

## Biapenem の泌尿器科領域における基礎的・臨床的検討

齋藤 功・西古 靖  
東京共済病院泌尿器科\*

新しく開発されたカルバペネム系抗生物質である biapenem(BIPM)について、その抗菌力、前立腺組織内移行および泌尿器科領域感染症に対する有効性と安全性について検討した。

### 1. 抗菌力

当病院保存の臨床分離株の 11 菌種 223 株に対する BIPM の MIC を接種菌量  $10^6$  cfu/ml で測定し、imipenem(IPM)、ceftazidime(CAZ)、piperacillin(PIPC)および ofloxacin(OFLX)と比較した。

BIPM は methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA)、*Escherichia coli*、*Klebsiella pneumoniae*、*Citrobacter freundii*、*Pseudomonas aeruginosa* に対して最も優れた抗菌力を発揮した。*Enterococcus faecalis* に対しては IPM が最も強く、BIPM および PIPC がこれに次ぐ成績であった。*Klebsiella oxytoca* に対しては、CAZ より 1 管劣っていたが、IPM と同等の成績を示した。*Enterobacter cloacae* および *Morganella morganii* に対する抗菌力は、OFLX より劣るものの、IPM より 1~2 管優れていた。*Proteus mirabilis* に対しては CAZ、OFLX に劣るものの IPM、PIPC より 1 管優れていた。methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) に対しては他剤と同様抗菌力は不十分であった。

### 2. 前立腺組織移行

前立腺肥大症にて前立腺摘出手術を施行した 7 例を対象として前立腺組織移行性を検討し、また、前立腺肥大症患者および慢性膀胱炎患者各 1 例を対象として、本剤を 150mg または 300mg 単回投与にて血液濃度および尿中排泄について検討した。

前立腺組織濃度の対血中比は、150mg 投与 60~110 分後で平均 0.14、300mg 投与 90~105 分後で平均 0.07 であった。累積尿中濃度は 300mg 投与 90 分後までに 114.8~334.0  $\mu$ g/ml、90 分から 210 分後まで 165.4~188.1  $\mu$ g/ml であった。

### 3. 臨床的検討

急性単純性腎盂腎炎 1 例および複雑性尿路感染症 9 例に対して BIPM の有効性、安全性の検討を行なった。用法用量は本剤 1 回 150mg~450mg を 1 日 2 回、5 日間投与した。UTI 薬効評価基準を用いた有効性は、急性単純性腎盂腎炎の 1 例は有効、複雑性膀胱炎および腎盂腎炎では著効 1 例、有効 3 例、無効 3 例であった。細菌学的効果については、分離された 10 株すべてが消失した。本剤による自・他覚的副作用、臨床検査値の異常については 1 例も認めなかった。

**Key words:** Biapenem、抗菌力、組織内移行、尿路感染症

Biapenem(BIPM)は日本レグリー株式会社で合成・開発された新しいカルバペネム系抗生物質である。本剤は各種  $\beta$ -lactamase に極めて安定でその阻害活性も強く、抗菌力はグラム陽性菌において imipenem (IPM) に匹敵する抗菌力を有し、グラム陰性菌に対しては IPM よりやや強く、特に多剤耐性株を含む *P. aeruginosa* に対して強い抗菌力を示す。また、ヒトの腎 dehydropeptidase-I に対しても極めて安定であり、ほとんど分解されない。

今回、尿路感染症由来の臨床分離株に対する本剤の抗菌力を測定するとともに、前立腺組織内移行、さら

に尿路感染症に対する有効性・安全性を検討したので報告する。

## 1. 試験方法

### 1. 抗菌力

当院で臨床分離された菌種のうち 11 菌種 223 株を対象とした。methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) 19 株、methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) 20 株、*Enterococcus faecalis* 16 株、*Escherichia coli* 66 株、*Klebsiella pneumoniae* 31 株、*Klebsiella oxytoca* 6 株、*Enterobacter cloacae* 4 株、*Proteus mirabilis* 8 株、*Morganella*

\* 〒113 東京都目黒区中目黒 2-3-8

*morganii* 4 株, *Citrobacter freundii* 13 株および *Pseudomonas aeruginosa* 36 株を用いて, BIPM の最小発育阻止濃度 (MIC) を接種菌量  $10^6$  cfu/ml で測定した。対照として, imipenem (IPM), ceftazidime (CAZ), piperacillin (PIPC) および ofloxacin (OFLX) の MIC の測定を追加し比較検討した。なお, MSSA および MRSA については, さらに methicillin (DMPPC) の MIC 測定を追加した。

MIC の測定方法は日本化学療法学会標準法<sup>1)</sup> による寒天平板希釈法で測定した。

## 2. 組織内移行

組織内移行の検討は, 平成 3 年 3 月から 4 月までに当院に入院し, 治験の同意を得た 9 例の患者にて行った。前立腺組織の採取は, 前立腺肥大症にて前立腺摘出手術を施行した 7 例を対象とし, また, 前立腺肥大症患者および慢性膀胱炎患者各 1 例を対象として血液および尿を採取した。患者はすべて手術前 2 日間は抗菌剤を使用しなかった。本剤を 150mg または 300mg 単回投与し, 前立腺の採取は, 点滴終了 60~110 分後に経尿道的前立腺切除 (TUR) にて施行時に組織を採取した。また, 前立腺採取と同時に採血を行い血清分離した。血清および組織ともに MOPS 安定化剤を等容量加え, 速やかに凍結し, 測定に至るまで  $-80^{\circ}\text{C}$  にて保存した。測定は *S. aureus* IFO 14607 を検定菌とした Bioassay 法によって行った。

## 3. 臨床的検討

臨床的検討は, 平成 3 年 3 月から平成 3 年 11 月までに当院を受診し, 治験参加の同意が得られた患者を対象とした。総投与例は 10 例で, その内訳は急性単純性腎盂腎炎 1 例, 複雑性尿路感染症 9 例であった。投与方法は 1 回 150~450mg を 1 日 2 回生理食塩水 100ml に溶解して, 30~60 分かけて点滴静注した。なお, 投与中には他の抗菌剤, ステロイド剤,  $\gamma$  グロブリン製剤などの併用は行わなかった。

臨床効果判定は主治医判定および UTI 薬効評価基準 (第 3 版)<sup>2)</sup> に準じて判定を行い, 安全性については本剤投与前後の自覚症状, 臨床検査値の変動の有無を検討した。

## II. 成績

### 1. 抗菌力

BIPM および他の対照薬剤の MIC の range, MIC<sub>50</sub> および MIC<sub>90</sub> を Table 1 に示した。

MSSA に対する抗菌力は BIPM および IPM が MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub> ともに  $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$  と最も優れた抗菌力を示した。他の薬剤の MIC<sub>90</sub> は 0.78~100  $\mu\text{g/ml}$  であった。

MRSA に対しては BIPM の抗菌力は IPM, OFLX と同等の成績であったが, いずれも抗菌力は不十分であっ

た。

*E. faecalis* に対しては IPM が MIC<sub>90</sub> で 1.56  $\mu\text{g/ml}$  と最も強く, BIPM および PIPC が MIC<sub>90</sub> で 3.13  $\mu\text{g/ml}$  と IPM に次ぐ成績であった。CAZ は感受性を示さず, OFLX では一部耐性株が認められた。

*E. coli* に対しては BIPM の MIC<sub>50</sub> は 0.05  $\mu\text{g/ml}$ , MIC<sub>90</sub> で 0.1  $\mu\text{g/ml}$  と最も強く, 次いで OFLX, IPM, CAZ, PIPC の順であった。

*K. pneumoniae* に対しては, CAZ が MIC<sub>50</sub> で 0.05  $\mu\text{g/ml}$  と最も強い抗菌力を示したが, MIC<sub>90</sub> では BIPM が 1 管優れていた。IPM, OFLX とともに MIC<sub>90</sub> で 0.2  $\mu\text{g/ml}$  と CAZ と同等の成績を示した。PIPC の抗菌力は不十分であった。

*K. oxytoca* に対しては, CAZ が最も優れた成績を示した。次いで BIPM と IPM が MIC<sub>90</sub> で 0.39  $\mu\text{g/ml}$  とほぼ同等の成績を示し, OFLX では一部耐性菌が認められた。PIPC はほとんど感受性を示さなかった。

*E. cloacae* に対する抗菌力は, OFLX が最も強く, BIPM の MIC<sub>90</sub> は 0.78  $\mu\text{g/ml}$  と他の 3 剤より優れているものの OFLX より 1 管劣っていた。他の薬剤の MIC<sub>90</sub> は 3.13~50  $\mu\text{g/ml}$  であった。

*P. mirabilis* に対する抗菌力は CAZ が MIC<sub>50</sub> で  $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$  と最も優れた成績を示したが, MIC<sub>90</sub> では OFLX が 2 管優れていた。他の薬剤はほぼ同等の抗菌力であった。

*M. morganii* に対しては, OFLX の MIC<sub>90</sub> が 0.1  $\mu\text{g/ml}$  と最も優れ, BIPM の抗菌力は OFLX より劣るものの, MIC<sub>50</sub> で 0.78  $\mu\text{g/ml}$ , MIC<sub>90</sub> で 1.56  $\mu\text{g/ml}$  であり, ともに IPM より 1 管優れていた。CAZ および PIPC の MIC<sub>90</sub> はそれぞれ 12.5, 100  $\mu\text{g/ml}$  であった。

*C. freundii* に対する抗菌力は, BIPM が最も優れ, また IPM と比較して, MIC<sub>50</sub> で 1 管, MIC<sub>90</sub> で 2 管優れていた。他の 3 剤の MIC<sub>90</sub> は 25~100  $\mu\text{g/ml}$  であった。

*P. aeruginosa* に対しては, BIPM が MIC<sub>90</sub> で 1.56  $\mu\text{g/ml}$  と最も優れ, 次いで IPM, CAZ の順であった。PIPC および OFLX の抗菌力は不十分であった。

### 2. 組織内移行

BIPM の血中濃度, 前立腺組織内濃度および対血中比 (P/S) ならびに尿中濃度を Table 2 に示す。前立腺組織濃度の対血中比は, 150mg 投与 60~110 分後で平均 0.14, 300mg 投与 90~105 分後で平均 0.07 であった。累積尿中濃度は 300mg 投与 90 分後までに 114.8~334.0  $\mu\text{g/ml}$ , 90 分から 210 分後まで 165.4~188.1  $\mu\text{g/ml}$  であった。

### 2. 臨床的検討

対象症例 10 例の概要を Table 3 に示した。主治医判定による臨床効果は単純性腎盂腎炎 1 例が著効, 複雑性尿

Table 1. Antibacterial activity of biapenem against various clinical isolates

Organism	Antibiotics	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )		
		Range	50%	90%
MSSA (19)	biapenem	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
	imipenem	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
	ceftazidime	1.56 ~ 6.25	3.13	6.25
	piperacillin	0.1 ~ >100	25	100
	ofloxacin	0.2 ~ 0.78	0.39	0.78
	methicillin	0.78 ~ 1.56	1.56	1.56
MRSA (20)	biapenem	0.78 ~ 100	12.5	100
	imipenem	1.56 ~ >100	25	100
	ceftazidime	>100	>100	>100
	piperacillin	25 ~ >100	>100	>100
	ofloxacin	0.2 ~ >100	12.5	100
	methicillin	50 ~ >100	>100	>100
<i>E. faecalis</i> (16)	biapenem	0.39 ~ 6.25	1.56	3.13
	imipenem	0.39 ~ 1.56	0.78	1.56
	ceftazidime	25 ~ >100	>100	>100
	piperacillin	1.56 ~ 6.25	1.56	3.13
	ofloxacin	1.56 ~ >100	6.25	>100
<i>E. coli</i> (66)	biapenem	$\leq 0.025$ ~ 0.2	0.05	0.1
	imipenem	$\leq 0.025$ ~ 0.39	0.1	0.2
	ceftazidime	0.05 ~ 0.78	0.2	0.39
	piperacillin	0.78 ~ >100	1.56	50
	ofloxacin	$\leq 0.025$ ~ 6.25	0.05	0.2
<i>K. pneumoniae</i> (31)	biapenem	$\leq 0.025$ ~ 0.1	0.1	0.1
	imipenem	0.05 ~ 0.2	0.1	0.2
	ceftazidime	$\leq 0.025$ ~ 3.13	0.05	0.2
	piperacillin	6.25 ~ >100	25	>100
	ofloxacin	$\leq 0.025$ ~ 50	0.1	0.39
<i>K. oxytoca</i> (6)	biapenem	0.05 ~ 0.39	0.1	0.39
	imipenem	0.1 ~ 0.39	0.2	0.39
	ceftazidime	$\leq 0.025$ ~ 0.2	$\leq 0.025$	0.2
	piperacillin	12.5 ~ >100	100	>100
	ofloxacin	0.05 ~ 50	0.1	50
<i>E. cloacae</i> (4)	biapenem	0.2 ~ 0.78	0.2	0.78
	imipenem	0.39 ~ 3.13	0.39	3.13
	ceftazidime	0.1 ~ 6.25	0.39	6.25
	piperacillin	6.25 ~ 50	6.25	50
	ofloxacin	0.1 ~ 0.39	0.2	0.39
<i>P. mirabilis</i> (8)	biapenem	0.2 ~ 3.13	0.78	3.13
	imipenem	0.39 ~ 3.13	1.56	3.13
	ceftazidime	$\leq 0.025$ ~ 0.2	$\leq 0.025$	0.2
	piperacillin	0.78 ~ 1.56	1.56	1.56
	ofloxacin	$\leq 0.025$ ~ 0.05	0.05	0.05
<i>M. morgani</i> (4)	biapenem	0.39 ~ 1.56	0.78	1.56
	imipenem	0.78 ~ 3.13	1.56	3.13
	ceftazidime	$\leq 0.025$ ~ 12.5	0.05	12.5
	piperacillin	1.56 ~ 100	3.13	100
	ofloxacin	$\leq 0.025$ ~ 0.1	0.05	0.1
<i>C. freundii</i> (13)	biapenem	0.05 ~ 0.78	0.2	0.39
	imipenem	0.1 ~ 1.56	0.39	1.56
	ceftazidime	0.1 ~ >100	0.39	100
	piperacillin	6.25 ~ >100	12.5	>100
	ofloxacin	0.05 ~ 50	0.78	25
<i>P. aeruginosa</i> (36)	biapenem	0.1 ~ 3.13	0.39	1.56
	imipenem	0.2 ~ 3.13	0.78	3.13
	ceftazidime	0.78 ~ 25	3.13	25
	piperacillin	1.56 ~ >100	12.5	>100
	ofloxacin	0.2 ~ >100	100	>100

Table 2. Concentration of biapenem in prostatic tissue and urine

Case No.	Dose (mg)	Time after d.i.v. (min)	Concentration of biapenem			Prostatic tissue / Serum
			plasma ( $\mu\text{g/ml}$ )	prostatic tissue ( $\mu\text{g/g}$ )	urine ( $\mu\text{g/ml}$ )	
1	150	60	3.9	0.9		0.23
2	150	90	1.3	<0.15		<0.12
3	150	90	3.5	0.4		0.11
4	150	90	3.2	0.6		0.19
5	150	110	2.5	<0.15		<0.06
6	300	90	5.5	0.4	308.8	0.07
7	300	105	3.1	0.2		0.06
8	300	90	8.1		114.8	
		210	3.2		165.4	
9	300	90	6.0		334.0	
		210	2.9		188.1	

路感染症では腎盂腎炎 3 例では、有効 1 例、やや有効 2 例であり、膀胱炎 6 例では、著効、有効および無効が各 2 例であった。

UTI 薬効評価基準に合致した症例は 8 例で、単純性腎盂腎炎 1 例で有効、複雑性尿路感染症のうち腎盂腎炎 3 例では有効 1 例、無効 2 例、膀胱炎 4 例では著効 1 例、有効 2 例、無効 1 例であった。

細菌学的効果を Table 4 に示した。 *E. coli* 3 株、 *S. aureus* (MRSA を含む) および *P. aeruginosa* が各 2 株、 *Staphylococcus haemolyticus*, *Streptococcus agalactiae*, *E. faecalis* がそれぞれ 1 株が分離され、本剤投与にてすべて消失した。また、本剤投与後出現菌として *Enterococcus faecium*, *Alcaligenes denitrificans*, *Xanthomonas maltophilia*, NF-GNR, *Candida albicans* が各 1 株認められた。

本剤投与による自・他覚的副作用および臨床検査値異常の発現は 1 例も認められなかった。

### III. 考 按

BIPM は日本レダグリー株式会社で合成・開発された新しいカルバペネム系  $\beta$ -lactam 剤である。本剤はヒトおよび各種動物の dehydropeptidase-1 に極めて安定で、酵素阻害剤の併用を必要とせず<sup>3)</sup>、毒性も全般的には他のカルバペネム剤と同等かやや軽度と考えられ、特に中枢神経系に対する作用はほとんど認められていない<sup>4)</sup>。また、細菌の産生する  $\beta$ -lactamase に安定でその阻害活

性も強く、グラム陽性菌からグラム陰性菌、各種嫌気性菌に対して広範囲な抗菌スペクトルを有する<sup>5~7)</sup>。さらに実験動物での *S. aureus*, *E. coli* および *P. aeruginosa* 等の各種病原菌による感染動物実験において顕著な治療効果があると報告されている<sup>8,9)</sup>。そこで今回、我々は基礎的な検討として、本剤の各種臨床分離株に対する抗菌力ならびに前立腺組織への移行性の検討を行った。また、臨床的検討を行い、臨床効果、細菌学的効果、安全性、有用性などを検討した。

本剤の抗菌力では *S. aureus*, *E. faecalis* 等のグラム陽性菌、 *P. aeruginosa* を含むグラム陰性菌に対して IPM とほぼ同等もしくはそれを上回る結果が得られた。一般的にカルバペネム系抗生剤は強い抗菌力を有するが、今回の検討からも確認された。

BIPM の前立腺への移行性は対血中比で、150mg 投与 60~110 分後で平均 0.14、300mg 投与 90~105 分後で平均 0.07 であった。この結果を同系薬である meropenem (MEPM) の結果と比較すると、MEPM の 500mg 投与終了 30 分後では平均値で 2.3  $\mu\text{g/g}$ 、対血清比では 0.16 であることから<sup>10)</sup>、BIPM はやや低い移行率といえる。

臨床検討では、単純性腎盂腎炎 1 例、複雑性尿路感染症 9 例に対し、本剤の 150~450 mg、1 日 2 回投与を実施した。UTI 薬効評価基準に合致したもののうち、著効が 1 例、有効が 4 例、無効が 3 例であった。投与前に分離された細菌はすべて消失し、特に MRSA 1 株を含む *S.*

Table 3. Clinical summary of UTI patients treated with biapenem

Patient No.	Age	Sex	Diagnosis		Catheter (route)	UTI group	Treatment			Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effects	Remarks
			Underlying condition				dose mg × /day	route	duration (days)			Species	Count	UTI	Dr		
1	22	F	A.U.P.	—	B	150 × 2	di	5	+	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>6</sup>	Moder.	Excell.	—	—	
			—								NG						
2	70	M	C.C.C.	—	G-4	300 × 2	di	5	+	+	<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>5</sup>	Moder.	Good	—	—	
			B.P.H.								NG						
3	76	M	C.C.C.	—	G-4	300 × 2	di	5	+	+	<i>S. haemolyticus</i>	10 <sup>4</sup>	Moder.	Good	—	—	
			B.P.H. bladder stone								NG						
4	54	M	C.C.C.	—	G-4	300 × 2	di	5	—	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>6</sup>	Poor	Poor	—	—	
			B.P.H.								<i>A. denitrificans</i>						10 <sup>4</sup>
5	57	F	C.C.P.	—	G-3	300 × 2	di	5	—	+	<i>E. coli</i>	10 <sup>6</sup>	Moder.	Good	—	—	
			ureter stone								NG						
6	60	F	C.C.P.	—	G-3	300 × 2	di	5	—	+	<i>E. faecalis</i>	10 <sup>6</sup>	Poor	Fair	—	—	
			renal stone								NF-GNR <i>C. albicans</i>						10 <sup>3</sup>
7	83	M	C.C.C.	+ Urethral	G-1	450 × 2	di	5	—	+	<i>S. aureus</i>	10 <sup>6</sup>	Excell.	Excell.	—	—	
			B.P.H.								NG						
8	76	M	C.C.P.	+ Urethrostomy	G-5	450 × 2	di	5	—	+	MRSA <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>6</sup>	Poor	Fair	—	—	
			bladder tumor								<i>E. faecium</i> <i>X. maltophilia</i>						10 <sup>6</sup>
9	79	M	C.C.C.	—	/	300 × 2	di	5	—	+	<i>S. epidermidis</i>	/	Excell.	—	—		
			B.P.H.								<i>C. albicans</i>					NG	
10	78	M	C.C.C.	—	/	300 × 2	di	5	—	+	NG	/	Poor	—	—		
			B.P.H.								NG						

C.C.C. : Chronic complicated cystitis  
 C.C.P. : Chronic complicated pyelonephritis  
 A.U.P. : Acute uncomplicated pyelonephritis  
 B.P.H. Benign prostatic hypertrophy

\* before treatment  
 after treatment  
 \*\* UTI : criteria proposed by the Japanese UTI Committee  
 Dr : Dr's evaluation

Table 4. Bacteriological response to biapenem in complicated UTI

Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted
<i>S. aureus</i>	1	1 (100%)	
MRSA	1	1 (100%)	
<i>S. haemolyticus</i>	1	1 (100%)	
<i>S. agalactiae</i>	1	1 (100%)	
<i>E. faecalis</i>	1	1 (100%)	
<i>E. coli</i>	3	3 (100%)	
<i>P. aeruginosa</i>	2	2 (100%)	
Total	10	10 (100%)	0

Table 5. Strains\* appearing after biapenem treatment in complicated UTI

Isolate	No. of strains
<i>E. faecium</i>	1 (20.0%)
<i>A. denitrificans</i>	1 (20.0%)
<i>X. maltophilia</i>	1 (20.0%)
NF-GNR	1 (20.0%)
<i>C. albicans</i>	1 (20.0%)
Total	5 (100%)

  

No. of patients in whom strains appeared	3
Total no. of patients	7 (42.9%)

\* : regardless of bacterial count

*aureus*, *E. faecalis*, *P. aeruginosa*をすべて除菌できたことは本剤の抗菌力を反映したものと考える。しかしながら、臨床効果の面ではやや不十分な結果であった。これはひとつには膿尿に対する改善率が14.3%と非常に低かったこと、本検討における無効例では投与後に本剤の感受性面でカバーできない *E. faecium*, *X. maltophilia*, *C. albicans*などが出現したことが挙げられる。今後、実際の臨床使用にあたってはこのような交代菌に対する配慮を含め、治療を行うことが望まれる。

副作用、臨床検査値異常については本検討では認められず、本剤は安全性の高い薬剤と思われる。

以上述べたごとく、BIPMはグラム陽性菌からグラム陰性菌まで幅広い菌種に対して優れた抗菌活性を有する薬剤であり、臨床的にも安全性を含め極めて有用性の高い薬剤と考えられた。

#### 文 献

- 1) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定

法再改定について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981

- 2) UTI研究会(代表:大越正秋):UTI薬効評価基準(第3版)。Chemotherapy 34: 408~441, 1986
- 3) Hikida M, Kawashima K, Nishiki K, Furukawa Y, Nishizawa K, Saito I and Kuwano S: Renal dehydropeptidase - I stability of LJC 10, 627, a new carbapenem antibiotic. Antimicrob Agents Chemother, 36(2):481~483, 1992
- 4) Kamei C, Kitazumi K, Tsujimoto S, Yoshida T and Tasaka K: Comparative study of certain antibiotics on epileptogenic property, including (1Rpi, 5S, 6S)-2-[[[6, 7-dihydro-5H-pyrazolo [1, 2-a] [1, 2, 4] triazolium-6-yl]thio-6-[(R)-1-hydroxyethyl]-1-methyl-carbapenem-3-carboxylate (LJC 10, 627), a carbapenem antibiotic with broad antimicrobial spectrum. J Pharmacobio-Dyn, 14:509~517, 1991

- 5) Ubukata K, Hikida 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 Chemother, 34: 994~1000, 1990
- 6) Halord C N, Jian - Wei G, Wei F and Nai - Xun C: *In vitro* activity and  $\beta$  - lactamase stability of LJC 10,627. Atimicrob Agents Chemotr, 36: 1418 ~ 1423, 1992
- 7) 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
- 8) 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 Agents Chemother, 35: 203 ~ 207, 1991
- 9) Goto S, Miyazaki S and Murakami K. *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of LJC 10, 627, a new 1  $\beta$  - methyl carbapenem. Abstracts of the 30th ICACC (Atlanta): 900, 1990
- 10) 後藤俊弘, 他 6 施設: 尿路感染症における Mero-penem の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 40 (S-1): 620 ~ 630, 1992

## Basic and clinical studies of biapenem in the field of urology

Isao Saito and Yasushi Saiko Department of Urology, Tokyo Kyosai Hospital  
2-3-8 Nakameguro, Meguro-ku, Tokyo 153, Japan

Basic and clinical studies on biapenem (BIPM), a new carbapenem, in urological infections were performed with the following results.

### 1. Antibacterial activity

The MICs of BIPM against 223 strains of 11 species of clinical isolates were determined, and compared with those of imipenem (IPM), ceftazidim (CAZ), piperacillin (PIPC) and ofloxacin (OFLX).

BIPM was more active than the reference antibiotics against methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA), *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter freundii* and *Pseudomonas aeruginosa*. BIPM was a little less active than IPM and was as active as PIPC against *Enterococcus faecalis*. BIPM showed a less activity by 1 tube against *Klebsiella oxytoca*, when compared to CAZ, but was as active as IPM. BIPM was a little less active than OFLX against *Enterobacter cloacae* and *Morganella morganii*, but was satisfactory, showing more activity by 1~2 tube, when compared to IPM. BIPM was a little less active than CAZ and OFLX against *Proteus mirabilis* but was satisfactory, showing more activity by 1 tube, when compared to IPM and PIPC. Activity of the reference antibiotics including BIPM against methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) was not satisfactory.

### 2. The concentration of BIPM in the prostate

The mean ratios of prostatic tissue concentration to serum level were 0.13 at 60~110 min after 150mg administration of BIPM, and were 0.07 at 90~105 min after 300 mg administration of BIPM.

### 3. Clinical study

BIPM, at 600~900 mg daily in 2 divided doses for 5 days, was administered to 1 patient with acute uncomplicated pyelonephritis and 9 patients with complicated UTI to evaluate its clinical response.

According to the Japanese UTI committee's criteria, the clinical efficacy was excellent in 1 for acute uncomplicated pyelonephritis, and excellent in 1, good in 3, poor in 3 for complicated UTI. Bacteriologically, all strains were eradicated.

Neither side effects nor abnormal laboratory changes were observed.

From above results, BIPM can be a useful antibiotic for urological infections.