

Panipenem/betamipronに関する細菌学的評価(第1報)  
*In vitro*抗菌作用

宇津井幸男・大屋 哲・土門春樹・勝田光大・竹之内俊・安食洋子・  
 関根奈穂子・笠原真由美・成田輝夫・田島政三・安田 紘  
 三共株式会社・生物研究所\*

桑原章吾  
 東邦大学医学部微生物学教室

Panipenem/betamipron(PAPM/BP)の主薬で、新しいカルバペネム系抗生物質panipenem(PAPM)の*in vitro*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、グラム陰性菌に対して、幅広い抗菌スペクトラムと強い抗菌力とを有していた。

2) PAPMは臨床分離菌に対してimipenem(IPM)とほぼ同等の強い抗菌力を示し、またグラム陰性菌の一部を除き、cefotaxime, latamoxef, ceftazidime, cefuzonam, flomoxef, piperacillinなどよりも優れていた。

3) PAPMはメチシリン耐性黄色ブドウ球菌や、セフェム耐性グラム陰性桿菌に対してもIPMとほぼ同等の抗菌力を示し、他の対照薬剤より優れていた。

4) PAPMはその抗菌力が、培地種類、培地pH、馬血清添加、接種菌量などの影響を受け難かった。

5) PAPMはセフェム系抗生剤やpiperacillinよりも短時間に強い殺菌作用を示した。

6) PAPM, IPMは増量継代培養による菌の耐性獲得を他の対照薬剤よりも起こし難かった。

**Key words** : Panipenem/betamipron, Panipenem, *In vitro*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抗生物質panipenem(PAPM)と、その腎皮質内取り込み抑制作用を有するbetamipron(BP)とを等量配合した注射用抗生剤である<sup>1,2)</sup>。今回、PAPMの*in vitro*抗菌活性を評価する目的で、抗菌力(MIC)、諸因子の影響、殺菌作用、耐性獲得などを既存のβ-ラクタム系抗生物質と比較検討したので報告する。

### 1. 実験材料および実験方法

#### 1. 使用薬剤

PAPM, PAPM/BP, BPは三共研究所合成品を用いた。また、imipenem(IPM)は市販のIPM/cilastatin(万有製薬)から三共研究所で抽出したものを、cefazolin(CEZ, 藤沢薬品), cefsulodin(CFS, 武田薬品), cefotaxime(CTX, ヘキスト・ジャパン), cefoperazone(CPZ, 富山化学), latamoxef(LMOX, 塩野義製薬), ceftazidime(CAZ, 日本グラクソ), cefuzonam(CZON,

日本レダリー), flomoxef(FMOX, 塩野義製薬), ampicillin(ABPC, 明治製薬), piperacillin(PIPC, 富山化学), carumonam(CRMN, 武田薬品), gentamicin(GM, エセックス日本), clindamycin(日本アップジョン)などは市販品を用いた。各薬剤とも力価に応じた重量補正を行い、実験に供した。

#### 2. 使用菌株

三共研究所保有の標準菌株ならびに、近年、各地の病院で分離・同定され、分与を受けた臨床分離菌株を用いた。

#### 3. 抗菌力測定法

抗菌力測定用培地として、好気性菌にはMueller-Hinton II agar(MHA, BBL), 嫌気性菌にはGAM agar(GAMA, Nissui)を原則として用いたが、streptococci, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Branhamella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*などには、馬血液を5~10%添加したMHAま

たはheart infusion agar (HIA, Eiken)を使用した (streptococci以外 chocolate agar)。

抗菌力測定は日本化学療法学会規定の感受性測定法<sup>3)</sup>、嫌気性菌感受性測定法<sup>4)</sup>に準拠して実施し、最小発育阻止濃度(MIC)を求めた。なお、*Neisseria*は5% CO<sub>2</sub>共存で、嫌気性菌は嫌気条件(H<sub>2</sub>:CO<sub>2</sub>:N<sub>2</sub>=10:10:80)で24時間培養を行った。

#### 4. 諸因子の影響

培地の違いによる抗菌力変動にはMHA, brain heart infusion agar (BHIA, Difco), HIA, trypticase soy agar (TSA, BBL), sensitivity test agar (STA, BBL)などを、また、培地pH (pH 5.5, 6.5, 7.5, 8.5), 馬血清添加(10, 25, 50%), 接種菌量(10<sup>4</sup>, 10<sup>6</sup>, 10<sup>8</sup>CFU/ml)などの影響にはHIAを基礎培地として用い、それぞれ日本化学療法学会規定の感受性測定法<sup>3)</sup>に従って検討した。

#### 5. 殺菌作用

##### 1) 最小殺菌濃度(MBC)測定

各試験菌はMueller-Hinton broth (MHB, BBL)で前培養し、新鮮MHBで適宜希釈後、2倍希釈系列の薬剤を含有するMHBに10<sup>6</sup>CFU/mlとなるよう接種した。それぞれを37°C・20時間培養後、肉眼的に濁度増大の認められない最小濃度(MIC)を求めた。さらに、各試験菌液から1白金耳分を薬剤非含有MHAに画線塗抹、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trypticase soy broth (TSB, BBL)で前培養し、新鮮TSBで適宜希釈後、Bio-Log II photometer ® (Jouan)を用いて37°Cで振盪培養を行った。対数増殖期(2~3×10<sup>6</sup>CFU/ml)に薬剤を添加し、さらに、1, 2, 4時間培養後に菌液を分取して、pour-plate法によ

Table 1. Effect of betamipron combination on antibacterial activity of panipenem

Organism	MIC (μg/ml) <sup>a)</sup>		
	panipenem	panipenem/ betamipron *	betamipron
<i>Staphylococcus aureus</i> 209P JC-1	0.012	0.012	>100
<i>Staphylococcus epidermidis</i> IID866	0.025	0.025	>100
<i>Enterococcus faecalis</i> NCTC775	0.78	0.78	>100
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	0.10	0.10	>100
<i>Citrobacter freundii</i> IID976	0.10	0.10	>100
<i>Klebsiella pneumoniae</i> IID865	0.20	0.20	>100
<i>Enterobacter cloacae</i> IFO12937C	0.20	0.20	>100
<i>Serratia marcescens</i> IAM1184	0.10	0.20	>100
<i>Proteus vulgaris</i> IID874	0.39	0.39	>100
<i>Proteus mirabilis</i> IFO3849	1.56	1.56	>100
<i>Morganella morganii</i> IFO3848	0.39	0.39	>100
<i>Providencia rettgeri</i> IFO3850	0.39	0.39	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IID1117	6.25	6.25	>100
-----			
<i>Streptococcus intermedius</i> ATCC27335	0.05	0.05	>100
<i>Peptostreptococcus magnus</i> ATCC14956	0.05	0.025	>100
<i>Propionibacterium acnes</i> ATCC11828	≤0.006	≤0.006	>100
<i>Eubacterium limosum</i> ATCC8486	0.05	0.025	>100
<i>Clostridium perfringens</i> ATCC13123	0.025	0.025	>100
<i>Clostridium difficile</i> ATCC9689	3.13	3.13	>100
<i>Bacteroides fragilis</i> ATCC25285	0.39	0.39	>100
<i>Bacteroides vulgatus</i> ATCC29327	0.78	0.78	>100
<i>Bacteroides distasonis</i> ATCC8503	0.78	0.39	>100
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> GAI2140	0.39	0.39	>100
<i>Bacteroides uniformis</i> ATCC8492	0.20	0.39	>100
<i>Bacteroides bivius</i> ATCC29303	0.78	0.39	>100
<i>Fusobacterium gonidiaformans</i> VPI4381	0.20	0.20	>100

a) MIC was determined by two-fold serial plate dilution method with MHA or GAMA, on which 1 loopful of 10<sup>6</sup> CFU/ml suspension of test bacteria was spotted.

\* Mixture of panipenem and betamipron at a proportion of 1:1.

り生菌数を測定した。また、24時間後に菌液1白金耳分を薬剤非含有MHA上に塗抹して、生残菌の有無を調べた。

## 6. 試験管内耐性獲得

試験用培地としてheart infusion broth (HIB, Eiken)を用い、 $10^6$ CFU/ml接種で各薬剤のMICを肉眼的に判定した。さらに、15回(15日間)に亘って継代培養とMIC測定とを繰り返した。なお、継代培養2回目以降の試験菌には、前日に行った培養のcontrolと同等に増殖した菌液(各薬剤系列とも $1/2 \sim 1/4$  MIC)を用いた。

## II. 実験成績

### 1. PAPMの抗菌力に及ぼすBP配合の影響

Table 1に示すように、PAPMとPAPM/BPのMIC値はほとんど同等で、また、BPは抗菌力を全く示さなかった。臨床ではPAPMとBPを等量配合したPAPM/BPが用いられるが、その抗菌力はPAPMと同等と判断されるため、*in vitro*抗菌活性についてはPAPMを単独で用いた実験結果を記述した。

### 2. 抗菌スペクトラム

PAPMの好気性、嫌気性標準菌株に対する抗菌力をTable 2-1, Table 2-2に示した。PAPMは好気性3菌株、嫌気性1菌株を除き、MIC値 $\leq 0.006 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$ の強い抗菌力を示した。PAPMはグラム陽性菌からグラム陰性菌に亘る幅広い抗菌スペクトラムを有し、また、その抗菌力はIPMとほぼ同等で、好気性グラム陰性菌の一部を除き、LMOX, CAZ, CZON, PIPCなどを上回るか同等の優れたものであった。

### 3. 臨床分離菌に対する抗菌力

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, MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub>でTable 3に示した。

*Staphylococcus aureus* 100株に対してPAPMは $0.012 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ のMIC分布を示し、MIC<sub>90</sub>値は $0.78 \mu\text{g/ml}$ と強い抗菌力が認められた。PAPMの抗菌力はIPMとほぼ同等で、CAZ, CZON, FMOX, PIPCより3管以上も上回る優れたものであった。また、methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) 51株に対しても、PAPMはMIC<sub>50</sub>値が $0.78 \mu\text{g/ml}$ とIPMとほぼ同等で約半数の菌株に強い抗菌力を示した。MIC<sub>90</sub>は $25 \mu\text{g/ml}$ とやや大きい値となったが、その他の薬剤ではMIC<sub>90</sub>値は $50 \sim \geq 100 \mu\text{g/ml}$ となり、PAPMより2管以上抗菌力が弱かった。

*Staphylococcus epidermidis* 52株に対してPAPMはMIC<sub>50</sub>値がIPMと同等で $0.025 \mu\text{g/ml}$ と約半数の菌株に非常に強い抗菌力を示した。他方、PAPMのMIC<sub>90</sub>は $12.5 \mu\text{g/ml}$ とやや大きい値となったが、FMOXと同等でIPM, CAZ, CZON, PIPCよりも良好であった。

*Streptococcus pyogenes* 49株, *Streptococcus agalactiae* 34株, *Streptococcus pneumoniae* 31株に対してPAPMは $\leq 0.006 \sim 0.025 \mu\text{g/ml}$ のMIC<sub>90</sub>値を示し、IPM, CZON同様非常に強い抗菌力が認められた。CAZ, FMOX, PIPCも強い抗菌力を示したが、先の3薬剤には及ばなかった。

*Streptococcus mitis* 21株に対し、PAPMはMIC<sub>90</sub>値で $0.20 \mu\text{g/ml}$ と強い抗菌力を示し、被験薬剤中で最も抗菌力が優れていた。

*Enterococcus faecalis* 102株に対し、PAPMはMIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub>値が $0.78, 1.56 \mu\text{g/ml}$ となり、IPM, ABPCとほぼ同等の強い抗菌力が認められた。PIPCの抗菌力はPAPMよりも1管程度弱く、CEZはさらに弱い抗菌力であった。

*Listeria monocytogenes* 50株に対して、PAPMはMIC<sub>90</sub>値で $0.10 \mu\text{g/ml}$ と、IPM同様強い抗菌力を示した。CAZ, CZON, FMOX, PIPCはMIC<sub>90</sub>値が $3.13 \sim > 100 \mu\text{g/ml}$ となり、PAPMよりもかなり劣っていた。

*Clostridium difficile* 19株に対し、PAPMは $3.13 \mu\text{g/ml}$ のMIC<sub>90</sub>値を示し、これはIPM, PIPCの抗菌力とほぼ同等で、CAZ, CLDMよりも良好であった。

*N. gonorrhoeae* 20株に対するPAPMのMIC<sub>90</sub>値は $0.05 \mu\text{g/ml}$ と非常に強い抗菌力を示したが、他の被験薬剤も $0.10 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$ と優れていた。

*B. catarrhalis* 46株に対してPAPMはMIC<sub>90</sub>値で $0.012 \mu\text{g/ml}$ と、LMOX, IPMとほぼ同等の非常に強い抗菌力を示した。IPM, CAZ, CZON, PIPCも抗菌力は強かったがこれらの3剤には及ばなかった。

*Escherichia coli* 99株に対してPAPMはMIC<sub>90</sub>値が $0.10 \mu\text{g/ml}$ となり、IPM同様強い抗菌力を示した。CTX, LMOX, CAZ, CZONも抗菌力は強かったが、一部MIC値の大きい株が認められた。

*Citrobacter freundii* 48株に対してPAPMはMIC<sub>90</sub>値で $0.78 \mu\text{g/ml}$ と、IPMとほぼ同等の強い抗菌力を示した。CTX, LMOX, CAZ, CZONはMIC<sub>90</sub>値が $12.5 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ と、先の2剤よりかなり劣っていた。

*Klebsiella pneumoniae* 51株, *Klebsiella oxytoca* 42株に対し、PAPMはMIC<sub>90</sub>値が $0.20 \mu\text{g/ml}$ の強い抗菌力を示したが、他の被験薬剤も $0.05 \sim 0.39 \mu\text{g/ml}$ のMIC<sub>90</sub>値で、全般に優れた抗菌力を示した。

*Enterobacter cloacae* 47株, *Enterobacter aerogenes* 45株に対し、PAPMはMIC<sub>90</sub>値が $0.39 \mu\text{g/ml}$ でIPMとほぼ同等の強い抗菌力を示した。CTX, LMOX, CAZ, CZONはMIC<sub>90</sub>値が $12.5 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ となり、先の2剤よりもかなり劣っていた。

*Serratia marcescens* 51株に対してPAPMはMIC<sub>90</sub>値

Table 2-1. Antibacterial spectrum against aerobes

Organism	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) <sup>a)</sup>					
	panipenem	imipenem	latamoxef	ceftazidime	cefuzonam	piperacillin
<i>Staphylococcus aureus</i> 209P JC-1	0.012	$\leq 0.006$	3.13	3.13	0.39	0.39
<i>Staphylococcus aureus</i> 507 (MRSA)	0.10	0.05	25	50	3.13	100
<i>Staphylococcus epidermidis</i> IID866	0.025	0.012	6.25	3.13	0.20	0.78
<i>Staphylococcus hominis</i> 0881	0.025	0.012	12.5	12.5	0.39	0.78
<i>Staphylococcus warneri</i> 0898	0.012	0.012	6.25	6.25	0.39	0.39
<i>Staphylococcus xylosum</i> 0909	0.05	0.05	6.25	12.5	1.56	1.56
<i>Streptococcus pyogenes</i> 2499*	$\leq 0.006$	$\leq 0.006$	1.56	0.10	$\leq 0.006$	0.05
<i>Streptococcus agalactiae</i> 2323*	0.012	0.012	6.25	0.39	0.025	0.20
<i>Streptococcus mitis</i> 4332*	0.05	0.10	12.5	6.25	0.20	1.56
<i>Streptococcus pneumoniae</i> 2523*	$\leq 0.006$	$\leq 0.006$	$\leq 0.006$	$\leq 0.006$	$\leq 0.006$	$\leq 0.006$
<i>Enterococcus faecalis</i> NCTC775	0.78	0.78	>100	25	1.56	1.56
<i>Listeria monocytogenes</i> 5270	0.05	0.05	100	>100	25	1.56
<i>Bacillus anthracis</i> IID505	$\leq 0.006$	0.012	6.25	50	12.5	0.39
<i>Bacillus cereus</i> IID871	0.012	0.012	12.5	50	12.5	0.39
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC6633	0.012	0.012	6.25	3.13	0.39	0.20
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC9341	0.012	$\leq 0.006$	0.78	0.39	$\leq 0.006$	0.05
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> 18*	0.025	0.05	0.05	0.05	0.012	0.10
<i>Neisseria meningitidis</i> 8301*	0.012	0.025	$\leq 0.006$	0.025	0.012	0.025
<i>Branhamella catarrhalis</i> 4831*	$\leq 0.006$	0.025	$\leq 0.006$	0.05	0.10	0.10
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	0.05	0.10	0.10	0.20	0.10	1.56
<i>Citrobacter freundii</i> IID976	0.05	0.10	0.10	0.20	0.10	0.78
<i>Salmonella typhi</i> TD	0.05	0.10	0.05	0.10	0.05	0.78
<i>Salmonella typhimurium</i> IID971	0.10	0.20	0.10	0.39	0.10	1.56
<i>Salmonella enteritidis</i> G	0.20	0.20	0.05	0.10	0.012	0.39
<i>Shigella dysenteriae</i> H	0.10	0.10	0.10	0.10	0.025	0.39
<i>Shigella flexneri</i> IID642	0.10	0.10	0.20	0.20	0.025	0.78
<i>Klebsiella pneumoniae</i> IID865	0.10	0.10	0.10	0.05	$\leq 0.006$	0.78
<i>Klebsiella oxytoca</i> 923	0.10	0.10	0.05	0.10	0.20	>100
<i>Enterobacter cloacae</i> IFO12937C	0.20	0.20	6.25	50	12.5	12.5
<i>Enterobacter aerogenes</i> ATCC13048	0.20	0.20	0.20	0.39	0.20	3.13
<i>Serratia marcescens</i> IAM1184	0.10	0.10	0.10	0.025	0.05	0.39
<i>Proteus vulgaris</i> 1417	0.20	0.20	0.10	0.025	0.39	0.78
<i>Proteus mirabilis</i> IFO3849	1.56	1.56	0.10	0.05	0.05	0.20
<i>Morganella morganii</i> IFO3848	0.39	0.39	0.025	0.012	$\leq 0.006$	$\leq 0.006$
<i>Providencia rettgeri</i> IFO3850	0.20	0.39	0.05	0.012	$\leq 0.006$	0.10
<i>Yersinia enterocolitica</i> IID981	0.20	0.20	0.39	0.10	0.10	1.56
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IID1117	6.25	1.56	12.5	1.56	25	3.13
<i>Xanthomonas maltophilia</i> IID1275	>100	>100	12.5	>100	50	3.13
<i>Haemophilus influenzae</i> 4093*	0.39	0.78	0.05	0.10	0.012	0.025
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> 2081	0.78	0.20	50	12.5	50	25
<i>Alcaligenes faecalis</i> ATCC19108	0.10	0.10	12.5	1.56	12.5	3.13

a) MIC determination was made by two-fold serial plate dilution method with MHA or HIA, containing\* or not containing horse blood, on which 1 loopful of  $10^6$  CFU/ml suspension of test bacteria was spotted.

Table 2-2. Antibacterial spectrum against anaerobes

Organism	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) <sup>a)</sup>					
	panipenem	imipenem	latamoxef	ceftazidime	piperacillin	clindamycin
<i>Staphylococcus saccharolyticus</i> ATCC13953	0.012	0.012	3.13	3.13	0.10	0.10
<i>Streptococcus intermedius</i> ATCC27335	0.05	0.10	12.5	3.13	0.20	0.10
<i>Peptostreptococcus magnus</i> ATCC14956	0.025	0.025	3.13	12.5	0.05	0.39
<i>Propionibacterium acnes</i> ATCC11828	0.025	0.025	3.13	6.25	0.78	0.012
<i>Eubacterium limosum</i> ATCC8486	0.025	0.025	12.5	3.13	0.10	0.10
<i>Clostridium perfringens</i> ATCC13123	0.012	0.05	0.39	12.5	1.56	0.025
<i>Clostridium difficile</i> GAI0568	3.13	3.13	100	>100	3.13	0.78
-----						
<i>Bacteroides fragilis</i> ATCC25285	0.39	0.39	0.78	12.5	12.5	0.20
<i>Bacteroides vulgatus</i> ATCC29327	0.78	0.10	0.20	3.13	0.39	0.012
<i>Bacteroides distasonis</i> ATCC8503	0.39	0.39	1.56	6.25	0.78	0.025
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> WAL2926	0.78	0.20	6.25	>100	25	0.78
<i>Bacteroides uniformis</i> ATCC8492	0.20	0.39	0.78	25	6.25	$\leq 0.006$
<i>Bacteroides bivius</i> ATCC29303	0.39	0.05	25	25	25	$\leq 0.006$
<i>Fusobacterium gonidiaformans</i> VPI0482A	0.20	0.20	0.78	25	6.25	$\leq 0.006$
<i>Fusobacterium necrophorum</i> SPH1	$\leq 0.006$	$\leq 0.006$	0.05	0.05	$\leq 0.006$	0.025

a) MIC determination was made by two-fold serial plate dilution method with GAMA, on which 1 loopful of  $10^6$  CFU/ml suspension of test bacteria was spotted.

が $3.13\mu\text{g/ml}$ と、IPM, CAZとほぼ同等の抗菌力を示した。CTX, LMOX, CZONはこれら3剤よりも抗菌力が弱かった。

*Proteus vulgaris* 45株, *Proteus mirabilis* 46株に対し、PAPMはMIC<sub>90</sub>値が $1.56\mu\text{g/ml}$ となり、IPMとほぼ同等の抗菌力を示したが、CTX, LMOX, CAZ, CZONに及ばなかった。

*Morganella morganii* 51株に対してPAPMはMIC<sub>90</sub>値が $1.56\mu\text{g/ml}$ となり、IPM, CAZ, CTX, CZONと同等の抗菌力を示したが、LMOXには及ばなかった。

*Providencia rettgeri* 27株に対し、PAPMはIPM同様MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub>値が0.78,  $6.25\mu\text{g/ml}$ となり、約半数の株に強い抗菌力を示した。CTX, LMOX, CAZ, CZONはMIC<sub>50</sub>値でPAPMより良好であったが、MIC<sub>90</sub>値ではほぼ同等となった。

*Pseudomonas aeruginosa* 103株に対し、PAPMのMIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub>値は6.25,  $25\mu\text{g/ml}$ となり、MIC<sub>50</sub>値では他の被験薬剤とほぼ同等であったが、MIC<sub>90</sub>値ではIPM, CAZに及ばなかった。

*Pseudomonas cepacia* 36株に対し、PAPMはMIC<sub>50</sub>値でも $25\mu\text{g/ml}$ となり、IPM, CTX, LMOX, CZONと同様抗菌力が弱かった。本菌種にはCAZの抗菌力が最も良好であった。

*Xanthomonas maltophilia* 23株に対しては、各薬剤

とも抗菌力が弱かった。

*H. influenzae* 34株に対してPAPM, IPMはMIC<sub>90</sub>値が $1.56\mu\text{g/ml}$ であり、CTX, LMOX, CAZ, CZONのMIC<sub>90</sub>値(0.012~0.10 $\mu\text{g/ml}$ )よりも弱かった。

*Acinetobacter calcoaceticus* 19株に対してPAPMは0.20 $\mu\text{g/ml}$ のMIC<sub>90</sub>値を示し、IPMと同等の強い抗菌力が認められた。CTX, LMOX, CAZ, CZONはMIC<sub>90</sub>値が6.25~100 $\mu\text{g/ml}$ となり、先の2剤よりもかなり劣っていた。

*Bacteroides fragilis* 55株に対し、PAPMはMIC<sub>90</sub>値が0.39 $\mu\text{g/ml}$ と強い抗菌力を示し、IPMとほぼ同等であった。CLDMはMIC<sub>50</sub>値が0.05 $\mu\text{g/ml}$ と強力であったが、CAZ, PIPC同様MIC<sub>90</sub>値は50~>100 $\mu\text{g/ml}$ となり、いずれもPAPM, IPMよりかなり劣った成績であった。

#### 4. セフェム耐性グラム陰性桿菌に対する抗菌力

臨床分離の標記菌株(*P. aeruginosa*はCAZ, その他の菌種はCTXにそれぞれMIC値 $\geq 12.5\mu\text{g/ml}$ )に対する抗菌力をTable 4に示した。PAPMは*E. coli* 8株, *C. freundii* 21株, *E. cloacae* 14株に対して、それぞれ0.39, 0.20, 0.78 $\mu\text{g/ml}$ のMIC<sub>90</sub>値を示し、IPMとほぼ同等の強い抗菌力が認められた。CTX, LMOX, CAZ, CZONはそれら耐性菌株に12.5~>100 $\mu\text{g/ml}$ のMIC<sub>90</sub>値を示し、先の2剤よりもかなり劣った成績であった。また、*S. marcescens* 17株に対し、PAPMはMIC<sub>90</sub>値が

Table 3. Antibacterial activity against clinical isolates

Organism (No. of strains)	Antibiotic	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) <sup>a</sup>		
		range	50 %	90 %
<i>Staphylococcus aureus</i> (100)	panipenem	0.012 ~ 25	0.025	0.78
	imipenem	0.012 ~ 100	0.012	0.39
	ceftazidime	3.13 ~ >100	12.5	100
	cefuzonam	0.20 ~ >100	0.78	50
	flomoxef	0.20 ~ 100	0.39	6.25
	piperacillin	0.39 ~ >100	3.13	100
methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (51)	panipenem	0.10 ~ 25	0.78	25
	imipenem	0.05 ~ 100	0.39	50
	ceftazidime	25 ~ >100	100	>100
	cefuzonam	3.13 ~ >100	50	>100
	flomoxef	1.56 ~ 100	6.25	100
	piperacillin	1.56 ~ >100	100	>100
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (52)	panipenem	$\leq 0.006$ ~ 50	0.025	12.5
	imipenem	$\leq 0.006$ ~ 100	0.025	25
	ceftazidime	3.13 ~ >100	12.5	50
	cefuzonam	0.05 ~ >100	0.39	25
	flomoxef	0.20 ~ >100	0.78	12.5
	piperacillin	0.10 ~ >100	0.78	25
<i>Streptococcus pyogenes</i> * (49)	panipenem	$\leq 0.006$	$\leq 0.006$	$\leq 0.006$
	imipenem	$\leq 0.006$	$\leq 0.006$	$\leq 0.006$
	ceftazidime	0.05 ~ 0.20	0.10	0.10
	cefuzonam	$\leq 0.006$	$\leq 0.006$	$\leq 0.006$
	flomoxef	0.10 ~ 0.20	0.20	0.20
	piperacillin	0.012 ~ 0.05	0.05	0.05
<i>Streptococcus agalactiae</i> * (34)	panipenem	$\leq 0.006$ ~ 0.025	0.012	0.025
	imipenem	0.012 ~ 0.025	0.012	0.025
	ceftazidime	0.39 ~ 0.78	0.39	0.78
	cefuzonam	0.012 ~ 0.05	0.025	0.025
	flomoxef	0.39 ~ 0.78	0.39	0.78
	piperacillin	0.20 ~ 0.39	0.20	0.20
<i>Streptococcus mitis</i> * (21)	panipenem	$\leq 0.006$ ~ 0.39	0.012	0.20
	imipenem	$\leq 0.006$ ~ 0.78	0.05	0.78
	ceftazidime	0.10 ~ 100	6.25	25
	cefuzonam	$\leq 0.006$ ~ 3.13	0.20	0.78
	flomoxef	0.05 ~ 25	1.56	25
	piperacillin	$\leq 0.006$ ~ 6.25	0.78	3.13
<i>Streptococcus pneumoniae</i> * (31)	panipenem	$\leq 0.006$ ~ 0.012	$\leq 0.006$	$\leq 0.006$
	imipenem	$\leq 0.006$	$\leq 0.006$	$\leq 0.006$
	ceftazidime	0.025 ~ 1.56	0.20	0.39
	cefuzonam	$\leq 0.006$ ~ 0.05	$\leq 0.006$	0.025
	flomoxef	0.10 ~ 0.78	0.20	0.39
	piperacillin	$\leq 0.006$ ~ 0.20	0.012	0.025
<i>Enterococcus faecalis</i> (102)	panipenem	0.20 ~ >100	0.78	1.56
	imipenem	0.39 ~ >100	0.78	1.56
	cefazolin	6.25 ~ >100	25	50
	ampicillin	0.20 ~ 100	0.78	0.78
	piperacillin	0.78 ~ >100	1.56	3.13

Table 3. (Continued-1)

Organism (No. of strains)	Antibiotic	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) <sup>a)</sup>		
		range	50 %	90 %
<i>Listeria monocytogenes</i> (50)	panipenem	0.025 ~ 0.10	0.05	0.10
	imipenem	0.025 ~ 0.20	0.05	0.10
	ceftazidime	$\geq 100$	>100	>100
	cefuzonam	3.13 ~ 100	25	50
	flomoxef	3.13 ~ 12.5	6.25	12.5
	piperacillin	0.78 ~ 3.13	1.56	3.13
<i>Clostridium difficile</i> (19)	panipenem	1.56 ~ 3.13	3.13	3.13
	imipenem	1.56 ~ 6.25	3.13	6.25
	ceftazidime	25 ~ 100	25	50
	piperacillin	1.56 ~ 6.25	3.13	6.25
	clindamycin	0.05 ~ >100	0.10	50
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> * (20)	panipenem	0.012 ~ 0.05	0.05	0.05
	imipenem	0.025 ~ 0.10	0.05	0.10
	latamoxef	0.025 ~ 0.20	0.05	0.20
	ceftazidime	0.012 ~ 0.20	0.05	0.10
	cefuzonam	$\leq 0.006$ ~ 0.10	0.012	0.10
	piperacillin	$\leq 0.006$ ~ 3.13	0.20	0.78
<i>Branhamella catarrhalis</i> * (46)	panipenem	$\leq 0.006$ ~ 0.012	$\leq 0.006$	0.012
	imipenem	$\leq 0.006$ ~ 0.05	0.025	0.025
	latamoxef	$\leq 0.006$ ~ 0.025	$\leq 0.006$	0.012
	ceftazidime	0.012 ~ 0.39	0.05	0.10
	cefuzonam	0.012 ~ 0.78	0.10	0.78
	piperacillin	$\leq 0.006$ ~ 0.39	0.10	0.20
<i>Escherichia coli</i> (99)	panipenem	0.025 ~ 0.20	0.05	0.10
	imipenem	0.025 ~ 0.20	0.10	0.10
	cefotaxime	$\leq 0.006$ ~ 6.25	0.025	0.05
	latamoxef	0.012 ~ 3.13	0.05	0.10
	ceftazidime	$\leq 0.006$ ~ 50	0.10	0.20
	cefuzonam	$\leq 0.006$ ~ 6.25	0.05	0.10
<i>Citrobacter freundii</i> (48)	panipenem	0.025 ~ 0.78	0.10	0.78
	imipenem	0.05 ~ 1.56	0.20	0.39
	cefotaxime	0.012 ~ >100	0.10	25
	latamoxef	0.05 ~ >100	0.20	50
	ceftazidime	0.05 ~ >100	0.39	25
	cefuzonam	0.025 ~ >100	0.20	12.5
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (51)	panipenem	0.05 ~ 0.78	0.10	0.20
	imipenem	0.10 ~ 0.78	0.20	0.20
	cefotaxime	0.012 ~ 3.13	0.05	0.10
	latamoxef	0.05 ~ 1.56	0.10	0.39
	ceftazidime	0.025 ~ 3.13	0.10	0.39
	cefuzonam	0.025 ~ 3.13	0.10	0.20
<i>Klebsiella oxytoca</i> (42)	panipenem	0.05 ~ 0.39	0.10	0.20
	imipenem	0.05 ~ 0.78	0.20	0.20
	cefotaxime	$\leq 0.006$ ~ 0.10	0.025	0.05
	latamoxef	0.05 ~ 0.78	0.10	0.20
	ceftazidime	0.025 ~ 0.78	0.10	0.20
	cefuzonam	$\leq 0.006$ ~ 0.20	0.05	0.10

Table 3. (Continued-2)

Organism (No. of strains)	Antibiotic	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) <sup>a)</sup>		
		range	50 %	90 %
<i>Enterobacter cloacae</i> (47)	panipenem	0.025 ~ 3.13	0.10	0.39
	imipenem	0.05 ~ 1.56	0.10	0.39
	cefotaxime	0.025 ~ 100	0.78	50
	latamoxef	0.05 ~ 50	0.78	12.5
	ceftazidime	0.10 ~ 50	1.56	25
	cefuzonam	0.05 ~ >100	0.78	50
<i>Enterobacter aerogenes</i> (45)	panipenem	0.10 ~ 6.25	0.20	0.39
	imipenem	0.10 ~ 3.13	0.20	0.78
	cefotaxime	0.012 ~ 100	0.05	6.25
	latamoxef	0.05 ~ >100	0.10	25
	ceftazidime	0.025 ~ 100	0.20	25
	cefuzonam	0.012 ~ 50	0.10	12.5
<i>Serratia marcescens</i> (51)	panipenem	0.05 ~ 6.25	0.78	3.13
	imipenem	0.10 ~ 6.25	0.39	1.56
	cefotaxime	0.05 ~ 100	1.56	12.5
	latamoxef	0.10 ~ >100	3.13	>100
	ceftazidime	0.05 ~ 50	0.78	3.13
	cefuzonam	0.05 ~ 50	1.56	12.5
<i>Proteus vulgaris</i> (45)	panipenem	0.05 ~ 1.56	0.39	1.56
	imipenem	0.05 ~ 3.13	0.78	3.13
	cefotaxime	$\leq$ 0.006 ~ 6.25	0.025	0.10
	latamoxef	0.10 ~ 0.39	0.20	0.20
	ceftazidime	0.05 ~ 0.39	0.05	0.10
	cefuzonam	0.012 ~ 0.78	0.10	0.20
<i>Proteus mirabilis</i> (46)	panipenem	0.10 ~ 3.13	0.78	1.56
	imipenem	0.10 ~ 6.25	1.56	3.13
	cefotaxime	$\leq$ 0.006 ~ 0.05	0.025	0.025
	latamoxef	0.05 ~ 0.20	0.10	0.20
	ceftazidime	0.025 ~ 0.20	0.05	0.10
	cefuzonam	0.012 ~ 0.20	0.10	0.10
<i>Morganella morganii</i> (51)	panipenem	0.20 ~ 3.13	1.56	1.56
	imipenem	0.39 ~ 6.25	3.13	3.13
	cefotaxime	$\leq$ 0.006 ~ 12.5	0.025	1.56
	latamoxef	0.025 ~ 0.78	0.10	0.20
	ceftazidime	0.025 ~ 50	0.05	3.13
	cefuzonam	$\leq$ 0.006 ~ 12.5	0.025	0.78
<i>Providencia rettgeri</i> (27)	panipenem	0.20 ~ 12.5	0.78	6.25
	imipenem	0.39 ~ 6.25	0.78	6.25
	cefotaxime	$\leq$ 0.006 ~ 12.5	0.05	6.25
	latamoxef	0.025 ~ 6.25	0.10	3.13
	ceftazidime	$\leq$ 0.006 ~ 25	0.20	12.5
	cefuzonam	$\leq$ 0.006 ~ 12.5	0.10	6.25
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (103)	panipenem	0.78 ~ 50	6.25	25
	imipenem	0.78 ~ 25	3.13	6.25
	cefoperazone	0.78 ~ >100	6.25	100
	ceftazidime	0.39 ~ 50	3.13	6.25
	piperacillin	0.39 ~ >100	6.25	100
	gentamicin	0.39 ~ >100	3.13	>100

Table 3. (Continued-3)

Organism (No. of strains)	Antibiotic	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) <sup>a)</sup>		
		range	50 %	90 %
<i>Pseudomonas cepacia</i> (36)	panipenem	3.13 ~ 50	25	50
	imipenem	1.56 ~ 25	12.5	25
	cefotaxime	0.78 ~ 100	6.25	12.5
	latamoxef	6.25 ~ 50	50	50
	ceftazidime	0.39 ~ 12.5	1.56	3.13
	cefuzonam	3.13 ~ 100	12.5	25
<i>Xanthomonas maltophilia</i> (23)	panipenem	3.13 ~ >100	>100	>100
	imipenem	3.13 ~ >100	>100	>100
	cefotaxime	6.25 ~ >100	100	>100
	latamoxef	3.13 ~ 50	6.25	25
	ceftazidime	1.56 ~ >100	50	>100
	cefuzonam	3.13 ~ 100	25	100
<i>Haemophilus influenzae</i> * (34)	panipenem	0.10 ~ 1.56	0.39	1.56
	imipenem	0.10 ~ 3.13	1.56	1.56
	cefotaxime	$\leq 0.006$ ~ 0.025	0.012	0.012
	latamoxef	0.025 ~ 0.10	0.05	0.10
	ceftazidime	0.025 ~ 0.20	0.10	0.10
	cefuzonam	$\leq 0.006$ ~ 0.025	0.012	0.012
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> (19)	panipenem	0.10 ~ 0.20	0.10	0.20
	imipenem	0.05 ~ 0.20	0.10	0.20
	cefotaxime	0.78 ~ 25	12.5	25
	latamoxef	1.56 ~ 100	25	100
	ceftazidime	0.78 ~ 12.5	3.13	6.25
	cefuzonam	0.39 ~ 50	25	50
<i>Bacteroides fragilis</i> (55)	panipenem	0.20 ~ 6.25	0.39	0.39
	imipenem	0.20 ~ 3.13	0.78	0.78
	ceftazidime	6.25 ~ >100	12.5	>100
	piperacillin	0.78 ~ >100	3.13	50
	clindamycin	$\leq 0.006$ ~ >100	0.05	>100

a) MIC determination was made by two-fold serial plate dilution method with MHA, HIA or GAMA, containing\* or not containing horse blood, on which 1 loopful of  $10^6$  CFU/ml suspension of test bacteria was spotted.

0.78 $\mu\text{g/ml}$ となり、これはIPMに等しく、CTX, LMOX, CAZ, CZONに比べかなり強い抗菌力であった。しかし、MIC<sub>90</sub>値はIPMが3.13 $\mu\text{g/ml}$ 、PAPMは6.25 $\mu\text{g/ml}$ 、その他の薬剤は12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。*P. aeruginosa* 44株に対し、PAPMのMIC<sub>50</sub>、MIC<sub>90</sub>値は12.5、50 $\mu\text{g/ml}$ となった。IPMはMIC<sub>50</sub>値で最も良好であったが、各薬剤ともMIC<sub>90</sub>値は12.5~>100 $\mu\text{g/ml}$ と抗菌力が弱かった。

##### 5. 抗菌力に及ぼす諸因子の影響

###### 1) 培地の種類

PAPMはMHAを基準とした場合、各種培地での抗菌

力変動が1~2管にとどまり、IPM同様培地の種類による影響を大きく受けなかった(Table 5-1)。

###### 2) 培地 pH

PAPMはIPM同様グラム陽性菌に対して酸性側で抗菌力が強くなり、またグラム陰性菌では試験菌株によって培地pHの影響が異なっていた(Table 5-2)。

###### 3) 馬血清添加

PAPMはHIAに添加する馬血清量が増加しても、抗菌力の変動はIPM同様1~2管にとどまり、血清蛋白共存の影響を大きく受けなかった(Table 5-3)。

###### 4) 接種菌量

Table 4. Antibacterial activity against cephem-resistant isolates

Organism (No. of strains)	Antibiotic	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) <sup>a)</sup>		
		range	50 %	90 %
<i>Escherichia coli</i> (8)	panipenem	0.05 ~ 0.39	0.05	0.39
	imipenem	0.05 ~ 0.39	0.10	0.20
	cefotaxime	25 ~ 100	50	100
	latamoxef	0.78 ~ >100	25	>100
	ceftazidime	1.56 ~ 100	6.25	100
	cefuzonam	3.13 ~ 25	12.5	25
<i>Citrobacter freundii</i> (21)	panipenem	0.05 ~ 0.78	0.10	0.20
	imipenem	0.05 ~ 0.78	0.10	0.20
	cefotaxime	12.5 ~ 100	50	100
	latamoxef	3.13 ~ >100	12.5	50
	ceftazidime	1.56 ~ >100	100	>100
	cefuzonam	6.25 ~ 50	25	50
<i>Enterobacter cloacae</i> (14)	panipenem	0.05 ~ 1.56	0.05	0.78
	imipenem	0.05 ~ 0.78	0.10	0.78
	cefotaxime	12.5 ~ 100	12.5	100
	latamoxef	0.39 ~ 50	6.25	12.5
	ceftazidime	3.13 ~ 50	12.5	50
	cefuzonam	6.25 ~ 50	12.5	50
<i>Serratia marcescens</i> (17)	panipenem	0.39 ~ 6.25	0.78	6.25
	imipenem	0.39 ~ 3.13	0.78	3.13
	cefotaxime	12.5 ~ >100	50	>100
	latamoxef	6.25 ~ >100	25	>100
	ceftazidime	0.78 ~ 25	3.13	12.5
	cefuzonam	3.13 ~ 50	12.5	50
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (44)	panipenem	1.56 ~ >100	12.5	50
	imipenem	0.78 ~ >100	3.13	12.5
	cefsulodin	6.25 ~ >100	25	>100
	ceftazidime	12.5 ~ >100	50	>100
	piperacillin	12.5 ~ >100	100	>100
	carmonam	1.56 ~ >100	25	100

a) MIC determination was made by two-fold serial plate dilution method with MHA, on which 1 loopful of  $10^6$  CFU/ml suspension of test bacteria was spotted.

PAPMは接種菌量の増大により2菌株に3管の、また、IPMは1菌株に4管の抗菌力低下を示したが、その他の試験菌には1~2管の低下にとどまった(Table 5-4)。

#### 6. 殺菌作用

##### 1) MBC/MIC

臨床分離菌株に対する液体培地でのMBC<sub>90</sub>、MIC<sub>90</sub>値をTable 6に示した。

PAPMは*S. aureus* 25株に対し、MBC<sub>90</sub>、MIC<sub>90</sub>値とも0.78 $\mu\text{g/ml}$ 、MBC<sub>90</sub>/MIC<sub>90</sub>は1となり、IPMと同

等の強い殺菌力を示した。他方、CTX、CAZはMIC<sub>90</sub>値自体がかなり大きく、殺菌力も劣っていた。*E. coli* 32株に対してPAPMはMBC<sub>90</sub>、MIC<sub>90</sub>値が0.39、0.20 $\mu\text{g/ml}$ 、MBC<sub>90</sub>/MIC<sub>90</sub>は2となり、IPM、CAZに次ぎCTXよりも強い殺菌力を示した。*P. aeruginosa* 25株に対して、PAPMはMBC<sub>90</sub>、MIC<sub>90</sub>値でIPMに1管及ばないものの、MBC<sub>90</sub>/MIC<sub>90</sub>はIPMと同等であった。CAZはMBC<sub>90</sub>/MIC<sub>90</sub>が2となり殺菌力は強いものの、MIC<sub>90</sub>自体は大きい値であった。

##### 2) 増殖曲線に及ぼす影響

Table 5-1. Influence of several media on antibacterial activity  
MIC ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )<sup>a)</sup>

Organism	panipenem					imipenem				
	MHA	BHIA	HIA	TSA	STA	MHA	BHIA	HIA	TSA	STA
<i>Staphylococcus aureus</i> 209P JC-1	0.012	0.012	≤0.006	0.025	0.012	0.012	≤0.006	0.012	0.012	≤0.006
<i>Staphylococcus epidermidis</i> IAM1296	0.025	0.025	0.025	0.025	0.012	0.025	0.025	0.025	0.025	0.012
<i>Enterococcus faecalis</i> NCTC775	1.56	1.56	0.78	0.78	0.78	0.78	1.56	0.78	0.78	0.78
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	0.10	0.10	0.10	0.05	0.05	0.10	0.20	0.10	0.10	0.10
<i>Citrobacter freundii</i> IID976	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.20	0.20	0.10	0.10
<i>Klebsiella pneumoniae</i> IID865	0.10	0.20	0.10	0.10	0.10	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20
<i>Enterobacter cloacae</i> 963	1.56	3.13	1.56	1.56	0.39	1.56	3.13	1.56	1.56	0.78
<i>Serratia marcescens</i> IAM1184	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.39	0.20	0.20	0.20
<i>Proteus vulgaris</i> IID874	0.39	0.39	0.39	0.20	0.20	0.39	0.39	0.39	0.20	0.20
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IID1117	6.25	6.25	6.25	12.5	1.56	1.56	3.13	3.13	1.56	1.56

a) MIC determination was made by two-fold serial plate dilution method with agar media, on which 1 loopful of  $10^6$  CFU/ml suspension of test bacteria was spotted.

Abbreviations: MHA, Mueller Hinton II agar (BBL); BHIA, brain heart infusion agar (Difco); HIA, heart infusion agar (Eiken); TSA, trypticase soy agar (BBL); STA, sensitivity test agar (BBL).

Table 5-2. Influence of medium pH on antibacterial activity  
MIC ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )<sup>a)</sup>

Organism	panipenem					imipenem				
	pH 5.5	pH 6.5	pH 7.5	pH 8.5	pH 5.5	pH 6.5	pH 7.5	pH 8.5		
<i>Staphylococcus aureus</i> 209P JC-1	≤0.006	≤0.006	≤0.006	0.012	≤0.006	≤0.006	≤0.006	≤0.006		
<i>Staphylococcus epidermidis</i> IAM1296	≤0.006	0.012	0.012	0.012	≤0.006	0.012	0.012	≤0.006		
<i>Enterococcus faecalis</i> NCTC775	0.012	0.20	0.39	0.78	≤0.006	0.39	0.39	0.78		
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	0.39	0.10	0.10	0.10	0.39	0.10	0.10	0.10		
<i>Citrobacter freundii</i> IID976	0.39	0.10	0.10	0.20	0.39	0.10	0.10	0.20		
<i>Klebsiella pneumoniae</i> IID865	0.39	0.20	0.20	0.39	0.78	0.20	0.20	0.39		
<i>Enterobacter cloacae</i> 963	0.39	0.39	1.56	3.13	0.78	0.39	1.56	1.56		
<i>Serratia marcescens</i> IAM1184	0.20	0.10	0.10	0.20	0.39	0.20	0.10	0.20		
<i>Proteus vulgaris</i> IID874	≤0.006	0.39	0.20	0.39	≤0.006	0.39	0.20	0.39		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IID1117	3.13	6.25	6.25	12.5	1.56	6.25	1.56	1.56		

a) MIC determination was made by two-fold serial plate dilution method with HIA, on which 1 loopful of  $10^6$  CFU/ml suspension of test bacteria was spotted.

Table 5-3. Influence of addition with horse serum on antibacterial activity  
MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )<sup>a)</sup>

Organism	panipenem				imipenem			
	0 %	10 %	25 %	50 %	0 %	10 %	25 %	50 %
<i>Staphylococcus aureus</i> 209P JC-1	0.012	0.012	0.012	0.025	$\leq 0.006$	$\leq 0.006$	$\leq 0.006$	0.012
<i>Staphylococcus epidermidis</i> IAM1296	0.012	0.025	0.012	0.012	0.012	0.012	0.012	0.012
<i>Enterococcus faecalis</i> NCTC775	0.39	0.39	0.78	1.56	0.39	0.39	0.20	0.78
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	0.05	0.10	0.05	0.10	0.10	0.10	0.05	0.05
<i>Citrobacter freundii</i> IID976	0.10	0.10	0.10	0.20	0.10	0.20	0.20	0.20
<i>Klebsiella pneumoniae</i> IID865	0.10	0.20	0.20	0.20	0.10	0.20	0.20	0.20
<i>Enterobacter cloacae</i> 963	1.56	1.56	0.78	—*	1.56	1.56	1.56	—*
<i>Serratia marcescens</i> IAM1184	0.10	0.10	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20
<i>Proteus vulgaris</i> IID874	0.39	0.20	0.20	0.39	0.39	0.20	0.20	0.39
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IID1117	6.25	6.25	6.25	3.13	1.56	1.56	0.78	0.39

a) MIC determination was made by the same method as that described in Table 5-2 footnote a.  
\* Not determinable because of no growth of the control.

Table 5-4. Influence of inoculum size on antibacterial activity  
MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )<sup>a)</sup>

Organism	panipenem			imipenem		
	10 <sup>4</sup> CFU/ml	10 <sup>5</sup> CFU/ml	10 <sup>8</sup> CFU/ml	10 <sup>4</sup> CFU/ml	10 <sup>5</sup> CFU/ml	10 <sup>8</sup> CFU/ml
<i>Staphylococcus aureus</i> 209P JC-1	$\leq 0.006$	0.012	0.012	$\leq 0.006$	$\leq 0.006$	$\leq 0.006$
<i>Staphylococcus epidermidis</i> IAM1296	0.012	0.012	0.025	0.012	0.012	0.012
<i>Enterococcus faecalis</i> NCTC775	0.10	0.39	0.78	0.20	0.39	0.78
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	0.05	0.05	0.10	0.05	0.10	0.10
<i>Citrobacter freundii</i> IID976	0.05	0.10	0.20	0.10	0.10	0.39
<i>Klebsiella pneumoniae</i> IID865	0.10	0.10	0.20	0.10	0.10	0.20
<i>Enterobacter cloacae</i> 963	0.78	1.56	3.13	0.78	1.56	3.13
<i>Serratia marcescens</i> IAM1184	0.10	0.10	0.20	0.10	0.20	0.39
<i>Proteus vulgaris</i> IID874	0.20	0.39	1.56	0.39	0.39	3.13
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IID1117	3.13	6.25	6.25	0.78	1.56	1.56

a) MIC determination was made by the same method as that described in Table 5-2 footnote a.

Table 6. Bactericidal activity (MBC/MIC) against clinical isolates

Organism	No. of strains	Antibiotic	MBC <sub>90</sub> /MIC <sub>90</sub> <sup>a)</sup> ( $\mu\text{g/ml}$ )
<i>Staphylococcus aureus</i>	(25)	panipenem	0.78 / 0.78
		imipenem	0.78 / 0.78
		cefotaxime	>100 / 50
		ceftazidime	>100 / >100
<i>Escherichia coli</i>	(32)	panipenem	0.39 / 0.20
		imipenem	0.39 / 0.39
		cefotaxime	0.78 / 0.10
		ceftazidime	0.39 / 0.39
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	(25)	panipenem	100 / 12.5
		imipenem	50 / 6.25
		cefotaxime	>100 / 100
		ceftazidime	100 / 50

a) MIC was determined by two-fold serial liquid dilution method with MHB, in which bacterial suspension was inoculated to a final cell number of  $10^5$  CFU/ml, and then MBC determination was made by loop transfer method onto drug-free MHA plate.

*S. aureus* Smithに対しPAPM, IPMは1 MIC以上で2時間以内に生菌数を薬剤添加時の1/1000(99.9%殺菌, ……で表示)以下に減少させ, 短時間に非常に強い殺菌作用を示した。CPZ, PIPCも経時的に生菌数を減少させたが, 99.9%殺菌にはCPZが1 MIC以上, CAZは4 MIC以上で4時間程度を要した。24時間培養後の生残菌(+, -で表示)は, 各薬剤とも1 MIC以上で認められなかった(Fig. 1-1)。

*E. coli* 3229に対して各薬剤とも1 MICで99.9%殺菌を達成したが, PAPM, IPMは4, 16MICでの殺菌作用がLMOX, CAZよりも強力で, ほぼ1時間あるいはそれ以内に99.9%殺菌が認められた。24時間後の生残菌はPAPM, IPMが4 MIC以上, LMOX, CAZは1 MIC以上で認められなかった(Fig. 1-2)。

*P. aeruginosa* 4-1008に対し, PAPMは4 MIC以上, IPMは1 MIC以上で経時的な生菌数の減少を示したが, 4時間以内には99.9%殺菌に至らなかった。他方, CAZ, PIPCは16 MIC添加でも4時間以内に全く生菌数の減少を示さず, 静菌作用にとどまった。24時間後には, 各薬剤とも4 MIC以上で生残菌が認められなかった(Fig. 1-3)。

#### 7. 試験管内耐性獲得

*S. aureus* 209P JC-1に対してPAPM, IPMは15回

の増量継代培養によってともに3管の感受性低下を起こしたが, 試験菌はMIC値が0.025, 0.012 $\mu\text{g/ml}$ と高い感受性を保持していた。他方, PIPCは継代終了後に, CPZは9回継代後に早くも7管以上の感受性低下を起こし, MIC値は25, >100 $\mu\text{g/ml}$ にまで増大した。CAZは2管の感受性低下を起こすにとどまったが, MIC値は25 $\mu\text{g/ml}$ となった(Fig. 2-1)。

*E. coli* NIHJ JC-2に対しては増量継代終了後にPAPM, IPMが4管, CAZが3管, PIPCが2管のそれぞれ感受性低下を起こした。増量継代後, 試験菌のMIC値はPIPCが12.5 $\mu\text{g/ml}$ に上昇したが, PAPM, IPM, CAZは1.56~3.13 $\mu\text{g/ml}$ にとどまっていた。LMOXは継代開始後経日的に6管, さらに2管の感受性低下がみられMIC値は100 $\mu\text{g/ml}$ まで増大した(Fig. 2-2)。

*P. aeruginosa* IID1117に対して, PAPM, IPM, CAZ, CPZはそれぞれ4, 7, 6, 6管の感受性低下を起こし, 増量継代終了後, 試験菌のMIC値は順に50, 100, 200, 400 $\mu\text{g/ml}$ に増大した。PIPCは3回の継代培養で早くも5管の, さらにその後2管の感受性低下を起こした結果, 増量継代終了後にはMIC値が800 $\mu\text{g/ml}$ にまで増大した(Fig. 2-3)。

### III. 考 察

今回の実験結果から, PAPMは抗菌スペクトラムが幅広く, 強い抗菌力を有する点が特徴の一つと考えられた。PAPMの抗菌力(MIC)は多くの菌種に対してIPMとほぼ同等で, グラム陰性菌の一部を除き, 第三世代セフェム系抗生剤やPIPCよりも優れたものであった。PAPMは*S. aureus*に強い抗菌力を示し, なかでも, 近年, 分離頻度が増大し<sup>5,6)</sup>, 重篤な感染症を起こしているMRSAに対してはIPMとほぼ同等で, 抗ブドウ球菌活性を有するCAZ, CZON, FMOX, PIPCより抗菌力が良好であった。PAPMはMRSA特有のpenicillin-binding protein(PBP)2'にも結合性を有することが報告されており<sup>7)</sup>, これがMRSAに良好な抗菌力を示す理由の一つと考えられた。また, PAPMは従来セフェム系抗生剤に感受性を示さなかった*E. faecalis*に対しても良好な抗菌力を有していた。さらに, PAPMはセフェム耐性の*E. coli*, *C. freundii*, *E. cloacae*, *S. marcescens*(各々CTXにMIC値 $\geq$ 12.5 $\mu\text{g/ml}$ )などにCTX, LMOX, CAZ, CZONよりも良好な抗菌力を有しており, これにはPAPMの高い $\beta$ -lactamase安定性<sup>7)</sup>が主として寄与しているものと推察された。同様に, PAPMはセフェム耐性の*P. aeruginosa*(CAZにMIC値 $\geq$ 12.5 $\mu\text{g/ml}$ )に対してもIPMに及ばないが, CFS, CAZ, PIPC, CRMNなど抗緑膿菌活性を有するその他の $\beta$ -ラクタム系抗生剤に比べ抗菌力を保持していた。これには, PAPM

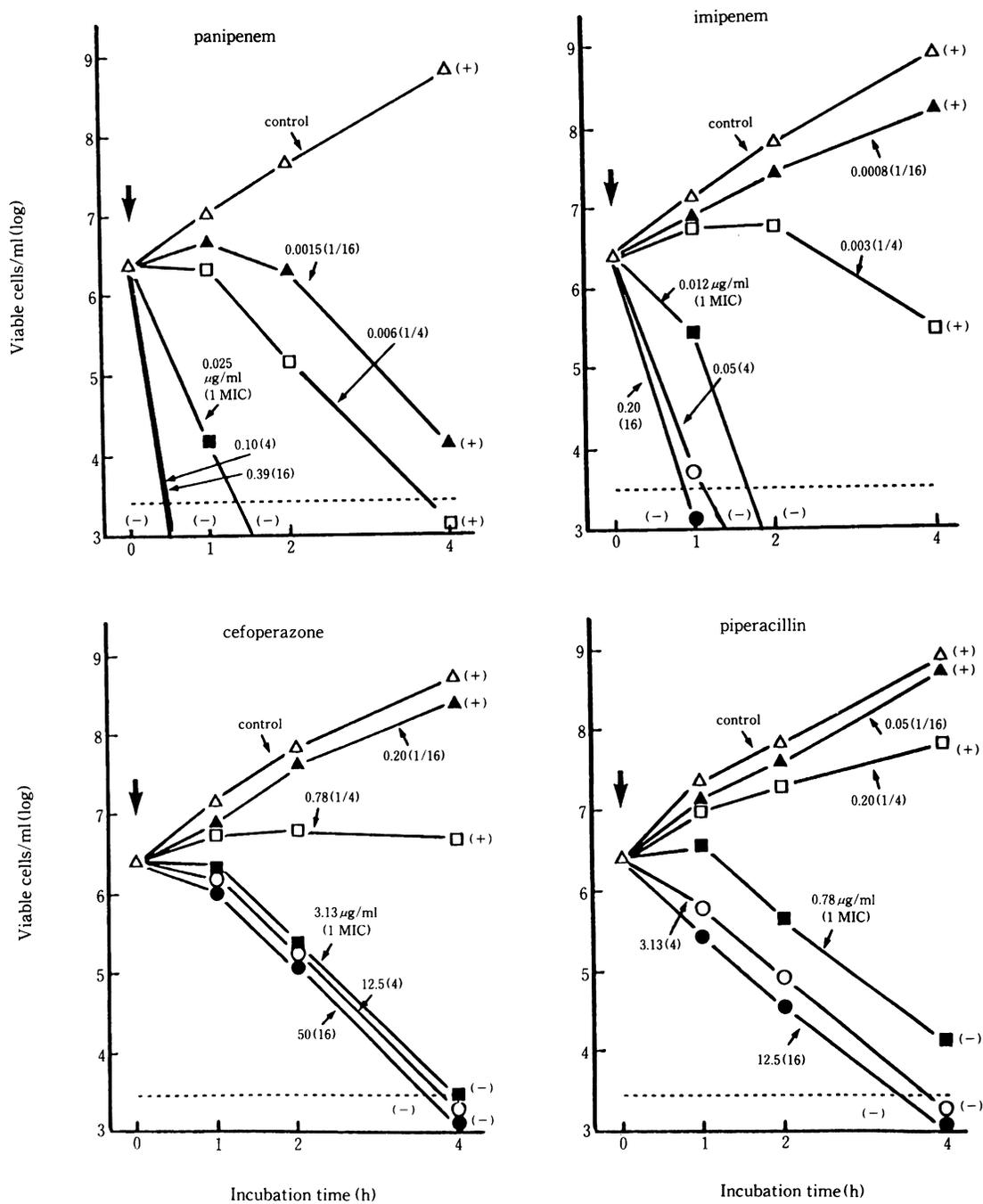


Fig. 1-1. Time-kill curves against *Staphylococcus aureus* Smith

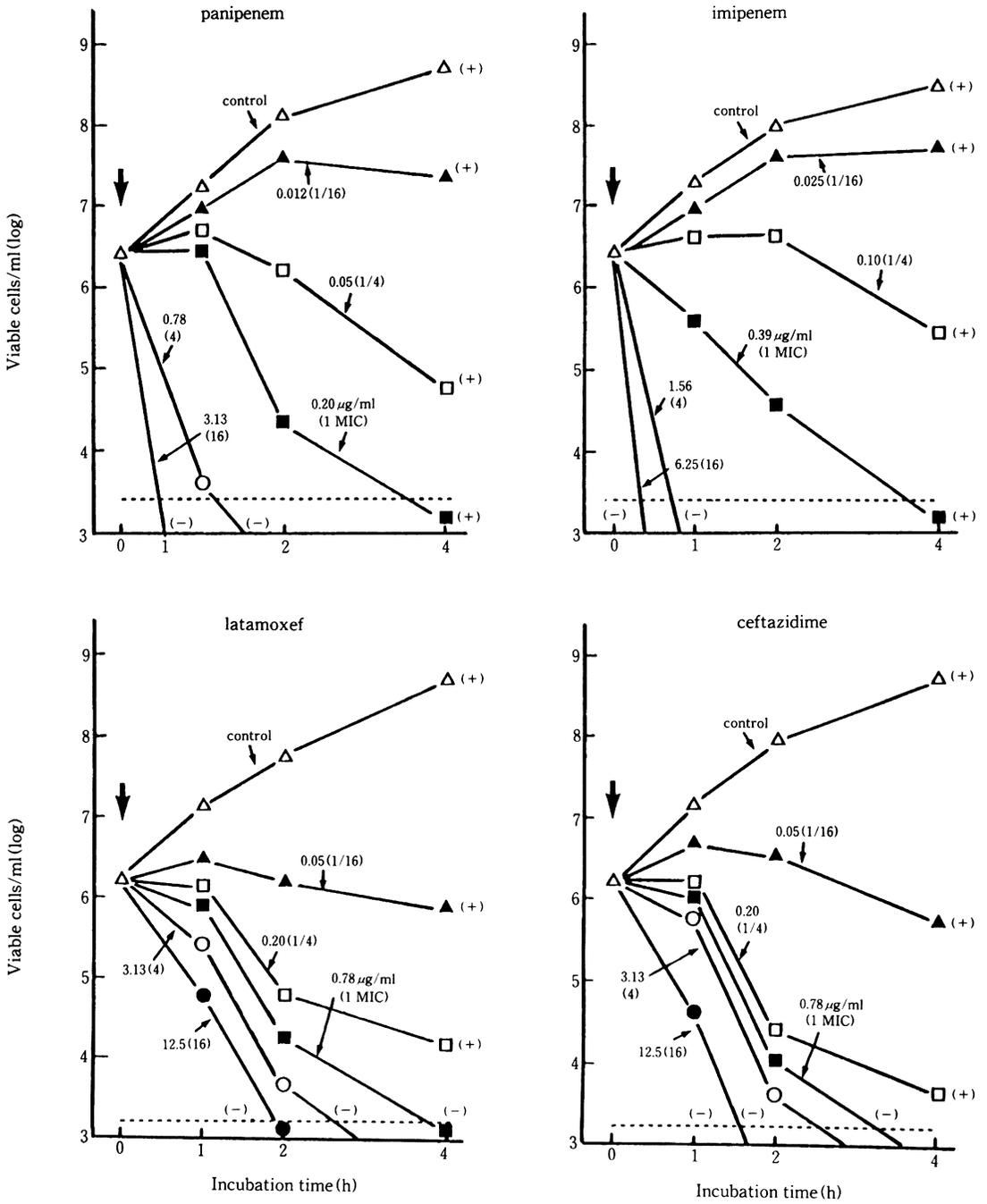


Fig. 1-2. Time-kill curves against *Escherichia coli* 3229

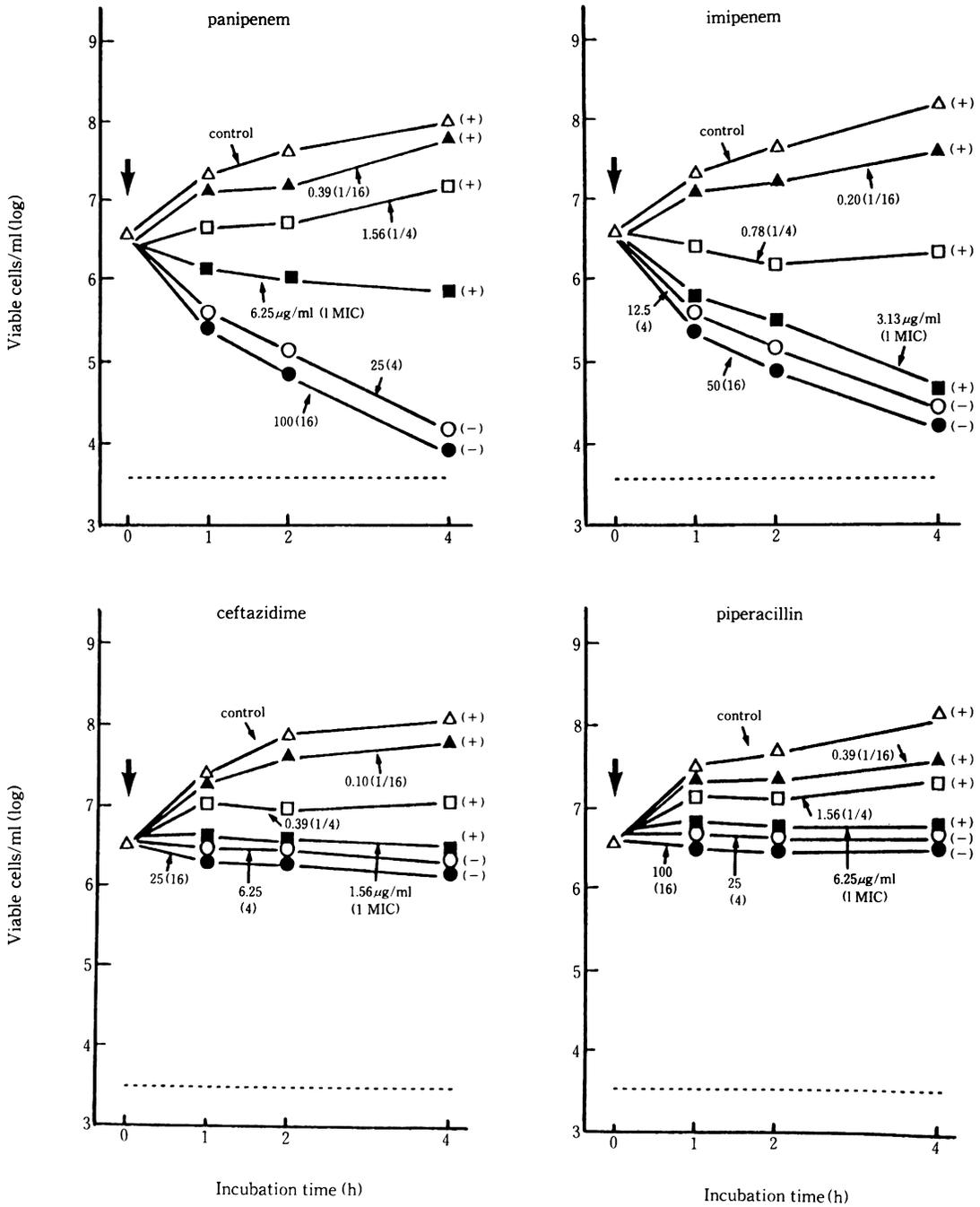


Fig. 1-3. Time-kill curves against *Pseudomonas aeruginosa* 4-1008

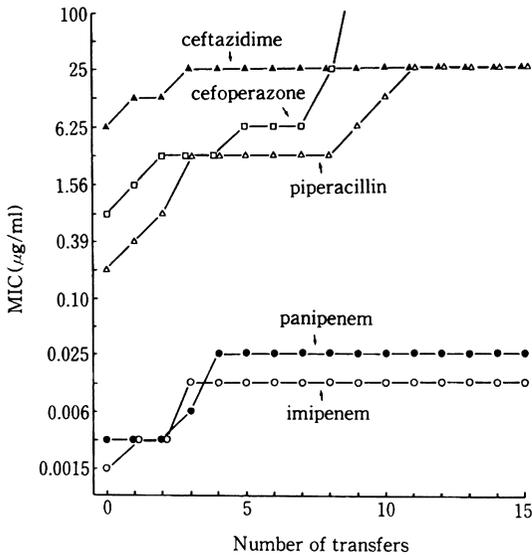


Fig. 2-1. Development of resistance in *Staphylococcus aureus* 209P JC-1

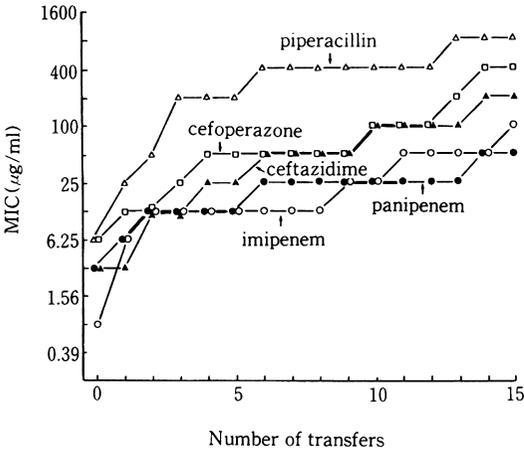


Fig. 2-3. Development of resistance in *Pseudomonas aeruginosa* IID1117

の高い $\beta$ -lactamase安定性<sup>7)</sup>とともに、外膜透過性が良好なこと<sup>8)</sup>も関与しているのではないかと考えられた。

PAPMは抗菌力発現に培地種類、培地pH、培地への血清添加、接種菌量などの影響を受け難いものであつ

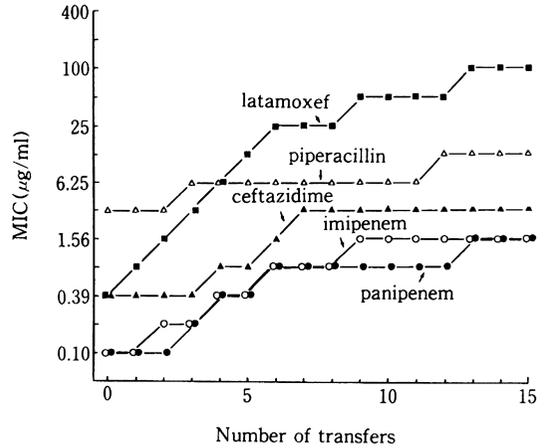


Fig. 2-2. Development of resistance in *Escherichia coli* NIHJ JC-2

た。PAPMは生体内での血清蛋白共存、病巣でのpHの違いや菌量の多寡によっても抗菌力の減弱は比較的少ないものと考えられた。

PAPMは対数増殖期のmethicillin-sensitive *S. aureus* (MSSA)、*E. coli*、*P. aeruginosa*に対して短時間にセフェム系抗生剤あるいはPIPCよりも強力な殺菌作用を示した。これは、PAPMがそれぞれのPBPに対して全般的に親和性が高く<sup>7)</sup>、酵素反応をより強く阻害するために起こるものと考えられ、また*S. aureus*に対してはリポタイコ酸遊離能<sup>9)</sup>、すなわちautolysin活性化も強いものと推察された。

PAPMは増量継代培養の結果、試験菌の感受性を3～4管低下させたが、これはIPM、セフェム系抗生剤、PIPCと同等かむしろ少ないものであった。しかも、PAPMは本来の抗菌力が良好なため、継代培養終了後も*S. aureus*、*E. coli*のMIC値は感受性の範囲内にあり、*P. aeruginosa*ではMIC値はやや増大するもの他剤より良好であった。今回は試験菌も少なく、また、試験管内と臨床での耐性化が同一の機序で起こるとは考えにくい、PAPMに対して菌は耐性を獲得し難いのではないかと推察された。

以上、PAPMは*in vitro*抗菌活性の良好なことが明らかになったので、*in vivo*効果についても期待される。

## 文 献

- 1) 長沼英夫, 他: Betamipronの腎毒性軽減作用とその作用機序(1) —腎組織輸送との関連—. *Chemotherapy* 39(S-3): 166~177, 1991
- 2) 長沼英夫, 広内康邦, 川原幸則, 乾賢一, 谷川原祐介, 安原真人, 堀了平, 桑原章吾: Betamipronの腎毒性軽減作用とその作用機序(2) —腎排泄挙動との関連—. *Chemotherapy* 39(S-3): 178~189, 1991
- 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) 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: 本邦における最近の病原性の明確な黄色ブドウ球菌 第一報  $\beta$ -lactam 剤感受性について. *Chemotherapy* 32: 344~355, 1984
- 6) 渡部正治, 久保勢津子, 石山尚子, 畠山靖子, 齊藤知子, 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
- 7) 大屋 哲, 他: Panipenem/betamipronに関する細菌学的評価(第2報) Panipenemの抗菌機作. *Chemotherapy* 39(S-3): 102~110, 1991
- 8) 大屋 哲, 福岡 隆, 増田修久, 竹之内俊, 関根奈穂子, 飯島政子, 安田 紘, 桑原章吾: Panipenem/betamipronに関する細菌学的評価(第5報)低アミノ酸培地中における panipenemの抗緑膿菌活性の増強について. *Chemotherapy* 39(S-3): 132~139, 1991
- 9) Utsui Y, Ohya S, Takenouchi Y, Tajima M, Sugawara S: Release of lipoteichoic acid from *Staphylococcus aureus* by treatment with cefmetazole and other  $\beta$ -lactam antibiotics. *J Antibiotics* 36: 1380~1386, 1983

MICROBIOLOGICAL EVALUATION OF PANIPENEM/BETAMIPRON,  
A NEW PARENTERALLY ACTIVE CARBAPENEM  
I. *IN VITRO* ANTIBACTERIAL ACTIVITIES

Yukio Utsui<sup>1)</sup>, Satoshi Ohya<sup>1)</sup>, Haruki Domon<sup>1)</sup>, Mitsuo Katsuta<sup>1)</sup>,  
Takashi Takenouchi<sup>1)</sup>, Yohko Ajiki<sup>1)</sup>, Naoko Sekine<sup>1)</sup>, Mayumi Kasahara<sup>1)</sup>,  
Teruo Narita<sup>1)</sup>, Masazoh Tajima<sup>1)</sup>, Hiroshi Yasuda<sup>1)</sup>  
and Shogo Kuwahara<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Biological Research Laboratories, Sankyo Co., Ltd.

1-2-58 Hiromachi, Shinagawa-ku, Tokyo 140, Japan

<sup>2)</sup>Department of Microbiology, School of Medicine, Toho University

*In vitro* antibacterial activities of a new carbapenem antibiotic panipenem (PAPM), an active component of parenterally effective panipenem/betamipron (PAPM/BP), were investigated, as compared to those of imipenem and other  $\beta$ -lactam antibiotics.

1) PAPM possessed broad antibacterial spectrum together with potent antibacterial activity against both Gram-positive and Gram-negative bacteria.

2) PAPM showed potent antibacterial activity, comparable to imipenem (IPM) against most of clinical isolates as well as greater than cefotaxime (CTX), latamoxef (LMOX), ceftazidime (CAZ), cefuzonam (CZON), flomoxef (FMOX), and piperacillin (PIPC) except for a few species of Gram-negative bacteria.

3) PAPM, furthermore, was more active than CTX, LMOX, CAZ, CZON, FMOX, and PIPC against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and/or cephem-resistant Gram-negative rods as well.

4) PAPM was not affected by several media, medium pH, addition of horse serum into medium, and inoculum size in the expression of antibacterial activity.

5) PAPM exerted stronger bactericidal activity with the addition of drug, as compared to cefoperazone (CPZ), LMOX, CAZ, and PIPC.

6) PAPM induced acquisition of resistance in test bacteria to smaller extent than IPM, CPZ, LMOX, CAZ, CZON, and PIPC did even by 15 times subculture repeatedly.