

呼吸器感染症に対する biapenem の基礎的、臨床的検討

普久原 浩・稲留 潤・當山雅樹・中村浩明・兼島 洋・齋藤 厚
琉球大学第一内科教室*

草野展周・仲宗根 勇・古堅興子・平良真幸・外間政哲
琉球大学医学部附属病院中央検査部

大湾勤子・宮里明子・石原昌清
中頭病院内科

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、基礎的ならびに臨床的に検討を行い、以下の結果を得た。

1. 基礎的検討:各種臨床分離株 12 菌種 283 株を用いて、本剤とカルバペネム系抗生剤 imipenem (IPM)とセフェム系抗生剤 ceftazidime (CAZ), cefuzonam (CZON), ceftizoxime (CZX), cefotiam (CTM)との抗菌力を比較した。本剤はセフェム系 4 剤と比較してグラム陽性菌、グラム陰性菌に対して優れた抗菌力を示した。IPM との比較では、グラム陽性菌ではほぼ同等だが、グラム陰性菌では本剤が優れた抗菌力を示した。MRSA に対しては弱い抗菌力を示した。

2. 臨床的検討:呼吸器感染症 6 例(肺炎 3 例, 肺化膿症 1 例, 膿胸 1 例, 慢性気管支炎 1 例), 扁桃炎と尿路感染症 1 例の計 8 症例に本剤 150mg~300mg を 1 日 2 回, 4~15 日間投与した。このうち有効性判定が可能であった 7 例での臨床効果は、著効 3 例, 有効 4 例で全例有効以上の成績を示した。副作用や臨床検査値異常は認められなかった。

以上の結果より、本剤は呼吸器感染症に対し有用性の高い薬剤であると考えられた。

Key words: Biapenem, 臨床分離菌感受性, 呼吸器感染症

Biapenem(BIPM)は、日本レグリー株式会社が開発したブドウ球菌を含むグラム陽性菌から緑膿菌を含むグラム陰性菌に対してバランスのとれた強い抗菌力を有するカルバペネム系注射用抗生物質である¹⁾。

今回、BIPM の有用性を検討する目的で基礎的検討と併せ、呼吸器感染症患者に対する臨床的效果と細菌学的効果、副作用の検討をしたのでその結果を報告する。

I. 基礎的検討

1. 抗菌力

1) 対象と方法

琉球大学医学部附属病院中央検査部において、各種臨床検査材料より 1990 年に分離された菌種 (MRSA のみは 1986 から 89 年までに分離された菌株) のうち、各種感染症の主要菌 12 菌種 283 株: methicilin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 23 株, methicilin-sensitive *S. aureus* (MSSA) 24 株, *Streptococcus pneumoniae* 23 株, *Streptococcus milleri* group 21 株, *Enterococcus faecalis* 29 株,

Haemophilus influenzae 18 株, *Moraxella* subgenus *Branhamella catarrhalis* 22 株, *Escherichia coli* 18 株, *Klebsiella pneumoniae* 20 株, *Enterobacter cloacae* 18 株, *Serratia marcescens* 22 株, *Pseudomonas aeruginosa* 20 株, *Acinetobacter calcoaceticus* 25 株について MIC 2000 system (ガイナテック社)を用いたマイクロイオン希釈法にて最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した²⁾。

対照薬としては imipenem (IPM), ceftazidime (CAZ), cefuzonam (CZON), ceftizoxime (CZX) および cefotiam (CTM) を使用した。使用培地は一般細菌用としては CSMHB (cation-supplemented Mueller-Hinton Broth: Mueller-Hinton broth 1L + Mg²⁺ 25 μg/L + Ca²⁺ 50 μg/L) を用いた。また、*S. pneumoniae* については CSMHB + 3% LHB (lysed horse blood) 加を使用し、*H. influenzae* については 3% LHB + NAD (nicotinamide adenine dinucleotide) (10 μg/ml) 加 CSMHB を使用し、薬剤の培地含有濃度系列は、64 μg/ml を最高濃度として倍数希釈により 12 系列を作成

* 〒903-01 沖縄県中頭郡西原町字上原 207 番地

Table 1-1. Comparative *in vitro* activity of biapenem, imipenem, ceftazidime, ceftizoxime, cefuzonam and cefotiam against clinical isolates

Organism (no. of strains)	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		Range	50%	90%
<i>S. aureus</i> (MSSA) (24)	biapenem	0.031 ~ 0.5	0.063	0.125
	imipenem	0.031 ~ 0.125	0.031	0.031
	ceftazidime	4 ~ 32	8	8
	ceftizoxime	0.5 ~ 8	4	8
	cefuzonam	0.25 ~ 0.5	0.5	0.5
	cefotiam	0.5 ~ 2	1	1
<i>S. aureus</i> (MRSA) (23)	biapenem	8 ~ >64	>64	>64
	imipenem	>64	>64	>64
	ceftazidime	>64	>64	>64
	ceftizoxime	>64	>64	>64
	cefuzonam	64 ~ >64	>64	>64
	cefotiam	64 ~ >64	>64	>64
<i>S. pneumoniae</i> (23)	biapenem	0.016 ~ 0.25	0.016	0.25
	imipenem	0.016 ~ 0.25	0.016	0.25
	ceftazidime	0.031 ~ 8	0.125	8
	ceftizoxime	0.016 ~ 8	0.063	8
	cefuzonam	0.016 ~ 0.5	0.016	0.25
	cefotiam	0.016 ~ 2	0.063	2
<i>S. milleri</i> group (21)	biapenem	0.016 ~ 0.063	0.016	0.031
	imipenem	0.016 ~ 0.063	0.016	0.031
	ceftazidime	0.016 ~ 2	0.125	2
	ceftizoxime	0.016 ~ 0.5	0.125	0.5
	cefuzonam	0.016 ~ 0.125	0.016	0.031
	cefotiam	0.031 ~ 0.5	0.25	0.5
<i>E. faecalis</i> (29)	biapenem	1 ~ 4	2	4
	imipenem	0.25 ~ 2	0.5	1
	ceftazidime	32 ~ >64	>64	>64
	ceftizoxime	4 ~ >64	>64	>64
	cefuzonam	2 ~ 64	8	64
	cefotiam	32 ~ >64	64	>64
<i>H. influenzae</i> (18)	biapenem	0.25 ~ 1	0.25	0.5
	imipenem	0.25 ~ 2	1	2
	ceftazidime	0.031 ~ 0.125	0.063	0.125
	ceftizoxime	0.016	0.016	0.016
	cefuzonam	0.016	0.016	0.016
	cefotiam	0.25 ~ 4	0.25	1
<i>M(B). catarrhalis</i> (22)	biapenem	0.031 ~ 0.063	0.031	0.063
	imipenem	0.031 ~ 0.125	0.031	0.125
	ceftazidime	0.031 ~ 0.125	0.031	0.125
	ceftizoxime	0.031 ~ 0.5	0.125	0.5
	cefuzonam	0.031 ~ 1	0.5	1
	cefotiam	0.5 ~ 2	1	1
<i>E. coli</i> (18)	biapenem	0.031 ~ 0.063	0.031	0.063
	imipenem	0.125 ~ 0.25	0.125	0.25
	ceftazidime	0.031 ~ 0.5	0.125	0.125
	ceftizoxime	0.031 ~ 0.063	0.031	0.063
	cefuzonam	0.031 ~ 0.125	0.063	0.125
	cefotiam	0.063 ~ 0.25	0.125	0.25

Table 1-2. Comparative *in vitro* activity of biapenem, imipenem, ceftazidime, ceftizoxime, cefuzonam and cefotiam against clinical isolates

Organism (no. of strains)	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		Range	50%	90%
<i>K. pneumoniae</i> (20)	biapenem	0.031 ~ 0.5	0.125	0.5
	imipenem	0.125 ~ 1	0.25	0.5
	ceftazidime	0.125 ~ 64	0.25	1
	ceftizoxime	0.031 ~ 64	0.031	0.125
	cefuzonam	0.063 ~ 32	0.063	1
	cefotiam	0.125 ~ >64	0.25	2
<i>E. cloacae</i> (18)	biapenem	0.031 ~ 0.125	0.063	0.063
	imipenem	0.125 ~ 0.5	0.25	0.5
	ceftazidime	0.125 ~ >64	1	>64
	ceftizoxime	0.031 ~ >64	1	>64
	cefuzonam	0.031 ~ >64	1	>64
	cefotiam	0.125 ~ >64	16	>64
<i>S. marcescens</i> (22)	biapenem	0.031 ~ >64	0.5	0.5
	imipenem	0.125 ~ >64	0.25	0.5
	ceftazidime	0.063 ~ 4	0.25	0.5
	ceftizoxime	0.031 ~ 64	0.125	2
	cefuzonam	0.063 ~ 4	0.25	1
	cefotiam	0.25 ~ >64	32	>64
<i>P. aeruginosa</i> (20)	biapenem	0.25 ~ 16	0.5	8
	imipenem	1 ~ 32	2	16
	ceftazidime	1 ~ 64	2	32
	ceftizoxime	4 ~ >64	64	>64
	cefuzonam	2 ~ >64	32	>64
	cefotiam	>64	>64	>64
<i>A. calcoaceticus</i> (25)	biapenem	0.063 ~ 0.5	0.125	0.25
	imipenem	0.063 ~ 0.5	0.25	0.5
	ceftazidime	1 ~ 32	4	32
	ceftizoxime	1 ~ >64	4	>64
	cefuzonam	4 ~ >64	16	>64
	cefotiam	16 ~ >64	64	>64

し、摂取菌量はすべて 10^4 CFU/well になるように調整して行った。

2) 実験成績

BIPM および他の対照薬の MIC の range, MIC₅₀, MIC₉₀ を Table 1 に示した。

S. aureus に対する BIPM の抗菌力は 0.031 ~ 0.5 $\mu\text{g/ml}$ を示し、セフェム 4 剤より優れ、IPM より 2 管劣った抗菌力を示した。MRSA に対する BIPM の抗菌力は 8 ~ >64 $\mu\text{g/ml}$ を示し、他の薬剤同様抗菌力は殆ど認めなかった。

S. pneumoniae に対する BIPM の MIC は 0.016 ~ 0.25 $\mu\text{g/ml}$ を示し、IPM と同等でセフェム 4 剤より優れた抗菌力を示した。

S. milleri group に対する BIPM の MIC は 0.016 ~ 0.063 $\mu\text{g/ml}$ と、IPM と同等でセフェム 4 剤より優れた抗菌力を示した。

E. faecalis に対する BIPM の MIC は 1.0 ~ 4.0 $\mu\text{g/ml}$ で IPM より 2 管劣っているが、他の 4 薬剤より優れた抗菌力を示した。

H. influenzae に対する BIPM の MIC は 0.25 ~ 1.0 $\mu\text{g/ml}$ と IPM や CTM より優れているが、CAZ, CZX, CZON より劣った抗菌力を示した。

M(B). catarrhalis に対する BIPM の MIC は 0.031 ~ 0.063 $\mu\text{g/ml}$ と最も優れた抗菌力を示した。

E. coli に対する BIPM の抗菌力は 0.031 ~ 0.063 $\mu\text{g/ml}$ と CZX と同等で、他の 4 剤より優れた抗菌力を示した。

K. pneumoniae に対する BIPM の MIC は 0.031 ~ 0.5 $\mu\text{g/ml}$ と CZX の次に優れた抗菌力を示した。

E. cloacae に対する BIPM の MIC は 0.031 ~ 0.125 $\mu\text{g/ml}$ と他剤より優れた抗菌力を示した。特にセフェム 4 剤が MIC₉₀ で 64 $\mu\text{g/ml}$ 以上と高度耐性菌が多いのに対して、

本剤の MIC₉₀ は 0.063 μg/ml と強い抗菌力を示した。

S. marcescens に対する BIPM の MIC は 0.031 ~ >64.0 μg/ml で MIC₉₀ は IPM や CAZ と同等で、他の 3 剤より優れた抗菌力を示した。

P. aeruginosa に対する BIPM の抗菌力は 0.25 ~ 16.0 μg/ml と最も優れた抗菌力を示した。

A. calcoaceticus に対する BIPM の MIC は 0.063 ~ 0.5 μg/ml と最も優れた抗菌力を示し、特にセフェム 4 剤より 5 ~ 8 管以上優れていた。

II. 臨床的検討

1. 対象と方法

1) 対象症例

琉球大学第一内科教室および関連施設において、入院患者で治験参加の同意を得られた呼吸器感染症 6 例 (肺炎 3 例, 肺化膿症 1 例, 膿胸 1 例, 慢性気管支炎 1 例), 扁桃炎と尿路感染症 1 例に本剤を使用し, その臨床効果, 細菌学的効果および安全性を検討した。性別は男性 6 例, 女性 2 例, 年齢は 22 歳から 80 歳であった。

2) 投与量, 投与方法, 投与期間

本剤 1 回 150mg または 300mg を生理食塩水 100ml に溶解して, 1 日 2 回, 30 分かけて点滴静注した。投与期間は 4 日から 15 日間で総投与量は 0.9g ~ 9.3g であった。本剤投与中は他の抗菌剤, ステロイド剤, γ グロブリン製剤などの併用は行わなかった。

3) 臨床効果判定

臨床効果の判定は喀痰の性状, 量の推移や呼吸困難等の自覚症状, 体温, 白血球数 (好中球数%), CRP, 血沈等の炎症反応, 胸部 X 線所見, 喀痰中分離菌の消失等から総合的に著効, 有効, やや有効, 無効の 4 段階と, 判定不能に判定した。

4) 副作用および臨床検査値異常の検討

本剤投与前後の自覚症状, 臨床検査値の変動を検討した。

2. 成績

1) 臨床効果

8 症例の臨床効果および細菌学的効果を Table 2 に示した。肺炎 3 例では著効 2 例, 有効 1 例, 肺化膿症の 1 例は著効, 膿胸, 慢性気管支炎および扁桃炎の各 1 例とも

Table 2. Clinical and bacteriological effects of biapenem

No.	Age Sex Wt.	Clinical diagnosis underlying disease	Dose (days) Total	Bacteriology	BT	WBC	CRP	ESR	Evaluation		Side effects Remarks
									Bacteriological	Clinical	
1	56y・F 46.2kg	Pneumonia	300mg × 2 (8 days) 4.5g	<i>P. aeruginosa</i> ↓ NF	36.5 ↓ 36.4	5600 ↓ 3800	5.33 ↓ 0.23	78 ↓ 25	Eradicated	Excellent	—
		Bronchiectasis Bronchial asthma									
2	80y・M 42.8kg	Pneumonia	300mg × 2 (11 days) 6.3g	NF ↓ NF	37.9 ↓ 36.6	12000 ↓ 9000	11.7 ↓ 1.86	64 ↓ 91	Unknown	Good	—
		Pulmonary carcinoma Chronic bronchitis									
3	68y・M 50.0kg	Pneumonia	300mg × 2 (8 days) 4.5g	<i>S. pneumoniae</i> ↓ NF	37.0 ↓ 36.9	8200 ↓ 2300	6.18 ↓ 0.23	26 ↓ 22	Eradicated	Excellent	—
		Hypopharynx carcinoma Esophageal carcinoma Emphysema									
4	63y・M 61.5kg	Lung abscess	150mg × 2 (10 days) 2.85g	<i>P. micros</i> <i>P. intermedia</i> <i>Fusobacterium</i> sp. <i>Actinomyces</i> sp. ↓ NF	38.5 ↓ 36.3	10100 ↓ 5700	11.41 ↓ 0.31	90 ↓ 35	Eradicated	Excellent	—
		Diabetes mellitus									
5	43y・M 90.0kg	Pyothorax	300mg × 2 (15 days) 8.4g	<i>S. constellatus</i> ↓ (—)	39.0 ↓ 37.4	22400 ↓ 13300	19.77 ↓ 6.40	119 ↓ 105	Eradicated	Good	—
		Diabetes mellitus									
6	70y・M 49.0kg	Bronchiectasis	300mg × 2 (16 days) 9.3g	<i>A. calcoaceticus</i> ↓ (—)	38.2 ↓ 36.9	12100 ↓ 5100	2.9 ↓ 0.1	25 ↓ 15	Eradicated	Good	—
		—									
7	22y・M 56.0kg	Tonsillitis	150mg × 2 (4 days) 0.9g	NF ↓ Unknown	38.8 ↓ 35.6	8500 ↓ 7800	4.4 ↓ 1.6	25 ↓ 20	Unknown	Good	—
		—									
8	78y・F —	Urinary tract infection	300mg × 2 (4 days) 2.4g	(—) ↓ (—)	38.7 ↓ 38.4	12700 ↓ 10700	3.5 ↓ 2.3	126 ↓ 75	Excluded	Excluded	—
		Diabetes mellitus									

NF : Normal Flora

Table 3-1. Clinical laboratory findings

No.		RBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Differential count of WBC (%)					PLT ($\times 10^3/\text{mm}^3$)
						Baso.	Eosino.	Neuro.	Lympho.	Mono.	
1	B	462	13.4	40.0	5600	0	4	50	39	7	41.9
	A	442	12.7	38.3	3800	2	13	29	45	10	31.0
2	B	346	11.6	33.3	12000	0	0	93	3	4	39.5
	A	289	10.0	29.2	9000	1	0	92	2	5	29.5
3	B	491	12.0	38.1	8200	0	0	85	11	3	36.1
	A	465	11.4	36.1	2300	2	2	54	42	0	39.9
4	B	396	12.5	37.4	10100	—	—	—	—	—	32.8
	A	436	13.7	40.5	5700	1	9	45	42	3	40.3
5	B	404	12.1	35.1	22400	0	1	79	13	6	48.5
	A	419	12.2	36.4	13300	3	2	62	30	3	40.8
6	B	414	12.2	38.8	12100	0	0	89	10	7	28.1
	A	427	13.3	40.2	5100	0	4	40	51	5	30.7
7	B	483	14.2	44.5	8500	1	1	39	50	4	29.2
	A	466	14.1	42.6	7800	0	0	51	23	12	33.5
8	B	284	9.1	28.2	12700	1	1	30	64	4	—
	A	303	9.7	30.5	10700	0	0	31	64	5	—

B : before A : after

Table 3-2. Clinical laboratory findings

No.		GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	ALP (IU/l)	D-Bil. (mg/dl)	T-Bil. (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Creat. (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	CL (mEq/l)
1	B	11	9	201	0.6	—	3	0.76	137	4.2	102
	A	12	7	225	0.4	0.1	7	0.72	143	4.4	104
2	B	20	13	—	0.5	—	11	0.63	129	3.2	91
	A	201	240	—	1.8	1.4	29	0.95	153	3.7	113
3	B	24	11	211	0.4	0.1	17	0.99	—	—	—
	A	21	14	166	0.4	0.1	17	1.03	—	—	—
4	B	22	31	298	0.6	0.4	17	0.99	136	4.0	101
	A	27	38	249	0.6	0.2	14	1.08	136	4.6	98
5	B	47	63	199	0.2	—	5	0.66	132	4.7	95
	A	14	33	173	0.6	0.1	10	0.67	136	4.0	100
6	B	16	7	113	0.6	—	14	1.00	142	3.7	106
	A	19	11	121	—	—	6.6	0.70	143	3.8	103
7	B	12	12	190	0.5	—	13	0.60	142	4.6	100
	A	14	13	191	0.2	—	—	—	141	3.9	99
8	B	18	15	124	0.3	—	18.1	0.50	131	4.6	89
	A	19	17	135	0.3	—	10.4	0.40	131	4.3	93

B : before A : after

有効であり、全例有効以上の成績を示した。尿路感染症が疑われた1例は脳血管障害後の8ヵ月続く発熱患者で、膿尿等は認められなかったため、感染症状不明確として評価対象から除外した。

2) 細菌学的効果

細菌学的効果では、起炎菌を同定できた5例で *P. aeruginosa*, *A. calcoaceticus*, *S. pneumoniae*, *P. micros*, *S. constellatus*, *P. intermedia*, *Fusobacterium* sp., *Actinomyces* sp. 各1株が分離され、全てが消失された。

3) 副作用

Table 2 で示したように、全症例で副作用は認めなかった。臨床検査値の推移を Table 3 に示したが、好酸球増多(症例1)および白血球減少(症例3)各1例を認めた症例は、いずれも基礎疾患による患者側の要因と考えられた。また、GOT, GPTの上昇(症例2)は、併用した抗真菌剤の影響であると考えられた。

III. 考 察

現在、多くの抗菌剤が出現しているが、細菌の細胞壁の合成阻害による殺菌作用の強さと選択毒性による安全性の高さより β -lactam系抗菌剤が最も有用性の優れた薬剤と考えられている。その中でも carbapenem系抗生物質は幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌力、および β -lactamaseに極めて安定なため、重症細菌性感染症の治療薬として使用されるようになった。carbapenem系抗生物質の中で、imipenemは体内にある dehydropeptidase-I (DHP-I) 酵素に不活化されるため、DHP-I阻害剤である cilastatin (CS) との合剤となっており、panipenemは単剤では軽度の腎毒性を認め、腎毒性発現部位への panipenemの取り込みを抑制する betamipron (BP) との合剤である。BIPMはDHP-Iに安定であり³⁾、腎毒性も認めないため単剤である。また、既存の carbapenem系抗生物質で問題となった痙攣等の中枢神経系の副作用もほとんど認めない薬剤である⁴⁾。BIPMはIPM/CSやPAPM/BPと同様に幅広いスペクトルと強い抗菌力を有し、特に難治性感染症の代表的な起炎菌である *P. aeruginosa* に対する抗菌力は他の2剤よりも優れていることも特性とされる。

我々は、臨床分離株に対する BIPMの抗菌力の成績をカルバペネム系抗生物質である IPM と cephem 系の CAZ, CZON, CZX, CTM と比較した。BIPMはIPMと比べ、グラム陽性菌ではほぼ同等で、グラム陰性菌ではより優れた抗菌力を示した。また、BIPMとcephem 4剤との比較では、グラム陽性菌およびグラム陰性菌とも BIPMが優れた抗菌力を示した。特に cephalosporinase 産生高度耐性菌が多い *E. cloacae*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa*, *A.*

calcoaceticus に対して本剤が最も優れた抗菌力を有していた。しかし、MRSA に対する抗菌力は弱かった。

今回の呼吸器感染症を中心とした臨床検討において、評価が可能であった7例では著効3例、有効4例と全例有効以上の成績を示した。細菌学的検査では起炎菌の判明した5例8菌種8株すべての菌が消失した。臨床検査値の変動が認められた3例について、症例1(好酸球増多)では基礎疾患に気管支喘息を有し、本剤投与以前より好酸球の増加が度々認められていたため本剤に起因するものではないと考えられた。症例2(GOT, GPT上昇)は抗真菌剤(miconazole)を併用投与した症例で、本剤投与終了後も抗真菌剤の投与を継続した。しかしながら、GOT, GPTの異常は継続していたため、抗真菌剤の投与を中止したところこれら異常値が軽快したことから本異常は併用した抗真菌剤によるものと考えられた。症例3(白血球減少)は基礎疾患に下咽頭癌、食道癌を有し、以前施行した咽頭癌に対する放射線療法後、本試験に至るまで白血球数が正常時でも2000~4000/mm³を呈していたため本剤とは関係ないものと判断した。また、BIPMに起因した副作用は認められず、安全性に関しても既存の carbapenem系抗生物質の中でも特に期待できる薬剤と考えられる。

以上の成績から、本剤は呼吸器感染症における注射用 carbapenem系抗生物質として有用性の高い薬剤であると考えられた。特に、原因菌不明や緑膿菌を含むブドウ糖非発酵菌による比較的難治性の細菌性呼吸器感染症に対して期待される薬剤となろう。

文 献

- 1) Yoshida M and Mitsuhashi S: *In vitro* antibacterial activity and beta-lactamase stability of the new carbapenem LJC 10,627. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 9: 625~629, 1990
- 2) 山口恵三: ミクロブイオン希釈法(MIC 2000)による細菌感受性試験. *Chemotherapy* 30:1515~1516, 1982
- 3) Petersen P J, Jacobs N V, Weiss W J and Testa R T: *In vitro* and *in vivo* activities of LJC 10,627, a new carbapenem with stability to dehydropeptidase-I. *Antimicrob Agent Chemother* 35: 203~207, 1991
- 4) Hikida M, Masukawa Y, Nishiki K and Inomata N: Low neurotoxicity of LJC 10,627, a novel 1 β -methyl carbapenem antibiotic: Inhibition of γ aminobutyric acid_A, benzodiazepine, and glycine receptor binding in relation to lack of central nervous system toxicity in rats. *Antimicrob Agent Chemother* 37: 199~202, 1993

Basic and clinical studies on biapenem in respiratory infections

Hiroshi Fukuhara, Jhun Inadome, Masaki Touyama,
Hiroaki Nakamura, Hiroshi Kaneshima and Atsushi Saito
First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of the Ryukyus
207 Uehara, Nishihara, Okinawa 903 - 01, Japan

Nobuchika Kusano, Isamu Nakasone, Yoshiko Furugen,
Shinko Taira and Seitetsu Hokama
Central Clinical Laboratory, University of the Ryukyus Hospital

Isoko Ohwan, Akiko Miyasato and Masakiyo Ishihara
Department of Internal Medicine, Nakagami Hospital

We performed basic and clinical studies on biapenem(BIPM), a new parenteral carbapenem antibiotic, following results were obtained.

1. Antimicrobial activity: The minimum inhibitory concentrations (MIC) of BIPM against a total of 283 clinically isolated strains of 12 species were measured and compared with those of one carbapenem (imipenem), and four cephalosporins (ceftazidime, cefzonam, ceftizoxime, cefotiam) using the MIC - 2000 system (Dynatech Laboratories).

BIPM showed stronger bactericidal activity than other four cephalosporin antibiotics against gram - positive bacteria and gram - negative bacteria, stronger bactericidal activity than imipenem against gram - negative bacteria but equal strong bactericidal activity against gram - positive bacteria. BIPM had wide bactericidal activity against these clinically isolated strains except methicillin - resistant *Staphylococcus aureus*.

2. Clinical study results: BIPM was administered to 8 patients (pneumonia 3, lung abscess 1, pyothorax 1, chronic bronchitis 1, tonsilitis 1, urinary tract infection 1) in a daily of 300mg ~ 600mg for 4 ~ 15 days by drip infusion. Clinical response was excellent in 3 patients and good in 4 of the 7 cases available for evaluation. Neither adverse reaction nor abnormal laboratory change were observed.

From the above results, we consider that BIPM to be useful antibiotics for the treatment of bacterial respiratory tract infections.