

複雑性尿路感染症に対する ritipenem acoxil の臨床用量の検討

大森弘之¹⁾・公文裕巳²⁾

岡山大学医学部泌尿器科学教室*

守殿貞夫²⁾・荒川創一²⁾

神戸大学医学部泌尿器科学教室

熊澤淨一²⁾・松本哲朗²⁾

九州大学医学部泌尿器科学教室

出口浩一³⁾

東京総合臨床検査センター研究部

中島光好⁴⁾

浜松医科大学薬理学教室

¹⁾ 治験総括医師, ²⁾ 判定委員, ³⁾ 細菌学的検討者, ⁴⁾ コントローラー

複雑性尿路感染症に対する新規経口ペネム系抗生物質 ritipenem acoxil (RIPM-AC) の臨床用量を検討する目的で cefotiam hexetil (CTM-HE) を対照薬とした比較試験を行った。

対象は UTI 薬効評価基準 (第 3 版) に規定される複雑性尿路感染症のうち、前立腺術後 3 ヶ月以内を除くカテーテル非留置症例とした。

RIPM-AC の投与量は 1 日 450 mg 分 3 (RIPM-AC-L 群)、および 600 mg 分 3 (RIPM-AC-H 群)、CTM-HE の投与量は 600 mg 分 3 (CTM-HE 群) とし 7 日間投与後に、UTI 薬効評価基準に準拠して臨床効果を判定した。

臨床効果の評価対象は RIPM-AC-L 群 33 例、RIPM-AC-H 群 39 例、および CTM-HE 群 34 例であり、RIPM-AC の 2 用量群間について背景因子の検討を行ったが、いずれの項目においても有意差は認められなかった。

総合臨床効果は RIPM-AC-L 群で 93.9% (31/33)、RIPM-AC-H 群で 84.6% (33/39) の有効率であり、2 用量群間に有意差は認められなかったが、著効率では RIPM-AC-L 群で 48.5% (16/33)、RIPM-AC-H 群で 53.9% (21/39) と RIPM-AC-H 群の方が RIPM-AC-L 群より良好な成績を示した。なお、CTM-HE 群の著効率および有効率はそれぞれ 38.2% (13/34)、70.6% (24/34) であった。細菌学的効果は RIPM-AC-L 群で 89.1% (49/55)、RIPM-AC-H 群で 92.2% (59/64) の細菌消失率であり、2 用量群間に有意差を認めなかったが、グラム陽性菌の消失率は、RIPM-AC-H 群が RIPM-AC-L 群より優れた成績であった。なお、CTM-HE 群の細菌消失率は 75.9% (41/54) であった。

副作用は RIPM-AC-L 群で 13.5% (7/52) の発現率であったが、RIPM-AC-H 群では 1 例も認められず、RIPM-AC-L 群での発現率が有意に高かった。なお、CTM-HE 群は 6.0% (3/50) であった。臨床検査値異常変動は RIPM-AC-L 群で 2.3% (1/44)、RIPM-AC-H 群で 2.2% (1/46) の発現率であり、2 用量群間に有意差を認めなかった。なお、CTM-HE 群の発現率は 2.1% (1/48) であった。

以上より、臨床効果では RIPM-AC の 2 用量群とも十分な有効率を示し、さらに RIPM-AC-H 群が著効率、グラム陽性菌に対する細菌学的効果、有用性で RIPM-AC-L 群を上回っていることより、複雑性尿路感染症に対する RIPM-AC の至適投与量は 1 日 600 mg 分 3 が妥当であると考えられた。

Key words : ritipenem acoxil, cefotiam hexetil, 用量比較試験, 複雑性尿路感染症, 経口ペネム

Ritipenem acoxil (RIPM-AC) はイタリアのファルミタリア カルロエルバ社 (現ファルマシア社) で開発された経口ペネム系抗生物質で、ほとんど経口吸収されない ritipenem (RIPM) の 2 位カルボン酸にアセトキシメチル基をエステル結合させた RIPM-AC にすることにより経口吸収を可能にした薬剤である。本剤は経口投与後、腸管壁の非特異的エステラーゼにより抗菌活性を有する RIPM に加水分解され、血中に移行し、各組織へ分布する¹⁾。

RIPM-AC はグラム陽性菌からグラム陰性菌に対して広範な抗菌スペクトルを有し、特に腸球菌を含むグラム陽性菌および嫌気性菌に対して優れた抗菌力を示す。さらに、各種 β -lactamase に安定なため、 β -lactamase 産生株に対しても抗菌力を有する点が特徴とされる²⁻⁴⁾。

本剤については 1990 年 5 月から全国規模の研究会が組織され、前期第二相臨床試験において尿路感染症に対

する有効性が確認されるとともに、安全性の面でも問題ないことが確認されたので、今回、複雑性尿路感染症を対象とした臨床用量検討試験を行った。

なお、本試験は厚生省薬務局長通知 (薬発第 874 号、平成元年 10 月 2 日) 「医薬品の臨床試験の実施に関する基準について」 (GCP) を遵守し、1991 年 11 月から 1993 年 2 月にわたって、各施設治験審査委員会の承認を得て実施した。

I. 試験方法

1. 参加施設およびコントローラー

本試験は Table 1 に示す 34 施設により構成された研究会 (代表: 大森弘之) で実施された多施設共同研究である。コントローラー (中島光好) は、試験薬剤外観の識別不能性、薬剤の割り付け、キーコードの保管ならびに開封、開封後のデータの不変更など試験実施の公平性の保証などに当たった。

Table 1. Institutions and doctors taking part in the study

Institution	Doctors
Kobe University, School of Medicine	Sadao Kamidono, Soichi Arakawa, Yuji Chokyu
Hyogo Prefectural Amagasaki Hospital	Gaku Hamai, Nobutoshi Oka
Hyogo Prefectural Kaibara Hospital	Masami Matsusita, Hiroshi Tachibana
Hyogo Prefectural Awaji Hospital	Shojin Ka, Yoshiharu Nakayama
Hyogo Prefectural Adult Disease Center	Akio Fujii
Kansai Rosai Hospital	Kuhei Hirooka, Yuji Yamada
Kobe Rosai Hospital	Hiroshi Saito, Shinsuke Takagi
Hyogo Prefectural Kakogawa Hospital	Hideo Oshima
Nishiwaki Municipal Hospital	Nobuo Kataoka
Mitsubishi Kobe Hospital	Masayuki Kuwayama
Kobe National Hospital	Keiichi Umezu
Yodogawa Christian Hospital	Minoru Hazama, Osamu Imanishi
Kobe Ekisaikai Hospital	Masayuki Sugimoto, Hiroshi Moriwaki
Okayama University Medical School	Hiroyuki Ohmori, Hiromi Kumon
Okayama City Hospital	Katsuichi Nanba
Okayama Red Cross Hospital	Katsuyoshi Kondo, Teruhisa Ohhashi
Tottori Municipal Hospital	Shunji Hayata
Shakai Hoken Hiroshima Municipal Hospital	Taiichiro Josen, Satoshi Uno
Kure Kyosai Hospital	Naoki Mitsuhashi, Yoshio Nishitani
Kawasaki Medical School	Hiroyoshi Tanaka, Yoji Furukawa, Keigo Kinugawa
Kawasaki Medical School, Kawasaki Hospital	Motoyoshi Takada
Tamano Municipal Hospital	Yasuhiro Katayama, Yoshitaka Yamashita
Tsuyama Central Hospital	Teruaki Akaeda
Kyusyu University, Faculty of Medicine	Joichi Kumazawa, Tetsuro Matsumoto
Fukuoka University, Faculty of Medicine	Kimitaka Sakamoto, Daisuke Yokoo,
	Hirofumi Taneda, Yujiro Yamashita
Hara Sanshin Hospital	Akito Yamaguchi, Masatoshi Eto
Fukuoka Municipal Hospital	Seiichi Nakamura
National Fukuoka Central Hospital	Ichikiro Morita
Kyusyu Kouseinenkin Hospital	Tetsuo Omoto, Tatsuo Nagafuji
Kyusyu Rosai Hospital	Kenji Ito, Hideya Noma
Saga Medical School	Zenjiro Masaki, Shinji Sato
Miyazaki Medical College	Yukio Osada, Tetsuro Ofuji
Moji Rosai Hospital	Hiroshi Kuramoto
Kyusyu Central Hospital	Toshihiro Hasegawa, Naotaka Sakamoto

本試験では研究会の中に小委員会（治験総括医師・大森弘之と判定委員・守殿貞夫、熊澤浄一、公文裕巳、荒川創一、松本哲朗、コントローラー・中島光好、および細菌学的検討者・出口浩一）を組織し開鍵前に症例の適格性、不採用例の取り扱いなど試験に関する諸事を協議・決定し、採用症例については小委員会判定を行った。

2. 対象および患者条件

対象は1992年6月から1992年11月の間に、Table 1に示す34施設の泌尿器科外来を受診した尿路に基礎疾患を有する患者のうち、前立腺術後3ヵ月以内の症例を除くカテーテル非留置の複雑性尿路感染症患者とした。患者条件はUTI薬効評価基準(第3版)(以下「UTI基準」と略す)⁵⁾に従い、投与前膿尿が5コ/hpf以上と投与前生菌数が 10^4 CFU/ml以上を満たす16歳以上の症例とし、性別は不問とした。

但し、以下の除外規定のいずれかに該当する症例は除外することとした。

- (1)重症感染症で経口剤による治療では効果が期待できないもの。
- (2) β -ラクタム系抗生剤に対するアレルギー既往歴を有するもの。
- (3)基礎疾患または合併症が重篤または進行性で、治験薬剤の有効性、安全性の判定が困難なもの。
- (4)治験薬剤投与前に他の抗菌剤療法により症状が改善しつつあるもの。
- (5)起炎菌がRIPM-ACおよびcefotiam hexetil (CTM-HE)に対し明らかに無効と考えられるもの(真菌、*Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*)。
- (6)高度の心、肝あるいは腎機能障害のあるもの。
- (7)フロセミドなどの利尿剤の併用を必要とするもの。
- (8)妊婦、授乳婦および妊娠している可能性のあるもの。
- (9)RIPM-AC, CTM-HE または cefotiam (CTM) 注が本試験開始直前に投与されていたもの。
- (10)食道通過障害のあるもの。
- (11)その他、担当医が不相当と判断したもの。

なお、本試験の実施にあたっては、患者にあらかじめ試験の目的、方法、内容等を説明し、自由意志による試験参加の同意を文書または口頭で取得した。

3. 試験薬剤

被験薬として1錠中にRIPM-AC 150 mg (120 mg 力価) および 200 mg (160 mg 力価) を含有する錠剤、対照薬として1錠中にCTM-HEを200 mg (力価) を含有する錠剤(パンスポリン® T錠200, 武田薬品工業株式会社提供)を使用した。

対照薬にCTM-HEを選定したのは、RIPM-ACと同系統である経口ペネム系抗生物質は現段階で市販され

ているものではなく、そのため薬理作用が類似している経口セフェム系抗生物質の中で、各科領域感染症に対して汎用され、尿路感染症に関してもその有効性と安全性に対する評価が確立しているためである。また、CTM-HEは、RIPM-ACとその抗菌スペクトルおよび体内動態が比較的類似している点でも対照薬として適当であると考えられた⁶⁾。

4. 投与量および投与方法

RIPM-ACについては、前期第二相臨床試験で検討されたUTI基準に合致する複雑性尿路感染症症例のうち、1日投与量450 mg分3が12例、600 mg分3が19例あり、総合臨床効果はそれぞれ75.0% (9/12), 84.2% (12/19)であり、安全性にも特に問題はなかった。これらの成績を踏まえ、RIPM-ACの1日450 mg分3投与および600 mg分3投与の2用量について臨床用量を検討することとした。

一方、対照薬として選定したCTM-HEについては、複雑性尿路感染症に対する承認用量である1日600 mg分3投与とした。

RIPM-AC 450 mg (以下RIPM-AC-L群)、RIPM-AC 600 mg (以下RIPM-AC-H群) およびCTM-HE 600 mg (以下CTM-HE群)の使用にあたっては、RIPM-AC-L群とRIPM-AC-H群の場合、Fig. 1に示す通り、RIPM-AC 150 mg錠、RIPM-AC 200 mg錠およびそれぞれと外観が全く同一のプラセボ錠を組み合わせ、RIPM-AC-L群とRIPM-AC-H群との識別が不能となるようにし、両群の二重盲検性を確保した。投与期間は各群とも7日間連続食後投与することとし、7日分を1症例分として外観上識別不能な白箱に収め厳封し、薬剤名として「FC/TA-CT錠(UTI)」と表示し組番号を付した。

薬剤の割り付けは、コントローラーが予め6症例分を1組として無作為に行った。なお、キーコードは試験終了時までコントローラーが密封・保管した。

主治医は患者が対象患者の条件に適合することを確認した後、組番の若い順に薬剤の投与を開始することとし、投与薬剤が決定した後は、薬剤の変更は行わないこ

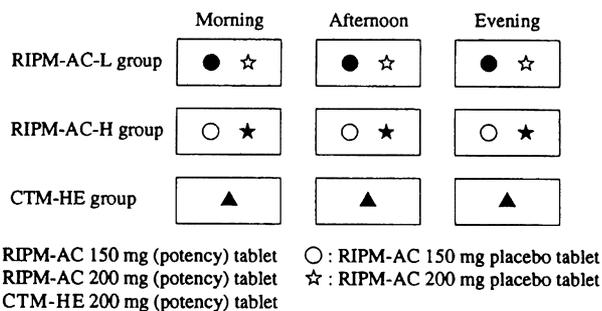


Fig. 1. Dosage design and administration schedule

ととした。

薬剤の適性試験は薬剤の割り付け後、コントローラーが無作為に抽出した被験薬剤および対照薬剤について臨床試験開始前と終了後に摂南大学薬学部薬剤学教室（主任：灘井種一教授）に依頼して実施した。

5. 観察・検査項目および方法

臨床症状の観察および尿検査は、UTI 基準に準拠し、原則として投与前（投与開始日）と投与終了後（最終投与終了翌日）に実施した。

尿中の細菌は Dip-slide 法（ウリカルトE, 第一化学薬品株式会社）により分離し、各施設において 24 時間培養後に総菌数を判定し、判定後直ちに東京総合臨床検査センターに送付し、菌種の同定および MIC の測定を集中的に実施した。菌数は東京総合臨床検査センターにおいても測定し参考とした。

MIC の測定は日本化学療法学会標準法⁷⁾に従い、RIPM と CTM の MIC を測定した。

また、集中測定とは別に各施設においても尿中細菌の定量培養を行い、分離菌の同定に努めた。

臨床検査は投与前および投与後に実施し、試験中における副作用発現の有無についても観察した。

6. 臨床効果の判定

1) 委員会判定

投与前後に尿検査、尿中の細菌培養を行い、それらの結果をもとに、UTI 基準に従って膿尿に対する効果、細菌尿に対する効果、総合臨床効果および細菌学的効果の判定を行った。膿尿は「正常化」、「改善」、「不変」の 3 段階で、細菌尿は「陰性化」、「減少」、「菌交代」、「不変」の 4 段階でそれぞれ判定し、それらの組み合わせにより総合臨床効果を「著効」、「有効」、「無効」の 3 段階で判定した。細菌学的効果は分離菌ごとに「消失」、または「存続」のいずれかで判定し、投与前に認められなかった菌種が投与後に認められた場合はこれを投与後出現菌とした。

この時、あらかじめ定めた患者条件に違反した症例や規定通りに投薬が行われなかった症例、所定の時期に定められた検査が行われなかった症例などは不完全症例として臨床効果の判定から除外した。

2) 主治医判定

UTI 基準に準じた判定とは別に、担当医師が臨床症状の推移や尿所見の改善度等に基づき、「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」の 4 段階で臨床効果を判定した。

7. 安全性の検討

検討可能なすべての症例について自・他覚的副作用と臨床検査値に及ぼす影響を検討した。

副作用、または臨床検査値の異常変動が認められた場合には、その経過を可能な限り追跡すると共に、UTI

基準に従い投与薬剤との関連性を主治医が「明らかに関係あり」、「多分関係あり」、「関係あるかもしれない」、「関係ないらしい」、「関係なし」の 5 段階で判定し、「明らかに関係あり」、「多分関係あり」、「関係あるかもしれない」と判定された場合、試験薬剤に起因する副作用、あるいは臨床検査値異常変動とした。

安全性は、試験薬剤に起因する副作用、ならびに臨床検査値異常変動の有無を勘案して、主治医が「安全である」、「ほぼ安全である」、「やや問題がある」、「問題がある」の 4 段階で判定した。

8. 有用性の判定

有用性の判定は、主治医が有効性と安全性を総合的に判断し、一端を「非常に満足」、他端を「非常に不満」とした 100 mm アナログスケール上の適当な位置に「/」印を記載し、この「/」印の位置の「非常に不満」からの mm 数を判定委員会で測定し、その長さで判定した。

9. 開鍵

試験終了後、すべての症例記録調査表の記載事項を確認したうえで、小委員会での取扱い、および判定に対して小委員会構成メンバー全員の異議がないことが確認された後、症例の固定を行い、コントローラーがキーコードを開鍵した。

10. 解析方法

開鍵後のデータの解析は、コントローラーの指導のもと、田辺製薬株式会社医薬情報センター統計解析部において行った。比較検討は、RIPM-AC-L 群と RIPM-AC-H 群の 2 用量群間について行い、CTM-HE 群は含めなかった。その理由は、本試験の目的が RIPM-AC の至適用量の検討であり、CTM-HE 群を対照薬として設定しているのは RIPM-AC 2 用量群間の有効率、安全性の妥当性の基準とするためである。なお、検定にはデータの尺度、性質に応じて、Wilcoxon の順位和検定、Fisher の直接法などを用い、検定の有意水準は両側 5% とした。

II. 成 績

1. 試験薬剤の適合性

試験開始前と終了後に行われた適性試験の成績では、表示力価に対して、開始前では RIPM-AC 150 mg 錠が 99.6%、RIPM-AC 200 mg 錠が 98.6%、CTM-HE 200 mg 錠が 104.4%、また終了後では RIPM-AC 150 mg 錠が 99.3%、RIPM-AC 200 mg 錠が 98.6%、CTM-HE 200 mg 錠が 105.5% の含量であり、いずれも規格に適合するものであった。また、各プラセボ錠は実薬を全く含有していないこと、RIPM-AC 150 mg 錠および 200 mg 錠とプラセボ錠は外観上全く識別不能であることが確認された。

2. 症例の内訳

検討症例数は Fig. 2 に示す通り総計 151 例であり、このうち、45 例は Table 2 に示す理由により有効性評価対象より除外し、残る RIPM-AC-L 群の 33 例、RIPM-AC-H 群の 39 例、CTM-HE 群の 34 例を有効性の評価対象とした。

自・他覚的副作用については、RIPM-AC-H 群で初診時以降来院しなかった 1 例を除く計 150 例を評価の対象とした。

臨床検査値に及ぼす影響は、投薬前 3 日以内、投薬終了後 3 日以内に臨床検査が実施された計 138 例を評価対象とした。

また安全性については、自・他覚的副作用および臨床検査値に及ぼす影響がともに評価された 138 例とともに、臨床検査は評価対象から除外されたが副作用が発現した 3 例を加えた計 141 例を評価対象とした。

有用性については、有効性と安全性がともに評価対象となった 101 例とともに、有効性の評価対象からは除外されたが副作用が発現した 6 例を加えた計 107 例を評価対象とした。

3. 背景因子

有効性の評価対象 106 例について、各薬剤群の患者背景因子を比較した成績を一括して Table 3 に示した。

性、年齢、感染症診断名、UTI 疾患病態群、直前の化学療法の有無、投与前膿尿、投与前尿中細菌数について検討した。性別においては、有意差は認められないものの、RIPM-AC-L 群と RIPM-AC-H 群の 2 用量群間に偏りが認められたが、その他の項目では 2 用量群間に有意差は認められなかった。

投与前の尿中分離菌の分布を Table 4 に示した。いずれの試験薬剤群とも *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* が多く分離された。

Total No. of patients	
RIPM-AC-L	52
RIPM-AC-H	49
CTM-HE	50
Total	151

Efficacy	Side effects	Laboratory test	Safety	Usefulness
No. of patients evaluated				
RIPM-AC-L 33	RIPM-AC-L 52	RIPM-AC-L 44	RIPM-AC-L 47	RIPM-AC-L 35
RIPM-AC-H 39	RIPM-AC-H 48	RIPM-AC-H 46	RIPM-AC-H 46	RIPM-AC-H 37
CTM-HE 34	CTM-HE 50	CTM-HE 48	CTM-HE 48	CTM-HE 35
Total 106	Total 150	Total 138	Total 141	Total 107
No. of patients excluded				
RIPM-AC-L 19	RIPM-AC-L 1	RIPM-AC-L 8	RIPM-AC-L 5	RIPM-AC-L 17
RIPM-AC-H 10	RIPM-AC-H 1	RIPM-AC-H 3	RIPM-AC-H 3	RIPM-AC-H 12
CTM-HE 16	CTM-HE 1	CTM-HE 2	CTM-HE 2	CTM-HE 15
Total 45	Total 1	Total 13	Total 10	Total 44

Fig. 2. Specifications of patients studied

Table 2. Reasons for exclusion and dropout

Reasons	RIPM-AC-L	RIPM-AC-H	CTM-HE
Post prostatectomy	1		1
Bacteriuria less than 10 ⁴ CFU/ml	7	4	4
Infection due to <i>P. aeruginosa</i>	4	4	8
Infection due to yeast-like organism	4	1	1
Non-determination of organisms before treatment			1
No visit after first consultation		1	
Short administration period	3		
Violation of examination day			1
Total	19	10	16

Table 3. Background characteristics of the patients evaluated for clinical efficacy

Characteristics		RIPM-AC-L	RIPM-AC-H	Statistical analysis	CTM-HE
Sex	Male	21	17	NS ²⁾ (P=0.103)	22
	Female	12	22		12
Age (Year)	20 ~ 29			NS ¹⁾ (P=0.837)	1
	30 ~ 39		1		2
	40 ~ 49	2	3		1
	50 ~ 59	3	4		2
	60 ~ 69	11	11		7
	70 ~ 79	12	14		16
	80 ~ 89	5	5		4
90 ~		1	1		
Diagnosis	Pyelonephritis	3	4	NS ²⁾ (P=1.000)	8
	Cystitis	30	35		26
Type of infection	Group 3	1	3	NS ³⁾ (P=0.690)	6
	Group 4	15	17		15
	Group 6	17	19		13
Chemotherapy just before treatment	-	29	36	NS ²⁾ (P=0.695)	34
	+	4	3		
Grade of pyuria	± (5~9 cells/hpf)		1	NS ¹⁾ (P=0.219)	
	+ (10~29 cells/hpf)	6	10		4
	+	12	15		8
	##	15	13		22
Grade of bacteriuria (CFU/ml)	10 ⁴	2	6	NS ¹⁾ (P=0.161)	1
	10 ⁵	4	8		8
	10 ⁶	5	4		9
	10 ⁷	22	21		16

* 1) : Wilcoxon's rank sum test 2) : Fisher's exact test 3) : Chi-square test

Table 4. Organisms isolated from urine before treatment

Isolate		RIPM-AC-L	RIPM-AC-H	CTM-HE
Gram-positive bacteria	<i>S. aureus</i>		3	1
	<i>S. aureus</i> (MRSA)	1	3	1
	<i>S. epidermidis</i>	4	5	6
	<i>Staphylococcus</i> spp.	5	4	
	<i>Streptococcus</i> spp.	3	6	3
	<i>E. faecalis</i>	12	11	10
	<i>E. faecium</i>		1	1
	<i>E. avium</i>			1
	<i>Corynebacterium</i> sp.		1	
	Subtotal	25	34	23
Gram-negative bacteria	<i>E. coli</i>	11	12	13
	<i>C. freundii</i>	2	3	2
	<i>C. diversus</i>	1		
	<i>K. pneumoniae</i>	2	4	4
	<i>K. oxytoca</i>	2	2	1
	<i>E. aerogenes</i>	1	2	
	<i>E. cloacae</i>	2	5	
	<i>Enterobacter</i> sp.	1		
	<i>S. marcescens</i>	3		1
	<i>P. mirabilis</i>	1		4
	<i>P. vulgaris</i>	1		
	<i>M. morgani</i>		1	
	<i>P. stuartii</i>	1		1
	<i>P. rettgeri</i>			1
	<i>B. cepacia</i>	1		
	<i>A. baumannii</i>	1		1
	<i>A. lwoffii</i>			
	<i>F. odoratum</i>	1		1
<i>O. urethralis</i>		1		
<i>Salmonella</i> sp.			1	
Subtotal	30	30	31	
Total	55	64	54	

投与前の尿中分離菌に対するRIPMおよびCTMのMIC分布をFig. 3-1およびFig. 3-2に示した。両剤のMIC分布は2用量群間ともほぼ同様であり有意差を認めなかった。

4. 臨床効果

1) 総合臨床効果

UTI基準に準拠して判定した総合臨床効果は、Table 5に示すようにRIPM-AC-L群の33例では著効16例(48.5%)、有効15例(45.4%)で、著効・有効を含めた有効率は93.9%(31/33)、RIPM-AC-H群の39例では著効21例(53.9%)、有効12例(30.7%)であり有効率は84.6%(33/39)であり、RIPM-ACの

2用量群間に有意差を認めなかった。なお、CTM-HE群34例では、著効13例(38.2%)、有効11例(32.4%)で有効率は70.6%(24/34)であった。

UTI疾患病態群別に比較した場合もTable 6に示すように第3、4および6群のいずれの群でもRIPM-ACの2用量群間に有意差は認めなかった。

総合臨床効果の指標とした膿尿に対する効果および細菌尿に対する効果のいずれに関してもRIPM-AC 2用量群間に有意差を認めなかったが、膿尿の改善率はRIPM-AC-L群で84.8%(28/33)と最も高く、次いでCTM-HE群の70.6%(24/34)、RIPM-AC-H群の61.5%(24/39)の順であった。細菌尿の消失率は、

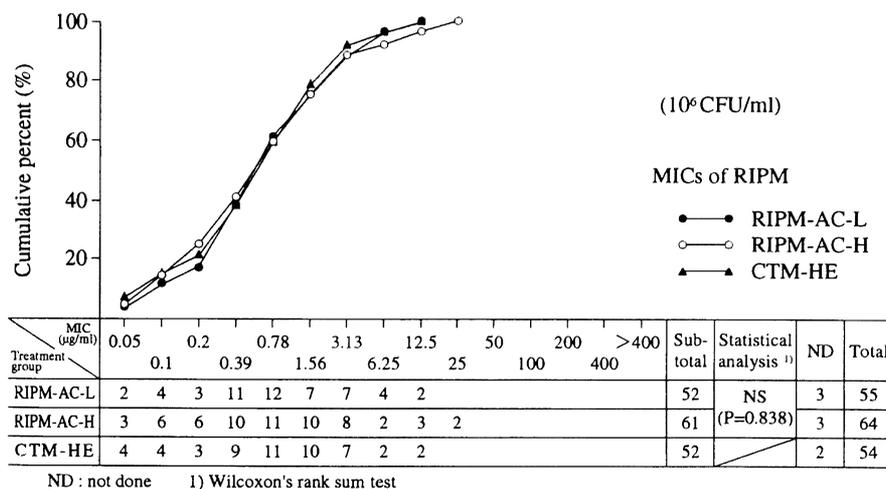


Fig. 3-1. Susceptibility distribution of organisms isolated from urine before treatment

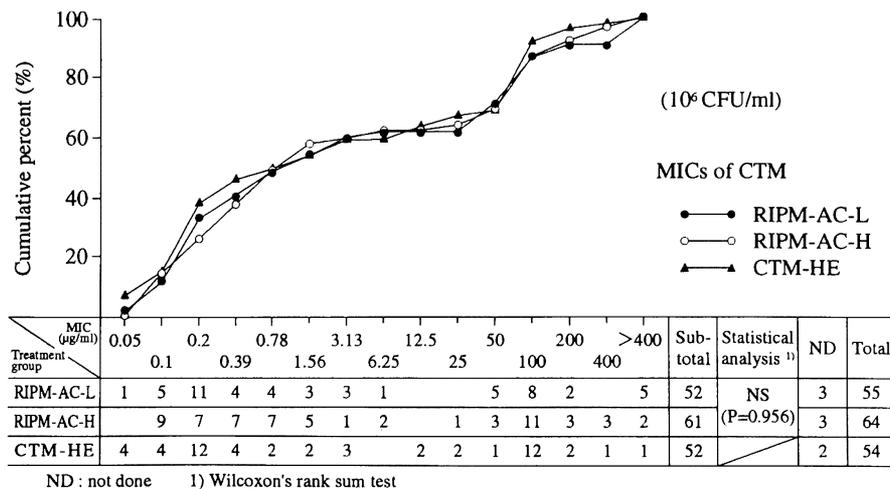


Fig. 3-2. Susceptibility distribution of organisms isolated from urine before treatment

Table 5. Overall clinical efficacy

Bacteriuria	Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria	
	Treatment group						
Eliminated	RIPM-AC-L		16	8	3	27 (81.8)	
	RIPM-AC-H		21	1	9	31 (79.5)	
	CTM-HE		13	2	3	18 (52.9)	
Decreased	RIPM-AC-L		4			4 (12.1)	
	RIPM-AC-H		4			4 (11.8)	
	CTM-HE						
Replaced	RIPM-AC-L				1	1 (3.0)	
	RIPM-AC-H		2		1	3 (7.7)	
	CTM-HE		1	1	1	3 (8.8)	
Unchanged	RIPM-AC-L				1	1 (3.0)	
	RIPM-AC-H				5	5 (12.8)	
	CTM-HE		2	1	6	9 (26.5)	
Effect on pyuria	RIPM-AC-L		20 (60.6)	8 (24.2)	5 (15.2)	Patient 33 total 39 34	
	RIPM-AC-H		23 (59.0)	1 (2.6)	15 (38.5)		
	CTM-HE		20 (58.8)	4 (11.8)	10 (29.4)		
<div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 10px; display: inline-block;"></div> Excellent	RIPM-AC-L		16 (48.5)	Efficacy rate* ¹⁾		Statistical analysis	
	RIPM-AC-H		21 (53.9)				
	CTM-HE		13 (38.2)				
<div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 10px; display: inline-block;"></div> Moderate	RIPM-AC-L		15	RIPM-AC-L 31/33 (93.9)] NS ¹⁾ (P=0.985)	
	RIPM-AC-H		12				
	CTM-HE		11				
<div style="border: 2px solid black; width: 20px; height: 10px; display: inline-block;"></div> Poor	RIPM-AC-L		2	Effect on bacteriuria* ²⁾		NS ²⁾ (P=1.000)	
	RIPM-AC-H		6				
	CTM-HE		10				
					Effect on pyuria		NS ¹⁾ (P=0.379)

1) Wilcoxon's rank sum test

* 1) Excellent + Moderate/No. of patients evaluated

(): %

2) Fisher's exact test

* 2) Eliminated + Replaced/No. of patients evaluated

Table 6. Overall clinical efficacy classified by the type of infection

Type of infection		Treatment group	No. of patients (%)	Overall clinical efficacy			Efficacy rate* (%)	Statistical analysis ¹⁾
				Excellent	Moderate	Poor		
Monomicrobial infection	Group 3 (upper UTI)	RIPM-AC-L	1 (3.0)		1		100] NS (P=0.083)
		RIPM-AC-H	3 (7.7)	3			100	
		CTM-HE	6 (17.6)	2	2	2	66.7	
	Group 4 (lower UTI)	RIPM-AC-L	15 (45.5)	8	6	1	93.3] NS (P=0.464)
		RIPM-AC-H	17 (43.6)	7	8	2	88.2	
		CTM-HE	15 (44.1)	8	3	4	73.3	
Subtotal		RIPM-AC-L	16 (48.5)	8	7	1	93.8] NS (P=0.915)
		RIPM-AC-H	20 (51.3)	10	8	2	90.0	
		CTM-HE	21 (61.8)	10	5	6	71.4	
Polymicrobial infection	Group 6 (no indwelling catheter)	RIPM-AC-L	17 (51.5)	8	8	1	94.1] NS (P=0.902)
		RIPM-AC-H	19 (48.7)	11	4	4	78.9	
		CTM-HE	13 (38.2)	3	6	4	69.2	
Total		RIPM-AC-L	33	16	15	2	93.9] NS (P=0.985)
		RIPM-AC-H	39	21	12	6	84.6	
		CTM-HE	34	13	11	10	70.6	

1) Wilcoxon's rank sum test

* Excellent + Moderate/No. of patients evaluated

RIPM-AC-H 群が 87.2% (34/39) と最も高く、次いでRIPM-AC-L 群の 84.8% (28/33), CTM-HE 群の 61.8% (21/34) の順であった。

なお、患者背景因子の性別において、有意差は認められないものの、RIPM-AC-L 群と RIPM-AC-H 群の 2 用量群間に偏り (P=0.103) が認められたため、拡張 Mantel 法を用いて層調整を行い、その影響を検討したところ有意差は認められず (P=0.873), 性別の偏りは臨床効果判定に影響を及ぼさないと判断された。

2) 細菌学的効果

細菌学的効果は RIPM-AC-L 群から分離された 55 株中 49 株 (89.1%), RIPM-AC-H 群から分離された 64 株中 59 株 (92.2%) が消失し、細菌消失率に関して

は、2 用量群間に有意差を認めなかった (Table 7)。なお、CTM-HE 群では分離された 54 株中 41 株 (75.9%) が消失した。

投与前分離菌の MIC 分布と細菌学的効果との関係は Table 8 に示した。RIPM-AC-L 群では MIC が測定された 52 株全てが 12.5 μ g/ml 以下であり、その消失率は 90.4% (47/52) であった。RIPM-AC-H 群では MIC が測定された 61 株のうち 12.5 μ g/ml 以下の株の消失率は 96.6% (57/59) であり、25 μ g/ml の 2 株はいずれも存続した。CTM-HE 群では MIC が測定された 52 株のうち 12.5 μ g/ml 以下の株の消失率は 93.9% (31/33) であり、25 μ g/ml 以上の株では 47.4% (9/19) の消失率であった。

Table 7. Bacteriological response

Isolate	RIPM-AC-L			RIPM-AC-H			Statistical analysis ¹⁾	CTM-HE			
	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*		No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*	
Gram-positive bacteria	<i>S. aureus</i>			3	3		/	1	1		
	<i>S. aureus</i> (MRSA)	1	1		3	2		1	1		1
	<i>S. epidermidis</i>	4	3	1	5	4		1	6	6	
	<i>Staphylococcus</i> spp.	5	5		4	4					
	<i>Streptococcus</i> spp.	3	3		6	6			3	2	1
	<i>E. faecalis</i>	12	8(66.7)	4	11	10(90.9)		1	10	3(30.0)	7
	<i>E. faecium</i>				1			1	1	1	
	<i>E. avium</i>								1	1	
<i>Corynebacterium</i> sp.				1	1						
Subtotal	25	20(80.0)	5	34	30(88.2)	4	NS (P=0.474)	23	14(60.9)	9	
Gram-negative bacteria	<i>E. coli</i>	11	11(100)		12	12(100)		/	13	12(92.3)	1
	<i>C. freundii</i>	2	2		3	3			2	1	1
	<i>C. diversus</i>	1	1								
	<i>K. pneumoniae</i>	2	2		4	4			4	4	
	<i>K. oxytoca</i>	2	2		2	2			1		1
	<i>E. aerogenes</i>	1	1		2	1	1				
	<i>E. cloacae</i>	2	2		5	5					
	<i>Enterobacter</i> sp.	1	1								
	<i>S. marcescens</i>	3	3						1		1
	<i>P. mirabilis</i>	1		1					4	4	
	<i>P. vulgaris</i>	1	1								
	<i>M. morganii</i>				1	1					
	<i>P. stuartii</i>	1	1						1	1	
	<i>P. rettgeri</i>								1	1	
	<i>B. cepacia</i>	1	1								
	<i>A. baumannii</i>								1	1	
	<i>A. lwoffii</i>								1	1	
<i>F. odoratum</i>	1	1					1	1			
<i>O. urethralis</i>				1	1						
<i>Salmonella</i> sp.								1	1		
Subtotal	30	29(96.7)	1	30	29(96.7)	1	NS (P=1.000)	31	27(87.1)	4	
Total	55	49(89.1)	6	64	59(92.2)	5	NS (P=0.753)	54	41(75.9)	13	

1) Fisher's exact test

*) Regardless of bacterial count

Table 8-1. Susceptibility of isolated organisms and bacteriological response

Isolate	Treatment group	MIC ($\mu\text{g/ml}$)														ND	Total (eradication rate*, %)	
		0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400			>400
<i>S. aureus</i>	RIPM-AC-L																	3/3
	RIPM-AC-H CTM-HE		2/2	1/1			1/1											1/1
<i>S. aureus</i> (MRSA)	RIPM-AC-L					1/1												1/1
	RIPM-AC-H CTM-HE									1/1 1/1 0/1	0/1							2/3 0/1
<i>S. epidermidis</i>	RIPM-AC-L		2/2		1/1													0/1
	RIPM-AC-H CTM-HE		3/3		1/1 2/2	1/1	1/1	2/2										0/1 4/5 6/6
<i>Staphylococcus</i> spp.	RIPM-AC-L		2/2	2/2	1/1													5/5
	RIPM-AC-H CTM-HE			2/2	2/2													4/4
1) GPB <i>Streptococcus</i> spp.	RIPM-AC-L	2/2																1/1
	RIPM-AC-H CTM-HE	2/2	1/1 1/1	2/2	1/1										1/1			0/1
<i>E. faecalis</i>	RIPM-AC-L					1/1	5/6	2/5										8/12 (66.7)
	RIPM-AC-H CTM-HE					4/4	4/4	4/4	0/1	1/1			0/1	3/9				10/11 (90.9) 3/10 (30.0)
<i>E. faecium</i>	RIPM-AC-L																	0/1
	RIPM-AC-H CTM-HE									1/1	0/1							1/1
<i>E. avium</i>	RIPM-AC-L																	
	RIPM-AC-H CTM-HE											1/1						1/1
<i>Corynebacterium</i> sp.	RIPM-AC-L																	
	RIPM-AC-H CTM-HE	1/1																1/1
Subtotal	RIPM-AC-L	2/2	4/4	2/2	2/2	1/1	5/6	2/5		1/1								1/2
	RIPM-AC-H	3/3	6/6	5/5	3/3	2/2	4/4	4/4	0/1	2/2	0/2							1/2
	CTM-HE		1/1		2/2	1/1	2/2	2/2		1/2		0/1	5/11					0/1
<i>E. coli</i>	RIPM-AC-L			1/1	5/5	4/4												1/1
	RIPM-AC-H CTM-HE	3/3	2/3	6/6	1/1 4/4	5/5	2/2		1/1									11/11 (100) 12/12 (100) 12/13 (100)
<i>C. freundii</i>	RIPM-AC-L					1/1												2/2
	RIPM-AC-H CTM-HE					3/3	1/1							1/1		0/1		3/3 1/2
<i>C. diversus</i>	RIPM-AC-L				1/1													1/1
	RIPM-AC-H CTM-HE																	
<i>K. pneumoniae</i>	RIPM-AC-L				2/2													2/2
	RIPM-AC-H CTM-HE	1/1		1/1	2/2	2/2												4/4 4/4
<i>K. oxytoca</i>	RIPM-AC-L				2/2													2/2
	RIPM-AC-H CTM-HE			1/1	1/1								0/1					2/2 0/1
<i>E. aerogenes</i>	RIPM-AC-L					0/1		1/1		1/1								1/1
	RIPM-AC-H CTM-HE							1/1										1/2
2) GNB <i>E. cloacae</i>	RIPM-AC-L						1/1	2/2	2/2	1/1	1/1							2/2
	RIPM-AC-H CTM-HE																	5/5
<i>Enterobacter</i> sp.	RIPM-AC-L				1/1													1/1
	RIPM-AC-H CTM-HE																	
<i>S. marcescens</i>	RIPM-AC-L						1/1		1/1	1/1								3/3
	RIPM-AC-H CTM-HE															0/1		0/1
<i>P. mirabilis</i>	RIPM-AC-L					0/1												0/1
	RIPM-AC-H CTM-HE			4/4														4/4
<i>P. vulgaris</i>	RIPM-AC-L							1/1										1/1
	RIPM-AC-H CTM-HE																	
<i>M. morgani</i>	RIPM-AC-L								1/1									1/1
	RIPM-AC-H CTM-HE																	
<i>P. stuartii</i>	RIPM-AC-L					1/1												1/1
	RIPM-AC-H CTM-HE																	1/1

1) GPB : Gram-positive bacteria ND : not done

2) GNB : Gram-negative bacteria

* No. of strains eradicated/No. of strains isolated

Table 8-2. Susceptibility of isolated organisms and bacteriological response

Isolate	Treatment group	MIC ($\mu\text{g/ml}$)														ND	Total (eradication rate*, %)	
		(Inoculum size : 10^6CFU/ml)																
		0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	>400		
<i>P. rettgeri</i>	RIPM-AC-L																	
	RIPM-AC-H																	
	CTM-HE			1/2														1/1
<i>B. cepacia</i>	RIPM-AC-L				1/1													
	RIPM-AC-H																	
	CTM-HE																	1/1
<i>A. baumannii</i>	RIPM-AC-L				1/1													
	RIPM-AC-H																	
	CTM-HE									1/1								1/1
<i>A. lwoffii</i>	RIPM-AC-L																	
	RIPM-AC-H																	
	CTM-HE									1/1								1/1
<i>F. odoratum</i>	RIPM-AC-L																	
	RIPM-AC-H																	
	CTM-HE												1/1					1/1
<i>O. urethralis</i>	RIPM-AC-L																	
	RIPM-AC-H				1/1													
	CTM-HE																	1/1
<i>Salmonella</i> sp.	RIPM-AC-L																	
	RIPM-AC-H																	
	CTM-HE					1/1												1/1
Subtotal	RIPM-AC-L			1/1	9/9	10/11	1/1	2/2	4/4	1/1							1/1	29/30 (96.7)
	RIPM-AC-H			1/1	7/7	8/9	6/6	4/4	1/1	1/1							1/1	29/30 (96.7)
	CTM-HE	4/4	2/3	12/12	2/2	1/1		1/1			2/2		1/1	1/2	0/1	0/1	1/1	27/31 (87.1)
Total (eradication rate*, %)	RIPM-AC-L	2/2	4/4	3/3	11/11 (100)	11/12 (91.7)	6/7	4/7	4/4	2/2							2/3	49/55 (89.1)
	RIPM-AC-H	3/3	6/6	6/6	10/10 (100)	10/11 (90.9)	10/10 (100)	8/8	1/2	3/3	0/2						2/3	59/64 (92.2)
	CTM-HE	4/4	3/4	12/12 (100)	4/4	2/2	2/2	3/3		1/2	2/2	0/1	6/12 (50.0)	1/2	0/1	0/1	1/2	41/54 (75.9)

1) GPB : Gram-positive bacteria ND : not done

* No. of strains eradicated/No. of strains isolated

2) GNB : Gram-negative bacteria

3) 投与後出現菌

投与後新たに尿中に出現した細菌は Table 9 に示したように、RIPM-AC-L 群では 33 例中 7 例 (21.2%) から 9 株が、RIPM-AC-H 群では 39 例中 7 例 (18.0%) から 11 株が分離されたが、その出現頻度について 2 用量群間に有意差を認めなかった。なお、CTM-HE 群では 34 例中 8 例 (23.5%) から 16 株が分離された。出現菌の内訳は、RIPM-AC-L 群からグラム陽性菌、グラム陰性菌がそれぞれ 4 株および 5 株、RIPM-AC-H 群から 3 株および 7 株、CTM-HE 群から 8 株および 6 株であった。

4) 主治医判定

有効性評価対象となった 106 例について主治医が判定した臨床効果は Table 10 に示すように、RIPM-AC-L 群で 87.9% (29/33)、RIPM-AC-H 群で 84.6% (33/39) であり、2 用量群間に有意差を認めなかった。なお、CTM-HE 群の臨床効果は 67.6% (23/34) であった。

5. 安全性

自・他覚的副作用は Table 11 に示すように、RIPM-AC-L 群で 7 例 (13.5%)、CTM-HE 群で 3 例 (6.0%) 認められたが、RIPM-AC-H 群では認められなかった。発現率においては RIPM-AC-L 群が RIPM-AC-H 群より有意に高かった ($P=0.013$)。発

Table 9. Organisms* appearing after treatment

	Isolate	RIPM-AC-L	RIPM-AC-H	CTM-HE
Gram-positive bacteria	<i>S. epidermidis</i>	1	1	1
	<i>S. haemolyticus</i>	2	1	1
	<i>Staphylococcus</i> sp.			1
	<i>E. faecalis</i>		1	
	<i>E. faecium</i>	1		3
	<i>E. avium</i>			1
	<i>Enterococcus</i> sp.			1
	Subtotal	4	3	8
Gram-negative bacteria	<i>E. coli</i>	1	1	
	<i>K. pneumoniae</i>		1	
	<i>E. cloacae</i>		1	
	<i>S. marcescens</i>			1
	<i>M. morgani</i>		1	1
	<i>P. aeruginosa</i>	1	3	1
	<i>S. maltophilia</i>	2		
	<i>A. denitrificans</i>			1
	<i>Alcaligenes</i> sp.			1
<i>A. hydrophilia</i>	1			
<i>F. breve</i>			1	
	Subtotal	5	7	6
	Yeast-like organism		1	2
	Total	9	11	16
	No. of patients in whom strains appeared/Total No. of patients	7/33 (21.2%)	7/39 (18.0%)	8/34 (23.5%)
	Statistical analysis ¹⁾	NS (P=0.772)		

* regardless of bacterial count

1) Fisher's exact test

Table 10. Clinical efficacy assessed by doctors in charge

Treatment group	No. of patients	Clinical efficacy				Efficacy rate*(%)	Statistical analysis ¹⁾
		Excellent	Good	Fair	Poor		
RIPM-AC-L	33	17	12	2	2	87.9	NS (P=0.990)
RIPM-AC-H	39	21	12	2	4	84.6	
CTM-HE	34	17	6	5	6	67.6	

* Excellent + Good/No. of patients evaluated

1) Wilcoxon's rank sum test

Table 11. Clinical adverse reactions

Treatment group	Case No.	Age Sex	Symptom	Severity	Day of appearance	Administration of the drug	Day of disappearance	Relation to the drug	Incidence*	Statistical analysis ¹⁾
RIPM-AC-L	1	70 M	itching loose stools	+ +	0 1	continued	6 6	probable probable	7/52 (13.5%)	P=0.013
	2	79 F	abdominal fullness	+	2	discontinued	4	probable		
	3	70 F	urticaria	#	4	discontinued	6	possible		
	4	70 M	stomach discomfort	+	0	continued	1	definite		
	5	57 M	susurrus aurium	#	1	discontinued	9	possible		
	6	80 M	tachyarrhythmia	#	1	discontinued	-	probable		
	7	76 M	nausea	+	2	continued	7	probable		
RIPM-AC-H	—	—	—	—	—	—	—	0/48 (0%)		
CTM-HE	8	81 M	stomach discomfort	#	2	continued	4	possible	3/50 (6.0%)	
	9	68 M	eruption	#	3	discontinued	14	definite		
	10	37 F	stomach discomfort	+	0	continued	1	definite		

* Patients with side effects/No. of patients evaluated

1) Fisher's exact test

Severity: severe; #, moderte; #, mild; +

現した副作用の内容は、RIPM-AC-L 群では消化器症状が 3 例、アレルギー症状 2 例、その他の症状 2 例で、CTM-HE 群では消化器症状 2 例、アレルギー症状 1 例であった。RIPM-AC-L 群の 4 例、CTM-HE 群の 1 例で投薬が中止されたが、特別な処置を必要とするものではなく、特に重篤なものは認められなかった。なお、症状は中止によりいずれも速やかに消失した。

薬剤との関係が疑われた臨床検査値の異常変動は Table 12 に示すように、3 群とも 1 例ずつ認められたが、発現率において 2 用量群間に有意差は認められなかった。その内容は、RIPM-AC-L 群では GOT、お

よび GPT の上昇、RIPM-AC-H 群では BUN、および血清クレアチニンの上昇、CTM-HE 群では GPT の上昇であり、いずれの変動も軽度であり、臨床上特に問題となるものは認められなかった。

副作用ならびに臨床検査値の異常変動の有無、およびその程度にもとづき主治医が判定した安全性を Table 13 に示した。「安全である」の割合は RIPM-AC-L 群で 83.0% (39/47)、RIPM-AC-H 群で 97.8% (45/46) であり、2 用量群間に有意差が認められた (P=0.015)。なお、CTM-HE 群の割合は 91.7% (44/48) であった。

6. 有用性

有効性と安全性を考慮した主治医による有用性判定をTable 14に示した。各薬剤群の有用性スコアを5段階(0~19, 20~39, 40~59, 60~79, 80~100)に区分した時の60以上の症例が占める割合は、RIPM-AC-L群で82.9%(29/35)、RIPM-AC-H群で89.2%(33/37)であり2用量群間に有意差を認めなかった。なお、CTM-HE群では71.4%(25/35)であった。

Ⅲ. 考 察

現在、細菌感染症の治療に広く用いられている経口の抗生物質のひとつに、経口セフェム剤が挙げられる。しかしながら、複雑性尿路感染症で比較的分離頻度の高い起炎菌全般に十分な抗菌活性を示す経口セフェム剤は少なく、グラム陽性菌および陰性菌を同時にカバーする第

一選択薬剤の創出が以前より望まれている。

RIPM-ACはペネム骨格を有する新しい系統の抗生物質であり、既存の経口セフェム剤に比べて、好気性グラム陽性菌および嫌気性菌に対して強い抗菌力を示す。とりわけ本剤は経口セフェム剤が抗菌力を示さず、かつ、複雑性尿路感染症において分離頻度の高い*E. faecalis*に対しても強い抗菌力を示すことを特徴とした薬剤である^{2~4)}。

今回の臨床用量検討試験では、対照薬としてCTM-HE 1日600mg分3を用い、試験薬剤であるRIPM-ACについては、1日450mg分3と600mg分3の2用量を設定し、これら2用量群間の有効性、安全性および有用性を比較することにより、複雑性尿路感染症に対するRIPM-ACの臨床用量を検討することを目的とした。

Table 12. Abnormal findings in laboratory tests

Treatment group	Abnormal findings	No. of patients	Incidence*	Statistical analysis ¹⁾
RIPM-AC-L	GOT↑・GPT↑	1	1/44 (2.3%)	NS (P=1.000)
RIPM-AC-H	BUN↑・Cr↑	1	1/46 (2.2%)	
CTM-HE	GPT↑	1	1/48 (2.1%)	

* Patients with abnormal values/No. of patients evaluated

1) Fisher's exact test

Table 13. Overall safety

Treatment group	No. of patients	Safe	Nearly safe	Slight problem with safety	Not safe	Safety rate* (%)	Statistical analysis ¹⁾
RIPM-AC-L	47	39	5	2	1	83.0	P=0.015
RIPM-AC-H	46	45	1			97.8	
CTM-HE	48	44	2	2		91.7	

1) Wilcoxon's rank sum test

* Safe/No. of patients evaluated

Table 14. Usefulness evaluated by doctors in charge

Treatment group	No. of patients	Usefulness					Statistical analysis ¹⁾	Mean±SD	Usefulness rate* (%)
		100~80	79~60	59~40	39~20	19~0			
RIPM-AC-L	35	20	9	3	2	1	NS (P=0.253)	77.9 ±23.54	82.9
RIPM-AC-H	37	26	7	1	3			84.0 ±19.74	89.2
CTM-HE	35	20	5	5	3	2		74.4 ±26.46	71.4

1) Wilcoxon's rank sum test

* ≥60/No. of patients evaluated

対照薬として CTM-HE を選定した理由は、RIPM-AC と同系統である経口ペネム系抗生物質は現段階で市販されているものではなく、薬理作用が類似している経口セフェム系抗生物質の中で CTM-HE が尿路感染症の治療に関して、薬効および安全性の評価が確定し、かつ、各科領域細菌感染症に対して汎用されており、抗菌スペクトルおよび体内動態が RIPM-AC と類似していることによる⁹⁾。

対象となった患者背景因子のうち、性別については、有意差は認められないものの、RIPM-AC-L 群と RIPM-AC-H 群の 2 用量群間に偏りがみられたが ($P=0.103$)、層調整を行いその影響を検討したところ有意差は認められず、性別の偏りは効果判定に影響を及ぼさないと判断された。その他の項目ではすべて 2 用量群間に偏りは認められず、本試験の成績は RIPM-AC-L 群と RIPM-AC-H 群の 2 用量群を公平に比較し得るものであると考えられた。

総合臨床効果の有効率は、RIPM-AC-L 群で 93.9%、RIPM-AC-H 群で 84.6% であり、2 用量群間に有意差は認められなかった。しかしながら、著効率では、RIPM-AC-L 群で 48.5%、RIPM-AC-H 群で 53.9% と高用量群が低用量群に優る結果であった。総合臨床効果の指標とした膿尿に対する効果、および細菌尿に対する効果に関しては、膿尿の正常化率は RIPM-AC の 2 用量群で同等、正常化・改善を含めた改善化率は高用量群に比べ低用量群が優っていた。一方、細菌尿の消失率は数値的には、低用量群に比べ高用量群が優っていた。

細菌学的効果においては、グラム陽性菌、グラム陰性菌および分離菌全体のいずれにおいても 2 用量群間に有意差は認められなかったが、菌消失率は、グラム陽性菌で RIPM-AC-L 群 80.0%、RIPM-AC-H 群 88.2%、グラム陰性菌で RIPM-AC-L 群 96.7%、RIPM-AC-H 群 96.7%、分離菌全体で RIPM-AC-L 群 89.1%、RIPM-AC-H 群 92.2% と、グラム陽性菌で高用量群が低用量群より約 8% ほど高い菌消失率を示した。なお、CTM-HE 群のグラム陽性菌、グラム陰性菌および分離菌全体での消失率は、それぞれ 60.9%、87.1%、75.9% であり、RIPM-AC 群とグラム陽性菌の消失率において大きな差ができたのは、CTM-HE が抗菌力を持たない *E. faecalis* に対する成績によるものと考えられる。

なお、今回得られた CTM-HE の成績は、有効率 70.6% であり、CTM-HE を対照薬とした最近の二重盲検比較試験⁹⁾での有効率 72.7% とほぼ同等であり、CTM-HE の一般的な臨床効果を反映していた。

薬剤との関連が疑われた自・他覚的副作用は、RIPM-AC-L 群で胃部不快感、蕁麻疹などが 7 例に発現したが、RIPM-AC-H 群には 1 例も発現せず 2 用量群間に有意差 ($P=0.013$) が認められたが、低用量群に

高用量群を上回って副作用が発現する理由は特に考えられず、この偏りは偶発的なものと考えられた。なお、CTM-HE 群では、胃部不快感、皮疹の 3 例が発現したが、RIPM-AC 群発現例と同様重篤なものではなかった。

臨床検査値の異常変動について薬剤との関連を疑われたものは、RIPM-AC-L 群で GOT・GPT の上昇 1 例、RIPM-AC-H 群で BUN・血清クレアチニンの上昇 1 例のみで、2 用量群間に有意差は認められず、CTM-HE 群でも GPT の上昇 1 例のみで、いずれも臨床問題となるものはなかった。

以上の成績より、RIPM-AC は複雑性尿路感染症に対して優れた有効性を示すとともに、安全性の高い薬剤であると考えられた。さらに、本剤の複雑性尿路感染症に対する至適用量は 1 回 200 mg、1 日 3 回が妥当であると考えられた。

文 献

- 1) Franceschi G, Foglio M, Alpegiani M, Battistini C, Bedeschi A, Perrone E, Zarini F, Arcamone F: Synthesis and biological properties of sodium (5*R*, 6*S*, 8*R*)-6 α -hydroxyethyl-2-carbamoyloxymethyl-2-penam-3-carboxylate (FCE 22101) and its orally absorbed esters FCE22553 and FCE 22891. *J Antibiot* 36: 938~941, 1983
- 2) Wise R, Andrews J M, Danks G: Comparison of *in vitro* activity of FCE22101, a new penem, with those of other β -lactam antibiotics. *Antimicrob Agent Chemother* 24: 909~914, 1983
- 3) Neu H C, Chin N X, Labthavikul P: The *in vitro* activity of a novel penem FCE22101 compared to other β -lactam antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 16: 305~313, 1985
- 4) 熊澤浄一: 第 42 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム。FC/TA-891, 福岡, 1994
- 5) UTI 研究会(代表 大越正秋): UTI 薬効評価基準 (第 3 版)。Chemotherapy 34: 408~441, 1986
- 6) 原 耕平, 熊澤浄一, 川名林治: 第 35 回日本化学療法学会総会。SCE-2174, 盛岡, 1987
- 7) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 8) 荒川創一, 他 (15 施設): 複雑性尿路感染症に対する SY5555 と Cefotiam-hexetil の二重盲検比較試験。西日本泌尿器科 56: 300~319, 1994

A dose-finding comparative study of ritipenem acoxil for complicated urinary tract infection

Hiroyuki Ohmori and Hiromi Kumon
Department of Urology, Okayama University Medical School
2-5-1 Shikata-cho, Okayama 700, Japan

Sadao Kamidono and Soichi Arakawa
Department of Urology, Kobe University, School of Medicine

Joichi Kumazawa and Tetsuro Matsumoto
Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyusyu University

Koichi Deguchi
Section of Studies, Tokyo Clinical Research Center

Mitsuyoshi Nakashima
Department of Pharmacology, Hamamatsu University, School of Medicine

To find the optimum dose of ritipenem acoxil (RIPM-AC), a new oral penem, in the treatment of complicated urinary tract infections (UTI), we performed a comparative study using cefotiam hexetil (CTM-HE) as the control drug.

The subjects were patients with complicated urinary tract infections associated with underlying urinary tract diseases. Patients with indwelling catheter and patients within 3 months after prostatectomy were excluded.

RIPM-AC was orally administered at a daily dose of 450 mg (RIPM-AC-L group) and 600 mg (RIPM-AC-H group), and CTM-HE was orally administered at a daily dose of 600 mg (CTM-HE group), for 7 days.

The overall clinical efficacy was evaluated according to the criteria of the Japanese UTI Committee.

Of the 106 patients evaluated for clinical efficacy, 33 patients received RIPM-AC-L, 39 patients received RIPM-AC-H and 34 patients received CTM-HE. No significant difference in background characteristics was observed between the RIPM-AC-L and RIPM-AC-H groups.

The overall clinical effectiveness rate was 93.9% (31/33) in the RIPM-AC-L group, 84.6% (33/39) in the RIPM-AC-H and 70.6% (24/34) in the CTM-HE group. There was no significant difference between the two RIPM-AC groups. However, the rate of patients evaluated as excellent was higher in the RIPM-AC-H group [53.9% (21/39)] than in the RIPM-AC-L group [48.5% (16/33)]. The bacteriological eradication rate was 89.1% (49/55) in the RIPM-AC-L group, 92.2% (59/64) in the RIPM-AC-H group and 75.9% (41/54) in the CTM-HE group, with no statistically significant difference between the two RIPM-AC groups. However, the eradication rates in gram-positive bacteria species were higher in the RIPM-AC-H group than in the RIPM-AC-L group.

The incidence of adverse reactions was significantly higher in the RIPM-AC-L group [13.5% (7/52)] than in the RIPM-AC-H group [0% (0/48)]. The incidence of adverse reactions in the CTM-HE group was 6.0% (3/50). The incidence of abnormal laboratory findings was 2.3% (1/44) in the RIPM-AC-L group, 2.2% (1/46) in the RIPM-AC-H group and 2.1% (1/48) in the CTM-HE group. There was no significant difference between the two RIPM-AC groups.

Our results showed that the RIPM-AC-H group was slightly superior to the RIPM-AC-L group in the rates of patients evaluated as excellent, the eradication rates in gram-positive bacteria species and the usefulness. We, therefore, concluded that 600 mg was the optimum daily dose of RIPM-AC for the treatment of complicated UTI.