

慢性気道感染症に対する 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^{1,2)}・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

* 神奈川県横浜市磯子区汐見台 1-6-5

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

宍戸 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 恵里
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) の慢性気道感染症に対する有効性, 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 203 例中, 臨床効果判定可能な症例 185 例の有効率は, BIPM 群 90.3% (84/93), IPM/CS 群 83.7% (77/92) であった。
2. 細菌学的効果 (菌消失率) は, BIPM 群 70.9% (39/55), IPM/CS 群 66.7% (34/51) であった。
3. 副作用の発現率は, BIPM 群 2.1% (2/95), IPM/CS 群 4.1% (4/98) であった。臨床検査値異常変動の発現率は, BIPM 群 20.9% (19/91), IPM/CS 群 21.1% (19/90) であった。
4. 有用性 (有用率) は, BIPM 群 90.3% (84/93), IPM/CS 群 81.7% (76/93) 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/日群の投与量で, IPM/CS の 500 mg (力価)/500 mg × 2/日群と有意差がみられない成績が得られた。したがって, BIPM は慢性気道感染症に対して, 臨床的有用性の高い薬剤であることが示唆された。

Key words: chronic respiratory tract infection, 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までに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⁾。

本剤の一般臨床試験における成績では, 300 mg (力価) × 2 回/日で肺炎, 慢性気管支炎, 気管支拡張症 + 感染などの慢性気道感染症に対する有効率は 92.4% (97/105) と高い

臨床効果が得られた⁷⁾。

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ていた。すなわち本試験は, BIPM 1 回 150 mg (力価) × 2/日 (L 群), BIPM 1 回 300 mg (力価) × 2 回/日 (H 群), IPM/CS 1 回 500 mg (力価)/500 mg × 2 回/日 (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) × 2/日と考えられた⁸⁾。

以上の結果を踏まえ, 本剤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

対照薬剤の選定は慢性気道感染症の適応を有し, 化学構造も類似しており, 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⁸⁾および一般臨床試験成績⁷⁾より 300 mg (力価) × 2 回/日とした。

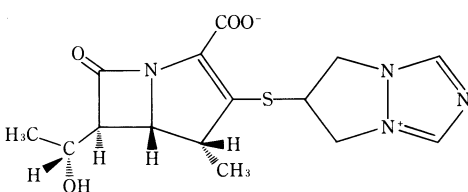


Fig. 1. Chemical structure of biapenem.

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慢性気管支炎、気管支拡張症（感染時）、および肺気腫か肺線維症などの慢性呼吸器疾患の二次感染の患者の中で、発熱、咳嗽、喀痰、胸部 X 線写真、CRP、白血球などから、感染の存在が明確な 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。なお、びまん性汎細気管支炎は対象から除外した。

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とはしなかった。

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（たとえば、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、試験担当医師が本試験の対象として不適当と判断した症例

3. 患者の同意

本試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、自由意志による試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. 試験薬剤および薬剤の割り付け

試験薬剤は下記の 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 (慢気)、○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。コントローラーは試験薬を 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試験薬剤について、本試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

試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。試験薬は「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。なお試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試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、試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

本試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

非ステロイド系抗炎症剤、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に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、その基準に従って調査表に記載することとした。

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: Ⅲ（睡眠が障害される程度）、Ⅱ、Ⅰ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。Ⅲ（100ml以上/日）、Ⅱ（50ml以上100ml未満/日）、Ⅰ（10ml以上50ml未満/日）、Ⅰ（10ml未満/日）、Ⅰの5段階

性状: P（膿性）、PM（粘膿性）、M（粘性）の3段階

呼吸困難: Ⅲ（起坐呼吸の程度）、Ⅱ、Ⅰの3段階

胸痛: Ⅱ、Ⅰの2段階

胸部ラ音: Ⅲ、Ⅱ、Ⅰの3段階

脱水症状: Ⅱ、Ⅰの2段階

チアノーゼ: Ⅱ、Ⅰの2段階

2) 胸部X線写真

投与開始日、14日後には必ず撮影し、調査表にスケッチを記入する。

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

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¹⁰⁾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關係を各医療機関において十分検討のうえ、1: 明らかに關係あり、2: 多分關係あり、3: 關係あるかもしれない、4: 關係ないらしい、5: 關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: 判定不能で判定した。

(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: 極めて有用、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

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。

臨床症状・所見および臨床検査成績を一定の基準 (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203例で、その内訳はBIPM群101例、IPM/CS群102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185例 (BIPM群93例、IPM/CS群98例)、副作

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

用は193例 (BIPM群95例, IPM/CS群98例), 臨床検査値異常は181例 (BIPM群91例, IPM/CS90例), 有用性は186例 (BIPM群93例, IPM/CS群93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. 背景因子

臨床効果解析対象例185例の両群間の背景因子について比較した。

1) 診断名, 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

いずれの項目にも両群間に有意な偏りはみられなかつ

た (Table 6)。

2) 投与前の症状・所見, 臨床検査値

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, 白血球数, 血沈およびCRPについて, いずれの項目にも両群間に有意な偏りはみられなかった (Table 7, 8)。

3) 起炎菌および薬剤感受性

起炎菌が判明した症例は, BIPM群で56例, IPM/CS群で51例で, 合計107例であった (Table 9)。単独菌感染はBIPM群53例, IPM/CS群50例で, 複数菌感染はBIPM群3例, IPM/CS群1例であった。

起炎菌とされた111株中, 最小発育阻止濃度 (MIC,

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 101 IPM/CS 102 Total 203	Clinical efficacy	BIPM 93 IPM/CS 92 Total 185	BIPM 8 IPM/CS 10 Total 18	NS
	Side effects	BIPM 95 IPM/CS 98 Total 193	BIPM 6 IPM/CS 4 Total 10	NS
	Laboratory findings	BIPM 91 IPM/CS 90 Total 181	BIPM 10 IPM/CS 12 Total 22	NS
	Usefulness	BIPM 93 IPM/CS 93 Total 186	BIPM 8 IPM/CS 9 Total 17	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		2	3	0	0	0	0	0	2
Allergic history for β -lactam antibiotics		0	2	0	2	0	2	0	2
Serious underlying disease		3	1	3	1	3	1	3	1
Duration of medication too short		1	1	1	1	1	2	1	1
Unclear symptoms of infection		0	2	0	0	0	0	0	2
Concomitant therapy with steroid or antibiotics		2	0	2	0	2	0	2	0
Discontinued due to adverse reaction		0	1	0	0	0	0	0	0
Unsatisfactory laboratory tests		0	0	0	0	4	7	0	0
Total		8	10	6	4	10	12	8	9

BIPM: biapenem, IPM/CS: imipenem/cilastatin

10⁶CFU/ml) を測定できたものは60株 (BIPM群33株, IPM/CS群27株) でその両薬剤に対するMIC分布をTable 10に示した。いずれの項目においても有意な偏りはみられなかった。なお, MICが高値であった菌株 (12.5 μ g/ml以上) は, BIPM群では *P. aeruginosa* 1株であり, IPM/CS群では *P. aeruginosa* 3株, methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) 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。以上, 両群の患者背景に有意な偏りはみられないことから, 両群の背景は均質であると考えられた。

3. 臨床効果

1) 疾患別臨床効果

BIPM群93例では, 著効18例, 有効66例, やや有効2例, 無効7例で, その有効率は90.3% (84/93)であった。一方, IPM/CS群92例では, 著効17例, 有効60例, やや有効9例, 無効6例で, 有効率は83.7% (77/92)であり, BIPMの有効率が上回るものの両群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-1.5%~14.7%であり, 両群の臨床効果は同等と判断された (Table 11)。

疾患別にみた有効率は, 慢性気管支炎ではBIPM群91.2% (31/34), IPM/CS群89.2% (33/37), 気管支拡張症 (感染時) ではBIPM群85.2% (23/27), IPM/CS群84.0% (21/25), 肺気腫の二次感染ではBIPM群90.0% (18/20), IPM/CS群80.0% (12/15), その

他の慢性気道感染症ではBIPM群100% (12/12), IPM/CS群73.3% (11/15)であった。いずれの疾患においても両群の有効率に有意差はみられなかった (Table 11)。

2) 起炎菌別臨床効果

起炎菌が決定された107例 (BIPM群56例, IPM/CS群51例) において, 菌種別の臨床効果を示した。単独菌感染103例 (BIPM群53例, IPM/CS群50例) における有効率は, BIPM群88.7% (47/53), IPM/CS群86.0% (43/50)であった。複数菌感染ではBIPM群では3例中全例が有効で, IPM/CS群では1例が無効であった。また, 起炎菌不明例の有効率では, BIPM群91.9% (34/37), IPM/CS群82.9% (34/41)であり, いずれも両群の有効率に有意差はみられなかった (Table 12)。

4. 細菌学的効果

起炎菌が決定された107例中投与後検査未実施のため細菌学的効果が不明とされたBIPM群の1例を除く106例の細菌学的効果を検討した。「消失」+「菌交代」の消失率は, BIPM群は70.9% (39/55), IPM/CS群は66.7% (34/51)であり両群の消失率に有意差はみられなかった (Table 13)。

菌種ごとに細菌学的効果を検討したところもっとも多く検出された *P. aeruginosa* の消失率はBIPM群29.4% (5/17), IPM/CS群16.7% (3/18)であった。次に多く検出された *Streptococcus pneumoniae* の消失率はBIPM群100% (9/9), IPM/CS群93.8% (15/

Table 6. Background data of patients (1)

Item	Drug	BIPM	IPM/CS	Statistical test
	No. of patient			
Diagnosis	chronic bronchitis	34	37	NS (χ^2)
	infected bronchiectasis	27	25	
	pulmonary emphysema with infection	20	15	
	pulmonary fibrosis with infection	3	4	
	bronchial asthma with infection	2	2	
	old pulmonary tuberculosis with infection	5	7	
	others	2	2	
Sex	male	56	64	NS (χ^2)
	female	37	28	
Age (year)	<20	0	0	NS (U)
	≥20~<30	2	2	
	≥30~<40	1	1	
	≥40~<50	4	2	
	≥50~<60	11	9	
	≥60~<70	25	34	
	≥70~<80	39	29	
≥80	11	15		
Body weight (kg)	40<	18	16	NS (χ^2)
	≥40~50<	43	35	
	≥50~60<	22	30	
	≥60~70<	6	8	
	≥70~<80	2	1	
	≥80	1	1	
Severity	mild	26	26	NS (U)
	moderate	64	58	
	severe	3	8	
Underlying disease and/or complication	no	16	12	NS (χ^2)
	yes	77	80	
Pretreatment with antibiotics	no	70	66	NS (χ^2)
	yes	22	23	
	unknown	1	3	
Body temperature (°C)	<37	26	27	NS (U)
	≥37~<38	41	38	
	≥38~<39	20	23	
	≥39	6	4	

BIPM: biapenem, IPM/CS: imipenem/cilastatin

χ^2 : χ^2 -test, U: U-test, NS: not significant

16) であった。いずれの菌種の消失率も両群間に有意差はみられなかった (Table 14)。

5. 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。症状・所見および臨床検査値の改善度のいずれの項目においても両群間で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 15)。重症度で層別した場合の有効率は, 軽症例ではBIPM群96.2% (25/26), IPM/CS群84.6% (22/26), 中等症例ではBIPM群87.5% (56/64), IPM/CS群82.8% (48/58), 重症例ではBIPM群3例中全例有効以上で, IPM/CS群8例中7例有効以上であり, いずれもBIPM群の有効率が上回ったが, 両群の有効率に有意差は認められなかった。

基礎疾患・合併症の有無でも, 「なし」群ではBIPM群93.8% (15/16), IPM/CS群91.7% (11/12), 「あり」群でもBIPM群89.6% (69/77), IPM/CS群82.5% (66/80) であり, いずれも両群の有効率に有意差は認められなかった。

Table 7. Background data of patients (2)

Item	Drug	BIPM	IPM/CS	Statistical test
	No. of patients			
Cough	—	0	4	NS (U)
	+	55	51	
	≡	38	37	
Volume of sputum	—	2	3	NS (U)
	+	22	24	
	≡	50	47	
	≡≡	13	11	
Property of sputum	—	2	3	NS (U)
	M	2	3	
	PM	35	35	
	P	54	51	
Dyspnea	—	38	39	NS (U)
	+	40	36	
	≡	15	17	
Chest pain	—	85	85	NS (χ^2)
	+	8	7	
Rales	—	14	21	NS (U)
	+	52	42	
	≡	27	29	
Dehydration	—	80	77	NS (χ^2)
	+	13	15	
Cyanosis	—	80	75	NS (χ^2)
	+	13	17	

BIPM: biapenem, IPM/CS: imipenem/cilastatin

 χ^2 : χ^2 -test, U: U-test, NS: not significant

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 193 例のうち, 副作用ありと判定された症例は, BIPM 群で 95 例中 2 例 (2.1%) で, その内訳は発疹 1 例, 下痢 1 例であり, IPM/CS 群では 98 例中 4 例 (4.1%) で, その内訳は癢痒感・顔面紅潮・呼吸困難・冷感 1 例, 嘔気 1 例, 舌炎 1 例, 咽喉部異常感 1 例であった。両群間で副作用発現率に有意差はみられなかったが, 副作用の程度は BIPM 群の 2 例は軽度であり, IPM/CS 群の 4 例中 3 例は中等度であった (Table 16)。

2) 臨床検査値異常変動

解析対象例 181 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 91 例中 19 例 (20.9%), IPM/CS 群では 90 例中 19 例 (21.1%) であり, 両群の発現率に有意差はみられなかった (Table 17)。主な項目は一過性の好酸球増多, GOT 上昇, GPT 上昇であり, いずれも軽度なものであった。

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程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 90.3% (84/93), IPM/CS 群 81.7%

(76/93) であり, BIPM 群の有用率が上回っていたが, 両群の有用率および有用度の分布に有意差はみられなかった (Table 18)。

III. 考 察

BIPM は新規に開発された注射用カルバペネム系抗菌薬である。本剤は既存のカルバペネム系抗菌薬とは異なり, DHP-I 阻害剤あるいは腎毒性軽減剤を必要とせず, 単剤にて使用可能である¹⁾。また, 中枢神経系に対する作用はウサギ脳波におよぼす影響およびラット, マウスに対する痙攣誘発作用を検討したところきわめて軽度であることが確認されている¹¹⁾。

本剤は β -lactamase に対してきわめて安定で, 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, 各種病原菌によるマウスの全身, 呼吸器および尿路の感染実験において, 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, 慢性気道感染症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⁷⁾。

今回我々は BIPM の慢性気道感染症に対する有効性,

Table 8. Background data of patients (3)

Item	Drug	BIPM	IPM/CS	Statistical test
	No. of patients			
PaO ₂ (mm Hg)	≥ 80	1	4	NS (χ ²)
	≥ 60 < 80	15	15	
	≥ 40 < 60	17	15	
	< 40	2	2	
	unknown	58	56	
PaO ₂ (mm Hg)	< 49	27	27	NS (χ ²)
	≥ 49	8	9	
	Unknown	58	56	
WBC (/mm ³)	< 8,000	29	40	NS (χ ²)
	≥ 8,000 < 12,000	31	30	
	≥ 12,000 < 20,000	28	21	
	≥ 20,000	1	0	
	unknown	4	1	
ESR (mm/h)	< 20	8	6	NS (χ ²)
	≥ 20 < 40	9	15	
	≥ 40 < 60	20	25	
	≥ 60	36	29	
	unknown	20	17	
CRP	-	0	0	NS (χ ²)
	±, +	9	7	
	2+, 3+	29	33	
	4+, 5+	27	26	
	≥ 6+	24	23	
unknown	4	3		
Concomitant drug	yes	35	29	NS (χ ²)
	no	58	63	
Duration of test drug administration (days)	3~6	6	5	NS (U)
	7~13	32	29	
	≥ 14	55	58	

BIPM: biapenem, IPM/CS: imipenem/cilastatin
 χ²: χ²-test, U: U-test, NS: not significant

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慢性気管支炎などの慢性気道感染症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⁶⁾および一般臨床試験成績⁷⁾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 203 例 (BIPM 群 101 例, IPM/CS 群 102 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例は、BIPM 群では総症

例 101 例から対象外疾患 2 例、基礎疾患重篤 3 例、投与期間不足 1 例、併用薬違反 2 例を除外した 93 例とし、IPM/CS 群では総症例 102 例から対象外疾患 3 例、基礎疾患重篤 1 例、投与期間不足 1 例、感染症状不明確 2 例、その他 3 例を除外した 92 例であった。

両群間の患者背景はいずれの項目でも有意な偏りはみられず、均質な症例が集積されており、薬効比較試験の背景として適切であると考えられた。

臨床効果は、BIPM 群 90.3% (84/93)、IPM/CS 群 83.7% (77/92) と BIPM 群の有効率が上回ったが、両群間に有意差は認められなかった。疾患別臨床効果でも BIPM 群の有効率が上回ったが、両群間に有意差は認められなかった。

起炎菌別臨床効果についても、両群間に有意差は認められなかった。緑膿菌において、本試験の対照薬 IPM/CS の有効率 70.6% は、他のカルバペネム系抗菌薬 panipenem/betamipron (PAPM/BP) および meropenem (MEPM) の慢性気道感染症に対する比較試験^{12,13)}

Table 9. Distribution of causative organisms

Causative organisms	Drug	Drug	
		BIPM	IPM/CS
Monomicrobial infection			
<i>S. aureus</i>		4	3
MRSA		0	1
<i>S. pneumoniae</i>		8	16
<i>M. (B.) catarrhalis</i>		4	1
<i>H. influenzae</i>		12	8
<i>E. coli</i>		1	0
<i>K. pneumoniae</i>		4	4
<i>E. cloacae</i>		2	0
<i>P. aeruginosa</i>		16	17
Others		2	0
Subtotal		53	50
Polymicrobial infection			
<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>		1	0
<i>E. coli</i> + <i>H. influenzae</i>		1	0
<i>P. aeruginosa</i> + <i>H. influenzae</i>		1	0
<i>P. aeruginosa</i> + <i>S. marcescens</i>		0	1
Subtotal		3	1
Total		56	51
Unknown		37	41

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

時に対照とされた IPM/CS の有効率 60.0% および 69.2% と同程度以上であり、その際の試験薬剤の有効率 PAMP/BP45.5% および MEPM71.4% と、本剤の有効率 75.0% を比べても、遜色のないものであった。

一方、起炎菌の消失率は、BIPM 群で 70.7% (41/58)、IPM/CS 群で 65.4% (34/52) であったが、緑膿菌に対する消失率は、BIPM 群 29.4%、IPM/CS 群 16.7% と有効率に比べ低率であった。この緑膿菌に対する有効率と消失率の不一致性は、慢性気道感染症に見られる緑膿菌バイオフィームが一因と考えられた。一般に慢性気道感染症は緑膿菌バイオフィームを形成していることが多く、抗菌薬治療においては遊離した sessile bacteria の除菌による一時的な症状改善がみられても、原因菌である biofilm bacteria は除菌されないことが多く、実際に抗緑膿菌性抗菌薬の除菌率も 20~30% 前後といわれている¹⁴⁾。前述の本試験における本剤の緑膿菌に対する臨床効果、細菌学的効果を考慮すると、現状の抗緑膿菌性抗菌薬のそれに匹敵する有効性が期待できるものと考ええる。

副作用発現率は、BIPM 群 2.1% (2/95)、IPM/CS 群 4.1% (4/98) に認められたが、両群の発現率に有意

Table 10. Susceptibility distribution of causative organisms (Inoculum size 10⁸ 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	13	3	4	8	2	1	1	0	0	1	0	0	0	NS
	IPM/CS	10	1	1	5	3	1	3	0	2	1	0	0	0	
IPM/CS	BIPM	14	0	5	2	5	4	2	0	0	1	0	0	0	NS
	IPM/CS	10	1	1	4	4	2	1	0	3	1	0	0	0	

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

U: U-test, NS: not significant

Table 11. Clinical efficacy by diagnosis

Diagnosis	Drug	No. of patients	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)	Statistical test (U) (F)
			excellent	good	fair	poor		
Chronic bronchitis	BIPM	34	5	26	0	3	91.2	NS
	IPM/CS	37	8	25	2	2	89.2	
Infected bronchiectasis	BIPM	27	5	18	2	2	85.2	NS
	IPM/CS	25	3	18	3	1	84.0	
Pulmonary emphysema with infection	BIPM	20	5	13	0	2	90.0	NS
	IPM/CS	15	3	9	1	2	80.0	
Other chronic respiratory tract infection	BIPM	12	3	9	0	0	100	NS
	IPM/CS	15	3	8	3	1	73.3	
Total	BIPM	93	18	66	2	7	90.3	NS
	IPM/CS	92	17	60	9	6	83.7	

BIPM: biapenem, IPM/CS: imipenem/cilastatin

90% CI: -1.5~14.7, U: U-test, F: Fisher's test, NS: not significant

Table 12. 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. aureus</i>	BIPM	4		4			100	-
	IPM/CS	3		3			100	
MRSA	BIPM				1		0	-
	IPM/CS	1						
<i>S. pneumoniae</i>	BIPM	8	2	6			100	-
	IPM/CS	16	4	12			100	
<i>M. (B.) catarrhalis</i>	BIPM	4	2	2			100	-
	IPM/CS	1		1			100	
<i>H. influenzae</i>	BIPM	12	2	9		1	91.7	NS
	IPM/CS	8	2	5	1		87.5	
<i>E. coli</i>	BIPM	1		1			100	-
	IPM/CS							
<i>K. pneumoniae</i>	BIPM	4		4			100	-
	IPM/CS	4		4			100	
<i>E. cloacae</i>	BIPM	2		2			100	-
	IPM/CS							
<i>P. aeruginosa</i>	BIPM	16	1	11	1	3	75.0	NS
	IPM/CS	17		12	4	1	70.6	
Others	BIPM	2		1	1		50.0	-
	IPM/CS							
Subtotal	BIPM	53	7	40	2	4	88.7	-
	IPM/CS	50	6	37	6	1	86.0	
<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	BIPM	1		1			100	-
<i>E. coli</i> + <i>H. influenzae</i>	BIPM	1		1			100	-
<i>P. aeruginosa</i> + <i>H. influenzae</i>	BIPM	1		1			100	-
<i>P. aeruginosa</i> + <i>S. marcescens</i>	BIPM					1	0	-
Subtotal	BIPM	3		3			100	-
	IPM/CS	1				1	0	
Total	BIPM	56	7	43	2	4	89.3	NS
	IPM/CS	51	6	37	6	2	84.3	
Unknown	BIPM	37	11	23	0	3	91.9	NS
	IPM/CS	41	11	23	3	4	82.9	

BIPM: biapenem, IPM/CS: imipenem/cilastatin

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

Table 13. Bacteriological effect

Drug	No. of patients	Eradicated	Decreased or partially eradicated	Replaced	Unchanged	Eradication rate*	
						(%)	Statistical test (F)
BIPM	55	37	6	2	10	70.9	NS
IPM/CS	51	32	4	2	13	66.7	

*(eradicating + replaced) / (total)

BIPM: biapenem, IPM/CS: imipenem/cilastatin

F: Fisher's test, NS: not significant

Table 14. Bacteriological effect by causative organisms

Causative organisms	Drug	No. of strains	Eradicated	Persisted & decreased	Unevaluable*	Eradication rate (%)	Statistical test (F)
<i>S. aureus</i>	BIPM	4	4			100	-
	IPM/CS	3	3			100	
MRSA	BIPM	1		1		0	-
	IPM/CS	1					
<i>S. pneumoniae</i>	BIPM	9	9			100	NS
	IPM/CS	16	15	1		93.8	
Subtotal	BIPM	13	13			100	NS
	IPM/CS	20	18	2		90.0	
<i>M. (B.) catarrhalis</i>	BIPM	4	4			100	NS
	IPM/CS	1	1			100	
<i>H. influenzae</i>	BIPM	15	12	3		80.0	NS
	IPM/CS	8	8			100	
<i>E. coli</i>	BIPM	2		1	1	0	NS
	IPM/CS						
<i>K. pneumoniae</i>	BIPM	4	4			100	NS
	IPM/CS	4	4			100	
<i>E. cloacae</i>	BIPM	2	2			100	NS
	IPM/CS						
<i>P. aeruginosa</i>	BIPM	17	5	12		29.4	NS
	IPM/CS	18	3	15		16.7	
Others	BIPM	2	1	1		50.0	NS
	IPM/CS	1		1		100	
Subtotal	BIPM	46	28	17	1	62.2	NS
	IPM/CS	32	16	16		50.0	
Total	BIPM	59	41	17	1	70.7	NS
	IPM/CS	52	34	18		65.4	

BIPM: biapenem, IPM/CS: imipenem/cilastatin

F: Fisher's test, NS: not significant

*No. of strains excluded from calculation of the eradication rate

Table 15. 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	26	3	22	0	1	96.2	NS
		IPM/CS	26	1	21	3	1	84.6	
	moderate	BIPM	64	13	43	2	6	87.5	NS
		IPM/CS	58	14	34	6	4	82.8	
	severe	BIPM	3	2	1	0	0	100	NS
		IPM/CS	8	2	5	0	1	87.5	
Underlying disease or complication	Yes	BIPM	16	3	12	1	0	93.8	NS
		IPM/CS	12	1	10	1	0	91.7	
	No	BIPM	77	15	54	1	7	89.6	NS
		IPM/CS	80	16	50	8	6	82.5	

BIPM: biapenem, IPM/CS: imipenem/cilastatin

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

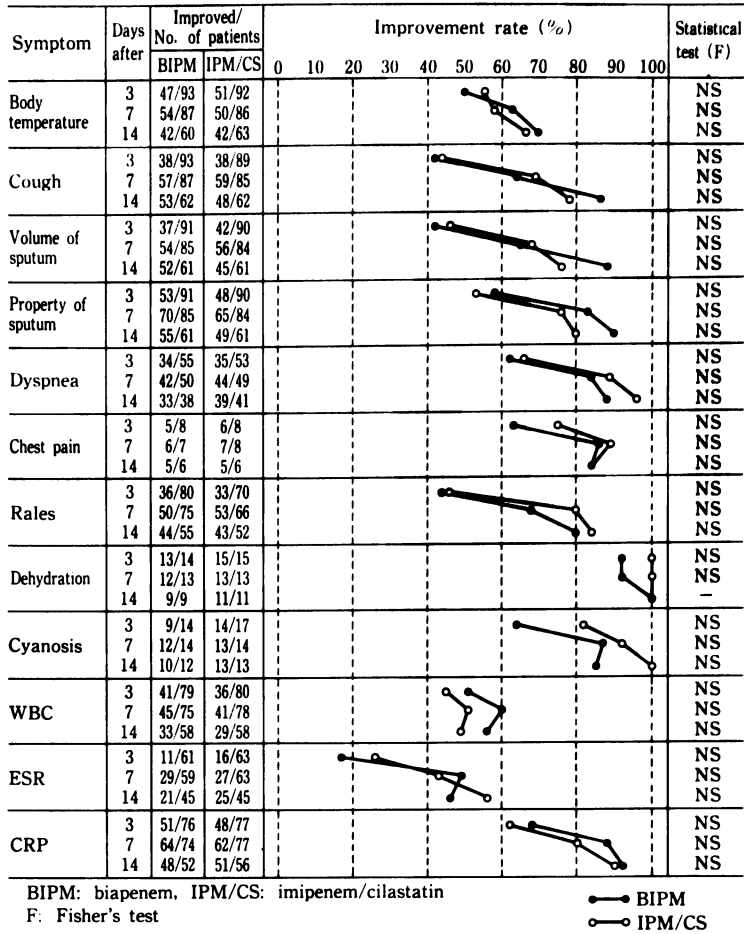


Fig. 2. Improvement rates of clinical symptoms.

Table 16. Adverse reactions

Item	Drug	BIPM		IPM/CS	
		Mild	Moderate	Mild	Moderate
Number of patients evaluated for adverse reaction		95		98	
Number of patients with adverse reaction (%)		2 (2.1)		4 (4.1)	
Statistical test (F)		NS			
Severity*		Mild	Moderate	Mild	Moderate
Adverse reaction	eruption	1			
	itch				1
	nausea			1	
	diarrhea	1			
	glossitis				1
	abnormal sensation of throat				1
	facial redness				1
	chills				1
	dyspnea				1

BIPM: biapenem, IPM/CS: imipenem/cilastatin

F: Fisher's test, NS: not significant

*No severe adverse reaction was observed

Table 17. Abnormal laboratory findings

Item	Drug		Statistical test
	BIPM	IPM/CS	
No. of patients evaluated for laboratory findings	91	90	NS (F)
No. of patients with abnormal laboratory findings (%)	19 (20.9)	19 (21.1)	
Leukopenia	3	2	
Eosinophil ↑	8	7	
Eosinophil ↑, γ -GPT ↑	1	0	
Eosinophil ↑, GOT ↑	0	1	
Eosinophil ↑, AL-P ↑	0	1	
Eosinophil ↑, Urinary sediment RBC ↑	1	0	
Eosinophil ↑, GOT ↑, GPT ↑	0	1	
GOT ↑	1	0	
GOT ↑, GPT ↑	1	3	
GOT ↑, GPT ↑, LDH ↑	0	1	
GPT ↑	1	1	
GPT ↑, γ -GPT ↑	1	0	
γ -GTP ↑	0	1	
BUN ↑	1	0	
NAG ↑	1	1	

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

F: Fisher's test, NS: not significant

Table 18. Usefulness

Drug	No. of patients	Usefulness				Usefulness rate (%)	Statistical test (U) (F)
		very useful	useful	slightly useful	useless		
BIPM	93	14	70	2	7	90.3	NS
IPM/CS	93	14	62	9	8	81.7	

BIPM: biapenem, IPM/CS: imipenem/cilastatin

90% CI: 0.5~16.9, U: U-test, F: Fisher's test, NS: not significant

差はみられなかった。その内訳は BIPM 群では軽度の発疹および下痢であった。IPM/CS 群では軽度の嘔気、中等度の咽喉部異常感、舌炎および中等度の呼吸困難・顔面紅潮・痒痒感・冷感であった。

臨床検査値異常変動の発現率は BIPM 群 20.9% (19/91), IPM/CS 群 21.1% (19/90) であり、その主なものは好酸球増多, GOT 上昇, GPT 上昇などであった。

有用性は BIPM 群 90.3% (84/93), IPM/CS 群 81.7% (76/93) と BIPM 群の有用率が上回ったが、両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 と IPM/CS の比較試験を実施した結果、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得られた。したがって、BIPM は慢性気道感染症に対して、臨床的有用性の高い薬剤であることが示唆された。

文 献

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 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
- 5) Petersen P J, Jacobs N V, Testa R T: In vitro and in vivo activities of LJC 10627, a new carba-

- penem with stability to dehydropeptidase I Antimicrob Agents Chemother 35:203~207, 1991
- 6) 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
 - 7) 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
 - 8) 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
 - 9) 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
 - 10) 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
 - 11) 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 hydroxyethyl]-1-methyl carbapenem-3-carboxylate (LJC 10627), a carbapenem antibiotic with broad antimicrobial spectrum. J Pharmacobio-Dyn 14:509~517, 1991
 - 12) 原 耕平, 他: 慢性気道感染症に対する panipenem/betamipron と imipenem/cilastatin の薬効比較試験。Chemotherapy 40:613~637, 1992
 - 13) 原 耕平, 他: 慢性気道感染症に対する meropenem と imipenem/cilastatin sodium の薬効比較試験成績。Chemotherapy 40:1426~1450, 1992
 - 14) 小林宏行, 他: 慢性気道感染症—biofilm disease とし てのアプローチ。呼吸 11:1266~1271, 1992

A comparative study of biapenem and imipenem/cilastatin for chronic respiratory tract infection

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, Takashi 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 Hospital

Kaoru Shimada²⁾, Yasuyuki Sano, Norihisa Akiyama,
Yasuo Arai and Yasuko Tanaka

Department of Infectious Disease and Applied Immunology, The Institute
of Medical Science, The University of Tokyo, and Affiliated Hospital

Osamu Sakai, Kohya Shiba, Masaki Yoshida
and Kazuhisa Okada

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

Hiroichi 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 Hospital

Takeshi Mori, Hiroshi Isonuma and Mayumi Takahashi

Department of Internal Medicine, Juntendo University, School of Medicine

Kohichiro Nakata and Kohji Narui

Division of Respiratory Disease, Toranomon Hospital

Kohichiro 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 Hospital

Hiroyuki 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 Hospital

Takao Ohkubo, Hirotada Ikeda, Kenji Tani,
Tamotsu Kaneko, Jun Chiba, Toshio Nakamura
Hideyuki Hasegawa and Hiroshi Sakamoto

The 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 chronic respiratory tract infections in a comparative study with imipenem/cilastatin (IPM/CS). Patients were given 600 mg (potency) of BIPM or 1,000 mg (potency)/1000 mg of IPM/CS daily (b. i. d.) for 14 days, and the following results were obtained:

1. A total of 203 cases were enrolled in this study, and 185 cases were evaluated for clinical efficacy. Efficacy rates were 90.3% (84/93) in the BIPM group and 83.7% (77/92) in the IPM/CS group, with no significant difference between the two groups.

2. Bacteriological eradication rates were 70.9% (39/55) in the BIPM group and 66.7% (34/51) in the IPM/CS group, with no significant difference between the two groups.

3. The incidence of adverse reaction was 2.1% (2/95) in the BIPM group and 4.1% (4/98) in the IPM/CS group. There was no significant difference between the two groups. The incidence of abnormal laboratory findings was 20.9% (19/91) in the BIPM group and 21.1% (19/90) in the IPM/CS group. There was no significant difference between the two groups.

4. The usefulness rates were 90.3% (84/93) in the BIPM group and 81.7% (76/93) 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 chronic respiratory tract infections.