

モノバクタム系抗生物質 Carumonam に関する 基礎的研究ならびに呼吸器感染症における臨床評価

那須 勝・後藤 純・後藤陽一郎

田代隆良・黒田芳信・山崎仁志

大分医科大学医学部第二内科教室

柿川恵子・宮子 博・菅原弘一・伊東盛夫

大分医科大学医学部附属病院検査部

新しく開発されたモノバクタム系抗生物質 carumonam について、臨床分離株に対する抗菌力、ヒトへ投与した場合の血中濃度、喀痰内移行濃度を測定した。また、呼吸器感染症へ投与した場合の臨床効果を検討し、次の結果を得た。

抗菌力：最近各種の臨床材料から分離された 940 株(グラム陽性菌 106 株、腸内細菌 614 株、糖非発酵グラム陰性桿菌 189 株、*Bacteroides fragilis* グループ 31 株)について、日本化学療法学会規定の方法により最小発育阻止濃度 (MIC) を測定し、対照薬とした latamoxef, cefmenoxime, cefotetan, cefbuperazone の抗菌力と比較した。本剤は、*Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter calcoaceticus* に対して最も強い抗菌力を示し、*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *B. fragilis* グループに対しては、そのほとんどの株は MIC > 100 $\mu\text{g/ml}$ であった。その他の腸内細菌、糖非発酵グラム陰性桿菌に対しては、供試した対照薬とほぼ同等の抗菌力を示した。

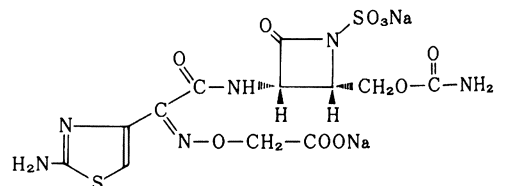
血中濃度および喀痰内濃度：慢性気管支炎例、気管支拡張症例の 2 例に、本剤 1 g を 1 時間かけて点滴静注した場合の血中濃度は、点滴終了時にピーク値 52~58 $\mu\text{g/ml}$ の濃度が得られ、血中濃度半減期は約 50 分であった。喀痰内移行濃度は、1.25~2.1 $\mu\text{g/ml}$ (最高血中濃度の 2.2~4.1%) が得られた。

呼吸器感染症における臨床成績：気管支拡張症 1 例、慢性気管支炎 3 例、肺癌に併発した肺炎 2 例の計 7 例に本剤 1 日 2 g 分 2 点滴静注を 7~13 日間行った。細菌の推移、CRP、白血球数、血沈値などの炎症所見、胸部レ線所見などから総合的な臨床効果は、有効 4 例、無効 3 例と判定された。本剤の投与によって、1 例に投与 7 日目に発疹、癢痒感が出現し、中止後は速やかに改善した。1 例に ALP, γ -GPT, LAP の軽度上昇例がみられ、投与終了後 1 週間目には、もとの値に復した。

はじめに

新しく開発された単環性 β -ラクタム(モノバクタム)系抗生物質 carumonam (CRMN, AMA-1080) は、武田薬品工業(株)にて開発された注射用抗生物質である。従来のペニシリンやセフェム剤の骨格とは異なり、*Pseudomonas acidophila* sp. nov. の培養液から発見された N-sulfo- β -lactam (sulfazecin) の基本骨格を基に化学修飾したもので、Fig. 1 の化学構造式を示す^{1,2)}。

Fig. 1 Chemical structure of carumonam



本剤は、注射投与後、一部代謝をうけるが大部分は未変化体のまま主として尿中へ排泄される。毒性実験、一般薬理試験、臨床第一相試験などによる安全性の検討では、 β -ラクタム系抗生物質と同じく低毒性とされている。抗菌力の面では、グラム陰性桿菌、緑膿菌に強い活性を示し、 β -ラクタマーゼに対して安定である。しかし、グラム陽性球菌に対する抗菌力は弱い³⁾。

今回私達は本剤の臨床分離菌に対する抗菌力、ヒトへ投与した場合の血中濃度および喀痰内濃度などの基礎的研究、および呼吸器感染症の患者に投与した場合の臨床効果について検討を加えたので、考察を加えて報告する。

実験方法ならびに実験成績

1. 臨床分離菌に対する抗菌力

1) 実験方法

最近の臨床材料から分離された 940 株について、日本化学療法学会規定の方法⁴⁾により最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。測定用平板培地は Mueller-Hinton 寒天培地 (BBL) を使用し、含有薬剤の濃度系列は 100 $\mu\text{g/ml}$ から 2 倍希釈した 12 系列を作製して用いた。接種菌量は 10^8 cfu/ml とし、マイクロプランター (佐久間製作所) にて接種した。コントロール株は、*Escherichia coli* NIHJ, *Staphylococcus aureus* PCI 209P を用いた。

研究に供した薬剤および菌株は、以下のごとくである。

使用薬剤：

Carumonam (CRMN, 武田薬品工業株), latamoxef (LMOX, 塩野義製薬株), cefotetan (CTT, 山之内製薬株), cefmenoxime (CMX, 武田薬品工業株), cefbuperazone (CBPZ, 富山化学工業株)。

使用薬株：

グラム陽性球菌

Staphylococcus aureus 53 株
Enterococcus faecalis 53 株

グラム陰性桿菌 (腸内細菌)

Escherichia coli 52 株
Citrobacter freundii 54 株
Klebsiella pneumoniae 54 株
Klebsiella oxytoca 53 株
Enterobacter aerogenes 54 株
Enterobacter cloacae 54 株

Enterobacter agglomerans 27 株
Proteus mirabilis 54 株
Proteus vulgaris 54 株
Morganella morganii 52 株
Providencia rettgeri 27 株
Providencia stuartii 25 株
Serratia marcescens 54 株

ブドウ糖非醗酵グラム陰性桿菌

Pseudomonas aeruginosa 54 株
Pseudomonas putida 27 株
Xanthomonas maltophilia 27 株
Acinetobacter calcoaceticus 54 株
Flavobacterium spp. 27 株

嫌気性菌

Bacteroides fragilis group 31 株

2) 実験成績

実験成績は、Fig. 2~22 に示した。

コントロール株とした *E. coli* NIHJ に対する CRMN, LMOX, CTT, CMX, CBPZ の MIC は、すべて $\leq 0.05 \mu\text{g/ml}$, *S. aureus* PCI 209P に対する MIC は、それぞれ $> 100 \mu\text{g/ml}$, $6.25 \mu\text{g/ml}$, $3.13 \mu\text{g/ml}$, $1.56 \mu\text{g/ml}$, $12.5 \mu\text{g/ml}$ であった。

グラム陽性球菌に対する抗菌力は、供試した薬剤すべてが大きい MIC を示し、CRMN の *S. aureus*, *E. faecalis* に対する MIC は、全株 $> 100 \mu\text{g/ml}$ であった。

腸内細菌については、CRMN は供試した薬剤のうち全般に強い抗菌力を示した。とくに *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *P. stuartii*, *P. rettgerii* に対して $0.1 \mu\text{g/ml}$ ないし $0.39 \mu\text{g/ml}$ の濃度で全株の発育を阻止し、きわめて強い活性を示した。*Enterobacter* spp. *C. freundii* に対しても強い抗菌力を示したが、 $\geq 100 \mu\text{g/ml}$ の高度耐性株が 1 ないし 2 株認められた。

糖非醗酵グラム陰性桿菌についての CRMN の抗菌力の検討では、*P. aeruginosa* に対して $3.13 \mu\text{g/ml}$ と $> 100 \mu\text{g/ml}$ の二峰性分布を示し、供試した薬剤のうち最も強い抗菌力を示した。*P. putida* は $100 \mu\text{g/ml}$, *X. maltophilia* は $12.5 \mu\text{g/ml}$, *A. calcoaceticus* は $12.5 \mu\text{g/ml}$ にピーク分布がみられたが、*Flavobacterium* spp. 27 株は全株 $> 100 \mu\text{g/ml}$ に分布し、他の薬剤にくらべて耐性株が多かった。

B. fragilis グループ 31 株に対する CRMN の抗菌力は、供試した薬剤のうち最も弱く、ほとんどが

Fig. 4 MIC distribution of carumonam, latamoxef, cefotetan, cefmenoxime and cefbuperazone against *E. coli*

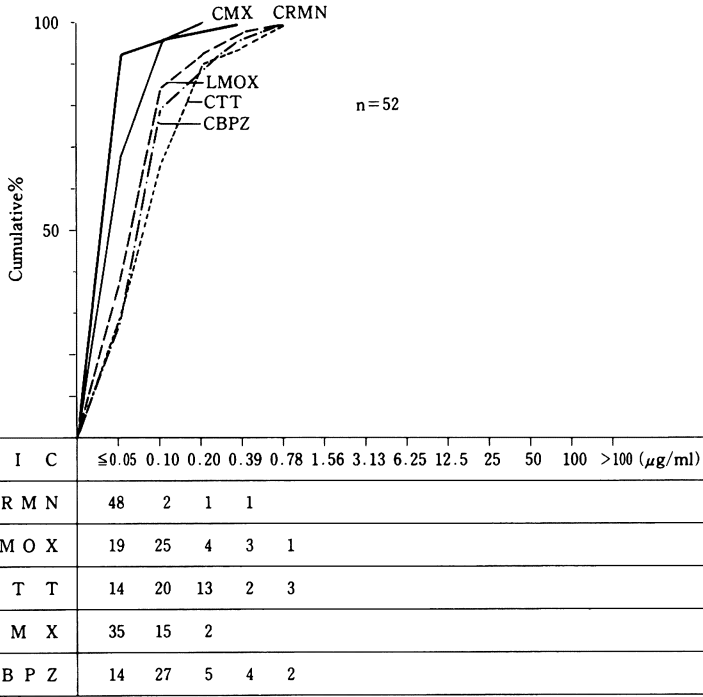


Fig. 5 MIC distribution of carumonam, latamoxef, cefotetan, cefmenoxime and cefbuperazone against *C. freundii*

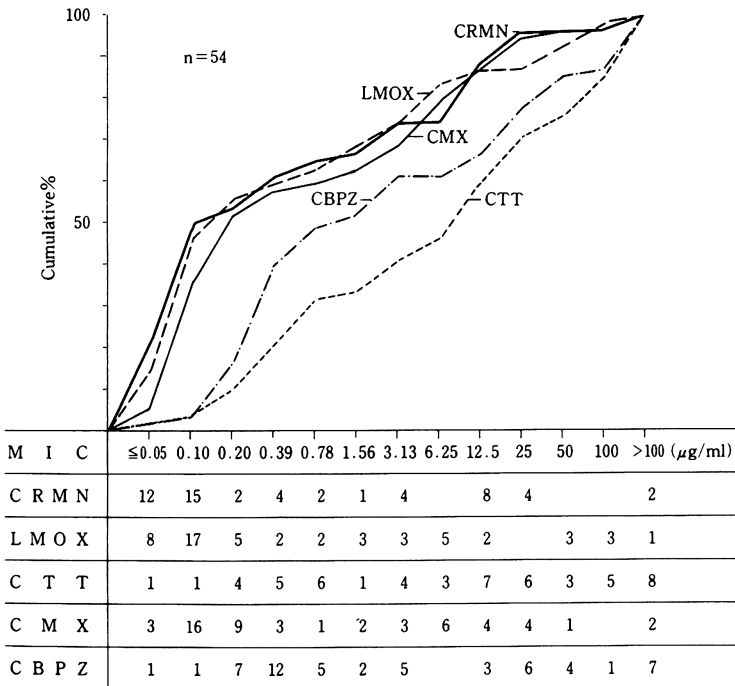


Fig. 8 MIC distribution of carumonam, latamoxef, cefotetan, cefmenoxime and cefbuperazone against *E. aerogenes*

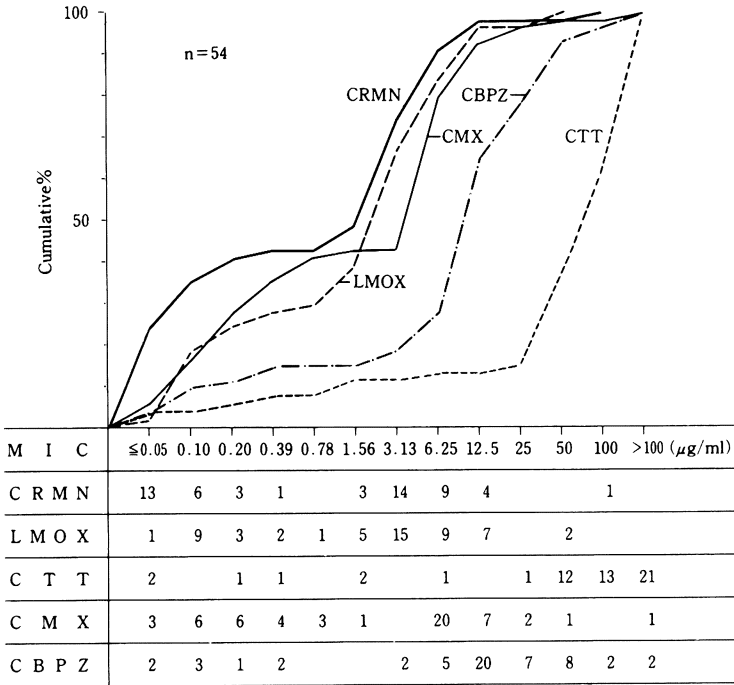


Fig. 9 MIC distribution of carumonam, latamoxef, cefotetan, cefmenoxime and cefbuperazone against *E. agglomerans*

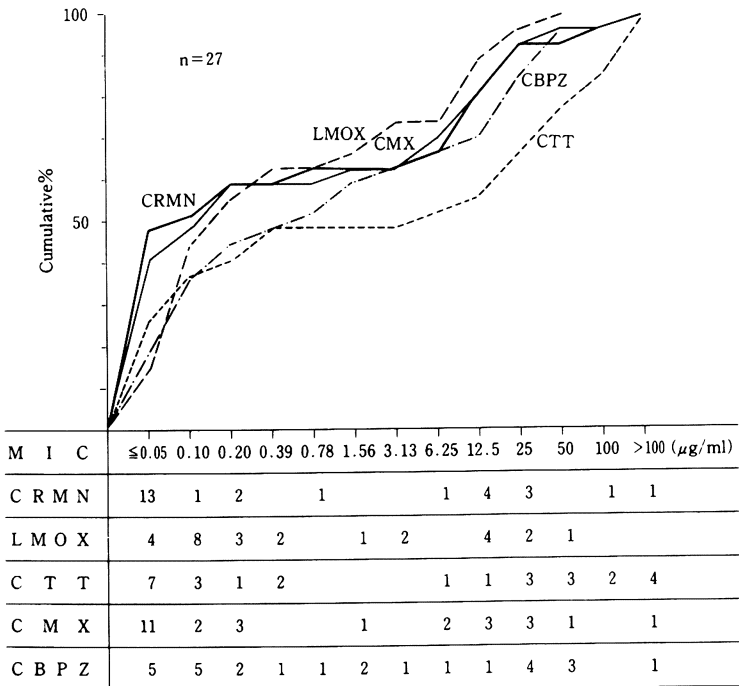


Fig. 10 MIC distribution of carumonam, latamoxef, cefotetan, cefmenoxime and cefbuperazone against *E. cloacae*

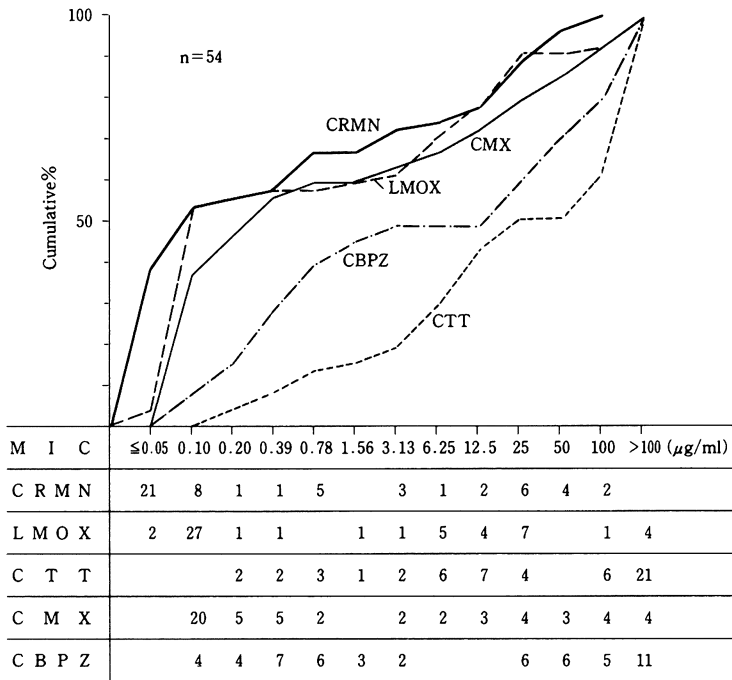


Fig. 11 MIC distribution of carumonam, latamoxef, cefotetan, cefmenoxime and cefbuperazone against *S. marcescens*

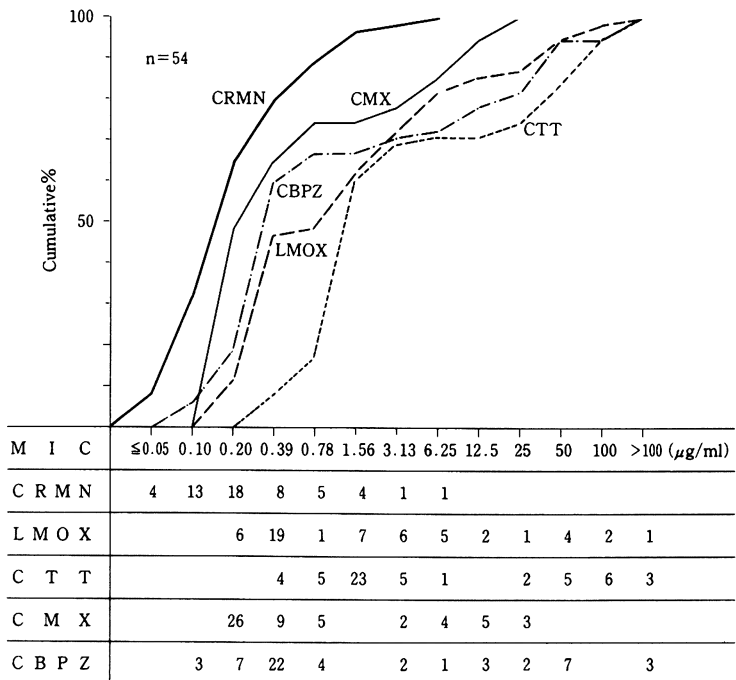


Fig. 12 MIC distribution of carumonam, latamoxef, cefotetan, cefmenoxime and cefbuperazone against *P. mirabilis*

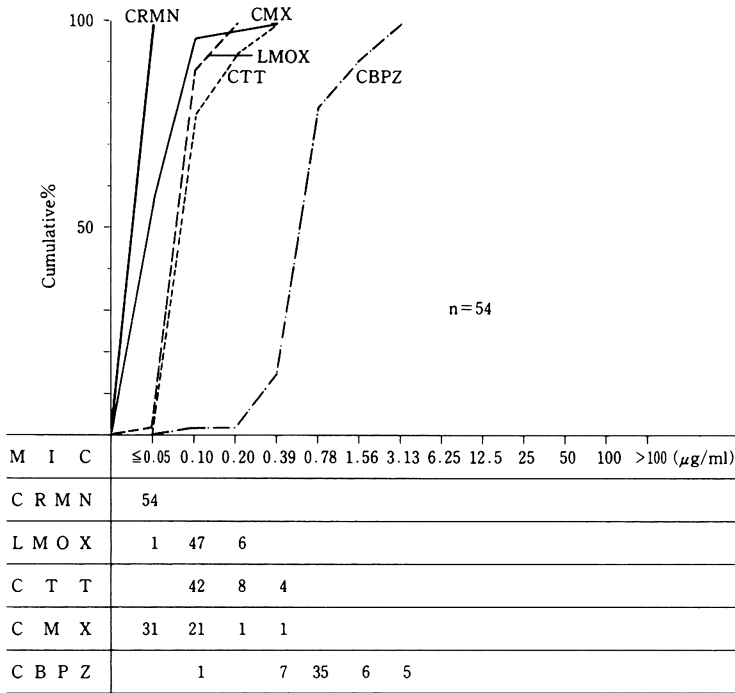


Fig. 13 MIC distribution of carumonam, latamoxef, cefotetan, cefmenoxime and cefbuperazone against *P. vulgaris*

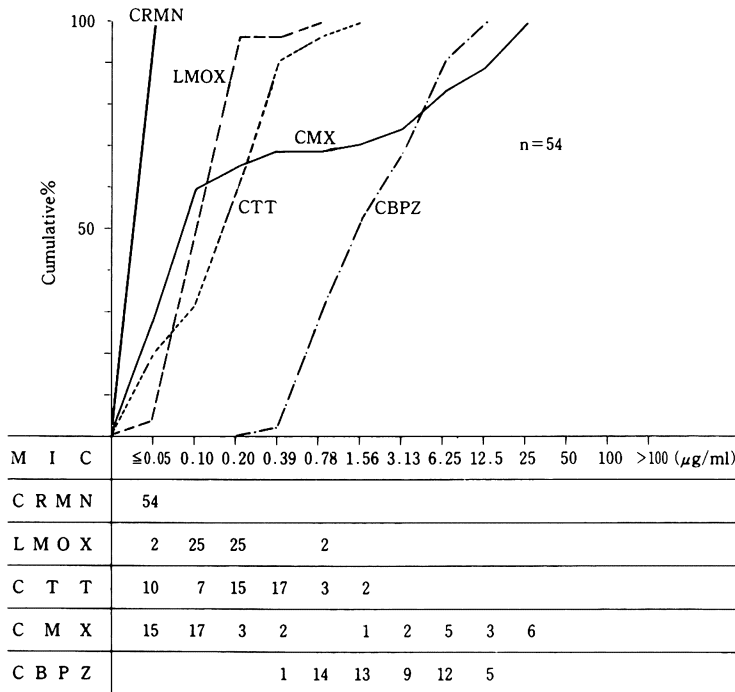


Fig. 14 MIC distribution of carumonam, latamoxef, cefotetan, cefmenoxime and cefbuperazone against *M. morganii*

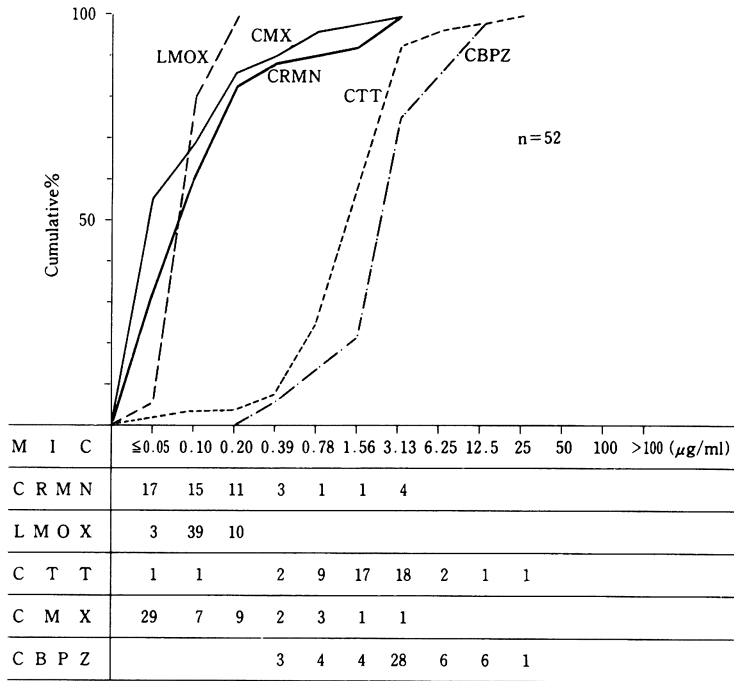


Fig. 15 MIC distribution of carumonam, latamoxef, cefotetan, cefmenoxime and cefbuperazone against *P. rettgeri*

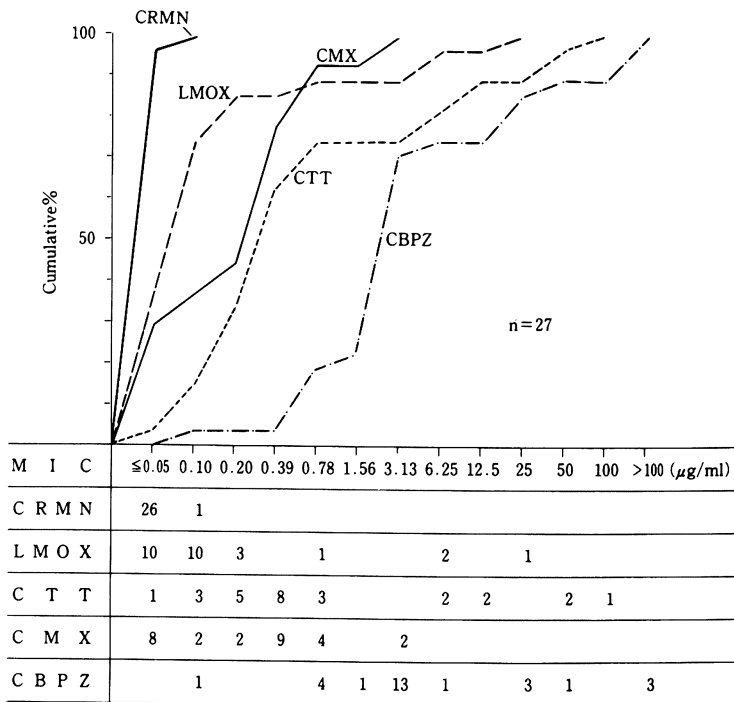


Fig. 16 MIC distribution of carumonam, latamoxef, cefotetan, cefmenoxime and cefbuperazone against *P. stuartii*

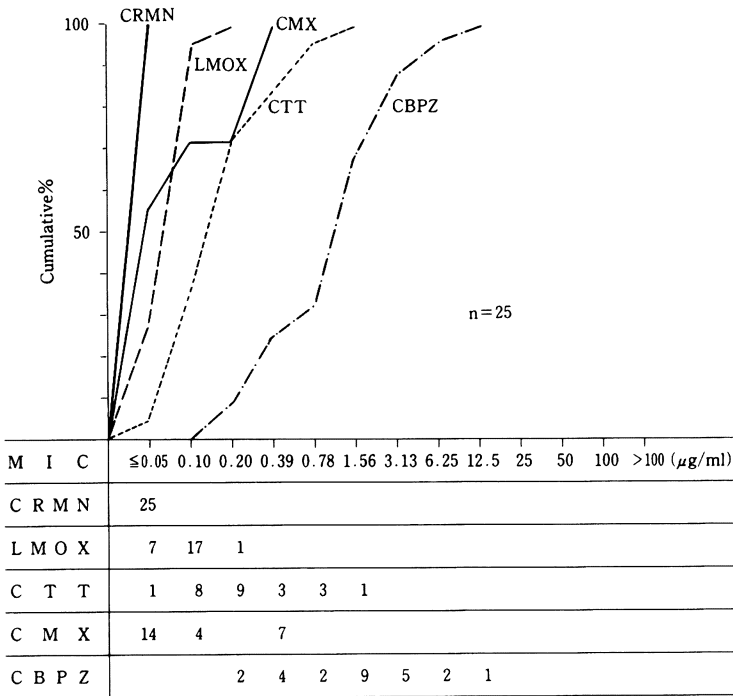


Fig. 17 MIC distribution of carumonam, latamoxef, cefotetan, cefmenoxime and cefbuperazone against *P. aeruginosa*

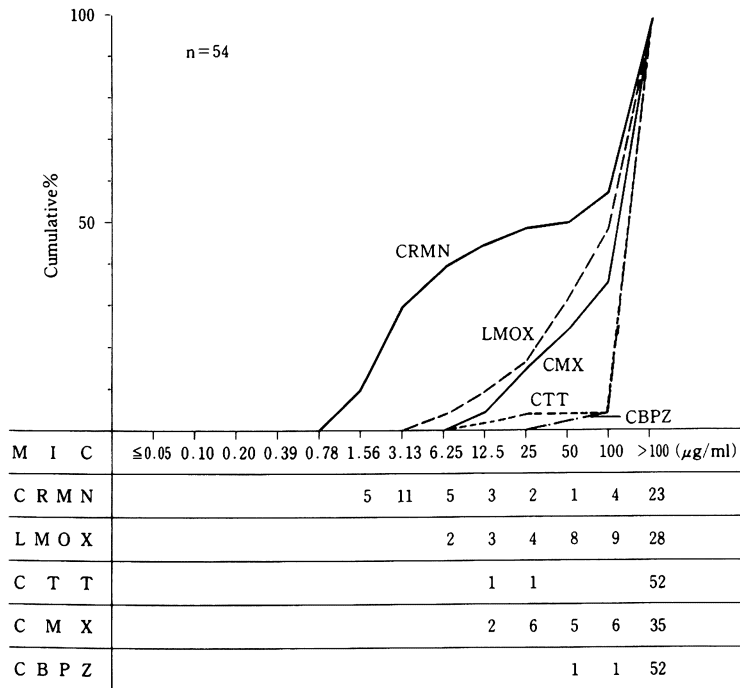


Fig. 18 MIC distribution of carumonam, latamoxef, cefotetan, cefmenoxime and cefbuperazone against *X. maltophilia*

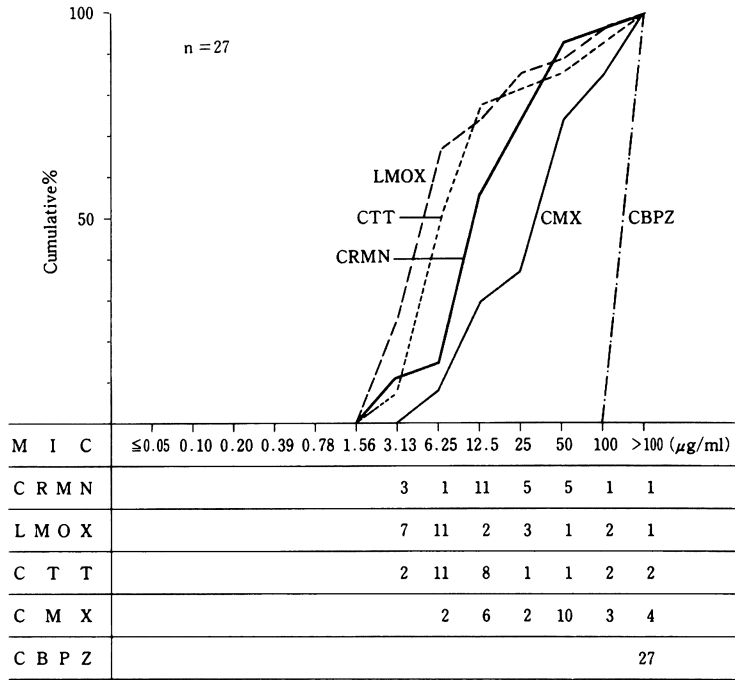


Fig. 19 MIC distribution of carumonam, latamoxef, cefotetan, cefmenoxime and cefbuperazone against *P. putida*

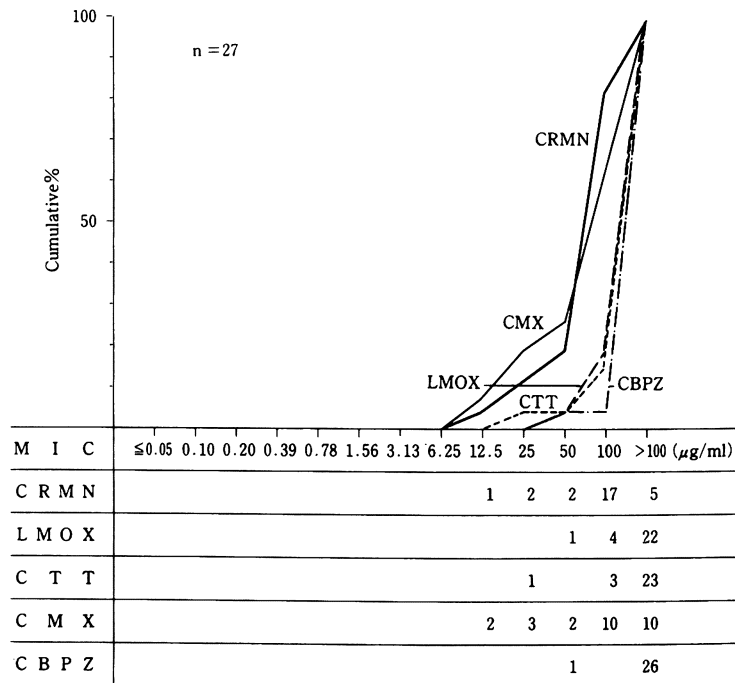


Fig. 20 MIC distribution of carumonam, latamoxef, cefotetan, cefmenoxime and cefbuperazone against *A. calcoaceticus*

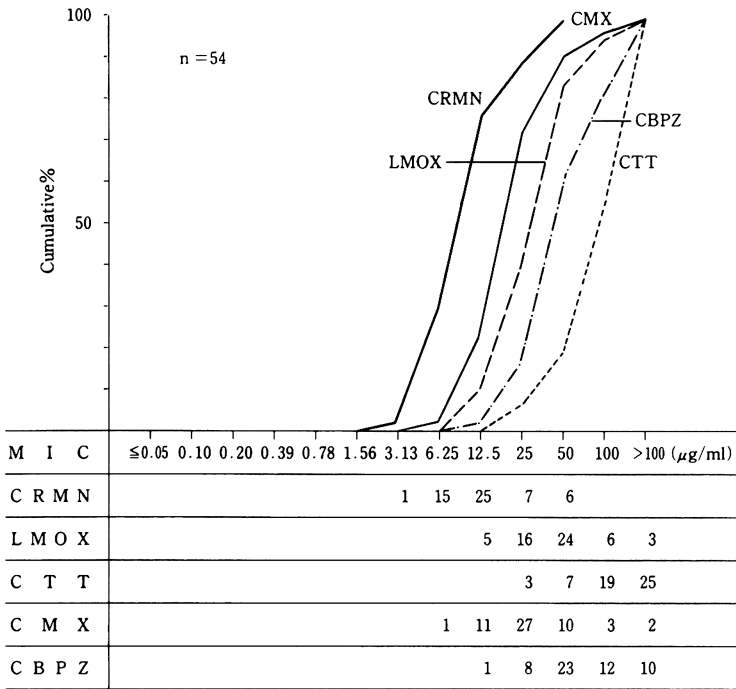


Fig. 21 MIC distribution of carumonam, latamoxef, cefotetan, cefmenoxime and cefbuperazone against *Flavobacterium* spp.

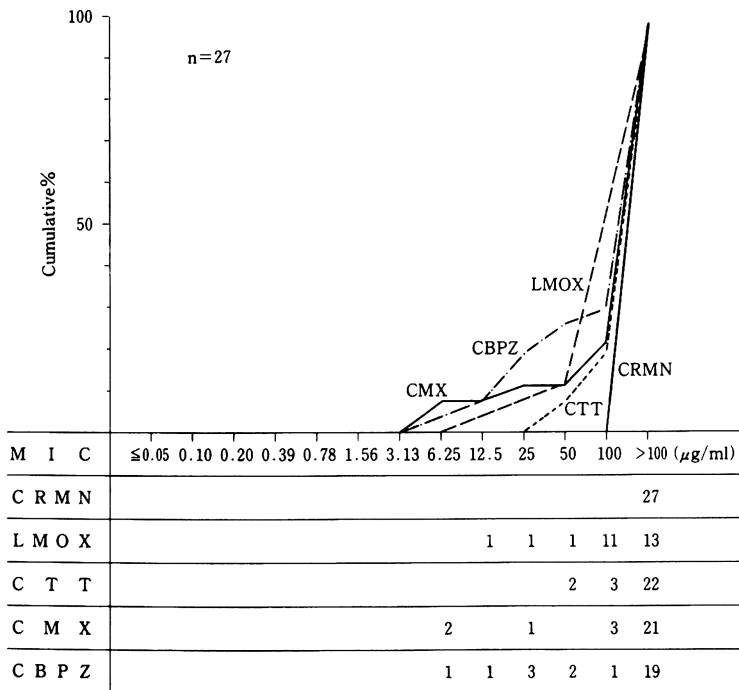
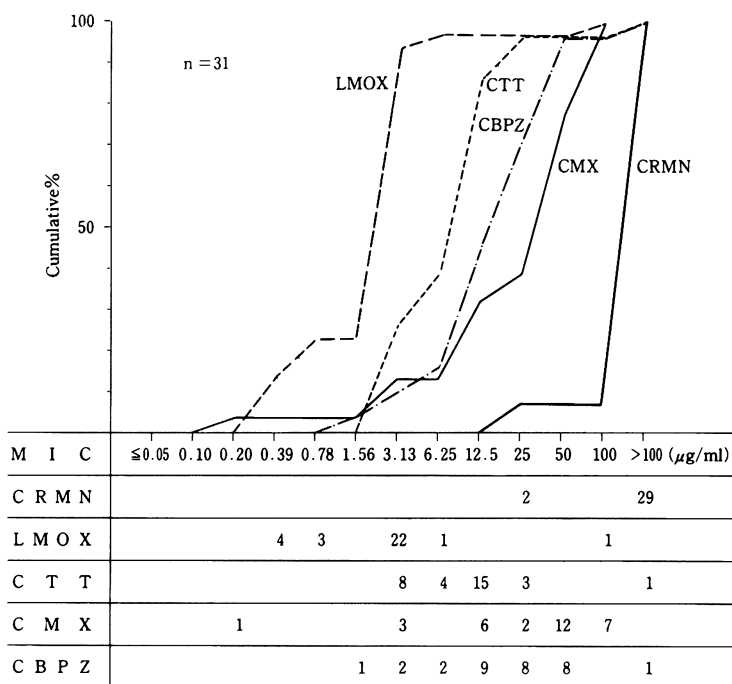


Fig. 22 MIC distribution of carumonam, latamoxef, cefotetan, cefmenoxime and cefbuperazone against *B. fragilis* group



>100 μg/ml に分布した。

2. 血中濃度および喀痰内移行濃度

1) 実験方法

血中濃度および喀痰内移行濃度は、2例の呼吸器感染症患者（後記症例 No. 1, No. 3）について検討した。

薬剤の投与方法、濃度測定法は、CRMN 1g をソリタ T3 号 200 ml に溶解して1時間かけて点滴静注し、投与終了直後、終了後1, 2, 3, 5, 7時間目に採血し、*E. coli* NIHJ を検定菌としたカップ法で測定した。喀痰は、点滴投与中、終了後1時間以内、1~2時間、2~3時間、3~5時間、5~7時間目の5回に分けて蓄痰し、カップ法で測定した。

血中濃度測定のコントロール液はヒトプール血清を、喀痰内移行濃度測定は pH 7.2, 1/15M リン酸緩衝液を用いた。

2) 実験成績

測定成績を Fig. 23, Fig. 24 に図示した。

血中濃度は、点滴終了時にピーク値 52~58 μg/ml が得られ、その後下降し点滴終了後6時間目には 0.8~1.9 μg/ml の濃度が得られた。

喀痰内濃度は、症例1は点滴終了後2~3時間目ま

たは3~5時間目に 2.1 μg/ml（最高血中濃度の 4.1%）、症例3は点滴終了後1~2時間目に 1.25 μg/ml（最高血中濃度の 2.2%）の濃度が得られた。

3. 呼吸器感染症における臨床評価

1) 方法

i. 対象症例

本院入院症例の7例を対象とした。疾患の内訳は、慢性気管支炎3例、このう状気管支拡張症感染合併2例、肺癌併発肺炎2例で、男性6例、女性1例、年齢は54歳から85歳、体重は49kgから70kgであった。

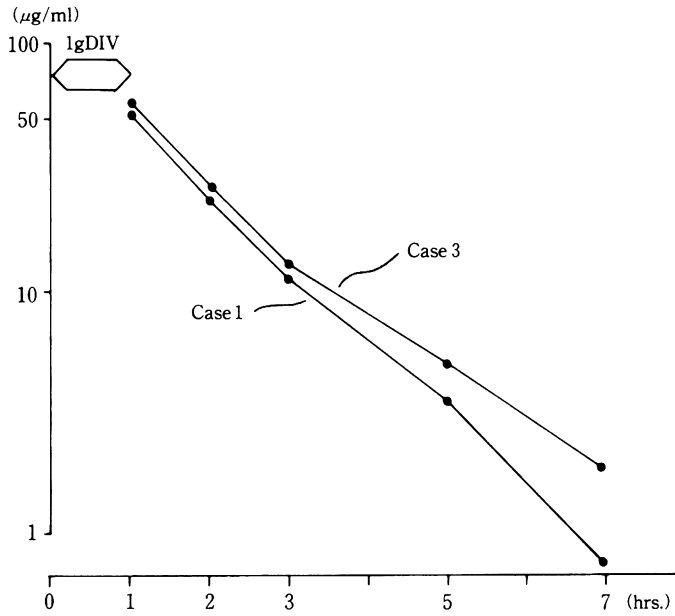
ii. 投与量、投与方法、投与期間

1日投与量は、全例2gとし、これを朝・夕2回に分けて点滴静注した。なお、本剤投与前には必ず皮内テストを行い、陰性であることを確かめた。投与期間は7日から13日間、総投与量は14gから26gであった。

iii. 効果判定

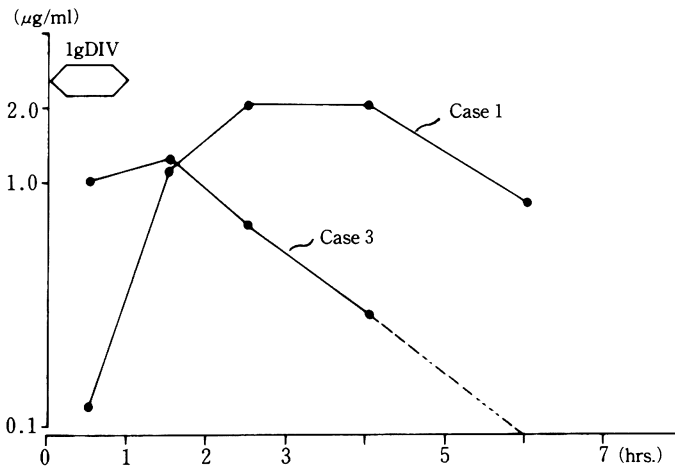
臨床効果の判定は、主治医が行った。判定規準は、喀痰の量と性状の推移、咳嗽、胸痛などの呼吸器疾患に基づく自覚症状、胸部X線所見、白血球（好中球%）、CRP、血沈値などの炎症所見、体温の推移、

Fig. 23 Serum levels of carumonam



Pt.	1	2	3	5	7 (hrs.)
Case 1 S.M. 63 y.o.M., 54kg	52	23	11	3.6	0.8 ($\mu\text{g/ml}$)
Case 3 K.Y. 85 y.o.M., 41kg	58	26	13	5.2	1.9 ($\mu\text{g/ml}$)

Fig. 24 Sputum levels of carumonam



Pt.	0-1	1-2	2-3	3-5	5-7	(hrs.)
Case 1 S.M. 63 y.o.M., 54kg	0.12	1.1	2.1	2.1	0.82	($\mu\text{g/ml}$)
Case 3 K.Y. 85 y.o.M., 41kg	1.0	1.25	0.68	0.30	(-)	($\mu\text{g/ml}$)

Table 1 Clinical effect of carumonam on respiratory infection

No.	Name Age. sex	Clinical diagnosis	Dosis (g)			Bacteria in sputum	Lab. data			Chest X-ray	Response	Side effect
			Daily dosis	Days	Total dosis		WBC	CRP	E. S. R.			
1	S. M. 63 • M	Cystic bronchiectasis	2	7	14	<i>P. aeruginosa</i> (#) ↓	7,700 ↓	2 (+) ↓	26 ↓	Unchanged	(#)	(-)
2	K. K. 60 • M	Chronic bronchitis	2	7	14	Normal flora ↓	7,300 ↓	1 (+) ↓	22 ↓	Unchanged	(#)	(-)
3	K. Y. 85 • M	Chronic bronchitis	2	7	14	Normal flora ↓	4,900 ↓	1 (+) ↓	14 ↓	Unchanged	(-)	eruption itching
4	S. U. 54 • M	Cystic bronchiectasis	2	8	16	<i>K. oxyfoca</i> ↓	8,700 ↓	2.7 ↓	38 ↓	Unchanged	(#)	(-)
5	K. N. 81 • M	Pneumonia (Lung cancer)	2	13	26	Normal flora <i>S. aureus</i> (+) ↓	5,920 ↓	1.7 ↓	48 ↓	Unchanged	(-)	(+)
6	T. F. 64 • F	Chronic bronchitis	2	7	14	Normal flora ↓	10,630 ↓	10.5 ↓	86 ↓	Unchanged	(#)	(-)
7	H. M. 55 • M	Pneumonia (Lung cancer)	2	7	14	Normal flora ↓	18,600 ↓	8.7 ↓	32 ↓	Unchanged	(-)	(-)

Table 2 Laboratory findings before and after administration of carumonam

No.		RBC (10 ⁴ /mm)	Hb (g/dl)	Pt (10 ⁴ /mm)	Eosin (%)	GOT (I. U.)	GPT (I. U.)	ALP (K. A.) (I. U.)	BUN (mg/dl)	Creat (mg/dl)	LAP	γ -GTP
1	Before	400	12.2	34.5	0	62	46	2.8	13.7	1.0	82	32
	After	413	13.3	27.1	0	49	33	5.1	10.2	0.9	68	28
2	Before	550	15.4	29.6	0	26	32	3.8	10.0	0.8		26
	After	533	15.3	30.6	2	25	27	4.2	9.8	1.0		28
3	Before	486	14.5	18.8	0	16	8	3.9	12.9	1.0		48
	After	449	13.9	12.2	6	17	15	4.6	13.4	0.8		42
4	Before	448	14.8	29.4	4.0	22	11	299	9	0.9	119	172
	After	440	14.8	23.7	5.8	32	20	277	9	0.8	131	188
5	Before	380	12.0	24.1	2.6	26	9	241	6	0.9	55	37
	After	369	11.3	23.6	2.9	24	18	345	10	0.8	89	119
6	Before	657	19.1	21.0	1.4	26	16	206	11	0.9	58	19
	After	551	16.0	19.8	2.4	34	19	158	8	0.7	49	15
7	Before	332	10.0	26.9	2.7	9	11	154	15	0.9	69	57
	After	362	10.7	32.8	5.0	7	5	149	11	1.0	75	67

喀痰中の起炎菌の消失の有無から、総合的に著効(≡), 有効(+), やや有効(+), 無効(-)の4段階に判定した。

iv. 副作用の判定

本剤投与前後の自覚症状、臨床検査値の変動を検討した。

2) 臨床成績

本剤を投与した7例の一覧をTable 1, 本剤使用前後の主な臨床検査値をTable 2に示した。

臨床効果は、総合的に有効(+)4例、無効3例と判定された。(+)以上の有効率は、7例中4例、57%であった。

喀痰から *P. aeruginosa* を検出した気管支拡張症の症例(No. 1)は、本剤投与によって菌量は減少したが消失はしなかった。炎症所見の改善がみられたので有効と判定した。また、喀痰から *K. oxytoca* を検出した、おう状気管支拡張症の症例(No. 4)は、*K. oxytoca* は消失し、炎症所見も改善傾向がみられ、(+)と判定された。喀痰から *S. aureus* を検出した症例(No. 5)は、菌の消失はみられず、炎症所見の改善も明確でなかったので無効とした。総じて慢性気管支炎3例中2例、おう状気管支拡張症感染合併例2例中2例は有効と判定され、肺癌併発肺炎2例は無効と判定された。

本剤投与による副作用として、症例No. 3に本剤点滴投与7日目に全身に痒感をともなった発疹が出現、本剤を中止し、抗ヒスタミン剤の経口投与により数日後軽快した。その他の症例には、自覚的副作用はみられなかった。

臨床検査値の変動では、症例No. 5の本剤投与後の血液検査にて、ALP、 γ -GTP、LAPの胆道系酵素の上昇がみられた。本剤投与終了後5日目の検査では正常化した。

考 察

近年、 β -ラクタム系抗生物質を中心として、数多くの抗菌化学療法剤が開発されている。化学療法剤の開発と進展によって、細菌感染症の治療は容易になってきたが、耐性菌が出現したことも事実である。

今回検討したモノバクタム系抗生物質 CRMN は、わが国で開発された新しい単環性 β -ラクタム剤である。従来のペニシリン、セフェム剤とは異なった構造式をもっているが、その作用機序はほぼ同様な細胞壁のペプチドグリカン層の生合成に作用するものであり、選択毒性に優れているものとされている¹⁻³⁾。現在までにモノバクタム系抗生物質として、米国スクイブ社で開発された aztreonam (AZT) が検討され、わが国でもこれについての新薬シンポジ

ウムが日本化学療法学会にて行われた。

今回の抗菌力の面での成績では、いわゆる第三世代セフェム剤に比べてグラム陰性桿菌なかでも腸内細菌について強い抗菌活性が認められた。なかでも *Proteus* spp., *Morganella* spp., *Providencia* spp. のいわゆる *Proteus* グループに強い活性を示し、ほとんどの株は $\leq 0.05 \mu\text{g/ml}$ の濃度でその発育が阻止された。 *E. coli*, *Klebsiella* spp. に対しても供試した薬剤の中では最も強い抗菌力を示したが、 *S. marcescens*, *Enterobacter* spp., *C. freundii* に対しては感性から耐性までの幅広い分布がみられ、AZT の成績と比較するとやや劣る傾向であった⁵⁾。 *P. aeruginosa* に対する抗菌力は、54 株中 23 株 43% が $> 100 \mu\text{g/ml}$ に分布し、供試した薬剤のなかでは抗菌力は強かったが、抗緑膿菌性セフェム剤に比較して劣った成績であった。 *S. aureus*, *E. faecalis*, *B. fragilis* に対しては、抗菌力は弱く、AZT と同様な成績を示した⁵⁾。

本剤を 1 g 1 時間かけて点滴静注した場合の血中濃度は、2 例の測定成績ではあるがピーク値平均 $55 \mu\text{g/ml}$ であり、セフェム剤とはほぼ同等かやや低く、私達が検討した AZT のそれよりも高い傾向がみられた⁵⁾。血中濃度半減期は約 50 分であり、近年開発されている新しいセフェム系抗生物質と比較すると短い傾向にあった⁶⁾。喀痰への移行濃度は、ほかの β -ラクタム剤とほぼ同様な移行率であると考えられた⁷⁾。

7 例の呼吸器感染症に使用した臨床効果は 57% であった。緑膿菌が関与した症例は、本剤投与により菌量は減少したが除菌には至らず、また *S. aureus* を検出した症例も除菌されなかった。このたびの臨床応用例の喀痰分離菌についての MIC は測定していないが、本剤の抗菌力の面から考慮しても、 *S. aureus* をはじめとするグラム陽性球菌による感染症には、本剤の臨床効果は期待し難いものと思われる。 *E. coli*, *K. oxytoca* を喀痰から検出した症例は、全例除菌され、opportunistic infection の起炎菌となる腸内細菌による感染症には、本剤の効果は大きいものと思われる。

本剤投与による副作用の検討では、一例に痒みをともなった発疹がみられたが、本剤中止後は軽快がみられた。また ALP, LAP, γ -GTP の軽度上昇例が 1 例みられたが、投与終了後は速やかに投与前の値に復した。従来の β -ラクタム剤と同様な副作用であり、とくに重篤ではなかった。

本剤は今回の臨床分離菌に対する抗菌力、血中濃度、喀痰内移行濃度、呼吸器感染症における臨床効果に関する検討から、グラム陰性桿菌なかでも *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp. などの腸内細菌による感染症、すなわち院内肺炎、慢性気道感染症、慢性呼吸器疾患に続発した肺炎などに優れた効果が期待されるものと思われる。

本論文の要旨は、第 33 回日本化学療法学会西日本支部総会にて発表した。

文 献

- 1) IMADA, A.; M. KONDO, K. OKONOJI, 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: 821~827, 1985
- 2) IMADA, A.; K. KITANO, K. KINTAKA, M. MUROI & M. ASAI: Sulfazecin and isosulfazecin, novel β -lactam antibiotics of bacterial origin. *Nature* 289: 590~591, 1981
- 3) 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
- 4) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改定について (1968 年制定, 1974 年改定). *Chemotherapy* 29 (1): 76~79, 1981
- 5) 那須 勝, 後藤 純, 後藤陽一郎, 田代隆良, 糸賀敬: モノバクタム系抗生物質 Azthreonom に関する基礎的・臨床的研究, 一呼吸器感染症を中心に. *Chemotherapy* 33 (S-1): 493~504, 1985
- 6) 那須 勝: セフェム一注射用一. *クリニカ* 12(8): 653~660, 1985
- 7) SMITH, B.R., et al: Bronchial free penetration of antibiotics. *Chest* 83: 904~908, 1983

A MONOBACTAM ANTIBIOTIC, CARUMONAM,
AND ITS CLINICAL EVALUATION
IN RESPIRATORY INFECTION

MASARU NASU, JUN GOTO, YOICHIRO GOTO,
TAKAYOSHI TASHIRO, YOSHINOBU KURODA and HITOSHI YAMASAKI
Second Department of Internal Medicine,
Medical College of Oita, Oita

KEIKO KAKIKAWA, HIROSHI MIYAKO, KOICHI SUGAHARA
and MORIO ITO
Department of Laboratory Medicine,
Medical College of Oita Hospital, Oita

Carumonam, a new monobactam antibiotic, was investigated for its antibacterial activity against clinical isolates and concentrations in serum and sputum. In addition, the drug was administered to patients with respiratory infection to investigate its therapeutic effect. The results were as follows.

Antibacterial activity: Using 940 strains (106 of Gram-positive bacteria, 614 *Enterobacteriaceae*, 189 of glucose non-fermenting Gram-negative bacilli and 31 of *Bacteroides fragilis*) recently isolated from various clinical materials, the minimum inhibitory concentrations (MIC's) of carumonam were determined by the methods proposed by the Japan Society of Chemotherapy, and compared with those of several control drugs; latamoxef, cefmenoxime, cefotetan and cefbuperazone. Carumonam was the most active of all the drugs tested against *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter calcoaceticus* and showed MIC's of $>100 \mu\text{g/ml}$ against *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* and *B. fragilis*. As to other enteric bacteria and glucose non-fermenting Gram-negative bacilli, the antibacterial activity of carumonam was almost equivalent to those of the control drugs.

Concentrations in blood and sputum: In one case each of chronic bronchitis and bronchiectasis, 1 h intravenous drip infusion of 1 g produced a peak blood concentration of 52 – 58 $\mu\text{g/ml}$ at the completion of the infusion. The blood half-life was c. 50 min. The concentration in sputum was 1.25 – 2.1 $\mu\text{g/ml}$ (2.2 – 4.1% of the peak blood concentration).

Clinical results in respiratory infections: In one case of bronchiectasis, 3 of chronic bronchitis and 2 of pneumonia complicated in lung cancer (a total of 7 cases) carumonam was administered by intravenous drip infusion at a dose of 2 g daily, in two divided doses, for 7 – 13 days. In a global clinical evaluation based on the course of bacteria, inflammatory findings such as CRP, WBC and sedimentation rate, chest X-ray findings, etc., "good" rating was obtained in 4 cases and "poor" in 3. Administration of the drug caused rash and itching sensation in one patient on day 7 of treatment. These symptoms subsided soon after discontinuation of treatment. In one patient, slight elevations of ALP, γ -GTP and LAP were found, which had returned to pretreatment levels 1 week after completion of treatment.