

## 複雑性尿路感染症に対する biapenem の臨床用量検討

河田 幸道・出口 隆

岐阜大学医学部泌尿器科学教室\*

阿曾 佳郎・押 正也

東京大学医学部泌尿器科学教室

守殿 貞夫・荒川 創一

神戸大学医学部泌尿器科学教室

大森 弘之・公文 裕巳

岡山大学医学部泌尿器科学教室

熊澤 浄一・松本 哲朗

九州大学医学部泌尿器科学教室

中島 光好

浜松医科大学薬理学教室

賀来 満夫

長崎大学医学部附属病院検査部微生物室

(平成6年6月2日受付・平成6年6月29日受理)

複雑性尿路感染症に対する新しい注射用カルバペネム剤, biapenem (BIPM) の臨床用量を検討する目的で, imipenem/cilastatin (IPM/CS) を対照薬とした用量検討試験を行った。対象は尿路に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症とし, 入院症例, カテーテル非留置症例であることも条件に加えた。BIPM は1回150 mg (L群) または300 mg (H群), IPM/CS は500 mg/500 mg (C群) を1日2回, 5日間点滴静注後に UTI 薬効評価基準に従って臨床効果を判定した。有効性の評価対象とした症例における患者背景因子は3群間に有意差を認めず, 総合有効率はL群の19例で78.9%, H群の26例で84.6%, C群の21例で81.0%, 細菌消失率はL群の23株中91.3%, H群の33株中90.9%, C群の30株中93.3%であり, とともに3群間に有意差を認めなかった。副作用の発現率はL群の24例中4.2%であったが, H群の28例とC群の24例では1例も認められず, また臨床検査値の異常変動発現率はそれぞれ4.2%, 11.1%, 8.3%であり, いずれも3群間に有意差を認めず, 概括安全度, 有用性に関しても3群間に有意差を認めなかった。これらの成績から, 複雑性尿路感染症に対するBIPM の臨床用量は1日600 mg (分2) が適当と判断した。

**Key words:** biapenem, 臨床用量, 複雑性尿路感染症, imipenem/cilastatin

Biapenem (BIPM) は日本レダグリー株式会社で開発された新しい注射用カルバペネム系抗生物質である。本剤はグラム陽性菌, グラム陰性菌に対する幅広い抗菌スペクトルを有し, グラム陽性菌に対しては imipenem (IPM) よりやや劣る菌種があるものの, グラム陰性菌に対しては多くの菌種に対して IPM と同等もしくは優れた抗菌力を示すとされる<sup>1)</sup>。

また本剤はヒトおよび各種動物の腎デヒドロペプチダーゼ I (DHP-I) に安定で, DHP-I 阻害剤または腎毒性低減剤の併用を必要とせず<sup>2)</sup>, 本剤単独で使用可能であり, 点滴静注後12時間までに尿中に未変化体として約60%が排泄される<sup>3)</sup>。

本剤については1990年11月から全国規模の研究会が組織され, 前期第2相臨床試験において尿路感染症に対する

\* 岐阜市司町40

有効性が確認されるとともに、安全性についても問題がないことが確認されたので、今回、尿路感染症に対する臨床用量を検討する目的で、複雑性尿路感染症を対象とした臨床用量検討試験を実施することとした。

## I. 対象および検討方法

### 1. 対象疾患および患者条件

本剤の抗菌スペクトルがグラム陽性菌からグラム陰性菌にまで幅広くおよんでいることから、対象疾患は原因菌が多種におよぶ複雑性尿路感染症とした。患者条件は UTI 薬効評価基準（第3版）<sup>4)</sup> に従い、5 コ/HPF 以上の膿尿と  $10^4$  CFU/ml 以上の細菌尿を有する 16 歳以上 80 歳未満の入院症例とし、さらに病像を可能なかぎり均一にするために、カテーテル非留置症例であることも条件に加えた。

これらの症例は 1991 年 12 月から 1992 年 7 月の間に、全国 15 か所の共同研究施設に入院中の症例のうち、本検討の実施にさき立ち、GCP 第 18 条に定められた事項にもとづき十分に説明を行い、試験参加の同意が得られた症例である。なお、本試験は各施設の治験審査委員会の承認を得て行われたものである。

### 2. 供用薬剤

治験薬剤として 1 パリアル中に BIPM を 150 mg および 300 mg 含有する注射用製剤（日本レダリー株式会社提供）を、また対照薬剤として 1 パリアル中に imipenem/cilastatin (IPM/CS) を 500 mg/500 mg 含有する注射用製剤（萬有製薬株式会社提供）を用いた。対照薬剤として IPM/CS を選択した理由は、BIPM と同系統の注射用カルバペネム剤であり、抗菌スペクトル、抗菌力および体内動態が類似していること、複雑性尿路感染症の主要原因菌が適応菌種として承認されており、また複雑性尿路感染症の治療に繁用され、その薬効と安全性に対する評価が一定していること、さらに複雑性尿路感染症を対象として最近行われた注射用カルバペネム剤の比較試験<sup>5,6)</sup>でも本剤が対照薬として用いられていることなどによる。

### 3. 投与量および投与方法

対照薬として選んだ IPM/CS の複雑性尿路感染症に対する投与量は IPM として 1 日 1,000 mg が一般的であることから、IPM/CS は 1 回 500 mg/500 mg を 1 日 2 回投与することとした。

一方 BIPM については、300 mg 単回投与後の尿中濃度の推移は、IPM/CS 500 mg/500 mg 投与後のそれとほぼ同程度が若干低い程度であり<sup>7)</sup>、抗菌力の面では尿路感染症の主要原因菌であるグラム陰性菌に対して、BIPM の抗菌力は IPM と同程度か若干優れていることから、尿路感染症に対しては BIPM の 300

mg が IPM/CS の 500 mg/500 mg に相当するものと思われる、これを BIPM の標準的投与量と考え、1 回 300 mg と、その半量の 1 回 150 mg について検討することとした。

このことは、本検討実施前に行われた一般臨床試験において、UTI 薬効評価基準により判定された複雑性尿路感染症の投与量別有効率が、150 mg×2 の 12 例で 83.3%、300 mg×2 の 31 例で 90.3% であり、一方 IPM/CS 開発時の一般臨床試験における 500 mg/500 mg×2 の有効率が 201 例中 80.1% であった<sup>8)</sup> ことから妥当と思われる。

薬剤の割り付けは 6 症例分を 1 組とし、各組とも 3 群が各 2 例づつとなるようにコントローラー（中島光好）が無作為に行った。薬剤は 1 パリアルを 1 回量とし、2 パリアルを 1 日分とし、5 日分 10 パリアルを 1 症例分として外観上識別不能な箱に納め厳密封し、薬剤名として「BIPM・IPM/CS D.F.(UTI) ○組○番」と表示した。開封後は BIPM と IPM/CS とは識別可能であるが、BIPM の 2 用量間の識別は不能である。

キーコードはコントローラーが、緊急キーコードは治験総括医師（河田幸道）が、臨床検討期間終了まで保管した。

薬剤の含量試験は、薬剤割り付け後コントローラーが無作為に抽出した各薬剤について、試験開始前と終了後に国立予防衛生研究所に依頼して、円筒平板法により行った。

担当医師は患者が対象条件に適合することを確認した後、薬剤収容箱に記載された薬剤番号の若い順に投与することとした。実際の投与に際しては、1 パリアルを生理食塩液 100 ml に溶解したものを 1 回量とし、1 日 2 回、朝と夕に 30 分以上かけて点滴静注することとし、投与期間は 5 日間とした。

### 4. 尿中分離菌の同定と MIC の測定

尿中の細菌は、各施設において dip-slide 法（ウリカルト E 使用）により分離し、24 時間培養後に菌数を判定、判定後ただちに長崎大学医学部附属病院検査部微生物室に送付し、菌種の同定と MIC の測定に供した。MIC の測定は日本化学療法学会標準法<sup>9)</sup> に従い、BIPM と IPM の MIC を測定した。

### 5. 臨床効果の判定

投与前後に尿検査、尿培養を行い、UTI 薬効評価基準（第3版）に従い、総合臨床効果、細菌学的効果などを判定した。この場合、あらかじめ定めた患者条件に違反した症例や規定通りに投薬が行われなかった症例、所定の時期に所定の検査が行われなかった症例などは不完全症例として、不適確、治療違反、中止ま

たは脱落と分類して臨床効果の判定からは除外した。これらの不完全症例の取り扱い方の決定、および検討条件を満たした症例における臨床効果の判定は、治験総括医師、コントローラー、細菌学的検討担当者（賀来満夫）、および共同研究者の中から選ばれた5名の委員（出口 隆、押 正也、荒川創一、公文裕巳、松本哲朗）からなる小委員会において開鍵前に行った。

またUTI薬効評価基準による判定とは別に、担当医師が自覚的症状・所見や尿所見、尿中細菌の推移などを指標として、各自の基準で臨床効果を「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」の4段階に判定した。

#### 6. 安全性の検討

自・他覚的副作用は、臨床効果の判定から除外された症例を含め、検討可能なすべての症例を評価対象として検討した。臨床検査値におよぼす影響は、投与前後3日以内に臨床検査が実施されたすべての症例を評価対象として検討した。

副作用または臨床検査値の変動が認められた場合には、担当医師がUTI薬効評価基準に従って薬剤との因果関係を「明らかに関係あり」、「多分関係あり」、「関係あるかもしれない」、「関係ないらしい」、「関係なし」の5段階に判定し、このうち「明らかに関係あ

り」、「多分関係あり」、「関係あるかもしれない」と判定されたものを副作用または臨床検査値異常変動発現症例とした。

さらに副作用および臨床検査値におよぼす影響を勘案して、担当医師が概括安全度を「安全」、「ほぼ安全」、「やや問題あり」、「問題あり」の4段階に判定した。概括安全度の評価対象は、副作用および臨床検査値におよぼす影響のいずれもの評価対象とした症例のうち、臨床検査項目の血液、肝機能、腎機能検査のいずれもが1項目以上実施された症例としたが、副作用発現症例では、臨床検査の検討が行われていなくとも評価対象に加えることとした。

#### 7. 有用性の判定

臨床効果と安全性を勘案して担当医師が有用性を判定したが、その評価対象は、臨床効果および概括安全度ともに評価対象とした症例とした。ただし、副作用または臨床検査値の異常変動発現症例では、臨床効果の判定から除外されていても有用性の評価対象には加えることとした。

有用性の判定には一端に「非常に満足」、他端に「非常に不満」と記した長さ10cmのアナログスケール上の適切な位置に印をつける方法を用いた。

#### 8. 開 鍵

Table 1. Patients assessed

No. of patients evaluated for	Treatment group			$\chi^2$ test
	L	H	C	
Clinical efficacy	19	26	21	NS
Clinical adverse reactions	24	28	24	-
Laboratory adverse reactions	24	27	24	NS
Global safety rating	24	27	24	NS
Clinical value	20	25	21	NS
Total number of patients	24	28	24	-

NS: not significant

Table 2. Reasons for exclusion

Reason		L	H	C	$\chi^2$ test
Ineligibility	pyuria less than 5 WBCs/HPF	1			NS
	bacteriuria less than 10 <sup>4</sup> CFU/ml	2	1	2	
	infection due to fungi		1	1	
	presence of indwelling catheter	1			
	subtotal	4	2	3	
Withdrawal	discontinuation due to side effect	1			
	subtotal	1	0	0	
Total		5	2	3	NS

NS: not significant

臨床検討期間終了後すべての症例記録を回収し、記載事項の確認を行った上で、小委員会において不完全症例の判定を行い、また検討条件を満たした採用症例については UTI 薬効評価基準による臨床効果の判定を行った。これらの判定に対する担当医師の異議がな

いことを確認した上で、コントローラーがキーコードを開封した。なお、臨床検討期間中に緊急キーコードが開封された症例は 1 例もなかった。

### 9. 解析方法

解析項目・方法についてはキーコード開封前であら

Table 3. Background characteristics of patients

Item	Category		No. of patients			Statistical test
			L	H	C	
Sex	male		13	19	16	NS <sup>1)</sup>
	female		6	7	5	
Age (years)	20-29			1	1	NS <sup>2)</sup>
	30-39		1			
	40-49		1	3	2	
	50-59			3	3	
	60-69		5	4	8	
	70-79		12	11	7	
Type of infection (UTI grouping)	monomicrobial infection	group 2	3	3	2	NS <sup>1)</sup>
		group 3	3	7	6	
		group 4	9	11	7	
	polymicrobial infection	group 6	4	5	6	
Grade of pyuria	± (5-9 WBCs/HPF)		1	2		NS <sup>2)</sup>
	+ (10-29 WBCs/HPF)		3	3	4	
	++		3	7	3	
	+++		12	14	14	
Grade of bacteriuria (CFU/ml)	10 <sup>4</sup> -10 <sup>6</sup>		4	9	5	NS <sup>2)</sup>
	10 <sup>6</sup> -10 <sup>7</sup>		15	17	16	
Symptom	+		10	14	14	NS <sup>1)</sup>
	-		9	12	7	

<sup>1)</sup>χ<sup>2</sup> test

<sup>2)</sup>H test

NS: not significant

Table 4. MICs of biapenem and imipenem for clinical isolates

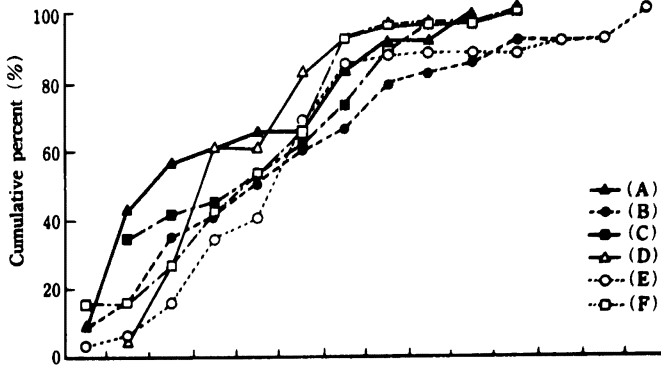
Organism	No. of strains	Drug	Range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	Geometric mean MIC	Mode	U test
GPB <sup>a)</sup>	30	BIPM	0.025->100	3.13	25	2.35	3.13	p<0.01
		IPM	0.025->100	0.78	3.13	0.78	0.78	
GNR <sup>b)</sup>	51	BIPM	0.025->100	0.10	1.56	0.20	0.05	p<0.01
		IPM	0.05->100	0.20	1.56	0.43	0.20	
Total	81	BIPM	0.025->100	0.39	12.5	0.51	0.05	NS
		IPM	0.025->100	0.39	3.13	0.55	0.20	

<sup>a)</sup>GPB: Gram-positive bacteria

<sup>b)</sup>GNR: Gram-negative rods

NS: not significant

BIPM: biapenem, IPM: imipenem



MICs of Treatment group	MIC (µg/ml)														Total	H test	
	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100			
BIPM	L (A)	2	8	3	1	1		4	2		2					23	NS
	H (B)	3	2	6	2	3	3	2	4	1	1	2			3	32	
	C (C)		9	2	1	2	2	3	4	2		1				26	
IPM	L (D)		1	5	8		5	2	1			1				23	NS
	H (E)	1	1	3	6	2	9	5	1				1		3	32	
	C (F)	4		3	4	3	3	7	1			1				26	

BIPM: biapenem, IPM: imipenem  
NS: not significant

Fig. 1. MIC distributions for clinical isolates (10<sup>6</sup>CFU/ml).

Table 5. Overall clinical efficacy related to the type of infection

Type of infection		Treatment group	No. of patients (percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate (%)	H test
Monomicrobial infection	group 2 (post-prostatectomy)	L	3 ( 15.8)		3		—	—
		H	3 ( 11.5)		3		—	
		C	2 ( 9.5)		1	1	—	
	group 3 (upper UTI)	L	3 ( 15.8)	1	1	1	—	—
		H	7 ( 26.9)	3	3	1	—	
		C	6 ( 28.6)	1	4	1	—	
	group 4 (lower UTI)	L	9 ( 47.4)	7	2		—	NS
		H	11 ( 42.3)	6	4	1	90.9	
		C	7 ( 33.3)	5	2		—	
subtotal	L	15 ( 78.9)	8	6	1	93.3	NS	
	H	21 ( 80.8)	9	10	2	90.5		
	C	15 ( 71.4)	6	7	2	86.7		
Polymicrobial infection	group 6 (no indwelling catheter)	L	4 ( 21.1)	1		3	—	—
		H	5 ( 19.2)	1	2	2	—	
		C	6 ( 28.6)	1	3	2	—	
Total	L	19 ( 100 )	9	6	4	78.9	NS	
	H	26 ( 100 )	10	12	4	84.6		
	C	21 ( 100 )	7	10	4	81.0		

NS: not significant

はじめ決定し、開錠後の資料の解析は、コントローラーの指導のもとに日本レダリー株式会社において行った。各解析項目の検定にはデータの尺度、性質に応じて  $\chi^2$  検定、Kruskall-Wallis の H 検定あるいは Mann-Whitney の U 検定を用いた。なお、検定における有意水準は両側 5% とした。

II. 成績

1. 供用薬剤の適合性

薬剤の含量試験の成績は、表示力価に対し試験開始前では BIPM の 150 mg 製剤が 109%、300 mg 製剤が 108%、IPM/CS の 500 mg/500 mg 製剤が IPM 量として 105%、また試験終了後では BIPM の 150 mg 製剤が 108%、300 mg 製剤が 108%、IPM/CS 500 mg/500 mg 製剤が IPM 量として 112% であり、いずれも規格 (90~120%) に合致するものであった。

2. 検診症例数

薬剤の投与が行われた症例は全体で 76 例であった

が、不適格例が 9 例、中止例が 1 例あったため、これらを除く L 群の 19 例、H 群の 26 例、C 群の 21 例を有効性の評価対象とした (Table 1)。

有効性評価からの除外の理由は Table 2 に示したが、菌数が  $10^4$  CFU/ml 未満の症例が 5 例と最も多く、ついで真菌分離例が 2 例であった。

自・他覚的副作用は投薬を行ったすべての症例で検出可能であった。また臨床検査値におよぼす影響は、投与前の臨床検査日が 3 日以上ずれた 1 例を除く L 群の 24 例、H 群の 27 例、C 群の 24 例を評価対象とした。

概括安全度は、臨床検査値におよぼす影響の評価対象とした 75 例をそのまま評価対象とした。また有用性は、有効性の評価対象から除外した 9 例と、概括安全度の評価対象から除外した 1 例を除く L 群の 20 例、H 群の 25 例、C 群の 21 例を評価対象とした。

3. 背景因子

Table 6. Relation between effects on pyuria and bacteriuria

Bacteriuria	Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on Bacteriuria
	Treatment group					
Eliminated	L		9	1	4	14 (73.7)
	H		10	3	6	19 (73.1)
	C		7	1	7	15 (71.4)
Decreased	L					0
	H				1	1 ( 3.8)
	C					0
Replaced	L			1	2	3 (15.8)
	H		1	1	2	4 (15.4)
	C		2		2	4 (19.0)
Unchanged	L		1			2 (10.5)
	H		1	1		2 ( 7.7)
	C		1		1	2 ( 9.5)
Effect on Pyuria	L		10 (52.6)	2 (10.5)	7 (36.8)	Patient total 19 26 21
	H		12 (46.2)	5 (19.2)	9 (34.6)	
	C		10 (47.6)	1 ( 4.8)	10 (47.6)	
Excellent	L		9 (47.4)			H test effect on pyuria: NS effect on bacteriuria: NS
	H		10 (38.5)			
	C		7 (33.3)			
Moderate	L		6 (31.6)			
	H		12 (46.2)			
	C		10 (47.6)			
Poor	L		4 (21.2)			
	H		4 (15.4)			
	C		4 (19.0)			

NS: not significant

有効性の評価対象とした症例における各種背景因子を3群間で比較した成績をTable 3に示したが、いずれの項目に関しても有意差を認めなかった。

また原因菌分布も3群間に有意差を認めず、いずれの群でも *Enterococcus faecalis* が多く分離されていた。さらに原因菌に対するBIPMとIPMのMICは、L群から分離された23株全株、H群から分離された33株中32株、C群から分離された30株中26株について測定されたが、Fig. 1に示したようにBIPMのMIC分布(A:B:C)、IPMのMIC分布(D:E:F)のいずれに関しても3群間に有意差を認めなかった。これらの結果からL群、H群、C群はほぼ対等な集団であり、3群の比較は可能と考えられた。

#### 4. 分離菌に対するMIC

薬剤投与群に関係なく、投与前の尿中から分離され

たグラム陽性菌30株とグラム陰性菌51株に対する両剤のMICは、Table 4に示したようにグラム陽性菌に対してはIPMが、グラム陰性菌に対してはBIPMが有意に優れていた。

#### 5. 臨床効果

##### 1) 総合臨床効果

UTI薬効評価基準に従って判定した総合臨床効果は、Table 5に示したようにL群の19例では著効9例(47.4%)、有効6例(31.6%)、著効と有効をあわせた有効率(以下有効率)は78.9%、H群の26例では著効10例(38.5%)、有効12例(46.2%)、有効率84.6%、C群の21例では著効7例(33.3%)、有効10例(47.6%)、有効率81.0%と3群間に有意差を認めなかったが、H群の有効率はL群よりわずかに高かった。

Table 7. Bacteriological response to the treatment

Isolates	L			H			C			$\chi^2$ test	
	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted		
GPB	<i>S. aureus</i>						2	2			
	<i>S. epidermidis</i>	1	1		1	1	3	3			
	<i>S. haemolyticus</i>						1	1			
	<i>S. warneri</i>						1	1			
	<i>S. simulans</i>						5	5			
	<i>E. faecalis</i>	6	5	1	6	6					
	<i>E. faecium</i>				2		2				
	<i>E. avium</i>				1	1					
Subtotal	7	6	1	10	8 (80.0)	2	13	13 (100)	0	NS	
GNR	<i>E. coli</i>	6	6		2	2		5	5		
	<i>C. freundii</i>	2	2								
	<i>K. pneumoniae</i>	3	3		2	2	1	1			
	<i>E. cloacae</i>	2	2		4	4					
	<i>Enterobacter</i> spp.						1	1			
	<i>S. marcescens</i>				4	4	2	2			
	<i>P. mirabilis</i>				2	2	1	1			
	<i>P. vulgaris</i>				1	1	1	1			
	<i>P. rettgeri</i>				1	1					
	<i>P. aeruginosa</i>	2	1	1	3	2	1	3	1	2	
	<i>A. calcoaceticus</i>				2	2		2	2		
	<i>A. odorans</i>	1	1								
	<i>F. meningosepticum</i>				1	1					
	<i>F. indologenes</i>				1	1					
GNR							1	1			
Subtotal	16	15 (93.8)	1	23	22 (95.7)	1	17	15 (88.2)	2	NS	
Total	23	21 (91.3)	2	33	30 (90.9)	3	30	28 (93.3)	2	NS	

GPB: gram-positive bacteria

GNR: gram-negative rods

NS: not significant

Table 8-1. Relation between MIC and bacteriological response (No. of strains eradicated/No. of strains isolated)

Isolate	Treatment group	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) $10^4\text{CFU/ml}$														Total	
		0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100		Not done
<i>S. aureus</i>	L																
	H																
	C	2/2															2/2
<i>S. epidermidis</i>	L							1/1									1/1
	H	1/1															1/1
	C	1/1			1/1		1/1										3/3
<i>S. haemolyticus</i>	L																
	H																
	C							1/1									1/1
<i>S. warneri</i>	L																
	H																
	C	1/1															1/1
<i>S. simulans</i>	L																
	H																
	C							1/1									1/1
<i>E. faecalis</i>	L							2/3	2/2		1/1						5/6
	H							1/1	3/3		1/1	1/1					6/6
	C							2/2	2/2	1/1							5/5
<i>E. faecium</i>	L																
	H														0/2		0/2
	C																
<i>E. avium</i>	L																
	H																
	C									1/1							1/1
subtotal	L							3/4	2/2		1/1						6/7
	H	1/1						1/1	3/3	1/1	1/1	1/1			0/2		8/10
	C	4/4				1/1	2/2	5/5	1/1								13/13
<i>E. coli</i>	L	2/2	4/4														6/6
	H		1/1	1/1													2/2
	C			3/3	1/1											1/1	5/5
<i>C. freundii</i>	L	2/2															2/2
	H																
	C																
<i>K. pneumoniae</i>	L			3/3													3/3
	H		1/1	1/1													2/2
	C				1/1												1/1
<i>E. cloacae</i>	L		2/2														2/2
	H	1/1		2/2												1/1	4/4
	C																
<i>Enterobacter</i> spp.	L																
	H																
	C														1/1		1/1



Table 8-2. Relation between MIC and bacteriological response (No. of strains eradicated/No. of strains isolated)

Isolate	Treatment group	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) 10 <sup>6</sup> CFU/ml													Not done	Total		
		0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	>100				
<i>S. marcescens</i>	L																	
	H						2/2	1/1	1/1									4/4
	C					1/1		1/1										2/2
<i>P. mirabilis</i>	L																	
	H	1/1		1/1														2/2
	C															1/1		1/1
<i>P. vulgaris</i>	L																	
	H			1/1														1/1
	C					1/1												1/1
<i>P. rettgeri</i>	L																	
	H					1/1												1/1
	C																	
<i>P. aeruginosa</i>	L					0/1					1/1							1/2
	H					2/2	0/1											2/3
	C						0/1	0/1				1/1						1/3
GNR	L																	
	H				2/2													2/2
	C				2/2													2/2
<i>A. odorans</i>	L					1/1												1/1
	H																	
	C																	
<i>F. meningosepticum</i>	L																	
	H													1/1				1/1
	C																	
<i>F. indologenes</i>	L																	
	H														1/1			1/1
	C																	
GNR	L																	
	H																	
	C															1/1		1/1
subtotal	L	2/2	8/8	3/3	1/1	0/1					1/1							15/16
	H	2/2	2/2	6/6	2/2	3/3	2/3	1/1	1/1			1/1			1/1	1/1		22/23
	C			3/3	4/4	2/2	0/1	1/2				1/1				4/4		15/17
Total	L	2/2	8/8	3/3	1/1	0/1			3/4	2/2		2/2						21/23
	H	3/3	2/2	6/6	2/2	3/3	2/3	2/2	4/4	1/1	1/1	2/2			1/3	1/1		30/33
	C	4/4		3/3	4/4	3/3	2/3	6/7	1/1			1/1				4/4		28/30

総合臨床効果判定の指標とした膿尿および細菌尿に対する効果の関係は Table 6 に示したが、膿尿に対する効果、細菌尿に対する効果のいずれも 3 群間に有意差を認めなかった。

## 2) 細菌学的効果

細菌学的効果は Table 7 に示したように、L 群から分離された 23 株中 21 株 (91.3%)、H 群から分離さ

れた 33 株中 30 株 (90.9%)、C 群から分離された 30 株中 28 株 (93.3%) が消失したが、細菌消失率に関して 3 群間に有意差を認めなかった。

これをグラム陽性菌とグラム陰性菌に分けて検討した場合にも、いずれに対しても 3 群間に有意差を認めなかったが、グラム陽性菌の消失率は C 群において L 群と H 群よりわずかに高く、逆にグラム陰性菌の

消失率はL群とH群においてC群よりわずかに高かった。

MICと細菌学的効果との関係はTable 8に示したように、消失しなかった株はL群ではMICが0.39  $\mu\text{g/ml}$ と1.56  $\mu\text{g/ml}$ の各1株、H群では0.78  $\mu\text{g/ml}$ の1株と>100  $\mu\text{g/ml}$ の2株、C群では0.78  $\mu\text{g/ml}$ と1.56  $\mu\text{g/ml}$ の各1株であり、MICと細菌消失率の間には明確な関係は見出せなかった。なお、MICが>100  $\mu\text{g/ml}$ 以上の株はH群にのみ3株認められ、このうち2株は*Enterococcus faecium*であり、ともに消失しなかったが、*Flavobacterium indologenes*の1株は消失した。

### 3) 投薬後出現細菌

投薬後の尿中にあらたに出現した細菌および真菌はTable 9に示したように、L群では6例(31.6%)から9株が、H群では6例(23.1%)から7株が、またC群では7例(33.3%)から7株が認められたが、その出現頻度に関して3群間に有意差を認めず、また出現菌種の内訳に関する有意差を認めなかった。

### 4) 担当医師が判定した臨床効果

担当医師がそれぞれの基準で判定した臨床効果は、Table 10に示したように3群間に有意差を認めず、その有効率はUTI薬効評価基準により判定した際の実効率にほぼ一致していた。

Table 9. Strains appearing after treatment

Isolates		No. of strains (%)			$\chi^2$ test
		L	H	C	
GPB	<i>S. epidermidis</i>		1		NS
	<i>S. haemolyticus</i>	2		1	
	<i>S. cohnii</i>		1	2	
	<i>E. faecalis</i>	1		1	
	<i>E. faecium</i>		1	1	
	<i>E. avium</i>	1			
	subtotal	4	3	5	
GNR	<i>E. aerogenes</i>	1			NS
	<i>P. aeruginosa</i>	1			
	<i>P. putida</i>	1			
	<i>A. xylosoxidans</i>		1		
	<i>F. indologenes</i>		1	1	
	<i>X. maltophilia</i>		1		
	subtotal	3	3	1	
	Yeast	2	1	1	—
	Total	9	7	7	NS
No. of patients in whom strains appeared/Total no. of patients (%)		6/19 (31.6)	6/26 (23.1)	7/21 (33.3)	NS

NS: not significant

Table 10. Clinical efficacy assessed by the attending physician

Treatment group	No. of patients	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)	H test
L	19	8 (42.1)	7 (36.8)	3 (15.8)	1 (5.3)	78.9	NS
H	26	11 (42.3)	10 (38.5)	5 (19.2)		80.8	
C	21	7 (33.3)	10 (47.6)	3 (14.3)	1 (4.8)	81.0	

NS: not significant

## 6. 安全性

自・他覚的副作用は Table 11 に示したように、L 群の 1 例 (4.2%) に発熱が認められたのみで、H 群、C 群には 1 例も認められず、その発現頻度に関して 3 群間に有意差を認めなかった。発熱は 38 度台で初回投薬数時間後に認められ、患者と家族の希望により以後投薬を中止したところ翌日には平熱に復しており、薬剤との因果関係は「多分関係あり」と判定され

ている。

臨床検査値異常は Table 12 に示したように、L 群の 24 例中 1 例 (4.2%)、H 群の 27 例中 3 例 (11.1%)、C 群の 24 例中 2 例 (8.3%) に認められたが、その発現頻度に関して 3 群間に有意差を認めず、またいずれも軽度かつ一過性の変動であった。

概括安全度は Table 13 に示したように 3 群間に有意差を認めず、「安全」と「ほぼ安全」を合わせた安

Table 11. Clinical adverse reactions

Treatment group	Sex	Age	Type of reaction	Day of appearance	Administration	Severity of reaction	Relation to the drug	Incidence (%)	$\chi^2$ test
L	M	73	fever	starting	discontinued	+	probable	1/24 (4.2)	NS
H	-	-	-	-	-	-	-	0/28	
C	-	-	-	-	-	-	-	0/24	

NS: not significant

Table 12. Laboratory adverse reactions

Treatment group	Age	Sex	Items and changes in abnormal values	Incidence (%)	$\chi^2$ test
L	67	M	S-GOT (U/l) : 18→65→54* S-GPT (U/l) : 4→48→53*	1/24 (4.2)	NS
	70	M	Eosino. (%) : 0→14		
H	56	F	Eosino. (%) : 0→11	3/27 (11.1)	
	80	F	WBC (cell/mm <sup>3</sup> ) : 5,600→2,700→6,200*		
			Seg. (%) : 5→8→1* Stab. (%) : 57→29→70* Lympho. (%) : 28→57→22*		
C	55	M	S-GPT (U/l) : 41→50→44*	2/24 (8.3)	
	79	M	LDH (U/l) : 174→451→253*		

\*follow-up results

NS: not significant

Table 13. Global safety rating

Treatment group	No. of patients	Safe	Almost safe	Safety slightly doubtful	Not safe	H test
L	24	22 (91.7)	1 (4.2)	1 (4.2)		NS
H	27	25 (92.6)	2 (7.4)			
C	24	23 (95.8)	1 (4.2)			

NS: not significant

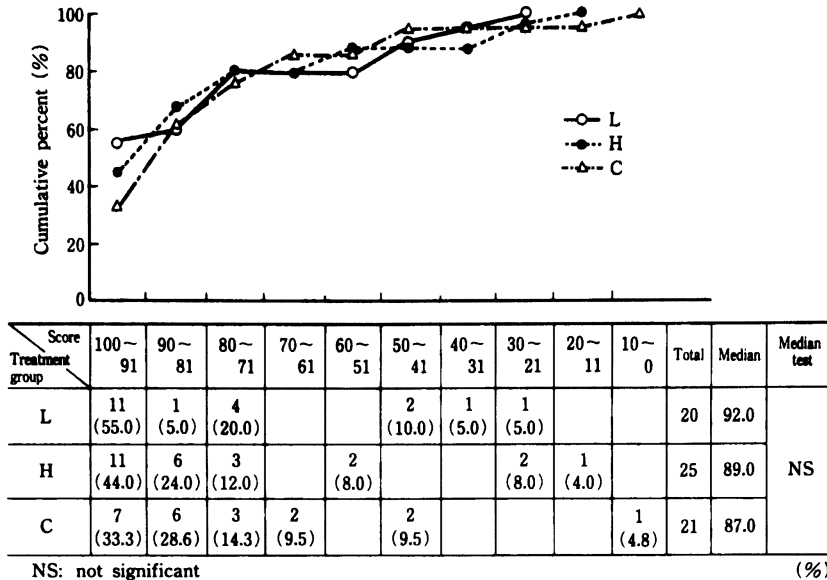


Fig. 2. Clinical value.

全率はL群で95.8%，H群とC群では100%であった。

#### 7. 有用性

臨床効果と安全性を勘案して担当医師が判定した有用性は、Fig. 2のように3群間に有意差を認めず、中央値はL群で92.0，H群で89.0，C群で87.0であった。

### III. 考 察

今回の検討で得られた総合臨床効果は、L群で78.9%，H群で84.6%，C群で81.0%の有効率であり、3群間に有意差を認めなかったが、H群においてもっとも高く、ついでC群、L群の順でありH群とL群の有効率の間には5.5%の差が認められた。

今回得られたC群の有効率を、IPM/CS開発時に複雑性尿路感染症を対象として行われた比較試験の成績<sup>10)</sup>と比較すると、今回の検討対象と同じカテーテル非留置症例に限った65例の有効率は86.2%であり、今回の成績はこれより若干低く、またmeropenem開発時に対照薬として用いられた際のカテーテル非留置例49例中87.8%<sup>6)</sup>と比較しても若干低かったが、panipenem開発時の対照薬として用いられた際のカテーテル非留置例73例中79.5%の有効率<sup>5)</sup>とほとんど同等であり、ほぼ妥当な成績であったと考えられる。

細菌消失率においても3群間に有意差は認められな

かったが、グラム陽性菌の消失率はC群においてももっとも高く、ついでL群、H群の順であった。H群の消失率がわずかではあるがL群より低かった理由は、MIC>100 μg/ml以上を示した*E. faecium* 2株がいずれもH群から分離されたためと思われる。

一方、グラム陰性菌の消失率はH群においてもっとも高く、ついでL群、C群の順であり、グラム陽性菌に対してはIPMの抗菌力がわずかに優り、グラム陰性菌に対してはBIPMの抗菌力がわずかに優るという両剤の抗菌力の特性が、細菌学的効果にもよく反映されたものと考えられる。

一方、安全性の面でも3群間に有意差は認められず、これらの成績から総合的に判断すると、複雑性尿路感染症に対するBIPMの臨床用量は1日600mg(分2)が適当と考えられた。

#### 謝 辞

本研究に参加された研究施設および担当医師を以下に示し、深甚なる謝辞を表します。

本研究に参加された研究施設および担当医師名(敬称略)

東京都立豊島病院泌尿器科: 岸 洋一, 武蔵野赤十字病院泌尿器科: 仁藤 博, トヨタ記念病院泌尿器科: 前田真一, 高山赤十字病院泌尿器科: 武田明久, 神戸大学医学部附属病院泌尿器科: 山下真寿男, 長久裕史, 神鋼病院泌尿器科: 山中 望, 川端 岳, 兵庫県立柏

原病院泌尿器科: 松下全巳, 岡山大学医学部附属病院  
泌尿器科: 竹中 皇, 香川県立中央病院泌尿器科: 朝日  
俊彦, 山田大介, 社会保険広島市民病院泌尿器科: 城  
仙泰一郎, 宇笠 智, 九州大学医学部附属病院泌尿器  
科: 久保周太, 三信会原病院泌尿器科: 原 三信, 山口  
秋人, 永田豊春, 九州労災病院泌尿器科: 伊東健治

文 献

- 1) Yoshida M, Mitsunashi S: In vitro antibacterial activity and beta-lactamase stability of the new carbapenem LJC 10,627. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 9: 625~629, 1990
- 2) Hikida M, Kawashima K, Nishiki K, Furukawa Y, Nishizawa K, Saito I, Kuwano S: Renal dehydropeptidase- I stability of LJC 10,627, a new carbapenem antibiotic. *Antimicrob. Agents Chemother.* 36: 481~483, 1992
- 3) 齋藤 玲: 新薬シンポジウム L-627, III. 吸収・分布・代謝・排泄. 第 41 回日本化学療法学会西日本支部総会 (演), 神戸, 1993
- 4) UTI 研究会 (代表: 大越正秋): UTI 薬効評価基準

- (第 3 版)。Chemotherapy 34: 408~441, 1986
- 5) 熊澤淨一, 他 (12 施設および関連施設): 複雑性尿路感染症に対する panipenem/betamipron (PAPM/BP) と imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) の臨床第 III 相比較試験。西日泌尿 54: 254~271, 1992
  - 6) 熊澤淨一, 他 (4 施設および関連施設): 複雑性尿路感染症に対する Meropenem の臨床評価, Imipenem/Cilastatin sodium を対照とした二重盲検比較試験。西日泌尿 54: 954~969, 1992
  - 7) 中川圭一, 小山 優, 早瀬 清, 今朝洞忠孝: MK-0787, MK-0791, MK-0787/MK 0791 臨床第一相試験。Chemotherapy 33 (S-4): 357~378, 1985
  - 8) 西浦常雄: 新薬シンポジウム II MK-0787/MK 0791, 臨床 2, 泌尿器科. 第 32 回日本化学療法学会西日本支部総会 (演), 岡山, 1984
  - 9) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
  - 10) 河田幸道, 他 (27 施設および関連施設): 複雑性尿路感染症に対する MK-0787/MK 0791 と Cefoperazone の比較検討。Chemotherapy 34: 536~560, 1986

## Dose-finding study on biapenem in complicated urinary tract infection

Yukimichi Kawada and Takashi Deguchi

Department of Urology, Gifu University School of Medicine, 40 Tsukasa-machi, Gifu-shi 500, Japan

Yoshio Aso and Masaya Oshi

Department of Urology, Faculty of Medicine, University of Tokyo

Sadao Kamidono and Soichi Arakawa

Department of Urology, Kobe University, School of Medicine

Hiroyuki Ohmori and Hiromi Kumon

Department of Urology, Okayama University Medical School

Joichi Kumazawa and Tetsuo Matsumoto

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyushu University

Mitsuyoshi Nakashima

Department of Pharmacology, Hamamatsu University, School of Medicine

Mitsuo Kaku

Department of Laboratory Medicine, Nagasaki University Hospital

To find the optimal dose of biapenem (BIPM), a new parenteral carbapenem, in the treatment of complicated urinary tract infection, we performed a randomized, prospective, well-controlled study using imipenem/cilastatin (IPM/CS) as the control drug. The subjects had complicated urinary tract infection with pyuria of at least 5 WBCS/HPF, bacteriuria of at least  $10^4$ CFU/ml and identifiable underlying urinary tract disease. Only hospitalized patients without indwelling catheters were enrolled in the study. Patients were randomly assigned to receive 150 mg b.i.d. of BIPM (group L), 300 mg b.i.d. of BIPM (group H) or 500 mg/500 mg b.i.d. of IPM/CS (group C) by intravenous drip infusion for 5 days. Overall clinical efficacy was evaluated on the basis of criteria proposed by the Japanese UTI Committee as "excellent", "moderate" or "poor". Excellent and moderate responses were obtained in 78.9% of 19 patients in group L, 84.6% of 26 patients in group H and 81.0% of 21 patients in group C. The differences were not statistically significant. The bacteriological eradication rates achieved were 91.3% of 23 strains in group L, 90.9% of 33 strains in group H and 93.3% of 30 strains in group C, with no statistically significant differences. Clinical adverse reactions were experienced in 4.2% of 24 patients in group L, none of 28 patients in group H and none of 24 patients in group C, with no statistically significant differences. Clinical value also was not significantly different among the three groups. From the results obtained in this study, we concluded that the optimal daily dose of BIPM in the treatment of complicated urinary tract infection is 300 mg b.i.d.