

カルバペネム系抗生物質 biapenem の基礎的研究および呼吸器感染症に対する臨床的検討

那須 勝・後藤陽一郎・山崎 透・平松和史・平井一弘・河野 宏・永井寛之・田代隆良
大分医科大学 第二内科*

北川和生・井上聡一・後藤 純
国立大分病院 呼吸器科

新しく開発された注射用カルバペネム系抗生物質 biapenem(BIPM)について基礎的研究および呼吸器感染症に対する臨床的検討を行い以下の結果を得た。

1. 抗菌力

臨床材料から分離した17菌種576株(グラム陽性菌158株, *Moraxella* subgenus *Branhamella catarrhalis* 27株, 腸内細菌256株, ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌115株, *Helicobacter pylori* 20株)について日本化学療法学会規定の方法により最小発育阻止濃度(MIC)を測定し, imipenem(IPM), carumonam(CRMN), ceftazidime(CAZ)の抗菌力と比較した。*H. pylori*はIPM, ampicillin(ABPC)と比較した。BIPMの抗菌力はIPMと比較して *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* に対してやや劣っていたが, *Streptococcus pneumoniae*, *M(B). catarrhalis* に対して同等, *Xanthomonas maltophilia* を除くグラム陰性桿菌に対しては全般に最も優れた抗菌活性を示した。

2. 血中及び喀痰内移行濃度

慢性気道感染症患者1例(50歳, 男, 43kg)に600mgを点滴静注した場合の血中濃度は, 最高血中濃度は点滴静注終了直後に35.4 μ g/ml, 喀痰中の最高濃度は投与後2~3時間の1.38 μ g/mlであり, 最高血中濃度に対する喀痰中の最高濃度は3.9%であった。

3. 臨床成績

呼吸器感染症10例を対象に1日量300~1200mgを2回にわけて2~14日間投与した。臨床効果は有効9例, 判定不能1例であった。本剤投与による副作用は1例に喘息発作誘発がみられ, 投与中止により軽快した。臨床検査値の異常変動は1例にGOT, GPT上昇が認められたが, 投与終了後速やかに前値に復した。

Key words: Biapenem, 抗菌力, 呼吸器感染症

Biapenem(BIPM)は日本レダリー株式会社で合成された新規カルバペネム系抗生物質である。同系薬剤の特長は広範な抗菌スペクトラムと強力な殺菌力を有することから, 第3世代セフェム剤とともに近年研究開発が進められている。現在, imipenem/cilastatin(IPM/CS)とpanipenem/betamipron(PAPM/BP)の2剤が市販されているが, 各薬剤の活性本体であるIPMは腎デヒドロペプチダーゼ-I(DHP-I)に不安定であることからDHP-I阻害剤CSと, PAPMは腎毒性低減剤BPと配合されている。

BIPMはDHP-Iに対する安定性を増強させるためにカルバペネム骨格の4位にmethyl基を, さらに抗菌力を強くするために3位にpyrazolotriazolium基を選択導入している。このため各種菌株に対する抗菌力に優れ, IPM/CSとは異なりDHP-I阻害剤を配合することなく, 単剤で

の臨床使用が可能となった薬剤である^{1,2)}。各種動物による安全性の検討では, 急性, 慢性毒性試験, 変異原性試験, 臨床第I相試験などにおける安全性は高く, さらに中枢神経系に及ぼす影響は既存薬剤に比べて少ないことが確認されている³⁾。今回私達は本剤を入手する機会を得たので各種臨床分離株に対する抗菌力をIPM, carumonam(CRMN), ceftazidime(CAZ)またはampicillin(ABPC)のそれと比較した。さらに呼吸器感染症患者に対する臨床効果, 喀痰中への移行濃度について検討したので, 考察を加えて報告する。

I. 材料および方法

1. 臨床分離株に対する抗菌力

大分医科大学付属病院において, 最近の検査材料から分離された17菌種576株について日本化学療法学会

* 〒879-55 大分県大分郡挾間町医大ヶ丘1-1

標準法⁴⁾に準じ寒天平板希釈法(接種菌量 10^6 CFU/ml)で最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。測定用寒天培地はMueller Hinton寒天培地(BBL)を用い、 37°C 、18時間好気培養し、*Helicobacter pylori*は5%羊血液加Mueller Hinton寒天培地にて微好気培養(Campy pak[®]による) 37°C 、3日間行い、その発育の有無を判定した。

使用薬剤および測定菌株は次の通りである。使用薬剤: BIPM(日本レダリー株式会社)、imipenem/cilastatin(IPM/CS:万有製薬(株)提供)、carumonam(CRMN:武田薬品工業(株)提供)、ceftazidime(CAZ:日本グラクソ(株)提供)、ampicillin(ABPC:明治製菓(株)提供)

使用菌株:グラム陽性球菌

Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) 20株、Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 51株、*Enterococcus faecalis* 46株、*Streptococcus pneumoniae* 41株、グラム陰性球菌 *Moraxella* subgenus *Branhamella catarrhalis* 27株、グラム陰性桿菌 *Klebsiella pneumoniae* 26株、*Escherichia coli* 45株、*Proteus vulgaris* 27株、*Proteus mirabilis* 27株、*Enterobacter cloacae* 25株、*Enterobacter aerogenes* 27株、*Serratia marcescens* 26株、*Morganella morganii* 27株、*Citrobacter freundii* 26株、*Acinetobacter calcoaceticus* 22株、*Pseudomonas aeruginosa* 69株、*Xanthomonas maltophilia* 24株、その他 *Helicobacter pylori*

20株

2. 喀痰中への移行濃度

気管支拡張症(感染時)の症例(Table 2 case 8, 56歳、女性)において、血漿および喀痰中への移行濃度について検討した。投与方法はBIPM 600mgを生理食塩液100mlに溶解し60分間かけて点滴静注し、点滴終了直後、終了後1、2、3、4、6時間後に、喀痰は点滴中、点滴終了後0~1、1~2、2~3、3~4、4~5、5~6、6~7時間の蓄痰を、直ちに等量の0.5M 3-(N-morpholino) propanesulfonic acid (MOPS)、2.5% Ethylenglycol 緩衝液(pH 7.0)を混合した後、ドライアイス・エタノール溶液で急速に凍結処理し、測定時まで保存した。濃度測定は*S. aureus* IFO 14607を検定菌とするカップ法によるbioassay法にて測定した(測定限界: $0.03 \mu\text{g/ml}$)。

3. 臨床的検討

1) 対象症例

1991年4月から1993年6月までに大分医科大学第二内科または国立大分病院に入院し、本試験への参加に同意の得られた呼吸器感染症10例である。症例の内訳は細菌性肺炎4例、びまん性汎細気管支炎(DPB)2例、気管支拡張症の感染時2例、慢性気管支炎1例および肺化膿症1例であった。性別は男性6例、女性4例で年齢は36歳から69歳であった。

Table 1-1. MICs of biapenem and other antibiotics against clinical isolates

Organism (no. of tested)	Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		Range	50%	90%
<i>S. aureus</i> (MSSA) (20)	biapenem	0.05 ~ 0.10	0.10	0.10
	imipenem	≤ 0.0125 ~ 0.025	0.025	0.025
	carumonam	>100	>100	>100
	ceftazidime	6.25 ~ 12.5	12.5	12.5
<i>S. aureus</i> (MRSA) (51)	biapenem	0.05 ~ >100	25	100
	imipenem	0.025 ~ 100	12.5	100
	carumonam	>100	>100	>100
	ceftazidime	12.5 ~ >100	>100	>100
<i>E. faecalis</i> (46)	biapenem	3.13 ~ >100	6.25	12.5
	imipenem	0.78 ~ >100	1.56	3.13
	carumonam	>100	>100	>100
	ceftazidime	100 ~ >100	>100	>100
<i>S. pneumoniae</i> (41)	biapenem	≤ 0.0125 ~ 0.20	≤ 0.0125	0.05
	imipenem	≤ 0.0125 ~ 0.10	≤ 0.0125	≤ 0.0125
	carumonam	6.25 ~ >100	>100	>100
	ceftazidime	0.05 ~ 12.5	0.20	6.25
<i>M. (B.)catarrhalis</i> (27)	biapenem	≤ 0.0125 ~ 0.05	0.025	0.05
	imipenem	≤ 0.0125 ~ 0.10	0.05	0.10
	carumonam	0.78 ~ 6.25	1.56	6.25
	ceftazidime	≤ 0.0125 ~ 0.10	0.05	0.10
<i>K. pneumoniae</i> (26)	biapenem	0.025 ~ 1.56	0.05	0.39
	imipenem	0.05 ~ 1.56	0.10	0.78
	carumonam	≤ 0.0125 ~ 0.10	0.025	0.10
	ceftazidime	0.05 ~ 0.78	0.10	0.78

Table 1-2. MICs of biapenem and other antibiotics against clinical isolates

Organisms (no. of tested)	Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		Range	50%	90%
<i>E. coli</i> (45)	biapenem	0.025 ~ 0.10	0.025	0.05
	imipenem	0.10 ~ 0.20	0.10	0.20
	carumonam	\leq 0.0125 ~ 1.56	0.025	0.78
	ceftazidime	0.05 ~ 1.56	0.10	0.39
<i>P. vulgaris</i> (27)	biapenem	0.05 ~ 1.56	0.78	1.56
	imipenem	0.10 ~ 6.25	1.56	3.13
	carumonam	\leq 0.0125 ~ 0.05	0.025	0.05
	ceftazidime	0.025 ~ 0.20	0.05	0.20
<i>P. mirabilis</i> (27)	biapenem	0.39 ~ 6.25	0.78	6.25
	imipenem	0.20 ~ 6.25	1.56	3.13
	carumonam	\leq 0.0125 ~ 0.025	\leq 0.0125	6.25
	ceftazidime	0.05 ~ 0.10	0.05	0.10
<i>E. cloacae</i> (25)	biapenem	0.025 ~ 1.56	0.10	0.20
	imipenem	0.10 ~ 0.78	0.20	0.78
	carumonam	0.025 ~ 12.5	0.10	0.39
	ceftazidime	0.10 ~ 100	0.78	25
<i>E. aerogenes</i> (27)	biapenem	0.05 ~ 0.78	0.20	0.20
	imipenem	0.10 ~ 1.56	0.20	0.39
	carumonam	0.05 ~ 12.5	12.5	12.5
	ceftazidime	0.10 ~ 50	25	50
<i>S. marcescens</i> (26)	biapenem	0.05 ~ 6.25	0.78	6.25
	imipenem	0.20 ~ 3.13	0.39	3.13
	carumonam	0.05 ~ 12.5	0.20	6.25
	ceftazidime	0.20 ~ >100	0.39	100
<i>M. morgani</i> (27)	biapenem	0.78 ~ 3.13	1.56	1.56
	imipenem	0.78 ~ 6.25	3.13	3.13
	carumonam	0.025 ~ 100	0.10	100
	ceftazidime	0.05 ~ 100	0.39	100
<i>C. freundii</i> (26)	biapenem	0.025 ~ 0.20	0.05	0.20
	imipenem	0.20 ~ 1.56	0.39	0.39
	carumonam	0.05 ~ 50	0.10	50
	ceftazidime	0.20 ~ >100	0.78	>100
<i>A. calcoaceticus</i> (22)	biapenem	0.10 ~ 0.20	0.10	0.20
	imipenem	0.20 ~ 0.39	0.20	0.39
	carumonam	3.13 ~ >100	12.5	50
	ceftazidime	1.56 ~ >100	6.25	100
<i>P. aeruginosa</i> (69)	biapenem	0.10 ~ 25	0.78	6.25
	imipenem	0.20 ~ 50	1.56	25
	carumonam	0.20 ~ 100	3.13	50
	ceftazidime	0.39 ~ 100	1.56	12.5
<i>X. maltophilia</i> (24)	biapenem	>100	>100	>100
	imipenem	>100	>100	>100
	carumonam	6.25 ~ 100	12.5	50
	ceftazidime	3.13 ~ >100	50	>100
<i>H. pylori</i> (20)	biapenem	\leq 0.05 ~ 0.20	\leq 0.05	\leq 0.05
	imipenem	\leq 0.5	\leq 0.05	\leq 0.05
	ampicillin	\leq 0.05 ~ 0.39	\leq 0.05	0.10

2) 投与方法

本剤投与前に皮内反応テストを実施し、陰性であることを確認した。1回投与量は150 mg 1例、300mg 7例、600mg 2例で、生理食塩液または糖液に溶解し1日2回2~14日間点滴静注した。

3) 効果判定

臨床効果の判定は、喀痰の性状、量の推移、咳嗽、呼吸困難などの自覚症状、体温、白血球数、CRP、赤沈値などの炎症所見、胸部X線所見、分離菌の消長などから総合的に著効、有効、やや有効、無効の4段階に判定した。

4) 副作用

本剤投与期間の自覚症状、臨床検査値の変動を検討した。

II. 成績

1. 臨床分離株に対する抗菌力

各種臨床分離株に対する本剤とIPM、CRMNおよびCAZのMIC値分布をTable 1に示した。*S. aureus* (MSSA), *S. aureus* (MRSA), *E. faecalis*, *S. pneumoniae* に対するBIPMのMIC₉₀はそれぞれ0.1 µg/ml, 100 µg/ml, 12.5 µg/ml, ≤ 0.05 µg/mlであった。IPMと比較するとMRSAを除き1~2管劣る成績であったが、他の対照薬に比べると3管以上優れた抗菌力であった。MRSAに対しては、耐性株が多く認められたが、MIC ≤ 3.13 µg/mlの感受性株の占める割合はBIPM 33%, IPM 37%であった。グラム陰性菌に対する本剤のMIC₉₀は*M. (B). catarrhalis* および*P. mirabilis*, *S. marcescens*を除く腸内細菌では試験薬中最も強い抗菌力を示した。ブドウ糖非醗酵菌については、*P. aeruginosa*に対して本剤が最も優れた抗菌力を示したが、*X. maltophilia*に対しては全株が100 µg/ml以上であり、IPMと同様に抗菌力が弱かった。*H. pylori* に対しては、IPMとほぼ同等の抗菌力を示し、ABPCよ

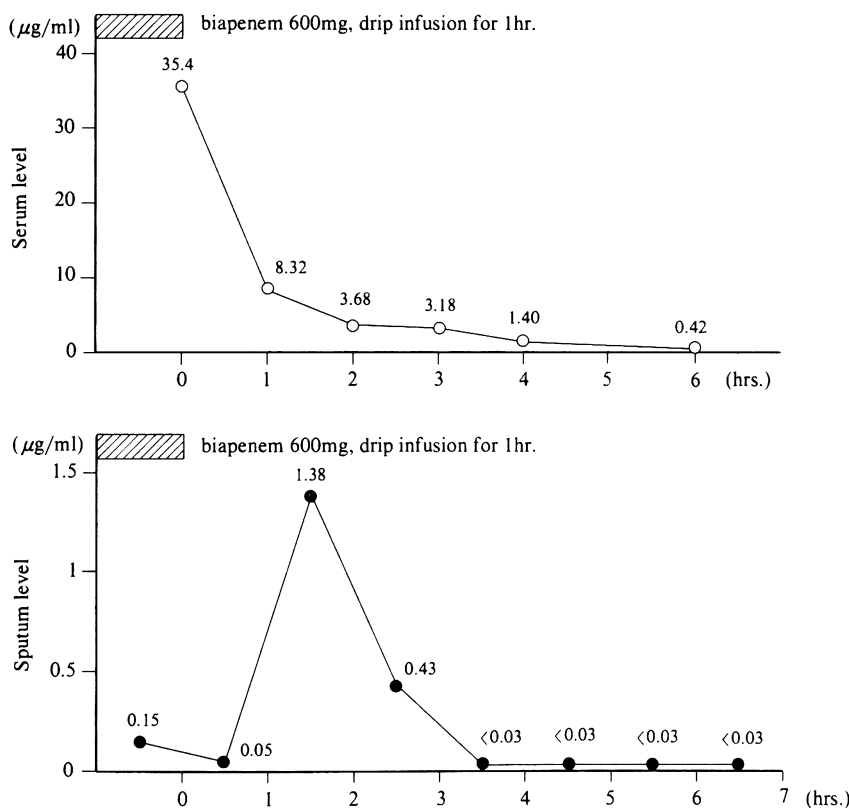


Fig. 1. Serum and sputum levels of biapenem bronchiectasis with infection 56 y.o., M, 43kg

りやや優れ、全株 BIPM 0.20 $\mu\text{g/ml}$ にて発育が阻止された。

2. 血中及び喀痰中への移行濃度

血中及び喀痰中濃度測定結果を Fig. 1 に示した。血中濃度は投与終了時 35.4 $\mu\text{g/ml}$ 、以後漸減し、6 時間目に 0.42 $\mu\text{g/ml}$ であった。喀痰は投与終了後 1~2 時間にピーク濃度 1.38 $\mu\text{g/ml}$ に達し、3~4 時間以降では測定限界以下 ($<0.03 \mu\text{g/ml}$) であった。

3. 呼吸器感染症における臨床応用

本剤を使用した 10 例の一覧表を Table 2 に、使用前後の臨床検査値を Table 3 に示した。

1) 臨床効果

副作用発現のため 2 日目に投与を中止した症例 1 を除く 9 例を有効性評価対象とした。評価し得た 9 例はいずれも炎症所見、自他覚症状等の改善が見られ、全例が

有効と判定された。喀痰から *H. influenzae* を検出した症例 2 は、同菌は消失し、臨床症状も改善した。喀痰から *P. aeruginosa* を検出した症例 5、症例 6、症例 8 は、症例 5 は同菌は消失し、炎症所見、臨床症状も改善したが、症例 6、8 は消失しなかった。しかし、炎症所見、臨床症状は改善したので有効と判定した。*M(B). catarrhalis* を検出した症例 7 は、同菌は消失し、有効と判定した。*X. maltophilia* を検出した症例 9 は、同菌の消失はみられなかったが、炎症所見は改善したので有効と判定した。

3) 副作用

本剤に起因すると思われる副作用として 1 例に喘息発作が認められた (症例 1)。1991 年 1 月に気管支喘息の重症発作のため入院し follow 中であった。2 月 18 日に肺炎併発のため本剤 150mg を生理食塩液 100ml に溶解し、60 分間で点滴静注した。投与終了後に喘息発作が出現し

Table 2. Clinical effect of biapenem on respiratory tract infections

No.	Age(y), Sex Weight(kg)	Clinical diagnosis [Underlying disease]	Dose (g \times times \times days)	Bacteria in sputum	WBC	CRP	Response	Side effect Remarks
1	69, M 48	Pneumonia [Bronchial asthma]	0.15 \times 2 \times 1.5	Normal flora ↓ Normal flora	14650 ↓ 6350	18.1 ↓ 10.8	Unknown	Asthmatic attack
2	64, F 40	Pneumonia [Chronic bronchitis]	0.3 \times 2 \times 7	<i>H. influenzae</i> ($\#$) ↓ Normal flora	8640 ↓ 7590	8.73 ↓ <0.25	Good	—
3	73, F 52	Pneumonia [Chronic bronchitis]	0.3 \times 2 \times 5	Normal flora ↓ Normal flora	3660 ↓ 3920	0.97 ↓ 0.30	Good	—
4	68, M 62	Pneumonia [Old tuberculosis]	0.3 \times 2 \times 7	Normal flora ↓ No sputum	7870 ↓ 8610	10.0 ↓ 0.45	Good	—
5	68, F 36	Diffuse panbronchiolitics	0.3 \times 2 \times 7	<i>P. aeruginosa</i> ($\#$) ↓ Normal flora	6520 ↓ 5290	3.87 ↓ 2.11	Good	—
6	69, M 43	Diffuse panbronchiolitics	0.3 \times 2 \times 7	<i>P. aeruginosa</i> ($\#$) ↓ <i>P. aeruginosa</i> ($\#$)	11300 ↓ 9770	14.2 ↓ 0.62	Good	—
7	65, M 43	Bronchiectasis + Infection	0.3 \times 2 \times 7	<i>B. catarrhalis</i> ($\#$) ↓ Normal flora	8230 ↓ 7240	4.58 ↓ 0.60	Good	—
8	56, M 43	Bronchiectasis + Infection	0.6 \times 2 \times 14	<i>P. aeruginosa</i> ($>10^7$) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (5×10^6)	5550 ↓ 3900	0.59 ↓ 0.10	Good	—
9	69, F 49	Chronic bronchitis [Hypertension]	0.6 \times 2 \times 14	Normal flora ↓ Normal flora	5800 ↓ 4450	2.06 ↓ 0.33	Good	—
10	49, M 65	Pulmonary abscess	0.3 \times 2 \times 7	Normal flora ↓ Normal flora	10340 ↓ 3580	16.6 ↓ 0.40	Good	GOT 29 \rightarrow 62 \rightarrow 25 GPT 25 \rightarrow 88 \rightarrow 40

たのでネオフィリン[®]、副腎皮質ステロイド投与にて軽快した。2回目の投与時も同様の症状を認めたため、3回目は糖液 250ml 90分間点滴に変更投与したが、喘息発作は認められなかった。4回目の投与を再び生理食塩液 100mlにて開始すると喘息発作が出現したため、投与を中止した。

臨床検査値の異常変動として1例に GOT, GPTの軽度上昇が認められた(症例 10)が、本剤終了後には正常域に復した。

III. 考 察

IPM/CS, PAPM/BP, MEPMに続く薬剤として開発された BIPMは、既存薬剤と同様な広域抗菌スペクトラム、強い抗菌活性、 β -ラクタマーゼに対する優れた安定性を示し、DHP-Iにより不活化されにくく、中枢神経系および腎毒性が少ないことなどの特長を有している¹⁻³⁾。

今回の私達の検討では、各種臨床分離株に対する抗菌力は、グラム陽性菌では IPMにやや劣るものの、グラム陰性菌では IPMに比べて概して同等か優れた抗菌力を有していた。特に *P. aeruginosa*には $0.78 \mu\text{g/ml}$ とい

う低濃度で全株の 50% 発育を阻害し、 $\text{MIC} \leq 3.13 \mu\text{g/ml}$ の感受性株の占める割合も約 80% と優れた抗菌力を示した。*X. maltophilia*に対しては、IPMと同様に抗菌活性を示さなかった。

本剤の喀痰中への移行性は1例で検討したが、移行濃度は既に報告した PAPM/BP⁵⁾、MEPM⁶⁾での成績とほぼ同程度で、必ずしも良好とはいえなかった。しかし、MRSA, *E. faecalis*および *X. maltophilia*を除くほとんどの菌株で喀痰中濃度が MIC 値以上を示すことから、呼吸器感染症の治療に十分応用可能と思われる。

本剤を投与した呼吸器感染症 10例中臨床効果は9例で検討されたが、いずれの症例も難治性感染症が対象となった。気管支拡張症の感染併発例 2例、DPB 2例、慢性気管支炎 1例、慢性気管支炎に併発した肺炎 3例、肺化膿症 1例いずれも有効であった。喀痰からの *H. influenzae*, *M(B). catarrhalis*は消失したが、緑膿菌は3例のうち、1例のみ消失がみられた。*X. maltophilia*は消失されず、BIPMの抗菌力が臨床使用において反映された結果であると考えられた。

副作用が認められた1例の喘息発作はその後全国で集

Table 3. Laboratory finding before and after administration of biapenem

No.		RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Plts. ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Eos. (%)	S-GOT (IU/l)	S-GPT (IU/l)	ALP (IU)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	B	313	10.6	21.0	0	12	11	191	0.60	7	0.8
	A	305	10.3	24.1	0.1	8	6	173	0.50	6	0.8
2	B	388	11.4	26.2	1.9	18	10	292	0.33	11.5	0.8
	A	385	11.3	36.6	7.3	17	10	254	0.33	13.3	0.9
3	B	377	11.2	26.8	3.8	12	7	189	0.30	14.8	0.6
	A	362	11.2	22.2	5.6	16	8	221	0.31	17.4	0.6
4	B	422	11.6	38.1	1.4	20	22	214	0.43	6.7	0.8
	A	407	11.5	36.8	4.8	25	41	170	0.40	8.9	0.8
5	B	467	11.5	25.8	5.0	13	4	284	0.44	8.7	0.6
	A	482	11.8	28.0	3.2	17	4	335	0.36	8.4	
6	B	507	14.4	22.2	1.8	37	26	362	0.58	14.2	1.0
	A	462	13.4	32.5	4.3	22	22	253	0.55	9.6	0.8
7	B	423	13.2	30.1	0.8	24	30	188	0.55	10.8	0.6
	A	431	13.2	30.4	2.8	23	32	173	0.38	10.6	
8	B	478	15.1	45.9	8.3	22	17	178	0.63	15.3	0.85
	A	503	15.8	47.3	9.4	29	21	170	0.81	14.4	0.81
9	B	435	13.8	33.2	2.0	14	10	318	0.31	10	0.7
	A	357	11.7	25.4	3.3	14	10	382	0.34	10	0.6
10	B	415	12.7	18.4	1.2	29	25	141	0.4	22.9	1.0
	A	463	13.9	36.7	1.9	62	88	155		19.8	0.9

B: before, A: after, —: abnormal value

積された症例の中にも同様の副作用は認められていない³⁾。薬剤の投与方法(輸液, 点滴時間)によって症状が発現しない事も確認されており, 今後さらに追跡検討してゆく必要があると考える。

臨床検査値の異常変動として認められた肝機能異常は, 薬剤の中止を要するものではなく他の β -ラクタム剤と同様なものと考えられた。

以上の成績から BIPM は軽症から重症までの呼吸器感染症に対し治療効果が期待できる薬剤と考えられた。

文 献

- 1) Hidaka M, Kawashima K, Nishiki K, Furukawa Y, Nishizawa K, Saito I and Kuwao S: Renal dehydropeptidase - I stability of LJC 10,627, a new carbapenem antibiotic. *Antimicrob agents and Chemother.* 36:481 ~ 483, 1992
- 2) Ubukata K, Hidaka M, Yoshida M, Nishiki K, Furukawa Y, Tashiro K, Konno M and Mitsuhashi S *In vitro* activity of LJC 10,627, a new carbapenem antibiotic with high stability to dehydropeptidase - I. *Antimicrob. agents and Chemother.* 34: 994 ~ 1000, 1990
- 3) 原 耕平, 齋藤 玲他: 第 41 回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム, L-627. 神戸, 1993
- 4) 日本化学療法学会 MIC 測定法改訂委員会: 最小発育濃度 (MIC) 測定法の再改訂について. *Chemotherapy* 29: 76 ~ 79, 1981
- 5) 後藤陽一郎, 一宮朋来, 生田真澄, 仲間 薫, 山崎 透, 長岡博志, 永井寛之, 重野秀明, 後藤 純, 田代隆良, 那須 勝. カルバペネム系抗生剤 panipenem/betamipron の *in vitro* 抗菌力ならびに呼吸器感染症における臨床的検討. *Chemotherapy* 39(S-3):441 ~ 448, 1991
- 6) 山崎 透, 後藤陽一郎, 一宮朋来, 永井寛之, 重野秀明, 後藤 純, 田代隆良, 那須 勝. 新カルバペネム系抗生物質 Meropenem に関する基礎的研究および呼吸器感染症における臨床的検討. *Chemotherapy* 40 (S-1):432 ~ 439, 1992

Basic and clinical studies on biapenem, a new carbapenem antibiotic,
in respiratory tract infections

Masaru Nasu, Yohichiroh Gotoh, Tohru Yamasaki, Kazufumi Hiramatsu,
Kazuhiro Hirai, Hiroshi Kawano, Hiroyuki Nagai and Takayoshi Tashiro

Second Department of Internal Medicine, Ohita Medical University

1-1, Idaigaoka, Hasama-machi, Ohita 879-55, Japan

Kazuo Kitagawa, Soichi Inoue and Jun Goto

Division of Respiratory Diseases, National Ohita Hospital Yokota, Ohita 870-02

We assessed the antimicrobial activity of biapenem(BIPM), a new carbapenem antibiotic, its serum and sputum levels and clinical efficacy in respiratory infections. The following results were obtained.

1) Antibacterial activity :

The minimum inhibitory concentrations (MICs) were measured for 576 strains of 17 species of clinical isolated organisms (158 strains of Gram-positive cocci, 27 of *Branhamella catarrhalis*, 256 of family Enterobacteriaceae, 115 of Gram-negative rods and 20 of *Helicobacter pylori*) by the standard method defined by the Japanese Society of Chemotherapy, and compared with those of imipenem(IPM), carumonam(CRMN), ceftazidime(CAZ) and ampicillin (ABPC). Ampicillin was used for *H. pylori*. The antibacterial activity of BIPM was slightly less than that of IPM against *Staphylococcus aureus* (MSSA, MRSA), *Enterococcus faecalis*, and almost similar against *Streptococcus pneumoniae*, *Branhamella catarrhalis*. Against family Enterobacteriaceae and Gram-negative rods, BIPM showed the potent activity among the control drugs tested.

2) Sputum level

After 300mg of BIPM was administered to one of respiratory tract infection by intravenous drip infusion, sputum and serum level was measured. The maximum sputum and serum level were 1.38 $\mu\text{g}/\text{ml}$ at 1~2 h after administration and 35.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ immediately after administration, respectively. The rate of maximum sputum level to the maximum serum level was 3.9%.

3) Clinical results

BIPM was administered to 10 patients with respiratory infections at 300 to 1200mg per day b.i.d for 2 to 14 days. The clinical efficacy was good in 9 cases, unknown in a case because of adverse reaction which was observed in the asthmatic attack. Abnormal laboratory findings was observed in the elevation of GOT, GPT in 1 case.