

【原著・臨床試験】

複雑性尿路感染症に対する biapenem と imipenem/cilastatin の比較検討

河田 幸道^{1(a) #}・出口 隆^{1(b) #}・塚本 泰司²⁾・広瀬 崇興^{2(b) #}・河邊 香月^{3) #}・岸 洋一^{4(b)}
 大石 幸彦⁵⁾・河村 信夫⁶⁾・名出 頼男⁷⁾・守殿 貞夫⁸⁾・松井 隆^{8(b) #}・大森 弘之^{9) #}
 公文 裕巳^{9(b)}・香川 征¹⁰⁾・執印 太郎¹¹⁾・熊澤 浄一^{12) #}・松本 哲朗^{13(b)}・大井 好忠¹⁴⁾
 渡邊 邦友^{15(c)}・加藤 直樹^{15(c)}・中島 光好^{16(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札幌医科大学医学部泌尿器科学教室 (*現: 北海道社会保険中央病院泌尿器科),

³東京大学医学部泌尿器科学教室 (*現: 焼津市立総合病院), ⁴国立国際医療センター泌尿器科,

⁵東京慈恵会医科大学泌尿器科学教室, ⁶東海大学医学部泌尿器科学教室,

⁷藤田保健衛生大学医学部泌尿器科学教室,

⁸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),

⁹岡山大学医学部泌尿器科学教室 (*現: 岡山労災病院), ¹⁰徳島大学医学部泌尿器科学教室,

¹¹高知医科大学泌尿器科学教室

¹²九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),

¹³産業医科大学医学部泌尿器科学教室, ¹⁴鹿児島大学医学部泌尿器科学教室,

¹⁵岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設, ¹⁶浜松医科大学薬理学教室 (*現: 浜松 CPT 研究所)

^{a)} 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 9 月 13 日受付・平成 11 年 11 月 22 日受理)

注射用カルバペネム剤, biapenem (BIPM) の複雑性尿路感染症に対する有用性を客観的に評価する目的で, imipenem/cilastatin (IPM/CS) を対照薬とした二重盲検比較試験を行った。BIPM は 1 回 300 mg (BIPM 群), IPM/CS は 1 回 500 mg/500 mg (IPM 群) をいずれも 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。総登録症例 186 例中, BIPM 群の 75 例, IPM 群の 76 例を有効性の評価対象としたが, 年齢分布において IPM 群が高齢者側に偏っていた ($p < 0.15$) 以外, 患者背景因子に有意差を認めなかった。総合臨床効果の有効率は BIPM 群で 94.7%, IPM 群で 93.4% と有意差を認めず, また, 総合臨床効果について有効率の差の 90% 信頼区間により BIPM の IPM に対する非劣性が検証された。細菌消失率は BIPM 群で 121 株中 95.0%, IPM 群で 124 株中 94.4% で有意差を認めなかった。副作用は BIPM 群の 92 例中 2 例 (2.2%), IPM 群の 90 例中 4 例 (4.4%), 臨床検査値の異常変動は BIPM 群の 88 例中 13 例 (14.8%) に 20 件, IPM 群の 89 例中 14 例 (15.7%) に 28 件認められたがいずれも有意差を認めず, また概括安全度に関しても両群間に有意差を認めなかった。有用性は BIPM 群において有意に高かった ($p < 0.05$)。これらの成績から, BIPM は複雑性尿路感染症の治療において, IPM/CS 同様有用な薬剤であると考えられた。

Key words: 複雑性尿路感染症, biapenem, 二重盲検比較試験, 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。

本剤の抗菌活性はグラム陽性菌, グラム陰性菌および嫌気性菌に対して幅広くかつ強力であり, β -ラクタマーゼに対しても安定で, *in vivo* のマウス実験感染においても全身感染, 局所感染モデルともに優れた治療効果を示している^{1,2}。本剤の毒性は他のカルバペネム系抗菌薬と同等かやや軽度であり, 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^{3,4)}。

また, 本剤はヒトの腎デヒドロペプチダーゼ-I (DHP-I) に対して安定で, DHP-I 阻害剤の併用を必要とせず, 単独での使用が可能となった⁵⁾。薬物動態を検討した BIPM 300 mg と imipenem/cilastatin (IPM/CS) 500 mg/500 mg 点滴静注 (30 分) のクロスオーバー試験の成績 (平均 \pm SD) では, C_{max} はそれぞれ 18.9 ± 3.0 と $31.4 \pm 6.5 \mu\text{g/mL}$, $T_{1/2}$ は 1.07 ± 0.15 と 0.89 ± 0.07 h, 累積尿中排泄率 (0-12 h) は 61.5 ± 2.5 と $66.2 \pm 10.0\%$ と報告されており⁶⁾, ほぼ類似した体内動態を示している。

本剤については臨床用量検討試験⁷⁾の結果、複雑性尿路感染症に対して1回300 mg、1日2回の投薬で臨床的に満足できる有効性と安全性を示すことが確認できたので、今回、本剤の複雑性尿路感染症に対する有用性を客観的に評価する目的で、IPM/CSを対照薬とした二重盲検比較試験を行うこととした。

なお、本剤の複雑性尿路感染症に対する二重盲検比較試験の成績はすでに報告されているが⁸⁾、この報告済の試験を含む本剤の臨床試験の一部に、GCP上、手順・手続きに不適切な部分があったため、再度二重盲検比較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. 対象および患者条件

対象疾患は尿路に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症とし、患者条件はUTI薬効評価基準（第3版）⁹⁾にしたがい、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20歳以上80歳未満の入院症例としたが、カテーテル留置症例については、尿路に起因する発熱を伴い、投薬前にカテーテルを交換した症例に限定した。

これらの症例は1997年2月から1998年6月の間に、全国54か所の治験参加施設に入院中で、本治験の実施にあたり治験担当医師が同意説明文書によりGCP第7章、第18条に定められた事項について十分説明した上で、自由意志にもとづく同意が文書により得られた症例である。なお、本治験は参加各施設の治験審査委員会の承認を得るとともに、厚生省薬務局通知（薬発第874号、平成元年10月2日付）「医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）」を遵守して行われた。

2. 供用薬剤

被験薬剤として1バイアル中にBIPMを300 mg含有するバイアル（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IPM/CSを500 mg/500 mg含有するバイアル（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中で、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、および用量検討試験でも対照薬剤として用いられていることによる。

両薬剤とも同一のバイアルおよび同一包装資材を使用して外観上の識別を不能とし、10バイアルを1症例分として1箱に納め、「L-627・IPM〇番」と表示した。

薬剤の割り付けはコントローラー（中島光好）が、中央登録法を用いたため、BIPMとIPM/CSを通し番号で無作為に割り付けを行った。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。なお、薬剤の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両薬剤について、臨床検討開始前と終了後に

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。

3. 投与量および投与方法

治験担当医師は患者が対象条件に合致すること、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番号の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回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。したがって1日投与量はBIPMが600 mg、IPM/CSは1,000 mg/1,000 mgとなるが、このような投与量を設定した根拠は、IPM/CSの場合は複雑性尿路感染症に対する投与方法として1回500 mg/500 mg、1日2回がもっとも一般的であることによる。またBIPMに関しては、用量検討試験の結果、1回150 mg、1日2回投与の低用量群における有効率が10例中80%、1回300 mg、1日2回投与の高用量群では11例中100%と、有意差は認めないものの高用量群において高く、一方副作用は、低用量群の10例中1例に認められたのみで高用量群の13例では1例も認められず、また臨床検査値の異常変動も低用量群の9例中1例に認められたのみで高用量群の12例では1例も認められなかったことから、複雑性尿路感染症に対するBIPMの臨床用量は1日600 mgが適当と判断したことによる。なお、投薬期間はUTI薬効評価基準（第3版）にしたがって5日間とした。

4. 尿中分離菌の同定とMICの測定

尿中の細菌はdip-slide法（ウリカルトE[®]使用）により分離し、各施設において37℃で16~24時間培養後菌数を判定、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。なお、MICは日本化学療法学会標準法¹⁰⁾にしたがい、BIPMとIPMについて測定したが（ 10^6 CFU/mL接種）、*Staphylococcus aureus*が分離された場合にはoxacillinのMICも測定し、MIC 6.25 μg/mL以上をmethicillin-resistant *S. aureus* (MRSA)と判定した。

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）にしたがって総合臨床効果、細菌学的効果などを判定した。また投薬後の尿中に投薬前には認められなかった菌種が新たに出現した場合には、投薬後出現細菌として集計した。これらの判定を行う場合、あらかじめ定めた患者条件に違反した症例や、規定通り投薬が行われなかった症例、所定の時期に所定の検査が行われなかった症例などは、臨床効果の判定からは除外した。これらの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・加藤直樹）、および共同研究者の中から選ばれた6名の委員（広瀬崇興、岸 洋一、出口 隆、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、それぞれの基準で臨床効果を「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」および「判定不能」の5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対象として検討した。また臨床検査値におよぼす影響は、投薬前後それぞれ3日以内に臨床検査が実施されたすべての症例を対象として検討した。

随伴症状または臨床検査値異常が認められた場合には、その程度を「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」¹¹⁾にしたがって軽度、中等度、重度の3段階に判定するとともに、薬剤との因果関係をUTI薬効評価基準（第3版）にしたがって「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。

副作用および臨床検査値におよぼす影響を勘案して、治験担当医師が概括安全度を「安全である」、「ほぼ安全である」、「やや問題がある」、「問題がある」および「判定不能」の5段階に判定したが、その評価対象は随伴症状および臨床検査値におよぼす影響の評価対象とした症例のうち、臨床検査の血液、肝、腎機能検査の各1項目以上が実施された症例とした。ただし、副作用または臨床検査値異常変動発現症例はすべて評価対象に加えることとした。

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、その評価対象は有効性と概括安全度いずれもの評価対象となった症例とした。ただし、副作用または臨床検査値の異常変動発現症例は、有効性の評価対象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」と記された長さ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症例採否の判定を行い、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

データの解析は、あらかじめ定められた解析項目、解析方法にしたがい、コントローラーの指導のもとに日本レタリー株式会社において行った。

主要評価項目の総合臨床効果に対して非劣性の検証を目的として、あらかじめ設定した区切りを用いて有効率の差の90%信頼区間を求めた。副次的な解析項目には、2×2分割表に対してFisherの直接確率法を用い、それ以外の順序のある分割表にはMann-WhitneyのU検定を、順序のない分割表には χ^2 検定を用いた。

症例の採否、背景因子の不均衡の検討にはデータの尺度、性質に応じてFisherの直接確率法、Mann-WhitneyのU検定、 χ^2 検定等を適宜用いた。不均衡が認められた場合には、直接標準化法を用いて、その不均衡が結果に与える影響を検討した。

なお、検定における有意水準は両側5%としたが、背景因子の不均衡の検討の際には両側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が103.0%、IPMは103.2%、試験終了後ではBIPMが100.6%、IPMは103.5%であり、いずれも規格に適合するものであった。

2. 検討症例数

全体で188例が患者条件に合致するとして皮内反応が実施されたが、1例が皮内反応陽性のため、他の1例が登録方法の誤認のため登録されず、186例が電話登録された。

登録された186例のうち、指示された番号と異なる番号の薬剤が投与された1例と、投薬が行われなかった3例（投薬前に除外基準抵触が判明した2例および同意撤回の1例）を含む35例を除き、BIPM投与群（以下BIPM群）の75例とIPM/CS投与群（以下IPM群）の76例を有効性の評価対象とした（Table 1）。不採用症例の内訳はTable 2に示したが、投薬前尿中生菌数が 10^4 CFU/mL未満の症例が12例ともっとも多く、次いで真菌分離例が5例であった。

随伴症状は、指示された以外の薬剤が投与された1例と、投薬が行われなかった3例を除くBIPM群の92例とIPM群の90例を評価対象とした。また臨床検査

値におよぼす影響は、指示された以外の薬剤が投与された1例、投薬が行われなかった3例と、臨床検査の実施日が規定範囲外の5例を除く BIPM 群の88例と IPM 群の89例を評価対象とした。

概括安全度は、臨床検査値におよぼす影響から除外され副作用を認めなかった7例を除く、BIPM 群の90例と IPM 群の89例を評価対象とした。また有用性は、有効性と概括安全度ともに評価対象とした BIPM 群の77例と IPM 群の79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患者背景因子を両群間で比較した成績を Table 3 に示したが、年齢分布において IPM 群が有意に高齢者側に偏っていた ($p < 0.15$)。

しかし、年齢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。その他の項目に関しては、いずれも両群間に偏

りを認めなかった。

原因菌に対する MIC は、BIPM 群から分離された121株、IPM 群から分離された124株のすべてについて測定されたが、Table 4 に示したように BIPM の MIC (A: B)、IPM の MIC (C: D) のいずれに関しても両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グラム陽性菌89株、グラム陰性菌156株に対する MIC は、Table 5 に示したように両薬剤間に有意差を認めなかった。

なお、グラム陰性菌156株のうち主要な菌種について BIPM/IPM の MIC₉₀ を比較してみると、それぞれ *Escherichia coli* (51株): $\leq 0.05/0.2 \mu\text{g/mL}$, *Klebsiella pneumoniae* (9株): $\leq 0.05/0.1 \mu\text{g/mL}$, *Serratia marcescens* (14株): $1.56/1.56 \mu\text{g/mL}$, *Pseudomonas aeruginosa* (29株): $6.25/12.5 \mu\text{g/mL}$ であった。

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 に示したように BIPM 群の75例では著効38例 (50.7%)、有効33例 (44.0%) で、著効と有効をあわせた有効率 (以下有効率) は94.7%、IPM 群の76例では著効28例 (36.8%)、有効43例 (56.6%) で有効率は93.4% であり、両群間に有意差を認めなかった。総合臨床効果における有効率の差は1.2% で、有効率の差の90% 信頼区間は-6.4%~8.9% であり、信頼区間の下限值は-10.0% を上回っており、BIPM 群の有効率が IPM 群より10% 以上劣ることはないことが示された。

Table 1. Patients assessed

No. of patients evaluated for	Treatment group		Fisher's test
	BIPM	IPM	
Clinical efficacy	75	76	NS
Clinical adverse reactions	92	90	NS
Laboratory adverse reactions	88	89	NS
Overall safety rating	90	89	NS
Clinical value	77	79	NS
Total no. of patients	93	93	-

NS: not significant

BIPM: biapenem, IPM: imipenem

Table 2. Reasons for exclusion

Reasons	Treatment group		χ^2 test
	BIPM	IPM	
Ineligibility	misuse of registered number of study drug	1	
	violation of creatinine clearance or serum creatinine standard	2	1
	violation of administration schedule	1	
	violation of catheter exchange before administration	1	1
	afebrile before administration in patients with indwelling catheter	2	
	delay of bacterial examination day	2	
	delay of urinary sediment examination day	2	
	bacteriuria less than 10^4 CFU/mL	5	7
	isolation of fungi before administration	1	4
	detection of fungi by urinary sediment before administration		1
	no administration due to ineligibility		3
subtotal	17	17	
Dropout	discontinuation due to withdrawal of consent	1	
	subtotal	1	
Total	18	17	NS

NS: not significant

BIPM: biapenem, IPM: imipenem

Table 3. Background characteristics of patients

Item	Category		No. of patients		Statistical test
			BIPM	IPM	
Sex	male		56	55	NS ¹⁾
	female		19	21	
Age (years)	20-29		4	2	p=0.071 ³⁾
	30-39		1	1	
	40-49		2	4	
	50-59		13	7	
	60-69		27	22	
	70-79		28	40	
	mean (min-max)		64.0 (21-79)	66.3 (21-79)	-
Type of infection (UTI grouping)	monomicrobial infection	group 1	2	5	NS ²⁾
		group 2	2	7	
		group 3	17	13	
		group 4	15	13	
	polymicrobial infection	group 5	5	3	
		group 6	34	35	
Grade of pyuria	± (5-9 WBCs/HPF)		3	4	NS ³⁾
	+ (10-29 WBCs/HPF)		17	13	
	2+		17	26	
	3+		38	33	
Grade of bacteriuria (CFU/mL)	10 ¹		6	7	NS ³⁾
	10 ²		14	8	
	10 ⁶		11	15	
	10 ⁷ ≤		44	46	
Underlying disease	indwelling catheter		2	0	NS ²⁾
	calculus		6	9	
	tumor		5	7	
	neurogenic bladder		10	18	
	benign prostatic hypertrophy		23	23	
	others		10	4	
	more than two diseases		19	15	

¹⁾ Fisher's test, ²⁾ χ^2 test, ³⁾ U test

*p<0.15

NS: not significant

BIPM: biapenem, IPM: imipenem

Table 4. MIC distributions for clinical isolates (10⁶ CFU/mL)

MICs of Treatment group	MIC (μ g/mL)	MIC distributions													Total	U test
		≤0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100		
BIPM	BIPM (A) (cumulative%)	39 (32.2)	5 (36.4)	10 (44.6)	11 (53.7)	14 (65.3)	3 (67.8)	16 (81.0)	11 (90.1)	6 (95.0)		3 (97.5)		3 (100)	121	NS
	IPM (B) (cumulative%)	35 (28.2)	13 (38.7)	3 (41.1)	11 (50.0)	15 (62.1)	13 (72.6)	19 (87.9)	8 (94.4)	2 (96.0)		1 (96.8)		4 (100)	124	
IPM	BIPM (C) (cumulative%)	19 (15.7)	25 (36.4)	6 (41.3)	9 (48.8)	24 (68.6)	17 (82.6)	8 (89.3)	4 (92.6)	2 (94.2)	3 (96.7)	1 (97.5)		3 (100)	121	NS
	IPM (D) (cumulative%)	11 (8.9)	27 (30.6)	16 (43.5)	12 (53.2)	28 (75.8)	11 (84.7)	9 (91.9)		3 (94.4)	2 (96.0)	1 (96.8)		4 (100)	124	

NS: not significant

BIPM: biapenem, IPM: imipenem

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	89	BIPM	≤0.05->100	3.13	12.5	2.13	3.13	NS
		IPM	≤0.05->100	0.78	3.13	0.50	0.78	
GNR ^b	156	BIPM	≤0.05->100	0.2	3.13	0.13	0.05	NS
		IPM	≤0.05->100	0.39	3.13	0.26	0.1	
Total	245	BIPM	≤0.05->100	0.39	6.25	0.35	0.05	NS
		IPM	≤0.05->100	0.39	3.13	0.37	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 (%)	Fisher's test	U test	
Monomicrobial infection	group 1 (indwelling catheter)	BIPM	2 (2.7)	3	2	1	100.0	NS	NS	
		IPM	5 (6.6)				80.0			
	group 2 (post-prostatectomy)	BIPM	2 (2.7)	2	2	-	100.0	-	NS	
		IPM	7 (9.2)				100.0			
group 3 (upper UTI)	BIPM	17 (22.7)	13	4	-	100.0	-	p = 0.005*		
	IPM	13 (17.1)				100.0				
Polymicrobial infection	group 4 (lower UTI)	BIPM	15 (20.0)	8	6	1	93.3	NS	NS	
		IPM	13 (17.1)				8			4
	subtotal		BIPM	36 (48.0)	21 (58.3)	14 (38.9)	1 (2.8)	97.2	NS	NS
			IPM	38 (50.0)				16 (42.1)		
Polymicrobial infection	group 5 (indwelling catheter)	BIPM	5 (6.7)	1	4	-	100.0	NS	NS	
		IPM	3 (3.9)				66.7			
	group 6 (no indwelling catheter)	BIPM	34 (45.3)	16	15	3	91.2	NS	NS	
IPM		35 (46.1)	12				21			2
subtotal		BIPM	39 (52.0)	17 (43.6)	19 (48.7)	3 (7.7)	92.3	NS	NS	
		IPM	38 (50.0)				12 (31.6)			23 (60.5)
Total		BIPM	75 (100.0)	38 (50.7)	33 (44.0)	4 (5.3)	94.7	NS	NS	
		IPM	76 (100.0)				28 (36.8)			43 (56.6)
Difference (90% confidence interval)			1.2% (-6.4%~8.9%)							

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

NS: not significant

*p < 0.05

BIPM: biapenem, IPM: imipenem

総合臨床効果を UTI 疾患病態群ごとに比較した場合、第 3 群における U 検定で有意差を認めた。また、単数菌感染例と複数菌感染例に分けて比較した場合、カテーテル留置例と非留置例に分けて比較した場合には、いずれも両群間に有意差を認めなかった。

総合臨床効果判定の指標とした膿尿に対する効果と細菌尿に対する効果との関係は 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関しても両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、BIPM 群か

ら分離された 121 株中 115 株 (95.0%)、IPM 群から分離された 124 株中 117 株 (94.4%) が消失したが、細菌消失率に関して両群間に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比較した場合にも、いずれの消失率に関しても両群間に有意差を認めなかった。

また菌種ごとに比較した場合にも、検定可能ないずれの菌種に関しても有意差を認めず、*P. aeruginosa* の消失率も BIPM 群で 16 株中 87.5%、IPM 群で 13 株中 84.6% と、いずれも高かった。

MIC と細菌学的効果との関係は Table 9 に示した

Table 7. Relation between effects on pyuria and bacteriuria

Bacteriuria	Pyuria		Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria (%)
	Treatment group					
Eliminated	BIPM		38	13	16	67 (89.3)
	IPM		28	14	25	67 (88.2)
Decreased	BIPM		2		1	3 (4.0)
	IPM		1	1		2 (2.6)
Replaced	BIPM			1	2	3 (4.0)
	IPM			2	1	3 (3.9)
Unchanged	BIPM		1	1		2 (2.7)
	IPM		2		2	4 (5.3)
Effect on pyuria (%)	BIPM		41 (54.7)	15 (20.0)	19 (25.3)	Patient 75 total 76
	IPM		31 (40.8)	17 (22.4)	28 (36.8)	
Excellent	BIPM		38 (50.7)	Overall efficacy rate BIPM group 71/75 (94.7) IPM group 71/76 (93.4) effect on pyuria: NS ¹⁾ effect on bacteriuria: NS ²⁾		
	IPM		28 (36.8)			
Moderate	BIPM		33 (44.0)			
	IPM		43 (56.6)			
Poor	BIPM		4 (5.3)			
	IPM		5 (6.6)			

¹⁾U test, ²⁾χ² test.

NS: not significant

BIPM: biapenem, IPM: imipenem

が、BIPM群において消失しなかった6株のMICは0.78, 1.56, 3.13 (3株), >100 μg/mL, IPM群において消失しなかった7株のMICは0.1, 0.39, 0.78 (2株), 3.13, >100 μg/mL (2株)であり、両群ともにMICと細菌消失率の間に明確な関係は認められなかった。

3) 投薬後出現細菌

投薬後出現細菌はTable 10のように、BIPM群では75例中9例 (12.0%) から14株, IPM群では76例中9例 (11.8%) から17株が分離されたが、投薬後出現細菌を認めた症例の頻度に関して両群間に有意差を認めなかった。また、出現菌種の内訳に関して有意差を認めず、両群ともにグラム陽性菌が過半数を占めていた。

投与薬剤に対するMICが測定された投薬後出現細菌は、BIPM群では9株, IPM群では16株あったが、BIPM群の9株に対するBIPMのMICは8株までが100 μg/mL以上であり、他の1株も25 μg/mLであったのに対し、IPM群の16株に対するIPMのMICは、100 μg/mL以上の株は9株のみで、他の7株は0.05 (2株), 0.39, 0.78 (2株), 3.13 μg/mL (2株)と、約半数がMICの低い株である点が異なっていた。

4) 治験担当医師が判定した臨床効果

副次的評価項目として、治験担当医師が判定した臨床効果をTable 11に示した。有効率はBIPM群で97.3%とUTI薬効評価基準 (第3版) により判定した場合より若干高く、一方IPM群では89.5%とUTI薬効評価基準 (第3版) による判定よりやや低かった。またUTI薬効評価基準 (第3版) による判定では有効と判定さ

れたが、治験担当医師は著効と判定した症例がBIPM群に多く見られたため、両群間に有意差 (p<0.05) が認められた。

5) 安全性

自・他覚的副作用はTable 12のように、BIPM群の92例中2例 (2.2%) に2件, IPM群の90例中4例 (4.4%) に6件認められたが、その発現率に関して両群間に有意差を認めなかった。副作用の内容は、BIPM群では1例が中等度のショック様症状、他の1例が軽度の発疹であり、ショック様症状は投薬を中止したところ速やかに消失している。一方IPM群では、1例が軽度の嘔気と嘔吐、1例が中等度の嘔気、1例が中等度の嘔気と頭痛、1例が軽度の発疹であったが、中等度の2例では投薬を中止していずれも軽快している。

臨床検査値の異常変動はTable 13のように、BIPM群の88例中13例 (14.8%) に20件, IPM群の89例中14例 (15.7%) に28件認められたが、その発現頻度に関して両群間に有意差を認めなかった。異常の内容は両群ともにGOT, GPTの上昇が主体であったが、好酸球増多もBIPM群に4件, IPM群に5件認められた。しかし、いずれも軽度の変動であり、追跡調査が可能であった症例においてはいずれも一過性の変動であった。

概括安全度はTable 14のように両群間に有意差を認めず、「安全」と「ほぼ安全」をあわせた安全率はBIPM群で98.9%, IPM群で97.8%であった。

7. 有用性

Table 8. Bacteriological response to the treatment

Isolates	BIPM			IPM			Fisher's test
	no. of strains	eradicated (%)	persisted	no. of strains	eradicated (%)	persisted	
G P B	MSSA	1	1		3	3	
	MRSA	3	3		1	1	-
	<i>S. epidermidis</i>	5	5		4	4	-
	<i>S. haemolyticus</i>	2	2(100.0)		5	3(60.0)	2
	<i>S. lugdunensis</i>	1	1				-
	<i>S. saprophyticus</i>	1	1				-
	<i>S. xylosus</i>				1	1	-
	<i>Staphylococcus</i> sp.	3	3		3	3	-
	<i>S. agalactiae</i>	1	1		1	1	-
	<i>Streptococcus</i> sp.				2	2	-
	<i>E. faecalis</i>	22	20(90.9)	2	23	21(91.3)	2
	<i>E. faecium</i>				1		1
	<i>E. avium</i>	2	2				
	GPR	3	3		1	1	
subtotal	44	42(95.5)	2	45	40(88.9)	5	NS
G N R	<i>Moraxella</i> sp.			1	1		
	<i>E. coli</i>	26	26		25	25	
	<i>Salmonella</i> sp.				1	1	
	<i>C. freundii</i>				1	1	
	<i>Citrobacter</i> sp.	1	1				-
	<i>K. pneumoniae</i>	3	3		6	6	
	<i>K. oxytoca</i>				1	1	
	<i>Klebsiella</i> sp.				1	1	-
	<i>E. cloacae</i>	3	3		2	2	-
	<i>E. aerogenes</i>	1	1				-
	<i>E. sakazakii</i>				1	1	-
	<i>P. agglomerans</i>				1	1	-
	<i>Enterobacter</i> sp.				1	1	-
	<i>S. marcescens</i>	7	7		7	7	-
	<i>P. mirabilis</i>	4	4		5	5	-
	<i>M. morgani</i>	2	1(50.0)	1	2	2(100.0)	NS
	<i>P. rettgeri</i>	4	4		2	2	-
	<i>P. aeruginosa</i>	16	14(87.5)	2	13	11(84.6)	2
	<i>B. cepacia</i>	1	1		1	1	-
	<i>S. maltophilia</i>	1	1		2	2	-
	<i>C. acidovorans</i>				1	1	-
	<i>A. baumannii</i>	1	1		1	1	-
<i>Acinetobacter</i> sp.	1	1				-	
<i>C. indologenes</i>	2	1(50.0)	1	1	1(100.0)	NS	
<i>A. faecalis</i>	3	3		1	1	-	
<i>A. denitrificans</i>				1	1	-	
NF-GNR	1	1		1	1	-	
subtotal	77	73(94.8)	4	79	77(97.5)	2	NS
Total	121	115(95.0)	6	124	117(94.4)	7	NS

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

GPB: gram-positive bacteria, GPR: gram-positive rods, GNR: gram-negative rods, NF-GNR: glucose-nonfermentative gram-negative rods

NS: not significant

BIPM: biapenem, IPM: imipenem

副次的評価項目として、臨床効果と安全性を勘案して治験担当医師が判定した有用性を Table 15 に示した。

BIPM 群において有意に優れており ($p < 0.05$)、中央値は BIPM 群で 93.5、IPM 群で 87.5 であった。

III. 考 察

BIPM は抗菌力の面でグラム陽性菌に対しては IPM

よりやや劣る菌種があるものの、グラム陰性菌に対しては IPM と同等もしくは優れた抗菌力を示すと報告されている。今回の臨床例から分離された尿中細菌に対する両剤の抗菌力を比較した成績では、BIPM はグラム陽性菌に対しては IPM にやや劣っており、一方グラム陰性菌に対しては IPM とほぼ同等であった。しかし、菌種

Table 9-1. 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	
		≤ 0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	not done		
GPB	MSSA	BIPM	1/1														1/1
		IPM	3/3														3/3
	MRSA	BIPM								1/1							3/3
		IPM									1/1	2/2					1/1
	<i>S. epidermidis</i>	BIPM	3/3				1/1				1/1						5/5
		IPM	1/1		1/1	1/1					1/1						4/4
	<i>S. haemolyticus</i>	BIPM				1/1					1/1						2/2
		IPM	1/1	2/3										0/1			3/5
	<i>S. lugdunensis</i>	BIPM			1/1												1/1
		IPM															
	<i>S. saprophyticus</i>	BIPM		1/1													
		IPM															1/1
	<i>S. xylosus</i>	BIPM															
	IPM	1/1														1/1	
<i>Staphylococcus</i> sp.	BIPM	2/2								1/1							
	IPM	1/1		2/2													
<i>S. agalactiae</i>	BIPM	1/1															
	IPM	1/1															
<i>Streptococcus</i> sp.	BIPM																
	IPM	1/1					1/1										
<i>E. faecalis</i>	BIPM								11/13	6/6	3/3						
	IPM				2/3	15/16	2/2		2/2								
<i>E. faecium</i>	BIPM														0/1		
	IPM															0/1	
<i>E. avium</i>	BIPM				1/1							1/1					
	IPM															2/2	
GPR	BIPM	1/1		1/1	1/1												
	IPM			1/1												1/1	
subtotal	BIPM	8/8	1/1	2/2	3/3	1/1			11/13	8/8	5/5		3/3				
	IPM	9/9	2/3	4/4	3/4	15/16	3/3		2/2		1/1	1/1			0/2		
GNR	<i>Moraxella</i> sp.	BIPM															
		IPM									1/1					1/1	
	<i>E. coli</i>	BIPM	26/26														
		IPM		18/18	6/6	1/1											
	<i>Salmonella</i> sp.	BIPM															
		IPM		1/1													
	<i>C. freundii</i>	BIPM															
	IPM				1/1												
<i>Citrobacter</i> sp.	BIPM	1/1															
	IPM																
<i>K. pneumoniae</i>	BIPM	3/3															
	IPM	2/2	4/4														
<i>K. oxytoca</i>	BIPM																
	IPM		1/1														

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

Table 9-2. 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		
		≤ 0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	not done			
G N R	<i>Klebsiella</i> sp.	BIPM															1/1	
	IPM			1/1													1/1	
	<i>E. cloacae</i>	BIPM		1/1	1/1		1/1											3/3
		IPM			1/1		1/1											2/2
	<i>E. aerogenes</i>	BIPM					1/1											1/1
		IPM																
	<i>E. sakazakii</i>	BIPM																
		IPM			1/1													1/1
	<i>P. agglomerans</i>	BIPM																
		IPM				1/1												1/1
	<i>Enterobacter</i> sp.	BIPM																
		IPM					1/1											1/1
	<i>S. marcescens</i>	BIPM				1/1	4/4	1/1								1/1		7/7
		IPM				2/2	3/3	2/2										7/7
	<i>P. mirabilis</i>	BIPM		2/2	1/1					1/1								4/4
		IPM			2/2	1/1				2/2								5/5
	<i>M. morgani</i>	BIPM					1/1	0/1										2/1
		IPM							2/2									2/2
	<i>P. rettgeri</i>	BIPM	1/1		2/2		1/1											4/4
		IPM					2/2											2/2
<i>P. aeruginosa</i>	BIPM			1/1	5/5	4/5	1/1	1/2	1/1	1/1							14/16	
	IPM				1/1	1/2	6/6	2/3		1/1							11/13	
<i>B. cepacia</i>	BIPM				1/1												1/1	
	IPM					1/1											1/1	
<i>S. maltophilia</i>	BIPM													1/1			1/1	
	IPM													2/2			2/2	
<i>C. acidovorans</i>	BIPM																	
	IPM			1/1													1/1	
<i>A. baumannii</i>	BIPM				1/1												1/1	
	IPM					1/1											1/1	
<i>Acinetobacter</i> sp.	BIPM									1/1							1/1	
	IPM																	
<i>C. indologenes</i>	BIPM									1/1						0/1	1/2	
	IPM											1/1					1/1	
<i>A. faecalis</i>	BIPM			3/3													3/3	
	IPM				1/1												1/1	
<i>A. denitrificans</i>	BIPM						1/1										1/1	
	IPM																	
NF-GNR	BIPM		1/1														1/1	
	IPM										1/1						1/1	
subtotal	BIPM	31/31	4/4	8/8	8/8	12/13	2/3	2/3	3/3	1/1				2/3			73/77	
	IPM	2/2	24/24	12/12	8/8	11/12	8/8	6/7		2/2	1/1	1/1		2/2			77/79	
Total	BIPM	39/39	5/5	10/10	11/11	13/14	2/3	13/16	11/11	6/6		3/3		2/3			115/121	
	IPM	11/11	26/27	16/16	11/12	26/28	11/11	8/9		3/3	2/2	1/1		2/4			117/124	

GNR: gram-negative rods, NF-GNR: glucose-nonfermentative gram-negative rods

BIPM: biapenem, IPM: imipenem

別に見ると *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* に対してはわずかに BIPM が優れており、この点が抗菌力から見た BIPM の特徴と思われる。

Table 10. Strains appearing after treatment

Isolates		No. of strains (%)		Statistical test
		BIPM	IPM	
GPB	<i>S. epidermidis</i>		1	NS ¹⁾
	<i>S. haemolyticus</i>	1	2	
	<i>E. faecalis</i>		3	
	<i>E. faecium</i>	4	1	
	<i>E. avium</i>	1		
	<i>Enterococcus</i> sp.		1	
	<i>Micrococcus</i> sp.		2	
GPR	1			
subtotal		7(50.0)	10(58.8)	
GNR	<i>S. maltophilia</i>	1	3	NS ¹⁾
	<i>P. vulgaris</i>		1	
	<i>C. indologenes</i>	1	2	
subtotal		2(14.3)	6(35.3)	
Yeast		5(35.7)	1(5.9)	-
Total		14(100.0)	17(100.0)	-
No. of patients in whom strains appeared/Total no. of patients (%)		9/75 (12.0)	9/76 (11.8)	NS ²⁾

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

GNR: gram-negative rods

NS: not significant

¹⁾χ² test, ²⁾Fisher's test

BIPM: biapenem, IPM: imipenem

今回の検討で得られた総合臨床効果における有効率は、BIPM 群で 94.7%、IPM 群で 93.4% といずれも高く、有効率の 90% 信頼区間により、IPM に対する BIPM の非劣性が検証された。この成績を前回行われた比較試験⁸⁾の成績と比較すると、前回の成績では BIPM 群は 82.7%、IPM 群は 77.5% の有効率であったことから、今回はこれより高い有効率であった。前回の成績ともっとも異なった点は、全症例に対するカテーテル留置症例の頻度が、前回は BIPM 群で 98 例中 29 例 (29.6%)、IPM 群で 102 例中 34 例 (33.3%) と多く、しかもこれらカテーテル留置症例に対する有効率が、BIPM 群で 75.9%、IPM 群で 67.6% と低かったのに対し、今回の試験ではカテーテル留置症例の頻度は BIPM 群で 75 例中 7 例 (9.3%)、IPM 群で 76 例中 8 例 (10.5%) と低く、またカテーテル留置症例に対する有効率が BIPM 群で 100%、IPM 群で 75.0% と、いずれも前回より高かったことが挙げられ、これが今回の有効率が前回より高かった理由の一つと考えられる。今回の試験でカテーテル留置症例の頻度が低く、しかもカテーテル留置症例に対する有効率が高かった理由は、今回の試験ではカテーテル留置症例の場合、尿路に起因する発熱を伴う症例に限定し、また、投薬直前にカテーテルを交換することを条件としたためと思われる。

細菌学的効果も BIPM 群で 95.0%、IPM 群で 94.4% と両群ともに高く、前回の試験における細菌消失率、BIPM 群の 90.2%、IPM 群の 86.3% をいずれも上回

Table 11. Clinical efficacy assessed by the attending physician

Treatment group	No. of patients	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)	Fisher's test	U test
BIPM	75	45(60.0)	28(37.3)		2(2.7)	97.3	NS	p=0.033*
IPM	76	34(44.7)	34(44.7)	5(6.6)	3(3.9)	89.5		

Efficacy rate (%): excellent + good/No. of patients × 100

NS: not significant

*p<0.05

BIPM: biapenem, IPM: imipenem

Table 12. Clinical adverse reactions

Treatment group	Sex	Age (yr)	Type of reaction	Day of appearance	Administration	Treatment	Severity of reaction	Relation to the drug	Incidence (%)	Fisher's test
BIPM	male	73	shock-like symptom	starting	withdrawn	none	moderate	definite	2/92(2.2)	NS
	male	78	rash	3	continued	none	mild	probable		
IPM	male	41	nausea vomiting	4	continued	none	mild	possible	4/90(4.4)	
	male	70	nausea	3	withdrawn	none	moderate	possible		
	female	54	nausea headache	4	withdrawn	none	moderate	possible		
	female	66	rash	2	continued	polaramin	mild	definite		

NS: not significant

BIPM: biapenem, IPM: imipenem

Table 13. Laboratory adverse reactions

Treatment group	Sex	Age (yr)	Items and changes in abnormal values	Relation to the drug	Incidence (%)	Fisher's test
BIPM	male	65	GOT(U/L) : 22→36→21* GPT(U/L) : 25→42→19*	possible possible	13/88 (14.8)	
	male	59	GPT(U/L) : 31→46→32*	possible		
	male	61	Eo(%) : 7.0→8.0→9.1→4.8*	probable		
	male	66	Eo(%) : 4.0→16.0→2.0* GOT(U/L) : 19→49→62* GPT(U/L) : 12→43→58*	probable probable probable		
	male	74	Eo(%) : 6.6→13.4→6.5→5.2* GOT(U/L) : 30→47→34*→26*	probable possible		
	male	66	GOT(U/L) : 31→43→35*→29* GPT(U/L) : 46→65→68*→45*	probable probable		
	male	78	Al-p(IU) : 119→232→167* γ-GTP(U/L) : 35→84→44*	possible possible		
	male	78	LDH(U/L) : 385→678→375*	possible		
	male	63	Eo(%) : 2→6	possible		
	male	56	γ-GTP(U/L) : 50→96→50*	possible		
	female	48	GPT(U/L) : 24→63→61	possible		
	female	74	GPT(U/L) : 13→34→13*	possible		
	IPM	female	64	GPT(U/L) : 27→54→34* γ-GTP(U/L) : 43→61→49*		
male		76	Eo(%) : 2→8	possible		
male		67	GOT(U/L) : 31→47→37* GPT(U/L) : 34→50→47*	possible possible		
male		38	GOT(U/L) : 22→52→24* GPT(U/L) : 49→155→83*	possible possible		
male		78	GOT(U/L) : 21→35→23* GPT(U/L) : 22→57→28* Na(mEq/L) : 136→129→136* K(mEq/L) : 4.1→5.0→4.0* Cl(mEq/L) : 96→89→97*	possible possible possible possible possible		
male		70	Eo(%) : 2.5→11.3→5.0*	probable		
male		69	GOT(U/L) : 30→77→27*	possible		
male		41	Mono(%) : 3.0→11.9→8.7*→9.0* GOT(U/L) : 35→50→34*	possible probable		
male		76	Plt(10 ⁴ /mm ³) : 19.1→11.7→16.9*	possible		
male		57	Eo(%) : 9→12→7*	possible		
male		66	Eo(%) : 6→12→3*	probable		
male		69	Eo(%) : 1→8→5*	possible		
female		46	GOT(U/L) : 23→68→23* GPT(U/L) : 24→64→47* γ-GTP(U/L) : 93→183→107*	probable probable probable		
female		47	GOT(U/L) : 25→69→32→15* GPT(U/L) : 16→108→39→12* Al-p(IU) : 186→503→436→271* γ-GTP(U/L) : 8→68→53→16* LAP(U/L) : 48→111→84 Urobilinogen : ± → - → - *	definite definite definite definite definite definite		
female	50	GOT(U/L) : 28→33→37→21*	possible			

*follow-up results

NS: not significant

BIPM: biapenem, IPM: imipenem

Table 14. Overall safety rating

Treatment group	No. of patients	Safe (%)	Almost safe (%)	Safety slightly doubtful (%)	Not safe	Overall safety rate (%)	Fisher's test
BIPM	90	76 (84.4)	13 (14.4)	1 (1.1)	0	98.9	NS
IPM	89	72 (80.9)	15 (16.9)	2 (2.2)	0	97.8	

Overall safety rate : safe + almost safe / No. of patients × 100

NS: not significant

BIPM: biapenem, IPM: imipenem

Table 15. Clinical value

Treatment group	Score										Total	Unknown	Median	U test ¹
	100-91	90-81	80-71	70-61	60-51	50-41	40-31	30-21	20-11	10-0				
BIPM (%)	42 (55.3)	15 (19.7)	13 (17.1)	3 (3.9)		1 (1.3)			1 (1.3)	1 (1.3)	76	1	93.5	p = 0.027*
IPM (%)	29 (37.2)	20 (25.6)	18 (23.1)	6 (7.7)	1 (1.3)	2 (2.6)	1 (1.3)			1 (1.3)	78	1	87.5	

*p < 0.05

¹ excluded unknown data from statistical analysis

BIPM: biapenem, IPM: imipenem

り、特に IPM 群では 8.1% の差が認められたが、尿中分離細菌に対する MIC₉₀ が、BIPM ではいずれも 6.25 μg/mL と変わらなかったのに対し、IPM の MIC₉₀ は前回の 12.5 μg/mL から今回は 3.13 μg/mL と低下していたことが影響したものと考えられる。

治験担当医師が判定した臨床効果（副次的評価）は、BIPM 群において有意に優れていたが、これは UTI 薬効評価基準（第 3 版）による判定に比べ治験担当医師が判定した臨床効果で著効例の増加が BIPM 群では 7 例、IPM 群では 6 例あり、一方、有効例の減少は BIPM 群で 5 例、IPM 群では 9 例であり、「やや有効」と判定された症例も IPM 群にのみ 5 例認められたためと思われる。このように UTI 薬効評価基準（第 3 版）による判定と、治験担当医師による判定とが食い違った主な理由は、治験担当医師による判定には臨床症状に対する効果が加味されたためと考えられる。

副作用に関しては、両群の自・他覚的副作用の発現率に有意差を認めず、BIPM 群における発現率 2.2% は、前回の比較試験⁹⁾における副作用発現率 1.9%、また一般臨床試験¹²⁾における 1,340 例中の 2.2% とほとんど同程度であった。一方臨床検査の異常値発現頻度においても両群間に有意差を認めず、いずれも軽度かつ一過性の変動であることから、本剤は副作用の少ない、安全な薬剤であると思われた。

有効性と安全性を勘案して治験担当医師が判定した有用性（副次的評価）は、BIPM 群において有意に高かったが、これは治験担当医師が判定した臨床効果が、BIPM 群において有意に優れていた結果を反映したものと考え

られる。これらの成績から、BIPM は IPM/CS 同様、複雑性尿路感染症の治療において有用な薬剤であると判断された。

謝 辞

本治験に参加された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）。

札幌医科大学医学部附属病院: 堀田浩貴

北海道済生会小樽北生病院: 門野雅夫, 竹山 康

王子総合病院: 高木誠次, 佐藤隆志

市立室蘭総合病院: 丸田 浩, 立木 仁

武蔵野赤十字病院: 仁藤 博

東京都立府中病院: 押 正也, 三上耕治, 金子正志,

栗本重陽, 藤村哲也

同愛記念病院: 河村 毅

社会保険埼玉中央病院: 石井泰憲, 金子昌司, 立川隆光,

今田世紀, 中 朗, 遠藤文康,

松本信也

東京慈恵会医科大学附属病院: 小野寺昭一, 清田 浩,

長谷川太郎

東京慈恵会医科大学附属柏病院: 仲田浄治郎, 五十嵐宏

東京慈恵会医科大学附属青戸病院: 大西哲郎, 後藤博一

国家公務員共済組合連合会総合病院東京共済病院:

齋藤 功, 吉田雅彦, 木村 明

東海大学医学部附属病院: 木下英親, 宮北英司,

徳永正俊, 南壮太郎

東海大学医学部附属東京病院: 松下一男, 臼井幸男,

渡辺 聡

東海大学医学部附属大磯病院: 岡田敬司, 増田愛一郎

荻窪病院: 星野英章
 伊豆赤十字病院: 鈴木恵三, 加藤 忍
 藤田保健衛生大学病院: 堀場優樹
 岐阜大学医学部附属病院: 坂 義人, 西野好則
 トヨタ記念病院: 前田真一, 玉木正義
 高山赤十字病院: 篠田育男, 上野一哉
 岐阜県立岐阜病院: 酒井俊助, 竹内敏視, 谷口光宏,
 菟島謙一
 神戸大学医学部附属病院: 荒川創一, 宮崎茂典,
 樋口彰宏
 高砂市民病院: 永田 均, 丸山 聡
 西脇市立西脇病院: 片岡頌雄, 岩本孝弘, 林 晃史
 医療法人新日鐵広畑病院: 藤井 明, 松本弘人
 労働福祉事業団関西労災病院: 島谷 昇, 山崎 浩,
 井上隆朗, 山本博文, 下垣博義
 赤穂市民病院: 井谷 淳, 吉村光司
 兵庫県立柏原病院: 中村一郎
 三木市立三木市民病院: 近藤兼安, 今西 治
 医療法人慈恵会新須磨病院: 原田益善, 中野 康,
 長久裕史
 岡山大学医学部附属病院: 津川昌也, 那須良次
 総合病院岡山市立市民病院: 難波克一
 総合病院津山中央病院: 赤枝輝明, 志田原浩二,
 中山恭樹
 倉敷市立児島市民病院: 小野憲昭
 鳥取市立病院: 早田俊司
 積善会附属十全総合病院: 宇埜 智, 小武家誠,
 森 亮二
 徳島大学医学部附属病院: 黒川泰史
 高松赤十字病院: 沼田 明, 川西泰夫, 山本 明,
 大西智一郎, 小松 歩, 谷本修二,
 小島圭二
 阿南医師会中央病院: 小川 功
 高知医科大学医学部附属病院: 片岡真一, 安田雅春
 医療法人近森会近森病院: 山本志雄, 山崎一郎
 高知県立西南病院: 西川宏志
 九州大学医学部附属病院: 田中正利, 高橋康一
 産業医科大学病院: 佐藤英樹, 濱崎隆志
 原三信病院: 山口秋人, 鷺山和幸, 小松 潔, 濱野克彦,
 武井実根雄, 上野陽一郎, 長藤達生,

尾本和也, 立神勝則, 柴田憲彦, 副島恭子,
 赤坂聡一郎, 道永 成, 明利浩行, 小西高俊,
 岩本秀安, 多田靖弘, 右田敏郎, 小野誠之,
 瀬口博史

労働福祉事業団九州労災病院: 伊東健治

JR 九州病院: 坂本泰樹

国立別府病院: 安増哲生, 矢野秀郎, 津江裕昭

鹿児島大学医学部附属病院: 後藤俊弘, 北川敏博

今給黎総合病院: 川島尚志, 吉本史明, 田中一郎

出水郡医師会立阿久根市民病院: 古賀敬介

佐賀県立病院好生館: 萱島恒善

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) 原 耕平: 新薬シンポジウム L-627. 第41回日本化学療法学会西日本支部総会 (演), 神戸, 1993
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 齋藤 玲, 三浦敏明, 多羅尾史明, 他: 高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 法と bioassay 法による Biapenem の体内動態の解析. *Chemotherapy* 44: 769~775, 1996
- 7) 河田幸道, 出口 隆, 河邊香月, 他 (6施設および関連施設): 複雑性尿路感染症に対する biapenem の臨床用量の検討. *日化療会誌* 47: 852~862, 1999
- 8) 河田幸道, 出口 隆, 熊本悦明, 他 (15施設および関連施設): 複雑性尿路感染症に対する biapenem と imipenem/cilastatin の比較検討. *Chemotherapy* 42: 1368~1384, 1994
- 9) 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
- 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
- 11) 日本化学療法学会: 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. *Chemotherapy* 39: 687, 1994
- 12) 那須 勝: 新薬シンポジウム L-627. 第41回日本化学療法学会西日本支部総会 (演), 神戸, 1993

Comparative study on biapenem and imipenem/cilastatin in complicated urinary tract infections

Yukimichi Kawada¹⁾, Takashi Deguchi¹⁾, Taiji Tsukamoto²⁾, Takaoki Hirose²⁾, Kazuki Kawabe³⁾, Hiroichi Kishi⁴⁾, Yukihiko Ooishi⁵⁾, Nobuo Kawamura⁶⁾, Yorio Naide⁷⁾, Sadao Kamidono⁸⁾, Takashi Matsui⁸⁾, Hiroyuki Ohmori⁹⁾, Hiromi Kumon⁹⁾, Susumu Kagawa¹⁰⁾, Taroh Shuin¹¹⁾, Joichi Kumazawa¹²⁾, Tetsuro Matsumoto¹³⁾, Yoshitada Ohi¹⁴⁾, Kunitomo Watanabe, Naoki Kato¹⁵⁾ and Mitsuyoshi Nakashima¹⁶⁾

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

²⁾Department of Urology, Sapporo Medical University

³⁾Department of Urology, Faculty of Medicine, The University of Tokyo

⁴⁾Department of Urology, International Medical Center of Japan

⁵⁾Department of Urology, The Jikei University School of Medicine

⁶⁾Department of Urology, School of Medicine, Tokai University

⁷⁾Department of Urology, Fujita Health University School of Medicine

⁸⁾Department of Urology, Kobe University School of Medicine

⁹⁾Department of Urology, Okayama University, Medical School

¹⁰⁾Department of Urology, School of Medicine, The University of Tokushima

¹¹⁾Department of Urology, Kochi Medical School

¹²⁾Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyushu University

¹³⁾Department of Urology, University of Occupational and Environmental Health

¹⁴⁾Department of Urology, Faculty of Medicine, Kagoshima University

¹⁵⁾Institute of Anaerobic Bacteriology, Gifu University School of Medicine

¹⁶⁾Department of Pharmacology, Hamamatsu University School of Medicine

To objectively evaluate the clinical value of biapenem (BIPM), a new parenteral carbapenem, in the treatment of complicated urinary tract infections, we performed a prospective, randomized, double-blind comparative study using imipenem/cilastatin (IPM/CS) as a control drug. Patients were randomly assigned to receive either 300 mg b.i.d. of BIPM or 500 mg/500 mg b.i.d. of IPM/CS for 5 days by intravenous drip infusion. All patients were shown to have pyuria of at least 5 WBCs/HPF, bacteriuria of at least 10^4 CFU/mL and an identifiable underlying urinary tract disease. Overall clinical efficacy was evaluated on the basis of criteria proposed by the Japanese UTI Committee as "excellent", "moderate" or "poor". Of the 151 patients evaluated for clinical efficacy, 75 patients received BIPM and 76 received IPM/CS. No significant differences were observed in the background characteristics of the patients between the two treatment groups except that the age distribution was higher in the IPM/CS group than in the BIPM group ($p < 0.15$). Excellent and moderate responses were obtained in 94.7% of the 75 patients in the BIPM group and in 93.4% of the 76 patients in the IPM/CS group. The 90% confidence interval of the difference between the 2 groups was between -6.4 and 8.9%, and the clinical comparability of BIPM to IPM/CS was verified. The overall bacteriological eradication rate was 95.0% of 121 strains in the BIPM group and 94.4% of 124 strains in the IPM/CS group, with no statistically significant difference. Clinical adverse reactions were experienced in 2.2% of the 92 patients in the BIPM group and in 4.4% of the 90 patients in the IPM/CS group. Laboratory adverse reactions were observed in 14.8% of the 88 patients in the BIPM group and in 15.7% of the 89 patients in the IPM/CS group. No statistically significant differences in the incidences of both clinical and laboratory adverse reactions were noted. The clinical value was evaluated as significantly higher in the BIPM group ($p < 0.05$). Based on the results obtained in this study, we concluded that the treatment of complicated urinary tract infections with 300 mg b.i.d. of BIPM is as effective and is tolerated as well as 500 mg/500 mg b.i.d. of IPM/CS.