

## 泌尿器科領域における経口用 Fosfomycin の基礎と臨床

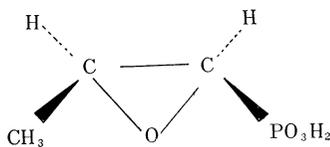
石神 襄次・大野三太郎・三田 俊彦

神戸大学医学部泌尿器科

(主任：石神襄次教授)

アメリカ Merck 社およびスペイン CEPA 社の共同開発による Fosfomycin (Fig. 1) は *Streptomyces fra-diae*, *S. viridochromogenes* および *S. wedmorensis* などの放線菌から産生された抗生物質で、現在ではその構造が極めて簡単のため、合成法により製造されている。

Fig. 1. Structural formula of fosfomycin



本剤は細菌の細胞壁形成を阻害することで殺菌の効果をもつといわれているが、遊離酸としては不安定で、中性に近いアルカリ側で安定なカルシウム塩とナトリウム塩が得られ、カルシウム塩は水に溶けにくい、吸湿性が弱いので経口剤として、また注射剤としてはナトリウム塩が使用される。

私達も今回本剤についての若干の基礎的検討を加えるとともに、尿路感染症に使用したので、その成績を報告する。

## 基礎的検討

## 1. 血中濃度

健康成人 3 例に Fosfomycin 1g を経口投与し、その血中濃度を測定した。測定方法は、Difco の Nutrient Agar を用いた薄層カップ法により、検定菌として、*Proteus* SP (MB-838) を用い、標準曲線には 0.05M tris buffer を用いて測定した。

結果は Fig. 2, Table 1 に示す。

内服後 1 時間で平均 2.4  $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間後には平均 7.0  $\mu\text{g/ml}$  でピークを示し、4 時間後では 5.0  $\mu\text{g/ml}$ 、6 時間後では 4.2  $\mu\text{g/ml}$ 、また 8 時間後でも 3.3  $\mu\text{g/ml}$  を認めた。

## 2. 尿中排泄率

血中濃度測定症例で同時に測定した尿中排泄率は Table 2 に示すとおり、8 時間までに 24.1%、32.5%、8.1% で平均 21.6% であった。

## 3. 抗菌力

尿路感染症分離 *Serratia m.* 82 株について Difco の Nutrient Agar を用い、寒天平板希釈法で MIC を測

定した。

結果は Table 3 に示す。

3.12~ $\geq 100 \mu\text{g/ml}$  に分布しその半数以上の 48 株は  $\geq 100 \mu\text{g/ml}$  であった。

Fig. 2. Blood level of fosfomycin (1g p.o.)

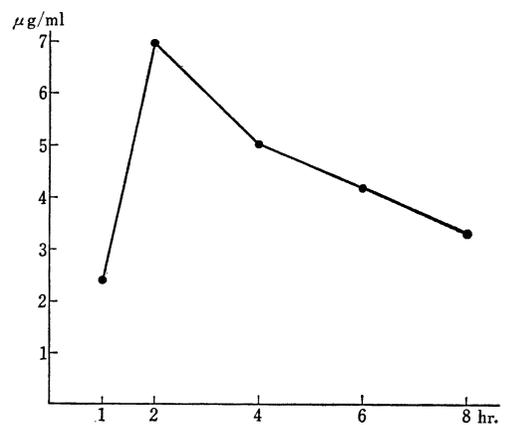


Table 1 Blood level of fosfomycin (1g p.o.)

case	hr.	1	2	4	6	8
♂ 29 yrs. 50 kg		2.0	6.8	5.2	4.5	4.0
♂ 28 yrs. 62 kg		5.2	7.7	6.1	4.5	4.0
♂ 25 yrs. 50 kg		trace	6.5	3.8	3.5	2.0
Mean		2.4	7.0	5.0	4.2	3.3

Table 2 Urinary excretory ratio of fosfomycin (1g p.o.)

case	hr.	1	2	4	6	8
♂ 29 yrs. 50 kg		0.4%	2.6	12.1	15.8	24.1%
♂ 28 yrs. 62 kg		2.1	6.9	17.6	28.9	32.5%
♂ 25 yrs. 50 kg		—	0.8	3.7	5.7	8.1%
Mean		0.8	3.4	11.1	16.8	21.6%

Table 3 Antibacterial activity of fosfomycin against *Serratia m.* (Standard method of Japan Society of Chemotherapy)

FOM	0.19	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	100<
				1	2	2	13	16	20	28	

## 臨床的検討

## 1. 対象患者

昭和48年4月から昭和49年3月までに神戸大学医学部附属病院泌尿器科を受診した外来患者および入院患者中、合併症をとまわらない単純な尿路感染症患者32例、および合併症をとまわった複雑な尿路感染症患者8例の計40例について検討した。

年齢は18才〜76才で、男10例、女30例であった。

## 2. 投与方法

1日1g〜2gを2〜4回に分割し経口投与した。投与日数は3〜9日で、総投与量は3〜18gであった。

## 3. 臨床成績

効果判定基準は従来当教室で使用している次のような基準に従った。

著効(++)：自覚症状および尿中細菌がともに消失したものの。

有効(+)：自覚症状あるいは尿中細菌のいずれかに改善を認めたものの。

無効(-)：自覚症状および他覚的所見がともに改善を認めなかったものの。

なお、投与前の尿培養で菌陰性であった症例は有効か無効の判定とし、著効に入れても良いと思われる症例も有効にとどめた。

臨床使用成績はTable 4に示す。

40例中著効13例、有効22例、無効5例で有効率87.4%であった。そのうち単純な尿路感染症32例では著効9例、有効18例、無効5例で、有効率84.4%、また複雑な尿路感染症8例では著効4例、有効4例、無効0例で、有効率100%の結果を得た。

## 4. 副作用

40例に使用し、下痢5例、嘔吐1例、胃痛1例、の計7例が胃腸障害を訴え、その他に発疹1例、一過性の発熱1例の計9例、22.5%に副作用を認めた。そのうち嘔吐の1例、および発疹の1例以外は軽度の副作用で投与を継続し得た。

## 考 案

すでに第9回 Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy で本物質について発表され、その後さらに詳細な検討が我国においても行なわれ、第22回日本化学療法学会総会、新薬シンポジウムにて全国諸施設の成績を集計し、抗菌力および感受性については五島、吸収、排泄、体液、臓器移行性については清水、また泌尿器科領域における臨床成績については西浦等の諸氏により報告された。その結果、広い抗菌スペクトラムを示し、他の薬剤との間に交差耐性はなく、各種細菌によるマウスの感染実験では、グラム陰性

菌感染症にも著明な治療効果を示し、毒性に関しても急性毒性が極めて低く、重急性毒性、慢性毒性および催奇形試験においても特記すべき毒性を認めず、一般薬理作用でも特異的な作用を認めないことが明らかとなっている。

清水の集計成績では Fosfomycin 1g 経口投与時の血中濃度は2時間後にピークを示し、0.7 $\mu$ g/ml〜12 $\mu$ g/ml で平均 5.5 $\mu$ g/ml で、8時間でも平均 1.6 $\mu$ g/ml また12時間でも 1.0 $\mu$ g/ml を示している。私達の測定データも1時間後で平均 2.4 $\mu$ g/ml、2時間後に平均 7.0 $\mu$ g/ml とピークを示し、4時間後では 5.0 $\mu$ g/ml、6時間後では 4.2 $\mu$ g/ml、また8時間後でも 3.3 $\mu$ g/ml とほぼ同様の結果を得ている。

また尿中排泄率は、清水の報告によると、Fosfomycin 500mg 経口投与 12例の6時間までの排泄率は平均 20%、また24時間までの排泄率は 29.2%、いっぽう 1g 経口投与 6例では6時間までに平均 9.4%、12時間までに 16.6%、24時間までに 24.2% で、私達の 1g 経口投与後の排泄率も8時間までに 21.6% とほぼ同様の結果であった。

抗菌力については五島の集計によると、グラム陽性菌 698株では 50 $\mu$ g/ml $\leq$  は 13.8% また 25 $\mu$ g/ml を加えても 28.9% で7割以上は 12.5 $\mu$ g/ml 以下の株で、中でも *Staph. aureus* 446株では、その大部分(81.4%) は 6.25〜12.5 $\mu$ g/ml をピークに 12.5 $\mu$ g/ml 以下に分布していた。

いっぽう、グラム陰性菌 2,134株では 50 $\mu$ g/ml 以上の株は 15.6% で  $\leq$ 25 $\mu$ g/ml が8割以上を占めていた。そのうち *E. coli* 615株では 6.25 $\mu$ g/ml にピークがあり、*Klebsiella* 279株では 50 $\mu$ g/ml をピークに 0.2 $\geq$ 〜200 $\mu$ g/ml に広く分布し、*Proteus* 属 267株では 0.2 $\mu$ g/ml が49株とピークで、約8割は 6.25 $\mu$ g/ml 以下であった。また *Pseudomonas* 481株では 6.25 $\mu$ g/ml にピークがあり、6.25 $\mu$ g/ml $\geq$  が約50% また 12.5 $\mu$ g/ml $\geq$  まで加えると実に 77.1% と *Pseudomonas* に対する高感受性は注目すべき点と考えられる。また *Serratia* 77株では 1.56 $\mu$ g/ml をピークに 0.2 $\mu$ g/ml $\geq$ 〜100 $\mu$ g/ml と広く分布しているが、私達の臨床分離 *Serratia m.* 82株の測定結果では 3.12〜 $\geq$ 100 に分布し、その半数以上の48株が  $\geq$ 100 $\mu$ g/ml の耐性株で、尿中排泄率、血中濃度等を参考にしても *Serratia m.* を起炎菌とする尿路感染症には余り効果を期待できないのではないかと思われた。

臨床成績については西浦の報告では、尿路性器感染症 285例で著効115例、有効112例、無効51例、不明7例で有効率 81.7% また著効率は 41.4% であった。

Table 4-1 Clinical results of

No.	Case	Disease	Causative bacteria		Duration	Subjective			
			before adm.	after adm.		pollakiuria		miction pain	
						B.	A.	B.	A.
1	K. S. 42 ♀	Cystitis	not detected	not detected	4 days	+	-	+	-
2	A. U. 32 ♀	"	<i>Staph. epider.</i>	"	3 "	-	-	+	-
3	Y. N. 19 ♀	"	<i>Strept. faecalis</i>	"	7 "	+	-	+	-
4	T. T. 51 ♀	"	not detected	"	4 "	+	+	+	±
5	H. T. 30 ♀	"	(1) <i>E. coli</i> (2) <i>Pr. vulgaris</i>	"	7 "	+	-	+	-
6	A. Y. 35 ♀	"	<i>E. coli</i>	"	7 "	-	-	+	-
7	H. K. 44 ♂	"	<i>Klebsiella</i>	"	7 "	+	-	+	-
8	K. J. 50 ♀	Chronic cystitis	not detected	"	7 "	+	-	-	-
9	H. S. 58 ♀	Cystitis	(1) <i>Strept. haemolyticus</i> (2) <i>Corynebact. diph.</i>	"	4 "	-	-	-	-
10	S. Y. 76 ♀	"	<i>Pr. mirabilis</i>	"	3 "	+	-	+	-
11	N. I. 21 ♀	"	<i>E. coli</i>	"	7 "	+	-	-	-
12	M. T. 25 ♀	"	<i>Staph. epider.</i>	"	7 "	+	-	+	-
13	Y. T. 25 ♀	"	not detected	"	7 "	+	-	-	-
14	E. M. 23 ♀	"	"	"	8 "	+	-	+	-
15	E. S. 27 ♀	"	"	"	8 "	+	-	+	-
16	E. S. 29 ♀	"	<i>E. coli</i>	"	4 "	+	-	+	-
17	T. N. 47 ♀	Pyelonephritis	"	<i>E. coli</i>	4 "	-	-	+	+
18	K. F. 57 ♀	Cystitis Diabetes	"	not detected	3 "	-	-	+	-
19	R. Y. 45 ♂	Urethritis	not detected	"	7 "	+	-	-	-
20	A. K. 27 ♂	Epididymitis	"	"	7 "	-	-	-	-
21	T. Y. 48 ♀	Cystitis	"	"	4 "	-	-	+	-

fosfomycin treatment (1g/day, p.o.)

symptom		Urinary finding						Sensitivity			Side effect	Effect
sense of residual urine		turbidity		reticulocyte		leucocyte		AKM	CEX	ABPC		
B.	A.	B.	A.	B.	A.	B.	A.					
+	-	+	+	-	-	20/F	6/F				Diarrhea	+
+	-	+	+	4/F	1/F	15/F	7/F	(##)	(##)	LCM (##)	Diarrhea	+
+	-	+	-	2/F	-	nume- rous	-	(+)	(+)	LCM (+)	Pyrexia ?	##
+	-	+	+	-	-	30/F	20/F				Eruption	-
+	-	-	-	-	-	8/F	-	(##) (##)	(##) (-)	(##) (-)	Diarrhea	##
-	-	+	-	-	-	30/F	10/F	(##)	(##)	(##)		+
+	-	+	+	-	-	20/F	10/F	(##)	(##)	(##)		+
+	+	+	-	-	-	15/F	1/F					+
+	+	+	+	2/F	-	15/F	nume- rous	(1) (-) (2) (##)	(##) (##)	LCM (##) (##)	Vomiting	-
-	-	+	-	-	-	6/F	-	(##)	(##)	(##)		##
+	-	-	-	-	-	1/F	-	(##)	(##)	-		##
+	-	+	-	-	2/F	10/F	5/F	(##)	(##)	LCM		##
+	-	+	-	5/F	-	10/F	-					+
+	-	+	-	-	-	4/F	-					+
+	-	+	-	-	-	3/F	-					+
+	-	+	-	2/F	2/F	20/F	5/F	(##)	(##)	(##)		##
-	+	+	+	-	-	nume- rous	nume- rous	(##)	(##)	(##)		-
-	-	+	+	-	1/F	20/F	15/F	(##)	(##)	(##)	Diarrhea	+
+	-	+	-	-	-	nume- rous	10/F					+
-	-	+	-	-	-	10/F	-					+
+	-	+	-	-	-	10/F	-					+

Table 4-2 Clinical results of

No.	Case	Disease	Causative bacteria		Duration	Subjective			
			before adm.	after adm.		pollakiuria		miction pain	
						B.	A.	B.	A.
22	K. A. 42 ♀	Cystitis	not detected	not detected	4 days	+	-	+	-
23	H. M. 30 ♀	"	"	"	7 "	-	-	-	-
24	M. Y. 52 ♀	"	<i>E. coli</i>	<i>E. coli</i>	4 "	+	-	-	-
25	M. H. 47 ♀	"	"	not detected	7 "	-	-	-	-
26	S. A. 25 ♀	"	Genus <i>Proteus</i>	<i>Strept. faec.</i>	4 "	+	+	+	+
27	A. K. 41 ♀	"	<i>E. coli</i>	not detected	7 "	+	-	-	-
28	S. T. 18 ♀	"	"	"	7 "	+	-	+	-
29	H. M. 44 ♀	"	<i>Strept. haemo.</i>	"	4 "	+	-	+	-
30	T. Y. 30 ♀	"	not detected	"	4 "	-	-	+	-
31	T. W. 27 ♂	"	"	"	5 "	-	-	-	-
32	S. I. 42 ♀	"	"	"	7 "	+	+	-	-
33	A. K. 26 ♂	Epididymitis	"	"	4 "	-	-	-	-
34	D. H. 56 ♂	Urethral stricture Cystitis	<i>E. coli</i>	"	7 "	+	-	-	-
35	T. H. 58 ♂	Right hydronephrosis Cystitis	<i>Strept. faec.</i> <i>Citrobacter</i>	"	7 "	-	-	+	-
36	S. W. 34 ♀	Right nephrosptosis Pyelonephritis	<i>Staph. aureus</i> <i>E. coli</i>	"	7 "	-	-	-	-
37	S. M. 45 ♂	Pyelonephritis Post op. renal calculus	<i>Enterobacter</i>	"	9 "	-	-	-	-
38	K. T. 61 ♂	Urethral stricture Cystitis	<i>Pseudomonas</i>	"	7 "	-	-	-	-
39	I. K. 42 ♂	Cystitis Lithureteria	<i>Staph. aureus</i>	"	7 "	+	-	+	-
40	T. H. 51 ♀	Right nephrosptosis Cystitis	not detected	"	7 "	+	-	+	-

B : Before, A : After, adm. : administration

fosfomycin treatment (1g/day, p.o.)

symptom		Urinary finding						Sensitivity			Side effect	Effect
sense of residual urine		turbidity		reticulocyte		leucocyte		AKM	CEX	ABPC		
B.	A.	B.	A.	B.	A.	B.	A.					
-	-	+	-	-	-	5/F	2/F					+
+	-	+	+	1/F	-	20/F	7/F					+
+	-	+	+	-	-	nume- rous	8/F	(##)	(##)	(##)		+
+	-	+	-	-	-	15/F	1/F	(##)	(##)	(##)		+
+	+	-	-	-	6/F	5/F	3/F	(##)	(-)	(+)		-
+	-	+	-	-	-	nume- rous	3/F	(##)	(#)	(-)		+
+	-	+	-	20/F	-	"	8/F	(#)	(+)	(#)		+
-	-	+	-	5/F	-	"	-	(##)	(#)	(##)		+
+	-	-	-	-	-	10/F	5/F					+
+	-	+	-	-	-	15/F	2/F					+
+	-	-	+	-	20/F	1/F	4/F					-
-	-	+	-	-	-	10/F	-					+
+	-	+	-	-	-	nume- rous	-	(##)	(+)	(#)	Gastric pain	+
+	-	+	-	nume- rous	-	"	6/F	(##) (##)	(##) (#)	(##) (#)	Diarrhea	+
-	-	+	-	-	-	20/F	4/F	(##) (#)	(##) (#)	(##) (##)		+
-	-	+	-	-	-	40/F	-	(##)	(#)	(+)		+
-	-	+	-	-	3/F	nume- rous	10/F	(#)	(-)	(-)		+
+	-	+	-	10/F	-	"	-	(##)	(##)	(##)		+
+	-	-	-	-	-	10/F	2/F					+

Table 5 Effects classified by disease

		Case	Excellent	Good	Poor	Effective ratio (%)
Simple urinary tract infections	Cystitis	28	9	15	4	85.7%
	Pyelonephritis	1			1	
	Epidymis	2		2		100%
	Simple urethritis	1		1		100%
	Sub-total	32	9	18	5	84.4%
Complicated urinary tract infections	Cystitis	6	3	3		100%
	Pyelonephritis	2	1	1		100%
	Sub-total	8	4	4		100%
Total		40	13	22	5	87.5%

そのうち単純性尿路感染症 216 例では有効率 86.8%, いっぽう複雑性尿路感染症 69 例では有効率 65.2% であった。

私達の治験例 40 例では著効 14 例, 有効 21 例, 無効 5 例で有効率 87.5%, そのうち単純性尿路感染症 32 例では有効率 84.4%, いっぽう複雑性尿路感染症は 8 例と症例数が少なかったためか, 著効 4 例, 有効 4 例で有効率 100% と, 西浦の集計成績と比較して複雑性の有効率が非常に良い成績であった。この点は複雑性の場合尿の流通障害の状態が症例により一定せず疾患の背景が様々なため 8 例ほどの少教例では云々し難く思われる。しかし, このように良い有効率を示しても, 尿の流通障害をとまらうため, その著効率は 50% であった。また単純性尿路感染症 32 例中有効例が 18 例と多かった点は, その 18 例中投与前の尿培養が陰性であった症例が 13 例もあり, これら投与前菌陰性の症例はかなりの効果が認められてもすべて有効にとどめたためと思われる (Table 5)。

起炎菌別治療効果では *E. coli* では 10 例で著効 5 例, 有効 4 例, 無効 1 例で有効率 90%, また菌消失率は 80% であった。その他は症例数が少ないため云々できないが, *Klebsiella* 1 例では有効, また *Proteus* は著効, 無効各 1 例ずつ, また 1 例ではあるが *Pseudomonas* に有効で, 菌が消失している点は, 五島等の集計した *Pseudomonas* に対する MIC がすぐれていた点から本感染症にも期待が持てるのではないかと思われた。またグラム陽性菌感染症 5 例でも著効 4 例, 有効 1 例とすぐれた成績であった。また西浦等の報告でも, *E. coli* 141 例で有効率 92.1%, *Klebsiella* 10 例で 70%, *Proteus* 22 例で 68.2%, *Pseudomonas* 16 例で 62.5% といずれもすぐれた成績であった (Table 6)。

また, 投与量別治療効果では, 西浦等の報告によると, 急性尿路感染症 211 例では 1g 投与 19 例で有効率 89.5

Table 6 Clinical results classified by causative bacteria

	Case	Excellent	Good	Poor
<i>E. coli</i>	10	5	4	1
<i>Klebsiella</i>	1		1	
<i>Proteus</i>	2	1		1
<i>Enterobacter</i>	1	1		
<i>Pseudo.</i>	1		1	
<i>Staph. epi.</i>	2	1	1	
<i>Staph. aureus</i>	1	1		
<i>Strept. f.</i>	1	1		
<i>Strept. haemoli.</i>	1	1		
Mixed infection	4	2	1	1
Bacteria not detected	16		14	2
Total	40	13	22	5

Table 7 Clinical results classified by dose

Daily dose	Case	Excellent	Good	Poor	Effective ratio
1g	18	6	9	3	83.3%
2g	22	7	13	2	90.9%

%, また 1.5g 8 例では 100%, 2g 167 例では 92.8%, 3g 16 例で 93.8%, いっぽう慢性尿路感染症 122 例では 1g 3 例で有効率 66.7%, 1.5g 11 例で 90.9%, 2g 87 例で 79.3%, 3g 21 例では 66.7% であった。

私達の治験例では 1g 18 例で 83.3%, 2g 22 例で 90.9% で単純性尿路感染症では 1~1.5g, また複雑性尿路感染症では 1.5~2g 程度が適当かと思われた (Table 7)。

副作用については西浦等の集計では 285 例中 39 例, 13.7% の副作用を認めているがその大部分の 34 例, 11.9% は胃腸障害で, 私達の症例 40 例でも 9 例 22.5%

を認め、そのうちでもやはり特に胃腸障害が7例、17.5%であった。その他、一過性の発熱を来した1例および投与4日目に紅斑様発疹を来した1例の計9例中嘔吐を来した1例および発疹の1例にだけ投与を中止した。

### 結 語

#### 1. 血中濃度

健康成人3例に Fosfomycin 1g 経口投与後の血中濃度のピークは2時間後にあり、平均 7.0  $\mu\text{g}/\text{ml}$  で、8時間後でも 3.3  $\mu\text{g}/\text{ml}$  認めた。

#### 2. 尿中排泄率

血中濃度測定と同症例で1g 経口投与後8時間までに平均 21.6% の排泄率を得た。

#### 3. 抗菌力

尿路感染症分離 *Serratia m.* 82 株に対する Fosfomycin の MIC は 3.12~ $\geq 100 \mu\text{g}/\text{ml}$  に分布しその半数以上の 48 株は  $\geq 100 \mu\text{g}/\text{ml}$  であった。

#### 4. 臨床使用成績

40 例の尿路感染症に使用し、著効 13 例、有効 22 例、無効 5 例で、有効率 87.5% であった。

#### 5. 副作用

40 例中 9 例、22.5% に副作用を認めた。そのうちわけは胃腸障害が大部分の 5 例で、その他、紅斑様発疹 1 例、一過性の発熱 1 例で、そのうち嘔吐を来した 1 例および発疹の 1 例だけ投与を中止した。

### 参 考 文 献

- 1) 第 22 回日本化学療法学会総会シンポジウム "Fosfomycin" 抄録集, 1974
- 2) FOLTZ, E. L., H. WALLICK, *et al.*: Pharmacodynamics of phosphonomycin after oral administration in man. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 322~326, 1969
- 3) HOLLOWAY, WILLIAM J. & JANET CLARK: Preliminary clinical trials with phosphonomycin. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 327~331, 1969
- 4) KESTLE, DONALD G. & WILLIAM M. M. KIRBY: Clinical pharmacology and *in vitro* activity of phosphonomycin. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 332~337, 1969
- 5) SMITH, JAMES W. & JAY P. SANFORD: Activity of phosphonomycin in nasal carriers of coagulase-positive *Staphylococci*. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 346~348, 1969
- 6) BARNETT, JACK A., PAUL M. SOUTHERN, Jr., *et al.*: Efficacy of phosphonomycin in treatment of urinary-tract infections. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 349~351, 1969
- 7) SOUTHERN, Jr. PAUL M., JACK A. BARNETT *et al.*: Acute gonococcal urethritis: Failure of response to phosphonomycin therapy. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 343~345, 1969
- 8) FOLTZ E. L. & H. WALLICK: Pharmacodynamics of phosphonomycin after intravenous administration in man. *Antimicrob. Agents & Chemother.* 316~321, 1969

## FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON FOSFOMYCIN IN THE FIELD OF UROLOGY

JYOJI ISHIGAMI, SANTARO OONO and TOSHIHIKO MITA

Department of Urology, University of Kobe

#### 1. Blood level

Fosfomycin was administered orally at a dose of 1g in 3 healthy adults to determine the blood level. Blood level of the drug attained to a peak of 7.0  $\mu\text{g}/\text{ml}$  on an average after 2 hours, and the level of 3.3  $\mu\text{g}/\text{ml}$  was observed even after 8 hours.

#### 2. Urinary excretory ratio

Fosfomycin was administered orally at a dose of 1g in the same cases as above, and urinary excretory ratio of 21.6% on an average was obtained after 8 hours.

#### 3. Antibacterial activity

MIC of fosfomycin was measured on 82 strains of *Serratia* isolated from urinary tract infection. The values were distributed between 3.12~ $\geq 100 \mu\text{g}/\text{ml}$ , and 48 strains (more than a half) revealing  $\geq 100 \mu\text{g}/\text{ml}$ .

#### 4. Clinical application result

Fosfomycin was administered clinically in 40 cases of urinary tract infection, and the result obtained was excellent in 13 cases, good in 22 cases, and poor in 5 cases, effective ratio being 87.5%.

#### 5. Side effect

Side effect with fosfomycin was observed in 9 cases out of 40 cases (22.5%). It included 5 cases of gastrointestinal disorder, 1 case of erythematous eruption, and 1 case of temporary pyrexia. Drug administration was interrupted in each 1 case of vomiting and eruption.