

Panipenemの細菌学的評価

井上邦雄・浜名洋子・三橋 進
エビゾーム研究所*

新しいカルバペネム系抗生剤panipenem/betamipron(PAPM/BP)の主薬panipenem(PAPM)について、抗菌活性を対照薬剤と比較検討した。

1) PAPMはグラム陽性菌、グラム陰性菌に幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌力を示した。その抗菌力はimipenem(IPM)とほぼ同等で、グラム陰性菌の一部を除き、cefotaxime(CTX), ceftazidime(CAZ), cefuzonam(CZON), flomoxef(FMOX)を上回る優れたものであった。

2) PAPMはセフェム系抗生剤に比べ、短時間に強い殺菌作用を示した。

3) PAPMはcefuroximeの一部を除く各種 β -lactamaseに高い安定性を示し、 β -lactamase産生菌に対してもIPMと同等以上の強い抗菌力を有していた。

4) PAPMはマウス全身感染に対し、CTX, CAZを上回る治療効果を示した。

Key words : Panipenem/betamipron, Panipenem, 注射用カルバペネム, 抗菌活性

Panipenem/betamipron (PAPM/BP) は三共株式会社で開発されたカルバペネム系の抗生剤で、主薬panipenem (PAPM) と、その腎皮質内移行を抑制するbetamipron (BP) とを等量配合したものである¹⁾(Fig. 1)。今回、PAPMの有効性を評価する目的で、抗菌力(MIC)、殺菌作用、 β -lactamaseに対する作用および感染治療効果などを既存の β -ラクタム剤と比較検討したので報告する。

1. 実験材料および方法

1. 使用薬剤

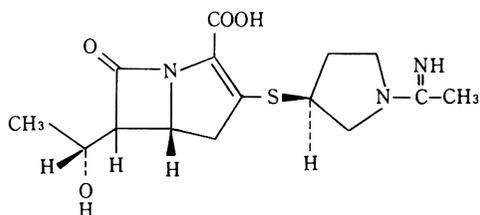
PAPMは三共から、対照に用いたimipenem(IPM), cefotaxime(CTX), ceftazidime(CAZ), cefuzonam(CZON), flomoxef(FMOX)はそれぞれ万有製薬、ヘキスト・ジャパン、新日本実業、日本レダリー、塩野義製薬から分与を受けた。また、penicillin G(PCG), cephaloridine(CER), ceftaxitin(CFX)は市販製剤を用いた。

2. 使用菌株

日本化学療法学会規定の標準菌株²⁾、各種臨床分離菌株、 β -lactamase産生菌株および感染菌株は、いずれもエビゾーム研究所保存のものを供試した。なお、臨床分離菌株は、主に1985~1987年に本邦各地の医療施設で分離され、当研究所に分与を受けたものである。

3. 使用培地と最小発育阻止濃度測定法

panipenem



(5R,6S)-3[(S)-1-(acetimidoylpyrrolidin-3-yl)thio]-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-ene-carboxylic acid

betamipron

N-benzoyl- β -alanine

Fig. 1. Chemical structure of panipenem and betamipron

使用培地は供試菌種によって異なるため、Table 1に一括して表示した。最小発育阻止濃度(MIC)測定は日本化学療法学会規定の感受性測定法³⁾ならびに嫌気性

Table 1. Various media used for determination of antibacterial activity

Medium	Organism
For preculture	
BHIB	<i>Streptococcus pyogenes</i>
BHIB + 5% horse blood	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
GCA + 1% haemoglobin(Difco) + 1% Iso Vitalex(BBL)	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
STB + 0.4% KNO ₃	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
BHIB + 5% Fildes Enrichment(Difco)	<i>Haemophilus influenzae</i>
GAMB	Anaerobes
STB	Other organisms
For MIC determination	
BHIA	<i>Streptococcus pyogenes</i>
SDA-N + 5% horse blood	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
GCA + 1% haemoglobin(Difco) + 1% Iso Vitalex(BBL)	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
SDA-N + 5% Fildes Enrichment(Difco)	<i>Haemophilus influenzae</i>
GAMA	Anaerobes
SDA-N	Other organisms

Abbreviations: BHIB, brain heart infusion broth(Difco); GCA, GC agar base(Difco); STB, sensitivity test broth(Nissui); GAMB, GAM broth(Nissui); BHIA, brain heart infusion agar(Difco); SDA-N, sensitivity test agar-N; GAMA, GAM agar (Nissui).

菌感受性測定法⁴⁾に準拠して実施した。接種用菌液調製にはbuffered saline with gelatin液 (BSG) を用いた。*Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus influenzae*にはロウソク培養を行った。

4. 殺菌作用

1) 最小殺菌濃度 (MBC) の測定

まず, sensitivity test broth (STB) で前培養した試験菌を新鮮STBで適宜希釈し, 2倍希釈系列の薬剤含有STBに菌量が $10^3 \sim 10^5$ CFU/mlレベルとなるよう接種した。それぞれを37°C, 18時間培養後, 濁度変化の認められない最小濃度 (MIC) を測定した。さらに, MIC以上の菌液を薬剤非含有sensitivity test agar平板上に約5 μ l塗抹, 培養し, コロニー形成の認められない最小濃度をMBCとして判定した。

2) 増殖曲線に及ぼす影響

試験菌をSTBで前培養し, これを新鮮STBで適宜希釈後, 37°Cで振盪培養を行い, 2時間後の約 5×10^5 CFU/mlに達した時点で薬剤を添加した。さらに振盪培養を継続し, 2, 4, 6, 24時間後に菌液を分取して, 生菌数を測定した。

5. β -lactamaseに対する作用

1) β -lactamase産生菌に対する抗菌力

酵素学的性質の明らかにされた各種 β -lactamase産生菌⁵⁾を用い, 前記の感受性測定法³⁾によって抗菌力を検討した。

2) β -lactamase安定性

すべての β -lactamaseは当研究所に保存中の精製標品⁶⁾を適宜希釈して用いた。各薬剤 (100 μ M) の β -

lactamaseによる加水分解速度はspectrophotometric assay⁶⁾により30°Cで測定し, β -lactamase安定性はpenicillinase(PCase)に対してはPCGの, cephalosporinase (CSase) およびcefuroximase (CXase) に対してはCERの, 各々 V_{max} を100とした相対加水分解速度で表わした。

3) β -lactamase阻害作用

被験薬剤の β -lactamase阻害活性は, PCGまたはCERの100 μ Mを基質とした時に, β -lactamaseの加水分解反応に対する薬剤の阻害定数 (K_i , μ M) をLineweaver-Burk⁷⁾の式から算出した。

4) β -lactamase誘導産生性

試験菌はbrain heart infusion broth (BHIB) で前培養し, 新鮮BHIBに5%移植して37°Cで振盪培養した。2時間後, 各薬剤を1/16~4MICとなるよう添加し, さらに2時間振盪培養を継続した。菌体を冷却下に遠心集菌し, 菌塊をリン酸緩衝液で1回洗浄したのち, 同緩衝液に再浮遊した。浮遊菌体を超音波破碎し, その遠心 (13000g \times 30min) 上清を酵素画分として用いた。産生された β -lactamaseはCERを基質としたspectrophotometric assay⁶⁾で測定し, 薬剤の β -lactamase誘導産生性は単位蛋白質質量当たりの活性 (units/mg of protein) で表わした。

6. マウス全身感染治療効果

試験菌はheart infusion agar (HIA) で37°C, 20時間培養後, コロニーをかきとってBSGに浮遊, 適宜希釈し, 10~40LD₅₀に相当する菌量を一群10匹のSTD: ddY系雄性マウス (20 \pm 1g) に腹腔内接種した。なお,

Staphylococcus aureus Smithの感染にはムチン（明治製菓）を5%となるよう添加した。各薬剤は滅菌蒸留水で溶解し、菌液接種直後に1回皮下投与した。感染4日後の生存率から、ED₅₀値および95%信頼限界をプロビット法により算出した。

II. 実験成績

1. 抗菌スペクトル

PAPMの標準菌株に対する抗菌力をIPM, CTX, CAZ, CZON, FMOXと比較し、Table 2に示した。

PAPMは*S. aureus*, *Streptococcus pyogenes*に $\leq 0.006 \sim 0.025 \mu\text{g/ml}$, *Escherichia coli*から*Providencia rettgeri* (*Proteus mirabilis*を除く)に至る腸内細菌に $0.05 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$ のMIC値を示し、強い抗菌力が認められた。また、*Pseudomonas aeruginosa* (PAO1株を除く)にもMIC値 $1.56 \mu\text{g/ml}$ と良好な抗菌力を示した。PAPMはグラム陽性菌からグラム陰性菌に至る幅広い抗菌スペクトルを有し、その抗菌力はIPMを上回るかあるいは同等であり、またセフェム系抗生剤としてはグラム陽性菌に対して上回る優れたものであった。

2. 臨床分離菌株に対する抗菌力

各種臨床分離菌株に対するPAPMおよび対照薬剤の抗菌力を、MIC range, MIC₅₀, MIC₉₀でTable 3に示した。

S. aureus 100株に対してPAPMは $0.025 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ のMIC分布を示した。そのMIC₅₀, MIC₉₀値は $0.05, 25 \mu\text{g/ml}$ でIPMと同等、セフェム系4薬剤を上回る良好なものであった。

Staphylococcus epidermidis 77株に対してPAPMは $\leq 0.006 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ のMIC分布を示し、MIC₉₀値は $1.56 \mu\text{g/ml}$ と、被験薬剤中で最も優れた抗菌力を有していた。

S. pyogenes 96株をPAPMはすべて $\leq 0.006 \mu\text{g/ml}$ で発育阻止し、IPM同様、非常に強い抗菌力が認められた。セフェム系4薬剤も強い抗菌力を示したが、PAPMには及ばなかった。

Streptococcus pneumoniae 41株に対してPAPMは $\leq 0.006 \sim 0.013 \mu\text{g/ml}$ のMIC分布を示し、IPM同様、非常に強い抗菌力が認められた。セフェム系4薬剤ではCZONが優れていたが、PAPMには及ばなかった。

Enterococcus faecalis 102株に対してPAPMは $0.20 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ の幅広いMIC分布を示したが、MIC₉₀値

Table 2. Antibacterial activity of panipenem against standard strains

Standard strains	MIC($\mu\text{g/ml}$) ^{a)}					
	panipenem	imipenem	cefotaxime	ceftazidime	cefuzonam	flomoxef
<i>Staphylococcus aureus</i> FDA 209P JC-1	0.025	0.013	3.13	12.5	0.78	0.39
<i>Staphylococcus aureus</i> Terajima	≤ 0.006	≤ 0.006	1.56	1.56	0.20	0.10
<i>Staphylococcus aureus</i> MS353	0.025	0.013	0.78	6.25	0.39	0.20
<i>Streptococcus pyogenes</i> Cook	≤ 0.006	≤ 0.006	0.025	0.20	0.013	0.10
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC6633	0.013	0.013	0.39	6.25	0.39	0.20
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC9341	0.013	0.013	0.025	0.39	≤ 0.006	0.05
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	0.10	0.10	0.05	0.10	0.10	0.05
<i>Escherichia coli</i> K-12 C600	0.39	1.56	0.05	0.10	0.05	0.05
<i>Salmonella enteritidis</i> G14	0.10	0.78	0.013	0.05	≤ 0.006	0.025
<i>Salmonella paratyphi</i> 1015	0.39	0.39	≤ 0.006	0.025	≤ 0.006	0.05
<i>Salmonella schottmuelleri</i> 8006	0.39	0.39	0.05	0.10	0.05	0.025
<i>Salmonella typhimurium</i> IID971	0.20	0.20	0.05	0.10	0.05	0.025
<i>Salmonella typhi</i> 901	0.05	0.05	0.05	0.05	0.10	0.025
<i>Klebsiella pneumoniae</i> PCI-602	0.10	0.10	≤ 0.006	0.025	≤ 0.006	0.025
<i>Enterobacter cloacae</i> 963	0.20	0.39	0.10	0.20	0.20	6.25
<i>Enterobacter aerogenes</i> ATCC13048	0.20	1.56	0.10	0.20	0.20	25
<i>Serratia marcescens</i> IAM1184	0.78	1.56	0.05	0.05	0.20	0.39
<i>Proteus vulgaris</i> OX-19	0.05	0.05	≤ 0.006	0.025	≤ 0.006	0.39
<i>Proteus vulgaris</i> HX-19	0.39	3.13	≤ 0.006	0.025	≤ 0.006	0.39
<i>Proteus mirabilis</i> IFO3849	3.13	3.13	0.05	0.05	0.20	0.20
<i>Morganella morganii</i> IFO3848	0.39	0.78	≤ 0.006	0.025	≤ 0.006	0.39
<i>Providencia rettgeri</i> IFO3850	0.39	0.39	≤ 0.006	0.025	≤ 0.006	0.05
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IFO3445	1.56	0.39	6.25	0.78	12.5	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC10490	1.56	0.78	1.56	0.20	3.13	50
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> PAO1	25	12.5	12.5	1.56	25	>100

a) MICs were determined by two-fold serial agar(STD-N) dilution method with 1 loopful inoculation of bacterial suspension at 10^6 CFU/ml.

Table 3. Antibacterial activity of panipenem against clinical isolates

Organism (No. of strains)	Antibiotic	MIC($\mu\text{g}/\text{ml}$) ^{a)}		
		range	50%	90%
<i>Staphylococcus aureus</i> (100)	panipenem	0.025 ~ 50	0.05	25
	imipenem	0.013 ~ 100	0.05	25
	cefotaxime	1.56 ~ >100	3.13	>100
	ceftazidime	6.25 ~ >100	12.5	>100
	cefuzonam	0.39 ~ 100	0.78	100
	flomoxef	0.20 ~ >100	0.78	50
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (77)	panipenem	\leq 0.006 ~ 50	0.10	1.56
	imipenem	\leq 0.006 ~ 50	0.10	6.25
	cefotaxime	0.10 ~ >100	3.13	12.5
	ceftazidime	1.56 ~ >100	12.5	50
	cefuzonam	0.05 ~ 50	0.78	3.13
	flomoxef	0.10 ~ 50	1.56	6.25
<i>Streptococcus pyogenes</i> (96)	panipenem	\leq 0.006	\leq 0.006	\leq 0.006
	imipenem	\leq 0.006	\leq 0.006	\leq 0.006
	cefotaxime	\leq 0.006 ~ 0.025	0.013	0.013
	ceftazidime	0.05 ~ 0.20	0.10	0.20
	cefuzonam	\leq 0.006 ~ 0.013	\leq 0.006	\leq 0.006
	flomoxef	0.025 ~ 0.20	0.10	0.20
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (41)	panipenem	\leq 0.006 ~ 0.013	\leq 0.006	\leq 0.006
	imipenem	\leq 0.006 ~ 0.013	\leq 0.006	\leq 0.006
	cefotaxime	\leq 0.006 ~ 0.05	0.013	0.025
	ceftazidime	0.10 ~ 1.56	0.20	0.78
	cefuzonam	\leq 0.006 ~ 0.025	\leq 0.006	0.013
	flomoxef	0.10 ~ 0.39	0.20	0.20
<i>Enterococcus faecalis</i> (102)	panipenem	0.20 ~ 100	0.78	0.78
	imipenem	0.39 ~ 50	0.78	0.78
	cefotaxime	0.78 ~ >100	6.25	<100
	ceftazidime	12.5 ~ >100	100	>100
	cefuzonam	0.39 ~ >100	3.13	25
	flomoxef	25 ~ >100	100	100
<i>Enterococcus faecium</i> (25)	panipenem	3.13 ~ >100	>100	>100
	imipenem	3.13 ~ >100	>100	>100
	cefotaxime	>100	>100	>100
	ceftazidime	>100	>100	>100
	cefuzonam	>100	>100	>100
	flomoxef	25 ~ >100	>100	>100
<i>Clostridium difficile</i> (26)	panipenem	1.56 ~ 12.5	1.56	6.25
	imipenem	3.13 ~ 12.5	3.13	6.25
	cefotaxime	50 ~ >100	50	100
	ceftazidime	25 ~ 100	100	100
	cefuzonam	25 ~ >100	50	100
	flomoxef	3.13 ~ 25	3.13	6.25
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> (22)	panipenem	0.39 ~ 6.25	1.56	3.13
	imipenem	0.78 ~ 6.25	3.13	6.25
	cefotaxime	\leq 0.006 ~ 0.05	\leq 0.006	0.025
	ceftazidime	\leq 0.006 ~ 0.20	0.05	0.10
	cefuzonam	\leq 0.006 ~ 0.05	0.013	0.05
	flomoxef	0.10 ~ 1.56	0.39	1.56

Table 3. (continued-1)

Organism (No. of strains)	Antibiotic	MIC($\mu\text{g/ml}$) ^{a)}			
		range	50%	90%	
<i>Branhamella catarrhalis</i> (38)	panipenem	$\leq 0.006 \sim$	0.05	0.013	0.025
	imipenem	$\leq 0.006 \sim$	0.10	0.025	0.05
	cefotaxime	0.025 \sim	0.39	0.10	0.39
	ceftazidime	0.013 \sim	0.10	0.05	0.10
	cefuzonam	0.05 \sim	0.78	0.20	0.78
	flomoxef	0.013 \sim	0.39	0.05	0.39
<i>Escherichia coli</i> (104)	panipenem	0.05 \sim	0.20	0.10	0.10
	imipenem	0.05 \sim	0.20	0.10	0.20
	cefotaxime	0.013 \sim	0.39	0.05	0.10
	ceftazidime	0.025 \sim	0.78	0.10	0.20
	cefuzonam	0.013 \sim	0.78	0.10	0.20
	flomoxef	0.025 \sim	0.39	0.05	0.10
<i>Citrobacter freundii</i> (95)	panipenem	0.05 \sim	6.25	0.20	0.39
	imipenem	0.10 \sim	1.56	0.39	0.39
	cefotaxime	0.05 \sim	>100	0.20	50
	ceftazidime	0.05 \sim	>100	0.39	100
	cefuzonam	0.05 \sim	>100	0.20	50
	flomoxef	0.025 \sim	>100	3.13	>100
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (104)	panipenem	0.05 \sim	0.78	0.10	0.10
	imipenem	0.05 \sim	0.39	0.10	0.20
	cefotaxime	$\leq 0.006 \sim$	0.39	0.05	0.05
	ceftazidime	0.025 \sim	6.25	0.10	0.20
	cefuzonam	0.013 \sim	0.78	0.10	0.10
	flomoxef	0.025 \sim	0.39	0.05	0.05
<i>Klebsiella oxytoca</i> (104)	panipenem	0.10 \sim	1.56	0.20	0.20
	imipenem	0.05 \sim	1.56	0.10	0.20
	cefotaxime	$\leq 0.006 \sim$	0.39	0.025	0.05
	ceftazidime	0.013 \sim	0.39	0.05	0.20
	cefuzonam	$\leq 0.006 \sim$	0.39	0.05	0.10
	flomoxef	0.025 \sim	12.5	0.05	0.05
<i>Enterobacter cloacae</i> (104)	panipenem	0.05 \sim	0.78	0.20	0.39
	imipenem	0.05 \sim	1.56	0.20	0.39
	cefotaxime	0.025 \sim	>100	0.39	>100
	ceftazidime	0.05 \sim	100	0.39	50
	cefuzonam	0.05 \sim	>100	0.39	50
	flomoxef	0.05 \sim	>100	50	>100
<i>Serratia marcescens</i> (104)	panipenem	0.20 \sim	25	0.39	12.5
	imipenem	0.20 \sim	12.5	0.39	6.25
	cefotaxime	0.10 \sim	>100	3.13	>100
	ceftazidime	0.05 \sim	>100	0.78	>100
	cefuzonam	0.10 \sim	>100	1.56	>100
	flomoxef	0.39 \sim	>100	3.13	>100
<i>Proteus vulgaris</i> (101)	panipenem	0.10 \sim	3.13	0.78	1.56
	imipenem	0.10 \sim	6.25	1.56	3.13
	cefotaxime	$\leq 0.006 \sim$	25	0.10	0.78
	ceftazidime	0.025 \sim	0.78	0.05	0.20
	cefuzonam	$\leq 0.006 \sim$	25	0.20	0.39
	flomoxef	0.10 \sim	25	0.39	0.39

Table 3. (continued-2)

Organism (No. of strains)	Antibiotic	MIC(μ g/ml) ^{a)}		
		range	50%	90%
<i>Proteus mirabilis</i> (103)	panipenem	0.05 ~ 1.56	0.78	1.56
	imipenem	0.05 ~ 3.13	0.78	1.56
	cefotaxime	≤ 0.006 ~ 0.10	0.025	0.05
	ceftazidime	0.025 ~ 0.39	0.05	0.10
	cefuzonam	≤ 0.006 ~ 0.78	0.10	0.20
	flomoxef	0.10 ~ 1.56	0.20	0.20
<i>Morganella morganii</i> (127)	panipenem	0.05 ~ 1.56	0.78	1.56
	imipenem	0.10 ~ 6.25	3.13	3.13
	cefotaxime	≤ 0.006 ~ 100	0.20	3.13
	ceftazidime	≤ 0.006 ~ 100	0.10	1.56
	cefuzonam	≤ 0.006 ~ 12.5	0.05	1.56
	flomoxef	0.10 ~ 100	1.56	3.13
<i>Providencia rettgeri</i> (48)	panipenem	0.10 ~ 1.56	0.39	0.78
	imipenem	0.20 ~ 1.56	0.39	0.78
	cefotaxime	≤ 0.006 ~ 1.56	0.013	0.10
	ceftazidime	≤ 0.006 ~ 3.13	0.10	0.39
	cefuzonam	≤ 0.006 ~ 6.25	0.025	0.39
	flomoxef	0.025 ~ 1.56	0.05	0.78
<i>Providencia stuartii</i> (74)	panipenem	0.025 ~ 3.13	0.39	0.78
	imipenem	0.05 ~ 3.13	0.78	1.56
	cefotaxime	≤ 0.006 ~ 0.78	0.05	0.20
	ceftazidime	0.05 ~ 0.78	0.10	0.39
	cefuzonam	≤ 0.006 ~ 1.56	0.10	0.39
	flomoxef	0.025 ~ 0.39	0.10	0.20
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (100)	panipenem	0.78 ~ 50	6.25	25
	imipenem	0.20 ~ 6.25	1.56	3.13
	cefotaxime	0.78 ~ >100	12.5	>100
	ceftazidime	0.20 ~ 100	1.56	25
	cefuzonam	1.56 ~ >100	25	>100
	flomoxef	>100	>100	>100
<i>Pseudomonas cepacia</i> (30)	panipenem	0.78 ~ 12.5	12.5	12.5
	imipenem	0.39 ~ 6.25	3.13	6.25
	cefotaxime	0.78 ~ 12.5	6.25	12.5
	ceftazidime	0.39 ~ 6.25	1.56	3.13
	cefuzonam	1.56 ~ 12.5	6.25	12.5
	flomoxef	6.25 ~ >100	50	100
<i>Xanthomonas maltophilia</i> (49)	panipenem	50 ~ >100	>100	>100
	imipenem	25 ~ >100	>100	>100
	cefotaxime	6.25 ~ >100	100	>100
	ceftazidime	1.56 ~ >100	50	>100
	cefuzonam	3.13 ~ >100	100	100
	flomoxef	12.5 ~ >100	>100	>100
<i>Haemophilus influenzae</i> (90)	panipenem	0.05 ~ 100	0.20	1.56
	imipenem	0.10 ~ 6.25	0.39	3.13
	cefotaxime	≤ 0.006 ~ 0.39	0.013	0.025
	ceftazidime	0.025 ~ 0.78	0.10	0.10
	cefuzonam	≤ 0.006 ~ 0.025	≤ 0.006	0.013
	flomoxef	0.20 ~ 1.56	0.39	0.78

Table 3. (continued-3)

Organism (No. of strains)	Antibiotic	MIC($\mu\text{g/ml}$) ^{a)}		
		range	50%	90%
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> (35)	panipenem	0.05 ~ 0.78	0.10	0.39
	imipenem	0.05 ~ 0.20	0.20	0.20
	cefotaxime	6.25 ~ >100	12.5	50
	ceftazidime	3.13 ~ 25	6.25	12.5
	cefuzonam	12.5 ~ 100	25	100
	flomoxef	12.5 ~ >100	50	>100
<i>Bacteroides fragilis</i> (35)	panipenem	0.05 ~ 25	0.20	1.56
	imipenem	0.025 ~ 12.5	0.10	1.56
	cefotaxime	0.20 ~ >100	6.25	100
	ceftazidime	3.13 ~ >100	50	>100
	cefuzonam	1.56 ~ >100	6.25	100
	flomoxef	0.39 ~ 50	3.13	12.5

a) MIC determination was made by the same method as that in Table 2 footnote¹⁾.

は0.78 $\mu\text{g/ml}$ でIPM同様、ほとんどの株に強い抗菌力を有していた。セフェム系4薬剤はMIC₉₀値が25~>100 $\mu\text{g/ml}$ と、PAPMよりかなり劣っていた。

Enterococcus faecium 25株は被験薬剤に感受性が低く、PAPMも一部の菌株を除き抗菌力が達していなかった。

Clostridium difficile 26株に対するPAPMのMIC分布は1.56~12.5 $\mu\text{g/ml}$ で、IPMやFMOX同様、中等度の抗菌力にとどまった。他のセフェム系抗生剤は抗菌力をほとんど有していなかった。

N. gonorrhoeae 22株に対し、PAPMはMIC₉₀値で3.13 $\mu\text{g/ml}$ と、中等度ながらIPMよりも1管程度良好な抗菌力を示したが、セフェム系4薬剤には及ばなかった。

Branhamella catarrhalis 38株をPAPMは $\leq 0.006\sim 0.05\mu\text{g/ml}$ で発育阻止し、非常に強い抗菌力が認められた。対照薬剤も強い抗菌力を有していたが、PAPMには及ばなかった。

E. coli 104株に対してPAPMは0.05~0.20 $\mu\text{g/ml}$ のMIC分布を示し、対照薬剤とほぼ同等の優れた抗菌力が認められた。

Citrobacter freundii 95株に対し、PAPMはMIC₉₀値が0.39 $\mu\text{g/ml}$ と強い抗菌力が認められ、IPMとほぼ同等であった。セフェム系4薬剤は一部の菌株に抗菌力を示さず、MIC₉₀値で50~>100 $\mu\text{g/ml}$ とPAPMよりかなり劣っていた。

Klebsiella pneumoniae 104株に対してPAPMはMIC₉₀値が0.10 $\mu\text{g/ml}$ と、対照薬剤同様に強い抗菌力が認められた。

Klebsiella oxytoca 104株に対してもPAPMはMIC₉₀値が0.20 $\mu\text{g/ml}$ と、対照薬剤同様に強い抗菌力が認めら

れた。

Enterobacter cloacae 104株に対し、PAPMのMIC₉₀値は0.39 $\mu\text{g/ml}$ で、IPMとほぼ同等の強い抗菌力が認められた。セフェム系4薬剤は一部の菌株に抗菌力を示さず、MIC₉₀値は50~>100 $\mu\text{g/ml}$ と、PAPMよりかなり劣っていた。

Serratia marcescens 104株に対するPAPMのMIC分布は0.20~25 $\mu\text{g/ml}$ 、MIC₅₀、MIC₉₀値は0.39、12.5 $\mu\text{g/ml}$ で、IPM同様、一部の菌株を除き良好な抗菌力を有していた。他方、セフェム系4薬剤はMIC₉₀値が>100 $\mu\text{g/ml}$ と、PAPMよりかなり劣る成績であった。

Proteus vulgaris 101株に対してPAPMは1.56 $\mu\text{g/ml}$ のMIC₉₀値を示し、IPMより1管良好な抗菌力を有していた。セフェム系4薬剤はMIC₉₀値で0.20~0.78 $\mu\text{g/ml}$ とPAPMより優れていた。

P. mirabilis 103株に対し、PAPMのMIC₉₀値は1.56 $\mu\text{g/ml}$ で、IPMと同等の良好な抗菌力を示した。セフェム系4薬剤はMIC₉₀値が0.05~0.20 $\mu\text{g/ml}$ とPAPMよりも優れていた。

Morganella morganii 127株に対してもPAPMは1.56 $\mu\text{g/ml}$ のMIC₉₀値を示し、IPMよりも1管良好な抗菌力を有していた。セフェム系4薬剤はMIC₉₀値でPAPMと同等か1管下回る程度の比較的良好的なものであったが、一部の菌株にはMIC値12.5~100 $\mu\text{g/ml}$ と、抗菌力が十分に達していなかった。

P. rettgeri 48株に対してPAPMは0.78 $\mu\text{g/ml}$ のMIC₉₀値を示し、IPMと同等の強い抗菌力が認められた。セフェム系4薬剤は0.10~0.78 $\mu\text{g/ml}$ のMIC₉₀値を示し、PAPMと同等以上の抗菌力を有していた。

Providencia stuartii 74株に対してもPAPMは0.78

$\mu\text{g/ml}$ のMIC₉₀値を示し、IPMよりも1管強い抗菌力が認められた。セフェム系4薬剤は0.20~0.39 $\mu\text{g/ml}$ のMIC₉₀値を示し、PAPMよりも優れた抗菌力を有していた。

P. aeruginosa 100株に対してPAPMは0.78~50 $\mu\text{g/ml}$ のMIC分布を示し、一部の菌株には良好な抗菌力を有していたが、MIC₅₀、MIC₉₀値は6.25, 25 $\mu\text{g/ml}$ とIPMに2~3管及ばない成績であった。セフェム系薬剤ではCAZが良好であったが、MIC₉₀値は25 $\mu\text{g/ml}$ となり、PAPMと同等であった。

Pseudomonas cepacia 30株に対してPAPMは0.78~12.5 $\mu\text{g/ml}$ のMIC分布を示し、一部の菌株には良好な抗菌力を有していたが、IPM、CAZに1管程度及ばなかった。CTX、CZON、FMOXはPAPMと同等以下の成績であった。

Xanthomonas maltophilia 49株に対しては、各薬剤ともほとんど抗菌力が達していなかった。

H. influenzae 90株に対し、PAPMはMIC₉₀値で1.56 $\mu\text{g/ml}$ と、IPMよりも1管良好な抗菌力が認められた。セフェム系4薬剤はPAPMよりもさらに優れた抗菌力を有していた。

Acinetobacter calcoaceticus 35株に対してPAPMは0.39 $\mu\text{g/ml}$ のMIC₉₀値を示し、IPMには1管程度及ばないものの強い抗菌力が認められた。セフェム系4薬剤はMIC₅₀値が6.25~50 $\mu\text{g/ml}$ と、PAPMよりもかなり劣った成績であった。

Bacteroides fragilis 35株に対し、PAPMは0.025~25 $\mu\text{g/ml}$ のMIC分布を示し、MIC₉₀値で、1.56 $\mu\text{g/ml}$ とIPMに1管程度及ばないものの、良好な抗菌力を有していた。セフェム系4薬剤のMIC₉₀値は12.5~>100 $\mu\text{g/ml}$

で、PAPMよりもかなり劣った成績であった。

3. 殺菌作用

1) MBCとMIC

S. aureus Smith, *E. coli* ML4707, *K. pneumoniae* GN6445に対するPAPMおよび対照薬剤のMIC(液体培地)、MBCをTable 4に示した。

PAPM、IPMは接種菌量が10³CFU/mlレベルの場合、MBCとMICの比(MBC/MIC)は各々1~4、2であったが、10⁴、10⁵CFU/ml接種では8~32、4~64へと上昇がみられた。他方、CAZ、FMOXのMBC/MICは10³~10⁵CFU/mlに亘って、各々1~4、1~8にとどまっていた。

2) 増殖曲線に及ぼす影響

上記3菌株の増殖曲線に及ぼすPAPMの影響をIPM、CAZ、FMOXと比較し、Fig. 2~Fig. 4に示した。

S. aureus Smithに対し、PAPM、IPMは2MIC以上、FMOXは1MIC以上の添加で強力な殺菌作用が4時間目まで継続したが、それ以降6時間目に亘っては生菌数の減少がみられなかった。PAPMの4MIC、FMOXの2、4MIC添加の場合のみ24時間後まで増殖を抑制した。

E. coli ML4707に対し、PAPM、IPMは1~4MIC添加で短時間に強い殺菌作用を示し、6時間目まで継続した。他方、CAZ、FMOXは2および4MIC添加で6時間目まで経時的な殺菌作用を示したものの、1MIC添加では4時間目以降、生菌数の増大を許した。殺菌作用が24時間後まで継続したのは、PAPM、FMOXの4MIC添加の場合のみであった。

K. pneumoniae GN6445に対して、PAPM、IPM、FMOXは1MIC以上、CAZは4MIC添加で短時間に強

Table 4. Bactericidal activity(MBC/MIC)^{a)} of panipenem

Organism	Inoculum size ^{b)} (CFU/ml)	panipenem	imipenem	ceftazidime	flomoxef
		MBC/MIC	MBC/MIC	MBC/MIC	MBC/MIC
<i>Staphylococcus aureus</i> Smith	8.1×10 ³	0.05/0.025	0.025/0.012	— / —	0.39/0.39
	8.1×10 ⁴	0.20/0.025	0.025/0.012	— / —	0.39/0.39
	8.1×10 ⁵	0.78/0.025	0.78 /0.012	— / —	1.56/0.39
<i>Escherichia coli</i> ML4707	8.6×10 ³	0.39/0.10	0.20 /0.10	0.10/0.10	0.20/0.05
	8.6×10 ⁴	0.78/0.10	0.78 /0.10	0.39/0.10	0.20/0.10
	8.6×10 ⁵	1.56/0.20	0.78 /0.20	0.39/0.20	0.78/0.10
<i>Klebsiella pneumoniae</i> GN6445	6.0×10 ³	0.10/0.10	0.20 /0.10	0.10/0.10	0.05/0.05
	6.0×10 ⁴	1.56/0.10	0.39 /0.20	0.20/0.20	0.10/0.10
	6.0×10 ⁵	1.56/0.20	1.56 /0.20	0.39/0.39	3.13/1.56

a) MIC was determined by two-fold serial dilution method with STB, and then MBC was determined by loop transfer method onto drug-free agar plate.

b) Final cell number to be inoculated.

— : Not tested.

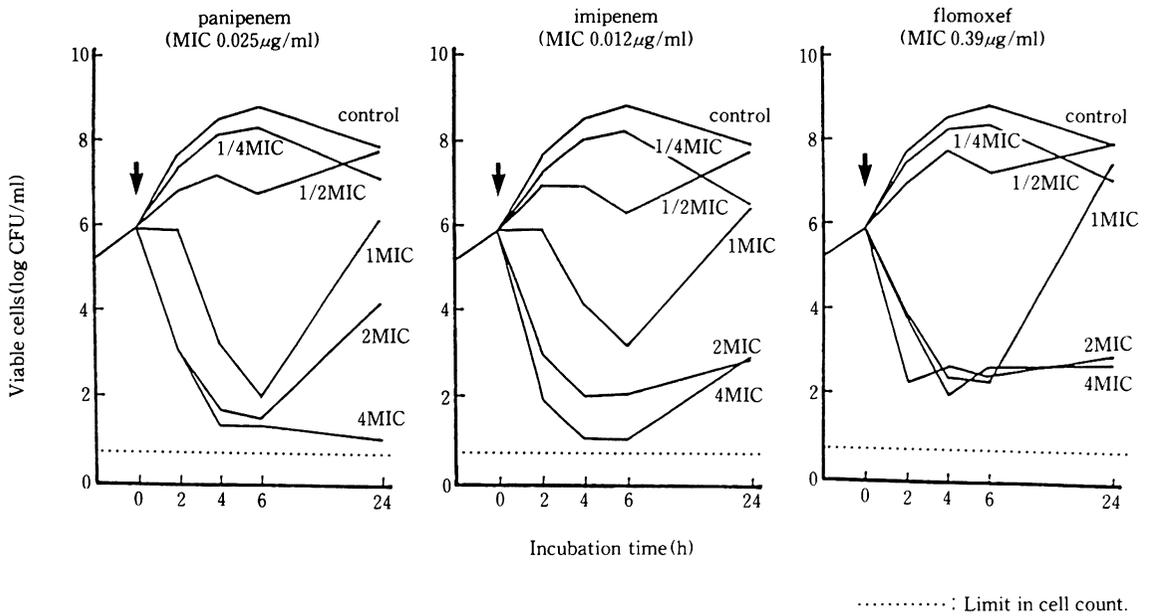


Fig. 2. Bactericidal activity of panipenem against *Staphylococcus aureus* Smith

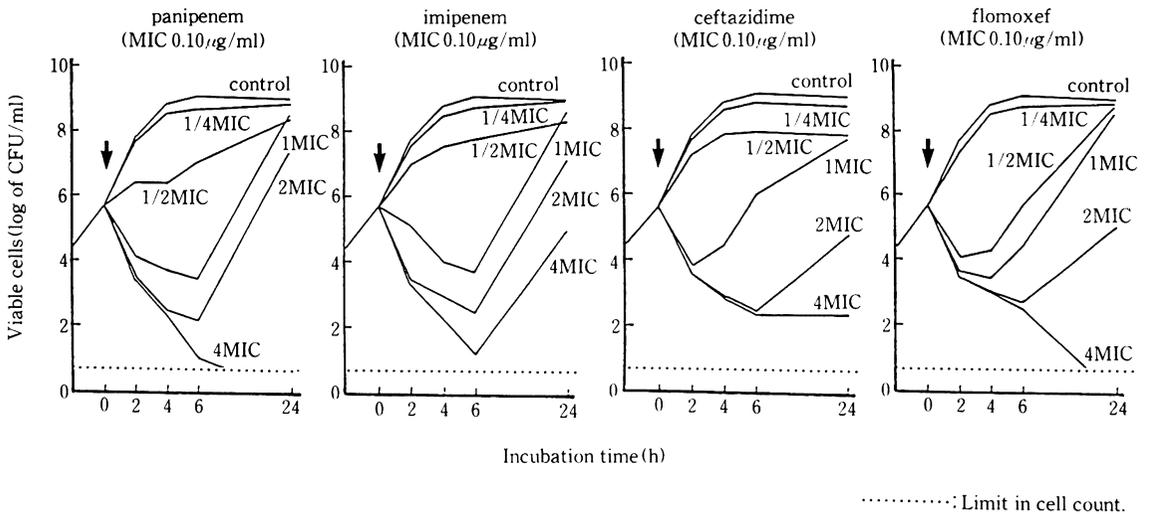


Fig. 3. Bactericidal activity panipenem against *Escherichia coli* ML 4707

い殺菌作用を示し、6時間目まで継続した。また、FMOXを除く3薬剤は4MIC添加の場合、24時間後まで再増殖を抑制した。

4. β -lactamaseに対する作用

1) β -lactamase産生菌に対する抗菌力

PAPMと対照薬剤の各種 β -lactamase産生菌に対する抗菌力をTable 5に示した。PAPMは*X. maltophilia*

GN12873のほか、グラム陰性桿菌の一部を除く多くの β -lactamase産生菌に対して、MIC値0.025~0.78 μ g/mlの強い抗菌力を示した。PAPMの抗菌力はIPMやCAZと同等以上の優れたものであった。また、FMOXと比較すると、PAPMはPCase産生plasmidを組み込んだ各菌株に対してやや及ばなかったが、CSase, CXaseを産生するグラム陰性桿菌の多くに対してはより良好

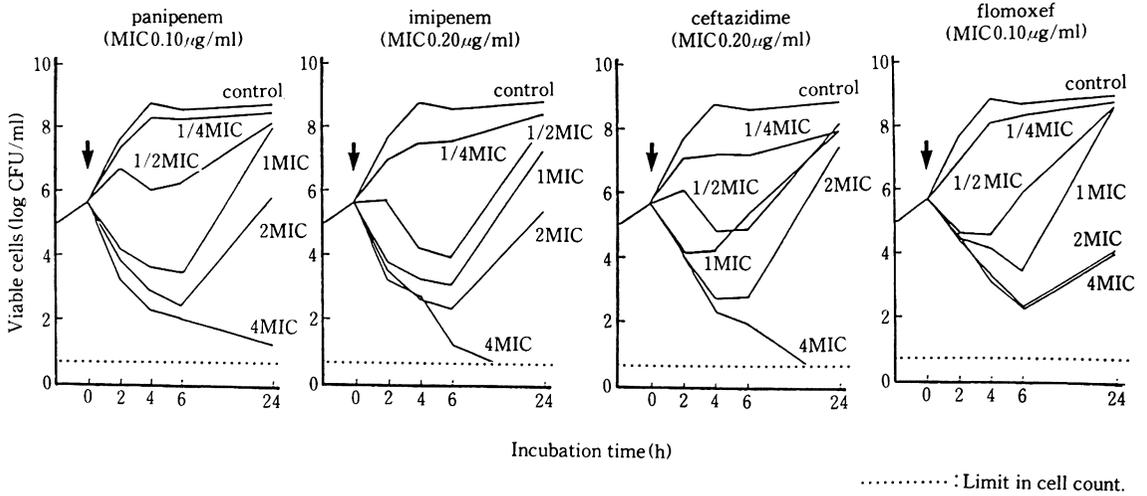


Fig. 4. Bactericidal activity of panipenem against *Klebsiella pneumoniae* GN6445

Table 5. Antibacterial activity of panipenem against β -lactamase producing bacteria

Organism	Type of β -lactamase	MIC(μ g/ml) ^{a)}			
		panipenem	imipenem	ceftazidime	flomoxef
<i>Escherichia coli</i> ML4901/Rms212	PCase I	0.20	0.20	0.20	0.05
<i>Escherichia coli</i> ML4901/Rms213	PCase II	0.20	0.20	0.20	0.05
<i>Escherichia coli</i> ML4901/Rte16	PCase III	0.20	0.20	0.78	0.10
<i>Escherichia coli</i> ML4901/Rms149	PCase IV	0.20	0.20	0.20	0.05
<i>Staphylococcus aureus</i> MS15009/p1258	PCase V	0.025	0.012	6.25	0.20
<i>Escherichia coli</i> ML4901/TEM-1	PCase	0.20	0.20	0.20	0.10
<i>Escherichia coli</i> ML4901/TEM-2	PCase	0.20	0.20	0.39	0.10
<i>Escherichia coli</i> ML4901/OXA-1	PCase	0.20	0.20	0.20	0.05
<i>Escherichia coli</i> ML4901/OXA-2	PCase	0.20	0.20	6.25	0.10
<i>Escherichia coli</i> ML4901/PSE-1	PCase	0.10	0.20	0.20	0.10
<i>Escherichia coli</i> ML4901/PSE-3	PCase	0.20	0.20	0.20	0.10
<i>Escherichia coli</i> ML4901/SHV-1	PCase	0.20	0.20	0.39	0.05
<i>Klebsiella pneumoniae</i> GN69	PCase	0.20	0.20	0.20	0.05
<i>Escherichia coli</i> GN5482	CSase	0.20	0.20	1.56	0.78
<i>Citrobacter freundii</i> GN7391	CSase	0.78	1.56	>100	>100
<i>Enterobacter cloacae</i> GN7471	CSase	0.10	0.20	3.13	25
<i>Serratia marcescens</i> GN10857	CSase	1.56	1.56	1.56	50
<i>Morganella morganii</i> GN5407	CSase	0.78	1.56	0.10	1.56
<i>Providencia rettgeri</i> GN4430	CSase	0.39	0.39	0.10	0.05
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> GN918	CSase	12.5	3.13	3.13	>100
<i>Klebsiella oxytoca</i> GN10650	CXase I	0.20	0.20	0.10	0.05
<i>Proteus vulgaris</i> GN4413	CXase I	0.39	1.56	0.20	1.56
<i>Pseudomonas cepacia</i> GN11164	CXase I	12.5	6.25	0.78	25
<i>Xanthomonas maltophilia</i> GN12873	CXase II	100	>100	100	>100

a) MIC was determined by the same method as that in Table 2 footnote¹⁾

Abbreviations: PCase, penicillinase; CSase, cephalosporinase; CXase, cefuroximase.

であった。

2) β -lactamase安定性, 阻害活性

PAPMの β -lactamase安定性, 阻害活性をTable 6に示した。PCG, CERの V_{max} を100としたとき, PAPM

は *X. maltophilia* GN12873の産生するCXaseを除き, V_{max} が<0.1となり, 安定性が極めて高かった。

また, PAPMはPCaseIV型および *X. maltophilia* GN12873の産生するCXaseII型以外の β -lactamaseに

Table 6. Stability and inhibition activity of panipenem to various β -lactamases

Organism	Type of β -lactamase	V_{max} (relative) ^{a)}			Ki(μ M) ^{b)}	MIC(μ g/ml) ^{c)}
		panipenem	penicillin G	cephaloridine		
<i>Escherichia coli</i> ML4901/Rms212	PCase I	< 0.1	100	—	8.26	0.20
<i>Escherichia coli</i> ML4901/Rms149	PCase IV	< 0.1	100	—	—	0.20
<i>Citrobacter freundii</i> GN7391	CSase	< 0.1	—	100	5.66	0.78
<i>Enterobacter cloacae</i> GN7471	CSase	< 0.1	—	100	0.49	0.10
<i>Serratia marcescens</i> GN10857	CSase	< 0.1	—	100	1.51	1.56
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> GN10362	CSase	< 0.1	—	100	7.14	12.5
<i>Klebsiella oxytoca</i> GN10650	CXase I	< 0.1	—	100	37.1	0.20
<i>Proteus vulgaris</i> GN7919	CXase I	< 0.1	—	100	0.20	0.10
<i>Pseudomonas cepacia</i> GN11164	CXase I	< 0.1	—	100	1.29	12.5
<i>Xanthomonas maltophilia</i> GN12873	CXase II	253	—	100	—	>100

a) Relative rate of panipenem hydrolysis is expressed as the percentage of penicillin G hydrolysis for penicillinase(PCase) or cephaloridine hydrolysis for cephalosporinase(CSase) and defuroximase(CXase).
 b) Ki value was examined with use of penicillin G(PCase) or cephaloridine(CSase and CXase) as substrate.
 c) MIC determination was made by the same method as that in Table footnote 2^{a)}.
 — : Not tested.

阻害活性を示し、特に *E. cloacae* GN7471, *P. vulgaris* GN7919の産生する β -lactamaseを低濃度で阻害した。

3) β -lactamase誘導産生性

被験薬剤によって誘導的に産生される β -lactamase活性をFig. 5に示した。*C. freundii* GN14289, *E. cloacae* GN5797, *P. vulgaris* GN4413に対し、PAPMは2~4 MICの薬剤量を作用させた時、最も高い β -lactamase誘導産生を示した。PAPMによって誘導的に産生される β -lactamase活性はIPM, CFXおよびFMOX (*C. freundii* GN14289を除く)とほぼ同等のものであった。CAZは上記3菌株に対して β -lactamase誘導産生性が非常に低かった。

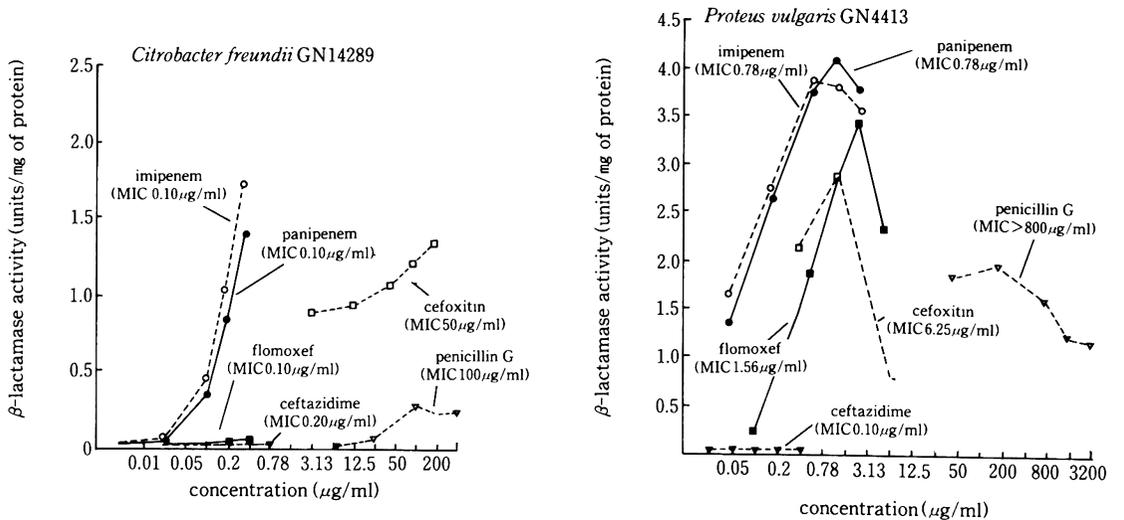


Fig. 5. Induction of β -lactamase production by panipenem

5. マウス全身感染治療効果

マウス全身感染に対するPAPMおよび対照薬剤の治療効果をTable 7に示した。*S. aureus* Smithの感染系に対し、PAPMは0.18mg/kgのED₅₀値を示し、CTXの約16倍、CAZよりも300倍以上優れた治療効果が認められた。また、*E. coli* ML4707の感染系に対して、PAPMは9.5mg/kgのED₅₀値を示し、対照薬剤よりも3倍程度良好な成績であった。他方、*K. pneumoniae* GN6445の感染に対するPAPMのED₅₀は51mg/kgとやや大きい値となり、CTXより良好であったが、CAZに及ばなかった。

III. 考 察

今回の実験成績から、まず、PAPMは幅広い抗菌スペクトルと、グラム陽性菌、グラム陰性菌に対してバランスのとれた強い抗菌力を示すのが特徴と考えられた。その抗菌力(MIC)はIPMとほぼ同等で、グラム陰性菌の一部を除き、いわゆる第三世代セフェム系抗生剤CTX, CAZ, CZON, FMOXなどよりも優れたものであった。さらに、それら第三世代セフェム系抗生剤の抗菌力が十分に達していない*E. faecalis*に対しても、PAPMは良好な抗菌力を有していた。また、臨床材料からの分離頻度が高い*S. aureus*に対してCTX, CAZは必ずしも良好な抗菌力を有していなかったが、PAPMはIPMと同等以上の抗菌力が認められた。ところで、*S. aureus*はメチシリンをはじめとする多くのβ-ラクタム剤に耐性を示す株(methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA))の分離頻度が高く⁸⁾⁹⁾、今回MIC測定に使用した菌株にもMRSAが半数近く含まれていた。なお、図示していないがMRSAに対する感受性の相関を検討したところ、PAPMは高度耐性株に対してIPM, FMOX

よりも抗菌力がやや良好であった。PAPMはMRSA特有のpenicillin-binding protein (PBP) 2'に対し、IC₅₀値は大きくなるものの結合性が報告されており¹⁾、この点がMRSAにも良好な抗菌力を示す理由の一つと推察された。

PAPMは対数増殖期の*S. aureus*(感性株)、*E. coli*に対して、短い時間内にセフェム系抗生剤よりも強い殺菌作用を示した。これは、PAPMが前者に対してはPBP 1, 2, 3, 4を、後者に対してはPBP 1A, 1B, 2をセフェム系抗生剤よりも強く阻害したために¹⁾、殺菌・溶菌などの作用がより顕著に現れたものと考えられる。

PAPMは*X. maltophilia* GN12873の産生するβ-lactamase(三橋らの分類によるCXase II型⁹⁾)を除く各種β-lactamaseに対して高い安定性が認められた。また、PAPMは酵素学的性質の明らかにされた各種β-lactamase産生菌に対しても全般的に強い抗菌力が認められたが、これには本剤の高いβ-lactamase安定性が寄与しているものと考えられる。PAPMは*C. freundii*, *E. cloacae*, *P. vulgaris*の各1菌株に対するβ-lactamase誘導産生性がIPM, CFX, FMOXと同程度でCAZよりも高かった。しかし、誘導的に産生されたβ-lactamase活性は1.4~4.2units/mg of protein程度とそれほど高いものではなく、またPAPMはβ-lactamase阻害活性が強いことから、産生されたβ-lactamaseによってPAPM自体の抗菌力が大きく影響を受けたり、あるいは他のβ-ラクタム剤とのantagonism¹⁰⁾が引き起こされる可能性は少ないであろう。

最後に、PAPMは*S. aureus*および*E. coli*によるマウス全身感染系に対して、良好な治療効果を示し、CTXやCAZよりも優れていた。これには*in vitro*抗菌活性、

Table 7. Protective effect of panipenem on systemic infection in mice

Organism ^{a)}	Challenge dose (CFU/mouse)	Antibiotic ^{b)}	ED ₅₀ ^{c)} (mg/kg)	MIC ^{d)} (μg/ml)
<i>Staphylococcus aureus</i> Smith	1.8 × 10 ⁷ * (10 LD ₅₀)	panipenem	0.18(0.06 ~ 0.75)	0.025
		cefotaxime	2.9 (1.4 ~ 4.6)	1.56
		ceftazidime	60 (31 ~ 123)	6.25
<i>Escherichia coli</i> ML4707	4.6 × 10 ⁷ (40 LD ₅₀)	panipenem	9.5 (7.0 ~ 13)	0.20
		cefotaxime	33 (22 ~ 53)	0.025
		ceftazidime	30 (20 ~ 44)	0.05
<i>Klebsiella pneumoniae</i> GN6445	6.1 × 10 ⁷ (20 LD ₅₀)	panipenem	51 (30 ~ 78)	0.20
		cefotaxime	98 (73 ~ 131)	0.025
		ceftazidime	35 (23 ~ 51)	0.10

a) Mice were infected intraperitoneally.

b) Mice were treated subcutaneously, immediately after infection.

c) Number in parentheses shows 95% confidence limit by probit method.

d) MIC was determined by the same method as that in Table 2 footnote^{a)}

* : with 5% mucin

特に抗菌力 (MIC) や殺菌作用の強いことが反映されているものと推察された。

以上, PAPMについては細菌学的有効性が証明されたので, PAPM/BPは臨床において有用性のある抗生剤になり得るものと考えられる。

文 献

- 1) 上野一恵, 島田 馨: 第38回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム(1)。CS-976, 岐阜, 1990
- 2) 三橋 進, 井上松久: MIC測定用標準菌株。Chemotherapy 27 : 561, 1979
- 3) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy 29 : 76~79, 1981
- 4) 日本化学療法学会嫌気性菌MIC測定法検討委員会: 嫌気性菌の発育阻止濃度 (MIC) 測定法。Chemotherapy 27 : 559~560, 1979
- 5) Mitsuhashi S, Inoue M: Mechanisms of resistance to β -lactam antibiotics. β -Lactam antibiotics (Mitsuhashi S, ed.), pp. 41~56, Japan Sci Soc Press, 1981
- 6) Waley S G: A spectrophotometric assay of β -lactamase action on penicillins. Biochem J 139 : 780~789, 1974
- 7) Lineweaver H, Burk D: The determination of enzyme dissociation constants. J Am Chem Soc 56 : 658~663, 1934
- 8) 松本慶蔵, 工藤和治, 宇塚良夫, 渡辺貴和雄, 永武毅, 力富直人, 高橋 淳, 鈴木 寛: 本邦における細菌の病原性の明確な黄色ブドウ球菌 第一報 β -lactam感受性について。Chemotherapy 32 : 344~353, 1984
- 9) 渡辺正治, 久保勢津子, 石山尚子, 畠山靖子, 斉藤知子, 高橋公毅, 菅野治重, 陳 瑞明: 千葉大学病院におけるMethicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) の分離状況—最近5年間の観察—。Chemotherapy 35 : 467~475, 1987
- 10) Sanders C C, Sanders W E Jr, Goering R V: *In vitro* antagonism of β -lactam antibiotics by ceftazidime. Antimicrob Agents Chemother 21 : 968~975, 1982

ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF PANIPENEM, A NEW CARBAPENEM ANTIBIOTIC

Kunio Inoue, Yohko Hamana and Susumu Mitsuhashi

Episome Institute

2220 Kogure, Fujimi-mura, Seta-gun, Gunma 370-01, Japan

Antibacterial activity of a new carbapenem antibiotic panipenem (PAPM), an active component of panipenem/betamipron (PAPM/BP) for parenteral use, was compared with that of imipenem (IPM), cefotaxime (CTX), ceftazidime (CAZ), cefuzonam (CZON) and flomoxef (FMOX). Results are summarized as follows.

1) PAPM possessed broad antibacterial spectra together with potent antibacterial activity against both Gram-positive and Gram-negative bacteria. The activity of PAPM against these pathogens was comparable to that of IPM, and was superior to that of CTX, CAZ, CZON, and FMOX except for the activity against several species of Gram-negative bacteria.

2) PAPM showed stronger time-kill activity after drug addition, as compared to CAZ and FMOX.

3) PAPM was highly stable to various types of β -lactamase other than a certain β -lactamase classified as cefuroximase, and had potent antibacterial activity comparable to or greater than IPM against β -lactamase producing strains as well.

4) PAPM was more effective than CTX and CAZ on systemic mice infections.