

Carumonam の臨床第一相試験

山本俊夫・足立幸彦・諏訪雅男・長峯保郎

榎本雅一・井上博司・南野達夫

近畿大学医学部第二内科学教室

大場康寛

近畿大学医学部臨床病理学教室

中村允人

武田薬品工業株式会社臨床薬理管理室

健康成人男子志願者 27 名を対象に、 carumonam (CRMN) の臨床第一相試験を行った。

試験は 500 mg 点滴静注の単回投与から開始し、 1,000 mg の点滴静注、 筋注、 静注、 2,000 mg の点滴静注の各単回投与を行った後、 2,000 mg の 1 日 2 回宛、 2 回 (1 日) ~ 11 回 (6 日) の静注投与を行った。

1) 2,000 mg の 5 回静注試験で、 3 例中 1 例が初回投与時の嘔気を訴えた以外は自・他覚症状、 理学的検査に本剤に起因すると思われる変化は認められなかった。

2) 2,000 mg の 11 回静注試験において 6 例中 1 例で血清 GPT の軽度上昇が認められた以外は、 臨床検査に本剤に起因すると思われる変化は認められなかった。

3) 11 回静注試験において腸内細菌叢に及ぼす影響を検討した。好気性菌では腸内細菌科に属する細菌の減少と腸球菌の増加が認められたが、 嫌気性菌では特記すべき変化は認められなかった。また、 *Clostridium difficile* も検出されなかった。

4) 単回静脈内投与時の血中濃度半減期は 1.4~1.6 時間であり、 筋注後は 0.7 時間で最高血中濃度に達し、 その後 2.0 時間の半減期で血中から消失した。単回投与後の 24 時間尿中排泄率は 63~76% で、 その大部分が投与後 7.5 時間以内に主として未変化体として排泄された。11 回静注試験における初回および最終投与時の血中濃度半減期は各々 1.5 および 1.4 時間であり、 連続投与による影響は認められなかった。

5) 尿中に抗菌活性陽性の代謝物は検出されなかったが、 抗菌活性陰性の β -ラクタム環開環代謝物が少量検出された。

以上の安全性および薬物動態についての検討成績から carumonam は今後さらに、 臨床評価を行うに値するものと考えられた。

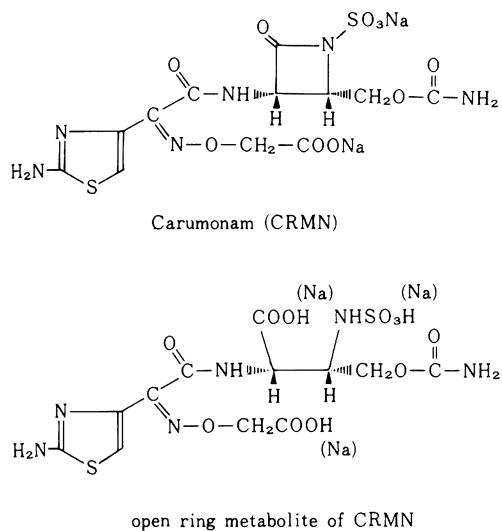
はじめに

Carumonam (CRMN, AMA-1080/Ro 17-2301) は武田薬品工業株式会社中央研究所において発見された sulfazecin の基本骨格を化学的に修飾することにより得られた新しい化学構造を有する monobactam (单環性 N-スルフォ β -ラクタム) 系抗生物質で、 その化学構造式は Fig. 1 の通りである。 CRMN は *in vitro* および *in vivo* 抗菌試験において、 *Pseudomonas aeruginosa*,

Citrobacter freundii, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Haemophilus influenzae* を含むグラム陰性菌に対して強い抗菌力を示し、 かつ、 種々の菌株の產生する β -lactamase に対してきわめて安定である。また、 CRMN は殺菌作用を示し、 さらに各種グラム陰性菌腹腔内感染マウスにおいて強い感染防禦効果を有する¹⁾。

ラットおよびマウスにおける急性毒性試験での LD₅₀ 値は 4,650~7,890 mg/kg (i.v.) であり、 ラット 5 週間筋肉内投与毒性試験およびサル 5 週間静脈内投与毒性試

Fig. 1 Chemical structures of CRMN and its open ring metabolite



験においては特異な毒性所見は認められず、無影響量はいずれも 100 mg/kg/日である。局所刺激性試験、変異原性試験および一般薬理試験においてもとくに懸念すべき所見は認められない²⁾。

ラット、イヌおよびサルに筋肉内投与した場合、投与 15~30 分後に最高血中濃度に達し、以後 20~60 分の半減期で血中から消失し、投与後 24 時間以内の尿中排泄率は 52~66% で、その大部分は投与後 4~8 時間以内に排泄されている²⁾。

また、本剤に関して武田薬品工業株式会社と共同研究開発を行っている F. Hoffmann-La Roche 社において、健康人を対象に 1 回用量 50, 100, 250, 500 および 1,000 mg の単回静脈内投与による臨床第一相試験が実施された結果、本剤の忍容性は良好であった³⁾。

以上のごとき薬理・安全性試験から、本剤はグラム陰性菌感染症に対する有用性が期待されたので、健康成人男子志願者を対象に昭和 58 年 5 月から 9 月に亘り、臨床第一相試験を実施して安全性および薬物動態について検討した。

I. 試験対象および方法

1. 対象

武田薬品工業株式会社が従業員を対象にして募集した志願者に対し問診、理学的検査、血液・尿検査および CRMN 皮内反応テストなどの事前検診を実施して本試験参加の適格者を選定した。これらの適

格者に本剤の毒性、薬理作用などに関する詳細な説明、試験目的・内容および予想される副作用とこれに対する適切な処置方法、ならびにいつでも同意を取り消す自由がある事などにつき十分な説明を行った後、書面による同意を得て本試験の被験者とした。被験者の年齢、身長、体重、および参加試験分類を Table 1 に示す。計 27 名の被験者の年齢、身長、体重はそれぞれ、30~52 歳 (41.1±6.1 歳, Mean±S.D.), 158~181 cm (167.9±4.8 cm), 60~82 kg (65.4±5.8 kg) であった。

2. 投与量および投与方法

試験は Table 1 に示すことなく、500 mg (力価) (以下の mg 表示はすべて mg (力価) を示す) 単回点滴静注試験から開始し、単回投与試験としては順次、1,000 mg の点滴静注、筋注、静注および 2,000 mg の点滴静注を行った。ついで 1 日 2 回 (8 時間間隔で朝・夕 2 回) 投与による連続投与試験として 1 回 2,000 mg の 2 回静注 (1 日), 5 回静注 (1 日 2 回を 2 日間および第 3 日目に朝 1 回), および 11 回静注 (1 日 2 回を 5 日間および第 6 日目に朝 1 回) 試験を行った (合計 8 Steps)。

点滴静注では CRMN の 500 mg, 1,000 mg または 2,000 mg を 250 ml の生理食塩液に溶解し、肘静脈内に 1 時間で注入した。筋注では CRMN の 500 mg を 0.5% カルボカイン® (塩酸メピバカイン) 注射液 3 ml の割合で溶解し、臀筋内に注入した。静注では CRMN の 1,000 mg または 2,000 mg を 50 ml の生理食塩液に溶解し、肘静脈内に 5 分間かけて注入した。なお、単回投与および連続投与における朝の投与は朝食絶食下に、夕の投与は朝の投与から 8 時間後の空腹時に投与した。

各試験の被験者数は 11 回静注試験のみ 6 名、他の試験は各 3 名ずつとし、各試験において被験者の重複はなかった。

3. 試験スケジュール

被験者を本剤投与の前日午後より近畿大学医学部附属病院に入院させ、最終投与の翌朝に自・他覚的異常のないことを確認して退院させた。さらに、最終投与の 1, 3 および 12 週後に安全性確認のための追跡検査として血液・尿検査を行った。単回静注試験および 11 回静注試験における投与・検査スケジュールを Fig. 2 および Fig. 3 に示す。

なお、被験者には試験開始 1 週間前から他の薬剤

Table 1 Physical characteristics of subjects and dosage assignment

Step	Dosage	Subject	Age (yr)	Height (cm)	Weight (kg)
Single dose study	1 500 mg, i. v. d.	No. 1	38	166	66
		2	37	166	60
		3	47	167	70
	2 1,000 mg, i. v. d.	4	45	167	60
		5	49	168	65
		6	33	170	75
	3 1,000 mg, i. m.	7	52	160	63
		8	40	172	60
		9	43	169	64
	4 1,000 mg, i. v.	10	30	173	65
		11	43	172	68
		12	51	175	68
	5 2,000 mg, i. v. d.	13	50	158	62
		14	36	169	60
		15	50	170	65
Consecutive dose study	6 2,000 mg, i. v. ×2/day × 1 day	16	32	168	60
		17	35	162	61
		18	41	169	61
	7 2,000 mg, i. v. ×2/day × 2 days and ×1/day × 1 day	19	38	160	63
		20	38	171	67
		21	48	170	60
	8 2,000 mg, i. v. ×2/day × 5 days and ×1/day × 1 day	22	36	166	82
		23	39	165	68
		24	40	166	62
		25	38	164	60
		26	43	168	73
		27	39	181	77
	Mean ± S.D.			41.1 ± 6.1	167.9 ± 4.8
					65.4 ± 5.8

の服用を禁じ、試験期間中はアルコール飲料およびコーヒー、紅茶の摂取を禁じた。

4. 検査項目

本剤投与前後で実施された検査項目を Table 2 に示す。

1) 自覚症状・他覚所見

単回投与試験および連続投与試験の第1日目においては投与前および投与後1, 2, 4, 6, 8時間目に、

他の試験日においては毎朝の投与前および投与後1, 8時間目(夕の投与前), ならびに退院時に自覚症状についての問診および内科診察を行った。

2) 理学的検査および心電図

単回投与試験および連続投与試験の第1日目においては投与前および投与後1, 2, 8時間目に、他の試験日においては問診・診察時に体温、呼吸数、血圧、脈拍数および安静時12誘導心電図の測定を行つ

Fig. 2 Schedule for medication and examinations

Single dose study : intravenous injection

Day of trial	1st day									2nd day
Clock hour	9 am	10	11	1 pm	3	5	7	9		9 am
Time after adm.	0	10' 20' 30'	1'	2'	4'	6'	8'	10'	12'	24'
CRMN administration	●	○○○	○	○	○	○	○			
Blood sampling	●	○○○	○	○	○	○	○		●	
Urine sampling										
Subjective symptoms & objective signs										
Physical examination										
ECG										
Meal					*	*	*	*		*

● Hematology, Blood coagulation, Blood chemistry, Direct Coombs' test, Serum concentration of CRMN

○ Hematology, Blood coagulation, Blood chemistry, Serum concentration of CRMN

○ Serum concentration of CRMN

Table 2 Examination items

1. Subjective symptoms and objective signs	
2. Physical examination and ECG	Body temperature, Respiratory rate, Blood pressure, Pulse rate, ECG
3. Laboratory tests	
1) Hematology	WBC with differential, RBC, Hb, Ht, MCV, MCH, MCHC, Platelet, Reticulocyte
2) Blood chemistry	Glucose, T. cholesterol, Triglycerides, T. protein with differential, Albumin, A/G ratio, T. bilirubin, D. bilirubin, GOT, GPT, γ -GTP, LAP, ALP, LDH, CPK, BUN, Creatinine, Uric acid, Na, K, Cl, P, Ca
3) Blood coagulation and platelet aggregation	Prothrombin time, Activated partial thromboplastin time, bleeding time (Step 8), platelet aggregation (Step 8)
4) Immune serologic test	Direct Coombs' test
5) Urinalysis	Volume, Appearance, Specific gravity, Osmotic pressure, Sediments, Qualitative (pH, protein, glucose, ketones, occult blood, urobilinogen, bilirubin), Quantitative (Na, K, Cl, P, Ca, creatinine), Endogenous creatinine clearance
4. Fecal bacterial flora	Aerobes and anaerobes (Step 8)
5. Serum concentration and urinary recovery rate of CRMN	

た。

3) 臨床検査

単回投与試験および連続投与試験の第1日目においては投与前および投与後2, 8時間目に、他の試験日においては各回の投与前にTable 2に示す内容の一般血液検査、血清生化学的検査を行った。血液凝

固系検査および血小板凝集能検査は、プロトロンビン時間(PT)および活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)の測定を各試験の一般血液検査実施時に合わせて、出血時間測定およびADPならびにコラーゲンを凝集惹起剤とした血小板凝集能検査を11回静注試験の前後で行った。直接クームス試験は

Fig. 3 Schedule for medication and examinations (continued)
Consecutive dose study : 11 i.v. doses of 2000 mg in 6 days

1st day

Day of trial	1st day					
Clock hour	9 am	10	11	1 pm	3	5
Time after adm.	0' 10' 20' 30'	1*	2*	4*	6*	(8*)
CRMN administration	↑ (1)					↑ (2)
Blood sampling	● ○○○ ○ ○ ○ ○					
Urine sampling		0-2 hr	2-4	4-6	6-7.5	0-16 hr
Subjective symptoms & objective signs	□	□	□	□	□	□
Physical examination	☒	☒	☒	☒	☒	☒
ECG	□	□	□		□	
Meal		*		*	*	*

2nd, 3rd, 4th and 5th day

Day of trial	2nd-5th day				
Clock hour	9 am	10	11		5
Time after adm.	0*	1*	2*		(8*)
CRMN administration	↑ (3, 5, 7, 9)				↑ (4, 6, 8, 10)
Blood sampling	○		○		○
Urine sampling		0-2 hr	2-7.5 hr	0-16 hr	
Subjective symptoms & objective signs	□	□		□	
Physical examination	☒	☒		☒	
ECG	□	□		□	
Meal		*		*	*

6th and 7th day

Day of trial	6th day						7th day
Clock hour	9 am	10	11	1 pm	3	5	9 am
Time after adm.	0' 10' 20' 30'	1*	2*	4*	6*	8*	24*
CRMN administration	↑ (11)						
Blood sampling	○ ○○○ ○ ○ ○ ○						●
Urine sampling		0-2 hr	2-4	4-6	6-7.5	7.5-24 hr	
Subjective symptoms & objective signs	□	□		□		□	□
Physical examination	☒	☒		☒		☒	☒
ECG	□	□			□		□
Meal		*		*	*	*	*

Bleeding time, Platelet aggregation : on the 1st and 6th day

Fecal bacterial flora : on the 1st and 7th day, and on the 7th day after withdrawal

すべての試験における投与前後で行った。尿検査は単回投与試験および連続投与試験の初回投与後ならびに最終投与後は原則として2時間毎、他は原則として投与間隔毎の分画蓄積尿についてTable 2に示す内容の検査を行った。

4) 腸内細菌叢

11回静注試験において本剤投与前後および投与終了後1週目の糞便中細菌の定量培養検査を行った。好気性菌は $35\pm2^{\circ}\text{C}$ で18時間好気培養し、嫌気性菌は $35\pm2^{\circ}\text{C}$ で40時間Gas Pakシステムを用いて嫌気培養を行った。好気性菌生菌総数の測定にはTrypticase soy blood agar(DIFCO)を、嫌気性菌の総菌数の測定にはBHI blood agar(DIFCO)をそれぞれ培地として用いた。菌種の同定には腸内細菌はEnterobacteriaceae Biochemical Card(AMS)、連鎖球菌はAPI 20 STREP、ブドウ球菌はIDテストSP-18、ブドウ糖非発酵性グラム陰性桿菌はMinitek Y-Yシステム、yeastに対してはAPI 20C Candida AUXANO GRAMMEのキットを用いて行った。菌数の測定は採取糞便の各希釈系列の発育集落数から糞便1g当たりの生菌数を算定した。検出限界菌数は 2×10^3 colony forming units(CFU)/gであった。なお、糞便内細菌数の測定は近畿大学医学部臨床病理学教室で行った。

5) 血中・尿中濃度測定

CRMN濃度測定用の血液検体は筋注および静注試験では単回投与および連続投与の初回ならびに最終投与の投与前および投与後10, 20, 30分, 1, 2, 4, 6, 7.5, (24: 最終投与時のみ)時間目に他は原則として各回の投与前に、点滴静注試験では点滴開始前および開始後30分, 60分(点滴終了時), ならびに点滴終了後10, 20, 30分, 1, 3, 5, 6.5, 23時間間にそれぞれ採血し、遠心分離をして得た血清を安定性保持を目的として0.1Mリン酸塩緩衝液(pH 6.0)で正確に2倍に希釈して凍結保存した。

尿検体は単回投与試験では投与前および投与後0~2, 2~4, 4~6, 6~7.5, 7.5~10, 10~12, 12~24時間尿を、連続投与試験の初回および最終投与時は投与前および投与後0~2, 2~4, 4~6, 6~7.5, (7.5~24: 最終投与時のみ)時間尿を、他は原則として投与間隔毎の蓄積尿を0.1Mリン酸塩緩衝液(pH 6.0)で正確に2倍に希釈して凍結保存した。

血清中および尿中CRMNの濃度測定はEscherichia coli NIHJを検定菌とするアガーウェル法で

行った。測定限界は約 $0.1\mu\text{g}$ (力価)/ml(以下の $\mu\text{g}/\text{ml}$ 表示はすべて μg (力価)/mlを示す)であった。また、Providencia rettgeri ATCC 9250を検定菌とする薄層クロマトグラフィー/バイオオートグラフィー法により血清中および尿中の活性代謝物の有無を検討した。抗菌活性陰性代謝物である β -ラクタム環開環体(類縁物質I)の尿中濃度はHPLC法で測定した。なお、血中・尿中濃度測定および代謝物の検索は武田薬品工業株式会社中央研究所で行った。

II. 試験成績

1. 安全性

1) 自覚症状・他覚所見

1回2,000mg, 5回静注試験の初回投与中、3例中の1例(被験者No.19)が嘔気を訴えたので、その被験者のその回の投与のみを途中で中止した以外にいずれの被験者においても自・他覚的異常は認められなかった。被験者No.19は5回静注試験の初回投与開始1分後に嘔気を訴えた。静注速度を遅くすることにより嘔気は一時的に治ましたが、その3分後に再度嘔気を訴え、静注の中止を要望したので、その時点で投与を中止した。投与中止により直ちに嘔気は消失し、その後再発することはなかった。当該被験者の了解の下、第2回目以降の静注をスケジュール通りに行ったが、第2回目以降の投与においては嘔気を含め何ら自覚症状の訴えはなく、他覚的にも何ら異常は認められなかった。後日、1回目投与の残存注射液の含量を定量し、初回投与においては1,400mgのCRMNが投与されたことが明らかになった。

なお、1回1,000mgの単回筋注試験において発赤、腫脹などの異常は認められなかった。

2) 理学的検査および心電図

いずれの被験者においても体温、呼吸数、血圧、脈拍数および安静時12誘導心電図に本剤投与に起因すると思われる異常は認められなかった。

3) 臨床検査

一般血液検査では本剤投与に起因すると思われる異常は認められなかった。

血清生化学的検査では1回2,000mg、11回静注試験の6例中1例(被験者No.27)でGPTの軽度上昇が認められた以外に本剤投与に起因すると思われる異常は認められなかった。11回静注試験におけ

Table 3 Changes in GPT, GOT and γ -GTP in 6 subjects receiving 11 i.v. doses of 2000 mg in 6 days

Subject	Item	Pre med scr.	1 st. administ.		2 nd ad.	3 rd ad.	4 th ad.	5 th ad.	6 th ad.	7 th ad.	8 th ad.	9 th ad.	10 th ad.	11 th ad.	follow up				
			0 hr.	2											24 hr.	1 W	3 W	12 W	
No. 22	GPT	32	21	25	24	25	33	21	26	29	27	30	36	20	38	29	34	38	
	GOT	18	18	21	15	16	21	17	17	24	22	22	34	23	23	28	28	30	
	γ -GTP	12	10	10	11	12	12	11	11	13	11	11	13	12	11	13	12	14	
No. 23	GPT	24	30	25	23	25	26	25	23	27	19	24	34	29	28	37	20	8	27
	GOT	18	22	16	18	18	20	16	14	16	20	19	20	21	19	30	22	17	31
	γ -GTP	21	21	20	21	22	24	23	22	24	21	23	22	23	23	25	41	21	38
No. 24	GPT	22	13	19	20	21	22	16	19	18	12	22	20	17	21	25	13	9	18
	GOT	18	21	22	25	22	23	15	13	20	20	20	22	17	19	27	22	15	25
	γ -GTP	43	17	26	26	28	27	27	26	27	25	27	26	25	25	24	32	26	24
No. 25	GPT	34	6	21	20	22	20	19	26	20	19	22	23	23	23	25	35	21	18
	GOT	28	21	25	26	23	23	19	22	28	25	25	23	23	23	24	35	28	28
	γ -GTP	17	7	7	8	13	12	9	8	9	12	9	13	7	11	10	8	6	8
No. 26	GPT	33	26	21	30	23	24	24	19	21	20	24	26	30	31	42	15	15	18
	GOT	26	29	28	23	25	24	26	16	26	25	25	23	25	23	36	24	26	26
	γ -GTP	47	64	68	63	65	58	63	61	62	58	59	72	57	57	60	59	49	51
No. 27	GPT	24	6	19	17	20	15	17	15	20	19	30	25	42	43	53	32	13	11
	GOT	18	23	20	15	21	20	16	18	29	25	26	29	31	30	44	21	24	20
	γ -GTP	16	6	7	6	7	9	8	7	11	7	7	7	7	8	9	11	12	8

Normal range GPT : <35 U/L, GOT : 7-40 U/L, γ -GTP : 0-40 mU/ml

Pre med scr. : pre medication screening

Table 4 Effect of CRMN on platelet aggregation.
 Platelet aggregability in 6 healthy subjects
 before and after 11 i.v. doses of 2000 mg
 in 6 days

Inducer	ADP				Collagen			
	Concent.		4.6 μM	2.3 μM	3.0 μg/ml		1.0 μg/ml	
Normal range	73.0±11.5%		59.5±18.4%		79.2±6.4%		62.3±27.1%	
Subject	Before	After	Before	After	Before	After	Before	After
No. 22	78	50	70	33	84	80	83	73
No. 23	46	33	41	21	78	80	54	27
No. 24	34	34	24	23	80	80	71	68
No. 25	71	60	63	34	78	88	76	64
No. 26	47	35	33	20	62	56	6	5
No. 27	44	43	39	28	89	85	80	78
Mean	53	43	45	27	79	78	62	53
(±S.D.)	(17)	(11)	(18)	(6)	(9)	(11)	(29)	(29)
Paired t-test	$p < 0.05$		$p < 0.05$		NS		NS	

Normal range : Mean±S.D. of males aged 40~60 yr.

Before : examined at 5:00 pm on the day before the 1st dose

After : examined at 5:00 pm on the 6th day (8 hours after the 11th dose)

る6例のGPT, GOTおよびγ-GTPの検査成績をTable 3に示す。被験者No. 27においては投与前のGPTが6U/L(事前検診時は24U/L)であるのに対し、本剤の10回投与16時間後、11回投与8および24時間後にそれぞれ42U/L, 43U/Lおよび53U/Lと軽度上昇が認められ、投与終了1週後には正常範囲内に回復した。なお、被験者No. 22, No. 23およびNo. 26においてGPTが一過性に正常範囲を越えたが、いずれもその程度は軽微なものであった。また、被験者No. 26におけるγ-GTPは投与前よりやや高値であるが、本剤投与による影響は認められなかった。

本剤投与前後で実施した直接クームス試験はすべての被験者において陰性であり、血液凝固系検査としてのPTおよびAPTTに異常は認められなかつた。

11回静注試験の前後で実施した血小板凝集能検査ではTable 4に示すごとく、ADPによる血小板凝集反応に軽度はあるが有意($p < 0.05$)の抑制作用が認められたが、コラーゲンによる凝集反応には変化は認められなかつた。

また、同時に実施された出血時間測定においては、

Table 5 Bleeding Time
 Duke method (Normal range : 2~5 min.)

Subject	Before	After
No. 22	3 min. 0 sec.	2 min. 30 sec.
No. 23	2 min. 30 sec.	3 min. 0 sec.
No. 24	2 min. 0 sec.	2 min. 30 sec.
No. 25	1 min. 30 sec.	2 min. 0 sec.
No. 26	3 min. 30 sec.	4 min. 30 sec.
No. 27	1 min. 30 sec.	1 min. 30 sec.
Mean	2 min. 20 sec	2 min. 40 sec.
± S.D.	± 49 sec.	± 1 min. 2 sec.

Before : examined at 5:00 pm on the day before the 1st dose

After : examined at 5:00 pm on the 6th day
 (8 hours after the 11th dose)

いずれの被験者の出血時間にも延長は認められなかつた(Table 5)。

尿検査ではいずれの被験者においても本剤投与に起因すると思われる異常は認められず、また、内因性クリアチニクリアランスにも特記すべき変化は

Table 6 Effect of CRMN on fecal bacterial flora. Bacterial counts in 6 healthy subjects receiving 11 i.v. doses of 2000 mg in 6 days.

(CFU per gram of wet feces)

Subject	Organism	Before	After 11 doses of 2000 mg	On the 7th day after withdrawal
No. 22	Aerobes	1.1×10^7	1.2×10^8	4.0×10^6
	Anaerobes	1.4×10^{10}	2.4×10^{10}	2.1×10^{10}
No. 23	Aerobes	1.3×10^5	2.8×10^6	6.8×10^5
	Anaerobes	7.0×10^9	3.5×10^{10}	2.8×10^{10}
No. 24	Aerobes	4.0×10^7	2.9×10^7	1.2×10^7
	Anaerobes	2.1×10^{10}	1.4×10^9	1.1×10^{10}
No. 25	Aerobes	1.7×10^8	9.0×10^8	1.6×10^8
	Anaerobes	1.0×10^{10}	4.4×10^{10}	4.6×10^{10}
No. 26	Aerobes	1.1×10^9	9.0×10^8	1.9×10^8
	Anaerobes	3.3×10^9	6.0×10^9	1.9×10^{10}
No. 27	Aerobes	1.5×10^7	8.0×10^7	2.1×10^6
	Anaerobes	1.8×10^{10}	2.4×10^{10}	4.0×10^9

Aerobes : aerobes and facultative anaerobes

Anaerobes : obligative anaerobes

認められなかった。

4) 腸内細菌叢

1回2,000mg, 11回静注試験において実施した本剤投与前後および投与終了後1週目の糞便内菌叢の変化をTable 6およびFig. 4に示す。腸内細菌叢の総菌数に関してはTable 6に示すごとく、好気性菌および嫌気性菌とともに本剤投与による著明な変化は認められなかった。各菌群の単位重量当たりの菌数変化はFig. 4に示すごとく、11回静注後に好気性菌では*C. freundii*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*および*E. cloacae*などのEnterobacteriaceaeが減少し、*Enterococcus*が増加した。

これら菌叢の変化は投与終了後1週目には投与前の菌叢にほぼ回復した。嫌気性菌では一定の傾向を示す特徴的な変化は認められなかった。また、薬剤性腸炎の起炎菌と目されている*C. difficile*⁴⁾はいずれの被験者においても検出されなかった。

2. 薬物動態

1) 単回投与時の血中濃度、尿中排泄

CRMNの500, 1,000および2,000mg単回投与後の実測血中濃度を基に2-コンパートメント・オープンモデル(ただし、1,000mg筋注試験のみ1-コン

Table 7 Pharmacokinetic parameters of CRMN after a single administration
Mean \pm S.D. (n=3)

Parameters	Dose level	500 mg		1000 mg		2000 mg
		Route	i. v. d.	i. v. d.	i. m.	i. v.
α (hr ⁻¹)			1.53 ± 0.09	2.89 ± 0.80	—	5.38 ± 3.43
β (hr ⁻¹)			0.45 ± 0.04	0.51 ± 0.02	—	0.44 ± 0.07
k_a (hr ⁻¹)			—	—	4.72 ± 2.65	—
k_{el} (hr ⁻¹)			—	—	0.36 ± 0.11	—
$t_{1/2\beta}, t_{1/2}$ (hr)			1.55 ± 0.15	1.36 ± 0.06	2.03 ± 0.55	1.59 ± 0.23
V_i (L)			9.69 ± 0.75	9.56 ± 2.67	—	8.06 ± 3.32
$V_{d\beta}, V$ (L)			19.4 ± 1.2	18.4 ± 2.6	23.3 ± 4.2	18.7 ± 2.0
Clearance (ml/min.)			146 ± 21	155 ± 27	137 ± 29	136 ± 15
$AUC_{0-\infty}$ (hr· μ g/ml)			57.9 ± 8.6	109 ± 19	126 ± 30	123 ± 13
t_{max} (hr)			1.0	1.0	0.72 ± 0.26	—
C_{max} (μ g/ml)			30.9 ± 2.6	55.6 ± 9.5	34.5 ± 3.8	126.2 ± 13.0

α : Rate constant for distribution phase

β : Rate constant for elimination phase

k_a : Absorption rate constant

k_{el} : Elimination rate constant

$t_{1/2\beta}, t_{1/2}$: Biological half-life for elimination

V_i : Volume of central compartment

$V_{d\beta}, V$: Volume of distribution

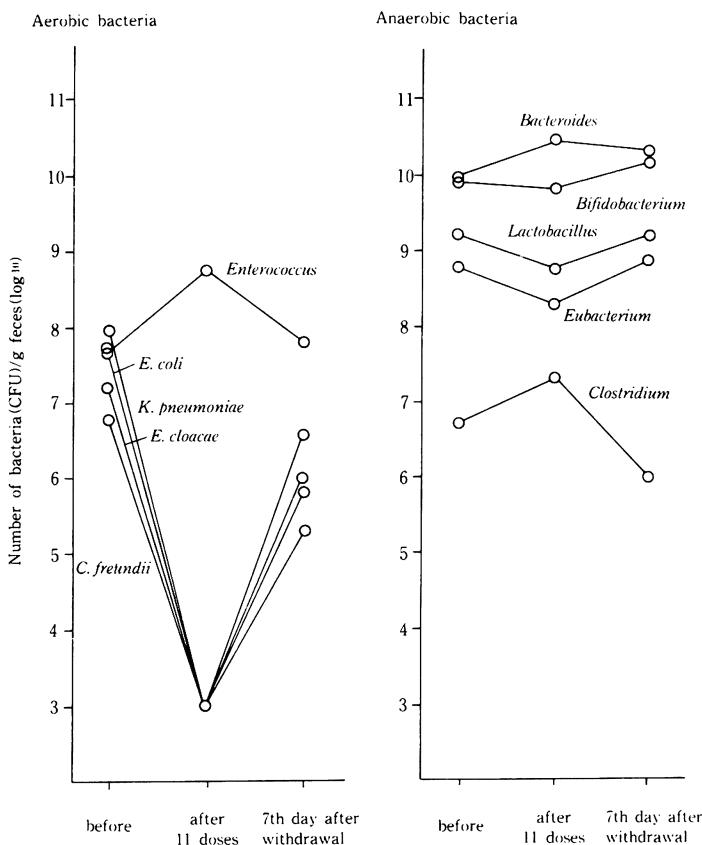
Clearance : Serum clearance

AUC : Area under the curve

t_{max} : Time of peak serum concentration

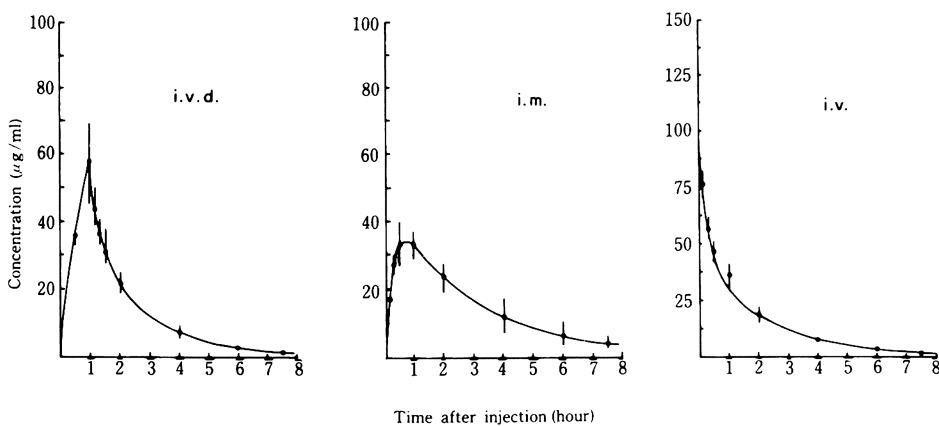
C_{max} : Peak serum concentration

Fig. 4 Effect of CRMN on fecal bacterial flora. Changes in the number of organisms in 6 healthy subjects receiving 11 i. v. doses of 2000 mg in 6 days.



Mean values of 6 subjects. The count of organisms in undetected samples was regarded as zero in calculation.

Fig. 5 Serum concentration of CRMN after a single administration of 1000 mg



Theoretical curves were generated from mean kinetic parameters (geometric mean values, n=3) calculated on the basis of two-compartment open model (i.v.d. and i.v.), or one-compartment open model (i.m.).

Each observed value represents a Mean±SD.

パートメント・オープンモデル) を用いて算出した薬物動力学定数を Table 7 に、1,000 mg 単回投与後の血中濃度推移を Fig. 5 に示す。500, 1,000 および 2,000 mg 単回投与後の尿中 CRMN 濃度および尿中排泄率を Table 8 に、1,000 mg 単回投与後の尿中排泄推移を Fig. 6 に示す。

(i) 点滴静注：500, 1,000 および 2,000 mg を 1 時間で点滴静注した場合の最高血中濃度（点滴終了時）は各々、 $30.9 \pm 2.6 \mu\text{g}/\text{ml}$ (Mean \pm S.D.), $55.6 \pm 9.5 \mu\text{g}/\text{ml}$, $126.2 \pm 13.0 \mu\text{g}/\text{ml}$ で、その後各々、 1.55 ± 0.15 時間, 1.36 ± 0.06 時間 および 1.36 ± 0.10 時間の半減期 ($t_{1/2\beta}$) で血中から消失した。また、各用量の血中濃度曲線下面積 ($AUC_{0-\infty}$) および最高血中濃度 (Cmax) には用量依存性が認められた。尿中には投与後 24 時間までに投与量の各々、 $75.5 \pm 0.9\%$, $64.8 \pm 1.0\%$ および $63.3 \pm 2.1\%$ が排泄され、その大部分は投与 7.5 時間以内に排泄された。

(ii) 筋注：1,000 mg を筋注した場合、投与 0.72 ± 0.26 時間後に最高血中濃度 $34.5 \pm 3.8 \mu\text{g}/\text{ml}$ に達し、その後 2.03 ± 0.55 時間の半減期 ($t_{1/2\beta}$) で血中から消失した。AUC_{0-∞} は $126 \pm 30 \text{ hr} \cdot \mu\text{g}/\text{ml}$ であり、1,000 mg 点滴静注時および静注時の AUC_{0-∞} と同等の値であった。尿中には投与後 24 時間までに投与量の $71.4 \pm 3.5\%$ が排泄され、その大部分は投与 7.5 時間以内に排泄された。

(iii) 静注：1,000 mg 静注した場合の血中濃度半減期 ($t_{1/2\beta}$) は 1.59 ± 0.23 時間で、尿中には投与後 24 時間までに投与量の $68.5 \pm 6.8\%$ が排泄され、その大部分は投与 7.5 時間以内に排泄された。

なお、上記各投与経路による単回投与後の分布容積 (V および Vd β) および血中クリアランスには投与量および投与経路による大きな差は認められなかった。

2) 連続投与時の血中濃度、尿中排泄

1 回 2,000 mg, 11 回静注試験における初回および

Table 8 Urinary concentration and recovery rate of CRMN after a single administration
Mean \pm S.D. (n=3)

Dose and route Urine sample		500 mg		1000 mg		2000 mg	
		i. v. d.	i. v. d.	i. m.	i. v.	i. v. d.	i. v. d.
0~2 hr	Conc.	987.7 \pm 387.7	1975.5 \pm 1468.8	915.5 \pm 399.5	1730.0 \pm 801.3	2422.5 \pm 1464.8	
	Rate	20.9 \pm 2.2	16.8 \pm 1.4	13.9 \pm 3.6	19.5 \pm 3.8	16.1 \pm 0.6	
2~4 hr	Conc.	379.0 \pm 53.6	1446.2 \pm 724.6	976.2 \pm 345.3	541.2 \pm 31.9	1906.1 \pm 1489.6	
	Rate	8.8 \pm 0.8	8.1 \pm 0.8	10.1 \pm 0.2	6.9 \pm 0.3	8.1 \pm 0.6	
4~6 hr	Conc.	144.7 \pm 85.1	400.5 \pm 215.3	1034.3 \pm 620.2	814.2 \pm 133.3	619.7 \pm 575.4	
	Rate	3.0 \pm 0.8	2.9 \pm 0.3	5.3 \pm 1.5	2.5 \pm 0.3	3.2 \pm 0.4	
6~7.5 hr	Conc.	78.2 \pm 24.2	141.4 \pm 66.2	759.3 \pm 386.4	388.0 \pm 189.3	161.7 \pm 130.0	
	Rate	1.2 \pm 0.5	1.4 \pm 0.1	2.6 \pm 0.9	1.5 \pm 0.5	1.2 \pm 0.2	
7.5~10 hr	Conc.	48.4 \pm 36.2	49.5 \pm 16.4	250.3 \pm 118.4	150.7 \pm 44.3	73.1 \pm 36.7	
	Rate	0.5 \pm 0.3	0.5 \pm 0.1	1.2 \pm 0.5	0.6 \pm 0.2	0.5 \pm 0.1	
10~12 hr	Conc.	20.1 \pm 13.1	17.3 \pm 14.2	103.4 \pm 51.0	53.1 \pm 20.7	39.0 \pm 11.1	
	Rate	0.2 \pm 0.1	0.2 \pm 0.1	0.5 \pm 0.2	0.3 \pm 0.1	0.2 \pm 0.1	
12~24 hr	Conc.	2.1 \pm 1.7	4.1 \pm 1.5	7.8 \pm 8.0	7.4 \pm 2.6	6.5 \pm 1.6	
	Rate	0.02 \pm 0.01	0.02 \pm 0.01	0.04 \pm 0.03	0.02 \pm 0.01	0.02 \pm 0.01	
Total (0~24 hr)		75.5 \pm 0.9	64.8 \pm 1.0	71.4 \pm 3.5	68.5 \pm 6.8	63.3 \pm 2.1	

Conc.: urinary concentration of CRMN ($\mu\text{g}/\text{ml}$)

Rate: urinary recovery rate at hour of CRMN (% of dose/hour)

Total: total urinary recovery rate of CRMN (% of dose)

Fig. 6 Urinary concentration and recovery rate of CRMN after a single administration of 1000 mg
Mean \pm S.D. (n=3)

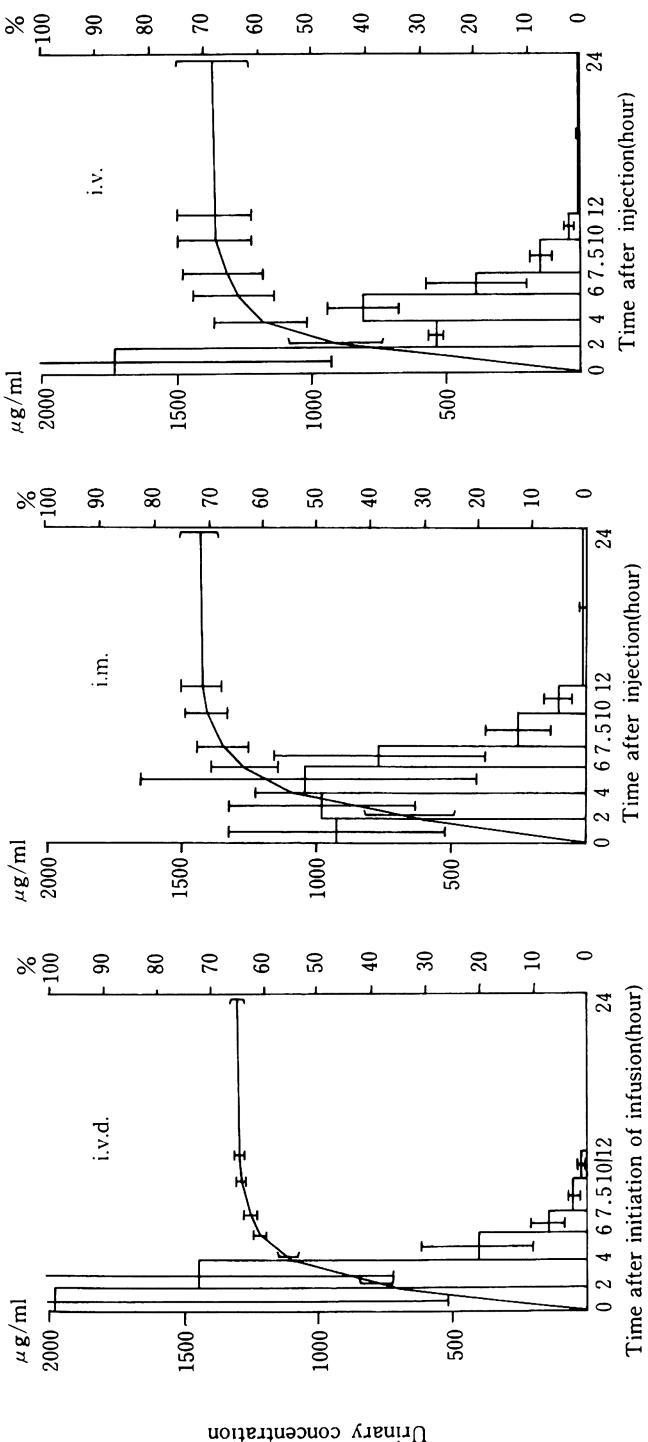


Table 9 Pharmacokinetic parameters of CRMN after 11 i.v. doses of 2000 mg in 6 days
Mean \pm S.D. (n=6)

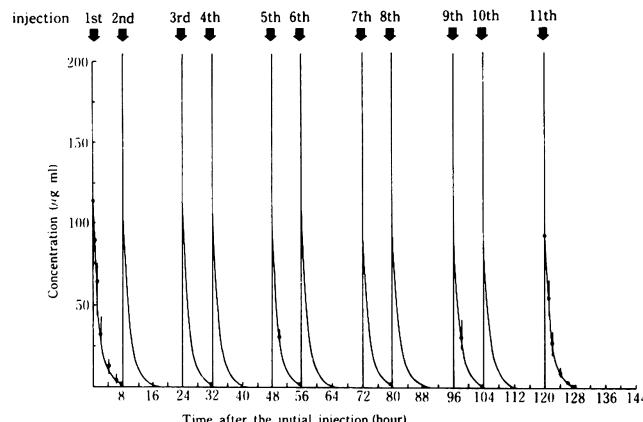
Parameters	After the 1st dose	After the 11th dose
α (hr ⁻¹)	2.57 \pm 0.54	2.70 \pm 0.52
β (hr ⁻¹)	0.45 \pm 0.03	0.50 \pm 0.04
$t_{1/2\beta}$ (hr)	1.53 \pm 0.10	1.40 \pm 0.11
V_1 (L)	12.2 \pm 3.2	10.1 \pm 2.8
$V_{d\beta}$ (L)	20.3 \pm 4.3	21.6 \pm 5.5
Clearance (ml/min.)	154 \pm 37	178 \pm 43
AUC _{0-8hr} (hr· μ g/ml)	225 \pm 43	196 \pm 39

最終投与後の実測血中濃度を基に2-コンパートメント・オープンモデルを用いて算出した薬物動力学定数をTable 9に、血中濃度推移をFig. 7に、尿中排泄率をTable 10に示す。

Table 9で明らかなごとく、初回投与後および最終投与後の血中濃度半減期($t_{1/2\beta}$)、分布容積 $V_{d\beta}$ および血中クリアランスには連続投与による変化は認められなかった。11回投与時の総投与量に対する毎日の尿中排泄率はほぼ直線的に増加し、かつ、最終投与後24時間までに全投与量の $68.9 \pm 2.5\%$ が排泄された。

3) 血中および尿中抗菌活性陽性代謝物
CRMN の 500, 1,000 および 2,000 mg 単回点滴

Fig. 7 Serum concentration of CRMN after 11 i.v. doses of 2000 mg in 6 days



Theoretical curve was generated from mean kinetic parameters (geometric mean values n=6) calculated on the basis of two compartment open model using the serum concentrations obtained after the final dose of 11 doses in 6 days.
Each observed value represents a Mean \pm SD.

Table 10 Urinary recovery rate of CRMN after 11 i.v. doses of 2000 mg in 6 days

Administration Day	1st day	2nd day	3rd day	4th day	5th day	6th day
	1st and 2nd	3rd and 4th	5th and 6th	7th and 8th	9th and 10th	11th
No. 22	12.4	23.9	35.3	47.8	60.1	64.8
No. 23	12.2	23.4	35.5	48.7	61.6	68.1
No. 24	12.9	26.1	39.3	50.9	65.0	72.2
No. 25	10.3	22.3	35.1	48.2	62.1	68.9
No. 26	12.3	24.5	36.0	49.7	62.6	70.0
No. 27	12.6	23.6	35.3	47.5	62.6	69.6
Mean \pm S.D. (n=6)	12.1 \pm 0.9	24.0 \pm 1.3	36.1 \pm 1.6	48.8 \pm 1.3	62.3 \pm 1.6	68.9 \pm 2.5

(% of total dose)

Fig. 8 Bioautograms of serum and/or urine after administration of CRMN

TLC : silica gel f
 Solvent : CH₃CN/H₂O/CH₃COOH/NH₄OH=144/24/12/1 (v/v/v/v)
 Organism: *P. rettgeri* ATCC 9250/MacConkey agar (pH 8.0)

2000 mg, i.v.d.
 (Subject No.14)

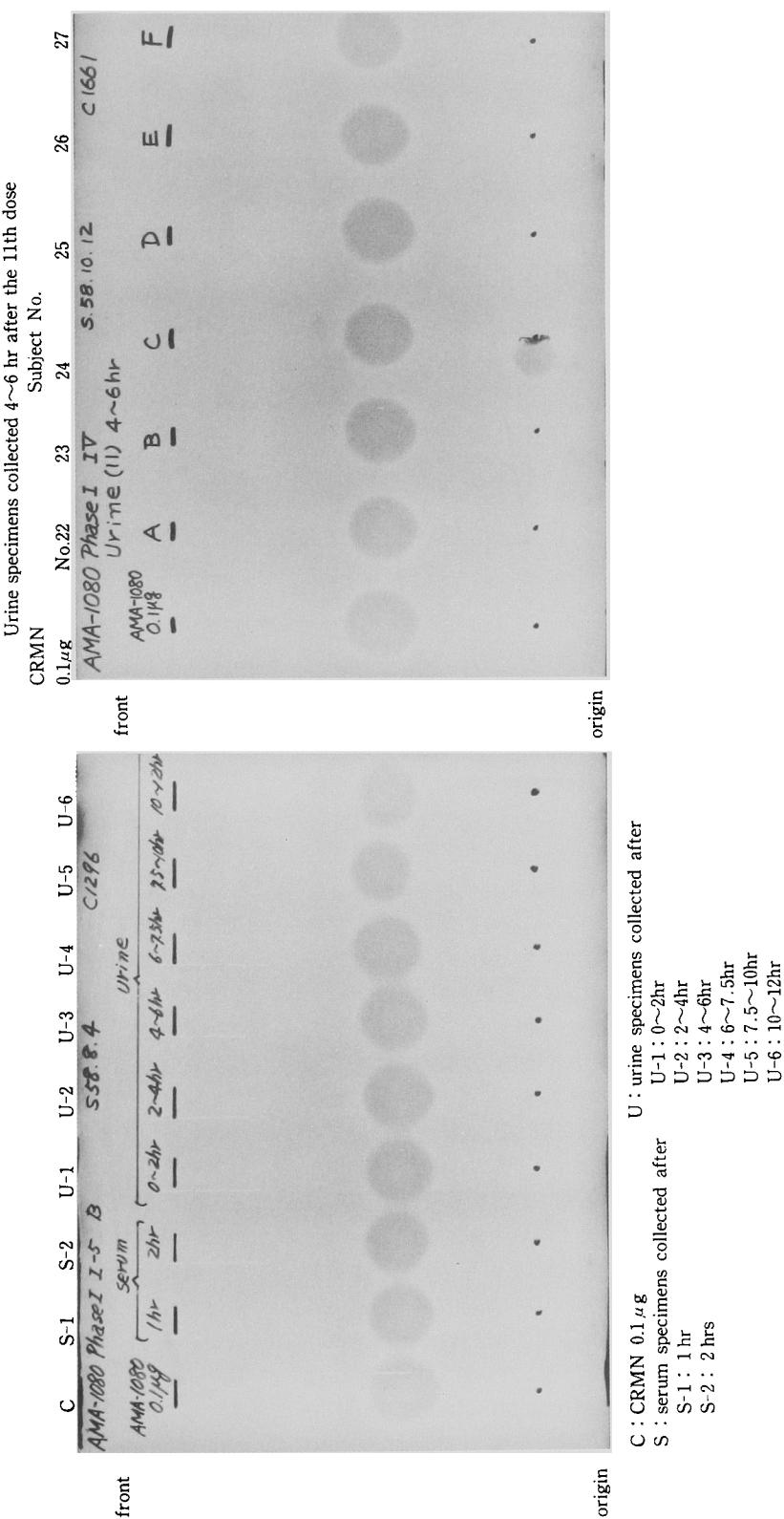
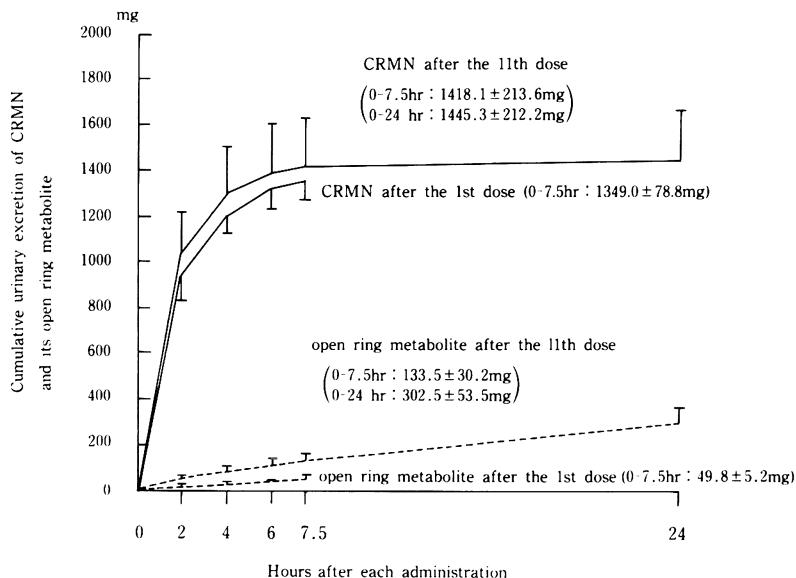


Fig. 9 Urinary excretion of CRMN and its open ring metabolite after 11 i. v. doses of 2000 mg in 6 days. Mean \pm S.D. (n=6)



静注試験および1回2,000 mg、11回静注試験における血清および尿について検討したが、いずれの検討においてもバイオオートグラム上にはCRMNと同一のRf値を示す単一のスポットのみが検出され、血清中および尿中に抗菌活性陽性代謝物は認められなかった。2,000 mg 単回点滴静注試験における血清および尿、ならびに11回静注試験における尿についてのバイオオートグラム写真をFig. 8に示す。

4) 尿中抗菌活性陰性代謝物

ラットにおける尿中代謝物の検討において、CRMN以外に β -ラクタム環が開環した抗菌活性陰性代謝物（類縁物質I）(Fig. 1)の尿中排泄が認められたので、HPLC法により尿中濃度を測定した。11回静注試験における第1回目投与後および第11回目投与後の類縁物質Iの尿中排泄量をbioassay法によるCRMN尿中排泄量とともにFig. 9に示す。第1回目投与後7.5時間以内の類縁物質Iの尿中排泄量は 49.8 ± 5.2 mg (CRMNは 1349.0 ± 78.8 mg)であり、第11回目投与後7.5時間以内のそれは 133.5 ± 30.2 mg (CRMNは 1418.1 ± 213.6 mg)であった。また、第11回目投与後24時間までの尿中には 302.5 ± 53.5 mg 類縁物質Iが排泄された (CRMNは 1445.3 ± 212.2 mg)。

III. 考察

CRMNはin vitroおよびin vivo抗菌試験においてP. aeruginosa, C. freundii, E. cloacae, S. marcescens, H. influenzaeを含むグラム陰性菌に対し強い抗菌力を示すが、グラム陽性菌および嫌気性菌に対する抗菌力は弱く、きわめて特徴的な抗菌スペクトラムを示すmonobactam（单環性N-スルフォ β -ラクタム）系抗生物質である¹⁾。その臨床応用に先立ち、27名の健康成人男子志願者を対象として単回および連続注射による安全性および薬物動態の検討を目的とした臨床第一相試験を実施した。

初回投与量の設定に際し、本剤の毒性試験成績²⁾を、著者らが以前に臨床第一相試験を実施し^{5~7)}、すでに市販されているcefsulodin⁸⁾、cefotiam⁹⁾およびcefmenoxime¹⁰⁾のそれと比較・検討した結果、本剤はこれらと略同等の安全性を有するものと推定された。また、本剤の共同研究開発を行っているF. Hoffmann-La Roche社において健康成人男子を対象として本剤の1回用量50, 100, 250, 500, および1,000 mg/manの単回静脈内投与試験が実施され、忍容性が良好であることが本試験開始時にすでに確認されていた³⁾。これらを総合的に判断して本剤の

初回投与量を 500 mg/man と設定し、点滴静注による試験から開始した。

また、既存のセフェム系抗生物質の MIC と臨床使用量との比較から、本剤の臨床使用量は 1,000～2,000 mg/日と推定されるので、本試験における最高用量を 4,000 mg/man/日（1 回 2,000 mg を 1 日 2 回静注）と設定した。

臨床第一相試験の結果、自覚症状としては 1 回 2,000 mg、5 回静注試験の初回投与中、3 例中 1 例が嘔気を訴え静注の中止を要望したので、その例の初回投与のみを途中で中止した。しかし、当該被験者の了解の下で実施した第 2 回目以降の投与時には何ら自覚症状の訴えはなく、他覚的にも異常は認められなかった。この被験者によれば、静脈注射を受けるのは今回が初めてであるとのことであり、初回投与中に認められた嘔気は本剤に起因するものではなく、むしろ被験者の過度の緊張によるものと考えられた。

理学的検査としての体温、呼吸数、血圧ならびに脈拍数および安静時 12 誘導心電図において、本剤に起因すると思われる変化は認められず、これらに対して本剤は影響を及ぼさないものと思われた。

血清生化学的検査において 1 回 2,000 mg、11 回静注試験の 6 例中 1 例で 10 回目投与 16 時間後、11 回目投与 8 および 24 時間後に GPT の軽度上昇が認められ、投与終了後すみやかに正常範囲内に回復した。なお、当例以外の 3 例に認められた一過性の GPT の正常範囲逸脱はいずれもその程度は軽微であり、かつ、これらの例の本剤投与以前の GPT が正常範囲内ではあるが比較的高値であることから考えて、本剤との関連性は薄いものと判断した。

GPT 以外の肝機能検査値に変化が認められないことから、本剤の肝機能に対する影響は小さいものと予測されるが、念のため、今後の臨床試験においては肝機能検査値に留意することが望ましいと思われる。

抗生素質投与時の副作用の 1 つとして出血症状もしくは出血傾向が認められることがある。とくに近年ある種の抗生素質投与によりプロトロンビン時間(PT) の延長を伴わない出血時間の延長が報告され、その機序の一部に ADP による血小板凝集能低下が関与していると考えられている^{11,12)}。本剤の血液凝固系に及ぼす影響を検討した結果では、PT、APTT には変化は認められず、ADP による血小板

凝集反応に軽度な抑制が認められた。しかし、出血時間には延長が認められないことから、本剤に認められた ADP 凝集抑制作用は直接出血傾向には結びつかないものと考えてよいであろう。

正常腸内細菌叢に及ぼす影響を検討した結果、糞便内細菌叢の各菌群の菌数変化に関しては嫌気性菌では特徴的变化は認められず、好気性菌では腸内細菌科に属する細菌の減少と腸球菌の増加が認められたが、これらの変化は投与終了 1 週後には投与前の菌数にほぼ回復しており、正常腸内細菌叢に対する影響は比較的軽微であることが示唆された。

CRMN の薬物動態については、静脈内投与後は 2-コンパートメント・オープンモデルで、筋注後は 1-コンパートメント・オープンモデルでよく説明ができる (Fig. 5 および 7)，また、500～2,000 mg 単回投与後の AUC には明らかな線型性が保たれていた。

CRMN の 1,000 mg 筋注後の AUC_{0~∞} および 24 時間尿中排泄率は 1,000 mg 静注後の AUC_{0~∞} および 24 時間尿中排泄率にほぼ等しく、筋注局所からの吸収が完全に行われたことを示している。

なお、CRMN の単回投与後の薬物動態は WEIDEKAMM らにより健康人を対象に 500～2,000 mg 点滴静注による検討が行われており、1,000 mg 点滴静注後の $t_{1/2}\beta$ は 1.77 ± 0.14 時間、AUC は $113.4 \pm 8.9 \text{ hr} \cdot \mu\text{g}/\text{ml}$ 、 V_{ss} は 16.7 ± 1.41 、血中クリアランスは $147.8 \pm 12.6 \text{ ml}/\text{min}$ ($n=6$) と報告されている¹³⁾。今回の試験成績 ($t_{1/2}\beta : 1.36 \pm 0.06$ 時間、AUC : $109 \pm 19 \text{ hr} \cdot \mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $Vd\beta : 18.4 \pm 2.61$ 、血中クリアランス : $155 \pm 27 \text{ ml}/\text{min}$ ($n=3$)) と上記の成績を比較して、本質的な差異はないと考えられる。

CRMN の 1 回 2,000 mg、11 回静注試験において、初回投与後と最終投与後の $t_{1/2}\beta$ 、 $Vd\beta$ 、血中クリアランスなどの主要薬物動力学定数に変化が認められないことから、本剤を 8 時間間隔で 1 日 2 回(朝・夕) 投与を繰り返しても連続投与による血中での蓄積性がないことが示された。

CRMN の尿中排泄率は 500～2,000 mg 単回投与後 24 時間以内に 63～76% であり、かつ、その大部分が投与後 7.5 時間以内に排泄される (Fig. 6) ことから、CRMN の排泄は良好かつ比較的速いことが明らかにされた。11 回静注試験においても初回投与後 0～7.5 時間尿中の CRMN が $1349.0 \pm 78.8 \text{ mg}$ であるのに対し、11 回投与後 0～7.5 時間尿中の

CRMN は 1418.1 ± 213.6 mg (0~24 時間尿中の CRMN は 1445.3 ± 212.2 mg) であった。他方、抗菌活性陰性の β -ラクタム環開環代謝物（類縁物質 I）の尿中排泄は、11 回静注試験の初回投与後 0~7.5 時間尿中では、 49.8 ± 5.2 mg であるのに対し 11 回投与後では 0~7.5 時間尿中に 133.5 ± 30.2 mg, 0~24 時間尿中では 302.5 ± 53.5 mg と、明らかに前回投与の繰り越し現象、いわゆる carry-over が認められ、CRMN に比し排泄の遅いことが明らかにされた。

〈謝 辞〉 本試験において協力をいただいた近畿大学医学部臨床病理学教室、大畠恒子氏に深甚の謝意を表する。

文 献

- 1) IMADA, A.; M. KONDO, K. OKONOGI, K. YUKISHIGE & M. KUNO: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of carumonam (AMA-1080), a new N-sulfonated monocyclic β -lactam antibiotic. *Antimicrob. Agents Chemother.* 27 (5): 821~827, 1983
- 2) 第33回日本化学療法学会西日本支部総会、新薬シンポジウムII, Carumonam (AMA-1080)。大阪, 1985
- 3) F. Hoffman-La Roche 社からの technical report (1983): Intravenous tolerance and pharmacokinetic study of Ro 17-2301 in healthy volunteers.
- 4) 島田 騒: 薬物性大腸炎一とくに antibiotic-associated colitis について。医学のあゆみ 122(5): 495~499, 1982
- 5) 山本俊夫, 桑原一郎, 足立幸彦, 山口 登: Cef-sulodin (SCE-129) 静脈内投与臨床第一相試験。Chemotherapy 27 (S-2): 146~152, 1979
- 6) 山本俊夫, 桑原一郎, 足立幸彦, 山口 登: Cefotiam (SCE-963) 臨床第一相試験。Chemotherapy 27 (S-3): 172~180, 1979
- 7) 山本俊夫, 桑原一郎, 足立幸彦, 大岡照二: Cef-menoxime (SCE-1365) 臨床第一相試験。Chemotherapy 29 (S-1): 258~268, 1981
- 8) 高野喜一: Cefsulodin (SCE-129) の亜急性および慢性毒性試験。Chemotherapy 27 (S-2): 113~119, 1979
- 9) 高野喜一: Cefotiam (SCE-963) の亜急性および慢性毒性試験。Chemotherapy 27 (S-3): 163~171, 1979
- 10) 神谷高明, 須原郁雄, 野村正治, 伊原敏夫, 増岡通夫, 高野喜一: SCE-1365 の亜急性および慢性毒性試験。武田研究所報 40 (1/2): 144~152, 1981
- 11) WEITEKAMP, M.R. & R.C. ABER: Prolonged bleeding times and bleeding diathesis associated with moxalactam administration. *JAMA*. 249 (1): 69~71, 1983
- 12) 大久保滉: 抗生物質乱用の問題点。総合臨床 32 (6): 1803~1806, 1983
- 13) WEIDEKAMM, E.; K. STOECKEL, H.J. EGGER & W.H. ZIEGLER: Single-dose pharmacokinetics of Ro 17-2301 (AMA-1080), a monocyclic β -lactam, in humans. *Antimicrob. Agents Chemother.* 26 (6): 898~902, 1984

CLINICAL PHASE-I STUDY OF CARUMONAM

TOSHIO YAMAMOTO, YUKIHIKO ADACHI, MASAO SUWA, YASUROH NAGAMINE
MASAKAZU ENOMOTO, HIROSHI INOUE and TATSUO NANNO

Second Department of Internal Medicine,
Kinki University School of Medicine, Sayama-cho, Osaka

YASUHIRO OHBA
Department of Clinical Pathology,
Kinki University School of Medicine, Sayama-cho, Osaka

NOBUTO NAKAMURA
Department of Clinical Pharmacology,
Takeda Chemical Industries, Ltd., Osaka

A clinical phase-I study of carumonam (CRMN, AMA-1080/Ro 17-2301) was carried out in 27 healthy male adult volunteers to study the safety and pharmacokinetics of the drug.

Administration of CRMN was performed in the following order: in single-dose studies, starting from 500 mg intravenous drip infusion (i.v.d.), 1,000 mg i.v.d., 1,000 mg intramuscular injection (i.m.), 1,000 mg i. v. injection and 2,000 mg i.v.d., and in the repeated-dose studies, two i.v. doses of 2,000 mg in 1 day, five i.v. doses of 2,000 mg in 3 days and eleven i.v. doses of 2,000 mg in 6 days. The results were as follows:

1) In the course of the first injection, in the 5 i.v. dose study, 1 of 3 subjects complained of nausea, which disappeared immediately after termination of the injection. This subject showed no abnormalities after the second injection.

No abnormalities attributable to CRMN were observed in subjective or objective symptoms, or in the physical tests.

2) No abnormalities attributable to CRMN were observed in the laboratory tests, except for a slight elevation of GPT in 1 of 6 subjects given 11 i.v. doses of 2,000 mg.

3) As to fecal bacterial flora, a reversible change in aerobes, i.e. decrease in *Enterobacteriaceae* and increase in enterococci, was observed, while anaerobes were less affected. *C. difficile*, thought to be a cause of antibiotic-associated colitis, was not detected in any of the subjects.

4) The half-life of CRMN was 1.4—1.6 hrs by i. v. administration. Its serum level reached a peak 0.7 h after i.m. administration and reduced with a half-life of 2.0 h. The 24 h urinary recovery rate of CRMN was 63% to 76% of the doses, most of which was excreted unmodified within 7.5 h after administration. The half-life of CRMN when administered at 2,000 mg as a series of 11 i.v. doses was 1.5 h at the first dose and 1.4 h at the final dose, suggesting no influence by the serial administration.

5) No active metabolites were detected in urine, although a small amount of open β -lactam ring metabolite without antibiotic activity was detected in urine.

From the above findings, we conclude that CRMN is well tolerated in healthy subjects and applicable for further clinical evaluation in patients.