

複雑性尿路感染症に対する Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) の基礎的・臨床的検討

松本 茂・杉田 治・山下元幸・藤田幸利
高知医科大学泌尿器科学教室
(主任：藤田幸利教授)

Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) について基礎的、臨床的検討を行ない、以下の結果を得た。

1. 尿路感染症より分離した *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* に対する MK-0787 および cefoperazone の MIC を測定し、*P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* には cefoperazone と同等の抗菌力を示した。*S. aureus* では cefoperazone に比し 5 管程度、*E. coli* で 1 管程度、また *S. marcescens* では cefoperazone に比しはるかに優れた抗菌力を有していた。

2. 健康成人 3 名に本剤 500 mg/500 mg を 2 名には 30 分点滴静注、1 名に 60 分点滴静注を行ない、MK-0787 の血中、尿中濃度を測定した。血中濃度は 3 例とも点滴終了時に peak を示し、30 分点滴静注の 2 例が、それぞれ 54.95 $\mu\text{g/ml}$ 、51.72 $\mu\text{g/ml}$ 、60 分点滴静注の 1 例が 26.63 $\mu\text{g/ml}$ であった。尿中濃度は前 2 者で 0～2 時間に、また後者で 4～6 時間に peak を認め、その値は 2885～1090 $\mu\text{g/ml}$ であり、6 時間までの尿中回収率は 82.6%～76.4% であった。

3. 複雑性尿路感染症 20 例を対象に本剤を 1 日 500 mg/500 mg または 1000 mg/1000 mg 30 分点滴静注し、その薬効を UTI 基準に従って検討した。除外脱落を除く 17 例の総合臨床効果は有効 13 例、無効 4 例であった。

4. 副作用は自覚的な症状としては認められず、臨床検査値で好酸球の増加、リンパ球の減少が 1 例、好酸球の増加のみが 1 例認められたが、いずれも軽度、一過性であり本剤との関係はうすいものと考えられた。

Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) はメルク社で新たに開発されたカルバペネム系抗生剤 MK-0787 および renal dipeptidase 阻害剤 MK-0791 の合剤であり、MK-0787 および MK-0791 はそれぞれ Fig. 1, Fig. 2 構造式を有している (Fig. 1, Fig. 2)。

今回われわれは本剤について若干の基礎的検討を行なうとともに、種々の複雑性尿路感染症に本剤を投与し、その有効性、安全性について検討したので報告する。

I. 対象および方法

1. 抗菌力

尿路感染症より分離した 7 菌種 80 株に対する MK-0787 ならびに cefoperazone (CPZ) の抗菌力を日本化学療法学会標準法¹⁾に従って測定した。接種菌量は MK-0787 では 10^8 cells/ml および 10^6 cells/ml, CPZ では 10^8 cells/ml のみである。

2. 血中、尿中濃度および尿中回収率

健康成人 3 名に本剤 500 mg/500 mg を、2 名には 30

Fig. 1 Chemical structure of MK-0787

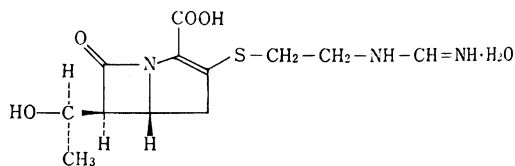
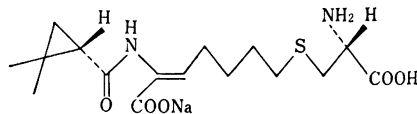


Fig. 2 Chemical structure of MK-0791



Molecular formula: $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_5\text{SNa}$
Molecular weight: 380.43

分点滴静注、1 名に 60 分点滴静注を行ない、MK-0787 の血中濃度を 24 時間まで、尿中濃度を 6 時間まで測定

Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates *E. coli* (25 strains) 10^6 cells/ml

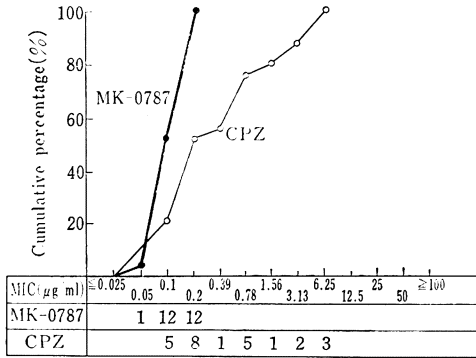


Fig. 4 Correlogram between MK-0787 and CPZ *E. coli* (25 strains)

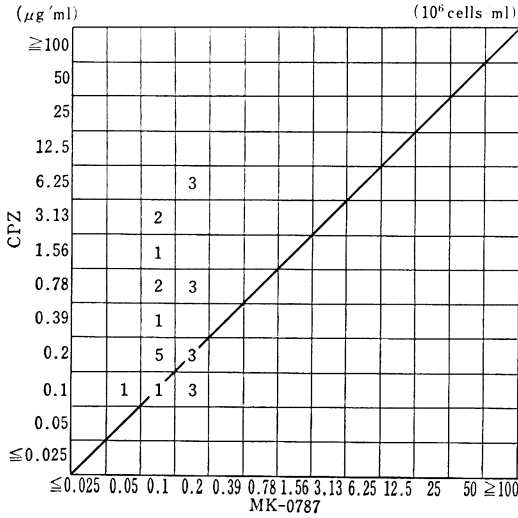


Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates *S. marcescens* (24 strains) 10^6 cells/ml

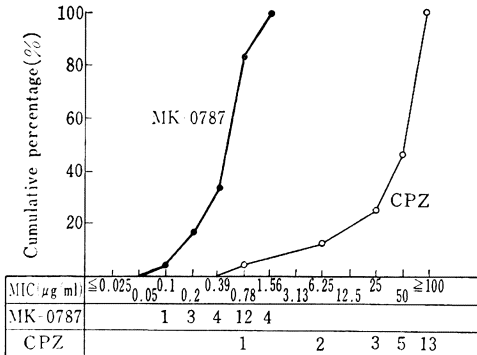


Fig. 6 Correlogram between MK-0787 and CPZ *S. marcescens* (24 strains)

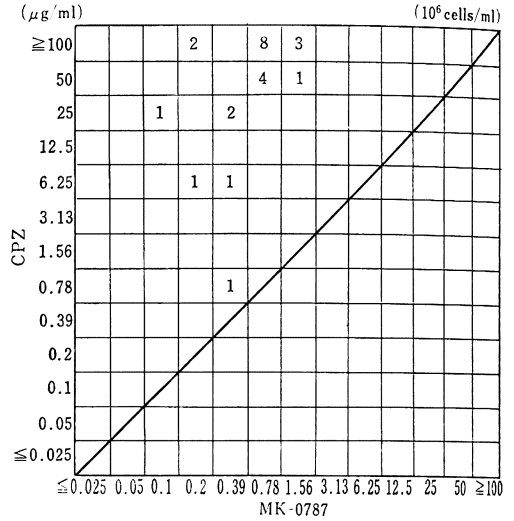


Fig. 7 Sensitivity distribution of clinical isolates *P. mirabilis* (9 strains) 10^6 cells/ml

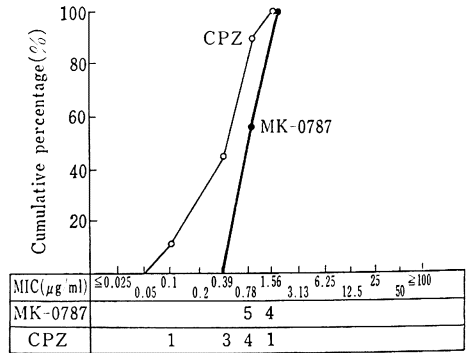


Fig. 8 MK-0787 concentration in plasma (MK-0787/MK-0791 500mg/500mg)

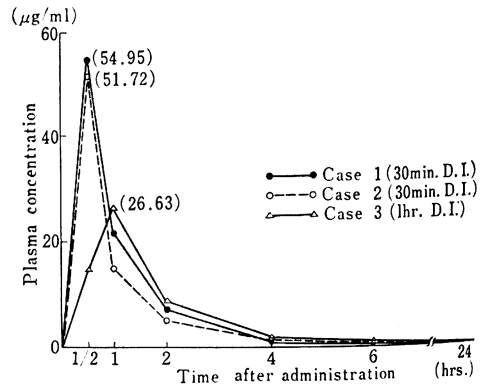


Table 2 MK-0787 concentration in plasma

Bioassay: *B. subtilis* 12432

Case No.	Age	Dosage	Plasma level ($\mu\text{g/ml}$)						
			0	1/2	1	2	4	6	24 (hrs)
1	24	500mg/500mg 30min. D.I.	0	54.95	21.52	7.35	1.00	0.37	0
2	22	500mg/500mg 30min. D.I.	0	51.72	15.15	5.04	1.14	0.34	0
3	23	500mg/500mg 1 hr. D.I.	0	15.05	26.63	8.79	1.69	0.50	0

Table 3 Pharmacokinetic parameters of MK-0787

Case No.	Dosage	K_{12} (hr^{-1})	K_{21} (hr^{-1})	K_{el} (hr^{-1})	α (hr^{-1})	β (hr^{-1})	$T_{1/2\alpha}$ (hr)	$T_{1/2\beta}$ (hr)	Vd (ℓ)	Cmax ($\mu\text{g/ml}$)	AUC ($\text{hr}\cdot\mu\text{g/ml}$)
1	500mg/500mg 30min. D.I.	1.357	2.407	1.872	4.671	0.965	0.15	0.72	9.62	54.95	53.859
2	500mg/500mg 30min. D.I.	1.191	1.273	2.273	4.018	0.721	0.17	0.96	15.24	51.72	45.542
3	500mg/500mg 1 hr. D.I.	0.026	1.210	1.016	1.324	0.929	0.52	0.75	13.23	25.78	40.695

Table 4 Urinary excretion of MK-0787

(500mg/500mg 30min. D.I. or 1 hr. D.I.)

Case No.	Dosage		Time after injection (hrs.)				0-6 (Cumulative%)
			0	0-2	2-4	4-6	
1	500mg/500mg 30min. D.I.	Urinary concentration ($\mu\text{g/ml}$)	0	2,088	410	598	82.0
		Urine volume (ml)	—	145	115	100	
		Urinary excretion (mg)	—	303	47	60	
2	500mg/500mg 30min. D.I.	Urinary concentration ($\mu\text{g/ml}$)	0	2,885	311	315	82.6
		Urine volume (ml)	—	110	145	160	
		Urinary excretion (mg)	—	317	45	50	
3	500mg/500mg 1 hr. D.I.	Urinary concentration ($\mu\text{g/ml}$)	0	559	296	1,090	76.4
		Urine volume (ml)	—	410	185	90	
		Urinary excretion (mg)	—	229	55	98	

した。

方法は *Bacillus subtilis* ATCC 12432 を指示菌とする薄層ディスク法であり、標準液の作成は 0.05 M MOPS buffer (pH 7.0) を使用した。

3. 臨床的検討

対象は慢性複雑性尿路感染症 20 例で、尿路感染症の種類は慢性膀胱炎 18 例、慢性腎盂腎炎 2 例である。投与方法は本剤 1 日 500 mg/500 mg または 1000 mg/1000 mg を朝・夕 2 回に分け 30 分点滴静注した。投与日数は 5 日間であり、臨床効果の判定は UTI 薬効評価基準第二版²⁾に従った。

II. 成 績

1. 抗菌力

Table 1 に MK-0787 ならびに CPZ の各種細菌に対する MIC を示した。MK-0787 では 10^8 cells/ml 接種時の MIC は *S. aureus* を除き、 10^6 cells/ml 接種時に比し、1~2 管程度劣っていた。Fig. 3, 5, 7 に MK-0787 ならびに CPZ の 10^6 cells/ml 接種時の MIC 累積分布を示した。*S. aureus* 6 株において MK-0787 は全株 0.05 $\mu\text{g/ml}$ 以下で阻止され、CPZ に比し 5 管程度優れた MIC であった (Table 1)。*E. coli* 25 株において、MK-0787 の MIC は 0.10 $\mu\text{g/ml}$ に peak を認め、CPZ に比し 1 管程度優れていた (Fig. 3)。MK-0787 と CPZ の

Table 5-1 Clinical summary of complicated U.T.I. cases treated with MK-0787/MK-0791

No.	Age	Sex	Diagnosis	U.T.I. group	Dosage mg/day × days	Bacteriuria*	Pyuria*	Evaluation (UTI**)	Side effects
			Underlying condition						
1	65	M	C.C.C.	G-2	1,000×5	<i>S. epidermidis</i> 10 ⁶	##	Moderate	(-)
			B.P.H. post-ope			(-)	##		
2	77	M	C.C.C.	G-2	1,000×5	<i>K. pneumoniae</i> 10 ⁶	+	Moderate	(-)
			B.P.H. post-ope			(-)	+		
3	70	M	C.C.C.	G-2	1,000×5	<i>S. marcescens</i> 10 ⁶	##	Poor	(-)
			B.P.H. post-ope			<i>S. marcescens</i> 10 ³	##		
4	62	F	C.C.C.		1,000×5	<i>K. pneumoniae</i> 10 ³	+	Drop-out	(-)
			Neurogenic bladder			(-)	-		
5	57	M	C.C.C.	G-2	500×5	<i>S. marcescens</i> 10 ⁶	##	Moderate	(-)
			B.P.H. post-ope			<i>S. marcescens</i> <10 ³	##		
6	48	M	C.C.C.	G-4	1,000×5	<i>S. marcescens</i> 10 ⁴	##	Poor	(-)
			Lt-papillomatosis post-ope Neurogenic bladder			Y.L.O. 10 ⁶	##		
7	79	M	C.C.C.	G-2	1,000×5	<i>S. marcescens</i> 10 ⁶	+	Moderate	(-)
			B.P.H. post-ope			(-)	+		
8	72	M	C.C.P.		1,000×5	<i>E. faecalis</i> 10 ³	##	Drop-out	(-)
			Prostatic cancer Bil. hydronephrosis			(-)	2-4		
9	69	M	C.C.C.	G-2	1,000×5	<i>S. marcescens</i> 10 ⁶	##	Moderate	(-)
			B.P.H. post-ope Neurogenic bladder			(-)	##		
10	64	M	C.C.C.	G-2	1,000×5	<i>E. coli</i> 10 ⁶	##	Moderate	(-)
			B.P.H. post-ope			(-)	+		
11	61	M	C.C.C.	G-4	1,000×5	<i>K. pneumoniae</i> 10 ⁵	##	Moderate	(-)
			Prostatic cancer			Y.L.O. 10 ⁵	±		
12	69	M	C.C.C.	G-2	1,000×5	<i>S. marcescens</i> 10 ⁵	##	Moderate	(-)
			B.P.H. post-ope			(-)	##		
13	44	M	C.C.C.	G-4	1,000×5	<i>P. aeruginosa</i> 10 ⁶	##	Moderate	(-)
			Neurogenic bladder Prostatic stones			(-)	##		
14	67	M	C.C.C.	G-2	1,000×5	<i>A. anitratus</i> 10 ⁶	+	Moderate	(-)
			B.P.H. post-ope			(-)	+		
15	57	M	C.C.C.	G-4	1,000×5	<i>E. coli</i> 10 ⁶	##	Moderate	(-)
			B.P.H.			<i>S. epidermidis</i> 10 ³	-		
16	72	M	C.C.C.	G-2	1,000×5	<i>K. pneumoniae</i> 10 ⁶	##	Poor	(-)
			B.P.H. post-ope			<i>K. pneumoniae</i> 10 ⁶	##		

C.C.C. : Chronic complicated cystitis

C.C.P. : Chronic complicated pyelonephritis

B.P.H. : Benign prostatic hyperplasia

* Before treatment

After treatment

** Criteria by the committee of U.T.I.

Table 5-2 Clinical summary of complicated U.T.I. cases treated with MK-0787/MK-0791 (Continued)

No.	Age	Sex	Diagnosis	UTI group	Dosage mg/day × days	Bacteriuria*	Pyuria*	Evaluation (U.T.I.**)	Side effects
			Underlying condition						
17	81	M	C.C.C.	G-6	1,000×5	<i>S. epidermidis</i> } 10 ⁵ <i>E. faecalis</i> }	+	Moderate	(-)
			Bladder tumor post-ope						
18	53	M	C.C.C.	G-1	1,000×5	<i>S. marcescens</i> 10 ⁶ <i>S. marcescens</i> 10 ³	+	Poor	(-)
			Urethral fistula post-ope						
19	83	M	C.C.C.		1,000×5	Y.L.O. 10 ⁵ Y.L.O. 10 ⁴	+++	Drop-out	(-)
			B.P.H. post-ope						
20	57	F	C.C.P.	G-3	1,000×5	<i>S. marcescens</i> 10 ⁶ Y.L.O. <10 ³	+++	Moderate	(-)
			Rt-ureteral stone Rt-hydronephrosis						

C.C.C. : Chronic complicated cystitis

* Before treatment

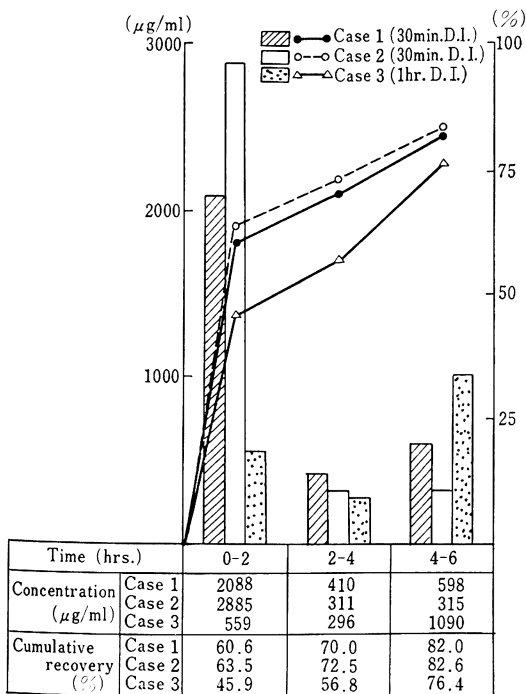
** Criteria by the committee of U.T.I.

C.C.P. : Chronic complicated pyelonephritis

After treatment

B.P.H. : Benign prostatic hyperplasia

Fig. 9 Urinary excretion and concentration of MK-0787 (MK-0787/MK-0791 500 mg/500 mg)



感受性相関を Fig. 4 に示した (Fig. 4)。 *S. marcescens* 24 株において、MK-0787 は全株 1.56 µg/ml 以下で阻止され、0.78 µg/ml に MIC の peak を認めるのに対し、CPZ は 100 µg/ml 以上の耐性菌が 13 株 (54.2%) 認められ、MK-0787 は CPZ に比しはるかに優れた抗菌力を示した (Fig. 5)。MK-0787 および CPZ の感受性

相関を Fig. 6 に示した (Fig. 6)。 *P. mirabilis* 9 株では MK-0787 は 0.78 µg/ml に MIC の peak を認め、CPZ とほぼ同等の抗菌力を示した (Fig. 7)。 *K. pneumoniae* 7 株、 *P. vulgaris* 6 株、 *P. aeruginosa* 3 株では、MK-0787 はともに CPZ とほぼ同等の抗菌力を示した (Table 1)。

2. 血中、尿中濃度および尿中回収率

1) 血中濃度

3 例とも点滴終了時に peak を示し、30 分点滴静注の 2 例がそれぞれ 54.95 µg/ml、51.72 µg/ml、60 分点滴静注の 1 例が 26.63 µg/ml であり、24 時間目ではいずれも検出できなかった (Table 2, Fig. 8)。この際の血中半減期は前 2 者で α -phase 0.15~0.17 hr、 β -phase 0.72~0.96 hr であり、後者では α -phase 0.52 hr、 β -phase 0.75 hr であった (Table 3)。

2) 尿中排泄

尿中濃度は 30 分点滴静注の 2 例が 0~2 時間に、また 60 分点滴静注の 1 例が 4~6 時間に peak を認め、その値は 2885~1090 µg/ml であり、6 時間までの尿中回収率は 82.6~76.4% であった (Table 4, Fig. 9)。

3. 臨床的検討

1) 臨床効果

20 例中 17 例が UTI 基準に合致し、臨床効果の判定を行ない得た (Table 5)。慢性膀胱炎 16 例では有効 12 例、無効 4 例であり、慢性腎盂腎炎の 1 例は有効であった。投与量別では 500 mg/500 mg 投与例は 1 例しかなく、有効であったが 1000 mg/1000 mg 投与例は 16 例中、有効 12 例、無効 4 例であった。

Table 6 Overall clinical efficacy of MK-0787/MK-0791 in complicated UTI

Pyuria \ Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated			10	10 (59%)
Decreased			1	1 (6%)
Replaced	1	1	1	3 (18%)
Unchanged	1		2	3 (18%)
Efficacy on pyuria	2 (12%)	1 (6%)	14 (82%)	Case total 17
Excellent			Overall effectiveness rate 13/17 (76%)	
Moderate	13			
Poor(or failed)	4			

Table 7 Overall clinical efficacy of MK-0787/MK-0791 classified by type of infection

Group		No. of percent cases of total	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	1 (6%)			1	0%
	2nd group (Post prostatectomy)	10 (58%)		8	2	80%
	3rd group (Upper U.T.I.)	1 (6%)		1		100%
	4th group (Lower U.T.I.)	4 (24%)		3	1	75%
	Sub total	16 (94%)		12	4	75%
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)					
	6th group (No catheter indwelt)	1 (6%)		1		100%
	Sub total	1 (6%)		1		100%
Total		17 (100%)		13	4	76%

Table 8 Bacteriological response to MK-0787/MK-0791 in complicated U.T.I.

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>S. epidermidis</i>	2	2 (100)	
<i>E. faecalis</i>	1	1 (100)	
<i>S. marcescens</i>	8	5 (63)	3
<i>K. pneumoniae</i>	3	2 (10)	1
<i>E. coli</i>	2	2 (100)	
<i>P. aeruginosa</i>	1	1 (100)	
<i>A. anitratus</i>	1	1 (100)	
Total	18	14 (78)	4

* Persisted : regardless of bacterial count

Table 9 Strains* appearing after MK-0787/MK-0791 treatment in complicated U.T.I.

Isolates	No. of strains	(%)
<i>S. epidermidis</i>	1	(25%)
Y.L.O.	3	(75%)
Total	4	(100%)

* : regardless of bacterial count

2) 総合臨床効果

UTI 基準に合致した慢性複雑性尿路感染症 17 例の総合臨床効果を Table 6 に示す (Table 6)。細菌尿に対しては 10 例 (58%) が陰性化, 1 例が減少, 3 例が菌交代, 3 例が不変であった。膿尿に対しては正常化が 2 例 (12%), 改善が 1 例, 不変が 14 例であり, 膿尿に対する効果はあまり良くなかった。細菌尿, 膿尿を指標とした総合臨床効果は 17 例中, 有効 13 例, 無効 4 例で, 有効率は 76% であった。

3) UTI 群別臨床効果

UTI 基準による群別では単独菌感染例が 16 例, 複数菌感染例が 1 例である (Table 7)。単独菌感染例での有効率は 75% であり, 複数菌感染例の 1 例は有効であった。群別の有効率ではカテーテル留置の 1 群の 1 例は無効であったが, 2 群で 80%, 4 群で 75% の有効率を示した。

4) 細菌学的効果

本剤投与前に尿中より 7 菌種 18 株が分離され, そのうち 14 株 (78%) が除菌された (Table 8)。

存続菌は *S. marcescens* 8 株中 3 株, *K. pneumoniae* 3 株中 1 株であった。投与後出現菌は *S. epidermidis* 1 株, Y.L.O. 3 株の計 4 株であった (Table 9)。

5) 副作用

副作用は 20 例について検討したが本剤によると思われる自覚的副作用は 1 例も認めなかった。

本剤投与前後の血液生化学的検査値を Table 10 に示した (Table 10)。症例 4 において本剤投与後リンパ球の軽度減少 (36%→20%, 絶対数で 1260/mm³→700/mm³), 好酸球の軽度増加 (6%→10%, 絶対数で 210/mm³→350/mm³) が認められ, さらに投与終了後 12 日目の再検でいずれも正常化した。症例 11 においても好酸球の軽度増加 (2%→6%, 絶対数で 110/mm³→372/mm³) が認められたが, 両症例とも本剤との関係は薄いように思われた。

III. 考 案

MK-0787 はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し

広範囲な抗菌スペクトルを有し, 特に *Enterococcus faecalis*, *P. aeruginosa* に対しても強い抗菌力を有する新規カルバペネム系抗生剤である³⁾。

われわれが抗菌力を検討したところでは, CPZ に比し, *S. aureus* で 5 管, *E. coli* で 1 管, また, *S. marcescens* でははるかにすぐれた抗菌力を示した。さらに, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* でも CPZ と同等の抗菌活性を有していた。

複雑性尿路感染症の起炎菌として分離頻度の高いこれらの菌に本剤は強い抗菌力を有し, 特に多剤耐性株の多い *S. marcescens*, また, いわゆる第三世代 Cephem 剤の使用で, 分離頻度が増加している *E. faecalis* に良好な抗菌活性を有することより³⁾, 本剤が複雑性尿路感染症に対して広く使用しうる薬剤であると考えられる。

MK-0787 は細菌の β -lactamase に対しては安定であるが, 体内において主として腎尿細管上皮の renal dipeptidase で分解され, 尿中回収率が低いという難点があった。そこで renal dipeptidase の特異的阻害剤として MK-0791 が開発された。ついで MK-0787 の尿中回収量が最高に達する 1:1 の両剤の配合比が選択され, MK-0787/MK-0791 となった³⁾。

われわれは健康成人 3 名に対して MK-0787/MK-0791 500 mg/500 mg を, 2 名には 30 分点滴静注, 1 名に 60 分点滴静注を行ない, MK-0787 の体内動態について検討を行なった。血中濃度では 3 例とも点滴終了時に最高血中濃度を示したが, 30 分点滴静注の 2 例がそれぞれ 54.95 μ g/ml, 51.72 μ g/ml, 60 分点滴静注の 1 例が 26.63 μ g/ml であり, 新薬シンポジウムでの成績³⁾に比しやや高値を示した。一方, 血中からのクリアランスは比較的速やかで, $t_{1/2\beta}$ は 0.72~0.96 hr であった。

尿中濃度は 30 分点滴静注の 2 例が 0~2 時間に, 60 分点滴静注の 1 例が 4~6 時間に peak を認め, その値は 2885~1090 μ g/ml であり, 6 時間までの尿中回収率は 82.6~76.4% と良好であった。

以上の抗菌力および体内動態の基礎的検討の結果, 本剤は十分に臨床効果を期待しうる薬剤と考え, 慢性複雑性尿路感染症 20 例に本剤を投与した。UTI 基準に合致した 17 例の有効率は 76% と良好な成績であった。細菌学的効果では本剤投与前に分離された 18 株中 14 株 (78%) が除菌され, すぐれた結果を得たが, 膿尿に対しては正常化が 2 例のみで, 改善 1 例, 不変が 14 例であり, その効果はあまり良好ではなかった。投与後出現菌は *S. epidermidis* 1 株, Y.L.O. 3 株の計 4 株であった。尿路における真菌感染症の意義についてはいまだ定かではないが, 本剤のような強力かつ, 広範囲抗菌スペクトルを有する薬剤投与後, 真菌感染症の増加が予想され,

今後の検討が必要と考える。

副作用に関しては、自験例において全例に特記すべき自覚的症候は認めなかった。臨床検査値ではリンパ球の減少および好酸球の軽度増加が1例、好酸球の軽度増加のみが1例認められたが、いずれも軽度、一過性であり本剤との関係は薄いと考えられた。

以上より本剤は複雑性尿路感染症に対し、安全かつ有用な薬剤と考える。

文 献

- 1) MIC 測定法改定委員会：最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改定について。Chemotherapy 29 : 76~79, 1981
- 2) 大越正秋, 他：UTI 薬効評価基準 (第二版)。Chemotherapy 28 : 324~341, 1980
- 3) 第 32 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。MK-0787/MK-0791, 岡山, 1984

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF IMPENEM/CILASTATIN SODIUM (MK-0787/MK-0791) ON COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

SHIGERU MATSUMOTO, OSAMU SUGITA, MOTOYUKI YAMASHITA,
and YUKITOSHI FUJITA

Department of Urology (Director : Prof. Y. FUJITA) Kochi Medical School, Nangoku

Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791), a new carbapenem antibiotic, was investigated on antibacterial activity, absorption and excretion, clinical evaluation and side effects.

The results obtained were as follows :

1) The antibacterial activities of MK-0787 against *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *K. pneumoniae* and *P. aeruginosa* were equal to those of CPZ. The antibacterial activities of MK-0787 against *S. aureus* and *E. coli* were slightly superior to CPZ, and against *S. marcescens* far superior to CPZ.

2) MK-0787/MK-0791 500 mg/500 mg was administered by 30 min. intravenous drip infusion to two normal volunteers and by 60 min. intravenous drip infusion to one normal volunteer. The maximum plasma levels of MK-0787 after 30 min. intravenous drip infusion were 54.95 $\mu\text{g/ml}$ and 51.72 $\mu\text{g/ml}$, and the maximum plasma level of MK-0787 after 60 min. intravenous drip infusion was 26.63 $\mu\text{g/ml}$. Urinary recovery rates of MK-0787 with in 24 hours were 82.6%-76.4%.

3) 17 cases with complicated urinary tract infections were treated with MK-0787/MK-0791 and good results were obtained in 13 cases.

4) No side effect was observed except slight increase of eosinocyte and slight decrease of lymphocyte in one case, and slight increase of eosinocyte in one case.