

新 monobactam 系抗生物質 Carumonam の
抗菌力, 吸収, 排泄, 代謝および外科臨床応用について

中山一誠

日本大学医学部第三外科

山地恵美子・川村弘志・川口 広

日本大学医学部附属総合健診センター細菌研究室

秋枝洋三

秋枝病院外科

渡辺哲弥

板橋中央総合病院外科

鈴木俊明

要町病院外科

糸川冠治

瀬谷中央病院外科

Carumonam (CRMN) について基礎的, 臨床的検討を行った。

抗菌スペクトルは aztreonam (AZT) と類似である。

病巣分離菌に対する MIC は *Escherichia coli* では 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下に, *Klebsiella pneumoniae* では 6.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下に, *Enterobacter cloacae* では 0.05~>100 $\mu\text{g/ml}$ に幅広く分布し, *Citrobacter freundii* では 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下に, *Pseudomonas aeruginosa* では 0.8~25 $\mu\text{g/ml}$ に分布した。この抗菌力は *E. coli* では AZT より多少劣るが他の菌種では AZT とほぼ同程度の抗菌力を示した。

血清中濃度および尿中濃度については, 健康成人 5 名に 0.5 g または 1.0 g を静注し, bioassay (BIA) および HPLC で測定した。0.5 g 投与群では投与後 5 分で平均 54.8 $\mu\text{g/ml}$ (BIA), 53.5 $\mu\text{g/ml}$ (HPLC) の血清中濃度を示し, 投与 10 時間後では平均 0.4 $\mu\text{g/ml}$ (BIA), 0.4 $\mu\text{g/ml}$ (HPLC) の血清中濃度を示した。10 時間までの平均尿中回収率は 72.1% (BIA), 77.7% (HPLC) であり, また代謝産物の回収率は 4.0% であった。1.0 g 投与群では投与後 5 分で平均 118.4 $\mu\text{g/ml}$ (BIA), 125.6 $\mu\text{g/ml}$ (HPLC) の血清中濃度を示し, 投与後 10 時間では平均 1.4 $\mu\text{g/ml}$ (BIA), 0.7 $\mu\text{g/ml}$ (HPLC) の血清中濃度を示し, 血清中濃度には用量相関関係が認められた。T_{1/2} は 1.5 時間前後であった。10 時間までの平均尿中回収率は 74.0% (BIA), 81.0% (HPLC) であり, また代謝産物の回収率は 3.3% であった。

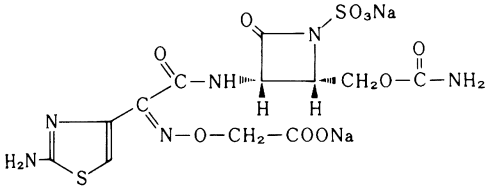
術後患者 6 例に 1.0 g を静注し, 胆汁中濃度を bioassay で測定した結果, 静注後 1 時間で 10.1 $\mu\text{g/ml}$, 6 時間に 0.7 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を示した。血清中, 胆汁中濃度を本剤と AZT をそれぞれ 1.0 g one shot 静注し, cross-over 法にて比較したところ, 血清中濃度は AZT の約 1/2 程度であった。胆汁中濃度は CRMN が投与後 2 時間でピークを示したのに対し, AZT は投与後 5 時間にピークを示した。CRMN のピーク値は AZT の約 1/4 であった。

臨床成績は外科感染症 35 例に本剤を使用し, 著効 1 例, 有効 29 例, やや有効 4 例, 無効 1 例で, 有効率は 35 例中有効以上 30 例で 85.7% であった。副作用は認められなかった。

Carumonam (AMA-1080, CRMN) は武田薬品中央研究所が開発した世界最初の monocyclic β -lactam 系抗生物質である sulfazecin の基本骨格を種々化学修飾することによって得られた注射用抗生物質である^{1,2)}。

Fig 1 Chemical structure of carumonam

(1) Structure formula :



(2) Chemical name : Disodium (+)-(Z)-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[[(2S, 3S)-2-(carbamoyloxymethyl)-4-oxo-1-sulfonato-3-azetidiny] amino]-2-oxoethylidene] amino] oxy] acetate

(3) Generic name : Carumonam sodium

(4) Molecular formula : $C_{12} H_{12} N_6 Na_2 O_{10} S_2$

(5) Molecular weight : 510.37

化学構造式は Fig. 1 に示すごとくであり, aztreonam (AZT)⁴⁻⁸⁾ とともに monobactam 系と呼称される。

本剤は先に開発された AZT と同様に, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter cloacae* および *Pseudomonas aeruginosa* などのグラム陰性桿菌に対して優れた抗菌力を有する。しかしグラム陽性菌および *Bacteroides fragilis* などの嫌気性菌に対しては抗菌力は弱い。

グラム陰性菌の産生する β -lactamase に対してきわめて安定である。作用機序的にはペニシリン結合蛋白 I a, I b, III に対して高い親和性を示し強い殺菌作用を有する。

本剤は静注, 点滴静注, 筋注により投与量に比例した高い血中濃度が得られ $T_{1/2}$ は 1.36~2.03 時間である。生体内では一部代謝されるが大部分は活性体として尿中に排泄される。尿中排泄率は 24 時間までに 63.4~75.6 % であり, したがって腎排泄型の薬剤である。

CRMN は白色~淡黄色の結晶または結晶性の粉末で, においはないか, またはわずかに特異なにおいを有する。本剤は水に溶けやすく, ジメチルスルホキシドおよびメタノールにきわめて溶けにくく, エタノール, ジメチルホルムアミド, アセトン, クロロホルムおよびヘキサ

ンにはほとんど溶けない。

本剤について昭和59年9月より昭和60年10月にかけて臨床応用に必要な基礎的検討とともに臨床検討を行った。

I. 実験方法

1. 抗菌スペクトル

教室保存の標準菌株に対する CRMN の抗菌力を検討した。方法は Mueller-Hinton broth (Difco) 2.0 ml に継代培養直後の菌を 10^8 cells/ml を接種し, 37°C, 24 時間培養後の菌液を用い, 寒天平板希釈法³⁾ (agar plate dilution method) により, 感性ディスク用培地 (ニッスイ) pH 7.4 \pm 0.1 を使用し, ミクロプランターにより菌接種を行い, 37°C, 18~20 時間培養後の最小発育阻止濃度 (MIC) を求めた。

2. 病巣の分離菌の感受性分布

日本化学療法学会標準法に準じ³⁾, 抗菌スペクトルと同様な方法により外科病巣からの分離株について MIC を求めた。使用菌種は *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *Citrobacter freundii*, *Proteus mirabilis*, インドール陽性 *Proteus*, *P. aeruginosa* である。接種菌量は全ての菌種について 10^8 cells/ml にて行った。

3. 吸収, 排泄, 代謝

1) 標準曲線

CRMN の標準曲線は, bioassay および HPLC にて求めた。bioassay としては, *E. coli* NIHJ (IFO 14249) 株を検定菌とする cup 法にて実施した。培地はペプトン 6 g, 酵母エキス 1.5 g, ブドウ糖 1 g, 寒天 150 g に水を加えて溶かし, 1,000 ml としたものを用いた。標準曲線は血中濃度の場合にはコンセーラ (ニッスイ) および 0.1 M リン酸塩緩衝液 (pH 6.0) (1:1, V/V) 希釈, 尿中および胆汁中濃度の場合は 0.1 M リン酸塩緩衝液 (pH 6.0) 希釈によつて作製した。

また HPLC による測定法は, 検体の前処理として検体を 0.1 M, pH 6.0 リン酸塩緩衝液にて 2 倍希釈後 -80°C に凍結保存。血清中濃度は検体を YMT 限外濾過膜 (amicon) を使用し, 2,000 rpm/15 min. にて遠沈および濾過し上清液を注入した。尿中濃度においては検体を融解後よく混合したのち, 移動相と同一組成の溶媒にて 10~20 倍希釈し, 3,000

Table 1 HPLC condition

Pump :	Waters M600
Detector :	Sohma S-310
Integrator :	Shimadzu C-RIA CHROMATOPAC
Column :	Nucleosil 5C ₁₈ , 0.4×15cm
Eluant :	a) plasma 0.005 M Tetra-n-butylammonium Hydrogensulfate (pH 3.0) : Acetonitrile = 86 : 14
	b) urine 0.005 M Tetra-n-butylammonium Hydrogensulfate (pH 3.0) : Acetonitrile = 88 : 12
	c) bile 0.005 M Tetra-n-butylammonium Hydrogensulfate (pH 3.0) : Acetonitrile = 85 : 15
Flow rate :	0.8 ml/min.
Column temperature :	Room temperature
Sensitivity :	a) plasma UV 254 nm 0.01 AuFs
	b) urine UV 313 nm 0.01 AuFs
	c) bile UV 254 nm 0.01 AuFs
Injection :	20 μl, CRMN (10 μg/ml), AMA-1294 (10 μg/ml)

rpm/15 min. にて遠沈分離し上清液を注入した。胆汁中濃度の検体の処理は血清に準じ、上清液を注入した。装置はポンプに Waters M 600 型, 検出器 Sohma S-310 型, クロマトパックは Shimadzu C-RIA, カラム Nucleosil 5 C₁₈, 0.4×1.5 cm, 条件として溶離液は 0.005 M Tetra-n-butylammonium Hydrogensulfate (pH 3.0) : Acetonitrile を血清 86 : 14, 尿 88 : 12, 胆汁 85 : 15 の割合とし, 流量はともに 0.8 ml/min. とした。なお, カラムは室温で, UV は血清 254 nm, 0.01 AuFs, 尿 313 nm, 0.01 AuFs, 胆汁 254 nm, 0.01 AuFs とし, 検体注入量はともに 20 μl である (Table 1, Fig. 2)。

2) 血清中濃度, 尿中濃度

志願健康成人男子 10 名を 2 群に分け, 各群にそれ

ぞれ本剤 0.5 g, 1.0 g を生理的食塩水 20 ml に溶解, 3 分間かけて one shot 静注し, 投与後 10 時間まで経時的に, 血清および尿の採取を行い検体とした。血清中濃度, 尿中濃度の測定は, 標準曲線の方法に準じた。

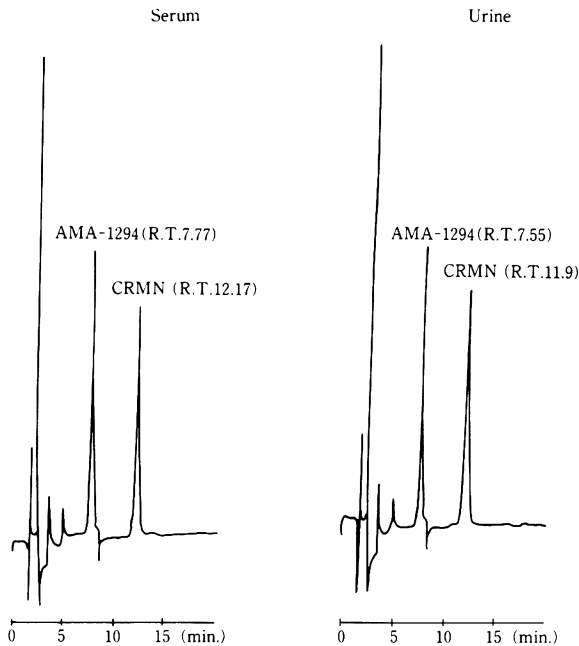
3) 胆汁中濃度

胆道術後の患者 6 名に本剤 1.0 g を one shot 静注し, 6~10 時間まで経時的に胆汁の採取を行い検体とした。また 4 例では AZT 1.0 g one shot 静注との cross-over を行い血清中および胆汁中濃度を比較検討した。

4) 薬動学的検討

上記の血清中濃度の成績を用い, Two compartment open model method により, phar-

Fig. 2 Chromatogram of carumonam and metabolite (HPLC)



macokinetic parameter を computer により検討した。この parameter を用い、本剤 1.0 g 点滴静注時における血清中濃度推移を検討した。

5) 生体内代謝

本剤の生体内代謝を検討する目的で上述の血清、尿、および胆汁について、HPLC により CRMN の代謝産物である AMA-1294 産生の有無について検討した。測定方法については上述したごとくである。

4. 臨床検討

外科感染症 35 例に本剤を使用した。年齢は 17 歳より 86 歳までで平均 55.9 歳である。性別は男性 22 例、女性 13 例である。

外科感染症 35 例の疾患別内訳は腹腔内感染 10 例、皮膚・軟部組織・骨感染症 21 例および尿路感染症 4 例である。

CRMN 使用症例の効果判定は教室の判定基準にしたがった。すなわち、

著効：薬剤使用後 48 時間以内に解熱、白血球の正常化および臨床症状の改善を示した場合

有効：薬剤使用後 5 日以内に解熱、白血球の正常化、および臨床症状の改善を示した場合

やや有効：7 日以内に解熱、白血球の正常化および臨床症状の改善を見た場合

無効：7 日間使用により上記 criteria を満たさない場合

II. 成績

1. 抗菌スペクトル

AZT と類似の抗菌スペクトルを示し、グラム陽性菌に対する抗菌力は弱い、グラム陰性菌に対しては強い抗菌活性を示した。特に *P. aeruginosa* に対しては優れた抗菌力を示した (Table 2)。

2. 病巣分離菌の感受性分布

1) *Escherichia coli*

E. coli 35 株に対し、AZT, ceftazidime (CAZ), cefoperazone (CPZ), ceftizoxime (CZX) との MIC を比較検討した。

CRMN の MIC は、 $\leq 0.05 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ に分布し、 $0.05 \mu\text{g/ml}$ 以下にピークを示し、35 株 17 株 (48.6%) が分布した。他剤との比較では AZT より劣り、CAZ, CZX より $0.05 \mu\text{g/ml}$ 以下の MIC を示す株が多いが、CAZ, CZX では $0.8 \mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示す株がなかったのに対し本剤では 8 株 (22.9%) が認められた (Table 3, Fig. 3)。

Table 2 Antimicrobial spectrum

Bacteria	MIC ($\mu\text{g/ml}$)				
	CRMN	AZT	CTT	CTX	CAZ
1. <i>S. aureus</i> JC-1	>100	>100	12.5	50	3.13
2. <i>S. aureus</i> 209-P	>100	>100	6.25	0.8	3.13
3. <i>S. aureus</i> TERAJIMA	>100	>100	12.5	0.2	6.25
4. <i>S. aureus</i> SMITH	>100	>100	>100	6.25	25.
5. <i>S. aureus</i> NEUMANN	>100	>100	12.5	0.4	3.13
6. <i>S. aureus</i> ATCC 6538	>100	>100	6.25	1.56	6.25
7. <i>Streptococcus</i> COOK	>100	>100	>100	50	>100
8. <i>E. faecalis</i> ATCC 8043	>100	>100	>100	50	100
9. <i>M. lysodeikticus</i>		-		-	
10. <i>M. luteus</i> ATCC 9341		-		-	
11. <i>K. pneumoniae</i> PCI 602	≤ 0.05	≤ 0.05	0.2	≤ 0.05	≤ 0.05
12. <i>Bacillus pumilus</i> IFO3813	>100	>100	12.5	50	>100
13. <i>B. subtilis</i> ATCC 6633	>100	>100	6.25	0.4	3.13
14. <i>B. cereus</i> var <i>mycoides</i> ATCC 9654	>100	>100	>100	50	25
15. <i>B. cereus</i> var <i>mycoides</i> ATCC 11778	>100	>100	100	25	25
16. <i>Corynebacterium</i> NOZI	>100	>100	3.13	0.4	≤ 0.05
17. <i>E. coli</i> K-12	≤ 0.05	0.1	0.2	0.1	≤ 0.05
18. <i>E. coli</i> B	≤ 0.05	≤ 0.05	0.1	≤ 0.05	≤ 0.05
19. <i>E. coli</i> BMW	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
20. <i>E. coli</i> C-14	≤ 0.05	≤ 0.05	0.1	≤ 0.05	≤ 0.05
21. <i>E. coli</i> NIHJ	≤ 0.05	≤ 0.05	0.1	≤ 0.05	≤ 0.05
22. <i>E. coli</i> JC-2	≤ 0.05	0.1	0.4	0.1	0.4
23. <i>S. sonnei</i> 1	≤ 0.05	≤ 0.05	0.4	≤ 0.05	≤ 0.05
24. <i>E. aerogenes</i> IAM 1102	≤ 0.05	≤ 0.05	0.1	≤ 0.05	≤ 0.05
25. <i>M. organii</i> No. 1001	≤ 0.05	≤ 0.05	1.56	0.2	≤ 0.05
26. <i>P. mirabilis</i> ATCC 21100	≤ 0.05	≤ 0.05	0.2	0.1	≤ 0.05
27. <i>P. aeruginosa</i> NCTC 10490	0.2	0.4	>100	0.8	0.8

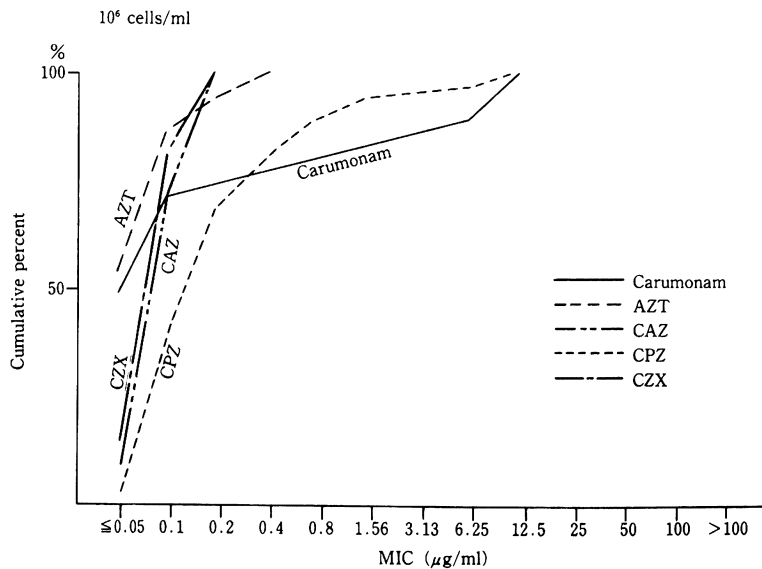
Fig. 3 Susceptibility of *E. coli* to carumonam

Table 3 Susceptibility of *E. coli* to carumonam

Drug	10 ⁶ cells/ml													Total strains
	≤0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	
Carumonam	17	8	1	1		2		2	4					35
AZT	19	11	3	2										35
CAZ	3	22	10											35
CPZ	1	13	10	4	3	2		1	1					35
CZX	4	18	5											27

Table 4 Susceptibility of *K. pneumoniae* to carumonam

Drug	10 ⁶ cells/ml													Total strains
	≤0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	
Carumonam	12	12		2				1						27
AZT	18	7	2											27
CAZ	4	6	13	2		1		1						27
CZX	15	7	2		1	1							1	27
LMOX	1	11	10	4						1				27

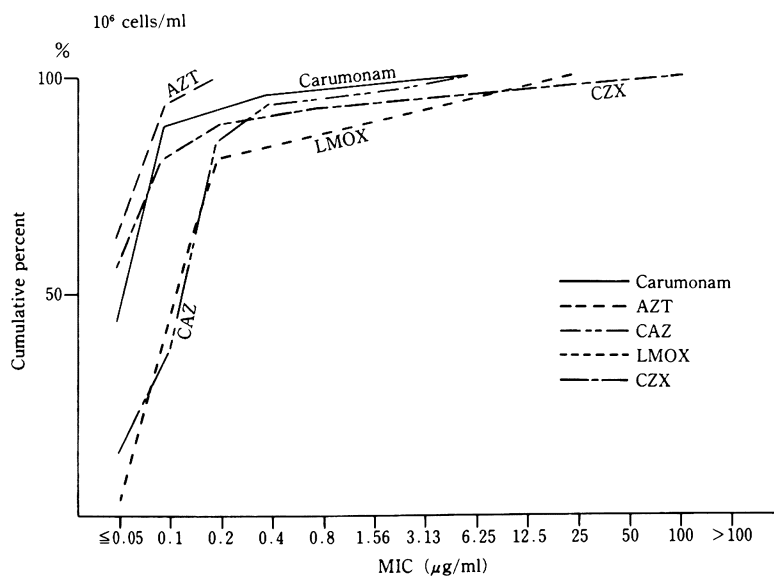
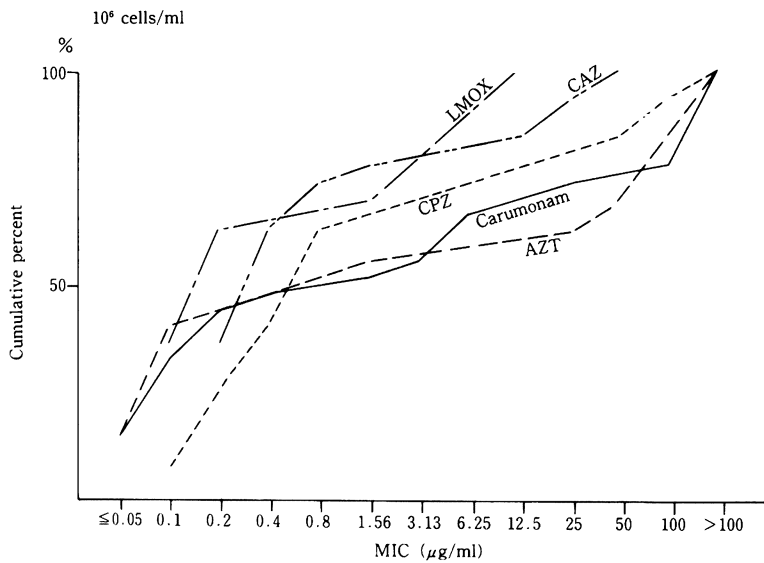
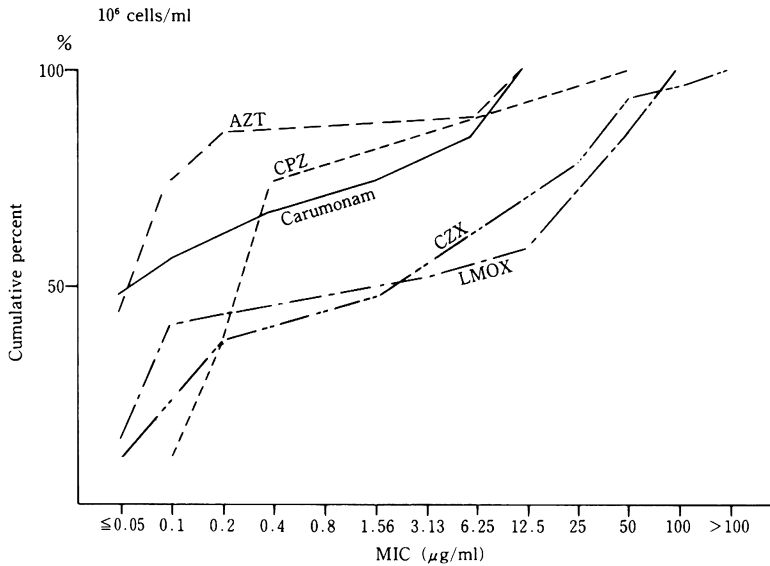
Fig. 4 Susceptibility of *K. pneumoniae* to carumonam

Table 5 Susceptibility of *E. cloacae* to carumonam

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)													Total strains
	≤ 0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	
Carumonam	4	5	3	1		1	1	3		2		1	6	27
AZT	7	4	1	1	1	1				2	2		8	27
CAZ			10	7	3	1			2	2	2			27
CPZ		2	5	4	6				2	3	1	2	2	27
LMOX		10	7			2	2		6					27

Fig. 5 Susceptibility of *E. cloacae* to carumonamTable 6 Susceptibility of *C. freundii* to carumonam

Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)													Total strains
	≤ 0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	
Carumonam	13	2		3	1	1		3	4					27
AZT	12	8	3					1	3					27
LMOX	4	7	1				2		2		7	4		27
CPZ		3	7	10	1		2	1			3			27
CZX	3	3	4	1		2			6	2	4	1	1	27

Fig. 6 Susceptibility of *C. freundii* to carumonamTable 7 Susceptibility of *P. aeruginosa* to carumonam

Drug	10 ⁶ cells/ml													Total strains	
	≤0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100		
Carumonam					2	7	10	5	4	3					31
AZT						4	15	3	2	5	1	1			31
CAZ				2	10	13	2	2						2	31
CPZ							2	10	14	2	1	1	1		31
LMOX									2	17	6	1	1		27
CTX							1	2	8	14	1			1	27
CMX								1	8	9	8	2	3		31
CFS				1	5	16	5	1	2				1		31

2) *Klebsiella pneumoniae*

K. pneumoniae 27 株に対し、AZT, CAZ, CZX および latamoxef (LMOX) と比較検討した。

CRMN の MIC は $\leq 0.05 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ に分布し、 $0.1 \mu\text{g/ml}$ 以下にピークを示し、24 株 (88.9%) が分布した。他剤との比較では、AZT, CZX とほぼ同じ成績であり、CAZ, LMOX より優れた成績であった (Table 4, Fig. 4)。

3) *Enterobacter cloacae*

E. cloacae 27 株では、AZT, CAZ, CPZ および LMOX と比較検討した。

CRMN の MIC は $\leq 0.05 \sim >100 \mu\text{g/ml}$ と幅広い分布を示した。 $100 \mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を示す株を

6 株認めた。他剤との比較では、AZT, CPZ とほぼ同程度、CAZ, LMOX より劣る成績であった (Table 5, Fig. 5)。

4) *Citrobacter freundii*

C. freundii 27 株に対し、AZT, LMOX, CPZ および CZX と比較検討した。

CRMN の MIC は $\leq 0.05 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ に分布し、 $0.05 \mu\text{g/ml}$ 以下にピークを示し、27 株中 13 株 (48.1%) が分布した。他剤との比較では AZT とほぼ同程度、その他より 1~2 管優れていた (Table 6, Fig. 6)。

5) *Pseudomonas aeruginosa*

P. aeruginosa 27~31 株に対し、AZT, CAZ,

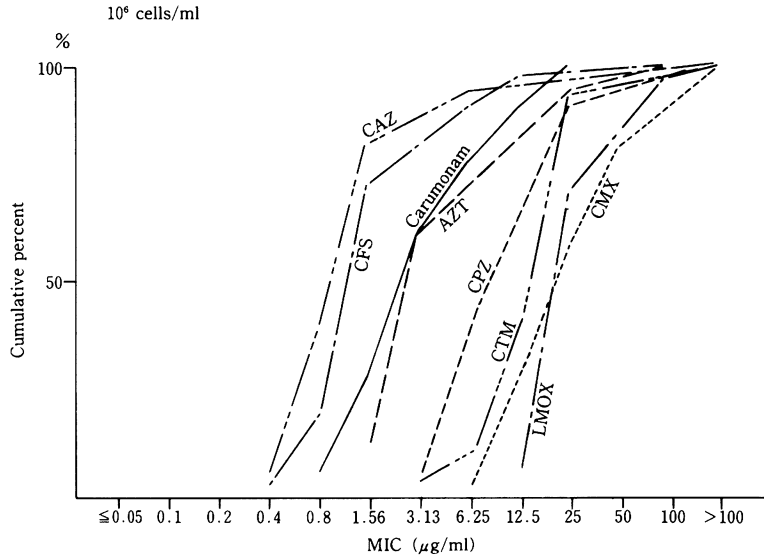
Fig. 7 Susceptibility of *P. aeruginosa* to carumonam

Table 8 Serum levels of carumonam

	500 mg i.v. Bioassay									
	1/12	1/4	1/2	1	2	4	6	8	10	hrs.
A (5.5 mg/kg)	45	35	28	21	9.0	5.2	2.08	0.68	0.48	$\mu\text{g/ml}$
B (6.0 mg/kg)	56	42	30	19	10.5	3.6	1.80	0.60	0.52	$\mu\text{g/ml}$
C (9.4 mg/kg)	65	45	40	28	13.0	4.0	1.52	0.88	0.40	$\mu\text{g/ml}$
D (7.5 mg/kg)	52	48	36	30	11.5	5.0	2.80	1.20	0.40	$\mu\text{g/ml}$
E (6.0 mg/kg)	56	42	35	25	12.0	2.4	1.40	0.46	0.20	$\mu\text{g/ml}$
Mean (6.9 mg/kg)	54.8	42.4	33.8	24.6	11.2	4.0	1.92	0.76	0.40	$\mu\text{g/ml}$
\pm S.D.	7.3	4.8	4.8	4.6	1.5	1.1	0.6	0.3	0.1	

CPZ, LMOX, cefotaxime (CTX), cefmenoxime (CMX) および cefsulodin (CFS) と比較検討した。

CRMN の MIC は、0.8~25 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、3.13 $\mu\text{g/ml}$ にピークを示し、31 株中 10 株 (32.3%) が分布した。他剤との比較では、AZT とほぼ同程度、CAZ, CFS より 1 管程劣り、その他より 1~3 管程度優れた成績を示した (Table 7, Fig. 7)。

3. 吸収, 排泄, 代謝

1) 標準曲線

標品を使用して得た HPLC の標準クロマトグラムを Fig. 2 に示した。HPLC では 100~0.2 $\mu\text{g/ml}$ で直線関係を示し、bioassay では 20~0.16 $\mu\text{g/ml}$ まで直線関係を示した。

2) 血清中濃度, 尿中濃度

a) 0.5 g 静注群

本剤 0.5 g one shot 静注時の CRMN の血清中濃

Fig. 8 Serum levels of carumonam

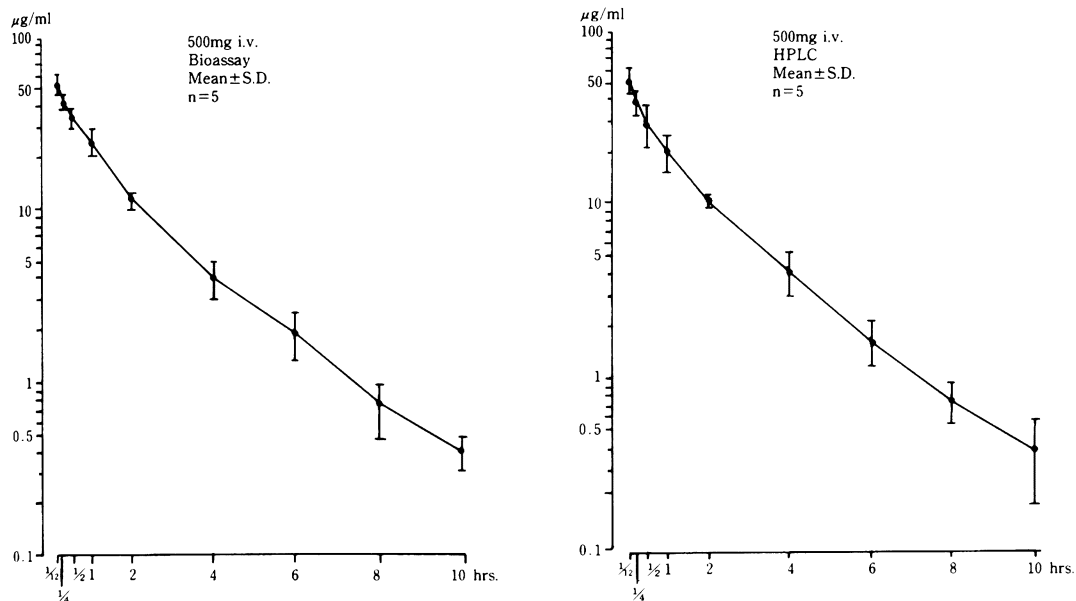


Table 9 Serum levels of carumonam

	500 mg i.v. HPLC									
	1/12	1/4	1/2	1	2	4	6	8	10	hrs.
A (5.5 mg/kg)	47.1	34.4	22.7	19.4	9.8	5.13	1.33	0.44	0.22	µg/ml
B (6.0 mg/kg)	42.2	31.6	20.8	14.3	11.9	5.70	2.50	0.70	0.30	µg/ml
C (9.4 mg/kg)	53.4	37.7	28.5	18.5	9.7	2.88	1.34	0.93	0.45	µg/ml
D (7.5 mg/kg)	59.0	50.4	41.7	27.2	8.5	3.68	1.51	0.70	0.37	µg/ml
E (6.0 mg/kg)	65.9	43.3	34.5	22.1	11.5	3.59	1.74	1.06	0.63	µg/ml
Mean (6.9 mg/kg)	53.5	39.5	29.6	20.3	10.3	4.19	1.68	0.76	0.39	µg/ml
±S.D.	9.4	7.5	8.6	4.8	1.4	1.2	0.5	0.2	0.2	

度は bioassay による測定では、投与後 1/12 時間にピークを示し、平均 54.8 µg/ml 濃度を示した。以後漸減し、1/4 時間 42.4 µg/ml、1/2 時間 33.8 µg/ml、1 時間 24.6 µg/ml、2 時間 11.2 µg/ml、4 時間 4.0 µg/ml、6 時間 1.92 µg/ml、8 時間 0.76 µg/ml、および 10 時間で 0.4 µg/ml の濃度を示した (Table 8, Fig. 8)。

HPLC による測定では、投与後 1/12 時間にピークを示し、平均 53.5 µg/ml の濃度を示した。

1/4 時間 39.5 µg/ml、1/2 時間 29.6 µg/ml、1 時間 20.3 µg/ml、2 時間 10.3 µg/ml、4 時間 4.19 µg/ml、6 時間 1.68 µg/ml、8 時間 0.76 µg/ml および 10 時間で 0.39 µg/ml の濃度を示した (Table 9, Fig. 8)。

Table 10 Urinary excretions of carumonam
500 mg i.v. Bioassay

	1/2	1	2	4	6	8	10	hrs.	Recovery
A (5.5 mg/kg)	1360	1440	1040	280	160	46	10.4	$\mu\text{g/ml}$	348.1mg
	75	20	75	425	85	105	180	ml	69.6%
	102	28.8	78.0	119.0	13.6	4.8	1.9	mg	
B (6.0 mg/kg)	1600	1680	920	720	152	116	12.8	$\mu\text{g/ml}$	437.9mg
	60	40	80	210	205	130	285	ml	87.6%
	96	67.2	73.6	151.2	31.2	15.1	3.6	mg	
C (7.5 mg/kg)	2000	1600	208	104	120	46	40.0	$\mu\text{g/ml}$	252.0mg
	55	30	115	505	90	60	100	ml	50.4%
	110	48.0	23.9	52.5	10.8	2.8	4.0	mg	
D (9.4 mg/kg)	1200	2240	560	64	120	80	28.8	$\mu\text{g/ml}$	397.7mg
	95	40	175	805	250	150	90	ml	79.5%
	114	89.6	98.0	51.5	30.0	12.0	2.6	mg	
E (6.0 mg/kg)	3800	1800	1000	600	140	66	36.0	$\mu\text{g/ml}$	367.6mg
	30	45	85	87	160	156	75	ml	73.5%
	114	81.0	85.0	52.2	22.4	10.3	2.7	mg	
Mean (6.9 mg/kg) \pm S.D.	1992	1752	745.6	353.6	138.4	70.8	25.6	$\mu\text{g/ml}$	360.6mg
	107.2	62.9	71.7	85.2	21.6	9.0	3.0	mg	72.1%
	1054.7	302.5	355.4	294.3	18.2	29.1	13.4		

Table II Urinary excretions of carumonam
500 mg i.v. HPLC

	1/2	1	2	4	6	8	10	hrs.	Recovery
A (5.5 mg/kg)	1887	1845	1090	169	134	133.8	31.7	$\mu\text{g/ml}$	364.1mg 72.8%
	75	20	75	425	85	105	180	ml	
	142	37	82	72	11.4	14.0	5.7	mg	
B (6.0 mg/kg)	2310	2254	1038	371	145	124.0	16.2	$\mu\text{g/ml}$	440.4mg 88.1%
	60	40	80	210	205	130	285	ml	
	139	90	83	78	29.7	16.1	4.6	mg	
C (7.5 mg/kg)	2239	2829	464	150	232	109.0	65.0	$\mu\text{g/ml}$	370.9mg 74.2%
	55	30	115	505	90	60	100	ml	
	123	85	53	76	20.9	6.5	6.5	mg	
D (9.4 mg/kg)	1507	1994	442	76	101	77.5	49.3	$\mu\text{g/ml}$	402.3mg 80.5%
	95	40	175	805	250	150	90	ml	
	143	80	77	61	25.3	11.6	4.4	mg	
E (6.0 mg/kg)	3820	1669	934	633	163	83.9	32.3	$\mu\text{g/ml}$	365.6mg 73.1%
	30	45	85	87	160	156	75	ml	
	115	75	79	55	26.1	13.1	2.4	mg	
Mean (6.9 mg/kg) \pm S.D.	2352.6	2118.2	793.6	279.8	155.0	105.6	38.9	$\mu\text{g/ml}$	388.7mg 77.7%
	132.4	73.4	74.8	68.4	22.7	12.3	4.7	mg	
	880.3	451.5	316.1	225.7	48.6	24.5	18.7		

Table 12 Urinary excretions of AMA-1294
500 mg i.v. HPLC

	1/2	1	2	4	6	8	10	hrs.	Recovery
A (5.5 mg/kg)	33.2	31.3	31.3	12.0	23.0	31.3	15.2	$\mu\text{g/ml}$	18.56mg 3.71%
	75	20	75	425	85	105	180	ml	
	2.49	0.63	2.35	5.10	1.96	3.29	2.74	mg	
B (6.0 mg/kg)	34.1	56.9	27.5	19.0	16.6	23.7	8.5	$\mu\text{g/ml}$	19.42mg 3.88%
	60	40	80	210	205	130	285	ml	
	2.05	2.28	2.20	3.99	3.40	3.08	2.42	mg	
C (7.5 mg/kg)	36.7	67.3	19.4	10.2	38.3	39.8	35.7	$\mu\text{g/ml}$	20.83mg 4.17%
	55	30	115	505	90	60	100	ml	
	2.02	2.02	2.23	5.15	3.45	2.39	3.57	mg	
D (9.4 mg/kg)	35.4	78.6	23.6	9.8	8.8	27.5	21.1	$\mu\text{g/ml}$	26.75mg 5.35%
	95	40	175	805	250	150	90	ml	
	3.36	3.14	4.13	7.89	2.20	4.13	1.90	mg	
E (6.0 mg/kg)	35.8	24.1	26.6	23.6	23.6	18.0	14.7	$\mu\text{g/ml}$	14.12mg 2.82%
	30	45	85	87	160	156	75	ml	
	1.07	1.08	2.26	2.05	3.76	2.80	1.10	mg	
Mean (6.9 mg/kg) \pm S.D.	35.0	51.6	25.7	14.9	22.1	28.1	19.0	$\mu\text{g/ml}$	19.94mg 3.99%
	2.20	1.83	2.63	4.84	2.95	3.14	2.35	mg	
	1.4	23.3	4.5	6.1	10.9	8.2	10.3		

Fig. 9 Urinary excretions of carumonam

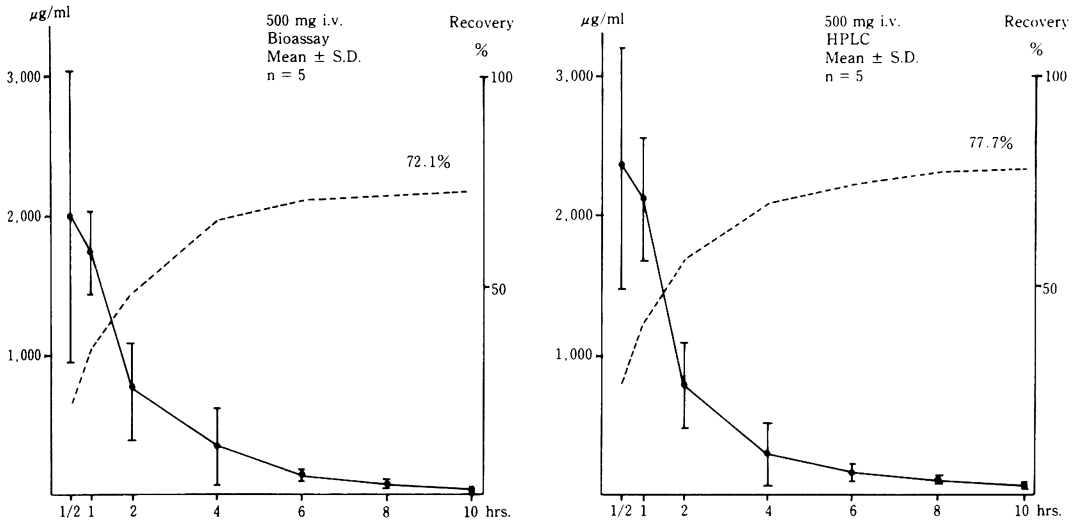
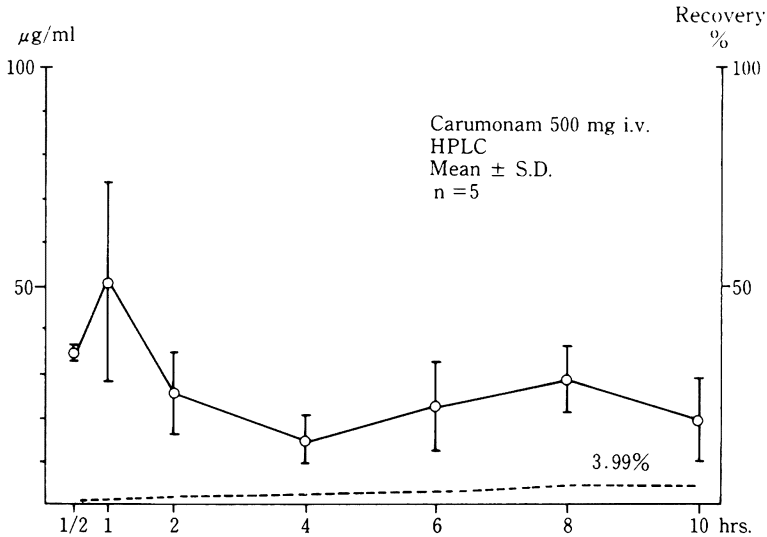


Fig. 10 Urinary excretions of metabolite (AMA-1294)



bioassayとHPLCは相関関係0.971の相関を示した。尿中濃度に関しては、bioassayによる測定では投与後30分で平均1,992 µg/mlの濃度を示し、以後漸減し、10時間後に25.6 µg/mlの濃度を示した。HPLCによる測定では、投与後30分で平均2,353 µg/mlの濃度を示し、以後漸減し、10時間後に38.9 µg/mlの濃度を示した。

投与後10時間までの平均尿中回収率はbioassayで

72.1%、HPLCで77.7%であった (Table 10, 11, Fig. 9, 10)。

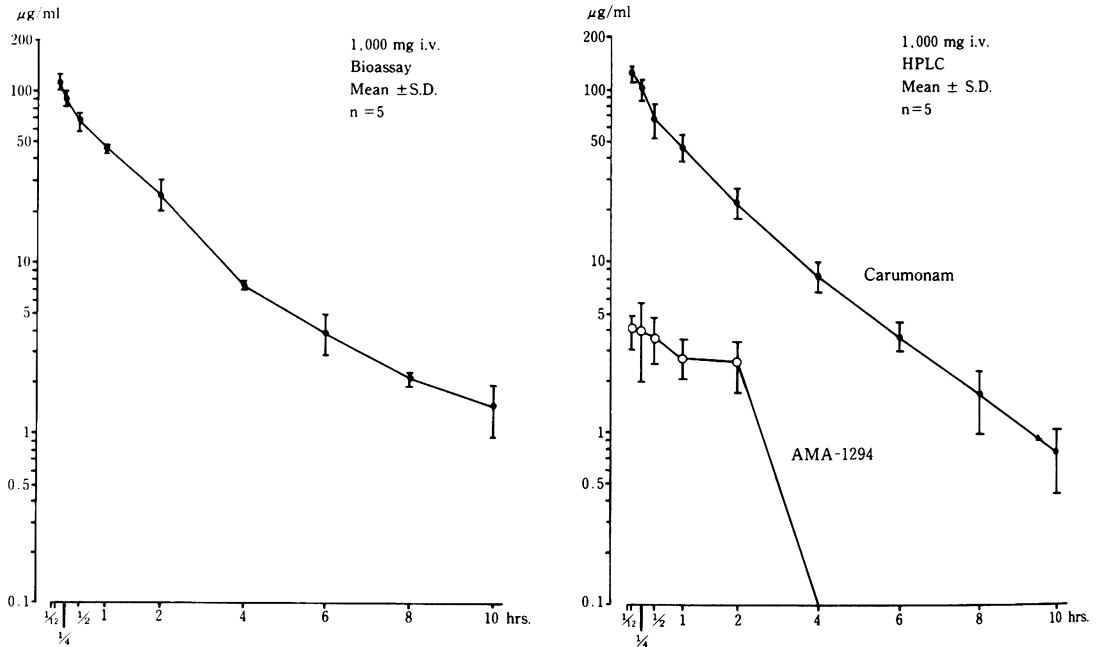
b) 1.0 g 投与群

CRMN 1.0 g one shot 静注時の血清中濃度はbioassayによる測定では、投与後1/12時間にピークを示し平均118.4 µg/mlの濃度を示した。以後漸減し、1/4時間91.2 µg/ml、1/2時間66.4 µg/ml、1時間46.4 µg/ml、2時間24.8 µg/ml、4時間7.72 µg/ml

Table 13 Serum levels of carumonam

	1,000 mg i.v. Bioassay									
	1/12	1/4	1/2	1	2	4	6	8	10	hrs.
A (11.1 mg/kg)	120	100	62	42	24	8.0	3.0	2.4	2.0	$\mu\text{g/ml}$
B (11.8 mg/kg)	110	80	60	44	22	8.0	3.2	2.0	1.9	$\mu\text{g/ml}$
C (18.9 mg/kg)	132	100	70	50	22	6.8	3.0	2.0	1.0	$\mu\text{g/ml}$
D (17.2 mg/kg)	120	96	80	50	34	8.8	7.0	2.0	1.0	$\mu\text{g/ml}$
E (17.2 mg/kg)	110	80	60	46	22	7.0	3.0	2.0	1.0	$\mu\text{g/ml}$
Mean (15.2 mg/kg)	118.4	91.2	66.4	46.4	24.8	7.72	3.84	2.08	1.38	$\mu\text{g/ml}$
\pm S.D.	9.1	10.4	8.6	3.6	5.2	0.8	1.8	0.2	0.5	

Fig. 11 Serum levels of carumonam and metabolite



ml, 6時間3.84 $\mu\text{g/ml}$, 8時間2.08 $\mu\text{g/ml}$ および10時間で1.38 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を示した (Table 13, Fig. 11)。

HPLCによる測定では、投与後、同様に1/12時間にピークを示し、平均125.6 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を示した。1/4時間100.6 $\mu\text{g/ml}$, 1/2時間66.2 $\mu\text{g/ml}$, 1時間46.1 $\mu\text{g/ml}$, 2時間22.3 $\mu\text{g/ml}$, 4時間8.35

$\mu\text{g/ml}$, 6時間3.65 $\mu\text{g/ml}$, 8時間1.6 $\mu\text{g/ml}$ および10時間で0.65 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を示した (Table 14, Fig. 11)。

bioassayとHPLCは相関係数0.988の相関を示した。

尿中濃度に関しては、bioassayによる測定では投与後30分で平均4,672 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を示し、以後漸減し、10時間後に42.2 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を示した。

Table 14 Serum levels of carumonam and metabolite (AMA-1294)

		1,000 mg i.v. HPLC									
		1/12	1/4	1/2	1	2	4	6	8	10	hrs.
A (11.1mg/kg)	AMA-1294	4.2	2.1	2.8	2.6	2.2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	$\mu\text{g/ml}$
	Carumonam	118.2	99.9	58.7	41.1	22.8	8.89	3.82	1.33	0.71	$\mu\text{g/ml}$
B (11.8mg/kg)	AMA-1294	3.8	3.3	3.5	2.9	4.0	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	$\mu\text{g/ml}$
	Carumonam	105.4	82.9	52.4	38.9	17.1	7.63	3.44	1.71	0.97	$\mu\text{g/ml}$
C (18.9mg/kg)	AMA-1294	3.2	3.5	2.4	3.1	1.8	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	$\mu\text{g/ml}$
	Carumonam	133.5	99.9	65.4	49.4	25.3	8.75	3.96	2.17	0.61	$\mu\text{g/ml}$
D (17.2mg/kg)	AMA-1294	3.1	3.3	4.4	3.9	2.3	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	$\mu\text{g/ml}$
	Carumonam	128.8	121.5	94.5	58.9	28.1	10.51	4.35	2.20	0.83	$\mu\text{g/ml}$
E (17.2mg/kg)	AMA-1294	5.2	7.0	5.1	1.8	2.9	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	$\mu\text{g/ml}$
	Carumonam	142.2	98.7	60.0	42.4	18.3	5.96	2.69	0.59	0.15	$\mu\text{g/ml}$
Mean (15.2mg/kg)	AMA-1294	3.9	3.8	3.6	2.8	2.6	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	$\mu\text{g/ml}$
	Carumonam	125.6	100.6	66.2	46.1	22.3	8.35	3.65	1.60	0.65	$\mu\text{g/ml}$
\pm S.D.	AMA-1294	0.9	1.9	1.1	0.8	0.9	—	—	—	—	
	Carumonam	14.2	13.7	16.5	8.1	4.6	1.7	0.6	0.7	0.3	

Fig. 12 Urinary excretions of carumonam

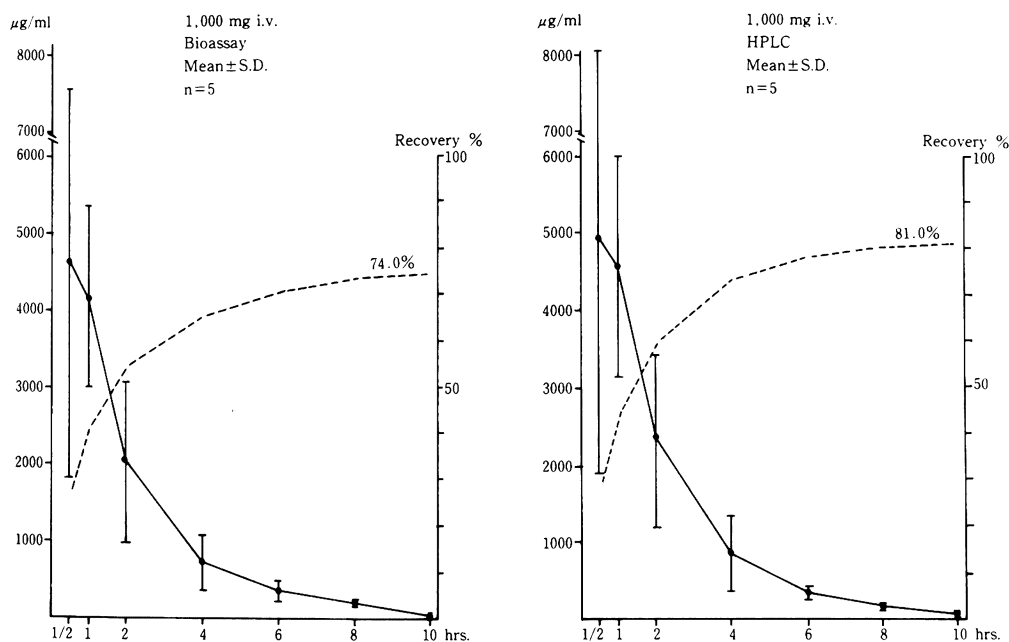


Table 15 Urinary excretions of carumonam
1,000 mg i.v. Bioassay

	1/2	1	2	4	6	8	10	hrs.	Recovery
A (11.1 mg/kg)	2800	4000	2400	1040	304	224	64	$\mu\text{g/ml}$	685.1mg
	75	30	55	120	170	160	165	ml	68.5%
	210	120	132	125	51.7	35.8	10.6	mg	
B (11.8 mg/kg)	1840	2800	320	144	192	224	59.2	$\mu\text{g/ml}$	670.2mg
	135	45	300	685	255	170	245	ml	67.1%
	248	126	96	99	49.0	38.1	14.5	mg	
C (18.9 mg/kg)	8000	4400	2240	720	320	120	32	$\mu\text{g/ml}$	681.4mg
	35	28	55	140	115	100	175	ml	68.1%
	280	123	123	101	36.8	12.1	5.6	mg	
D (17.2 mg/kg)	3200	3600	2000	1120	480	248	32	$\mu\text{g/ml}$	770.5mg
	95	35	70	100	110	115	225	ml	77.1%
	304	126	140	112	52.8	28.5	7.2	mg	
E (17.2 mg/kg)	7520	6000	3200	640	560	168	24	$\mu\text{g/ml}$	892.4mg
	45	30	50	185	120	150	165	ml	89.2%
	338	180	160	118	67.2	25.2	4.0	mg	
Mean (15.2 mg/kg)	4672	4160	2032	732.8	371.2	196.8	42.2	$\mu\text{g/ml}$	740.0mg
\pm S.D.	276.0	135.0	130.2	111	51.5	27.9	8.4	mg	74.0%
	2867.0	1186.6	1057.7	387.2	147.3	52.0	18.1		

Table 16 Urinary excretions of carumonam
1,000 mg i.v. HPLC

	1/2	1	2	4	6	8	10	hrs.	Recovery
A (11.1 mg/kg)	3128	4119	2561	1319	373.6	163.7	75.2	$\mu\text{g/ml}$	760.1mg 76.1%
	75	30	55	120	170	160	165	ml	
	235	124	141	158	63.5	26.2	12.4	mg	
B (11.8 mg/kg)	2080	3057	521.9	179.1	218.8	174.3	51.6	$\mu\text{g/ml}$	797.0mg 79.7%
	135	45	300	685	255	170	245	ml	
	281	138	157	123	55.8	29.6	12.6	mg	
C (18.9 mg/kg)	9212	5162	2759	949.3	350.6	158.1	36.2	$\mu\text{g/ml}$	814.4mg 81.4%
	35	28	55	140	115	100	175	ml	
	322	145	152	133	40.3	15.8	6.3	mg	
D (17.2 mg/kg)	3167	3806	2097	1278	450.6	199.2	46.8	$\mu\text{g/ml}$	792.0mg 79.2%
	95	35	70	100	110	115	225	ml	
	301	133	147	128	49.6	22.9	10.5	mg	
E (17.2 mg/kg)	7279	6752	3603	622	354.4	102.1	25.7	$\mu\text{g/ml}$	888.0mg 88.8%
	45	30	50	185	120	150	165	ml	
	328	203	180	115	42.5	15.3	4.2	mg	
Mean (15.2 mg/kg) \pm S.D.	4973.2	4579.2	2308.4	869.4	349.6	159.5	47.1	$\mu\text{g/ml}$	810.3mg 81.0%
	293.4	148.6	155.4	131.4	50.3	22.0	9.2	mg	
	3095.2	1430.7	1137.9	477.8	83.5	35.7	18.6		

Table 17 Urinary excretions of AMA-1294
1,000 mg i.v. HPLC

	1/2	1	2	4	6	8	10	hrs.	Recovery
A (11.1 mg/kg)	39.1	101.1	62.6	54.3	51.6	34.8	25.0	$\mu\text{g/ml}$	34.39mg
	75	30	55	120	170	160	165	ml	3.44%
	2.93	3.03	3.44	6.52	8.77	5.57	4.13	mg	
B (11.8 mg/kg)	17.3	48.8	11.7	7.56	24.5	33.6	15.9	$\mu\text{g/ml}$	29.09mg
	135	45	300	685	255	170	245	ml	2.91%
	2.34	2.20	3.51	5.18	6.25	5.71	3.90	mg	
C (18.9 mg/kg)	92.4	79.2	69.5	47.1	37.7	45.9	27.2	$\mu\text{g/ml}$	29.55mg
	35	28	55	140	115	100	175	ml	2.96%
	3.23	2.22	3.82	6.59	4.34	4.59	4.76	mg	
D (17.2 mg/kg)	40.6	65.8	56.1	72.8	48.9	33.5	7.54	$\mu\text{g/ml}$	28.30mg
	95	35	70	100	110	115	225	ml	2.83%
	3.86	2.30	3.93	7.28	5.38	3.85	1.70	mg	
E (17.2 mg/kg)	97.4	131.9	104.6	52.3	73.7	42.6	29.9	$\mu\text{g/ml}$	43.41mg
	45	30	50	185	120	150	165	ml	4.34%
	4.38	3.96	5.23	9.68	8.84	6.39	4.93	mg	
Mean (15.2 mg/kg) \pm S.D.	57.4	85.4	60.9	46.8	42.3	38.1	21.1	$\mu\text{g/ml}$	32.66mg
	3.35	2.74	3.99	7.05	6.72	4.93	3.88	mg	3.27%
	35.5	32.3	33.3	24.0	18.2	5.8	9.2		

Fig. 13 Urinary excretions of AMA-1294

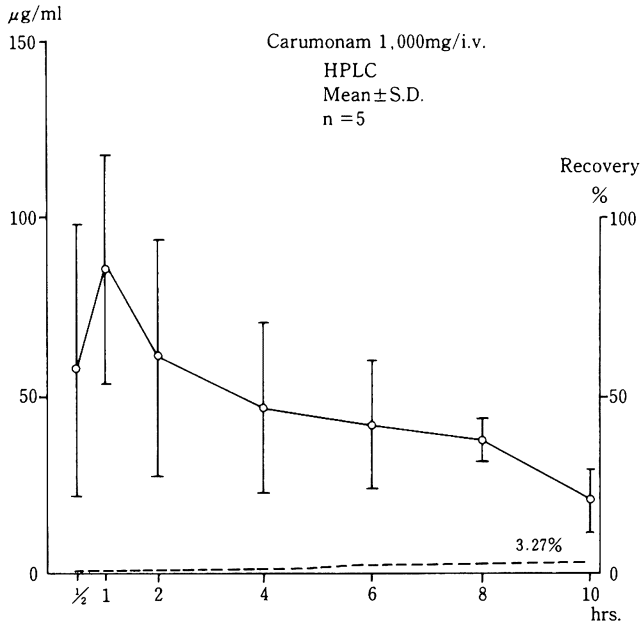


Fig. 14 Correlogram of carumonam between HPLC and bioassay

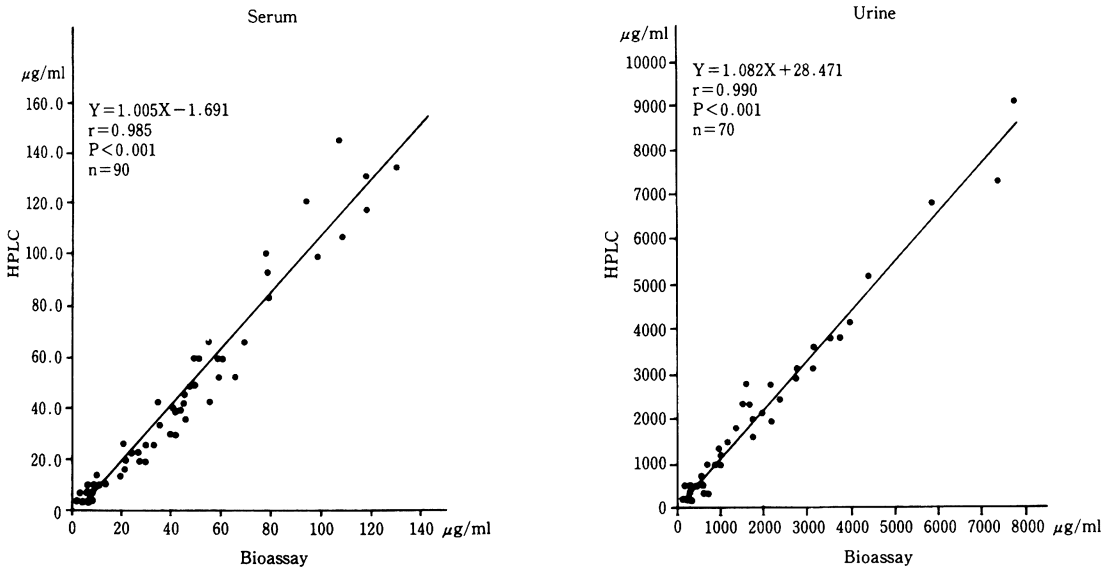


Table 18 Biliary excretions of carumonam

	1,000 mg i.v. Bioassay							hrs.
	1	2	3	4	6	8	10	
T.D. (14.4mg/kg)	13.0	14.0	11.0	11.0	5.5	0.9	0.7	$\mu\text{g/ml}$
T.D. (14.4mg/kg)	0.7	7.5	3.8	3.2	3.0	1.7	n.t.	$\mu\text{g/ml}$
T.K. (21.1mg/kg)	0.3	0.1	0.1	0	0	0.3	n.t.	$\mu\text{g/ml}$
M.F. (17.5mg/kg)	35.0	23.0	16.0	5.0	1.3	n.t.	n.t.	$\mu\text{g/ml}$
K.T. (20.2mg/kg)	1.3	5.5	2.8	1.2	0.3	n.t.	n.t.	$\mu\text{g/ml}$
S.N. (27.0mg/kg)	n.d.	4.5	10.1	5.5	3.0	n.t.	n.t.	$\mu\text{g/ml}$
Mean (19.1mg/kg)	10.1	9.1	7.3	4.3	2.2	1.0	0.7	$\mu\text{g/ml}$
\pm S.D.	14.9	8.2	6.0	3.9	2.1	0.7		

n.t.: not tested
n.d.: not detected

HPLC による測定では、投与後 30 分で平均 4,973 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を示し、以後漸減し、10 時間後に 47.1 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を示した。

投与後 10 時間までの平均尿中回収率は bioassay で 74.0%，HPLC で 81.0% であった (Table 15, 16, 17, Fig. 12, 13, 14)。

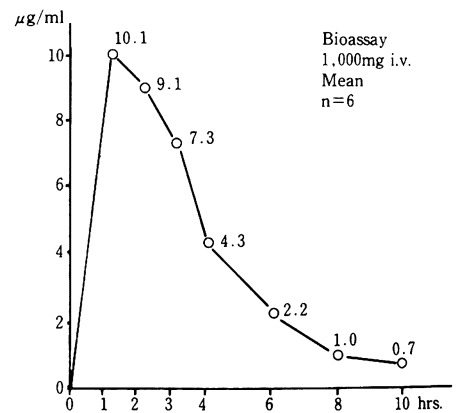
3) 胆汁中濃度

6 例に CRMN 1.0 g を one shot 静注した際の CRMN の胆汁中濃度は、投与後 1 時間にピークを示し、平均 10.1 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を示した。以後漸減し、10 時間後には平均 0.7 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を示した (Table 18, Fig. 15)。

4 例で CRMN および AZT 各 1.0 g one shot 静注後の血清中、胆汁中濃度を cross-over 法で比較検討した。血中濃度は、CRMN は静注後 15 分に平均 94.2 $\mu\text{g/ml}$ を示し、以後漸減し、6 時間後には平均 3.2 $\mu\text{g/ml}$ であったが、AZT は静注後 15 分に 156.6 $\mu\text{g/ml}$ を示し、6 時間後には平均 9.8 $\mu\text{g/ml}$ と CRMN に比べ 2 倍程度高い血中濃度であった。また両薬剤ともそれぞれの代謝物が、CRMN では 0.5~1.9 $\mu\text{g/ml}$ 、AZT では 1.0~2.0 $\mu\text{g/ml}$ 検出された。

胆汁中濃度は CRMN が静注後 2 時間目にピーク

Fig. 15 Biliary excretions of carumonam



となり平均 8.5 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を示したのに対し、AZT は静注後 5 時間目にピークを示し、濃度は平均 32.1 $\mu\text{g/ml}$ と CRMN より約 4 倍高い濃度を示した。

また 1 例において両薬剤共にそれぞれの代謝物が検出され、CRMN では 1.2 $\mu\text{g/ml}$ 以下、AZT では 1.9 $\mu\text{g/ml}$ 以下の濃度を示した (Table 19, 20, 21, 22, Fig. 16)。

Table 19 Serum levels of carumonam and AMA-1294

		Cross-over, 1,000 mg i.v. HPLC					
		1/4	1	2	4	6	hrs.
T.K. (21.1 mg/kg)	Carumonam	62.8	28.9	15.2	6.8	2.7	$\mu\text{g/ml}$
	AMA-1294	1.0	0.7	0.5	0.7	n.d.	$\mu\text{g/ml}$
M.F. (17.5 mg/kg)	Carumonam	105.5	51.9	26.9	6.3	2.0	$\mu\text{g/ml}$
	AMA-1294	1.4	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	$\mu\text{g/ml}$
K.T. (20.2 mg/kg)	Carumonam	107.8	58.7	30.2	n.t.	6.1	$\mu\text{g/ml}$
	AMA-1294	1.9	1.8	1.2	n.t.	0.9	$\mu\text{g/ml}$
S.N. (27.0 mg/kg)	Carumonam	100.6	33.4	12.5	n.t.	1.8	$\mu\text{g/ml}$
	AMA-1294	1.4	1.4	n.d.	n.t.	n.d.	$\mu\text{g/ml}$
Mean (21.5 mg/kg)	Carumonam	94.2	43.2	21.2	6.6	3.2	$\mu\text{g/ml}$
	AMA-1294	1.4	1.3	0.9	0.7	0.9	$\mu\text{g/ml}$
\pm S.D.	Carumonam	21.1	14.3	8.7		2.0	
	AMA-1294	0.4	0.6				

n.t.: not tested

n.d.: not detected

Table 20 Biliary excretions of carumonam and AMA-1294

		Cross-over, 1,000 mg i.v. HPLC						
		1	2	3	4	5	6	hrs.
T.K. (21.1 mg/kg)	Carumonam	2.0	0.9	0.7	0.5	0.3	0.2	$\mu\text{g/ml}$
	AMA-1294	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	$\mu\text{g/ml}$
M.F. (17.5 mg/kg)	Carumonam	8.6	10.2	5.8	3.4	2.2	1.2	$\mu\text{g/ml}$
	AMA-1294	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	$\mu\text{g/ml}$
K.T. (20.2 mg/kg)	Carumonam	0.7	11.6	17.0	12.1	7.1	4.8	$\mu\text{g/ml}$
	AMA-1294	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	$\mu\text{g/ml}$
S.N. (27.0 mg/kg)	Carumonam	2.7	11.1	5.9	2.2	1.4	0.7	$\mu\text{g/ml}$
	AMA-1294	n.d.	n.d.	1.0	1.2	0.8	0.6	$\mu\text{g/ml}$
Mean (21.5 mg/kg)	Carumonam	3.5	8.5	7.4	4.6	2.8	1.7	$\mu\text{g/ml}$
	AMA-1294	n.d.	n.d.	1.0	1.2	0.8	0.6	$\mu\text{g/ml}$
\pm S.D.	Carumonam	3.5	5.1	6.9	5.2	3.0	2.1	
	AMA-1294	n.d.	n.d.					

n.t.: not tested

n.d.: not detected

4) 薬動学的検討

上述の血清中濃度の成績を用い薬動学的パラメーターを求めた。

0.5g 静注群における bioassay の成績を用いた場合、 $K_{12}: 0.29$ (hr^{-1}) $K_{21}: 0.75$ (hr^{-1}), $Kel: 0.74$ (hr^{-1}), $T_{1/2}(\beta): 1.56$ (hr), $Vd: 16.09$ (L) および $AUC: 77.11$ ($\text{hr} \cdot \mu\text{g/ml}$) の成績であった (Table 23)。

HPLC の成績を用いた場合、 $K_{12}: 0.94$ (hr^{-1}), $K_{21}: 1.49$ (hr^{-1}), $Kel: 0.86$ (hr^{-1}), $T_{1/2}(\beta): 1.38$ (hr), $Vd: 15.48$ (L) および $AUC: 70.94$ ($\text{hr} \cdot \mu\text{g/ml}$) の成績であった。(Table 24)。

1.0g 静注群における bioassay の成績を用いた場合、 $K_{12}: 0.40$ (hr^{-1}), $K_{21}: 0.78$ (hr^{-1}), $Kel: 0.76$ (hr^{-1}), $T_{1/2}(\beta): 1.64$ (hr), $Vd: 16.43$ (L) および $AUC: 158.48$ ($\text{hr} \cdot \mu\text{g/ml}$) の成績であった

Table 21 Serum levels of aztreonam and SQ-26992

Cross-over, 1,000 mg i.v. HPLC

		1/4	1	2	4	6	hrs.
T.K. (21.1 mg/kg)	Aztreonam	104.5	47.1	26.9	13.5	6.2	$\mu\text{g/ml}$
	SQ-26992	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	$\mu\text{g/ml}$
M.F. (17.5 mg/kg)	Aztreonam	141.7	81.0	50.5	21.6	10.4	$\mu\text{g/ml}$
	SQ-26992	1.0	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	$\mu\text{g/ml}$
K.T. (20.2 mg/kg)	Aztreonam	201.0	108.3	83.8	n.t.	18.8	$\mu\text{g/ml}$
	SQ-26992	n.d.	1.2	2.0	n.t.	1.9	$\mu\text{g/ml}$
S.N. (27.0 mg/kg)	Aztreonam	179.1	77.6	41.6	n.t.	3.7	$\mu\text{g/ml}$
	SQ-26992	n.d.	1.6	n.d.	n.t.	n.d.	$\mu\text{g/ml}$
Mean (21.5 mg/kg)	Aztreonam	156.6	78.5	50.7	17.6	9.8	$\mu\text{g/ml}$
	SQ-26992	1.0	1.4	2.0	n.d.	1.9	$\mu\text{g/ml}$
\pm S.D.	Aztreonam	42.5	25.0	24.1		6.6	$\mu\text{g/ml}$
	SQ-26992				n.d.		$\mu\text{g/ml}$

n.t.: not tested

n.d.: not detected

Table 22 Biliary excretions of aztreonam and SQ-26992

Cross-over, 1,000 mg i.v. HPLC

		1	2	3	4	5	6	hrs.
T.K. (21.1 mg/kg)	Aztreonam	5.5	3.7	1.0	0.6	0.3	0.3	$\mu\text{g/ml}$
	SQ-26992	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	$\mu\text{g/ml}$
M.F. (17.5 mg/kg)	Aztreonam	9.4	33.4	41.0	39.0	34.2	25.6	$\mu\text{g/ml}$
	SQ-26992	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	$\mu\text{g/ml}$
K.T. (20.2 mg/kg)	Aztreonam	n.d.	n.t.	30.5	33.1	59.5	56.7	$\mu\text{g/ml}$
	SQ-26992	n.d.	n.t.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	$\mu\text{g/ml}$
S.N. (27.0 mg/kg)	Aztreonam	n.d.	5.8	43.9	44.1	34.4	23.8	$\mu\text{g/ml}$
	SQ-26992	n.d.	n.d.	1.8	1.8	1.9	1.7	$\mu\text{g/ml}$
Mean (21.5 mg/kg)	Aztreonam	3.7	14.3	29.1	29.2	32.1	26.6	$\mu\text{g/ml}$
	SQ-26992	n.d.	n.d.	1.8	1.8	1.9	1.7	$\mu\text{g/ml}$
\pm S.D.	Aztreonam	4.6	16.6	19.6	19.6	24.3	23.1	
	SQ-26992	n.d.	n.d.					

n.t.: not tested

n.d.: not detected

(Table 25)。

HPLCの成績を用いた場合、 K_{12} : 0.80 (hr^{-1}), K_{21} : 1.16 (hr^{-1}), K_{el} : 0.94 (hr^{-1}), $T_{1/2}(\beta)$: 1.42 (hr), V_d : 14.52 (L) および AUC : 155.20 ($\text{hr} \cdot \mu\text{g/ml}$) の成績であった (Table 26)。

5) 生体内代謝

CRMN 0.5 g one shot 静注群における CRMN の

代謝産物である AMA-1294 の尿中濃度は、投与後 30 分で平均 35.0 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を示し、投与後 10 時間までの平均尿中回収率は 3.99% であった (Table 12, Fig. 10)。

CRMN 1.0 g one shot 静注時の AMA-1294 の血清中濃度は投与後、5 分で平均 3.9 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を示し、投与 4 時間後には検出限界以下の濃度であつ

Fig. 16 Serum levels of carumonam and aztreonam

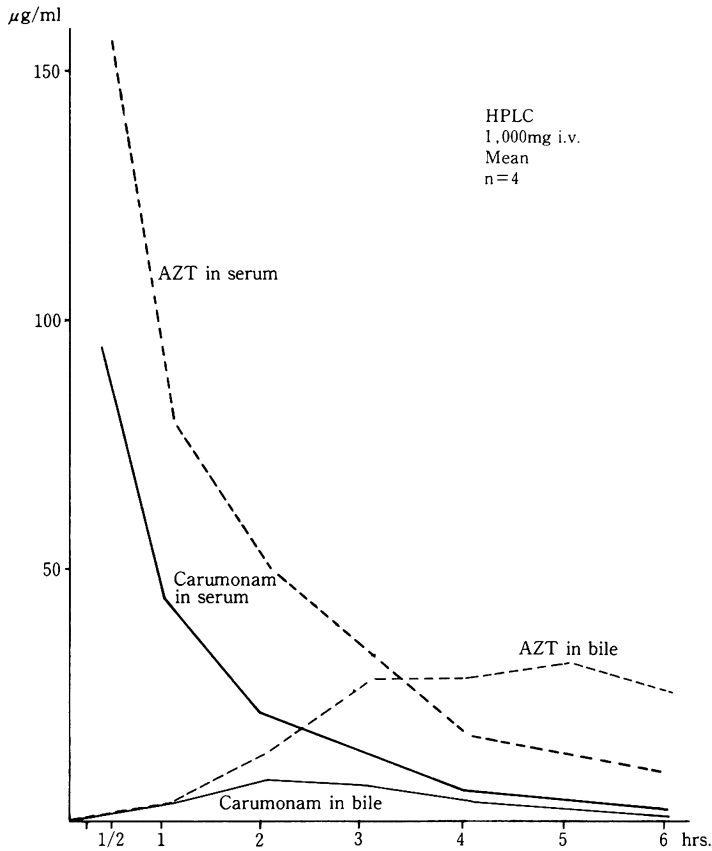


Table 23 Pharmacokinetic parameters of carumonam

500 mg i.v. Bioassay

	K_{12} (hr^{-1})	K_{21} (hr^{-1})	K_{el} (hr^{-1})	$T_{1/2}$ (hr)	Vd (L)	AUC ($\text{hr} \cdot \mu\text{g}/\text{ml}$)
A (5.5mg/kg)	0.44	0.95	0.70	1.62	18.68	68.65
B (6.0mg/kg)	0.89	1.32	0.92	1.39	15.81	69.80
C (9.4mg/kg)	0.19	0.62	0.75	1.59	14.81	85.03
D (7.5mg/kg)	0.19	0.54	0.65	1.87	16.98	87.41
E (6.0mg/kg)	0.09	0.43	0.77	1.76	19.40	72.31
Mean (6.9mg/kg)	0.29	0.75	0.74	1.56	16.09	77.11

Table 24 Pharmacokinetic parameters of carumonam

500 mg i.v. HPLC

	K_{12} (hr ⁻¹)	K_{21} (hr ⁻¹)	K_{el} (hr ⁻¹)	$T_{1/2}$ (hr)	Vd (L)	AUC (hr·μg/ml)
A (5.5mg/kg)	2.26	3.02	0.93	1.28	15.78	64.16
B (6.0mg/kg)	2.02	2.26	0.82	1.60	19.66	64.77
C (9.4mg/kg)	0.91	1.44	0.93	1.30	16.16	64.19
D (7.5mg/kg)	0.18	0.38	0.84	2.20	22.43	78.07
E (6.0mg/kg)	1.30	1.83	0.99	1.26	12.95	77.49
Mean (6.9mg/kg)	0.94	1.49	0.86	1.38	15.48	70.94

Table 25 Pharmacokinetic parameters of carumonam

1,000 mg i.v. Bioassay

	K_{12} (hr ⁻¹)	K_{21} (hr ⁻¹)	K_{el} (hr ⁻¹)	$T_{1/2}$ (hr)	Vd (L)	AUC (hr·μg/ml)
A (11.1mg/kg)	0.84	1.20	0.91	1.46	14.97	154.59
B (11.8mg/kg)	0.97	1.65	0.84	1.36	14.64	147.29
C (18.9mg/kg)	0.42	0.75	0.89	1.55	15.67	157.40
D (17.2mg/kg)	0.46	1.21	0.70	1.44	12.31	186.16
E (17.2mg/kg)	1.52	2.77	0.91	1.17	12.80	144.84
Mean (15.2mg/kg)	0.63	1.16	0.82	1.45	14.43	159.12

た (Table 14, Fig. 11)。一方尿中における AMA-1294 の濃度は投与後 30 分で平均 57.4 μg/ml であった。投与後 10 時間までの平均尿中回収率は 3.27 % であった (Table 17, Fig. 13)。

4. 臨床成績

外科感染症 35 例に本剤を使用した。1 回投与量は 1.0 g 30 例, 2.0 g 5 例である。投与方法は one shot 静注 13 例, 点滴静注 22 例である。溶解液としては, 生理食塩水 20 ml に溶解し, 3~5 分かけて静注, あ

るいは生理食塩水 100 ml に溶解し約 30 分~1 時間かけて点滴静注するか, または乳酸リンゲル液 500 ml に溶解し, 約 1 時間かけて点滴静注した。投与日数は最短 3 日より最長 14 日, 平均 8.32 日であった。総投与量は最少 4.0 g より 56.0 g まで, 平均 18.9 g であった。

起炎菌は外科感染症例 35 例中 31 例に菌検索を行い 29 例に菌を検出した。単独感染は *S. aureus* 3 例, *Enterococcus faecalis* 3 例, *Enterococcus faecium*

Table 26 Pharmacokinetic parameters of carumonam

1,000 mg i.v. HPLC

	K_{12} (hr ⁻¹)	K_{21} (hr ⁻¹)	K_{el} (hr ⁻¹)	$T_{1/2}$ (hr)	Vd (L)	AUC (hr·μg/ml)
A (11.1mg/kg)	0.84	1.28	0.89	1.42	14.90	151.06
B (11.8mg/kg)	0.90	0.98	0.90	1.61	19.23	132.60
C (18.9mg/kg)	1.35	1.90	0.95	1.29	12.22	168.00
D (17.2mg/kg)	0.21	0.57	0.74	1.72	13.80	197.57
E (17.2mg/kg)	1.54	1.92	1.28	1.06	12.20	138.62
Mean (15.2mg/kg)	0.80	1.16	0.94	1.42	14.52	155.20

1例, *E. coli* 1例, *Klebsiella* sp. 3例, *Enterobacter agglomerans* 1例, *P. aeruginosa* 2例, *Pseudomonas* sp. 1例, *B. fragilis* 3例, *Bacteroides ovatus* 1例の19例であり, 混合感染は *E. coli*, *P. aeruginosa* と *Bacteroides* sp. 1例, *E. coli* と *E. faecalis* 1例, *Streptococcus agalactiae* と *K. pneumoniae* 1例, *Staphylococcus cohnii* と *Alcaligenes faecalis* 1例, *S. cohnii*, *E. coli* と *B. fragilis* 1例, *S. aureus*, *E. faecalis* と *Staphylococcus haemolyticus* 1例, *E. faecalis*, *E. coli* と *Bacteroides thetaiotamicron* 1例, *E. faecalis*, *P. mirabilis* と *C. freundii* 1例, *E. coli*, *B. fragilis*, *E. faecalis* と *Salmonella millesi* 1例, *A. faecalis*, *Alcaligenes xylosoxydans* と *Pseudomonas putida* 1例の計10例である。その結果, 外科感染症35例中著効1例, 有効29例, やや有効4例, 無効1例で, その有効率は35例中有効以上30例あり85.7%であった (Table 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35)。

5. 副作用

本剤による副作用と考えられる自他覚的症状および臨床検査値の異常は認められなかった (Table 36)。

III. 考 察

CRMNの抗菌スペクトルは, AZTと同様に, グラム陰性菌に対して幅広い抗菌力を有するが, 一方

グラム陽性菌に対しては適応がない。グラム陰性菌に対する抗菌力はAZTとほぼ同程度であり, *C. freundii*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *S. marcescens*, *Proteus* group に対しては従来の第3世代セフェム系薬剤に比較して優れた抗菌力を示す。*P. aeruginosa* に対してはCPZより優れCFS, AZTとほぼ同程度である。

外科病巣由来 *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae*, *C. freundii*, *P. aeruginosa* に対する抗菌力を主としてAZT⁴⁻⁸⁾と, またCAZ⁹⁾, CPZ¹⁰⁾, CZX, LMOX, CFS¹¹⁾とも比較検討した結果, MICは *E. coli* では, 12.5μg/ml以下に, *K. pneumoniae* では6.25μg/ml以下に, *E. cloacae* では0.05~>100μg/mlに幅広く分布し, *C. freundii* では12.5μg/ml以下に, *P. aeruginosa* では0.8~25μg/mlに分布した。この抗菌力は, *E. coli* に対してはAZTより劣るものの, 他の菌ではAZTとほぼ同程度の抗菌力を示した。

他のセフェム剤に比較し, 優れた抗菌力を示した菌種は, *K. pneumoniae*, *C. freundii*であり, 抗菌力が劣った菌種は *E. cloacae*であった。*P. aeruginosa* に対してはCAZ, CFSより劣るが, CPZより強い抗菌力を示した。

吸収・排泄に関しては, CRMN 0.5g one shot 静注時の成績では静注5分後の血清中濃度がbioassayで平均54.8μg/ml, HPLCで平均53.5μg/mlであ

Table 27-1 Clinical responses of carumonam

No.	Name	Sex	Age	Disease	Dosis/Day	Duration (days)	Total (g)	Organism		Adj. therapy	Bacteriological efficacy	Clinical efficacy	Side effect
								Before	After				
1	K. R.	M	58	Postoperative peritonitis (Pancreatic cancer)	1g × 2 i.v.d.	9	18	<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i>	Pancreatoduodenectomy	Persisted	Effective	None
2	T. N.	F	70	Diffuse peritonitis (Rectal perforation)	1g × 2 i.v.d.	7	14	<i>S. colnei</i> <i>E. coli</i> <i>B. fragilis</i>	<i>E. avium</i> <i>E. coli</i> <i>B. fragilis</i> <i>C. perfringens</i>	Drainage	Persisted	Effective	None
3	M. T.	M	23	Diffuse peritonitis (Intrapelvic abscess)	2g × 2 i.v.d.	7	28	<i>E. coli</i>	<i>E. coli</i> <i>B. fragilis</i>	Appendectomy Drainage	Persisted	Effective	None
4	S. T.	M	50	Diffuse peritonitis	2g × 2 i.v.d.	10	40	<i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>B. fragilis</i> <i>Bacteroides</i> sp.	<i>P. aeruginosa</i>	Drainage	Persisted	Failure	None
5	H. O.	M	44	Perforative peritonitis (Appendicitis)	1g × 2 i.v.d.	10	20	N.T.	N.T.	Drainage	Unknown	Effective	None
6	K. K.	M	56	Intraabdominal abscess Postoperative wound infection (Perforated appendicitis)	2g × 2 i.v.d.	8	32	<i>P. aeruginosa</i>	(-)	Appendectomy Drainage	Eradicated	Effective	None
7	Y. M.	F	86	Intrapelvic abscess	1g × 2 i.v.d.	7	14	<i>E. faecalis</i> <i>E. coli</i> <i>B. thetaiotaomicron</i>	(-)	—	Eradicated	Excellent	None
8	H. K.	F	56	Cholecystitis (Cholelithiasis)	1g × 2 i.v.d.	12	23	N.T.	N.T.	None	Unknown	Effective	None
9	T. I.	F	57	Cholecystitis (Cholelithiasis)	1g × 1 ↓ 1g × 2 i.v.d.	5 ↓ 5	5 ↓ 10	N.T.	(-)	Cholecystectomy	Unknown	Effective	None
10	S. N.	M	49	Cholecystitis (Cholelithiasis)	2g × 2 i.v.d.	14	56	N.T.	N.T.	None	Unknown	Effective	None
11	T. E.	M	43	Periproctal abscess	1g × 2 i.v.d.	5	10	<i>S. aureus</i>	(-)	Incision	Eradicated	Effective	None
12	T. I.	M	42	Periproctal abscess	1g × 2 i.v.d.	5	10	<i>S. agalactiae</i> <i>K. pneumoniae</i>	(-)	Incision	Eradicated	Effective	None

Table 27-2 Clinical responses of carumonam

No.	Name	Sex	Age	Disease	Dosis/Day	Duration (days)	Total (g)	Organism		Adj. therapy	Bacteriological efficacy	Clinical efficacy	Side effect
								Before	After				
13	A. K.	M	34	Periproctal abscess	1g × 2 ↓ 1g × 1 i.v.d.	1 ↓ 2	2 ↓ 2	<i>K. pneumoniae</i>	(-)	Incision	Eradicated	Effective	None
14	T. I.	F	54	Phlegmon (D.M.)	1g × 2 i.v.d.	10	20	<i>S. aureus</i> <i>E. faecalis</i> <i>S. haemolyticus</i>	(-)	None	Eradicated	Effective	None
15	S. O.	F	68	Postoperative wound infection	2g × 2 i.v.	10	40	No growth	<i>E. faecium</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. hominis</i>	—	Unknown	Effective	None
16	T. K.	M	59	Postoperative wound infection	1g × 2 i.v.	7	14	<i>P. aeruginosa</i>	(-)	—	Persisted	Fair	None
17	S. S.	M	40	Postoperative wound infection	1g × 2 i.v.d.	7	14	<i>B. fragilis</i>	(-)	Ileocecal resection	Eradicated	Effective	None
18	I. Y.	M	47	Postoperative wound infection	1g × 2 i.v.d.	7	14	<i>E. faecium</i>	<i>S. aureus</i>	Incision Drainage	Replaced	Effective	None
19	H. T.	F	42	Postoperative wound infection	1g × 2 i.v.d.	7	14	<i>E. agglomerans</i>	(-)	—	Eradicated	Effective	None
20	Y. M.	F	86	Postoperative wound infection	1g × 2 i.v.d.	7	14	<i>E. faecalis</i> <i>E. coli</i>	(-)	Incision	Eradicated	Effective	None
21	H. K.	F	17	Postoperative wound infection	1g × 2 i.v.d.	7	14	<i>B. fragilis</i>	(-)	Incision	Eradicated	Effective	None
22	Y. I.	M	46	Postoperative wound infection	1g × 2 i.v.d.	7	14	<i>B. fragilis</i>	(-)	Incision	Eradicated	Effective	None
23	T. F.	F	68	Postoperative wound infection	1g × 2 i.v.d.	7	14	<i>E. faecalis</i>	(-)	—	Eradicated	Effective	None
24	N. S.	F	47	Postoperative wound infection	1g × 2 i.v.d.	7	14	<i>S. aureus</i>	(-)	—	Eradicated	Effective	None
25	S. T.	F	75	Postoperative wound infection	1g × 2 i.v.d.	11	22	<i>B. ovatus</i>	(-)	—	Eradicated	Effective	None
26	K. K.	M	44	Wound infection	1g × 2 i.v.	10	20	<i>A. faecalis</i> <i>A. xylosoxydans</i> <i>P. putida</i>	(-)	Skin graft	Eradicated	Effective	None

Table 27-3 Clinical responses of carumonam

No.	Name	Sex	Age	Disease	Dosis/Day	Duration (days)	Total (g)	Organism		Adj. therapy	Bacteriological efficacy	Clinical efficacy	Side effect
								Before	After				
27	T. O.	M	41	Wound infection	1g × 2 i.v.	13	26	<i>Klebsiella</i> sp.	<i>E. faecalis</i>	Debridement Stura	Replaced	Effective	None
28	Y. S.	M	40	Contused wound infection	1g × 2 i.v.	10	20	<i>Pseudomonas</i> sp.	<i>Acinetobacter</i> sp.	Debridement	Replaced	Fair	None
29	Y. S.	F	66	Decubitus infection	1g × 2 i.v.	13	26	<i>E. coli</i> <i>B. fragilis</i> <i>E. faecalis</i> <i>S. milleri</i>	<i>S. aureus</i> <i>S. milleri</i> <i>B. thetaioamicron</i>	—	Persisted	Fair	None
30	T. S.	M	53	Osteomyelitis	1g × 2 i.v.	5	10	<i>S. cohnii</i> <i>A. faecalis</i>	(—)	Incision Drainage	Eradicated	Fair	None
31	T. K.	M	82	Osteomyelitis	1g × 2 i.v.	5	10	No growth	No growth	—	Unknown	Effective	None
32	S. Y.	M	61	Cystitis	1g × 2 i.v.	7	14	<i>Klebsiella</i> sp.	N.T.	Indwelling catheter	Unknown	Effective	None
33	E. A.	M	85	Cystitis	1g × 2 i.v.	10	20	<i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i> <i>C. perfringens</i>	Indwelling catheter	Persisted	Effective	None
34	K. I.	M	85	Cystitis	1g × 2 i.v.	10	20	<i>E. faecalis</i> <i>P. mirabilis</i> <i>C. freundii</i>	<i>E. faecalis</i>	Indwelling catheter	Persisted	Effective	None
35	T. O.	M	83	Complicated cystitis	1g × 2 i.v.	8	15	<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecalis</i> <i>E. avium</i>	Indwelling catheter	Persisted	Effective	None

Table 28 Distribution of sex and age

Sex Age	Sex		Total
	Male	Female	
10 ~ 19	0	1	1
20 ~ 29	1	0	1
30 ~ 39	1	0	1
40 ~ 49	10	2	12
50 ~ 59	6	3	9
60 ~ 69	0	3	3
70 ~	4	4	8
Total	22	13	35

Mean 55.9 years

Table 29 Clinical efficacy of carumonam

Diagnosis	Total cases	Clinical efficacy				Effective rate
		Excellent	Effective	Fair	Poor	
Peritonitis	5		4		1	4/5 (80.0%)
Intraabdominal abscess	2	1	1			2/2 (100%)
Cholecystitis	3		3			3/3 (100%)
Periproctal abscess	3		3			3/3 (100%)
Phlegmon	1		1			1/1 (100%)
Postoperative wound infection	11		10	1		10/11 (90.9%)
Wound infection	4		2	2		2/4 (50.0%)
Osteomyelitis	2		1	1		1/2 (50.0%)
Cystitis	4		4			4/4 (100%)
Total	35	1	29	4	1	30/35 (85.7%)

Table 30 Causative organism of single infection

	Organism	Strain
Anaerobes	<i>B. fragilis</i>	3
	<i>B. ovatus</i>	1
	Subtotal	4
Aerobes	<i>E. coli</i>	1
	<i>K. pneumoniae</i>	1
	<i>Klebsiella</i> sp.	2
	<i>P. aeruginosa</i>	2
	<i>Pseudomonas</i> sp.	1
	<i>E. agglomerans</i>	1
	<i>S. aureus</i>	3
	<i>E. faecalis</i>	3
	<i>E. faecium</i>	1
Subtotal	15	
Total		19

Table 31 Causative organisms of mixed infections

	Organism	Strain
Anaerobes	<i>B. fragilis</i>	3
	<i>B. thetaiotaomicron</i>	1
	<i>Bacteroides</i> sp.	1
	Subtotal	5
Aerobes	<i>E. coli</i>	5
	<i>K. pneumoniae</i>	1
	<i>P. mirabilis</i>	1
	<i>P. aeruginosa</i>	1
	<i>P. putida</i>	1
	<i>A. faecalis</i>	2
	<i>A. xylosoxydans</i>	1
	<i>C. freundii</i>	1
	<i>S. aureus</i>	1
	<i>S. cohnii</i>	2
	<i>S. agalactiae</i>	1
	<i>S. haemolyticus</i>	1
	<i>S. milleri</i>	1
	<i>E. faecalis</i>	5
	Subtotal	24
Total		29

Table 32 Clinical efficacy of carumonam

	Organism	No. of strains	Clinical efficacy				Efficacy rate	
			Excellent	Effective	Fair	Failure		
Single infection	<i>B. fragilis</i>	3	3				3/3 (100 %)	
	<i>B. ovatus</i>	1	1				1/1 (100 %)	
	Subtotal	4	4				4/4 (100 %)	
	<i>E. coli</i>	1	1				1/1 (100 %)	
	<i>K. pneumoniae</i>	1	1				1/1 (100 %)	
	<i>Klebsiella</i> sp.	2	2				2/2 (100 %)	
	<i>P. aeruginosa</i>	2	1	1			1/2 (50.0%)	
	<i>Pseudomonas</i> sp.	1		1			0/1 (0 %)	
	<i>E. agglomerans</i>	1	1				1/1 (100 %)	
	<i>S. aureus</i>	3	3				3/3 (100 %)	
	<i>E. faecalis</i>	3	3				3/3 (100 %)	
	<i>E. faecium</i>	1	1				1/1 (100 %)	
	Subtotal	15	13 2				13/15 (86.7%)	
	Mixed infection	<i>S. cohnii</i> + <i>E. coli</i> + <i>B. fragilis</i>	1	1				1/1 (100 %)
		<i>E. coli</i> + <i>P. aeruginosa</i> + <i>B. fragilis</i> + <i>Bacteroides</i> sp.	1			1	0/1 (0 %)	
<i>E. faecalis</i> + <i>E. coli</i> + <i>B. thetaiotaomicron</i>		1	1				1/1 (100 %)	
<i>S. agalactiae</i> + <i>K. pneumoniae</i>		1	1				1/1 (100 %)	
<i>S. aureus</i> + <i>E. faecalis</i> + <i>S. haemolyticus</i>		1	1				1/1 (100 %)	
<i>E. faecalis</i> + <i>E. coli</i>		1	1				1/1 (100 %)	
<i>A. faecalis</i> + <i>P. putida</i> + <i>A. xyloxydans</i>		1	1				1/1 (100 %)	
<i>E. coli</i> + + <i>E. faecalis</i> + <i>B. fragilis</i> + <i>S. millerii</i>		1			1	0/1 (0 %)		
<i>S. cohnii</i> + <i>A. faecalis</i>		1			1	0/1 (0 %)		
<i>E. faecalis</i> + <i>P. mirabilis</i> + <i>C. freundii</i>		1	1				1/1 (100 %)	
Subtotal	10	1	6	2	1	7/10 (70.0%)		
Total	29	1	23	4	1	24/29 (82.8%)		

Table 33 Bacteriological efficacy of carumonam

Organism	No. of strains	Bacteriological efficacy				Rate of eradication*
		Eradicated	Replaced	Persisted	Unknown	
<i>B. fragilis</i>	3	3				3/3 (100 %)
<i>B. ovatus</i>	1	1				1/1 (100 %)
Subtotal	4	4				4/4 (100 %)
Single infection	<i>E. coli</i>	1		1		0/1 (0 %)
	<i>K. pneumoniae</i>	1	1			1/1 (100 %)
	<i>Klebsiella</i> sp.	2		1	1	1/1 (100 %)
	<i>P. aeruginosa</i>	2	1		1	1/2 (50.0%)
	<i>Pseudomonas</i> sp.	1		1		1/1 (100 %)
	<i>E. agglomerans</i>	1	1			1/1 (100 %)
	<i>S. aureus</i>	3	2		1	2/3 (66.7%)
	<i>E. faecalis</i>	3	1		2	1/3 (33.3%)
	<i>E. faecium</i>	1		1		1/1 (100 %)
	Subtotal	15	6	3	5	1
Mixed infection	<i>S. cohnii</i> + <i>E. coli</i> + <i>B. fragilis</i>	1		1		0/1 (0 %)
	<i>E. coli</i> + <i>P. aeruginosa</i> + <i>B. fragilis</i> + <i>Bacteroides</i> sp.	1		1		0/1 (0 %)
	<i>E. faecalis</i> + <i>E. coli</i> + <i>B. thetaiotaomicron</i>	1	1			1/1 (100 %)
	<i>S. agalactiae</i> + <i>K. pneumoniae</i>	1	1			1/1 (100 %)
	<i>S. aureus</i> + <i>E. faecalis</i> + <i>S. haemolyticus</i>	1	1			1/1 (100 %)
	<i>E. faecalis</i> + <i>E. coli</i>	1	1			1/1 (100 %)
	<i>A. faecalis</i> + <i>P. putida</i> + <i>A. xyloxydans</i>	1	1			1/1 (100 %)
	<i>E. coli</i> + <i>E. faecalis</i> + <i>B. fragilis</i> + <i>S. millerii</i>	1		1		0/1 (0 %)
	<i>S. cohnii</i> + <i>A. faecalis</i>	1	1			1/1 (100 %)
	<i>E. faecalis</i> + <i>P. mirabilis</i> + <i>C. freundii</i>	1		1		0/1 (0 %)
Subtotal	10	6		4		6/10(60.0%)
Total	29	16	3	9	1	19/28(67.9%)

*: Rate of eradication = $\frac{\text{Eradicated} + \text{Replaced}}{\text{Eradicated} + \text{Replaced} + \text{Persisted}} \times 100(\%)$

Table 34 Bacteriological efficacy of carumonam

Organism		No. of strains	Bacteriological efficacy		
			Eradicated	Persisted	Unknown
Anaerobes	<i>B. fragilis</i>	6	5 (83.3%)	1	
	<i>B. thetaiotaomicron</i>	1	1 (100 %)		
	<i>B. ovatas</i>	1	1 (100 %)		
	<i>Bacteroides</i> sp.	1	1 (100 %)		
	Subtotal	9	8 (88.9%)	1	
Aerobes	<i>E. coli</i>	6	4 (66.7%)	2	
	<i>K. pneumoniae</i>	2	2 (100 %)		
	<i>Klebsiella</i> sp.	2	1 (50.0%)		1
	<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100 %)		
	<i>P. aeruginosa</i>	3	1 (33.3%)	2	
	<i>P. putida</i>	1	1 (100 %)		
	<i>Pseudomonas</i> sp.	1	1 (100 %)		
	<i>E. agglomerans</i>	1	1 (100 %)		
	<i>A. faecalis</i>	2	2 (100 %)		
	<i>A. xylosoxydans</i>	1	1 (100 %)		
	<i>C. freundii</i>	1	1 (100 %)		
	<i>S. aureus</i>	4	3 (75.0%)	1	
	<i>S. cohnii</i>	2	2 (100 %)		
	<i>S. agalactiae</i>	1	1 (100 %)		
	<i>S. haemolyticus</i>	1	1 (100 %)		
	<i>S. milleri</i>	1		1	
	<i>E. faecalis</i>	8	5 (62.5%)	3	
	<i>E. faecium</i>	1	1 (100 %)		
	Subtotal	39	29 (76.3%)	9	1
	Total	48	37 (78.7%)	10	1

Table 35 Bacteria appearing after treatment

Organism		Strain
Anaerobes	<i>B. fragilis</i>	1 (8.3%)
	<i>B. thetaiotaomicron</i>	1 (8.3%)
	Subtotal	2 (16.7%)
Aerobes	<i>P. aeruginosa</i>	1 (8.3%)
	<i>Acinetobacter</i> sp.	1 (8.3%)
	<i>S. aureus</i>	3 (25.0%)
	<i>E. faecalis</i>	1 (8.3%)
	<i>E. avium</i>	2 (16.7%)
	<i>C. perfringens</i>	2 (16.7%)
	Subtotal	10 (83.3%)
Total	12 (100 %)	

Table 36-1 Laboratory findings before and after administration of carumonam

Case No.		RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\text{mm}^3$)	Neutro. (%)	Eosino. (%)	Baso. (%)	Lymph. (%)	Mono. (%)	Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT (IU)	GPT (IU)	ALP (IU)	ALP (KA)	T Bilirubin (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	Before	454	12.6	40.7	10,100	85.5	0	0	13	1.5	43.8	28	48	342		1.4	12.5	0.8
	After	416	11.4	37.6	7,000	76	0	1	21	2	39.6	22	36	266		1.2	8.3	0.7
2	Before	379	11.3	36.2	16,200	86.5	0.5	1.0	11.0	1	53.4	18	17	152		0.5	16.7	0.9
	After	378	10.4	35.4	5,700	60.0	2	0	37	1	22.7	18	15	136		0.3	13.9	0.8
3	Before	520	15.4	47.4	17,300						29.3	23	29	182		0.4	13.6	1.0
	After	510	14.6	47.7	15,400						51.1	10	10	141		0.6		
4	Before	480	14.6	45.0	14,800	90	0	1	10	0	16.0	20	10		4.5	0.65	21.0	1.0
	After	460	13.5	42.0	7,700	68	2	1	28	1	43.7	15	11					
5	Before	451	14.8	42.0	11,800	79	3	0	15	3		46	55		11.8	1.1	24.3	1.0
	After	431	14.0	39.6	6,300	48	6	4	40	2		28	60		6.0	0.4	10.1	1.1
6	Before	423	13.1	41.1	5,400	71	0	0	22	7	21.7	15	10	116		1.0	27.2	1.2
	After	448	13.5	44.4	5,600	79	0	2	15	4	24.0	20	33	125		0.5		
7	Before	348	10.2	32.7	11,200	67	7	0	26	0	37.7	9	4	186		0.5	9.0	0.7
	After	453	13.6	43.5	8,000	72	0	0	27	1	27.2	10	4	154		0.4	9.1	0.9
8	Before	387	12.2	35.2	13,700	89.5	0	0	8.5	2	23.4	69	49		8.8	1.8	10.7	0.9
	After	378	11.4	36.1	4,400	54	3	0	41	2	53.2	42	46		27.3	0.4	10.1	0.8
9	Before	380	12.0	37.5	6,800	59	5	0	31	5	21.8	10	11		4.5	0.7	10.3	0.8
	After	374	11.7	36.7	5,000	42	6	0	50	2		10	14		3.7	0.4	9.8	0.9
10	Before	513	17.1	51.5	21,000	81	1	0	14	4	15.1	36	34		4.9	4.8	8	0.8
	After	464	15.5	45.5	5,300	52	5	0	42	1	34.1	24	25		5.5			
11	Before	570	17.8	52.1	11,100	70	0	0	26	4	14.2	18	22		10.5		14	0.8
	After	535	16.9	49.1	7,200	51	0	0	49	0	16.8	33	54		7.9		19	1.0
12	Before	409	11.9	39.2	6,200	33	4	5	55	3	31.8	31	44		7.0		9.5	0.8
	After	384	11.0	34.0	7,500	46	11	1	40	2	46.4	19	19		6.2		9.8	0.8
13	Before	494	15.5	46.2	4,400	52	3	1	42	2	18.4	20	18		0.8			
	After																	
14	Before	335	10.4	31.0	4,500	56	2.5	1	38.5	2		14	14		9.9		12.5	1.1
	After	400	12.6	37.0	5,300	58	1	3	37	1		15	16		9.8		16.9	1.2
15	Before	395	12.9	38.5	7,400	71	0	0	25	4	21.9	32	18		5.0	0.7	5.0	0.6
	After	446	14.1	42.9	4,200	36	2	0	58	4	33.6	32	35		5.5	0.3	8.0	0.5
16	Before	484	13.8	42.6	4,400	48	3	1	48	0	18.2	33	40		10.0		16	0.8
	After	413	13.2	40.5	14,800	85	4	0	11	0	38.3	31	28		8.8		15	0.7
17	Before	495	14.4	43.7	13,600	75	0.5	0.5	22	2	53.8	58	90	386		0.5	19.7	0.8
	After	438	13.8	41.1	7,600						39.6	20	34	226		0.5	16.2	0.6
18	Before	471	14.7	45.3	21,200	81	0	0	13	6	42.5	22	19	129		0.8	26.9	1.5
	After	476	14.6	46.8	11,500	67	0	0	30	3		20	22	148		0.3	15.1	1.0

Table 36-2 Laboratory findings before and after administration of carumonam

Case No.		RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm ³)	Neutro. (%)	Eosino. (%)	Baso. (%)	Lymph. (%)	Mono. (%)	Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	GOT (IU)	GPT (IU)	ALP (IU)	ALP (KA)	T.Bilirubin (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
19	Before	421	12.7	37.8	9,300	73	2	1	21	3	47.4	31	116	141		0.4	9.4	0.6
	After	402	11.8	36.8	8,300	71	0	1	24	1	45.6	24	25	91		0.3	8.7	0.6
20	Before	368	14.5	36.0	12,000	79.5	1	0.5	15.5	3.5	31.0	14	7	154		0.8	14.1	1.0
	After	365	11.9	36.5	8,400	68	3	2	27	0	32.3	10	4	148		0.3	11.7	0.9
21	Before	414	12.4	37.4	10,100	58	2	2	38	0	30.3	19	20	102		0.4	15.3	0.9
	After	434	12.8	39.8	6,400						32.7	15	14	120		0.4	14.9	0.7
22	Before	401	12.2	36.8	12,900	74	0	0	23	2	58.7	26	38	154		0.4		
	After	416	12.2	37.5	7,400						32.5	22	20	178		0.3		
23	Before	370	10.9	33.5	12,500	78	2	0	17	3	32.5	24	19				14.7	0.5
	After	352	10.0	31.2	15,400	57	4	1	33	5	33.2	20	10				9.0	0.7
24	Before	450	12.7	40.8	6,100						45.6	38	43	87		0.6	10.7	0.6
	After	445	12.9	41.7	3,700	66	0	2	32	0	26.6	17	14	54		0.5	4.6	0.4
25	Before	321	9.0	28.3	20,900	85.5	0	0.5	2.5	1.5	35.6	31	16		8.4		13.2	0.7
	After	299	8.3	26.6	13,100	89.5	0	0	9	1.5	29.6	26	16		7.4		15.9	0.7
26	Before	442	14.7	40.9	8,300	61	3	0	36	0	31.4	32	69		4.6		14	1.0
	After	451	14.9	42.5	6,900	70	0	0	24	6	31.3	22	30		4.0		14	0.9
27	Before	378	13.0	37.2	8,400	84	1	0	13	2	19.8	72	94		7.5		21	0.9
	After	432	14.4	42.5	3,400	56	0	0	42	2	40.2	31	38		5.7		15	0.9
28	Before	427	14.6	41.3	4,400	43	7	2	48	0	21.8	29	34		4.8		10	0.8
	After	442	14.9	41.9	4,300	68	7	0	24	1	16.1	24	18		5.0		12	0.8
29	Before	342	10.9	34.6	10,300	79	0	0	20	1	31.2	21	21		4.9		14	
	After	364	11.6	36.4	6,500	76	0	0	20	0	55.5	17	12		5.3		7	0.4
30	Before	441	12.1	36.7	7,000	86	2	0	9	3	34.1	23	12		11.1		8	0.7
	After	471	13.1	39.2	9,000	85	2	0	12	1	44.2	24	11		11.6		9	0.7
31	Before	406	13.5	40.4	5,200	75	2	0	23	0	22.2	27	25		4.4		24	1.2
	After	404	13.1	40.2	4,200	56	0	0	40	4	21.3	25	22		4.1		24	1.2
32	Before	224	7.4	20.9	14,300	92	0	0	8	0	9.2	18	8		5.7		58	6.0
	After	288	9.3	27.3	8,300	80	0	0	19	1	26.3	21	5		6.3		96	5.0
33	Before	375	11.7	34.5	7,700	80	0	0	20	0	22.4	46	16		3.6		10	1.0
	After	350	10.7	32.2	5,700	71	3	0	25	1	43.6	19	17		4.8		5	0.9
34	Before	498	15.6	47.0	5,300	70	2	0	28	0	18.9	28	38		8.1		23	1.0
	After	502	15.7	47.1	4,600	64	2	1	33	0	28.7	21	22		7.8		15	0.8
35	Before	411	13.6	40.0	6,700	57	2	0	39	2	27.1	14	7		6.4		14	1.1
	After	378	12.3	38.3	5,300	65	0	1	34	0	23.4	13	5		6.0		14	1.0

り、1.0g one shot 静注時の成績では、bioassay で平均 118.4 μ g/ml, HPLC で平均 125.6 μ g/ml であり、投与量に比例した血清中濃度が得られた。尿中への移行は投与後 10 時間までに、0.5g 静注群では bioassay で平均 72.1%, HPLC で平均 77.7% の回収率であり、1.0g 静注群でも bioassay で平均 74.0%, HPLC で平均 81.0% の回収率であり、腎移行型の薬剤と考えられた。代謝産物として、開環体が血清中、尿中および胆汁中に検出され、血清中、胆汁中の代謝産物に関しては我々が初めて検出した。

6 例で測定した CRMN 1.0 g one shot 静注後の胆汁中濃度は投与 1 時間後平均 10.1 μ g/ml (bioassay), 2 時間後 9.1 μ g/ml (bioassay) であった、一方胆道感染症の胆汁中から分離される頻度の高い菌種は *E. coli* および *K. pneumoniae* であることから、今回検討した *E. coli* および *K. pneumoniae* に対する MIC から考えると、CRMN の胆汁中濃度は *E. coli* に対しては約 90% の菌株を阻止しうる濃度であり、*K. pneumoniae* に対しては 100% 阻止しうる濃度である。したがって CRMN 1.0g 静注または 2.0g 静注により、胆道感染症に対しても有効治療薬と考えられる。

血清中濃度、胆汁中濃度を AZT と cross-over 法により比較した結果、血清中濃度は AZT の約 1/2 程度であり、AZT より血中からの消失速度が速いことが示唆された。一方胆汁中濃度は CRMN のピーク値が投与後 2 時間で平均 8.5 μ g/ml であるのに対し、AZT のピーク値は投与後 5 時間で平均 32.1 μ g/ml であり、ピーク値の比較では CRMN は AZT の約 1/4 程度であるが、各時点の AZT/CRMN 濃度比は 2 時間で 1.7, 3 時間で 3.9, 4 時間で 6.3, 5 時間で 11.5, 6 時間で 15.6 と時間経過とともに差がひらいていく事実より CRMN は AZT に比べ胆汁への移行速度および胆汁からの排泄速度が速いことが示唆された。

臨床成績は、1 回 1.0g~2.0g 1 日 2 回静注または点滴静注投与で、総合有効率 85.7% (30/35 例) と高い有効率を示し、投与量は 1 回 1.0g~2.0g で充分と考えられる。副作用に関しては、CRMN によると思われる副作用は全くなく、先に検討した AZT では GOT, GPT の上昇が 13.0% (3/23 例) にみられたことから考えると⁴⁾、CRMN の胆汁移行が AZT に比べ低いことが反映している可能性も考え

られる。

以上 CRMN はグラム陰性桿菌による感染症に対しては第一選択剤になりうると考えられる。

文 献

- 1) 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 β -lactam antibiotics. *Antimicrob. Agents Chemother.* 27: 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) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法 (1968 年制定, 1974 年改訂). *Chemotherapy* 23: 1~2, 1975
- 4) 中山一誠, 秋枝洋三, 川村弘志, 川口 広, 山地恵美子: 新 monobactam 系抗生物質 Aztreonam (SQ26, 776) の抗菌力, 吸収, 排泄, 代謝, 臓器移行性および外科臨床応用について. *Chemotherapy* 33 (S-1): 589~610, 1985
- 5) SYKES, R. B.; D. P. BONNER, K. BUSH & N.H. GEOARGOPAPADAKOU: Aztreonam (SQ 26, 776), a synthetic monobactam specifically active against aerobic gram-negative bacteria. *Antimicrob. Agents Chemother.* 21: 85~92, 1982
- 6) FAINTAIN, V.; S. WEAVER & G. P. BODEY: Comparative *in vitro* study of SQ 26, 776. *Antimicrob. Agents Chemother.* 21: 294~298, 1982
- 7) GEOARGOPAPADAKOU, N. H.; S. A. SMITH & R. B. SYKES: Mode of action of aztreonam. *Antimicrob. Agents Chemother.* 21: 950~956, 1982
- 8) SWABB, E. A.; A. A. SUGERMAN, T. B. PLATT, F. G. PILKEWICS & M. FRANTZ: Single-dose pharmacokinetics of the monobactam aztreonam (SQ26, 776) in healthy subjects. *Antimicrob. Agents Chemother.* 21: 994~999, 1982
- 9) 中山一誠, 秋枝洋三, 川村弘志, 川口 広, 石山俊次: 新セファロsporin 系抗生物質 Ceftazidime (SN401) の抗菌力, 吸収, 排泄, 代謝, 臓器移行性および外科臨床応用について. *Chemotherapy* 31 (S-3): 652~672, 1983
- 10) 中山一誠, 秋枝洋三, 水足裕子, 坂尾啓子, 西本章子, 川口 広, 石山俊次: 新半合成セファロsporin 系抗生物質 Cefoperazone (T-1551) の抗菌力, 吸収, 排泄, 代謝, 臓器移行性および外科臨床応用について. *Chemotherapy* 28 (S-6): 595~608, 1980
- 11) 中山一誠, 岩井重富, 鷹取睦美, 大橋 満, 村田郁夫, 秋枝洋三, 水足裕子, 石山俊次: 新セファロsporin 系抗生物質 Cefsulodin (SCE-129) の抗菌力, 吸収, 排泄, 代謝, 臓器移行性および臨床応用. *Chemotherapy* 27 (S-2): 240~252, 1979

A NEW MONOBACTAM ANTIBIOTIC: CARUMONAM
ANTIBACTERIAL ACTIVITY, ABSORPTION,
EXCRETION, METABOLISM, AND ITS CLINICAL
APPLICATION IN SURGERY

ISSEI NAKAYAMA

Third Department of Surgery, Nihon University, School of Medicine, Tokyo

EMIKO YAMAJI, HIROSHI KAWAMURA and HIROSHI KAWAGUCHI

Microbiological Section, Center for Health Science Centre, Nihon University School of Medicine, Tokyo

YOZO AKIEDA

Department of Surgery, Akieda Hospital, Tokyo

TETSUYA WATANABE

Department of Surgery, Itabashi Chuo Hospital, Tokyo

TOSHIAKI SUZUKI

Department of Surgery, Kanamecho Hospital, Tokyo

KANJI ITOKAWA

Department of Surgery, Seya Chuo Hospital, Yokohama

We performed basic and clinical studies of carumonam.

Carumonam proved to have an antibacterial spectrum similar to that of aztreonam.

The MIC's of carumonam against clinical isolates were widely distributed: $\leq 12.5 \mu\text{g/ml}$ for *Escherichia coli*, $\leq 6.25 \mu\text{g/ml}$ for *Klebsiella pneumoniae*, $0.05 \sim > 100 \mu\text{g/ml}$ for *Enterobacter cloacae*, $\leq 12.5 \mu\text{g/ml}$ for *Citrobacter freundii*, and $0.8 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ for *Pseudomonas aeruginosa*. Its antibacterial activity against *E. coli* was slightly inferior to that of aztreonam but comparable against other species.

Five healthy adults were injected i.v. with 0.5 or 1.0 g of carumonam, and serum and urine samples were determined by both bioassay and HPLC. The mean serum concentration after administration of 0.5 g was $54.8 \mu\text{g/ml}$ by bioassay and $53.5 \mu\text{g/ml}$ by HPLC at 5 min, and 0.4 and $0.4 \mu\text{g/ml}$ at 10 h respectively. The mean recovery rate of carumonam from urine within 10 h was 72.1% by bioassay and 77.7% by HPLC, and of metabolites was 4.0%.

The mean serum concentration after administration of 1.0 g was $118.4 \mu\text{g/ml}$ by bioassay and $125.6 \mu\text{g/ml}$ by HPLC at 5 min, and 1.4 and $0.7 \mu\text{g/ml}$ at 10 h, respectively.

The half-life ($T_{1/2}$) in serum was c. 1.5 h. The serum concentration of carumonam thus proved to be dose-dependent. The mean recovery rate from urine within 10 h was 74.0% by bioassay and 81.0% HPLC, and of metabolites was 3.3%.

Six postoperative cholecystectomized patients were injected i.v. with 1.0 g, and bile samples were determined by bioassay. The mean biliary concentration was $10.1 \mu\text{g/ml}$ at 1 h, and $0.7 \mu\text{g/ml}$ at 6 h. When the patients were administered 1.0 g of carumonam or 1.0 g of aztreonam by single-shot i.v. administration in a cross-over study, the serum concentration of carumonam was c. 50% that of aztreonam.

Biliary concentration of carumonam reached a peak at 2 h, and that of aztreonam at 5 h. The mean peak concentration of carumonam was c. 25% of the latter.

Thirty-five patients with surgical infections were treated with carumonam. Response was excellent in 1, good in 29, fair in 4 and poor in 1 patient, the overall efficacy rate being 85.7% (i.e., in 30/35 response was good or excellent).

No adverse reactions were observed.