

Carumonam の体内動態に関する研究

熊田徹平・清水喜八郎

東京女子医科大学内科

深田智子

東京女子医科大学中央検査部

Carumonam について 1 g 静注時の体内動態を検討し、単独投与時および probenecid 併用時について比較検討した。

Probenecid 併用により、静注後 2 min. の血中濃度に差はなかったが、 β 相半減期は約 15% 延長し、尿中回収率では 0~1 h で 6% 前後の減少を認めた。

本剤は腎排泄型であり、その主体は糸球体濾過であると考えられた。

本剤の代謝産物である AMA-1294 の血中濃度は静注直後のピーク時で 3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。

はじめに

新しい monobactam 剤である carumonam は、グラム陰性菌に強い抗菌力を示し、 β -lactamase に対して抵抗性をもつことを特長としている¹⁾。

今回、本剤について静注時の体内動態を検討したので報告する。

方法

対象は健康成人男子 3 名で、単独投与時および probenecid 併用時について、1 週間の間隔で cross over にて検討した。

Carumonam は、1 g を 5% ブドウ糖液 20 ml に溶解し、1.5 min. 程度で静脈内投与した。

Probenecid は静注 2 h. 前に 1.0 g、1 h. 前と静注時に各 0.25 g を経口投与した。

血液検体は静注後 2 min, 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h. の各時点で採取し、血清中薬剤濃度を測定した。静注後 1 h, 2 h, 4 h, 6 h. の各時点で尿検体を採取、尿量・尿中薬剤濃度を測定し、尿中回収率を計算した。

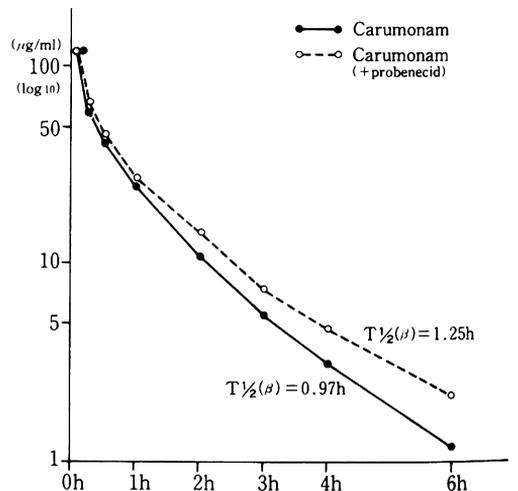
薬剤濃度は血清、尿について HPLC 法により測定した。なお、測定法は武田薬品工業(株)中央研究所の方法に準じて行った³⁾。

結果

Probenecid の血中濃度は、3 回の経口投与で、静

注直前で 3 例平均 107 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示し、以後 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 前後を推移した。

Fig. 1 Serum concentration and urinary recovery ratio of carumonam (1 g, i.v.) with and without probenecid (1.5 g)



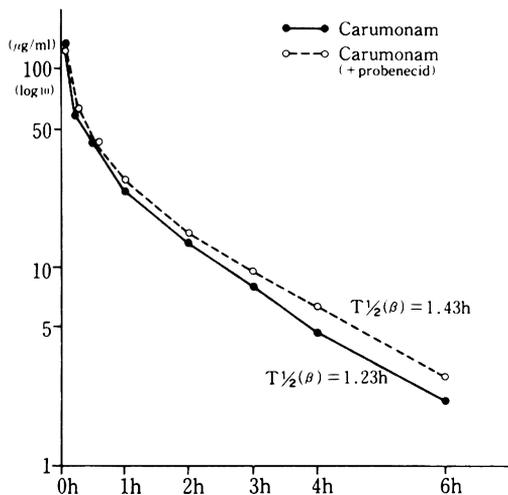
Urinary recovery ratio

	0~1h	1~2h	2~4h	4~6h	0~6h
Carumonam (alone)	46.8%	14.3%	10.9%	3.7%	75.7%
Carumonam (+prob.)	41.0%	15.4%	12.7%	4.8%	73.9%

(K)

Fig. 2 Serum concentration and urinary recovery ratio of carumonam (1 g, i.v.) with and without probenecid (1.5 g)

(H)



Urinary recovery ratio

	0~1h	1~2h	2~4h	4~6h	0~6h
Carumonam (alone)	42.9%	15.3%	12.3%	4.9%	75.4%
Carumonam (+prob.)	39.4%	15.6%	13.7%	5.5%	74.2%

Carumonam の血中濃度および尿中回収率は Fig. 1~3 に症例別に表示した。

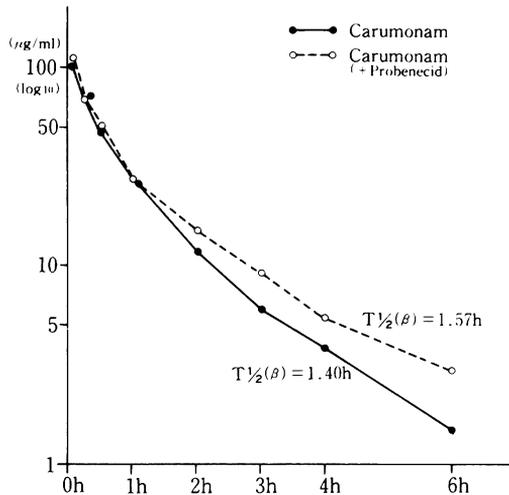
Case 1 では Fig. 1 に示すごとく、単独投与時の血中濃度は静注後 2 min. で $117.4 \mu\text{g/ml}$ 、 β 相半減期は 0.97 h. であったのに対し、probenecid 併用時には静注後 2 min. で $117 \mu\text{g/ml}$ 、 β 相半減期は 1.25 h. となった。尿中回収率では、単独投与時には 0~1 h. で 46.8%，1~2 h. で 14.3%，0~6 h. の合計は 75.7% であったのに対し、probenecid 併用時には 0~1 h. で 41.0% と 5.8% 低下し、1~2 h. では 15.4% と増加を認め、0~6 h. の合計では 73.9% とほとんど差はなかった。

Case 2 では Fig. 2 に示すごとく、静注後 2 min. での血中濃度は単独投与時と probenecid 併用時では差はみられず、一方、 β 相半減期では 1.23 h. → 1.43 h. と延長した。尿中回収率では単独投与時の 0~1 h. は 42.9%，probenecid 併用時では 39.4% と 3.5% 低下し、1~2 h. では 15.3% → 15.6% と変わらず、0~6 h. の合計は 75.4% → 74.2% となった。

Case 3 では Fig. 3 に示すごとく、血中濃度の β 相

Fig. 3 Serum concentration and urinary recovery ratio of carumonam (1 g, i.v.) with and without probenecid (1.5 g)

(I)



Urinary recovery ratio

	0~1h	1~2h	2~4h	4~6h	0~6h
Carumonam (alone)	44.0%	14.2%	10.6%	4.0%	72.7%
Carumonam (+ Prob.)	35.0%	18.4%	12.8%	5.3%	71.4%

半減期は 1.40 h. → 1.57 h. と probenecid 併用による延長がみられた。尿中回収率では probenecid 併用により 0~1 h. で 44.0% → 35.0% となり、3 例中で最も減少したが、0~6 h. の合計では 72.7% → 71.4% と差はみられなかった。

Carumonam の静注時に probenecid を併用することにより、血中濃度の β 相半減期は約 15% 延長し、尿中回収率では 0~1 h. で 3.5~9% の減少を認めた。

本剤の代謝物である AMA-1294 の血中濃度は静注後 2 min. の $3.3 \mu\text{g/ml}$ (3 例平均) をピークとし、以後漸減した。

考 按

Carumonam は Monobactam 系抗生剤であり、*Pseudomonas aeruginosa*、*Serratia marcescens* を含むグラム陰性菌に強い抗菌力を示す。

本剤の臨床効果については第 33 回日本化学療法学会西日本支部総会における新薬シンポジウムにおいて全国諸機関の成績が報告され、その有用性が報

告された²⁾。

同時に体内動態についての報告も行われた。諸機関の平均成績では、本剤1g静注時の静注5min.後の血中濃度は118.3 μ g/ml、 β 相半減期は1.38h.であり、dose responseが比較的顕著に認められた。尿中回収率は0~6h.までの合計で平均72.7%であり、投与量による差は認められなかった。

われわれの成績もほぼ同じであったが、probenecidを併用することにより、血中濃度の β 相半減期が15%前後延長したが、尿中回収率では0~1h.での回収率の低下は平均約6%であった。このことより、尿細管分泌による β -lactam剤の排泄を阻害するprobenecidは本剤の排泄を軽度障害し、本剤の腎排泄は糸球体濾過が主体であると考えられた。

また、本剤の血清蛋白結合率は約30%であり、同系のaztreonamと比べてかなり低い。本剤の血中濃度は静注5min.後ではaztreonamに比べやや低い

値を示しているのは、遊離血中濃度が高く、排泄が早い傾向を認めるためと考えられるが、この遊離血中濃度の高い点は本剤の特長とも考えられる。

本剤は代謝を受け、AMA-1294となるが、その濃度は静注直後に最も高く、以後漸減するが、腎排泄に比し、代謝による血中濃度への影響はわずかであった。

文 献

- 1) IMADA, A.; M. KONDO, K. OKONOJI, K. YUKISHIGE & K. KUNO: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of carumonam (AMA-1080), a new N-sulfonated monocyclic β -lactam antibiotics. *Antimicrob. Agents Chemother.* 27 (5): 821~827, 1985
- 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) 香野 剛, 前田憲一: 生体試科中のCarumonamの定量法. *Chemotherapy* 35(S-2): 178~186, 1987

PHARMACOKINETICS OF CARUMONAM

TEPPEI KUMADA and KIHACHIRO SHIMIZU

Department of Internal Medicine,
Tokyo Women's Medical College, Tokyo

TOMOKO FUKUDA

Clinical Laboratory Center,
Tokyo Women's Medical College, Tokyo

The pharmacokinetics of carumonam were studied, following i.v. administration of 1g of the drug singly and in combination with probenecid.

The combined administration of carumonam with probenecid, as compared with its single administration, caused no changes in the blood concentration of the former at 2 min, but prolonged its half-life in the β -phase by c. 15% and decreased the urinary recovery rate of the former in the 0~1 h stage by c. 6%.

Carumonam is excreted renally, chiefly by glomerular filtration.

Blood concentration of AMA-1294, a metabolite of carumonam, reached a peak of 3 μ g/ml immediately after i.v. administration.