

## Carumonam に関する研究

斎藤 玲

北海道大学医療技術短期大学部

加藤康道・石川清文・小田柿栄之輔・篠原正英・福原育夫

北海道大学医学部第2内科

富沢磨須美

札幌北辰病院内科

中山一朗

札幌鉄道病院内科

佐藤 清

北海道大学医学部附属病院検査部

Carumonam は monobactam 系の新しい抗菌剤である。臨床分離株に対する抗菌力は、MIC のピークをみると *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens* は 0.025  $\mu\text{g/ml}$ , *Klebsiella pneumoniae* は 0.013  $\mu\text{g/ml}$ , *Morganella morganii* は 0.05  $\mu\text{g/ml}$  であり *Pseudomonas aeruginosa* は 1.56~3.13  $\mu\text{g/ml}$  の間と、いずれも良好な成績であった。

6名の健康成人男子に本剤 1g を静注し、体内動態をみた。血中濃度は 6例平均で 5分後 118.2  $\mu\text{g/ml}$  のピーク値を示した。血中半減時間は 1.1時間、AUC は 122  $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$  であった。尿中排泄は 6時間までで 72.8% と良好な排泄率であった。本剤投与による被検者の血液生化学的検査に異常は認められなかった。

内科的感染症 12例に本剤を 1日 1g 2回の点滴静注で、3~13日間投与し、臨床効果を見た。著効 7例、有効 5例で全例有効以上であった。病巣分離菌はいずれも菌消失した。副作用は認めなかった。

## 緒 言

Carumonam (CRMN, AMA-1080) は武田薬品で開発された新しい monobactam 系の抗生物質である。その化学名は disodium (+)-(Z)-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[(2S,3S)-2-(carbamoyloxymethyl)-4-oxo-1-sulfonato-3-azetidiny] amino]-2-oxoethylidene] amino] oxy] acetate で、構造上 aztreonam に類似しているが、2-azetidione 環の 4位に carbamoyloxymethyl 基を有し、かつ 3位と 4位が互いに cis 配位を有することが特異である<sup>1-3)</sup>。

本剤は大部分のグラム陰性桿菌に強い抗菌力を示すとともに各種  $\beta$ -lactamase に対してきわめて安定で、 $\beta$ -lactamase 誘導もきわめて低いという特徴をもってい

る<sup>1,4)</sup>。この CRMN について臨床分離菌に対しての抗菌力、健康成人男子における体内動態、臨床成績について検討を行ったので報告する。

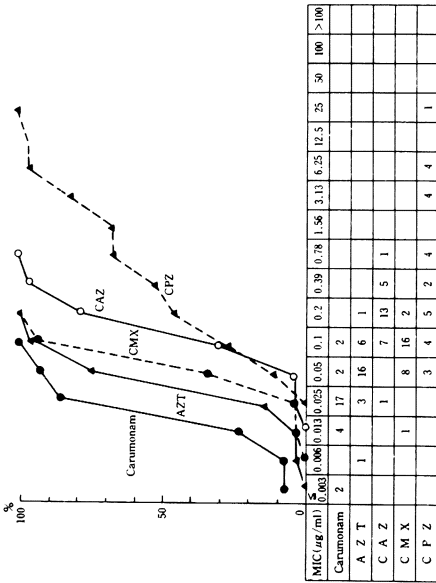
## I. 方 法

## 1. 抗 菌 力

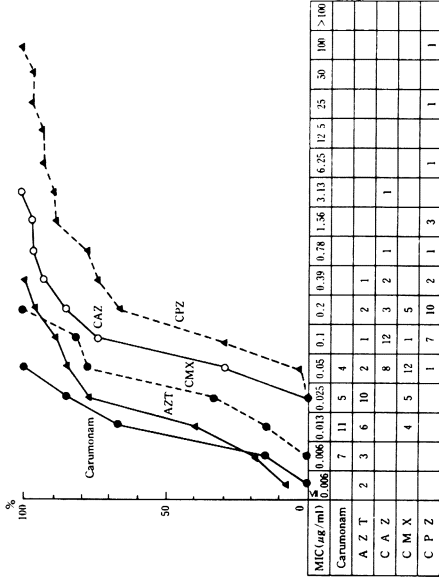
臨床分離の *Escherichia coli* 27株, *Klebsiella pneumoniae* 27株, *Proteus mirabilis* 15株, *Morganella morganii* 14株, *Serratia marcescens* 27株, *Pseudomonas aeruginosa* 26株および *Proteus vulgaris* 2株の合計 138株について、日本化学療法学会標準法により、接種菌量  $10^6$  cells/ml で CRMN の MIC を測定した。比較薬剤として aztreonam (AZT), ceftazidime (CAZ), cefmenoxime

Fig. 1-1 Sensitivity distributions of clinical isolates

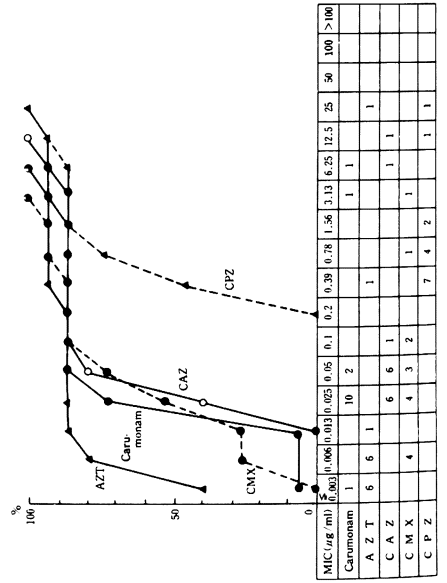
a) *E. coli* 27 strains (10<sup>6</sup> cells/ml)



b) *K. pneumoniae* 27 strains (10<sup>6</sup> cells/ml)



c) *P. mirabilis* 15 strains (10<sup>6</sup> cells/ml)



d) *M. morgani* 14 strains (10<sup>6</sup> cells/ml)

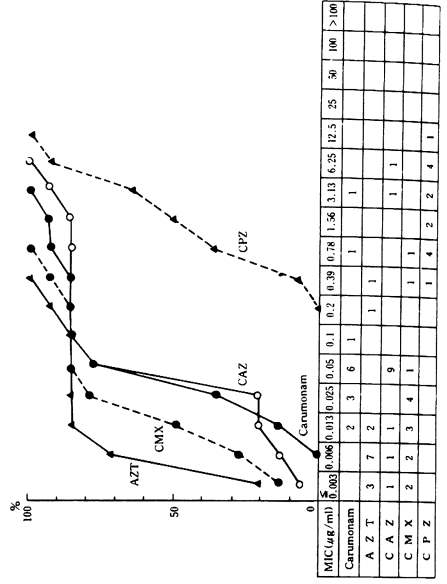
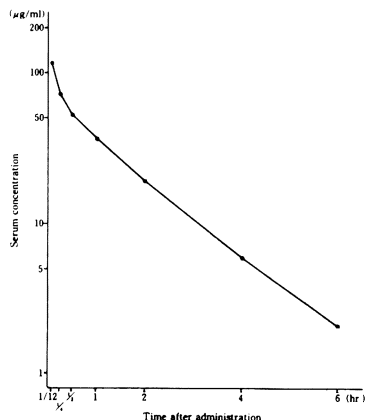




Table 1 Serum concentrations of carumonam after single 1 g intravenous administration in 6 healthy male volunteers

Case	Age	Height (cm)	Weight (kg)	Serum concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )							
				Before	1/12	1/4	1/2	1	2	4	6 hr.
A	34	177	78	—	103	67	46	32	14.5	5.4	2.2
B	23	178	80	—	112	59	45	40	18.5	6.7	2.4
C	22	165	50	—	134	94	63	41	23.0	7.3	2.7
D	21	168	58	—	136	68	52	36	17.0	5.4	1.6
E	21	163	72	—	115	70	57	35	19.5	5.4	2.0
F	20	164	62	—	109	74	51	33	23.5	5.8	1.9
Mean ( $\pm$ S.D.)	23.5	169.2	66.7	—	118.2 ( $\pm$ 13.6)	72.0 ( $\pm$ 11.8)	52.3 ( $\pm$ 6.8)	36.2 ( $\pm$ 3.7)	19.3 ( $\pm$ 3.5)	6.0 ( $\pm$ 0.8)	2.1 ( $\pm$ 0.4)

Fig. 2 Mean serum concentration of carumonam after single 1 g administration in 6 healthy volunteers



(CMX), cefoperazone (CPZ) についても同様の測定を行った。

## 2. 体内動態

6名の健康成人男子に、皮内反応陰性を確認後、CRMN 1gを20 mlの注射用蒸留水に溶解し、3分間で静注した。採血は前、1/12, 1/4, 1/2, 1, 2, 4, 6時間で行い、採尿は0~2, 2~4, 4~6時間で行った。

薬剤濃度測定は、検定菌として *E. coli* NIHJ を用いる薄層平板ディスク法によった。培地は Antibiotic medium 1 (Difco) pH 6.6 を用いた。標準曲線は、血清はプール血清で作製し、尿は pH 6.0 のリン酸緩衝液を用いた。尿は同じ緩衝液で10倍以上に希釈して測定した。

測定成績より、two compartment model<sup>5)</sup> を用いて、薬動力学的パラメーターを算出した。

また、本剤投与前と投与後6時間の血液について、GOT, GPT, ALP,  $\gamma$ -GTP, LDH, BUN, Creatinineなどを測定し、薬剤の忍容性を調べた。

## 3. 臨床成績

1985年6月より10月までに受診した感染症患者12例について、CRMNの臨床効果の検討を行った。症例は慢性呼吸器感染症2例、急性腎盂腎炎3例、慢性腎盂腎炎1例、急性膀胱炎3例、慢性膀胱炎3例であった。

男は慢性呼吸器感染症の2例のみで、尿路感染症の10例はすべて女であった。年齢は23~88歳で平均63.0歳であった。

本剤の投与は1日1g点滴静注2回の2g投与がすべてであった。投与期間は3~13日間で7日投与が7例と多かった。

効果判定は、細菌学的効果と臨床効果でみた。細菌学的効果は、感染病巣より検出した菌の消長をみて、菌消失、菌減少、菌不変、菌交代に分けて判定した。臨床効果は、臨床症状の推移とともに、細菌学的効果も加味して、著効、有効、やや有効、無効の4段階で判定した。なお投与前後における血液検査(RBC, Hb, Ht, WBC, 好酸球, 血小板), 肝機能検査(GOT, GPT, ALP, T-bilirubin), 腎機能検査(BUN, Cr)などの測定を行った。

## II. 結 果

## 1. 抗菌力

臨床分離菌に対する各薬剤のMICの成績をFig. 1 a) ~ g) に示した。CRMNの*E. coli*に対するMICはすべて0.1  $\mu\text{g/ml}$ 以下に分布し、他の4剤より優れていた。*K. pneumoniae*に対してもすべて0.05  $\mu\text{g/ml}$ 以下であり他剤よりも優れていた。*P. mirabilis*では0.05  $\mu\text{g/ml}$ 以下に13株、3.13と6.25  $\mu\text{g/ml}$ に各1株であり、AZTより劣るが、CAZ, CMXとほぼ同等でCPZより優れていた。*M. morgani*に対しては0.1  $\mu\text{g/ml}$ 以下に12株、0.78および3.13  $\mu\text{g/ml}$ に各1株であり、AZT, CMXより劣るが、CAZとほぼ同等であり、CPZより優れていた。*S. marcescens*では0.025~0.78  $\mu\text{g/ml}$ に24株、6.25  $\mu\text{g/ml}$ に3株で他の4剤より優

ていた。*P. aeruginosa*では0.39~25  $\mu\text{g/ml}$ に22株、50および100  $\mu\text{g/ml}$ に各2株で、CAZより少し劣ったが、他の3剤より優れていた。*P. vulgaris*に対してはわずか2株であったが、0.025と0.05  $\mu\text{g/ml}$ に分布し、AZTより少し劣ったが、CAZ, CMXとほぼ同等であり、CPZより優れていた。

## 2. 体内動態

CRMN 1g 静注後の血中濃度の成績をTable 1, Fig. 2に示す。6名の平均値では、5分値が最高で118.2  $\mu\text{g/ml}$ , 15分72.0, 30分52.3, 1時間36.2, 2時間19.3, 4時間6.0, 6時間2.1  $\mu\text{g/ml}$ と漸減した。尿中排泄についてはTable 2, Fig. 3に示す。尿中濃度は6例平均で0~2時間が1,458  $\mu\text{g/ml}$ , 2~4時間で635  $\mu\text{g/ml}$ , 4~6時間で210  $\mu\text{g/ml}$ であり、尿中排泄率は6時間までで72.8%と良好であった。本試験において行った生化学的検査の成績をFig. 4

Table 2 Urinary excretion of carumonam after single 1g administration in 6 healthy male volunteers

Case	Time (hr.)	0~6 mg (%)			
		0~2	2~4	4~6	0~6
A	Urine volume ( ml )	294	426	320	672.3(67.2)
	Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	1,600	320	205	
	Recovery ( mg )	470.4	136.3	65.6	
B	Urine volume ( ml )	398	189	234	687.1(68.7)
	Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	1,250	570	350	
	Recovery ( mg )	497.5	107.7	81.9	
C	Urine volume ( ml )	342	213	251	770.5(77.1)
	Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	1,750	560	210	
	Recovery ( mg )	598.5	119.3	52.7	
D	Urine volume ( ml )	469	334	257	687.5(68.8)
	Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	1,100	410	135	
	Recovery ( mg )	515.9	136.9	34.7	
E	Urine volume ( ml )	368	109	468	760.4(76.0)
	Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	1,600	1,050	122	
	Recovery ( mg )	588.8	114.5	57.1	
F	Urine volume ( ml )	436	120	216	792.0(79.2)
	Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	1,450	900	240	
	Recovery ( mg )	632.2	108.0	51.8	
Mean	Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	1,458	635	210	728.3(72.8)
	Recovery ( mg )	550.6	120.5	57.3	
	Recovery rate( % )	55.1	12.1 (67.2)*	5.7 (72.9)*	

\*Cumulative recovery rate(%)

Fig. 3 Mean urinary recovery rate and concentration of carumonam after single 1 g administration in 6 healthy male volunteers

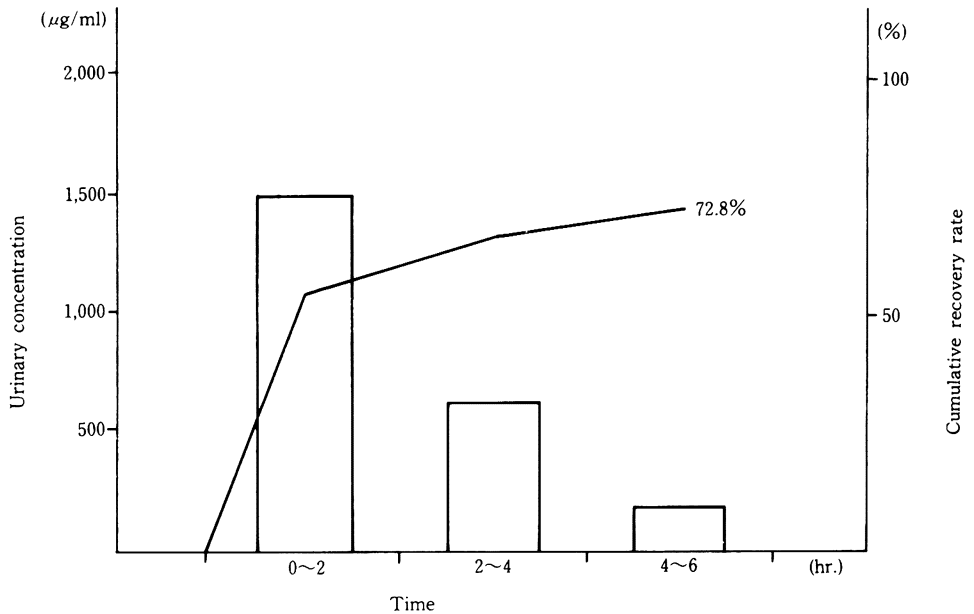


Table 3 Pharmacokinetic parameters for carumonam calculated by two compartment model from the serum concentrations in 6 healthy volunteers

No.	$\alpha$ (hr <sup>-1</sup> )	$\beta$ (hr <sup>-1</sup> )	K <sub>12</sub> (hr <sup>-1</sup> )	K <sub>21</sub> (hr <sup>-1</sup> )	K <sub>el</sub> (hr <sup>-1</sup> )	V <sub>1</sub> (L)	V <sub>d</sub> (L)	AUC (µg·hr/ml)	PC (ml/min)	T <sub>1/2</sub> (hr)	C max (µg/ml)
A	6.33	0.66	2.54	3.11	1.34	7.22	14.7	103	161	1.05	138.5
B	14.5	0.55	8.98	4.20	1.91	4.19	14.5	125	133	1.26	238.7
C	4.22	0.54	1.59	2.05	1.13	6.01	12.4	147	113	1.27	166.3
D	14.1	0.71	8.21	4.12	2.43	3.47	11.8	118	141	0.97	288.3
E	14.0	0.74	7.15	5.80	1.78	4.80	11.6	117	142	0.94	208.3
F	4.89	0.50	2.05	2.26	1.08	7.18	15.6	129	129	1.40	139.2
Mean*	8.21	0.63	3.79	3.62	1.43	5.75	13.0	122	137	1.10	173.8

\* Calculated by two compartment model from mean concentration in 6 volunteers.

に示した。総合的に本剤投与による異常変動は認められなかった。

以上の成績より two compartment model で算出した薬動学的パラメーターを Table 3 に示した。実測値の平均濃度をもとに算出したパラメーターでは、T<sub>1/2</sub> が 1.10 時間、V<sub>d</sub> 13.0 L、AUC 122 µg·hr/ml であった。血清中濃度 simulation curve を Fig. 5 に示した。

### 3. 臨床成績

個々の症例についての概要を Table 4 に示した。

診断別に臨床効果をまとめたものを Table 5 に示した。12 例すべて著効、有効の良い成績であった。慢性気管支炎は 2 例とも有効であった。急性および慢性の腎盂腎炎 4 例はいずれも著効であり、急性膀胱炎は著効 2 例、有効 1 例、慢性膀胱炎は著効 1 例、有効 2 例であり、尿路感染症 10 例中、著効 7 例、有効 3 例と優れた成績であった。

細菌学的効果の成績を Table 6 に示す。検出された菌はすべてグラム陰性桿菌であったため、いずれも菌消失をみ、本剤のグラム陰性桿菌に対する優れ

Fig. 4 Laboratory findings of 6 healthy volunteers before and after administration of carumonam 1 g

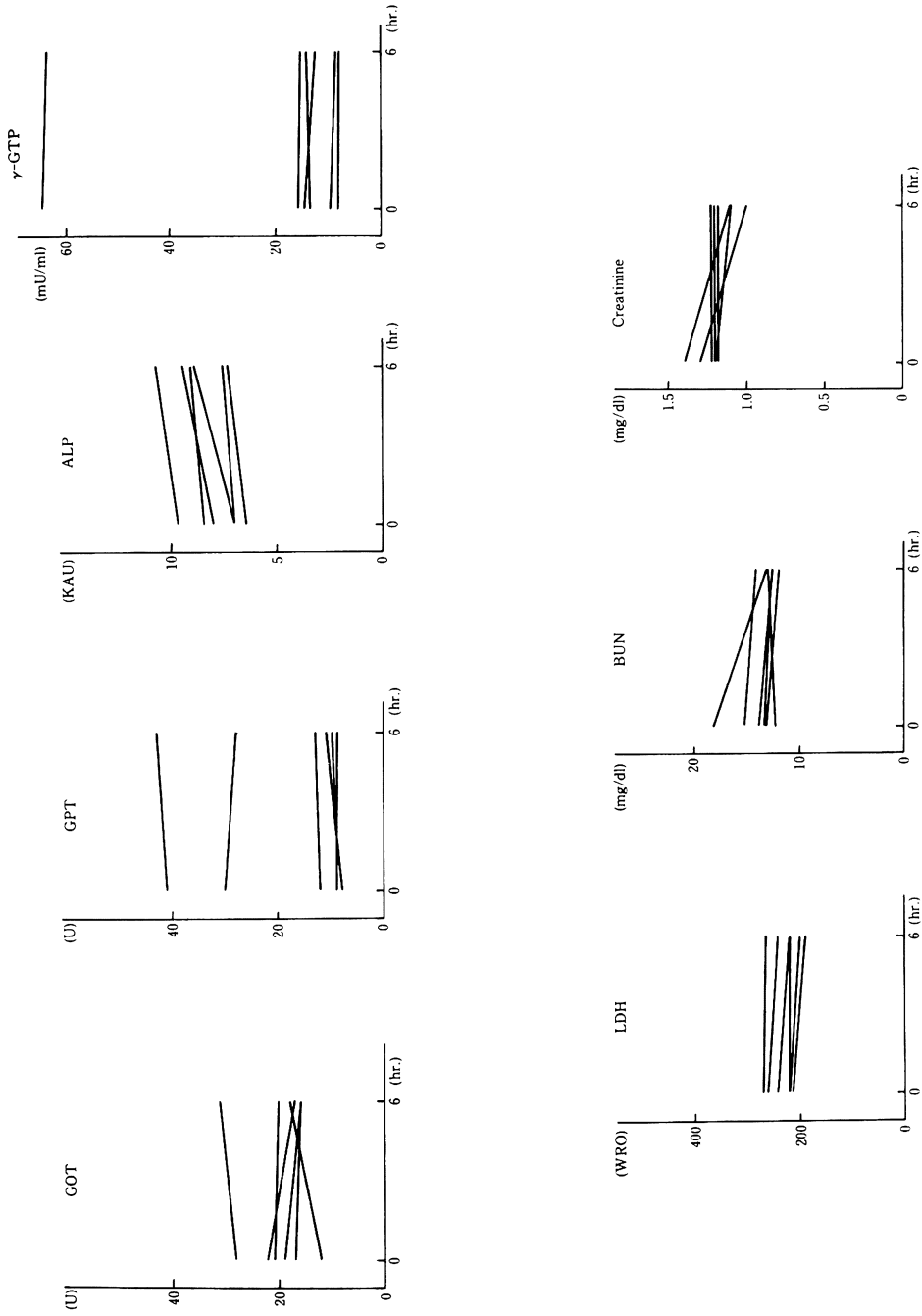


Table 4-1 Clinical summary of 12 cases treated with carumonam

Case No.	Age	Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Underlying diseases	Pathogens (cells/ml)	Carumonam		Effect		Side effect
							g × time × days	Route	Bacterio- logical	Clinical	
1	F. H.	45	54	Acute pyelonephritis	—	<i>E. coli</i> 10 <sup>7</sup>	1 × 2 × 8 (16 g)	d.i.	Eradicated	Excellent	—
2	S. N.	66	40	Acute pyelonephritis	—	<i>P. mirabilis</i> 10 <sup>6</sup>	1 × 2 × 8 (16 g)	d.i.	Eradicated	Excellent	—
3	M. Y.	23	52	Acute pyelonephritis	—	<i>E. coli</i> 10 <sup>6</sup>	1 × 2 × 7 (14 g)	d.i.	Eradicated	Excellent	—
4	O. F.	54	60	Chronic pyelonephritis	DM	<i>E. coli</i> 10 <sup>5</sup>	1 × 2 × 7 (14 g)	d.i.	Eradicated	Excellent	—
5	M. H.	69	58	Acute cystitis	Hypertension, DM	<i>E. coli</i> 10 <sup>7</sup>	1 × 2 × 7 (14 g)	d.i.	Eradicated	Excellent	—
6	N. T.	64	56	Acute cystitis	Hypertension, DM	<i>E. coli</i> 10 <sup>7</sup>	1 × 2 × 7 (14 g)	d.i.	Eradicated	Good	—
7	T. K.	63	49.5	Acute cystitis	Hypertension, Angina pectoris	<i>K. pneumoniae</i> 10 <sup>6</sup>	1 × 2 × 7 (14 g)	d.i.	Eradicated	Excellent	—
8	Y. K.	88	46	Chronic cystitis	Hypertension, Cholelithiasis, Coronary sclerosis	<i>E. cloacae</i> } 10 <sup>5</sup> <i>A. calcoaceticus</i> }	1 × 2 × 7 (14 g)	d.i.	Eradicated	Good	—
9	Y. T.	74	51.5	Chronic cystitis	Hypertension, DM, Coronary sclerosis	<i>K. pneumoniae</i> 10 <sup>7</sup>	1 × 2 × 4 ( 8 g)	d.i.	Eradicated	Good	—

DM : Diabetes mellitus



Table 4-2 Clinical summary of 12 cases treated with carumonam

Case No.	Age	Sex	B.W. (kg)	Diagnosis	Underlying diseases	Pathogens (cells/ml)	Carumonam		Effect		Side effect
							g × time × days	Route	Bacteriological	Clinical	
10	I. Y.	F	44	Chronic cystitis	Gastric cancer, Coronary sclerosis	<i>C. freundii</i> <i>K. pneumoniae</i>	1 × 2 × 3 (6 g)	d.i.	Eradicated	Excellent	—
11	Y. M.	M	45	Chronic bronchitis	Hypertension DM, Diabetic nephropathy	<i>P. aeruginosa</i>	1 × 2 × 7 (14 g)	d.i.	Eradicated	Good	—
12	K. K.	M	40	Chronic bronchitis	Old pulmonary tuberculosis, Hypertension	<i>E. cloacae</i>	1 × 2 × 13 (16 g)	d.i.	Eradicated	Good	—

DM : Diabetes mellitus

Table 5 Clinical efficacy of carumonam treatment in various infections

Diagnosis	No. of cases	Clinical efficacy			
		Excellent	Good	Fair	Poor
Respiratory tract infections	2		2		
Chronic bronchitis	2		2		
Urinary tract infections	10	7	3		
Acute pyelonephritis	3	3			
Chronic pyelonephritis	1	1			
Acute cystitis	3	2	1		
Chronic cystitis	3	1	2		
Total	12	7	5		

Fig. 5 Simulation curve of mean serum concentration of carumonam after single 1 g administration in 6 healthy volunteers

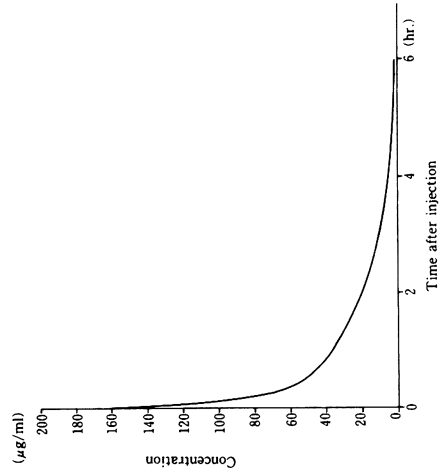


Table 6 Bacteriological response of carumonam treatment

Organisms	No. of cases	Bacteriological response			
		Eradicated	Decreased	Replaced	Unchanged
<i>E. coli</i>	5	5			
<i>K. pneumoniae</i>	2	2			
<i>E. cloacae</i>	1	1			
<i>P. mirabilis</i>	1	1			
<i>P. aeruginosa</i>	1	1			
<i>C. freundii</i> <i>K. pneumoniae</i>	1	1			
<i>E. cloacae</i> <i>A. calcoaceticus</i>	1	1			
Total	12	12			

た抗菌力を裏付ける成績であった。

副作用として異常を認めたものは全くなかった。また、本剤投与前後に検査した臨床検査値を Table 7 に示すが、本剤によると思われる異常変動は全く認めなかった。

### III. 考 察

CRMN は  $\beta$ -lactam 環を基本骨格とする monobactam 系の新しい抗生物質であり、その抗菌力は、グラム陰性桿菌に対してきわめて強いが、グラム陽性菌および嫌気性菌に対して弱いといわれている。本剤の抗菌力について、臨床分離の *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *M. morganii*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* および *P. vulgaris* の 7 菌種 138 株について MIC を測定したが、いずれも良い成績であった。ただ、*P. aeruginosa* については、ある程度の抗菌力を示したものの、まだ十分満足できる成績ではないと考える。

健康成人男子に本剤 1g を静注し、体内動態をみた。5 分後に 118.2  $\mu\text{g/ml}$  の最高血中濃度を示し、血中半減期は 1.10 時間、AUC は 122  $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$  と良好な血中移行能が認められた。尿中排泄率は 6 時間までで 72.8% と速やかな排泄であった。本剤投与による臨床検査値の異常もなく忍容性が確認された。

12 例の感染症に本剤 1 日 1g 2 回、3~13 日間使用し、その臨床効果をみたが、著効 7 例、有効 5 例ときわめて良い成績であり、著効例は全て尿路感染症であった。また、検出された菌種は全てグラム陰性桿菌のみで、混合感染も含めて全例消失したこと

は、本剤のグラム陰性桿菌に対する優れた抗菌力が裏付けされた。副作用、検査値異常が 1 例も認められず、本剤の忍容性は高く、安全に使用し得る薬剤であると考えられた。

CRMN について、抗菌力、体内動態、臨床成績を検討し、本剤の有効性と安全性が確認され、期待し得る新抗菌剤である。

### 文 献

- 1) 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
- 2) KISHIMOTO, S.; M. SENDAI, S. HASHIGUCHI, M. TOMIMOTO, Y. SATOH, T. MATSUO, M. KONDO & M. OCHIAI: Synthesis of sulfazecin-type 2-azetidionones with a carbon substituent at the 4-position. J. Antibiotics 36 (10): 1421~1424, 1983
- 3) SENDAI, M.; S. HASHIGUCHI, M. TOMIMOTO, S. KISHIMOTO, T. MATSUO, M. KONDO & M. OCHIAI: Chemical modification of sulfazecin, synthesis of 4-(substituted methyl)-2-azetidione-1-sulfonic acid derivatives. J. Antibiotics 38 (3): 346~371, 1985
- 4) IMADA, A.; M. KONDO, K. OKONO, K. YUKISHIGE & M. KUNO: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of carumonam (AMA-1080), a new N-sulfonated monocyclic  $\beta$ -lactam antibiotic. Antimicrob. Agents Chemother. 27 (5): 821~827, 1985
- 5) NOTARI, R.E.: Biopharmaceutics and pharmacokinetics. Mascel Dekker Inc., New York, 1971

Table 7 Laboratory findings of 12 cases before and after carumonam treatment

Case No.	RBC (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )		Hb (g/dl)		Ht (%)		WBC (/mm <sup>3</sup> )		Eos. (%)		Platelet (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )		S-GOT (U)		S-GPT (U)		ALP (KAU)		T-Bil. (mg/dl)		BUN (mg/dl)		S-Cr (mg/dl)		
	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
1	F	475	481	14.2	14.3	43.5	43.7	10900	7200	1	2	18.7	21.0	16	18	11	14	(144)	(154)	0.50	0.40	10.4	11.0	1.00	0.90
2	S. N.	458	448	14.2	14.0	40.1	40.0	13400	7600	1	2	16.4	18.8	24	27	12	19	(151)	(152)	0.50	0.50	13.5	12.3	1.10	1.00
3	M. Y.	438	429	13.9	13.8	41.4	41.2	11000	6900	1	3	15.8	18.9	21	24	26	22	(133)	(138)	0.50	0.40	11.0	12.0	0.90	0.90
4	O. F.	457	428	12.4	12.0	36.1	35.8	12600	7300	3	3	12.6	13.2	13	12	9	9	6.1	5.6	0.48	0.46	10.7	11.2	0.85	0.80
5	M. H.	411	399	12.9	12.6	38.9	37.8	9500	5300	2	2	19.9	14.2	11	7	9	6	4.9	4.4	0.46	0.42	29.5	30.7	1.59	1.42
6	N. T.	392	390	11.8	11.7	34.7	35.1	4000	3900	2	1	17.6	18.1	12	14	11	9	6.0	5.6	0.48	0.46	11.5	11.3	0.77	0.75
7	T. K.	403	398	11.8	11.6	33.9	32.8	6600	6300	4	3	24.8	21.3	17	19	10	11	6.2	6.3	0.48	0.46	13.1	14.6	0.75	0.77
8	Y. K.	464	421	14.4	13.6	42.9	39.8	5100	4500	3	2	21.9	22.0	13	14	6	10	8.1	7.3	0.60	0.42	14.9	14.8	1.06	0.92
9	Y. T.	372	364	11.7	11.5	35.5	35.5	4400	4900	4	5	19.0	17.3	14	7	9	5	3.4	3.0	0.40	0.39	24.7	19.5	1.24	1.21
10	I. Y.	447	453	14.3	14.1	40.9	40.6	5700	5500	0	1	23.8	23.5	21	19	14	11	7.4	7.1	0.41	0.50	17.5	16.5	0.79	0.76
11	Y. M.	330	333	8.6	8.6	25.4	25.5	4800	4500	1	3	11.9	12.8	10	12	10	9	4.3	4.0	0.50	0.49	20.7	21.4	1.36	1.38
12	K. K.	271	416	7.9	12.6	24.6	37.6	12000	7400	1	2	45.5	17.5	19	13	19	7	6.4	7.0	0.70	0.70	13.8	12.0	0.76	0.77

B : Before, A : After.

## STUDIES ON CARUMONAM

AKIRA SAITO

College of Medical Technology, Hokkaido University, Sapporo

YASUMICHI KATO, KIYOFUMI ISHIKAWA, EINOSUKE ODAGAKI,

MASAHIDE SHINOHARA and IKUO FUKUHARA

The Second Department of Internal Medicine,

School of Medicine, Hokkaido University, Sapporo

MASUMI TOMIZAWA

Department of Internal Medicine,

Sapporo Hokushin Hospital, Sapporo

ICHIRO NAKAYAMA

Department of Internal Medicine,

Sapporo Tetsudo Hospital, Sapporo

KIYOSHI SATO

Clinical Laboratories, Hokkaido University Hospital, Sapporo

The antibacterial activity of carumonam, a new monobactam antibiotic, was examined against 138 clinical isolates using the plate-dilution method with an inoculum size of  $10^6$  cells/ml. The peak MIC's of the drug were 0.025  $\mu\text{g/ml}$  for *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* and *Serratia marcescens*, 0.05  $\mu\text{g/ml}$  for *Morganella morganii*, and 1.56~3.13  $\mu\text{g/ml}$  for *Pseudomonas aeruginosa*. The MIC's for two strains of *Proteus vulgaris* were 0.025 and 0.05  $\mu\text{g/ml}$ .

Pharmacokinetics of carumonam in six healthy male volunteers were investigated. One gram i.v. dose of the drug yielded a peak serum level of 118.2  $\mu\text{g/ml}$  at 15 min.,  $T_{1/2}$  of 1.10 h, AUC of 122  $\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$  and urinary excretion of 72.8% within 6 h.

Twelve patients with Gram-negative bacterial infections were administered by carumonam i.v. drip infusion at 1 g b.i.d. for 3~13 days. Response was excellent in seven patients and good in five. All pathogens were eradicated, and no side effects or abnormal laboratory findings were observed.

Carumonam was found to be an effective and safe drug in the treatment of these respiratory and urinary infections.