

慢性気道感染症に対する biapenem の用量比較試験成績

松本 文夫^{#1, #2}・今井 健郎・桜井 馨
神奈川県衛生看護専門学校附属病院内科*

齊藤 玲・中山 一朗・富沢磨須美
北海道大学医療技術短期大学部および関連施設

阿部 庄作・本田 泰人・関根球一郎・井上 祐二
五十嵐知文・今井 純生・渡辺 英明
札幌医科大学第三内科および関連施設

田村 昌士・小西 一樹・小原 一雄
岩手医科大学第三内科

白土 邦男・丹野 恭夫・佐藤るり子
東北大学第一内科

貫和 敏博・渡辺 彰・本田 芳宏・新妻 一直
東北大学抗酸菌病研究所内科[#]および関連施設
(*現: 東北大学加齢医学研究所呼吸器腫瘍研究分野)

小林 宏行^{#2}・押谷 浩・吉田 雅彦
杏林大学医学部第一内科および関連施設

島田 馨^{#2}・稲松 孝思・増田 義重・佐野 靖之
荒井 康男・荒井 千明・宮本 康文・田中 康子
東京大学医科学研究所感染免疫内科および関連施設

酒井 紀・柴 孝也・吉田 正樹
東京慈恵会医科大学第二内科

斎藤 篤
東京慈恵会医科大学柏病院総合内科

入交昭一郎・松岡 康夫・小花 光夫
川崎市立川崎病院内科

小田切繁樹・住友みどり・平居 義裕
萩原 恵理・天野 泰嗣
神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科

荒川 正昭・和田 光一・星野 重幸・塚田 弘樹
新潟大学医学部第二内科および関連施設

成田 亘啓・澤木 政好・三笠 桂一
奈良県立医科大学第二内科

三木 文雄
多根病院内科

副島 林造^{#2}・二木 芳人・守屋 修
川崎医科大学呼吸器内科

大泉 耕太郎・田中 雅子

久留米大学第一内科

原 耕平^{#2)}・河野 茂・古賀 宏延・賀来 満夫

朝野 和典・中富 昌夫・奥野 一裕・福島喜代康

笹山 一夫・井上 祐一・大坪 孝和

長崎大学医学部第二内科および関連施設

松本 慶蔵・永武 毅・宇都宮嘉明

真崎 宏則・田口 幹雄・隆杉 正和

長崎大学熱帯医学研究所および関連施設

那須 勝・後藤陽一郎・山崎 透

大分医科大学第二内科

斎藤 厚・普久原 浩・大湾 勤子・上原 久幸

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

山口 恵三・松本 哲哉・櫻谷 綾子

東邦大学医学部微生物学教室^{#4)}

^{#1)}: 執筆者

^{#2)}: 症例検討委員

^{#3)}: コントローラー

^{#4)}: 菌集中測定実施施設

(平成6年6月2日受付・平成6年8月18日受理)

新規注射用カルバペネム系抗生物質 biapenem (BIPM) の慢性気道感染症に対する至適用量を検討する目的で, imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) を対照薬として無作為割付けによる群間比較試験を実施した。投与量は BIPM 1日 0.3g (L群), BIPM 1日 0.6g (H群), IPM/CS 1日 1.0g (C群) とし, それぞれを2回に分け, 原則として14日間投与した。

1) 臨床効果: 著効および有効率はそれぞれ, L群 10.7% (3/28), 82.1% (23/28), H群 25.0% (6/24), 83.3% (20/24) および C群 17.4% (4/23), 78.3% (18/23) で, 3群間に有意差は認められなかったが, 著効率は H群がもっとも高い成績であった。

2) 細菌学的効果: 菌消失率は L群 76.2% (16/21), H群 81.3% (13/16) および C群 93.3% (14/15) で 3群間に有意差は認められなかった。

3) 副作用: 発現率は L群 3.6% (1/28), H群 3.8% (1/26) および C群 8.0% (2/25) で, 重篤な副作用は認められなかった。

4) 臨床検査値異常: 発現率は L群 17.9% (5/28), H群 19.2% (5/26) および C群 28.0% (7/25) で, 重篤なものはなかった。

5) 有用性: きわめて有用率および有効率はそれぞれ, L群 10.7% (3/28), 82.1% (23/28), H群 20.0% (5/25), 80.0% (20/25) および C群 16.7% (4/24), 70.8% (17/24) で, 3群間に有意差は認められなかったが, きわめて有用率は H群がもっとも高い成績であった。

以上, いずれの評価においても 3群間に有意差はなく, BIPM 1日 0.3g でも IPM/CS との間には差のない成績であるが, 著効率およびきわめて有用率は BIPM 1日 0.6g 使用群でもっとも高い成績であったことより, 慢性気道感染症に対する BIPM の臨床用量は 1日 0.6g (1回 0.3g 1日 2回) 投与が適当と考えられた。

Key words: biapenem, imipenem/cilastatin sodium, Chronic respiratory tract infection (RTI), Dose-finding study

Biapenem (BIPM) は、日本レグリー株式会社で開発された新しいカルバペネム系抗生物質で、グラム陽性菌、グラム陰性菌および嫌気性菌に対して幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌活性を示し、その抗菌作用は殺菌的である¹⁾。特に、*Pseudomonas aeruginosa* を含むブドウ糖非酵菌に対しては imipenem (IPM) や第三世代セファロスポリン系抗生物質を凌ぐ抗菌活性を示し、またグラム陽性菌に対しても IPM に次ぐ抗菌活性を示している。また、嫌気性菌に対しても IPM と同等の抗菌活性を示している²⁾。本剤は種々の細菌が産生する β -ラクタマーゼに対してもきわめて安定であるため同酵素の産生菌に対しても強い抗菌力を有する³⁾。

本剤は、主に腎臓に存在し IPM 等のカルバペネム系抗生物質を分解することが知られている Dehydropeptidase-I (DHP-I) にきわめて安定であり⁴⁾、中枢神経系への影響がきわめて少なく⁵⁾、また各種病原菌によるマウス感染治療実験において優れた効果が報告されている⁶⁾。

本剤は 1990 年 4 月から 7 月まで臨床第 I 相試験が実施され、血漿中半減期は約 1 時間であり、尿中回収率は 60~65% であった。反復投与試験において蓄積性は認められなかった⁷⁾。さらに 1990 年 11 月より前期第 II 相臨床試験が実施され、呼吸器感染症に対する有用性が示唆された。すなわち、内科領域で検討された 42 例の有効率は 97.6% (41/42) であり、このうち肺炎・肺化膿症 25 例の有効率は 96.0% (24/25)、慢性気道感染症 13 例の有効率は 100% であった。これら呼吸器感染症の臨床効果を 1 日投与量別にみると、300 mg で 3/3、600 mg で 96.7% (29/30)、1,200 mg で 2/2 であった。また慢性気道感染症についてみると、400 mg 以下で 1/1、600 mg で 100% (10/10)、1,200 mg で 2/2 であった。

これらのことから今回我々は、慢性気道感染症に対する本剤の至適投与量を客観的に評価する目的で、前期第 II 相臨床試験の主な投与量である 1 日 0.3 g 投与群および 1 日 0.6 g 投与群と、対照薬として imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) の 1 日 1.0 g/1.0 g 投与群の 3 群で無作為割り付けによる群間比較試験を実施した。ここにその成績を報告する。

I. 対象および試験方法

1. 対象患者

1991 年 10 月から 1992 年 5 月までに全国 20 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の得られた患者を対象とした。また本試験は各施設倫理委員会の承認を得た後行われた。対象

疾患は慢性気道感染症の急性増悪で、膿性痰の喀出、発熱、CRP 陽性化、白血球増多、胸部レ線所見など感染症状が明確な入院患者とした。原則として年齢は 16 歳以上とし、性別は問わなかった。ただし、下記のいずれかの条件に該当する患者は対象から除外した。

(1) BIPM および IPM/CS の両薬剤またはいずれか一方の薬剤に対し、皮内反応が陽性の症例

(2) β -ラクタム系 (カルバペネム系、セフェム系およびペニシリン系など) 抗菌剤にアレルギーの既往のある症例

(3) 重篤または進行性の基礎疾患・合併症を有し、抗菌剤の有効性、安全性の判定が困難な症例

(4) 重篤な心・肝または腎機能 (Ccr 50 ml/min 未満) 障害を有する症例

(5) きわめて重症で予後が不良と推測される症例

(6) 今回の発病 (エピソード) に対し、BIPM もしくは IPM/CS を投与していた症例

(7) BIPM および IPM に耐性な菌種による感染症で、感受性の面から治験薬剤の効果が期待し難い症例 (*Xanthomonas maltophilia* など)

(8) 治験開始前に他の化学療法が施行され、すでに症状が改善しつつある症例

(9) てんかん等の中枢神経障害を有する症例

(10) 妊婦・授乳婦または妊娠している可能性のある症例

(11) 高齢のため薬効評価に影響すると考えられる障害を有するか、あるいは有することが予測される症例

(12) その他、治験担当医師が不適当と判断した症例

2. 治験薬剤および投与方法

治験薬剤は、

L 群: BIPM 1 日 0.3 g 投与群

H 群: BIPM 1 日 0.6 g 投与群

C 群: IPM/CS 1 日 1.0 g/1.0 g 投与群

の 3 群とし、1 バイアル中に L 群では BIPM 0.15 g を、H 群では 0.3 g を、C 群では IPM/CS 0.5 g/0.5 g を含有するものとした。これらの治験薬剤のうち、L 群と H 群は同一のバイアルを使用し、外観上識別不能とした。いずれの薬剤も 1 症例分として 29 バイアル (各群 2 バイアルを 1 日分として投薬用 14 日分と予備 1 バイアル) を収容箱に納め、コントローラーにより厳封された。いずれの薬剤も「BIPM・IPM D.F. (慢気) ○組○番」と表示し、外観上識別不能

とした。治験担当医師は患者の受付順に薬剤収容箱記載の番号順に投与することとした。用法・用量は1回1バイアルを1日2回点滴静注とし、投与期間は14日間連続投与を原則としたが、治験担当医師が治癒のため投与不要と判断した場合は中止してよいこととした。ただし、無効と判断し投与を中止する場合も最低3日間(6バイアル)使用することとした。また、重篤な副作用、検査値異常の出現、症状・所見の増悪および除外すべき条件が投与開始後判明した場合などにより治験担当医師が必要と判断すればただちに中止してよいこととした。

なお、治験の開始に先立ち治験の目的および方法、予期される効果および危険性などについて十分説明し、本人または家族の同意を文書あるいは口頭で得た。

3. 薬剤の割付けおよび含量試験

治験薬剤は、L群、H群、C群各1症例ずつの3症例を1組としコントローラーにより無作為に割付けがなされた。割付けたキーコードは、治験終了までコントローラーが保管した。

なお、割付け後および治験終了後に、コントローラーが無作為に抽出した各薬剤標本について含量試験を国立予防衛生研究所において行い、いずれの治験薬剤とも規格に適合したものであることが確認された。

4. 併用薬剤

治験薬剤投与中に、他の抗菌剤、副腎皮質ステロイド剤、ヒト免疫グロブリン製剤、G-CSF製剤は併用しないこととし、非ステロイド性消炎鎮痛剤、消炎解熱剤、解熱剤も原則として併用を禁止した。

5. 症状・所見の観察および臨床検査

1) 自覚症状、他覚所見

観察項目および基準は下記の通りとし、原則として毎日行うこととしたが、少なくとも投与剤、投与開始3日後、7日後および14日後に実施することとした。

- ① 体温: 原則として1日4回測定(実測値)する。ただし、解熱すれば1日2回測定でもよい。
- ② 咳嗽: # (睡眠が障害される程度)、+(あり)、-(なし)の3段階
- ③ 喀痰量: 卍 (≥ 100 ml/日), # ($100 > \sim \geq 50$ ml/日), + ($50 > \sim \geq 10$ ml/日), - (なし)の5段階(ただし、mlで記載してもよい。)
- ④ 喀痰性状: P (膿性), PM (膿粘性), M (粘性)の3段階
- ⑤ 呼吸困難: # (起坐呼吸), +(あり), -(なし)の3段階

- ⑥ 胸痛: +(あり), -(なし)の2段階
- ⑦ 胸部ラ音: #, +, -の3段階
- ⑧ チアノーゼ: +(あり), -(なし)の2段階
- ⑨ 脱水症状: +(あり), -(なし)の2段階
- ⑩ その他の症状については、具体的に記載する。

2) 副作用

本治験開始後に生じた随伴症状について、その症状、程度、発現日、処置、転帰を調査し、薬剤との因果関係について判定した。

3) 臨床検査

項目および実施時期を Table 1 に示した。

薬剤投与後に臨床上有意と考えられる異常値が認められた場合には、正常値に復するまで、可能な限り追跡調査することとした。なお、異常変動の判定は日本化学療法学会副作用判定基準検討委員会報告(案)に従うこととした。

4) 細菌学的検査

投与前、投与開始3日後、7日後および14日後(投与中止・終了時)に各施設の方法により喀痰中の菌分離を行い、起炎菌と交代菌の把握に努めた。そのうち、起炎菌と交代菌と推定される菌について、再同定と共にBIPMおよびIPMに対するMIC測定(日本化学療法学会標準法⁹⁾により 10^6 CFU/mlで測定)を東邦大学附属大森病院検査部1部微生物で集中的に行った。

6. 判定項目および基準

1) 治験担当医師による判定

治験担当医師は薬剤投与開始前、中止時点あるいは投与14日後に下記の項目について判定した。この場合、各施設内で治験実施責任医師を含む複数医師により十分検討のうえ、判定することとした。

(1) 感染症重症度

1: 軽症, 2: 中等症, 3: 重症

(2) 臨床効果

自他覚症状、体温、胸部X線写真およびその他の検査所見の推移をもとに次の分類で判定した。

1: 著効, 2: 有効, 3: やや有効, 4: 無効, 5: 判定不能

(3) 細菌学的効果

起炎菌の消長をもとに次の分類で判定した。

1: 消失, 2: 減少または部分消失, 3: 菌交代, 4: 不変, 5: 不明

(4) 安全性

副作用(随伴症状)および臨床検査値の推移をもとに次の分類で判定した。

1: 安全である, 2: ほぼ安全である, 3: やや問題がある, 4: 問題がある, 5: 判定不能

Table 1. Items and schedule of laboratory test

Item	Before	Day 3	Day 7	Day 14
Chest X-ray	●			●
Bacteriological examination	●	●	●	●
Arterial blood gas	●	○	○	●
CRP	●	●	●	●
Erythrocyte sedimentation rate	●	●	●	●
Cold hemagglutinin	○			○
Mycoplasma antibody	○			○
Chlamydia antibody	○			○
RBC	●	○	○	●
Hemoglobin	●	○	○	●
Hematocrit	●	○	○	●
WBC	●	●	●	●
Differential count	●	●	●	●
Platelet count	●	○	○	●
Prothrombin time	○	○	○	○
s-GOT	●	○	●	●
s-GPT	●	○	●	●
Alkaline phosphatase	●	○	●	●
Bilirubin (total, dire)	●	○	●	●
LDH	●	○	●	●
γ-GTP	●	○	●	●
LAP	●	○	●	●
BUN	●	○	●	●
Serum creatinine	●	○	●	●
Urinary protein	●	○	○	●
Urinary glucose	●	○	○	●
Urobilinogen	●	○	○	●
NAG	○	○	○	○
β ₂ -microglobulin	○	○	○	○
Urinary sediment	●	○	○	●
Serum electrolyte	●	○	○	●
Coombs' test	●	○	○	●

●: Essential, ○: Insofar as possible

(5) 有用性

臨床効果および安全性をもとに Table 2 の基準で判定した。

2) 症例検討委員会による検討

症例の採否, 疾患の分類, 重症度, 臨床効果, 細菌学的効果, 安全性および有用性の判定などについて検討し, 問題点については治験担当医師および治験実施責任医師に問合わせ協議した。

7. 開鍵およびデータ解析

本治験終了後, 症例検討委員会にて調査表記載内容, 問い合わせ結果を確認し解析対象症例の固定を行い, その後コントローラーが開鍵した。検定方法は主にノンパラメトリック法による H-検定, χ^2 -検定を

用いた。有意水準は両側 5%とした。

II. 試験成績

1. 症例の内訳

Table 3 に示したように総投与症例は 81 例 (L 群 28 例, H 群 28 例, C 群 25 例) でこのうち不適格例 6 例を除いた 75 例を臨床効果の解析対象例とした。不採用症例を Table 4 に示した。副作用の解析対象症例は 79 例, 臨床検査値異常の解析対象症例は 79 例, 有用性の評価は, 副作用にて投与を中止した 2 例を加え 77 例を解析対象症例とした。

2. 背景因子

臨床効果解析対象症例 75 例の背景因子を 3 群間で比較し Table 5 に示した。

Table 2. Criteria for evaluation of usefulness

Side effects and/or Abnormal laboratory findings		Clinical efficacy				
		excellent	good	fair	poor	unevaluable
No		‡	+	±	-	?
Yes	mild	+	+	±	-	?
	moderate	±	±	-	-	-
	severe	-	-	-	-	-

‡: very useful, +: useful, ±: slightly useful, -: useless, ?: unevaluable

Table 3. Case distribution

Total number of patients				Number of patients excluded		Number of patients evaluated	
				L	Total	L	Total
L 28 H 28 C 25 Total 81	Clinical efficacy	L	0	L	28		
		H	4	H	24		
		C	2	C	23		
		Total	6	Total	75		
Side effects	L	0	L	28			
	H	2	H	26			
	C	0	C	25			
	Total	2	Total	79			
Abnormal laboratory findings	L	0	L	28			
	H	2	H	26			
	C	0	C	25			
	Total	2	Total	79			
Usefulness	L	0	L	28			
	H	3	H	25			
	C	1	C	24			
	Total	4	Total	77			

L: BIPM 0.3 g/day

H: BIPM 0.6 g/day

C: IPM/CS 1.0 g/day

BIPM: biapenem, IPM/CS: imipenem/cilastatin sodium

Table 4. Reason for exclusion from evaluation of clinical efficacy

Reason	L	H	C
Ineligible disease		1	1
Severe underlying disease		2	
Discontinuation due to side effect		1	1
Total	0	4	2
Statistical analysis (χ^2 -test)	NS ($p=0.472$)		

NS: not significant

Table 5-1. Background data of patients

Item		L	H	C	Statistical analysis
Sex	male	17	19	13	NS ^{a)} (p=0.214)
	female	11	5	10	
Age (Year)	20~29	1		1	NS ^{b)} (p=0.173)
	30~39	1	1	1	
	40~49	2	3	3	
	50~59		3	2	
	60~69	5	6	7	
	70~79	14	7	7	
	80~	5	4	2	
Body weight (kg)	~39	6	3	6	NS ^{a)} (p=0.419)
	40~49	11	6	6	
	50~59	8	6	8	
	60~69	2	5	3	
	70~79				
	80~		1		
	unknown	1	3		
Severity	mild	5	2	5	NS ^{b)} (p=0.435)
	moderate	23	22	18	
	severe				
Underlying disease and/or complication	no	5	3	7	NS ^{a)} (p=0.288)
	yes	23	21	16	
Pretreatment with antibiotics	no	22	17	18	NS ^{a)} (p=0.637)
	yes	5	7	5	
	unknown	1			
Concomitant drug	no	10	7	9	NS ^{a)} (p=0.765)
	yes	18	17	14	
Duration of treatment (days)	<3				NS ^{b)} (p=0.462)
	3~6	1	1	1	
	7~13	12	6	9	
	14~	15	17	13	
Body temperature (°C)	<37	6	12	7	NS ^{b)} (p=0.584)
	37~<38	14	4	10	
	38~<39	7	6	5	
	39	1	2	1	
Cough	-			3	* ^{b)} (p=0.024)
	+	16	13	16	
	≠	12	11	4	
Volume of sputum	-	1	1	1	NS ^{a)} (p=0.679)
	+	6	3	9	
	≠	14	14	8	
	≠≠	5	3	3	
	≠≠≠	2	2	2	
	unknown		1		

a) χ^2 -test, b) H-test

NS: not significant

Table 5-2. Background data of patients

Item		L	H	C	Statistical analysis
Property of sputum	-	1	1	1	NS ^{a)} (p=0.896)
	mucous	1	1	2	
	mucous purulent	10	6	9	
	purulent	16	16	11	
Dyspnea	-	13	10	10	NS ^{a)} (p=0.996)
	+	8	9	8	
	≠	7	5	5	
Chest pain	-	24	21	22	NS ^{a)} (p=0.488)
	+	4	3	1	
Rales	-	6	6	3	NS ^{a)} (p=0.841)
	+	13	12	16	
	≠	9	6	4	
Dehydration	-	24	18	22	NS ^{a)} (p=0.135)
	+	4	6	1	
Cyanosis	-	25	22	22	NS ^{a)} (p=0.704)
	+	3	2	1	
WBC (/mm ³)	< 8,000	8	4	6	NS ^{a)} (p=0.812)
	8,000~<12,000	14	11	10	
	12,000~<20,000	6	6	5	
	20,000≤		1	1	
	unknown		2	1	
ESR (mm/h)	< 19	3	4	5	NS ^{a)} (p=0.850)
	20~<39	5	1	4	
	40~<59	4	4	3	
	60≤	10	8	6	
	unknown	6	7	5	
CRP	-	1			NS ^{a)} (p=0.165)
	±~+	3		5	
	2+~3+	5	9	8	
	4+~	18	13	8	
	unknown	1	2	2	
PaO ₂	≥80	5	3	1	NS ^{a)} (p=0.258)
	<80~ 60	4	10	7	
	<60~ 40	7	3	7	
	<40	1	2		
	unknown	11	6	8	
PaCO ₂	<49	13	16	12	NS ^{a)} (p=0.652)
	49≤	5	2	4	
	unknown	10	6	7	

^{a)}χ²-test, ^{b)}H-test

NS: not significant

1) 性別, 年齢, 体重

性別, 年齢および体重において, 3群間に有意な偏りは認められなかった。

2) 重症度, 基礎疾患・合併症, 併用薬

重症度, 基礎疾患・合併症, 併用薬の有無および直

前の化学療法の有無について3群間に有意な偏りは認められなかった。

3) 投与前の症状・所見, 臨床検査値

咳嗽を除く体温, 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3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

起炎菌が確定された症例は52例であった。単独菌感染はL群20例, H群15例, C群14例であった。複数菌感染はL群1例, H群1例, C群1例であった。起炎菌と確定された29株についてMIC測定が行われたが, 3群間に有意な偏りは認められなかった (Table 6)。

3. 臨床効果

1) 臨床効果

臨床効果をTable 7に示した。著効率および有効率はそれぞれ, L群10.7% (3/28), 82.1% (23/28), H群25.0% (6/24), 83.3% (20/24) およびC

群17.4% (4/23), 78.3% (18/23) であり, 3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別に層別した臨床効果をTable 8に示した。軽症例の有効率はL群4/5, H群1/2 およびC群3/5で, 3群間に有意差は認められなかった。中等症ではL群82.6% (19/23), H群86.4% (19/22) およびC群83.3% (15/18) で3群間に有意差は認められなかった。

3) 起炎菌別臨床効果

起炎菌の確定した症例での臨床効果をTable 9に示した。有効率はL群76.2% (16/21), H群80.0% (12/15) およびC群73.3% (11/15) であった。

4) 細菌学的効果

Table 6. Background susceptibility of causative organism

Tested drug	Treatment Group	MIC ($\mu\text{g/ml}$)													Total	Statistical analysis χ^2 -test
		≤ 0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100		
BIPM	L	4		1	2	4	1								12	NS ($p=0.381$)
	H	2	1	1	2	3								9		
	C	4		1			2	1						8		
IPM/CS	L	4				1	4	2	1					12	NS ($p=0.580$)	
	H	2	1	1		1	2	2		1			9			
	C	3		1	1			2			1		8			

BIPM: biapenem, IPM/CS: imipenem cilastatin sodium

Table 7. Clinical efficacy

Drug	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)	Statistical analysis	
							χ^2 -test	H-test
L	28	3	20	4	1	23/28 (82.1)	NS ($p=0.675$)	NS ($p=0.610$)
H	24	6	14	4		20/24 (83.3)		
C	23	4	14	5		18/23 (78.3)		

Table 8. Clinical efficacy (classified by severity)

Severity	Drug	Total	Excellent	Good	Fair	Poor	Unevaluable	Efficacy rate (%)	Statistical analysis	
									χ^2 -test	H-test
Mild	L	5		4	1			4/5 (80.0)	NS ($p=0.687$)	NS ($p=0.709$)
	H	2		1	1			1/2 (50.0)		
	C	5		3	2			3/5 (60.0)		
Moderate	L	23	3	16	3	1		19/23 (82.6)	NS ($p=0.937$)	NS ($p=0.574$)
	H	22	6	13	3			19/22 (86.4)		
	C	18	4	11	3			15/18 (83.3)		
Severe	L							0/0		
	H							0/0		
	C							0/0		

Table 9. Clinical efficacy (classified by causative organism)

Causative organism		Drug	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown	Efficacy rate (%) [*]	Statistical analysis (χ^2 -test)
Monomicrobial infection	<i>S. aureus</i>	L	1		1				100	
		H C	1		1				100	
	<i>S. pneumoniae</i>	L	6	1	5				100	
		H	2	2					100	
		C	1	1					100	
	<i>Corynebacterium</i> sp.	L	1		1				100	
		H								
		C								
	<i>B. catarrhalis</i>	L	1		1				100	
		H	2		1	1			50	
C		1		1				100		
<i>M. lacunata</i>	L							0		
	H					1				
	C	1								
<i>H. influenzae</i>	L	4		3	1			75		
	H	6	1	4	1			83.3		
	C	3		3				100		
<i>P. aeruginosa</i>	L	8		4	3	1		50		
	H	2		1	1			50		
	C	4		3	1			75		
<i>A. calcoaceticus</i>	L									
	H									
	C	1			1			0		
<i>P. vulgaris</i>	L	1		1				100		
	H									
	C	1		1				100		
<i>P. putida</i>	L									
	H									
	C	1			1			0		
Sub total		L	20	1	14	4	1		75	NS ($p=0.909$)
		H	14	3	8	3			78.6	
		C	14	1	9	4			71.4	
Polymicrobial infection	<i>E. coli</i> + <i>B. catarrhalis</i>	L								
		H								
		C	1	1					100	
<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	L	1	1					100		
	H									
	C									
<i>S. aureus</i> + <i>H. influenzae</i>	L									
	H	1	1					100		
	C									
Sub total		L	1	1					100	
		H	1	1					100	
		C	1	1					100	
Total		L	21	2	14	4	1		76.2	NS ($p=0.911$)
		H	15	4	8	3			80.0	
		C	15	2	9	4			73.3	

^{*}(excellent+good)/total

Table 10. Bacteriological efficacy (classified by causative organism)

Causative organism		Drug	No. of cases	Eradicated	Partially eradicated or decreased	Replaced	Unchanged	Eradication rate (%) ^a	Statistical analysis (χ^2 -test)
Monomicrobial infection	<i>S. aureus</i>	L							
		H	1	1				100	
		C	1	1				100	
	<i>S. pneumoniae</i>	L	6	5		1		100	
		H	2	2				100	
		C	1	1				100	
	<i>Corynebacterium</i> sp.	L							
		H	1	1				100	
		C							
	<i>B. catarrhalis</i>	L	1	1				100	
H		2	1		1		100		
C		1	1				100		
<i>M. lacunata</i>	L								
	H								
	C	1			1		100		
<i>H. influenzae</i>	L	4	3	1			75		
	H	6	4	1		1	66.7		
	C	3	3				100		
<i>P. aeruginosa</i>	L	8	4	1		3	50		
	H	3	2			1	66.7		
	C	4	3			1	75		
<i>A. calcoaceticus</i>	L								
	H								
	C	1	1				100		
<i>P. vulgaris</i>	L	1	1				100		
	H								
	C	1	1				100		
<i>P. putida</i>	L								
	H								
	C	1				1	100		
Sub total		L	20	14	2	1	3	75	NS ($p=0.833$)
		H	15	11	1	1	2	80	
		C	14	11		2	1	92.9	
Polymicrobial infection	<i>E. coli</i> + <i>B. catarrhalis</i>	L							
		H							
		C	1	1				100	
	<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	L	1	1				100	
		H							
		C							
<i>S. aureus</i> + <i>H. influenzae</i>	L								
	H	1	1				100		
	C								
Sub total		L	1	1				100	
		H	1	1				100	
		C	1	1				100	
Total		L	21	15	2	1	3	76.2	NS ($p=0.830$)
		H	16	12	1	1	2	81.3	
		C	15	12		2	1	93.3	

^a(eradicated + replaced) / total

起炎菌が確定された52例の細菌学的効果をTable 10に示した。菌消失率はL群76.2% (16/21), H群81.3% (13/16)およびC群93.3% (14/15)で、3群間に有意差は認められなかった。

5) 臨床症状・所見および臨床検査値の改善度

臨床症状・所見および臨床検査値に関する改善度を投与開始3日後, 7日後および14日後において比較検討したが, いずれの項目および時期においても3群間に有意差は認められなかった。

4. 安全性

1) 副作用

副作用解析対象症例79例における発現頻度およびその内容をTable 11に示した。副作用はL群で28例中1例(3.6%), H群で26例中1例(3.8%)およびC群で25例中2例(8.0%)に認められたが, 3群間に有意差は認められなかった。副作用の内訳はL群で発疹・痒疹感, H群で発熱, C群で発疹・痒疹感, 発熱が各々1例であった。

2) 臨床検査値異常

臨床検査値解析対象症例79例における検査値異常変動例をTable 12に示した。異常変動はL群で28例中5例(17.9%), H群で26例中5例(19.2%)およびC群で25例中7例(28.0%)に認められたが,

3群間に有意差は認められなかった。異常が認められた項目は, 好酸球増多の血液像, GOT, GPT, Al-Pなどの上昇の肝機能に関するものが大部分で, いずれも既存のβ-ラクタム剤に認められるものであり, その程度も重篤なものは認められなかった。なお, これらの異常値は, 投与終了後追跡調査し得た症例においては, 速やかに改善または正常値に復していた。

5. 有用性

有用性解析対象症例77例の有用性をTable 13に示した。有用率はL群82.1% (23/28), H群80.0% (20/25)およびC群70.8% (17/24)で, 3群間に有意差は認められなかった。

III. 考 察

今回我々は, すでに述べたごとく前期第II相臨床試験の結果を踏まえて, 慢性気道感染症を対象として臨床用量を検討する目的で, BIPMの1日0.3g投与群, 1日0.6g投与群および対照薬としてIPM/CS 1日1.0g/1.0g投与群を加えた3群間の無作為割付けによる比較試験を実施した。

本試験の総投与例数は81例であったが, 対象外疾患, 基礎疾患重篤などの理由で6例が不採用とされ, 75例を臨床効果の解析対象症例とした。患者の背景因子では, 咳嗽の程度がL群およびH群でC群より

Table 11. Side effects

Item	L	H	C	Statistical analysis (χ^2 -test)
Eruption, itch	1		1	
Fever		1	1	
Number of patients with side effects	1 (3.6%)	1 (3.8%)	2 (8.0%)	NS ($p=0.720$)
Number of patients analyzed for side effects	28	26	25	

Table 12. Abnormal laboratory findings

Item	L	H	C	Statistical analysis (χ^2 -test)
Eosinophil ↑	2	1	3	NS ($p=0.630$)
Eosinophil ↑, GPT ↑			1	
Eosinophil ↑, GOT ↑, GPT ↑		2		
Eosinophil ↑, GOT ↑, Coombs' test			1	
Eosinophil ↑, LDH ↑, γ -GTP		1		
GOT ↑,	1		1	
GOT ↑, GPT ↑	1	1	1	
GPT ↑, Alp ↑	1			
Number of patients with abnormal laboratory findings	5 (17.9)	5 (19.2)	7 (28.0)	
Number of patients analyzed for abnormal laboratory findings	28	26	25	

Table 13. Usefulness

Drug	No. of cases	Very useful	Useful	Slightly useful	Useless	Usefulness rate* (%)	Statistical analysis	
							χ^2 -test	H-test
L	28	3	20	4	1	23/28 (82.1)	NS (p=0.590)	NS (p=0.783)
H	25	5	15	4	1	20/25 (80.0)		
C	24	4	13	6	1	17/24 (70.8)		

* (very useful + useful) / total

有意に重度であったが、その他の項目については3群間に有意差は認められず、ほぼ均等な集団であると考えられた。

臨床効果における、著効率および有効率はそれぞれ、L群10.7%、82.1%、H群25.0%、83.3%およびC群17.4%、78.3%であり、3群間に有意差は認められなかったが、H群が高い著効率および有効率を示した。

患者背景で偏りのみられた「咳嗽」についてBreslow-Day検定を行ったところ、各層と有効率の間に交互作用は認められなかった。さらにMantel-Haenszel法により各層の有効率を調整して検討したが、調整前後の有効率に差異はみられなかった。

これらから「咳嗽」の偏りの有効率への影響はほとんどないものと考えられた。

細菌学的検討では、菌消失率はL群では76.2%、H群は81.3%およびC群では93.3%であり、3群間に有意差は認められなかった。

副作用は、L群で1例、H群で1例およびC群で2例にアレルギー症状がみられたが、いずれも投与中止後症状は消失した。

臨床検査値の異常変動は、好酸球の増多、GOT、GPTの上昇が主なもので、L群で17.9%、H群19.2%およびC群28.0%であり、3群間に有意差は認められなかった。副作用、臨床検査値の異常変動ともに重篤なものはなく、また発現症状、異常変動項目も従来の β -ラクタム剤と比べて特に問題となるものはなかった。

有用率は、L群82.1%、H群80.0%およびC群70.8%であり、3群間に有意差は認められなかった。

以上、慢性気道感染症に対するBIPMの至適投与量を客観的に検討した結果、有意差は認められなかったが、1日0.6g投与群が1日0.3g投与群よりもやや高い臨床効果を示し、また著効例は1日0.6g投与群で多かった。安全性においては、1日0.6g投与群

と1日0.3g投与群での副作用、臨床検査値の異常変動の頻度は同程度と考えられた。これら臨床効果と安全性を考慮すると、本剤の慢性気道感染症に対する至適投与量は1日0.6gが妥当と考えられた。

文 献

- Goto S, Miyazaki S, Murakami K: In vitro In vivo antibacterial activities of LTC 10,627, a new carbapenem, 30th ICAAC, Atlanta, Abstract no. 900, 1990
- Ueno K, Watanabe K, Kato N, Mutoh Y, Bandoh K: In vitro activity of L-627, a new carbapenem, against anaerobic bacteria. 31st ICAAC, Chicago, Abstract no. 815, 1991
- Peterson P J, Jacobs N V, Testa R T: In vitro and in vivo activities of LJC 10,627, a new carbapenem with stability to dehydropeptidase I. Antimicrob. Agents Chemother 35: 203~207, 1991
- Harold C N, Jian-Wei G, Wei F, Nai-Xun C: In vitro activity and β -lactamase stability of LTC 10,627 Antimicrob. Agents Chemother 36: 1418~1423, 1992
- Hikida M, Kawashima K, Yoshida M, Mitsuhashi S: Inactivation of new carbapenem antibiotics by dehydropeptidase-I from porcine and human renal cortex, J. Antimicrob. Chemother 30: 129~134, 1992
- Hikida M, Masukawa Y, Nishiki K, Inomata N: Low Neurotoxicity of LJC 10,627, a novel 1 β -methyl carbapenem, Antimicrob. Agents Chemother 37: 199~202, 1993
- Nahashima M, Uematsu T, Ueno K, Nagashima S, Inaba H, Nakano M, Kosuge K, Kitamura M, Sasaki T: Phase I study of L-627, Biapenem, a new parenteral carbapenem antibiotic. Intern. J. Clin. Pharmacol., Therapy and Toxicol 31: 70~76, 1993
- 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改定について. Chemotherapy 29: 76~79, 1981

Dose-finding comparative study on biapenem in the treatment
of chronic respiratory tract infections

Fumio Matsumoto^{#1, #2}, Takeo Imai and Iwao Sakurai

Department of Internal Medicine, Kanagawa Prefectural Nursing and Hygienic School Hospital,
1-6-5 Shiomidai, Isogo-ku, Yokohama City, Kanagawa 235, Japan

Akira Saito, Ichiro Nakayama and Masumi Tomizawa

College of Medical Technology, Hokkaido University and Affiliated Hospital

Shousaku Abe, Yasuto Honda, Kyuichiro Sekine,

Yuji Inoue, Tomofumi Igarashi, Sumio Iwai

and Hideaki Watanabe

Third Department of Internal Medicine, Sapporo Medical University and Affiliated Hospitals

Masashi Tamura, Kazuki Konishi and Kazuo Obara

Third Department of Internal Medicine, Iwate Medical University

Kunio Shirato, Yasuo Tanno and Ruriko Sato

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

Toshihiro Nukiwa, Akira Watanabe, Yoshihiro Honda

and Kazunao Niizuma

Department of Internal Medicine, Research Institute for Tuberculosis and Cancer,

Tohoku University and Affiliated Hospitals

Hiroyuki Kobayashi^{#2}, Hiroshi Oshitani and Masahiko Yoshida

First Department of Internal Medicine, Kyorin University, School of Medicine and Affiliated Hospital

Kaoru Shimada^{#2}, Takashi Inamatsu, Yoshisige Masuda,

Yasuyuki Sano, Yasuo Arai, Chiaki Arai

and Yasuko Tanaka

Department of Infections Disease and Applied Immunology, Institute

of Medical Science, University of Tokyo, and Affiliated Hospitals

Osamu Sakai, Kohya Shiba and Masaki Yoshida

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

Atsushi Saito

Department of General Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine, Kashiwa Hospital

Shoichiro Irimajiri, Yasuo Matsuoka and Mitsuo Obana

Department of Internal Medicine, Kawasaki Municipal Hospital

Shigeki Odagiri, Midori Sumitomo, Yoshihiro Hirai,

Eri Hagiwara and Taizai Amano

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

Masaaki Arakawa, Kohichi Wada, Shigeyuki Hoshino

and Hiroki Tsukata

Second Department of Medicine, Niigata University, School of Medicine and Affiliated Hospitals

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

Fumio Miki

Department of Internal Medicine, Tane General Hospital

Rinzo Soejima^{#2)}, Yoshihito Niki and Osamu Moriya

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

Kotaro Ohizumi and Masato Tanaka

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

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

Mitsuo Kaku, Kazunori Tomono, Masao Nakatomi,

Kazuhiro Okuno, Kiyoyasu Fukushima, Kazuo Sasayama,

Yuichi Inoue and Takakazu Ohtsubo

Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University,

School of Medicine and Affiliated Hospitals

Keizo Matsumoto, Takeshi Nagatake, Yoshiaki Utsunomiya,

Hironori Masaki, Mikio Tagushi

and Masakazu Takasugi

Department of Internal Medicine, Institute of Tropical Medicine,

Nagasaki University and Affiliated Hospitals

Masaru Nasu, Yoichiro Goto and Tohru Yamasaki

Second Department of Internal Medicine, Oita Medical University

Atsushi Saito, Hiroshi Fukuhara, Kinko Ohwan

and Hisayuki Uehara

First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine,

University of Ryukyus and Affiliated Hospitals

Mitsuyoshi Nakashima^{#3)}

Department of Pharmacology, Hamamatsu University, School of Medicine

Keizo Yamaguchi Tetsuya Matsumoto and Fusako Kashitani

Department of Laboratory Medicine, Toho University, School of Medicine^{#4)}

^{#1)} Author, ^{#2)} Member of Committee, ^{#3)} Controller,

^{#4)} Institute in charge of centralized bacterial measurements

In order to find the optimal dose of biapenem (BIPM), a carbapenem antibiotic, for the treatment of chronic respiratory tract infections, a comparative study was performed using imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) as a control drug, and the following results were obtained. BIPM at 0.3 (group L) or 0.6 (group H) g/day in two-divided doses and IPM/CS at 1.0 g/1.0 g/day (group C) in two-divided doses were systemically administered for 14 days.

1) Clinical effects: The rates for excellent efficacy and efficacy rates were 10.7% (3/28) and 82.1% (23/28), respectively, in group L, 25.0% (6/24) and 83.3% (20/24) in group H, and 17.4% (4/23) and 78.3% (18/23) in group C. There were no significant differences among the 3 groups.

2) Bacteriological effects: The bacterial eradication rates were 76.2% (16/21) in group L, 81.3% (13/16) in Group H and 93.3% (14/15) in C group. There were no significant

differences among the 3 groups.

3) Side effects were observed at a rate of 3.6% (1/28) in group L, 3.8% (1/26) in group H and 8.0% (2/28) in C group. None of these side effects were serious.

4) Abnormal laboratory findings were observed at a rate of 17.9% (5/28) in group L, 19.2% (5/26) in group H and 28.0% (7/25) in group C. These abnormal findings were not serious.

5) Usefulness: Very useful and useful rates were 10.7% (3/28) and 82.1% (23/28), respectively, in group L, 20.0% (5/25) and 80.0% (20/25) in group H, and 16.7% (4/24) and 70.8% (17/24) in group C. There were no significant differences among the 3 groups.

Based on these results, we concluded that 0.6 g a day was the optimal dosage of BIPM in the treatment of chronic respiratory tract infections from the point of view of efficacy and safety.