

泌尿器科領域における TA-058 の基礎的臨床的経験

岡田 敬司・川嶋 敏文・宮北 英司・西澤 和亮・村上 泰秀

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

新しい penicillin 系薬剤の TA-058 が試供されたので臨床症例 10 例に使用し、その効果をみると共に本剤 4g と Carbenicillin (CBPC) 4g をクロスオーバー法で健康成人 4 名に 1 時間で点滴静注し、血中および尿中濃度を測定し、尿中回収率を調べた。

$T_{1/2}(\beta)$ は、TA-058 の場合 84.0 分、CBPC では 60.0 分、ピーク値は、各々 224.4 $\mu\text{g/ml}$, 242.6 $\mu\text{g/ml}$ であった。尿中回収率は 8 時間までで、本剤が 59.0 % であるのに対し、CBPC では 81.8 % と差が認められた。

次に臨床摘出標本の包皮、副睾丸、睾丸内の本剤濃度を 1g 静注後しらべたが、副睾丸、睾丸、包皮の順に濃度が高く、血中濃度の $\frac{1}{2}$ ~ $\frac{1}{3}$ と比較的高濃度を示した。

臨床的検討では慢性複雑性膀胱炎 5 例と慢性複雑性腎盂腎炎 5 例に 1 日 2g, 分 2 で 5 日間点滴静注で使用したが、UTI 薬効評価基準によって臨床効果を判定し得たものは 8 例で、著効 1 例、有効 1 例となり有効率は 25 % であった。細菌学的効果は 11 株中 3 株が消失し、除菌率は 27.3 % であった。

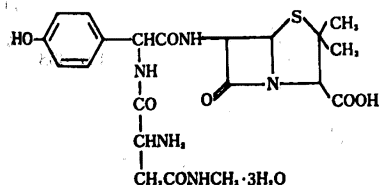
また、GOT, GPT, Al-P の一過性上昇が 1 例に認められた。

本剤は *in vitro* より *in vivo* における殺菌効果が強いとされているが、 β -lactamase に弱く、 β -lactamase 産生菌が多いと思われる泌尿器科領域の慢性複雑性感染症に対しては β -lactamase inhibitor の併用が必要と思われた。

はじめに

TA-058 はアモキシシリン誘導体で、側鎖に N⁴-メチル-D-アスパラギンを結合した Fig. 1 のような構造式をもつ新しいペニシリン系注射剤である。本剤は分子量 547.58 で、グラム陰性菌、グラム陽性菌に比較的高い抗菌力を有するもので、*in vivo* における効果に優れているとされている。本剤を使用する機会が与えられたので基礎的検討として健康成人に対する吸収排泄試験を行い、更に包茎、前立腺癌などの患者の術前に本剤を投与し、切除標本である、包皮、睾丸および副睾丸内の本剤濃度を血中濃度とともに測定し、各臓器への本剤の移行をみた。

Fig. 1 Chemical structure of TA-058



臨床的検討として本剤を入院中の尿路感染症患者 10 例に投与しその効果をみた。

材料と方法

I 基礎的検討

(a) 吸収排泄試験

本剤 4g と Carbenicillin (CBPC) 4g を 5%ブドウ糖 250 ml に溶解しクロスオーバー法で健康成人 4 名に 1 時間で点滴静注し、血中および尿中濃度を測定し、尿中回収率を調べた。血液採取時間は点滴開始前、点滴開始後 30 分、1 時間 (点滴終了時)、点滴終了後 15, 30 分、1, 2, 3, 5, 7 時間、尿は点滴開始後 1, 2, 4, 6, 8 時間に全尿を採取し、その一部を濃度測定に供した。

なお、点滴は朝食をとらずに施行し、点滴終了後 2~3 時間で昼食を摂取している。血中および尿中濃度の測定は、*E. coli* ATCC 27166 を検定菌とする薄層カップ法による通常の方法で行った。

(b) 臓器内濃度

包茎、前立腺癌患者において、環状切除術、除睾丸を施行する直前に本剤 1g を生食 20 ml に溶解し静注した。包皮切除、睾丸摘出時に採血可能なものは採血し、

血中濃度と組織内濃度を測定した。包皮内濃度を測定したものは7名、7検体、辜丸内濃度を測定したものは11名、13検体、副辜丸内濃度を測定したものは9名、11検体であり、血中濃度を同時にみたものは8名であるが各1検体ずつである。

II 臨床的検討

慢性複雑性膀胱炎4例と慢性複雑性腎盂腎炎4例の計8例に対して、本剤1gを5%ブドウ糖250mlに溶解し、1時間で1日2回5日間点滴静注し、臨床効果、副作用の有無を検討した。また、慢性複雑性膀胱炎1例については1回4gを、慢性複雑性腎盂腎炎1例については1回2gをブドウ糖250mlに溶解し、1日2回各5日間投与し効果をみた。

成 績

I 基礎的検討

(a) 吸収排泄試験

4名の健康成人に本剤とCBPC各4gを5%ブドウ糖250mlに溶解しクロスオーバー法により1時間で点滴静注した際の血清中濃度の実測値はTable 1に示した。また、これらの平均値をとり、図示したものがFig. 2である。

$T_{1/2}$ はTA-058の場合84.0分、CBPCでは60.0分であった。ピーク値は点滴終了時で本剤の場合224.4 $\mu\text{g/ml}$ 、CBPCでは242.6 $\mu\text{g/ml}$ とそれ程の差がなかった。

Table 1 Serum levels of TA-058 and CBPC in healthy volunteers (cross-over)

μg/ml										
Method	Volunteer	Time (hrs.)								
		½	1	1½	1½	2	3	4	6	8
TA-058 4g D. I. V.	A	204.6	241.6	208.0	147.5	95.3	49.5	27.3	12.9	5.8
	B	125.5	191.3	150.9	116.9	72.2	40.1	22.4	7.1	3.3
	C	131.0	213.1	145.9	112.6	70.1	41.3	23.0	8.1	2.9
	D	175.5	251.5	191.7	121.9	104.4	39.6	30.4	8.1	2.8
	Mean	159.2	224.4	174.1	124.7	85.5	42.6	25.8	9.1	3.7
TA-058 4g D. I. V.	A	199.0	258.1	198.3	155.5	102.0	49.4	24.5	8.9	2.3
	B	235.9	216.1	160.3	123.3	101.0	43.2	17.4	5.8	N. D.
	C	189.2	260.9	194.1	151.4	110.6	57.9	27.6	8.5	2.0
	D	209.4	235.3	199.7	142.1	99.0	47.8	21.6	6.2	1.9
	Mean	188.4	242.6	188.1	143.1	103.2	49.6	22.8	7.4	1.6

Fig. 2 Serum levels of TA-058 and CBPC (Average: Cross-over)

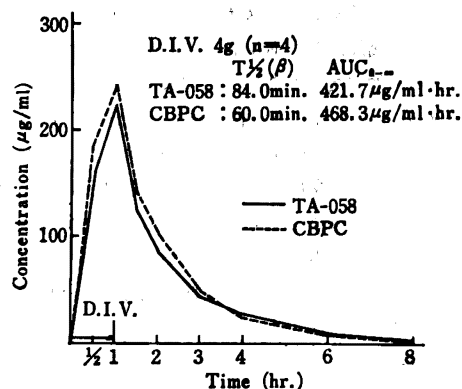
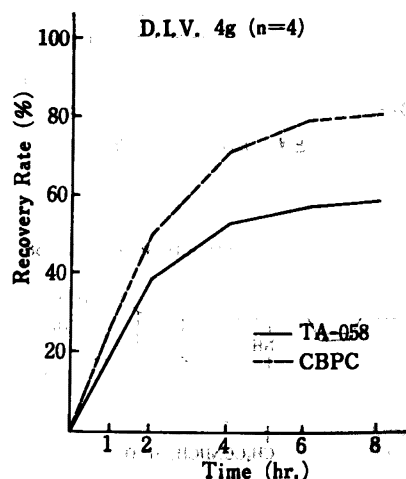


Fig. 3 Urinary excretion of TA-058 and CBPC (Average: Cross-over)



AUC も各々 $421.7 \mu\text{g/ml}\cdot\text{hr.}$, $468.3 \mu\text{g/ml}\cdot\text{hr.}$ で、あまり差がなかった。尿中濃度、尿中回収率の個々の成績は Table 2 に示す通りであり、これらの平均値をしらべ、図に示したものが Fig. 3 である。したがって、点滴開始から 8 時間までの尿中回収率は TA-058 で 59.0%、CBPC で 81.8% と CBPC の方が腎排泄の良いことを思わせた。

(b) 臓器内濃度

包茎患者 7 名、前立腺癌患者 11 名に対してそれぞれ環状切除術、除率術を行ったが、術直前に本剤 1 g を生食 20 ml に溶解し、1 回静注を行い、切除標本中の本剤濃度を測定し、可能なものは血清中濃度も測定した。これらは Fig. 4 に示したが、△, ▲, □, ■, ×, ⊙, ○ は同一症例を示しており、● は全部別の症例である。辜丸、副辜丸に□, ■が 2 つずつあるが、これは両側を切除したため検体が 2 個となったためである。

血中濃度に比して包皮内濃度が最も低く、副辜丸内濃度が高い傾向にあることがわかる。これらの数値をまとめたものが Table 3 である。

II 臨床的検討

臨床例 10 例に使用した (Table 4)。慢性複雑性膀胱炎 5 例、慢性複雑性腎盂腎炎 5 例の計 10 例であるが、このうち U T I 薬効評価基準によって臨床効果を判定し得たものは 8 例である。これら 8 例はいずれも本剤

1 g を 5% ブドウ糖 250 ml に溶解し、1 時間かけて 1 日 2 回 5 日間点滴したものであるが、Table 5 に示すように、著効 1 例、有効 1 例、無効 6 例となり、25% の有効率であった。症例数が少ないが、これらを群別に分けて示したものが Table 6 である。有効であった 2 例は上部尿路の単独菌感染に集中していることがわかる。つぎに、これらの症例について細菌学的効果をみたものが Table 7 である。11 株中 3 株が消失し、27.3% の消失率であった。*E. cloacae* 2 株、*S. marcescens* 2 株、*S. aureus* 1 株、*Enterococci* 1 株は全て残存し、*α-Streptococci* 1 株、*E. coli* 2 株中 1 株、*P. aeruginosa* 2 株中 1 株が消失している。副作用に関しては、10 症例中特別な症状を訴えたものはなかったが、肝機能検査で、GOT 43→64、GPT 16→46、Al-P 106→156 (症例 3) と一過性の上昇が認められ本剤による可能性が考えられた。また、症例 1 でも GOT 43→55、GPT 62→60 であったが、もともと肝機能障害のある症例で因果関係ははっきりしなかった。

考 察

本剤はその作用が殺菌的で、CBPC、APPC、PIPC よりも低濃度で殺菌作用を示し、接種菌量の影響が少ないと言われており、*in vitro* に於ける効果よりも *in vivo* での効果が高いとされ、血中濃度、組織内濃度も高くな

Table 2. Urinary excretion of TA-058 and CBPC in healthy volunteers (cross-over)

Concn $\mu\text{g/ml}$, Recovery rate %

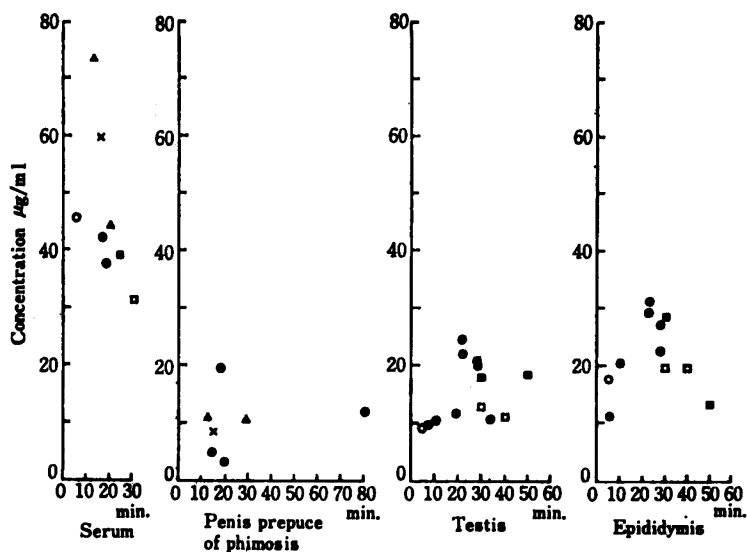
Method	Volunteer	Time (hrs.)					Cumulative Recovery
		0~1	1~2	2~4	4~6	6~8	
TA-058 4g D. I. V.	A	27,082 20.3%	32,850 24.6%	9,705 14.6%	3,745 5.2%	2,163 1.9%	66.6%
	B	8,507 19.1%	10,547 22.4%	3,607 16.2%	1,429 4.6%	710 1.5%	63.9%
	C	22,538 20.8%	13,088 13.1%	6,663 16.7%	5,394 5.8%	1,538 2.3%	58.7%
	D	25,583 19.2%	24,443 15.3%	7,194 10.8%	1,542 1.2%	491 0.4%	46.8%
	Mean	20,928 19.9%	20,232 18.9%	6,792 14.6%	3,027 4.1%	1,225 1.5%	59.0%
CBPC 4g D. I. V.	A	17,342 25.1%	5,805 23.9%	5,559 23.3%	9,173 9.2%	2,185 3.0%	84.6%
	B	9,180 31.0%	4,643 24.4%	2,947 19.2%	1,432 5.7%	1,250 1.6%	81.8%
	C	12,200 22.9%	10,107 21.5%	13,227 24.8%	5,368 10.7%	810 2.5%	82.4%
	D	14,704 29.4%	10,710 21.4%	5,733 20.1%	2,184 6.6%	138 1.0%	78.5%
	Mean	13,357 27.1%	7,816 22.8%	6,866 21.8%	4,539 8.0%	1,096 2.0%	81.8%

Table 3 Concentrations of TA-058 in genital organs after 1 g one shot i. v. injection

Time	Serum	Prepuce of phimosia	Testis	Epididymis
0~30 min.	46.6±4.8 (n=8)	9.6±2.3 (n=6)	15.9±1.8 (n=10)	23.0±2.1 (n=9)
30~60 min.		12.0 (n=1)	13.4±2.5 (n=3)	16.3±3.8 (n=2)

Mean±S. E.

Fig. 4 Tissue concentration of TA-058 after i. v. injection of 1 g



Each symbol indicates drug concentration in serum and tissues obtained from same individuals (Δ , $\blacktriangle$, $\square$, $\blacksquare$, $\times$, $\odot$, $\circ$), whereas results from different individuals are plotted in each panel ($\bullet$).

り、半減期も長いとされている¹⁻²⁾。

そこで我々は本剤の血中濃度を CBPC と比較検討し、ついで摘出臓器中あまり組織内濃度の測定されることがない包皮、睾丸、副睾丸内の組織濃度を検討した。

その結果、本剤 4 g を 1 時間で点滴静注した際の血中濃度曲線は CBPC と大差なく、半減時間は 84.0 分であり、CBPC の 60.0 分より長かった。しかし、尿中回収率は 8 時間までで CBPC の 81.8 % に比して 59.0 % と低値を示した。

第 30 回 日本化学療法学会総会における新薬シンポジウム³⁾に於いて PIPC との 1 時間点滴に於ける吸収排泄試験の結果が報告されているが、それによると 1 g、1 時間点滴では、TA-058 がピーク値 70.3 μg/ml に対し、PIPC は 39.7 μg/ml (n=4) と本剤の方がかな

り高い値を示していた。

尿中回収率に関しては、8 時間までの他施設におけるデータは 1 g、1 時間点滴の場合 65~75 % と我々の成績よりやや高い回収率を示していた。従って 1 時間点滴における本剤の血中濃度は CBPC のそれにほぼ等しく、半減時間は PIPC より長く、CBPC よりやや長いと考えられる。また、尿中回収率は CBPC より低く、PIPC とほぼ同程度と考えられた。

臓器内濃度に関しては、我々の施設では包皮、睾丸、副睾丸について検討したが、採取時間が 30 分以内のもの多数を占めた。その間のデータによると、副睾丸では血中濃度の約 1/2、睾丸では約 1/3、包皮では約 1/4 の濃度を示した。最も低い包皮内濃度でも 9.6 μg/ml を 1 g 静注で示したことは、本剤のこれら臓器への移行が比較

Table 4 Clinical summary of complicated U. T. I. cases treated with T.A-058

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	U. T. I. group	Treatment			Pyuria*		Bacteriuria*		Evaluation	Side effects
						Dose (g x /day)	Route	Duration (day)			Species	Count /ml		
1	53	M	C. C. P. Renal calculi	—	G-3	1 x 2	D.I.V.	5	## +	—	<i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷ —	Moderate	GOT 43-55 GPT 62-60 A-P 106-79
2	83	M	C. C. C. Bladder tumor	+	G-5	1 x 2	D.I.V.	5	## ##	—	<i>S. aureus</i> <i>Enterococci</i> <i>S. aureus</i> <i>Enterococci</i> <i>T-Streptococci</i>	10 ⁷ 10 ⁷ 10 ⁴ 10 ⁴ 10 ⁴	Poor	—
3	66	M	C. C. C. Prostatic cancer	+	G-5	1 x 2	D.I.V.	5	## +	—	<i>S. marcescens</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. marcescens</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷ 10 ⁷ 10 ⁷ 10 ⁶	Poor	GOT 43-64 GPT 16-46 A-P 106-156
4	32	F	C. C. P. V. U. R.	—	G-6	1 x 2	D.I.V.	5	## ±	—	<i>E. coli</i> <i>a-Streptococci</i> <i>E. coli</i>	10 ⁴ 10 ⁴ 10 ³	Poor	—
5	55	F	C. C. P. Ureteral fistula	+	G-1	1 x 2	D.I.V.	5	+ +	—	<i>S. marcescens</i> <i>S. marcescens</i>	10 ⁷ 10 ⁷	Poor	—
6	25	F	C. C. P. Ureteral calculi	—	G-3	1 x 2	D.I.V.	5	+ —	—	<i>E. coli</i>	10 ⁶ —	Excellent	—
7	48	M	C. C. C. Urethral stricture	—	G-4	1 x 2	D.I.V.	5	## ##	—	<i>E. cloacae</i> <i>E. cloacae</i>	10 ⁶ 10 ⁷	Poor	—
8	67	M	C. C. C. B. P. H.	+	G-2	1 x 2	D.I.V.	5	## ##	—	<i>E. cloacae</i> <i>E. cloacae</i>	10 ⁷ 10 ⁷	Poor	—
9	40	F	C. C. C. V-V fistula	+	—	4 x 2	D.I.V.	5	## ##	—	<i>K. pneumoniae</i>	— 10 ⁷	—	—
10	61	F	C. C. P. Renal stone	—	—	2 x 2	D.I.V.	5	## ##	—	<i>E. coli</i>	— 10 ³	—	—

* Before treatment

After treatment

Table 5 Overall clinical efficacy of TA-058 in complicated U. T. I.

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated		1		1	2 (25%)
Decreased					
Replaced					
Unchanged			2	4	6 (75%)
Efficacy on pyuria		1 (12.5%)	2 (25%)	5 (62.5%)	Case total 8
	Excellent		1 (12.5%)	Overall effectiveness rate 2/8 (25%)	
	Moderate		1		
	Poor (or Failed)		6		

Table 6 Overall clinical efficacy of TA-058 classified by type of infection

	Group	No. of cases (% of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	1 (12.5%)			1	0%
	2nd group (Post prostatectomy)	1 (12.5%)			1	0%
	3rd group (Upper U. T. I.)	2 (25.0%)	1	1		100%
	4th group (Lower U. T. I.)	1 (12.5%)			1	0%
	Sub total	5 (62.5%)	1	1	3	40%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	2 (25.0%)			2	0%
	6th group (No catheter indwelt)	1 (12.5%)			1	0%
	Sub total	3 (37.5%)			3	0%
Total		8 (100%)	1	1	6	25%

Table 7 Bacteriological response to TA-058

Isolates	No. of strains	Eradicated	Persisted
<i>E. coli</i>	2	1	1
<i>E. cloacae</i>	2		2
<i>P. aeruginosa</i>	2	1	1
<i>Enterococci</i>	1		1
<i>α-Streptococci</i>	1	1	
<i>S. aureus</i>	1		1
<i>S. marcescens</i>	2		2
Total	11	3(27.3%)	8

的良いことを示していると思われた。

これらの結果は主として本剤の体内動態を示すものであり、抗菌力は示されていない。しかしながら本剤が

β -lactamase に対して抵抗性を持っていないことから、 β -lactamase 産生菌に対してはどうであろうかという疑問があり、特に慢性複雑性尿路感染症では R-plasmid による β -lactamase 産生菌が多いことから臨床効果をみるにあたって、やや悲観的な見方もあったことは事実である。このことは我々が本剤を使用した 10 症例中 UTI 薬効評価基準に合致する 8 例において有効率が 25% しかなかった点にも示されているように思える。特に本剤は *in vitro* より *in vivo* での効果に優れているといわれているが、尿路感染症、特に下部尿路感染症では *in vitro* の効果がそのまま反映されることが多く、我々の使用した症例でも有効症例は上部尿路感染症に限られていた。また、カテーテル留置症例や複数菌感染では 1 例も有効な症例がなかった。更に付け加えれば、UTI 薬効評価基準に合致しなかった症例 9・10 において、本

Table 8 Laboratory Findings of TA-058

No.	Sex Age	Before After	RBC ($\times 10^4$)	Hb	Ht	Plate ($\times 10^4$)	WBC	GOT	GPT	Al-P	BUN	S-Cr	Na	K	Cl
1	M 53	B	349	12.0	35.0	37.4	6,700	43	62	108	15	1.1	142	4.4	109
		A	380	11.8	37.0	35.1	5,000	55	60	79	10	0.9	140	4.2	103
2	M 83	B	418	10.6	33.0	8	5,500	18	10	98	16	0.9	138	4.4	105
		A	390	11.5	35.9	12	4,600	13	—	96	19	0.8	138	4.5	102
3	M 66	B	422	12.5	36.7	20	5,800	43	16	106	19	0.6	139	4.4	101
		A	374	11.7	36.1	20	6,200	64	46	156	13	0.5	134	5.2	100
4	F 32	B	398	10.6	31.4	31.5	7,700	10	—	—	10	0.9	140	3.3	107
		A	381	9.9	28.5	27.0	5,400	7	7	54	8	0.8	141	3.8	107
5	F 55	B	479	13.1	39.0	34.9	7,900	11	14	84	6	0.6	141	3.8	102
		A	381	11.1	32.0	33.6	4,000	7	13	60	4	0.6	142	3.3	106
6	F 25	B	413	12.5	35.6	26.4	8,400	10	7	—	16	0.9	138	3.8	101
		A	414	11.3	34.2	30.3	3,600	12	10	—	11	0.8	141	4.0	102
7	F 48	B	473	14.9	44.5	—	15,100	15	19	—	12	—	138	4.1	104
		A	477	14.0	43.2	26.2	5,700	24	35	128	11	0.9	144	4.8	106
8	M 67	B	413	11.6	34.8	64.4	13,300	24	49	162	11	0.9	142	5.0	107
		A	382	10.6	33.4	37.8	9,700	15	25	121	9	0.9	142	4.9	108
9	F 40	B	326	10.6	32.3	—	4,600	20	16	114	24	1.3	143	4.3	107
		A	335	10.4	32.1	—	5,700	13	14	84	22	1.2	138	4.9	103
10	F 61	B	365	11.1	34.7	35.8	7,800	17	17	72	10	0.7	142	3.2	100
		A	422	11.4	34.0	34.3	6,600	21	15	65	10	0.6	132	4.0	92

剤使用開始時に菌が検出されなかったにも拘らず、投与終了後の検査で *K. pneumoniae* 10^7 cells/ml, *E. coli* 10^3 cells/ml が検出されたことは残念なことである。

細菌学的効果をもても特に良好な成績とは言えなかった。しかしながら、見るべき副作用がなかったことは本剤の一つの長所と思われる。

以上のことから症例数が少ないとはいえ、本剤を慢性複雑性尿路感染症に使用してもさほどの効果は期待できないように思われた。急性副睾丸炎や急性腎盂腎炎に対しては使用経験がないので判断はむずかしいが、起炎菌によっては本剤の使用で効果をあげ得る場合も多いと考えられる。いずれにせよ本剤の欠点は β -lactamase に弱いことであり、本剤を慢性複雑性尿路感染症に使用するためには β -lactamase inhibitor との併用による検討が必要と考えられる。

以上、TA-058 の健康成人に対する CBPC とのクロスオーバー法による吸収排泄試験、包皮、睾丸、副睾丸内の TA-058 濃度についてのべ、臨床症例 10 例に対す

る臨床効果を含め若干の検討を行った。

文 献

- 1) SHISHIDO, H.; K. MATSUMOTO, Y. UZUKA, T. NAGATAKE, M. YAMAMOTO, Y. SAKUMA & T. YAMAGUCHI: Phase I clinical studies of TA-058. Current Chemotherapy and Immunotherapy (Proceedings of the 12th ICC) Vol I: 329~331, 1982
- 2) YAMAGUCHI, T.; I. MAEZAWA, Y. SAKUMA, K. TANI, H. YOSHIDA and S. OHSHIMA: Pharmacokinetic studies of TA-058 in laboratory animals. Current Chemotherapy and Immunotherapy (Proceedings of the 12th ICC) Vol. 1: 331~333, 1982
- 3) 第 30 回 日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム III, TA-058, 1982 (東京)

HUMAN PHARMACOKINETIC AND CLINICAL STUDY OF TA-058

KEISHI OKADA, TOSHIFUMI KAWASHIMA, HIDESHI MIYAKITA
KAZUAKI NISHIZAWA, YASUhide MURAKAMI, YOJI KATSUOKA, HIDECHIKA KINOSHITA,
KAZUO MATSUSHITA, NOBUO KAWAMURA and MASAOKI OHKOSHI
Department of Urology, Tokai University, School of Medicine

Human pharmacokinetic and clinical evaluation of TA-058, a new synthetic penicillin preparation, were made and the following conclusions were obtained:

(1) As to the pharmacokinetics, after one hour drip infusion administration of 4g of TA-058 and carbenicillin in 4 healthy male volunteers (crossover test), the peak serum levels were yielded 224.4 $\mu\text{g/ml}$ and 242.6 $\mu\text{g/ml}$ at the end of infusion, respectively.

The half-life in serum was estimated to be 84.0 min. and 60.0 min. The mean urinary recovery rates in 8 hours were 59.0 and 81.8 %.

(2) Concentrations of TA-058 were examined in genital organs such as testis, epididymis and prepuce of phimosis. After intravenous injection of 1g of TA-058, the levels in those tissues were highest in epididymis and followed by the testis and prepuce of phimosis, and those concentrations ranged from 1/5 to 1/2 of the serum levels.

(3) TA-058 was administered to chronic complicated cystitis in 5 cases and chronic complicated pyelonephritis in 5 cases. Eight cases satisfied the requirements of "Criteria for Evaluation of Drug Efficacy in U. T. I.". The results were excellent in 1 case, moderate in 1 case, and the effective rate was found to be 25 %. Bacteriological test demonstrated that 3 strains out of 11 (27.3 %) were eradicated by TA-058.

As TA-058 is hydrolyzed by β -lactamase, we concluded that it is necessary to administer this drug with β -lactamase inhibitor in chronic urinary tract infections.