

【原著・基礎】

Doripenem の *in vitro* および *in vivo* 抗菌活性

西野 武志・大槻 雅子・井澤 政明

京都薬科大学微生物学教室*

(平成 17 年 1 月 11 日受付・平成 17 年 3 月 7 日受理)

Doripenem (DRPM) はグラム陽性菌および陰性菌に対し幅広い抗菌スペクトルを有し、かつ強い抗菌力を示した。各種臨床分離株に対する DRPM の抗菌力は methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* に対する MIC₉₀ が 0.1 μg/mL, *Streptococcus* 属に対する MIC₉₀ は 0.025 μg/mL 以下を示し、imipenem (IPM) や panipenem (PAPM) に比べて 1/2 程度劣るが、meropenem (MEPM) より 2 倍程度優れた結果であった。一方、多くのグラム陰性菌に対して DRPM の MIC₉₀ は 0.78 μg/mL 以下の強い抗菌力を示し、その抗菌力は IPM および PAPM より 2~8 倍程度強かったが、MEPM に比べて 1/2~1/4 劣っていた。また、DRPM は *Pseudomonas aeruginosa* に対し 3.13 μg/mL の MIC₉₀ を示し、その抗菌力は IPM や MEPM と同程度、PAPM や ceftazidime (CAZ) に比べて優れていた。DRPM は *S. aureus*, *Escherichia coli* および *P. aeruginosa* に対して作用濃度に応じた強い殺菌作用を示し、CAZ が静菌的作用しか示さなかった定常期初期の *E. coli* および *P. aeruginosa* に対しても殺菌的に作用した。また、DRPM は *P. aeruginosa* に対して postantibiotic effect (PAE) を示し、その時間は 2.0 時間であり IPM と同程度であった。これらの優れた *in vitro* 抗菌力を反映して、種々の感染菌による各種マウス感染モデルに対し DRPM は良好な治療効果を示した。特に、*P. aeruginosa* 全身感染モデルに対する DRPM の治療効果は imipenem/cilastatin (IPM/CS), meropenem/cilastatin (MEPM/CS) と同程度であり、CAZ に比べて優れていた。また、DRPM の実験的マウス肺および尿路感染に対する治療効果でも IPM/CS や MEPM/CS と同様に *in vitro* 抗菌力を反映した優れた治療効果を示した。

Key words: doripenem, antibacterial activity

Doripenem (DRPM) は塩野義製薬(株)研究所で合成された新規カルバペネム系抗菌薬である¹⁾。本薬剤はグラム陽性菌、*P. aeruginosa* を含むグラム陰性菌および嫌気性菌に対し幅広い抗菌スペクトルを有し、βラクタマーゼに対しても安定であることが報告されている²⁾。今回われわれは DRPM の、*in vitro* および *in vivo* 抗菌活性を imipenem (IPM), panipenem (PAPM), meropenem (MEPM), ceftazidime (CAZ), cefpirome (CPR) と比較検討したので報告する。

I. 実験材料および方法

1. 使用菌株

京都薬科大学微生物学教室保存のグラム陽性菌 18 株、グラム陰性菌 40 株および臨床分離の methicillin (DMPPC) 感性 *Staphylococcus aureus* 88 株、DMPPC 耐性 *S. aureus* [(MRSA: flomoxef (FMOX)) に対する MIC が 1.56 μg/mL 以上の株³⁾] 44 株、*Staphylococcus epidermidis* 75 株、*Streptococcus pyogenes* 27 株、*Streptococcus pneumoniae* 30 株、*Streptococcus agalactiae* 24 株、*Enterococcus faecalis* 34 株、*Enterococcus faecium* 20 株、*Enterococcus avium* 14 株、*Escherichia coli* 80 株、*Citrobacter freundii* 27 株、*Klebsiella pneumoniae* 54

株、*Enterobacter cloacae* 26 株、*Enterobacter aerogenes* 27 株、*Serratia marcescens* 78 株、*Proteus mirabilis* 27 株、*Proteus vulgaris* 39 株、*Morganella morganii* 26 株、*Providencia rettgeri* 15 株、*Moraxella catarrhalis* 32 株、*Neisseria gonorrhoeae* 15 株、*Haemophilus influenzae* 28 株、*Pseudomonas aeruginosa* 108 株、*Acinetobacter calcoaceticus* 44 株を使用した。

2. 使用薬剤

Doripenem (DRPM: 塩野義製薬), imipenem (IPM: 萬有製薬), cilastatin (CS: 萬有製薬), meropenem (MEPM: 住友製薬), ceftazidime (CAZ: 日本グラクソ), cefpirome (CPR: 森下ルセル), flomoxef (FMOX: 塩野義製薬), methicillin (DMPPC: 萬有製薬) のいずれも力価の明らかなものを用いた。

3. 感受性測定法

測定培地に Mueller-Hinton agar (MHA: 栄研) を用いた。感受性測定試験は日本化学療法学会最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法⁴⁾ に準じ、寒天平板希釈法で行った。なお、*Streptococcus* 属、*Corynebacterium diphtheriae*, *M. catarrhalis* には 10% 馬脱繊維血、*H. influenzae* には

* 京都府京都市山科区御陵中内町 5

Table 1. Antibacterial spectrum of doripenem against gram-positive bacteria

Organism	MIC (µg/mL)						
	DRPM	IPM	PAPM	MEPM	CAZ	CPR	FMOX
<i>Staphylococcus aureus</i> 209P JC	0.05	0.013	0.025	0.1	6.25	0.39	0.2
<i>Staphylococcus aureus</i> Smith	0.05	0.013	0.025	0.1	6.25	0.78	0.39
<i>Staphylococcus aureus</i> Terajima	0.05	0.025	0.05	0.2	12.5	0.78	0.39
<i>Staphylococcus aureus</i> Neumann	0.05	0.025	0.05	0.1	6.25	0.78	0.39
<i>Staphylococcus aureus</i> E-46	0.05	0.013	0.025	0.1	6.25	0.39	0.2
<i>Staphylococcus aureus</i> No.80	0.025	0.013	0.025	0.1	6.25	0.39	0.2
<i>Staphylococcus epidermidis</i> KP-1	0.1	0.025	0.05	0.2	12.5	0.78	0.39
<i>Streptococcus pyogenes</i> S-23 *	0.006	0.006	0.013	0.013	0.2	0.013	0.39
<i>Streptococcus pyogenes</i> Cook *	0.013	0.006	0.006	0.006	0.1	0.006	0.2
<i>Streptococcus pyogenes</i> C-203 *	0.006	0.006	0.006	0.013	0.2	0.006	0.39
<i>Enterococcus faecalis</i> KP-1	12.5	3.13	6.25	25	> 100	25	25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Type I *	0.006	0.006	0.006	0.013	0.2	0.006	0.39
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Type II *	0.013	0.013	0.013	0.025	0.2	0.025	0.2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Type III *	0.013	0.006	0.006	0.025	0.39	0.025	0.2
<i>Corynebacterium diphtheriae</i> KP-1 *	0.05	0.05	0.1	0.05	25	0.78	1.56
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC9341	0.05	0.013	0.025	0.05	0.39	0.05	0.1
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC6633	0.025	0.013	0.013	0.05	1.56	0.2	0.2
<i>Bacillus anthracis</i> KP-1	0.05	0.013	0.025	0.025	100	6.25	0.2

Inoculum size was one loopful of 10⁸ CFU/mL.

MICs were determined by the agar dilution method using Mueller-Hinton agar.

* Supplemented with 10% horse blood.

5% Bacto Fildes Enrichment (Difco) を添加した MHA を用いた。*Neisseria* 属には MHA に 10% 馬脱繊維血を加えたチョコレート寒天培地を用い 37℃ で 48 時間ローソク培養を行った。

4. 抗菌力に及ぼす諸因子の影響

抗菌力に及ぼす培地 pH (pH 5.5, 7.0, 8.5), 馬血清添加 (0, 10, 25, 50%) および接種菌量 (10⁵, 10⁶, 10⁷, 10⁸ CFU/mL) の影響を *S. aureus* 209P JC, *E. coli* K-12, *P. aeruginosa* PAO1 を被験菌とした寒天平板希釈法により検討した。

5. 殺菌効果の検討

1) 対数増殖期における殺菌効果

S. aureus 209P JC, *E. coli* K-12, *P. aeruginosa* PAO1 を用い Heart Infusion Broth (HIB: ニッスイ) 中で生菌数が約 10⁸ CFU/mL に到達する対数増殖期まで振盪培養後, DRPM を 1/4, 1/2, 1, 2, 4MIC になるように添加し薬剤添加 1, 2, 4, 6 および 24 時間後の生菌数を測定した。

2) 対数増殖期中期および定常期初期における殺菌効果

E. coli K-12 および *P. aeruginosa* PAO1 を用い HIB 中で生菌数が 10⁷ CFU/mL および 10⁸ CFU/mL の対数増殖期中期および定常期初期まで振盪後, DRPM および CAZ を 4 および 8 MIC になるように添加し, 薬剤添加 2, 4, 6 時間後の生菌数を測定した。

6. *In vitro* postantibiotic effect (PAE) の測定

E. coli K-12 および *P. aeruginosa* PAO1 を HIB 中で生

菌数が 10⁸ CFU/mL の対数増殖期まで培養後, DRPM および CAZ を 2MIC になるように添加し, さらに振盪培養を続けた。薬剤添加 1 時間後に HIB を用い 100 倍希釈後培養を継続し, 一定の間隔 (0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 時間) で生菌数を測定した。PAE は薬剤除去後の菌数が 1 log 増殖する時間から, コントロールが 1 log 増殖する時間を引いた値とした。2 ないし 3 回実験を繰り返しその平均値で表した。

7. 形態変化の観察

S. aureus 209P JC, *E. coli* K-12, *P. aeruginosa* PAO1 を HIB 中で対数増殖期中期まで培養した。薬剤を含む HIA フィルム寒天にこれらの菌を接種し 37℃, 3 時間培養後, 微分干渉顕微鏡 (ニコン) で各菌の形態観察を行った。

8. マウス実験感染に対する治療効果

感染実験には Std: ddy マウス (日本エスエルシー) 4 週齢, 体重 18~20 g を用いた。感染菌はグラム陽性菌 3 菌種, グラム陰性菌 5 菌種 8 菌株を用いた。MEPM はヒトの腎に存在する DHP-I に安定である⁵⁾ことから臨床において単剤投与されているが, マウスの腎由来の DHP-I に対してはヒト由来の DHP-I より不安定であることが報告されている⁶⁾。このことからマウス感染実験では MEPM の臨床効果を予測するため DHP-I 阻害薬である cilastatin を 1:1 で MEPM に併用しマウスに投与した。

1) 腹腔内感染モデル

感染菌は *S. aureus* Smith, *E. coli* KC-14, *K. pneumoniae* KC-1, *S. marcescens* T-55, *A. calcoaceticus* Ac-54,

Table 2. Antibacterial spectrum of doripenem against gram-negative bacteria

Organism	MIC (µg/mL)					
	DRPM	IPM	PAPM	MEPM	CAZ	CPR
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> KP-1 **	0.013	0.05	0.025	0.006	0.025	0.025
<i>Neisseria meningitidis</i> KP-1 **	0.025	0.05	0.05	0.006	0.025	0.013
<i>Escherichia coli</i> NIH JC-2	0.025	0.1	0.1	0.013	0.2	0.025
<i>Escherichia coli</i> NIH	0.025	0.2	0.2	0.025	0.1	0.025
<i>Escherichia coli</i> K-12	0.05	0.2	0.2	0.013	0.05	0.013
<i>Escherichia coli</i> KC-14	0.025	0.1	0.1	0.013	0.1	0.025
<i>Shigella dysenteriae</i> EW-7	0.05	0.05	0.05	0.013	0.2	0.05
<i>Shigella flexneri</i> 2a EW-10	0.05	0.2	0.2	0.025	0.2	0.025
<i>Shigella boydii</i> EW-28	0.025	0.05	0.2	0.006	0.2	0.013
<i>Shigella sonnei</i> EW-33	0.05	0.1	0.2	0.025	0.1	0.05
<i>Salmonella typhi</i> T-287	0.05	0.05	0.1	0.006	0.05	0.013
<i>Salmonella typhi</i> O-901	0.025	0.05	0.1	0.006	0.025	0.025
<i>Salmonella paratyphi</i> A	0.05	0.2	0.2	0.025	0.1	0.025
<i>Salmonella paratyphi</i> B	0.1	0.2	0.2	0.025	0.05	0.025
<i>Salmonella enteritidis</i> KP-1	0.05	0.1	0.2	0.013	0.1	0.05
<i>Citrobacter freundii</i> NIH 10018-68	0.1	0.39	0.2	0.025	0.39	0.013
<i>Klebsiella pneumoniae</i> KC-1	0.025	0.1	0.1	0.05	0.05	0.025
<i>Klebsiella pneumoniae</i> NCTC9632	0.1	0.39	0.39	0.05	0.1	0.025
<i>Enterobacter cloacae</i> NCTC9394	0.05	0.2	0.39	0.025	0.2	0.05
<i>Enterobacter aerogenes</i> NCTC10006	0.05	0.2	0.39	0.025	0.2	0.1
<i>Hafnia alvei</i> NCTC9540	0.025	0.1	0.39	0.025	1.56	0.1
<i>Serratia marcescens</i> IFO3736	0.1	0.78	0.78	0.05	0.2	0.05
<i>Serratia marcescens</i> T-55	0.1	0.2	0.39	0.05	0.1	0.025
<i>Proteus mirabilis</i> 1287	0.1	0.78	0.78	0.1	0.1	0.025
<i>Proteus vulgaris</i> OX-19	0.1	0.78	0.78	0.025	0.05	0.05
<i>Providencia rettgeri</i> NIH96	0.1	0.78	0.78	0.05	0.025	0.013
<i>Providencia inconstans</i> NIH118	0.1	0.18	0.78	0.1	0.05	0.013
<i>Morganella morganii</i> Kono	0.1	0.78	0.39	0.05	0.05	0.025
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC10211 *	0.2	1.56	0.39	0.05	0.05	0.025
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC10490	0.1	0.78	0.78	0.1	0.39	0.78
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IAM1095	0.05	0.39	0.78	0.05	0.2	0.39
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> No.12	0.78	1.56	3.13	0.78	1.56	3.13
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NC-5	1.56	12.5	12.5	0.78	0.39	0.78
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> E-2	1.56	1.56	12.5	1.56	3.13	6.25
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> K-13	1.56	1.56	12.5	1.56	3.13	12.5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> KA-5	0.39	0.78	6.25	0.2	50	100
<i>Pseudomonas cepacia</i> ATCC25416	0.013	0.013	0.013	0.013	6.25	0.78
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> Ac-54	0.1	0.2	0.2	0.2	1.56	3.13
<i>Alcaligenes faecalis</i> IAM1015	0.05	0.025	0.025	0.1	12.5	0.78
<i>Alcaligenes faecalis</i> IFO1311	0.013	0.025	0.013	0.025	0.78	0.1

Inoculum size was one loopful of 10⁶ CFU/mL.

MICs were determined by the agar dilution method using Mueller-Hinton agar.

* Supplemented with 5% Bact Fildes Enrichment.

** Gonococcus medium (Chocolate agar)

P. aeruginosa E-2, *P. aeruginosa* SR4967 (CAZ 耐性菌) はムチン(3% : 和光純薬)に懸濁し, *S. pyogenes* C-203, *S. pneumoniae* Type III は HIB に懸濁し, それらの 0.5 mL を雄マウスの腹腔内に接種した。薬剤は菌接種 2 時間後に皮下投与した。1 群 10 匹のマウスを使用し, 感染 7 日後の生存率から Probit 法で 50% 有効量 (ED₅₀) ならびに信頼限界値 (95%) を求めた。

2) 肺感染モデル

K. pneumoniae B-54 を滅菌生理食塩液(大塚製薬)に懸

濁し, 雄マウス(1 群 8 匹)に Sodium pentobarbita[Nembutal: Abbott) 麻酔下で 6 × 10³ CFU/mouse の菌量で経鼻接種し感染を惹起させた。治療は感染 4 および 6 時間後に薬剤を皮下投与した。感染 24 時間後に無菌的に摘出した肺に HIB を加えホモジナイズし Heart infusion agar (HIA : ニッスイ)を用いて 1 匹ずつの肺の定量培養を行い, 肺 1 g 当たりの生菌数を測定し, 各個体の平均値として算出した。

Table 3. Antibacterial activity of doripenem against clinical isolates of gram-positive bacteria

Organism (No. of strains)	Antibiotics	MIC ($\mu\text{g/mL}$)		
		Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Staphylococcus aureus</i> (88) (methicillin-susceptible: MSSA)	DRPM	0.025-0.2	0.05	0.1
	IPM	0.013-0.05	0.025	0.025
	PAPM	0.013-0.1	0.05	0.05
	MEPM	0.025-0.39	0.1	0.2
	CAZ	6.25-50	12.5	25
	CPR	0.2-6.25	0.78	1.56
	FMOX	0.2-0.78	0.39	0.78
	DMPPC	0.39-6.25	1.56	3.13
<i>Staphylococcus aureus</i> (44) (methicillin-resistant: MRSA)	DRPM	0.05-25	3.13	25
	IPM	0.025-100	1.56	50
	PAPM	0.05-100	3.13	50
	MEPM	0.2-50	6.25	50
	CAZ	6.25- > 100	> 100	> 100
	CPR	0.78-100	25	100
	FMOX	1.56-100	6.25	50
	DMPPC	0.78- > 100	12.5	> 100
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (75)	DRPM	0.025-50	0.39	25
	IPM	0.013-50	0.1	100
	PAPM	0.013-100	0.2	100
	MEPM	0.05-100	0.78	50
	CAZ	3.13- > 100	6.25	> 100
	CPR	0.2- > 100	6.25	> 100
	FMOX	0.2- > 100	3.13	100
	DMPPC	3.13- > 100	3.13	> 100
<i>Streptococcus pyogenes</i> * (27)	DRPM	0.006-0.013	0.006	0.006
	IPM	0.006	0.006	0.006
	PAPM	0.006	0.006	0.006
	MEPM	0.006-0.013	0.006	0.013
	CAZ	0.1-0.2	0.1	0.2
	CPR	0.013-0.025	0.013	0.013
	FMOX	0.2-0.39	0.2	0.39
	<i>Streptococcus pneumoniae</i> * (30)	DRPM	0.006-0.025	0.006
IPM		0.006-0.013	0.006	0.013
PAPM		0.006-0.025	0.006	0.006
MEPM		0.013-0.1	0.013	0.025
CAZ		0.2-6.25	0.2	1.56
CPR		0.013-1.56	0.05	0.39
FMOX		0.1-1.56	0.2	0.78
<i>Streptococcus agalactiae</i> * (24)		DRPM	0.013-0.025	0.025
	IPM	0.013-0.025	0.013	0.013
	PAPM	0.013-0.025	0.013	0.013
	MEPM	0.025-0.05	0.05	0.05
	CAZ	0.39-0.78	0.78	0.78
	CPR	0.05-0.1	0.05	0.05
	FMOX	0.39-1.56	0.39	0.78
	<i>Enterococcus faecalis</i> (34)	DRPM	1.56-12.5	6.25
IPM		0.39-1.56	0.78	1.56
PAPM		0.39-1.56	1.56	1.56
MEPM		1.56-25	6.25	12.5
CAZ		100- > 100	> 100	> 100
CPR		1.56- > 100	100	> 100
FMOX		12.5- > 100	> 100	> 100

(Continue)

Organism (No. of strains)	Antibiotics	MIC ($\mu\text{g/mL}$)		
		Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Enterococcus faecium</i> (20)	DRPM	0.39-50	25	50
	IPM	0.2-100	6.25	12.5
	PAPM	0.39- > 100	3.13	25
	MEPM	0.78- > 100	25	50
	CAZ	25- > 100	> 100	> 100
	CPR	0.78- > 100	> 100	> 100
	FMOX	6.25- > 100	50	100
<i>Enterococcus avium</i> (14)	DRPM	3.13-100	6.25	25
	IPM	0.78-100	1.56	6.25
	PAPM	1.56-100	3.13	12.5
	MEPM	3.13- > 100	12.5	25
	CAZ	50- > 100	> 100	> 100
	CPR	6.25- > 100	50	> 100
	FMOX	25- > 100	> 100	100

Inoculum size was one loopful of 10^6 CFU/mL.

MICs were determined by the agar dilution method using Mueller-Hinton agar.

* Supplemented with 10% horse blood.

3) 尿路感染モデル

E. coli 444 による尿路感染モデルの作成はすでに報告した方法⁷⁾に従って 8×10^5 CFU/mouse の菌量を雌マウスに接種して感染を惹起させた。薬剤は菌接種 4 および 6 時間後に皮下投与を行った。1 群 10 匹のマウスを用い感染 24 時間後に両腎を無菌的に摘出し HIB を加えてホモジナイズした後、ドリガルスキー改良培地(ニッスイ)を用いて 1 匹ずつの腎の定量培養を行い、腎重量 1 g 当たりの生菌数を測定し、各個体の平均値として算出した。

II. 実験結果

1. 抗菌スペクトル

当教室保存のグラム陽性および陰性の標準株に対する DRPM の抗菌スペクトルを Tables 1, 2 に示した。

DRPM はグラム陽性および陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトルを示し、グラム陽性菌に対しては *E. faecalis* を除く 8 菌種に $0.006 \sim 0.1 \mu\text{g/mL}$ の MIC 値を示し、IPM および PAPM より劣るものの MEPM および他のセフェム系薬に比べて優れた抗菌力を示した。また、グラム陰性菌に対し本薬剤の抗菌力は *P. aeruginosa* を除き $0.013 \sim 0.2 \mu\text{g/mL}$ と良好な MIC 値を示し、MEPM および CPR より劣るものの IPM や PAPM に比べて優れた抗菌力を示した。*P. aeruginosa* を含むブドウ糖非発酵菌に対する DRPM の抗菌力は MEPM とほぼ同程度であり試験薬剤の中で最も強かった。

2. 臨床分離株に対する抗菌力

臨床分離株に対する DRPM ならびに対照薬剤の抗菌力を Tables 3, 4 に示した。

DMPPC 感性 *S. aureus*(MSSA: 88 株)に対する DRPM の MIC₉₀ は $0.1 \mu\text{g/mL}$ を示し、MEPM に比べて 2 倍、他のセフェム系薬に比べて 8~250 倍強い抗菌力を示したが IPM や PAPM に比べて 1/2~1/4 の活性であった。

DMPPC 耐性の *S. aureus* (MRSA: 44 株) および *S. epidermidis* (75 株) に対する DRPM の抗菌力は対照薬と同様に弱かった。*S. pyogenes* (27 株), *S. pneumoniae* (30 株), *S. agalactiae* (24 株) に対する DRPM の MIC₉₀ はそれぞれ $0.006 \mu\text{g/mL}$, $0.013 \mu\text{g/mL}$ および $0.025 \mu\text{g/mL}$ と他のカルバペネム系薬と同様良好な抗菌力を示し、セフェム系薬より強かった。セフェム系薬のほとんどが抗菌力を示さない *E. faecalis* (34 株) に対し DRPM は $6.25 \mu\text{g/mL}$ の MIC₉₀ を示し、MEPM より強かったが IPM や PAPM (MIC₉₀: $1.56 \mu\text{g/mL}$) より弱かった。*E. faecium* (20 株), *E. avium* (14 株) に対し DRPM の抗菌力は対照薬同様弱かった。*E. coli* (80 株), *K. pneumoniae* (54 株) の MIC₉₀ は $0.1 \mu\text{g/mL}$ および $0.2 \mu\text{g/mL}$ であり、DRPM の抗菌力は MEPM に比べてやや劣るものの IPM およびセフェム系薬よりもやや強かった。*C. freundii* (27 株), *E. cloacae* (26 株), *E. aerogenes* (27 株) に対する DRPM の MIC₉₀ はそれぞれ $0.1 \mu\text{g/mL}$, $0.2 \mu\text{g/mL}$ および $0.2 \mu\text{g/mL}$ を示し、MEPM と同程度で IPM や CAZ に比べて強い抗菌活性を示した。*S. marcescens* (78 株) に対する DRPM の MIC₉₀ は $6.25 \mu\text{g/mL}$ とセフェム系薬に比べて強く、他のカルバペネム系薬と同程度の抗菌力を示した。*P. mirabilis* (27 株), *P. vulgaris* (39 株), *M. morgani* (26 株), *P. rettgeri* (15 株) に対し DRPM の抗菌力は $0.39 \sim 0.78 \mu\text{g/mL}$ の MIC₉₀ を示し、MEPM に比べて若干弱かったが IPM およびセフェム系薬に比べて優れていた。*M. catarrhalis* (32 株) に対する DRPM の MIC₉₀ は $0.025 \mu\text{g/mL}$ と MEPM より弱いものの IPM およびセフェム系薬に比べて強い抗菌力を示した。*N. gonorrhoeae* (15 株) に対し DRPM の MIC₉₀ は $0.05 \mu\text{g/mL}$ と他の対照薬と同様に良好な抗菌力を示した。*H. influenzae* (28 株) に対し DRPM (MIC₉₀: $0.39 \mu\text{g/mL}$) は

Table 4. Antibacterial activity of doripenem against clinical isolates of gram-negative bacteria

Organism (No. of strains)	Antibiotics	MIC ($\mu\text{g/mL}$)		
		Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Escherichia coli</i> (80)	DRPM	0.025-0.39	0.05	0.1
	IPM	0.05-0.78	0.2	0.39
	PAPM	0.1-0.78	0.2	0.39
	MEPM	0.013-0.1	0.025	0.05
	CAZ	0.05-3.13	0.1	0.39
	CPR	0.025-0.2	0.05	0.1
<i>Citrobacter freundii</i> (27)	DRPM	0.025-0.1	0.05	0.1
	IPM	0.1-0.39	0.2	0.39
	PAPM	0.1-0.78	0.2	0.39
	MEPM	0.025-0.1	0.025	0.05
	CAZ	0.2- > 100	0.39	> 100
	CPR	0.025-12.5	0.05	0.78
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (54)	DRPM	0.025-0.2	0.1	0.2
	IPM	0.1-1.56	0.39	0.78
	PAPM	0.1-1.56	0.39	0.78
	MEPM	0.025-0.2	0.05	0.1
	CAZ	0.025-0.78	0.1	0.39
	CPR	0.025-1.56	0.05	0.2
<i>Enterobacter cloacae</i> (26)	DRPM	0.025-0.78	0.05	0.2
	IPM	0.1-1.56	0.2	0.78
	PAPM	0.1-3.13	0.2	0.78
	MEPM	0.013-0.78	0.05	0.2
	CAZ	0.1- > 100	0.2	100
	CPR	0.025-6.25	0.05	3.13
<i>Enterobacter aerogenes</i> (27)	DRPM	0.025-0.78	0.1	0.2
	IPM	0.1-1.56	0.39	0.78
	PAPM	0.1-1.56	0.39	0.39
	MEPM	0.013-0.39	0.05	0.1
	CAZ	0.025-50	0.2	25
	CPR	0.05-1.56	0.1	0.78
<i>Serratia marcescens</i> (78)	DRPM	0.025- > 100	0.39	6.25
	IPM	0.1- > 100	0.78	6.25
	PAPM	0.025- > 100	0.78	6.25
	MEPM	0.025- > 100	0.78	12.5
	CAZ	0.025- > 100	1.56	50
	CPR	0.025- > 100	0.78	25
<i>Proteus mirabilis</i> (27)	DRPM	0.1-0.78	0.39	0.39
	IPM	0.78-6.25	3.13	3.13
	PAPM	0.78-6.25	3.13	3.13
	MEPM	0.1-0.39	0.2	0.2
	CAZ	0.05-0.2	0.05	0.2
	CPR	0.05-0.78	0.1	0.2
<i>Proteus vulgaris</i> (39)	DRPM	0.05-1.56	0.39	0.78
	IPM	0.2-6.25	1.56	3.13
	PAPM	0.1-3.13	1.56	3.13
	MEPM	0.013-0.39	0.1	0.2
	CAZ	0.05-3.13	0.1	0.2
	CPR	0.05-12.5	0.2	1.56

(Continue)

Organism (No. of strains)	Antibiotics	MIC ($\mu\text{g/mL}$)		
		Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Morganella morganii</i> (26)	DRPM	0.1-0.78	0.39	0.78
	IPM	0.78-6.25	1.56	3.13
	PAPM	0.78-3.13	1.56	3.13
	MEPM	0.05-0.39	0.1	0.39
	CAZ	0.1-100	1.56	100
	CPR	0.025-1.56	0.05	1.56
<i>Providencia rettgeri</i> (15)	DRPM	0.05-1.56	0.1	0.39
	IPM	0.39-3.13	1.56	3.13
	PAPM	0.2-3.13	0.78	1.56
	MEPM	0.05-0.39	0.05	0.1
	CAZ	0.025-3.13	0.1	1.56
	CPR	0.013-3.13	0.05	1.56
<i>Moraxella catarrhalis</i> * (32)	DRPM	0.013-0.025	0.025	0.025
	IPM	0.013-0.1	0.05	0.1
	PAPM	0.006-0.05	0.025	0.05
	MEPM	0.006-0.013	0.006	0.006
	CAZ	0.013-0.39	0.1	0.2
	CPR	0.05-3.13	0.78	1.56
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> ** (15)	DRPM	0.013-0.1	0.05	0.05
	IPM	0.05-0.2	0.1	0.1
	PAPM	0.05-0.2	0.1	0.1
	MEPM	0.006-0.025	0.013	0.025
	CAZ	0.025-0.2	0.05	0.1
	CPR	0.013-0.05	0.025	0.05
<i>Haemophilus influenzae</i> *** (28)	DRPM	0.05-0.39	0.2	0.39
	IPM	0.39-3.13	1.56	3.13
	PAPM	0.39-3.13	1.56	3.13
	MEPM	0.025-0.1	0.05	0.1
	CAZ	0.05-0.2	0.1	0.2
	CPR	0.05-0.1	0.05	0.1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (108)	DRPM	0.1-12.5	0.78	3.13
	IPM	0.39-12.5	1.56	3.13
	PAPM	1.56-50	12.5	12.5
	MEPM	0.1-12.5	0.78	3.13
	CAZ	0.39-25	1.56	12.5
	CPR	1.56- > 100	12.5	25
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> (44)	DRPM	0.1-0.78	0.2	0.39
	IPM	0.05-0.39	0.2	0.2
	PAPM	0.1-0.78	0.2	0.39
	MEPM	0.05-0.78	0.39	0.78
	CAZ	0.78-50	6.25	25
	CPR	0.39-50	3.13	25

Inoculum size was one loopful of 10^8 CFU/mL.

MICs were determined by the agar dilution method using Mueller-Hinton agar.

* Supplemented with 10% horse blood.

** Gonococcus medium (chocolate agar)

*** Supplemented with 5% Bacto Fildes Enrichment.

IPM に比べて強い抗菌力を示したが, MEPM やセフェム系薬に比べてやや弱かった。 *P. aeruginosa* (108 株) に対し DRPM の MIC 値は 0.1 ~ 12.5 $\mu\text{g/mL}$ に分布した。 MIC₅₀ および MIC₉₀ はそれぞれ 0.78 $\mu\text{g/mL}$ および 3.13 $\mu\text{g/mL}$ と MEPM と同程度の優れた抗菌力を示し, CAZ や CPR に比べて 4 ~ 8 倍強かった。 *A. calcoaceticus* (44

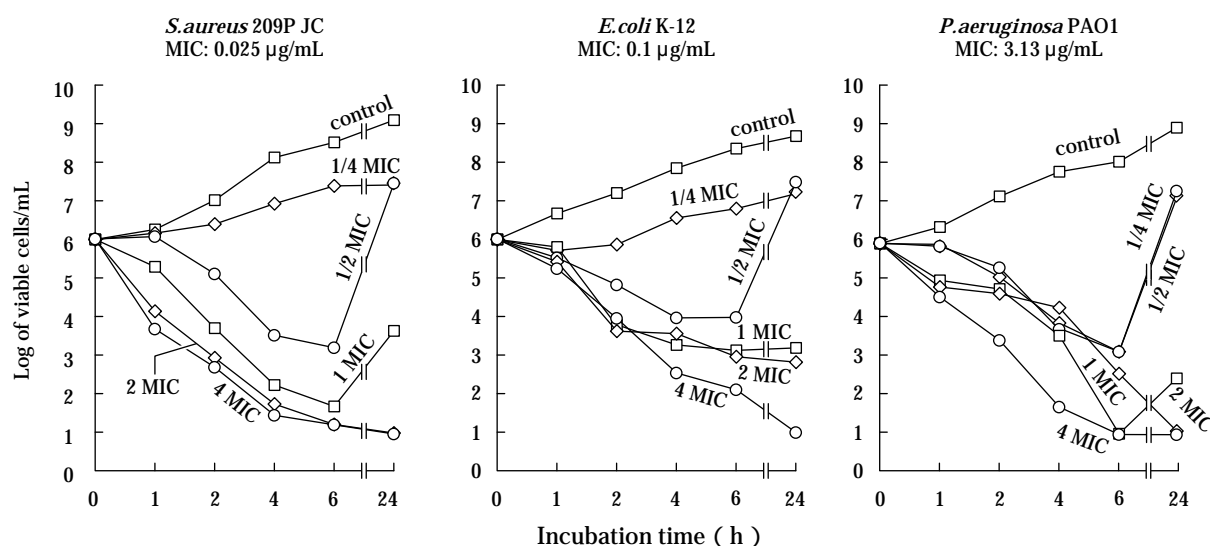
株) に対する DRPM の MIC₉₀ は 0.39 $\mu\text{g/mL}$ であり, 他のカルバペネム系薬と同様セフェム系薬に比べて優れた抗菌力を示した。

3. 抗菌力に及ぼす諸因子の影響

抗菌力に及ぼす培地 pH, 接種菌量および馬血清添加による影響について検討した成績を Table 5 に示した。

Table 5. Influence of pH, horse serum and inoculum size on antibacterial activity of doripenem

Organisms	Antibiotics	MIC ($\mu\text{g/mL}$)										
		pH			serum conc. (%)				Inoculum size (CFU/mL)			
		5.5	7.0	8.5	0	10	25	50	10^5	10^6	10^7	10^8
<i>S. aureus</i> 209-P JC	DRPM	0.025	0.05	0.1	0.05	0.05	0.1	0.1	0.025	0.05	0.05	0.05
	IPM	0.013	0.013	0.025	0.013	0.013	0.025	0.025	0.013	0.013	0.013	0.013
	MEPM	0.05	0.1	0.2	0.1	0.1	0.2	0.2	0.1	0.1	0.1	0.1
<i>E. coli</i> K-12	DRPM	0.025	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
	IPM	0.2	0.2	0.39	0.2	0.2	0.2	0.39	0.2	0.2	0.39	0.39
	MEPM	0.013	0.013	0.013	0.013	0.013	0.013	0.013	0.013	0.013	0.013	0.013
<i>P. aeruginosa</i> PAO1	DRPM	0.78	1.56	1.56	1.56	1.56	3.13	6.25	1.56	1.56	1.56	1.56
	IPM	6.25	6.25	12.5	6.25	6.25	6.25	12.5	3.13	6.25	6.25	12.5
	MEPM	0.78	1.56	3.13	1.56	1.56	3.13	6.25	1.56	1.56	3.13	3.13

Fig. 1. Killing curve of doripenem against *S. aureus* 209P JC, *E. coli* K-12, and *P. aeruginosa* PAO1.

DRPM の培地 pH (pH 5.5, 7.0, 8.5) による抗菌力への影響は *S. aureus* 209P JC において酸性側で抗菌力が上昇し、アルカリ側で低下する傾向を示した。グラム陰性菌ではほとんど影響を受けず、これらの結果は対照薬と同様であった。DRPM はいずれの菌株に対し馬血清添加 (10%, 25%, 50%) および接種菌量 (10^5 , 10^6 , 10^7 , 10^8 CFU/mL) の影響を対照薬同様ほとんど受けなかった。

4. 殺菌効果

1) 対数増殖期における殺菌効果

DRPM の *S. aureus* 209P JC, *E. coli* K-12 および *P. aeruginosa* PAO1 に対する殺菌効果を 1/4, 1/2, 1, 2, 4 MIC 濃度で検討し、その成績を Fig. 1 に記載した。DRPM は試験したいずれの菌株に対しても作用濃度に応じた生菌数の減少が観察され、1 MIC の濃度以上で *S. aureus* および *E. coli* では作用 2 時間後、*P. aeruginosa* では作用 4 時間後に 1/1,000 以下の生菌数の減少が認められた。

2) 対数増殖期中期および定常期初期における殺菌効果

E. coli K-12 および *P. aeruginosa* PAO1 の対数増殖期中期 (10^7 CFU/mL) および定常期初期 (10^8 CFU/mL) の菌に対する DRPM 4 および 8 MIC 作用時の殺菌効果を CAZ と比較しその成績を Figs. 2, 3 に記載した。

対数増殖期中期の DRPM の殺菌効果は、試験したいずれの菌種においても CAZ と同様の殺菌作用が観察された。一方、定常期初期の *E. coli* に対し DRPM は 4 MIC で静菌的であったが (Fig. 2), 8 MIC 作用では Fig. 3 に示すように殺菌的に作用し 6 時間後でコントロールに比べて 1/500 ~ 1/1,000 の生菌数の減少が認められ、対数増殖期中期と同様強い殺菌効果を示した。しかし、CAZ は *E. coli* に対して 2 ~ 6 時間作用させた時に 1/10 の生菌数の減少にとどまった。定常期初期の *P. aeruginosa* に対して DRPM は 4 および 8 MIC いずれの濃度でも殺菌的に作用したのに対し、CAZ は静菌的であった。

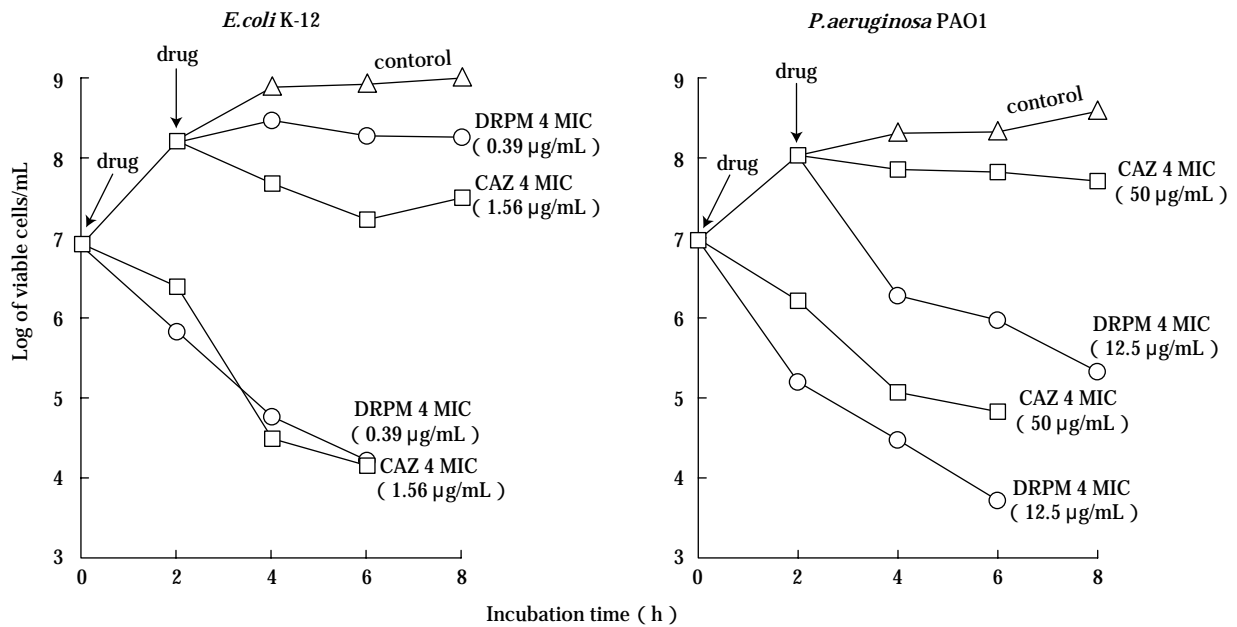


Fig. 2. Killing curve of doripenem against *E. coli* K-12 and *P. aeruginosa* PAO1 in late logarithmic and stationary phases.

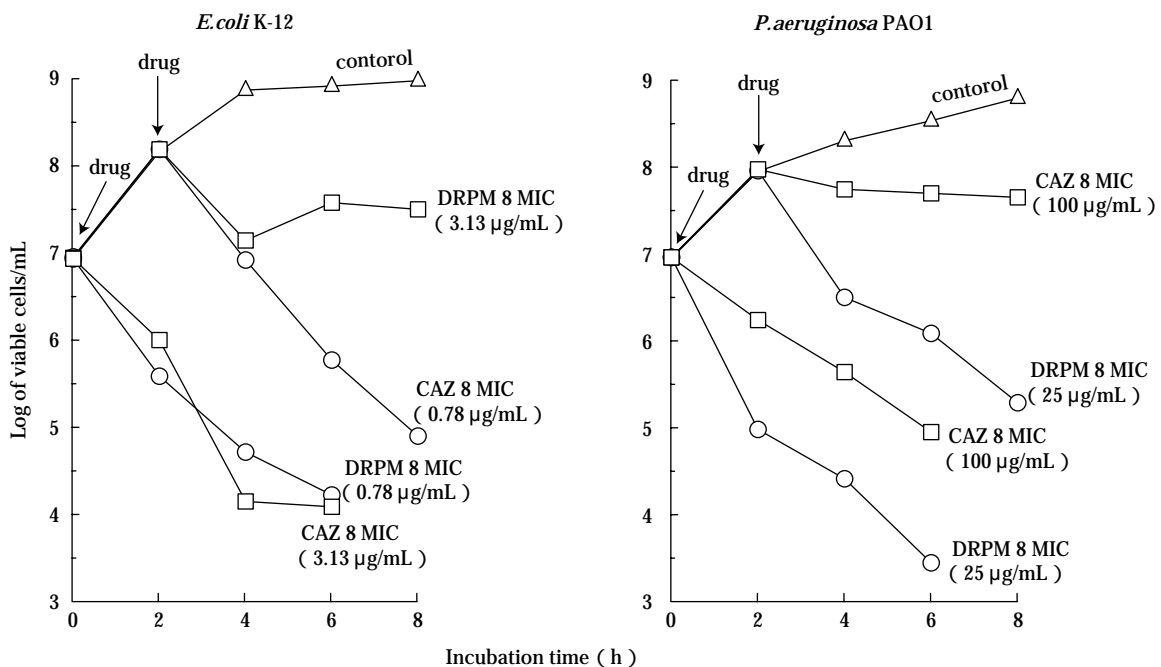


Fig. 3. Killing curve of doripenem against *E. coli* K-12 and *P. aeruginosa* PAO1 in late logarithmic and stationary phases.

5. *In vitro* PAE

DRPM, IPM および CAZ を 2 MIC の濃度で作用した場合の PAE の成績を Table 6 に記載した。

DRPM は *P. aeruginosa* PAO1 に対して 2 時間の PAE を示し, IPM (PAE: 2.3 時間) と比べると若干短かった。一方, CAZ は 0.2 時間と短い PAE しか示さなかった。*E. coli* K-12 に対する PAE はいずれの薬剤も 0.3 ~ 0.5 時間と短かった。

6. 形態変化

S. aureus 209P JC に DRPM を 0.013 µg/mL (1/4 MIC) 作用させた場合, コントロールと同様の形態を示したが, 0.05 µg/mL (1 MIC) 以上の濃度では一部溶菌像が観察された (Fig. 4)。

E. coli K-12 では 0.013 µg/mL (1/4 MIC) ではほとんどの菌が膨化し球形化している像が観察された。0.025 µg/mL (1/2 MIC) および 0.05 µg/mL (1 MIC) では空胞化を

Table 6. *In vitro* postantibiotic effect of doripenem

Organism	PAE (h)		
	DRPM	IPM	CAZ
<i>E. coli</i> K-12	0.3 (0.2 µg/mL)*	0.4 (1.56 µg/mL)*	0.5 (0.78 µg/mL)*
<i>P. aeruginosa</i> PAO1	2.0 (6.25 µg/mL)*	2.3 (25 µg/mL)*	0.2 (25 µg/mL)*

PAE: postantibiotic effect.

Treatment: 2 MIC, 1 h.

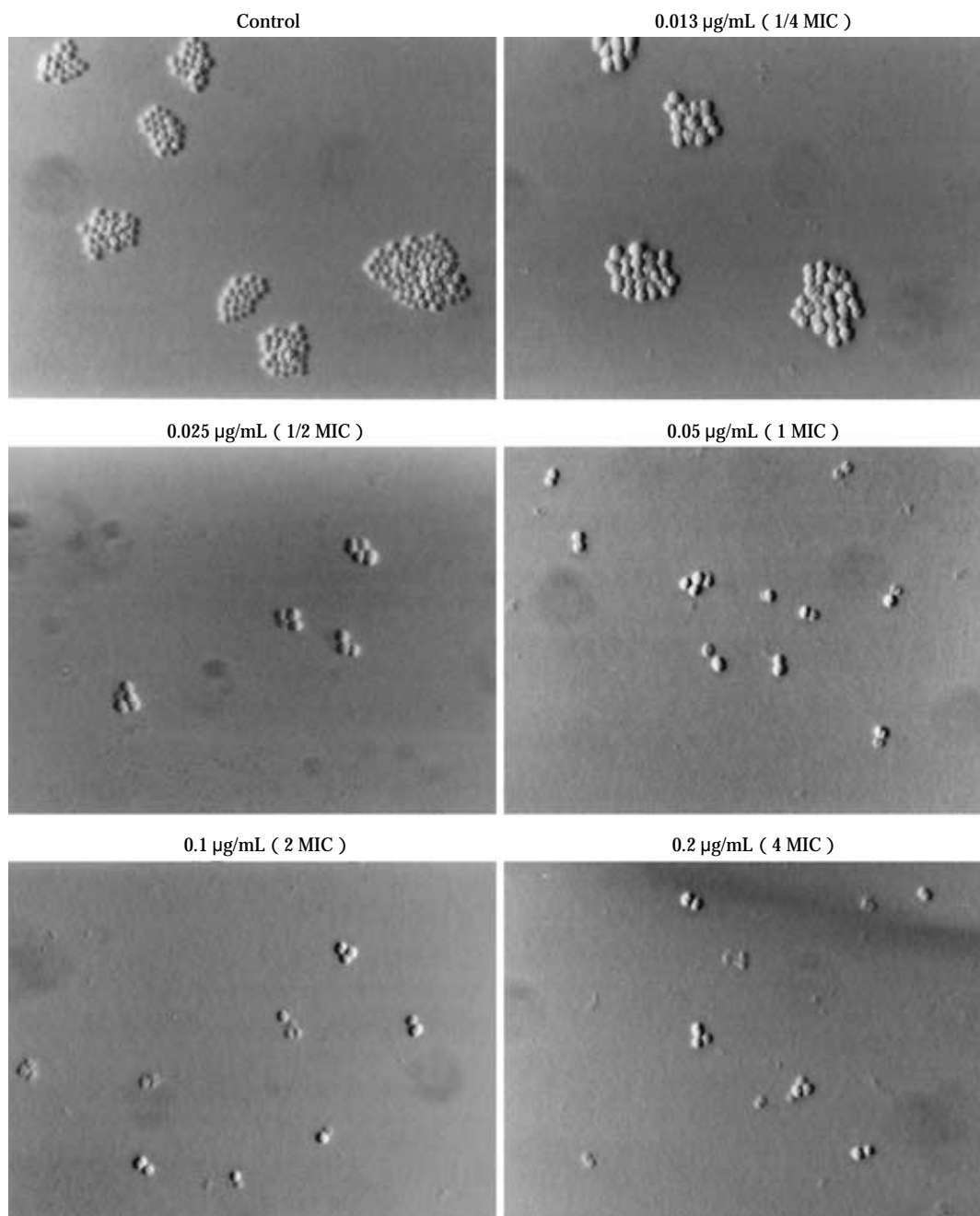
* 2 MIC.

形成した不定形の細胞が観察され, 0.1 µg/mL (2 MIC) 以上の濃度では一部溶菌像も観察された (Fig. 5)。 *P. aeruginosa* PAO1 では 0.39 µg/mL (1/4 MIC) および 0.78 µg/mL (1/2 MIC) の濃度で菌体はフィラメント化し, 3.13 µg/mL 以上の濃度 (2 MIC 以上) ではフィラメント化の中央に球状のバルジ形成が観察された。 6.25 µg/mL (4 MIC) では溶菌像も観察された (Fig. 6)。

7. マウス実験感染に対する治療効果

1) マウス腹腔内感染に対する治療効果

グラム陽性菌 3 菌種, グラム陰性菌 5 菌種 6 菌株に対する治療効果を Table 7 に示した。

Fig. 4. Differential interference contrast micrographs of *S. aureus* 209P JC exposed to DRPM for 3 h.

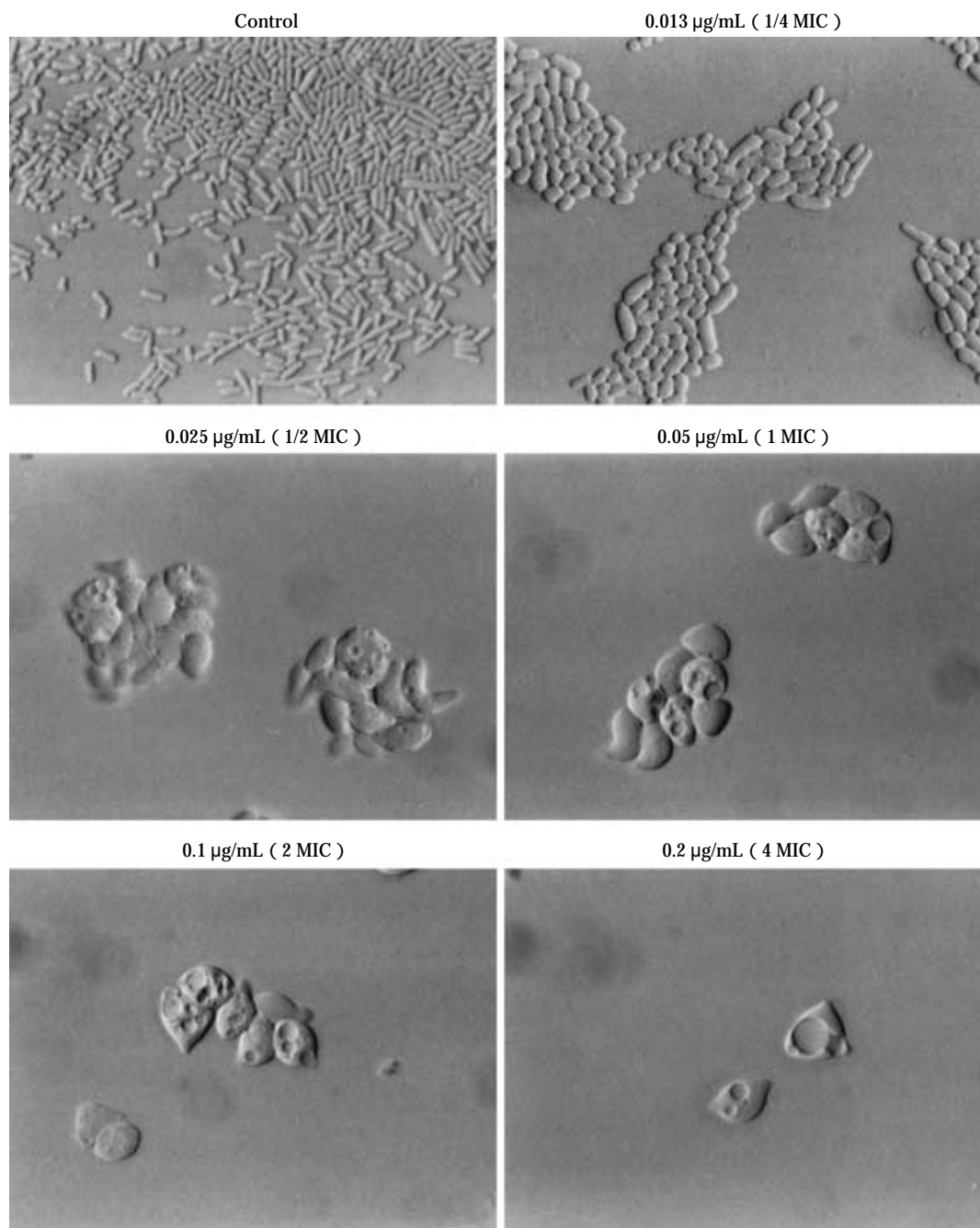


Fig. 5. Differential interference contrast micrographs of *E. coli* K-12 exposed to DRPM for 3 h.

S. aureus Smith に対し DRPM の ED_{50} 値は 0.0033 mg/mouse を示し, IPM/CS より劣るものの MEPM/CS, CAZ および CPR より優れていた。 *S. pyogenes* C-203 に対する DRPM の ED_{50} 値は 0.0069 mg/mouse を示し, CAZ に比べて優れていたが, IPM/CS, MEPM/CS および CPR より劣っていた。 *S. pneumoniae* Type III に対する DRPM の ED_{50} 値は 0.021 mg/mouse を示し, MEPM/CS および CAZ に比べて優れていたが, IPM/CS および CPR に比べて劣っていた。 *E. coli* KC-14 に対する DRPM の ED_{50} 値は 0.0081 mg/mouse を示し, MEPM/CS, CAZ および CPR と同等の治療効果を示し, その効果は IPM/

CS に比べて優れていた。 *K. pneumoniae* KC-1 に対し DRPM は 0.12 mg/mouse の ED_{50} 値を示し IPM/CS および MEPM/CS とほぼ同程度の治療効果であったが, CAZ および CPR より劣っていた。

S. marcescens T-55 に対する DRPM の ED_{50} 値は 0.021 mg/mouse と, CAZ および CPR に比べて $1/14 \sim 1/35$, MEPM/CS より $1/2$ 程度劣っていたが IPM/CS より約 4 倍優れた治療効果であった。

A. calcoaceticus Ac-54 および *P. aeruginosa* E-2 に対し DRPM の ED_{50} 値はそれぞれ 0.023 mg/mouse および 0.0065 mg/mouse と良好な治療効果を示した。本薬剤の

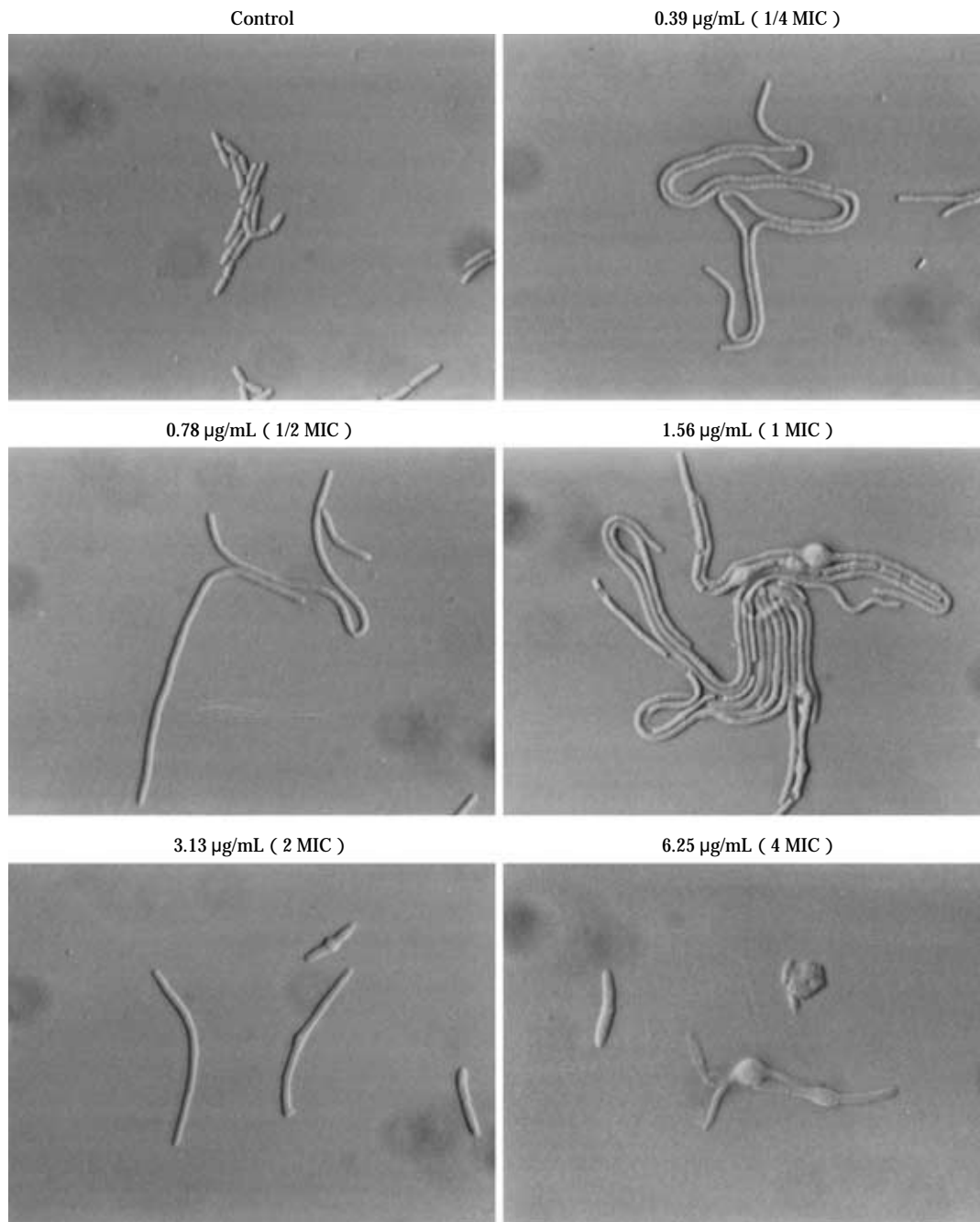


Fig. 6. Differential interference contrast micrographs of *P. aeruginosa* PAO1 exposed to DRPM for 3 h.

治療効果は IPM/CS と同程度，MEPM/CS に比べてやや優れ，セフェム系薬に比べて明らかに優れていた。CAZ および CPR に耐性を示す *P. aeruginosa* SR4967 に対し DRPM の ED₅₀ 値は 0.036 mg/mouse と IPM/CS や MEPM/CS と同程度の治療効果を示し，セフェム系薬が無効の耐性菌にも有効性を発揮した。

2) マウス肺感染に対する治療効果

DRPM は投与量に依存して *K. pneumoniae* の肺内生菌数の減少が認められ，0.2 mg/mouse の投与量では 8.7×10^2 CFU/g と薬剤非投与群（感染 24 時間後に 1.3×10^7 CFU/g）に比べて $1/10^4$ 以下に減少していた。本薬剤

の治療効果はセフェム系薬に比べて劣っていた。カルバペネム系薬間の比較では IPM/CS に比べて強く MEPM/CS に比べてやや弱い成績であった（Fig. 7）。

3) マウス尿路感染に対する治療効果

DRPM 投与群の *E. coli* の腎内生菌数は投与量に依存して減少する傾向を示し，0.2 mg/mouse 投与において 3.2×10^4 CFU/g と薬剤非投与群（感染 24 時間後に 6.3×10^7 CFU/g）に比べて明らかに腎内生菌数の減少が認められ，強い除菌効果が観察された。またその効果はセフェム系薬に比べて劣っていた。カルバペネム系薬間の比較では IPM/CS に比べて強く MEPM/CS に比べてやや弱

Table 7. Therapeutic efficacy of doripenem against systemic infection in mice

Organism	Challenge dose (CFU/mouse)	Mucin	Antibiotics	MIC ($\mu\text{g/mL}$)	ED ₅₀ (mg/mouse)	95% confidence limit
<i>S. aureus</i> Smith	2.0×10^6 (44LD ₅₀)	+	DRPM	0.05	0.0033	0.0025-0.0043
			IPM/CS	0.013	0.00069	0.00053-0.00090
			MEPM/CS	0.1	0.0085	0.0065-0.0012
			CAZ	6.25	0.11	0.086-0.16
			CPR	0.78	0.0097	0.0074-0.013
<i>S. pyogenes</i> C-203	8.0×10^2 (285LD ₅₀)	-	DRPM	0.006	0.0069	0.005-0.011
			IPM/CS	0.006	0.0037	0.0027-0.0053
			MEPM/CS	0.013	0.0035	0.027-0.048
			CAZ	0.2	0.049	0.034-0.071
			CPR	0.006	0.0032	0.0022-0.043
<i>S. pneumoniae</i> Type III	2.6×10^2 (93LD ₅₀)	-	DRPM	0.013	0.021	0.016-0.032
			IPM/CS	0.006	0.0057	0.0043-0.011
			MEPM/CS	0.025	0.049	0.037-0.078
			CAZ	0.39	0.96	0.67-1.90
			CPR	0.025	0.012	Not calculated
<i>E. coli</i> KC-14	2.2×10^6 (20LD ₅₀)	+	DRPM	0.025	0.0081	0.0062-0.011
			IPM/CS	0.1	0.031	0.015-0.038
			MEPM/CS	0.013	0.0060	0.0037-0.0082
			CAZ	0.1	0.0098	0.0065-0.013
			CPR	0.025	0.0060	0.0042-0.0079
<i>K. pneumoniae</i> KC-1	1.7×10^2 (94LD ₅₀)	-	DRPM	0.025	0.12	0.086-0.19
			IPM/CS	0.1	0.15	0.11-0.24
			MEPM/CS	0.05	0.11	0.081-0.14
			CAZ	0.05	0.052	0.039-0.070
			CPR	0.025	0.020	0.016-0.027
<i>S. marcescens</i> T-55	1.1×10^6 (15LD ₅₀)	+	DRPM	0.1	0.021	0.012-0.042
			IPM/CS	0.2	0.076	0.051-0.13
			MEPM/CS	0.05	0.0097	0.0058-0.015
			CAZ	0.1	0.0015	0.00096-0.0032
			CPR	0.025	0.00060	0.00041-0.00095
<i>A. calcoaceticus</i> Ac-54	8.5×10^6 (9LD ₅₀)	+	DRPM	0.1	0.023	0.016-0.037
			IPM/CS	0.2	0.015	0.0087-0.021
			MEPM/CS	0.2	0.032	0.018-0.052
			CAZ	1.56	0.75	0.44-1.41
			CPR	3.13	0.82	0.48-2.28
<i>P. aeruginosa</i> E-2	2.1×10^5 (111LD ₅₀)	+	DRPM	1.56	0.0065	0.0049-0.0099
			IPM/CS	1.56	0.0082	0.0059-0.012
			MEPM/CS	1.56	0.011	0.0081-0.015
			CAZ	3.13	0.12	0.093-0.19
			CPR	6.25	0.30	0.23-0.41
<i>P. aeruginosa</i> SR4967 (CAZ-resistant strain)	1.1×10^5 (69LD ₅₀)	+	DRPM	3.13	0.036	0.014-0.30
			IPM/CS	3.13	0.024	0.011-0.040
			MEPM/CS	1.56	0.021	0.012-0.032
			CAZ	25	2.00	Not calculated
			CPR	50	> 2.00	Not calculated

Mice were infected intraperitoneally with the test organism in 3% mucin or heart infusion broth.

Antibiotics were administered subcutaneously 2 hours after infection.

MICs were assayed by agar dilution method with one loopful of 10^6 CFU/mL.

い成績であった (Fig. 8)

III. 考 察

DRPM はグラム陽性および陰性菌に対し、同じカルバペネム系薬である IPM や MEPM と同様幅広い抗菌スペ

クトルを示した。

臨床分離株に対する DRPM の抗菌力は MSSA や *Streptococcus* 属等のグラム陽性菌に対し、IPM に比べてやや劣るが、MEPM やセフェム系薬に比べて良好な抗菌活

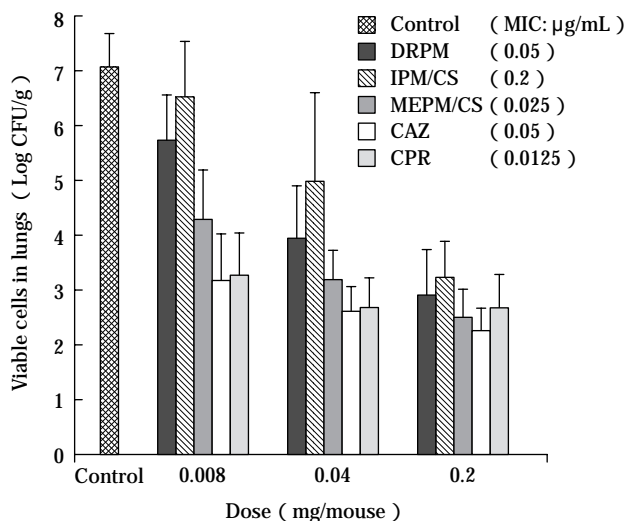


Fig. 7. Therapeutic efficacy of DRPM against respiratory tract infection due to *K. pneumoniae* B-54 in mice.

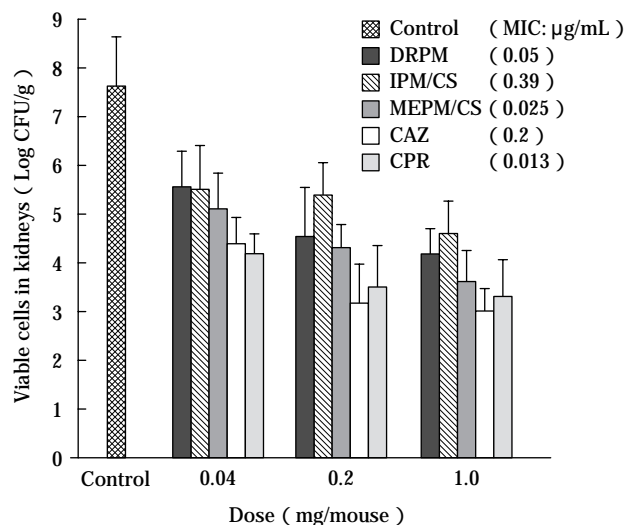


Fig. 8. Therapeutic efficacy of DRPM against urinary tract infection due to *E. coli* 444 in mice.

性を示した。MRSA, *S. epidermidis*, *Enterococcus* 属に対しては対照薬同様弱い抗菌力を示した。グラム陰性菌では, *S. marcescens* および *P. aeruginosa* を除くすべての菌種に対し $0.78 \mu\text{g/mL}$ 以下の MIC_{90} を示し, MEPM に比べて同程度かやや劣るが, IPM に比べて 2~8 倍強い抗菌力を示した。また, *C. freundii*, *E. cloacae*, *E. aerogenes* および *M. morgani* では CAZ に耐性を示す株が存在したが, DRPM はこれらの菌株に対しても感菌株同様に良好な抗菌力を示した。*S. marcescens* に対する DRPM の MIC_{90} は $6.25 \mu\text{g/mL}$ と他のカルバペネム系薬と同様に高い値を示した。*P. aeruginosa* に対する DRPM の抗菌力は CAZ や CPR に比べて優れ, MEPM と IPM に比べて MIC_{90} は同程度, MIC_{50} では IPM に比べて 2 倍強い抗菌活性を示した。

DRPM は作用濃度に応じた強い殺菌作用を示した。DRPM は定常期初期の菌に対しても強い殺菌作用を示し, この作用は CAZ に比べて強いものであった。Satta らは, 定常期初期の *E. coli* を用いて, PBP 1 および 2 を同時に阻害することによって強い殺菌力が観察されること, PBP 3 を同時に阻害することによりさらに強い殺菌力が生じることを報告⁸⁾している。*E. coli* の場合, DRPM は主に PBP 1B, 2, 3^{2,9)}に, CAZ では主に PBP 1A や 3 に強い親和性¹⁰⁾を示したこと, *P. aeruginosa* の場合, DRPM は PBP 1A, 1B, 2, 3 の 4 種の必須 PBP すべてに対して強い親和性^{2,9)}を示すのに対して, CAZ の場合は, PBP 1A と 3 に強い親和性を示したことが報告¹⁰⁾されており, 殺菌力の違いは PBP に対する親和性の違いが一因であることが考えられた。また, 定常期初期の菌に対する CAZ の殺菌作用は *P. aeruginosa* に比べて *E. coli* でやや殺菌的に作用しているが, β ラクタム薬の殺菌作用は薬剤作用時の菌の増殖 phase に依存していることが

報告¹¹⁾されている。薬剤作用時の増殖速度が *P. aeruginosa* に比べて *E. coli* のほうが早かったため, やや殺菌的に作用したと推察された。

多くの β ラクタム薬が PAE を示さない *P. aeruginosa* に対し DRPM は IPM および MEPM^{12,13)}と同様 PAE を示した。

各種感染モデルに対する DRPM の治療効果は *in vitro* 抗菌力試験の結果を反映して良好な治療効果を示した。特に, CAZ 耐性株を含む *P. aeruginosa* 感染に対し DRPM は IPM/CS および MEPM/CS と同程度以上, セフェム系薬に比べて優れた治療効果を示した。また, 実験的マウス肺感染および尿路感染に対し, DRPM, MEPM/CS, IPM/CS および CPR は投与量に応じた除菌効果を示し, *in vitro* 抗菌力を反映した成績であった。一方, CAZ は両感染に対し MIC が同じかやや高いにもかかわらず, DRPM に比べて各投与量において MIC から予想される以上の良好な治療効果を示した。この効果の理由は明確ではないものの, CAZ は組織移行性が良好であるという報告¹⁴⁾もされており, 詳細な解析が必要であると思われる。

微分干渉顕微鏡による形態変化の観察で, DRPM は *E. coli* に対し膨化または球形化を誘導した。これは菌形態形成に重要な酵素である PBP 2 に強い親和性を示す結果^{2,9)}と考えられ, 同様に PBP 2 を主たる標的酵素とする他のカルバペネム MEPM¹⁵⁾や IPM¹⁶⁾と同様の形態変化であった。しかし, A MIC 作用では隔壁合成酵素である PBP 3¹⁵⁾にも親和性を示す MEPM が細胞の不定形化を示し, DRPM とは異なっていた。

一方, *P. aeruginosa* に対しては, MIC 以下の濃度でフィラメント化を誘導し, 2 MIC 以上の濃度ではフィラメントの中央にパルジ形成が観察された。DRPM は *P.*

aeruginosa の PBP 2 とともに PBP 3 に対しても高い親和性^{2,9)}を有しており,形態変化との間に一致がみられた。

以上の結果から DRPM は良好な *in vitro* および *in vivo* 抗菌力を示し,今後の臨床における有用性が期待された。

文 献

- 1) Iso Y, Irie T, Nishino Y, et al: A Novel 1 β -Methylcarbapenem Antibiotics, S-4661 Synthesis and Structure-activity Relationships of 2-(5-Substituted Pyrrolidin-3-ylthio)-1 β -methylcarbapenems. The Journal of Antibiotics 49: 199 ~ 209, 1995
- 2) 藤村享滋,木村美司,吉田 勇,他: Doripenem の *in vitro* 抗菌力。日化療会誌 53:(Suppl 1), 57 ~ 70, 2005
- 3) 村上和久,南出和喜夫,和田浩司,他: メチシリン耐性黄色ブドウ球菌の PCR 法による同定。臨床病理 39: 1325 ~ 1330, 1991
- 4) 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
- 5) Mouton J W, van den Anker J N: Meropenem clinical pharmacokinetics. Clin Pharmacokinetics 28: 275 ~ 286, 1995
- 6) 住田能弘,納田浩司,多田央子,他: Meropenem の各種実験動物における体内動態。Chemotherapy 40 (Suppl 1) 123 ~ 131, 1992
- 7) 尾花芳樹,折笠義則,西野武志,他: *Acinetobacter calcoaceticus* に関する研究。Chemotherapy 30: 996 ~ 1003, 1982
- 8) Satta G, Cornaglia G, Mazzariol A, et al: Target for Bacteriostatic and Bactericidal Activities of β -Lactam Antibiotics against *Escherichia coli* Resides in Different Penicillin-Binding Proteins. Antimicrob Agent Chemother 39: 812 ~ 818, 1995
- 9) 桑原京子,平松啓一: 臨床分離株に対する doripenem の抗菌力。日化療会誌 53:(Suppl 1) 17 ~ 23, 2005
- 10) 小柏美恵子,井上松久,三橋 進: Ceftazidime (SN 401)に関する細菌学的検討。Chemotherapy 31(Suppl 3) 1 ~ 16, 1992
- 11) Toumanen E: Phenotypic: The search for β -lactam antibiotics that kill nongrowing bacteria. Rev Infect Dis (Suppl 8) S279 ~ S291, 1986
- 12) Bustamante C I, Drusano G L, Tatem B A: Postantibiotic effect of imipenem on *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother 26: 678 ~ 682, 1984
- 13) 谷尾知治,深澤万左友: Meropenem の Postantibiotic effect について。Chemotherapy 40 (Suppl 1) 103 ~ 107, 1992
- 14) 五島瑳智子,宮崎修一,金子康子: 新カルバペネム系薬剤 Meropenem の細菌学的評価。Chemotherapy 40 (Suppl 1) 16 ~ 19, 1992
- 15) 住田能弘,多田央子,納田浩司,他: Meropenem の抗菌作用機作。Chemotherapy 40 (Suppl 1) 90 ~ 102, 1992
- 16) 西野武志,中村和則,田中真由美,他: Imipenem(MK-0787) の *in vitro* 抗菌力について。Chemotherapy 33 (Suppl 4) 74 ~ 90, 1985

In vitro and *in vivo* antibacterial activity of doripenem

Takeshi Nishino, Masako Otsuki and Masaaki Izawa

Department of Microbiology, Kyoto Pharmaceutical University,
5 Nakauchi-cho, Misasagi, Yamashina-ku, Kyoto, Japan

In vitro and *in vivo* antibacterial activity of a new carbapenem antibiotic, doripenem(DRPM), was compared to that of imipenem(IPM), panipenem(PAMP), meropenem(MEPM), ceftazidime(CAZ), and cefpirome (CPR). DRPM showed a broad antibacterial spectrum against gram-positive bacteria such as *Staphylococcus aureus* and gram-negative bacteria including *Pseudomonas aeruginosa*. DRPM was 2-fold more active than MEPM against MSSA: MIC₉₀ of DRPM was 0.1 μ g/mL. Against *Pseudomonas aeruginosa*, DRPM was more potent than PAMP and CAZ and the same as IPM and MEPM, with MIC₉₀ of 3.13 μ g/mL. DRPM showed potent bactericidal activity against *E. coli* and *Pseudomonas aeruginosa*. Against *Pseudomonas aeruginosa*, DRPM showed a postantibiotic effect of 2.0 h the same as IPM.

Therapeutic effects of DRPM were examined using an experimental infection model in mice. The efficacy of DRPM against systemic infection of *Pseudomonas aeruginosa* was equivalent to imipenem/cilastatin(IPM/CS) and meropenem/cilastatin(MEPM/CS) and was superior to CAZ. DRPM showed activity equal to IPM/CS and MEPM/CS in local *K. pneumoniae* and *E. coli* infection.