

細菌性肺炎に対する biapenem と imipenem/cilastatin の 臨床的有用性に関する比較試験

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*

齋 藤 玲²⁾・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・五十嵐知文
今井 純生・渡辺 英明・井上 祐二
札幌医科大学第三内科および関連施設

武部 和夫・田村 豊一・増田 光男
弘前大学医学部第三内科および関連施設

田村 昌士・小西 一樹・毛利 孝・谷藤 幸夫・武内 健一・平野 春人
岩手医科大学第三内科および関連施設

白土 邦男・丹野 恭夫・坂本 正寛
東北大学医学部第一内科および関連施設

貫和 敏博・渡辺 彰²⁾・今野 淳・佐山 恒夫・庄司 聡・長井 弘策
新妻 一直・中井 祐之・本田 芳宏・本間 光信・佐藤 和男
東北大学加齢医学研究所呼吸器腫瘍研究分野および関連施設

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

青木 信樹
信楽園病院内科

関根 理・鈴木 康稔
水原郷病院内科

武田 元
長岡赤十字病院内科

勝 正孝・青崎 登・大石 明・中村 守男
国立霞ヶ浦病院内科

島田 馨²⁾・佐野 靖之・秋山 法久・荒井 康男・田中 康子
東京大学医科学研究所感染症研究部および関連施設

酒井 紀・柴 孝也・吉田 正樹・岡田 和久
東京慈恵会医科大学第二内科および関連施設

谷本 晋一²⁾・小原 一夫・小松崎克己・田辺 修
長村日出夫・清水 歩・望月 太一
東京慈恵会医科大学第四内科および関連施設

森 健・磯沼 弘・高橋まゆみ
順天堂大学医学部内科

中田 紘一郎・成井 浩司
虎の門病院呼吸器科

工藤 宏一郎・田辺 紀子
国立病院医療センター呼吸器科

林 泉
癌研究会付属病院内科

国井 乙彦・西谷 肇・斧 康雄・山口 守道・杉山 肇
帝京大学医学部第二内科

宇塚 良夫
帝京大学医学部付属市原病院内科

穴戸 春美・馬場 基男
国立療養所東京病院呼吸器科

小林 宏行²⁾・武田 博明・酒寄 亨・三浦 洋・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

大久保隆男・池田 大忠・谷 賢治・金子 保
千場 純・中村 俊夫・長谷川英之・坂本 洋
横浜市立大学医学部第一内科および関連施設

島田 甚五郎・堀 誠治
聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター

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

入交昭一郎・松岡 康夫・小花 光夫
川崎市立川崎病院内科

佐藤 篤彦・千田 金吾・田村 亨治・須田 隆文・八木 健・豊嶋 幹生
白井 正浩・谷口 正実・安田 和雅・内山 啓・中野 豊
浜松医科大学第二内科および関連施設

下方 薫・一山 智・酒井 秀造・南 博信・山本 雅史
八木 哲也・中西 和夫・須田 勝久・原 徹・吉本 鉄介
名古屋大学第一内科および関連施設

山本 俊幸・鈴木 幹三・松浦 徹・山腰 雅宏
名古屋市厚生院附属病院内科

武内 俊彦・山田 保夫・山本 俊信・中村 敦・花木 英和
竹山 慎二・川上 誠・山本 和英・宇佐美郁治・黒木 秀明
名古屋市立大学医学部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・小西 満
奈良県立医科大学第二内科

副島 林造²⁾・二木 芳人・守屋 修
川崎医科大学呼吸器内科

松島 敏春・木村 丹

川崎医科大学附属川崎病院内科

山木戸道郎・長谷川健司・山岡 直樹・宮澤 輝臣

土井 正男・有田 健一・大道 和宏・江島 剛

広島大学医学部第二内科および関連施設

栗村 統・平本 雄彦・富永 直子・西郷 和真

国立呉病院内科

佐々木孝夫・松本 行雄・杉本 勇二・小西 龍也

鳥取大学医学部第三内科

澤江 義郎・岡田 薫・高木 宏治・二宮 清・熊谷 幸雄

隅田 誠男・豊嶋 崇徳・三角 博康・下野 信行

九州大学医学部第一内科および関連施設

荒川 規矩男・向 野 賢 治

福岡大学医学部第二内科

高本 正祇・吉村 壽一・原田 泰子・原田 進・石橋 凡雄

国立療養所大牟田病院内科

大泉耕太郎・市川洋一郎・徳永 尚登・白石 恒明・田中 雅子・川原 正士

最所 正純・川口 信三・重松 浩成・光武 良幸・田中二三郎

久留米大学医学部第一内科および関連施設

原 耕平²⁾・河野 茂・古賀 宏延・賀来 満夫・朝野 和典・奥野 一裕

福島喜代康・井上 祐一・須山 尚史・中富 昌夫・石黒美矢子・澤 英顕

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・田尾 操

隆杉 正和・出川 聡・森戸 俊博・坂本 翊

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・山崎 透・後藤 純・北川 和生

大分医科大学第二内科および関連施設

安藤 正幸・菅 守隆・山崎 寿人・津野田洋一郎・甲斐須奈子・浦田 淳資

熊本大学医学部第一内科

福 田 安 嗣・徳 永 勝 正

熊本労災病院内科

志 摩 清・岳 中 耐 夫

熊本市市民病院内科

斎藤 厚²⁾・普久原 浩・稲留 潤・中村 浩明・兼島 洋

大湾 勤子・草野 展周・石原 昌清・宮里 明子

琉球大学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

東邦大学附属大森病院中央検査部⁴⁾

¹⁾執筆者, ²⁾症例検討委員会委員,
³⁾コントローラー, ⁴⁾集中細菌検査機関

(平成6年7月1日受付・平成6年10月11日受理)

新しいカルバペネム系注射用抗菌薬 biapenem (BIPM) の細菌性肺炎に対する有効性, 安全性および有用性を検討するため, imipenem/cilastatin (IPM/CS) を対照薬として, 比較試験を実施した。投与量は BIPM は1回 300 mg (力価) を1日2回, IPM/CS は1回 500 mg (力価)/500 mg を1日2回いずれも点滴静注にて原則として14日間投与し, 以下の成績を得た。

1. 総投与症例 183 例中, 臨床効果判定可能な症例 146 例の有効率は, BIPM 群 94.8% (73/77), IPM/CS 群 92.8% (64/69) であった。
2. 細菌学的効果 (菌消失率) は, BIPM 群 90.9% (20/22), IPM/CS 群 93.1% (27/29) であった。
3. 副作用の発現率は, BIPM 群 3.4% (3/89), IPM/CS 群 3.6% (3/83) であった。臨床検査値異常変動の発現率は, BIPM 群 29.5% (26/88), IPM/CS 群 25.6% (20/78) であった。
4. 有用性 (有用率) は, BIPM 群 94.8% (73/77), IPM/CS 群 88.6% (62/70) であった。

以上の検討項目のすべてにおいて, BIPM は 300 mg (力価) × 2/日の投与量で, IPM/CS の 500 mg (力価)/500 mg × 2/日と有意差がみられない成績が得られた。したがって, BIPM は細菌性肺炎に対して臨床的有用性の高い薬剤であることが示唆された。

Key words: bacterial pneumonia, biapenem, IPM/CS, comparative study

Biapenem (BIPM) は日本レダリー株式会社で開発された新しいカルバペネム系抗菌薬である。その化学構造式を Fig. 1 に示したが, カルバペネム骨格の4位にメチル基を, 3位にピラゾロトリアゾリウム基を導入したことにより, 腎デヒドロペプチダーゼ I (DHP-I) に対してきわめて安定であり, 酵素阻害剤の併用を必要としない¹⁾。

本剤は *Staphylococcus aureus* をはじめとするグラム陽性菌から, *Pseudomonas aeruginosa* を含むグラム陰性菌および嫌気性菌にまで広範な抗菌スペクトラムを有している。特に, 緑膿菌では他の抗緑膿菌製剤耐性株にも強い抗菌力を示す²⁻⁴⁾。また, マウス全身感染防御試験において imipenem/cilastatin (IPM/CS) より強い効果を示した⁵⁾。

臨床第 I 相試験において, 本剤の点滴静注時の血中濃度は投与量依存性に高くなり, 健康成人男子に 300 mg (力価) を投与した時の半減期は 1.03 時間であり, 尿中には投与後 24 時間までに 63.3% が排泄された⁶⁾。

一般臨床試験における成績では, 呼吸器感染症に対する有効率は 89.5% (438/485) であり, そのうち細菌性肺炎に対する有効率は, 89.9% と高い臨床効果が確認された⁸⁾。

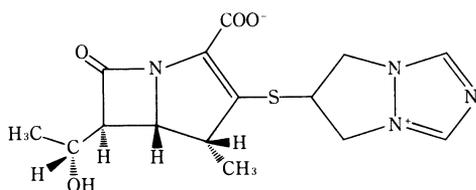


Fig. 1. Chemical structure of biapenem.

また, 今回の試験に先立って実施された慢性気道感染症に対する本剤の用量検討比較試験では, 以下のような成績が得られた。すなわち本試験は, BIPM 1回 150 mg (力価) 1日2回 (L群), BIPM 1回 300 mg (力価) 1日2回 (H群), IPM/CS 1回 500 mg (力価)/500 mg 1日2回 (C群) 投与の3群比較により実施したが, その結果3群の臨床効果に有意差はみられなかったが, H群に著効を示した症例が多く, 安全性に差のないことより, 本剤の臨床用量は1回 300 mg (力価) 1日2回と考えられた⁷⁾。

以上の結果を踏まえ, 本剤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 を対照薬として比較試験を実施したので, その成績を報告する。

I. 試験方法

1. 対照薬剤の選定および投与量の設定根拠

対照薬剤の選定は, 細菌性肺炎の適応を有し, 化学構造が類似しているカルバペネム系抗菌薬として同一の範疇に分類されていること, すでに市販されており, その有効性, 安全性に対する評価が確立されている唯一のカルバペネム系抗菌薬であることなどを考慮して, IPM/CS とした。

IPM/CS の投与量は, 承認されている常用量の 500 mg (力価)/500 mg × 2 回/日とし, BIPM の投与量は用量設定試験の成績⁷⁾および一般臨床試験成績⁸⁾より 300 mg (力価) × 2 回/日とした。

2. 実施機関と対象疾患

本試験は全国 38 施設およびその関連施設において 1992 年 10 月から 1993 年 10 月までの間に、これらの実施施設を受診した細菌性肺炎または肺化膿症患者のうち、発熱、咳嗽、喀痰、胸部 X 線写真、CRP、白血球数などから、感染症状が明確で、かつ注射薬が適応と考えられる 16 歳以上の入院患者を対象とし、性別は問わないこととした。

また、除外基準として下記の項目を設け、いずれかに該当する症例は対象から除外することとした。

1) 基礎疾患・合併症が重篤な症例（たとえば、悪性腫瘍、中枢神経系疾患、広範囲に進展した慢性呼吸器疾患など）で、抗菌薬の有効性および安全性の判定が困難な症例

2) 症状がきわめて重篤で予後不良と考えられる症例（例えば、呼吸不全による PaCO₂ 上昇）

3) 重篤な肝または腎機能障害（Ccr 50 ml/min 未満）を有する症例

4) BIPM または IPM/CS に対し、皮内反応が陽性の症例

5) 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）にアレルギーの既往のある症例

6) 妊婦、授乳婦または妊娠している可能性のある症例

7) 本試験前に他の抗菌薬が投与され、すでに症状の改善しつつある症例

8) 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

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

10) 重篤なてんかん等の中枢神経障害を有する症例

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、治験担当医師が本治験の対象として不適当と判断した症例

3. 患者の同意

本治験の実施に先立って患者または法定代理人に医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP: Good Clinical Practice）に定められた項目を説明し、自由意志による治験参加の同意を文書で得たうえ、調査表に取得方法および同意年月日を記入することとした。やむを得ず口頭で同意を得た場合も調査表にその旨を記入することとした。

4. 治験薬剤および薬剤の割り付け

治験薬剤は下記の 2 群とした。

被験薬：BIPM 300 mg（力価）/バイアル

対照薬：IPM/CS 500 mg（力価）/500 mg/バイアル

被験薬、対照薬とも同一バイアルおよび同一包装資材

を使用して、外観上の識別を不能とした。薬剤包装箱の表示は、「L-627・IPM/CS（肺炎）、○組○番」とした。1 症例分の薬剤は 14 日分の 28 バイアルならびに予備バイアル 1 バイアルの 29 本を 1 箱に納めた。コントローラーは治験薬を 4 症例分を 1 組とし、無作為に割り付け、割り付けの key code を開封時まで密封保管した。なお、薬剤割り付け後にコントローラーが任意に抜き取った治験薬剤について、本治験開始前および終了後に含量試験を国立予防衛生研究所に依頼した。その結果、両薬剤とも規格に合格していることが確認された。

5. 投与方法

治験薬の投与開始前に BIPM および IPM/CS の皮内反応試験を必ず実施し、いずれの薬剤にも陰性であることを確認することとした。治験薬は「L-627・IPM/CS」1 バイアルを生理食塩液（100 ml）に溶解し、1 回 1 バイアルを朝・夕 2 回 30 分以上かけて点滴静注した。なお、治験薬は患者の受診順に薬剤包装箱に記載した番号の若い順に投与した。

6. 投与期間

原則として 14 日間（28 回投与）とした。ただし、下記項目のいずれかに該当する場合は治験担当医師の判断で投与を中止しても差し支えないこととした。なお、無効の判定は最低 6 バイアル投与後にすることとした。

1) 副作用、臨床検査値異常発現のため継続投与が困難な場合

2) 症状・所見の改善が認められず、投与の継続が不適当と判断された場合

3) 治療目的を達成し、それ以上の投与が必要ないと判断された場合

4) 対象から除外すべき条件が投与開始後に判明した場合

5) 本人または法定代理人等から中止の申し入れがあった場合

6) その他、治験担当医師が中止の必要を認めた場合
なお、投与中止時点で投与開始 14 日後に実施すべき観察および検査ならびに判定を実施し、その結果を中止の理由とともに調査表に記入することとした。

7. 併用薬剤

本治験実施中は下記の薬剤の併用は禁止または原則として避けることとした。

1) 併用してはならない薬剤

(1) 他の抗菌薬

マクロライドの少量投与も禁止した。ただし、streptomycin, kanamycin, rifampicin, enviomycin, capreomycin および cycloserine 以外の抗結核薬は併用を認めた。

(2) ヒト免疫グロブリン製剤

(3) 副腎皮質ステロイド

基礎疾患に対する維持療法で、本治験開始前10日以上にわたる投与によっても症状の変化が認められず、本治験終了時まで増量しない場合は併用しても差し支えないとした。

(4) G-CSF

2) 治験薬投与開始後新たに併用することを原則として避ける薬剤

非ステロイド系炎症剤、鎮咳剤、消炎酵素剤、鎮痛解熱剤、利尿剤（治験薬との併用により腎障害を増強することがあるので十分留意する）。

3) その他

乳酸塩を含む補液類との混注は避けることとした。なお、併用薬剤を使用した場合または何らかの処置をした場合は必ず調査表を記入することとした。

8. 観察項目

1) 自・他覚症状

下記の臨床症状の経過を毎日観察し、下記の基準に従って調査表に記載した。

体温: 毎日最低4回（解熱すれば2回でも可）測定し、調査表に記入する。

咳嗽: †（睡眠が障害される程度）、+、-の3段階

喀痰量: 原則としてmlで記録するが、やむを得ない場合は下記の基準に従う。‡（100 ml以上/日）、‡（50 ml以上100 ml未満/日）、†（10 ml以上50 ml未満/日）、+（10 ml未満/日）、-の5段階

性状: P（膿性）、PM（粘膿性）、M（粘性）の3段階

呼吸困難: †（起坐呼吸の程度）、+、-の3段階

胸痛: +、-の2段階

胸部ラ音: †、+、-の3段階

脱水症状: +、-の2段階

チアノーゼ: +、-の2段階

2) 胸部X線写真

投与開始日、3日後、7日後および14日後には必ず撮影し、調査表にスケッチを記入する。

3) 臨床検査

臨床検査などの検査項目の実施時期をTable 1に示

Table 1. Items and schedule of laboratory tests

	Screening	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	●	○	○	●
Haemoglobin	●	○	○	●
Haematocrit	●	○	○	●
WBC	●	●	●	●
Differential count	●	●	●	●
Platelet count	●	○	●	●
Prothrombin time	○	○	○	○
s-GOT	●	○	●	●
s-GPT	●	○	●	●
Alkaline phosphatase	●	○	●	●
Bilirubin (total, direct)	●	○	●	●
LDH	●	○	●	●
γ-GTP	●	○	●	●
LAP	●	○	●	●
BUN	●	○	●	●
Serum creatinine	●	○	●	●
Urinary protein	●	○	●	●
Urinary glucose	●	○	●	●
Urobilinogen	●	○	●	●
NAG	○	○	○	○
β ₂ -microglobulin	○	○	○	○
Urinary sediment	●	○	●	●
Serum electrolyte	●	○	○	●
Coombs' test	○	○	○	○

●: Essential, ○: As often as possible

した。所定の日に検査できない場合は、その前日または翌日に実施することとした。

治験薬剤投与終了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、正常値または投与開始時の値に回復するまで可能な限り追跡調査を実施することとした。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」⁹⁾に従った。また、薬剤との因果関係ならびにコメントを調査表に記入することとした。

4) 細菌学的検査

治験薬投与開始前に、喀痰について起炎菌の検索を行った。菌の検索は投与開始3日後、7日後および14日後にも実施することとした。なお、起炎菌および交代菌と推定された菌株についてはMIC測定を化学療法学会標準法¹¹⁾に従い、東邦大学附属大森病院中央検査部にて実施した。

5) 随伴症状

随伴症状が発現した場合には、その種類、程度、発現日、消失日、処置および経過などについて詳細を調査表に記入することとした。治験薬投与開始後に随伴症状が発現した場合には、各医療機関とも基礎疾患、合併症および併用薬の有無、治験薬投与との時間的關係などを勘案して治験薬との因果関係を十分検討のうえ、1: 明らかに関係あり、2: 多分関係あり、3: 関係あるかもしれない、4: 関係ないらしい、5: 関係なしの分類で判定した。

9. 判定項目および基準

1) 治験担当医師による判定

治験担当医師は治験薬投与開始前、中止時点あるいは投与14日後に次の項目について判定した。この場合、各医療機関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) 治験開始時重症度

1: 軽症、2: 中等症、3: 重症の3段階で判定した。

(2) 臨床効果

自・他覚症状、胸部X線写真およびその他の検査所見の推移をもとに、1: 著効、2: 有効、3: やや有効、4: 無効の4段階または5: 判定不能と判定した。

(3) 細菌学的効果

起炎菌の消失の有無、新たな菌の出現の有無をもと

に、喀痰所見の推移も勘案して、1: 消失、2: 減少または部分消失、3: 菌交代、4: 不変の4段階または5: 不明と判定した。

(4) 有用性

臨床効果と副作用、臨床検査値異常変動の有無およびその重症度との組み合わせにより (Table 2), 1: きわめて有用、2: 有用、3: やや有用、4: 有用性なしの4段階または5: 判定不能と判定した。

2) 症例検討委員会による検討

治験担当医師より提出された全症例の胸部X線フィルムに対し、三木ら¹⁰⁾の提唱した方法に従って0点から10点までの11段階で採点した。ついでこれらの胸部X線所見と症例記録用紙記載事項をもとに、各症例ごとに症例の採否、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た。委員会と各施設の判定の不一致については治験実施責任医師と協議し意見の統一をはかった。

なお、マイコプラズマに対するCF抗体価およびIHA抗体価については、ペア血清で4倍以上の上昇を認めたもの、またはシングル血清しか得られなかったものについては、CF抗体価については64倍以上、IHA抗体価については320倍以上を示したものをマイコプラズマ肺炎とした。また寒冷凝集反応については512倍以上を示したもののうち喀痰分離菌、喀痰性状、抹梢白血球数から細菌性肺炎を否定し得る症例を原発性異型肺炎 (PAP) とした。これらのマイコプラズマ肺炎およびPAPは有効性および有用性の解析対象からは除外した。

臨床症状・所見および臨床検査成績は、一定の基準 (Table 3) にもとづいて区分し、改善度を検討した。

10. 症例の取り扱い

症例検討委員会およびコントローラーはKey code開封前に不完全症例の解析上の取り扱いを決定した。

11. Key codeの開封、解析

各症例のデータ固定後コントローラーによりKey codeが開封された。解析はデータの性質に応じて χ^2 検定、U検定、Fisherの直接確率計算法などを用いた。なお、検定の有意水準は両側5%とした。ただし、患者

Table 2. Criteria for judgment of usefulness

Adverse reaction and/or abnormal laboratory findings	Clinical efficacy				
	excellent	good	fair	poor	unevaluable
No	⊕	+	±	-	?
mild	+	+	±	-	?
Yes					
moderate	±	±	-	-	-
severe	-	-	-	-	-

⊕: Very useful, +: Useful, ±: Slightly useful, -: Useless, ?: Unevaluable

の背景因子の検定は有意水準を両側 15%とした。また、両薬剤間の有効率の差の 90%信頼区間を算出した。

なお、データ解析は、コントローラーの指導のもと、日本レダリー株式会社にて実施した。

II. 試験成績

1. 総投与症例および解析対象例

総投与症例は 183 例で、その内訳は BIPM 群 96 例、IPM/CS 群 87 例であった。この中で症例検討委員会において解析対象としての適否を検討した結果、臨床効果は 146 例 (BIPM 群 77 例、IPM/CS 群 69 例) で、そ

の疾患の内訳は、細菌性肺炎 140 例 (BIPM 群 73 例、IPM/CS 群 67 例)、肺化膿症 6 例 (BIPM 群 4 例、IPM/CS 群 2 例) であった。副作用は 172 例 (BIPM 群 89 例、IPM/CS 群 83 例)、臨床検査値異常は 166 例 (BIPM 群 88 例、IPM/CS 群 78 例)、有用性は 147 例 (BIPM 群 77 例、IPM/CS 群 70 例) が解析の対象とされた (Table 4)。

なお、各評価項目の不採用症例については、その理由を Table 5 に示した。

2. 患者背景

臨床効果解析対象例 146 例の両群間の背景因子につい

Table 3. Criteria for evaluation of clinical symptoms and laboratory findings

Grade	-	+	++	+++	++++
Symptoms					
Body temperature (°C)	<37	≥37~<38	≥38~<39	≥39	
Cough	-	+	++	+++	++++
Volume of sputum	-	<10 ml/day (+)	10~<50 ml/day (++)	50~<100 ml/day (+++)	≥100 ml/day (++++)
Property of sputum	-	M	PM	P	
Dyspnea	-	+	++	+++	++++
Chest pain	-	+	++	+++	++++
Rales	-	+	++	+++	++++
Dehydration	-	+	++	+++	++++
Cyanosis	-	+	++	+++	++++
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 (mg/dl)	-	±~+	2+~3+	4+~5+	≥6+
	(0~<0.1)	(0.1~1.5)	(1.6~7.0)	(7.1~14.0)	(14.1~)

M: mucous, PM: mucopurulent, P: purulent

Table 4. Case distribution

Total number of patients		Number of patients		Statistical test (χ^2)
		evaluated	excluded	
BIPM 96 IPM/CS 87 Total 183	Clinical efficacy	BIPM 77 IPM/CS 69 Total 146	BIPM 19 IPM/CS 18 Total 37	NS
	Side effects	BIPM 89 IPM/CS 83 Total 172	BIPM 7 IPM/CS 4 Total 11	NS
	Laboratory findings	BIPM 88 IPM/CS 78 Total 166	BIPM 8 IPM/CS 9 Total 17	NS
	Usefulness	BIPM 77 IPM/CS 70 Total 147	BIPM 19 IPM/CS 17 Total 36	NS

BIPM: biapenem, IPM/CS: imipenem/cilastatin

χ^2 : χ^2 -test, NS: not significant

Table 5. Reasons for exclusion from evaluation

Reasons	Evaluation	Clinical efficacy		Adverse reaction		Laboratory findings		Usefulness	
	Drug	BIPM	IPM/CS	BIPM	IPM/CS	BIPM	IPM/CS	BIPM	IPM/CS
Ineligible disease		11	13					11	13
Serious underlying disease		2		2		2		2	
Serious ineligible disease		1		1		1		1	
Serious patient condition		2	1	2	1	2	1	2	1
Dissatisfied date		1						1	
Duration of medication too short		2	2	2	2	1	3	2	2
Concomitant therapy with steroid or antibiotics			1		1		1		1
Discontinued due to adverse reaction			1						
Unsatisfactory laboratory tests						2	4		
Total		19	18	7	4	8	9	19	17

BIPM: biapenem, IPM/CS: imipenem/cilastatin

て比較した。

1) 性別、年齢、体重、感染症重症度、基礎疾患・合併症、直前の化学療法

年齢層で両群間に有意な偏り ($P=0.060$) がみられた以外には、いずれの項目でも両群間に有意な偏りはみられなかった (Table 6)。

2) 投与前の症状・所見、臨床検査値

PaO_2 ($P=0.112$)、 PaCO_2 ($P=0.063$) の項目で両群間に有意な偏りがみられた以外には、体温、咳嗽、喀痰量、喀痰性状、呼吸困難、胸痛、胸部ラ音、脱水症状、チアノーゼ、CRP、白血球数および血沈について、いずれの項目も両群間に有意な偏りはみられなかった (Tables 6, 7)。

3) 胸部 X 線陰影の点数分布

投与前開始前の胸部 X 線陰影の点数分布について、両群間に有意な偏りはみられなかった (Table 7)。

4) 起炎菌および薬剤感受性

起炎菌が判明した症例は、BIPM 群 22 例と IPM/CS 群 29 例で、合計 51 例であった (Table 8)。単独菌感染は BIPM 群 22 例、IPM/CS 群 25 例で、複数菌感染は BIPM 群 0 例、IPM/CS 群 4 例であった。起炎菌とされた 55 株中、最小発育阻止濃度 (MIC, 10^6 CFU/ml) を測定できたものは 30 株で BIPM 群が 10 株 (*Streptococcus pneumoniae* 5 株, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* 1 株, *Haemophilus influenzae* 3 株, *Pseudomonas cepacia* 1 株), IPM/CS 群が 20 株 (*S. aureus* 2 株, *S. pneumoniae* 9 株, *M. (B.) catarrhalis* 1 株, *H. influenzae* 3 株, *Escherichia coli* 2 株, *Klebsiella pneumoniae* 1 株, *P. aeruginosa* 1 株, *Enterobacter cloacae* 1 株) であった。これらの両薬剤に対する MIC 分布において、両群間に有意な偏りはみられなかった (Table 9)。

以上年齢、 PaO_2 、 PaCO_2 の項目に両群間に有意な偏りがみられたものの、その他のいずれの項目においても有意な偏りはみられないことから、両群の背景因子は均質であると考えられた。

3. 臨床効果

1) 臨床効果

細菌性肺炎における臨床効果は、BIPM 群 73 例では、著効 13 例、有効 56 例、やや有効 2 例、無効 2 例で、その有効率は 94.5% (69/73) であり、IPM/CS 群 67 例では、著効 9 例、有効 53 例、やや有効 4 例、無効 1 例で、その有効率は 92.5% (62/67) であった。肺化膿症における臨床効果は、BIPM 群 4 例、IPM/CS 群 2 例ともに有効症例であった。

全体の臨床効果は、BIPM 群 77 例では著効 13 例、有効 60 例、やや有効 2 例、無効 2 例で、その有効率は 94.8% (73/77) であった。一方、IPM/CS 群 69 例では著効 9 例、有効 55 例、やや有効 4 例、無効 1 例で、その有効率は 92.8% (64/69) であり、BIPM 群の有効率が上回っていたが、両群間の有効率ならびに著効、有効、やや有効および無効の分布に有意差はみられなかった。有効率の差 (BIPM 群 - IPM/CS 群) の 90% 信頼区間は -5.9% ~ 10.0% であり、両群の臨床効果は同等と判断された (Table 10)。

2) 起炎菌別臨床効果

起炎菌が判明した 51 例 (BIPM 群 22 例、IPM/CS 群 29 例) について、菌種別の臨床効果を示した (Table 11)。単独菌感染 47 例 (BIPM 群 22 例、IPM/CS 群 25 例) における有効率は、BIPM 群 95.5% (21/22)、IPM/CS 群 100% (25/25) であった。複数菌感染は BIPM 群には認められず、IPM/CS 群の有効例は 4 例中 3 例であった。また、起炎菌不明例の有効率は、BIPM 群 94.5% (52/55)、IPM/CS 群 90.0% (36/40)

Table 6. Background data of patients (1)

Item	Drug	BIPM	IPM/CS	Statistical test
	No. of patients	77	69	
Sex	male	48	40	NS (χ^2)
	female	29	29	
Age (year)	<20	2	0	P=0.06 (U)
	≥20~<30	6	1	
	≥30~<40	4	3	
	≥40~<50	3	2	
	≥50~<60	13	12	
	≥60~<70	22	20	
	≥70~<80	21	20	
≥80	6	11		
Body weight (kg)	40<	9	8	NS (U)
	≥40~50<	23	17	
	≥50~60<	32	28	
	≥60~70<	10	13	
	≥70	0	1	
unknown	3	2		
Severity	mild	20	19	NS (U)
	moderate	54	49	
	severe	3	1	
Underlying disease and/or complication	no	38	28	NS (χ^2)
	yes	39	41	
Pretreatment with antibiotics	no	51	54	NS (χ^2)
	yes	22	11	
	unknown	4	4	
Body temperature (°C)	<37	17	13	NS (U)
	≥37~<38	27	33	
	≥38~<39	22	19	
	≥39	11	4	
Cough	-	4	2	NS (U)
	+	43	38	
	⊕	30	29	
Volume of sputum	-	9	5	NS (U)
	+	38	30	
	⊕	22	28	
	⊕⊕	5	3	
	⊕⊕⊕	3	3	
Property of sputum	-	9	5	NS (U)
	M	8	5	
	PM	28	31	
	P	32	28	
Dyspnea	-	53	48	NS (U)
	+	19	20	
	⊕	5	1	

BIPM: biapenem, IPM/CS: imipenem/cilastatin
 χ^2 : χ^2 -test, U: U-test, NS: not significant

であり、いずれも両群間に有意差はみられなかった。

4. 細菌学的効果

起炎菌が決定された51例 (BIPM群22例, IPM/CS群29例) の細菌学的効果を Table 12 に示した。「消失」+「菌交代」の消失率は、BIPM群90.9% (20/22), IPM/CS群93.1% (27/29) であり、両群間の消失率に有意差はみられなかった。

起炎菌別細菌学的効果は、グラム陽性菌で BIPM 群 100% (12/12), IPM/CS 群 94.1% (16/17) であり、グラム陰性菌では BIPM 群 80.0% (8/10), IPM/CS 群 93.8% (15/16) であった。また、全体の消失率は BIPM 群 90.9% (20/22), IPM/CS 群 93.9% (31/33) であり、両群とも高い消失率が得られ、有意差は認められなかった (Table 13)。

Table 7. Background data of patients (2)

Item	Drug	BIPM	IPM/CS	Statistical test
	No. of patients	77	69	
Chest pain	-	57	55	NS (χ^2)
	+	20	14	
Rales	-	20	20	NS (U)
	+	43	38	
	卍	14	11	
Dehydration	-	69	65	NS (χ^2)
	+	8	4	
Cyanosis	-	71	67	NS (χ^2)
	+	6	2	
PaO ₂ (mm Hg)	≥80	3	0	P=0.112(χ^2)
	≥60~<80	11	5	
	≥40~<60	8	4	
	<40	1	0	
	unknown	54	60	
PaCO ₂ (mm Hg)	<49	19	7	P=0.063(χ^2)
	≥49	3	2	
	unknown	55	60	
WBC (/mm ³)	< 8,000	16	20	NS (U)
	≥ 8,000~<12,000	29	25	
	≥12,000~<20,000	24	18	
	≥20,000	8	6	
ESR (mm/h)	<20	0	4	NS (U)
	≥20~<40	8	5	
	≥40~<60	16	14	
	≥60	43	32	
	unknown	10	14	
CRP	-	0	1	NS (U)
	±, +	1	4	
	2+, 3+	19	19	
	4+, 5+	28	26	
	6+	28	18	
	unknown	1	1	
Concomitant drug	no	46	37	NS (U)
	yes	31	32	
Duration of test drug administration (days)	3~6	4	3	NS (U)
	7~13	22	24	
	14	51	42	
Chest X-ray finding	0	0	0	NS (U)
	1~2	5	5	
	3~4	44	36	
	5~6	23	23	
	7~8	4	3	
	9~10	0	0	
	unknown	1	2	

BIPM: biapenem, IPM/CS: imipenem/cilastatin
 χ^2 : χ^2 -test, U: U-test, NS: not significant

5. 症状・所見, 臨床検査値および胸部 X 線所見の改善度

臨床症状・所見および臨床検査値の投与開始3日, 7日, 14日後の改善度を両薬剤群間で比較した。改善度は投与開始前に比べ, 1段階以上改善した症例を改善とし, 各評価日において投与開始前からの変動が正常→正

常, 陰性→陰性であったものは母数から除いて改善率を算出した。

WBC, ESR, CRPなどの炎症所見の改善度において, BIPM群の改善率が上回っていたが, 両群間に有意差はみられなかった。その他のいずれの症状・所見の改善度においても両群間に有意差はみられなかった

(Fig. 2)。

6. 層別解析

重症度、基礎疾患・合併症の有無について層別した臨床効果を、両群間で比較した (Table 14)。重症度で層別した場合の有効率は、軽症例では BIPM 群 100% (20/20), IPM/CS 群 100% (19/19), 中等症例では BIPM 群 94.4% (51/54), IPM/CS 群 89.8% (44/49), 重症例では BIPM 群 66.7% 3 例中 2 例, IPM/CS 群 1

Table 8. Distribution of causative organisms

Drug	BIPM	IPM/CS
Causative organisms		
Monomicrobial infection		
<i>S. pneumoniae</i>	12	11
<i>S. pyogenes</i>	0	1
<i>M. (B.) catarrhalis</i>	1	2
<i>H. influenzae</i>	6	3
<i>E. coli</i>	0	1
<i>Klebsiella</i> sp.	0	1
<i>K. pneumoniae</i>	0	2
<i>Pseudomonas</i> sp.	1	0
<i>P. aeruginosa</i>	1	3
<i>P. cepacia</i>	1	0
<i>E. cloacae</i>	0	1
Subtotal	22	25
Polymicrobial infection		
<i>S. aureus</i> + <i>S. pneumoniae</i>	0	1
<i>S. aureus</i> + <i>E. coli</i>	0	1
<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	0	2
Subtotal	0	4
Total	22	29
Unknown	55	40

BIPM: biapenem, IPM/CS: imipenem/cilastatin

例中 1 例であり、両群の有効率に有意差はみられなかった。

基礎疾患・合併症の有無でも、「なし」では BIPM 群 94.7% (36/38), IPM/CS 群 92.9% (26/28), 「あり」においても BIPM 群 94.9% (37/39), IPM/CS 群 92.7% (38/41) であり、いずれも高い有効率がみられ、両群間に有意差は認められなかった。患者背景に偏りのみられた年齢, PaO₂, PaCO₂ の臨床効果について、交互作用の検定と偏りを調整した検定を行った。「年齢」層での交互作用はみられず、有効率に対して Mantel-Haenzel 検定を行ったところ有意な差はみられなかった。また, PaO₂, PaCO₂ では不明例が多いため偏りと考えられた。

7. 副作用, 臨床検査値異常変動

1) 副作用

副作用解析対象例 172 例のうち、副作用ありと判定された症例は、BIPM 群で 89 例中 3 例 (3.4%) で、その内訳は皮疹 2 例, 下痢 1 例であり、IPM/CS 群では 83 例中 3 例 (3.6%) で、その内訳は皮疹 1 例, 発熱 1 例, 血尿 1 例であった。両群の副作用発現率に有意差は認められなかったが、副作用の程度は BIPM 群は全例軽度であり、IPM/CS 群は全例中等度であった (Table 15)。

2) 臨床検査値異常変動

解析対象例 166 例において、臨床検査値異常変動ありとされた症例は、BIPM 群で 88 例中 26 例 (29.5%), IPM/CS 群では 78 例中 20 例 (25.6%) であり、両群の臨床検査値異常発現率に有意差はみられなかった (Table 16)。その内訳はいずれも一過性の好酸球増多, GOT 上昇, GPT 上昇などであり、追跡検査を実施し

Table 9. Susceptibility distribution of causative organisms (Inoculum size 10⁶ cells/ml)

Tested Drug	Treatment group	MIC (μg/ml)													Statistical test (U)
		≤0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	
BIPM	BIPM	5	1	0	2	0	1	0	1	0	0	0	0	0	NS
	IPM/CS	10	3	2	2	3	0	0	0	0	0	0	0		
IPM/CS	BIPM	6	0	1	0	0	1	1	0	1	0	0	0	NS	
	IPM/CS	11	2	2	2	1	2	0	0	0	0	0	0		

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

U: U-test, NS: not significant

Table 10. Clinical efficacy

Drug	No. of patients	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)	Statistical test (U) (F)
		excellent	good	fair	poor		
BIPM	77	13	60	2	2	94.8	NS
IPM/CS	69	9	55	4	1	92.8	

BIPM: biapenem, IPM/CS: imipenem/cilastatin

90% CI: -5.9~10.0, U: U-test, F: Fisher's test, NS: not significant

Table 11. Clinical efficacy by causative organisms

Causative organisms	Drug	No. of patients	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)	Statistical test (U) (F)
			excellent	good	fair	poor		
<i>S. pneumoniae</i>	BIPM	12	3	8	1		91.7	NS
	IPM/CS	11	3	8			100	
<i>S. pyogenes</i>	BIPM							-
	IPM/CS	1		1			100	
<i>M. (B.) catarrhalis</i>	BIPM	1		1			100	NS (U)
	IPM/CS	2	1	1			100	
<i>H. influenzae</i>	BIPM	6	2	4			100	NS (U)
	IPM/CS	3		3			100	
<i>E. coli</i>	BIPM							-
	IPM/CS	1		1			100	
<i>Klebsiella</i> sp.	BIPM							-
	IPM/CS	1		1			100	
<i>K. pneumoniae</i>	BIPM							-
	IPM/CS	2		2			100	
<i>Pseudomonas</i> sp.	BIPM	1		1			100	-
	IPM/CS							
<i>P. aeruginosa</i>	BIPM	1		1			100	-
	IPM/CS	3		3			100	
<i>P. cepacia</i>	BIPM	1		1			100	-
	IPM/CS							
<i>E. cloacae</i>	BIPM							-
	IPM/CS	1		1			100	
Subtotal	BIPM	22	5	16	1		95.5	NS
	IPM/CS	25	4	21			100	
<i>S. aureus</i> + <i>S. pneumoniae</i>	BIPM							-
	IPM/CS	1		1			100	
<i>S. aureus</i> + <i>E. coli</i>	BIPM							-
	IPM/CS	1			1		0	
<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	BIPM							-
	IPM/CS	2	1	1			100	
Subtotal	BIPM							-
	IPM/CS	4	1	2	1		75.0	
Total	BIPM	22	5	16	1		95.5	NS
	IPM/CS	29	5	23	1		96.6	
Unknown	BIPM	55	8	44	1	2	94.5	NS
	IPM/CS	40	4	32	3	1	90.0	

BIPM: biapenem, IPM/CS: imipenem/cilastatin

U: U-test, F: Fisher's test, NS: not significant

Table 12. Bacteriological effect

Drug	No. of patients	Eradicated	Decreased or partially eradicated	Replaced	Unchanged	Eradication rate*	
						(%)	Statistical test (F)
BIPM	22	20	0	0	2	90.9	NS
IPM/CS	29	26	1	1	1	93.1	

* (eradicated + replaced) / (total)

BIPM: biapenem, IPM/CS: imipenem/cilastatin

F: Fisher's test, NS: not significant

Table 13. Bacteriological effect by causative organisms

Causative organisms	Drug	No. of strains	Eradicated	Decreased & persisted	Eradication rate (%)	Statistical test (F)
<i>S. aureus</i>	BIPM IPM/CS	2	1	1*	50.0	—
<i>S. pneumoniae</i>	BIPM	12	12		100	—
	IPM/CS	14	14		100	
<i>S. pyogenes</i>	BIPM IPM/CS	1	1		100	—
Subtotal	BIPM	12	12		100	NS
	IPM/CS	17	16	1	94.1	
<i>M. (B.) catarrhalis</i>	BIPM	1	1		100	—
	IPM/CS	2	2		100	
<i>H. influenzae</i>	BIPM	6	5	1	83.3	NS
	IPM/CS	5	5		100	
<i>E. coli</i>	BIPM IPM/CS	2	2		100	—
<i>Klebsiella sp.</i>	BIPM IPM/CS	1	1		100	—
<i>K. pneumoniae</i>	BIPM IPM/CS	2	2		100	—
<i>Pseudomonas sp.</i>	BIPM IPM/CS	1	1		100	—
<i>P. aeruginosa</i>	BIPM	1	1		100	NS
	IPM/CS	3	2	1	66.7	
<i>P. cepacia</i>	BIPM IPM/CS	1		1		—
<i>E. cloacae</i>	BIPM IPM/CS	1	1		100	—
Subtotal	BIPM	10	8	2	80.0	NS
	IPM/CS	16	15	1	93.8	
Total	BIPM IPM/CS	22 33	20 31	2 2	90.9 93.9	NS

BIPM: biapenem, IPM/CS: imipenem/cilastatin

F: Fisher's test, NS: not significant

*MRSA

Table 14. Stratified analysis of clinical efficacy

Item	Drug	No. of patients	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)	Statistical test (U) (F)	
			excellent	good	fair	poor			
Severity	mild	BIPM	20	3	17	0	0	100	NS
		IPM/CS	19	4	15	0	0	100	
	moderate	BIPM	54	10	41	1	2	94.4	NS
		IPM/CS	49	5	39	4	1	89.8	
	severe	BIPM	3	0	2	1	0	66.7	NS
		IPM/CS	1	0	1	0	0	100	
Underlying disease or complication	No	BIPM	38	10	26	0	2	94.7	NS
		IPM/CS	28	4	22	1	1	92.9	
	Yes	BIPM	39	3	34	2	0	94.9	NS
		IPM/CS	41	5	33	3	0	92.7	

BIPM: biapenem, IPM/CS: imipenem/cilastatin

U: U-test, F: Fisher's test, NS: not significant

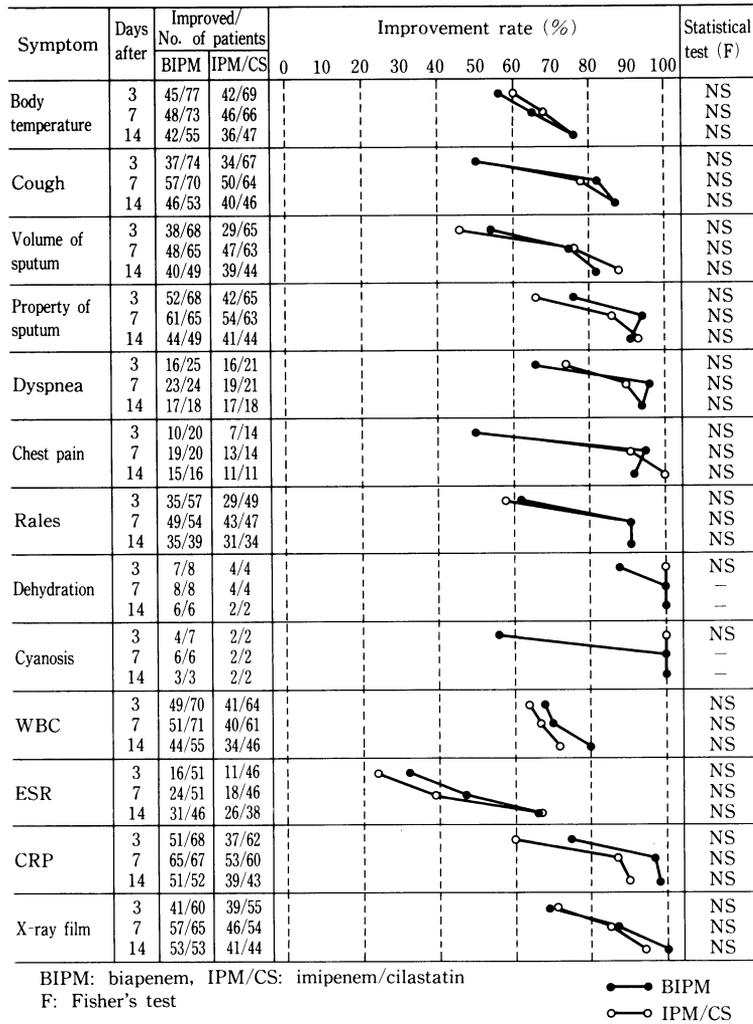


Fig. 2. Improvement rates of clinical symptoms.

Table 15. Adverse reactions

Item	Drug	BIPM		IPM/CS	
Number of patients evaluated for adverse reaction		89		83	
Number of patients with adverse reaction (%)		3 (3.4)		3 (3.6)	
Statistical test (F)		NS			
	severity*	mild	moderate	mild	moderate
Adverse reaction	eruption	2			1
	fever				1
	diarrhea	1			
	hematuria				1

BIPM: biapenem, IPM/CS: imipenem/cilastatin

F: Fisher's test, NS: not significant

*No severe adverse reaction observed

えた症例では、いずれも正常範囲または投与前値に復していた。

8. 有用性

臨床効果と副作用、臨床検査値異常変動の有無および

その重症度との組み合わせにより判定した「有用」以上の有用率は、BIPM 群 94.8% (73/77), IPM/CS 群 88.6% (62/70) であり、BIPM 群の有用率が上回ったが、両群間の有用率および有用度の分布に有意差はみら

Table 16. Abnormal laboratory findings

Item	Drug	BIPM	IPM/CS	Statistical test (F)
No. of patients evaluated for laboratory findings		88	78	NS
No. of patients with abnormal laboratory findings (%)		26 (29.5)	20 (25.6)	
Leukopenia		0	3	
Leukopenia, K ↑		1	0	
Platelet ↓			1	
Eosinophil ↑		6	11	
Eosinophil ↑, GPT ↑		2	1	
Eosinophil ↑, GOT ↑, GPT ↑, K ↑		1	0	
GOT ↑		4	1	
GPT ↑		4	0	
GOT ↑, GPT ↑		5	1	
GPT ↑, Alp ↑		1	0	
γ-GPT ↑		1	0	
Alp ↑, γ-GTP ↑, LAP ↑		1	0	
GOT ↑, GPT ↑, Alp ↑		0	1	
GOT ↑, GPT ↑, Alp ↑, LDH ↑, γ-GTP ↑		0	1	

BIPM: biapenem, IPM/CS: imipenem/cilastatin

F: Fisher's test, NS: not significant

Table 17. Usefulness

Drug	No. of patients	Usefulness				Usefulness rate (%)	Statistical test (U) (F)
		very useful	useful	slightly useful	useless		
BIPM	77	8	65	2	2	94.8	NS
IPM/CS	70	7	55	6	2	88.6	

BIPM: biapenem, IPM/CS: imipenem/cilastatin

90% CI: -2.6~15.1, U: U-test, F: Fisher's test, NS: not significant

れなかった (Table 17)。

III. 考 察

BIPM は新規カルバペネム系抗菌薬で、既存のカルバペネム系抗菌薬とは異なり、DHP-I にきわめて安定なため、DHP-I 阻害剤あるいは腎毒性低減剤を必要とせず、単剤にて投与可能な薬剤である¹⁾。また、既存のカルバペネム系抗菌薬で問題となった痙攣¹²⁾などの中枢神経系に対する作用もほとんど示さないなどの特徴を有している¹³⁾。

本剤は各種 β-lactamase にきわめて安定で、グラム陽性菌、グラム陰性菌および嫌気性菌に幅広い抗菌スペクトラムと強力な殺菌力を示している^{2~4)}。また、*P. aeruginosa* をはじめとする各種病原菌によるマウス実験感染症に対し、IPM/CS より強い感染防御効果を示し⁵⁾、良好な臓器・組織移行性も認められている⁷⁾。

一般臨床試験においても、細菌性肺炎をはじめとする呼吸器感染症や各科領域の細菌感染症に優れた臨床効果と細菌学的効果を示すことが報告されている⁸⁾。

今回我々は BIPM の細菌性肺炎に対する有効性、安全性および有用性を評価する目的で IPM/CS を対照薬とした比較試験を実施した。対照薬は、同じカルバペネム系抗菌薬で、本試験の対象疾患である細菌性肺炎の適応を取得しており、すでに市販され日常診療に汎用され、その有用性が確立されている IPM/CS を選定した。

IPM/CS の投与量は、承認されている常用量の 1 日 1,000 mg (力価)/1,000 mg とした。BIPM の投与量は、慢性気道感染症を対象とした用量設定試験成績⁷⁾および一般臨床試験成績における細菌性肺炎に対する成績⁸⁾等を勘案して、1 日 600 mg (力価) とした。

今回の比較試験の総症例数は、183 例 (BIPM 群 96 例, IPM/CS 群 87 例) であり、Key code 開封に先立って開催された症例検討委員会において、本試験の実施計画書の規定にもとづいて症例が検討され、症例の取り扱い、評価に関わる治験担当医師、責任医師との不一致事項について統一を図り、解析症例数が決定された。その結果、臨床効果の解析対象とされた症例は、BIPM 群では総症例 96 例から対象外疾患 11 例、基礎疾患重篤

2例, 全身状態不良2例, 投与期間不足2例およびその他2例の計19例を除外した77例, IPM/CS群では総症例87例から対象外疾患13例, 投与期間不足2例, 併用薬違反1例およびその他2例の計18例を除外した69例であった。

両群間の患者背景は年齢, PaO₂, PaCO₂で有意な偏りがみられたが, 有効率に与える影響はないことが確認された。また, その他の背景には有意な偏りがみられないことから, 両群の症例は, 背景が均質であり, 薬効比較試験として適切な症例が集積されたと考えられた。

臨床効果は, 「有効」以上の有効率がBIPM群94.8% (73/77), IPM/CS群92.8% (64/69)とBIPM群の有効率が若干上回っていたが, 両群間に有意差はみられず, また同等性検定の結果, 両群の臨床効果は同等であった。起炎菌別細菌学的効果では, 細菌性肺炎の主要起炎菌である *S. pneumoniae* および *H. influenzae* の検出が多く, 両菌の消失率は *S. pneumoniae* でBIPM群100% (12/12), IPM/CS群100% (14/14), *H. influenzae* ではBIPM群83.3% (5/6), IPM/CS群100% (5/5)であり, また起炎菌全体でもBIPM群90.9% (20/22), IPM/CS群93.9% (31/33)と両群とも優れた成績であった。

症状・所見および臨床検査値の改善度では, 感染症の客観的指標であるWBC, ESRおよびCRPにおいてBIPM群の改善度が若干上回っていたが, 有意差は認められなかった。

副作用発現率はBIPM群3.4% (3/89), IPM/CS群3.6% (3/83)であり, その内訳はBIPM群は軽度の皮疹2例, 下痢1例で, いずれも投与継続可能な症状であり, IPM/CS群は中等度の皮疹, 発熱, 血尿で全例投与を中止した症例であった。

臨床検査値異常変動の発現率はBIPM群29.5% (26/88), IPM/CS群25.6% (20/78)であり, その主なものは軽度のGOT, GPTの上昇, 好酸球増多などであったが, IPM/CS群に中等度と判定された血小板の低下症例が1例認められた。両群の臨床検査値異常変動の発現率は, 一般臨床試験の発現率 (BIPM: 10.7%⁹⁾, IPM/CS: 12.0%¹⁰⁾) に比べ高率であったが, 他のカルバペネム系抗菌薬であるpanipenem/betamipron (PAPM/BP) の細菌性肺炎を対象とした比較試験¹⁴⁾の発現率, PAPM/BPで39.5%, IPM/CSで26.5%およびmeropenem (MEPM) の細菌性肺炎を対象とした比較試験¹⁵⁾の発現率, MEPMで36.4%, IPM/CSで27.8%と比べても特に高率ではなく, その症状, 程度を勘案しても安全性に問題ないものと考えられた。

臨床効果と副作用, 臨床検査値異常変動の程度を勘案した有用性は, BIPM群94.8% (73/77), IPM/CS群88.6% (62/70)であり, IPM/CS群に中等度の副作

用, 臨床検査値異常変動がみられたため, BIPM群の有用率が上回ったが, 両群間に有意差は見られなかった。

以上, 細菌性肺炎に対するBIPMとIPM/CSの比較試験を実施した結果, BIPMは300mg (力価)×2回/日の投与量で, IPM/CSの500mg (力価)/500mg×2回/日と有効性, 安全性および有用性において, 有意差がみられない成績がえられた。したがって, BIPMは細菌性肺炎に対し, 臨床的有用性の高い薬剤であることが示唆された。

文 献

- Hikida M, Kawashima M, Nishiki M, Furukawa Y, Nishizawa Y, Saito I, Kuwao I: Renal dehydropeptidase-I stability of LJC 10,627, a new carbapenem antibiotic. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 481~483, 1992
- Ubukata K, Hikida M, Yoshida M, Nishiki K, Furukawa Y, Tashiro K, Konno M, Mitsuhashi S: In vitro activity of LJC 10,627, a new carbapenem antibiotic with high stability to dehydropeptidase I. *Antimicrob Agents Chemother* 34: 994~1000, 1990
- Halold C N, Jian-Wei G, Wei F, Nai-Xun C: In vitro activity and β -lactamase stability of LJC 10,627. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 1418~1423, 1992
- Yoshida M, Mitsuhashi M: 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
- Petersen P J, Jacobs N V, Testa R T: In vitro and in vivo activities of LJC 10627, a new carbapenem with stability to dehydropeptidase I. *Antimicrob Agents Chemother* 35: 203~297, 1991
- Nakashima 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
- 松本文夫, 他: 慢性気道感染症に対するbiapenemの用量比較試験成績. *Chemotherapy* 42: 1269~1284, 1994
- 第41回日本化学療法学会西日本支部総会: 新薬シンポジウム. L-627, 神戸, 1993
- 国井乙彦 (日本化学療法学会副作用判定基準検討委員会): 抗菌薬による治験症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準案. *Chemotherapy* 39: 687~689, 1991
- 三木文雄: シンポジウム—呼吸器感染症の効果判定基準 (肺炎, 肺化膿症). *Chemotherapy* 28: 1416~1420, 1980
- 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
- 厚生省薬務局: イミペネム・シラスタチン配合剤 (チェナム) 投与と痙攣, 意識障害. 医薬品副作用情報

- NO. 99: 2~3, 1989
- 13) Kamei C, Kitazumi K, Tsujimoto S, Yoshida T, Tasaka K: Comparative study of certain antibiotics on epileptogenic property, including (1 Rpi, 5 S, 6 S) -2- [6,7-dihydro-5 H-pyrazolo[1, 2-a] [1,2,4] triazolium-6 yl] thio-6- [(R) -1-hydroxyetyl]-1-methyl carbapenem-3-carboxylate (LJC 10627), a carbapenem antibiotic with broad antimicrobial spectrum. *J Pharmacobio Dyn* 14: 509~517, 1991
- 14) 原 耕平, 他: 細菌性肺炎に対する panipenem/betamipron と imipenem/cilastatin の薬効比較試験。 *Chemotherapy* 40: 509~531, 1992
- 15) 原 耕平, 他: 細菌性肺炎に対する meropenem と imipenem/cilastatin sodium の薬効比較試験成績。 *Chemotherapy* 40: 1426~1450, 1992
- 16) 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 biapenem and imipenem/cilastatin for bacterial pneumonia

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

Department of Internal Medicine, Kanagawa Prefectural Midwives and Nurses Training School Hospital,
1-6-5 Shiomidai Isogo-ku Yokohama, Kanagawa, Japan

Akira Saito²⁾ and Masumi Tomizawa

College of Medical Technology, Hokkaido University, and Affiliated Hospital

Shosaku Abe, Yasuhito Honda, Kyuichiro Sekine, Tomofumi Igarashi,

Sumio Imai, Hideaki Watanabe and Yuji Inoue

The Third Department of Internal Medicine, Sapporo Medical University School of Medicine,
and Affiliated Hospital

Kazuo Takebe, Toyokazu Tamura and Mitsuo Masuda

The Third Department of Internal Medicine, Hirosaki University,
School of Medicine, and Affiliated Hospital

Masashi Tamura, Kazuki Konishi, Tokashi Mouri, Yukio Tanifuji,

Kenichi Takeuchi and Haruto Hirano

The Third Department of Internal Medicine, Iwate Medical University

Kunio Shirato, Yasuo Tanno and Masahiro Sakamoto

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

Toshihiro Nukiwa, Akira Watanabe²⁾, Kiyoshi Konno, Tsuneo Sayama,

Satoru Shoji, Kosaku Nagai, Kazunao Niizuma, Yusi Nakai,

Yoshihiro Honda, Mitsunobu Honma and Kazuo Sato

Department of Respiratory Medicine, Institute of Development, Aging and Cancer,
Tohoku University, and Affiliated Hospital

Masaaki Arakawa, Koichi Wada, Hiroki Tsukada,

Shigeyuki Hoshino and Humihide Iwata

The Second Department of Internal Medicine, Niigata University,
School of Medicine, and Affiliated Hospital

Nobuki Aoki

Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital

Osamu Sekine and Yasutoshi Suzuki

Department of Internal Medicine, Suibarago Hospital

Hajimu Takeda

Department of Internal Medicine, Nagaoka Red Cross Hospital

Masataka Katsu, Noboru Aosaki and Morio Nakamura
Department of Internal Medicine, Kasumigaura National HospitalKaoru Shimada²⁾, Yasuyuki Sano, Norihisa Akiyama,
Yasuo Arai and Yasuko TanakaDepartment of Infectious Disease and Applied Immunology, The Institute of Medical Science,
The University of Tokyo, and Affiliated HospitalOsamu Sakai, Kohya Shiba, Masaki Yoshida and Kazuhisa Okada
The Second Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine,
and Affiliated HospitalHiroichi Tanimoto²⁾, Kazuo Obara, Katsumi Komatsuzaki, Osamu Tanabe,
Hideo Nagamura, Ayumu Shimizu and Taichi Mochizuki
The Fourth Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine,
and Affiliated HospitalTakeshi Mori, Hiroshi Isonuma and Mayumi Takahashi
Department of Internal Medicine, Juntendo University, School of MedicineKohichiro Nakata and Kohji Narui
Division of Respiratory Disease, Toranomon HospitalKohichiro Kudo and Noriko Tanabe
Division of Respiratory Disease, The National Medical Center Hospital

Izumi Hayashi

Department of Internal Medicine, Cancer Institute Hospital

Otohiko Kunii, Hazime Nishiya, Yasuo Ono,
Morimichi Yamaguchi and Hazime Sugiyama
The Second Department of Internal Medicine, The Teikyo University, School of Medicine

Yoshio Uzuka

Department of Internal Medicine, The Teikyo University, Ichihara Hospital

Harumi Shishido and Motoo Baba
Department of Respiratory Diseases, Tokyo National Chest HospitalHiroyuki Kobayashi²⁾, Hiroaki Takeda, Tohru Sakayori,
Hiroshi Miura, Hiroshi Oshitani and Masahiko Yoshida
The First Department of Internal Medicine, Kyorin University,
School of Medicine, and Affiliated HospitalTakao Ohkubo, Hirotada Ikeda, Kenji Tani, Tamotsu Kaneko,
Jun Chiba, Toshio Nakamura, Hideyuki Hasegawa
and Hiroshi SakamotoThe First Department of Internal Medicine, Yokohama City University,
School of Medicine, and Affiliated Hospital

Jingoro Shimada and Seiji Hori

Institute of Medical Science, St. Marianna University, School of Medicine

Shigeki Odagiri, Kaneo Suzuki, Midori Sumitomo, Taizi Amano,
Yoshihiro Hirai and Eri Hagiwara

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

Shoichiro Irimaziri, Yasuo Matsuoka and Mitsuo Obana

Department of Internal Medicine, Kawasaki Municipal Hospital

Atsuhiko Sato, Kingo Chida, Ryoji Tamura, Takahumi Suda,
Takeshi Yagi, Mikio Toyoshima, Masahiro Shirai, Masami Taniguchi,
Kazuo Yasuda, Hiroshi Uchiyama and Yutaka Nakano

The Second Department of Internal Medicine, Hamamatsu University,
School of Medicine, and Affiliated Hospital

Kaoru Shimokata, Satoshi Ichiyama, Shuzo Sakai, Hironobu Minami,
Masashi Yamamoto, Tetsuya Yagi, Kazuo Nakanishi, Katsuhisa Suda,
Tohru Hara and Tetsusuke Yoshimoto

The First Department of Internal Medicine, Nagoya University,
School of Medicine, and Affiliated Hospital

Toshiyuki Yamamoto, Kanzo Suzuki, Tohru Matsuura
and Masahiro Yamakoshi

Department of Internal Medicine, Nagoya-shi Koseiin Geriatric Hospital

Toshihiko Takeuchi, Yasuo Yamada, Toshinobu Yamamoto, Atsushi Nakamura,
Hidekazu Hanaki, Shinji Takeyama, Makoto Kawakami, Kazuhide Yamamoto,
Ikuji Usami and Hideaki Kuroki

The First Department of Internal Medicine, Medical School,
Nagoya City University, and Affiliated Hospital

Fumio Miki²⁾

Department of Internal Medicine, Tane General Hospital

Nobuhiro Narita, Masayoshi Sawaki, Keiichi Mikasa
and Mitsuru Konishi

The Second Department of Internal Medicine, Nara Medical University

Rinzo Soejima²⁾, Yoshihito Niki and Osamu Moriya

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

Toshiharu Matsushima and Makoto Kimura

Department of Internal Medicine, Kawasaki Medical School, Kawasaki Hospital

Michiro Yamakido, Kenji Hasegawa, Naoki Yamaoka, Teruomi Miyazawa,
Masao Doi, Kenichi Arita, Kazuhiro Daido
and Takeshi Ejima

The Second Department of Internal Medicine, Hiroshima University,
School of Medicine, and Affiliated Hospital

Osamu Kurimura, Masahiko Hiramoto, Naoko Tominaga
and Kazumasa Saigo

Department of Internal Medicine, National Kure Hospital

Takao Sasaki, Yukio Matsumoto, Yuji Sugimoto
and Tatsuya Konishi

The Third Department of Internal Medicine, Tottori University, Faculty of Medicine

Yoshiro Sawae, Kaoru Okada, Koji Takaki, Kiyoshi Ninomiya,
Yukio Kumagai, Ikuo Sumita, Takanori Terashima,
Hiroyasu Misumi and Nobuyuki Shimono

First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine,
Kyushu University, and Affiliated Hospitals

Masashi Takamoto, Toshikazu Yoshimura, Yasuko Harada,
Susumu Harada and Tsuneo Ishibashi

Department of Internal Medicine, Ohmuta National Hospital

Kikuo Arakawa and Kenji Kono

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

Kotaro Ohizumi, Yoichiro Ichikawa, Naoto Tokunaga, Tsuneaki Shiraishi,
Masako Tanaka, Masao Kawahara, Masazumi Saisho, Shinzo Kawaguchi,
Hironari Shigematsu, Yoshiyuki Mitsutake and Humio Tanaka

The First Department of Internal Medicine, Kurume University,
School of Medicine, and Affiliated Hospital

Kohei Hara²⁾, Shigeru Kohno, Hironobu Koga, Mitsuo Kaku,
Kazunori Tomono, Kazuhiro Okuno, Kiyoyasu Fukushima,
Yuichi Inoue, Naohumi Suyama, Masao Nakatomi,
Miyako Ishiguro and Hideaki Sawa

The Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University
School of Medicine, and Affiliated Hospital

Keizo Matsumoto, Tsuyoshi Nagatake, Yoshiaki Utsunomiya,
Misao Tao, Masakazu Takasugi, Satoshi Degawa,
Toshihiro Morito and Tasuku Sakamoto

Department of Internal Medicine, Institute of Tropical Medicine,
Nagasaki University, and Affiliated Hospital

Masaru Nasu, Yoichiro Goto, Tohru Yamasaki,
Jun Goto and Kazuo Kitagawa

The Second Department of Internal Medicine, Oita Medical University, and Affiliated Hospital

Masayuki Ando, Moritaka Suga, Hisato Yamazaki, Yoichiro Tsunoda,
Sunako Kai and Atsushi Urata

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

Yasutsugu Fukuda and Katsumasa Tokunaga
Department of Internal Medicine, Kumamoto Rosai Hospital

Kiyoshi Shima and Shinobu Takenaka
Department of Internal Medicine, Kumamoto Municipal Hospital

Atsushi Saito²⁾, Hiroshi Fukuhara, Jun Inadome, Hiroaki Nakamura,
Hiroshi Kaneshima, Isoko Ohwan, Nobuchika Kusano,
Masakiyo Ishikawa and Akiko Miyasato
The First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine,
University of the Ryukyus, and Affiliated Hospital

Mitsuyoshi Nakashima³⁾

Department Pharmacology, Hamamatsu University, School of Medicine

Keizo Yamaguchi

Department of Central Clinical Laboratory, Toho University Ohmori Hospital⁴⁾

¹⁾Author, ²⁾Members of the committee, ³⁾Controller,

⁴⁾Institute in charge of centralized bacterial measurements

The clinical efficacy, safety and usefulness of biapenem (BIPM), a new carbapenem antibiotic for injection, were evaluated in bacterial pneumonia in a comparative study with imipenem/cilastatin (IPM/CS). Patients were given 600 mg (potency) of BIPM or 1,000 mg (potency)/1,000 mg of IPM/CS daily (b.i.d.) for 14 days, and the following results were obtained:

1. A total of 183 cases were enrolled in this study, and 146 cases were evaluated for clinical efficacy. Efficacy rates were 94.8% (73/77) in the BIPM group and 92.8% (64/69) in the IPM/CS group, with no significant difference between the two groups.

2. Bacteriological eradication rates were 90.9% (20/22) in the BIPM group and 93.1% (27/29) in the IPM/CS group, with no significant difference between the two groups.

3. The incidence of adverse reaction was 3.4% (2/89) in the BIPM group and 3.6% (3/83) in the IPM/CS group. There was no significant difference between the two groups. The incidence of abnormal laboratory findings was 29.5% (26/88) in the BIPM group and 25.6% (20/78) in the IPM/CS group. There was no significant difference between the two groups.

4. The usefulness rates were 94.8% (73/77) in the BIPM group and 88.6% (62/70) in the IPM/CS group. There was no significant difference between the two groups.

No significant differences were observed between 600 mg (potency) of BIPM and 1,000 mg (potency)/1,000 mg of IPM/CS daily (b.i.d.) with respect to any of the above parameters. These results indicate that BIPM is useful for the treatment of bacterial pneumonia and lung abscess.