

Tebipenem の *in vitro* 抗菌活性

山田 恵子・菅野 利恵・馬場 信吉・高山 吉弘・三國谷 雄・前橋 一紀

明治製菓株式会社医薬総合研究所*

(平成 20 年 10 月 7 日受付・平成 20 年 12 月 15 日受理)

新規経口カルバペネム系抗菌薬 tebipenem pivoxil の活性本体である tebipenem (TBPM) の *in vitro* 抗菌力を検討した。TBPM の標準菌株に対する MIC は、*Enterococcus* 属を除く好気性グラム陽性菌ならびに *Pseudomonas aeruginosa* 等のブドウ糖非発酵菌を除く好気性グラム陰性菌では $0.5 \mu\text{g/mL}$ 以下、嫌気性菌では $1 \mu\text{g/mL}$ 以下であり、各種臨床分離株に対しても同様に強い抗菌力を示した。特に、TBPM の *Streptococcus pneumoniae* に対する抗菌力は試験に供した 6 系統 12 薬剤中最も強く、ペニシリン耐性 *S. pneumoniae* を含むすべての株の発育を $0.12 \mu\text{g/mL}$ で阻止した。 β -lactamase 非産生アンピシリン耐性を含む *Haemophilus influenzae* に対する TBPM の抗菌力は、cefditoren (CDTR) および levofloxacin (LVFX) より弱いものの、faropenem より強かった。TBPM の *S. pneumoniae* に対する殺菌力は LVFX に匹敵し、*H. influenzae* に対しては β -lactam 系抗菌薬のなかで最も優れた抗菌活性を示す CDTR と同程度であった。TBPM は各種 β -lactamase 遺伝子導入株に対し、基質特異性拡張型 β -lactamase を含む class A 型ならびに class C 型 β -lactamase 産生菌に強い抗菌力を示したが、metallo- β -lactamase 産生菌に対する抗菌力は減弱した。*Staphylococcus aureus* および *Escherichia coli* に対し $4 \times \text{MIC}$ の TBPM を 1 時間作用させたときの PAE は約 0.8 時間であった。以上のように、TBPM は市中呼吸器感染症の主要な起炎菌に優れた抗菌力を示した。

Key words: tebipenem, antimicrobial activity, post-antibiotic effect

Tebipenem pivoxil (TBPM-PI, 開発コード ME1211 または L-084) は、ワイス株式会社 (旧 日本ワイスレダリー株式会社) で発見後、明治製菓株式会社が開発中の世界初の経口カルバペネム系抗菌薬である。TBPM-PI は C3 位側鎖にチアゾリニルアゼチジン基を有するのが特徴で、活性本体である tebipenem (TBPM, 開発コード L-036 または LJC11,036) の C2 位カルボン酸をピボキシル基でエステル化することにより経口吸収性を向上させたプロドラッグである (Fig. 1)。今回われわれは、TBPM の *in vitro* 抗菌活性を cefditoren (CDTR), faropenem (FRPM) および levofloxacin (LVFX) 等と比較検討したので報告する。

I. 材料と方法

1. 使用薬剤と調製方法

1) 使用薬剤

Tebipenem (TBPM; 明治製菓 (株)), cefditoren (CDTR; 明治製菓 (株)), cefcapene (CFPN; 明治製菓 (株) で化学合成), cefdinir (CFDN; Kemprotec Ltd), ceftriaxone (CTRX; Sigma-Aldrich Co.), ceftazidime (CAZ; Sigma-Aldrich Co.), ceftazidime/clavulanic acid (CAZ/CVA; Sigma-Aldrich Co./和光純薬工業 (株)), faropenem (FRPM; サントリー (株)), 市販錠剤

からの抽出品), meropenem (MEPM; 大日本住友製薬 (株)), imipenem (IPM; 萬有製薬 (株)), 市販製剤からの抽出品), penicillin G (PCG; Sigma-Aldrich Co.), ampicillin (ABPC; 明治製菓 (株)), amoxicillin (AMPC; Sigma-Aldrich Co.), amoxicillin/clavulanic acid (AMPC/CVA; Sigma-Aldrich Co./和光純薬工業 (株)), ticarcillin (TIPC; Sigma-Aldrich Co.), ticarcillin/clavulanic acid (TIPC/CVA; Sigma-Aldrich Co./和光純薬工業 (株)), oxacillin (MIPIC; Sigma-Aldrich Co.), aztreonam (AZT; エーザイ (株)), levofloxacin (LVFX; Sequoia Research Products), gatifloxacin (GFLX; Sequoia Research Products), tosufloxacin (TFLX; Sequoia Research Products), clarithromycin (CAM; 和光純薬工業 (株)), azithromycin (AZM; United States Pharmacopeia) はいずれも力価の明らかなものを用いた。CAZ/CVA および TIPC/CVA は CVA の最終濃度が 4 もしくは $2 \mu\text{g/mL}$ となるように配合し、AMPC/CVA は 2:1 の合剤とし、それぞれ CAZ, TIPC, AMPC の濃度として表記した。

2) 薬剤調製方法

TBPM, CDTR, CFPN, CTRX, CAZ, CVA,

*神奈川県横浜市港北区師岡町 760

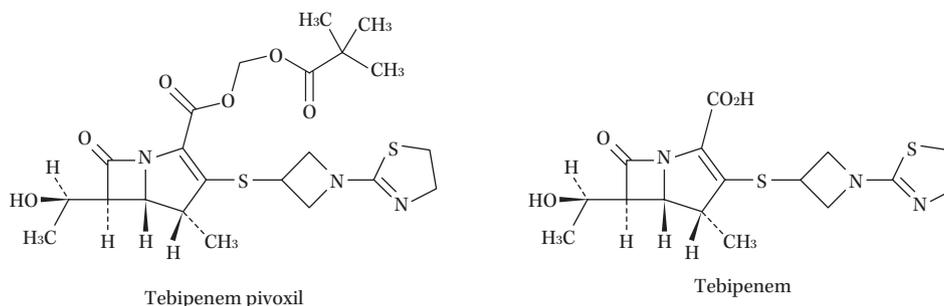


Fig. 1. Chemical structure of tebipenem pivoxil and tebipenem.

Table 1. Antimicrobial spectrum of tebipenem against Gram-positive bacteria

Strain	MIC ($\mu\text{g/mL}$)					
	TBPM	CDTR	FRPM	LVFX	GFLX	PCG
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC29213	0.015	0.5	0.12	0.25	0.12	NT ^{a)}
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC6538	0.008	0.5	0.06	0.5	0.25	NT
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC13709	0.015	0.5	0.12	0.25	0.06	NT
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC14990	0.008	0.25	0.06	0.25	0.25	NT
<i>Streptococcus pyogenes</i> ATCC12344	0.002	0.008	0.015	1	0.25	≤ 0.008
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCCBAA-255	0.002	0.015	0.008	1	NT	0.015
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC49619	0.008	0.06	0.12	1	NT	0.25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC700904	0.25	1	2	1	NT	4
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC10813	0.002	0.015	0.015	1	0.5	0.015
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC29212	0.5	> 64	1	1	0.5	NT
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC51299	1	> 64	1	1	0.25	NT
<i>Enterococcus faecium</i> ATCC19434	2	> 64	16	8	4	NT
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC9341	0.03	0.015	0.06	2	0.5	NT
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC6633	0.03	0.25	0.03	0.06	0.03	NT

MIC: agar dilution method except for *S. pneumoniae*

^{a)}NT: not tested

TBPM: tebipenem, CDTR: cefditoren, FRPM: faropenem, LVFX: levofloxacin, GFLX: gatifloxacin, PCG: penicillin G

FRPM, MEPM, IPM, PCG, ABPC, AMPC, TIPC, MPIPC および AZT は蒸留水を, CFDN は 0.1 mol/L リン酸緩衝液 (pH6.0) を, CAM はジメチルスルホキシド (DMSO) を用いて用時溶解した。AZM は 2/10 容の DMSO および 8/10 容の蒸留水を, LVFX, GFLX および TFLX は 1/10 容の 0.1 mol/L NaOH および 9/10 容の蒸留水を用いて用時溶解した。

2. 使用菌株

標準菌株は, American Type Culture Collection より購入した株 (好気性標準菌株 41 株, 嫌気性標準菌株 17 株) を使用した。臨床分離株のうち, 好気性菌は 2002~2006 年に分離された 736 株, 嫌気性菌は 2004~2006 年に分離された 148 株を使用した。なお, *Streptococcus pneumoniae* については, 現在問題となっている耐性菌に対する TBPM の抗菌力を評価する目的で, 通常分離される penicillin-resistant *S. pneumoniae* (PRSP) に加え, まれにしか分離されない β -lactam 系抗菌薬高度耐性株を加えて試験を実施した。

3. 感受性測定法

MIC 測定は, CLSI (旧 NCCLS) 標準法^{1,2)} に準じた 2

倍希釈系列の寒天平板希釈法もしくは微量液体希釈法で実施した。*S. pneumoniae* および *Haemophilus influenzae* についてはすべての試験において微量液体希釈法を用いた。その他の菌株については標準菌株を用いた抗菌スペクトルは寒天平板希釈法を, 各種 β -lactamase 産生菌および臨床分離株を用いた感受性測定は微量液体希釈法を用いた。薬剤非含有培地の発育と比較して肉眼的に発育が認められない最小薬物濃度を, 試験菌に対する MIC とした。

4. 抗菌力に及ぼす諸因子の影響

抗菌力に及ぼす培地 pH (pH5, 6, 7, 8), ヒト血清添加 (0, 10, 50%) および培地の種類 (cation-adjusted Mueller-Hinton broth (CAMHB), nutrient broth (NB), trypticase soy broth (TSB), brain heart infusion broth (BHIB)) の影響を *Staphylococcus aureus* ATCC29213, *Escherichia coli* ATCC25922 および *Pseudomonas aeruginosa* ATCC27853 を被験菌として, また, 接種菌量 (10^4 , 10^5 , 10^6 CFU/well) の影響は上記 3 菌株に *S. pneumoniae* ATCC49619, *H. influenzae* ATCC49766 および *H. influenzae* ATCC49247 を加えた 6 菌株を被験菌として, 微量

Table 2. Antimicrobial spectrum of tebipenem against Gram-negative bacteria

Strain	MIC ($\mu\text{g/mL}$)						
	TBPM	CDTR	FRPM	LVFX	GFLX	PCG	ABPC
<i>Neisseria meningitidis</i> ATCC13077	0.004	0.002	0.008	0.008	0.008	0.015	NT ^{a)}
<i>Moraxella catarrhalis</i> ATCC25238	0.008	0.004	0.03	0.06	0.06	0.015	NT
<i>Escherichia coli</i> ATCC25922	0.015	0.25	0.5	0.03	0.015	NT	NT
<i>Escherichia coli</i> ATCC35218	0.015	0.12	0.5	0.06	0.03	NT	NT
<i>Citrobacter freundii</i> ATCC8090	0.03	0.5	0.5	0.03	0.03	NT	NT
<i>Enterobacter aerogenes</i> ATCC13048	0.015	1	2	0.12	0.12	NT	NT
<i>Enterobacter cloacae</i> ATCC13047	0.03	8	1	0.06	0.12	NT	NT
<i>Klebsiella oxytoca</i> ATCC13182	0.03	0.25	0.5	0.06	0.06	NT	NT
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC10031	0.015	0.008	0.25	0.015	0.008	NT	NT
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC43816	0.015	0.25	0.5	0.12	0.06	NT	NT
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC700603	0.06	4	4	1	1	NT	NT
<i>Morganella morganii</i> ATCC25830	0.06	≤ 0.001	1	0.015	0.015	NT	NT
<i>Proteus mirabilis</i> ATCC29906	0.03	0.06	0.5	0.12	0.25	NT	NT
<i>Proteus vulgaris</i> ATCC29905	0.03	0.008	0.25	0.03	0.03	NT	NT
<i>Providencia rettgeri</i> ATCC29944	0.06	0.12	1	0.25	0.25	NT	NT
<i>Salmonella choleraesuis</i> ATCC13311	0.03	0.12	0.25	0.03	0.03	NT	NT
<i>Serratia marcescens</i> ATCC13880	0.12	0.5	8	0.12	0.12	NT	NT
<i>Shigella flexneri</i> ATCC29903	0.015	0.06	0.5	0.03	0.03	NT	NT
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC49766	0.12	0.015	0.5	0.03	NT	NT	0.25
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC49247	0.5	0.12	1	0.015	NT	NT	4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC27853	2	16	> 64	1	2	NT	NT
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> ATCC13637	> 64	> 64	> 64	0.5	0.25	NT	NT
<i>Burkholderia cepacia</i> ATCC25416	8	64	16	4	4	NT	NT
<i>Alcaligenes faecalis</i> ATCC8750	0.12	8	1	1	2	NT	NT
<i>Achromobacter xylosoxidans</i> ATCC27061	16	> 64	8	32	32	NT	NT

MIC: agar dilution method except for *H. influenzae*^{a)}NT: not tested

TBPM: tebipenem, CDTR: cefditoren, FRPM: faropenem, LVFX: levofloxacin, GFLX: gatifloxacin, PCG: penicillin G, ABPC: ampicillin

Table 3. Antimicrobial spectrum of tebipenem against anaerobic bacteria

Strain	MIC ($\mu\text{g/mL}$)					
	TBPM	CDTR	FRPM	LVFX	GFLX	AMPC/CVA
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> ATCC27337	0.06	0.06	0.5	0.5	0.25	0.12
<i>Finegoldia magna</i> ATCC29328	0.03	2	0.12	0.25	0.12	0.25
<i>Clostridium histolyticum</i> ATCC19401	0.008	0.5	0.03	0.25	0.12	0.12
<i>Clostridium difficile</i> ATCC9689	1	64	4	4	2	0.5
<i>Clostridium perfringens</i> ATCC13124	0.004	0.06	0.25	0.5	0.5	0.015
<i>Lactobacillus casei</i> ATCC393	0.12	4	0.5	2	0.25	0.5
<i>Bifidobacterium adolescentis</i> ATCC15703	0.008	0.015	0.03	1	0.5	0.03
<i>Bifidobacterium longum</i> ATCC15707	0.06	0.25	0.25	8	2	0.12
<i>Collinsella aerofaciens</i> ATCC25986	0.03	1	0.25	0.5	0.25	0.25
<i>Eggerthella lenta</i> ATCC43055	0.12	8	2	0.5	0.25	0.5
<i>Bacteroides ovatus</i> ATCC8483	0.25	16	2	8	2	0.5
<i>Bacteroides fragilis</i> ATCC25285	0.06	4	0.06	1	0.5	0.5
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> ATCC29741	0.25	16	1	8	2	0.5
<i>Fusobacterium nucleatum</i> ATCC25586	0.004	0.5	0.015	0.5	0.25	0.06
<i>Fusobacterium varium</i> ATCC8501	0.12	2	0.25	4	2	1
<i>Prevotella bivia</i> ATCC29303	0.25	32	0.5	8	8	1
<i>Prevotella melaninogenica</i> ATCC25845	0.06	1	0.12	0.5	0.5	0.06

MIC: agar dilution method

TBPM: tebipenem, CDTR: cefditoren, FRPM: faropenem, LVFX: levofloxacin, GFLX: gatifloxacin, AMPC/CVA: amoxicillin/clavulanic acid (Ratio of concentration: 2:1. The concentration is shown as AMPC.)

Table 4. Antimicrobial activity of tebipenem against β -lactamase producing strains

Strain	β -lactamase phenotype	MIC ($\mu\text{g/mL}$)										
		TBPM	CDTR	FRPM	MEPM	IPM	LVFX	TIPC	TIPC/ CVA	CAZ	CAZ/ CVA	AZT
<i>S. aureus</i> MS353	β -lactamase nonproducing	0.015	0.25	0.12	0.06	0.008	0.25	2	1	4	1	> 512
MS353/pMS18	PC1 (Class A)	0.015	0.5	0.12	0.12	0.015	0.25	8	2	8	4	> 512
<i>E. coli</i> χ 1037	β -lactamase less	0.03	1	2	0.06	0.25	0.5	16	32	0.5	1	0.5
χ 1037/pBR322	TEM-1 (Class A)	0.03	0.5	2	0.06	0.25	0.25	> 512	> 512	0.5	0.12	0.25
χ 1037/ <i>bla</i> _{IMP}	IMP-1 (Class B)	2	128	> 64	4	4	0.25	> 512	> 512	128	128	0.25
χ 1037/ <i>amp</i> _C	AmpC (Class C)	0.25	128	8	0.25	1	0.25	512	> 512	128	128	64
χ 1037/pTEM-10	TEM-10 (Class A, ESBL ^a)	0.03	32	2	0.06	0.25	0.25	> 512	128	512	0.5	256
χ 1037/pTEM-12	TEM-12 (Class A, ESBL)	0.03	4	2	0.06	0.25	0.25	> 512	128	32	0.25	4
χ 1037/pTEM-26	TEM-26 (Class A, ESBL)	0.06	64	1	0.06	0.25	0.25	> 512	256	> 512	1	256
χ 1037/Toho-1	Toho-1 (Class A, ESBL)	0.03	16	1	0.03	0.25	0.25	> 512	16	1	0.12	8
<i>H. influenzae</i> Rd	β -lactamase nonproducing	0.06	0.008	0.25	0.03	0.5	0.015	NT ^b)	NT	NT	NT	NT
Rd/TEM-1	TEM-1	0.06	0.008	0.25	0.03	0.25	0.015	NT	NT	NT	NT	NT
Rd/ROB-1	ROB-1	0.06	0.06	0.25	0.06	0.5	0.015	NT	NT	NT	NT	NT
<i>M. catarrhalis</i> ATCC43627	BRO-1	0.008	0.03	0.03	NT	NT	0.06	NT	NT	NT	NT	NT
<i>M. catarrhalis</i> ATCC43628	BRO-2	0.008	0.015	0.03	NT	NT	0.03	NT	NT	NT	NT	NT
<i>K. pneumoniae</i> ATCC700603	SHV-18(Class A, ESBL)	0.06	8	8	0.06	0.12	1	> 512	128	64	1	64
<i>P. aeruginosa</i> PAO1	AmpC (ClassC)	4	32	> 64	1	1	0.5	32	32	1	2	4
PAO1/pMS363	AmpC (ClassC), IMP-1 (ClassB)	256	> 256	> 64	256	256	0.5	> 512	> 512	> 512	> 512	8

MIC: broth microdilution method

^aESBL: extended-spectrum β -lactamase

^bNT: not tested

TBPM: tebipenem, CDTR: cefditoren, FRPM: faropenem, MEPM: meropenem, IPM: imipenem, LVFX: levofloxacin, TIPC: ticarcillin, TIPC/CVA: ticarcillin/clavulanic acid (Concentration of CVA: 2 $\mu\text{g/mL}$. The concentration is shown as TIPC.), CAZ: ceftazidime, CAZ/CVA: ceftazidime/clavulanic acid (Concentration of CVA: 4 $\mu\text{g/mL}$. The concentration is shown as CAZ.), AZT: aztreonam

液体希釈法により検討した。

5. 殺菌力試験

S. aureus ATCC29213 あるいは *E. coli* ATCC25922 をそれぞれ CAMHB で 35°C, 2 時間振盪培養後, 抗菌薬を添加し, 2, 4 および 6 時間後の生菌数を測定した。同様に *S. pneumoniae* MSC07660 は 2% lysed horse blood 加 CAMHB で, *H. influenzae* ATCC 49766 は 15 mg/L hematin, 15 mg/L NAD, 5 g/L yeast extract 加 CAMHB でそれぞれ 35°C, 2 時間静置培養後, 抗菌薬を添加し, 2, 4 および 6 時間後の生菌数を測定した。

6. In vitro post-antibiotic effect (PAE)

S. aureus ATCC29213 および *E. coli* ATCC25922 を用いて PAE を検討した。すなわち, CAMHB で 35°C, 2 時間培養後 (4.2~6.7 $\times 10^6$ CFU/mL), 1 および 4 \times MIC となるよう抗菌薬を添加し, 35°C で 1 時間培養した。その後, 希釈 (1/1,000) により薬剤の影響を除去し, 薬剤非含有新鮮培地にて 35°C で培養し, 2, 4, 6 および 8 時間後の生菌数を測定し, PAE を算出した。

II. 結 果

1. 抗菌スペクトル

Table 1~3 に TBPM および対照薬剤の標準菌株に対する抗菌スペクトルを示した。TBPM は, *Enterococcus* 属を除く好気性グラム陽性球菌に対して CDTR および

FRPM と同程度以上の, LVFX および GFLX より 4~512 倍の強い抗菌力を示した (Table 1)。また, *P. aeruginosa* 等のブドウ糖非発酵菌を除く好気性グラム陰性菌に対して, TBPM は 0.5 $\mu\text{g/mL}$ 以下の濃度で発育を阻止した (Table 2)。嫌気性菌に対して TBPM は, CDTR, FRPM, LVFX, GFLX および AMPC/CVA と同程度以上の強い抗菌力を示し, 1 $\mu\text{g/mL}$ 以下の濃度で試験したすべての嫌気性菌の発育を阻止した (Table 3)。

2. 各種 β -lactamase 産生菌に対する抗菌力

S. aureus MS353 または *E. coli* χ 1037 等に各種 β -lactamase 遺伝子を導入した isogenic な実験株および β -lactamase 産生標準菌株に対する TBPM の MIC を測定した結果を Table 4 に示した。TBPM の各種 class A 型 β -lactamase 導入株に対する MIC は親株の 2 倍以内の上昇であり, extended-spectrum β -lactamase (ESBL) 産生菌に対しても強い抗菌力を示した。一方, class B または class C 型 β -lactamase 産生菌に対しては他の β -lactam 系抗菌薬と同様に抗菌力が低下した。特に, *E. coli* χ 1037 あるいは *P. aeruginosa* PAO1 に metallo- β -lactamase である IMP-1 を導入した株に対する TBPM の MIC は, 親株に比べてそれぞれ 64 倍上昇した。

3. 臨床分離株に対する抗菌力

各種臨床分離株に対する TBPM の抗菌力を Table 5

Table 5. Antimicrobial activities of tebipenem and other agents against clinical isolates

Strain (No. of strains)	Antibacterial agent	MIC ($\mu\text{g/mL}$)		
		Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA) ^{a)} (42)	TBPM	0.015-0.03	0.015	0.03
	CDTR	0.5-1	1	1
	CFPN	1-2	2	2
	CFDN	0.25-0.5	0.5	0.5
	CTRX	2-8	4	4
	MPIP	0.12-2	0.5	1
	AMPC	0.25->32	2	4
	AMPC/CVA	0.12-2	1	1
	FRPM	0.12-0.25	0.12	0.25
	MEPM	0.06-0.25	0.12	0.25
	IPM	0.015-0.03	0.015	0.03
	CAM	0.25->32	0.25	>32
	LVFX	0.06-1	0.25	0.25
TFLX	0.03-0.5	0.06	0.12	
Methicillin-susceptible <i>Staphylococcus epidermidis</i> (30)	TBPM	$\leq 0.008-0.015$	≤ 0.008	0.015
	CDTR	0.12-0.5	0.25	0.25
	CFDN	0.03-0.25	0.06	0.06
	MPIP	0.06-0.12	0.06	0.12
	AMPC/CVA	0.06-0.25	0.06	0.25
	FRPM	0.03-0.12	0.06	0.06
	IPM	$\leq 0.008-0.015$	0.015	0.015
	CAM	0.12->32	0.12	0.25
	LVFX	0.06-4	0.12	0.25
Methicillin-susceptible coagulase-negative staphylococci (30)	TBPM	$\leq 0.008-0.03$	0.015	0.015
	CDTR	0.12-1	0.25	1
	CFDN	0.03-0.5	0.06	0.25
	MPIP	0.06-0.25	0.12	0.25
	AMPC/CVA	0.03-0.5	0.12	0.25
	FRPM	0.06-0.12	0.12	0.12
	IPM	$\leq 0.008-0.03$	0.015	0.015
	CAM	0.12->32	0.12	32
	LVFX	0.06->32	0.12	0.25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (PSSP) ^{b)} (45)	TBPM	0.002-0.008	0.004	0.004
	CDTR	0.008-0.5	0.12	0.25
	CFPN	0.015-1	0.12	0.5
	CFDN	0.06-2	0.25	0.5
	CTRX	0.015-1	0.25	0.25
	PCG	0.015-0.06	0.03	0.06
	AMPC	0.015-0.12	0.03	0.06
	FRPM	0.008-0.03	0.015	0.03
	MEPM	0.015-0.03	0.015	0.03
	CAM	0.015->32	0.12	>32
	LVFX	0.5-2	1	2
	TFLX	0.12-1	0.25	1
	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (PISP) ^{b)} (44)	TBPM	0.004-0.12	0.008
CDTR		0.12-1	0.5	1
CFPN		0.12-2	0.5	1
CFDN		0.25-8	2	4
CTRX		0.25-2	0.5	1
PCG		0.12-1	0.25	1
AMPC		0.12-2	0.25	1
FRPM		0.03-0.5	0.06	0.5
MEPM		0.03-0.5	0.06	0.5
CAM		0.015->32	16	>32
LVFX		0.5-1	1	1
TFLX		0.12-1	0.25	0.25

(Continued)

Table 5. (Continued)

Strain (No. of strains)	Antibacterial agent	MIC ($\mu\text{g/mL}$)		
		Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (PRSP) ^b (42)	TBPM	0.03 - 0.12	0.06	0.12
	CDTR	0.5 - 16	1	4
	CFPN	0.5 - 32	1	16
	CFDN	4 - > 32	8	32
	CTRX	0.5 - 16	1	8
	PCG	2 - 8	2	4
	AMPC	1 - 8	1	2
	FRPM	0.25 - 1	0.5	0.5
	MEPM	0.25 - 1	0.5	1
	CAM	0.12 - > 32	> 32	> 32
	LVFX	0.5 - 2	1	1
TFLX	0.12 - 1	0.25	0.5	
<i>Streptococcus anginosus</i> group (30)	TBPM	0.002 - 0.008	0.004	0.008
	CDTR	0.03 - 0.12	0.06	0.12
	CFDN	0.12 - 1	0.25	0.5
	AMPC	0.03 - 0.12	0.06	0.12
	FRPM	0.015 - 0.06	0.03	0.06
	MEPM	0.015 - 0.12	0.03	0.06
	CAM	≤ 0.03 - > 32	≤ 0.03	≤ 0.03
	LVFX	0.25 - 1	0.5	1
<i>Streptococcus pyogenes</i> (48)	TBPM	0.002 - 0.004	0.002	0.002
	CDTR	0.008 - 0.015	0.015	0.015
	CFPN	0.008 - 0.015	0.015	0.015
	CFDN	0.008 - 0.015	0.015	0.015
	CTRX	0.015 - 0.03	0.03	0.03
	PCG	0.008 - 0.015	0.015	0.015
	AMPC	0.015 - 0.03	0.015	0.03
	FRPM	0.015 - 0.03	0.03	0.03
	MEPM	0.008 - 0.015	0.008	0.015
	CAM	0.015 - > 32	0.06	16
	LVFX	0.25 - 2	0.5	1
	TFLX	0.06 - 1	0.12	0.25
<i>Streptococcus agalactiae</i> (17)	TBPM	0.008 - 0.015	0.015	0.015
	CDTR	0.03 - 0.06	0.06	0.06
	CFDN	0.06	0.06	0.06
	CTRX	0.06 - 0.12	0.12	0.12
	PCG	0.06	0.06	0.06
	AMPC	0.06 - 0.12	0.12	0.12
	FRPM	0.03 - 0.06	0.06	0.06
	MEPM	0.03 - 0.06	0.06	0.06
	CAM	0.015 - > 32	0.03	0.03
	LVFX	0.5 - 32	1	32
	<i>Enterococcus faecium</i> (28)	TBPM	1 - 128	32
CDTR		64 - > 128	> 128	> 128
AMPC		0.5 - 64	16	32
FRPM		8 - > 128	128	> 128
IPM		1 - > 128	128	> 128
LVFX		4 - > 128	32	> 128

(Continued)

Table 5. (Continued)

Strain (No. of strains)	Antibacterial agent	MIC ($\mu\text{g/mL}$)		
		Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Moraxella catarrhalis</i> (48)	TBPM	0.015-0.06	0.03	0.06
	CDTR	0.03-8	0.5	2
	CFPN	0.06-2	1	2
	CFDN	0.12-2	0.25	1
	CTRX	0.03-16	1	2
	PCG	4->32	16	>32
	AMPC	2-32	8	16
	AMPC/CVA	0.03-0.25	0.25	0.25
	FRPM	0.06-2	0.5	1
	MEPM	0.004-0.03	0.008	0.008
	CAM	0.06-1	0.12	0.5
	LVFX	0.03-0.12	0.06	0.06
	TFLX	0.008-0.03	0.015	0.03
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (30)	TBPM	0.03-0.06	0.03	0.06
	CDTR	0.25-2	0.25	0.5
	CFDN	0.12-2	0.12	0.25
	CTRX	0.03-0.5	0.06	0.12
	AMPC	2->32	>32	>32
	AMPC/CVA	2-8	4	4
	FRPM	0.5-4	0.5	1
	IPM	0.12-1	0.25	1
	LVFX	0.06-2	0.12	0.25
	<i>Proteus mirabilis</i> (30)	TBPM	\leq 0.015-0.12	0.06
CDTR		0.03->32	0.06	>32
CFDN		0.03->32	0.06	32
AMPC/CVA		0.5-16	1	8
FRPM		0.25-2	1	2
IPM		0.12-2	1	2
LVFX		0.03->32	0.06	32
<i>Proteus vulgaris</i> (30)	TBPM	0.03-0.12	0.06	0.06
	CDTR	0.03-0.25	0.06	0.12
	CFDN	0.12->32	16	>32
	AMPC/CVA	2-8	4	8
	FRPM	0.5-2	1	2
	IPM	0.25-2	1	2
	LVFX	0.03-16	0.03	0.06
<i>Serratia marcescens</i> (30)	TBPM	0.03-0.25	0.06	0.12
	CDTR	0.5-32	1	8
	CFDN	2->32	16	>32
	AMPC/CVA	32->32	>32	>32
	FRPM	2-32	8	16
	IPM	0.25-1	0.5	1
	LVFX	0.03-8	0.25	4
	β -lactamase-nonproducing ampicillin-susceptible (BLNAS) ^{c)} <i>Haemophilus influenzae</i> (57)	TBPM	0.008-1	0.12
CDTR		0.008-0.12	0.015	0.03
CFPN		0.008-1	0.03	0.06
CFDN		0.12-2	0.5	2
CTRX		0.002-0.12	0.008	0.015
ABPC		0.12-1	0.25	1
AMPC		0.25-4	0.5	2
AMPC/CVA		0.25-4	0.5	2
FRPM		0.06-4	0.5	2
MEPM		0.015-0.5	0.06	0.12
CAM		2-16	4	8
AZM		0.5-4	2	4
LVFX		0.015-0.03	0.015	0.03
TFLX		0.004-0.03	0.008	0.015

(Continued)

Table 5. (Continued)

Strain (No. of strains)	Antibacterial agent	MIC ($\mu\text{g/mL}$)		
		Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
β -lactamase-nonproducing ampicillin-resistant (BLNAR) ^{c)} <i>Haemophilus influenzae</i> (47)	TBPM	0.12-2	1	1
	CDTR	0.03-1	0.25	0.5
	CFPN	0.06-16	2	8
	CFDN	1-16	8	16
	CTRX	0.015-1	0.25	0.5
	ABPC	2-32	4	8
	AMPC	4-32	8	16
	AMPC/CVA	4-16	8	16
	FRPM	2-8	4	4
	MEPM	0.12-1	0.5	1
	CAM	4-32	8	16
	AZM	1-4	2	4
LVFX	0.015-0.25	0.03	0.03	
TFLX	0.004-0.12	0.008	0.015	
β -lactamase-producing <i>Haemophilus influenzae</i> (30)	TBPM	0.03-4	0.12	1
	CDTR	0.008-0.5	0.015	0.25
	CFPN	0.008-4	0.03	4
	CFDN	0.12-16	0.5	8
	CTRX	0.004-0.5	0.004	0.25
	ABPC	1->32	>32	>32
	AMPC	2->32	>32	>32
	AMPC/CVA	0.5-32	1	16
	FRPM	0.12-16	1	4
	MEPM	0.03-2	0.06	0.5
	CAM	4-32	4	16
	AZM	1-4	2	2
LVFX	0.015-0.06	0.015	0.03	
TFLX	0.004-0.03	0.008	0.015	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (48)	TBPM	1-64	8	32
	CDTR	4->128	64	>128
	FRPM	32->128	>128	>128
	IPM	0.5-32	2	32
	LVFX	0.5->128	2	16
<i>Acinetobacter</i> spp. (30)	TBPM	0.06-8	1	2
	CDTR	2-32	16	32
	CFDN	1->32	2	4
	AMPC/CVA	0.25-32	8	16
	FRPM	0.5-16	8	8
	IPM	0.06-0.5	0.12	0.25
	LVFX	0.06-8	0.12	4
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> (30)	TBPM	$\leq 0.002-0.25$	0.03	0.06
	CDTR	$\leq 0.015-8$	0.25	2
	CFDN	$\leq 0.015-4$	0.5	2
	AMPC/CVA	$\leq 0.015-32$	0.06	0.25
	FRPM	0.004-4	0.06	0.5
	IPM	$\leq 0.002-4$	0.03	0.25
	CAM	$\leq 0.03->32$	0.12	8
	LVFX	0.12->32	0.5	2
<i>Peptostreptococcus</i> spp. (30)	TBPM	$\leq 0.002-0.06$	0.015	0.03
	CDTR	$\leq 0.015-8$	0.25	4
	CFDN	0.03-2	0.12	1
	AMPC/CVA	$\leq 0.015-2$	0.12	0.25
	FRPM	0.008-0.12	0.06	0.12
	IPM	0.008-0.25	0.06	0.12
	CAM	$\leq 0.03->32$	2	>32
	LVFX	0.12->32	0.5	>32

(Continued)

Table 5. (Continued)

Strain (No. of strains)	Antibacterial agent	MIC ($\mu\text{g/mL}$)		
		Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Bacteroides fragilis</i> (30)	TBPM	0.03-0.5	0.06	0.25
	CDTR	0.5->64	4	>64
	AMPC/CVA	0.25-16	0.5	4
	FRPM	0.03-1	0.12	0.5
	IPM	0.06-1	0.12	0.5
	LVFX	1->64	2	32
<i>Clostridium difficile</i> (30)	TBPM	0.25-1	0.5	1
	CDTR	16->64	>64	>64
	AMPC/CVA	0.06-0.25	0.25	0.25
	FRPM	2-16	8	8
	IPM	4-32	8	16
	LVFX	4->64	32	>64
<i>Prevotella</i> spp. (28)	TBPM	0.03-0.25	0.06	0.12
	CDTR	0.12->128	16	>128
	AMPC/CVA	0.03-4	0.5	4
	FRPM	0.03-1	0.06	0.12
	IPM	0.03-0.25	0.06	0.12
	LVFX	0.5-16	2	8

MIC: broth microdilution method

a) MIC of MIPIC: $\leq 2 \mu\text{g/mL}$ b) MIC of PCG: PSSP, $\leq 0.06 \mu\text{g/mL}$; PISP, $0.12-1 \mu\text{g/mL}$; PRSP, $\geq 2 \mu\text{g/mL}$ c) MIC of ABPC against β -lactamase-nonproducing strain: BLNAS, $\leq 1 \mu\text{g/mL}$; BLNAR, $\geq 2 \mu\text{g/mL}$

TBPM: tebipenem, CDTR: cefditoren, CFPN: cefcapene, CFDN: cefdinir, CTRX: ceftriaxone, MIPIC: oxacillin, PCG: penicillin G, ABPC: ampicillin, AMPC: amoxicillin, AMPC/CVA: amoxicillin/clavulanic acid (Ratio of concentration: 2:1. The concentration is shown as AMPC.), FRPM: faropenem, MEPM: meropenem, IPM: imipenem, CAM: clarithromycin, AZM: azithromycin, LVFX: levofloxacin, TFLX: tosufloxacin

Table 6. Influence of medium pH on antimicrobial activity of tebipenem

Strain	pH	MIC ($\mu\text{g/mL}$)			
		Tebipenem	Cefditoren	Faropenem	Levofloxacin
<i>S. aureus</i> ATCC29213	5	0.015	0.12	0.03	1
	6	0.015	0.5	0.06	0.25
	7	0.03	1	0.12	0.25
	8	0.03	1	0.25	0.25
<i>E. coli</i> ATCC25922	5	0.06	0.5	1	0.5
	6	0.015	0.5	0.5	0.06
	7	0.015	0.5	0.5	0.03
	8	0.015	0.25	0.5	0.03
<i>P. aeruginosa</i> ATCC27853	5	4	32	>256	4
	6	2	16	256	2
	7	4	16	256	1
	8	4	32	256	1

Inoculum size: $2-6 \times 10^4$ CFU/well

に示した。TBPM の MIC₉₀ は、 *Enterococcus faecium* を除くグラム陽性臨床分離株、 *P. aeruginosa* および *Acinetobacter* spp. を除くグラム陰性臨床分離株に対して $1 \mu\text{g/mL}$ 以下であった。特に、 *S. pneumoniae* に対する TBPM の抗菌力は試験に供した 12 薬剤中最も強く、 PRSP を含むすべての株の発育を $0.12 \mu\text{g/mL}$ で阻止し、その濃度は他薬剤の $1/8-1/256$ 以下であった。PRSP には PCG の MIC が $4 \mu\text{g/mL}$ 以上の臨床分離株が 42 株中 5 株 (12%) 存在しており、その結果、経口セフェム系抗菌薬

である CDTR、CFPN、CFDN の MIC₉₀ が高値を示した。 β -lactamase-nonproducing ampicillin-susceptible (BLNAS)、 β -lactamase-nonproducing ampicillin-resistant (BLNAR) および β -lactamase 産生 *H. influenzae* に対する TBPM の抗菌力は、CDTR、CTR X および LVFX より弱いものの、MEPM と同程度であり、AMPC/CVA および FRPM より 4~16 倍強い抗菌力を示した。さらに、TBPM は多くの嫌気性臨床分離株に対して AMPC/CVA、FRPM および IPM と同程度以上の

Table 7. Influence of human serum on antimicrobial activity of tebipenem

Strain	Human serum (%)	MIC ($\mu\text{g/mL}$)			
		Tebipenem	Cefditoren	Faropenem	Levofloxacin
<i>S. aureus</i> ATCC29213	0	0.03	1	0.12	0.25
	10	0.03	1	0.12	0.25
	50	0.03	4	0.25	0.25
<i>E. coli</i> ATCC25922	0	0.015	0.5	0.5	0.03
	10	0.03	0.5	1	0.06
	50	0.03	1	2	0.06
<i>P. aeruginosa</i> ATCC27853	0	4	16	256	1
	10	4	32	> 256	1
	50	4	32	> 256	1

Inoculum size: $2-6 \times 10^4$ CFU/well

Table 8. Influence of the medium on antimicrobial activity of tebipenem

Strain	Medium	MIC ($\mu\text{g/mL}$)			
		Tebipenem	Cefditoren	Faropenem	Levofloxacin
<i>S. aureus</i> ATCC29213	CAMHB	0.03	1	0.12	0.25
	NB	0.008	1	0.12	0.25
	TSB	0.015	1	0.12	0.25
	BHIB	0.03	1	0.25	0.25
<i>E. coli</i> ATCC25922	CAMHB	0.015	0.5	0.5	0.03
	NB	0.004	0.25	0.25	0.06
	TSB	0.015	0.5	0.5	0.12
	BHIB	0.015	0.5	1	0.06
<i>P. aeruginosa</i> ATCC27853	CAMHB	4	16	256	1
	NB	2	16	256	2
	TSB	4	16	> 256	1
	BHIB	8	16	> 256	2

Inoculum size: $2-6 \times 10^4$ CFU/well

Table 9. Influence of inoculum size on antimicrobial activity of tebipenem

Strain	Inoculum Size (CFU/well)	MIC ($\mu\text{g/mL}$)					Levofloxacin
		Tebipenem	Cefditoren	Cefcapene	Faropenem	Meropenem	
<i>S. aureus</i> ATCC29213	3×10^4	0.015	0.5	NT ^{a)}	0.06	NT	0.25
	3×10^5	0.015	0.5	NT	0.12	NT	0.25
	3×10^6	0.03	0.5	NT	0.12	NT	0.25
<i>E. coli</i> ATCC25922	3×10^4	0.015	0.25	NT	0.5	NT	0.03
	3×10^5	0.06	0.5	NT	1	NT	0.03
	3×10^6	0.5	4	NT	2	NT	0.25
<i>P. aeruginosa</i> ATCC27853	5×10^4	4	16	NT	> 256	NT	1
	5×10^5	2	> 256	NT	> 256	NT	2
	5×10^6	4	> 256	NT	> 256	NT	4
<i>S. pneumoniae</i> ATCC49619	2×10^4	0.015	0.06	0.06	0.12	0.06	2
	2×10^5	0.015	0.06	0.06	0.12	0.06	1
	2×10^6	0.015	0.06	0.06	0.12	0.12	1
<i>H. influenzae</i> ATCC49766	4×10^4	0.12	0.008	0.015	0.5	0.03	0.03
	4×10^5	0.12	0.008	0.015	0.5	0.03	0.03
	4×10^6	> 16	> 1	> 1	> 64	> 8	0.06
<i>H. influenzae</i> ATCC49247	3×10^4	0.5	0.12	0.25	1	0.5	0.015
	3×10^5	1	0.25	0.5	4	1	0.03
	3×10^6	> 64	> 16	> 16	> 64	> 64	0.06

^{a)}NT: not tested

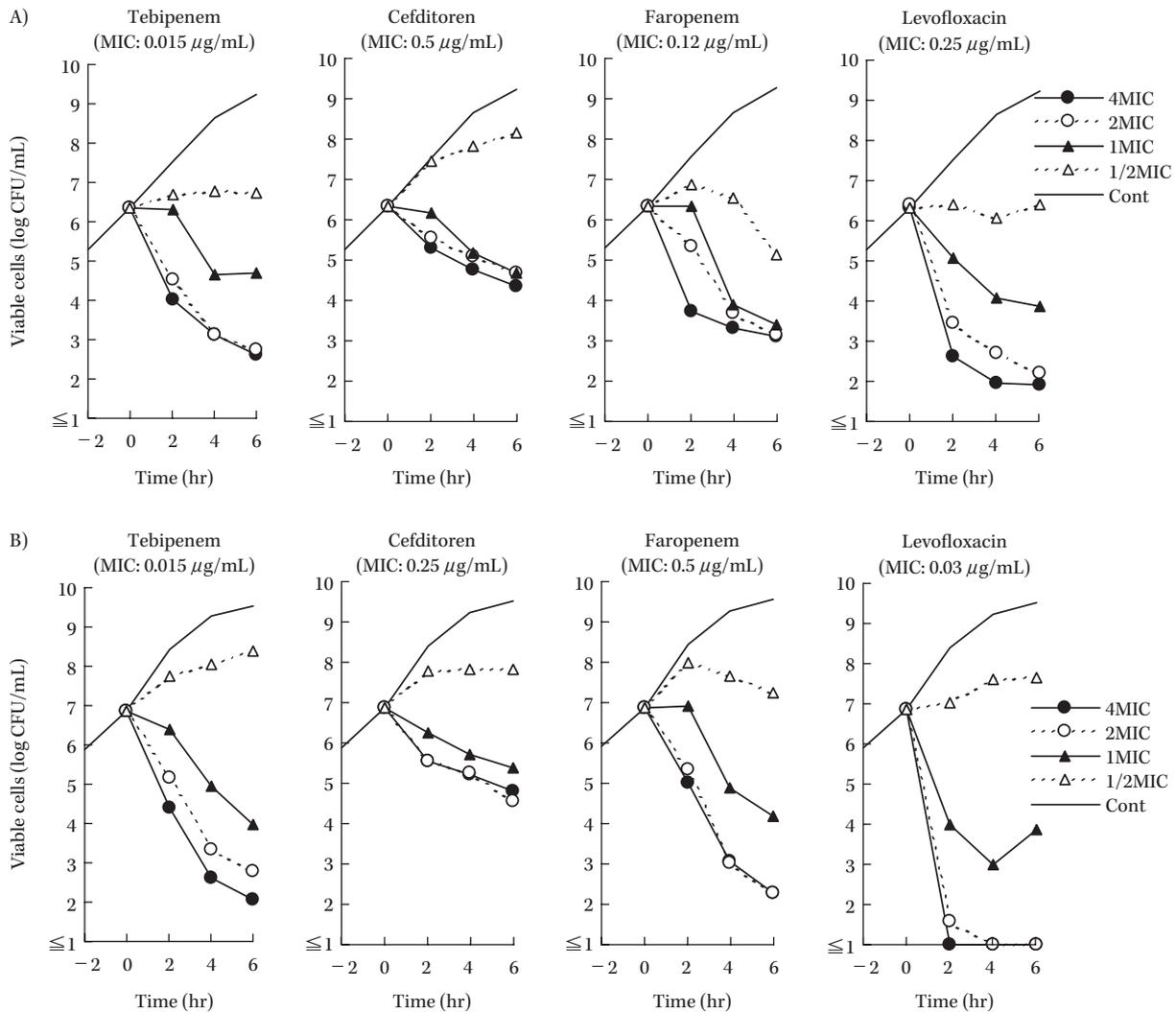


Fig. 2. Bactericidal activities of tebipenem and comparative agents against *Staphylococcus aureus* ATCC29213 (A) and *Escherichia coli* ATCC25922 (B).

強い抗菌力を示した。

4. 抗菌力に及ぼす諸因子の影響

5 菌種を用いて TBPM の抗菌力に及ぼす諸因子の影響を検討した。Table 6 に示すように、培地の pH を 5, 6, 7 および 8 に調整した CAMHB を用いた時の抗菌力に与える影響を調べた結果、TBPM の MIC は pH7 の条件と比べ抗菌力の変動は 4 倍以内であり、CDTR および FRPM とほぼ同様であった。一方、LVFX の MIC は pH5 の条件下で 4~16 倍上昇し、抗菌力の低下が認められた。

TBPM の抗菌力はヒト血清の添加あるいは測定培地の違いによる影響を受けにくく、MIC の変動は前者で 2 倍、後方で 4 倍以内であった (Tables 7, 8)。

Table 9 に示すように、接種菌量を約 10^4 , 10^5 , 10^6 CFU/well とした際の抗菌力に与える影響を調べた結果、TBPM は、*S. aureus*, *S. pneumoniae* および *P. aeruginosa* において接種菌量の影響をほとんど受けず、MIC の変動は 2 倍以内であった。一方、*E. coli* および *H. influ-*

enzae に対しては、CDTR, FRPM および LVFX と同様に、 10^6 CFU/well 接種条件下で抗菌力の低下が認められた。

5. 増殖曲線に及ぼす影響

増殖曲線に及ぼす TBPM の影響を検討し、結果を Fig. 2 および 3 に示した。Fig. 2 に示すように TBPM は *S. aureus* および *E. coli* に対して濃度依存的、作用時間依存的に生菌数を減少させ、LVFX には劣るものの、 $2 \times \text{MIC}$ (いずれも $0.03 \mu\text{g/mL}$) で 4 時間作用させることで菌数を約 3 log 減少させた。CDTR においても経時的な生菌数の減少が認められ、1, 2 および $4 \times \text{MIC}$ の濃度における殺菌力はほぼ同程度であり、薬剤作用後 6 時間で菌数を 1~2 log 減少させた。

また、Fig. 3 に示すように TBPM は *S. pneumoniae* に対して LVFX と同様に強い殺菌力を示し、 $2 \times \text{MIC}$ ($0.12 \mu\text{g/mL}$) で 2 時間作用させることにより菌数を約 3 log 減少させた。*H. influenzae* に対する TBPM の短時間殺菌

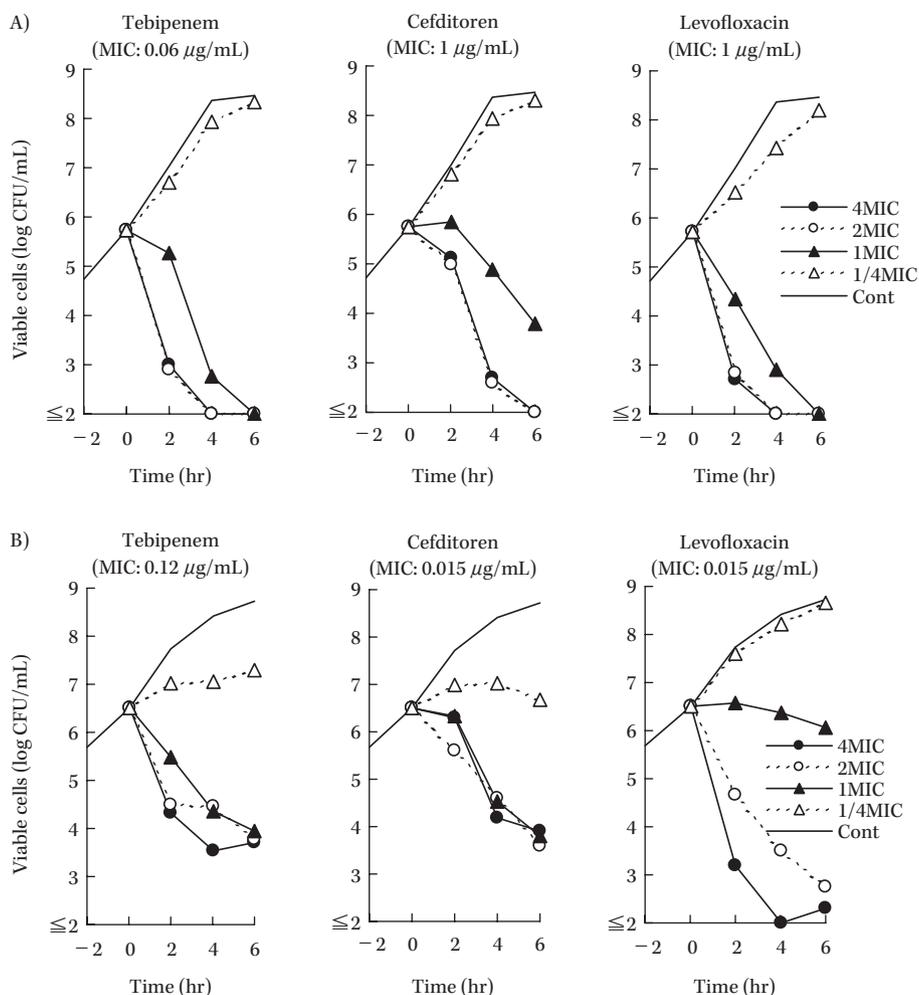


Fig. 3. Bactericidal activities of tebipenem and comparative agents against *Streptococcus pneumoniae* MSC07660 (A) and *Haemophilus influenzae* ATCC49766 (B).

Table 10. Post-antibiotic effects of tebipenem and comparative agents

Strain	Antibacterial agent	MIC ($\mu\text{g/mL}$)	PAE (h) ^{a)}	
			1 \times MIC	4 \times MIC
<i>S. aureus</i> ATCC29213	Tebipenem	0.015	0.09 \pm 0.07	0.84 \pm 0.07
	Cefditoren	0.5	0.07 \pm 0.07	0.78 \pm 0.18
	Faropenem	0.12	0.00 \pm 0.03	0.81 \pm 0.12
	Levofloxacin	0.25	1.03 \pm 0.08	1.42 \pm 0.70
<i>E. coli</i> ATCC25922	Tebipenem	0.015	- 0.02 \pm 0.10	0.78 \pm 0.24
	Cefditoren	0.25	- 0.16 \pm 0.15	- 0.11 \pm 0.11
	Faropenem	0.5	0.07 \pm 0.19	0.92 \pm 0.22
	Levofloxacin	0.03	1.66 \pm 0.33	NM ^{b)}

^{a)}Values are means \pm standard deviation of triplicate experiments.

^{b)}NM: not measurable

力は、LVFXより弱いもののCDTRと同程度であった。

6. In vitro PAE

*S. aureus*および*E. coli*に対するPAEを検討し、結果をTable 10に示した。4 \times MICのTBPMを1時間作用させたときのPAEは、いずれの菌株に対しても約0.8時間を示し、その効果はFRPMと同程度であった。

CDTRでは*S. aureus*に対してのみ約0.8時間のPAEを示した。試験に供した薬剤のなかで最も長いPAEを示したのはLVFXであった。

III. 考 察

新規経口カルバペネム系抗菌薬TBPM-PIの活性本体であるTBPMは、他の経口 β -lactam系抗菌薬と比べて

広域な抗菌スペクトルを有し、好気性グラム陽性菌、好気性グラム陰性菌ならびに嫌気性菌に対して抗菌活性を示した。特に、小児感染症の三大疾患である中耳炎、副鼻腔炎および肺炎の主要起炎菌 (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *S. aureus* および *Streptococcus pyogenes*)³⁾ を中心に臨床分離株の TBPM に対する感受性を測定したところ、TBPM は優れた抗菌力を示した。本邦では PRSP および BLNAR *H. influenzae* の分離頻度が高く、既存の経口抗菌薬ではこれら耐性菌に対する効果が不十分で、耐性菌の蔓延化は症状の再燃や重症化の原因となっている⁴⁾。本検討より、TBPM の PRSP を含む *S. pneumoniae* に対する抗菌力は、ペニシリン系、セフェム系、ペネム系、カルバペネム系、マクロライド系およびニューキノロン系抗菌薬を含む 6 系統 12 薬剤中で最も強いことが明らかとなった。これは、TBPM の *S. pneumoniae* に対する基礎抗菌力がきわめて強いこと、さらに、*S. pneumoniae* の β -lactam 系抗菌薬耐性に関与すると考えられる変異した PBP1A, PBP2X および PBP2B に対しても、TBPM は高い結合親和性を示すことによると考えられた^{5,6)}。また、BLNAR を含む *H. influenzae* に対する TBPM の抗菌力は、CDTR, CTRX および LVFX より弱いものの、MEPM と同程度であり、AMPC/CVA および FRPM より 4~16 倍強い抗菌力を示した。これらの結果は、疋田⁶⁾、宮崎⁷⁾らの報告とも一致していた。

本検討では、小児感染症で問題となっている β -lactam 系抗菌薬に耐性を示す *S. pneumoniae* および *H. influenzae* に対する TBPM の抗菌力を検討する目的で、既存の β -lactam 系抗菌薬に対する耐性度が非常に高い臨床分離株を評価に加えた。特に PRSP については、後藤⁸⁾、あるいは、藤村⁹⁾の報告では分離されていない β -lactam 系抗菌薬に高度耐性を示す株を含む 42 株を試験に供した。そのため、本検討では、PRSP に対する CDTR, CFPN, CFDN などの経口 β -lactam 系抗菌薬の MIC₉₀ が最近の報告より 4 倍以上高くなったと考えられた。しかし、このような株に対しても TBPM の *S. pneumoniae* に対する抗菌力は非常に強く、すべての株の発育を 0.12 μ g/mL で阻止した。

β -lactamase の産生は各種 β -lactam 系抗菌薬に対する主要な耐性機序の一つである。*P. aeruginosa* などのグラム陰性菌の高度耐性化に寄与し、ほぼすべての β -lactam 系抗菌薬を分解する metallo- β -lactamase あるいは *Klebsiella pneumoniae* および *E. coli* などで分離頻度の高い ESBL の拡散は、感染症治療において大きな脅威である。市中感染の主たる原因菌の一つである *H. influenzae* のなかには、TEM 型あるいは ROB 型の β -lactamase を産生する株が存在し、本邦においてその分離頻度は 8.5% であったと井上らは報告している¹⁰⁾。世界的には β -lactamase 産生 *H. influenzae* の分離頻度は 15% と報告

され、本邦では β -lactamase 産生 *H. influenzae* のうち TEM-1 型が 97.3%、ROB-1 型が 1.4% と、北米に比べ ROB-1 の分離頻度が低いことが特徴である¹¹⁾。今回検討した 30 株の臨床分離 β -lactamase 産生 *H. influenzae* は、いずれも TEM 型 β -lactamase 産生株で、これらの株に対する TBPM の MIC₉₀ は 1 μ g/mL であり、CDTR より弱いものの CFPN および CFDN よりも強い抗菌活性を示した。TBPM が TEM-1 あるいは ROB-1 の影響を受けにくいことは isogenic な実験株に対する抗菌力からも明らかである。同様に、TBPM を含むカルバペネム系抗菌薬は AmpC の影響は受けにくいことが示された。一方、井上らは多くの抗菌薬に対して感受性を示した *M. catarrhalis* の 96.7% が β -lactamase 産生株であったと報告している¹⁰⁾。TBPM の BRO-1 型 β -lactamase 産生 *M. catarrhalis* ATCC43627、BRO-2 型 β -lactamase 産生 *M. catarrhalis* ATCC43628 に対する抗菌力は LVFX および GFLX よりも 4~8 倍強く、TBPM は幅広い上気道感染症の起炎菌に対し抗菌力を示すことが期待された。

さらに、村谷らは、近年欧米で増加傾向にあり¹²⁾、臨床問題となっている腸内細菌群の ESBL 産生臨床分離株に対して TBPM は強い抗菌力を示すことを報告している (Muratani T et al. 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Washington, DC, 2005)。すなわち、TBPM の ESBL 産生 *E. coli*, *Citrobacter koseri*, *K. pneumoniae* および *Proteus mirabilis* に対する MIC₉₀ は、それぞれ 0.06, 0.06, 0.03, 0.06 μ g/mL であり、セフェム系抗菌薬である cefpodoxime と比較して 512 倍以上の強い抗菌力であった。

TBPM はグラム陽性菌ならびにグラム陰性菌に対して殺菌的に作用し、特に *S. pneumoniae* に対してはキノロン系抗菌薬に匹敵する短時間殺菌力を示した。また、TBPM の抗菌力に及ぼす諸因子の影響は既存薬と同程度であった。

以上の結果より、TBPM は、ペニシリン系およびセフェム系抗菌薬に耐性を示す *S. pneumoniae*, *H. influenzae* を含む市中呼吸器感染症の主要な起炎菌に優れた抗菌力を示すことから、これらの感染症に対する臨床効果が期待された。

謝 辞

本稿を終えるにあたり、各種菌株またはプラスミドの提供にご協力いただきました北里大学 井上松久博士、生方公子博士、元群馬大学 伊豫部志津子博士、大久保豊司博士、菌株作製にご協力いただきました明治製菓株式会社医薬総合研究所 井田孝志博士、平井洋子氏、実験にご助力を賜りました大崎有美氏に深謝いたします。

文 献

- 1) National Committee for Clinical Laboratory Standards: Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; ap-

- proved standard-sixth edition, M7-A6, National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, Pa, 2003
- 2) National Committee for Clinical Laboratory Standards: Methods for antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria; approved standard-fifth edition, M11-A5, National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, Pa, 2001
 - 3) 西村史郎, 鈴木賢二, 小田 恂, 小林俊光, 夜陣紘治, 山中 昇, 他: 第3回耳鼻咽喉科領域感染症臨床分離菌全国サーベイランス結果報告。日本耳鼻咽喉科感染症研究会誌 2004; 22: 12-23
 - 4) 生方公子: 呼吸器感染症原因微生物の質的变化による薬剤耐性化。日化療会誌 2006; 54: 69-94
 - 5) Maeda K, Ida T, Sanbongi Y, Suzuki T, Fukushima T, Kurazono M, et al: Comparison of activities of β -lactam antibiotics against *Streptococcus pneumoniae* with recombinant penicillin-binding protein genes from a penicillin-resistant strain. J Infect Chemother 2005; 11: 107-11
 - 6) Hikida M, Itahashi K, Igarashi A, Shiba T, Kitamura M: *in vitro* antibacterial activity of LJC11,036, an active metabolite of L-084, a new oral carbapenem antibiotic with potent antipneumococcal activity. Antimicrob Agent Chemother 1999; 43: 2010-6
 - 7) Miyazaki S, Hosoyama T, Furuta N, Ishii Y, Matsu-moto T, Ohno A: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activity of L-084, a novel oral carbapenem, against causative organisms of respiratory tract infections. Antimicrob Agent Chemother 2001; 45: 203-7
 - 8) 後藤 元, 武田英紀, 河合 伸, 島田 馨, 中野邦夫, 横内 弘, 他: 呼吸器感染症患者分離菌の薬剤感受性について (2005年)。Jpn J Antibiot 2008; 61: 15-46
 - 9) 藤村享滋, 吉田 勇, 地主 豊, 東山伊佐夫, 杉森義一, 山野佳則: 各種抗菌薬に対する2002年臨床分離好気性グラム陽性球菌および嫌気性菌の感受性サーベイランス。日化療会誌 2006; 54: 330-54
 - 10) Inoue M, Kohno S, Kaku M, Yamaguchi K, Igari J, Yamanaka K: PROTEKT 1999-2000: a multicentre study of the antimicrobial susceptibility of respiratory tract pathogens in Japan. Int J Infect Dis 2005; 9: 27-36
 - 11) Farrell D J, Morrissey I, Bakker S, Buckridge S, Felmingham D: Global distribution of TEM-1 and ROB-1 β -lactamases in *Haemophilus influenzae*. J Antimicrob Chemother 2005; 56: 773-6
 - 12) Goossens H, Grabein B: Prevalence and antimicrobial susceptibility data for extended-spectrum β -lactamase- and *AmpC* producing Enterobacteriaceae from the MYSTIC Program in Europe and the United States (1997-2004). Diagn Microbiol Infect Dis 2005; 53: 257-64

In vitro antimicrobial activity of tebipenem

Keiko Yamada, Toshie Sugano, Nobuyoshi Baba,
Yoshihiro Takayama, Takeshi Mikuniya and Kazunori Maebashi

Pharmaceutical Research Center, Meiji Seika Kaisha, Ltd., 760 Morooka, Kohoku-ku, Yokohama, Kanagawa, Japan

We compared the *in vitro* antibacterial activity of tebipenem (TBPM), an active form of a novel oral carbapenem, tebipenem pivoxil, against standard strains and clinical isolates to that of cefditoren (CDTR), faropenem (FRPM), levofloxacin (LVFX) and other antibiotics. The MIC of TBPM was 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ or less against aerobic Gram-positive and Gram-negative bacteria except for enterococci and glucose nonfermentative bacteria such as *Pseudomonas aeruginosa*. The MIC of TBPM against anaerobes was 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ or less. TBPM also showed a potent activity against clinical isolates. The *in vitro* activity of TBPM against *Streptococcus pneumoniae*, it should be noted, was the most potent among 12 reference antibiotics, and TBPM completely inhibited the growth of all strains including penicillin-resistant *S. pneumoniae* at 0.12 $\mu\text{g}/\text{mL}$ or less. The *in vitro* activity of TBPM against *Haemophilus influenzae*, including β -lactamase-nonproducing ampicillin-resistant *H. influenzae*, was weaker than that of CDTR and LVFX, but stronger than that of FRPM. The bactericidal activity of TBPM against *S. pneumoniae* and *H. influenzae* was comparable to that of LVFX and CDTR. TBPM showed a potent activity against class A, including extended-spectrum β -lactamases, and class C β -lactamase-transformed strains, but not against class B β -lactamase (metallo- β -lactamase)-transformed strains among isogenic laboratory strains. TBPM showed a post-antibiotic effect against both *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* for 0.8 h after 1 h exposure at a concentration of $4 \times \text{MIC}$ of TBPM. We concluded that TBPM showed a potent activity against major causative pathogens of community-acquired respiratory tract infections.