

新規カルバペネム, panipenem/betamipronの細菌学的評価

五島瑛智子・勝田光大・宮崎修一・辻 明良・金子康子・桑原章吾
東邦大学医学部微生物学教室*

新しいカルバペネム系抗生物質であるpanipenem/betamipron (PAPM/BP) (panipenem (PAPM)) の *in vitro* および *in vivo* における抗菌作用を imipenem/cilastatin (IPM/CS) (imipenem (IPM)), latamoxef (LMOX), cefuzonam (CZON) および ceftazidime (CAZ) と比較検討した。

PAPMはグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し、幅広い抗菌スペクトラムを有し、特に methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) を含む *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus* spp. *Enterococcus faecalis* に対し、IPMと同等に、第3世代のセフェム剤より強い抗菌力を示した。

PAPMは各種 β -lactamaseに対し、対照薬剤と同様に安定であった。

マウスの実験的全身感染に対するPAPM/BPの治療効果は単独感染および混合感染ともに、いずれの菌種に対してもIPM/CSとほぼ同等かやや優れていた。

局所感染モデルとしてマウス経鼻肺感染およびマウス上行性尿路感染に対するPAPM/BPの治療効果はIPM/CSおよびCAZとほぼ同等であった。

Key words : Panipenem/betamipron, カルバペネム, *in vitro* 抗菌力, *in vivo* 抗菌力, 体内動態

Panipenem/betamipron (PAPM/BP) は三共株式会社で開発されたカルバペネム系注射剤panipenem (PAPM) とN-ベンゾイル- β -アラニン (betamipron (BP)) を1:1の割合に加えた配合剤である。

PAPMは好気性ならびに嫌気性のグラム陽性菌、グラム陰性菌に広範囲な抗菌スペクトルを有し、また β -lactamaseに極めて安定であることが報告されている¹⁾。

本報ではPAPM/BPの*in vitro* および *in vivo* 抗菌力を imipenem/cilastatin (imipenem), latamoxef, ceftazidime, cefuzonam, flomoxef と比較検討したので報告する。

I. 実験材料および実験方法

1. 使用菌株

教室保存の標準株および昭和60年~63年の間に臨床材料から分離したグラム陽性菌および陰性菌の多数株を使用した。

2. 使用薬剤

PAPM (966 μ g/mg, 三共)

PAPM/BP (PAPMとBPの1:1の配合剤, 三共)

imipenem (IPM, 957 μ g/mg, 万有製薬)

imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS, imipenem と cilastatin sodiumの1:1配合剤, 万有製薬)

latamoxef (LMOX, 989 μ g/mg, 塩野義製薬)

ceftazidime (CAZ, 957 μ g/mg, 日本グラクソ)

cefuzonam (CZON, 902 μ g/mg, 日本レダリー)

flomoxef sodium (FMOX, 939 μ g/mg, 塩野義製薬)

なお、PAPM/BPの薬剤濃度はPAPMの濃度で、IPM/CSの薬剤濃度はIPMの濃度で表示した。

3. 感受性測定

前培養に Mueller-Hinton broth (MHB: Difco), 感受性測定に Mueller-Hinton medium (MHM: Difco) を用いて、日本化学療法学会最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法に準じて行った²⁾。

Streptococcus pneumoniae および *Streptococcus pyogenes* には5%ウマ脱線維血液加MHMを測定培地として用いた。*Haemophilus influenzae* では、MHMにFildesの消化血液を5%加え測定培地とした。*Bordetella pertussis* の場合、前培養には20%ウマ脱線維血液加

Bordet-Gengou(BG) medium (Difco) を用いて48時間培養を行い、1% casamino acidおよび0.35% NaCl溶液に懸濁した。測定用培地は10%ウマ脱線維血液加BG mediumを使用した。*Neisseria gonorrhoeae*では、Gonococcus medium base (Difco) にsupplementとして、cocarboxylase 0.001g, glucose 20g, glutamine 0.5gを蒸留水100mlに溶解し、培地に2%の割合で加え、ローソク培養にて測定した。

嫌気性菌の感受性測定は日本化学療法学会の嫌気性菌の感受性測定法³⁾に従い、前培養にGAM broth (日水)、測定培地にはGAM寒天培地 (日水) を用いた。

4. 殺菌作用

使用菌株は*Pseudomonas aeruginosa* E7およびメチシリン・セフェム多剤耐性の *Staphylococcus aureus* TMS417を用いた。

MHBにて一夜前培養した各菌液を 10^{-4} 希釈し、37°Cで1時間振盪培養した。これらの菌液に各抗生剤をそれぞれ1/4, 1/2, 1, 2, 4 MICを添加し、37°Cで振盪培養を行った。薬剤添加後、1, 2, 4, 6および24時間後の生菌数を測定した。

5. β -lactamaseに対する安定性の測定

Citrobacter freundii GN-346(Richmond type Ia), *Escherichia coli* 35(Ib), *Proteus vulgaris* GN-76(Ic), *Proteus mirabilis* GN-79(II), *E. coli* ML1410 RNG-823(III)を普通ブイヨンで37°C振盪培養し、菌体を超音波で破壊した後、その遠心上清を粗酵素液として用いた。

薬剤の安定性の測定はspectrophotometric(UV) assay法で求めた。UV assay法は各薬剤の基質濃度は $100\mu\text{M}$ で、用いた緩衝液は0.05M リン酸緩衝液 (pH 7.0)、反応温度は37°Cで行った。Penicillinaseではaminobenzyl penicillin(ABPC)を100とし、cephalosporinaseではcephaloridine(CER)を100とした相対加水分解速度で各薬剤の安定性を表示した。

6. マウス実験感染における治療効果

1) 単独感染

マウスはICR系、雄性、体重 $19\pm 1\text{g}$ 、4週齢を用い、*S. aureus* Smith, *S. aureus* TMS417, *S. aureus* TMS33, *E. coli* C11, *Klebsiella pneumoniae* 3K-25, *Serratia marcescens* No.2, *P. aeruginosa* E7, *P. aeruginosa* TMS11を感染菌とし、腹腔内に接種し、1時間後に各薬剤を皮下投与した。感染後5日間生死を観察し、マウスの生死からVan der Waerden法により ED_{50} 値を算出した。

2) 混合感染

単独感染と同条件のマウスを使用した。感染は*E. coli*

C11をMLD以上とし、*P. aeruginosa* E7, *Enterococcus faecalis* TMS64あるいは*Bacteroides fragilis* GM7004をそれぞれMLD以下の組合わせて混合感染させた。感染はいずれの場合も2種類の菌を同時にマウス腹腔内に接種した。治療については前述の単独感染時と同様の方法で行い、 ED_{50} 値を算出した。

また、死亡したマウス血中の2種類の菌種の菌数を知るため、*E. coli*および*P. aeruginosa*の場合、ドリガルスキー改良培地 (BTB寒天培地、栄研) 平板、*E. faecalis*ではEF寒天培地 (日水) 平板を用いて、37°Cで一晩好気培養した。*B. fragilis*はcefazolin(CEZ) $20\mu\text{g}/\text{ml}$ 添加GAM寒天培地 (日水) 平板を用い、anaerobic chamber内で2日間、嫌気培養後、生菌数を測定した。

7. マウス呼吸器感染における治療効果

宮崎ら⁴⁾の方法に従い、ICR系雄マウス (4週齢、体重 $19\pm 1\text{g}$) をエーテル麻酔下で、*K. pneumoniae* 3K-25の菌液 ($6.5\times 10^8\text{CFU}/\text{ml}$) 0.02mlを経鼻接種した。薬剤は感染6時間後より1日1回、1mg/mouseを4日間皮下投与した。治療効果の判定は肺内生菌数の測定により行い、感染後6時間、1日、2日、3日、5日および7日に放血死させたマウスの肺を無菌的に摘出し、生理食塩水を2ml加えてホモジナイズし、これを原液として10倍希釈し、生菌数を測定した。1群のマウス数は6匹とし、生菌数は6匹の対数平均値で表わした。

8. マウス尿路感染における治療効果

大森ら⁵⁾の方法に従い、一夜絶水させたICR系雌マウス (4週齢、体重 $19\pm 1\text{g}$) をエーテル麻酔し、*E. coli* KU-3 ($2.86\times 10^8\text{CFU}/\text{ml}$) または*S. marcescens* KU-21 ($5.6\times 10^8\text{CFU}/\text{ml}$) の菌液0.05mlをポリエチレンカテーテルを用いて経尿道的に膀胱内に接種した。接種後1時間、外尿道口を小型クリップで閉塞し、給水はクリップ解除1時間後より実施した。薬剤は感染24時間後より0.5mg/mouseを1日2回3日間、計6回皮下投与した。治療効果の判定は無治療群と治療群との腎内生菌数の減少で判定した。生菌数の測定は薬剤の最終投与24時間後に両側腎を摘出し、生理食塩水2mlを加え、ホモジナイズし、これを原液として10倍希釈し、生菌数を測定した。1群のマウス数は6匹とし、生菌数は各々の対数値で表した。

9. 正常マウスの血清、肺、腎内における薬剤濃度の測定

ICR系雄マウス (4週齢、体重 $19\pm 1\text{g}$) を1群6匹として使用した。薬剤皮下投与後、5分、15分、30分、1時間、2時間目に血液、肺、腎を採取した。

血液は血清を分離し、肺および腎はPAPM/BP、IPM/

CS投与群では α , ϵ -dibenzoyl-DL-lysine (DBL) 添加 1M 3-(N-morpholino) propanesulfonic acid 液 (MOPS, pH 7.0) を加え、他薬剤投与群では0.1M phosphate buffer (PB, pH 7.0) を加えてホモジナイズし、遠心後の上清を得た。薬剤濃度の測定は薄層ディスク法を用い、検定菌はPAPM/BPおよびIPM/CSでは*Bacillus subtilis* ATCC6633, LMOXでは*E. coli* 7437, CAZでは*Morganella morganii* IID64, CZONでは*E. coli* NIHJを使用した。血清中濃度はマウス血清で作製した標準曲線より、また肺および腎内濃度はMOPSまたはPBで作製した標準曲線よりそれぞれの濃度を測定した。

II. 実験成績

1. 抗菌スペクトラム

教室保存の好気性、嫌気性グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対するPAPMの感受性をIPM, LMOX, CAZ, CZON, FMOXと比較した成績をTable 1~4に示した。

PAPMは好気性グラム陽性菌群に対して接種量に関係なく強い抗菌力を示し、その抗菌力はIPMとほぼ同等で、他の対照薬剤より強かった。 10^6 cells/mlにおいてグラム陰性菌群に対し、PAPMの抗菌力はIPMとほぼ同等で、*P.aeruginosa* IFO3445を除き、LMOX, CAZ, CZON, FMOXより弱い傾向を示した。また、本剤と

比較対照5薬剤ともにグラム陰性桿菌において、接種菌量の影響がみられた (Table 1, 2)。

嫌気性菌に対しては*Fusobacterium varium* GAI5566を除いて、接種菌量の影響はほとんど認められず、MICが $\leq 0.006 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ でIPMとほぼ同等の強い抗菌力を示し、他剤に比べ小さいMIC値を示した (Table 3, 4)。

2. 臨床分離株に対する抗菌力

10^6 cells/mlの成績に基づいて各抗菌薬の抗菌力を比較した (Table 5)。

S. aureus 76株では、PAPMのMICは $\leq 0.006 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ に分布し、MIC₉₀値は $1.56 \mu\text{g/ml}$ で、本剤の抗菌力はIPMとほぼ同等で、他の4剤より強かった。

Methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) 59株 (methicillin (DMPPC) に対するMICが $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以上の株) では、PAPMは $0.10 \sim 100 \mu\text{g/ml}$ と幅広い感受性分布を示したが、その抗菌力はIPMより若干強く、以下FMOX, CZON, LMOX, CAZの順に弱かった。

Staphylococcus epidermidis 49株に対して、PAPMの抗菌力 (MIC₉₀: $0.05 \mu\text{g/ml}$) が最も強く、次いでIPM, CZON, FMOX, LMOX, CAZの順であった。

S. pneumoniae 37株に対するPAPMのMICは $0.20 \mu\text{g/ml}$ 以下に分布し、その抗菌力 (MIC₉₀: $0.05 \mu\text{g/ml}$) はIPM, CZONとほぼ同等で、他の3剤より明らかに

Table 1. Antibacterial spectrum of panipenem and other antibiotics against aerobic bacteria (Inoculum size: 10^6 cells/ml)

Organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)					
	panipenem	imipenem	latamoxef	ceftazidime	cefuzonam	flomoxef
<i>Staphylococcus aureus</i> 209-P	≤ 0.006	≤ 0.006	3.13	3.13	0.20	0.20
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 13228	≤ 0.006	≤ 0.006	6.25	1.56	0.10	0.10
<i>Streptococcus pyogenes</i> ATCC 10389	≤ 0.006	≤ 0.006	0.78	0.05	≤ 0.006	0.20
<i>Enterococcus faecalis</i> 64	1.56	1.56	>100	>100	50	100
<i>Streptococcus pneumoniae</i> type II	≤ 0.006	≤ 0.006	1.56	0.20	≤ 0.006	0.10
<i>Streptococcus pneumoniae</i> type III	≤ 0.006	≤ 0.006	1.56	0.10	≤ 0.006	0.20
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341	≤ 0.006	0.012	0.78	0.20	≤ 0.006	0.05
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	≤ 0.006	≤ 0.006	3.13	0.39	0.025	0.10
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	0.10	0.10	0.10	0.20	0.05	0.05
<i>Citrobacter freundii</i> 2	0.20	0.39	0.05	0.20	0.05	0.10
<i>Salmonella typhi</i> S60	0.10	0.20	0.05	0.05	0.025	0.025
<i>Vibrio cholerae</i> 569B	0.78	0.78	0.10	0.05	≤ 0.006	1.56
<i>Klebsiella pneumoniae</i> IFO 3512	0.10	0.39	0.05	0.05	0.025	0.05
<i>Klebsiella oxytoca</i> 1	0.10	0.10	0.05	0.10	0.025	0.025
<i>Serratia marcescens</i> IFO 12648	0.39	0.39	0.10	0.10	0.05	0.39
<i>Proteus vulgaris</i> IFO 3851	0.39	0.78	0.05	0.025	≤ 0.006	0.10
<i>Proteus mirabilis</i> 1287	0.10	0.10	0.10	0.05	≤ 0.006	0.20
<i>Morganella morganii</i> IFO 3848	0.39	0.78	0.05	0.012	≤ 0.006	0.39
<i>Providencia rettgeri</i> IFO 13501	0.78	1.56	0.20	0.012	≤ 0.006	0.20
<i>Providencia inconstans</i> IFO 12930	0.78	1.56	0.05	0.05	≤ 0.006	0.05
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IFO 3445	1.56	0.78	50	3.13	50	>100

Table 2. Antibacterial spectrum of panipenem and other antibiotics against aerobic bacteria (Inoculum size : 10^6 cells/ml)

Organism	MIC (μ g/ml)					
	panipenem	imipenem	latamoxef	ceftazidime	cefuzonam	flomoxef
<i>Staphylococcus aureus</i> 209-P	≤ 0.006	≤ 0.006	3.13	6.25	0.39	0.20
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 13228	≤ 0.006	≤ 0.006	6.25	3.13	0.10	0.39
<i>Streptococcus pyogenes</i> ATCC 10389	0.025	0.012	1.56	0.05	≤ 0.006	0.78
<i>Enterococcus faecalis</i> 64	1.56	1.56	>100	>100	50	100
<i>Streptococcus pneumoniae</i> type II	≤ 0.006	≤ 0.006	1.56	0.39	≤ 0.006	0.20
<i>Streptococcus pneumoniae</i> type III	≤ 0.006	≤ 0.006	1.56	0.39	≤ 0.006	0.20
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341	≤ 0.006	0.025	1.56	0.39	≤ 0.006	0.05
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	0.05	≤ 0.006	3.13	0.39	0.025	0.20
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	0.78	0.39	0.10	0.39	0.10	0.10
<i>Citrobacter freundii</i> 2	0.78	1.56	0.39	0.39	0.20	25
<i>Salmonella typhi</i> S60	0.20	0.39	0.78	0.20	0.025	0.05
<i>Vibrio cholerae</i> 569B	0.78	1.56	0.10	0.10	≤ 0.006	1.56
<i>Klebsiella pneumoniae</i> IFO 3512	3.13	1.56	25	0.39	0.20	3.13
<i>Klebsiella oxytoca</i> 1	1.56	0.78	6.25	0.20	0.10	3.13
<i>Serratia marcescens</i> IFO 12648	6.25	12.5	12.5	0.10	0.10	25
<i>Proteus vulgaris</i> IFO 3851	25	25	100	0.78	0.39	6.25
<i>Proteus mirabilis</i> 1287	50	50	100	0.39	0.05	6.25
<i>Morganella morganii</i> IFO 3848	3.13	6.25	1.56	0.78	0.025	12.5
<i>Providencia rettgeri</i> IFO 13501	25	25	25	0.025	0.025	6.25
<i>Providencia inconstans</i> IFO 12930	6.25	6.25	50	0.78	0.39	6.25
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IFO 3445	3.13	1.56	50	3.13	100	>100

Table 3. Antibacterial spectrum of panipenem and other antibiotics against anaerobic bacteria (Inoculum size : 10^6 cells/ml)

Organism	MIC (μ g/ml)					
	panipenem	imipenem	latamoxef	ceftazidime	cefuzonam	flomoxef
<i>Bacteroides fragilis</i> GM 7004	0.39	0.78	6.25	>100	>100	3.13
<i>Bacteroides fragilis</i> TMS 26	0.05	0.05	0.39	12.5	6.25	0.39
<i>Bacteroides vulgatus</i> ATCC 29327	0.20	0.39	3.13	1.56	0.20	0.39
<i>Bacteroides vulgatus</i> TMS 129	0.20	0.20	3.13	1.56	0.20	0.39
<i>Bacteroides distasonis</i> TMS 58	0.05	0.025	0.39	50	0.20	0.39
<i>Bacteroides distasonis</i> TMS 128	0.05	0.025	0.39	50	0.20	0.39
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> WAL 3304	0.025	0.025	0.39	25	3.13	0.39
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> TMS 126	0.025	0.025	0.39	25	3.13	0.39
<i>Fusobacterium nucleatum</i> TMS 110	≤ 0.006	≤ 0.006	0.025	1.56	≤ 0.006	0.025
<i>Fusobacterium varium</i> TMS 112	≤ 0.006	≤ 0.006	0.025	3.13	≤ 0.006	0.012
<i>Fusobacterium varium</i> GAI 5566	1.56	1.56	6.25	50	3.13	1.56
<i>Fusobacterium necrophorum</i> TMS 82	≤ 0.006	≤ 0.006	≤ 0.006	1.56	≤ 0.006	0.012
<i>Veillonella parvula</i> GAI 5602	0.05	0.10	3.13	3.13	0.39	0.78
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> GAI 5506	0.025	0.025	3.13	3.13	0.10	0.39
<i>Peptostreptococcus magnus</i> ATCC 14956	0.025	0.025	3.13	0.78	0.025	0.39
<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i> GM 1003	0.05	0.05	0.39	25	12.5	0.39
<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i> TMS 83	0.012	0.012	0.39	3.13	0.05	0.20
<i>Eubacterium limosum</i> GAI 5456	0.012	0.025	3.13	0.78	0.10	0.20
<i>Clostridium botulinum</i> type A	0.10	0.20	0.78	100	1.56	0.39
<i>Clostridium botulinum</i> type B	0.20	0.39	3.13	>100	6.25	0.39
<i>Clostridium botulinum</i> type C	0.05	0.10	0.10	0.78	0.025	0.05
<i>Clostridium botulinum</i> type D	0.05	0.10	0.39	12.5	0.78	0.20
<i>Clostridium botulinum</i> type E	0.025	0.10	0.10	0.78	0.025	0.05
<i>Clostridium botulinum</i> type F	0.05	0.10	0.39	12.5	0.78	0.10
<i>Clostridium perfringens</i> ATCC 13123	0.025	0.10	0.20	0.05	0.10	0.10
<i>Clostridium perfringens</i> GM 1006	0.025	0.10	0.05	0.05	0.10	0.10
<i>Clostridium difficile</i> TMS 29	3.13	6.25	50	25	25	1.56
<i>Clostridium sporogenes</i> TMS 118	0.05	0.10	0.10	0.78	0.10	0.05
<i>Clostridium tetani</i> TMS 89	0.10	0.10	0.39	50	1.56	0.39

Table 4. Antibacterial spectrum of panipenem and other antibiotics against anaerobic bacteria (Inoculum size : 10^8 cells/ml)

Organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)					
	panipenem	imipenem	latamoxef	ceftazidime	cefuzonam	flomoxef
<i>Bacteroides fragilis</i> GM 7004	0.78	0.78	25	>100	>100	12.5
<i>Bacteroides fragilis</i> TMS 26	0.05	0.10	0.39	>100	50	0.39
<i>Bacteroides vulgatus</i> ATCC 29327	0.20	0.39	3.13	1.56	0.20	0.78
<i>Bacteroides vulgatus</i> TMS 129	0.20	0.39	3.13	1.56	0.20	0.78
<i>Bacteroides distasonis</i> TMS 58	0.39	0.39	25	100	3.13	6.25
<i>Bacteroides distasonis</i> TMS 128	0.39	0.39	3.13	50	3.13	6.25
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> WAL 3304	0.39	0.39	25	100	12.5	6.25
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> TMS 126	0.39	0.39	3.13	50	12.5	3.13
<i>Fusobacterium nucleatum</i> TMS 110	0.05	0.10	0.39	25	0.78	0.025
<i>Fusobacterium varium</i> TMS 112	≤ 0.006	≤ 0.006	0.10	6.25	0.05	0.025
<i>Fusobacterium varium</i> GAI 5566	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>Fusobacterium necrophorum</i> TMS 82	≤ 0.006	≤ 0.006	0.10	6.25	0.05	0.025
<i>Veillonella parvula</i> GAI 5602	0.05	0.10	3.13	3.13	0.39	0.78
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> GAI 5506	0.025	0.05	3.13	3.13	0.10	0.39
<i>Peptostreptococcus magnus</i> ATCC 14956	0.025	0.05	3.13	3.13	0.10	0.39
<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i> GM 1003	0.20	0.78	0.39	25	25	0.78
<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i> TMS 83	0.025	0.025	0.78	25	0.20	0.20
<i>Eubacterium limosum</i> GAI 5456	0.025	0.05	3.13	3.13	0.10	0.39
<i>Clostridium botulinum</i> type A	0.10	0.20	0.78	100	1.56	0.39
<i>Clostridium botulinum</i> type B	0.20	0.39	3.13	>100	50	1.56
<i>Clostridium botulinum</i> type C	0.05	0.20	0.10	3.13	0.10	0.10
<i>Clostridium botulinum</i> type D	0.10	0.20	0.39	25	1.56	0.20
<i>Clostridium botulinum</i> type E	0.05	0.10	0.10	3.13	0.20	0.10
<i>Clostridium botulinum</i> type F	0.10	0.20	0.39	50	1.56	0.20
<i>Clostridium perfringens</i> ATCC 13123	0.78	0.78	25	25	3.13	12.5
<i>Clostridium perfringens</i> GM 1006	0.78	0.39	25	25	3.13	12.5
<i>Clostridium difficile</i> TMS 29	3.13	6.25	50	50	50	3.13
<i>Clostridium sporogenes</i> TMS 118	0.05	0.20	0.78	25	0.39	0.10
<i>Clostridium tetani</i> TMS 89	0.10	0.20	1.56	100	3.13	0.39

強かった。

S. pyogenes 23株に対するPAPMのMIC₉₀値は0.012 $\mu\text{g/ml}$ であり、その抗菌力はIPMとほぼ同等で、CZONよりやや弱いが、他の3剤より強かった。

E. faecalis 40株に対し、PAPMは3.13 $\mu\text{g/ml}$ 以下で全株の発育を抑制し、その抗菌力はIPMとほぼ同等で、他の4剤より有意に強かった。

E. coli 50株では、PAPMのMIC₉₀値は0.10 $\mu\text{g/ml}$ で、FMOXよりやや弱いがIPMよりやや強く、他の3剤と同等であった。

Citrobacter freundii 25株に対し、PAPMの抗菌力(MIC₉₀ : 0.39 $\mu\text{g/ml}$)はIPMより若干強く、他の4剤よりはるかに強かった。

Salmonella spp. 30株に対するPAPMのMIC₉₀値は0.20 $\mu\text{g/ml}$ で、本剤の抗菌力はFMOX, CZONよりやや弱かったが、他剤とほぼ同等であった。

Shigella spp. 30株の場合、PAPMの抗菌力(MIC₉₀ : 0.20 $\mu\text{g/ml}$)はCZON, FMOXよりやや弱く、他剤と同等であった。

K. pneumoniae 39株に対するPAPMのMIC₉₀値は0.39 $\mu\text{g/ml}$ で、本剤の抗菌力はIPMより1管程度強く、LMOX, CAZとほぼ同等で、FMOX, CZONより若干弱かった。

Klebsiella oxytoca 27株に対するPAPMの抗菌力は*K. pneumoniae*の場合とほぼ同様であった。

E. cloacae 24株では、PAPMの抗菌力(MIC₉₀ : 0.78 $\mu\text{g/ml}$)はすべての比較対照薬剤より強かった。

S. marcescens 50株では、PAPMのMICのピークは0.20 $\mu\text{g/ml}$ であり、その抗菌力(MIC₉₀ : 0.78 $\mu\text{g/ml}$)はIPM, FMOXよりやや強く、CZON, CAZ, LMOXとほぼ同等であった。

P. mirabilis 30株に対するPAPMのMIC₉₀値は0.78 $\mu\text{g/ml}$ で、本剤の抗菌力はIPMとほぼ同等で、他の4剤より弱かった。

P. vulgaris 30株, *Providencia rettgeri* 30株および*Providencia stuartii* 30株に対するPAPMのMIC₉₀値は0.78~3.13 $\mu\text{g/ml}$ で、本剤の抗菌力は*P. mirabilis*の場合と同様であった。

Table 5. Susceptibility of clinical isolates to panipenem/betamipron and other antibiotics (Inoculum size : 10^6 cells/ml)

Strain (No. of isolates)	Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		Range	50%	90%
<i>Staphylococcus aureus</i> (76)	panipenem	$\leq 0.006 \sim 25$	0.025	1.56
	imipenem	$\leq 0.006 \sim 50$	0.025	3.13
	latamoxef	$1.56 \sim >100$	6.25	100
	ceftazidime	$3.13 \sim >100$	12.5	100
	cefuzonam	$0.20 \sim >100$	0.39	50
	flomoxef	$0.20 \sim 50$	0.39	12.5
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (59)	panipenem	$0.10 \sim 100$	3.13	50
	imipenem	$0.05 \sim >100$	6.25	100
	latamoxef	$12.5 \sim >100$	>100	>100
	ceftazidime	$25 \sim >100$	>100	>100
	cefuzonam	$1.56 \sim >100$	50	>100
	flomoxef	$0.78 \sim >100$	12.5	100
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (49)	panipenem	$\leq 0.006 \sim 12.5$	0.012	0.05
	imipenem	$0.012 \sim 12.5$	0.05	0.39
	latamoxef	$6.25 \sim 25$	6.25	25
	ceftazidime	$6.25 \sim 100$	12.5	25
	cefuzonam	$0.10 \sim 1.56$	0.20	1.56
	flomoxef	$0.20 \sim 1.56$	0.78	1.56
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (37)	panipenem	$\leq 0.006 \sim 0.20$	≤ 0.006	0.05
	imipenem	$\leq 0.006 \sim 0.78$	≤ 0.006	0.10
	latamoxef	$0.20 \sim >100$	1.56	6.25
	ceftazidime	$0.025 \sim 12.5$	0.05	0.78
	cefuzonam	$\leq 0.006 \sim 1.56$	≤ 0.006	0.05
	flomoxef	$0.05 \sim 25$	0.10	1.56
<i>Streptococcus pyogenes</i> (23)	panipenem	$\leq 0.006 \sim 0.012$	≤ 0.006	0.012
	imipenem	$\leq 0.006 \sim 0.05$	0.012	0.025
	latamoxef	$0.78 \sim 1.56$	0.78	0.78
	ceftazidime	$0.10 \sim 0.39$	0.20	0.20
	cefuzonam	$\leq 0.006 \sim \leq 0.006$	≤ 0.006	≤ 0.006
	flomoxef	$0.10 \sim 0.20$	0.10	0.20
<i>Enterococcus faecalis</i> (40)	panipenem	$0.78 \sim 3.13$	1.56	3.13
	imipenem	$0.39 \sim 6.25$	1.56	6.25
	latamoxef	>100	>100	>100
	ceftazidime	$100 \sim >100$	>100	>100
	cefuzonam	$0.78 \sim 100$	100	100
	flomoxef	$50 \sim >100$	>100	>100
<i>Escherichia coli</i> (50)	panipenem	$0.025 \sim 0.20$	0.10	0.10
	imipenem	$0.025 \sim 0.39$	0.10	0.20
	latamoxef	$0.025 \sim 0.10$	0.05	0.10
	ceftazidime	$0.025 \sim 0.20$	0.10	0.10
	cefuzonam	$\leq 0.006 \sim 0.20$	0.05	0.10
	flomoxef	$0.025 \sim 0.05$	0.025	0.05
<i>Citrobacter freundii</i> (25)	panipenem	$0.10 \sim 0.39$	0.20	0.39
	imipenem	$0.20 \sim 0.78$	0.39	0.78
	latamoxef	$0.05 \sim 12.5$	1.56	12.5
	ceftazidime	$0.20 \sim >100$	50	>100
	cefuzonam	$0.05 \sim 50$	12.5	25
	flomoxef	$0.10 \sim 100$	12.5	100

Table 5. continued

Strain (No. of isolates)	Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$)				
		Range		50%	90%	
<i>Salmonella</i> spp. (30)	panipenem	0.025	~	0.39	0.10	0.20
	imipenem	0.05	~	0.39	0.10	0.20
	latamoxef	0.025	~	0.20	0.05	0.20
	ceftazidime	0.05	~	0.39	0.10	0.39
	cefuzonam	0.012	~	0.20	0.10	0.10
	flomoxef	0.025	~	0.10	0.025	0.05
<i>Shigella</i> spp. (30)	panipenem	0.10	~	0.20	0.20	0.20
	imipenem	0.20	~	0.39	0.20	0.39
	latamoxef	0.025	~	0.39	0.10	0.10
	ceftazidime	0.025	~	0.39	0.10	0.20
	cefuzonam	0.012	~	0.10	0.025	0.05
	flomoxef	0.025	~	0.10	0.05	0.05
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (39)	panipenem	0.10	~	0.39	0.10	0.39
	imipenem	0.10	~	0.78	0.20	0.78
	latamoxef	≤ 0.006	~	> 100	0.10	0.39
	ceftazidime	≤ 0.006	~	> 100	0.10	0.39
	cefuzonam	≤ 0.006	~	50	0.05	0.10
	flomoxef	≤ 0.006	~	25	0.025	0.05
<i>Klebsiella oxytoca</i> (27)	panipenem	0.05	~	3.13	0.10	0.20
	imipenem	0.10	~	3.13	0.20	0.39
	latamoxef	0.05	~	0.20	0.10	0.10
	ceftazidime	0.025	~	0.78	0.05	0.20
	cefuzonam	≤ 0.006	~	0.39	0.05	0.10
	flomoxef	0.025	~	6.25	0.025	0.05
<i>Enterobacter cloacae</i> (24)	panipenem	0.10	~	0.78	0.20	0.78
	imipenem	0.10	~	1.56	0.39	1.56
	latamoxef	0.05	~	3.13	0.78	3.13
	ceftazidime	0.10	~	100	0.39	50
	cefuzonam	0.012	~	50	0.39	25
	flomoxef	0.05	~	100	6.25	100
<i>Serratia marcescens</i> (50)	panipenem	0.20	~	3.13	0.20	0.78
	imipenem	0.20	~	1.56	0.39	0.78
	latamoxef	0.10	~	50	0.39	6.25
	ceftazidime	0.05	~	3.13	0.20	0.78
	cefuzonam	0.10	~	6.25	0.20	3.13
	flomoxef	0.20	~	> 100	0.39	12.5
<i>Proteus mirabilis</i> (30)	panipenem	0.20	~	1.56	0.39	0.78
	imipenem	0.20	~	1.56	0.39	0.78
	latamoxef	0.05	~	0.20	0.10	0.10
	ceftazidime	0.012	~	0.39	0.05	0.05
	cefuzonam	≤ 0.006	~	0.39	0.05	0.20
	flomoxef	0.10	~	1.56	0.20	0.20
<i>Proteus vulgaris</i> (30)	panipenem	0.20	~	3.13	0.78	3.13
	imipenem	0.20	~	3.13	1.56	3.13
	latamoxef	0.10	~	0.20	0.20	0.20
	ceftazidime	0.025	~	0.78	0.05	0.20
	cefuzonam	0.012	~	1.56	0.20	0.39
	flomoxef	0.10	~	0.78	0.39	0.78

Table 5. continued

Strain (No. of isolates)	Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		Range	50%	90%
<i>Providencia rettgeri</i> (30)	panipenem	0.39 ~ 0.78	0.78	0.78
	imipenem	0.39 ~ 1.56	0.78	0.78
	latamoxef	0.012 ~ 0.20	0.05	0.10
	ceftazidime	0.012 ~ 3.13	0.05	1.56
	cefuzonam	≤ 0.006 ~ 6.25	≤ 0.006	0.78
	flomoxef	0.025 ~ 3.13	0.025	0.78
<i>Providencia stuartii</i> (30)	panipenem	0.025 ~ 1.56	0.78	0.78
	imipenem	0.10 ~ 3.13	0.78	1.56
	latamoxef	0.025 ~ 0.20	0.05	0.10
	ceftazidime	0.025 ~ 3.13	0.10	0.78
	cefuzonam	≤ 0.006 ~ 1.56	0.10	0.78
	flomoxef	0.025 ~ 0.39	0.05	0.20
<i>Morganella morganii</i> (30)	panipenem	0.39 ~ 1.56	0.78	1.56
	imipenem	0.78 ~ 6.25	1.56	3.13
	latamoxef	0.05 ~ 0.20	0.10	0.10
	ceftazidime	0.05 ~ 50	0.39	12.5
	cefuzonam	0.012 ~ 6.25	0.10	3.13
	flomoxef	0.05 ~ 6.25	3.13	3.13
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (40)	panipenem	0.39 ~ 25	6.25	25
	imipenem	0.39 ~ 12.5	1.56	3.13
	latamoxef	6.25 ~ >100	25	>100
	ceftazidime	1.56 ~ >100	3.13	12.5
	cefuzonam	25 ~ >100	50	>100
	flomoxef	>100	>100	>100
Aminoglycoside-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (26)	panipenem	1.56 ~ 25	6.25	12.5
	imipenem	0.78 ~ 25	1.56	3.13
	latamoxef	12.5 ~ >100	50	>100
	ceftazidime	0.78 ~ >100	3.13	3.13
	cefuzonam	25 ~ >100	100	>100
	flomoxef	>100	>100	>100
<i>Pseudomonas cepacia</i> (26)	panipenem	0.10 ~ >100	6.25	12.5
	imipenem	0.10 ~ 25	6.25	12.5
	latamoxef	0.10 ~ 50	25	25
	ceftazidime	0.20 ~ >100	3.13	6.25
	cefuzonam	0.10 ~ >100	12.5	25
	flomoxef	0.05 ~ >100	50	>100
<i>Xanthomonas maltophilia</i> (28)	panipenem	3.13 ~ >100	>100	>100
	imipenem	25 ~ >100	>100	>100
	latamoxef	0.39 ~ 25	1.56	6.25
	ceftazidime	0.78 ~ >100	100	>100
	cefuzonam	1.56 ~ >100	25	100
	flomoxef	0.78 ~ >100	50	>100
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> (24)	panipenem	≤ 0.006 ~ 0.20	0.10	0.20
	imipenem	0.012 ~ 0.39	0.10	0.39
	latamoxef	0.39 ~ 100	12.5	50
	ceftazidime	0.20 ~ 25	3.13	12.5
	cefuzonam	0.10 ~ >100	6.25	50
	flomoxef	0.025 ~ 100	25	100

Table 5. continued

Strain (No. of isolates)	Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		Range	50%	90%
<i>Flavobacterium meningosepticum</i> (21)	panipenem	0.05 ~ 100	25	50
	imipenem	0.05 ~ 100	25	50
	latamoxef	0.10 ~ 50	12.5	25
	ceftazidime	0.025 ~ >100	100	>100
	cefuzonam	≤ 0.006 ~ 100	6.25	25
	flomoxef	0.025 ~ 25	6.25	12.5
<i>Achromobacter xylosoxidans</i> (19)	panipenem	0.012 ~ 12.5	0.39	12.5
	imipenem	0.025 ~ 12.5	0.78	12.5
	latamoxef	≤ 0.006 ~ 25	0.10	25
	ceftazidime	0.012 ~ 50	1.56	50
	cefuzonam	0.012 ~ >100	6.25	>100
	flomoxef	0.025 ~ 100	1.56	50
<i>Haemophilus influenzae</i> (33)	panipenem	0.05 ~ 3.13	0.20	1.56
	imipenem	0.10 ~ 6.25	0.78	3.13
	latamoxef	≤ 0.006 ~ 0.20	0.025	0.10
	ceftazidime	0.025 ~ 0.20	0.05	0.10
	cefuzonam	≤ 0.006 ~ 0.012	≤ 0.006	≤ 0.006
	flomoxef	0.20 ~ 0.78	0.39	0.78
<i>Bordetella pertussis</i> (21)	panipenem	0.10 ~ 0.20	0.10	0.20
	imipenem	0.10 ~ 0.20	0.20	0.20
	latamoxef	0.012 ~ 6.25	0.025	6.25
	ceftazidime	0.05 ~ 6.25	0.10	3.13
	cefuzonam	0.012 ~ 25	0.025	25
	flomoxef	0.05 ~ 12.5	0.20	12.5
Non-penicillinase producing <i>Neisseria gonorrhoeae</i> (46)	panipenem	≤ 0.006 ~ 0.025	≤ 0.006	0.012
	imipenem	≤ 0.006 ~ 0.20	0.10	0.20
	latamoxef	≤ 0.006 ~ 0.39	0.05	0.10
	ceftazidime	≤ 0.006 ~ 0.20	0.025	0.10
	cefuzonam	≤ 0.006 ~ 0.10	0.012	0.05
	flomoxef	≤ 0.006 ~ 1.56	0.20	0.39
Penicillinase producing <i>Neisseria gonorrhoeae</i> (27)	panipenem	≤ 0.006 ~ 0.012	≤ 0.006	0.012
	imipenem	0.05 ~ 0.10	0.10	0.10
	latamoxef	0.025 ~ 0.10	0.05	0.10
	ceftazidime	≤ 0.006 ~ 0.05	0.025	0.025
	cefuzonam	≤ 0.006 ~ 0.05	0.025	0.05
	flomoxef	0.10 ~ 0.78	0.39	0.78
<i>Bacteroides fragilis</i> (42)	panipenem	0.05 ~ 0.10	0.05	0.10
	imipenem	0.05 ~ 0.10	0.05	0.10
	latamoxef	0.39 ~ 3.13	0.78	1.56
	ceftazidime	12.5 ~ >100	25	100
	cefuzonam	3.13 ~ 100	6.25	50
	flomoxef	0.39 ~ 3.13	0.78	3.13
<i>Clostridium difficile</i> (18)	panipenem	3.13 ~ 6.25	3.13	6.25
	imipenem	6.25 ~ 6.25	6.25	6.25
	latamoxef	50 ~ 100	50	50
	ceftazidime	50 ~ 50	50	50
	cefuzonam	50 ~ 50	50	50
	flomoxef	3.13 ~ 6.25	3.13	6.25

M. morgani 30株に対するPAPMのMIC分布は0.39~1.56 μ g/mlで、その抗菌力はLMOXより弱い、他の4剤より強かった。

P. aeruginosa 40株およびアミノグリコシド耐性 *P. aeruginosa* 26株 (gentamicin (GM) に対するMICが12.5 μ g/ml以上の株) に対するPAPMのMIC₉₀値はそれぞれ25 μ g/mlと12.5 μ g/mlで、その抗菌力はIPM, CAZより弱いものの、他の3剤より強かった。

Pseudomonas cepacia 26株では、PAPMの抗菌力 (MIC₉₀ : 12.5 μ g/ml) はIPM, CAZより弱いものの、他の3剤より強かった。

Xanthomonas maltophilia 28株に対し、PAPMはLMOX (MIC₉₀ : 6.25 μ g/ml) を除く他剤同様、弱い抗菌力を示した。

Acinetobacter calcoaceticus 24株では、PAPMは0.20 μ g/ml以下の濃度で全株の発育を阻止し、その抗菌力はIPMより1管程度強く、他の4剤より明らかに強かった。

Flavobacterium meningosepticum 21株では、PAPMのMIC₉₀値は50 μ g/mlで、IPMの抗菌力と同等で、CAZより強いものの、他の3剤より弱かった。

Achromobacter xylosoxidans 19株では、PAPMの抗菌力はMIC₅₀値ではLMOXより大きい値を示すが、MIC₉₀値では12.5 μ g/mlとLMOXより小さい値を示し、他の4剤より強い抗菌力を示した。

H. influenzae 33株では、PAPMの抗菌力 (MIC₉₀ : 1.56 μ g/ml) はCZON, LMOX, CAZより弱いが、FMOXとはほぼ同等で、IPMより若干強かった。

B. pertussis 21株に対するPAPMの抗菌力はMIC₅₀値ではCZON, LMOXより大きい値を示すが、MIC₉₀値はIPMとほぼ同等で他の4剤より小さい値を示し、本剤とIPMのMICは狭い範囲に分布していた。

N. gonorrhoeae 46株および*N. gonorrhoeae* PPNG 27株では、PAPMは0.025 μ g/ml以下の濃度で全株の発育を抑制し、最も強い抗菌力を示した。

B. fragilis 42株では、PAPMの抗菌力 (MIC₉₀ : 0.10 μ g/ml) はIPMと同等であるが、他の4剤より明らかに強かった。

Clostridium difficile 18株では、PAPMの抗菌力はFMOXと同等で、ともにMIC₉₀値は6.25 μ g/mlと、IPMより若干強く、他の3剤より明らかに強かった。

3. 殺菌作用

P. aeruginosa E7に対する殺菌作用の成績をFig. 1に示した。

PAPMは4 MIC, 2 MIC濃度の殺菌作用は強く、再増殖は24時間後でも認められなかった。また、1 MICにお

いても6時間目まで殺菌的に作用した。その殺菌効果は比較他剤とほぼ同程度であった。

メチシリン耐性の*S. aureus* TMS417に2 MIC以上のPAPMを添加すると生菌数は経時的に減少し、1 MIC濃度添加では24時間後まで増殖が抑制された (Fig. 2)。IPM, LMOXおよびCAZの3剤では1 MIC濃度の添加では24時間後に再増殖が認められた。

4. 各種 β -lactamaseに対する安定性

UV assay法による各種 β -lactamase粗酵素に対するPAPMの安定性の成績をTable 6に示した。

PAPMは検討したすべての酵素に対してIPM, LMOX, CZONおよびCAZと同様、極めて安定であった。

5. マウス実験感染治療効果

1) 単独感染

各種感染菌に対する治療効果の成績をTable 7とTable 8に示した。

S. aureus Smithに対するPAPM/BPのED₅₀値は、IPM/CSとほぼ同等の0.124mg/mouseの値を示し、CZONよりも4倍、LMOXより12倍、CAZより16倍優れていた。

MRSAの2株に対するPAPM/BPの治療効果は*S. aureus* TMS33では他の4剤に比べ4倍以上優れていた。また、ピリドンカルボン酸耐性でもある*S. aureus* TMS417を用いた場合、PAPM/BPのED₅₀値は0.156 mg/mouseを示し、IPM/CSと同程度で、LMOX, CAZおよびCZONより2~100倍以上優れた治療効果を示した。

E. coli C11に対し、PAPM/BPのED₅₀値は0.0039mg/mouseを示し、IPM/CSと同等の優れた治療効果が認められた。

K. pneumoniae 3K-25の場合、PAPM/BPのED₅₀値は0.020mg/mouseであり、他剤と同等の強い治療効果が認められた。

S. marcescens No. 2に対し、PAPM/BPのED₅₀値は0.394mg/mouseであり、その治療効果はCAZより劣るが、他の3剤とは同程度であった。

P. aeruginosa E7の場合、PAPM/BPのED₅₀値は0.248mg/mouseであり、IPM/CSと同程度で、CAZより優れた治療効果が認められた。

アミノグリコシド耐性の*P. aeruginosa* TMS11においてもPAPM/BPのED₅₀値はIPM/CSと同程度で、他の3剤より優れた治療効果を示した。

2) 混合感染

E. coli C11, *P. aeruginosa* E7の混合感染に対する治療効果の成績をTable 9に示した。

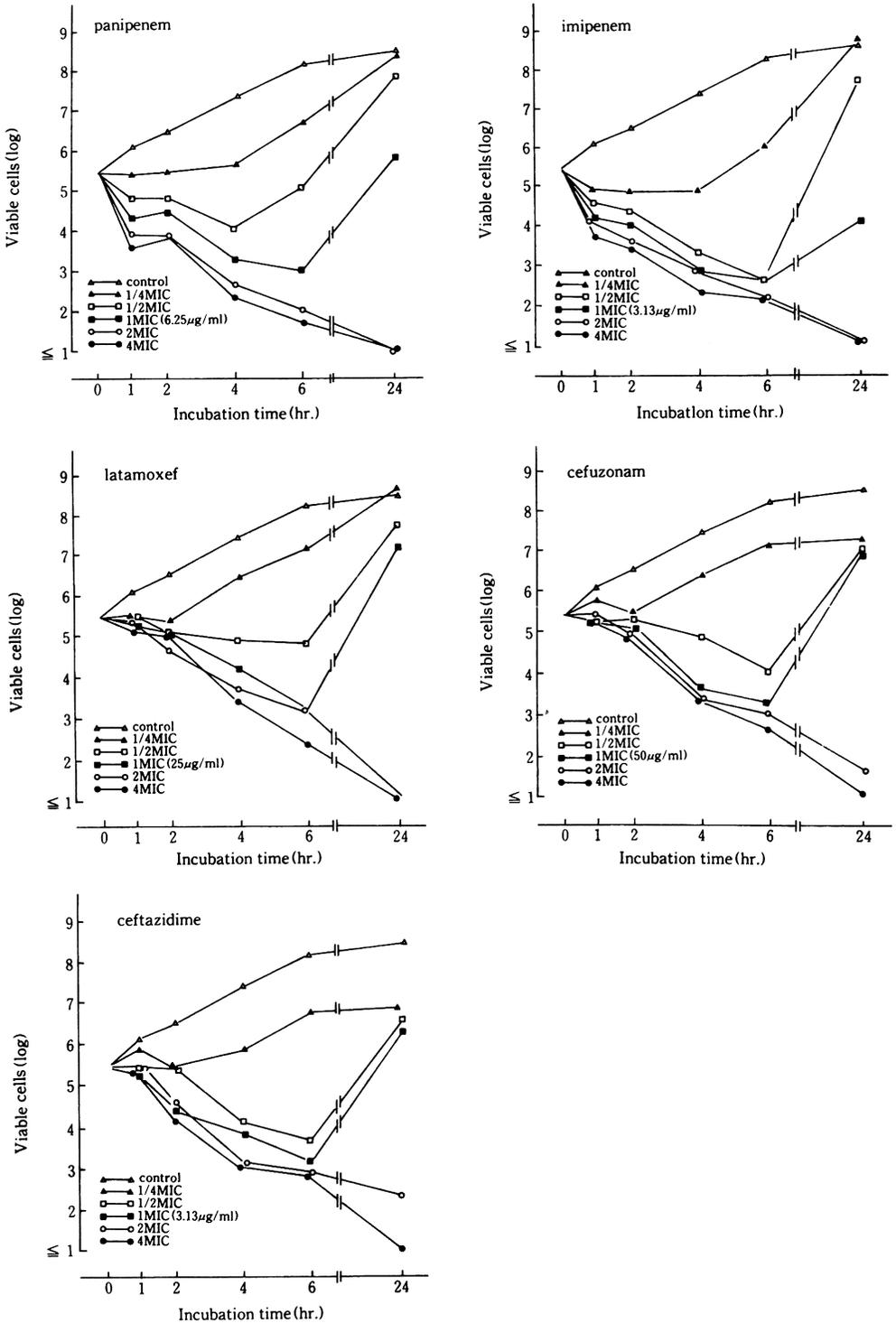


Fig. 1. Bactericidal activity of panipenem, penem, latamoxef, cefuzonam and ceftazidime against *Pseudomonas aeruginosa* E7

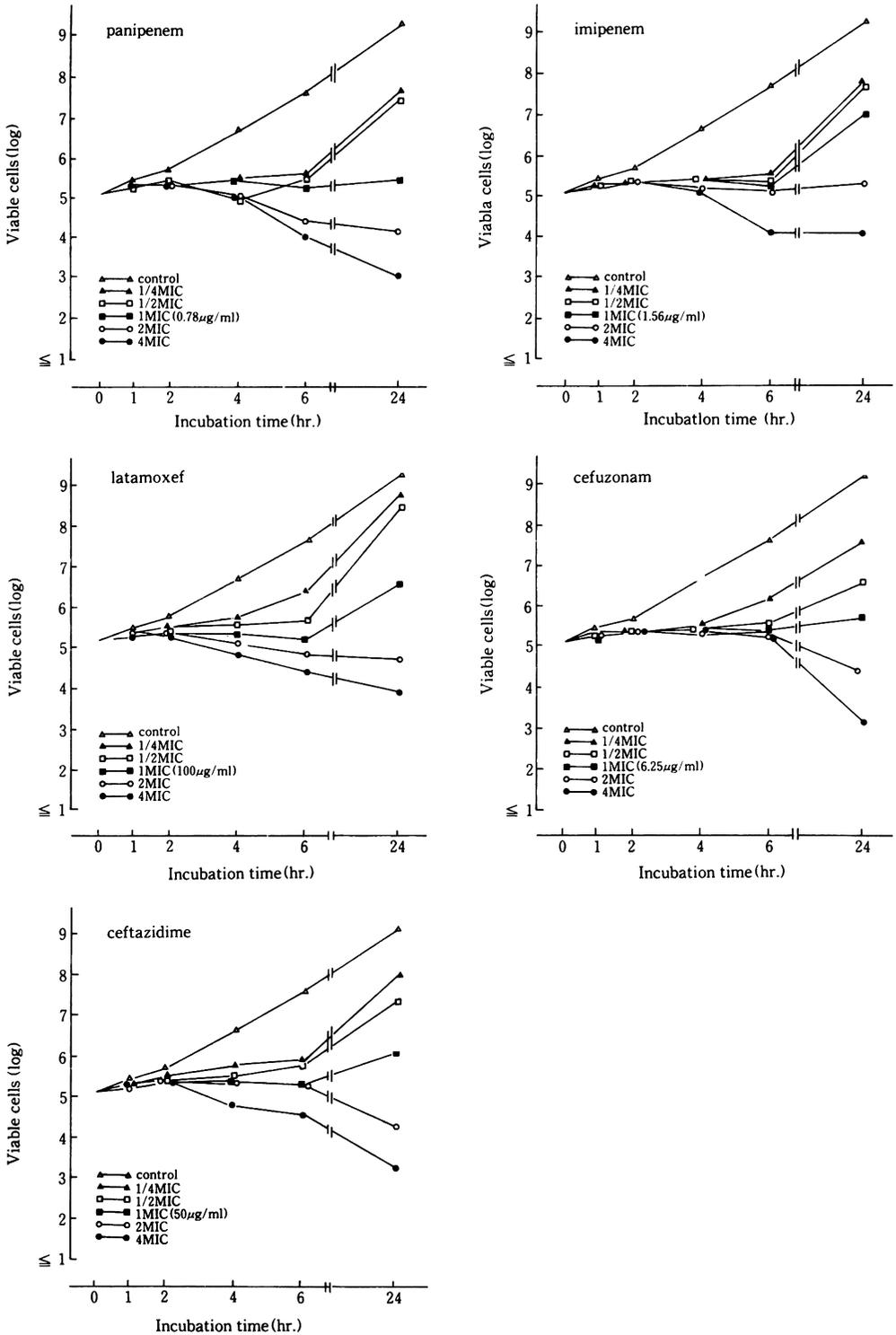


Fig. 2. Bactericidal activity of panipenem, imipenem, latamoxef, cefuzonam and ceftazidime against *Staphylococcus aureus* TMS417

Table 6. Stability of panipenem and other drugs to β -lactamases obtained from gram-negative bacteria

Organism	Type of enzyme	Relative rate of hydrolysis of ^{a)}						
		panipenem	imipenem	latamoxef	ceftazidime	cefuzonam	ampicillin cephaloridine	
<i>Citrobacter freundii</i> GN-346	Ia	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	100	N.D.
<i>Escherichia coli</i> 35	Ib	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	100	N.D.
<i>Proteus vulgaris</i> GN-76	Ic	<1.0	<1.0	<1.0	<1.0	<1.0	100	N.D.
<i>Proteus mirabilis</i> GN-79	II	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	1.0	100
<i>Escherichia coli</i> ML1410 PGN-823	III	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	100	N.D.

a); The enzyme activity was determined by the spectrophotometric assay at 37°C and is expressed as the relative rate of hydrolysis, taking the rate for ampicillin (penicillinase) or cephaloridine (cephalosporinase) as 100.

Table 7. Therapeutic efficacy of panipenem/betamipron and other drugs agents in genus *Staphylococcus* systemically infected mice

Infected strain (Challenge dose : CFU/mouse)	Antibiotics	MIC(μ g/ml)		ED ₅₀ (mg/mouse)
		10 ⁸ CFU/ml	10 ⁶ CFU/ml	
<i>Staphylococcus aureus</i> Smith (1.6 × 10 ⁸)	panipenem/betamipron	0.012	≤0.006	0.124 (0.085 ~ 0.180)
	imipenem/cilastatin	0.025	0.012	0.156 (0.113 ~ 0.217)
	latamoxef	6.25	1.56	1.575 (1.070 ~ 2.318)
	ceftazidime	6.25	6.25	1.984 (1.575 ~ 2.500)
	cefuzonam	1.56	0.39	0.496 (0.279 ~ 0.882)
imipenem-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i> TMS33 (6.3 × 10 ⁸)	panipenem/betamipron	12.5	0.78	1.250 (0.917 ~ 1.704)
	imipenem/cilastatin	50	3.13	5.000 (3.667 ~ 6.817)
	latamoxef	>100	50	20.000 (14.669 ~ 27.268)
	ceftazidime	>100	>100	>20.000
	cefuzonam	100	25	15.874 (11.851 ~ 21.262)
pyridone carboxylic acid-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> TMS417 (1.3 × 10 ⁸)	panipenem/betamipron	12.5	0.78	0.156 (0.113 ~ 0.217)
	imipenem/cilastatin	50	1.56	0.156 (0.103 ~ 0.236)
	latamoxef	>100	100	>20.000
	ceftazidime	>100	50	>20.000
	cefuzonam	>100	6.25	20.000 (14.669 ~ 27.268)

Mouse : ICR, 4W, Male, 19 ± 1g, 6animals/group ED₅₀ : Van der Waerden method

MLD : *Staphylococcus aureus* Smith (6.5 × 10⁶ CFU/mouse), imipenem-sensitive *Staphylococcus aureus* TMS33 (6.1 × 10⁸ CFU/mouse)

pyridone carboxylic acid-resistant *Staphylococcus aureus* TMS417 (7.4 × 10⁷ CFU/mouse)

Antimicrobial agents were administered subcutaneously into mice at 1hr after infection.

Mucin was added at a final concentration of 5%

PAPM/BPのED₅₀値はIPM/CSとほぼ同等の0.062 mg/mouseの値を示し、LMOX, CAZおよびCZONに比べ著しく優れた治療効果が認められた。その解析のために行った死亡マウス心血中の菌を検索した結果、PAPM/BP投与群の死亡マウスからは全例に*E. coli*が検出されたが、*P. aeruginosa*はそのうち4例に検出されたのみで菌交代症は認められなかった (Fig. 3)。

E. coli C11, *E. faecalis* TMS64の混合感染に対する成績をTable 10に示した。

PAPM/BPのED₅₀値は0.124mg/mouseを示し、IPM/CSと同程度で、他の3剤よりも25~40倍小さい値を示し、優れた治療効果を得た。なお、各抗菌薬の治療成績は*E. faecalis*に対するMIC値と相関していた。同様にPAPM/BP投与群の死亡マウス心血中の菌を検索した

結果、全例に*E. coli*, *E. faecalis*両菌種がほぼ同程度に検出された (Fig. 4)。

E. coli C11, *B. fragilis* GM7004の混合感染に対する治療効果をTable 11に示した。

PAPM/BPのED₅₀値は0.625mg/mouseを示し、IPM/CSと同程度の強い治療効果が認められ、この場合も、先の*E. faecalis*との混合感染と同様、*B. fragilis*に対する各抗菌薬の抗菌力と治療効果が相関していた。同様にPAPM/BP投与群の死亡マウス心血中の菌を検索した結果、全例とも*E. coli*, *B. fragilis*両菌種が検出された (Fig. 5)。

6. マウス呼吸器感染における治療効果

K. pneumoniae 3K-25による呼吸器感染マウスに対するPAPM/BP, IPM/CSおよびCAZの治療成績をFig.

Table 8. Therapeutic efficacy of panipenem/betamipron and other drugs agents in gram negative bacillus systemically infected mice

Infected strain (Challenge dose : CFU/mouse)	Antibiotics	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		ED ₅₀ (mg/mouse)
		10 ⁸ CFU/ml	10 ⁶ CFU/ml	
<i>Escherichia coli</i> C11 (7.5 × 10 ⁶)	panipenem/betamipron	1.56	0.05	0.0039 (0.002 ~ 0.0069)
	imipenem/cilastatin	0.78	0.10	0.0063 (0.004 ~ 0.0095)
	latamoxef	0.05	0.012	0.0006 (0 ~ 0.0009)
	ceftazidime	0.05	0.025	0.0002 (0 ~ 0.0003)
	cefuzonam	0.10	≤0.006	0.0002 (0 ~ 0.0002)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> 3K-25 (1.1 × 10 ⁹)	panipenem/betamipron	0.78	0.10	0.020 (0.013 ~ 0.028)
	imipenem/cilastatin	1.56	0.10	0.031 (0.019 ~ 0.050)
	latamoxef	0.78	0.10	0.039
	ceftazidime	0.39	0.20	0.020 (0.013 ~ 0.028)
	cefuzonam	0.10	0.05	0.020 (0.014 ~ 0.027)
<i>Serratia marcescens</i> No. 2 (7.35 × 10 ⁶)	panipenem/betamipron	1.56	0.39	0.394 (0.294 ~ 0.527)
	imipenem/cilastatin	6.25	0.78	0.625 (0.451 ~ 0.867)
	latamoxef	6.25	0.20	0.625 (0.413 ~ 0.945)
	ceftazidime	1.56	0.10	0.098 (0.059 ~ 0.163)
	cefuzonam	3.13	0.39	0.394 (0.260 ~ 0.595)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> E7 (1.46 × 10 ⁶)	panipenem/betamipron	12.5	6.25	0.248 (0.160 ~ 0.385)
	imipenem/cilastatin	3.13	3.13	0.394 (0.267 ~ 0.580)
	latamoxef	>100	25	10.000
	ceftazidime	12.5	3.13	0.625 (0.451 ~ 0.867)
	cefuzonam	50	50	7.937 (6.300 ~ 10.000)
gentamicin-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> TMS11 (3.63 × 10 ⁵)	panipenem/betamipron	3.13	1.56	0.197 (0.136 ~ 0.286)
	imipenem/cilastatin	1.56	0.78	0.313 (0.229 ~ 0.426)
	latamoxef	100	50	1.575 (1.176 ~ 2.110)
	ceftazidime	50	3.13	0.496 (0.394 ~ 0.625)
	cefuzonam	>100	100	10.000

Mouse : ICR, 4W, Male, 19 ± 1g, 6 animals/group ED₅₀ : Van der Waerden method

MLD : *Escherichia coli* C11 (1.0 × 10³ CFU/mouse), *Klebsiella pneumoniae* 3K-25 (1.0 × 10³ CFU/mouse), *Serratia marcescens* No. 2 (1.0 × 10⁶ CFU/mouse), *Pseudomonas aeruginosa* E7 (5.5 × 10³ CFU/mouse), gentamicin-resistant *Pseudomonas aeruginosa* TMS11 (1.7 × 10⁴ CFU/mouse) Antimicrobial agents were administered subcutaneously into mice at 1hr after infection.

Mucin was added at a final concentration of 5%

Table 9. Protecting effects of panipenem/betamipron and other antibiotics against experimental mixed infection in mice *Escherichia coli* C11 + *Pseudomonas aeruginosa* E7

Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$)				ED ₅₀ (mg/mouse) (95% confidence)
	<i>Escherichia coli</i> 10 ⁸ (cells/ml)	<i>Escherichia coli</i> 10 ⁶	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 10 ⁸ (cells/ml)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 10 ⁶	
panipenem/betamipron	1.56	0.05	12.5	6.25	0.062 (0.046 ~ 0.083)
imipenem/cilastatin	0.78	0.10	3.13	3.13	0.049 (0.039 ~ 0.062)
latamoxef	0.05	0.012	>100	25	3.150 (2.170 ~ 4.572)
ceftazidime	0.05	0.025	12.5	3.13	0.496 (0.394 ~ 0.625)
cefuzonam	0.10	≤0.006	50	50	3.150 (2.170 ~ 4.572)

Mouse : ICR, 4W, Male, 19 ± 1g, 6 animals/group

Challenge : *Escherichia coli* C11, 4.5 × 10⁸ CFU/mouse + *Pseudomonas aeruginosa* E7, 1 × 10⁶ CFU/mouse, mucin(-)

MLD : *Escherichia coli* C11, 3 × 10⁸ CFU/mouse, mucin(-), *Pseudomonas aeruginosa* E7, 6 × 10⁶ CFU/mouse, mucin(-)

Therapy : single s.c. 1hr after infection

ED₅₀ : Van der Waerden method

Organisms challenge dose (CFU/mouse)	Dose of drugs (mg/mouse)	Survival rate (%)	Viable cells in blood from died mice (log CFU/ml)							
			<i>Escherichia coli</i>				<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			
			2	4	6	8	2	4	6	8
<i>Escherichia coli</i> C11 4.5×10^8 * + <i>Pseudomonas aeruginosa</i> E7 1×10^6 *	0	0	=====	=====	=====	=====	=====	=====	=====	=====
	0.020	0	=====	=====	=====	=====	=====	=====	=====	=====
	0.078	67	=====	=====	=====	=====	=====	=====	=====	=====
	0.312	100	=====	=====	=====	=====	=====	=====	=====	=====
	1.25	100	=====	=====	=====	=====	=====	=====	=====	=====
	5	100	=====	=====	=====	=====	=====	=====	=====	=====

	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		*mucin(-)	
	10^8	10^6	MLD	<i>Escherichia coli</i> 3×10^8 CFU/mouse
<i>Escherichia coli</i>	1.56	0.05		<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 6×10^6 CFU/mouse
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12.5	6.25		

Fig. 3. Alteration of the microbial flora and survival rate in mice experimentally infected with a mixture of *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa* after administration of panipenem/betamipron

Table 10. Protecting effects of panipenem/betamipron and other antibiotics against experimental mixed infection in mice *Escherichia coli* C11 + *Enterococcus faecalis* TMS64

Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$)				ED ₅₀ (mg/mouse) (95% confidence)
	<i>Escherichia coli</i> 10^8 (cells/ml)	10^6	<i>Enterococcus faecalis</i> 10^8 (cells/ml)	10^6	
panipenem/betamipron	1.56	0.05	1.56	1.56	0.124 (0.098 ~ 0.156)
imipenem/cilastatin	0.78	0.10	1.56	1.56	0.156 (0.113 ~ 0.217)
latamoxef	0.05	0.012	>100	>100	5.000 (3.667 ~ 6.817)
ceftazidime	0.05	0.025	>100	>100	5.000 (3.667 ~ 6.817)
cefuzonam	0.10	≤ 0.006	50	50	3.150 (2.170 ~ 4.572)

Mouse : ICR, 4W, Male, $19 \pm 1\text{g}$, 6 animals/group

Challenge : *Escherichia coli* C11, 6.63×10^8 CFU/mouse + *Enterococcus faecalis* TMS64, 2.65×10^8 CFU/mouse, mucin(-)

MLD : *Escherichia coli* C11, 3×10^8 CFU/mouse, mucin(-), *Enterococcus faecalis* TMS64, 3×10^8 CFU/mouse, mucin(-)

Therapy : single s.c. 1hr after infection

ED₅₀ : Van der Waerden method

6に示した。

薬剤非投与マウスの肺内生菌数は感染6時間目から感染7日後まではほぼ 10^7 CFU/gレベルで推移した。薬剤投与マウスでは感染1日後にCAZ, IPM/CS, PAPM/BPの順に肺内生菌数の減少が認められ、その後いずれの抗菌薬投与群も経日的に残存菌数が減少し、感染3日後には 10^4 CFU/g以下となった。

7. マウス尿路感染における治療効果

E. coli KU-3および*S. marcescens* KU-21による尿

路感染マウスに対する各薬剤の治療効果を感染4日後の腎内生菌数で表し、その成績をFig. 7, 8に示した。

E. coli KU-3に対し、PAPM/BP投与群はコントロール群に比べて著しく腎内生菌数の抑制が認められ、その治療効果はCAZ, CZONと同等であり、IPM/CS, LMOXより優れていた。

また、*S. marcescens* KU-21に対するPAPM/BPの治療効果はIPM/CS, LMOX, CAZおよびCZONとは同等の優れた成績を示した。

Organisms challenge dose (CFU/mouse)	Dose of drugs (mg/mouse)	Survival rate (%)	Viable cells in blood from died mice (log CFU/ml)							
			<i>Escherichia coli</i>				<i>Enterococcus faecalis</i>			
			2	4	6	8	2	4	6	8
<i>Escherichia coli</i> C11 6.63 × 10 ⁸ * + <i>Enterococcus faecalis</i> TMS64 2.65 × 10 ⁸ *	0	0	=====				=====			
	0.005	0	=====				=====			
	0.020	0	=====				=====			
	0.078	13	=====				=====			
	0.312	100								
	1.25	100								

MIC (μg/ml) *mucin(-)
 10⁸ 10⁶ MLD *Escherichia coli* 3 × 10⁸ CFU/mouse
Escherichia coli 1.56 0.05 *Enterococcus faecalis* 3 × 10⁹ CFU/mouse
Enterococcus faecalis 1.56 1.56

Fig. 4. Alteration of the microbial flora and survival rate in mice experimentally infected with a mixture of *Escherichia coli* and *Enterococcus faecalis* after administration of panipenem/betamipron

Table 11. Protecting effects of panipenem/betamipron and other antibiotics against experimental mixed infection in mice *Escherichia coli* C11 + *Bacteroides fragilis* GM7004

Antibiotic	MIC (μg/ml)				ED ₅₀ (mg/mouse) (95% confidence)
	<i>Escherichia coli</i> 10 ⁹ (cells/ml)		<i>Bacteroides fragilis</i> 10 ⁶ (cells/ml)		
panipenem/betamipron	1.56	0.05	0.78	0.39	0.625 (0.451 ~ 0.867)
imipenem/cilastatin	0.78	0.10	0.78	0.78	0.992 (0.674 ~ 1.460)
latamoxef	0.05	0.012	25	6.25	1.984 (1.367 ~ 2.880)
ceftazidime	0.05	0.025	>100	>100	6.300 (4.703 ~ 8.438)
cefzonam	0.10	≤0.006	>100	>100	3.969 (2.963 ~ 5.316)

Mouse : ICR, 4W, Male, 19 ± 1g, 6 animals/group

Challenge : *Escherichia coli* C11, 4.48 × 10⁸ CFU/mouse + *Bacteroides fragilis* GM7004, 1.21 × 10⁸ CFU/mouse, mucin(-)

MLD : *Escherichia coli* C11, 3 × 10⁸ CFU/mouse, mucin(-), *Bacteroides fragilis* GM7004, 5 × 10⁹ CFU/mouse, mucin(-)

Therapy : single s. c. 1hr after infection

ED₅₀ : Van der Waerden method

8. 正常マウスにおける血清, 肺, 腎内薬剤濃度 PAPM/BP, IPM/CS, LMOX, CAZおよびCZONをそれぞれ1mg/mouse, 0.5mg/mouseを皮下投与した場合の血清, 肺および腎内濃度をFig. 9~11に示した。

PAPM/BP 1mg/mouse投与の血清中濃度成績において, 最高血中濃度到達時間はLMOXを除く対照薬と同じく5分で(LMOXは15分), そのピークは81.6μg/mlとLMOXの105μg/mlに次いで高い値を示した。

PAPM/BP 1mg/mouse投与の肺内濃度は15分がピークで31.0μg/gを示した。他剤も同様でIPM/CSでは36.

0μg/g, LMOXでは40.0μg/g, CAZでは36.5μg/g, CZONでは22.0μg/gであった。PAPM/BPのピーク濃度はLMOX, CAZ, IPM/CSよりやや低かったが, CZONより高かった。

PAPM/BPの腎内濃度のピーク値は160μg/gと他の4剤より低かったが, その持続性においてはIPM/CS, CZONとほぼ同程度の傾向を示した。

なお, 血清, 肺および腎内濃度においてdose responseがみられた。

Organisms challenge dose (CFU/mouse)	Dose of drugs (mg/mouse)	Survival rate (%)	Viable cells in blood from died mice (log CFU/ml)							
			<i>Escherichia coli</i>				<i>Bacteroides fragilis</i>			
			2	4	6	8	2	4	6	8
<i>Escherichia coli</i> C11 4.48 × 10 ⁸ * + <i>Bacteroides fragilis</i> GM7004 1.21 × 10 ⁸ *	0	0								
	0.020	0								
	0.078	0								
	0.312	17								
	1.25	83								
	5	100								

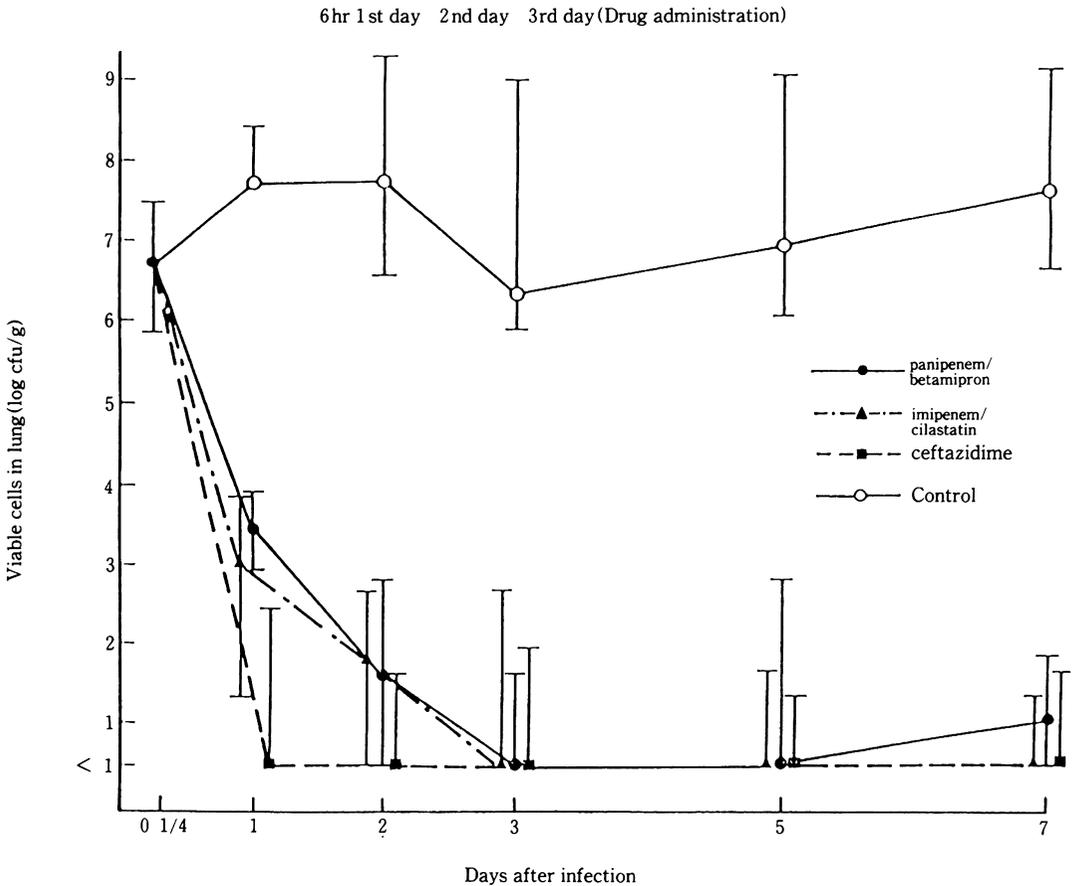
	MIC (μg/ml)		*mucin (-)		
	10 ⁸	10 ⁶	MLD	<i>Escherichia coli</i>	3 × 10 ⁸ CFU/mouse
<i>Escherichia coli</i>	1.56	0.05		<i>Bacteroides fragilis</i>	5 × 10 ⁹ CFU/mouse
<i>Bacteroides fragilis</i>	0.78	0.39			

Fig. 5. Alteration of the microbial flora and survival rate in mice experimentally infected with a mixture of *Escherichia coli* and *Bacteroides fragilis* after administration of panipenem/betamipron

III. 考 察

新規抗生物質PAPMは現在問題となっているmethicillin-resistant *S. aureus*や*E. faecalis*を含むグラム陽性菌に対する本剤の抗菌力はIPMとほぼ同等で、LMOX, CAZ, CZONおよびFMOXより強い抗菌力を有していた。*P. aeruginosa*を含むブドウ糖非発酵菌(*X. maltophilia*を除く)を含むグラム陰性菌に対するPAPMの抗菌力は、比較抗菌剤の中でIPMとほぼ同程度の抗菌力を示した。以上のPAPMの*in vitro*抗菌力は*in vivo*にも反映し、マウス単独菌全身感染、肺感染および尿路感染モデルでの治療効果において、IPM/CSと同等かやや優れた結果を得た。また、この成績には血清中、肺内および腎内での本剤の濃度推移がIPMと同等であったことも影響していると考えられる。さらに、1 MLD以上の*E. coli*と1 MLD以下の*P. aeruginosa*, *E. faecalis*または*B. fragilis*とを組合わせた3種の混合感染実験において、PAPM/BPは*E. coli*単独感染に比べED₅₀は大きくなるものの臨床での有用性を示唆する優れた治療効果が認められた。すなわち、*E. coli*と*P. aeruginosa*の混合感染マウスモデルに*P. aeruginosa*に抗菌作用の弱いセフェム系抗菌薬を投与すると、優勢菌が*E. coli*から*P. aeruginosa*へ交代して、マウスは*P. aeruginosa*

により敗血症死し、ED₅₀が著明に大きくなると報告されている⁶⁾。今回、成績には示していないがLMOX, CAZおよびCZONによる治療では*P. aeruginosa*により敗血症死の傾向がみられ、菌交代現象が認められた。しかし、PAPM/BPおよびIPM/CSではこのような現象は認められなかった。この理由として、カルバペネム系抗菌薬の感染菌2株に対するMICの差は他の対照薬に比べ少ないこと、カルバペネム系抗菌薬の殺菌力が強いこと、さらに*P. aeruginosa*の感染菌量はMLD以下であったことから、混合感染マウスにおいて*P. aeruginosa*も十分殺菌されたと推察される。しかも、*E. coli*単独感染マウスでのED₅₀値と*P. aeruginosa*との混合感染時のED₅₀値の差がカルバペネム系抗菌薬では他の対照薬に比べ少なかったことから裏付けられている。*E. faecalis*は単独では重症感染例は極めて少ないが、臨床における本菌の感染は抗菌剤投与中での菌交代症を含む混合感染例が多く、複数菌感染を助長するといわれている。しかし、本実験ではPAPM/BP投与群ではIPM/CS同様感染の助長は軽度であった。また、嫌気性菌と好気性菌による混合感染症の中で検出頻度が高いのは*E. coli*と*B. fragilis*の組合わせである。この*B. fragilis*の産生するβ-lactamaseは、近年使用頻度の高まってい



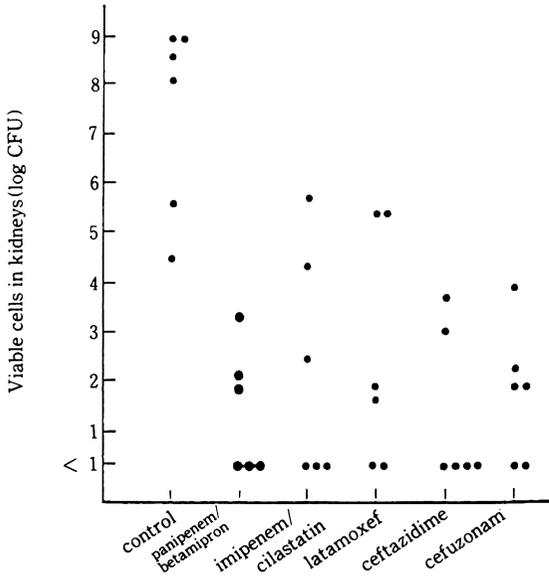
Mouse : ICR, 4W, male, $19 \pm 1g$, 6 animals/group
 Challenge dose : transnasal inoculation ($20\mu l$: 1.3×10^7 CFU/mouse)
 Therapy : s.c., once a day for 4 days, each 1 mg/mouse
 MIC ($\mu g/ml$, 10^6 CFU/ml) : panipenem/betamipron, imipenem/cilastatin, ceftazidime (0.10, 0.10, 0.20)
 : The data represent the range of each value of 6 animals

Fig. 6. Therapeutic effect of panipenem/betamipron, imipenem/cilastatin and ceftazidime on respiratory tract infection due to *Klebsiella pneumoniae* 3K-25 in mice

るセフェム系抗菌薬を不活性化することが知られている。*E. coli*には強い抗菌力を示すが、*B. fragilis*の産生する β -lactamaseに不安定なCEZを両菌種による感染マウスに投与すると血中にCEZに感受性のない*B. fragilis*が増殖し、また*E. coli*までが残存増殖する結果、マウスは死亡することが報告されている⁷⁾。本実験においても*B. fragilis*に対する抗菌活性の弱いCAZ, LMOXおよびCZON投与群ではCEZを投与した場合と同様*E. coli*より*B. fragilis*へ菌交代していた。しかし、PAPM/BP投与群は*E. coli*単独感染時のED₅₀値との差が比較的小さく、死亡マウス心臓からは両菌株が検出された。

この成績は宮崎ら⁷⁾の報告したcefmetazole (CMZ), cefoxitin (CFX) 投与マウスでの成績と一致していた。以上の*E. coli*を中心とした混合感染モデルでの治療成績は本剤がIPM同様抗菌薬投与中におこる菌交代症の主要起炎菌にも強い抗菌力を有することに起因していると考えられる。

以上の基礎的検討成績から、本剤は臨床で問題となっている菌による単独および複数菌感染症に対する有用性が期待される。

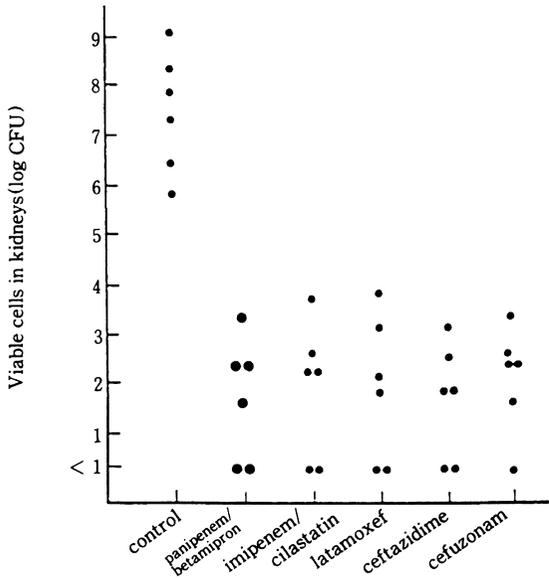


Challenge dose : 1.43×10^7 /mouse
 Therapy : 0.5mg/mouse, s.c.,
 2 times/day \times 3 days

Drugs	MIC (μ g/ml)	
	10^8	10^6
panipenem/betamipron	1.56	0.10
imipenem/cilastatin	0.39	0.10
latamoxef	6.25	0.10
ceftazidime	0.20	0.10
cefuzonam	0.10	0.10

Mouse : ICR, strain, 4 weeks, female,
 19 ± 1 g, 6 animals

Fig. 7. Therapeutic effect of panipenem/betamipron and other drugs against experimental urinary tract infection due to *Escherichia coli* KU-3 in mice



Challenge dose : 2.8×10^7 /mouse
 Therapy : 0.5mg/mouse, s.c.,
 2 times/day \times 3 days

Drugs	MIC (μ g/ml)	
	10^8	10^6
panipenem/betamipron	3.13	0.20
imipenem/cilastatin	6.25	0.39
latamoxef	6.25	1.56
ceftazidime	1.56	1.56
cefuzonam	50	1.56

Mouse : ICR, strain, 4 weeks, female,
 19 ± 1 g, 6 animals

Fig. 8. Therapeutic effect of panipenem/betamipron and other drugs against experimental urinary tract infection due to *Serratia marcescens* KU-21 in mice

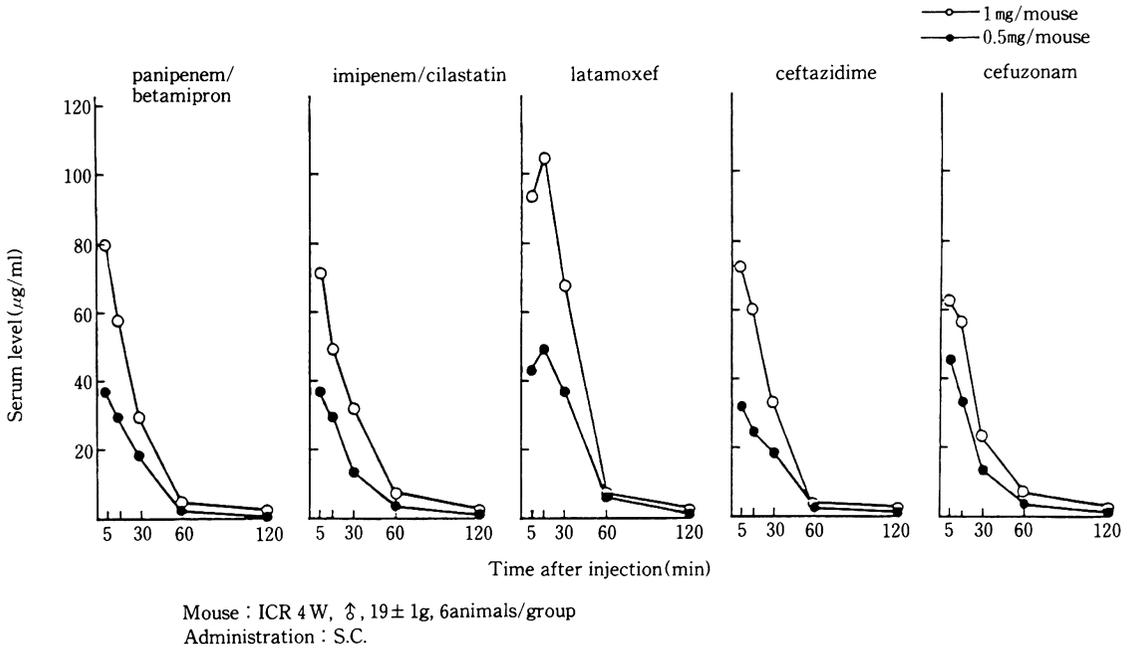


Fig. 9. Serum levels of panipenem/betamipron and other drugs in mice

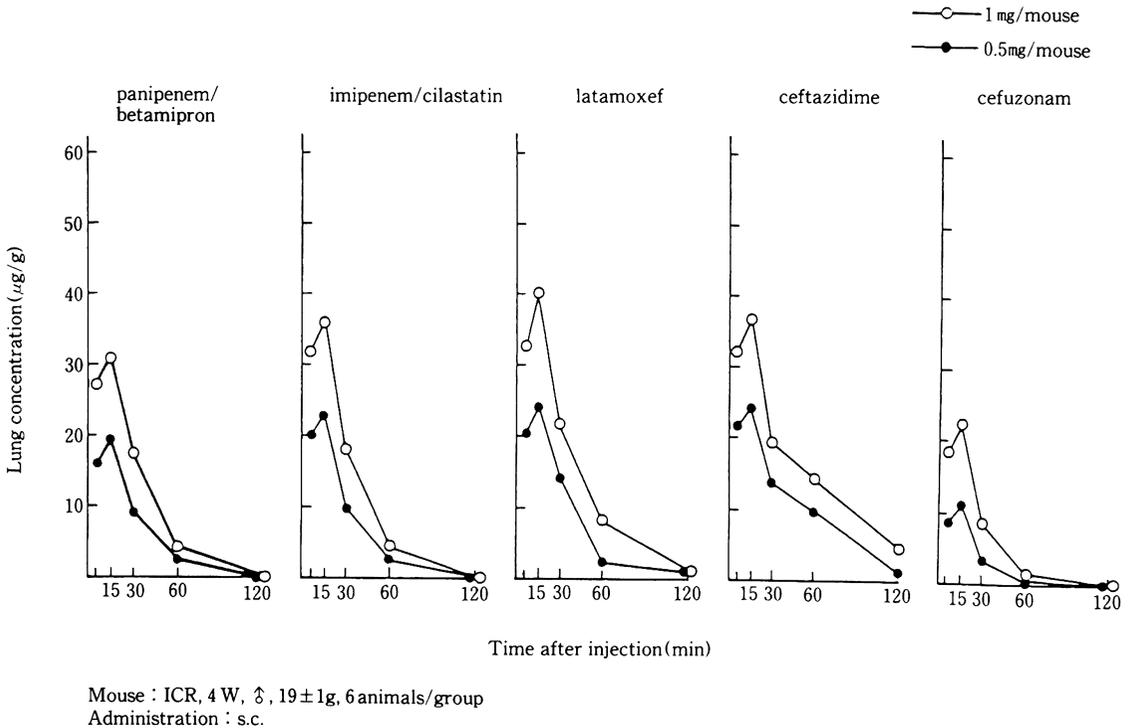
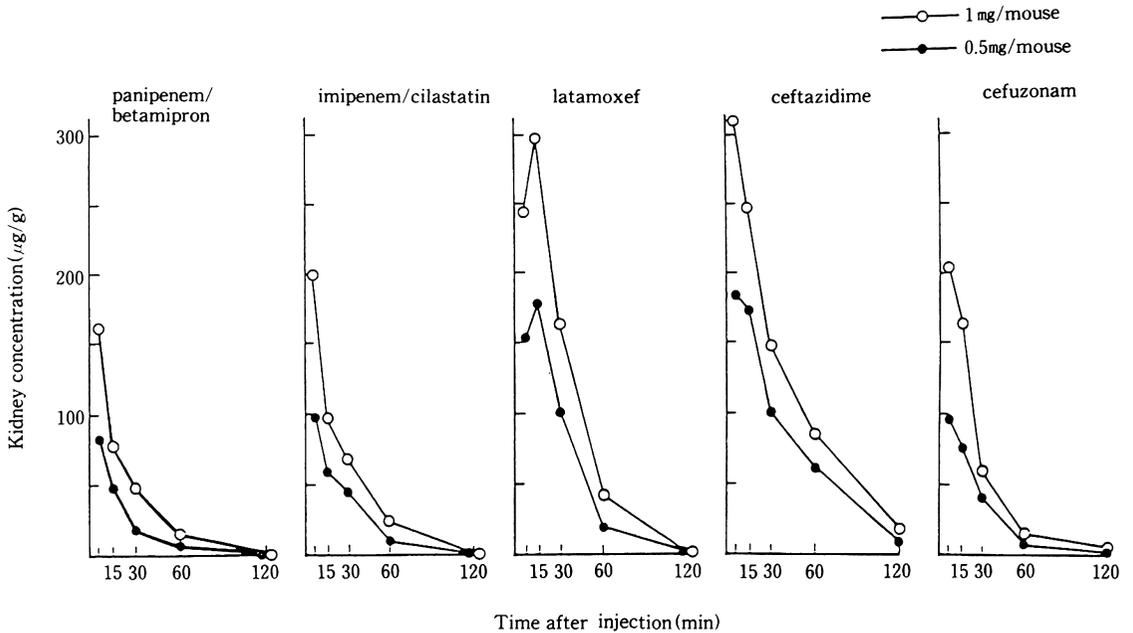


Fig. 10. Lung levels of panipenem/betamipron and other drugs in mice



Mouse : ICR, 4W, ♂, 19 ± 1g, 6 animals/group
Administration : s.c.

Fig. 11. Kidney levels of panipenem/betamipron and other drugs in mice

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) 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(1) : 76~79, 1981
- 3) 日本化学療法学会嫌気性菌MIC測定法検討委員会 : 嫌気性菌の最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法。Chemotherapy 27(3) : 559~560, 1979
- 4) 宮崎修一, 大野 章, 北矢 進, 草地信也, 五島瑛智子 : 呼吸器感染における *H. influenzae* および *S. pneumoniae* の組織親和性と発症機序に関する実験的研究。感染症学雑誌 61 : 310~317, 1987
- 5) 大森康男, 小川正俊, 宮崎修一, 五島瑛智子 : 各種グラム陰性桿菌による実験的尿路感染症に関する基礎的研究。Chemotherapy 30 : 1237~1250, 1982
- 6) 辻 明良, 関口金雄, 小川正俊, 金子康子, 五島瑛智子 : 実験的菌交代現象に関する研究—混合感染における β -lactam系抗生剤の影響について。第26回日本化学療法学会総会, 1978
- 7) 宮崎修一, 向山和代, 金子康子, 五島瑛智子 : *B. fragilis*, *E. coli* 混合感染マウスに対する各種薬剤の治療効果。嫌気性菌感染症研究 13 : 154~159, 1983

ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF PANIPENEM/BETAMIPRON, A NEW CARBAPENEM

Sachiko Goto, Mitsuo Katsuta, Shuichi Miyazaki, Akiyoshi Tsuji,
Yasuko Kaneko and Shogo Kuwahara

Department of Microbiology, School of Medicine, Toho University
5-21-16, Omori-nishi, Ota-ku, Tokyo 143, Japan

The *in vitro* and *in vivo* antibacterial activities of panipenem/betamipron (PAPM/BP) (panipenem (PAPM)), a parenterally active new carbapenem antibiotic, were compared with those of imipenem/cilastatin (IPM/CS) (imipenem (IPM)), latamoxef (LMOX), cefuzonam (CZON) or ceftazidime (CAZ).

PAPM had a broad antibacterial spectrum against gram-positive and gram-negative organisms. The antibacterial activities of PAPM against *Staphylococcus aureus* including methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus* spp. and *Enterococcus faecalis* were as potent as those of IPM and were higher than those of the third-generation cepheims.

PAPM was stable to hydrolysis by various types of β -lactamase.

The therapeutic effects of PAPM/BP on single and mixed infection models in mice were slightly better than or almost equal to those of IPM/CS.

The therapeutic efficacies of PAPM/BP against intra-nasal lung or urinary infections in mice were almost equal to those of IPM/CS or CAZ.