

慢性気道感染症に対する panipenem/betamipron と
imipenem/cilastatin の薬効比較試験

原 耕平^{1,2)}・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*

武部 和夫²⁾

弘前大学医学部第三内科

田村 昌士・小西 一樹・小原 秋穂

増田 昌文・鶴谷 隆司・阿部 和康

岩手医科大学第三内科

瀧 島 任・丹野 恭夫

東北大学医学部第一内科

渡辺 彰・本宮 雅吉・滝澤 茂夫

東北大学抗酸菌病研究所内科および関連施設

青木 信樹

信楽園病院内科

林 泉

癌研究会附属病院内科

島田 馨²⁾

東京大学医科学研究所感染免疫内科および関連施設

可部 順三郎・工藤 宏一郎

国立病院医療センター呼吸器科

中田 紘一郎・中谷 龍王

虎ノ門病院呼吸器科

柴 孝也²⁾

東京慈恵会医科大学第二内科

小林 宏行²⁾・河合 伸

杏林大学医学部第一内科

松本文夫²⁾・今井 健郎

神奈川県立衛生看護専門学校附属病院内科

小田切繁樹・松村 正典・室橋 光宇・鈴木 周雄

高橋 宏・佐久間 隆・庄司 晃

神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科

佐藤 篤彦・岩田 政敏

浜松医科大学第二内科

下方 薫・斉藤 博・村手 孝直・川津 秀隆

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

武内 俊彦・林 嘉光・花木 英和
加藤 政仁・加藤 錠一・宇佐美郁治
名古屋市立大学医学部第一内科および関連施設

久世 文幸・網谷 良一
京都大学胸部疾患研究所第一内科および関連施設

三木 文雄²⁾

多根病院内科

東野 一彌・田村 伸介・兵頭 泰子
三上 緑・筒井 貴彦・吉田 仁
柴本 茂樹・園田 隆・戸川 直樹

兵庫医科大学第三内科および関連施設

副島 林造²⁾

川崎医科大学呼吸器内科

小倉 剛・大串 文隆

徳島大学医学部第三内科

山木戸 道郎・長谷川 健司

広島大学医学部第二内科および関連施設

佐々木 孝夫・杉本 勇二

鳥取大学医学部第三内科

澤江 義郎・下野 信行

九州大学医学部第一内科

篠田 厚・石橋 凡雄・高本 正祇

加治木 章・北原 義也

国立療養所大牟田病院内科

山田 穂積・加藤 収

佐賀医科大学内科

松本 慶蔵²⁾・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²⁾

琉球大学医学部第一内科

中島 光好³⁾

浜松医科大学薬理学教室

山口 惠三*・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

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)

慢性気道感染症に対する 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 81.3%、IPM/CS 群 81.7%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 84.0%、IPM/CS 群 87.3%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 76.7%、IPM/CS 群 74.4%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 2.5%、IPM/CS 群で 5.1%、臨床検査値異常はそれぞれ 28.8%と 29.0%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 80.0%、IPM/CS 群で 78.9%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 81.3%、IPM/CS 群 84.5%で、両群間に有意差は認められなかった。

以上の成績より、慢性気道感染症の治療における 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, Chronic respiratory tract infection, 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ており、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、先に実施した細菌性肺炎に対する PAMP/BP の用量設定比較試験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至適用量は、1日 1.0g/1.0g (分2) 投与が適当であると考えられた。

以上の成績に加え、一般臨床試験における慢性気道感染症に対する成績を踏まえて、PAMP/BP 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 25 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慢性気道感染症 (慢性気管支炎の急性増悪、感染を伴った気管支拡張症・気管支喘息・肺気腫・肺線維症などで、び慢性汎細気管支炎の急性増悪、感染を伴った広範な陳旧性肺結核を除く) 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た

入院患者とした。年齢は16歳以上80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。

Table 1. Items and schedule of laboratory tests

Item		Before	Day 3	Day 7	Day 14
Chest roentgenography		○	●	●	○
Blood analysis	erythrocytes	○		○	○
	hemoglobin	○		○	○
	hematocrit	○		○	○
	differential WBC count	○	○	○	○
	leukogram	○	○	○	○
	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 (1h value)	○	○	○	○
	direct Coombs' test	●			●
	mycoplasma antibody (CF or IHA)	●			●
	chlamydia antibody	●			●
	cold hemagglutination	●			●
	sputum culture	○	○	○	○
	arterial blood gas	●			●

○: indispensable

●: should be performed where possible

(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*, ウィルス, 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て、慢性気道感染症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⁹⁾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、慢性気道感染症に対する一般臨床試験成績、各種起炎菌に対する薬剤感受性、喀痰中移行、ならびに同時に実施した細菌性肺炎に対する薬効比較試験での投与量を勘案して、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

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

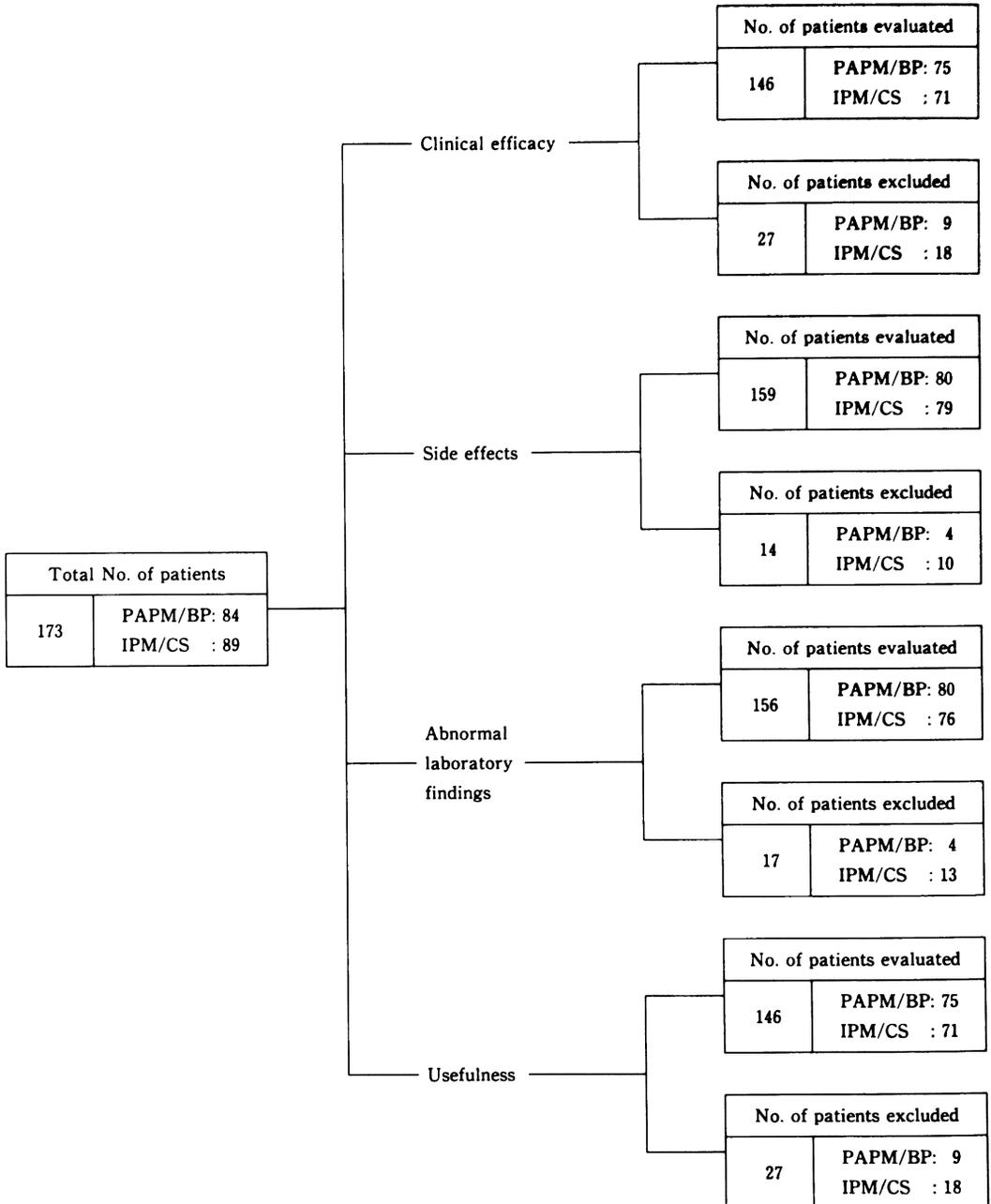
Table 3. Evaluation criteria of symptoms, signs and laboratory findings

Items	Degree			
	1	2	3	4
Body temperature (°C)	<37	37~<38	38~<39	≥39
Cough	-	+	++	
Volume of sputum (ml)	-	<10ml/day (+)	10~<50ml/day (++)	≥50ml/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+

PAPM/BP 群では PAPM/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。PAPM/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

Table 4. Case distribution



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

もに、「CS・IM (RT)」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

投与開始前および 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 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

Table 5. Reasons for exclusion from evaluation of clinical efficacy

Reason	Panipenem/betamipron	Imipenem/cilastatin sodium
Ineligible disease	5	4
Concomitant use of prohibited drugs	2	7
Secondary administration of duplicated treatment	1	1
Severe underlying disease	1	2
Accompanied by PIE syndrome		1
Symptoms of infection unclear		2
Discontinued due to side effect		1
Total	9	18

PIE: pulmonary infiltration with eosinophilia

(#, #, +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。

Table 6. Background data of patients (1)

Item		Panipenem/ betamipron	Imipenem/ cilastatin sodium	Statistical analysis
Sex	male	50	42	NS ^{a)} (P=0.393)
	female	25	29	
Age (year)	20-29	3		NS ^{a)} (P=0.293)
	30-39	2	2	
	40-49	6	3	
	50-59	12	10	
	60-69	19	22	
	70-79	28	28	
	80-	5	6	
Body weight (kg)	-39	11	17	NS ^{a)} (P=0.389)
	40-49	31	26	
	50-59	24	20	
	60-69	5	4	
	70-79	2	3	
	unknown	2	1	
Diagnosis (judged by committee)	chronic bronchitis	25	23	NS ^{a)} (P=0.904)
	bronchiectasis with infection	32	31	
	bronchial asthma with infection	4	5	
	pulmonary emphysema with infection	10	6	
	pulmonary fibrosis with infection	1	2	
	others	3	4	
Severity (judged by committee)	mild	23	26	NS ^{b)} (P=0.545)
	moderate	51	43	
	severe	1	2	
Underlying disease and/or complication	no	22	12	NS ^{a)} (P=0.082)
	yes	53	59	
Pretreatment with antibiotics	no	61	56	NS ^{a)} (P=0.836)
	yes	14	15	
Concomitant drug	no	23	21	NS ^{a)} (P=1.000)
	yes	52	50	
Duration of treatment (days)	3-6	4	2	NS ^{b)} (P=0.459)
	7-13	21	18	
	14-	50	51	

^{a)}Fisher's exact test ^{b)}U-test ^{c)} χ^2 -test

NS: not significant

細菌数: 下記の区分で記入した。

≧: 100 個以上, ≧: 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こととした。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

Table 7. Background data of patients (2)

Item		Panipenem/betamipron	Imipenem/cilastatin sodium	Statistical analysis
Body temperature(°C)	<37	11	15	NS ^{b)} (P=0.481)
	37- <38	38	34	
	38- <39	24	18	
	39-	2	4	
Cough	-	5	1	NS ^{b)} (P=0.083)
	+	32	25	
	++	38	45	
Volume of sputum	-	1		NS ^{b)} (P=0.718)
	+	15	10	
	++	34	39	
	+++	25	22	
Property of sputum	-	1		NS ^{b)} (P=0.295)
	M	2	4	
	PM	20	24	
	P	51	43	
	unknown	1		
Dyspnea	-	28	24	NS ^{b)} (P=0.766)
	+	32	33	
	++	15	14	
Chest pain	-	63	61	NS ^{a)} (P=0.819)
	+	12	10	
Rales	-	7	7	NS ^{b)} (P=0.637)
	+	41	35	
	++	27	29	
Dehydration	-	67	63	NS ^{a)} (P=1.000)
	+	8	8	
Cyanosis	-	62	64	NS ^{a)} (P=0.232)
	+	13	7	

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

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。

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、症例の採否、診断名、重症度、臨床効果、細菌学的効果、副作用・臨床検査値異常の有無について判定した。なお、重症度、臨床効果、細菌学的効果の評価段階は主治医と同じにした。

副作用については、主治医が記載した異常反応の内容、推移にもと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。

Table 8. Background data of patients (3)

Item		Panipenem/betamipron	Imipenem/cilastatin sodium	Statistical analysis
PaO ₂ (mmHg)	>80	3	6	NS ^{a)} (P=0.309)
	79.9-60	26	24	
	59.9-40	15	11	
	40 >	1	1	
	unknown	30	29	
PaCO ₂ (mmHg)	<49	39	35	NS ^{a)} (P=0.665)
	49 ≤	6	7	
	unknown	30	29	
WBC (/mm ³)	< 8,000	22	23	NS ^{a)} (P=0.575)
	8,000- <12,000	35	33	
	12,000- <20,000	16	11	
	20,000-	2	3	
	unknown		1	
ESR (mm/h)	<20	10	10	NS ^{a)} (P=0.374)
	20- <40	14	12	
	40- <60	17	9	
	60-	24	31	
	unknown	10	9	
CRP	-	1	2	NS ^{a)} (P=0.840)
	±~3+	35	30	
	4+~5+	24	23	
	6+~	15	15	
	unknown		1	

^{a)}U-test

NS: not significant

Table 9. Distribution of causative organisms

Causative organism		Panipenem/betamipron	Imipenem/cilastatin sodium	Statistical analysis
		45	40	a)
Monomicrobial infection		32	35	—
Polymicrobial infection		13	5	
Monomicrobial infection	<i>Staphylococcus aureus</i>	2	4	NS (P=0.383)
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	8	7	
	<i>Peptostreptococcus</i> spp.		1	
	<i>Haemophilus influenzae</i>	5	9	
	<i>Haemophilus</i> spp.	1		
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1		
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	11	10	
	<i>Pseudomonas</i> spp.	1		
	<i>Escherichia coli</i>	2		
	<i>Moraxella catarrhalis</i>	1	4	
Polymicrobial infection	<i>Staphylococcus aureus</i> + <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	2	NS (P=0.284)
	<i>Staphylococcus aureus</i> + <i>Haemophilus influenzae</i>		1	
	<i>Staphylococcus aureus</i> + <i>Klebsiella pneumoniae</i>		1	
	<i>Streptococcus pneumoniae</i> + <i>Haemophilus influenzae</i>	4		
	<i>Streptococcus pneumoniae</i> + <i>Pseudomonas aeruginosa</i>		1	
	<i>Haemophilus influenzae</i> + <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1		
	<i>Haemophilus influenzae</i> + <i>Moraxella catarrhalis</i>	1		
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> + <i>Proteus mirabilis</i>	1		
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> + <i>Moraxella catarrhalis</i>	1		
	<i>Streptococcus pneumoniae</i> + <i>Pseudomonas aeruginosa</i> + <i>Moraxella catarrhalis</i>	1		
	<i>Streptococcus milleri</i> + <i>Klebsiella pneumoniae</i> + <i>Enterobacter cloacae</i>	1		

a) χ^2 -test NS: not significant

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

Drug	Treatment	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												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			
PAPM	PAPM/BP	10	4	3	4	2	2	3	5	1			1		35	NS (P=0.962)
	IPM/CS	3	3	3	1	3	2	1	2					18		
IPM	PAPM/BP	12		4	3	3	4	6	1	1			1		35	NS (P=0.939)
	IPM/CS	4		3	4	2	3	1	1					18		

NS: not significant

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

Table 11. Clinical efficacy judged by committee

Treatment	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate ^{a)} (%)	Statistical analysis	
Panipenem/betamipron	75	10	51	7	7	81.3	NS ^{b)} (P=0.787)	NS ^{c)} (P=1.000)
Imipenem/cilastatin sodium	71	7	51	8	5	81.7		

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

NS: not significant

Table 12. Clinical effectiveness by diagnosis judged by committee

Diagnosis (committee)	Treatment	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate ^{a)} (%)	Statistical analysis	
								b)	a,c)
Chronic bronchitis	PAPM/PB	25	4	17	2	2	84.0	NS (P=0.990)	NS (P=1.000)
	IPM/CS	23	3	17	2	1	87.0		
Bronchiectasis with infection	PAPM/PB	32	3	20	5	4	71.9	NS (P=0.699)	NS (P=0.774)
	IPM/CS	31	2	22	6	1	77.4		
Bronchial asthma with infection	PAPM/PB	4	1	3			100.0	—	—
	IPM/CS	5	1	4			100.0		
Pulmonary emphysema with infection	PAPM/PB	10	2	8			100.0	—	—
	IPM/CS	6	1	5			100.0		
Pulmonary fibrosis with infection	PAPM/PB	1		1			100.0	—	—
	IPM/CS	2				2	0.0		
Others	PAPM/PB	3		2		1	66.7	—	—
	IPM/CS	4		3		1	75.0		

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

NS: not significant

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

(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。

有用性は Table 2 の基準にしたがって, 極めて有用, 有用, やや有用, 有用性なしの4段階で判定した。

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。

9. 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 検定法を適用した。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 173 例

(PAPM/BP 群 84 例, IPM/CS 群 89 例) で, このうち除外・脱落 27 例を除いた 146 例 (PAPM/BP 群 75 例, IPM/CS 群 71 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 159 例, 臨床検査値異常の解析対象例は 156 例, 有用性の評価は 146 例を解析対象例とした。

2. 背景因子 (Tables 6~8)

臨床効果解析対象 146 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)

性別, 年齢, 体重, 診断名, 重症度, 基礎疾患・合併症, 直前の化学療法の有無, 併用薬の有無および投与日数については, 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) 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 85 例 (PAPM/BP 群 45 例, IPM/CS 群 40 例) であった。単独菌感染は PAPM/BP 群 32 例, IPM/CS 群 35 例で, 複数菌感染は PAPM/BP 群 13 例, IPM/CS 群 5 例であった (Table 9)。起炎菌と確定された 105 株中, 最小発育阻止濃度 (MIC) を測定することがで

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	PAPM/BP	23	1	15	4	3	16/23 (69.6)	NS (P=0.825)	NS (P=1.000)
	IPM/CS	26	1	16	6	3	17/26 (65.4)		
Moderate	PAPM/BP	51	8	36	3	4	44/51 (86.3)	NS (P=0.807)	NS (P=0.541)
	IPM/CS	43	6	33	2	2	39/43 (90.7)		
Severe	PAPM/BP	1	1				1/ 1 (100.0)	—	—
	IPM/CS	2		2			2/ 2 (100.0)		

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

NS: not significant

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

Table 14-1. Clinical efficacy classified by causative 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	2		2			100.0	NS (P=0.480)
	IPM/CS	4		3	1		75.0	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	PAPM/BP	8	1	7			100.0	NS (P=0.922)
	IPM/CS	7	1	6			100.0	
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	PAPM/BP							—
	IPM/CS	1		1			100.0	
<i>Haemophilus influenzae</i>	PAPM/BP	5	1	4			100.0	NS (P=0.661)
	IPM/CS	9	1	8			100.0	
<i>Haemophilus</i> spp.	PAPM/BP	1	1				100.0	—
	IPM/CS							
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	PAPM/BP	1		1			100.0	—
	IPM/CS							
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	PAPM/BP	11		5	3	3	45.5	NS (P=0.306)
	IPM/CS	10	1	5	3	1	60.0	
<i>Pseudomonas</i> spp.	PAPM/BP	1	1				100.0	—
	IPM/CS							
<i>Escherichia coli</i>	PAPM/BP	2		2			100.0	—
	IPM/CS							
<i>Moraxella catarrhalis</i>	PAPM/BP	1		1			100.0	—
	IPM/CS	4		4			100.0	
Subtotal of monomicrobial infections	PAPM/BP	32	4	22	3	3	81.3 (26/32)	NS (P=0.891)
	IPM/CS	35	3	27	4	1	85.7 (30/35)	
<i>Staphylococcus aureus</i> + <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	PAPM/BP	3		1	1	1	33.3	—
	IPM/CS	2			1	1	0.0	
<i>Staphylococcus aureus</i> + <i>Haemophilus influenzae</i>	PAPM/BP							—
	IPM/CS	1		1			100.0	
<i>Staphylococcus aureus</i> + <i>Klebsiella pneumoniae</i>	PAPM/BP							—
	IPM/CS	1	1				100.0	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> + <i>Haemophilus influenzae</i>	PAPM/BP	4	3	1			100.0	—
	IPM/CS							
<i>Streptococcus pneumoniae</i> + <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	PAPM/BP							—
	IPM/CS	1		1			100.0	
<i>Haemophilus influenzae</i> + <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	PAPM/BP	1		1			100.0	—
	IPM/CS							

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

NS: not significant

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

Table 14-2. Clinical efficacy classified by causative organisms judged by committee

Causative organism	Treatment	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate ^{a)} (%)	Statistical analysis ^{b)}
<i>Haemophilus influenzae</i> + <i>Moraxella catarrhalis</i>	PAPM/BP IPM/CS	1		1			100.0	—
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> + <i>Proteus mirabilis</i>	PAPM/BP IPM/CS	1		1			100.0	—
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> + <i>Moraxella catarrhalis</i>	PAPM/BP IPM/CS	1			1		0.0	—
<i>Streptococcus pneumoniae</i> + <i>Pseudomonas aeruginosa</i> + <i>Moraxella catarrhalis</i>	PAPM/BP IPM/CS	1				1	0.0	—
<i>Streptococcus milleri</i> + <i>Klebsiella pneumoniae</i> + <i>Enterobacter cloacae</i>	PAPM/BP IPM/CS	1		1			100.0	—
Subtotal of polymicrobial infections	PAPM/BP	13	3	6	2	2	69.2 (9/13)	NS (P=0.755)
	IPM/CS	5	1	2	1	1	60.0 (3/ 5)	
Total	PAPM/BP	45	7	28	5	5	77.8 (35/45)	NS (P=0.962)
	IPM/CS	40	4	29	5	2	82.5 (33/40)	

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

NS: not significant

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

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	75	33	2	2	6		32	76.7	NS (P=1.000)
Imipenem/cilastatin sodium	71	29	2	2	6		32	74.4	

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

NS: not significant

きた 53 株 (PAPM/BP 群 35 株, IPM/CS 群 18 株) の両薬剤に対する MIC 分布を Table 10 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 146 例の小委員会判定による臨床効果を Table 11 に示した。著効率および有効率はそれぞれ、PAPM/BP 群 13.3% (10/75) と 81.3% (61/75)、IPM/CS 群 9.9% (7/71) と 81.7% (58/

71) で、両群間に有意差は認められなかった。

(2) 診断名別臨床効果

小委員会により決定された診断名にもとづく診断名別臨床効果を Table 12 に示した。いずれの診断名においても両群間に有意差は認められなかった。

(3) 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 PAPM/BP 群 86.3% (44/51)、IPM/CS 群 90.7% (39/43) で、両群間に有意差は認められなかった。軽症、重症でも同様に、両群間に有意差は認められなかった。

Table 16-1. Bacteriological efficacy classified by causative 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	2	2						100.0	—
	IPM/CS	4	4						100.0	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	PAPM/BP	8	8						100.0	—
	IPM/CS	7	7						100.0	
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	PAPM/BP									—
	IPM/CS	1	1						100.0	
<i>Haemophilus influenzae</i>	PAPM/BP	5	5						100.0	NS (P=0.505)
	IPM/CS	9	7		1	1			77.8	
<i>Haemophilus</i> spp.	PAPM/BP	1						1		—
	IPM/CS									
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	PAPM/BP	1	1						100.0	—
	IPM/CS									
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	PAPM/BP	11	6		1	3		1	60.0	NS (P=1.000)
	IPM/CS	10	5			5			50.0	
<i>Pseudomonas</i> spp.	PAPM/BP	1	1						100.0	—
	IPM/CS									
<i>Escherichia coli</i>	PAPM/BP	2	2						100.0	—
	IPM/CS									
<i>Moraxella catarrhalis</i>	PAPM/BP	1	1						100.0	—
	IPM/CS	4	4						100.0	
Subtotal of monomicrobial infections	PAPM/BP	32	26		1	3		2	86.7 (26/30)	NS (P=0.526)
	IPM/CS	35	28		1	6			80.0 (28/35)	
<i>Staphylococcus aureus</i> + <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	PAPM/BP	3				3			0.0	—
	IPM/CS	2		1	1				0.0	
<i>Staphylococcus aureus</i> + <i>Haemophilus influenzae</i>	PAPM/BP									—
	IPM/CS	1	1						100.0	
<i>Staphylococcus aureus</i> + <i>Klebsiella pneumoniae</i>	PAPM/BP									—
	IPM/CS	1						1		
<i>Streptococcus pneumoniae</i> + <i>Haemophilus influenzae</i>	PAPM/BP	4	4						100.0	—
	IPM/CS									
<i>Streptococcus pneumoniae</i> + <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	PAPM/BP									—
	IPM/CS	1		1					0.0	
<i>Haemophilus influenzae</i> + <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	PAPM/BP	1	1						100.0	—
	IPM/CS									

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

NS: not significant

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

Table 16-2. Bacteriological efficacy classified by causative 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>Haemophilus influenzae</i> + <i>Moraxella catarrhalis</i>	PAMP/BP IPM/CS	1	1						100.0	—
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> + <i>Proteus mirabilis</i>	PAMP/BP IPM/CS	1			1				0.0	—
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> + <i>Moraxella catarrhalis</i>	PAMP/BP IPM/CS	1		1					0.0	—
<i>Streptococcus pneumoniae</i> + <i>Pseudomonas aeruginosa</i> + <i>Moraxella catarrhalis</i>	PAMP/BP IPM/CS	1		1					0.0	—
<i>Streptococcus milleri</i> + <i>Klebsiella pneumoniae</i> + <i>Enterobacter cloacae</i>	PAMP/BP IPM/CS	1	1						100.0	—
Subtotal of polymicrobial infections	PAMP/BP	13	7	2	1	3			53.8 (7/13)	NS (P=0.576)
	IPM/CS	5	1	2	1			1	25.0 (1/ 4)	
Total	PAMP/BP	45	33	2	2	6		2	76.7 (33/43)	NS (P=1.000)
	IPM/CS	40	29	2	2	6		1	74.4 (29/39)	

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

NS: not significant

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

(4) 起炎菌別臨床効果

小委員会により起炎菌が決定された85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81.3% (26/32), IPM/CS群85.7% (30/35), 複数菌感染においてPAMP/BP群69.2% (9/13), IPM/CS群60.0% (3/5)で、起炎菌判明例全体ではPAMP/BP群77.8% (35/45), IPM/CS群82.5% (33/40)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。

(5) 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76.7% (33/43), IPM/CS群が74.4% (29/39), 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。消失率は単独菌感染例においてPAMP/BP群86.7% (26/30), IPM/CS群80.0% (28/35), 複数菌感染例においてPAMP/BP群53.8% (7/13), IPM/CS群25.0% (1/4)であり、いずれも両群間に有意差は認

められなかった。単独菌感染例における主な菌の消失率は *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* では、両群とも100%であった。*Haemophilus influenzae* では、PAMP/BP群が100.0% (5/5), IPM/CS群が77.8% (7/9), *P. aeruginosa* では、PAMP/BP群が60.0% (6/10), IPM/CS群が50.0% (5/10)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。また菌種別の菌消失率をTable 17に示した。

2) 主治医判定

小委員会で採用された症例146例(PAMP/BP群75例, IPM/CS群71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21.3% (16/75)と84.0% (63/75), IPM/CS群で15.5% (11/71)と87.3% (62/71)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。各項目において、両薬剤群間に

Table 17. Bacteriological response classified by species

Species	Treatment	No. of strains	Eradicated	Persisted or decreased	Unknown	Eradication rate ^{a)} (%)	Statistical test ^{a,b)}
<i>Staphylococcus aureus</i>	PAPM/BP	5	2	3		2/ 5	NS (P=1.000)
	IPM/CS	8	6	1	1	6/ 7	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	PAPM/BP	13	13			13/13	
	IPM/CS	8	8			8/ 8	
<i>Streptococcus milleri</i>	PAPM/BP	1	1			1/ 1	
	IPM/CS						
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	PAPM/BP						
	IPM/CS	1	1			1/ 1	
<i>Haemophilus influenzae</i>	PAPM/BP	11	11			11/11	
	IPM/CS	10	8	2		8/10	
<i>Haemophilus</i> spp.	PAPM/BP	1			1		
	IPM/CS						
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	PAPM/BP	2	2			2/ 2	
	IPM/CS	1	1			1/ 1	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	PAPM/BP	18	7	10	1	7/17	
	IPM/CS	13	5	8		5/13	
<i>Pseudomonas</i> spp.	PAPM/BP	1	1			1/ 1	
	IPM/CS						
<i>Escherichia coli</i>	PAPM/BP	2	2			2/ 2	
	IPM/CS						
<i>Enterobacter cloacae</i>	PAPM/BP	1	1			1/ 1	
	IPM/CS						
<i>Proteus mirabilis</i>	PAPM/BP	1		1		0/ 1	
	IPM/CS						
<i>Moraxella catarrhalis</i>	PAPM/BP	4	4			4/ 4	
	IPM/CS	4	4			4/ 4	
Total	PAPM/BP	60	44	14	2	44/58 (75.9)	
	IPM/CS	45	33	11	1	33/44 (75.0)	

^{a)}eradicated/(total-unknown) ^{b)}Fisher's exact test NS: not significant

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

有意差は認められなかった。

5. 安全性

1) 副作用

副作用の解析対象例 159 例における発現率およびそ

の内訳を Table 19 に示した。PAPM/BP 群では 80 例中 2 例 (2.5%) に、IPM/CS 群では 79 例中 4 例 (5.1%) 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

Table 18. Clinical efficacy judged by doctors in charge

Treatment	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate ^{a)} (%)	Statistical analysis	
							NS ^{b)}	NS ^{a,c)}
Panipenem/betamipron	75	16	47	6	6	84.0	(P=0.765)	(P=0.641)
Imipenem/cilastatin sodium	71	11	51	4	5	87.3		

^{a)}(excellent+good)/total ^{b)}U-test ^{c)}Fisher's exact test
 NS: not significant

Symptoms	Days	No. of patients		Improvement rate (%)				Statistical analysis ^{a)}
		PAPM/BP	IPM/CS	20	40	60	80	
Body temperature	3	64	56					NS
	7	63	54					
	14	47	44					
Cough	3	70	70					NS
	7	69	68					
	14	50	54					
Volume of sputum	3	74	71					NS
	7	73	69					
	14	53	55					
Property of sputum	3	73	71					NS
	7	72	69					
	14	52	55					
Dyspnea	3	47	47					NS
	7	46	45					
	14	34	33					
Chest pain	3	12	10					NS
	7	12	10					
	14	8	7					
Rales	3	68	64					NS
	7	67	62					
	14	49	49					
Cyanosis	3	13	7					NS
	7	13	7					
	14	11	5					
Dehydration	3	8	8					NS
	7	8	8					
	14	5	4					
WBC	3	50	44					NS
	7	47	44					
	14	33	36					
ESR	3	46	43					NS
	7	48	46					
	14	38	36					
CRP	3	58	58					NS
	7	60	56					
	14	44	45					

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.

では発疹, 食欲不振が各々1例, IPM/CS 群では発熱, 嘔気, 食欲不振・嘔気, 食欲不振・嘔吐・顔面潮紅が各々1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 156 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 80 例中 23 例 (28.8%), IPM/CS 群で 76 例中 22 例 (29.0%) に認められ, 両群間に有意

Table 19. Side effects judged by committee

Side effects	Panipenem/betamipron		Imipenem/cilastatin sodium		Statistical analysis
No. of cases with side effects	2/80 (2.5%)		4/79 (5.1%)		NS ^{a)} (P=0.443)
	mild	moderate	mild	moderate	
Eruption		1		1	
Fever				1	
Nausea				1	
Decrease of appetite		1		1	
Decrease of appetite, nausea				1	
Decrease of appetite, vomiting, reddened face			1		
Total		2	1	3	

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

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146例での小委員会判定による有用性をTable 21に示した。有用率(極めて有用+有用)はPAPM/BP群80.0%(60/75)、IPM/CS群78.9%(56/71)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146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PAPM/BP群81.3%(61/75)、IPM/CS群84.5%(60/71)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、抗菌活性とスペクトル両面において優れた薬剤ではあるが、一方その化学的不安定さや腎毒性などに解決すべき問題をも含んでいる。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。

今回我々は、慢性気道感染症に対するPAPM/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、慢性気道感染症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PIPと薬効比較試験成績⁹⁾を参考として1日1.0g/1.0g(分2)と設定した。PAPM/BPの投与量については、慢性気道感染症に対する一般臨床試験成績、各種起炎菌に対する薬剤感受性、喀痰中移行、ならびに同時に実施した細菌性肺炎に対する薬効比較試験での投与量を勘案して、1日1.0g/1.0g(分2)と設定した。なお、本試験では、箱の開封により薬剤の判別が可能のため、組割り付けを用いた場合には、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PAPM/BP群81.3%、IPM/CS群81.7%であり、両群間に有意差は見られなかった。主治医判定でもPAPM/BP群84.0%、IPM/CS群87.3%であり、両群間に有意差は見られなかった。

起炎菌を確定し得た症例は85例であり、起炎菌消失率はPAPM/BP群76.7%、IPM/CS群74.4%といずれも優れた成績で、両群間に有意差は認められなかった。起炎菌が検出された症例の内訳は単独菌感染が67例、複数菌感染が18例であり、消失率は、単独菌感染においてPAPM/BP群86.7%(26/30)、IPM/CS群80.0%(28/35)、複数菌感染においてPAPM/BP群53.8%(7/13)、IPM/CS群25.0%(1/4)であり、いずれも両群間に有意差は認められなかった。起炎菌の主なもの単独菌感染で*S. aureus* 6株、*S. pneumoniae* 15株、*H. influenzae* 14株、*P. aeruginosa* 21株、等であり、菌交代症と判定された症例は両群ともなかった。

投与後出現菌は、原則として、投与開始時の細菌検査において観察されず、投与終了時に菌量 $\geq 10^4$ 以上の菌

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	23/80 (28.8%)	22/76 (29.0%)	NS ^{a)} (P=1.000)
WBC ↓		2	
Eosino	9	8	
GOT ↑	2	2	
GOT ↑, GPT ↑	2	3	
GOT ↑, GPT ↑, γ-GTP ↑	1		
GOT ↑, GPT ↑, LDH ↑	1		
GOT ↑, LDH ↑, T-Bil ↑	1		
GOT ↑, BUN ↑		1	
GPT ↑	2		
AL-P ↑	1		
AL-P ↑, urobilinogen ↑		1	
AL-P ↑, γ-GTP ↑, LAP ↑	1		
LDH ↑	1	1	
LDH ↑, D-Coombs ↑		1	
BUN ↑	1		
Ccr ↓	1		
urinary NAG ↑		1	
T-Bil ↑, D-Bil ↑		1	
K ↑		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	75	10	50	8	7	80.0	NS ^{b)} (P=0.561)	NS ^{a,c)} (P=1.000)
Imipenem/cilastatin sodium	71	6	50	9	6	78.9		

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

NS: not significant

数のものを採用した。その結果 PAPM/BP 群は 14 株、IPM/CS 群は 6 株出現した。出現した 20 株のうち PAPM/BP 群の *S. aureus*, *S. epidermidis*, *X. maltophilia* は複数見出しされ、特に両群間に菌種に

よる偏りは見られなかった。今回の試験では、出現したすべての菌種・菌量を症例記録に記載することを定めていなかったため、この結果より客観的に判断することはできなかったが、今後採否基準を設定し出現菌

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)}	NS ^{a,c)}
Panipenem/betamipron	75	15	46	9	5	0	81.3	(P=0.729)	(P=0.665)
Imipenem/cilastatin sodium	71	10	50	5	6	0	84.5		

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

NS: not significant

を観察することにより、菌交代症の予測が可能になると考えられた。

副作用は、PAPM/BP群で2.5%、IPM/CS群で5.1%に発現し、両群間に有意差は認められなかった。またいずれも重篤なものは認められなかった。臨床検査値の異常変動は、PAPM/BP群で28.8%、IPM/BP群で29.0%であり、好酸球の増多、トランスアミナーゼの上昇が主なもので、両群間に有意差はなかった。

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で判定された有用率は、PAPM/BP群80.0%、IPM/CS群78.9%であった。また主治医判定による有用率はPAPM/BP群81.3%、IPM/CS群84.5%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、慢性気道感染症に対し、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 activ-

ities. 22nd Intersci. Conf. Antimicrob. Agents 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, Pornpen 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 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
- 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

A COMPARATIVE STUDY OF PANIPENEM/BETAMIPRON AND IMIPENEM/ CILASTATIN IN RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

Kohei Hara^{1,2)}, Shigeru Kohno and Hironobu Koga

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

Kazuo Takebe²⁾

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

Masashi Tamura, Kazuki Konishi, Akiho Ohara, Masafumi Masuda,
Takashi Tsuruya and Kazuyasu Abe

Third Department of Internal Medicine, Iwate Medical School

Tamotsu Takishima and Yasuo Tanno

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

Akira Watanabe, Masakichi Motomiya and Shigeo Takizawa
Department of Internal Medicine, the Research Institute for Chest Disease
and Cancer, Tohoku University and Related Institutes

Nobuki Aoki

Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital

Izumi Hayashi

Department of Internal Medicine, Cancer Institute Hospital

Kaoru Shimada²⁾

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

Junzaburo Kabe and Kouichiro Kudou

Division of Respiratory Disease, the National Medical Center Hospital

Kouichiro Nakata and Tatsuo Nakatani

Division of Respiratory Disease, Toranomon Hospital

Kohya Shiba²⁾

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

Hiroyuki Kobayashi and Shin Kawai

First Department of Internal Medicine School of Medicine, Kyorin University

Fumio Matsumoto²⁾ and Takeo Imai

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

Shigeki Odagiri, Masanori Matsumura, Kou Murohashi, Kaneo Suzuki,
Hiroshi Takahashi, Takashi Sakuma and Noboru Syouji

Department of Respiratory Diseases, Kanagawa Prefectural Cardiovascular
and Respiratory Disease Center

Atsuhiko Sato and Masatoshi Iwata

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

Kaoru Shimokata, Hiroshi Saito, Takanao Murate
and Hidetaka Kawatsu

The First Department of Internal Medicine, Nagoya University and Related Institutes

Toshihiko Takeuchi, Yoshimitsu Hayashi, Hidekazu Hanaki,
Masahito Kato, Jyouichi Kato and Ikuji Usami

The First Department of Internal Medicine, Nagoya City University and Related Institutes

Fumiyuki Kuze and Ryoichi Amitani

First Clinic of Medicine, Chest Disease Research Institute, Kyoto University and Related Institutes

Fumio Miki²⁾

Department of Internal Medicine, Tane General Hospital

Kazuya Higashino, Shinsuke Tamura, Yasuko Hyodo, Midori Mikami,
Takahiro Tsutsui, Hitoshi Yoshida, Shigeki Shibamoto, Takashi Sonoda
and Naoki Togawa

Third Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine and Related Institutes

Rinzo Soejima²⁾

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

Tsuyoshi Ogura and Fumitaka Ogushi

Third Department of Internal Medicine, Tokushima University, School of Medicine

Michio Yamakido and Kenji Hasegawa

Second Department of Internal Medicine, School of Medicine,
Hiroshima University and Related Institutes

Takao Sasaki and Yuji Sugimoto

Third Department of Internal Medicine, School of Medicine, Tottori University

Yoshiro Sawae and Nobuyuki Shimono

First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyushu University

Atsushi Shinoda, Tsuneo Ishibashi, Masayoshi Takamoto,
Akira Kajiki and Yoshiya Kitahara

Department of Internal Medicine, Ohmuta National Hospital

Hozumi Yamada and Osamu Katoh

Department of Internal Medicine, Saga Medical School

Keizo Matsumoto²⁾ and Atsushi Takahashi

Department of Internal Medicine, Institute for Tropical Medicine,
Nagasaki University and Related Institutes

Masaru Nasu and Yoichiro Goto

Second Department of Internal Medicine, Medical College of Ohita

Atsushi Saito²⁾

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

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 chronic respiratory tract infection, 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 81.3% in the PAPM/BP group and 81.7% in the IPM/CS group, with no significant difference between the two groups. Judged by the physician in charge, the rate was 84.0% in the PAPM/BP group and 87.3% in the IPM/CS group, with no significant difference between the two groups.

2) Bacteriological efficacy: The eradication rate was 76.7% in the PAPM/BP group and 74.4% 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 2.5% in the PAPM/BP group and 5.1% in the IPM/CS group. Abnormal laboratory data were found in 28.8% and 29.0% 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 80.0% in the PAPM/BP group and 78.9% in the IPM/CS group, with no significant difference between the two groups. Judged by the physician in charge, the rate was 81.3% in the PAPM/BP group and 84.5% in the IPM/CS group, with no significant difference between the two groups.

These results confirm that the administration of PAPM/BP, 1.0 g/1.0 g daily in the treatment of chronic respiratory tract infection is as clinically useful as the administration of IPM/CS, 1.0 g/1.0 g daily.