

## 【原著・基礎】

## Biapenem に対する各種臨床分離菌株の薬剤感受性の年次推移について

平冨 洋一<sup>1)2)</sup>・松田 淳一<sup>2)</sup>・餅田 親子<sup>2)</sup>・中野 路子<sup>2)</sup>・平山 三国<sup>2)</sup>  
 伊折 文秋<sup>2)</sup>・上平 憲<sup>2)</sup>・朝野 和典<sup>1)</sup>・柳原 克典<sup>1)</sup>・宮崎 義継<sup>1)</sup>  
 門田 淳一<sup>1)a)</sup>・原 耕平<sup>1)</sup>・河野 茂<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>長崎大学医学部第二内科\*, <sup>2)</sup>同 附属病院検査部

<sup>a)</sup>現: 大分医科大学第二内科

(平成 14 年 4 月 1 日受付・平成 14 年 4 月 24 日受理)

*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* を含む 14 菌種, 計 1,032 株の新規カルバペネム系薬である biapenem (BIPM) に対する年次別薬剤感受性の推移について寒天平板希釈法を用いて検討した。菌株は 1994 年 1 月から 1996 年 12 月の間に長崎大学医学部附属病院の患者より分離された株を用いた。MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub> 値により比較したところ, メチシリン耐性菌を含む *S. aureus*, ペニシリン耐性菌を含む *S. pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus mirabilis*, *Acinetobacter baumannii* および *Moraxella catarrhalis* には薬剤耐性化傾向は認められなかった。しかし, *Staphylococcus epidermidis* および *Serratia marcescens* では MIC<sub>50</sub> 値でみたところ, カルバペネム系薬に対し, わずかに耐性菌の増加傾向がみられた。また, 緑膿菌にも MIC<sub>90</sub> 値でみる限り, カルバペネム系薬に耐性を示す株の増加傾向がみられたものの, BIPM に対する耐性化傾向は他のカルバペネム系薬より軽度であった。1996 年に分離された *Haemophilus influenzae* にカルバペネムを含む β-ラクタム耐性株が認められたため, 今後の動向に注意が必要と思われる。

**Key words:** 薬剤感受性年次推移, biapenem, カルバペネム系薬

近年, カルバペネム系薬を含む各種 β-ラクタム系抗菌薬に対する耐性菌, たとえば主に腸内細菌に見られる extended-spectrum β-lactamase (ESBL) 産生菌<sup>1)</sup>, ならびに緑膿菌, セラチアなどを中心としたメタロ-β-ラクタマーゼ産生菌<sup>2-4)</sup>の分離例や感染例が報告されるようになり, 院内感染の重要な原因菌として注目されている。

今回, 長崎大学医学部附属病院において分離された各種臨床分離株を用いて, 新規カルバペネム系薬である biapenem (BIPM) および既存のカルバペネム系薬を中心とした β-ラクタム系の 6 薬剤に対する薬剤感受性の年次推移について検討を行ったので報告する。

## I. 材料と方法

### 1. 対象菌株

1994 年 1 月から 1996 年 12 月までの 3 年間に, 当院の細菌検査室に提出された各種材料から分離された菌株, すなわち, グラム陽性菌として methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) 77 株, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 77 株, *Staphylococcus epidermidis* 80 株, penicillin-susceptible *Streptococcus pneumoniae* (PSSP; benzylpenicillin (PCG) の MIC: ≤0.05 μg/mL) 38 株, penicillin-intermediate *S. pneumoniae* (PISP;

PCG の MIC: 0.1~0.78 μg/mL) 23 株, penicillin-resistant *S. pneumoniae* (PRSP; PCG の MIC: ≥1.56 μg/mL) 4 株, *Streptococcus pyogenes* 19 株, *Enterococcus faecalis* 80 株, およびグラム陰性菌として *Escherichia coli* 75 株, *Klebsiella pneumoniae* 81 株, *Enterobacter cloacae* 79 株, *Proteus mirabilis* 41 株, *Serratia marcescens* 80 株, *Pseudomonas aeruginosa* 79 株, *Acinetobacter baumannii* 80 株, *Haemophilus influenzae* 60 株, *Moraxella catarrhalis* 59 株の計 1,032 株を対象とした。

### 2. 薬剤感受性の測定

薬剤感受性は, 日本化学療法学会標準法にもとづく寒天平板希釈法<sup>5)</sup>に準じて行い, 感性ディスク用培地-N(ニッスイ)を用いて実施した。ただし, *S. pneumoniae* および *S. pyogenes* については 10% ウマ脱繊維血液加感性ディスク用培地-N を, *H. influenzae* には 5% Fildes enrichment (Difco) 加感性ディスク用培地-N を用いた。薬剤は倍数希釈で, 100~0.025 μg/mL の 13 段階系列とし, 接種菌量は 10<sup>6</sup> および 10<sup>8</sup> CFU/mL とした。寒天平板への菌の接種は, ミクロプランター (佐久間製作所) を用いた。判定は 18~24 時間後に行い, 最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。

### 3. 供試薬剤

MIC測定に用いた薬剤は、主にBIPM(日本ワイスレダリー), imipenem(IPM: 万有製薬), meropenem(MEPM: 住友製薬), panipenem(PAPM: 三共), ceftazidime(CAZ: グラクソ・スミスクライン)およびpiperacillin(PIPC: 富山化学)の6薬剤である。ただし,*S. pneumoniae*にはbenzylpenicillin(PCG: Sigma)を,*H. influenzae*および*M. catarrhalis*にはampicillin(ABPC: Sigma)を加え7薬剤とした。

## II. 結 果

Table 1に $10^6$  CFU/mL接種における各薬剤の各菌種に対する年度別MIC分布ならびにMIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub>値を、また、Table 2に $10^8$  CFU/mL接種時におけるそれらの値を示した。

MSSAに対するBIPMのMIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub>はそれぞれ0.1, 0.2 μg/mLであり、IPM, PAPMより2~8倍劣るものの、MEPMと同等以上の値を示した。CAZ, PIPCおよびBIPMを含むカルバペネム系薬では、耐性菌の増加が認められなかった。また、接種菌量の影響も受けなかった(Tables 1, 2)。

MRSAに対するカルバペネム系薬の抗菌力は4抗菌薬とも、同様に弱く、MIC<sub>90</sub>で12.5~25 μg/mLを示したが、CAZ, PIPCより強かった。本菌のカルバペネム系薬に対する感受性の年次変化は見られないと共に、抗菌力におよぼす菌量の影響もほとんどなかった(Tables 1, 2)。

*S. epidermidis*に対するBIPMの抗菌力はMIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub>がそれぞれ0.78, 50 μg/mLであり、MEPMとほぼ同等であったが、MIC<sub>50</sub>の比較においてIPM, PAPMより劣っていた。しかし、その活性はCAZ, PIPCより4~16倍強かった。年次変化をみたところ、MIC<sub>50</sub>比較で1994年から1996年にかけてすべての薬剤において4~16倍のMIC上昇が認められた。また、接種菌量が高くなるとすべての薬剤でMIC<sub>50</sub>が上昇する傾向が見られたが、MIC<sub>90</sub>においてはカルバペネム系薬では接種菌量の影響は見られなかった(Tables 1, 2)。

*S. pneumoniae*ではPISPおよびPRSPはペニシリン低感受性株としてまとめて集計を行った。

PSSPに対するBIPMを含むすべてのカルバペネム系薬の抗菌力は、MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub>は共にすべての薬剤で $\leq 0.025$  μg/mLを示し、非常に優れていた。MIC<sub>90</sub>比較で、カルバペネム系薬の抗菌力はPIPCならびにCAZより8~64倍強かった。カルバペネム系薬に対する年次感受性変化はまったくみられなかった(Table 1)。

PISPおよびPRSPではBIPMの抗菌活性はMEPMと同程度で、MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub>はそれぞれ0.2, 0.39 μg/mLを示し、優れたものであった。本菌に対しPAPMがもっとも優れた活性を示し、次いでIPMであった(Table 1)。PSSPと同様にPRSPにおいても感受性の年次変

化ならびに菌量の違いによるMIC変化は認められなかった(Tables 1, 2)。

PSSPと同様に*S. pyogenes*に対するBIPMを含むすべてのカルバペネム系薬のMIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub>は共に $\leq 0.025$  μg/mLと非常に抗菌力が優れていた。カルバペネム系薬には耐性菌はすべて認められなかった。菌量の違いによるMIC変化もみられなかった(Tables 1, 2)。

*E. faecalis*ではBIPMのMIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub>はMEPMと同程度でそれぞれ3.13, 12.5 μg/mLを示し、IPM, PAPMに比して約4倍抗菌力が劣っていた。しかし、耐性率の上昇、耐性化傾向ならびに接種菌量の影響はみられなかった(Tables 1, 2)。

*E. coli*に対するBIPMの抗菌活性はMEPMに次ぎ優れたものであり、そのMIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub>はそれぞれ0.05, 0.1 μg/mLを示し、IPM, PAPMより2~4倍強かった。いずれの薬剤においても耐性菌の増加傾向は認められなかった。しかし、CAZではMICが6.25 μg/mLを示した株が1994年と1995年の分離株に1株ずつ認められた。接種菌量の影響はほとんど認められなかった(Tables 1, 2)。

*K. pneumoniae*に対してカルバペネム系薬はMEPM > PAPM, BIPM > IPMの順に強い抗菌活性を示し、BIPMのMIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub>はそれぞれ0.2, 0.39 μg/mLであり、供試したすべての薬剤で年次的感受性変化はみられなかった。しかし、接種菌量の増加によりすべての薬剤で2~32倍のMICの上昇が見られ、特にCAZおよびPIPCで影響が大きかった(Tables 1, 2)。

*E. cloacae*に対するBIPMのMIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub>はそれぞれ0.1, 0.39 μg/mLで、MEPMに比して若干抗菌力が劣ったものの、PAPMおよびIPMより優れた抗菌活性を示した。*K. pneumoniae*と同様に感受性の年次変化は認められなかったが、1995年の分離株に1株カルバペネム系薬に3.13~6.25 μg/mL、かつCAZに $\geq 100$  μg/mLのMICを示す株が認められた。また、菌量の増加によりすべての薬剤で4倍以上MICが上昇し、接種菌量の影響が認められた(Tables 1, 2)。

*P. mirabilis*に対してカルバペネム系薬のなかで、BIPMはIPM, PAPMと同等の抗菌力を示し、そのMIC<sub>50</sub>ならびにMIC<sub>90</sub>はそれぞれ3.13, 6.25 μg/mLを示し、MEPMと比較してその活性は弱いものであった。CAZ, PIPCを含めたすべての薬剤において年次的感受性の変化はまったくみられなかった。また、接種菌量の影響はいずれの薬剤でもみられ、 $10^8$  CFU/mL接種では明らかにMICが上昇していた(Tables 1, 2)。

*S. marcescens*はいずれの薬剤に対しても幅の広い感受性分布を示し、すべての薬剤のMIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub>は他のカルバペネム系薬と同様に比較的高く、BIPMのそれらはそれぞれ1.56, 12.5 μg/mLを示し、その活性は比較的弱いものであったが、CAZ, PIPCよりは強かった。

Table 1-1. Antibacterial activity of biapenem and other  $\beta$ -lactams against clinical isolates ( $10^6$  CFU/mL)

Organism (No. of strains)	Antimicrobial agents	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )			
		range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	
MSSA (77)	biapenem	0.05 – 0.39	0.1	0.2	
	imipenem	$\leq 0.025$ – 0.1	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	
	panipenem	$\leq 0.025$ – 0.1	0.05	0.05	
	meropenem	0.1 – 0.78	0.2	0.2	
	ceftazidime	6.25 – 50	12.5	25	
	piperacillin	0.39 – 50	1.56	6.25	
	Isolates in 1994 (26)	biapenem	0.1 – 0.2	0.1	0.2
		imipenem	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
		panipenem	$\leq 0.025$ – 0.05	0.05	0.05
		meropenem	0.1 – 0.2	0.2	0.2
ceftazidime		6.25 – 25	12.5	25	
Isolates in 1995 (26)	piperacillin	0.39 – 25	3.13	6.25	
	biapenem	0.05 – 0.2	0.1	0.2	
	imipenem	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	
	panipenem	$\leq 0.025$ – 0.05	0.05	0.05	
	meropenem	0.1 – 0.2	0.1	0.2	
Isolates in 1996 (25)	ceftazidime	6.25 – 25	12.5	25	
	piperacillin	0.78 – 12.5	1.56	3.13	
	biapenem	0.05 – 0.39	0.1	0.2	
	imipenem	$\leq 0.025$ – 0.1	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	
	panipenem	$\leq 0.025$ – 0.1	0.05	0.05	
MRSA (77)	meropenem	0.1 – 0.78	0.2	0.2	
	ceftazidime	6.25 – 50	12.5	12.5	
	piperacillin	0.39 – 50	1.56	6.25	
	Isolates in 1994 (24)	biapenem	0.2 – 50	12.5	25
		imipenem	0.05 – 50	12.5	25
		panipenem	0.1 – 50	6.25	12.5
		meropenem	0.78 – 50	12.5	25
	Isolates in 1995 (27)	ceftazidime	25 – >100	100	>100
		piperacillin	6.25 – >100	100	100
		biapenem	0.78 – 50	25	25
imipenem		0.05 – 50	12.5	25	
panipenem		0.1 – 25	6.25	12.5	
Isolates in 1996 (26)	meropenem	0.78 – 25	12.5	25	
	ceftazidime	50 – >100	100	>100	
	piperacillin	25 – 100	100	100	
	biapenem	0.78 – 50	12.5	50	
	imipenem	0.05 – 50	12.5	50	
Isolates in 1996 (26)	ceftazidime	25 – >100	>100	>100	
	piperacillin	25 – >100	100	>100	
	biapenem	0.2 – 50	12.5	25	
	imipenem	0.05 – 25	12.5	25	
	panipenem	0.1 – 25	6.25	12.5	
Isolates in 1996 (26)	meropenem	0.78 – 25	12.5	25	
	ceftazidime	25 – >100	100	>100	
Isolates in 1996 (26)	piperacillin	6.25 – >100	100	100	

MIC determination: Agar dilution

MSSA: methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

Table 1-2. Antibacterial activity of biapenem and other  $\beta$ -lactams against clinical isolates ( $10^6$  CFU/mL)

Organism (No. of strains)	Antimicrobial agents	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )			
		range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (80)	biapenem	$\leq 0.025 - 100$	0.78	50	
	imipenem	$\leq 0.025 - 100$	0.2	50	
	panipenem	$\leq 0.025 - 50$	0.2	25	
	meropenem	0.05 - 50	0.78	25	
	ceftazidime	3.13 - >100	12.5	50	
	piperacillin	0.1 - >100	3.13	50	
	Isolates in 1994 (27)	biapenem	$\leq 0.025 - 25$	0.39	25
imipenem		$\leq 0.025 - 25$	0.05	25	
panipenem		$\leq 0.025 - 12.5$	0.05	6.25	
meropenem		0.05 - 25	0.39	12.5	
ceftazidime		3.13 - 50	6.25	25	
piperacillin		0.1 - 100	3.13	50	
Isolates in 1995 (27)		biapenem	0.05 - 100	3.13	50
	imipenem	$\leq 0.025 - 100$	0.39	50	
	panipenem	$\leq 0.025 - 50$	0.78	50	
	meropenem	0.1 - 50	1.56	25	
	ceftazidime	6.25 - >100	25	100	
	piperacillin	0.2 - 100	6.25	100	
	Isolates in 1996 (26)	biapenem	0.05 - 100	3.13	50
imipenem		$\leq 0.025 - 50$	0.2	50	
panipenem		$\leq 0.025 - 50$	0.39	50	
meropenem		0.05 - 50	1.56	50	
ceftazidime		6.25 - >100	25	100	
piperacillin		0.2 - >100	6.25	100	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (65)		biapenem	$\leq 0.025 - 0.78$	$\leq 0.025$	0.2
	imipenem	$\leq 0.025 - 0.39$	$\leq 0.025$	0.1	
	panipenem	$\leq 0.025 - 0.1$	$\leq 0.025$	0.05	
	meropenem	$\leq 0.025 - 0.78$	$\leq 0.025$	0.2	
	ceftazidime	0.05 - 6.25	0.78	3.13	
	piperacillin	$\leq 0.025 - 3.13$	0.2	1.56	
	benzylpenicillin	$\leq 0.025 - 3.13$	0.05	0.78	
	Isolates in 1994 (21)	biapenem	$\leq 0.025 - 0.39$	$\leq 0.025$	0.2
		imipenem	$\leq 0.025 - 0.39$	$\leq 0.025$	0.1
		panipenem	$\leq 0.025 - 0.1$	$\leq 0.025$	0.1
		meropenem	$\leq 0.025 - 0.39$	$\leq 0.025$	0.2
		ceftazidime	0.1 - 6.25	0.78	3.13
		piperacillin	$\leq 0.025 - 1.56$	0.2	1.56
		benzylpenicillin	$\leq 0.025 - 3.13$	0.1	0.78
	Isolates in 1995 (22)	biapenem	$\leq 0.025 - 0.78$	$\leq 0.025$	0.2
imipenem		$\leq 0.025 - 0.39$	$\leq 0.025$	0.2	
panipenem		$\leq 0.025 - 0.1$	$\leq 0.025$	0.05	
meropenem		$\leq 0.025 - 0.78$	$\leq 0.025$	0.2	
ceftazidime		0.1 - 6.25	0.39	6.25	
piperacillin		$\leq 0.025 - 3.13$	0.2	1.56	
benzylpenicillin		$\leq 0.025 - 1.56$	0.05	0.78	

MIC determination: Agar dilution

Table 1-3. Antibacterial activity of biapenem and other  $\beta$ -lactams against clinical isolates ( $10^6$  CFU/mL)

Organism (No. of strains)	Antimicrobial agents	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )		
		range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
Isolates in 1996 (22)	biapenem	$\leq 0.025 - 0.2$	$\leq 0.025$	0.1
	imipenem	$\leq 0.025 - 0.1$	$\leq 0.025$	0.05
	panipenem	$\leq 0.025 - 0.05$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
	meropenem	$\leq 0.025 - 0.2$	$\leq 0.025$	0.1
	ceftazidime	0.05 - 6.25	0.78	3.13
	piperacillin	$\leq 0.025 - 1.56$	0.05	0.78
	benzylpenicillin	$\leq 0.025 - 0.78$	$\leq 0.025$	0.39
PSSP (38)	biapenem	$\leq 0.025 - 0.05$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
	imipenem	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
	panipenem	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
	meropenem	$\leq 0.025 - 0.05$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
	ceftazidime	0.05 - 6.25	0.2	1.56
	piperacillin	$\leq 0.025 - 0.78$	$\leq 0.025$	0.2
	benzylpenicillin	$\leq 0.025 - 0.05$	$\leq 0.025$	0.05
Isolates in 1994 (8)	biapenem	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
	imipenem	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
	panipenem	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
	meropenem	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
	ceftazidime	0.1 - 0.78	0.2	0.78
	piperacillin	$\leq 0.025 - 0.2$	$\leq 0.025$	0.2
	benzylpenicillin	$\leq 0.025 - 0.05$	$\leq 0.025$	0.05
Isolates in 1995 (13)	biapenem	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
	imipenem	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
	panipenem	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
	meropenem	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
	ceftazidime	0.1 - 0.78	0.1	0.78
	piperacillin	$\leq 0.025 - 0.2$	$\leq 0.025$	0.2
	benzylpenicillin	$\leq 0.025 - 0.05$	$\leq 0.025$	0.05
Isolates in 1996 (17)	biapenem	$\leq 0.025 - 0.05$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
	imipenem	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
	panipenem	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
	meropenem	$\leq 0.025 - 0.05$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
	ceftazidime	0.05 - 6.25	0.39	1.56
	piperacillin	$\leq 0.025 - 0.78$	$\leq 0.025$	0.39
	benzylpenicillin	$\leq 0.025 - 0.05$	$\leq 0.025$	0.05
PISP and PRSP (27)	biapenem	$\leq 0.025 - 0.78$	0.2	0.39
	imipenem	$\leq 0.025 - 0.39$	0.1	0.2
	panipenem	$\leq 0.025 - 0.1$	0.05	0.1
	meropenem	$\leq 0.025 - 0.78$	0.2	0.39
	ceftazidime	0.1 - 6.25	3.13	6.25
	piperacillin	$\leq 0.025 - 3.13$	0.78	1.56
	benzylpenicillin	0.1 - 3.13	0.39	1.56
Isolates in 1994 (13)	biapenem	$\leq 0.025 - 0.39$	0.2	0.39
	imipenem	$\leq 0.025 - 0.39$	0.1	0.2
	panipenem	$\leq 0.025 - 0.1$	0.05	0.1
	meropenem	$\leq 0.025 - 0.39$	0.2	0.39
	ceftazidime	0.1 - 6.25	3.13	6.25
	piperacillin	$\leq 0.025 - 1.56$	0.78	1.56
	benzylpenicillin	0.1 - 3.13	0.78	1.56

MIC determination: Agar dilution

PSSP: penicillin-susceptible *Streptococcus pneumoniae* (MIC of benzylpenicillin,  $\leq 0.05$   $\mu\text{g/mL}$ )PISP: penicillin-intermediate *Streptococcus pneumoniae* (MIC of benzylpenicillin, 0.1-0.78  $\mu\text{g/mL}$ )PRSP: penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* (MIC of benzylpenicillin,  $\geq 1.56$   $\mu\text{g/mL}$ )

Table 1-4. Antibacterial activity of biapenem and other  $\beta$ -lactams against clinical isolates ( $10^6$  CFU/mL)

Organism (No. of strains)	Antimicrobial agents	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )		
		range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
Isolates in 1995 (9)	biapenem	$\leq 0.025 - 0.78$	0.2	0.78
	imipenem	$\leq 0.025 - 0.39$	0.1	0.39
	panipenem	$\leq 0.025 - 0.1$	0.05	0.1
	meropenem	$\leq 0.025 - 0.78$	0.2	0.78
	ceftazidime	0.78 - 6.25	1.56	6.25
	piperacillin	0.2 - 3.13	0.78	3.13
	benzylpenicillin	0.1 - 1.56	0.39	1.56
Isolates in 1996 (5)	biapenem	0.1 - 0.2	0.1	0.2
	imipenem	0.05 - 0.1	0.05	0.1
	panipenem	$\leq 0.025 - 0.05$	$\leq 0.025$	0.05
	meropenem	0.05 - 0.2	0.1	0.2
	ceftazidime	1.56 - 3.13	3.13	3.13
	piperacillin	0.78 - 1.56	0.78	1.56
	benzylpenicillin	0.39 - 0.78	0.39	0.78
<i>Streptococcus pyogenes</i> (19)	biapenem	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
	imipenem	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
	panipenem	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
	meropenem	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
	ceftazidime	$\leq 0.025 - 0.2$	0.1	0.1
	piperacillin	$\leq 0.025 - 0.1$	0.05	0.1
	benzylpenicillin	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
Isolates in 1994 (3)	biapenem	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
	imipenem	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
	panipenem	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
	meropenem	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
	ceftazidime	0.1	0.1	0.1
	piperacillin	0.05	0.05	0.05
	benzylpenicillin	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
Isolates in 1995 (10)	biapenem	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
	imipenem	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
	panipenem	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
	meropenem	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
	ceftazidime	$\leq 0.025 - 0.2$	0.1	0.1
	piperacillin	$\leq 0.025 - 0.1$	0.05	0.1
	benzylpenicillin	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
Isolates in 1996 (6)	biapenem	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
	imipenem	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
	panipenem	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
	meropenem	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
	ceftazidime	$\leq 0.025 - 0.1$	0.05	0.1
	piperacillin	$\leq 0.025 - 0.05$	$\leq 0.025$	0.05
	benzylpenicillin	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
<i>Enterococcus faecalis</i> (80)	biapenem	1.56 - 25	3.13	12.5
	imipenem	0.39 - 6.25	0.78	1.56
	panipenem	0.39 - 6.25	0.78	3.13
	meropenem	1.56 - 25	3.13	12.5
	ceftazidime	12.5 - >100	>100	>100
	piperacillin	1.56 - 12.5	1.56	3.13

MIC determination: Agar dilution

Table 1-5. Antibacterial activity of biapenem and other  $\beta$ -lactams against clinical isolates ( $10^6$  CFU/mL)

Organism (No. of strains)	Antimicrobial agents	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )		
		range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
Isolates in 1994 (27)	biapenem	1.56 – 25	3.13	12.5
	imipenem	0.78 – 3.13	0.78	3.13
	panipenem	0.39 – 6.25	0.78	3.13
	meropenem	1.56 – 12.5	3.13	6.25
	ceftazidime	12.5 – >100	>100	>100
	piperacillin	1.56 – 3.13	1.56	3.13
Isolates in 1995 (27)	biapenem	1.56 – 12.5	6.25	12.5
	imipenem	0.39 – 3.13	1.56	1.56
	panipenem	0.39 – 3.13	1.56	3.13
	meropenem	1.56 – 25	6.25	12.5
	ceftazidime	12.5 – >100	>100	>100
	piperacillin	1.56 – 6.25	1.56	6.25
Isolates in 1996 (26)	biapenem	1.56 – 25	3.13	12.5
	imipenem	0.78 – 6.25	0.78	1.56
	panipenem	0.78 – 6.25	0.78	3.13
	meropenem	1.56 – 25	3.13	6.25
	ceftazidime	12.5 – >100	>100	>100
	piperacillin	1.56 – 12.5	3.13	3.13
<i>Escherichia coli</i> (75)	biapenem	$\leq 0.025$ – 0.78	0.05	0.1
	imipenem	0.1 – 0.78	0.2	0.2
	panipenem	0.1 – 0.39	0.1	0.2
	meropenem	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
	ceftazidime	0.05 – 6.25	0.2	0.39
	piperacillin	0.78 – >100	1.56	100
Isolates in 1994 (26)	biapenem	0.05 – 0.2	0.05	0.1
	imipenem	0.1 – 0.39	0.2	0.2
	panipenem	0.1 – 0.2	0.1	0.2
	meropenem	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
	ceftazidime	0.05 – 6.25	0.2	0.78
	piperacillin	0.78 – >100	1.56	>100
Isolates in 1995 (22)	biapenem	$\leq 0.025$ – 0.78	0.05	0.1
	imipenem	0.1 – 0.78	0.1	0.2
	panipenem	0.1 – 0.39	0.1	0.2
	meropenem	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
	ceftazidime	0.05 – 6.25	0.2	0.39
	piperacillin	0.78 – >100	1.56	50
Isolates in 1996 (27)	biapenem	$\leq 0.025$ – 0.39	0.05	0.1
	imipenem	0.1 – 0.2	0.2	0.2
	panipenem	0.1 – 0.2	0.1	0.2
	meropenem	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
	ceftazidime	0.05 – 1.56	0.1	0.39
	piperacillin	0.78 – >100	1.56	>100
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (81)	biapenem	$\leq 0.025$ – 1.56	0.2	0.39
	imipenem	0.1 – 1.56	0.2	0.78
	panipenem	0.05 – 0.78	0.2	0.39
	meropenem	$\leq 0.025$ – 0.2	$\leq 0.025$	0.05
	ceftazidime	0.05 – 0.78	0.1	0.2
	piperacillin	1.56 – >100	6.25	25

MIC determination: Agar dilution

Table 1-6. Antibacterial activity of biapenem and other  $\beta$ -lactams against clinical isolates ( $10^6$  CFU/mL)

Organism (No. of strains)	Antimicrobial agents	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )		
		range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
Isolates in 1994 (27)	biapenem	0.05 - 1.56	0.2	0.39
	imipenem	0.1 - 1.56	0.2	0.39
	panipenem	0.05 - 0.78	0.1	0.2
	meropenem	$\leq 0.025 - 0.05$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
	ceftazidime	0.05 - 0.39	0.1	0.2
	piperacillin	1.56 - >100	3.13	12.5
Isolates in 1995 (27)	biapenem	0.05 - 0.78	0.2	0.78
	imipenem	0.1 - 1.56	0.2	0.78
	panipenem	0.1 - 0.78	0.2	0.39
	meropenem	$\leq 0.025 - 0.2$	$\leq 0.025$	0.05
	ceftazidime	0.05 - 0.39	0.1	0.2
	piperacillin	1.56 - >100	6.25	6.25
Isolates in 1996 (27)	biapenem	$\leq 0.025 - 0.78$	0.2	0.78
	imipenem	0.1 - 0.78	0.39	0.78
	panipenem	0.1 - 0.39	0.2	0.39
	meropenem	$\leq 0.025 - 0.05$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
	ceftazidime	0.05 - 0.78	0.1	0.39
	piperacillin	1.56 - >100	6.25	50
<i>Enterobacter cloacae</i> (79)	biapenem	0.05 - 3.13	0.1	0.39
	imipenem	0.1 - 3.13	0.2	0.78
	panipenem	0.1 - 3.13	0.2	0.39
	meropenem	$\leq 0.025 - 6.25$	0.05	0.2
	ceftazidime	0.05 - >100	3.13	>100
	piperacillin	0.39 - >100	25	>100
Isolates in 1994 (27)	biapenem	0.05 - 0.39	0.2	0.39
	imipenem	0.1 - 1.56	0.39	0.78
	panipenem	0.1 - 0.78	0.2	0.78
	meropenem	$\leq 0.025 - 0.2$	0.05	0.1
	ceftazidime	0.1 - >100	6.25	100
	piperacillin	1.56 - >100	25	>100
Isolates in 1995 (27)	biapenem	0.05 - 3.13	0.1	0.78
	imipenem	0.1 - 3.13	0.39	0.78
	panipenem	0.1 - 3.13	0.2	0.78
	meropenem	$\leq 0.025 - 6.25$	0.05	0.39
	ceftazidime	0.05 - >100	50	>100
	piperacillin	0.39 - >100	100	>100
Isolates in 1996 (25)	biapenem	0.05 - 0.39	0.1	0.39
	imipenem	0.1 - 0.39	0.2	0.39
	panipenem	0.1 - 0.39	0.2	0.39
	meropenem	$\leq 0.025 - 0.2$	$\leq 0.025$	0.2
	ceftazidime	0.05 - >100	0.39	>100
	piperacillin	0.78 - >100	6.25	>100
<i>Proteus mirabilis</i> (41)	biapenem	0.39 - 6.25	3.13	6.25
	imipenem	0.39 - 6.25	3.13	6.25
	panipenem	0.39 - 6.25	3.13	3.13
	meropenem	$\leq 0.025 - 0.2$	0.1	0.1
	ceftazidime	0.05 - 0.2	0.05	0.1
	piperacillin	0.2 - >100	0.2	0.39

MIC determination: Agar dilution



Table 1-7. Antibacterial activity of biapenem and other  $\beta$ -lactams against clinical isolates ( $10^6$  CFU/mL)

Organism (No. of strains)	Antimicrobial agents	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )		
		range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
Isolates in 1994 (12)	biapenem	1.56 – 6.25	3.13	6.25
	imipenem	1.56 – 6.25	3.13	3.13
	panipenem	1.56 – 3.13	1.56	3.13
	meropenem	0.05 – 0.2	0.1	0.2
	ceftazidime	0.05 – 0.2	0.05	0.1
	piperacillin	0.2 – >100	0.2	0.39
Isolates in 1995 (16)	biapenem	0.39 – 6.25	1.56	3.13
	imipenem	0.39 – 6.25	3.13	6.25
	panipenem	0.78 – 3.13	3.13	3.13
	meropenem	$\leq 0.025$ – 0.1	0.1	0.1
	ceftazidime	0.05 – 0.1	0.05	0.1
	piperacillin	0.2 – 0.78	0.39	0.39
Isolates in 1996 (13)	biapenem	0.39 – 6.25	3.13	3.13
	imipenem	0.39 – 6.25	3.13	6.25
	panipenem	0.39 – 6.25	3.13	3.13
	meropenem	0.05 – 0.1	0.1	0.1
	ceftazidime	0.05 – 0.1	0.05	0.1
	piperacillin	0.2 – 0.39	0.39	0.39
<i>Serratia marcescens</i> (80)	biapenem	0.2 – >100	1.56	12.5
	imipenem	0.2 – >100	1.56	6.25
	panipenem	0.2 – >100	0.78	6.25
	meropenem	$\leq 0.025$ – >100	0.05	6.25
	ceftazidime	0.1 – >100	0.78	25
	piperacillin	0.78 – >100	6.25	25
Isolates in 1994 (27)	biapenem	0.2 – >100	0.39	12.5
	imipenem	0.39 – >100	0.78	6.25
	panipenem	0.2 – >100	0.39	12.5
	meropenem	$\leq 0.025$ – >100	0.05	6.25
	ceftazidime	0.2 – >100	0.39	25
	piperacillin	1.56 – 100	6.25	25
Isolates in 1995 (27)	biapenem	0.2 – 12.5	3.13	6.25
	imipenem	0.2 – 25	3.13	6.25
	panipenem	0.2 – 25	3.13	6.25
	meropenem	0.05 – 25	0.78	6.25
	ceftazidime	0.2 – 25	12.5	25
	piperacillin	0.78 – >100	3.13	12.5
Isolates in 1996 (26)	biapenem	0.2 – 12.5	1.56	12.5
	imipenem	0.2 – 6.25	3.13	6.25
	panipenem	0.2 – 12.5	1.56	12.5
	meropenem	$\leq 0.025$ – 6.25	0.05	6.25
	ceftazidime	0.1 – 100	6.25	50
	piperacillin	0.78 – 100	6.25	25
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (79)	biapenem	0.1 – 25	0.78	12.5
	imipenem	0.2 – 50	1.56	12.5
	panipenem	0.39 – >100	6.25	25
	meropenem	$\leq 0.025$ – 100	0.78	12.5
	ceftazidime	0.39 – >100	1.56	50
	piperacillin	0.39 – >100	6.25	100

MIC determination: Agar dilution

Table 1-8. Antibacterial activity of biapenem and other  $\beta$ -lactams against clinical isolates ( $10^6$  CFU/mL)

Organism (No. of strains)	Antimicrobial agents	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )		
		range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
Isolates in 1994 (26)	biapenem	0.2 - 12.5	0.78	1.56
	imipenem	0.78 - 12.5	1.56	3.13
	panipenem	1.56 - 25	6.25	12.5
	meropenem	0.1 - 6.25	0.78	6.25
	ceftazidime	0.78 - >100	1.56	25
	piperacillin	0.39 - >100	3.13	100
	Isolates in 1995 (26)	biapenem	0.2 - 25	0.78
imipenem		0.39 - 25	1.56	12.5
panipenem		0.78 - 25	3.13	12.5
meropenem		0.1 - 50	0.78	12.5
ceftazidime		0.39 - >100	1.56	12.5
piperacillin		1.56 - >100	6.25	50
Isolates in 1996 (27)		biapenem	0.1 - 25	1.56
	imipenem	0.2 - 50	3.13	25
	panipenem	0.39 - >100	6.25	50
	meropenem	$\leq 0.025$ - 100	3.13	25
	ceftazidime	0.78 - >100	1.56	50
	piperacillin	0.78 - 100	6.25	100
	<i>Acinetobacter baumannii</i> (80)	biapenem	0.05 - 3.13	0.1
imipenem		0.05 - 6.25	0.1	0.2
panipenem		0.05 - 12.5	0.1	0.1
meropenem		0.1 - 25	0.2	0.39
ceftazidime		0.78 - >100	3.13	12.5
piperacillin		3.13 - >100	12.5	25
Isolates in 1994 (27)		biapenem	0.1 - 3.13	0.2
	imipenem	0.1 - 6.25	0.1	0.2
	panipenem	0.05 - 6.25	0.1	0.1
	meropenem	0.1 - 12.5	0.2	0.39
	ceftazidime	1.56 - >100	6.25	12.5
	piperacillin	6.25 - 100	25	50
	Isolates in 1995 (27)	biapenem	0.05 - 3.13	0.1
imipenem		0.05 - 6.25	0.1	0.39
panipenem		0.05 - 12.5	0.1	0.39
meropenem		0.1 - 25	0.2	0.39
ceftazidime		0.78 - >100	3.13	25
piperacillin		3.13 - >100	12.5	25
Isolates in 1996 (26)		biapenem	0.1 - 0.39	0.1
	imipenem	0.05 - 0.39	0.1	0.2
	panipenem	0.05 - 0.78	0.1	0.1
	meropenem	0.2 - 0.78	0.2	0.78
	ceftazidime	1.56 - 12.5	3.13	12.5
	piperacillin	6.25 - 50	12.5	50
	<i>Haemophilus influenzae</i> (60)	biapenem	$\leq 0.025$ - 12.5	0.78
imipenem		$\leq 0.025$ - 12.5	0.78	1.56
panipenem		$\leq 0.025$ - 6.25	0.39	1.56
meropenem		$\leq 0.025$ - 0.39	$\leq 0.025$	0.1
ceftazidime		$\leq 0.025$ - 3.13	0.05	0.39
piperacillin		$\leq 0.025$ - 12.5	$\leq 0.025$	3.13
ampicillin		0.05 - 25	0.39	6.25

MIC determination: Agar dilution

Table 1-9. Antibacterial activity of biapenem and other  $\beta$ -lactams against clinical isolates ( $10^6$  CFU/mL)

Organism (No. of strains)	Antimicrobial agents	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )		
		range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
Isolates in 1994 (21)	biapenem	$\leq 0.025 - 3.13$	0.39	1.56
	imipenem	$\leq 0.025 - 1.56$	0.39	1.56
	panipenem	$\leq 0.025 - 1.56$	0.2	1.56
	meropenem	$\leq 0.025 - 0.39$	0.05	0.2
	ceftazidime	$\leq 0.025 - 3.13$	0.05	0.78
	piperacillin	$\leq 0.025 - 12.5$	$\leq 0.025$	6.25
	ampicillin	0.05 - 25	0.2	12.5
	Isolates in 1995 (18)	biapenem	0.05 - 1.56	0.39
imipenem		0.2 - 1.56	0.39	1.56
panipenem		0.05 - 0.78	0.2	0.78
meropenem		$\leq 0.025 - 0.1$	$\leq 0.025$	0.1
ceftazidime		$\leq 0.025 - 0.39$	0.05	0.2
piperacillin		$\leq 0.025 - 12.5$	$\leq 0.025$	6.25
ampicillin		0.1 - 25	0.2	25
Isolates in 1996 (21)		biapenem	$\leq 0.025 - 12.5$	0.78
	imipenem	0.05 - 12.5	1.56	6.25
	panipenem	$\leq 0.025 - 6.25$	0.39	1.56
	meropenem	$\leq 0.025 - 0.39$	0.05	0.1
	ceftazidime	$\leq 0.025 - 1.56$	0.1	0.39
	piperacillin	$\leq 0.025 - 12.5$	$\leq 0.025$	0.39
	ampicillin	0.05 - 25	0.39	1.56
	<i>Moraxella catarrhalis</i> (59)	biapenem	$\leq 0.025 - 0.1$	0.05
imipenem		$\leq 0.025 - 0.1$	0.05	0.1
panipenem		$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
meropenem		$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
ceftazidime		$\leq 0.025 - 0.2$	0.05	0.1
piperacillin		$\leq 0.025 - 0.39$	0.1	0.2
ampicillin		$\leq 0.025 - 3.13$	0.78	1.56
Isolates in 1994 (16)		biapenem	$\leq 0.025 - 0.1$	0.05
	imipenem	$\leq 0.025 - 0.1$	0.05	0.1
	panipenem	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
	meropenem	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
	ceftazidime	$\leq 0.025 - 0.2$	0.05	0.1
	piperacillin	$\leq 0.025 - 0.2$	0.1	0.2
	ampicillin	$\leq 0.025 - 3.13$	0.78	3.13
	Isolates in 1995 (19)	biapenem	$\leq 0.025 - 0.1$	0.05
imipenem		$\leq 0.025 - 0.1$	0.05	0.1
panipenem		$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
meropenem		$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
ceftazidime		$\leq 0.025 - 0.1$	0.05	0.1
piperacillin		$\leq 0.025 - 0.2$	0.1	0.2
ampicillin		$\leq 0.025 - 3.13$	0.78	1.56
Isolates in 1996 (24)		biapenem	$\leq 0.025 - 0.1$	0.05
	imipenem	$\leq 0.025 - 0.1$	0.05	0.1
	panipenem	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
	meropenem	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
	ceftazidime	$\leq 0.025 - 0.2$	$\leq 0.025$	0.1
	piperacillin	$\leq 0.025 - 0.39$	0.1	0.2
	ampicillin	$\leq 0.025 - 3.13$	0.78	1.56

MIC determination: Agar dilution

Table 2-1. Antibacterial activity of biapenem and other  $\beta$ -lactams against clinical isolates ( $10^8$  CFU/mL)

Organism (No. of strains)	Antimicrobial agents	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )		
		range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
MSSA (77)	biapenem	0.1 – 1.56	0.1	0.2
	imipenem	$\leq 0.025 - 0.2$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
	panipenem	$\leq 0.025 - 0.39$	0.05	0.05
	meropenem	0.1 – 1.56	0.2	0.2
	ceftazidime	6.25 – 100	12.5	25
	piperacillin	0.78 – >100	25	>100
	Isolates in 1994 (26)	biapenem	0.1 – 0.2	0.1
imipenem		$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
panipenem		$\leq 0.025 - 0.1$	0.05	0.05
meropenem		0.1 – 0.39	0.2	0.2
ceftazidime		6.25 – 50	12.5	25
piperacillin		0.78 – >100	25	>100
Isolates in 1995 (26)		biapenem	0.1 – 0.2	0.1
	imipenem	$\leq 0.025 - 0.05$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
	panipenem	$\leq 0.025 - 0.05$	0.05	0.05
	meropenem	0.1 – 0.2	0.2	0.2
	ceftazidime	12.5 – 100	12.5	25
	piperacillin	0.78 – >100	12.5	>100
	Isolates in 1996 (25)	biapenem	0.1 – 1.56	0.1
imipenem		$\leq 0.025 - 0.2$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
panipenem		0.05 – 0.39	0.05	0.05
meropenem		0.1 – 0.56	0.2	0.2
ceftazidime		12.5 – 50	12.5	25
piperacillin		1.56 – >100	25	>100
MRSA (77)		biapenem	1.56 – 50	25
	imipenem	0.78 – 50	25	50
	panipenem	0.2 – 50	12.5	25
	meropenem	3.13 – 50	25	25
	ceftazidime	50 – >100	>100	>100
	piperacillin	50 – >100	>100	>100
	Isolates in 1994 (24)	biapenem	6.25 – 50	25
imipenem		3.13 – 50	25	50
panipenem		6.25 – 50	25	25
meropenem		12.5 – 50	25	25
ceftazidime		100 – >100	>100	>100
piperacillin		50 – >100	>100	>100
Isolates in 1995 (27)		biapenem	3.13 – 50	25
	imipenem	0.78 – 50	25	50
	panipenem	1.56 – 50	25	50
	meropenem	6.25 – 50	12.5	50
	ceftazidime	50 – >100	>100	>100
	piperacillin	50 – >100	>100	>100
	Isolates in 1996 (26)	biapenem	1.56 – 50	25
imipenem		1.56 – 50	25	50
panipenem		0.2 – 25	12.5	12.5
meropenem		3.13 – 50	25	25
ceftazidime		100 – >100	>100	>100
piperacillin		50 – >100	>100	>100

MIC determination: Agar dilution

MSSA: methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

Table 2-2. Antibacterial activity of biapenem and other  $\beta$ -lactams against clinical isolates ( $10^8$  CFU/mL)

Organism (No. of strains)	Antimicrobial agents	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )			
		range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (80)	biapenem	0.05 – 100	6.25	50	
	imipenem	$\leq 0.025$ – 100	1.56	50	
	panipenem	$\leq 0.025$ – 50	1.56	50	
	meropenem	0.05 – 50	6.25	50	
	ceftazidime	3.13 – >100	50	>100	
	piperacillin	0.2 – >100	>100	>100	
	Isolates in 1994 (27)	biapenem	0.05 – 50	0.39	50
		imipenem	$\leq 0.025$ – 50	0.1	25
		panipenem	$\leq 0.025$ – 25	0.1	25
		meropenem	0.05 – 25	0.78	25
		ceftazidime	3.13 – 100	12.5	100
		piperacillin	0.2 – >100	>100	>100
	Isolates in 1995 (27)	biapenem	0.05 – 100	12.5	100
imipenem		$\leq 0.025$ – 100	6.25	50	
panipenem		$\leq 0.025$ – 50	6.25	50	
meropenem		0.1 – 50	6.25	50	
ceftazidime		6.25 – >100	50	>100	
piperacillin		0.2 – >100	>100	>100	
Isolates in 1996 (26)	biapenem	0.05 – 100	12.5	100	
	imipenem	$\leq 0.025$ – 100	12.5	100	
	panipenem	$\leq 0.025$ – 50	6.25	50	
	meropenem	0.05 – 50	12.5	50	
	ceftazidime	6.25 – >100	50	>100	
	piperacillin	0.2 – >100	>100	>100	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (65)	biapenem	$\leq 0.025$ – 0.78	$\leq 0.025$	0.39	
	imipenem	$\leq 0.025$ – 0.39	$\leq 0.025$	0.2	
	panipenem	$\leq 0.025$ – 0.2	$\leq 0.025$	0.1	
	meropenem	$\leq 0.025$ – 0.78	$\leq 0.025$	0.39	
	ceftazidime	0.1 – 12.5	1.56	6.25	
	piperacillin	$\leq 0.025$ – 3.13	0.39	1.56	
	benzylpenicillin	$\leq 0.025$ – 3.13	0.1	1.56	
	Isolates in 1994 (21)	biapenem	$\leq 0.025$ – 0.39	$\leq 0.025$	0.39
		imipenem	$\leq 0.025$ – 0.39	$\leq 0.025$	0.2
		panipenem	$\leq 0.025$ – 0.2	$\leq 0.025$	0.1
		meropenem	$\leq 0.025$ – 0.78	0.05	0.39
		ceftazidime	0.1 – 6.25	1.56	6.25
		piperacillin	$\leq 0.025$ – 3.13	0.39	3.13
	Isolates in 1995 (22)	benzylpenicillin	$\leq 0.025$ – 3.13	0.2	1.56
		biapenem	$\leq 0.025$ – 0.78	$\leq 0.025$	0.39
		imipenem	$\leq 0.025$ – 0.39	$\leq 0.025$	0.2
		panipenem	$\leq 0.025$ – 0.2	$\leq 0.025$	0.1
		meropenem	$\leq 0.025$ – 0.78	$\leq 0.025$	0.39
		ceftazidime	0.1 – 6.25	1.56	6.25
		piperacillin	$\leq 0.025$ – 3.13	0.2	3.13
		benzylpenicillin	$\leq 0.025$ – 3.13	0.05	1.56

MIC determination: Agar dilution

Table 2-3. Antibacterial activity of biapenem and other  $\beta$ -lactams against clinical isolates ( $10^8$  CFU/mL)

Organism (No. of strains)	Antimicrobial agents	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )		
		range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
Isolates in 1996 (22)	biapenem	$\leq 0.025 - 0.39$	$\leq 0.025$	0.2
	imipenem	$\leq 0.025 - 0.2$	$\leq 0.025$	0.1
	panipenem	$\leq 0.025 - 0.1$	$\leq 0.025$	0.1
	meropenem	$\leq 0.025 - 0.39$	$\leq 0.025$	0.39
	ceftazidime	0.1 - 12.5	1.56	6.25
	piperacillin	$\leq 0.025 - 1.56$	0.39	1.56
	benzylpenicillin	$\leq 0.025 - 1.56$	0.05	1.56
PSSP (38)	biapenem	$\leq 0.025 - 0.39$	$\leq 0.025$	0.1
	imipenem	$\leq 0.025 - 0.2$	$\leq 0.025$	0.05
	panipenem	$\leq 0.025 - 0.1$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
	meropenem	$\leq 0.025 - 0.39$	$\leq 0.025$	0.1
	ceftazidime	0.1 - 12.5	0.39	1.56
	piperacillin	$\leq 0.025 - 1.56$	$\leq 0.025$	0.78
	benzylpenicillin	$\leq 0.025 - 1.56$	$\leq 0.025$	0.1
Isolates in 1994 (8)	biapenem	$\leq 0.025 - 0.05$	$\leq 0.025$	0.05
	imipenem	$\leq 0.025 - 0.05$	$\leq 0.025$	0.05
	panipenem	$\leq 0.025 - 0.05$	$\leq 0.025$	0.05
	meropenem	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
	ceftazidime	0.1 - 1.56	0.2	1.56
	piperacillin	$\leq 0.025 - 0.78$	$\leq 0.025$	0.78
	benzylpenicillin	$\leq 0.025 - 0.1$	$\leq 0.025$	0.1
Isolates in 1995 (13)	biapenem	$\leq 0.025 - 0.1$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
	imipenem	$\leq 0.025 - 0.1$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
	panipenem	$\leq 0.025 - 0.05$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
	meropenem	$\leq 0.025 - 0.1$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
	ceftazidime	0.1 - 1.56	0.2	1.56
	piperacillin	$\leq 0.025 - 0.78$	$\leq 0.025$	0.39
	benzylpenicillin	$\leq 0.025 - 0.2$	$\leq 0.025$	0.1
Isolates in 1996 (17)	biapenem	$\leq 0.025 - 0.39$	$\leq 0.025$	0.2
	imipenem	$\leq 0.025 - 0.2$	$\leq 0.025$	0.05
	panipenem	$\leq 0.025 - 0.1$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
	meropenem	$\leq 0.025 - 0.39$	$\leq 0.025$	0.1
	ceftazidime	0.1 - 12.5	0.78	3.13
	piperacillin	$\leq 0.025 - 1.56$	$\leq 0.025$	0.78
	benzylpenicillin	$\leq 0.025 - 1.56$	$\leq 0.025$	0.2
PISP and PRSP (27)	biapenem	$\leq 0.025 - 0.78$	0.2	0.39
	imipenem	$\leq 0.025 - 0.39$	0.2	0.39
	panipenem	$\leq 0.025 - 0.2$	0.1	0.1
	meropenem	$\leq 0.025 - 0.78$	0.39	0.39
	ceftazidime	0.2 - 6.25	6.25	6.25
	piperacillin	0.05 - 3.13	1.56	3.13
	benzylpenicillin	0.1 - 3.13	1.56	3.13
Isolates in 1994 (13)	biapenem	$\leq 0.025 - 0.39$	0.2	0.39
	imipenem	$\leq 0.025 - 0.39$	0.2	0.39
	panipenem	$\leq 0.025 - 0.2$	0.1	0.1
	meropenem	$\leq 0.025 - 0.78$	0.39	0.39
	ceftazidime	0.2 - 6.25	6.25	6.25
	piperacillin	0.05 - 3.13	1.56	3.13
	benzylpenicillin	0.1 - 3.13	1.56	3.13

MIC determination: Agar dilution

PSSP: penicillin-susceptible *Streptococcus pneumoniae* (MIC of benzylpenicillin,  $\leq 0.05$   $\mu\text{g/mL}$ )PISP: penicillin-intermediate *Streptococcus pneumoniae* (MIC of benzylpenicillin, 0.1-0.78  $\mu\text{g/mL}$ )PRSP: penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* (MIC of benzylpenicillin,  $\geq 1.56$   $\mu\text{g/mL}$ )

Table 2-4. Antibacterial activity of biapenem and other  $\beta$ -lactams against clinical isolates ( $10^8$  CFU/mL)

Organism (No. of strains)	Antimicrobial agents	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )		
		range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
Isolates in 1995 (9)	biapenem	0.05 – 0.78	0.2	0.78
	imipenem	0.05 – 0.39	0.2	0.39
	panipenem	$\leq 0.025$ – 0.2	0.1	0.2
	meropenem	0.1 – 0.78	0.39	0.78
	ceftazidime	1.56 – 6.25	6.25	6.25
	piperacillin	0.78 – 3.13	1.56	3.13
	benzylpenicillin	0.2 – 3.13	1.56	3.13
Isolates in 1996 (5)	biapenem	0.1 – 0.39	0.2	0.39
	imipenem	0.1 – 0.2	0.1	0.2
	panipenem	0.05 – 0.1	0.1	0.1
	meropenem	0.2 – 0.39	0.2	0.39
	ceftazidime	3.13 – 6.25	6.25	6.25
	piperacillin	1.56	1.56	1.56
	benzylpenicillin	0.39 – 1.56	1.56	1.56
<i>Streptococcus pyogenes</i> (19)	biapenem	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
	imipenem	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
	panipenem	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
	meropenem	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
	ceftazidime	$\leq 0.025$ – 0.78	0.2	0.39
	piperacillin	$\leq 0.025$ – 0.78	0.1	0.78
	benzylpenicillin	$\leq 0.025$ – 0.05	$\leq 0.025$	0.05
Isolates in 1994 (3)	biapenem	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
	imipenem	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
	panipenem	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
	meropenem	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
	ceftazidime	0.2 – 0.39	0.39	0.39
	piperacillin	0.1 – 0.2	0.1	0.2
	benzylpenicillin	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
Isolates in 1995 (10)	biapenem	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
	imipenem	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
	panipenem	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
	meropenem	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
	ceftazidime	0.1 – 0.78	0.2	0.39
	piperacillin	0.1 – 0.78	0.2	0.2
	benzylpenicillin	$\leq 0.025$ – 0.05	$\leq 0.025$	0.05
Isolates in 1996 (6)	biapenem	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
	imipenem	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
	panipenem	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
	meropenem	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
	ceftazidime	$\leq 0.025$ – 0.2	0.2	0.2
	piperacillin	$\leq 0.025$ – 0.78	0.05	0.78
	benzylpenicillin	$\leq 0.025$ – 0.05	$\leq 0.025$	0.05
<i>Enterococcus faecalis</i> (80)	biapenem	3.13 – 25	6.25	12.5
	imipenem	0.78 – 6.25	1.56	1.56
	panipenem	0.78 – 6.25	1.56	3.13
	meropenem	1.56 – 25	6.25	12.5
	ceftazidime	25 – >100	>100	>100
	piperacillin	1.56 – 12.5	3.13	6.25

MIC determination: Agar dilution

Table 2-5. Antibacterial activity of biapenem and other  $\beta$ -lactams against clinical isolates ( $10^8$  CFU/mL)

Organism (No. of strains)	Antimicrobial agents	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )		
		range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
Isolates in 1994 (27)	biapenem	3.13 - 25	6.25	12.5
	imipenem	0.78 - 6.25	0.78	3.13
	panipenem	0.78 - 6.25	1.56	3.13
	meropenem	3.13 - 25	6.25	12.5
	ceftazidime	100 - >100	>100	>100
	piperacillin	1.56 - 6.25	3.13	6.25
Isolates in 1995 (27)	biapenem	3.13 - 25	6.25	12.5
	imipenem	0.78 - 3.13	1.56	1.56
	panipenem	0.78 - 3.13	1.56	3.13
	meropenem	1.56 - 25	6.25	12.5
	ceftazidime	100 - >100	>100	>100
	piperacillin	3.13 - 12.5	3.13	6.25
Isolates in 1996 (26)	biapenem	3.13 - 25	6.25	12.5
	imipenem	0.78 - 6.25	1.56	3.13
	panipenem	0.78 - 6.25	1.56	3.13
	meropenem	3.13 - 25	6.25	12.5
	ceftazidime	25 - >100	>100	>100
	piperacillin	3.13 - 12.5	3.13	6.25
<i>Escherichia coli</i> (75)	biapenem	0.05 - 0.78	0.1	0.39
	imipenem	0.1 - 0.78	0.39	0.78
	panipenem	0.2 - 0.78	0.2	0.39
	meropenem	$\leq 0.025 - 0.1$	$\leq 0.025$	0.05
	ceftazidime	0.1 - 12.5	0.2	0.78
	piperacillin	0.78 - >100	6.25	>100
Isolates in 1994 (26)	biapenem	0.05 - 0.39	0.1	0.2
	imipenem	0.39 - 0.78	0.39	0.78
	panipenem	0.2 - 0.78	0.2	0.39
	meropenem	$\leq 0.025 - 0.1$	$\leq 0.025$	0.05
	ceftazidime	0.1 - 12.5	0.2	1.56
	piperacillin	1.56 - >100	6.25	>100
Isolates in 1995 (22)	biapenem	0.05 - 0.78	0.1	0.39
	imipenem	0.1 - 0.78	0.2	0.78
	panipenem	0.2 - 0.78	0.2	0.78
	meropenem	$\leq 0.025 - 0.05$	$\leq 0.025$	0.05
	ceftazidime	0.1 - 6.25	0.2	0.78
	piperacillin	1.56 - >100	3.13	>100
Isolates in 1996 (27)	biapenem	0.05 - 0.78	0.2	0.39
	imipenem	0.1 - 0.78	0.39	0.78
	panipenem	0.2 - 0.78	0.39	0.39
	meropenem	$\leq 0.025 - 0.1$	0.05	0.05
	ceftazidime	0.1 - 1.56	0.2	0.78
	piperacillin	0.78 - >100	6.25	>100
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (81)	biapenem	0.2 - 3.13	0.78	3.13
	imipenem	0.2 - 3.13	0.78	1.56
	panipenem	0.1 - 3.13	0.39	1.56
	meropenem	$\leq 0.025 - 0.78$	0.1	0.39
	ceftazidime	0.2 - 6.25	0.78	3.13
	piperacillin	3.13 - >100	>100	>100

MIC determination: Agar dilution



Table 2-6. Antibacterial activity of biapenem and other  $\beta$ -lactams against clinical isolates ( $10^8$  CFU/mL)

Organism (No. of strains)	Antimicrobial agents	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )		
		range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
Isolates in 1994 (27)	biapenem	0.2 – 3.13	0.78	1.56
	imipenem	0.2 – 3.13	0.78	1.56
	panipenem	0.1 – 3.13	0.39	0.78
	meropenem	$\leq 0.025$ – 0.39	0.1	0.1
	ceftazidime	0.2 – 6.25	0.39	0.78
	piperacillin	3.13 – >100	>100	>100
Isolates in 1995 (27)	biapenem	0.39 – 3.13	1.56	3.13
	imipenem	0.39 – 3.13	0.78	1.56
	panipenem	0.39 – 1.56	0.78	1.56
	meropenem	0.1 – 0.78	0.2	0.39
	ceftazidime	0.2 – 3.13	1.56	3.13
	piperacillin	12.5 – >100	>100	>100
Isolates in 1996 (27)	biapenem	0.2 – 3.13	1.56	3.13
	imipenem	0.39 – 3.13	0.78	1.56
	panipenem	0.2 – 3.13	0.78	1.56
	meropenem	0.05 – 0.2	0.1	0.1
	ceftazidime	0.2 – 1.56	0.78	0.78
	piperacillin	50 – >100	>100	>100
<i>Enterobacter cloacae</i> (79)	biapenem	0.1 – 6.25	0.39	1.56
	imipenem	0.2 – 6.25	3.13	3.13
	panipenem	0.39 – 6.25	1.56	3.13
	meropenem	$\leq 0.025$ – 6.25	0.39	1.56
	ceftazidime	0.1 – >100	12.5	>100
	piperacillin	1.56 – >100	>100	>100
Isolates in 1994 (27)	biapenem	0.2 – 6.25	0.78	3.13
	imipenem	1.56 – 6.25	3.13	6.25
	panipenem	0.78 – 6.25	3.13	3.13
	meropenem	0.05 – 1.56	0.39	1.56
	ceftazidime	0.39 – >100	50	>100
	piperacillin	6.25 – >100	>100	>100
Isolates in 1995 (27)	biapenem	0.2 – 6.25	0.78	3.13
	imipenem	0.78 – 6.25	1.56	3.13
	panipenem	0.39 – 6.25	1.56	3.13
	meropenem	$\leq 0.025$ – 6.25	0.39	1.56
	ceftazidime	0.2 – >100	100	>100
	piperacillin	1.56 – >100	>100	>100
Isolates in 1996 (25)	biapenem	0.1 – 1.56	0.39	0.78
	imipenem	0.2 – 6.25	1.56	3.13
	panipenem	0.39 – 6.25	1.56	3.13
	meropenem	0.05 – 1.56	0.39	0.78
	ceftazidime	0.1 – >100	0.78	>100
	piperacillin	3.13 – >100	6.25	>100
<i>Proteus mirabilis</i> (41)	biapenem	3.13 – 25	12.5	12.5
	imipenem	1.56 – 25	6.25	12.5
	panipenem	1.56 – 12.5	6.25	12.5
	meropenem	0.1 – 0.78	0.39	0.78
	ceftazidime	0.2 – 3.13	0.39	1.56
	piperacillin	0.39 – >100	0.78	100

MIC determination: Agar dilution

Table 2-7. Antibacterial activity of biapenem and other  $\beta$ -lactams against clinical isolates ( $10^8$  CFU/mL)

Organism (No. of strains)	Antimicrobial agents	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )		
		range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
Isolates in 1994 (12)	biapenem	6.25 – 25	12.5	25
	imipenem	6.25 – 25	6.25	25
	panipenem	6.25 – 12.5	6.25	12.5
	meropenem	0.2 – 0.78	0.39	0.78
	ceftazidime	0.2 – 3.13	0.78	1.56
	piperacillin	0.39 – >100	1.56	100
Isolates in 1995 (16)	biapenem	3.13 – 12.5	6.25	12.5
	imipenem	1.56 – 12.5	6.25	12.5
	panipenem	1.56 – 12.5	6.25	12.5
	meropenem	0.1 – 0.39	0.2	0.39
	ceftazidime	0.2 – 0.78	0.39	0.78
	piperacillin	0.39 – >100	0.78	>100
Isolates in 1996 (13)	biapenem	3.13 – 12.5	6.25	12.5
	imipenem	3.13 – 12.5	12.5	12.5
	panipenem	6.25 – 12.5	6.25	12.5
	meropenem	0.39 – 0.78	0.39	0.78
	ceftazidime	0.2 – 1.56	0.39	1.56
	piperacillin	0.39 – 3.13	0.78	3.13
<i>Serratia marcescens</i> (80)	biapenem	0.39 – >100	3.13	12.5
	imipenem	0.78 – >100	6.25	12.5
	panipenem	0.39 – >100	6.25	12.5
	meropenem	0.05 – >100	0.2	6.25
	ceftazidime	0.2 – >100	1.56	100
	piperacillin	1.56 – >100	25	>100
Isolates in 1994 (27)	biapenem	0.39 – >100	1.56	12.5
	imipenem	1.56 – >100	6.25	12.5
	panipenem	0.78 – >100	3.13	12.5
	meropenem	0.05 – >100	0.2	6.25
	ceftazidime	0.39 – >100	1.56	100
	piperacillin	3.13 – >100	25	>100
Isolates in 1995 (27)	biapenem	0.39 – 25	6.25	12.5
	imipenem	1.56 – 100	6.25	12.5
	panipenem	0.39 – >100	6.25	12.5
	meropenem	0.05 – 100	1.56	6.25
	ceftazidime	0.39 – 100	50	100
	piperacillin	3.13 – >100	25	>100
Isolates in 1996 (26)	biapenem	0.39 – 12.5	3.13	12.5
	imipenem	0.78 – 12.5	6.25	12.5
	panipenem	0.78 – 12.5	6.25	12.5
	meropenem	0.05 – 12.5	0.2	6.25
	ceftazidime	0.2 – >100	25	100
	piperacillin	1.56 – >100	25	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (79)	biapenem	0.2 – 25	0.78	12.5
	imipenem	0.2 – 50	1.56	25
	panipenem	0.78 – >100	6.25	50
	meropenem	0.05 – >100	1.56	25
	ceftazidime	0.78 – >100	6.25	>100
	piperacillin	3.13 – >100	50	>100

MIC determination: Agar dilution

Table 2-8. Antibacterial activity of biapenem and other  $\beta$ -lactams against clinical isolates ( $10^8$  CFU/mL)

Organism (No. of strains)	Antimicrobial agents	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )		
		range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
Isolates in 1994 (26)	biapenem	0.2 – 25	0.78	12.5
	imipenem	0.78 – 25	1.56	25
	panipenem	1.56 – 100	12.5	25
	meropenem	0.2 – 100	1.56	12.5
	ceftazidime	0.78 – >100	6.25	>100
	piperacillin	3.13 – >100	50	>100
Isolates in 1995 (26)	biapenem	0.2 – 25	0.78	12.5
	imipenem	0.78 – 50	1.56	12.5
	panipenem	0.78 – 50	6.25	50
	meropenem	0.2 – 100	1.56	12.5
	ceftazidime	0.78 – >100	3.13	50
	piperacillin	3.13 – >100	100	>100
Isolates in 1996 (27)	biapenem	0.2 – 25	1.56	12.5
	imipenem	0.2 – 50	3.13	25
	panipenem	0.78 – >100	12.5	50
	meropenem	0.05 – >100	6.25	50
	ceftazidime	1.56 – >100	6.25	>100
	piperacillin	3.13 – >100	25	>100
<i>Acinetobacter baumannii</i> (80)	biapenem	0.05 – 12.5	0.1	0.2
	imipenem	0.1 – 12.5	0.2	0.2
	panipenem	0.05 – 25	0.1	0.2
	meropenem	0.1 – 50	0.39	0.78
	ceftazidime	1.56 – >100	12.5	25
	piperacillin	6.25 – >100	50	>100
Isolates in 1994 (27)	biapenem	0.1 – 6.25	0.1	0.2
	imipenem	0.1 – 6.25	0.2	0.2
	panipenem	0.1 – 6.25	0.1	0.2
	meropenem	0.1 – 12.5	0.39	0.39
	ceftazidime	1.56 – >100	12.5	25
	piperacillin	6.25 – >100	50	>100
Isolates in 1995 (27)	biapenem	0.05 – 12.5	0.1	0.39
	imipenem	0.1 – 12.5	0.2	0.39
	panipenem	0.05 – 25	0.1	0.78
	meropenem	0.1 – 50	0.2	0.78
	ceftazidime	1.56 – >100	6.25	25
	piperacillin	6.25 – >100	25	50
Isolates in 1996 (26)	biapenem	0.1 – 1.56	0.1	0.78
	imipenem	0.1 – 0.39	0.2	0.2
	panipenem	0.1 – 0.78	0.1	0.39
	meropenem	0.2 – 1.56	0.39	1.56
	ceftazidime	3.13 – 50	12.5	25
	piperacillin	12.5 – >100	50	100
<i>Haemophilus influenzae</i> (60)	biapenem	0.05 – 25	0.78	3.13
	imipenem	0.1 – 25	0.78	3.13
	panipenem	0.05 – 12.5	0.78	3.13
	meropenem	$\leq 0.025$ – 0.39	0.05	0.2
	ceftazidime	$\leq 0.025$ – 12.5	0.1	1.56
	piperacillin	$\leq 0.025$ – >100	0.1	100
	ampicillin	0.2 – >100	0.78	>100

MIC determination: Agar dilution

Table 2-9. Antibacterial activity of biapenem and other  $\beta$ -lactams against clinical isolates ( $10^8$  CFU/mL)

Organism (No. of strains)	Antimicrobial agents	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )		
		range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
Isolates in 1994 (21)	biapenem	0.39 - 3.13	0.78	1.56
	imipenem	0.1 - 3.13	0.78	1.56
	panipenem	0.05 - 3.13	0.39	1.56
	meropenem	$\leq 0.025 - 0.39$	0.05	0.2
	ceftazidime	0.05 - 12.5	0.1	1.56
	piperacillin	$\leq 0.025 - >100$	0.05	>100
	ampicillin	0.2 - >100	0.78	>100
Isolates in 1995 (18)	biapenem	0.1 - 1.56	0.78	1.56
	imipenem	0.39 - 3.13	0.78	3.13
	panipenem	0.2 - 1.56	0.39	0.78
	meropenem	$\leq 0.025 - 0.1$	0.05	0.1
	ceftazidime	0.05 - 0.39	0.1	0.2
	piperacillin	$\leq 0.025 - >100$	0.05	>100
	ampicillin	0.2 - >100	0.39	>100
Isolates in 1996 (21)	biapenem	0.05 - 25	1.56	6.25
	imipenem	0.2 - 25	1.56	6.25
	panipenem	0.2 - 12.5	0.78	6.25
	meropenem	$\leq 0.025 - 0.39$	0.1	0.39
	ceftazidime	$\leq 0.025 - 1.56$	0.1	1.56
	piperacillin	$\leq 0.025 - >100$	0.1	0.78
	ampicillin	0.2 - >100	0.78	6.25
<i>Moraxella catarrhalis</i> (59)	biapenem	$\leq 0.025 - 0.2$	0.05	0.1
	imipenem	$\leq 0.025 - 0.39$	0.1	0.1
	panipenem	$\leq 0.025 - 0.1$	0.05	0.05
	meropenem	$\leq 0.025 - 0.05$	$\leq 0.025$	0.05
	ceftazidime	$\leq 0.025 - 0.39$	0.1	0.2
	piperacillin	0.05 - 6.25	0.39	3.13
	ampicillin	0.05 - 50	6.25	25
Isolates in 1994 (16)	biapenem	$\leq 0.025 - 0.1$	0.05	0.1
	imipenem	$\leq 0.025 - 0.1$	0.1	0.1
	panipenem	$\leq 0.025 - 0.05$	$\leq 0.025$	0.05
	meropenem	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
	ceftazidime	$\leq 0.025 - 0.2$	0.1	0.1
	piperacillin	0.05 - 3.13	0.39	1.56
	ampicillin	0.05 - 25	1.56	25
Isolates in 1995 (19)	biapenem	$\leq 0.025 - 0.1$	0.05	0.1
	imipenem	$\leq 0.025 - 0.1$	0.1	0.1
	panipenem	$\leq 0.025 - 0.05$	0.05	0.05
	meropenem	$\leq 0.025 - 0.05$	$\leq 0.025$	0.05
	ceftazidime	0.05 - 0.2	0.1	0.2
	piperacillin	0.05 - 3.13	0.39	1.56
	ampicillin	0.05 - 50	6.25	25
Isolates in 1996 (24)	biapenem	$\leq 0.025 - 0.2$	0.05	0.2
	imipenem	$\leq 0.025 - 0.39$	0.1	0.2
	panipenem	$\leq 0.025 - 0.1$	0.05	0.05
	meropenem	$\leq 0.025 - 0.05$	$\leq 0.025$	0.05
	ceftazidime	$\leq 0.025 - 0.39$	0.1	0.39
	piperacillin	0.05 - 6.25	0.78	6.25
	ampicillin	0.05 - 50	6.25	25

MIC determination: Agar dilution

接種菌量の影響はカルバペネム系薬より CAZ, PIPC の方が強く受けた。また、年次的感受性変化を MIC<sub>50</sub> でみたところ、1994 年から PIPC を除くすべての薬剤で 4~16 倍の MIC 上昇がみられた。さらに、CAZ, PIPC において接種菌量の影響が強くみられた。また、1 株のみであったが、1994 年分離株にすべてのカルバペネム系薬に対し MIC が  $\geq 100 \mu\text{g}/\text{mL}$  を示した株が認められた (Tables 1, 2)。

*P. aeruginosa* においては、供試した薬剤のなかで BIPM がもっとも優れた抗菌活性を示し、その MIC<sub>50</sub>, および MIC<sub>90</sub> はそれぞれ 0.78, 12.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  で、これらの値は接種菌量の違いにより変化しなかった。10<sup>6</sup>, 10<sup>8</sup> CFU/mL 接種時におけるカルバペネム系薬の年次別感受性変化を MIC<sub>90</sub> 比較でみたところ、10<sup>6</sup> CFU/mL 接種で 1994 年から 1995 年にかけて BIPM を含むすべてのカルバペネム系薬において、薬剤感受性の低下が認められた。しかし、10<sup>8</sup> CFU/mL 接種では他の系薬と異なり、BIPM の MIC<sub>90</sub> は 1994 年から不変であった (Tables 1, 2)。

BIPM の *A. baumannii* に対する MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub> はそれぞれ 0.1, 0.2  $\mu\text{g}/\text{mL}$  を示し、IPM, MEPM に比して、より優れた抗菌活性を呈した。また、これらの値は他の薬剤と異なり、接種菌量の違いにより変化せず同値を示した (Tables 1, 2)。

*H. influenzae* に対する BIPM の抗菌活性は IPM, PAPM と同等であり、その MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub> はそれぞれ 0.78, 1.56  $\mu\text{g}/\text{mL}$  で、その値は MEPM, CAZ より劣るものの PIPC, ABPC より優れていた。BIPM を含むカルバペネム系薬では抗菌力におよぼす接種菌量の影響はみられなかったが、その他の薬剤においては、強い影響が認められた。また、MIC<sub>90</sub> で年次的感受性変化をみたところ、1996 年の分離菌に BIPM, IPM に低感受性を示す株の増加がみられた (Tables 1, 2)。

*M. catarrhalis* に対して BIPM は 0.1  $\mu\text{g}/\text{mL}$  ですべての菌株の発育を阻止し、その MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub> は IPM と同等の優れた値を示したが、MEPM, PAPM に比して若干抗菌力が劣っていた。いずれの薬剤に対しても年度別分離菌における低感受性菌の増加ならびに増加傾向はみられなかった。また、MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub> 比較でみたところ、BIPM においてのみ抗菌力におよぼす接種菌量の影響が認められなかった。しかし、他の薬剤では 2~16 倍の MIC 値変動がみられた。特に、PIPC, ABPC ではその幅は大きかった (Tables 1, 2)。

### III. 考 察

当院において各種臨床材料より分離された菌株を対象に、BIPM を含むカルバペネム系薬を中心とした  $\beta$ -ラクタム系薬に対する薬剤感受性について検討した。微量液体希釈法<sup>6)</sup>でもこれらすべての菌種に対して MIC 測定を実施したが、寒天平板希釈法の結果とほぼ同様の結

果であったため本研究報告より割愛した。

現在、本邦において臨床特に関心されているグラム陽性球菌感染症の原因菌は MRSA と PRSP である<sup>7)</sup>。MRSA に対しては、BIPM を含むカルバペネム系薬の抗菌力は弱く、MIC<sub>90</sub> は 12.5~25  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (10<sup>6</sup> CFU/mL 接種時) を示した。しかし、年次別感受性変化を検討したところ、ここ数年間における本耐性菌の増加傾向はみられず、さらに高度な耐性化は起こっていないと考えられた。一方、ペニシリンやマクロライド系抗菌薬に対し、急速な耐性化の進行を呈している肺炎球菌に対し、いずれのカルバペネム系薬も優れた抗菌活性を示し、MIC が 1  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上の耐性株は認められなかった。また、MSSA および *S. pyogenes* に対するカルバペネム系薬の抗菌力は非常に優れており、BIPM は 0.39,  $\leq 0.025 \mu\text{g}/\text{mL}$  で、それぞれの菌株の発育を完全に阻止した。これら 2 菌種には、感受性年次推移の結果より、BIPM を含むカルバペネム系薬の優れた活性が維持されていることが明らかとなった。

次に、グラム陰性菌に対する抗菌力をみてみると、*E. coli* では、CAZ の MIC が 6.25  $\mu\text{g}/\text{mL}$  を示す株が 2 株認められた。NCCLS では *E. coli* で CAZ などに  $\geq 2 \mu\text{g}/\text{mL}$  を示す株は ESBL 産生菌の可能性があるとされている<sup>8)</sup>。この 2 株も ESBL 産生菌の可能性のあるものと思われた。クラブラン酸阻害能の確認などの試験が必要と考えられるが、現在のところ、詳細は不明である。この株に対して、カルバペネム系薬は優れた抗菌活性を示し、BIPM の MIC は 0.1 から 0.2  $\mu\text{g}/\text{mL}$  で、MEPM に次ぐものであった。*K. pneumoniae* には *E. coli* でみられたようなセフェム耐性菌は存在せず、BIPM を含むカルバペネム系薬ならびに CAZ は強い抗菌力を維持していた。*E. cloacae* の 1995 年分離株に 1 株カルバペネム系薬中等度耐性菌 (MIC: 3.13~6.25  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) が存在したが、他年度ではみられなかった。本菌は CAZ にも高度耐性 (MIC:  $\geq 100 \mu\text{g}/\text{mL}$ ) であり、カルバペネマーゼが関与した耐性機序が考えられ、今後検討する必要がある。MEPM を除くカルバペネム系薬に自然耐性を示す *P. mirabilis* に対しても *K. pneumoniae* の場合と同様に BIPM の活性は保たれていた。*S. marcescens* には、各年度で数株のカルバペネム耐性菌が認められ、特に 1994 年の分離株には、1 株のみではあるが、すべてのカルバペネム系薬に MIC  $\geq 100 \mu\text{g}/\text{mL}$  を示す高度耐性菌も存在し、カルバペネマーゼ産生菌の存在を示唆するものであった。今後のこのような耐性菌の増加に対して注意を払う必要があると思われる。

*K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *E. cloacae* および *S. marcescens* ではすべての薬剤で接種菌量の影響が認められたが、CAZ および PIPC に比べカルバペネム系薬では影響が小さい傾向が見られた。*P. aeruginosa* に対する  $\beta$ -ラクタム系薬の抗菌活性測定においても、接種

時の菌量が MIC に大きく影響することはよく知られたことである。しかし、カルバペネム系薬のなかで特に、BIPM には  $10^8$  CFU/mL においてさえ、MIC が  $\geq 50$   $\mu\text{g/mL}$  を示す高度耐性株はまったくみられなかった。供試したカルバペネム系薬を含む薬剤のなかで、BIPM が本菌種にもっとも優れた抗菌力を示し、 $10^8$  CFU/mL 接種時の MIC<sub>90</sub> 比較でみる限り、BIPM の抗菌活性は維持されていた。現在のところ、カルバペネム系薬に  $\geq 12.5$   $\mu\text{g/mL}$  を示す耐性菌の分離頻度は約 20% であり、今後、耐性機序としてカルバペネマーゼのみならず、外膜透過性低下による耐性菌の増加に注意が必要と思われる。

*P. aeruginosa* と同じブドウ糖非発酵菌である *Acinetobacter* にも BIPM は優れた抗菌力を有し、それは MEPM より強いものであった。*H. influenzae* のうち、ABPC に  $\geq 12.5$   $\mu\text{g/mL}$  を示す高度耐性菌に対し、BIPM を含むカルバペネム系薬は  $1.56$   $\mu\text{g/mL}$  以下ですべての菌の発育を阻止した。しかし、 $1.56$ ~ $6.25$   $\mu\text{g/mL}$  の MIC を示す軽度ないし中等度の ABPC 耐性菌には BIPM および IPM の MIC は高い値を示し、 $6.25$ ~ $12.5$   $\mu\text{g/mL}$  であった。これらの株の耐性機序は PBP 変異によると思われるが詳細な検討は未実施である。このような耐性株が 1996 年の分離株にみられたため、今後の増加傾向には細心の注意を払う必要があると思われる。ABPC に対する感受性にかかわらず、*M. catarrhalis* に対し、カルバペネム系薬は優れた抗菌活性を示し、BIPM の抗菌力は IPM と同等であり、 $0.1$   $\mu\text{g/mL}$  ですべての株の発育を阻止した。BIPM を含むカルバペネム系薬の強い抗菌力は年次別の感受性検討結果より、十分維持されていることが判明した。

以上、1994 年から 1996 年にかけて長崎大学医学部附属病院より分離された臨床分離株に対する BIPM を中心としたカルバペネム系薬の抗菌力を測定したところ、

*H. influenzae* には IPM と同様、BIPM にも耐性化傾向が認められたが、その他の菌種ではほとんど年次変化はみられず、本剤は良好な活性を示した。特に、高度耐性菌の出現頻度の点から BIPM が *P. aeruginosa* に対し、もっとも優れたカルバペネム薬であると結論されたことは注目に値する。

#### 文 献

- 1) Sirot D: Extended-spectrum plasmid-mediated  $\beta$ -lactamases. *J Antimicrob Chemother* 36 (Suppl. A): 19~34, 1995
- 2) Minami S, Akama M, Araki H, et al.: Imipenem and cephem resistant *Pseudomonas aeruginosa* carrying plasmids coding for class B  $\beta$ -lactamase. *J Antimicrob Chemother* 37: 433~444, 1996
- 3) Osano E, Arakawa Y, Wacharotayankun R, et al.: Molecular characterization of an enterobacterial metallo  $\beta$ -lactamase found in a clinical isolate of *Serratia marcescens* that shows imipenem resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 38: 71~78, 1994
- 4) Hirakata Y, Izumikawa K, Yamaguchi T, et al.: Rapid detection and evaluation of clinical characteristics of emerging multiple-drug-resistant gram-negative rods carrying the metallo- $\beta$ -lactamase gene *bla*<sub>IMP</sub>. *Antimicrob Agents Chemother* 42: 2006~2011, 1998
- 5) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法, 再改訂について. *Chemotherapy* 29: 76~79, 1981
- 6) 日本化学療法学会: 抗菌薬感受性測定法検討委員会報告. *Chemotherapy* 41: 184~189, 1993
- 7) Inoue M: Microbiological characteristics in Japan. *Antimicrobial resistance and susceptibility patterns. Int J Hematol* 68 (Suppl. 1): S 13~14, 1998
- 8) National Committee for Clinical Laboratory Standards: Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; Approved standard-fourth edition M 7-A 4, National Committee for Clinical Laboratory Standards, Villanova, Pa., 1997

## Annual changes in susceptibility of clinical isolates to biapenem

Yoichi Hirakata<sup>1)2)</sup>, Junichi Matsuda<sup>2)</sup>, Chikako Mochida<sup>2)</sup>, Michiko Nakano<sup>2)</sup>,  
Mitsukuni Hirayama<sup>2)</sup>, Fumiaki Iori<sup>2)</sup>, Shimeru Kamihira<sup>2)</sup>, Kazunori Tomono<sup>1)</sup>,  
Katsunori Yanagihara<sup>1)</sup>, Yoshitugu Miyazaki<sup>1)</sup>, Junichi Kadota<sup>1)</sup>,  
Kohei Hara<sup>1)</sup> and Shigeru Kohno<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine,  
1-7-1 Sakamoto, Nagasaki, Japan

<sup>2)</sup>Department of Laboratory Medicine, Nagasaki University School of Medicine

Annual changes in susceptibility of biapenem (BIPM), a new injectable carbapenem, against 1,032 clinical strains (14 species) including *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, etc., were determined by agar dilution. Strains were isolated from patients in the Nagasaki University Hospital from January 1994 to December 1996. Comparison of annual changes of MIC<sub>50</sub> and MIC<sub>90</sub> against *S. aureus* including methicillin-resistant strains, *S. pneumoniae* including penicillin-resistant strains, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus mirabilis*, *Acinetobacter baumannii*, and *Moraxella catarrhalis* did not show increased resistance. *Staphylococcus epidermidis* and *Serratia marcescens* showed a slight increase in carbapenem-resistant strains, judging from MIC<sub>50</sub>. Although *P. aeruginosa* also showed an increase in carbapenem-resistant strains by the comparison of MIC<sub>90</sub>, the tendency toward BIPM resistance against this species was lower than those of other carbapenems. Among *Haemophilus influenzae* isolated in 1996, some strains were resistant strains to  $\beta$ -lactams including carbapenems, so we must note this tendency.