例 127 例についての主治医判定による有用性を Table 22 に示した。有用率は PAMP/BP 群 84.5% (60/71), IPM/CS 群 83.6% (46/55) で、両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、スペクトルが広く、かつその抗菌活性が強いことから抗生物質としての特性をかね備えた理想的な薬剤ではあるが、一方その化学的な不安定さ、腎毒性などいくつかの解決すべき問題をも抱えている。PAMP/BP は PAMP 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。

今回我々は、細菌性肺炎に対する PAMP/BP の有効性、安全性および有用性を客観的に評価する目的で、IPM/CS を対照薬とする比較試験を実施した。対照薬については、化学構造や薬理作用が類似しており、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確立されている IPM/CS が最も適切であると考えた。IPM/CS の用法・用量は、一般的常用量および呼吸器感染症に対する PIPC との薬効比較試験成績⁶⁾を参考として 1 日 1.0g/1.0g (分 2) と設定した。PAMP/BP の投与量は、先に我々が実施した細菌性肺炎を対象とした PAMP/BP の用量設定比較試験³⁾ (PAMP/BP 1 日 1.0g/1.0g (分 2) 投与と 1 日 1.5g/1.5g (分 2) 投与および IPM/CS 1 日 1.0g/1.0g (分 2) 投与) の結果および一般臨床試験の成績⁴⁾を考慮して、1 日 1.0g/1.0g (分 2) と設定した。なお、本試験では箱の密封により薬剤の判別が可能のため、組割り付けを用

いると、残りの薬剤を予測できる場合がある。これを防ぐことを目的として、今回、シリーズ割り付けを行った。

今回の検討で得られた臨床効果は、小委員会判定で PAMP/BP 群 84.5%, IPM/CS 91.1% であり、主治医判定ではそれぞれ 85.9% と 82.1% 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比較試験⁹⁾における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などから、直接比較するには問題があるが、今回の IPM/CS 群の有効率 91.1% 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 PAMP/BP 群では 78.3%, IPM/CS 群では 100% と IPM/CS 群で高い菌消失率を得たが、両群間に有意差は認められなかった。対象疾患が肺炎であることから、起炎菌を確定し得た症例が少なく、菌種別に細菌学的効果を比較するには問題があるとも考えられた。

副作用は、PAMP/BP 群で発疹が 3.6% に、IPM/CS 群で下痢、発熱・発疹が計 5.7% に認められたが、両群間に有意差は認められなかった。いずれも特に重篤なものは認められなかった。臨床検査値異常の発現率は、PAMP/BP 群で 39.5% (32/81), IPM/CS 群で 26.5% (18/68) であり、両群間に有意差は認められなかった。その内容は両群ともトランスアミナーゼの上昇が最も多く、ついで好酸球増多であった。しかし、いずれの群においても特に重篤なものはなく、臨床上問題となるものはなかった。この発現率は両剤の一般試験^{4,9)}の際の発現率 (PAMP/BP: 12.7%, IPM/CS: 12.0%) と比べると高率であったが、これは今回の小委員会判定で、前述の基準に合致するものはすべてを異常として取り上げたことによるものと考えられた。

臨床効果、副作用および臨床検査値の変動を勘案して、小委員会で判定された有用率は、PAMP/BP 群

Table 16. Bacteriological efficacy classified by organisms judged by committee

Causative organism	Treatment	No. of cases	Eradicated	Partially eradicated	Decreased	Unchanged	Replaced	Undecided	Eradication rate ^{a)} (%)	Statistical analysis ^{a,b)}
<i>Staphylococcus aureus</i>	PAPM/BP	3	1		1	1			1/3	—
	IPM/CS	1	1						1/1	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	PAPM/BP	8	8						8/8	—
	IPM/CS	7	7						7/7	
β -haemolytic <i>Streptococcus</i>	PAPM/BP	1	1						1/1	—
	IPM/CS	1	1						1/1	
<i>Moraxella catarrhalis</i>	PAPM/BP	1	1						1/1	—
	IPM/CS	1	1						1/1	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	PAPM/BP	1	1						1/1	—
	IPM/CS	1	1						1/1	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	PAPM/BP	2			1	1			0/2	—
	IPM/CS									
<i>Haemophilus influenzae</i>	PAPM/BP	4	4						4/4	—
	IPM/CS	3	3						3/3	
Subtotal of monomicrobial infection	PAPM/BP	19	15		2	2			15/19 (78.9)	NS (P = 0.119)
	IPM/CS	14	14						14/14 (100)	
<i>S. aureus</i> + <i>K. pneumoniae</i>	PAPM/BP	2	1	1					1/2	—
	IPM/CS									
<i>S. aureus</i> + <i>H. influenzae</i>	PAPM/BP	1	1						1/1	—
	IPM/CS									
<i>M. catarrhalis</i> + <i>H. influenzae</i>	PAPM/BP	1	1						1/1	—
	IPM/CS									
Subtotal of polymicrobial infection	PAPM/BP	4	3	1					3/4	—
	IPM/CS									
Total	PAPM/BP	23	18	1	2	2			18/23 (78.3)	NS (P = 0.135)
	IPM/CS	14	14						14/14 (100)	

^{a)}(eradicatd + replaced)/(total-undecided)^{b)}Fisher's exact test

NS; not significant

PAPM/BP, panipenem/betamipron; IPM/CS, imipenem/cilastatin sodium.

Table 17. Bacteriological response classified by species

Species	Treatment	No. of strains	Eradicated	Decreased or persisted	Eradication rate ^{a)} (%)	Statistical analysis ^{a,b)}
<i>Staphylococcus aureus</i>	PAPM/BP	6	3	3	3/6	—
	IPM/CS	1	1		1/1	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	PAPM/BP	8	8		8/8	—
	IPM/CS	7	7		7/7	
<i>β</i> -haemolytic <i>Streptococcus</i>	PAPM/BP					—
<i>Moraxella catarrhalis</i>	PAPM/BP	2	2		2/2	—
	IPM/CS	1	1		1/1	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	PAPM/BP	3	3		3/3	—
	IPM/CS	1	1		1/1	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	PAPM/BP	2		2	0/2	—
<i>Haemophilus influenzae</i>	PAPM/BP	6	6		6/6	—
	IPM/CS	3	3		3/3	
Total	PAPM/BP	27	22	5	22/27 (81.5)	NS (P=0.146)
	IPM/CS	14	14		14/14 (100.0)	

^{a)}eradicating/total ^{b)}Fisher's exact test

NS: not significant

PAPM/BP, panipenem/betamipron; IPM/CS, imipenem/cilastatin sodium.

Table 18. Clinical efficacy judged by doctors in charge

Treatment	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate ^{a)} (%)	Statistical analysis	
Panipenem/betamipron	71	16	45	4	6	85.9	NS ^{b)} (P=0.785)	NS ^{a,c)} (P=0.628)
Imipenem/cilastatin sodium	56	16	30	5	5	82.1		

^{a)}(excellent+good)/total ^{b)}U-test ^{c)}Fisher's exact test

NS: not significant

83.1%, IPM/CS 群 85.7%であった。また主治医判定による有用率は PAPM/BP 群 84.5%, IPM/CS 群 83.6%であった。それぞれ両群間に有意差は認められなかった。

以上 PAPM/BP は、細菌性肺炎に対し、IPM/CS と同様、高い臨床的有用性の期待できる薬剤であると

考えられた。

文 献

- 1) Sugawara S, Miyadera T, Sugimura Y, Goto S, Kawahara S: RS-533, a new carbapenem compound. *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities. 22nd Intersci. Conf. Antimicrob. Agents

Symptoms	Days	No. of patients		Improvement rate (%)				Statistical analysis ^{a)}
		PAPM/BP	IPM/CS	20	40	60	80	
Body temperature	3	60	46					NS
	7	55	43					
	14	37	29					
Cough	3	66	53					NS
	7	62	50					
	14	40	34					
Volume of sputum	3	63	52					p=0.016 (3 days)
	7	59	50					
	14	39	33					
Property of sputum	3	63	52					NS
	7	59	51					
	14	39	34					
Dyspnea	3	22	18					NS
	7	21	16					
	14	14	11					
Chest pain	3	28	14					NS
	7	25	14					
	14	14	11					
Rales	3	49	34					NS
	7	48	32					
	14	31	24					
Dehydration	3	1	2					NS
	7	1	2					
	14	1	1					
WBC	3	48	37					NS
	7	42	36					
	14	28	25					
ESR	3	45	31					NS
	7	44	34					
	14	27	25					
CRP	3	63	47					NS
	7	58	48					
	14	39	32					
Chest X-ray	3	65	48					NS
	7	57	49					
	14	39	33					

PAPM/BP: ●—● IPM/CS: ○---○

^{a)} Fisher's exact test NS: not significant

PAPM/BP, panipenem/betamipron; IPM/CS, imipenem/cilastatin sodium.

Fig. 1. Improvement of initial clinical symptoms.

Table 19. Side effects judged by committee

Side effects	Panipenem/betamipron		Imipenem/cilastatin sodium		Statistical analysis
No. of cases with side effects	3/83 (3.6%)		4/70 (5.7%)		
	mild	moderate	mild	moderate	
Diarrhea			1	1	/
Eruption	1	2			
Fever, eruption				2	
Total	1	2	1	3	

^{a)}Fisher's exact test

NS: not significant

Table 20. Abnormalities of laboratory findings judged by committee

Abnormal findings	Panipenem/betamipron	Imipenem/cilastatin sodium	Statistical analysis
No. of cases with abnormal laboratory findings	32/81 (39.5%)	18/68 (26.5%)	NS ^{a)} (P=0.117)
WBC ↓	3	1	
WBC ↓, prothrombin time ↑, GOT ↑, GPT ↑, Al-P ↑, γ-GTP ↑, LAP ↑	1		
Eosino ↑	8	3	
Eosino ↑, GOT ↑		1	
Eosino ↑, GOT ↑, GPT ↑	1		
Eosino ↑, GPT ↑	2		
Eosino ↑, T-Bil ↑	1		
GOT ↑	2	3	
GOT ↑, Al-P ↑, LAP ↑	1		
GOT ↑, GPT ↑	4	2	
GOT ↑, GPT ↑, Al-P ↑		2	
GOT ↑, GPT ↑, Al-P ↑, LDH ↑, γ-GTP ↑, LAP ↑		1	
GPT ↑	6	2	
GPT ↑, Al-P ↑, γ-GTP ↑	1		
GPT ↑, γ-GTP ↑, LAP ↑	1		
Al-P ↑, γ-GTP ↑		1	
BUN ↑, S-Cr ↑	1		
urinary NAG ↑		1	
urinary protein		1	

^{a)}Fisher's exact test

NS: not significant

Table 21. Usefulness judged by committee

Treatment	No. of cases	Very useful	Useful	Slightly useful	Useless	Usefulness rate ^{a)} (%)	Statistical analysis	
Panipenem/betamipron	71	4	55	6	6	83.1	NS ^{b)} (P=0.567)	NS ^{a,c)} (P=0.808)
Imipenem/cilastatin sodium	56	4	44	6	2	85.7		

^{a)}(very useful + useful)/total^{b)}U-test^{c)}Fisher's exact test

NS: not significant

Table 22. Usefulness judged by doctors in charge

Treatment	No. of cases	Very useful	Useful	Slightly useful	Useless	Undecided	Usefulness rate ^{a)} (%)	Statistical analysis	
								NS ^{b)} (P=0.580)	NS ^{c)} (P=1.000)
Panipenem/betamipron	71	16	44	5	6	0	84.5		
Imipenem/cilastatin sodium	56	16	30	5	4	1	83.6		

^{a)}(very useful + useful) / (total - undecided)

^{b)}U-test

^{c)}Fisher's exact test

NS: not significant

- Chemother., Abstract No.214, Miami Beach, 1982
- 2) Miyadera T, Sugimura Y, Hashimoto T, Tanaka T, Iino k, Shibata T, Sugawara S: Synthesis and *in vitro* activity of a new carbapenem, RS-533. J. Antibiotics 36: 1034~1039, 1983
 - 3) Harold C Neu, Nai-Xun Chin, Gita Saha, Por-npen Labthavikul: *In vitro* activity against aerobic and anaerobic gram-positive and gram-negative bacteria and β -lactamase stability of RS-533, a novel carbapenem. Antimicrob. Agents Chemother. 30: 828~834, 1986
 - 4) 上野一恵, 島田 警: 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
 - 5) 原 耕平, 他: 細菌性肺炎に対する panipenem/betamipron の用量設定比較試験. Chemotherapy 40: 348~366, 1992
 - 6) 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
 - 7) 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
 - 8) 真下啓明: 第 32 回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム II. MK-0787/MK-0791, 岡山, 1984

A COMPARATIVE STUDY OF PANIPENEM/BETAMIPRON AND IMIPENEM/CILASTATIN IN BACTERIAL PNEUMONIA

Kohei Hara¹⁾²⁾

Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine,
7-1, Sakamoto-cho, Nagasaki City, Nagasaki 852, Japan

Yomei Hiraga and Mitsuhide Omichi

Department of Respiratory Disease, Sapporo Hospital of Hokkaido Railway Company

Kazuo Takebe²⁾, Mitsuo Masuda, Seiichi Murakami,

Masakatsu Matsukawa, Gen Fukushi and

Hisashi Nakahata

Third Department of Internal Medicine, Hirosaki University School of Medicine and Related Institutes

Tsukasa Yoshida and Toshiharu Ito

Department of Respiratory Disease, Iwate Central Prefectural Hospital

Masaaki Arakawa, Koichi Wada, Takashi Kawashima,

Masanaga Takato, Fumihide Iwata, Naoki Osaki

and Gen Takeda

The Second Department of Internal Medicine, Niigata University School of Medicine and Related Institutes

Osamu Sekine and Yasutoshi Suzuki

Department of Internal Medicine, Suibarago Hospital

Saburo Izumi

Department of Internal Medicine, Toyama Central Prefectural Hospital

Masataka Katsu, Akira Oishi and Shinichi Enomoto

Department of Internal Medicine, Kasumigaura National Hospital and Related Institutes

Masaru Koyama

Department of Internal Medicine, Tokyo Kyosai Hospital

Kaoru Shimada²⁾

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

Osamu Sakai, Jingoro Shimada, Kohya Shiba²⁾

and Masaki Yoshida

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

Hiroichi Tanimoto and Kazuo Obara

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

Hiroyuki Kobayashi²⁾

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

Shoichiro Irimajiri, Yasuo Matsuoka and Mitsuo Obana

Department of Internal Medicine, Kawasaki Municipal Hospital

Fumio Matsumoto²⁾

Department of Internal Medicine, Kanagawa Prefecture Midwives and
Nurses Training School Hospital

Kaoru Shimokata, Syuzo Sakai, Yoshihiro Senda,
Yoshio Torii, Masashi Yamamoto, Keisuke Nishiwaki
and Hiroshi Saito

The First Department of Internal Medicine, Nagoya University

Kojiro Yasunaga, Seibun Yonezu, Kouichiro Ida
and Yoshihiro Ueda

First Department of Internal Medicine, Kansai Medical University and Related Institutes

Fumio Miki²⁾

Department of Internal Medicine, Tane General Hospital

Nobuhiro Narita, Masayoshi Sawaki and Keiichi Mikasa

Second Department of Internal Medicine, Nara Medical College

Susumu Kishimoto, Tomiya Masuno, Takahiko Yoshimoto, Hideki Hara,

Masami Ito, Naoyoshi Koujiro, Toshiyuki Ikeda, Norio Ochi,

Tetsuya Ogawa, Toru Sasaki, Akemi Numamoto, Tsuyoshi Igarashi,

Kiyoshi Komuta and Keiji Maeda

Third Department of Internal Medicine, Osaka University Medical School and Related Institutes

Eiro Tsubura and Masaru Nakagawa

National Sanatorium, Toneyama Hospital

Rinzo Soejima, Masaru Sumi, Toshiharu Matsushima,

Makoto Kimura and Masayasu Kawanishi

Division of Respiratory Diseases, Department of Internal Medicine,

Kawasaki Medical School and Related Institutes

Makoto Kurimura, Hideo Sasaki, Kikuo Nakano,

Akimasa Ohune and Takaaki Matsui

Department of Internal Medicine, National Kure Hospital

Koutaro Ohizumi, Youichiro Ichikawa, Michiya Matsunami,

Masaharu Kinoshita and Eiichi Higuchi

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

Keizo Matsumoto²⁾

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

Yoshiro Araki, Masayuki Ando and Kazuko Sakata

The First Department of Internal Medicine, Kumamoto University

Atsushi Saito, Yoshiteru Shigeno, Yuei Irabu, Hiroshi Fukuhara,

Osamu Zaha and Jun Inatome

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

Ryukyus and Related Institutes

Mitsuyoshi Nakashima³⁾

Department of Pharmacology, Hamamatsu University School of Medicine

Keizo Yamaguchi*, Mitsuo Kaku and Kazuyuki Sugawara

Clinical Laboratory, Nagasaki University Hospital⁴⁾

* Department of Microbiology, School of Medicine, Toho University

¹⁾: author.

²⁾: members of the committee.

³⁾: controller.

⁴⁾: institute in charge of centralized bacterial measurements.

With the aim of objectively evaluating the efficacy, safety and usefulness of panipenem/betamipron (PAPM/BP) in the treatment of bacterial pneumonia, a comparative study using imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) as the control drug was undertaken, and the following results obtained. Either PAPM/BP or IPM/CS, in a dose of 1.0 g/1.0 g daily (in 2 divided doses), was administered for a duration of, in principle, 14 days.

1) Clinical efficacy: The efficacy rate in the judgement of the committee was 84.5% in the PAPM/BP group and 91.1% in the IPM/CS group, with no significant difference between the two groups. Judged by the physician in charge, the rate was 85.9% in the PAPM/BP group and 82.1% in the IPM/CS group, with no significant difference between the two groups.

2) Bacteriological efficacy: The eradication rate was 78.3% in the PAPM/BP group and 100% in the IPM/CS group, with no significant difference between the two groups.

3) Side effects and abnormal laboratory data: The incidence of side effects was 3.6% in the PAPM/BP group and 5.7% in the IPM/CS group. Abnormal laboratory data were found in 39.5%

and 26.5% respectively, but none was serious and no significant difference was seen between the two groups.

4) Usefulness: The rate of usefulness was evaluated by the committee to be 83.1% in the PAMP/BP group and 85.7% in the IPM/CS group, with no significant difference between the two groups. Judged by the physician in charge, the rate was 84.5% in the PAMP/BP group and 83.6% in the IPM/CS group, with no significant difference between the two groups.

These results confirm that the administration of PAMP/BP, 1.0 g/1.0 g daily in the treatment of bacterial pneumonia is as clinically useful as the administration of IPM/CS, 1.0 g/1.0 g daily.