

尿路感染症における CS-1170 の基礎的・臨床的検討

大井好忠・川島尚志・後藤俊弘・角田和之・岡元 健一郎

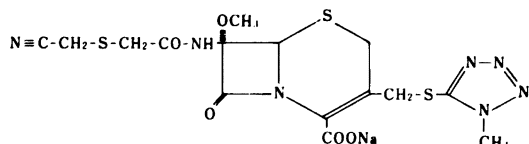
鹿児島大学医学部泌尿器科学教室

(主任：岡元 健一郎)

はじめに

各科領域の感染症治療において現在 penicillin 系, cephalosporin 系抗生剤が広く用いられている。しかし細菌の産生する penicillinase, cephalosporinase (以下 β -lactamase と呼ぶ)によって不活化されるため、臨床効果が期待できず、基礎疾患のある感染症では交代菌の出現を容易にしている。泌尿器科で取り扱う尿路感染症でも例外ではない。近時 β -lactam 環をもつ新しい cephamycin 系抗生剤が開発され、そのうちの1つ Cefoxitin (CFX)については、すでに検討し報告した¹⁾。CS-1170は新しく合成された 7 α -methoxycephalosporin であり、構造式ならびに化学名は Fig. 1 のとき cephamycin 系抗生物質である。本剤は三共株式会社中央研究所で開発されたものであり、 β -lactamase 産生大腸菌に対して、CFX の2倍、Cephalothin (CET) の6倍の抗菌力をもつことが確認されている^{2,3)}。今回本剤について尿路感染症分離菌に対する抗菌力、正常人における血清中濃度、尿中排泄を測定し、尿路感染症に対する効果を検討したので報告する。

Fig. 1 Chemical structure of CS-1170



Sodium (6R, 7S) -7-(2 (cyanomethylthio) acetamido) -7-methoxy-3-[[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl) thio] methyl] -8-oxo-5-thio-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-ene-2-carboxylate

I. 基礎的検討

1. 抗菌力

昭和52年度に鹿児島大学医学部泌尿器科学教室において尿路感染症患者から分離した細菌のうち、*E. coli* 50株、*Klebsiella* 50株、*Enterobacter* 48株、*Serratia* 50株、*Proteus mirabilis* 36株、*Proteus vulgaris* 36株、計270株に対する本剤の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。また同系の薬剤である CFX, Cephamandole (CMD) に

についても MIC を測定し、比較検討した。

測定方法は日本化学療法学会標準法により agar dilution method を用い、培地は Heart Infusion Agar (柴研, pH7.0) を使用した。

接種菌量はこれらの菌株を Trypticase soy broth 中に1夜培養したものの100倍希釈液を用いた。

E. coli 50株に対する本剤の MIC のピークは $1.56\mu\text{g/ml}$ と優れた感受性を示し (Fig. 2), $1.56\mu\text{g/ml}$ 以下に34株 (68.0%), $3.12\mu\text{g/ml}$ 以下に46株 (92.0%) が分布した。

12.5 , $25\mu\text{g/ml}$ におおの1株、また $100\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性株は2株 (4.0%) に認められた。

本剤の *E. coli* に対する感受性は CFX より2段階優れている。CMD の *E. coli* に対する感受性のピークは、 $0.78 \sim 1.56\mu\text{g/ml}$ にあり、本剤と同等の感受性の強さを示すが、 $0.2 \sim 50\mu\text{g/ml}$ まで幅広く感受性分布がみられる点から考えれば、本剤は CMD と同等かやや優れていると思われる。

Klebsiella に対する本剤の感受性は、 $0.78 \sim 100\mu\text{g/ml}$ 以上までかなり幅広く分布しているが、 $12.5\mu\text{g/ml}$ に1つのピークが認められる (Fig. 3)。 $12.5\mu\text{g/ml}$ 以下に24株 (48.0%) と約半数が分布し、 100 または $100\mu\text{g/ml}$ 以上に18株 (36.0%) みられた。

cephamycin 系抗生剤の *Klebsiella* に対する感受性は決して良好であるという成績は得られなかったが、本剤は *Klebsiella* に対しては CFX より1段階、CMD よりも数段階優れた感受性を示した。

Enterobacter に対する cephamycin 系抗生剤の感受性も決して優れたものではなかったが、本剤は $3.12\mu\text{g/ml}$ 以下の感受性株が8株 (16.7%), $25\mu\text{g/ml}$ 以下に15株 (31.3%) がみられ、他の2剤よりは優れた成績であった (Fig. 4)。

$100\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示した耐性株は本剤で33株 (68.8%), CFX で33株 (68.8%), CMD で31株 (64.6%) であった。

Serratia に対する感受性はさらに低下し、 $3.12\mu\text{g/ml}$ 以下の MIC を示す株はみられなかった (Fig. 5)。しかし、

Fig. 2 Sensitivities of new cephalosporin antibiotics against 50 strains of *E. coli* isolated from UTIs

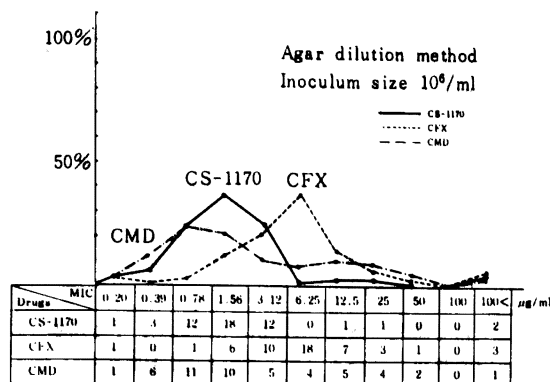


Fig. 3 Sensitivities of new cephalosporin antibiotics against 50 strains of *Klebsiella* isolated from UTIs

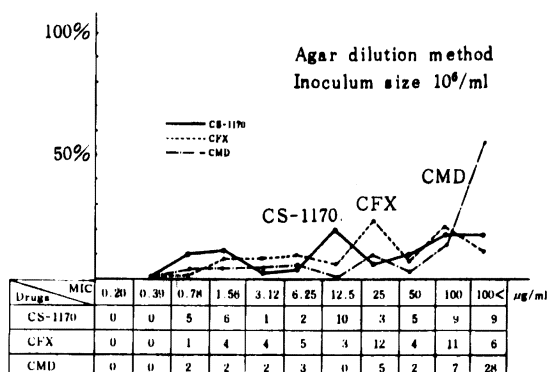


Fig. 4 Sensitivities of new cephalosporin antibiotics against 48 strains of *Enterobacter* isolated from UTIs

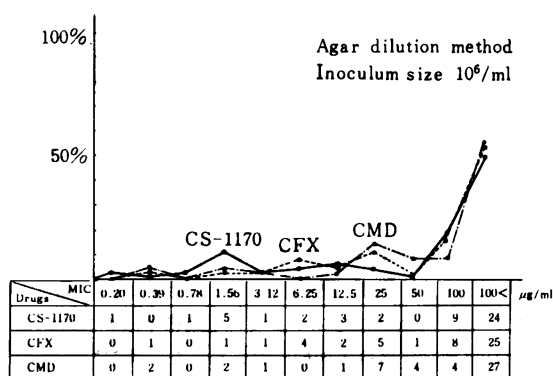


Fig. 5 Sensitivities of new cephalosporin antibiotics against 50 strains of *Serratia* isolated from UTIs

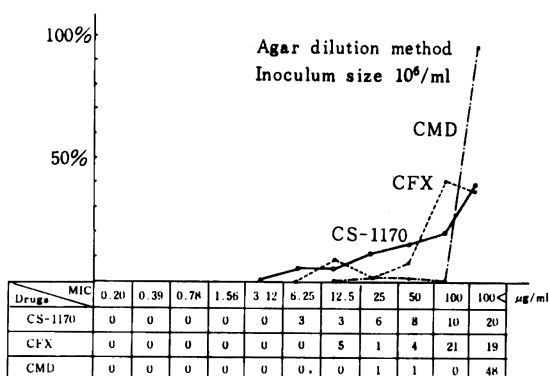


Fig. 6 Sensitivities of new cephalosporin antibiotics against 36 strains of *Proteus mirabilis* isolated from UTIs

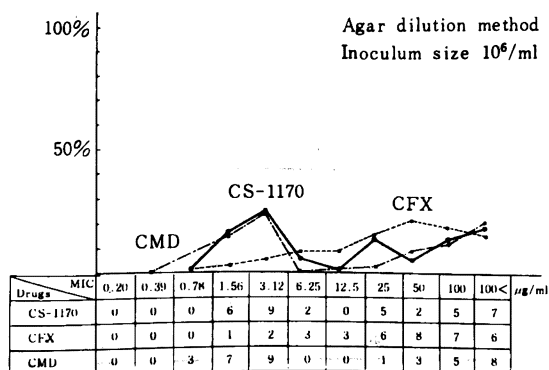
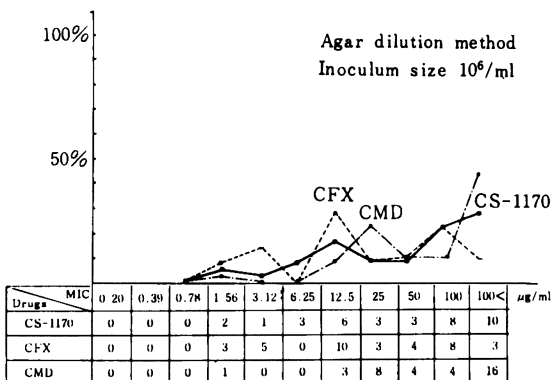


Fig. 7 Sensitivities of new cephalosporin antibiotics against 36 strains of *Proteus vulgaris* isolated from UTIs



6.25~50 μ g/mlに20株(40.0%)が分布し、他の2剤よりは優れた成績といえる。

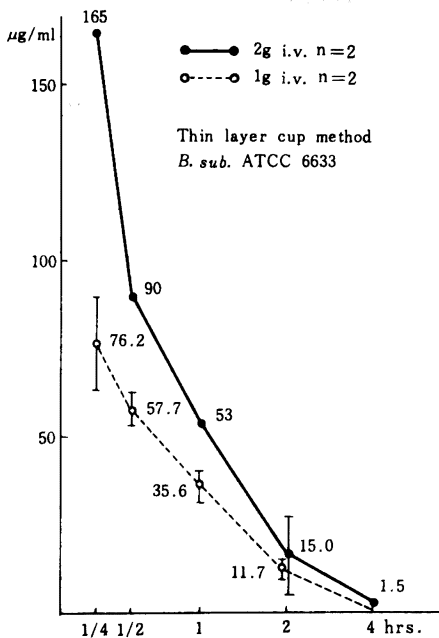
*Proteus mirabilis*に対しては本剤の感受性の1つのピークは3.12 μ g/mlにあり、1.56~6.25 μ g/mlの間に17株(47.2%)が認められ、約半数は感受性株と考えられる。

50 μ g/ml以下に24株(66.7%)が分布したが、100 μ g/ml以上に12株(33.3%)認められた。

*Proteus mirabilis*に対する本剤の感受性はCMDとほぼ同等であり、CFXよりは優れているといえる(Fig. 6)。

*Proteus vulgaris*に対する本剤の感受性は1.56~100 μ g/ml以上に広く分布しているが、12.5 μ g/mlと100 μ g/ml以上に2峰性のパターンを示す(Fig. 7)。*Proteus vulgaris*に対してはCFXの感受性は本剤よりやや優れているが、本剤の感受性はCMDよりも1段階優れていると思われる。

Fig. 8 Serum level of CS-1170



2. 血清中濃度

健康成人4名を対象とし、2名ずつ2群に分け、それぞれ1g、2gの本剤を20%ブドウ糖20mlに溶解してone shot 静注をおこなった。

採血は静注後15分、30分、1、2、4時間後におこなった。採取した血液はただちに遠心沈澱して血清に分離した。

本剤の純末を滅菌蒸留水に溶解したあと、米国デイド社製モニターール血清Iで希釈して標準液を作製した。*Bacillus subtilis* ATCC 6633株を検定菌とし、Heart Infusion Agar (栄研, pH7.0)を用いて薄層カップ法をおこなった。

4°Cに4時間正確にincubateしたのち、1夜培養し、阻止円の明確な部分をノギスで0.1mmまで正確に測定した。

本剤2g 静注後の最高血中濃度は15分後にみられ2例とも165 μ g/mlに達し、30分後90 μ g/ml、1時間後53 μ g/ml、2時間後には平均15 μ g/mlと減少し、4時間後には平均1.5 μ g/mlとなった(Table 1, Fig. 8)。

血中半減期は30分強であり、血清中減衰がきわめてすみやかである。

本剤1g 静注においても同様の傾向を示し、各例において血中半減期は30分~1時間の間に認められた。また2例平均値で15分後76.2 μ g/ml、30分後57.7 μ g/ml、1時間後35.6 μ g/ml、2時間後11.7 μ g/mlの血清中濃度が測定され、ほぼdose responseが認められた。

3. 尿中濃度ならびに尿中排泄

本剤純末を溶解後、PBS(pH7.0)で倍数希釈し、1,000 μ g/ml以下の各濃度を尿中濃度測定用標準液とした。測定方法は血清中濃度と同様におこなった。本剤投与前排尿させ、血清中濃度測定と同じ健康成人4名に、本剤1g、2g 静注後2、4、6時間目に排尿させ、尿量をメスシリンダーで測定後その一部を検体とした。

本剤2g 静注後、2時間までの尿中濃度は平均値で1,200 μ g/ml、2~4時間に850 μ g/ml、4~6時間に375 μ g/mlとかなりの高濃度の薬剤が尿中に移行することが確認された。

6時間までの排泄量は2例平均で697.8mg、回収率は

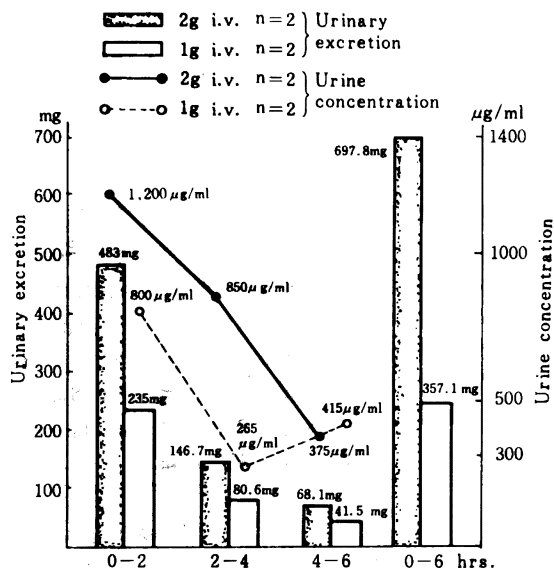
Table 1 Serum level of CS-1170 after intravenous injection

No.	Case	B.W.	Dose	15 min.	30 min.	1 hr.	2 hrs.	4 hrs.
1	I. S.	68kg	2g, i.v.	165 μ g/ml	90	53	26.5	1
2	T. K.	65kg		165	90	53	3.6	3.1
3	S. K.	63kg	1g, i.v.	62.5	62.5	31.2	9.9	1
4	A. K.	63kg		90	53	40	13.5	1

Table 2 Urinary excretion and urine level of CS-1170

No.	Case	B.W.	Dose	0-2 hrs.	2-4 hrs.	4-6 hrs.	Total
1	I. S.	68kg	2g, i.v.	570mg 1,000 μ g/ml	108mg 1,350 μ g/ml	76.8mg 480 μ g/ml	754.8mg 37.7%
2	T. K.	65kg		396mg 1,400 μ g/ml	185.5mg 350 μ g/ml	59.4mg 270 μ g/ml	640.9mg 32.0%
3	S. K.	63kg	1g, i.v.	330mg 600 μ g/ml	90mg 300 μ g/ml	48mg 480 μ g/ml	468mg 46.8%
4	A. K.	63kg		140mg 1,000 μ g/ml	71.3mg 230 μ g/ml	35mg 350 μ g/ml	246.3mg 24.6%

Fig. 9 Urinary excretion of CS-1170



34.8%であった。

1g 静注群においても2例平均値で2時間まで800 μ g/ml, 2~4時間265 μ g/ml, 4~6時間415 μ g/mlの尿中濃度が得られ, 6時間までの総排泄量は平均357.1mg, 回収率は35.7%であり, これらの成績を Table 2, Fig. 9 に示した。

II. 臨床的検討

慢性複雑性膀胱炎患者10例に本剤を投与した。投与方法は筋注投与2例, 静注投与8例である。

本剤筋注の際はリドカイン含有溶解液, 静注投与の場合には本剤1gに対して注射用滅菌蒸留水10mlに溶解して使用した。

投与量は No. 8 を除き, すべて1回1g, 1日2回, 5日間投与として, UTI 薬効評価基準 (第1版) に準じて効果判定をおこなった。

9例から分離された尿中細菌は *Pseudomonas aeru-*

ginosa 4例, *Serratia marcescens* 3例, *E.coli* 2例, *Klebsiella*, *Enterococcus* おおの1例であり, このうち混合感染は Table 3 のごとく No. 7, 8 の2例に認められた。

No. 10 では鏡検で桿菌が認められたが, 定量培養では検出し得なかった。

本剤のこれら尿中細菌に対する効果は Table 4 に示したが, *E.coli* は2例中2例, *Serratia* は3例中2例, *Pseudomonas aeruginosa* は4例中2例が除菌された。*Klebsiella*, *Enterococcus* は除菌されなかった。*Enterococcus* の菌数は 10^3 であり, UTI 薬効評価基準では起炎菌と判定されないが, 参考までに記載した。

No. 4 では *Pseudomonas aeruginosa* 除菌後 *Enterobacter* が出現した。

したがって細菌学的効果は11株中6株 (54.5%) に得られたことになる。

膿尿に対する効果は正常化1例, 改善3例, 不変5例であり, 総合臨床効果は9例中4例 (44.4%) の総合有効率であった (Table 5)。

10例について本剤投与前後の末梢血所見, 肝・腎機能, 血液電解質を測定した。その成績を Table 6 に示したが, 本剤に起因すると思われる異常値は得られなかった。

自覚的に筋注症例において注射部位の疼痛は認められたが, 2例とも1g宛1日2回5日間の筋注に耐え得た。皮疹などのアレルギー症状, またはアナフィラキシー・ショックは経験されなかった。

III. 考 察

細菌感染症の治療薬剤として, 抗生剤が普遍的に使用されると当然の帰結として, 細菌はその抗生剤に対して耐性を獲得するようになることは, 抗生剤の歴史において明白である。

今日, 尿路感染症において, first choice に使用される頻度の高い ABPC などの penicillin 系抗生剤, cephalosporin 系抗生剤に対して, 感染菌が β -lactamase を産生して抗生剤を不活化し, 臨床効果を阻害している事実は

Table 3 Patients with chronic complicated cystitis treated by CS-1170

No.	Case	Age	Sex	B.W. (kg)	Underlying disease	Dosage (g X days)	Before		After		Bacterial response	Side effect	Remarks
							Urine cult	WBC	Urine cult	WBC			
1	I. T.	83	M	52	Bladder stone	2 X 5 i.m.	<i>Ps. aeruginosa</i> 10 ⁵	#	—	±	+	—	3rd group
2	N. N.	85	M	55	BPH	2 X 5 i.m.	<i>Ps. aeruginosa</i> 10 ⁶	#	<i>Ps. aeruginosa</i> 10 ⁶	10-15	—	—	1st group
3	T. O.	69	M	52	BPH	2 X 5 i.v.	<i>Serratia</i> 10 ⁵	30	—	30	+	—	1st group
4	M. K.	47	F	70	Hydronephrosis	2 X 5 i.v.	<i>Ps. aeruginosa</i> 10 ⁴	#	<i>Enterobacter</i> 10 ⁶	+	—	—	1st group
5	M. Y.	20	M	46	Ureter stone	2 X 5 i.v.	<i>Ps. aeruginosa</i> 10 ⁶	20-30	<i>Ps. aeruginosa</i> 10 ⁵	5-8	—	—	3rd group
6	K. N.	57	M	56	BT	2 X 5 i.v.	<i>Serratia</i> 10 ⁵	10-20	<i>Serratia</i> 10 ³	5-10	±	—	4th group
7	M. F.	22	F	44	Hydronephrosis	2 X 5 i.v.	<i>E. coli</i> 10 ⁴ <i>Enterococcus</i> 10 ³	10-15	<i>Enterococcus</i> 10 ²	3-5	±	—	3rd group
8	Y. F.	71	M	55	BPH	1 X 5 i.v.	<i>Klebsiella</i> 10 ⁷ <i>Serratia</i> 10 ⁵	20-30	<i>Klebsiella</i> 10 ⁴	5-10	—	—	1st group
9	T. T.	60	M	58	BPH	2 X 5 i.v.	<i>E. coli</i> 10 ⁷	#	—	5-10	+	—	1st group
10	S. H.	52	M	52	BT	2 X 5 i.v.	—	10	—	2-3	—	—	4th group

Table 4 Bacteriological response of patients with chronic complicated cystitis treated by CS-1170

Isolates	No. of strains	Eradicated	Persisted	No. of strains appeared after treatment
<i>E. coli</i>	2	2		
<i>Klebsiella</i>	1		1	
<i>Enterobacter</i>	0			1
<i>Serratia marcescens</i>	3	2	1	
<i>Ps. aeruginosa</i>	4	2	2	
<i>Enterococcus</i>	(1)		(1)	

Table 5 Overall clinical efficacy on chronic complicated cystitis treated by CS-1170

Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Bacteriuria				
Eliminated	1	2	1	4/9 (44.4%)
Suppressed				
Replaced			1	1/9 (11.1%)
Unchanged		1	3	4/9 (44.4%)
Efficacy on pyuria	1/9	3/9	5/9	Overall clinical efficacy 4/9 (44.4%)

よく知られている。

penicillin 系薬剤では penicillinase で不活化されない抗生剤は古くから開発されている。

しかしこれらの抗生剤の抗菌スペクトルは主としてグラム陽性球菌に限られていた。

cephalosporin 系抗生剤と同様に広い抗菌スペクトルをもち、かつ β -lactamase によって不活化されない抗生剤は臨床的にきわめて有用であると思われる。

cephamycin 系抗生剤である CS-1170 は基本骨格は cephalosporin と同じであるが、 β -lactamase によって不活化されない可能性が示されている³⁾。

尿路感染症患者から分離した *E. coli* 50 株に対する本剤の MIC はきわめて優れたものであり、46 株 (92%) が $3.12\mu\text{g/ml}$ 以下の濃度で発育を阻止された。しかし 2 株は $100\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性菌であり、本剤をも不活化する β -lactamase 産生菌が少数ながら存在することを示唆した。他の新しい cephalosporin 系抗生剤である CFX, CMD と比較して本剤の *E. coli* に対する感受性は優れていると思われた。*Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia* に対する MIC は決して優れているというわけにはいかなかったが、CFX, CMD よりはやや優れているものと思われる。*proteus* 属菌の中では *Proteus mirabilis* の約半数は感受性菌と考えられる。

本剤は静注投与後の血中半減期が 30~60 分の間にあると考えられ、既存の cephalosporin 剤よりも血中半減期は短い。したがって一般に感染症治療に用いる場合には頻回投与が検討される必要がある。

しかし本剤静注投与後、尿中濃度は 6 時間後でも相当高濃度の薬剤が検出された。尿路感染症においてはその治療において血中濃度ならびにその推移は大きな問題ではなく、尿中の薬剤濃度が大切であり⁴⁾、また腎感染においても血中濃度よりも腎組織内濃度が大切であることも実験的に指摘した⁵⁾。

また実験的腎盂腎炎において、血中濃度の高さと持続時間の差が治療効果に大きく反映しないことも報告した⁶⁾。

尿路感染症において、cephalosporin 剤が使用された場合には、薬剤が作用しない時間が長いと、有効尿中濃度が失われた後では尿中細菌の regrowth とともに、尿中薬剤が inducer となって β -lactamase 産生菌が出現することは当然考えられる。

しかし、急性細菌性膀胱炎に cephalosporin 剤を少量かつ 1 日 1 回投与した場合の治療効果はきわめて優れていた⁷⁾。急性単純性尿路感染症の治療においては第 1 回目に投与された薬剤による細菌学的効果はすこぶる大きいと考えられる。その意味では本剤の尿路感染症に対する投与回数は、急性単純性の場合には 1 日 2 回で十分であると思われる。

少数例ではあるが慢性複雑性膀胱炎に使用した成績も *Pseudomonas aeruginosa* をのぞいてはかなり満足できるものであり、本剤の尿中排泄から考えれば複雑性尿路感染症の急性増悪期の治療においても 1 回 2 g 宛、1 日 2 回静注投与で臨床効果が期待できるものと推定される。

Table 6 Laboratory data following administration of CS-1170

No.	Dose	RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)		WBC ($/\text{mm}^3$)		Ht (%)		GOT (u)		GPT (u)		Al-P (K.A.U.)		BUN (mg/dl)		S-Cr (mg/dl)		Na (mEq/l)		K (mEq/l)		Cl (mEq/l)	
		before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after
1	2g $\times$ 5 i. m.	411	350	7,100	8,900	40	38	36	32	36	26	7.2	5.1	13	14	0.4	0.3	137	138	4.2	4.2	104	103
2	2g $\times$ 5 i. m.	430	410	8,000	7,800	42	40	27	26	24	25	14.2	13	18	16	0.4	0.5	140	138	4.1	4.5	98	102
3	2g $\times$ 5 i. v.	345	330	4,500	6,000	32	32	32	34	15	18	8.5	6.3	22	18	1.2	1.4	132	133	4.5	4.6	98	97
4	2g $\times$ 5 i. v.	461	455	5,000	4,300	38.8	38.9	29	28	18	27	14.6	12.1	28.7	31	1.7	1.5			4.7	5.0		
5	2g $\times$ 5 i. v.	460	423	4,400	3,900	41.1	38.5	19	19	15	10	8.5	7.4	28	22.2	1.0	0.6	142		4.4		106	
6	2g $\times$ 5 i. v.	449	430	4,600	6,500	43.6	39.8	35	24	21	14	10.4	11.6	17	17.4	0.9	1.2		140	5.1	4.9		103
7	2g $\times$ 5 i. v.	443	433	5,000	4,400	41.3	40.4	17	21	12	13	8.9	6.8	11	12.5	1.1	0.7	143		3.7		104	
8	1g $\times$ 5 i. v.	491	460	10,400	7,100	45.9	39.3	27	30	35	40	13.2	14.5	31.5	24.2	1.9	1.5	139		3.9		107	
9	2g $\times$ 5 i. v.	483	477	8,700	7,000	48.1	47.2	37	29	52	34	22.1	17.6	15.4	9.3	0.7	0.8						
10	2g $\times$ 5 i. v.	342	320	5,300	5,100	35.7	32.8	22	24	5	17	9.6	7.8	33.5	39.2	2.5	2.4	144		4.7		109	

IV. 結 語

新しい抗生剤である cephamycin の 1 つ, CS-1170 について, 尿路感染症分離菌 270 株に対する最小発育阻止濃度を測定し, *E. coli* に対して極めて感受性がよいこと, 他菌に対しても他の新しい cephalosporin よりやや感受性の点で優れていることを述べた。また本剤の吸排の測定結果と臨床成績から, 尿路感染症治療においては本剤の投与は 1 日 2 回で臨床効果が期待できることを報告した。

文 献

- 1) 川島尚志, 大井好忠, 後藤俊弘, 岡元健一郎: 尿路感染症における Cefoxitin の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 26 (S-1): 592~599, 1978
- 2) YANAGISAWA, H.; M. FUKUSHIMA, A. ANDO & H. NAKAO: Synthesis of 7 α -substituted cephalosporins. V. Novel oxydation procedure for syntheses of 7 α -methoxycephalosporins and 6 α -methoxypenicillins. J. Antibiotics 29: 969~972, 1976
- 3) NAKAO, H.; H. YANAGISAWA, B. SHIMIZU, M. KANEKO, M. NAGANO & S. SUGAWARA: A new semisynthetic 7 α -methoxy-cephalosporin, CS-1170: 7 β -[[(cyanomethyl) thio] acetamido] -7 α -methoxy-3-[[[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl) thio] methyl] -3-cephem-4-carboxylic acid. J. Antibiotics 29: 554~558, 1976
- 4) 角田和之: 実験的腎盂腎炎における抗生剤の効果に関する研究。泌尿器科紀要 19: 931~962, 1973
- 5) 川島尚志: 緑膿菌性腎盂腎炎の化学療法に関する実験的研究。Chemotherapy 25: 2371~2386, 1977
- 6) 大井好忠, 川島尚志, 永田進一, 角田和之, 阿世知節夫, 坂本日朗: 懸濁水性アンピシリンの基礎的検討ならびに臨床成績。西日本泌尿器科 38: 470~476, 1976
- 7) 角田和之, 川島尚志, 坂本日朗, 大井好忠, 陣内謙一, 長沼弘三郎, 小島道夫, 野辺崇, 後藤俊弘: 急性単純性膀胱炎に対する one shot 療法の試み。CEC 0.5g 投与について。西日本泌尿器科 38: 336~340, 1976

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES
ON CS-1170

YOSHITADA OHI, TAKASHI KAWABATA, TOSHIHIRO GOTO,

KAZUYUKI TSUNODA and KENICHIRO OKAMOTO

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kagoshima University

(Director: Prof. KENICHIRO OKAMOTO)

CS-1170, a new semisynthetic 7 α -methoxycephalosporin, so-called an analogue of cephamycin C, has been developed at Central Research Laboratories, Sankyo Co., Ltd. in Japan.

Minimal inhibition concentration of the drug against 270 bacterial strains isolated from the patients with urinary tract infections was measured by using agar dilution method. A peak of sensitivity of the drug against 50 strains of *E. coli* was demonstrated at 1.56 μ g/ml and 46 strains (92%) distributed lower than 3.12 μ g/ml. Sensitivities of the drug against *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris* were thought to be as same as or more sensitive than that of another derivative of cephamycins, cefoxitin and cephamandole.

Serum level of the drug following intravenous administration of 1 or 2 grams reached the highest level of 76.2 and 165 μ g/ml 15 minutes later. A half life of the drug in the serum was thought to be within one hour. Urinary recovery up to 6 hours ranged 35.7% and 34.8%, however, the drug level in the urine even 6 hours after the administration seemed to be maintained sufficiently.

Ten cases of chronic complicated cystitis were treated by 2 grams of the drug by intramuscular or intravenous injection except a case. Overall clinical efficacy was judged in 44.4% by a criterion for clinical evaluation of antimicrobial agent decided by UTI Committee in Japan.

Neither unfavourable side effect nor abnormal laboratory data was noticed.