

【原著・基礎】

小児由来の各種臨床分離株に対する meropenem の *in vitro* 抗菌力

金澤 勝則・上田 豊

住友製薬株式会社研究本部創薬第二研究所*

(平成 15 年 9 月 1 日受付・平成 15 年 12 月 24 日受理)

近年、全国の臨床施設において小児由来の検体から分離された 21 菌種、2 属 1,017 株および成人由来の検体から分離された 13 菌種 714 株の各種臨床分離株を対象として、meropenem (MEPM) および対照薬の抗菌力を測定し、以下の結果を得た。

1. MEPM は、methicillin 耐性 *Staphylococcus aureus* および *Enterococcus faecium* を除く小児由来の各種臨床分離株の大部分に対して対照薬と同等以上の優れた抗菌力を示した。

2. 小児由来の各種臨床分離株 (13 菌種, 758 株) に対する MEPM の抗菌力は、成人由来株 (13 菌種, 714 株) に対する抗菌力と同等であった。

3. MEPM は、化膿性髄膜炎の重要菌種である *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Streptococcus agalactiae*, *Listeria monocytogenes* および *Neisseria meningitidis* に対して優れた抗菌力 (MIC: 0.008~1 μ g/mL) を示した。

4. 近年臨床上の問題となっている β -lactamase 陰性 ampicillin 耐性 *H. influenzae* (BLNAR) および penicillin 耐性 *S. pneumoniae* (PRSP) に対しても MEPM は、優れた抗菌力 (MIC: 0.06~1 μ g/mL) を示した。

以上の結果から、MEPM は、小児における各種細菌感染症の治療薬として、成人の場合と同様に有用性の高い薬剤であることが示唆された。また、BLNAR および PRSP を含めた主要起炎菌に対する抗菌力の強さから、化膿性髄膜炎の治療薬としての有用性も期待できることが示された。

Key words: meropenem, antimicrobial activity MIC, child, clinical isolates

Meropenem (MEPM) は、imipenem/cilastatin (IPM/CS), panipenem/betamipron (PAPM/BP) に続く国内 3 剤目のカルバペネム系薬として 1995 年に上市され、その幅広い抗菌スペクトラムと強い抗菌力に加え、従来のカルバペネム系薬を上回る安全性の高さより、今日では中等症以上の感染症治療における重要な薬剤のひとつとしてその有用性が高く評価されている。本薬は IPM/CS および PAPM/BP に比べて中枢毒性 (痙攣誘発作用) が顕著に低減されていることから^{1,2)}、海外においては成人のみならず、化膿性髄膜炎を含めた小児感染症の治療薬としても臨床に供され、国内においても小児を対象とした臨床試験においてその有用性が確認されている^{3,27)}。国内外の多くの薬剤感受性調査報告^{4~17)}において、嫌気性菌を含む各種のグラム陽性菌およびグラム陰性菌の MEPM 感受性に本薬開発当時と近年でほとんど差は認められていないが、小児と成人では使用される抗菌薬やその使用頻度に違いが認められることから、同一菌種であっても小児由来の臨床分離株と成人由来の臨床分離株で本薬に対する感受性に差異が生じている可能性は否定できない。よって、小児科領域の細菌感染症に対する本薬の治療ポテンシャルを判断する上で、小児に由来する臨床分離株の本薬に対する感受性を把握することが重要であるが、小児由来株に限

定した臨床分離株の薬剤感受性報告は皆無である。そこで今回、各種細菌の小児由来株における MEPM 感受性の実態を明らかにするために、近年全国の臨床施設において小児由来の検体から分離された各種臨床分離株の MEPM に対する感受性を検討し、加えて一部の菌種については、同時期に分離された成人由来株の本薬感受性と比較検討したので報告する。

I. 材料と方法

1. 使用抗菌薬

MEPM, imipenem (IPM), panipenem (PAPM), ceftazidime (CAZ), cefotaxime (CTX), ampicillin (ABPC), oxacillin (MIPIC) および benzylpenicillin (PCG) の 8 薬剤とし、栄研化学株式会社製のフローズンプレート[®]を使用して MIC を測定した。

2. 使用菌株

主として 1999~2001 年に日本全国の医療機関において小児患者 (満 16 歳未満) および成人患者 (満 16 歳以上) 由来の臨床検体から分離された臨床分離株、小児由来株 1,017 株、成人由来株 714 株を使用した。試験に使用した各菌種の株数の内訳を分離材料別に Tables 1, 2 に示した。また、薬剤感受性測定における試験精度の確認のため、米国臨床検査標準化委員会 (NCCLS)

Table 1. The clinical isolates of gram-negative bacteria tested in this study

Organism	Patient	No. of isolates from											Total
		sputum	other	RTS	blood	CSF	bile	urine	feces	pus,	secretion	catheter	
<i>Escherichia coli</i>	child	2	6	6	1	1	35	20	14	2	7	5	99
	adult	0	0	0	0	3	21	0	15	0	11	0	50
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	child	3	11	4	1	1	14	20	11	1	3	2	71
	adult	2	4	0	0	3	11	1	19	0	9	1	50
<i>Enterobacter cloacae</i>	child	4	13	4	0	1	9	15	5	2	1	0	54
<i>Citrobacter freundii</i>	child	0	2	0	0	1	6	14	8	0	2	1	34
<i>Proteus mirabilis</i>	child	2	4	2	0	0	9	2	3	0	1	0	23
<i>Morganella morganii</i>	child	0	1	1	0	1	8	5	2	0	0	0	18
<i>Serratia marcescens</i>	child	3	16	0	0	1	6	3	7	0	1	0	37
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	child	1	10	0	0	0	0	0	36	0	1	0	48
	adult	2	9	0	0	1	0	0	25	0	12	0	49
<i>Burkholderia cepacia</i>	child	0	2	3	0	0	0	0	0	1	0	0	6
<i>Acinetobacter</i> spp.	child	2	17	1	1	0	0	1	3	0	1	0	26
<i>Haemophilus influenzae</i>	child	0	85	0	0	0	0	0	12	0	0	1	98
	adult	11	60	0	0	0	0	0	1	1	0	5	78
<i>Moraxella catarrhalis</i>	child	0	48	0	0	0	0	0	0	0	1	0	49
	adult	0	50	0	0	0	0	0	0	0	0	0	50
<i>Neisseria meningitidis</i>	child	0	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	3
	adult	1	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	4
<i>Bacteroides fragilis</i>	child	0	0	0	0	0	0	0	9	0	3	0	12

RTS: respiratory tract samples, CSF: cerebrospinal fluid

Table 2. The clinical isolates of gram-positive bacteria tested in this study

Organism	Patient	No. of isolates from											Total
		sputum	other	RTS	blood	CSF	bile	urine	faces	pus,	secretion	catheter	
<i>Staphylococcus aureus</i>	child	0	34	0	0	0	0	0	57	0	7	0	98
	adult	0	14	0	0	0	0	0	58	0	27	1	100
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	child	0	9	0	0	0	0	0	43	0	0	0	52
	adult	0	18	0	0	0	3	0	41	0	18	0	80
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	child	0	86	0	0	0	0	0	13	0	1	0	100
	adult	3	80	0	0	0	0	0	12	0	0	2	97
<i>Streptococcus agalactiae</i>	child	0	16	3	0	0	0	0	7	0	0	0	26
	adult	0	13	0	0	0	10	0	19	0	8	0	50
<i>Streptococcus pyogenes</i>	child	0	40	0	0	0	0	0	10	0	0	0	50
	adult	1	32	0	0	0	1	0	9	0	6	0	49
<i>Enterococcus faecalis</i>	child	0	6	5	1	3	22	9	4	4	7	1	62
	adult	0	0	0	0	3	17	0	20	0	10	0	50
<i>Enterococcus faecium</i>	child	0	0	3	0	2	10	8	8	0	1	0	32
<i>Listeria monocytogenes</i>	child	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	2
	adult	0	0	1	5	0	0	0	0	0	0	1	7
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	child	0	3	0	0	0	1	0	11	0	1	1	17

RTS: respiratory tract samples, CSF: cerebrospinal fluid

によって定められている quality control 用菌株である *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Escherichia coli* ATCC 25922,

Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853, *Haemophilus influenzae* ATCC 49247 および ATCC 49766, *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619, *Bacteroides fragilis*

ATCC 25285 を使用した¹⁸⁻²⁰⁾。

3. 薬剤感受性測定

MIC の測定は、NCCLS 標準法^{18,20)}に準じた微量液体希釈法にて実施した。好気性菌に対する MIC 測定培地としては、cation-adjusted Mueller Hinton broth (CAMHB, Difco) を用い、好気条件下で 35℃、16~24 時間培養後に MIC 判定を行った。ただし、*Streptococcus* 属、*Listeria monocytogenes* および *Neisseria meningitidis* では、馬溶血液を 2% の割合で添加した CAMHB を用い、それぞれ、好気条件下で 35℃、20~24 時間、好気条件下で 35℃、16~20 時間、5% 炭酸ガス中で 35℃、24 時間の培養後に MIC 判定を行った。また、*H. influenzae* では、ヘマチンを 15 mg/L、酵母エキスを 5 g/L、NAD を 15 mg/L の割合で添加した CAMHB (Haemophilus Test Medium broth) を用い、好気条件下で 35℃、20~24 時間培養後に MIC 判定を行った。嫌気性菌については、ヘミンを 5 mg/L、ビタミン K1 を 1 mg/L、馬溶血液を 5% の割合で添加した Brucella broth (BBL) を用い、嫌気条件下で 35℃、46~48 時間培養後に MIC 判定を行った。

4. β -lactamase 産生性の確認試験

H. influenzae の β -lactamase 産生の有無は、ニトロセフィンスポットプレート法にしたがって確認した。

5. 耐性菌の分類基準

各種薬剤耐性菌の分類は、NCCLS の設定基準¹⁹⁾にしたがって行った。ただし、*H. influenzae* については、 β -lactamase 産生性が陰性で ABPC の MIC が 1 μ g/mL 以下のものを β -lactamase-negative ABPC-susceptible *H. influenzae* (BLNAS)、2 μ g/mL 以上 (NCCLS 規定の intermediate および resistant) のものを β -lactamase-negative ABPC-resistant *H. influenzae* (BLNAR) とし、 β -lactamase 産生性が陽性で

かつ ABPC の MIC が 2 μ g/mL 以上のものを β -lactamase-positive ABPC-resistant *H. influenzae* (BLPAR) とした。

II. 結 果

1. 小児由来臨床分離株に対する抗菌力

主として 1999~2001 年に国内の臨床施設において小児由来の検体から分離された 21 菌種および 2 属、計 1,017 株の臨床分離細菌に対する MEPM, IPM, PAMP, CAZ, CTX, ABPC, PCG および MIPIC の MIC を測定した。Tables 3~31 に各菌種ごとの各薬剤の MIC 分布、MIC₅₀, MIC₈₀ および MIC₉₀ を示した。以下では MEPM の成績を中心に述べる。

1) グラム陰性菌に対する抗菌力

検討した嫌気性菌を含む小児由来の各種グラム陰性菌 13 菌種、1 属のなかで、*E. coli* (Table 3), *Klebsiella pneumoniae* (Table 4), *Enterobacter cloacae* (Table 5), *Citrobacter freundii* (Table 6), *Morganella morganii* (Table 8), *Serratia marcescens* (Table 9), *P. aeruginosa* (Table 10), *Burkholderia cepacia* (Table 11), *Moraxella catarrhalis* (Table 16) および *B. fragilis* (Table 18) の 10 菌種に対しては、検討した薬剤のなかで MEPM の MIC がもっとも低濃度側に分布し、すなわち MEPM がもっとも優れた抗菌力を示した。また、これら各菌種に対して MEPM は、それぞれ 0.12 μ g/mL 以下、0.25 μ g/mL 以下、1 μ g/mL 以下、0.25 μ g/mL 以下、0.5 μ g/mL 以下、4 μ g/mL 以下、4 μ g/mL 以下、0.015 μ g/mL 以下および 0.5 μ g/mL 以下の濃度ですべての菌株の発育を阻止した。

Proteus mirabilis に対して MEPM は 1 μ g/mL 以下の濃度ですべての菌株の発育を阻止し、その MIC₈₀ および MIC₉₀ は 0.12 μ g/mL および 0.5 μ g/mL と、IPM および PAMP に比較して 8~32 倍優れた値を示した

Table 3. MIC distributions against 99 clinical isolates of *Escherichia coli* from pediatric patients in Japan

Antibiotic	MIC (μ g/mL)																			
	≤ 0.004	0.008	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128	50%	80%	90%
Meropenem	0	2	38	53	5	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.03	0.03	0.03
Imipenem	0	0	0	0	2	26	45	25	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0.25	0.5	0.5
Panipenem	0	0	0	0	4	41	38	15	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0.25	0.25	0.5
Ceftazidime	0	0	0	0	3	38	32	11	9	1	4	0	1	0	0	0	0	0.25	0.5	1
Cefotaxime	0	0	0	6	42	28	7	5	3	2	2	0	0	0	1	0	3	0.12	0.25	1

Table 4. MIC distributions against 71 clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* from pediatric patients in Japan

Antibiotic	MIC (μ g/mL)																			
	≤ 0.004	0.008	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128	50%	80%	90%
Meropenem	0	0	1	54	8	4	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.03	0.06	0.12
Imipenem	0	0	0	0	1	3	21	36	7	3	0	0	0	0	0	0	0	0.5	0.5	1
Panipenem	0	0	0	0	1	11	44	10	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0.25	0.5	0.5
Ceftazidime	0	0	0	0	3	19	32	11	2	1	1	2	0	0	0	0	0	0.25	0.5	0.5
Cefotaxime	0	0	0	9	36	14	5	2	0	0	0	0	0	0	1	1	3	0.06	0.12	0.25

Table 5. MIC distributions against 54 clinical isolates of *Enterobacter cloacae* from pediatric patients in Japan

Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/mL}$)																			
	≤ 0.004	0.008	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128	50%	80%	90%
Meropenem	0	0	0	16	10	16	7	2	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0.12	0.25	0.25
Imipenem	0	0	0	0	0	0	0	13	16	17	8	0	0	0	0	0	0	1	2	4
Panipenem	0	0	0	0	0	0	5	19	15	11	4	0	0	0	0	0	0	1	2	2
Ceftazidime	0	0	0	0	1	2	6	15	2	4	1	3	1	2	5	7	5	2	128	128
Cefotaxime	0	0	0	0	2	3	7	11	4	2	2	1	3	1	6	2	10	1	128	>128

Table 6. MIC distributions against 34 clinical isolates of *Citrobacter freundii* from pediatric patients in Japan

Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/mL}$)																			
	≤ 0.004	0.008	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128	50%	80%	90%
Meropenem	0	0	3	21	5	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.03	0.06	0.12
Imipenem	0	0	0	0	0	0	0	1	12	21	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2
Panipenem	0	0	0	0	0	0	5	8	17	4	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2
Ceftazidime	0	0	0	0	0	0	4	14	7	0	0	1	1	0	0	1	6	0.5	128	>128
Cefotaxime	0	0	0	0	0	3	8	9	0	0	1	0	0	1	1	4	2	0.5	64	128

Table 7. MIC distributions against 23 clinical isolates of *Proteus mirabilis* from pediatric patients in Japan

Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/mL}$)																			
	≤ 0.004	0.008	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128	50%	80%	90%
Meropenem	0	0	0	0	8	11	1	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0.12	0.12	0.5
Imipenem	0	0	0	0	0	0	0	0	4	6	10	3	0	0	0	0	0	4	4	8
Panipenem	0	0	0	0	0	0	0	2	3	13	5	0	0	0	0	0	0	2	4	4
Ceftazidime	0	0	0	0	15	6	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.06	0.12	0.12
Cefotaxime	0	0	6	10	3	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	2	0.03	0.06	64

Table 8. MIC distributions against 18 clinical isolates of *Morganella morganii* from pediatric patients in Japan

Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/mL}$)																			
	≤ 0.004	0.008	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128	50%	80%	90%
Meropenem	0	0	0	0	1	3	12	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.25	0.25	0.5
Imipenem	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	12	5	0	0	0	0	0	4	8	8
Panipenem	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3	12	2	0	0	0	0	0	4	4	8
Ceftazidime	0	0	0	0	0	1	2	3	0	0	4	3	0	1	0	2	2	4	128	>128
Cefotaxime	0	0	0	0	0	1	0	2	1	2	3	3	0	3	3	0	4	32	64	

Table 9. MIC distributions against 37 clinical isolates of *Serratia marcescens* from pediatric patients in Japan

Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/mL}$)																			
	≤ 0.004	0.008	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128	50%	80%	90%
Meropenem	0	0	0	2	12	7	5	8	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0.12	0.5	0.5
Imipenem	0	0	0	0	0	0	0	2	11	11	11	2	0	0	0	0	0	2	4	4
Panipenem	0	0	0	0	0	0	1	9	11	9	4	3	0	0	0	0	0	1	2	4
Ceftazidime	0	0	0	0	0	12	8	6	4	0	1	0	0	0	0	2	4	0.25	1	>128
Cefotaxime	0	0	0	0	2	3	3	11	5	3	0	2	1	0	2	1	4	0.5	16	>128

Table 10. MIC distributions against 48 clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* from pediatric patients in Japan

Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/mL}$)																			
	≤ 0.004	0.008	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128	50%	80%	90%
Meropenem	0	0	0	0	2	8	19	12	5	1	1	0	0	0	0	0	0	0.25	0.5	1
Imipenem	0	0	0	0	0	0	1	1	26	16	3	0	0	1	0	0	0	1	2	2
Panipenem	0	0	0	0	0	0	0	1	3	6	7	29	1	0	1	0	0	8	8	8
Ceftazidime	0	0	0	0	0	0	0	1	11	30	5	1	0	0	0	0	0	2	2	4
Cefotaxime	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	14	16	10	5	2	32	64	128

(Table 7)。CAZおよびCTXはMEPMとほぼ同等の抗菌力を示したが、CTXに対してはMICが16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の菌株が4株認められ、MIC₉₀は64 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と高値を示した。

Acinetobacter 属に対しては、MEPMは対照薬と同様に幅広いMIC分布 (0.12~64 $\mu\text{g}/\text{mL}$) を示し、そのMIC₈₀およびMIC₉₀は0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ および1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、IPMおよびPAPMと同等、CAZおよびCTXに比してそれぞれ16倍および64倍優れた値であった (Table 12)。

H. influenzae では、MEPMはBLNAS、BLNARおよびBLPARに対して、それぞれ0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下、1

$\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下および1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下の濃度ですべての菌株の発育を阻止した (Tables 13~15)。BLNASに対するMIC₈₀およびMIC₉₀は0.06 $\mu\text{g}/\text{mL}$ および0.12 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と、CAZおよびCTXとほぼ同等であり、IPM、PAPMおよびABPCに比較すると8~16倍優れた値であった (Table 13)。また、BLNARに対するMIC₈₀およびMIC₉₀は0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ および1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、CAZおよびCTXとほぼ同等で、IPM、PAPMおよびABPCに比較すると4~16倍優れた成績であった (Table 14)。BLPARに対するMIC₈₀およびMIC₉₀はいずれも0.12 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と、CAZおよびCTXとほぼ同等であり、IPMおよびPAPMに比較すると8~16倍、ABPCに比較す

Table 11. MIC distributions against 6 clinical isolates of *Burkholderia cepacia* from pediatric patients in Japan

Antibiotic	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)																			
	≤ 0.004	0.008	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128	50%	80%	90%
Meropenem	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	1	0	0	0	0	0	0	ND	ND	ND
Imipenem	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	0	0	0	0	0	ND	ND	ND
Panipenem	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	3	1	0	0	0	ND	ND	ND
Ceftazidime	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	2	0	0	0	0	0	ND	ND	ND
Cefotaxime	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1	1	1	ND	ND	ND

ND: Not determined

Table 12. MIC distributions against 26 clinical isolates of *Acinetobacter* spp. from pediatric patients in Japan

Antibiotic	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)																			
	≤ 0.004	0.008	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128	50%	80%	90%
Meropenem	0	0	0	0	0	1	7	14	2	1	0	0	0	0	1	0	0	0.5	0.5	1
Imipenem	0	0	0	0	0	2	17	4	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0.25	0.5	1
Panipenem	0	0	0	0	0	2	13	7	1	1	1	0	0	0	0	1	0	0.25	0.5	2
Ceftazidime	0	0	0	0	0	0	0	0	2	5	10	6	1	0	1	1	0	4	8	16
Cefotaxime	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	6	8	7	1	2	0	16	32	64

Table 13. MIC distributions against 56 clinical isolates of β -lactamase-negative ampicillin-susceptible *Haemophilus influenzae* from pediatric patients in Japan

Antibiotic	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)																			
	≤ 0.004	0.008	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128	50%	80%	90%
Meropenem	0	0	2	16	30	3	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.06	0.06	0.12
Imipenem	0	0	0	0	0	0	4	27	24	0	1	0	0	0	0	0	0	0.5	1	1
Panipenem	0	0	0	0	0	1	14	30	9	1	1	0	0	0	0	0	0	0.5	0.5	1
Ceftazidime	0	0	0	0	19	33	1	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.12	0.12	0.12
Cefotaxime	0	3	27	18	7	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.015	0.03	0.06
Ampicillin	0	0	0	0	0	6	35	6	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0.25	0.5	1

Table 14. MIC distributions against 18 clinical isolates of β -lactamase-negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* from pediatric patients in Japan

Antibiotic	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)																			
	≤ 0.004	0.008	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128	50%	80%	90%
Meropenem	0	0	0	0	2	2	6	5	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0.25	0.5	1
Imipenem	0	0	0	0	0	0	0	3	9	2	3	1	0	0	0	0	0	1	4	4
Panipenem	0	0	0	0	0	0	0	1	10	5	2	0	0	0	0	0	0	1	2	4
Ceftazidime	0	0	0	0	0	3	3	12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.5	0.5	0.5
Cefotaxime	0	0	0	0	0	2	1	4	8	2	1	0	0	0	0	0	0	1	1	2
Ampicillin	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7	3	7	1	0	0	0	0	4	8	8

ると1,024倍以上優れていた (Table 15)。

N. meningitidis に対してMEPMは、0.008 µg/mLですべての菌株の発育を阻止し、CTXに次いで強い抗菌力を示した (Table 17)。

2) グラム陽性菌に対する抗菌力

MEPMは、methicillin (DMPPC) 感性 *S. aureus* (MSSA) に対して0.12 µg/mL以下の濃度ですべての菌株の発育を阻止した (Table 19)。MIC₈₀ および MIC₉₀ はいずれも0.12 µg/mLと、IPMおよびPAPMに比較してやや高値を示したが、CAZ、CTXおよびABPCに比べると32~1,024倍優れていた。

また、DMPPC耐性 *S. aureus* (MRSA) に対しては、

対照薬剤と同様に幅広いMIC分布 (0.12~64 µg/mL) を示し、MIC₈₀ および MIC₉₀ はいずれも32 µg/mLと、対照薬剤 (MIC₈₀ および MIC₉₀: 32~>128 µg/mL) と同様にその抗菌力は弱かった (Table 20)。

DMPPC感性 *Staphylococcus epidermidis* (MSSE) に対してMEPMは、0.06 µg/mLですべての菌株の発育を阻止し、MIC₈₀ および MIC₉₀ はいずれも0.06 µg/mLと、IPMの4倍、PAPMの2倍高値を示したが、CAZ、CTXおよびABPCに比べると8~128倍優れていた (Table 21)。

また、DMPPC耐性 *S. epidermidis* (MRSE) に対しても、MEPMは幅広いMIC分布 (0.5~16 µg/mL) を

Table 15. MIC distributions against 24 clinical isolates of β-lactamase-positive ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* from pediatric patients in Japan

Antibiotic	MIC (µg/mL)																			
	≤0.004	0.008	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128	50%	80%	90%
Meropenem	0	0	1	8	6	7	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0.06	0.12	0.12
Imipenem	0	0	0	0	1	0	3	5	12	2	0	1	0	0	0	0	0	1	1	2
Panipenem	0	0	0	0	1	1	5	8	6	2	1	0	0	0	0	0	0	0.5	1	2
Ceftazidime	0	0	0	1	7	9	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.12	0.25	0.25
Cefotaxime	1	0	6	8	4	3	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.03	0.12	0.12
Ampicillin	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	11	10	128	>128	>128

Table 16. MIC distributions against 49 clinical isolates of *Moraxella catarrhalis* from pediatric patients in Japan

Antibiotic	MIC (µg/mL)																			
	≤0.004	0.008	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128	50%	80%	90%
Meropenem	45	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	≤0.004	≤0.004	≤0.004
Imipenem	0	5	1	6	26	11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.06	0.12	0.12
Panipenem	6	5	11	26	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.03	0.03	0.03
Ceftazidime	0	0	0	6	6	22	12	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.12	0.25	0.25
Cefotaxime	0	0	0	0	5	4	2	14	22	1	0	1	0	0	0	0	0	0.5	1	1

Table 17. MIC distributions against 3 clinical isolates of *Neisseria meningitidis* from pediatric patients in Japan

Antibiotic	MIC (µg/mL)																			
	≤0.004	0.008	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128	50%	80%	90%
Meropenem	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	ND	ND	ND
Imipenem	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	ND	ND	ND
Panipenem	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	ND	ND	ND
Ceftazidime	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	ND	ND	ND
Cefotaxime	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	ND	ND	ND
Ampicillin	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	ND	ND	ND

ND: Not determined

Table 18. MIC distributions against 12 clinical isolates of *Bacteroides fragilis* from pediatric patients in Japan

Antibiotic	MIC (µg/mL)																			
	≤0.004	0.008	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128	50%	80%	90%
Meropenem	0	0	0	0	0	9	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.12	0.25	0.25
Imipenem	0	0	0	0	0	3	7	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.25	0.25	0.5
Panipenem	0	0	0	0	0	7	1	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0.12	0.5	1
Ceftazidime	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	5	3	1	0	2	16	64	>128
Cefotaxime	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	4	1	3	1	0	0	2	8	32	>128

Table 19. MIC distributions against 48 clinical isolates of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* from pediatric patients in Japan

Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/mL}$)																			
	≤ 0.004	0.008	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128	50%	80%	90%
Meropenem	0	0	0	0	34	14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.06	0.12	0.12
Imipenem	0	0	15	33	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.03	0.03	0.03
Panipenem	0	0	0	44	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.03	0.03	0.03
Ceftazidime	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6	39	3	0	0	0	0	8	8	8
Cefotaxime	0	0	0	0	0	0	0	0	0	32	16	0	0	0	0	0	0	2	4	4
Ampicillin	0	0	0	0	0	6	3	0	2	6	10	4	1	7	1	4	4	4	32	128
Oxacillin	—	—	—	—	0	0	19	24	2	3	0	0	0	0	0	0	0	0.5	0.5	1

—: Not tested

Table 20. MIC distributions against 50 clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from pediatric patients in Japan

Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/mL}$)																			
	≤ 0.004	0.008	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128	50%	80%	90%
Meropenem	0	0	0	0	0	1	0	0	0	6	5	5	6	26	1	0	0	32	32	32
Imipenem	0	0	0	1	0	0	1	4	3	2	2	2	4	7	24	0	0	32	64	64
Panipenem	0	0	0	0	1	0	2	4	2	3	0	4	4	24	6	0	0	32	32	64
Ceftazidime	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	10	5	33	>128	>128	>128	
Cefotaxime	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	5	5	3	35	>128	>128	>128
Ampicillin	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3	1	12	25	8	128	128	>128
Oxacillin	—	—	—	—	0	0	0	0	0	0	1	0	2	5	2	9	31	>128	>128	>128

—: Not tested

Table 21. MIC distributions against 12 clinical isolates of methicillin-susceptible *Staphylococcus epidermidis* from pediatric patients in Japan

Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/mL}$)																			
	≤ 0.004	0.008	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128	50%	80%	90%
Meropenem	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.06	0.06	0.06
Imipenem	0	0	12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.015	0.015	0.015
Panipenem	0	0	6	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.015	0.03	0.03
Ceftazidime	0	0	0	0	0	0	0	0	0	9	3	0	0	0	0	0	0	4	8	8
Cefotaxime	0	0	0	0	0	0	0	4	8	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1
Ampicillin	0	0	0	0	1	0	3	6	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0.5	0.5	4
Oxacillin	—	—	—	—	0	9	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.12	0.25	0.25

—: Not tested

Table 22. MIC distributions against 40 clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* from pediatric patients in Japan

Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/mL}$)																			
	≤ 0.004	0.008	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128	50%	80%	90%
Meropenem	0	0	0	0	0	0	0	3	4	13	12	6	2	0	0	0	0	2	4	8
Imipenem	0	0	0	0	0	4	2	7	4	6	7	4	2	4	0	0	0	2	8	16
Panipenem	0	0	0	0	0	2	3	6	4	9	9	1	5	1	0	0	0	2	4	16
Ceftazidime	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	10	20	7	0	0	32	32	64
Cefotaxime	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	17	16	2	2	0	0	8	16	16
Ampicillin	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	1	7	3	9	9	6	3	32	128	128
Oxacillin	—	—	—	—	0	0	0	0	0	2	3	3	1	3	17	8	3	64	128	128

—: Not tested

示したが、MIC₈₀およびMIC₉₀は4 $\mu\text{g/mL}$ および8 $\mu\text{g/mL}$ と、IPM、PAPMおよびCTXに比べて1~4倍優れ、CAZおよびABPCに比べると8~32倍優れていた (Table 22)。

S. pneumoniae では、penicillin 感性株 (PSSP)、

penicillin-intermediate 株 (PISP) および penicillin 耐性株 (PRSP) に対して、MEPM はそれぞれ 0.03 $\mu\text{g/mL}$ 以下、0.5 $\mu\text{g/mL}$ 以下および 1 $\mu\text{g/mL}$ 以下の濃度ですべての菌株の発育を阻止した (Tables 23~25)。PSSP に対する MIC₈₀ および MIC₉₀ はいずれも 0.015

Table 23. MIC distributions against 49 clinical isolates of penicillin-susceptible *Streptococcus pneumoniae* from pediatric patients in Japan

Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/mL}$)																			
	≤ 0.004	0.008	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128	50%	80%	90%
Meropenem	0	2	45	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.015	0.015	0.015
Imipenem	0	22	26	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.015	0.015	0.015
Panipenem	15	33	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.008	0.008	0.008
Ceftazidime	0	0	0	0	0	5	13	1	2	13	9	6	0	0	0	0	0	2	4	8
Cefotaxime	0	1	10	4	1	6	18	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.25	0.25	0.5
Ampicillin	0	0	6	22	20	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.03	0.06	0.06
Benzylopenicillin	—	—	—	—	49	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06

—: Not tested

Table 24. MIC distributions against 18 clinical isolates of penicillin-intermediate *Streptococcus pneumoniae* from pediatric patients in Japan

Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/mL}$)																			
	≤ 0.004	0.008	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128	50%	80%	90%
Meropenem	0	0	1	5	3	2	6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.06	0.25	0.25
Imipenem	0	0	2	6	1	3	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.06	0.25	0.25
Panipenem	0	2	6	1	2	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.03	0.12	0.12
Ceftazidime	0	0	0	0	0	0	0	0	4	2	11	1	0	0	0	0	0	8	8	8
Cefotaxime	0	0	0	0	0	0	5	7	5	1	0	0	0	0	0	0	0	0.5	1	1
Ampicillin	0	0	0	0	2	2	5	1	5	3	0	0	0	0	0	0	0	0.25	1	2
Benzylopenicillin	—	—	—	—	0	4	5	1	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0.25	1	1

—: Not tested

Table 25. MIC distributions against 33 clinical isolates of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* from pediatric patients in Japan

Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/mL}$)																			
	≤ 0.004	0.008	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128	50%	80%	90%
Meropenem	0	0	0	0	0	0	19	13	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0.25	0.5	0.5
Imipenem	0	0	0	0	0	2	28	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0.25	0.25	0.25
Panipenem	0	0	0	0	1	28	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.12	0.12	0.25
Ceftazidime	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	26	4	0	0	0	0	0	8	8	16
Cefotaxime	0	0	0	0	0	0	0	8	25	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1
Ampicillin	0	0	0	0	0	0	0	0	2	25	5	1	0	0	0	0	0	2	2	4
Benzylopenicillin	—	—	—	—	0	0	0	0	0	30	9	0	0	0	0	0	0	2	2	2

—: Not tested

$\mu\text{g/mL}$ と、IPMおよびPAPMとほぼ同等、ABPCに比べて4倍、CAZおよびCTXに比べて16~512倍優れていた (Table 23)。PISPに対するMIC₈₀およびMIC₉₀はいずれも0.25 $\mu\text{g/mL}$ と、IPMおよびPAPMとほぼ同等、CTXおよびABPCに比べて4~8倍、CAZに比べて32倍優れていた (Table 24)。PRSPに対するMIC₈₀およびMIC₉₀はいずれも0.5 $\mu\text{g/mL}$ と、PAPMに比較して2~4倍高い値を示したが、IPMおよびCTXとほぼ同等であり、CAZに比べて16~32倍、ABPCに比べて4~8倍優れていた (Table 25)。

*Streptococcus agalactiae*に対してMEPMは、0.03 $\mu\text{g/mL}$ 以下の濃度ですべての菌株の発育を阻止し、MIC₈₀およびMIC₉₀はいずれも0.03 $\mu\text{g/mL}$ と、IPM、PAPMおよびCTXとほぼ同等で、CAZおよびABPCに比べてそれぞれ16倍および4倍優れていた (Table

26)。

また、*Streptococcus pyogenes*に対しては、0.008 $\mu\text{g/mL}$ 以下の濃度ですべての菌株の発育を阻止し、MIC₈₀およびMIC₉₀はいずれも0.008 $\mu\text{g/mL}$ と、IPM、PAPMおよびCTXとほぼ同等、CAZに比べて16倍、ABPCに比べて2~4倍優れていた (Table 27)。

*E. faecalis*に対しては、幅広いMIC分布 (1~32 $\mu\text{g/mL}$)を示し、MIC₈₀およびMIC₉₀はいずれも8 $\mu\text{g/mL}$ と、IPMおよびPAPMの2~4倍、ABPCの4~8倍高い値を示した。CAZおよびCTXは、MIC₈₀およびMIC₉₀が>128 $\mu\text{g/mL}$ と、その抗菌力は弱かった (Table 28)。

*Enterococcus faecium*に対しても、MEPMは幅広いMIC分布 (8~>128 $\mu\text{g/mL}$)を示し、MIC₈₀およびMIC₉₀は>128 $\mu\text{g/mL}$ と、対照薬剤 (MIC₈₀および

Table 26. MIC distributions against 26 clinical isolates of *Streptococcus agalactiae* from pediatric patients in Japan

Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/mL}$)																			
	≤ 0.004	0.008	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128	50%	80%	90%
Meropenem	0	1	0	25	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.03	0.03	0.03
Imipenem	0	0	13	13	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.015	0.03	0.03
Panipenem	0	0	6	20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.03	0.03	0.03
Ceftazidime	0	0	0	0	0	0	4	22	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.5	0.5	0.5
Cefotaxime	0	0	0	6	20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.06	0.06	0.06
Ampicillin	0	0	0	0	7	19	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.12	0.12	0.12

Table 27. MIC distributions against 50 clinical isolates of *Streptococcus pyogenes* from pediatric patients in Japan

Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/mL}$)																			
	≤ 0.004	0.008	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128	50%	80%	90%
Meropenem	7	43	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.008	0.008	0.008
Imipenem	11	39	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.008	0.008	0.008
Panipenem	4	46	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.008	0.008	0.008
Ceftazidime	0	1	0	0	5	44	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.12	0.12	0.12
Cefotaxime	0	8	41	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.015	0.015	0.015
Ampicillin	0	0	41	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.015	0.015	0.03

Table 28. MIC distributions against 62 clinical isolates of *Enterococcus faecalis* from pediatric patients in Japan

Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/mL}$)																			
	≤ 0.004	0.008	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128	50%	80%	90%
Meropenem	0	0	0	0	0	0	0	0	1	6	40	12	2	1	0	0	0	4	8	8
Imipenem	0	0	0	0	0	0	0	2	43	12	4	1	0	0	0	0	0	1	2	2
Panipenem	0	0	0	0	0	0	0	1	36	18	6	0	1	0	0	0	0	1	2	4
Ceftazidime	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	62	>128	>128	>128	>128
Cefotaxime	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	59	>128	>128	>128	>128
Ampicillin	0	0	0	0	0	0	0	3	48	9	1	1	0	0	0	0	0	1	1	2

Table 29. MIC distributions against 32 clinical isolates of *Enterococcus faecium* from pediatric patients in Japan

Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/mL}$)																			
	≤ 0.004	0.008	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128	50%	80%	90%
Meropenem	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	5	2	1	1	21	>128	>128	>128
Imipenem	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3	4	1	1	1	6	15	128	>128	>128
Panipenem	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	5	1	1	1	1	20	>128	>128	>128
Ceftazidime	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	32	>128	>128	>128
Cefotaxime	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	32	>128	>128	>128
Ampicillin	0	0	0	0	0	0	0	1	1	3	3	2	0	1	13	6	2	64	128	128

Table 30. MIC distributions against 2 clinical isolates of *Listeria monocytogenes* from pediatric patients in Japan

Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/mL}$)																			
	≤ 0.004	0.008	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128	50%	80%	90%
Meropenem	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	ND	ND	ND
Imipenem	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	ND	ND	ND
Panipenem	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	ND	ND	ND
Ceftazidime	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	ND	ND	ND
Cefotaxime	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	ND	ND	ND	ND
Ampicillin	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	ND	ND	ND

ND: Not determined

MIC₉₀: 128~>128 $\mu\text{g/mL}$)と同様に抗菌力は弱かった (Table 29)。

Listeria monocytogenes に対しては, 0.12 $\mu\text{g/mL}$ 以

下の濃度ですべての菌株の発育を阻止し, PAMP に次いで強い抗菌力を示した (Table 30)。

Peptostreptococcus spp. に対しては, 0.25 $\mu\text{g/mL}$ 以

Table 31. MIC distributions against 17 clinical isolates of *Peptostreptococcus* spp. from pediatric patients in Japan

Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/mL}$)																			
	≤ 0.004	0.008	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128	50%	80%	90%
Meropenem	4	1	2	2	3	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.03	0.12	0.25
Imipenem	0	2	5	3	1	2	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.03	0.25	0.25
Panipenem	2	2	3	4	2	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.03	0.12	0.12
Ceftazidime	0	0	0	1	2	2	2	2	4	0	0	0	1	1	1	1	0	0.5	16	64
Cefotaxime	0	0	0	1	2	6	2	2	0	1	1	0	0	1	1	0	0	0.12	2	32
Ampicillin	1	4	2	1	3	1	1	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.06	0.5	0.5

下の濃度ですべての菌株の発育を阻止し、 MIC_{80} および MIC_{90} は $0.12 \mu\text{g/mL}$ および $0.25 \mu\text{g/mL}$ と、IPM および PAM とほぼ同等であり、CAZ および CTX に比べて 16~256 倍、ABPC に比べて 2~4 倍優れていた (Table 31)。

2. 小児由来臨床分離株と成人由来臨床分離株に対する抗菌力の比較

小児由来の菌株と同時期に、国内の臨床施設において成人由来の検体から分離された 13 菌種、714 株の臨床分離細菌株に対する MEPM の MIC を測定し、小児由来株 (13 菌種、758 株) に対する MIC と比較した。

Table 32 に各菌種に対する MEPM の MIC 分布、 MIC_{50} 、 MIC_{80} および MIC_{90} を由来別に示した。

小児由来の各種臨床分離株に対する MEPM の MIC_{50} 、 MIC_{80} および MIC_{90} は、成人由来株に対する各値の 1/4 ~2 倍と、同等の値を示した (Table 32)。また、試験株数が少なく MIC_{50} 、 MIC_{80} および MIC_{90} を算出しなかつ

た *N. meningitidis* および *L. monocytogenes* を含め、検討したいずれの菌種においても小児由来株と成人由来株で MEPM の MIC 分布に大きな差は認められなかった。

3. BLNAR および PRSP に対する抗菌力の比較

近年、呼吸器感染症を中心にその増加が臨床上的の問題となっている BLNAR および PRSP に対する MEPM と対照薬 4 薬の MIC 相関図を菌株の由来別に Figs. 1~4 に示した。

BLNAR に対しては、小児由来株、成人由来株ともにほぼすべての菌株に対する MEPM の抗菌力が IPM および PAM よりも優れており、MEPM の MIC はすべて $1 \mu\text{g/mL}$ 以下であったのに対し、IPM および PAM では MIC が 2~8 $\mu\text{g/mL}$ を示す菌株が多数認められた (Figs. 1, 2)。CAZ は MEPM とほぼ同等の抗菌力を示し、 $1 \mu\text{g/mL}$ 以下の濃度でほぼすべての菌株の発育を阻止した。CTX は大部分 (26 株/32 株) の BLNAR に

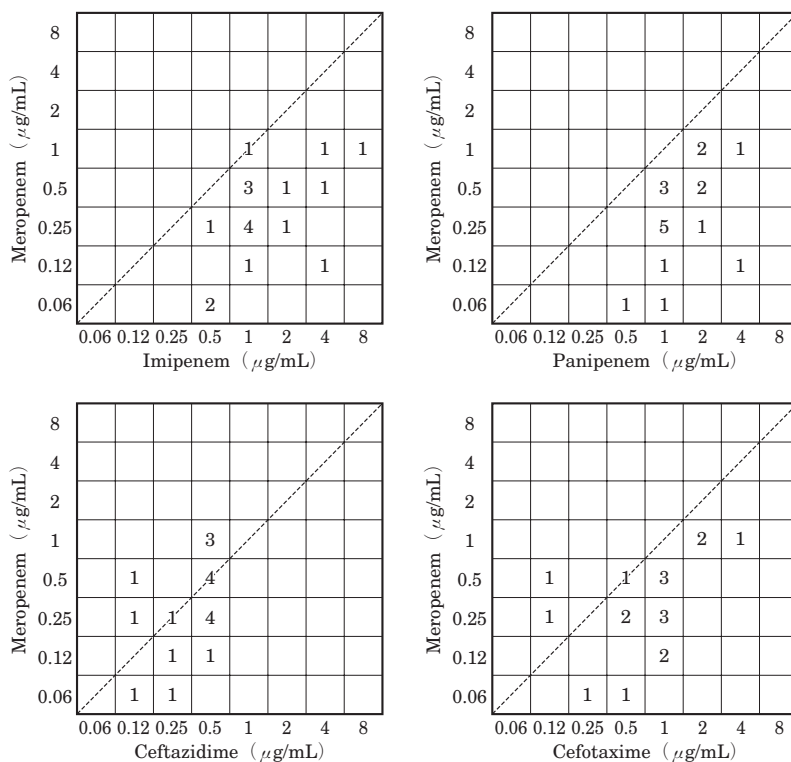


Fig. 1. MICs of meropenem and other agents against 18 clinical isolates of β -lactamase-negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* from pediatric patients.

Table 32. MIC distributions of meropenem against clinical isolates of bacteria from pediatric and adult patients in Japan

Organism	Source	MIC (ug/mL)																			
		≤0.004	0.008	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128	50%	80%	90%
<i>Escherichia coli</i>	child	0	2	38	53	5	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.03	0.03	0.03
	adult	0	0	35	14	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.015	0.03	0.03
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	child	0	0	1	54	8	4	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.03	0.06	0.12
	adult	0	0	5	39	3	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.03	0.03	0.06
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	child	0	0	0	0	2	8	19	12	5	1	1	0	0	0	0	0	0	0.25	0.5	1
	adult	0	0	1	0	5	6	12	15	4	2	2	2	0	0	0	0	0	0.5	1	2
β-lactamase-negative ampicillin-susceptible <i>H. influenzae</i> (BLNAS)	child	0	0	2	16	30	3	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.06	0.06	0.12
	adult	0	0	3	9	22	2	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.06	0.06	0.25
β-lactamase-negative ampicillin-resistant <i>H. influenzae</i> (BLNAR)	child	0	0	0	0	2	2	6	5	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0.25	0.5	1
	adult	0	0	0	0	1	2	7	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0.25	0.5	0.5
β-lactamase-positive ampicillin-resistant <i>H. influenzae</i> (BLPAR)	child	0	0	1	8	6	7	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0.06	0.12	0.12
	adult	0	0	1	5	11	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.06	0.12	0.12
<i>Moraxella catarrhalis</i>	child	45	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	≤0.004	≤0.004	≤0.004
	adult	47	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	≤0.004	≤0.004	≤0.004
<i>Neisseria meningitidis</i>	child	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	ND	ND	ND
	adult	0	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	ND	ND	ND
Methicillin-susceptible <i>S. aureus</i> (MSSA)	child	0	0	0	0	34	14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.06	0.12	0.12
	adult	0	0	0	2	27	21	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.06	0.12	0.12
Methicillin-resistant <i>S. aureus</i> (MRSA)	child	0	0	0	0	0	1	0	0	0	6	5	5	6	26	1	0	0	32	32	32
	adult	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3	1	7	33	5	0	0	32	32	32
Methicillin-susceptible <i>S. epidermidis</i> (MSSE)	child	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.06	0.06	0.06
	adult	0	0	0	4	24	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.06	0.06	0.06
Methicillin-resistant <i>S. epidermidis</i> (MRSE)	child	0	0	0	0	0	0	0	0	3	4	13	12	6	2	0	0	0	2	4	8
	adult	0	0	0	0	0	1	2	7	15	8	3	4	10	0	0	0	0	1	8	16
Penicillin-susceptible <i>S. pneumoniae</i> (PSSP)	child	0	2	45	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.015	0.015	0.015
	adult	0	5	42	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.015	0.015	0.015
Penicillin-intermediate <i>S. pneumoniae</i> (PISP)	child	0	0	1	5	3	2	6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.06	0.25	0.25
	adult	0	0	0	2	4	9	14	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.25	0.25	0.5
Penicillin-resistant <i>S. pneumoniae</i> (PRSP)	child	0	0	0	0	0	0	19	13	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0.25	0.5	0.5
	adult	0	0	0	0	0	0	9	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.25	0.5	0.5
<i>Streptococcus agalactiae</i>	child	0	1	0	25	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.03	0.03	0.03
	adult	0	0	0	45	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.03	0.03	0.03
<i>Streptococcus pyogenes</i>	child	7	43	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.008	0.008	0.008
	adult	3	45	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.008	0.008	0.008
<i>Enterococcus faecalis</i>	child	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	6	40	12	2	1	0	0	4	8	8
	adult	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6	38	3	2	1	0	0	4	4	8
<i>Listeria monocytogenes</i>	child	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	ND	ND	ND
	adult	0	0	0	1	2	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	ND	ND	ND

ND: Not determined

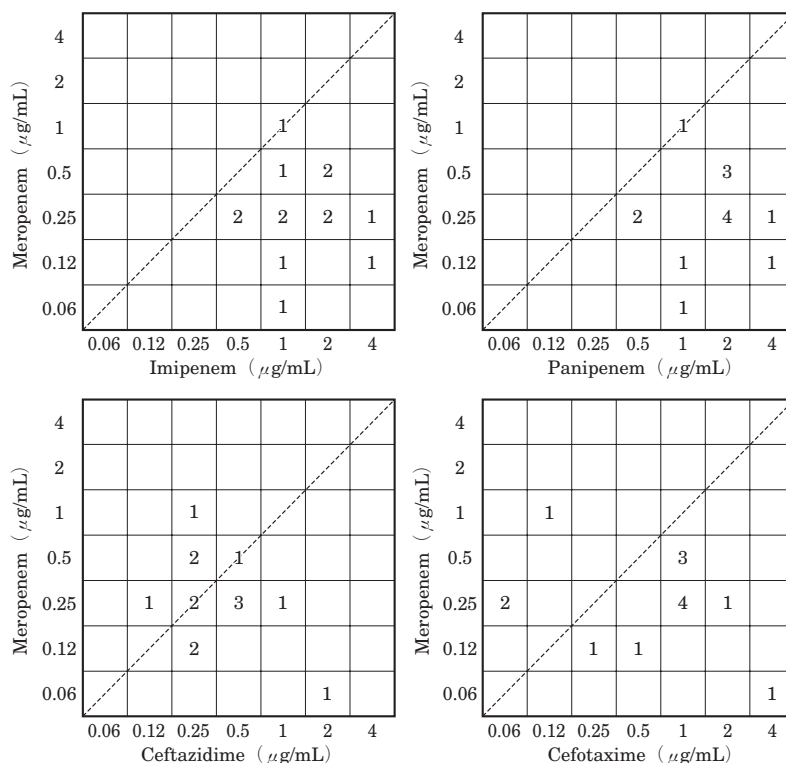


Fig. 2. MICs of meropenem and other agents against 14 clinical isolates of β -lactamase-negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* from adult patients.

対する抗菌力がMEPMよりやや弱く、MICが2~4 $\mu\text{g/mL}$ を示す菌株が一部(5株/32株)に認められた。

PRSPに関しては、小児由来株、成人由来株ともにすべての菌株に対して、MEPMの抗菌力はIPMと同等、PAPMを若干下回るものであったが、いずれのカルバペネム系薬のMICもすべて1 $\mu\text{g/mL}$ 以下であった(Figs. 3, 4)。CAZはPRSPに対する抗菌力が弱く、ほぼすべての菌株に対するMICが4 $\mu\text{g/mL}$ 以上であった。CTXは大部分(46株/49株)のPRSPに対する抗菌力がMEPMよりやや弱かったものの、1 $\mu\text{g/mL}$ 以下の濃度ですべての菌株の発育を阻止した。

III. 考 察

MEPMが上市当時と同様に近年においても、嫌気性菌を含む各種のグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して優れた抗菌力を保持していることは多くの薬剤感受性調査報告から明らかであるが⁴⁻¹⁷⁾、その一方で、感受性試験に用いた臨床分離株の由来を小児由来と成人由来に区別した報告はこれまでになかった。今回われわれは、各種細菌の小児由来株におけるMEPM感受性の実態を明らかにすることを目的として、小児由来の各種臨床分離株に対するMEPMのMICを測定した。

その結果、MEPMは、小児由来の各種細菌に対して優れた抗菌力を示し、その強さはすでに報告されている成績⁴⁻¹⁷⁾と同等であり、かつ今回同時に比較検討を行った成人由来株に対する成績とも同等であった(Table 32)。一般に小児領域と成人領域では使用される抗菌薬やその

使用頻度に違いが認められることから、臨床分離株の薬剤感受性にも差が生じている可能性も考えられたが、本検討の結果を見る限りにおいては、本邦の小児領域と成人領域で各種臨床分離株のMEPM感受性には大きな差はないものと考えられた。この結果から、MEPMは起炎菌に対する抗菌力の点では、小児における各種細菌感染症に対して、成人に対する場合と同等の治療ポテンシャルを有するものと考えられた。実際に、国内外で実施された小児を対象とした臨床試験において、MEPMは各種感染症に対して、成人の場合と同様の優れた臨床効果を示すことが確認されており^{3,21-27)}、今回得られた感受性試験の結果はこれら臨床試験の成績を裏付けるものと考えられた。

小児科領域において特に重要な重症感染症として化膿性髄膜炎が挙げられるが、小児の化膿性髄膜炎の主要起炎菌は、*E. coli*、B群溶連菌(*S. agalactiae*)、*H. influenzae*および*S. pneumoniae*の4菌種であり、この他、*L. monocytogenes*および*N. meningitidis*も比較的高率に起炎菌として分離される²⁸⁾。今回の検討の結果、これら化膿性髄膜炎の重要菌種に対してMEPMは、MICが0.008~1 $\mu\text{g/mL}$ の範囲で抗菌力を示した。化膿性髄膜炎患者におけるMEPMの髄液中濃度については、炎症症状が明確な患者に対する40 mg/kg投与例(n=5)において投与開始150~190分後の平均値が3.3 $\mu\text{g/mL}$ との報告²⁹⁾があることから、本薬の髄液移行性を考慮しても、化膿性髄膜炎の重要菌種に対するMEPM

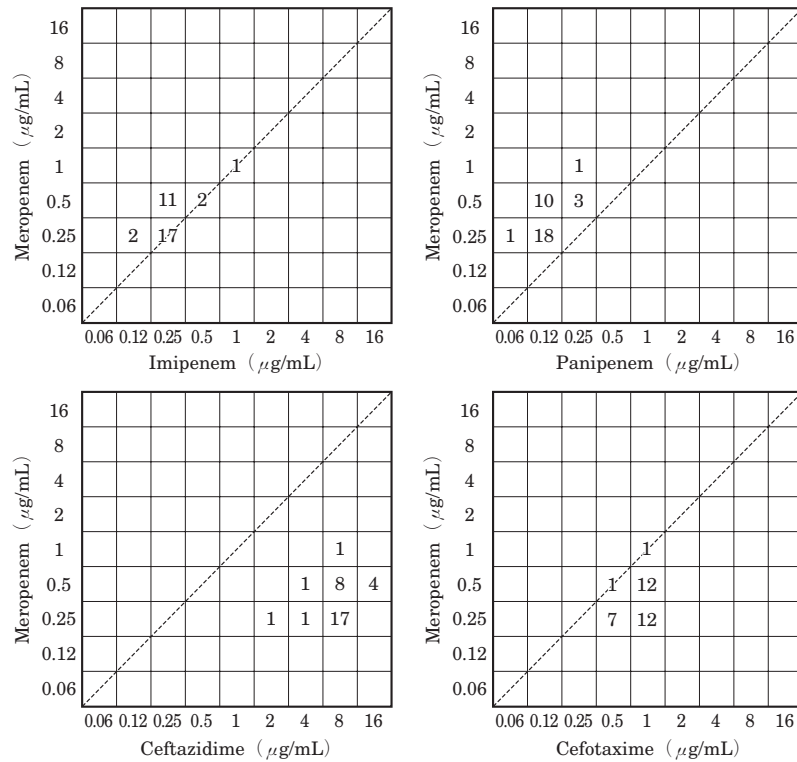


Fig. 3. MICs of meropenem and other agents against 33 clinical isolates of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* from pediatric patients.

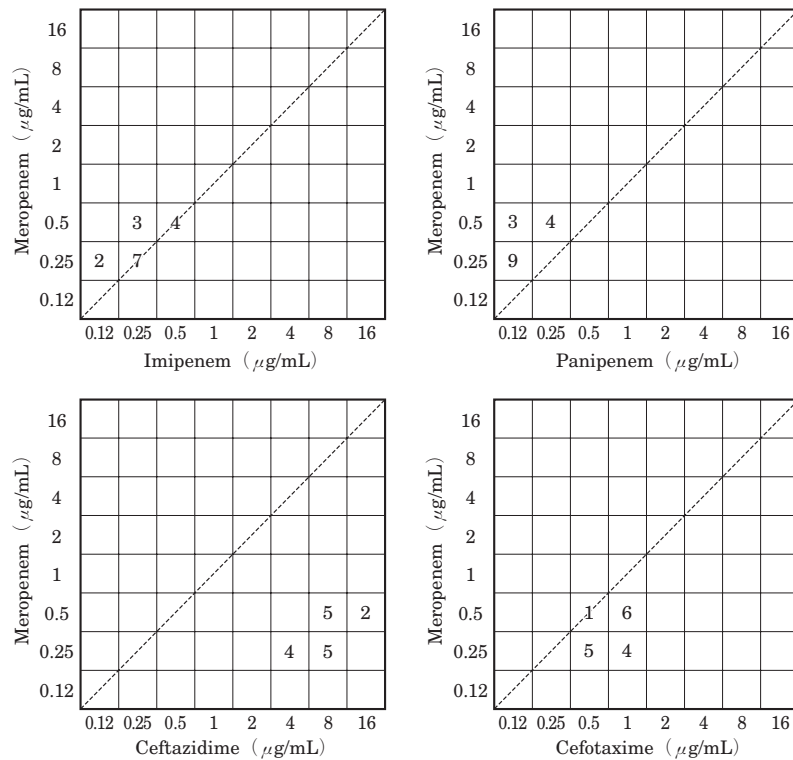


Fig. 4. MICs of meropenem and other agents against 16 clinical isolates of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* from adult patients.

の抗菌力は、治療効果を期待できるレベルにあるものと考えられる。実際に、MEPMは国内外における化膿性髄膜炎の治療成績として優れた臨床効果を示すことが報

告されており^{3,21,23,25,27}、今回得られた感受性試験の結果はこれら臨床での成績を裏付けるものと考えられた。

近年、小児科領域を含めた呼吸器感染症や化膿性髄膜

炎を中心に BLNAR および PRSP の増加が臨床上の問題となっている³⁰⁻³⁴。PRSP の増加が全世界的な問題であるのに対し、BLNAR の増加は本邦に独特の問題であるが、従来 *H. influenzae* 感染症の治療薬として信頼されてきたペニシリン薬やセフェム薬の十分な有効性が期待できないことから、PRSP と同様に臨床上の大きな問題となっている。

今回の検討の結果、MEPM は $1\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下の濃度で、すべての BLNAR の発育を阻止した。成人の 1 回 0.5g 投与において 80% 以上の臨床効果が期待できる MIC の上限として日本化学療法学会が定めた肺炎、慢性気道感染症および敗血症のそれぞれに対するカルバペネム系薬の臨床的ブレイクポイント MIC は、それぞれ $2\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $1\mu\text{g}/\text{mL}$ および $1\mu\text{g}/\text{mL}$ であることから³⁵、MEPM の BLNAR に対する抗菌力は臨床効果を期待するに十分なものと考えられる。

これに対し、IPM および PAMP では、MIC が $2\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の菌株が、小児由来株でそれぞれ 6 株 (33%) および 7 株 (39%)、成人由来株でそれぞれ 6 株 (43%) および 9 株 (64%) と高率に認められたことから (Figs. 1, 2)、これら薬剤の BLNAR に対する抗菌力はやや不十分なものと考えられた。

一方、CAZ は、BLNAR に対して MEPM とほぼ同等の抗菌力を示し、 $2\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下ですべての菌株の発育を阻止したこと (Figs. 1, 2)、本薬の成人、1 回 1g 投与における臨床的ブレイクポイント MIC は、 $4\mu\text{g}/\text{mL}$ (肺炎)、 $2\mu\text{g}/\text{mL}$ (慢性気道感染症) および $2\mu\text{g}/\text{mL}$ (敗血症) であることから³⁶、本薬の BLNAR に対する抗菌力は臨床効果を期待するに十分なものと考えられた。

CTX は BLNAS に対する抗菌力では MEPM をやや上回ったにもかかわらず、BLNAR に対する抗菌力は大部分の菌株で MEPM を下回り、MIC が $2\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の菌株が、小児由来株で 3 株 (17%)、成人由来株で 2 株 (14%) 認められたこと (Figs. 1, 2)、さらに本薬の成人、1 回 1g 投与における臨床的ブレイクポイント MIC が、 $2\mu\text{g}/\text{mL}$ (肺炎)、 $0.5\mu\text{g}/\text{mL}$ (慢性気道感染症) および $1\mu\text{g}/\text{mL}$ (敗血症) であることから³⁶、BLNAR に対する抗菌力はやや不十分なものと考えられた。

なお、これら各抗菌薬の BLNAR に対する抗菌力については、全国的な大規模調査にもとづく生方らの報告³⁰とほぼ一致するものであった。

PRSP に対する MEPM の抗菌力は IPM と同等で、PAMP を若干下回るものであったが、小児由来、成人由来のすべての菌株の発育を $1\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下で阻止した (Figs. 3, 4)。よって、前述の臨床的ブレイクポイント MIC を考慮すると、いずれのカルバペネム系薬の抗 PRSP 活性も臨床効果を期待するに十分なものと考えられた。

一方、CAZ の抗 PRSP 活性は弱く、ほぼすべての菌

株に対する MIC が $4\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上であり (Figs. 3, 4)、さきに述べた本薬の臨床的ブレイクポイント MIC を考慮してもその抗菌力は不十分なものと考えられた。

また、CTX の抗 PRSP 活性は MEPM よりやや弱かったが、 $1\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下ですべての菌株の発育を阻止したこと (Figs. 3, 4)、および本薬の臨床的ブレイクポイント MIC から、本薬の抗 PRSP 活性は、肺炎および敗血症に対する有効性を期待するに十分なものと考えられた。しかしながら CTX の MIC が $2\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上を示す PRSP の分離例も報告されていることから³⁷、PRSP の CTX 感受性に関しては、今後の動向に注意を要するものと考えられる。

以上のように MEPM 以外のカルバペネム系薬および CTX は、抗 PRSP 活性には優れるが抗 BLNAR 活性が不十分であり、逆に CAZ は、抗 BLNAR 活性には優れるが抗 PRSP 活性が不十分と考えられた。これに対し、MEPM は、両耐性菌ともにすべての菌株の発育を $1\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下で阻止できる優れた抗菌力を示したことから、近年小児科領域を中心にこれらの耐性菌に起因する感染症が高頻度に認められる呼吸器感染症および化膿性髄膜炎の empiric therapy における初期治療薬としてその有用性が期待される。

以上、今回の検討結果から、MEPM が近年における小児由来の各種臨床分離株に対して成人由来株の場合と同様に優れた抗菌力を示すこと、化膿性髄膜炎の重要菌種に対して優れた抗菌力を示すこと、さらに近年臨床上の問題となっている BLNAR および PRSP に対しても臨床効果を期待するに十分な抗菌力を示すことを確認し、本薬が小児感染症、化膿性髄膜炎を含めた各種細菌感染症の治療薬として臨床的に有用性の高い薬剤であると結論した。

謝辞

本稿を終えるにあたり、本研究に使用した菌株の収集にご協力いただいた下記施設の諸先生方に深謝致します。

北海道大学医学部附属病院検査部、旭川厚生病院小児科、東北大学医学部附属病院検査部、東北労災病院小児科、千葉大学医学部附属病院検査部、東京大学医学部附属病院感染制御部、東邦大学医学部附属大森病院臨床検査部、慶應義塾大学病院中央臨床検査部、東京総合臨床検査センター、聖マリアンナ医科大学微生物学教室、神奈川県衛生研究所微生物部、金沢大学医学部附属病院臨床検査医学講座、名古屋大学医学部附属病院検査部、京都大学医学部附属病院検査部、大阪府立母子保健総合医療センター検査科、関西医科大学病院中央検査部、近畿耐性菌研究会、岡山大学医学部附属病院中央検査部、広島大学医学部附属病院検査部、広島赤十字・原爆病院検査部、福岡大学医学部小児科、久留米大学病院小児科、長崎大学医学部附属病院検査部、公立玉名中央病院中央検査部、大分こども病院、宮崎医科大学医学部附属病院

検査部

また、データ解析作業にご協力いただいた住友製薬営業計画推進室の細谷三成氏および原田花恵氏に深謝致します。

文 献

- 1) Sunagawa M, Matsumura H, Sumita Y, et al.: Structural features resulting in convulsive activity of carbapenem compounds: Effect of C-2 side chain. *J. Antibiot.* 48: 408~416, 1995
- 2) 砂川 洵, 納田浩司: β -ラクタム系抗生剤の中樞性副作用に関する研究 カルバペネム系化合物を中心に。 *Jpn. J. Antibiot.* 49: 1~16, 1996
- 3) 豊永義清, 砂川慶介, 本廣 孝, 他: 小児科領域感染症における meropenem の臨床的検討。 *日化療会誌* 51: 762~781, 2003
- 4) 出口浩一, 古口昌美, 鈴木由美子, 他: 近年に検出した臨床分離株に対する Meropenem の抗菌活性。 *Jpn. J. Antibiot.* 49: 175~193, 1996
- 5) 鈴木由美子, 西成千里, 遠藤晴美, 他: 1999年臨床分離株に対する Meropenem (MEPM) の抗菌活性。 *Jpn. J. Antibiot.* 54: 145~170, 2001
- 6) 木村美司, 吉田 勇, 東山伊佐夫, 他: 各種抗菌薬に対する臨床分離株の感受性サーベイランス—その1 1998年分離グラム陽性球菌および嫌気性菌—。 *日化療会誌* 48: 585~609, 2000
- 7) 吉田 勇, 東山伊佐夫, 木村美司, 他: 各種抗菌薬に対する臨床分離株の感受性サーベイランス—その2 1998年分離グラム陰性菌—。 *日化療会誌* 48: 610~632, 2000
- 8) 猪狩 淳, 井上松久, 西野武志, 他: 臨床材料分離菌の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス (1年次報告)。 *Jpn. J. Antibiot.* 50: 683~703, 1997
- 9) 佐々木緊, 長野 馨, 木村美司, 他: 種々の臨床分離株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス。 *日化療会誌* 43: 12~26, 1995
- 10) 木村美司, 長野 馨, 東山伊佐夫, 他: 種々の臨床分離株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス—その1 1994年度分離グラム陽性球菌について—。 *日化療会誌* 44: 595~609, 1996
- 11) 長野 馨, 木村美司, 東山伊佐夫, 他: 種々の臨床分離株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス—その2 1994年度分離グラム陰性菌について—。 *日化療会誌* 44: 610~625, 1996
- 12) Pitkin D H, Sheikh W, Nadler H L: Comparative in vitro activity of meropenem versus other extended-spectrum antimicrobials against randomly chosen and selected resistant clinical isolates tested in 26 north american centers. *Clin. Infect. Dis.* 24 (Suppl. 2): S 238~S 248, 1997
- 13) Turner P J: MYSTIC (Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection): a global overview. *J. Antimicrob. Chemother.* 46 (Topic T 2): 9~23, 2000
- 14) Fuchs P C, Barry A L, Brown S D: Comparative *in vitro* antimicrobial activity of a new carbapenem, E 1010, and tentative disk diffusion test interpretive criteria. *J. Antimicrob. Chemother.* 48: 23~28, 2001
- 15) Aldridge K E, Ashcraft D, Cambre K, et al.: Multicenter survey of the changing in vitro antimicrobial susceptibilities of clinical isolates of *Bacteroides fragilis* group, *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Porphyromonas*, and *Peptostreptococcus* species. *Antimicrob. Agents Chemother.* 45: 1238~1243, 2001
- 16) Pfaller M A, Jones R N: MYSTIC (Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection) results from the Americas: resistance implications in the treatment of serious infections. *J. Antimicrob. Chemother.* 46 (Topic T 2): 25~37, 2000
- 17) Pfaller M A, Jones R N, Biedenbach D J: Antimicrobial resistance trends in medical centers using carbapenems: Report of 1999 and 2000 results from the MYSTIC program (USA). *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 41: 177~182, 2001
- 18) National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS): Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; Approved standard—fifth edition (M 7-A 5), NCCLS, Wayne, PA, 2001
- 19) National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS): Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Eleventh informational supplement (M 100-S 11), NCCLS, Wayne, PA, 2001
- 20) National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS): Methods for antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria; Approved standard—fifth edition (M 11-A 5), NCCLS, Wayne, PA, 2001
- 21) Bradley J S, Faulkner K L, Klugman K P: Efficacy, safety and tolerability of meropenem as empiric antibiotic therapy in hospitalized pediatric patients. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 15: 749~757, 1996
- 22) Schuler D: Safety and efficacy of meropenem in hospitalised children: randomized comparison with cefotaxime, alone and combined with metronidazole or amikacin. *J. Antimicrob. Chemother.* 36 (Suppl. A): 99~108, 1995
- 23) Klugman K P, Dagan R: Randonized comparison of meropenem with cefotaxime for treatment of bacterial meningitis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 39: 1140~1146, 1995
- 24) Snedden S, Rudoy R, Arrieta A, et al.: Meropenem versus cefotaxime-based therapy for the initial treatment of infants and children hospitalised with non-CNS infections. *Clin. Drug Invest.* 17: 9~20, 1999
- 25) Odio C M, Puig J R, Feris J M, et al.: Prospective, randomized, investigator-blinded study of the efficacy and safety of meropenem vs. cefotaxime therapy in bacterial meningitis in children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 18: 581~590, 1999
- 26) Principi N, Marchisio P: Meropenem compared with ceftazidime in the empiric treatment of acute severe infections in hospitalized children. *J. Chemother.* 10: 108~113, 1998
- 27) 藤井良知, 吉岡 一, 藤田晃三, 他: 小児科領域における Meropenem の総合的評価。 *Jpn. J. Antibiot.* 45: 697~717, 1992
- 28) 小林 裕: 髄膜炎 総論。小児の感染症と化学療法最近

- の話題 (砂川慶介 編), p.127~134, 金原出版, 東京, 1993
- 29) Dagan R, Velghe L, Rodda J L, et al.: Penetration of meropenem into the cerebrospinal fluid of patients with inflamed meninges. *J. Antimicrob. Chemother.* 34: 175~179, 1994
- 30) 生方公子, 千葉菜穂子, 小林玲子, 他: 本邦において1998年から2000年の間に分離された *Haemophilus influenzae* の分子疫学解析—肺炎球菌等による市中感染症研究会収集株のまとめ—. *日化療会誌* 50: 794~804, 2002
- 31) 生方公子, 小林玲子, 千葉菜穂子, 他: 本邦において1998年から2000年の間に分離された *Streptococcus pneumoniae* の分子疫学解析—肺炎球菌等による市中感染症研究会収集株のまとめ—. *日化療会誌* 51: 60~70, 2003
- 32) 千葉菜穂子, 小林玲子, 諸角美由紀, 他: 小児呼吸器感染症より分離された肺炎球菌とインフルエンザ菌の耐性遺伝子解析と薬剤感受性. *日化療会誌* 51(S-A): 80, 2003
- 33) 小林玲子, 千葉菜穂子, 長谷川恵子, 他: 化膿性髄膜炎・全国サーベイランス2年間のまとめ—肺炎球菌性髄膜炎について—. *日化療会誌* 51(S-A): 83, 2003
- 34) 長谷川恵子, 千葉菜穂子, 小林玲子, 他: 化膿性髄膜炎例より分離されたインフルエンザ菌の分子疫学. *日化療会誌* 51(S-A): 83, 2003
- 35) 斎藤 厚, 稲松孝思, 岡田 淳, 他: 日本化学療法学会抗菌薬感受性測定法検討委員会—報告—呼吸器感染症および敗血症におけるブレイクポイント—新規抗菌薬および既存抗菌薬の追加 (1997年: 案)—. *日化療会誌* 45: 757~761, 1997
- 36) 斎藤 厚, 稲松孝思, 岡田 淳, 他: 日本化学療法学会抗菌薬感受性測定法検討委員会報告—呼吸器感染症および敗血症におけるブレイクポイント—. *日化療会誌* 42: 905~914, 1994
- 37) 千葉菜穂子, 小林玲子, 長谷川恵子, 他: 肺炎球菌に対するカルバペネム系薬の抗菌作用の比較. *日化療会誌* 50: 161~170, 2002

In vitro antimicrobial activity of meropenem against clinical isolates of various bacterial species from pediatric patients in Japan

Katsunori Kanazawa and Yutaka Ueda

Discovery Research Laboratories II, Research Division, Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.,
3-1-98, Kasugade Naka, Konohana-ku, Osaka, Japan

The antimicrobial activity of meropenem (MEPM) and reference drugs were determined for recently isolated bacteria from pediatric (1,017 strains of 21 species and 2 genera) and adult patients (714 strains of 13 species) in Japan. The following findings were obtained.

1. The antibacterial activities of MEPM against most of the clinical isolates from pediatric patients except methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus faecium* were superior or equivalent to those of reference β -lactams.

2. The susceptibility of clinical isolates from pediatric patients (758 strains of 13 species) to MEPM was equivalent to that of isolates from adult patients (714 strains of 13 species).

3. MEPM showed potent antimicrobial activity against major pathogens in bacterial meningitis such as *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Streptococcus agalactiae*, *Listeria monocytogenes* and *Neisseria meningitidis* with the MICs ranging from 0.008 to 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

4. β -Lactamase-negative ampicillin-resistant *H. influenzae* (BLNAR) and penicillin-resistant *S. pneumoniae* (PRSP) were susceptible to MEPM, of which the MICs ranged from 0.06 to 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

These results suggest that MEPM is useful in the pediatric field as with adults for various bacterial infections. In addition, based on the antimicrobial activity against important pathogens including BLNAR and PRSP, MEPM should be a promising drug for bacterial meningitis.