

【原著・臨床試験】

複雑性尿路感染症に対する biapenem の臨床用量の検討

河田 幸道^{1)a)}・出口 隆^{1)b)}・河邊 香月^{2)a)}・岸 洋一^{3)b)}・守殿 貞夫⁴⁾・松井 隆^{4)b)}
大森 弘之^{5)a)}・公文 裕巳^{6)b)}・熊澤 淨一^{7)a)}・松本 哲朗^{8)b)}・渡邊 邦友^{7)c)}・中島 光好^{8)d)}

¹⁾岐阜大学医学部泌尿器科学教室* (*現: 犬山中央病院泌尿器科),

²⁾東京大学医学部泌尿器科学教室 (*現: 焼津市立総合病院),

³⁾国立国際医療センター泌尿器科,

⁴⁾神戸大学医学部泌尿器科学教室 (*現: 高砂市民病院泌尿器科),

⁵⁾岡山大学医学部泌尿器科学教室 (*現: 岡山労災病院),

⁶⁾九州大学医学部泌尿器科学教室

(*現: 国立病院九州医療センター, **現: 産業医科大学医学部泌尿器科学教室),

⁷⁾岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設,

⁸⁾浜松医科大学薬理学教室 (*現: 浜松 CPT 研究所)

*治験総括医師, ^{b)}症例検討委員, ^{c)}細菌学的検討担当者, ^{d)}コントローラー

(平成 11 年 8 月 11 日受付・平成 11 年 10 月 12 日受理)

複雑性尿路感染症に対する注射用カルバペネム剤, biapenem (BIPM) の臨床用量を検討する目的で, imipenem/cilastatin (IPM/CS) を対照薬とした用量検討試験を行った。対象は尿路に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症とし, 50 歳以上 80 歳未満の入院症例, カテーテル非留置症例であることも条件とした。BIPM は 1 回 150 mg (L 群) または 300 mg (H 群), IPM/CS は 500 mg/500 mg (C 群) を 1 日 2 回, 5 日間点滴静注後に UTI 薬効評価基準 (第 3 版) にしたがって臨床効果を判定した。総合有効率は L 群の 10 例で 80.0%, H 群の 11 例と C 群の 14 例では 100%, 細菌消失率は L 群の 14 株中 85.7%, H 群の 21 株中 100%, C 群の 17 株中 94.1% であり, とともに 3 群間に有意差を認めなかった。副作用は L 群の 10 例中 1 例に発疹が認められたのみで, H 群の 13 例, C 群の 15 例では認められなかった。臨床検査値の異常変動は L 群の 1 例と C 群の 2 例に認められたが, H 群の 12 例では認められなかった。これらの成績から, 複雑性尿路感染症に対する BIPM の臨床用量は 1 日 600 mg (分 2) が適当と考えられた。

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

Biapenem (BIPM) は日本レダリー株式会社において新規に開発された注射用カルバペネム系抗菌薬であり, カルバペネム骨格の 4 位に methyl 基, 3 位に pyrazolotriazolium 基を有する 4a-メチルカルバペネム系化合物である。

本剤はグラム陽性菌, グラム陰性菌および嫌気性菌に対し幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌活性を示し, 各種 β -ラクタマーゼに対してもきわめて安定であり, 動物モデルにおける実験的感染症に対しても優れた効果を示す^{1,2)}。

また, 本剤はヒトおよび各種動物の腎デヒドロペプチダーゼ-I (DHP-I) に安定であり, DHP-I 阻害剤の併用を必要とせず, 単剤での使用が可能となった³⁾。

さらに, 本剤の毒性は全般的に他のカルバペネム系抗菌薬と同等かやや軽度で, 特に中枢神経系に対する作用はほとんど認められていない^{4,5)}。本剤点滴静注時 (60 分) の薬物動態は, 点滴終了時に血中濃度がピークに達し, 血中半減期は約 1 時間, 24 時間までの累積尿中排泄率は 60~70% である⁶⁾。

これらのことから BIPM の注射剤としての開発が進められてきた。今日, 注射用カルバペネム系抗菌薬は, その臨床上的有用性からライフ・セービング的な意味合いを持つ抗菌薬として考えられており, そのなかにおける BIPM の位置づけを明確にしていくことは, 本剤の開発において重要と考えられる。

そこで, 今回 BIPM の臨床的な特徴を明確にするステップとして, 複雑性尿路感染症に対する臨床用量を確認するとともに, 本剤の臨床的特徴を探索することを目的に imipenem/cilastatin (IPM/CS) を対照薬とした用量検討試験を計画した。

なお, 本剤の複雑性尿路感染症に対する臨床用量検討試験成績は, すでに報告されているが⁷⁾, この試験を含む本剤の臨床試験の一部について, GCP 上, 手順・手続きに不適切な部分があり, 再度臨床用量の検討試験を実施することとしたものである。

I. 対象および検討方法

1. 対象疾患および患者条件

本剤の抗菌スペクトルがグラム陽性菌からグラム陰性菌にまで幅広くおよんでいることから、対象疾患は原因菌が多種におよぶ複雑性尿路感染症とした。患者条件はUTI薬効評価基準（第3版）⁹⁾に従い、白血球5コ/HPF以上の膿尿と 10^4 CFU/ml以上の細菌尿を有する症例としたが、病像を可能なかぎり均質にするために、50歳以上80歳未満の入院症例に限定し、さらにカテーテル非留置症例であることも条件に加えた。

これらの症例は1995年10月から1996年6月の間に、全国16か所の治験参加施設に入院中の症例のうち、本治験の実施に先立ち、「医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）」に定められた事項にもとずき十分な説明を行い、自由意志による治験参加の同意が文書により得られた症例である。なお、本治験は各施設の治験審査委員会の承認を得るとともに、GCPを遵守して実施された。

2. 供用薬剤

治験薬剤として1バイアル中にBIPMを150mgおよび300mg含有する注射用製剤（日本レダリー株式会社提供）を、また対照薬剤として1バイアル中にimpipenem/cilastatin（IPM/CS）を500mg/500mg含有する注射用製剤（萬有製薬株式会社提供）を用いた。対照薬剤としてIPM/CSを選んだ理由は、BIPMと同系統の注射用カルバペネム剤のなかで、複雑性尿路感染症の治療に繁用され、その薬効と安全性に対する評価が一定していることによる。

3. 投与量および投与方法

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

一方BIPMについては、300mg単回投与後の尿中濃度の推移は、IPM/CS 500mg/500mg投与後のそれとほぼ同程度かやや低い程度であり⁹⁾、抗菌力の面では尿路感染症の主要原因菌であるグラム陰性菌に対して、BIPMの抗菌力はIPMと同程度か若干優れていることから、尿路感染症に対してはBIPMの300mgがIPM/CSの500mg/500mgに相当するものと思われ、これをBIPMの標準的投与量と考え、1回300mgと、その半量であり、一般臨床試験で検討された最小投与量である1回150mgについて検討することとした。

薬剤の割り付けはコントローラー（中島光好）が無作為に行ったが、薬剤は1バイアルを1回量とし、2バイアルを1日分とし、5日分10バイアルを1症例分として外観上識別不能な箱に収めて厳封し、薬剤名として「L-627・IPM/CS〇番」と表示した。開封後はBIPMとIPM/CSとは識別可能であるが、BIPMの2用量間の

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

治験担当医師は患者が対象条件に適合すること、除外基準に抵触しないことを確認し、治験参加の同意を得た後に皮内反応を実施し、陰性であることを確認してから登録センターに電話により登録することとした。登録センターは割り付け表に従い、治験担当医師に投与薬剤の番号を指示し、治験担当医師は指示された治験薬剤を患者に投与することとした。実際の投薬に際しては、1バイアルを生食塩液100mlに溶解したものを1回量とし、1日2回、朝と夕に60分かけて点滴静注することとし、投与期間は5日間とした。

薬剤の性状、確認および力価試験は、薬剤割り付け後コントローラーが無作為に抽出した各薬剤について、試験開始前と終了後に国立予防衛生研究所に依頼して、確認試験は赤外吸収スペクトル法、力価試験は円筒平板法により行った。

4. 尿中分離菌の同定とMICの測定

尿中の細菌は各施設においてdip-slide法（ウリカルトE[®]使用）により分離し、16~24時間培養後に菌数を判定、判定後ただちに岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設に送付し、菌種の同定とMICの測定に供した。MICの測定は日本化学療法学会標準法¹⁰⁾に従い、BIPMとIPMのMICを測定した（ 10^6 CFU/ml接種）。なお、*Staphylococcus aureus*が分離された場合には、methicillin（DMPPC）のMICをあわせて測定し、MIC 6.25 μg/ml以上をmethicillin-resistant *S. aureus*（MRSA）とした。

5. 臨床効果の判定

投薬前後に尿検査、尿培養を行い、UTI薬効評価基準（第3版）にしたがい、総合臨床効果、細菌学的効果などを判定したが、可能な症例では投薬翌日（3回目の投薬直前）にも検査を行い、臨床効果を判定することとした。この場合、あらかじめ定めた患者条件に違反した症例や規定通りに投薬が行われなかった症例などは不完全症例として不適格、治療違反、中止または脱落と分類して臨床効果の判定からは除外した。これらの不完全症例の取り扱い方の決定、および検討条件を満たした症例に対する臨床効果の判定は、治験総括医師、コントローラー、細菌学的検討担当者（渡邊邦友）、および共同研究者の中から選ばれた5名の委員（出口 隆、岸洋一、松井 隆、公文裕巳、松本哲朗）からなる症例検討委員会において開鍵前に行った。

またUTI薬効評価基準（第3版）による判定とは別に、治験担当医師が自覚的症状・所見や尿所見、尿中細菌の推移などを指標として、各自の基準で臨床効果を「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」の4段階に判定した。

6. 安全性の検討

随伴症状は、臨床効果の判定から除外された症例を含め、検討可能なすべての症例を評価対象として検討した。臨床検査値におよぼす影響は、投薬前は2日前まで、投薬後は2日後までに臨床検査が実施されたすべての症例を評価対象として検討した。

随伴症状または臨床検査値の変動が認められた場合には、治験担当医師がUTI薬効評価基準（第3版）にしたがって薬剤との因果関係を「明らかに関係あり」、「多分関係あり」、「関係あるかもしれない」、「関係ないらしい」、「関係なし」の5段階に判定し、このうち「明らかに関係あり」、「多分関係あり」、「関係あるかもしれない」と判定されたものを副作用または臨床検査値異常変動発現症例とした。

7. 有用性の判定

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

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

なお、「非常に満足」を100、「非常に不満」を0としそれぞれのポイントを集計した。

8. 開 鍵

臨床検討期間終了後すべての症例記録を回収し、記載事項の確認を行った上で、症例検討委員会において不完全症例の判定を行い、また検討条件を満たした有効性評価採用症例についてはUTI薬効評価基準（第3版）にしたがって臨床効果の統一判定を行った。

これらの判定に対する治験担当医師の異議がないことを確認した上で、症例検討委員会においてコントローラーがキーコードを開封した。

なお、臨床検討期間中に緊急キーコードが開封された症例はなかった。

9. 解析方法

解析項目、解析方法については、あらかじめ定められた方法にしたがい、コントローラーの指導のもとに日本レダリー株式会社において行った。各項目の検定にはデータの尺度、性質に応じて χ^2 検定、Kruskal-WallisのH検定またはMann-WhitneyのU検定を用いた。

なお、検定における有意水準は両側5%としたが、背景因子については両側15%とした。

II. 成 績

1. 供用薬剤の適合性

薬剤の力価試験の成績は、表示力価に対し試験開始前ではBIPMの150mg製剤が100.2%、300mg製剤が98.4%、IPM/CSの500mg/500mg製剤がIPMとし

て100.9%、また試験終了後ではBIPMの150mg製剤が99.9%、300mg製剤が100.8%、IPM/CSの500mg/500mg製剤がIPMとして103.0%であり、いずれも規格に合致するものであった。

2. 検討症例数

投与薬剤群は、BIPM 1回150mg 1日2回をL群、1回300mg 1日2回をH群、IPM/CS 1回500mg/500mg 1日2回をC群とした。

薬剤の投与が行われた症例は全体で42例であったが、不適格例が6例、中止例が1例あったため、これら7例を除くL群の10例、H群の11例、C群の14例を有効性の評価対象とした（Table 1）。有効性評価からの除外理由はTable 2に示した。

随伴症状は不適格の4例を除くL群の10例、H群の13例、C群の15例について、臨床検査値におよぼす影響は不適格の4例と検査日ずれの3例を除くL群の9例、H群の12例、C群の14例について検討可能であった。また、有用性は、有効性の評価から除外した7例と検査日ずれの3例を除くL群の9例、H群の10例、C群の13例を評価対象とした。

3. 背景因子

有効性の評価対象とした症例における各種背景因子を3群間で比較した成績をTable 3に示した。背景因子のうち年齢の分布がH群で70歳代に偏っており、また、糖尿の分布がC群で3+に偏って、それぞれ3群間で有意差を認めたため、背景因子により有効率の調整を行うこととした。その他の項目に関しては、いずれも3群間に偏りを認めなかった。

また原因菌に対するBIPMとIPMのMICは、L群から分離された14株全株、H群から分離された21株全株およびC群から分離された17株中の16株について測定されたが、Table 4に示すようにBIPMのMIC分布（A: B: C）、IPMのMIC分布（D: E: F）のいずれに関しても3群間に有意差を認めなかった。

4. 分離菌に対するMIC

薬剤投与群に関係なく、投薬前の尿中から分離された

Table 1. Patients assessed with complicated urinary tract infection

No. of patients evaluated for	Treatment group			χ^2 test
	L	H	C	
Clinical efficacy	10	11	14	NS
Clinical adverse reactions	10	13	15	NS
Laboratory adverse reactions	9	12	14	NS
Clinical value	9	10	13	NS
Total number of patients	11	14	17	-

L: biapenem 150 mg \times 2/day

H: biapenem 300 mg \times 2/day

C: imipenem/cilastain 500 mg/500 mg \times 2/day

NS: not significant

Table 2. Reasons for exclusion

Reasons		L	H	C	χ^2 test
Ineligibility	misuse of registered number of study drug			1	-
	not registered	1	1	1	
	bacteriuria less than 10^4 CFU/ml infection due to fungi		1	1	
subtotal		1	2	3	
Withdrawal	discontinuation due to side effect		1		
	subtotal		1		
Total		1	3	3	NS

NS: not significant

Table 3. Background characteristics of patients

Item	Category	No. of patients			Statistical test	
		L	H	C		
Sex	male	6	8	9	NS ¹⁾	
	female	4	3	5		
Age (years)	50-59	4			p = 0.052 ²⁾	
	60-69	1	1	7		
	70-79	5	10	7		
Type of infection (UTI grouping)	monomicrobial infection	group 3	3	2	3	NS ¹⁾
		group 4	5	3	8	
	polymicrobial infection	group 6	2	6	3	
Grade of pyuria	\pm (5- 9 WBCs/HPF)				p = 0.104 ²⁾	
	+ (10-29 WBCs/HPF)	2		2		
	2+	4	6			
	3+	4	5	12		
Grade of bacteriuria (CFU/ml)	10^4 - 10^6	3	1	4	NS ¹⁾	
	10^6 - 10^7	7	10	10		

¹⁾ χ^2 test, ²⁾ H test

*P < 0.15

NS: not significant

Table 4. MIC distributions for clinical isolates (10^8 CFU/ml)

MICs of Treatment group	MIC (μ g/ml)	≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	Total	H test
		BIPM	L(A) (cumulative%)	2 (14.3)	2 (28.6)			1 (35.7)	3 (57.1)		3 (78.6)	1 (85.7)	1 (92.9)		1 (100)		
H(B) (cumulative%)	5 (23.8)		1 (28.6)	3 (42.9)	2 (52.4)	1 (57.1)	1 (61.9)	1 (66.7)	2 (76.2)	3 (90.5)			1 (95.2)	1 (100)	21		
C(C) (cumulative%)	2 (12.5)		1 (18.8)	2 (31.3)	2 (43.8)	1 (50.0)	1 (56.3)	1 (62.5)	3 (81.3)		1 (87.5)	2 (100)				16	
IPM	L(D) (cumulative%)			2 (14.3)	2 (28.6)	1 (35.7)	2 (50.0)	2 (64.3)	3 (85.7)	1 (92.9)					1 (100)	14	NS
	H(E) (cumulative%)	1 (4.8)	2 (14.3)	6 (42.9)	2 (52.4)	2 (61.9)	2 (71.4)	4 (90.5)			1 (95.2)			1 (100)	21		
	C(F) (cumulative%)	2 (12.5)		1 (18.8)	4 (43.8)	2 (56.3)	1 (62.5)	2 (75.0)	1 (81.3)	1 (87.5)		2 (100)				16	

BIPM: biapenem, IPM: imipenem

グラム陽性菌 21 株とグラム陰性菌 30 株に対する両剤の MIC は、Table 5 に示すように有意差は認められなかった。

5. 臨床効果

1) 総合臨床効果

UTI 薬効評価基準 (第 3 版) にしたがって判定した総合臨床効果は、Table 6 のように L 群の 10 例では著効 6 例、有効 2 例で、著効と有効をあわせた有効率 (以下有効率) は 80%、H 群の 11 例では著効 9 例、有効 2 例で有効率は 100%、C 群の 14 例では著効 9 例、有効 5 例で有効率は 100% であり、3 群間に有意差を認めなかった。また、UTI 疾患病態群ごとに 3 群の有効率を比較した場合にも、いずれの病態群でも有意差を認めなかった。

投薬翌日にも検尿、尿培養が行われ、UTI 薬効評価基準 (第 3 版) に準じて総合臨床効果が判定できた症例は、L 群に 7 例、H 群に 7 例、C 群に 11 例あったが、

その効果は L 群と H 群では 7 例すべてが有効、C 群では 1 例が著効、9 例が有効、1 例が無効であった。投薬翌日に有効と判定された L 群の 7 例中 4 例は 5 日目に著効、2 例は有効、1 例は無効、H 群の 7 例中 6 例は 5 日目に著効、1 例は有効となり、また C 群では投薬翌日に著効であった 1 例は 5 日目も著効、有効であった 9 例のうち 6 例が 5 日目には著効、3 例が有効、投薬翌日に無効であった 1 例は 5 日目には有効と判定された。

総合臨床効果判定の指標とした膿尿および細菌尿に対する効果の関係は Table 7 に示したが、膿尿に対する効果、細菌尿に対する効果のいずれにおいても 3 群間に有意差を認めなかった。

2) 細菌学的効果

細菌学的効果は Table 8 に示したように、L 群から分離された 14 株中 12 株 (85.7%)、H 群から分離された 21 株全株 (100%)、C 群から分離された 17 株中 16 株 (94.1%) が消失したが、細菌消失率に関して 3 群間に

Table 5. MICs of biapenem and imipenem for clinical isolates

Organism	No. of strains	Drug	Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	Geometric mean MIC	Mode	U test
GPB ^a	21	BIPM	≤0.025 - 100	3.13	25	2.48	3.13	NS
		IPM	≤0.025 - 25	0.78	25	0.66	0.78	
GNR ^b	30	BIPM	≤0.025 - >100	0.1	3.13	0.1	≤0.025	NS
		IPM	0.1 - >100	0.2	3.13	0.17	0.1	
Total	51	BIPM	≤0.025 - >100	0.78	12.5	0.43	≤0.025	NS
		IPM	≤0.025 - >100	0.39	6.25	0.33	0.1	

^aGPB: Gram-positive bacteria, ^bGNR: Gram-negative rods

NS: not significant

BIPM: biapenem, IPM: imipenem

Table 6. Overall clinical efficacy related to the type of infection

Type of infection		Treatment group	No. of patients (percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate (%)	H test
Monomicrobial infection	group 3 (upper UTI)	L	3 (30.0)	2		1	2/3	NS
		H	2 (18.2)	2			2/2	
		C	3 (21.4)	1	2		3/3	
	group 4 (lower UTI)	L	5 (50.0)	3	1	1	4/5	NS
		H	3 (27.3)	3			3/3	
		C	8 (57.1)	7	1		8/8	
subtotal	L	8 (80.0)	5	1	2	6/8	NS	
	H	5 (45.5)	5			5/5		
	C	11 (78.6)	8	3		11/11 (100)		
Polymicrobial infection	group 6 (no indwelling catheter)	L	2 (20.0)	1	1		2/2	NS
		H	6 (54.5)	4	2		6/6	
		C	3 (21.4)	1	2		3/3	
Total	L	10 (100)	6	2	2	8/10 (80.0)	NS	
	H	11 (100)	9	2		11/11 (100)		
	C	14 (100)	9	5		14/14 (100)		

NS: not significant

Overall efficacy rate (%): excellent + moderate / no. of patients × 100

Table 7. Relation between effects on pyuria and bacteriuria

Bacteriuria	Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on Bacteriuria
		Treatment group				
Eliminated	L		6		2	8/10(80.0)
	H		9	1	1	11/11(100)
	C		9	1	3	13/14(92.9)
Decreased	L					0/10(0.0)
	H					0/11(0.0)
	C			1		1/14(7.1)
Replaced	L					0/10(0.0)
	H					0/11(0.0)
	C					0/14(0.0)
Unchanged	L		1		1	2/10(20.0)
	H					0/11(0.0)
	C					0/14(0.0)
Effect on Pyuria	L		7/10(70.0)	0/10(0.0)	3/10(30.0)	Patient 10 total 11 14
	H		9/11(81.8)	1/11(9.1)	1/11(9.1)	
	C		9/14(64.3)	2/14(14.3)	3/14(21.4)	
Excellent	L		6/10(60.0)			effect on pyuria: NS (H test) effect on bacteriuria: NS (χ^2 test)
	H		9/11(81.8)			
	C		9/14(64.3)			
Moderate	L		2/10(20.0)			
	H		2/11(18.2)			
	C		5/14(35.7)			
Poor	L		2/10(20.0)			
	H		0/11(0.0)			
	C		0/14(0.0)			

NS: not significant

有意差を認めなかった。これをグラム陽性菌とグラム陰性菌に分けて検討した場合にも、いずれに対しても3群間に有意差を認めず、存続したのはL群におけるグラム陰性菌2株と、C群におけるグラム陽性菌の1株のみであった。

MICと細菌学的効果との関係はTable 9に示したように、存続した株はL群ではMICが0.78 $\mu\text{g/ml}$ の*Pseudomonas aeruginosa*とMIC 50 $\mu\text{g/ml}$ の*Chryseobacterium indologenes*各1株、C群ではMIC 0.78 $\mu\text{g/ml}$ の*Enterococcus faecalis*の1株であり、MICと細菌消失率との間に明確な関係は見い出せなかった。

3) 投薬後出現細菌

投薬後の尿中に新たに出現した細菌はTable 10のように、L群では2例(10.0%)から4株、H群では1例(9.1%)から1株、C群では1例(7.1%)から1株であり、その出現頻度に関して3群間に有意差を認めず、出現した6株はいずれもグラム陽性菌であった。これら6株のうちH群から分離された1株を除く5株についてMICが測定されたが、L群から分離された4株に対するBIPMのMICはいずれも100 $\mu\text{g/ml}$ 以上、C群から分離された1株に対するIPMのMICは50 $\mu\text{g/ml}$ であった。

4) 治験担当医師が判定した臨床効果

治験担当医師がそれぞれの基準で判定した臨床効果は、Table 11に示したように、3群間に有意差を認めずUTI薬効評価基準(第3版)で判定した際の有効率とまったく同一であった。

6. 安全性

自・他覚的副作用はTable 12に示したように、L群の10例中1例に発疹が認められたのみで、H群の13例、C群の15例では1例も認められず、その発現頻度に関して3群間に有意差を認めなかった。発疹は投薬4日後に出現したが投薬は継続し、副腎皮質ステロイド軟膏の塗布を行い、投薬終了22日後に消失している。薬剤との因果関係は「関係あるかもしれない」と判定された。

臨床検査値の異常変動はTable 13に示したように、L群の9例中1例に尿中NAGの増加が、またC群の14例中2例にそれぞれ血小板の増多とLDHの上昇が認められたが、H群の12例では1例も認められず、その発現頻度に関して3群間に有意差を認めず、またいずれも一過性の変動であった。

7. 有用性

臨床効果と安全性を勘案して治験担当医師が判定した

Table 8. Bacteriological response to the treatment

Isolates	L			H			C			χ^2 test
	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted	
GPB	MSSA						1	1		-
	MRSA	1	1		2	2	2	2		
	<i>Staphylococcus</i> sp.				1	1				
	<i>S. agalactiae</i>						1	1		
	<i>S. haemolyticus</i>				2	2				
	<i>E. faecalis</i>	2	2		3	3		2	1	
	<i>E. avium</i>				1	1		1	1	
	<i>Enterococcus</i> sp.				1	1				
GPR							1	1		
subtotal	3	3		10	10(100)		8	7	1	NS
GNR	<i>E. coli</i>	1	1		3	3		2	2	-
	<i>C. freundii</i>	2	2		2	2		1	1	
	<i>K. oxytoca</i>				1	1				
	<i>K. pneumoniae</i>	1	1		1	1				
	<i>E. aerogenes</i>				1	1		1	1	
	<i>E. cloacae</i>				1	1		1	1	
	<i>S. marcescens</i>	1	1		1	1		1	1	
	<i>P. mirabilis</i>	1	1							
	<i>P. rettgeri</i>	1	1							
	<i>P. aeruginosa</i>	3	2	1	1	1		2	2	
	<i>A. calcoaceticus</i>							1	1	
<i>C. indologenes</i>	1		1							
subtotal	11	9(81.8)	2	11	11(100)		9	9(100)		NS
Total	14	12(85.7)	2	21	21(100)		17	16(94.1)	1	NS

MSSA: methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*, MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

GPB: gram-positive bacteria, GPR: gram-positive rods, GNR: gram-negative rods

NS: not significant

有用性は、Table 14 のように 3 群間に有意差を認めず、中央値は L 群で 94.0, H 群で 98.5, C 群で 97.0 であり、またスコア 60 以上の有用率は L 群で 77.8%, H 群と C 群では 100% であった。

III. 考 察

今回の検討で得られた総合臨床効果は、L 群で 80.0%, H 群と C 群では 100% の有効率であり、3 群間に有意差を認めなかったが、H 群の有効率は L 群の有効率より高い成績であった。また、有効性の評価対象とした症例における患者背景因子の年齢、膿尿で 3 群間に偏りがみられたため、それぞれの項目と総合臨床効果の間に質的交互作用がないことを層別解析で確認した後、直接標準化法を用いて有効率を求めたが調整前とほぼ同様であったことから、年齢および膿尿の偏りは総合臨床効果の比較に影響を与えないと判断した。

今回の成績を前回行われた臨床用量検討試験⁷⁾の成績と比較すると、今回の検討対象と同じ 50 歳以上 80 歳未満のカテーテル非留置症例に限った場合、前回は L 群が 17 例中 76.5%, H 群が 20 例中 95.0%, C 群が 18 例中 77.8% の有効率であったことから、L 群と H 群ではほぼ同等であるが、C 群では今回の有効率のほうが高

い結果であった。

細菌消失率においても 3 群間に有意差を認めず、存続した株は L 群の 2 株と C 群の 1 株のみであり、H 群では 21 株全株が消失した。したがって、複雑性尿路感染症に対して、より確実な効果を得るためには、BIPM の臨床用量は 1 日 600 mg が必要と考えられた。

一部の症例では投薬翌日にも検査を行い臨床効果を判定したが、大部分の症例で 2 回の投薬により細菌尿は陰性化または減少しており、投薬翌日における有効率は 3 群とも 5 日目における有効率とほぼ同等であった。しかし、膿尿の改善は細菌尿の改善より遅れるため、投薬翌日に著効であった症例は C 群の 1 例のみであり、5 日間の投薬期間中に次第に膿尿が正常化し、投薬翌日には有効にとどまった症例の多くが、5 日目には著効に転ずるものと考えられた。

一方、安全性の面でも 3 群間に有意差を認めず、BIPM の 1 日 600 mg 投与は安全であることが確認された。

今回の成績は、少数例での検討であり各群間に有意差は認められないものの、有効率、起炎菌の消失率共に H 群の成績が L 群を上回っており、IPM/CS の成績 (C 群) を基準として考えた場合にも H 群の成績がこれに

Table 9. Relation between MIC and bacteriological response (no. of strains eradicated/no. of strains isolated)

Isolates	Treatment group	MIC ($\mu\text{g/ml}$) 10 ⁶ CFU														Total	
		≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100		Not done
GPB	MSSA	L H C	1/1														1/1
	MRSA	L H C				1/1					1/1	1/1		2/2			2/2 2/2
	<i>Staphylococcus</i> sp.	L H C							1/1								1/1
	<i>S. agalactiae</i>	L H C	1/1														1/1
	<i>S. haemolyticus</i>	L H C			1/1		1/1										2/2
	<i>E. faecalis</i>	L H C						0/1	1/1	2/2 1/1 1/1	1/1						2/2 3/3 1/2
	<i>E. avium</i>	L H C							1/1						1/1		1/1 1/1
	<i>Enterococcus</i> sp.	L H C									1/1						1/1
	GPR	L H C					1/1										1/1
	subtotal	L H C	2/2		1/1	1/1	1/1 1/1	0/1	1/1 1/1	2/2 2/2 1/1	3/3	1/1		2/2		1/1	3/3 10/10 7/8
GNR	<i>E. coli</i>	L H C	1/1 3/3		1/1	1/1											1/1 3/3 2/2
	<i>C. freundii</i>	L H C	1/1 1/1	1/1		1/1 1/1											2/2 2/2 1/1
	<i>K. oxytoca</i>	L H C			1/1												1/1
	<i>K. pneumoniae</i>	L H C	1/1	1/1													1/1 1/1
	<i>E. aerogenes</i>	L H C			1/1	1/1											1/1 1/1
	<i>E. cloacae</i>	L H C		1/1		1/1											1/1 1/1
	<i>S. marcescens</i>	L H C					1/1				1/1				1/1		1/1 1/1 1/1
	<i>P. mirabilis</i>	L H C						1/1									1/1
	<i>P. rettgeri</i>	L H C					1/1										1/1
	<i>P. aeruginosa</i>	L H C						1/2 1/1		1/1							2/3 1/1 2/2
<i>A. calcoaceticus</i>	L H C															1/1	1/1
<i>C. indologenes</i>	L H C												0/1				0/1
subtotal	L H C	2/2 5/5	2/2 1/1	2/2 1/1	1/1 4/4	1/1 1/1	2/3 1/1	1/1	1/1	1/1	1/1		0/1		1/1	1/1	9/11 11/11 9/9
Total	L H C	2/2 5/5 2/2	2/2 1/1	3/3 1/1	2/2 4/4	1/1 2/2	2/3 1/1 0/1	1/1 1/1 2/2	3/3 2/2 1/1	1/1 3/3 1/1	1/1		0/1 2/2		1/1	1/1	12/14 21/21 16/17

MSSA: methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*, MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*
 GPB: gram-positive bacteria, GPR: gram-positive rods, GNR: gram-negative rods

ならんでいた。これらを総合的に判断すると、BIPMは複雑性尿路感染症の幅広い感染菌に対してIPM/CSと同様に有効であり、複雑性尿路感染症に対する臨床用量は1日600mg(分2)が適当であると考えられた。

謝 辞

本研究に参加された研究施設および治験担当医師を以下に示し、深甚なる謝意を表します(敬称略)。

東京都立府中病院泌尿器科: 押 正也, 藤城徹幸,

金子正志

武蔵野赤十字病院泌尿器科: 仁藤 博

岐阜大学医学部附属病院泌尿器科: 西野好則

高山赤十字病院泌尿器科: 篠田育男, 上野一哉

トヨタ記念病院泌尿器科: 前田真一

神戸大学医学部附属病院泌尿器科: 宮崎茂典

兵庫県立柏原病院泌尿器科: 中村一郎

赤穂市民病院泌尿器科: 井谷 淳, 李 勝

関西労災病院泌尿器科: 島谷 昇, 井上隆朗, 山本博文,

山崎 浩

岡山大学医学部附属病院泌尿器科: 津川昌也

岡山市立市民病院泌尿器科: 難波克一

Table 10. Strains appearing after treatment

Isolates		No. of strains (%)			χ^2 test
		L	H	C	
GPB	<i>S. epidermidis</i>		1		-
	<i>S. capitis</i>			1	
	<i>E. faecium</i>	2			
	<i>E. avium</i>	2			
Total		4	1	1	NS
No. of patients in whom strains appeared/Total no. of patients (%)		2/10 (20.0)	1/11 (9.1)	1/14 (7.1)	NS

GPB: gram-positive bacteria

NS: not significant

Table 11. Clinical efficacy assessed by the attending physician

Treatment group	No. of patients	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)	H test
L	10	6 (60.0)	2 (20.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	80.0	NS
H	11	8 (72.7)	3 (27.3)			100	
C	14	9 (64.3)	5 (35.7)			100	

NS: not significant

Efficacy rate (%): excellent + good/no. of patients \times 100

Table 12. Clinical adverse reactions

Treatment group	Sex	Age	Type of reaction	Day of appearance	Administration	Severity of reaction	Relation to the drug	Incidence (%)	χ^2 test
L	male	77	eruption	4	continued	moderate	possible	1/10 (10.0)	NS
H	-	-	-	-	-	-	-	0/13	
C	-	-	-	-	-	-	-	0/15	

NS: not significant

Table 13. Laboratory adverse reactions

Treatment group	Sex	Age	Items and changes in abnormal values	Relation to the drug	Incidence (%)	χ^2 test
L	female	59	NAG (U/l) :0.5→7.5→2.7*	possible	1/9 (11.1)	NS
H	-	-	-	-	0/12	
C	male	69	platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$) :21.1→53.0→20.4*	probable	2/14 (14.3)	
	female	76	LDH (U/l) :285→319→429→315*	possible		

*follow-up results

NS: not significant

Table 14. Clinical value

Treatment group	Score													Kruskal-Wallis test
		100-91	90-81	80-71	70-61	60-51	50-41	40-31	30-21	20-11	10-0	Unknown	Total	
L (%)	5 (55.6)	1 (11.1)		1 (11.1)			1 (11.1)			1 (11.1)	0	9	94.0	NS
H (%)	7 (70.0)	2 (20.0)	1 (10.0)								0	10	98.5	
C (%)	9 (69.2)	2 (15.4)	1 (7.7)	1 (7.7)							0	13	97.0	

NS: not significant

津山中央病院泌尿器科: 赤枝輝明

九州大学医学部附属病院泌尿器科: 佐久本操

原三信病院泌尿器科: 山口秋人, 小松 潔, 濱野克彦

九州労災病院泌尿器科: 伊東健治

文 献

- 1) 吉田益史, 渡邊正人, 三橋 進: 新規カルバペネム系抗生物質 biapenem の細菌学的評価。Chemotherapy 42 (S-4): 1~19, 1994
- 2) 西野武志, 大槻雅子, 尾花芳樹, 他: Biapenem の *in vitro* および *in vivo* 抗菌力について。Chemotherapy 42 (S-4): 64~90, 1994
- 3) Hikita M, Kawashima K, Yoshida M, et al.: Inactivation of new carbapenem antibiotics by dehydropeptidase-I from porcine and human renal cortex. J Antimicrob Chemother 30: 129~134, 1992
- 4) 原 耕平: 新薬シンボジウム L-627。第41回日本化学療法学会西日本支部総会 (演), 神戸, 1993
- 5) 柴富志治, 北角和浩, 石川智一, 他: Biapenem の一般薬理作用。Chemotherapy 42 (S-4): 216~228, 1994
- 6) Nakashima M, Uematsu T, Ueno K, et al.: Phase I study of L-627, Biapenem, a new parenteral carbapenem antibiotic. Int J Clin Pharm Ther Toxicol 31 (2): 70~76, 1993
- 7) 河田幸道, 出口 隆, 阿曾佳郎, 他 (7施設および関連施設): 複雑性尿路感染症に対する biapenem の臨床用量検討。Chemotherapy 42: 1114~1127, 1994
- 8) 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
- 9) 中川圭一, 小山 優, 早瀬 清, 他: Imipenem (MK-0787), Cilastatin sodium (MK-0791), MK-0787/MK-0791 臨床第一相試験。Chemotherapy 33: 357~378, 1985
- 10) 日本化学療法学会: 最少発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981

Dose-finding study of biapenem in complicated urinary tract infections

Yukimichi Kawada¹⁾, Takashi Deguchi¹⁾, Kazuki Kawabe²⁾, Hiroichi Kishi³⁾,
Sadao Kamidono⁴⁾, Takashi Matsui⁴⁾, Hiroyuki Ohmori⁵⁾, Hiromi Kumon⁶⁾,
Joichi Kumazawa⁶⁾, Tetsuro Matsumoto⁶⁾, Kunitomo Watanabe⁷⁾,
and Mitsuyoshi Nakashima⁸⁾

¹⁾Department of Urology, Gifu University School of Medicine, 40 Tsukasa-machi, Gifu 500-8705, Japan

²⁾Department of Urology, Faculty of Medicine, The University of Tokyo

³⁾Department of Urology, International Medical Center of Japan

⁴⁾Department of Urology, Kobe University School of Medicine

⁵⁾Department of Urology, Okayama University, Medical School

⁶⁾Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyushu University

⁷⁾Institute of Anaerobic Bacteriology, Gifu University School of Medicine

⁸⁾Department of Pharmacology, Hamamatsu University School of Medicine

To find the optimal dose of biapenem (BIPM), a new parenteral carbapenem, in the treatment of complicated urinary tract infections, we performed a randomized, prospective, well-controlled study using imipenem/cilastatin (IPM/CS) as the control drug. The subjects had complicated urinary tract infection with pyuria of at least 5 WBCs/HPF, bacteriuria of at least 10⁴CFU/ml and an identifiable underlying urinary tract disease. Only hospitalized patients aged from 50 to 79 years without indwelling catheters were enrolled in the study. Patients were randomly assigned to receive either 150 mg b.i.d. of BIPM (group L), 300 mg b.i.d. of BIPM (group H) or 500 mg/500 mg b.i.d. of IPM/CS (group C) by intravenous drip infusion for 5 days. Overall clinical efficacy was evaluated on the basis of criteria proposed by the Japanese UTI Committee as "excellent", "moderate" or "poor". Excellent and moderate responses were obtained in 80.0% of 10 patients in group L, and in 100% of 11 patients in group H and 14 patients in group C. The differences were not statistically significant. The bacteriological eradication rates achieved were 85.7% of 14 strains in group L, 100% of 21 strains in group H and 94.1% of 17 strains in group C, with no statistically significant differences. Clinical adverse reactions were experienced in 10.0% of the 10 patients in group L, and in 0% of the 13 patients in group H and the 15 patients in group C, with no statistically significant differences. Clinical value also was not significantly different between the three groups. Based on the results obtained in this study, we concluded that the optimal dose of BIPM in the treatment of complicated urinary tract infections is 300 mg b.i.d..