

【原著・臨床試験】

慢性気管支炎の急性増悪に対する biapenem の治療効果と臨床用量の検討

松本 文夫^{1(a)(b)}・井上 眞夫¹⁾・桜井 磐¹⁾・石田裕一郎¹⁾・島田 敏樹¹⁾・大坪 寛子¹⁾
 貫和 敏博²⁾・渡辺 彰^{2(b)}・中井 祐之²⁾・庄司 聡²⁾・新妻 一直²⁾・武内 健一²⁾
 佐藤 和男²⁾・麻生 昇²⁾・菅原 俊一²⁾・高橋 洋²⁾・土屋 俊晶³⁾・和田 光一^{3(b)}
 丸山 佳重³⁾・島田 正久³⁾・青木 信樹⁴⁾・星野 重幸⁵⁾・岩島 明⁵⁾・関根 理⁶⁾
 鈴木 康稔⁶⁾・小田切繁樹^{7(b)}・鈴木 周雄⁷⁾・綿貫 祐司⁷⁾・高橋 宏⁷⁾・高橋 健一⁷⁾
 吉池 保博⁷⁾・平居 義裕⁷⁾・小倉 高志⁷⁾・石丸百合子⁷⁾・井上 聡⁷⁾・戸田万里子⁷⁾
 大久保隆男⁸⁾・池田 大忠⁸⁾・西川 正憲⁸⁾・中村 俊夫⁹⁾・岩淵 敏樹⁹⁾・那花 弘延⁹⁾
 積 玲子⁹⁾・原 耕平^{10(b)}・河野 茂^{10(b)}・古賀 宏延¹⁰⁾・道津 安正¹⁰⁾・福島喜代康¹⁰⁾
 井上 祐一¹⁰⁾・水兼 隆介¹⁰⁾・東山 康仁¹⁰⁾・中島 光好^{11(c) #}・山口 恵三^{12(b)(d)}

¹⁾ 神奈川県衛生看護専門学校付属病院内科*, ²⁾ 東北大学加齢医学研究所胸部腫瘍内科および関連施設,

³⁾ 国立療養所西新潟中央病院内科, ⁴⁾ 信楽園病院内科, ⁵⁾ 新潟県厚生連中央総合病院内科,

⁶⁾ 水原郷病院内科, ⁷⁾ 神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科, ⁸⁾ 横浜市立大学医学部第一内科,

⁹⁾ 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院呼吸器内科, ¹⁰⁾ 長崎大学医学部第二内科および関連施設,

¹¹⁾ 浜松医科大学薬理学教室 (*現: 浜松 CPT 研究所), ¹²⁾ 東邦大学医学部微生物学教室

^{a)} 執筆者, ^{b)} 症例検討委員, ^{c)} コントローラー, ^{d)} 細菌学的検討者

(平成 11 年 9 月 13 日受付・平成 11 年 12 月 3 日受理)

注射用カルバペネム系抗菌薬 biapenem (BIPM) の慢性気管支炎の急性増悪に対する治療効果と臨床用量を検討する目的で, imipenem/cilastatin (IPM/CS) を対照薬として電話登録法による 3 群比較試験を実施した。投与薬剤群は BIPM 150 mg×2/日 (L 群), BIPM 300 mg×2/日 (H 群), IPM/CS 500 mg/500 mg×2/日 (C 群) とし, 投与期間は 14 日間以内とした。総症例 35 例中, 有効性の解析対象例数は 32 例 (L 群 10 例, H 群 10 例, C 群 12 例) であった。

1) 臨床効果: 有効率は L 群 100% (10/10), H 群 90.0% (9/10) および C 群 91.7% (11/12) であった。また, 早期の治療効果を評価する 3 日後における臨床効果の有効率は L 群 60.0% (6/10), H 群 90.0% (9/10) および C 群 58.3% (7/12) であり, H 群がもっとも高かった。

2) 細菌学的効果: 菌消失率は L 群 100% (6/6), H 群 100% (3/3) および C 群 100% (9/9) であった。

3) 副作用: C 群の 1 例 (8.3%) にのみ, 中等度の薬熱・薬疹が認められた。

4) 臨床検査値異常: 発現率は L 群 20% (2/10), H 群 33.3% (4/12) および C 群 20% (2/10) であり, いずれも軽度のものであった。

5) 有用性: 有用率は L 群 100% (10/10), H 群 90% (9/10) および C 群 83.3% (10/12) であった。

以上, いずれの評価においても 3 群間に有意差は認めなかったが, 薬剤の早期の治療効果を反映する 3 日後の臨床効果における有効率が 300 mg×2/日投与群でもっとも高い成績であり, BIPM の 300 mg×2/日投与は早期に効果が得られると推察され, 本薬の慢性気管支炎に対する臨床用量は 300 mg×2/日と考えられた。

Key words: biapenem, imipenem/cilastatin, 慢性気管支炎, 臨床用量, 早期効果

Biapenem (BIPM) は日本レグリー株式会社において開発された新規注射用カルバペネム系抗菌薬で, 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ラムと強い殺菌作用を示し, 各種細菌の産生する β -ラクタマーゼに対してもきわめて安定である^{1,2)}。各種病原菌による感染実験モデルにおいても, 優れた効果が報告されている³⁾。また, BIPM は 4 α -メチルカルバペネム系化合物であり,

ヒトおよび各種動物の腎デヒドロペプチダーゼ-I にきわめて安定で⁴⁾, 中枢神経系に対する作用はほとんど認められないなどの特長を有する⁵⁾。BIPM の第 I 相試験で 300 mg を 60 分点滴注射した時の最高血漿中濃度は 17.1 μ g/mL であり⁶⁾, また, 呼吸器感染症患者で検討した喀痰中濃度は投与終了 1 時間後で 0.68 μ g/mL, 6 時間後でも 0.24 μ g/mL と良好な移行を示した⁷⁾。

今日、カルバペネム薬はその臨床上の有用性からライフ・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必要がある。そこで、今回 BIPM の臨床用量の再確認と BIPM の臨床的特長を探索することを目的に、喀痰量が多く、細菌の検出率が良好と考えられる慢性気管支炎の急性増悪（二次感染）を対象として、BIPM の 2 用量 150 mg×2/日（L 群）、BIPM 300 mg×2/日（H 群）と対照薬として imipenem/cilastatin（IPM/CS）500 mg/500 mg×2/日（C 群）の比較試験を実施した。炎症症状・所見の推移から臨床効果判定を投与開始 3 日後、7 日後にも実施して早期の治療効果についても検討したので、その成績を報告する。

なお、本薬の慢性気道感染症に対する臨床用量検討試験成績は本誌 Vol.42, No.11 (1994) に報告されているが⁸⁾、本薬の臨床試験の一部について GCP 上、手順・手続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。

I. 対象および方法

1. 対象

1995 年 10 月から 1996 年 6 月の期間に本治験の参加施設に入院した慢性気管支炎の急性増悪（二次感染）の患者を対象とした。また、治験の適切かつ安全な遂行への配慮から 20 歳以上 80 歳以下の軽症および中等症の患者を対象とした。

感染症状・所見の明確な患者を選択するために次の選択基準を設定した。必須項目として、咳嗽: + 以上、喀痰性状: 膿性 (P) または、粘膿性 (PM)、喀痰量: + 以上、選択項目として CRP: 2.1 mg/dL 以上、または体温: 37℃ 以上、WBC: 10,000/mm³ 以上、ESR: 40 mm/h 以上の 3 条件のうち 2 条件を満たす症例とした。CRP は登録前 3 日以内、その他は前日または当日のデータにて判断した。

ただし下記のいずれかの条件に該当する患者は対象から除外した。

- (1) 基礎疾患・合併症が重篤な症例で、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
- (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) フロセミドなどの利尿剤の併用を必要とする症例
- (5) BIPM または IPM/CS の皮内反応が陽性の症例
- (6) β-ラクタム系抗菌薬にアレルギーの既往のある症例
- (7) 妊婦、授乳婦または妊娠している可能性のある症例
- (8) 本治験開始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

(9) BIPM または IPM/CS に耐性な菌種による感染症で、感受性の面から治験薬の効果が期待し難い症例

(10) *Pseudomonas aeruginosa* またはメチシリン耐性黄色ブドウ球菌の持続感染症例

(11) 重篤なてんかん等の中枢神経障害を有する症例

(12) 高齢者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

(13) 今回のエピソードに対して BIPM または IPM/CS を投与していた症例

(14) その他、治験担当医師が本治験の対象として不適当と判断した症例

2. 倫理的基準および同意取得と患者への配慮

本治験は各参加施設の治験審査委員会の承認を得た後に、医薬品の臨床試験の実施に関する基準および各施設の倫理基準に則り実施した。

患者へは治験の開始にさきだち治験の目的および方法、予期される効果および危険性、他の治療方法、同意の撤回が随時可能であること、同意しなくても不利益を受けないことなどについて十分説明し、本人または代諾者からの同意を文書で得た。また、投与開始後であっても患者より中止の要望があった場合はただちに中止すること、患者の個人的情報についての守秘の徹底など患者への配慮に努めた。

3. 使用薬剤

使用薬剤は 1 バイアル中に BIPM を 150 mg (力価)、300 mg (力価) または対照として IPM/CS を 500 mg (力価)/500 mg 含有する注射用製剤を用いた。BIPM と IPM/CS は開封後識別可能であるが、BIPM の 2 用量は同一のバイアルを使用して識別不能とし、いずれの薬剤も 1 症例分として 28 バイアル (14 日分) を「L-627・IPM/CS〇番」と表示した収納箱に納め、コントローラーが厳封して外観上識別不能とした。

4. 投与量および投与方法

BIPM の投与量としては、臨床試験の成績および喀痰中濃度⁷⁾より慢性気管支炎の急性増悪に対して有効性の期待できる最少量の 150 mg×2/日を低用量 (L) 群とし、常用量と推定される 300 mg×2/日を高用量 (H) 群とした。また、同系のカルバペネム薬で臨床における評価の確立している IPM/CS の常用量 500 mg/500 mg×2/日をコントロール (C) 群とした。

薬剤の投与は治験薬剤 1 バイアルを生理食塩水 (100 ml) に溶解し、1 日 2 回 (朝・夕) 60 分かけて点滴静注した。投与期間は 14 日間以内とした。

5. 薬剤の割り付けおよび含量試験

治験薬剤は、L 群、H 群、C 群各 2 症例ずつの 6 症例を 1 組としコントローラーが無作為に割り付け、キーコードは治験終了までコントローラーが保管した。治

験担当医師は基準に合致している患者を選定し、患者の同意取得と皮内反応試験陰性の確認後に患者の登録を登録センターで行った。センターは患者の適格性についてのチェックとコントローラーが事前に決定した割付表にしたがって投与薬剤の指示を行った。これにより背景の均質化と3群への均等な症例配分に努めた。登録センターはコントローラーの指導の下に、(株)アジャストに置いた。

コントローラーが各群より無作為に抽出した薬剤について、その性状、確認試験および含量試験を治験開始前および終了後に国立予防衛生研究所にて実施し、いずれの治験薬剤も規格に適合したものであることが確認された。

6. 併用薬剤

治験薬剤投与中は、他の抗菌薬、ヒト免疫グロブリン製剤、副腎皮質ステロイド、コロニー刺激因子製剤の併用を禁止した。また、鎮咳剤、去痰剤および消炎酵素剤は新たな併用を原則として禁止した。対象患者により治療上不可欠と考えられる非ステロイド性抗炎症剤および解熱鎮痛剤の頓用については可とした。

7. 観察および検査

1) 自覚症状、他覚所見

下記の臨床症状の経過を毎日観察した。

① 体温: 1日最低3回(解熱すれば1日2回でも可)測定した。

② 咳嗽: ++ (睡眠が障害される), +, - の3段階

③ 喀痰量: mlで記録したが、やむを得ない場合は下記の基準にしたがった。

++++ (100 ml 以上/日), +++ (50 ml 以上 100 ml 未満/日), ++ (10 ml 以上 50 ml 未満/日), + (10 ml 未満/日), - の5段階

④ 喀痰性状: P (膿性), PM (膿粘性), M (粘性) の3段階

⑤ 呼吸困難: ++ (起坐呼吸), +, - の3段階

⑥ 胸痛: +, - の2段階

⑦ 胸部ラ音: ++, +, -, の3段階

⑧ 脱水症状: +, - の2段階

⑨ チアノーゼ: +, - の2段階

2) 検査

胸部X線撮影、細菌学的検査および臨床検査について項目別の実施時期をTable 1に示した。実施日として投与前は3日前まで、投与中はその前後1日、投与後は3日後までを許容した。細菌学的検査は喀痰塗抹標本の作成と喀痰中の細菌の分離・同定および菌数の測定を実施し、起炎菌の検出に努めた。各検査日の喀痰塗抹標本(無染色固定済)と推定起炎菌、出現菌および投与後優位菌の菌株を東邦大学付属病院大森病院検査部1部微生物に送付し、標本の鏡検と菌種の同定の確認とともにBIPMおよびIPMのMIC測定を実施した。なお、

MIC測定は日本化学療法学会標準法⁹⁾に準じた。

8. 評価方法

1) 治験担当医師による判定

治験担当医師は下記の項目について判定した。

(1) 感染症重症度(開始時)

1. 軽症, 2. 中等症

(2) 臨床効果(3日後, 7日後および終了後)

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

1. 著効, 2. 有効, 3. やや有効, 4. 無効, 5. 判定不能

(3) 細菌学的効果

起炎菌の消長をもとに次の分類で判定した。

1. 消失, 2. 減少または部分消失, 3. 不変, 4. 不明

(4) 有害事象

投与期間を通じて観察された随伴症状および臨床上有意と考えられる臨床検査値の異常について薬剤との因果関係を次の分類にて判定した。

1. 明らかに関係あり, 2. 多分関係あり, 3. 関係あるかもしれない, 4. 関係ないらしい, 5. 関係なし

上記の1, 2, 3を治験薬による副作用または臨床検査値異常変動とした。

有害事象の程度は軽度, 中等度, 重度の3段階で判定した。

なお, 臨床検査値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¹⁰⁾に準じた。

(5) 有用性

臨床効果, 副作用および臨床検査値異常変動をもとにTable 2の基準より次の分類で判定した。

1. きわめて有用, 2. 有用, 3. やや有用, 4. 有用性なし, 5. 判定不能

2) 症例検討委員会による検討

症例ごとに治療開始時重症度, 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治験担当医師の評価の妥当性および解析対象としての採否を検討した。委員会と治験担当医師の評価が異なる点については治験担当医師と協議した。

9. 開鍵およびデータ解析

症例の取り扱いおよびデータの固定を症例検討委員が確認後, コントローラーが開鍵した。

解析は必要に応じて χ^2 検定(χ^2 -test), Kruskal-Wallis検定(H-test)などを用いた。検定における有意水準は群間の背景の偏りを検討する場合には両側15%とし, その他は両側5%とした。また, 炎症症状・所見の程度を分類する場合はTable 3の基準を用いた。なお, 解析は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実施した。

Table 1. Clinical study items and schedule

Item		Before	Day 3	Day 7	Day 14 (or at discontinuation)
Chest X-ray		●	○	○	●
Bacteriological test		●	●	●	●
Arterial partial pressure (O ₂ and CO ₂)		○	○	○	○
Blood analysis	RBC	●	○	●	●
	Hemoglobin	●	○	●	●
	Hematocrit	●	○	●	●
	WBC	●	●	●	●
	Differential count	●	●	●	●
	Platelet count	●	○	●	●
	Prothrombin time	○	○	○	○
ESR (1 h value)		●	○	●	●
CRP		●	●	●	●
Cold hemagglutination		○			○
Mycoplasma antibody		○			○
Chlamydia antibody		○			○
Hepatic function test	s-GOT	●	○	●	●
	s-GPT	●	○	●	●
	γ-GTP	●	○	●	●
	ALP	●	○	●	●
	Bilirubin (total, direct)	●	○	●	●
	Lactate dehydrogenase	●	○	●	●
	Leucine aminopeptidase	●	○	●	●
Renal function test	BUN	●	○	●	●
	s-creatinin	●	○	●	●
	Creatinin clearance	○	○	○	○
	N-acetyl-β-glucosaminidase	○	○	○	○
	β ₂ -microglobulin	○	○	○	○
Urinalysis	Protein	●	○	●	●
	Glucose	●	○	●	●
	Urobilinogen	●	○	●	●
	Sedimentation	●	○	●	●
Serum electrolytes	Na	●	○	●	●
	K	●	○	●	●
	Cl	●	○	●	●
Coombs' test		○	○	○	○
Amylase		○	○	○	○

●: Essential, ○: Insofar as possible

Table 2. Criteria for evaluation of usefulness

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

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

II. 成績

1. 症例の内訳

Fig. 1 に示したように治験に組み入れられた症例は 35 例で、うち 1 例は皮内反応陽性であったため登録されなかった。登録された症例数は 34 例 (L 群 10 例, H

群 12 例, C 群 12 例) で、そのうち不適格症例 2 例を除いた 32 例を有効性評価の解析対象症例とした。副作用の解析対象は 34 例、臨床検査値異常の解析対象は検査の実施基準を逸脱した 2 例を除く 32 例、有用性の評価は不適格症例 2 例を除いた 32 例を解析対象症例とし

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

Symptoms	Grade						
	-	+	++	+++	++++	+++++	++++++
Body temperature (°C)	<37	37 ≤ ~ <38	38 ≤ ~ <39	39 ≤			
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)	≤0.7	0.7 < ~ ≤2	2 < ~ ≤4	4 < ~ ≤7	7 < ~ ≤12	12 < ~ ≤16	16 <
	(-)	(+)	(2+)	(3+)	(4+)	(5+)	(6+)
Cough	-	+	++	+++	++++		
Volume of sputum	-	+	++	+++	++++		
		<10 mL/day mucous	10 ≤ ~ <50 mL/day mucous purulent	50 ≤ ~ <100 mL/day purulent	100 mL/day ≤		
Property of sputum							

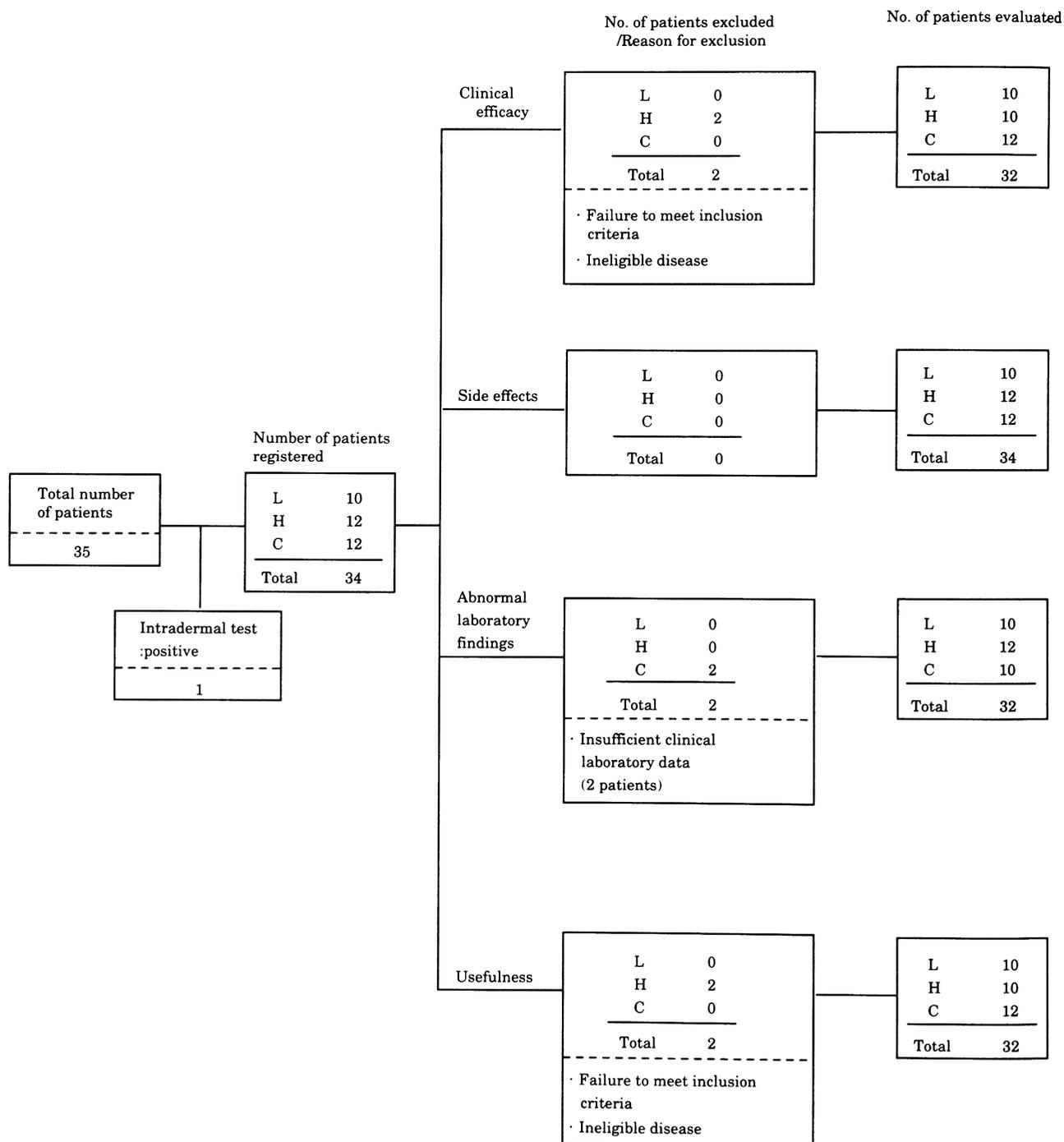


Fig. 1. Patient distribution.

Table 4. Background data of patients (1)

Item		Treatment group			Statistical analysis
		L	H	C	
Sex	male	6	7	9	p = 0.748 (χ^2 -test)
	female	4	3	3	
Age (year)	20 ≤ ~ < 30	0	0	0	p = 0.652 (H-test)
	30 ≤ ~ < 40	0	1	0	
	40 ≤ ~ < 50	0	0	1	
	50 ≤ ~ < 60	0	0	0	
	60 ≤ ~ < 70	5	5	4	
	70 ≤ ~ < 80	4	4	7	
80	1	0	0		
Body weight (kg)	< 40	3	1	2	p = 0.360 (H-test)
	40 ≤ ~ < 50	3	3	2	
	50 ≤ ~ < 60	1	2	4	
	60 ≤ ~ < 70	2	3	1	
	70 ≤ ~ < 80	0	1	2	
	80 ≤	0	0	0	
unknown	1	0	1		
Severity	mild	1	1	0	p = 0.538 (H-test)
	moderate	9	9	12	
	severe	0	0	0	
Underlying disease and/or complication	no	3	4	4	p = 0.891 (χ^2 -test)
	yes	7	6	8	

た。

2. 背景因子

有効性解析対象 32 例の背景因子を 3 群間で比較した。

1) 性別, 年齢, 体重

性別, 年齢および体重において, 3 群間に偏りは認めなかった (Table 4)。

2) 重症度, 基礎疾患・合併症

重症度, 基礎疾患・合併症について, 3 群間に偏りは認めなかった (Table 4)。

3) 投与前の症状・所見, 臨床検査値

ESR (p=0.120) を除く体温, 白血球数, CRP, 咳嗽, 喀痰量, 喀痰性状について, いずれも 3 群間に偏りは認めなかった (Table 5)。

4) 起炎菌

有効性解析対象 32 例において起炎菌を確定し得た症例は 18 例で, いずれも単独菌感染例であった (Table 6)。薬剤群別では L 群で 10 例中 6 例, H 群で 10 例中 3 例および C 群で 12 例中 9 例の起炎菌が確定された。

3. 有効性

1) 臨床効果

臨床効果を Table 7 に示した。投与終了後の判定における著効および有効を合わせた有効率は L 群 100% (10/10), H 群 90.0% (9/10) および C 群 91.7% (11/12) であった。薬剤の早期の治療効果を検討するために行った 3 日後における有効率は L 群で 60.0% (6/10), H 群で 90.0% (9/10) および C 群で 58.3% (7/12) であ

り, H 群がもっとも高かった。

2) 細菌学的効果

有効性解析対象 32 例全例で喀痰中細菌の分離同定が実施され, うち 23 例では喀痰塗抹標本の作成も同時に実施されて起炎菌の検索が行われたが, 起炎菌が確定し, その消長を検討し得たのは 18 例であった。これらの症例における細菌学的効果を Table 8 に示した。いずれの群においても起炎菌はすべて消失した。これら 18 株のうち, BIPM および IPM の MIC を測定できたものは 13 株で, Table 9 に示したように BIPM ならびに IPM の MIC の範囲はともに 0.05~6.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。

3) 炎症症状・所見の改善率

炎症症状・所見について投与開始 3 日後, 7 日後および 14 日後における改善率を検討した (Fig. 2)。改善率は Table 3 に示したグレードで投与開始前に比べ 1 段階以上改善した症例を改善として算出した。

3 日後における体温, WBC, CRP, 喀痰性状の改善は H 群が L 群および C 群に比較し良好で, ESR, 咳嗽の改善は C 群が良好であった。

7 日後においては体温, WBC, CRP, 喀痰性状の改善率が H 群でいずれも 100% であり, ESR においても H 群が L 群および C 群に比較し良好であった。喀痰性状の改善率は C 群においても 100% であり, 喀痰量, 咳嗽の改善では C 群がもっとも良好であった。

14 日後まで投与されている症例では体温, 喀痰性状, WBC, CRP の改善率はいずれの群も 100% またはそれ

Table 5. Background data of patients (2)

Item		Treatment group			Statistical analysis
		L	H	C	
Body temperature (°C)	<37	0	3	1	p=0.274 (H-test)
	37≤~<38	5	4	6	
	38≤~<39	4	3	4	
	39≤	1	0	1	
WBC (/mm ³)	< 8,000	2	0	0	p=0.474 (H-test)
	8,000≤~<12,000	5	6	10	
	12,000≤~<20,000	3	4	2	
	20,000≤	0	0	0	
ESR (mm/h)	<20	0	1	1	p=0.120* (H-test)
	20≤~<40	3	4	0	
	40≤~<60	1	1	1	
	60≤	6	4	10	
CRP (mg/dL)	≤0.7 (-)	0	0	0	p=0.485 (H-test)
	0.7<~≤2 (+)	0	1	0	
	2<~≤4 (2+)	1	1	1	
	4<~≤7 (3+)	2	1	2	
	7<~≤12 (4+)	2	3	8	
	12<~≤16 (5+)	1	3	0	
	16< (6+)	4	1	1	
Cough	-	0	0	0	p=0.323 (H-test)
	+	4	7	5	
	++	6	3	7	
Volume of sputum	-	0	0	0	p=0.632 (H-test)
	+	2	3	3	
	++	5	6	7	
	+++	3	1	1	
	++++	0	0	1	
Property of sputum	-	0	0	0	p=0.485 (H-test)
	mucous	0	0	0	
	mucous purulent	5	4	3	
	purulent	5	6	9	

Table 6. Distribution of causative organism

Causative organism		Treatment group		
		L	H	C
GPB	<i>S. pneumoniae</i>	3	0	4
	<i>S. pyogenes</i>	1	0	0
	β-Streptococcus group G	0	1	0
	Subtotal	4	1	4
GNB	<i>B. catarrhalis</i>	1	0	0
	<i>P. aeruginosa</i>	0	0	1
	<i>H. influenzae</i>	1	2	4
	Subtotal	2	2	5
Total		6	3	9

GPB: gram-positive bacteria, GNB: gram-negative bacteria

に近い値で、対象とした炎症症状・所見が全般的に改善しているのはC群であった。

4. 安全性

1) 副作用

副作用解析対象34例中C群で1例(発現率8.3%)に

2件の副作用を認めた(Table 10)。その内容は中等度の薬疹および薬熱であったが、治験薬剤の投与中止とソルメドロール250mgの単回投与により、いずれの症状も消失した。

2) 臨床検査値異常変動

臨床検査値解析対象32例における検査値異常変動の発現率とその内容をTable 11に示した。異常変動は、L群で10例中2例(20%)、H群で12例中4例(33.3%)およびC群で10例中2例(20%)であった。異常変動が認められた項目は、GOT、GPTなどの肝機能に関するものが大部分で、いずれも既存のβ-ラクタム薬に認められるものであり、その程度も軽度なものであった。なお、これらの異常値は、投与終了後追跡調査し得た範囲内において、速やかに改善または正常値に復していた。

5. 有用性

有用性解析対象32例の有用性をTable 12に示した。有用率はL群100%(10/10)、H群90%(9/10)およびC群83.3%(10/12)であった。

Table 7. Clinical efficacy classified by evaluated day

Evaluated day	Treatment group	No. of patients	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate* (%)
Day 3	L	10	2	4	4	0	6/10 (60.0)
	H	10	0	9	1	0	9/10 (90.0)
	C	12	3	4	5	0	7/12 (58.3)
Day 7	L	8	2	6	0	0	8/ 8 (100)
	H	9	1	8	0	0	9/ 9 (100)
	C	12	3	8	1	0	11/12 (91.7)
End of treatment	L	10	2	8	0	0	10/10 (100)
	H	10	1	8	1	0	9/10 (90.0)
	C	12	3	8	1	0	11/12 (91.7)

*Efficacy rate: (excellent + good)/total

Table 8. Bacteriological efficacy (classified by causative organism)

Causative organism		Treatment group	No. of strains	Eradicated	Decreased or partially eradicated	Persisted	Eradication rate* (%)
GPB	<i>S. pneumoniae</i>	L	3	3	0	0	100
		H	0	0	0	0	0
		C	4	4	0	0	100
	<i>S. pyogenes</i>	L	1	1	0	0	100
		H	0	0	0	0	0
		C	0	0	0	0	0
	β-Streptococcus group G	L	0	0	0	0	0
		H	1	1	0	0	100
		C	0	0	0	0	0
Subtotal	L	4	4	0	0	100	
	H	1	1	0	0	100	
	C	4	4	0	0	100	
GNB	<i>B. catarrhalis</i>	L	1	1	0	0	100
		H	0	0	0	0	0
		C	0	0	0	0	0
	<i>P. aeruginosa</i>	L	0	0	0	0	0
		H	0	0	0	0	0
		C	1	1	0	0	100
	<i>H. influenzae</i>	L	1	1	0	0	100
		H	2	2	0	0	100
		C	4	4	0	0	100
Subtotal	L	2	2	0	0	100	
	H	2	2	0	0	100	
	C	5	5	0	0	100	
Total	L	6	6	0	0	100	
	H	3	3	0	0	100	
	C	9	9	0	0	100	

*Eradication rate: eradicated/total

GPB: gram-positive bacteria, GNB: gram-negative bacteria

Table 9. Susceptibility of causative organism against biapenem and imipenem

Tested drug	MIC (μg/ml) Inoculum size 10 ⁶ cfu/mL																Total
	≤0.006	0.013	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	
BIPM				4	1		1	4	1		2						13
IPM				4	1	1				2	5						13

BIPM: biapenem, IPM: imipenem

III. 考 察

今回われわれは、すでに実施した臨床試験の結果をふまえて、慢性気管支炎の急性増悪を対象にBIPMの臨床用量の再確認と臨床的特長の探索を目的として、BIPMの150 mg×2/日投与群、300 mg×2/日投与群に

IPM/CSの500 mg/500 mg×2/日投与群を加えた3群での電話登録法を用いた逐次割り付け（中央方式）による比較試験を実施した。

本試験の登録症例数は34例であったが、対象外疾患1例、選択基準違反1例を除外した32例について有効性の解析対象とした。患者の背景因子では、ESRで有意な偏りを認めたが、その他の項目については3群間に偏りはなく、ほぼ均質な集団であると考えられた。治験開始時のESRはC群で60 mm/h以上の症例が多く3群間で偏りを認めた。ESRは感染症以外でも亢進すること、治療効果への反応が遅いことからESRの偏りは有効率に大きく影響しないものと考えられた。

今回の治験は対象を慢性気管支炎の急性増悪に限定し、炎症症状・所見の選択基準を設定して実施したために、3群とも症例数は少なかったが、90%以上の有効率が得られた。すでに報告した慢性気道感染症の急性増悪を対象とした用量比較試験⁶⁾の有効率L群82.1% (23/28)、H群83.3% (20/24) およびC群78.3% (18/23) に比較し本試験における有効率は各群ともやや高いものの、大きな変動はなく、本試験結果には再現性があるものと考えられた。また、3日後における炎症症状・所見

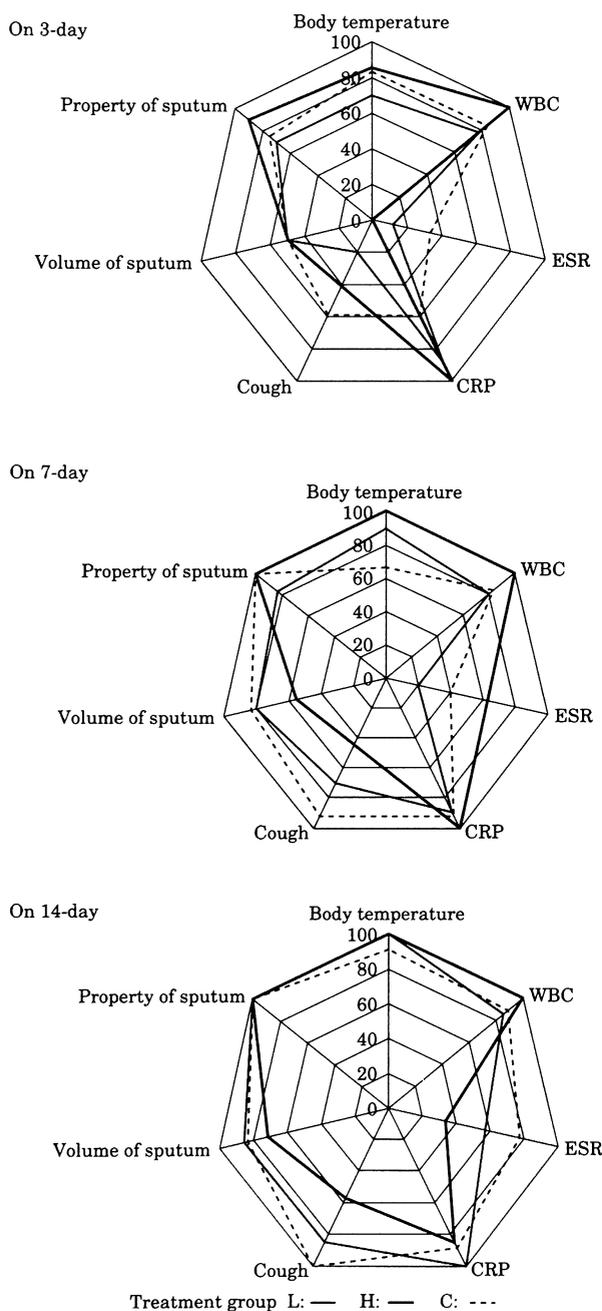


Fig. 2. Improvement rates (%) of clinical symptoms.

Table 10. Side effects

Item	Treatment group		
	L	H	C
No. of patients evaluated	10	12	12
No. of patients with side effects (%)	0	0	1 (8.3%)
Side effects	Fever + Eruption		1*

*Severity was moderate

Table 11. Abnormal laboratory findings

Item	Treatment group		
	L	H	C
No. of patients evaluated	10	12	10
No. of patients with abnormal laboratory findings (%)	2 (20.0%)	4 (33.3%)	2 (20.0%)
Basophil ↑	1		
Eosinophil ↑		1	
s-GOT ↑			2
s-GPT ↑	1	1	
K ↑		1	
Amylase ↑		1	

Table 12. Usefulness

Treatment group	No. of patients	Very useful	Useful	Slightly useful	Poor	Usefulness rate* (%)
L	10	1	9	0	0	10/10 (100)
H	10	1	8	1	0	9/10 (90.0)
C	12	2	8	2	0	10/12 (83.3)

*Usefulness rate: (very useful + useful)/total

の改善率およびそれを反映した3日後の臨床効果の有効率からH群には早期効果があり、呼吸器感染症におけるBIPMの臨床用量として有用性が高いものであると推察された。

臨床効果が有効以上と判定されなかった症例はL群では認められなかったが、H群およびC群では各1例認められた。これらの症例の経過について要約すると、H群の1例は開始時の所見が体温38.2℃、膿性痰2+、白血球数14,300/mm³およびCRP 25.5 mg/dLで起炎菌が不明の症例であり、治験薬の投与とともに改善傾向を示したが、投与開始6日後に薬剤との因果関係がない偶発症（自然気胸）が発現したため、薬効評価は発現前日までをもって行った。その時点までの炎症所見・症状の改善が不十分であったため、「やや有効」と判定された。また、C群の1例は開始時の所見が体温38.6℃、膿性痰+、白血球数14,400/mm³およびCRP 8.5 mg/dLで*P. aeruginosa*が起炎菌の症例であった。いずれも非ムコイドであるが、薬剤感受性などが異なる2株が喀痰中より分離された。IPMのMIC (10⁶cfu/ml)は0.1および0.39 μg/mLと感受性は良好で7日後に消失を認め、終了時の喀痰からも菌は分離されなかったが、炎症所見の改善は不十分であり、7日後以降に白血球数、CRPの再度上昇を認め、「やや有効」と判定され、11日後に投与が中止された。7日後以降に菌の検出は認めなかったが、この時点までの症状所見の推移も不十分であることおよびその後の炎症所見の悪化より、IPMに感受性の低い菌への菌交代あるいは重複感染の可能性が考えられた。

安全性評価の面からは薬剤との因果関係のある有害事象（副作用）がC群に1例（薬疹・薬熱）認められたのみで、L群およびH群には認められなかった。また、臨床検査値異常変動についてはL群で2例、H群で4例およびC群で2例認められたが、副作用および臨床検査値異常変動ともに重篤なものや特筆すべきものはなく、安全性において3群ともに憂慮すべき問題点はなかった。今回認められた副作用ならびに臨床検査値異常変動はすべて既知のものであり、その頻度はすでに報告

されたBIPMの臨床試験成績と同様の結果であった。

以上の考察を総括すると、今回の成績と前回実施した後期第Ⅱ相臨床試験成績はほぼ同様の結果であり、再現性が認められたと考えられる。また、臨床的特長を探索するために実施した3日後ならびに7日後の臨床効果と炎症症状・所見の改善率からBIPMの300 mg×2/日は臨床用量として有用であり、早期効果が期待できるものと思われた。

文 献

- 1) Ubukata K, Hikida M, Yoshida M, et al.: In vitro activity of LJC 10,627, a new carbapenem antibiotic with high stability to dehydropeptidase I. *Antimicrob. Agents Chemother* 34: 994~1000, 1990
- 2) Harold C N, Jian-Wei G, Wei F, et al.: In vitro activity and β -lactamase stability of LTC 10,627. *Antimicrob. Agents Chemother* 36: 1418~1423, 1992
- 3) Peterson P J, Jacobs N V, Testa R T: In vitro and in vivo activities of LJC 10,627, a new carbapenem with stability to dehydropeptidase I. *Antimicrob. Agents Chemother* 35: 203~207, 1991
- 4) Hikida M, Kawashima K, Yoshida, et al.: Inactivation of new carbapenem antibiotics by dehydropeptidase-I from porcine and human renal cortex. *J. Antimicrob. Chemother* 30: 129~134, 1992
- 5) Hikida M, Masukawa Y, Nishiki K, et al.: Low Neurotoxicity of LJC 10,627, a novel 1 β -methyl carbapenem. *Antimicrob. Agents Chemother* 37: 199~202, 1993
- 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) 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, 今井健郎, 桜井 馨, 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) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改正について。 *Chemotherapy* 29: 76~79, 1981
- 10) 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

Dose-comparison study on biapenem in the treatment of chronic bronchitis

Fumio Matsumoto¹⁾, Masao Inoue¹⁾, Iwao Sakurai¹⁾, Yuichiro Ishida¹⁾,
Toshiki Shimada¹⁾, Hiroko Ohtsubo¹⁾, Toshihiro Nukiwa²⁾, Akira Watanabe²⁾,
Yuusi Nakai²⁾, Satoru Shoji²⁾, Kazunao Niizuma²⁾, Kenichi Takeuchi²⁾,
Kazuo Sato²⁾, Noboru Aso²⁾, Shunichi Sugawara²⁾, Hiroshi Takahashi²⁾,
Toshiaki Tsuchiya³⁾, Koichi Wada³⁾, Yoshie Maruyama³⁾, Masahisa Shimada³⁾,
Nobuki Aoki⁴⁾, Shigeyuki Hoshino⁵⁾, Akira Iwashima⁵⁾, Osamu Sekine⁶⁾,
Yasutoshi Suzuki⁶⁾, Shigeki Odagiri⁷⁾, Kaneo Suzuki⁷⁾, Yuji Watanuki⁷⁾,
Hiroshi Takahashi⁷⁾, Kenichi Takahashi⁷⁾, Yasuhiro Yoshiike⁷⁾, Yoshihiro Hirai⁷⁾,
Takashi Ogura⁷⁾, Yuriko Ishimaru⁷⁾, Satoshi Inoue⁷⁾, Mariko Toda⁷⁾,

Takao Okubo⁸⁾, Hirotada Ikeda⁸⁾, Masanori Nishikawa⁸⁾, Toshio Nakamura⁹⁾,
Toshiki Iwabuchi⁹⁾, Hironobu Nahana⁹⁾, Reiko Seki⁹⁾, Kohei Hara¹⁰⁾,
Shigeru Kohno¹⁰⁾, Hironobu Koga¹⁰⁾, Yasumasa Dotsu¹⁰⁾, Kiyoyasu Fukushima¹⁰⁾,
Yuichi Inoue¹⁰⁾, Ryusuke Mizukane¹⁰⁾, Yasuhito Higashiyama¹⁰⁾,
Mitsuyoshi Nakashima¹¹⁾ and Keizo Yamaguchi¹²⁾

¹⁾Department of Internal Medicine, Kanagawa Prefecture Midwives and Nurses Training School Hospital, 1-6-5 Shiomidai, Isogoku, Yokohama, Japan

²⁾Department of Respiratory Oncology, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University and Affiliated Hospital

³⁾Department of Internal Medicine, National sanatorium Nishi-niigata Central Hospital

⁴⁾Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital

⁵⁾Department of Internal Medicine, Niigata Kouseiren Central General Hospital

⁶⁾Department of Internal Medicine, Suibarago Hospital

⁷⁾Department of Respiratory Diseases, Kanagawa Prefectural Cardiovascular and Respiratory Diseases Center

⁸⁾First Department of Internal Medicine, Yokohama City University, School of Medicine

⁹⁾Department of Respiratory Diseases, St. Marianna University, School of Medicine, Yokohama City Seibu Hospital

¹⁰⁾Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University, School of Medicine and Affiliated Hospital

¹¹⁾Department of Pharmacology, Hamamatsu University, School of Medicine

¹²⁾Department of Microbiology, Toho University, School of Medicine

In order to reconfirm the optimal dose and search for the clinical benefits of biapenem (BIPM), a parenteral carbapenem antibiotic, in the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis, a randomized, three-group comparative study against imipenem/cilastatin (IPM/CS) as a comparator was performed by using a telephone registration method, and the following results were obtained. BIPM at 300 (group L) or 600 (group H) mg/day in two-divided doses and IPM/CS at 1,000 mg/1,000 mg/day (group C) in two-divided doses were systemically administered. The duration of treatment was within 14 days. The number of patients evaluated for clinical efficacy out of the total 35 patients registered was 32 cases (L group 10 cases, H group 10 cases, C group 12 cases).

1) Clinical effects: The efficacy rates were 100% (10/10), 90.0% (9/10), and 91.7% (11/12) in group L, H, and C, respectively. For the evaluation of early onset after 3 days of treatment, the efficacy rates were 60.0% (6/10), 90.0% (9/10), and 58.3% (7/12) in group L, H, and C, respectively.

2) Bacteriological effects: The bacterial eradication rates were 100% (6/6), 100% (3/3), and 100% (9/9) in groups L, H, and C, respectively.

3) Side effects were observed at a rate of 8.3% (1/12) in group C. The severity of the drug fever/drug eruption was moderate. No side effects were observed in group L and H.

4) Abnormal laboratory findings were observed at a rate of 20% (2/10) in group L, 33.3% (4/12) in group H, and 20% (2/10) in group C. These abnormal findings were mild.

5) Usefulness: The usefulness rates were 100% (10/10), 90% (9/10), and 83.3% (10/12) in groups L, H, and C, respectively. There were no statistical differences in every evaluation among the 3 groups.

The rate of efficacy on day 3 that reflects the early response of the drug treatment is 600 mg a day and the highest efficacy rate. These results demonstrated that the 600 mg a day was the appropriate clinical dosage of BIPM with an early clinical effect in the treatment of chronic bronchitis from the point of view of efficacy and safety.