

【原著・臨床試験】

下部呼吸器感染症に対する biapenem と imipenem/cilastatin の薬効比較試験

松本 文夫^{1)a,b)}・井上 眞夫¹⁾・桜井 馨¹⁾・石田裕一郎¹⁾・遅野井 健²⁾・伊藤 晴方³⁾
 井上 洋西³⁾・山内 広平³⁾・白土 邦夫⁴⁾・大野 勲⁴⁾・坂本 正寛⁴⁾・貫和 敏博⁵⁾
 渡辺 彰^{5)b)}・中井 祐之⁵⁾・庄司 聡⁵⁾・本田 芳宏⁵⁾・新妻 一直⁵⁾・安西 吉行⁵⁾
 穴沢 予織⁵⁾・麻生 昇⁵⁾・高橋 洋⁵⁾・中山 昇一⁵⁾・柳瀬 賢次⁵⁾・中村美加栄⁵⁾
 豊田 高彰⁵⁾・土手 邦夫⁵⁾・角南 明⁵⁾・和田 光一^{6)b)}・岩田 文英⁷⁾・嶋津 芳典⁸⁾
 藤森 勝也⁸⁾・青木 信樹⁹⁾・石塚 康夫⁹⁾・関根 理¹⁰⁾・鈴木 康稔¹⁰⁾・金子光太郎¹¹⁾
 島田 馨¹²⁾・中野 邦夫¹²⁾・佐野 靖之¹³⁾・小川 忠平¹³⁾・薫 康夫¹³⁾・酒井 紀¹⁴⁾
 細谷 龍男¹⁴⁾・柴 孝也¹⁴⁾・吉田 正樹¹⁴⁾・吉川 晃司¹⁴⁾・笠井 健司¹⁴⁾・木村 哲夫¹⁴⁾
 平野 景太¹⁴⁾・深草 元紀¹⁴⁾・渡辺 一功¹⁵⁾・磯沼 弘¹⁵⁾・中田紘一郎¹⁶⁾・成井 浩司¹⁶⁾
 中谷 龍王¹⁶⁾・本間 栄¹⁶⁾・坪井 永保¹⁶⁾・岸 一馬¹⁶⁾・川畑 雅照¹⁶⁾・工藤宏一郎¹⁷⁾
 川名 明彦¹⁷⁾・宮下 英夫¹⁸⁾・斧 康雄¹⁸⁾・西谷 肇¹⁸⁾・小林 宏行¹⁹⁾・酒寄 亨¹⁹⁾
 三浦 洋¹⁹⁾・高安 聡¹⁹⁾・入交昭一郎²⁰⁾・松岡 康夫²⁰⁾・小花 光夫²⁰⁾・大久保隆男²¹⁾
 池田 大忠²¹⁾・西川 正憲²¹⁾・谷 賢治²¹⁾・長谷川英之²¹⁾・坂本 洋²¹⁾・沼田 博行²¹⁾
 橋本 瑞基²¹⁾・松村 正典²¹⁾・佐藤 雅訓²¹⁾・中村 雅夫²¹⁾・平居 義裕²¹⁾・中村 俊夫²²⁾
 岩渕 敏樹²²⁾・小田切繁樹^{23)b)}・鈴木 周雄²³⁾・綿貫 祐司²³⁾・高橋 宏²³⁾・高橋 健一²³⁾
 吉池 保博²³⁾・小倉 高志²³⁾・戸田万里子²³⁾・西山 晴美²³⁾・庄司 晃²³⁾・石丸百合子²³⁾
 吉見 輝也²⁴⁾・中村 浩淑²⁴⁾・佐藤 篤彦²⁴⁾・千田 金吾²⁴⁾・須田 隆文²⁴⁾・安田 和雅²⁴⁾
 中野 豊²⁴⁾・山本 和英²⁵⁾・野村 史郎²⁶⁾・小原 央生²⁶⁾・山本 雅史²⁷⁾・浅井 暁²⁷⁾
 鈴木 勝雄²⁷⁾・矢守 貞昭²⁸⁾・飯沼 由嗣²⁸⁾・高木 憲生²⁸⁾・山本 智子²⁸⁾・岩田 全充²⁹⁾
 柴田 尚宏²⁹⁾・臼井 美穂²⁹⁾・松尾 正樹²⁹⁾・伊藤 誠³⁰⁾・山田 保夫³⁰⁾・宇佐美郁治³⁰⁾
 黒木 秀明³⁰⁾・花木 英和³⁰⁾・児島 康浩³⁰⁾・浅野 高行³⁰⁾・山腰 雅宏³⁰⁾・吉友 和夫³¹⁾
 松浦 徹³¹⁾・稲垣 俊明³²⁾・山本 俊信³²⁾・成田 亘啓³³⁾・三笠 桂一³³⁾・古西 満³³⁾
 前田 光一³³⁾・三木 文雄^{34)b)}・松島 敏春^{35)b)}・二木 芳人³⁵⁾・沖本 二郎³⁶⁾・中村 淳一³⁶⁾
 小橋 吉博³⁶⁾・大場 秀夫³⁶⁾・山木戸道郎³⁷⁾・石岡 伸一³⁷⁾・桑原 正雄³⁷⁾・大島 美紀³⁷⁾
 澤江 義郎³⁸⁾・仁保 善之³⁸⁾・岡田 薫³⁸⁾・高木 宏治³⁸⁾・荒川規矩男³⁹⁾・向野 賢治³⁹⁾
 武田 誠司³⁹⁾・大泉耕太郎^{40)b)}・古野 浩秋⁴⁰⁾・川原 正士⁴⁰⁾・川口 信三⁴⁰⁾・西本 光伸⁴⁰⁾
 石橋 凡雄⁴¹⁾・高本 正祇⁴¹⁾・加治木 章⁴¹⁾・北原 義也⁴¹⁾・原田 進⁴¹⁾・原田 泰子⁴¹⁾
 原 耕平^{42)b)}・河野 茂^{42)b)}・朝野 和典⁴²⁾・前崎 繁文⁴²⁾・福島喜代康⁴²⁾・道津 安正⁴²⁾
 福田 実⁴²⁾・井上 祐一⁴²⁾・東山 康仁⁴²⁾・大野 秀明⁴²⁾・荒木 潤⁴²⁾・水兼 隆介⁴²⁾
 永武 毅^{43)b)}・秋山盛登司⁴³⁾・川上 健司⁴³⁾・隆杉 正和⁴³⁾・田尾 操⁴³⁾・坂本 翊⁴³⁾
 那須 勝⁴⁴⁾・橋本 敦郎⁴⁴⁾・永井 寛之⁴⁴⁾・後藤陽一郎⁴⁴⁾・河野 宏⁴⁴⁾・安藤 正幸⁴⁵⁾
 菅 守隆⁴⁵⁾・佐藤 圭創⁴⁵⁾・伊藤 清隆⁴⁵⁾・土井 俊徳⁴⁵⁾・徳永 勝正⁴⁵⁾・志摩 清⁴⁶⁾
 岳中 耐夫⁴⁶⁾・今井 文哉⁴⁶⁾・齋藤 厚^{47)b)}・健山 正男⁴⁷⁾・比嘉 太⁴⁷⁾・中島 光好^{48)c)}
 山口 恵三^{49)d)}

¹⁾神奈川県衛生看護専門学校付属病院内科*, ²⁾水戸協同病院内科, ³⁾岩手医科大学第三内科,

⁴⁾東北大学医学部第一内科および関連施設, ⁵⁾東北大学加齢医学研究所胸部腫瘍内科および関連施設,

⁶⁾国立療養所西新潟中央病院内科, ⁷⁾佐渡厚生農業協同組合連合会佐渡総合病院内科,

⁸⁾新潟県立新発田病院内科, ⁹⁾信楽園病院内科, ¹⁰⁾国民健康保険水原郷病院内科, ¹¹⁾国立霞ヶ浦病院内科,

¹²⁾東京専売病院内科, ¹³⁾同愛記念病院アレルギー呼吸器科, ¹⁴⁾東京慈恵会医科大学内科学講座第二および関連施設,

¹⁵⁾順天堂大学医学部総合診療科, ¹⁶⁾国家公務員共済組合連合会虎の門病院呼吸器科,

¹⁷⁾国立国際医療センター呼吸器科, ¹⁸⁾帝京大学医学部内科, ¹⁹⁾杏林大学医学部第一内科,

²⁰⁾川崎市立川崎病院内科, ²¹⁾横浜市立大学医学部第一内科および関連施設,

²²⁾聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院呼吸器内科, ²³⁾神奈川県立循環器呼吸病センター呼吸器科,

- ²⁴⁾ 浜松医科大学第二内科および関連施設, ²⁵⁾ 共立湖西総合病院内科,
²⁶⁾ 愛知県厚生農業協同組合連合会更生病院呼吸器科, ²⁷⁾ 日本海員救済会名古屋救済会病院呼吸器科,
²⁸⁾ 国立療養所中部病院呼吸器科, ²⁹⁾ トヨタ記念病院呼吸器科, ³⁰⁾ 名古屋市立大学医学部第一内科および関連施設,
³¹⁾ 愛知県立尾張病院内科, ³²⁾ 名古屋市厚生院内科, ³³⁾ 奈良県立医科大学第二内科, ³⁴⁾ 多根病院内科,
³⁵⁾ 川崎医科大学呼吸器内科, ³⁶⁾ 川崎医科大学附属川崎病院内科, ³⁷⁾ 広島大学医学部第二内科および関連施設,
³⁸⁾ 九州大学医学部第一内科および関連施設, ³⁹⁾ 福岡大学医学部第二内科,
⁴⁰⁾ 久留米大学医学部第一内科および関連施設, ⁴¹⁾ 国立療養所大牟田病院内科,
⁴²⁾ 長崎大学医学部第二内科および関連施設, ⁴³⁾ 長崎大学医学部熱研内科および関連施設,
⁴⁴⁾ 大分医科大学第二内科および関連施設, ⁴⁵⁾ 熊本大学医学部第一内科および関連施設,
⁴⁶⁾ 熊本市立熊本市市民病院内科, ⁴⁷⁾ 琉球大学医学部第一内科,
⁴⁸⁾ 浜松医科大学薬理学教室 (*現: 浜松 CPT 研究所), ⁴⁹⁾ 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 10 月 12 日受理)

注射用カルバペネム系抗菌薬 biapenem (BIPM) の下部呼吸器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 imipenem/cilastatin (IPM/CS) を対照薬とした比較試験を実施した。用法・用量は, BIPM は 1 回 300 mg を 1 日 2 回, IPM/CS は 1 回 500 mg/500 mg を 1 日 2 回いずれも点滴静注し, 投与期間は 14 日間以内とした。

1) 総症例数は BIPM 群 103 例, IPM/CS 群 111 例の計 214 例であった。有効性解析対象例数は BIPM 群 88 例, IPM/CS 群 93 例, 概括安全度解析対象例数は BIPM 群 101 例, IPM/CS 群 110 例, 有用性解析対象例数は BIPM 群 89 例, IPM/CS 群 101 例であった。

2) 総合臨床効果の有効率は BIPM 群 93.2% (82/88), IPM/CS 群 91.4% (85/93) であった。有効率の差の 90% 信頼区間は -5.8%~9.4% であり, IPM/CS に対する BIPM の非劣性が検証された。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 BIPM 群 84.1% (74/88), IPM/CS 群 76.3% (71/93) であり, 両群間に有意差は認められなかった。

3) 細菌学的効果 (菌消失率) は BIPM 群 89.1% (41/46), IPM/CS 群 97.5% (39/40) であり, 両群間に有意差は認められなかった。

4) 副作用の発現率は BIPM 群 1.9% (2/103), IPM/CS 群 6.3% (7/111) であり, 両群間に有意差は認められなかった。また, 臨床検査値異常変動の発現率は BIPM 群 26.2% (27/103), IPM/CS 群 43.2% (48/111) であり, 両群間に有意差が認められた ($p=0.010$)。概括安全度 (安全率) は BIPM 群 98.0% (99/101), IPM/CS 群 96.4% (106/110) であり, 両群間に有意差は認められなかった。

5) 有用性 (有用率) は BIPM 群 88.8% (79/89), IPM/CS 群 81.2% (82/101) であり, 両群間に有意差は認められなかった。

以上の成績より, BIPM は下部呼吸器感染症に対して, 有用な薬剤であると判断された。

Key words: biapenem, imipenem/cilastatin, 下部呼吸器感染症, 比較試験

Biapenem (BIPM) は日本レダリー株式会社 (現: 日本ワイスレダリー株式会社) で創製された新規注射用カルバペネム系抗菌薬である。その化学構造はカルバペネム骨格の 4 位に methyl 基, 3 位に pyrazolotriazolium 基を有し, 腎デヒドロペプチターゼ-I にきわめて安定であり¹⁾, 毒性も全般的には他のカルバペネム系抗菌薬と同等かやや軽度と考えられ, 特に中枢神経系に対する作用はほとんど認められない²⁾。

本剤は各種細菌が産生する β -ラクタマーゼにきわめて安定で, *Staphylococcus aureus* を含むグラム陽性菌, *Pseudomonas aeruginosa* を含む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すことを特長としている^{3,4)}。

呼吸器感染症より分離される頻度の高い菌種に対する本剤の 90% 最小発育阻止濃度 (MIC_{90}) は *S. aureus* で 1.56 $\mu\text{g}/\text{mL}$, *Streptococcus pneumoniae* で 0.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$, *P. aeruginosa* で 12.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$, *Haemophilus influenzae* では 3.13 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり⁵⁾, 本剤の体内動態 (300 mg 単回点滴静注時の最高血漿中濃度は 17.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 半減期は 1.03 時間⁶⁾) より, 呼吸器感染症に対して十分な治療効果が期待できるものである。

慢性気管支炎の感染増悪を対象として, BIPM 150 mg \times 2/日, 300 mg \times 2/日および imipenem/cilastatin (IPM/CS) 500 mg/500 mg \times 2/日の 3 群比較による用量検討試験を実施したところ, 有効率はそれぞれ 100% (10/10), 90.0% (9/10) および 91.7% (11/12) であり, 3 群間に有意差は認められ

なかったが、薬剤の治療効果の速さを反映する3日後における臨床効果の有効率はそれぞれ60.0% (6/10), 90.0% (9/10) および58.3% (7/12) と、BIPM 300 mg×2/日でもっとも高い成績が得られたことから、本剤の臨床用量として300 mg×2/日が適当であることが示唆された⁷⁾。

以上の成績を踏まえ、今回、下部呼吸器感染症におけるBIPMの有効性と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。

なお、本剤の細菌性肺炎⁸⁾および慢性気道感染症⁹⁾に対するIPM/CSを対照薬とした比較試験は本誌Vol. 43, No.1(1995)に報告されているが、本剤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、再度比較試験を実施することとした。

I. 対象および方法

1. 対象

1996年12月から1998年6月の期間に本試験の参加施設に入院した細菌性肺炎、肺化膿症および慢性呼吸器疾患の二次感染(慢性気管支炎、気管支拡張症、肺気腫、気管支喘息、肺線維症、陳旧性肺結核などの感染増悪)の患者を対象とした。また、試験の適切かつ安全な遂行への配慮から20歳以上79歳以下の患者を対象とした。さらに、感染症状・所見の明確な患者を選択するために投与開始前2日以内に次の選択基準をすべて満たす患者とした。細菌性肺炎・肺化膿症では体温が37℃以上、CRPが1.0 mg/dL以上および胸部X線明瞭な肺炎陰影が認められる症例とし、慢性呼吸器疾患の二次感染では体温が37℃以上、CRPが1.0 mg/dL以上および膿性痰(PまたはPM痰)の咯出が認められる症例とした。

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) 重篤、または進行性の基礎疾患・合併症を有する症例(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、試験の安全な遂行と試験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の上昇、意識障害、痰の咯出不全などの症状を呈する症例)

(3) 高度の心・肝または腎機能障害(Ccr 50 mL/min未満)を有する症例

(4) 多くの併用薬を使用しており、試験薬の有効性、安全性の評価が困難な症例

(5) フロセミドなどの利尿剤の併用を必要とする症例

(6) BIPMおよびIPM/CSの皮内反応が陽性の症例

(7) 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)抗菌薬にアレルギーの既往のある症例

(8) 妊婦、授乳婦あるいは妊娠している可能性のある症例

(9) 本試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

(10) BIPMまたはIPM/CSに耐性な病原体による感染症で、感受性の面から試験薬の効果が期待し難い症例(ウイルス、マイコプラズマ、クラミジア、真菌など)

(11) バルプロ酸製剤(抗てんかん薬)が投与されている症例またはてんかんなどの中枢神経障害を有する症例

(12) 過去半年以内に、開発中の薬剤の試験に組み入れられた症例

(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、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

2. 倫理的基準および同意取得と患者への配慮

本試験は各参加施設の試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。

患者へは試験の開始に先立ち試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

使用薬剤は以下のとおりとした。

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を使用し、同一包装資材で被覆し、外観上の識別を不能とした。両薬剤とも1症例分として28バイアル(14日分)を「L-627・IPM〇組〇番」と表示した同一形状の収容箱に納め、コントローラーが厳封した。

4. 投与量および投与方法

BIPMの投与量は、慢性気管支炎の感染増悪を対象に実施した用量検討試験の成績を含むすでに実施された臨床試験成績をもとに、抗菌力および体内動態を参考にしながら、1回300 mg、1日2回とした。また、対照薬は下部呼吸器感染症に適応を有するカルバペネム系抗生物質のうち臨床における評価が確立しているIPM/CSを選択した。IPM/CSの投与量は常用量である1回500 mg/500 mg、1日2回とした。

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、いずれの薬剤にも陽性でないことを確認することとした。試験薬剤は薬剤箱に記載され

た薬剤番号の若い順に使用することとした。

薬剤の投与は治験薬剤1バイアルを生理食塩液(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、治験担当医師は投与開始3日後を目安として、さらに継続投与が必要か否かを判定し、投与中止またはより適切な他剤に切り替えるべきか検討を行うこととした。さらに、患者または代諾者などから中止の申し出があった場合、治験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、副作用、臨床検査値異常発現のために投与継続が困難な場合、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、対象から除外すべき条件が投与開始後に判明した場合あるいはその他、治験担当医師が中止の必要を認めた場合には治験担当医師の判断で投与を中止することとした。ただし、有効性の評価は3日間(6バイアル)以上投与された症例についてのみ行うこととした。

なお、両薬剤は性状および溶解性から識別が可能であることから、薬剤投与に際しては、薬剤の調製、溶解を担当する者と評価者(治験担当医師)とは別とし、薬剤の評価を客観的なものとした。

5. 薬剤の割り付けおよび含量試験

治験薬剤は、各群2症例ずつの4症例を1組としコントローラーが無作為に割り付けた。キーコードは治験終了までコントローラーが密封、保管した。さらに、別途緊急キーコードを作成して、治験総括医師が鍵時まで保管した。

なお、薬剤割り付け後に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感染症研究所(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(マクロライドの少量投与も禁止。ただし、streptomycin, kanamycin, rifampicin, enviomycin, capreomycin および cycloserine 以外の抗結核薬の併用は可)、ヒト免疫グロブリン製剤、コロニー刺激因子製剤、バルプロ酸製剤および他の治験薬の併用を禁止した。また、副腎皮質ステロイドの新たな併用は禁止した。ただし、治験薬投与開始14日より前より投与されており、本治験終了時までその種類、用法・用量を変更しない場合は併用可とした。鎮咳剤、去痰剤、消炎効果を有さない喀痰融解剤、気管支拡張剤の投与、治療に必要な処置等および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併用可とした。

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することとした。

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。所定の日に検査できない場合はTable 2に示す範囲内で実施することとした。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附属大森病院中央検査部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¹⁰⁾に準じた。

8. 評価方法

1) 治験担当医師による判定

治験担当医師は治験薬投与開始前、投与中および投与終了あるいは中止時点に下記の項目について判定した。この場合、各医療機関で十分検討の上判定することとした。

(1) 治療開始時感染症重症度

次の分類で判定した。

1. 軽症, 2. 中等症, 3. 重症

(2) 臨床効果

① 投与開始3日後における臨床効果

治験担当医師が効果の指標とした主な臨床症状、炎症所見の推移をもとに、次の分類で判定した。

1. 早期効果あり, 2. 早期効果なし, 3. 判定不能

② 総合臨床効果

臨床症状・他覚所見の改善の程度と改善の速さをもとに、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

意と考えられる臨床検査値の異常変動について薬剤との因果関係を次の分類にて判定した。

(4) 有害事象

治験期間を通じて観察された随伴症状および臨床上有

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

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 WBC 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-creatinine	●	○	●	●	
Creatinine clearance	△	○	○	○	
N-acetyl-β-glucosaminidase	○	○	○	○	
β ₂ -microglobulin	○	○	○	○	
Urinalysis	Protein	●	○	●	●
	Glucose	●	○	●	●
	Urobilinogen	●	○	●	●
	Sedimentation	●	○	●	●
Serum electrolytes	Na	●	○	●	●
	K	●	○	●	●
	Cl	●	○	●	●
Coombs' test (direct or indirect)		○	○	○	○
Amylase		○	○	○	○

●: Essential, ○: To be done as long as possible, ◎: Essential for bacterial pneumonia and lung abscess, however, as long as possible for other lower respiratory tract infections, △: Essential for patients with suspected impaired renal function, however, as long as possible for other patients

Table 2. Permissible period of clinical tests performance

Item	Before	Day 3 and Day 7	Day 14 (or at discontinuation)
Chest X-ray	Within 2 days before the date	One day before and after the date	3 days before and after the date
Bacteriological test	Within 4 days before the date		One day before and 2 days after the date
Clinical laboratory tests	Within 4 days before the date (however, CRP for eligibility criteria to be carried out within 2 days before the date)		3 days before and after the date

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¹³⁾に準じた。

(5) 概括安全度

治験期間中に発現した副作用および臨床検査値異常変動について治験薬との因果関係等を総合的に判断し, 安全性を下記の分類で判定した。

1. 安全である (副作用や臨床検査値異常変動が認められない場合)
2. ほぼ安全である (軽度の副作用や臨床検査値異常変動が認められた場合)
3. やや問題がある (中等度の副作用や臨床検査値異常変動が認められた場合)
4. 問題がある (重度の副作用や臨床検査値異常変動が認められた場合)
5. 判定不能

(6) 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 3 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

治験担当医師より提出された症例記録用紙および胸部 X 線フィルムをもとに, 各症例ごとに解析対象としての採否, 疾患の分類, 治療開始時重症度, 臨床効果, 細菌学的効果, 安全性および有用性の判定などについて治験担当医師の評価の妥当性を検討した。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。

また, 細菌性肺炎および肺化膿症例の胸部 X 線フィルムを読影し, 陰影の広がり性状から 0 点 (正常所見) から 10 点 (最重症所見) までの 11 段階で採点した。

なお, マイコプラズマに対する抗体価については, ペア血清で 4 倍以上の上昇を認めたもの, またはシングル血清しか得られなかったものについては, CF 抗体価

で 64 倍以上, IHA 抗体価で 320 倍以上を示したものをマイコプラズマ肺炎とした。クラミジアに対する抗体価については, ペア血清で 4 倍以上の上昇を認めたもの, またはシングル血清しか得られなかったものについては, CF 抗体価で 32 倍以上を示したものをクラミジア肺炎とした。ただし, マイコプラズマ肺炎, クラミジア肺炎とされても起炎菌検出, 白血球増多もしくは P 痰または PM 痰などがみられる症例は所見を総合的に判断し細菌性肺炎との合併例とした。また, 寒冷凝集反応については 512 倍以上を示したもののうち, マイコプラズマ, クラミジアに対する抗体価上昇を伴わない症例を原発性異型肺炎 (PAP) とした。マイコプラズマあるいはクラミジアの単独感染および PAP は有効性の解析症例から除外した。

3) 自覚症状, 他覚所見, 炎症所見検査の改善度の検討

臨床症状・所見, 炎症所見検査については Table 4 の基準にもとづいて区分し, 投与開始前と比較した投与開始 3 日後, 7 日後, 14 日後の改善度を検討した。細菌性肺炎および肺化膿症例の胸部 X 線所見についても同様に検討した。

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会が確認後, コントローラーが開鍵した。

データ解析はコントローラーの指導のもとに開鍵前に決定した解析計画に従い, 日本ワイスレダリー株式会社が実施した。

解析対象集団は, 症例検討委員会と治験担当医師との協議により決定された採用例を主要な解析対象集団 (PC: protocol-compatible) としたが, 主要評価項目の解析においては, 無作為化された全例 (ITT: intent-to-treat) についても解析を行い, 治験実施計画書の遵守状況が結果におよぼす影響について評価した。

患者背景の偏りについて χ^2 検定, Wilcoxon の 2 標本検定, Fisher の直接確率計算法などを用いて検討した。偏りが認められた場合には, 層で調整した解析を実施した。

主要評価項目は総合臨床効果とし, 有効率の差について 90% 信頼区間を算出し, 被験薬の対照薬に対する非

Table 3. 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

Table 4. Criteria for evaluation of clinical symptoms and laboratory findings

Grade	-	+	++	+++	++++	+++++	++++++
Symptoms							
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 (2+)	4 < ~ ≤7 (3+)	7 < ~ ≤12 (4+)	12 < ~ ≤16 (5+)	16 < (6+)
Cough	-	+	++	+++	++++		
Volume of sputum	-	<10 mL/day	10 ≤ ~ <50 mL/day	50 ≤ ~ <100 mL/day	100 mL/day ≤		
Property of sputum	-	mucous	mucous purulent	purulent			
Dyspnea	-	+	++	+++	++++		
Chest pain	-	+	++	+++	++++		
Rales	-	+	++	+++	++++		
Dehydration	-	+	++	+++	++++		
Cyanosis	-	+	++	+++	++++		

Total number of patients		Number of patients		Statistical analysis Fisher's exact test
		evaluated	excluded	
BIPM 103 IPM/CS 111 Total 214	Clinical efficacy	BIPM 88 IPM/CS 93 Total 181	BIPM 15 IPM/CS 18 Total 33	p = 0.850
	Side effects	BIPM 103 IPM/CS 111 Total 214	BIPM 0 IPM/CS 0 Total 0	-
	Abnormal laboratory findings	BIPM 103 IPM/CS 111 Total 214	BIPM 0 IPM/CS 0 Total 0	-
	Overall Safety	BIPM 101 IPM/CS 110 Total 211	BIPM 2 IPM/CS 1 Total 3	p = 0.610
	Usefulness	BIPM 89 IPM/CS 101 Total 190	BIPM 14 IPM/CS 10 Total 24	p = 0.386

BIPM: biapenem, IPM/CS: imipenem/cilastatin

Fig. 1. Case distribution.

劣性を検証した。その他の評価項目の解析には必要に応じて χ^2 検定, Wilcoxonの2標本検定, Fisherの直接確率計算法などを用いた。

検定における有意水準は群間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。

II. 成績

1. 症例の内訳

総投与症例は214例で, その内訳はBIPM群103

例, IPM/CS群111例であった。そのうち, 有効性の評価は181例 (BIPM群88例, IPM/CS群93例), 副作用の評価は214例 (BIPM群103例, IPM/CS群111例), 臨床検査値異常変動の評価は214例 (BIPM群103例, IPM/CS群111例), 概括安全度の評価は211例 (BIPM群101例, IPM/CS群110例) および有用性の評価は190例 (BIPM群89例, IPM/CS群101例) について行った (Fig. 1)。

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

有効性解析対象 181 例の背景因子について比較した。

1) 性別、年齢、体重、診断名、感染症重症度、基礎疾患・合併症、直前の化学療法

感染症重症度で両群間に有意な偏り ($p=0.013$) が認められた以外には、いずれの項目でも両群間に有意な偏りは認められなかった (Table 6)。

2) 投与開始前の症状・所見、炎症所見検査値

体温 ($p=0.063$)、CRP ($p=0.099$)、咳嗽 ($p=0.095$) の項目で両群間に有意な偏りが認められた以外には、白血球数、ESR、喀痰量、喀痰性状、呼吸困難、胸痛、胸部ラ音、脱水症状およびチアノーゼのいずれの項目も両群間に有意な偏りは認められなかった (Table 7)。

3) 投与開始前の胸部 X 線陰影の点数

細菌性肺炎および肺化膿症例における、投与開始前の胸部 X 線陰影の点数の分布において、両群間に有意な偏りが認められた ($p=0.042$) (Table 8)。

4) 起炎菌および薬剤感受性

起炎菌を確定し得た症例は BIPM 群で 46 例、IPM/CS 群で 40 例の合計 86 例であり、単独菌感染は BIPM 群 41 例、IPM/CS 群 36 例で、複数菌感染は BIPM 群 5 例、IPM/CS 群 4 例であった (Table 9)。起炎菌と確定された 97 株のうち、BIPM および IPM の MIC を測定できたものは 56 株 (BIPM 群 29 株、IPM/CS 群 27 株) で、BIPM および IPM に対する感受性分布は両群間で有意な偏りは認められなかった (Table 10)。

3. 有効性

1) 総合臨床効果

総合臨床効果は、BIPM 群 88 例では、著効 26 例、有効 56 例、やや有効 1 例、無効 5 例で、その有効率は 93.2% (82/88) であった。一方、IPM/CS 群 93 例で

は、著効 20 例、有効 65 例、やや有効 4 例、無効 4 例で、その有効率は 91.4% (85/93) であった。有効率の差 (BIPM 群 - IPM/CS 群) の 90% 信頼区間は -5.8% ~ 9.4% であり、IPM/CS に対する BIPM の非劣性が検証された (Table 11)。

背景因子で偏りが認められた、感染症重症度、投与開始前の体温、CRP および咳嗽について解析結果におよぼす影響を検討した。感染症重症度、投与開始前の体温、CRP および咳嗽の偏りを調整した結果、有効率の差 (BIPM 群 - IPM/CS 群) の 90% 信頼区間は、それぞれ -6.2% ~ 9.0%、-6.4% ~ 8.5%、-7.1% ~ 8.3% および -5.7% ~ 9.9% であり、補正前 (-5.8% ~ 9.4%) と同様の結果であった。

したがって、これら試験開始前の背景因子の偏りが、有効性解析結果におよぼす影響はないものと考えられた。

さらに、無作為化された全症例における総合臨床効果の有効率は BIPM 群 84.5% (87/103)、IPM/CS 群 82.0% (91/111) であった (Table 12)。有効率の差 (BIPM 群 - IPM/CS 群) の 90% 信頼区間は -6.8% ~ 11.8% であり、有効性解析対象症例における結果と同様であった。

2) 疾患別総合臨床効果

疾患群別にみた総合臨床効果の有効率は、細菌性肺炎・肺化膿症では BIPM 群 91.1% (51/56)、IPM/CS 群 89.3% (50/56) で、慢性呼吸器疾患の二次感染では BIPM 群 96.9% (31/32)、IPM/CS 群 94.6% (35/37) であった (Table 13)。

なお、細菌性肺炎にはマイコプラズマ肺炎との合併症例 4 例 (BIPM 群 1 例、IPM/CS 群 3 例) が含まれているが、その総合臨床効果は BIPM 群で有効 1 例、IPM/CS 群では著効 1 例、有効 2 例であった。

また、細菌性肺炎・肺化膿症における胸部 X 線陰影の点数の分布の偏りが有効率におよぼす影響を検討し

Table 5. Reasons for exclusion from evaluation

Reasons	No. of patients			Clinical efficacy	Side effects	Abnormal laboratory findings	Overall safety	Usefulness
	BIPM	IPM/CS	total					
Ineligible disease	6	6	12	×	○	○	○	×
Ineligible disease + Side effect or abnormal laboratory finding	2	7	9	×	○	○	○	○
Failure to meet inclusion criteria	0	1	1	×	○	○	○	×
Failure to meet inclusion criteria + Abnormal laboratory finding	1	1	2	×	○	○	○	○
Serious underlying disease	3	0	3	×	○	○	○	×
Concomitant therapy with antibiotics	1	1	2	×	○	○	○	×
Duration of administration too short [<3 days (6 times)]	1	1	2	×	○	○	○	×
Duration of administration too short [<3 days (6 times)] + Side effect and abnormal laboratory finding	0	1	1	×	○	○	○	○
Impossible to evaluate the efficacy on chest X-ray	1	0	1	×	○	○	○	×
Insufficient clinical laboratory test items	2	1	3	○	○	○	×	×

BIPM: biapenem, IPM/CS: imipenem/cilastatin

○: evaluated, ×: excluded

Table 6. Background data of patients

Item	Treatment group		Statistical analysis	
	BIPM	IPM/CS		
Sex	male female	52 36	60 33	p = 0.540 ¹⁾
Age (year)	20 ≤ ~ < 30 30 ≤ ~ < 40 40 ≤ ~ < 50 50 ≤ ~ < 60 60 ≤ ~ < 70 70 ≤ ~ < 80	5 12 5 13 24 29	7 4 8 15 32 27	p = 0.904 ³⁾
Body weight (kg)	< 40 40 ≤ ~ < 50 50 ≤ ~ < 60 60 ≤ ~ < 70 70 ≤ ~ < 80 80 ≤ unknown	14 23 28 14 4 1 4	7 26 30 15 6 3 6	p = 0.638 ²⁾
Diagnosis	bacterial pneumoniae lung abscess chronic bronchitis bronchiectasis with infection pulmonary emphysema with infection bronchial asthma with infection pulmonary fibrosis with infection old pulmonary tuberculosis with infection	50 6 6 9 4 5 3 5	51 5 6 7 7 4 6 7	p = 0.929 ²⁾
Severity	mild moderate severe	25 63	15 73 5	p = 0.013 ^{*3)}
Underlying disease and/or complication	absent present	30 58	34 59	p = 0.758 ¹⁾
Pretreatment with antibacterials	absent present unknown	60 25 3	62 29 2	p = 0.822 ²⁾

BIPM: biapenem, IPM/CS: imipenem/cilastatin

¹⁾Fisher's exact test, ²⁾χ²-test, ³⁾Wilcoxon 2 sample test

*p < 0.15

た。偏りを調整した有効率は BIPM 群 90.8%, IPM/CS 群 90.9% であり, 調整前 (BIPM 群 91.1%, IPM/CS 群 89.3%) と比べ, 大きな差はなかった。

したがって, 投与開始前における胸部 X 線陰影の点数の分布の偏りが, 有効性解析結果に及ぼす影響はないものと考えられた。

3) 投与 3 日後臨床効果

治療効果の速さを評価する 3 日後における臨床効果は, BIPM 群 88 例では, 早期効果あり 74 例, 早期効果なし 12 例, 判定不能 2 例で, その有効率は 84.1% (74/88) であった。一方, IPM/CS 群 93 例では, 早期効果あり 71 例, 早期効果なし 21 例, 判定不能 1 例で, その有効率は 76.3% (71/93) であり, 両群間の有効率に有意差は認められなかった (Table 14)。なお, 判定不能と判定された症例は 3 日後における臨床効果进行评估する情報が不足のため評価が不能であったが, 終了時

の総合臨床効果は評価が可能であった。

4) 重症度別総合臨床効果

感染症重症度別にみた有効率は, 軽症例では BIPM 群 96.0% (24/25), IPM/CS 群 93.3% (14/15), 中等症例では BIPM 群 92.1% (58/63), IPM/CS 群 91.8% (67/73) であり, いずれにおいても両群間の有効率に有意差は認められなかった。重症例は IPM/CS 群のみに認められ, 5 例中 4 例が有効であった (Table 15)。

5) 基礎疾患・合併症の有無別総合臨床効果

基礎疾患・合併症の有無別でみた総合臨床効果を Table 15 に示した。基礎疾患・合併症「なし」における有効率は BIPM 群 96.7% (29/30), IPM/CS 群 88.2% (30/34) であり, 基礎疾患・合併症「あり」での有効率は BIPM 群 91.4% (53/58), IPM/CS 群 93.2% (55/59) であり, いずれにおいても両群間の有効率に有意差は認められなかった。

Table 7. Background data of patients (initial symptoms, signs and laboratory findings)

Item		Treatment group		Statistical analysis
		BIPM	IPM/CS	
Body temperature (°C)	< 37	19	11	p = 0.063 ³⁾
	37 ≤ ~ < 38	40	40	
	38 ≤ ~ < 39	20	32	
	39 ≤	9	10	
WBC (/mm ³)	< 8,000	20	30	p = 0.216 ³⁾
	8,000 ≤ ~ < 12,000	35	34	
	12,000 ≤ ~ < 20,000	27	22	
	20,000 ≤	6	7	
ESR (mm/h)	< 20	4	5	p = 0.459 ²⁾
	20 ≤ ~ < 40	15	8	
	40 ≤ ~ < 60	15	18	
	60 ≤	45	55	
	unknown	9	7	
CRP (mg/dl)	≤ 0.7 (-)			p = 0.099 ³⁾
	0.7 < ~ ≤ 2 (+)	6	1	
	2 < ~ ≤ 4 (2+)	15	15	
	4 < ~ ≤ 7 (3+)	16	16	
	7 < ~ ≤ 12 (4+)	20	21	
	12 < ~ ≤ 16 (5+)	13	10	
	16 < (6+)	18	30	
Cough	-			p = 0.095 ³⁾
	+	45	59	
	++	43	34	
Volume of sputum	-	3	4	p = 0.737 ²⁾
	+	33	38	
	++	41	39	
	+++	8	7	
	++++	2	5	
	unknown	1		
Property of sputum	-	3	4	p = 0.335 ³⁾
	mucous	4	5	
	mucous purulent	33	40	
	purulent	48	44	
Dyspnea	-	61	58	p = 0.299 ³⁾
	+	25	31	
	++	2	4	
Chest pain	-	66	76	p = 0.284 ¹⁾
	+	22	17	
Rales	-	34	33	p = 0.950 ³⁾
	+	36	44	
	++	18	16	
Dehydration	-	81	81	p = 0.336 ¹⁾
	+	7	12	
Cyanosis	-	85	90	p = 1.000 ¹⁾
	+	3	3	

BIPM: biapenem, IPM/CS: imipenem/cilastatin

¹⁾Fisher's exact test, ²⁾χ²-test, ³⁾Wilcoxon 2 sample test

*p < 0.15

Table 8. Background data of patients with bacterial pneumoniae or lung abscess (initial chest X-ray findings)

Item		Treatment group		Statistical analysis Wilcoxon 2 sample test
		BIPM	IPM/CS	
Chest X-ray findings	0			p = 0.042*
	1	3	4	
	2	20	9	
	3	15	16	
	4	9	12	
	5	8	10	
	6	1	4	
	7		1	
	8			
	9			
	10			

BIPM: biapenem, IPM/CS: imipenem/cilastatin

*p < 0.15

Table 9. Distribution of causative organisms

Causative organisms			Treatment group	
			BIPM	IPM/CS
Monomicrobial infection	GPB	MSSA	5	4
		MRSA	1	
		<i>S. pneumoniae</i>	12	13
		<i>S. pyogenes</i>		1
		α -Streptococcus	1	
	GNB	<i>M. (B.) catarrhalis</i>	1	3
		<i>P. aeruginosa</i>	5	3
		<i>E. coli</i>		1
		<i>K. pneumoniae</i>	2	
		<i>E. aerogenes</i>		1
	<i>A. sobria</i>	1		
	<i>H. influenzae</i>	12	10	
	<i>H. parainfluenzae</i>	1		
subtotal			41	36
Polymicrobial infection	<i>M. (B.) catarrhalis</i> + <i>K. pneumoniae</i>		1	
	<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>		3	
	<i>P. micros</i> + <i>P. oralis</i>			1
	MSSA + <i>S. pneumoniae</i>			1
	<i>S. pneumoniae</i> + <i>M. (B.) catarrhalis</i>			1
	γ -Streptococcus + <i>F. necrophorum</i> + <i>P. intermedia</i>			1
	<i>B. eggerthii</i> + <i>P. intermedia</i> + <i>P. buccae</i>		1	
subtotal			5	4
Total			46	40
Unknown			42	53

BIPM: biapenem, IPM/CS: imipenem/cilastatin

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

Table 10. Susceptibility of causative organism against biapenem and imipenem

Tested drug	Treatment group	MIC (μ g/mL)								Total	Statistical analysis Wilcoxon 2 sample test				
		≤ 0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25			12.5	25	50	100
BIPM	BIPM	15	3	3	3	1	1	1	1	1				29	p = 0.307
	IPM/CS	18	2	1	2	1	2		1					27	
IPM	BIPM	15	1	2	1	4	3	2			1			29	p = 0.460
	IPM/CS	16	4		2	4		1						27	

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

Table 11. Clinical efficacy

Treatment group	No. of cases	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)	Statistical analysis
		excellent	good	fair	poor		
BIPM	88	26	56	1	5	93.2	90% confidence interval (BIPM-IPM/CS) - 5.8%~9.4% p = 0.783 ¹⁾
IPM/CS	93	20	65	4	4	91.4	

BIPM: biapenem, IPM/CS: imipenem/cilastatin

Efficacy rate: (excellent + good)/no. of cases

¹⁾Fisher's exact test

Table 12. Clinical efficacy (intent to treat)

Treatment group	No. of cases	Clinical efficacy					Efficacy rate (%)	Statistical analysis
		excellent	good	fair	poor	unevaluable		
BIPM	103	26	61	2	14	0	84.5	90% confidence interval (BIPM-IPM/CS) - 6.8%~11.8% p = 0.716 ¹⁾
IPM/CS	111	21	70	6	13	1	82.0	

BIPM: biapenem, IPM/CS: imipenem/cilastatin

Efficacy rate: (excellent + good)/no. of cases

¹⁾Fisher's exact test

Table 13. Clinical efficacy by diagnosis

Diagnosis	Treatment group	No. of cases	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)	Statistical analysis Fisher's exact test
			excellent	good	fair	poor		
Bacterial pneumoniae	BIPM	50	16	30		4	92.0	p = 1.000
	IPM/CS	51	12	34	4	1	90.2	
Lung abscess	BIPM	6	2	3		1	5/6	p = 1.000
	IPM/CS	5	1	3		1	4/5	
Subtotal	BIPM	56	18	33		5	91.1	p = 1.000
	IPM/CS	56	13	37	4	2	89.3	
Chronic bronchitis	BIPM	6	1	4	1		5/6	p = 1.000
	IPM/CS	6	1	4		1	5/6	
Bronchiectasis with infection	BIPM	9	3	6			9/9	-
	IPM/CS	7	1	6			7/7	
Pulmonary emphysema with infection	BIPM	4		4			4/4	p = 1.000
	IPM/CS	7	2	4		1	6/7	
Bronchial asthma with infection	BIPM	5	2	3			5/5	-
	IPM/CS	4	1	3			4/4	
Pulmonary fibrosis with infection	BIPM	3	2	1			3/3	-
	IPM/CS	6	1	5			6/6	
Old pulmonary tuberculosis with infection	BIPM	5		5			5/5	-
	IPM/CS	7	1	6			7/7	
Subtotal	BIPM	32	8	23	1		96.9	p = 1.000
	IPM/CS	37	7	28		2	94.6	

BIPM: biapenem, IPM/CS: imipenem/cilastatin

Efficacy rate: (excellent + good)/no. of cases

Table 14. Early clinical efficacy

Treatment group	No. of cases	Early clinical efficacy			Efficacy rate(%)	Statistical analysis Fisher's exact test
		good	poor	unevaluable		
BIPM	83	74	12	2	84.1	p = 0.264
IPM/CS	93	71	21	1	76.3	

BIPM: biapenem, IPM/CS: imipenem/cilastatin

Efficacy rate: good/no. of cases

Table 15. Stratified analysis of clinical efficacy

Item	Treatment group	No. of cases	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)	Statistical analysis Fisher's exact test	
			excellent	good	fair	poor			
Severity	mild	BIPM	25	8	16		1	96.0	p = 1.000
		IPM/CS	15	2	12	1		93.3	
	moderate	BIPM	63	18	40	1	4	92.1	p = 1.000
		IPM/CS	73	18	49	3	3	91.8	
	severe	BIPM							-
		IPM/CS	5		4		1	4/5	
Underlying disease or complication	absent	BIPM	30	12	17		1	96.7	p = 0.360
		IPM/CS	34	9	21	1	3	88.2	
	present	BIPM	58	14	39	1	4	91.4	p = 0.743
		IPM/CS	59	11	44	3	1	93.2	

BIPM: biapenem, IPM/CS: imipenem/cilastatin

Efficacy rate: (excellent + good)/no. of cases

6) 起炎菌別総合臨床効果

起炎菌の消長を検討し得た症例 86 例 (BIPM 群 46 例, IPM/CS 群 40 例) について起炎菌別の総合臨床効果を Table 16 に示した。単独菌感染における有効率は BIPM 群 92.7% (38/41), IPM/CS 群 94.4% (34/36) であり, 複数菌感染を含めた全体の有効率は BIPM 群 93.5% (43/46), IPM/CS 群 92.5% (37/40) であり, いずれにおいても両群間の有効率に有意差は認められなかった。

7) 細菌学的効果

起炎菌の消長を検討し得た 86 例 (BIPM 群 46 例, IPM/CS 群 40 例) の細菌学的効果を Table 17 に示した。消失率は BIPM 群 89.1% (41/46), IPM/CS 群 97.5% (39/40) であり, 両群間の消失率に有意差は認められなかった。

起炎菌の消長を検討し得た 97 株 (BIPM 群 52 株, IPM/CS 群 45 株) の起炎菌別細菌学的効果は, BIPM 群 90.4% (47/52), IPM/CS 群 97.8% (44/45) であり, 両群間の消失率に有意差は認められなかった (Table 18)。

8) 自覚症状, 他覚所見, 炎症所見検査の改善率

開始時にその症状, 所見の認められない症例が多かった脱水症状, チアノーゼを除いた各項目について投与開

始 3 日後, 7 日後, 14 日後における改善率を検討した (Table 19)。改善率は Table 4 に示したグレードで投与開始前に比べ 1 段階以上改善した場合を改善とし, 各評価日において投与開始前からの変動が「正常→正常」または「陰性→陰性」であったものは解析から除いて改善率を算出した。

その結果, 3 日後における白血球数の改善率は BIPM 群 66.3% (57/86), IPM/CS 群 50.5% (46/91) で, 7 日後における ESR の改善率は BIPM 群 49.3% (34/69), IPM/CS 群 29.7% (22/74) で, ともに IPM/CS 群に比べ BIPM 群で高い改善率を示し, 両群間の改善率に有意差が認められた (それぞれ $p=0.047$, $p=0.025$)。

その他の炎症症状・所見のいずれの改善率においても両群間で有意差は認められなかった。

9) 胸部 X 線陰影の改善率

細菌性肺炎および肺化膿症例における, 胸部 X 線陰影について投与開始 3 日後, 7 日後, 14 日後における改善率を検討した (Table 20)。投与開始前に比べ 1 点以上改善した場合を改善とした。その結果, いずれの評価日においても両群間の改善率に有意差は認められなかった。

4. 安全性

1) 副作用

Table 16. Clinical efficacy by causative organisms

Causative organisms		Treatment group	No. of cases	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)	Statistical analysis Fisher's exact test	
				excellent	good	fair	poor			
Monomicrobial infection	MSSA	BIPM	5	1	3		1	4/5	p = 1.000	
		IPM/CS	4	1	3			4/4		
	MRSA	BIPM	1		1			1/1	-	
		IPM/CS								
	GPB <i>S. pneumoniae</i>	BIPM	12	6	5		1	91.7	p = 1.000	
		IPM/CS	13	3	9		1	92.3		
	<i>S. pyogenes</i>	BIPM							-	
		IPM/CS	1		1			1/1		
	α -Streptococcus	SBIPM	1		1			1/1	-	
		IPM/CS								
	subtotal	BIPM	19	7	10		2	89.5	p = 1.000	
		IPM/CS	18	4	13		1	94.4		
	GNB	<i>M. (B.) catarrhalis</i>	BIPM	1		1			1/1	-
			IPM/CS	3		3			3/3	
		<i>P. aeruginosa</i>	BIPM	5	1	4			5/5	-
			IPM/CS	3		3			3/3	
		<i>E. coli</i>	BIPM							-
			IPM/CS	1		1			1/1	
		<i>K. pneumoniae</i>	BIPM	2	1	1			2/2	-
			IPM/CS							
<i>E. aerogenes</i>		BIPM							-	
		IPM/CS	1		1			1/1		
<i>A. sobria</i>		BIPM	1		1			1/1	-	
		IPM/CS								
<i>H. influenzae</i>		BIPM	12	3	9			100	p = 0.455	
		IPM/CS	10	3	6	1		90.0		
<i>H. parainfluenzae</i>	BIPM	1				1	0/1	-		
	IPM/CS									
subtotal	BIPM	22	5	16		1	95.5	p = 1.000		
	IPM/CS	18	3	14	1		94.4			
subtotal	BIPM	41	12	26		3	92.7	p = 1.000		
	IPM/CS	36	7	27	1	1	94.4			
Polymicrobial infection	<i>M. (B.) catarrhalis</i> + <i>K. pneumoniae</i>	BIPM	1	1				1/1	-	
		IPM/CS								
	<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	BIPM	3	1	2			3/3	-	
		IPM/CS								
	<i>P. micros</i> + <i>P. oralis</i>	BIPM							-	
		IPM/CS	1				1	0/1		
	MSSA + <i>S. pneumoniae</i>	BIPM							-	
		IPM/CS	1		1			1/1		
	<i>S. pneumoniae</i> + <i>M. (B.) catarrhalis</i>	BIPM							-	
		IPM/CS	1		1			1/1		
	γ -Streptococcus + <i>F. necrophorum</i> + <i>P. intermedia</i>	BIPM							-	
		IPM/CS	1	1				1/1		
	<i>B. eggerthii</i> + <i>P. intermedia</i> + <i>P. buccae</i>	BIPM	1		1			1/1	-	
		IPM/CS								
subtotal	BIPM	5	2	3			5/5	p = 0.444		
	IPM/CS	4	1	2		1	3/4			
Total	BIPM	46	14	29		3	93.5	p = 1.000		
	IPM/CS	40	8	29	1	2	92.5			

BIPM: biapenem, IPM/CS: imipenem/cilastatin Efficacy rate: (excellent + good)/no. of cases

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

Table 17. Bacteriological effect

Treatment group	No. of cases	Eradicated	Decreased or Partially eradicated	Persisted	Eradication rate (%)	Statistical analysis Fisher's exact test
BIPM	46	41	2	3	89.1	p = 0.209
IPM/CS	40	39	1	0	97.5	

BIPM: biapenem, IPM/CS: imipenem/cilastatin

Eradication rate: eradicated/no. of cases

副作用解析対象 214 例における副作用発現率およびその内容を Table 21 に示した。BIPM 群 103 例中 2 例 (1.9%)、IPM/CS 群では 111 例中 7 例 (6.3%) に副作用が発現した。発現した副作用の程度はいずれも軽度もしくは中等度であり、両群間の発現率に有意な差は認められなかった。その内訳は BIPM 群では発疹、発熱が各 1 例で、IPM/CS 群では下痢 3 例、発疹、嘔気、嘔気と下痢、発熱が各 1 例であった。なお、いずれの副作用も症状の消失が確認されている。

2) 臨床検査値異常変動

臨床検査値解析対象 214 例における臨床検査値異常変動の発現率およびその内容を Table 22 に示した。臨床検査値異常変動は、BIPM 群 103 例中 27 例 (26.2%)、IPM/CS 群では 111 例中 48 例 (43.2%) に発現し、両群間の発現率に有意な差が認められた ($p=0.010$)。その内訳は BIPM 群では s-GPT 上昇が 10 件ともっとも多く、次いで s-GOT 上昇 6 件、白血球減少、K 上昇が各 4 件であった。IPM/CS 群では好酸球増多が 16 件ともっとも多く、次いで s-GOT 上昇 15 件、s-GPT 上昇 12 件であった。BIPM 群の 1 例に中等度の K 上昇が認められたが、その他の臨床検査値異常変動はいずれも軽度であった。なお、追跡調査を実施し得た症例はすべて正常化または改善傾向が認められている。

5. 概括安全度

副作用および臨床検査値異常変動を勘案し判定した概括安全度を Table 23 に示した。「ほぼ安全である」以上の安全率は BIPM 群 98.0% (99/101)、IPM/CS 群 96.4% (106/110) であり、両群間の安全率に有意差は認められなかった。

6. 有用性

有用性解析対象 190 例における「有用」以上の有用率は BIPM 群 88.8% (79/89)、IPM/CS 群 81.2% (82/101) であり、両群間の有用率に有意差は認められなかった (Table 24)。

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踏まえて、下部呼吸器感染症を対象に BIPM の有効性、安全性および有用性を客観的に評価する目的で IPM/CS を対照薬とした比較試験を実施した。

本試験の総投与症例数は 214 例であったが、キーコ

ード開封前の症例検討委員会において各症例の取り扱いについて検討され、治験担当医師と協議の結果、181 例 (BIPM 群 88 例、IPM/CS 群 93 例) を有効性解析対象とした。患者の背景因子のうち、感染症重症度、投与開始前の体温、CRP、咳嗽および細菌性肺炎・肺化膿症における胸部 X 線陰影の点数の分布において有意な偏りを認めたが、その他の項目については両群間に偏りは認められなかった。

総合臨床効果は BIPM 群 93.2% (82/88)、IPM/CS 群 91.4% (85/93) と、両群とも 90% 以上の優れた有効性を示した。有効率の差 (BIPM 群 - IPM/CS 群) の 90% 信頼区間は -5.8%~9.4% であり、IPM/CS に対する BIPM の非劣性が検証された。

疾患群別の総合臨床効果は、細菌性肺炎・肺化膿症における有効率は BIPM 群 91.1% (51/56)、IPM/CS 群 89.3% (50/56) で、慢性呼吸器疾患の二次感染では BIPM 群 96.9% (31/32)、IPM/CS 群 94.6% (35/37) であり、すでに報告した本剤の細菌性肺炎および慢性気道感染症に対する IPM/CS を対照薬とした比較試験の成績 (細菌性肺炎: BIPM 群 94.8% (73/77)、IPM/CS 群 92.8% (64/69)⁹⁾、慢性気道感染症: BIPM 群 90.3% (84/93)、IPM/CS 群 83.7% (77/92)⁹⁾) とほぼ同様の結果が得られた。

なお、患者の背景因子において両群間で有意な偏りを認めた項目別に、偏りを調整した有効率を求めた結果、各項目とも調整前の有効率と大きな差がなかったことから、これら試験開始前の背景因子の偏りが有効性解析結果におよぼす影響はないものと考えられた。

さらに、無作為化された全症例における総合臨床効果の有効率は BIPM 群 84.5%、IPM/CS 群 82.0% であった。有効率の差 (BIPM 群 - IPM/CS 群) の 90% 信頼区間は -6.8%~11.8% であり、有効性解析対象症例における結果と同様であった。

細菌学的効果の検討の対象となった症例は、全体の 47.5% (86/181) であり、起炎菌の検出に努めたにもかかわらず、やや低値であった。細菌学的効果は BIPM 群 89.1% (41/46)、IPM/CS 群 97.5% (39/40) の消失率であり、両群間の消失率に有意差は認められなかった。また、起炎菌別の消失率では BIPM 群 90.4% (47/52)、IPM/CS 群 97.8% (44/45) であり、両群間の

Table 18. Bacteriological efficacy (classified by causative organism)

Causative organisms		Treatment group	No. of strains	Eradicated	Decreased	Persisted	Eradication rate (%)	Statistical analysis Fisher's exact test
GPB	MSSA	BIPM	5	4		1	4/5	p = 1.000
		IPM/CS	5	5			5/5	
	MRSA	BIPM	1		1		0/1	
		IPM/CS						
	<i>S. pneumoniae</i>	BIPM	15	15			100	p = 1.000
		IPM/CS	15	14	1		93.3	
	<i>S. pyogenes</i>	BIPM						-
		IPM/CS	1	1			1/1	
	α -Streptococcus	BIPM	1	1			1/1	-
		IPM/CS						
	γ -Streptococcus	BIPM						-
		IPM/CS	1	1			1/1	
	subtotal	BIPM	22	20	1	1	90.9	p = 1.000
		IPM/CS	22	21	1		95.5	
GNB	<i>M. (B.) catarrhalis</i>	BIPM	2	2			2/2	-
		IPM/CS	4	4			4/4	
	<i>P. aeruginosa</i>	BIPM	5	5			5/5	-
		IPM/CS	3	3			3/3	
	<i>E. coli</i>	BIPM						-
		IPM/CS	1	1			1/1	
	<i>K. pneumoniae</i>	BIPM	3	3			3/3	-
		IPM/CS						
	<i>E. aerogenes</i>	BIPM						-
		IPM/CS	1	1			1/1	
	<i>A. sobria</i>	BIPM	1	1			1/1	-
		IPM/CS						
	<i>H. influenzae</i>	BIPM	15	12		3	80.0	p = 0.250
		IPM/CS	10	10			100	
<i>H. parainfluenzae</i>	BIPM	1	1			1/1	-	
	IPM/CS							
subtotal	BIPM	27	24		3	88.9	p = 0.257	
	IPM/CS	19	19			100		
Anaerobic bacteria	<i>P. micros</i>	BIPM						-
		IPM/CS	1	1			1/1	
	<i>B. eggerthii</i>	BIPM	1	1			1/1	-
		IPM/CS						
	<i>F. necrophorum</i>	BIPM						-
		IPM/CS	1	1			1/1	
	<i>P. oralis</i>	BIPM						-
		IPM/CS	1	1			1/1	
	<i>P. intermedia</i>	BIPM	1	1			1/1	-
		IPM/CS	1	1			1/1	
<i>P. buccae</i>	BIPM	1	1			1/1	-	
	IPM/CS							
subtotal	BIPM	3	3			3/3	-	
	IPM/CS	4	4			4/4		
Total	BIPM	52	47	1	4	90.4	p = 0.211	
	IPM/CS	45	44	1		97.8		

BIPM: biapenem, IPM/CS: imipenem/cilastatin

Eradication rate: eradicated/no. of strains

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

Table 19. Improvement rates of clinical symptoms, signs and laboratory findings

Symptoms, signs and laboratory findings	Days	Treatment group	No. of cases	Improved	Unchanged	Aggravated	Improvement rate (%)	Statistical analysis Fisher's exact test
Body temperature	3	BIPM	74	58	11	5	78.4	p=0.544
		IPM/CS	82	68	13	1	82.9	
	7	BIPM	71	59	10	2	83.1	p=0.351
		IPM/CS	81	72	8	1	88.9	
	14	BIPM	24	19	4	1	79.2	p=0.098
		IPM/CS	38	36	2		94.7	
WBC	3	BIPM	86	57	26	3	66.3	p=0.047*
		IPM/CS	91	46	41	4	50.5	
	7	BIPM	85	60	23	2	70.6	p=0.112
		IPM/CS	88	51	36	1	58.0	
	14	BIPM	28	24	4		85.7	p=0.364
		IPM/CS	39	29	10		74.4	
ESR	3	BIPM	55	17	33	5	30.9	p=0.542
		IPM/CS	63	16	36	11	25.4	
	7	BIPM	69	34	30	5	49.3	p=0.025*
		IPM/CS	74	22	47	5	29.7	
	14	BIPM	23	13	10		56.5	p=1.000
		IPM/CS	37	20	16	1	54.1	
CRP	3	BIPM	85	70	9	6	82.4	p=0.355
		IPM/CS	91	69	14	8	75.8	
	7	BIPM	83	82	1		98.8	p=1.000
		IPM/CS	89	88	1		98.9	
	14	BIPM	28	27	1		96.4	p=1.000
		IPM/CS	39	38		1	97.4	
Cough	3	BIPM	88	46	42		52.3	p=0.182
		IPM/CS	93	39	54		41.9	
	7	BIPM	85	71	14		83.5	p=0.563
		IPM/CS	91	72	19		79.1	
	14	BIPM	27	24	3		88.9	p=0.393
		IPM/CS	39	37	2		94.9	
Volume of sputum	3	BIPM	84	41	41	2	48.8	p=0.544
		IPM/CS	89	39	45	5	43.8	
	7	BIPM	81	52	27	2	64.2	p=0.873
		IPM/CS	87	57	27	3	65.5	
	14	BIPM	27	21	5	1	77.8	p=1.000
		IPM/CS	37	29	8		78.4	
Property of sputum	3	BIPM	85	51	32	2	60.0	p=0.447
		IPM/CS	89	48	41		53.9	
	7	BIPM	81	69	10	2	85.2	p=0.681
		IPM/CS	87	72	15		82.8	
	14	BIPM	27	26	1		96.3	p=0.387
		IPM/CS	37	33	4		89.2	
Dyspnea	3	BIPM	27	20	7		74.1	p=1.000
		IPM/CS	35	26	9		74.3	
	7	BIPM	25	22	3		88.0	p=1.000
		IPM/CS	33	29	4		87.9	
	14	BIPM	9	7	2		7/9	p=0.250
		IPM/CS	18	17	1		94.4	
Chest pain	3	BIPM	23	12	10	1	52.2	p=1.000
		IPM/CS	18	10	7	1	55.6	
	7	BIPM	21	18	3		85.7	p=1.000
		IPM/CS	18	16	2		88.9	
	14	BIPM	9	9			9/9	p=1.000
		IPM/CS	10	9	1		90.0	
Rales	3	BIPM	55	33	21	1	60.0	p=0.136
		IPM/CS	60	27	33		45.0	
	7	BIPM	53	44	9		83.0	p=0.635
		IPM/CS	59	46	13		78.0	
	14	BIPM	19	15	4		78.9	p=1.000
		IPM/CS	26	20	6		76.9	

BIPM: biapenem, IPM/CS: imipenem/cilastatin

Improvement rate: improved/no. of cases

*p<0.05

Table 20. Improvement rates of Chest X-ray findings with bacterial pneumoniae or lung abscess

Days	Treatment group	No. of cases	Improved	Unchanged	Aggravated	Improvement rate (%)	Statistical analysis Fisher's exact test
3	BIPM	48	33	10	5	68.8	p=0.101
	IPM/CS	51	26	17	8	51.0	
7	BIPM	53	46	4	3	86.8	p=1.000
	IPM/CS	54	46	5	3	85.2	
14	BIPM	20	19	1		95.0	p=1.000
	IPM/CS	22	20	2		90.9	

BIPM: biapenem, IPM/CS: imipenem/cilastatin

Improvement rate: improved /no. of cases

Table 21. Side effects

Item	Severity	Treatment group	
		BIPM	IPM/CS
No. of patients evaluated		103	111
No. of patients with side effects (%)		2(1.9%)	7(6.3%)
Statistical analysis Fisher's exact test		p=0.173	
rash	moderate	1	1
nausea	moderate		1
diarrhoea	mild		3
nausea diarrhoea	mild moderate		1
fever	moderate	1	1

BIPM: biapenem, IPM/CS: imipenem/cilastatin

消失率に有意差は認められなかった。*P. aeruginosa* は両群とも全株消失した。存続した起炎菌は、BIPM 群では *H. influenzae* 3 株, methicilin susceptible *Staphylococcus aureus* 1 株, methicilin resistant *Staphylococcus aureus* 1 株の計 5 株であった。これら 5 株のうち、投与開始前の MIC を測定し得たのは *H. influenzae* 1 株のみで、その値は 1.56 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、BIPM の喀痰移行性を含む体内動態⁶⁾から考えて除菌可能なことから存続した理由は不明である。なお、この 1 例は解熱および白血球数、CRP の改善が認められ総合臨床効果は有効であった。

一方、IPM/CS 群では *S. pneumoniae* 1 株が存続した。投与開始前の本株に対する IPM および penicillin G の MIC は 0.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ および 0.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で penicillin resistant *Streptococcus pneumoniae* ではないと考えられ、IPM の喀痰移行性を含む体内動態¹²⁾から考えて除菌可能なことから存続した理由は不明である。なお、咳嗽、喀痰、白血球数および CRP の改善が認められ総合臨床効果は有効であった。

早期の治療効果を評価する 3 日後における臨床効果の両群間の有効率に有意差は認められなかったが、有効率は BIPM 群 84.1% (74/88)、IPM/CS 群 76.3% (71/

93) であった。さらに、自覚症状、他覚所見、炎症所見検査の改善率を投与開始前を基準に、両群間で比較したところ、3 日後における白血球数の改善率が BIPM 群 66.3% (57/86)、IPM/CS 群 50.5% (46/91) と、IPM/CS 群に比べ BIPM 群で高い改善率を示し、両群間の改善率に有意差が認められた。本結果は、白血球数が臨床効果判定の主要評価項目の 1 つであることから、3 日後における白血球数の改善率が 3 日後における臨床効果に反映され、IPM/CS 群に比べ BIPM 群で高い有効率を示したものと推測される。

副作用発現率は、BIPM 群 1.9% (2/103)、IPM/CS 群 6.3% (7/111) で、両群間に有意差は認められなかった。その症状は消化器症状、アレルギー症状で未知なるものは認められなかった。また、重篤な副作用は認められず、いずれの副作用も症状の消失が確認されている。

なお、治験薬剤との因果関係は全例否定されているが、治験薬投与終了後 1 か月以内までに、死亡に至った重篤な有害事象が 6 例 (BIPM 群 4 例、IPM/CS 群 2 例) に認められた。その事象は BIPM 群では治験薬投与中にリンパ節転移を伴う胆嚢癌が判明し試験を中止した症例、治験薬投与中に嚥下性肺炎および不整脈を伴う心不全が発現し試験を中止した症例、試験終了後に肺癌による咯血が発現した症例および試験終了後に悪性腫瘍の骨髄転移が判明した症例であった。一方、IPM/CS 群では試験終了後にカリニ肺炎の悪化による呼吸不全が発現した症例、試験終了後に間質性肺炎に伴う呼吸不全および気胸が発現した症例であった。これらは全例とも、対象外疾患もしくは基礎疾患重篤症例として有効性解析対象症例より除外された。

臨床検査値異常変動の発現率は、BIPM 群 26.2% (27/103)、IPM/CS 群 43.2% (48/111) で、両群間に有意な差が認められた。その異常変動の主な項目は BIPM 群では s-GPT 上昇 10 件、s-GOT 上昇 6 件、白血球減少、K 上昇が各 4 件であった。IPM/CS 群では好酸球増多が 16 件、s-GOT 上昇 15 件、s-GPT 上昇 12 件で

Table 22. Abnormal laboratory findings

Item	Treatment group	
	BIPM	IPM/CS
No. of patients evaluated	103	111
No. of patients with abnormal laboratory findings (%)	27 (26.2%)	48 (43.2%)
Statistical analysis Fisher's exact test	p = 0.010*	
WBC ↓	2	2
Platelet ↑	1	
Basophil ↑	1	
Eosinophil ↑	1	12
Basophil ↑, Eosinophil ↑		1
WBC ↓, s-GOT ↑, s-GPT ↑	1	
WBC ↓, s-GPT ↑, Amylase ↑	1	
Platelet ↓, s-GOT ↑, s-GPT ↑, Urinary sediment cast ↑		1
Eosinophil ↑, γ-GTP ↑		1
Eosinophil ↑, s-GOT ↑, s-GPT ↑, NAG ↑, K ↑		1
Eosinophil ↑, s-GOT ↑, s-GPT ↑, LAP ↑, Urinary urobilinogen ↑		1
s-GOT ↑	3	3
s-GPT ↑	5	2
γ-GTP ↑		1
ALP ↑		3
LAP ↑		1
s-GOT ↑, s-GPT ↑	1	5
s-GOT ↑, γ-GTP ↑		1
s-GOT ↑, Total bilirubin ↑		1
s-GOT ↑, Amylase ↑		1
s-GOT ↑, s-GPT ↑, γ-GTP ↑, ALP ↑		1
s-GOT ↑, s-GPT ↑, γ-GTP ↑, K ↑	1	
s-GPT ↑, K ↑		1
s-GPT ↑, β ₂ -microglobulin ↑	1	
γ-GTP ↑, ALP ↑, LAP ↑	1	
BUN ↑	2	
Urinary urobilinogen ↑		5
Urinary sediment WBC ↑	1	
Urinary sediment cast ↑		2
β ₂ -microglobulin ↑	1	
Urinary sediment RBC ↑, Urinary sediment cast ↑		1
K ↑	3	1
Amylase ↑	1	

BIPM: biapenem, IPM/CS: imipenem/cilastatin

*p < 0.05

Table 23. Overall safety

Treatment group	No. of cases	Safe	Almost safe	A slight problem	A problem	Safety rate (%)	Statistical analysis Fisher's exact test
BIPM	101	72	27	2	0	98.0	p = 0.685
IPM/CS	110	58	48	4	0	96.4	

BIPM: biapenem, IPM/CS: imipenem/cilastatin

Safety rate: (safe + almost safe)/no. of cases

Table 24. Usefulness

Treatment group	No. of cases	Very useful	Useful	Slightly useful	Poor	Unevaluable	Usefulness rate (%)	Statistical analysis Fisher's exact test
BIPM	89	14	65	1	6	3	88.8	p = 0.162
IPM/CS	101	11	71	6	6	7	81.2	

BIPM: biapenem, IPM/CS: imipenem/cilastatin

Usefulness rate: (very useful + useful)/no. of cases

あった。BIPM 群の 1 例に中等度の K 上昇が認められたが、その他の臨床検査値異常変動はいずれも軽度であった。なお、追跡調査を実施し得た症例はすべて正常化または改善傾向が認められている。

これら副作用および臨床検査値異常変動を反映した概括安全度の安全率は BIPM 群 98.0% (99/101), IPM/CS 群 96.4% (106/110) で、両群間に有意差は認められず、安全性面からは両薬剤ともに問題がないものと考えられた。

総合臨床効果と安全性を勘案し判定した有用性は BIPM 群 88.8% (79/89), IPM/CS 群 81.2% (82/101) であり、両群間の有用率に有意差は認められなかった。

以上を総合的に判断すると、BIPM は下部呼吸器感染症に対し、1 回 300 mg 1 日 2 回投与により、IPM/CS 1 回 500 mg/500 mg 1 日 2 回投与に匹敵する有効性を示し、副作用および臨床検査値異常変動の発現率も低く、下部呼吸器感染症に対して有用な薬剤であると判断された。

文 献

- 1) Hikida 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
- 2) 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
- 3) 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, 1999
- 4) 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
- 5) 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
- 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) 松本文夫, 井上眞夫, 桜井 馨, 他: 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。日化療会誌 48: 34~44, 2000
- 8) 松本文夫, 今井健郎, 桜井 馨, 他: 細菌性肺炎に対する biapenem と imipemem/cilastatin の臨床的有用性に関する比較試験。Chemotherapy 43: 41~62, 1995
- 9) 松本文夫, 今井健郎, 桜井 馨, 他: 慢性気道感染症に対する biapenem と imipemem/cilastatin の臨床的有用性に関する比較試験。Chemotherapy 43: 63~84, 1995
- 10) 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
- 11) 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
- 12) 第 32 回日本化学療法学会西日本支部総会: 新薬シンポジウム。MK-0787/MK-0791, 岡山, 1984

A comparative study of biapenem and imipemem/cilastatin in lower respiratory infections

Fumio Matsumoto¹⁾, Masao Inoue¹⁾, Iwao Sakurai¹⁾, Yuichiro Ishida¹⁾, Takeshi Osonoi²⁾, Harumasa Itoh³⁾, Hiroshi Inoue³⁾, Kohei Yamauchi³⁾, Kunio Shirato⁴⁾, Isao Ohno⁴⁾, Masahiro Sakamoto⁴⁾, Toshihiro Nukiwa⁵⁾, Akira Watanabe⁵⁾, Yushi Nakai⁵⁾, Satoru Shoji⁵⁾, Yoshihiro Honda⁵⁾, Kazunao Niizuma⁵⁾, Yoshiyuki Anzai⁵⁾, Yoshiki Anazawa⁵⁾, Noboru Aso⁵⁾, Hiroshi Takahashi⁵⁾, Shoichi Nakayama⁵⁾, Kenji Yanase⁵⁾, Mikae Nakamura⁵⁾, Takaaki Toyoda⁵⁾, Kunio Dote⁵⁾, Akira Tsunami⁵⁾, Koichi Wada⁶⁾, Fumihide Iwata⁷⁾, Yoshinori Shimazu⁸⁾, Katsuya Fujimori⁸⁾, Nobuki Aoki⁹⁾, Yasuo Ishizuka⁹⁾, Osamu Sekine¹⁰⁾, Yasutoshi Suzuki¹⁰⁾, Kohtarō Kaneko¹¹⁾, Kaoru Shimada¹²⁾, Kunio Nakano¹²⁾, Yasuyuki Sano¹³⁾, Chuhei Ogawa¹³⁾, Yasuo Toh¹³⁾, Osamu Sakai¹⁴⁾, Tatsuo Hosoya¹⁴⁾, Kohya Shiba¹⁴⁾, Masaki Yoshida¹⁴⁾, Koji Yoshikawa¹⁴⁾, Kenji Kasai¹⁴⁾, Tetsuo Kimura¹⁴⁾, Keita Hirano¹⁴⁾, Motonori Fukakusa¹⁴⁾, Kazuyoshi Watanabe¹⁵⁾, Hiroshi Isonuma¹⁵⁾, Koichiro Nakata¹⁶⁾, Hiroshi Narui¹⁶⁾, Tatsuo Nakatani¹⁶⁾, Sakae Honma¹⁶⁾, Eiyasu Tsuboi¹⁶⁾, Kazuma Kishi¹⁶⁾, Masateru Kawabata¹⁶⁾, Koichiro Kudo¹⁷⁾, Akihiko Kawana¹⁷⁾, Hideo Miyashita¹⁸⁾, Yasuo Ono¹⁸⁾, Hajime Nishiya¹⁸⁾, Hiroyuki Kobayashi¹⁹⁾, Susumu Sakayori¹⁹⁾, Hiroshi Miura¹⁹⁾, Satoshi Takayasu¹⁹⁾, Shoichiro Irimajiri²⁰⁾, Yasuo Matsuoka²⁰⁾, Mitsuo Obana²⁰⁾,

Takao Okubo²¹⁾, Hirotada Ikeda²¹⁾, Masanori Nishikawa²¹⁾, Kenji Tani²¹⁾,
 Hideyuki Hasegawa²¹⁾, Hiroshi Sakamoto²¹⁾, Hiroyuki Numata²¹⁾, Mizuki Hashimoto²¹⁾,
 Masanori Matsumura²¹⁾, Masamichi Satoh²¹⁾, Masao Nakamura²¹⁾, Yoshihiro Hirai²¹⁾,
 Toshio Nakamura²²⁾, Toshiki Iwabuchi²²⁾, Shigeki Odagiri²³⁾, Kaneo Suzuki²³⁾,
 Yuji Watanuki²³⁾, Hiroshi Takahashi²³⁾, Kenichi Takahashi²³⁾, Yasuhiro Yoshiike²³⁾,
 Takashi Ogura²³⁾, Mariko Toda²³⁾, Harumi Nishiyama²³⁾, Akira Shoji²³⁾,
 Yuriko Ishimaru²³⁾, Teruya Yoshimi²⁴⁾, Hiroyoshi Nakanura²⁴⁾, Atsuhiko Sato²⁴⁾,
 Kingo Chida²⁴⁾, Takafumi Suda²⁴⁾, Kazumasa Yasuda²⁴⁾, Yutaka Nakano²⁴⁾,
 Kazuhide Yamamoto²⁵⁾, Fumio Nomura²⁶⁾, Hisao Ohara²⁶⁾, Masashi Yamamoto²⁷⁾,
 Akira Asai²⁷⁾, Masao Suzuki²⁷⁾, Sadaaki Yamori²⁸⁾, Yoshitsugu Iinuma²⁸⁾,
 Norio Takagi²⁸⁾, Tomoko Yamamoto²⁸⁾, Masamichi Iwata²⁹⁾, Naohiro Shibata²⁹⁾,
 Miho Usui²⁹⁾, Masaki Matsuo²⁹⁾, Makoto Ito³⁰⁾, Yasuo Yamada³⁰⁾,
 Ikuji Usami³⁰⁾, Hideaki Kuroki³⁰⁾, Hidekazu Hanaki³⁰⁾, Yasuhiro Kojima³⁰⁾,
 Takayuki Asano³⁰⁾, Masahiro Yamagoshi³⁰⁾, Kazuo Yoshitomo³¹⁾, Toru Matsuura³¹⁾,
 Toshiaki Inagaki³²⁾, Toshinobu Yamamoto³²⁾, Nobuhiro Narita³³⁾, Keiichi Mikasa³³⁾,
 Mitsuru Konishi³³⁾, Koichi Maeda³³⁾, Fumio Miki³⁴⁾, Toshiharu Matsushima³⁵⁾,
 Yoshihito Niki³⁵⁾, Jiroh Okimoto³⁶⁾, Junichi Nakamura³⁶⁾, Yoshihiro Kohashi³⁶⁾,
 Hideo Ohba³⁶⁾, Michio Yamakido³⁷⁾, Shinichi Ishioka³⁷⁾, Masao Kuwahara³⁷⁾,
 Miki Ohshima³⁷⁾, Yoshiroh Sawae³⁸⁾, Yoshiyuki Niho³⁸⁾, Kaoru Okada³⁸⁾,
 Kohji Takagi³⁸⁾, Kikuo Arakawa³⁹⁾, Kenji Kohno³⁹⁾, Seiji Takeda³⁹⁾,
 Kohtaro Oizumi⁴⁰⁾, Hiroaki Furuno⁴⁰⁾, Masao Kawahara⁴⁰⁾, Shinzo Kawaguchi⁴⁰⁾,
 Mitsunobu Nishimoto⁴⁰⁾, Tsuneo Ishibashi⁴¹⁾, Masahiro Takamoto⁴¹⁾, Akira Kajiki⁴¹⁾,
 Yoshinari Kitahara⁴¹⁾, Susumu Harada⁴¹⁾, Yasuko Harada⁴¹⁾, Kohei Hara⁴²⁾,
 Shigeru Kohno⁴²⁾, Kazunori Tomono⁴²⁾, Shigefumi Maesaki⁴²⁾, Kiyoyasu Fukushima⁴²⁾,
 Yasumasa Dotsu⁴²⁾, Minoru Fukuda⁴²⁾, Yasuhiro Higashiyama⁴²⁾, Hideaki Ohno⁴²⁾,
 Yuichi Inoue⁴²⁾, Jun Araki⁴²⁾, Ryusuke Mizukane⁴²⁾, Tsuyoshi Nagatake⁴³⁾,
 Moritoshi Akiyama⁴³⁾, Kenji Kawakami⁴³⁾, Masakazu Takasugi⁴³⁾, Misao Tao⁴³⁾,
 Tasuku Sakamoto⁴³⁾, Masaru Nasu⁴⁴⁾, Atsuro Hashimoto⁴⁴⁾, Hiroyuki Nagai⁴⁴⁾,
 Yoichiro Goto⁴⁴⁾, Hiroshi Kawano⁴⁴⁾, Masayuki Ando⁴⁵⁾, Moritaka Suga⁴⁵⁾,
 Keizou Sato⁴⁵⁾, Kiyotaka Ito⁴⁵⁾, Toshinori Doi⁴⁵⁾, Katsumasa Tokunaga⁴⁵⁾,
 Kiyoshi Shima⁴⁶⁾, Shinobu Takenaka⁴⁶⁾, Fumiya Imai⁴⁶⁾, Atsushi Saito⁴⁷⁾,
 Masao Tateyama⁴⁷⁾, Futoshi Higa⁴⁷⁾, Mitsuyoshi Nakashima⁴⁸⁾ #
 and Keizo Yamaguchi⁴⁹⁾

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

²⁾Department of Internal Medicine, Mito Kyodo Hospital

³⁾The Third Department of Internal Medicine, Iwate Medical University, School of Medicine

⁴⁾The First Department of Internal Medicine, Tohoku University, School of Medicine, and Affiliated Hospital

⁵⁾Department of Respiratory Oncology, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University, and Affiliated Hospitals

⁶⁾Department of Internal Medicine, National Sanatorium Nishi-niigata Central Hospital

⁷⁾Department of Internal Medicine, Sado Sogo Hospital

⁸⁾Department of Internal Medicine, Niigata Prefectural Shibata Hospital

⁹⁾Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital

¹⁰⁾Department of Internal Medicine, Suibarago Hospital

¹¹⁾Department of Internal Medicine, Kasumigaura National Hospital

¹²⁾Department of Internal Medicine, Tokyo Senbai Hospital

¹³⁾Department of Allergy and Respiratory Diseases, Doai Memorial Hospital

- ¹⁴The Second Department of Internal Medicine, The Jikei University, School of Medicine, and Affiliated Hospital
- ¹⁵Department of General Medicine, Juntendo University, School of Medicine
- ¹⁶Department of Respiratory Diseases, Toranomon Hospital
- ¹⁷Department of Pulmonary Diseases, International Medical Center of Japan
- ¹⁸Department of Internal Medicine, Teikyo University, School of Medicine
- ¹⁹The First Department of Internal Medicine, Kyorin University, School of Medicine
- ²⁰Department of Internal Medicine, Kawasaki Municipal Hospital
- ²¹The First Department of Internal Medicine, Yokohama City University, School of Medicine, and Affiliated Hospitals
- ²²Department of Respiratory Diseases, St. Marianna University, School of Medicine, Yokohama City Seibu Hospital
- ²³Department of Respiratory Diseases, Kanagawa Prefectural Cardiovascular and Respiratory Diseases Center
- ²⁴The Second Department of Internal Medicine, Hamamatsu University, School of Medicine, and Affiliated Hospitals
- ²⁵Department of Internal Medicine, Kosai General Hospital
- ²⁶Department of Respiratory Diseases, Kohseiren Kohsei Hospital
- ²⁷Department of Respiratory Diseases, Nagoya Ekisaikai Hospital
- ²⁸Department of Respiratory Diseases, National Sanatorium Chubu Hospital
- ²⁹Department of Respiratory Diseases, Toyota Memorial Hospital
- ³⁰The First Department of Internal Medicine, Medical School, Nagoya City University, and Affiliated Hospitals
- ³¹Department of Internal Medicine, Aichi Prefectural Owari Hospital
- ³²Department of Internal Medicine, Nagoya-shi Koseiin Geriatric Hospital
- ³³The Second Department of Internal Medicine, Nara Medical University
- ³⁴Department of Internal Medicine, Tane General Hospital
- ³⁵Division of Respiratory Diseases, Department of Internal Medicine, Kawasaki Medical School
- ³⁶Department of Internal Medicine, Kawasaki Medical School, Kawasaki Hospital
- ³⁷The Second Department of Internal Medicine, Hiroshima University, School of Medicine, and Affiliated Hospital
- ³⁸The First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyushu University, and Affiliated Hospital
- ³⁹Pulmonary Division, The Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Fukuoka University, and Affiliated Hospital
- ⁴⁰The First Department of Internal Medicine, Kurume University, School of Medicine, and Affiliated Hospital
- ⁴¹Department of Internal Medicine, National Sanatorium Ohmuta Hospital
- ⁴²The Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University, School of Medicine, and Affiliated Hospitals
- ⁴³Department of Internal Medicine, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University, School of Medicine, and Affiliated Hospitals
- ⁴⁴The Second Department of Internal Medicine, Oita Medical University, and Affiliated Hospital
- ⁴⁵The First Department of Internal Medicine, Medical School, Kumamoto University, and Affiliated Hospitals
- ⁴⁶Department of Internal Medicine, Kumamoto City Hospital
- ⁴⁷The First Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of the Ryukyus
- ⁴⁸Department of Pharmacology, Hamamatsu University, School of Medicine
(*Present: Hamamatsu Institute of Clinical Pharmacology and Therapeutics)

⁴⁹⁾Department of Microbiology, Toho University, School of Medicine

The clinical efficacy, safety and usefulness of biapenem (BIPM), a carbapenem antibiotic for injection, were evaluated in lower respiratory infections in a comparative study with imipenem/cilastatin (IPM/CS). BIPM and IPM/CS were administered by intravenous drip infusion at a dose of 300 mg twice daily and 500 mg/500 mg twice daily. The duration of treatment was within 14 days. The following results were obtained.

1. A total of 214 cases were enrolled in this study, consisting of 103 in the BIPM group and 111 in the IPM/CS group. The clinical efficacy was evaluated in 88 of the BIPM group and 93 of the IPM/CS group, the overall safety was evaluated in 101 of the BIPM group and 110 of the IPM/CS group, and the usefulness was evaluated in 89 of the BIPM group and 101 of the IPM/CS group.

2. The clinical efficacy rates were 93.2% (82/88) in the BIPM group and 91.4% (85/93) in the IPM/CS group. The 90% confidence interval of the difference between the two groups was -5.8% to 9.4%, and the clinical non inferiority of BIPM to IPM/CS was demonstrated. For the evaluation of early onset after 3 days of treatment, the early clinical efficacy rates were 84.1% (74/88) in the BIPM group and 76.3% (71/93) in the IPM/CS group, with no significant difference between the two groups.

3. The bacteriological eradication rates were 89.1% (41/46) in the BIPM group and 97.5% (39/40) in the IPM/CS group, with no significant difference between the two groups.

4. Side effects were observed at a rate of 1.9% (2/103) in the BIPM group and 6.3% (7/111) in the IPM/CS group, with no significant difference between the two groups. Abnormal laboratory findings were observed at a rate of 26.2% (27/103) in the BIPM group and 43.2% (48/111) in the IPM/CS group, with significant difference between the two groups. The safety rates were 98.0% (99/101) in the BIPM group and 96.4% (106/110) in the IPM/CS group, with no significant difference between the two groups.

5. The usefulness rates were 88.8% (79/89) in the BIPM group and 81.2% (82/101) in the IPM/CS group, with no significant difference between the two groups.

These results demonstrate that BIPM is a useful drug for the treatment of lower respiratory tract infections.