

## Carumonam の泌尿器科学領域における基礎的、臨床的検討

岡田敬司・中島 登・川嶋敏文・宮北英司  
 谷川克巳・長田恵弘・勝岡洋治・木下英親  
 松下一男・河村信夫・大越正秋  
 東海大学医学部泌尿器科学教室

森口隆一郎  
 練馬総合病院泌尿器科

Carumonam は単環性  $\beta$ -lactam 系の新しい抗生物質で、ほとんどのグラム陰性桿菌に強い抗菌力を示すが、グラム陽性球菌には弱いことが特徴である。

今回本剤を使用する機会をえたので、基礎的検討として4名の健康成人男子志願者に本剤と cefoperazone (CPZ) をクロスオーバー法で 1g 1 時間点滴静注投与し、8 時間までの血中濃度推移と尿中回収率を bioassay と HPLC 法によって測定し、比較検討した。

臨床的検討としては主として慢性複雑性尿路感染症患者に本剤を 1g 1 日 2 回点滴静注で投与し、本剤の有効性、有用性および安全性について検討した。

その結果吸収・排泄試験では、bioassay と HPLC による測定値でそれほど大きな差はなく、本剤の最高血中濃度は(以下 bioassay の結果) 70.3  $\mu\text{g/ml}$ 、CPZ では 141  $\mu\text{g/ml}$  で、血中半減時間は本剤で 1.23 時間、CPZ で 1.90 時間であった。

尿中回収率は 8 時間までで本剤 83.0%、CPZ 20.7%であった。

臨床的検討では慢性複雑性尿路感染症 14 例中 UTI 薬効評価基準に適合する 12 例では著効 7、有効 3、無効 2 で 83% の有効率であった。有効率が高かったのは複数菌による感染症がなかったことが大きな要因と考えられる。一方細菌学的効果は *Pseudomonas aeruginosa* 5 株のうち 2 株が存続したが、12 株中 10 株 83% が除菌された。

その他急性単純性膀胱炎 2 例に著効、急性前立腺炎 2 例と急性副睾丸炎 1 例にはいずれも有効と判定された。本剤による副作用はなく、臨床検査値の変動で 1 例に末梢白血球数の減少が認められたが、継続投与可能であった。

以上のことから本剤は尿路感染症治療に対して、対象を選べば有用な薬剤と考えられた。

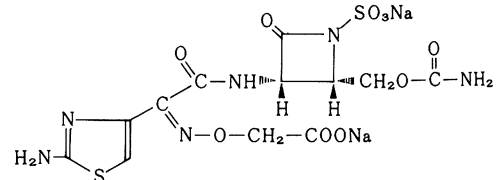
## はじめに

Carumonam は単環性  $\beta$ -lactam 抗生物質 sulfazecin<sup>1,2)</sup> から得られた注射用製剤である。

化学構造式は Fig. 1 に示す通りで、分子量 510.37 で水に溶けやすく、単環性  $\beta$ -lactam 抗生物質の aztreonam (AZT) とともに monobactam 系と呼ばれる。本剤も AZT と同様、*Pseudomonas aeruginosa* を含むグラム陰性桿菌に強い抗菌力を示し、 $\beta$ -lactamase に極めて安定であるがグラム陽性球菌にはほとんど抗菌力を示さない<sup>3)</sup>。

本剤を使用する機会を得たので、基礎的検討として健康成人男子 4 名に本剤と cefoperazon (CPZ) を 1 時間

Fig. 1 Chemical structure of CRMN



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

で点滴静注し、吸収・排泄試験を行った。また臨床的検討として、慢性複雑性尿路感染症 14 例、急性副睾丸炎 1 例、急性前立腺炎 2 例、急性単純性膀胱炎 2 例に本剤を主として 5 日間投与し、本剤の有効性、安全性および有用性について検討した。

Table 1-1 Clinical summary of CRMN

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Catheter	UTI group	Treatment			Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation		Side effect	Remarks
						Dose (g/day)	Route	Duration (day)		Species	Count	MIC	UTI	Dr.		
1	62	♀	C. C. P.	-	G-3	1 × 2	d. i.	8	#	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>		Moderate	Good	—	
			Ureteral calculus													
2	60	♂	C. C. P.	+	G-1	1 × 2	d. i.	5	±	<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>4</sup>	12.5	Poor	Poor	—	
			Bladder tumor													
3	54	♂	C. C. P.	-	G-3	0.5 × 2	i. v.	5	±	<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>7</sup>		Excellent	Excellent	—	
			Renal stone													
4	73	♂	C. C. C.	-	G-4	0.5 × 2	d. i.	5	#	<i>E. faecalis</i>	10 <sup>5</sup>		Moderate	Excellent	—	
			B. P. H.													
5	53	♂	C. C. C.	+	G-1	1 × 2	d. i.	6	#	<i>S. marcescens</i>	10 <sup>5</sup>	6.25	Moderate	Good	—	
			Rectum cancer													
6	77	♂	C. C. C.	-	G-4	1 × 2	d. i.	5	#	<i>S. marcescens</i>	10 <sup>5</sup>	1.56	Excellent	Excellent	—	
			B. P. H. post-ope.													
7	82	♂	C. C. C.	+	G-1	0.5 × 2	d. i.	5	±	<i>S. epidermidis</i>	10 <sup>4</sup>		Excellent	Excellent	WBC ↓ 5300 → 2900 → 5100	
			Bladder tumor													
8	89	♂	C. C. C.	+	G-1	0.5 × 2	d. i.	5	#	<i>E. coli</i>	10 <sup>5</sup>		Excellent	Excellent	—	
			B. P. H.													
9	75	♂	C. C. C.	-	G-4	0.5 × 2	d. i.	5	+	<i>S. epidermidis</i>	10 <sup>4</sup>		Excellent	Excellent	—	
			Urethral stricture													
10	71	♂	C. C. C.	+	G-1	1 × 2	d. i.	5	#	<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>7</sup>		Poor	Poor	—	
			Prostatic ca.													

Table 1-2 Clinical summary of CRMN

Case No.	Age	Sex	Diagnosis		Catheter	UTI group	Treatment			Pyuria*	Bacteriuria*			Evaluation		Side effect	Remarks
			Underlying condition				Dose (g/day)	Route	Duration (day)		Species	Count	MIC	UTI	Dr.		
11	88	♂	C. C. C.		-	G-4	1 × 2	d. i.	5	+	<i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>5</sup>		Excellent	Excellent	-	
			B. P. H.							-		0					
12	75	♂	C. C. C.		-	G-4	1 × 2	d. i.	5	##	<i>Paeruginosa</i>	10 <sup>5</sup>		Moderate	Good	-	
			B. P. H.							##		0					
13	28	♂	C. C. P.		-		0.5 × 2	d. i.	5	-	<i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. epidermidis</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>5</sup>			Good	-	
			Ureteral calculus							-		10 <sup>3</sup>					
14	75	♂	C. C. C.		+		1 × 2	d. i.	5	+	<i>Candida</i> sp.	10 <sup>6</sup>			Poor	-	
			Neurogenic bladder Prostatic cancer							+	<i>Candida</i> sp.	10 <sup>6</sup>					
15	41	♂	Acute prostatitis		-		1 × 2	d. i.	5	##	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>			Good	-	
										±		0					
16	40	♂	Acute prostatitis		-		1 × 2	d. i.	5	+	<i>S. epidermidis</i>	10 <sup>2</sup>			Good	-	
										±		0					
17	39	♂	Acute epididymitis		-		1 × 2	d. i.	5	±	<i>Enterococcus</i>	10 <sup>2</sup>			Good	-	Fever ↓ Swelling ↓
										±	<i>Candida</i> sp.	10 <sup>3</sup>					Symptoms* +
18	56	♂	A. U. C.		-		1 × 1	i. v.	5	##	<i>E. coli</i>	10 <sup>7</sup>	0.05	Excellent	Excellent	-	Symptoms* +
										-		0					
19	61	♂	A. U. C.		-		1 × 1	i. v.	4	##	<i>K. pneumoniae</i>	10 <sup>5</sup>	0.05	Excellent	Excellent	-	Symptoms* +
										-		0					

\* : Before treatment

\* : After treatment

C. C. C. : Chronic complicated cystitis.

C. C. P. : Chronic complicated pyelonephritis.

B. P. H. : Benign prostatic hypertrophy.

A. S. C. : Acute uncomplicated cystitis.

## I. 対象および方法

## 1) 基礎的検討

吸収・排泄試験は4名の健康成人男子志願者に本剤、CPZをクロスオーバー法で各々1gを生理食塩水100mlに溶解し、1時間で点滴静注し、投与前、投与後30分、1時間、1½時間、2、4、6、8時間に採血し、血中濃度推移を見るとともに、投与前および投与後2時間ごとに8時間まで採尿し、尿中濃度を測定し、尿中回収率を計算した。

血中濃度および尿中濃度の測定はbioassayとHPLC(高速液体クロマトグラフィー)によって行った。

いずれの場合も検体は速やかに0.1Mリン酸塩緩衝液(pH 6.0)で2倍に希釈し、-20°Cに凍結保存したものを使用した。

Bioassayの場合検定菌は*Escherichia coli* NIHJ(IFO 14249)を、培地はダイゴNo.4(大五栄養化学)を使用してagar well法で測定した。

HPLCの測定は日本大学第3外科細菌研究室で実施した。

## 2) 臨床的検討

慢性複雑性膀胱炎10例、慢性複雑性腎盂腎炎4例の計14例の慢性複雑性尿路感染症患者に本剤0.5gか1gを生理食塩水100mlに溶解し、1日2回1時間で点滴静注し、5ないし8日間投与した。

また、急性前立腺炎2例と急性副睾丸炎1例には本剤1gを1日2回、1時間で同様に生理食塩水に溶解して点滴静注し、5日間投与した。さらに急性単純性膀胱炎の2例には本剤1gをone shotで1日1回4~5日間静注投与し、効果を見た(Table 1)。

## II. 結果

## 1) 基礎的検討

BioassayとHPLCによる血中濃度、尿中濃度および尿中回収率はTable 2~5に示した。これらの平均値をグラフに示したのがFig. 2~5である。

BioassayとHPLCの測定値の相関を見たものがFig. 6, 7である。本剤の場合血中濃度では $Y=0.790X-0.311$ 、尿中濃度では $Y=1.085X+78.855$ 、CPZの場合血中濃度では $Y=1.256X+3.093$ 、尿中濃度の場合 $Y=0.924X+12.033$ となり比較的良好に相関

Table 2 Serum level of CRMN and CPZ

i) CRMN					(1g, d.i./1 hr., Bioassay)								
Case No.	Name	Sex	Age	Body weight (kg)	Serum concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )								
					0	½	1	1¼	1½	2	4	6	8
1	K. F.	♂	27	62	0	55.6	88.0	59.4	48.0	31.0	9.06	3.70	1.80
2	S. I.	♂	23	72	0	54.4	68.4	50.6	39.2	27.0	8.36	3.38	1.46
3	A. M.	♂	23	58	0	50.6	67.4	50.0	38.6	26.8	7.68	2.88	1.10
4	S. M.	♂	25	70	0	43.0	57.2	41.6	32.8	26.4	6.04	2.06	0.80
Mean $\pm$ S.D.						50.9 $\pm$ 5.7	70.3 $\pm$ 12.9	50.4 $\pm$ 7.3	39.7 $\pm$ 6.3	27.8 $\pm$ 2.2	7.79 $\pm$ 1.3	3.01 $\pm$ 0.7	1.29 $\pm$ 0.4
ii) CPZ													
Case No.	Name	Sex	Age	Body weight (kg)	Serum concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )								
					0	½	1	1¼	1½	2	4	6	8
1	K. F.	♂	27	62	0	82.8	142	120	95.5	56.6	19.7	8.10	4.30
2	S. I.	♂	23	72	0	86.0	138	87.9	75.6	53.8	25.4	15.2	6.02
3	A. M.	♂	23	58	0	87.3	148	107	106	60.8	18.6	6.70	3.27
4	S. M.	♂	25	70	0	74.7	134	87.8	68.1	48.9	23.4	11.6	4.31
Mean $\pm$ S.D.						82.7 $\pm$ 5.7	141 $\pm$ 5.0	101 $\pm$ 15.7	86.3 $\pm$ 17.5	55.0 $\pm$ 5.0	21.8 $\pm$ 3.2	10.4 $\pm$ 3.8	4.48 $\pm$ 1.1

Table 3 Serum level of CRMN and CPZ

i) CRMN (1g, d.i./1 hr., HPLC)

Case No.	Name	Sex	Age	Body weight (kg)	Serum concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )								
					0	1/2	1	1 1/4	1 1/2	2	4	6	8
1	K. F.	♂	27	62	0	62.0	92.5	54.2	44.5	35.5	12.8	6.0	3.1
2	S. I.	♂	23	72	0	74.9	101.6	60.3	53.9	41.0	14.9	5.8	2.4
3	A. M.	♂	23	58	0	73.4	95.3	71.3	53.6	37.2	14.6	6.7	3.5
4	S. M.	♂	25	70	0	56.5	70.1	51.2	38.4	31.5	8.4	4.7	2.1
Mean $\pm$ S.D.						66.7 $\pm$ 8.9	89.9 $\pm$ 13.7	59.3 $\pm$ 8.9	47.6 $\pm$ 7.5	36.3 $\pm$ 3.9	12.7 $\pm$ 3.0	5.8 $\pm$ 0.8	2.8 $\pm$ 0.6

ii) CPZ

Case No.	Name	Sex	Age	Body weight (kg)	Serum concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )								
					0	1/2	1	1 1/4	1 1/2	2	4	6	8
1	K. F.	♂	27	62	0	77.7	110.0	73.4	60.9	47.1	11.7	4.8	2.5
2	S. I.	♂	23	72	0	68.5	98.7	79.7	52.6	41.2	17.0	7.9	5.4
3	A. M.	♂	23	58	0	84.3	115.7	85.1	52.6	41.3	12.4	4.7	1.7
4	S. M.	♂	25	70	0	68.9	96.4	73.2	56.8	41.1	14.0	8.1	3.9
Mean $\pm$ S.D.						74.9 $\pm$ 7.6	105.2 $\pm$ 9.2	77.9 $\pm$ 5.7	55.7 $\pm$ 4.0	42.7 $\pm$ 3.0	13.8 $\pm$ 2.4	6.4 $\pm$ 1.9	3.4 $\pm$ 1.6

Fig. 2 Serum level

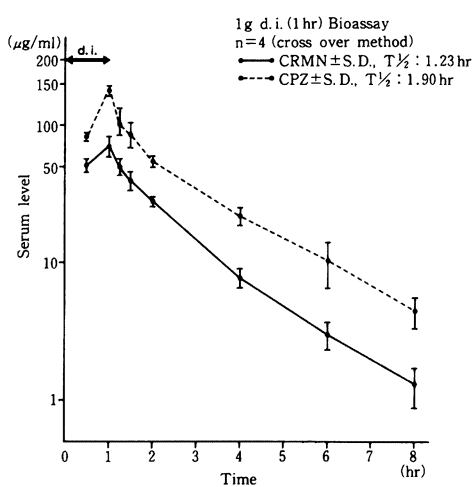


Fig. 3 Serum level

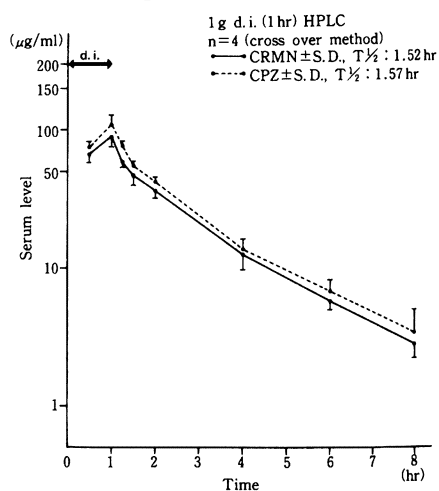


Table 4 Urinary excretion of CRMN and CPZ

i) CRMN

(1 g, d.i./1 hr., Bioassay)

Case No.	Name	Sex	Age	Body weight (kg)	Concentration Recovery	Time (hours)				
						0~2	2~4	4~6	6~8	0~8
1	K. F.	♂	27	62	$\mu\text{g/ml}$	10740	4360	1110	348	863
					mg	537	218	77	31	
					%	53.7	21.8	7.7	3.1	
2	S. I.	♂	23	72	$\mu\text{g/ml}$	4980	2200	764	186	836
					mg	573	172	66	25	
					%	57.3	17.2	6.6	2.5	
3	A. M.	♂	23	58	$\mu\text{g/ml}$	4320	3100	884	193	847
					mg	562	217	58	10	
					%	56.2	21.7	5.8	1.0	
4	S. M.	♂	25	70	$\mu\text{g/ml}$	3660	2280	836	310	773
					mg	505	178	60	30	
					%	50.5	17.8	6.0	3.0	
Mean $\pm$ S.D.					$\mu\text{g/ml}$	5925 $\pm$ 3255	2985 $\pm$ 1003	899 $\pm$ 149	259 $\pm$ 821	830 $\pm$ 39.4
					mg	544 $\pm$ 30.2	196 $\pm$ 24.7	65 $\pm$ 8.5	24 $\pm$ 9.7	
					%	54.4 $\pm$ 3.0	19.6 $\pm$ 2.5	6.5 $\pm$ 0.9	2.4 $\pm$ 1.0	

ii) CPZ

Case No.	Name	Sex	Age	Body weight (kg)	Concentration Recovery	Time (hours)				
						0~2	2~4	4~6	6~8	0~8
1	K. F.	♂	27	62	$\mu\text{g/ml}$	1270	483	108	40.8	185
					mg	112	47	17	9	
					%	11.2	4.7	1.7	0.9	
2	S. I.	♂	23	72	$\mu\text{g/ml}$	1480	551	241	101	278
					mg	184	54	26	14	
					%	18.4	5.4	2.6	1.4	
3	A. M.	♂	23	58	$\mu\text{g/ml}$	1000	572	117	78.9	137
					mg	82	38	12	5	
					%	8.2	3.8	1.2	0.5	
4	S. M.	♂	25	70	$\mu\text{g/ml}$	1535	474	146	254	228
					mg	123	66	18	21	
					%	12.3	6.6	1.8	2.1	
Mean $\pm$ S.D.					$\mu\text{g/ml}$	1321 $\pm$ 243	520 $\pm$ 48.8	153 $\pm$ 60.9	119 $\pm$ 93.6	207 $\pm$ 60.2
					mg	125 $\pm$ 42.8	51 $\pm$ 11.8	18 $\pm$ 5.8	12 $\pm$ 6.9	
					%	12.5 $\pm$ 4.3	5.1 $\pm$ 1.2	1.8 $\pm$ 0.6	1.2 $\pm$ 0.7	

していると思われた。Bioassayの場合血中最高濃度は本剤で点滴静注終了時、70.3  $\mu\text{g/ml}$ 、CPZで141  $\mu\text{g/ml}$ とCPZが高い濃度を示した。HPLCでは本剤の場合最高血中濃度は89.9  $\mu\text{g/ml}$ 、CPZでは105.2  $\mu\text{g/ml}$ とその差が小さい。

尿中濃度から尿中回収率(8時間まで)を求めたがbioassayの場合、本剤で83.0%、CPZで20.7%であり、HPLCでは本剤73.9%、CPZは21.8%であ

った。

また本剤の誘導体AMA-1294が尿中に回収されるが、HPLCではそれも測定できるので測定を行った。その結果はTable 6とFig. 8に示した。この場合尿中回収率は8時間までで3%に過ぎない。

これらの結果から薬動力学定数の推定値を求めた結果をTable 7に示した。

2) 臨床的検討

Table 5 Urinary excretion of CRMN and CPZ

i) CRMN (1g. d.i./1 hr., HPLC)

Case No.	Name	Sex	Age	Body weight (kg)	Concentration Recovery	Time (hours)				
						0~2	2~4	4~6	6~8	0~8
1	K. F.	♂	27	62	$\mu\text{g/ml}$	9899	4196	926	315	798
					mg	495	210	65	28	
					%	49.5	21.0	6.5	2.8	
2	S. I.	♂	23	72	$\mu\text{g/ml}$	4329	1590	710	172	706
					mg	498	124	61	23	
					%	49.8	12.4	6.1	2.3	
3	A. M.	♂	23	58	$\mu\text{g/ml}$	3832	2377	760	193	724
					mg	498	166	50	10	
					%	49.8	16.6	5.0	1.0	
4	S. M.	♂	25	70	$\mu\text{g/ml}$	3470	2104	756	333	729
					mg	479	164	54	32	
					%	47.9	16.4	5.4	3.2	
Mean $\pm$ S.D.					$\mu\text{g/ml}$	5383 $\pm$ 3032	2567 $\pm$ 1134	788 $\pm$ 94.8	253 $\pm$ 82.5	739 $\pm$ 40.4
					mg	493 $\pm$ 9.1	166 $\pm$ 35.1	58 $\pm$ 6.8	23 $\pm$ 9.6	
					%	49.3 $\pm$ 0.9	16.6 $\pm$ 3.5	5.8 $\pm$ 0.7	2.3 $\pm$ 1.0	

## ii) CPZ

Case No.	Name	Sex	Age	Body weight (kg)	Concentration Recovery	Time (hours)				
						0~2	2~4	4~6	6~8	0~8
1	K. F.	♂	27	62	$\mu\text{g/ml}$	1361	459	107	40.7	190
					mg	120	45	16	9	
					%	12.0	4.5	1.6	0.9	
2	S. I.	♂	23	72	$\mu\text{g/ml}$	1516	558	248	107	284
					mg	188	55	26	15	
					%	18.8	5.5	2.6	1.5	
3	A. M.	♂	23	58	$\mu\text{g/ml}$	1105	596	131	91.8	149
					mg	91	39	13	6	
					%	9.1	3.9	1.3	0.6	
4	S. M.	♂	25	70	$\mu\text{g/ml}$	1705	486	265	159	250
					mg	136	68	33	13	
					%	13.6	6.8	3.3	1.3	
Mean $\pm$ S.D.					$\mu\text{g/ml}$	1422 $\pm$ 254	525 $\pm$ 63.3	188 $\pm$ 80.3	100 $\pm$ 48.7	218 $\pm$ 60.4
					mg	134 $\pm$ 40.7	52 $\pm$ 12.7	22 $\pm$ 9.2	11 $\pm$ 4.0	
					%	13.4 $\pm$ 4.1	5.2 $\pm$ 1.3	2.2 $\pm$ 0.9	1.1 $\pm$ 0.4	

慢性複雑性尿路感染症 14 例中 UTI 薬効評価基準<sup>4)</sup>に適合する症例は 12 例で、著効 7, 有効 3, 無効 2 例で 83%の有効率であった (Table 8)。

これらを UTI 薬効評価基準の病態群別に分けて示したのが Table 9 で、複数菌感染は 1 例もなかったが、カテーテル留置症例が 5 例含まれており、その有効率は 60%であった。これらの症例における細菌学的効果と投与後出現菌を示したのが Table 10,

11 で *P. aeruginosa* 5 株を含む 12 株中 10 株, 83%が除菌されたが *P. aeruginosa* 2 株が存続し、投与後には *Enterococcus faecalis* 1 株が検出されている。UTI 薬効評価基準に合わない 2 例は、投与前の菌が *Candida* sp. であった 1 例と投与前に膿尿がなかった 1 例であり、前者は主治医判定では無効と判断され、後者は主治医判定で有効と判定された。

急性単純性膀胱炎の 2 例は本剤の投与期間が 4, 5

Fig. 4 Urinary excretion

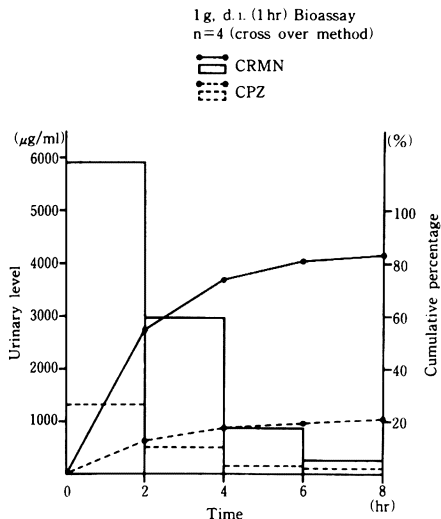


Fig. 5 Urinary excretion

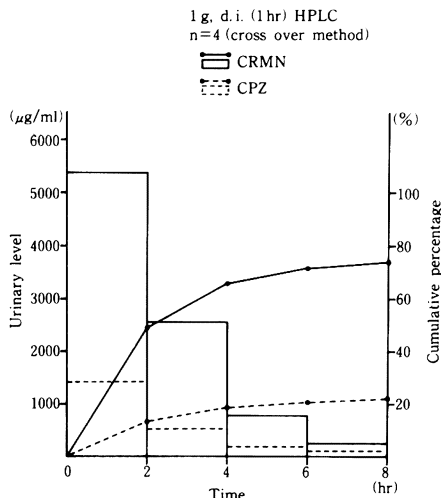


Fig. 6 Correlation between bioassay and HPLC (CRMN)

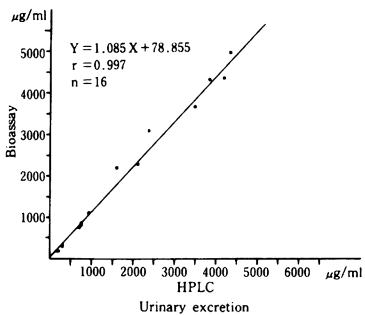
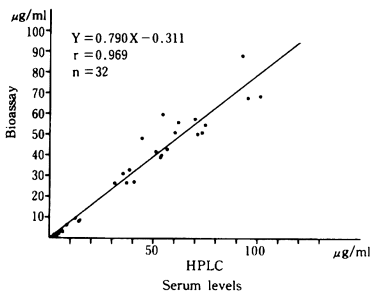
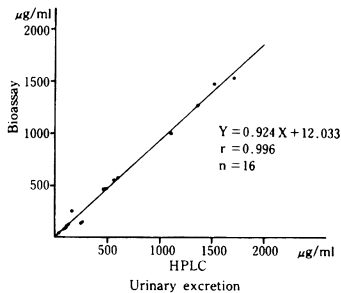
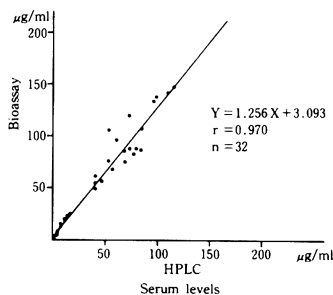


Fig. 7 Correlation between bioassay and HPLC (CPZ)



日であったが、本剤3日投与後に効果を判定しており、UTI薬効評価基準に適合すると考え効果を判定したが、いずれも著効であった。

急性前立腺炎の2例と急性副睾丸炎の1例はUTI薬効評価基準に準じて主治医判定を行い、いずれも有効と判定された。

これら19例に副作用はなく、臨床検査値の投与前

後の変動で、本剤によると思われる異常は慢性複雑性膀胱炎の1例に末梢白血球数の減少(5300~2900~5100)が軽度に見られただけである。

III. 考 察

本剤は第33回日本化学療法学会西日本支部総会の新薬シンポジウム<sup>3)</sup>でとりあげられ、討議された。

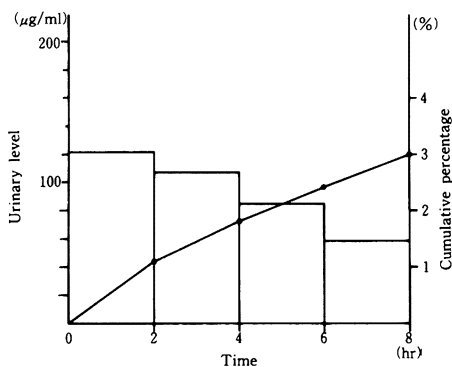


Table 6 Urinary excretion of AMA-1294

(1 g, d.i./1 hr., HPLC)

Case No.	Name	Sex	Age	Body weight (kg)	Concentration Recovery	Time (hours)				
						0~2	2~4	4~6	6~8	0~8
1	K. F.	♂	27	62	$\mu\text{g/ml}$	232.2	172.2	85.4	52.6	
					mg	11.6	8.6	6.0	4.6	30.8
					%	1.2	0.9	0.6	0.5	3.1
2	S. I.	♂	23	72	$\mu\text{g/ml}$	59.2	58.1	66.2	36.4	
					mg	6.8	4.5	5.7	5.0	22.0
					%	0.7	0.5	0.6	0.5	2.2
3	A. M.	♂	23	58	$\mu\text{g/ml}$	151.2	116.6	93.2	41.2	
					mg	19.7	8.2	6.2	2.2	36.3
					%	2.0	0.8	0.6	0.2	3.6
4	S. M.	♂	25	70	$\mu\text{g/ml}$	43.9	82.2	94.1	101.6	
					mg	6.1	6.4	6.8	9.8	29.1
					%	0.6	0.6	0.7	1.0	2.9
Mean $\pm$ S.D.					$\mu\text{g/ml}$	121.6 $\pm$ 87.6	107.3 $\pm$ 49.5	84.7 $\pm$ 13.0	58.0 $\pm$ 29.9	
					mg	11.1 $\pm$ 6.3	6.9 $\pm$ 1.9	6.2 $\pm$ 0.5	5.4 $\pm$ 3.2	29.6 $\pm$ 5.9
					%	1.1 $\pm$ 0.9	0.7 $\pm$ 0.2	0.6 $\pm$ 0.1	0.6 $\pm$ 0.3	3.0 $\pm$ 0.6

Fig. 8 Urinary excretion of AMA-1294 (1 g, d.i./1 hr., HPLC)



吸収・排泄については中山<sup>3)</sup>がまとめており、本剤の血中濃度、尿中濃度の測定値が bioassay でも HPLC でもほとんど差がなく測定可能なことを示し、本剤 1g 1 時間点滴静注ではその最高血中濃度は 64.0  $\mu\text{g/ml}$  で、尿中回収率は 8 時間までで 74.8 % であるとしている。

この最高血中濃度は我々の成績でいえば bioassay の値に近いものであるが、尿中回収率は HPLC に近いものといえる。

薬動力学定数の推定値は bioassay の数字が報告され、そのうち AUC は 119.6  $\mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$  と報告されているが、我々の成績では bioassay では 135, HPLC では 188  $\mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$  で bioassay のほうが近

Table 7 Pharmacokinetic parameters of CRMN and CPZ

i) Bioassay		(1 g, d.i./1 hr.)	
Pharmacokinetic parameters		CRMN	CPZ
$\alpha$	( $\text{hr}^{-1}$ )	4.36	1.64
$\beta$	( $\text{hr}^{-1}$ )	0.56	0.36
$T_{1/2}(\beta)$	(hr)	1.23	1.90
$V_1$	(L)	6.1	4.4
$V_d$	(L)	13.2	9.4
AUC	( $\mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$ )	135	293

## ii) HPLC

Pharmacokinetic parameters		CRMN	CPZ
$\alpha$	( $\text{hr}^{-1}$ )	5.67	3.10
$\beta$	( $\text{hr}^{-1}$ )	0.46	0.44
$T_{1/2}(\beta)$	(hr)	1.52	1.57
$V_1$	(L)	3.8	4.4
$V_d$	(L)	11.6	10.5
AUC	( $\mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$ )	188	216

Table 8 Overall clinical efficacy of CRMN in complicated UTI

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
	Eliminated	7	1	1
Decreased				
Replaced	1			1 (8%)
Unchanged		1	1	2 (17%)
Efficacy on pyuria	8 (67%)	2 (17%)	2 (17%)	Case total 12
<input type="checkbox"/> Excellent		7 (58%)		Overall effectiveness rate 10/12 (83%)
<input type="checkbox"/> Moderate		3 (25%)		
<input type="checkbox"/> Poor (or Failed)		2 (17%)		

Table 9 Overall clinical efficacy of CRMN classified by type of infection

Group		No. of (Percent) cases (of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Mono-microbial infection	1st group (Catheter indwelt)	5 (42%)	2	1	2	60%
	2nd group (Post prostatectomy)					
	3rd group (Upper UTI)	2 (17%)	1	1		100%
	4th group (Lower UTI)	5 (42%)	3	2		100%
	Sub total	12 (100%)	6	4	2	83%
Poly-microbial infection	5th group (Catheter indwelt)					
	6th group (No catheter indwelt)					
	Sub total					
Total		12 (100%)	6	4	2	83%

Table 10 Bacteriological response to CRMN in complicated UTI

Isolates	No. of strains	Eradicated	Persisted*
<i>S. epidermidis</i>	2	2(100%)	
<i>E. faecalis</i>	1	1(100%)	
<i>E. coli</i>	2	2(100%)	
<i>P. aeruginosa</i>	5	3(60%)	2
<i>S. marcescens</i>	2	2(100%)	
Total	12	12(100%)	

\*Persisted : regardless of bacterial count.

Table 11 Strains\* appearing after CRMN treatment

Isolates	No. of strains
<i>E. faecalis</i>	1 (100%)
Total	1 (100%)

\*Regardless of bacterial count

い値を示した。また血中半減時間は1.15時間とされたが、我々の成績ではbioassayで1.23時間、HPLCで1.52時間であった。

抗菌力については横田<sup>3)</sup>が報告し、本剤がほとんどのグラム陰性桿菌に強い抗菌力を示すものの、グラム陽性球菌にはほとんど抗菌力を示さないことが示された。また、 $\beta$ -lactamaseにも安定で、*E. coli*における試験管内耐性獲得と $\beta$ -lactamase活性についても*E. coli* 1 U 591株ではAZTより耐性獲得が遅いことが示された。

泌尿器科領域の臨床的検討は河田<sup>4)</sup>が行い、慢性複雑性尿路感染症374例中UTI薬効評価基準に適合する336例とその他の尿路性器感染症について検討された。

その結果によるとUTI薬効評価基準に適合する慢性複雑性尿路感染症は336例で総合有効率は58.9%と我々の成績よりかなり悪かったが、群別の有効率を見ると、単独感染では65.4%の有効率であり、第一群のカテーテル留置症例では41.4%、複数菌による感染症では48.4%と成績が悪かったことが、我々の場合より有効率が低くなった原因と考えられた。

また、細菌学的効果を見るとグラム陰性桿菌では85.3%の細菌消失率を示しており、ほぼ我々の成績と同じと思われた。また、投与後出現菌はグラム陽性球菌が67.8%と多くを占めたことが報告された。

臨床のまとめは斎藤<sup>5)</sup>が行っているが、その中で副作用について泌尿器科領域では423例中6例1.4%に認められ、薬剤の投与中止症例は2例であったとしている。

全体の検討症例数が818例で15例(1.8%)に副作用があり、発疹、下痢、発熱が主なものであった。

臨床検査値の異常は全体で、5.4%、泌尿器科で

4.7%であり、主なものは末梢白血球数の減少、好酸球増加、GOT、GPTの上昇などであり、我々の症例中にも白血球数の減少した症例が1例認められている。

AZTについてはすでに我々の成績が発表されている<sup>5)</sup>が、この場合もCPZと吸収・排泄試験を行い尿中回収率がAZT 78.8%、CPZ 40.1%と報告している。今回は1時間点滴静注で比較したが、本剤の尿中回収率は83.0%、CPZ 20.7% (bioassay)であった。また血中半減時間も本剤1.2時間、AZT 1.48時間でそれほど差がなく、副作用や本剤によると思われる臨床検査値の異常も多くないので、AZTと同様グラム陰性桿菌に優れた抗菌力を示すことを活かせば、尿路感染症治療に有用な薬剤であろうと思われる。

## 文 献

- 1) IMADA, A.; K. KITANO, K. KINTAKA, M. MUROI & M. ASAI: Sulfazecin and isosulfazecin, novel  $\beta$ -lactam antibiotics of bacterial origin. *Nature* 289: 590~591, 1981
- 2) SENDAI, M.; S. HASHIGUCHI, M. TOMIMOTO, S. KISHIMOTO, T. MATSUO, M. KONDO & M. OCHIAI: Chemical modification of sulfazecin-synthesis of 4-(substituted methyl)-2-azetidinone-1-sulfonic acid derivatives. *J. Antibiotics* 38(3): 346~371, 1985
- 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) UTI研究会(代表 大越正秋, 河村信夫): UTI(尿路感染症)薬効評価基準(第2版). *Chemotherapy* 28: 321~341, 1980
- 5) 岡田敬司, 川嶋敏文, 長田恵弘, 勝岡洋治, 木下英親, 河村信夫, 大越正秋: Azthreonam (SQ 26, 776)の泌尿器科領域における基礎的臨床的検討. *Chemotherapy* 33 (S-1): 719~728, 1985

## CARUMONAM IN THE FIELD OF UROLOGY

KEISHI OKADA, NOBORU NAKAJIMA, TOSHIFUMI KAWASHIMA  
HIDESHII MIYAKITA, KATSUMI TANIKAWA, YOSHIHIRO NAGATA  
YOJI KATSUOKA, HIDECHIKA KINOSHITA, KAZUO MATSUSHITA  
NOBUO KAWAMURA and MASAAKI OHKOSHI

Department of Urology,

Tokai University School of Medicine, Kanagawa

RYUICHIRO MORIGUCHI

Department of Urology, Nerima General Hospital, Tokyo

Carumonam is a new monocyclic  $\beta$ -lactam antibiotic, characterized by its potent antimicrobial activity against almost all Gram-negative rods but only weak activity against Gram-positive cocci.

In a recent, preclinical study of carumonam, we administered 1 g of the drug and the same dose of cefoperazone to four healthy adult male volunteers by i. v. drip over 1 h, on a cross-over design, and compared changes in the concentrations of the drugs in the blood and their recovery rates in the urine by bioassay and HPLC during the following 8 h.

In a clinical study of the drug, we administered 1 g of carumonam twice daily by i. v. drip chiefly to patients with chronic complicated urinary tract infection, to evaluate its efficacy, utility and safety.

The study of the absorption and excretion of the drugs revealed that there was no great difference between the data of the bioassay and those of HPLC; that the maximum concentration in the blood was 70.3  $\mu\text{g/ml}$  for carumonam and 141  $\mu\text{g/ml}$  for cefoperazone, and the blood half-life was 1.23 h and 1.90 h, respectively, and that the urinary recovery rate during the first 8 h was 83.0% for carumonam and 20.7% for cefoperazone.

Of the fourteen patients enrolled in the clinical study, 12 met the Japanese UTI committee's criteria for drug efficacy evaluation, and the response to carumonam was excellent in 7, good in 3 and poor in 2 out of the 12, with a response rate of 83%.

This high response rate probably resulted from the subjects including no patients with polymicrobial infections. On the other hand, bacteriological studies revealed that 2 of 5 strains of *Pseudomonas aeruginosa* persisted, while 10 (83%) of 12 pathogens were eradicated.

The response to carumonam among other patients was: excellent in 2 patients with acute simple cystitis, good in 2 with acute prostatitis and in 1 with acute epididymitis. No side-effects of carumonam were observed. Laboratory studies revealed the onset of leukopenia in one patient, though medication with carumonam could be continued.

Our results suggested that carumonam would be useful in treating selected patients with urinary tract infections.