

## HAPA-B に関する基礎的・臨床的研究

岡本 緩子・前原 敬悟・飯田 夕・米津 精文  
 間瀬 勤史・神島 照子・安永幸二郎

関西医科大学第一内科

上田 良弘・大久保 滉

関西医科大学付属洛西ニュータウン病院

Gentamicin B の誘導体である新しいアミノ糖系抗生剤 HAPA-B につき検討した。

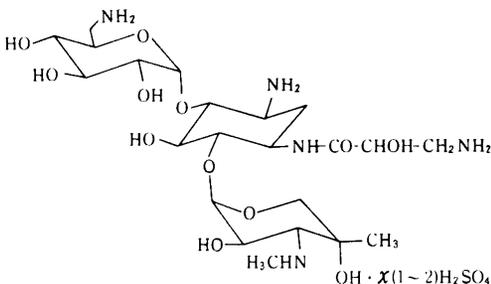
1. 臨床分離の諸種菌株に対する HAPA-B の MIC と GM, AMK, OFLX のそれとの比較: *S. aureus* には GM より劣るが, OFLX, AMK とほぼ同等, *E. cloacae*, *P. mirabilis*, *P. morganii* には AMK に近い MIC を示した。 *K. pneumoniae*, *E. coli*, *C. freundii* および *Serratia* では GM と AMK の中間程度, *P. vulgaris* では AMK より劣り, *P. aeruginosa* には OFLX や AMK とほぼ同等な MIC を示した。 *P. aeruginosa* 以外のグラム陰性菌 (GNB) は一般に OFLX にもっともすぐれた感受性を示した。なお他剤に耐性で本剤により感受性を示す株が *S. aureus*, GNB で散見された。

2. 臨床的に評価可能であった 10 例中, 原因菌不明の感染性ブラおよび *P. aeruginosa* による肺化膿症には無効で, *K. aerogenes* による慢性気管支炎の急性増悪にやや有効。胆嚢癌を基礎にもつ *K. aerogenes* による敗血症は本剤 8 日間の投与で血中菌が消失したが, 胆道感染は中止 2 日目より再発した。その他の 6 例 (うち尿路感染 5 例) にはいずれも有効と判定した。

副作用検討の対象 11 例中, 1 例 (腎結石に水腎症を伴う) に BUN の一過性上昇を認めた以外, 血液学的・生化学的副作用は見られず, 臨床的副作用はいずれの症例にも認めなかった。

アミノ糖系抗生剤については抗菌力の改善のみならず, 毒性の軽減についても開発面で努力がなされ, Gentamicin 以後, とくに毒性の少ないものが開発されるようになった。今回, Gentamicin B の 1-N に 3-amino-2-hydroxypropionyl 基をつけた HAPA-B につき基礎的・臨床的に検討したので報告する。その構造式は Fig. 1 のようである。

Fig. 1 Chemical structure of HAPA-B



## I. 基礎的検討

### 1. 抗菌力

HAPA-B の MIC を測定し, 同時に Gentamicin

(GM), Amikacin (AMK) および合成抗菌剤である Ofloxacin (OFLX) (DL 8280) のそれをもしらべて比較検討した。

#### 1) 実験材料ならびにその方法

教室保存の諸種標準菌株および病巣より分離したグラム陽性ならびに陰性菌を実験材料とし, Heart Infusion Agar を用いる寒天平板希釈法 (日本化学療法学会標準法)<sup>1)</sup> により, 接種菌量はすべて  $10^6$  cfu/ml で MIC を測定した。

#### 2) 実験成績

##### a) 標準菌株に対する MIC (Table 1)

*S. aureus* 3 株に対する HAPA-B の MIC は  $0.4 \mu\text{g/ml}$ , *E. coli* 3 株には  $0.4 \mu\text{g/ml}$ , *E. aerogenes* 13048, *E. cloacae* 963, *B. subtilis* ATCC 6633 および *M. luteus* 9341 には  $0.8 \mu\text{g/ml}$ , *S. marcescens* 1184, *S. enteritidis* G 14 には  $0.4 \mu\text{g/ml}$  であった。

##### b) 臨床分離菌株に対する感受性

*S. aureus* 83 株に対する HAPA-B の MIC は 2 株 (それぞれ  $12.5$ ,  $6.25 \mu\text{g/ml}$ ) 以外はすべて  $0.2 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$  であり, OFLX に近い MIC のものが多く (Fig. 2), Fig. 3 に示すように GM に比較的高い MIC ( $1.56 \mu\text{g/ml}$  以上) 株にも GM より低い MIC ( $0.39 \sim 1.56 \mu\text{g/ml}$ ) を示した。

*E. coli* 83 株に対する HAPA-B の MIC は  $0.2 \sim 3.12$

Table 1 MIC of standard strains

Strain	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )
<i>S. aureus</i> 209P JC-1	0.4
<i>S. aureus</i> Terajima	0.4
<i>S. aureus</i> MS 353	0.4
<i>E. coli</i> NIHJ-JC-2	0.4
<i>E. coli</i> K-12 c600	0.4
<i>E. coli</i> 603	0.4
<i>K. pneumoniae</i> PCI 602	0.1
<i>K. pneumoniae</i> 6425	0.2
<i>S. marcescens</i> 1184	0.4
<i>P. aeruginosa</i> 3445	0.4
<i>P. aeruginosa</i> 10490	0.8
<i>P. aeruginosa</i> PA 01	0.4
<i>P. morgani</i> 3848	0.2
<i>P. mirabilis</i> 3849	3.1
<i>P. vulgaris</i> OX-19	3.1
<i>P. vulgaris</i> HX-19	0.8
<i>P. rettgeri</i> 3850	0.2
<i>E. aerogenes</i> 13048	0.8
<i>E. cloacae</i> 963	0.8
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	0.8
<i>M. luteus</i> 9341	0.8
<i>S. enteritidis</i> G14	0.4

$\mu\text{g/ml}$  にあり、OFLX より劣るが、GM と AMK との中間の MIC 分布であった (Fig. 4)。Fig. 5 (感受性相関図) でも同じ傾向がうかがえる。

*K. pneumoniae* 69 株に対する本剤の MIC は 0.1~3.12  $\mu\text{g/ml}$  にあり、GM と AMK との中間程度の感受性を示した (Fig. 6, 7)。

*Serratia* 34 株に対する HAPA-B の MIC は 1 株 (12.5  $\mu\text{g/ml}$ ) 以外はすべて 0.2~1.56  $\mu\text{g/ml}$  にあり、その累積曲線で見ると AMK と GM のほぼ中間にあり (Fig. 8)、Fig. 9 の相関図で AMK より 1~2 段階優れるものが約 2/3 の株で見られている。

*P. vulgaris* 16 株に対する本剤の MIC は 0.78~50  $\mu\text{g/ml}$  に広く分布し (Fig. 10)、また、いずれの比較薬剤より MIC が一般に劣っていた。Fig. 11 の相関図で見ると GM との交叉耐性は認められなかった。

*P. mirabilis* 48 株に対する HAPA-B の MIC はすべての株が 0.78~25  $\mu\text{g/ml}$  にあり、AMK とほぼ同様な累積曲線を描き (Fig. 12)、GM に >100  $\mu\text{g/ml}$  の MIC を示す 2 株はそれぞれ 3.12, 12.5  $\mu\text{g/ml}$  の MIC を示していた (Fig. 13)。

*P. morgani* 15 株に対する本剤の MIC は 0.2~1.56  $\mu\text{g/ml}$  にあり (Fig. 14)、AMK とほぼ同程度ないし、やや

優れた感受性を示し、GM に 12.5  $\mu\text{g/ml}$  の 2 株は本剤にそれぞれ 0.78, 1.56  $\mu\text{g/ml}$  の MIC を示した (Fig. 15)。

*P. rettgeri* 12 株では本剤の MIC は 0.2~1.56  $\mu\text{g/ml}$  の群と 12.5~25  $\mu\text{g/ml}$  の群とに分かれ (Fig. 16)、Fig. 17 の相関図に見られるように AMK と同様な MIC を示す株と、これより 1~2 段階劣るもの優れるものなど種々である。

*C. freundii* 13 株に対する HAPA-B の MIC は GM と AMK との中間で 0.2~0.78  $\mu\text{g/ml}$  にすべての株があり (Fig. 18)、Fig. 19 で見ると、うち 8 株が AMK より 1~2 段階優れた感受性を示した。

*E. cloacae* 16 株では本剤の MIC 分布は 6.25~12.5  $\mu\text{g/ml}$  の株と 0.39~0.78  $\mu\text{g/ml}$  の株との二相性を示し (Fig. 20)、AMK とほぼ同様な累積曲線であった。Fig. 21 の相関図で見ると、GM、AMK の感受性分布にも二相性が認められた。

*P. aeruginosa* 81 株に対する MIC は GM がもっとも優れ、本剤は AMK および OFLX とほぼ同様な感受性分布 (Fig. 22) を示したが、Fig. 23 の相関図に見るように、GM より本剤の方に良い感受性を示す株も 4 株認められた。

## II. 臨床的検討

内科的感染症 11 例 (呼吸器疾患 4 例、敗血症 1 例、胆道感染より敗血症に移行した 1 例、尿路感染症 5 例—うち 2 例は同一症例の 2 つのエピソード) に本剤を投与し、その臨床的効果ならびに副作用あるいは諸種臨床検査値について検討した。1 例を除き何らかの基礎疾患をもつ症例である (Table 2)。

### 1) 方法

投与方法は HAPA-B を 1 回 200 mg, 1 日 2 回 (400 mg/日)、4 ないし 9 日間筋肉内に注射した。

### 2) 結果

効果判定可能例 10 例中 6 例に有効であった。

以下、それぞれの症例について略述する。

症例 1. 80 歳、女、感染性ブラ。

類天疱瘡のある患者で以前より再三呼吸器感染症を起こしている。今回、咳嗽・喀痰・発熱あり、胸部 X 線像に肺ブラ像を認め、CRP+4 であった。感染性ブラによる症状と診断して本剤を 4 日間使用したが改善されず無効と判定して中止した。

症例 2. 79 歳、女、慢性気管支炎の急性増悪。

陳旧性肺結核の患者で心不全で入院中であったが数週間前より咳嗽・喀痰・発熱をきたし、喀痰より *S. aureus* を少量検出し、AMPC 無効、PIPC で発熱のピークはやや低くなったが感染症状が持続、本剤投与前の喀痰に *K. aerogenes* を検出し本剤の 9 日間投与で赤沈は 1 時間 125 mm より 40 mm になり体温も微熱程度となったが平熱に





Fig. 6 Sensitivity distribution

*K. pneumoniae* 69 strains

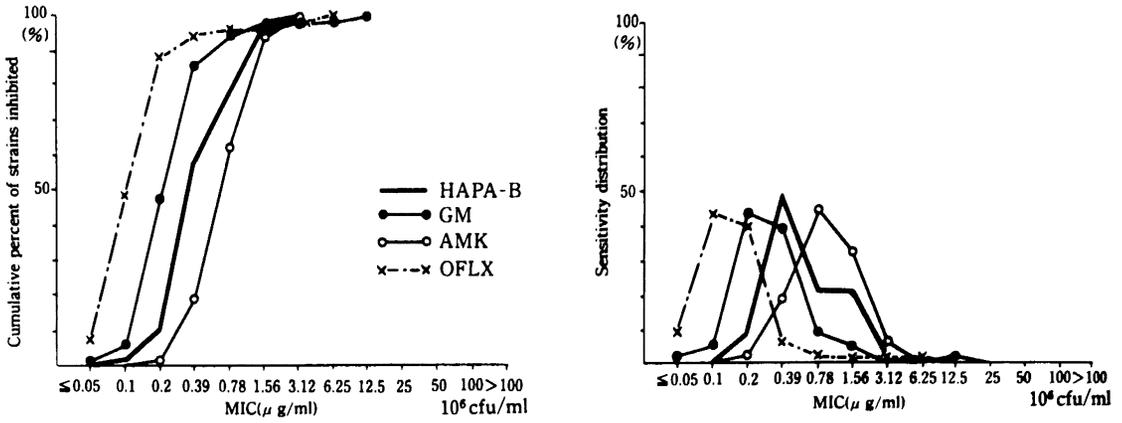


Fig. 7 Sensitivity correlogram

(*K. pneumoniae* 69 strains)

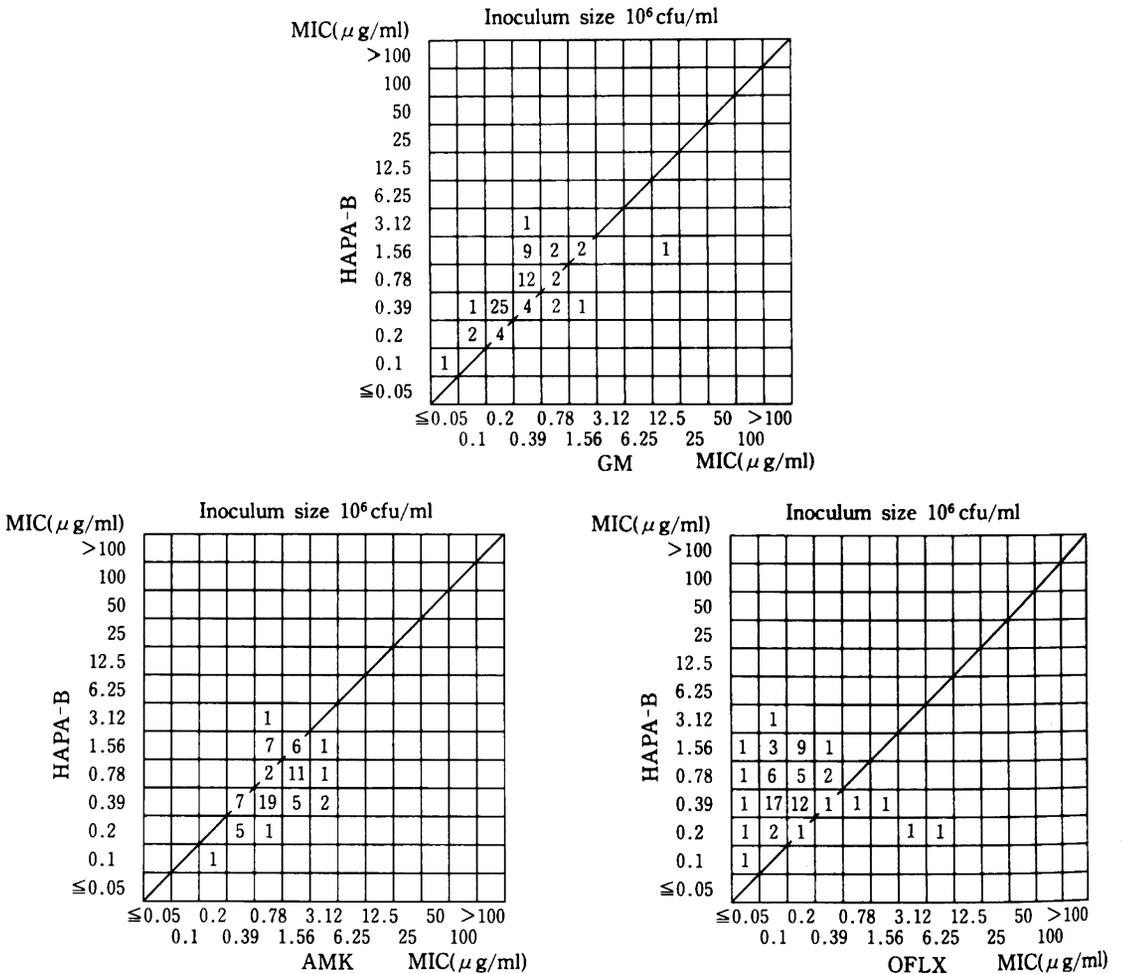


Fig. 8 Sensitivity distribution  
*Serratia* 34 strains

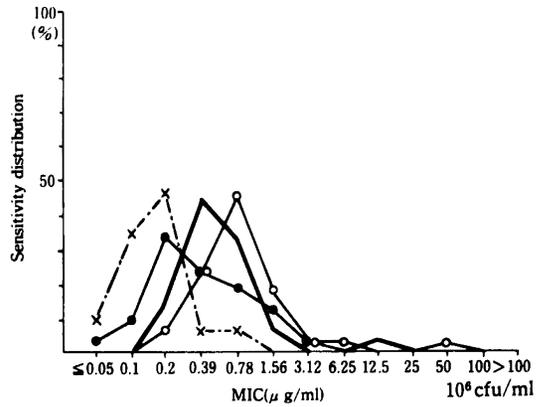
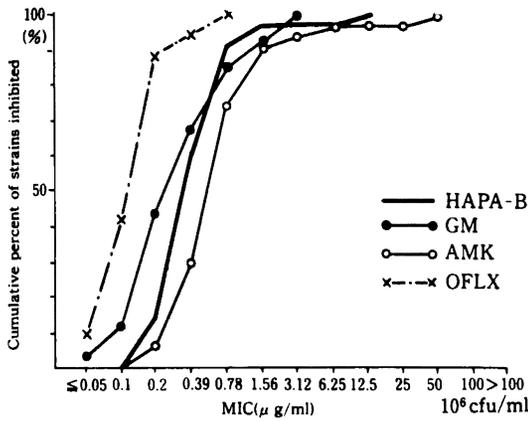


Fig. 9 Sensitivity correlogram  
(*Serratia* 34 strains)

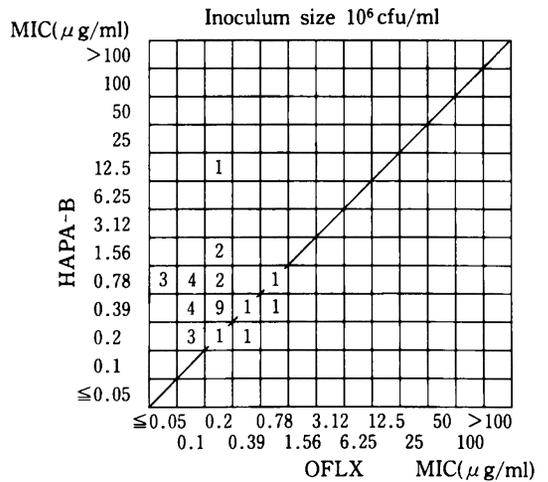
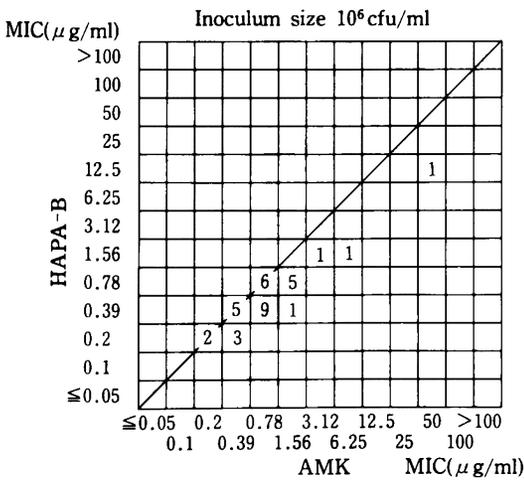
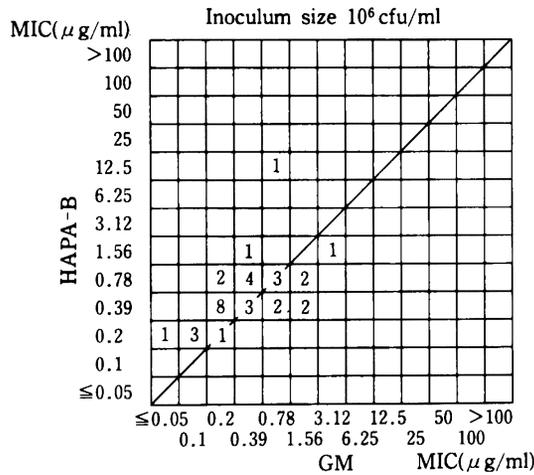


Fig. 10 Sensitivity distribution  
*P. vulgaris* 16 strains

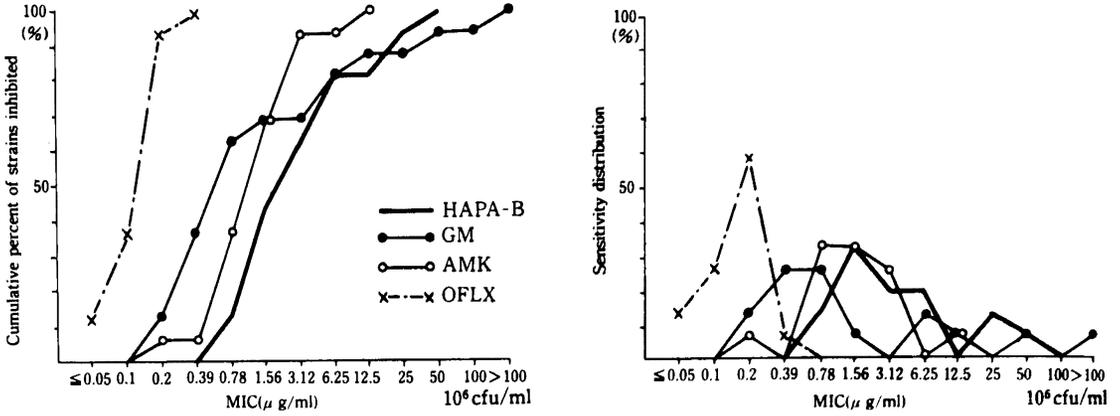


Fig. 11 Sensitivity correlogram  
(*P. vulgaris* 16 strains)

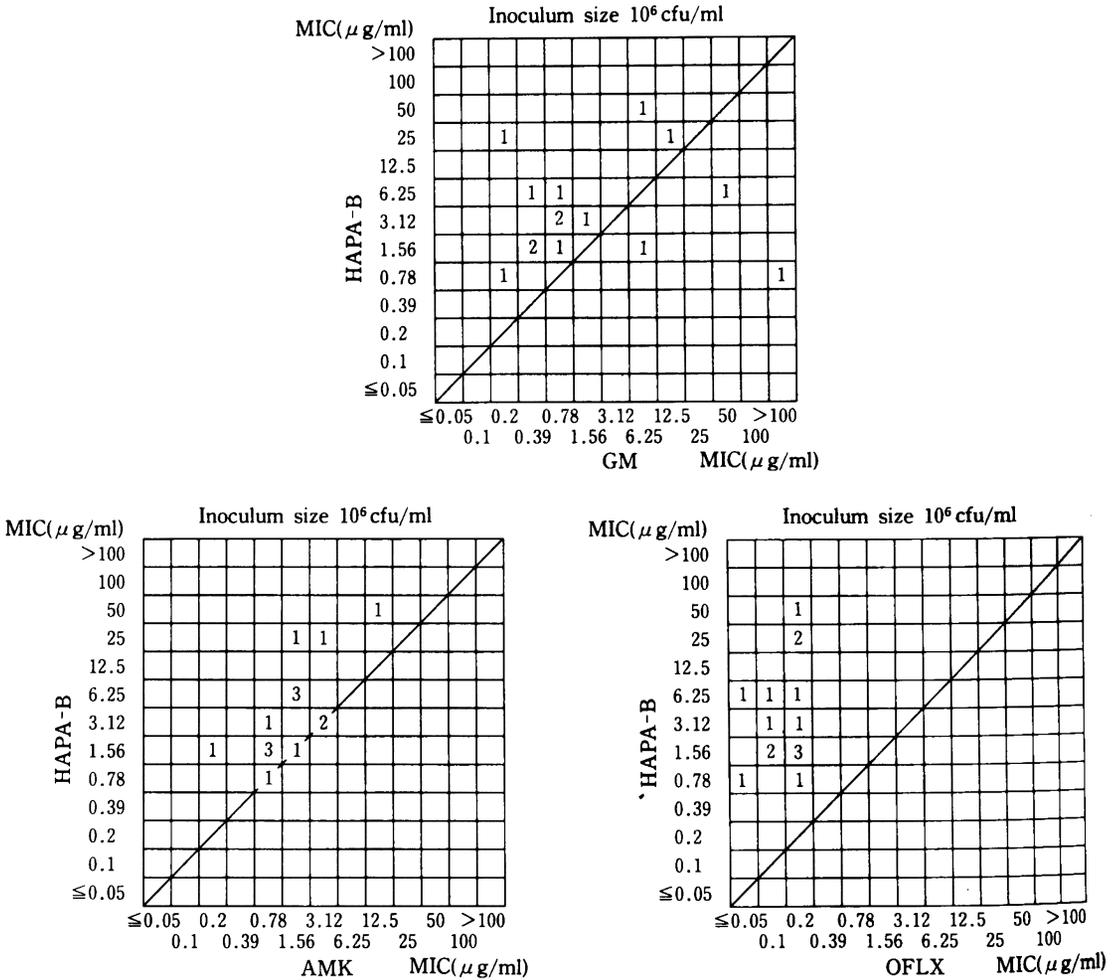




Fig. 14 Sensitivity distribution  
*P. morganii* 15 strains

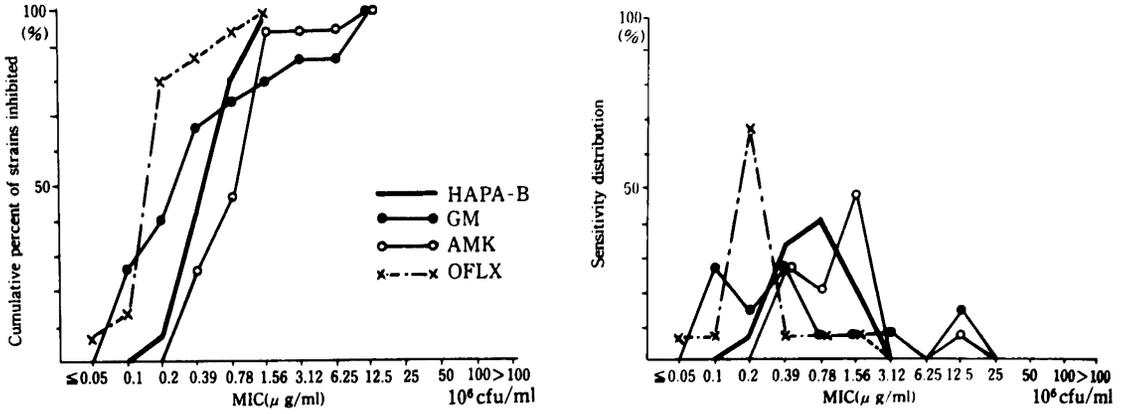


Fig. 15 Sensitivity correlogram  
(*P. morganii* 15 strains)

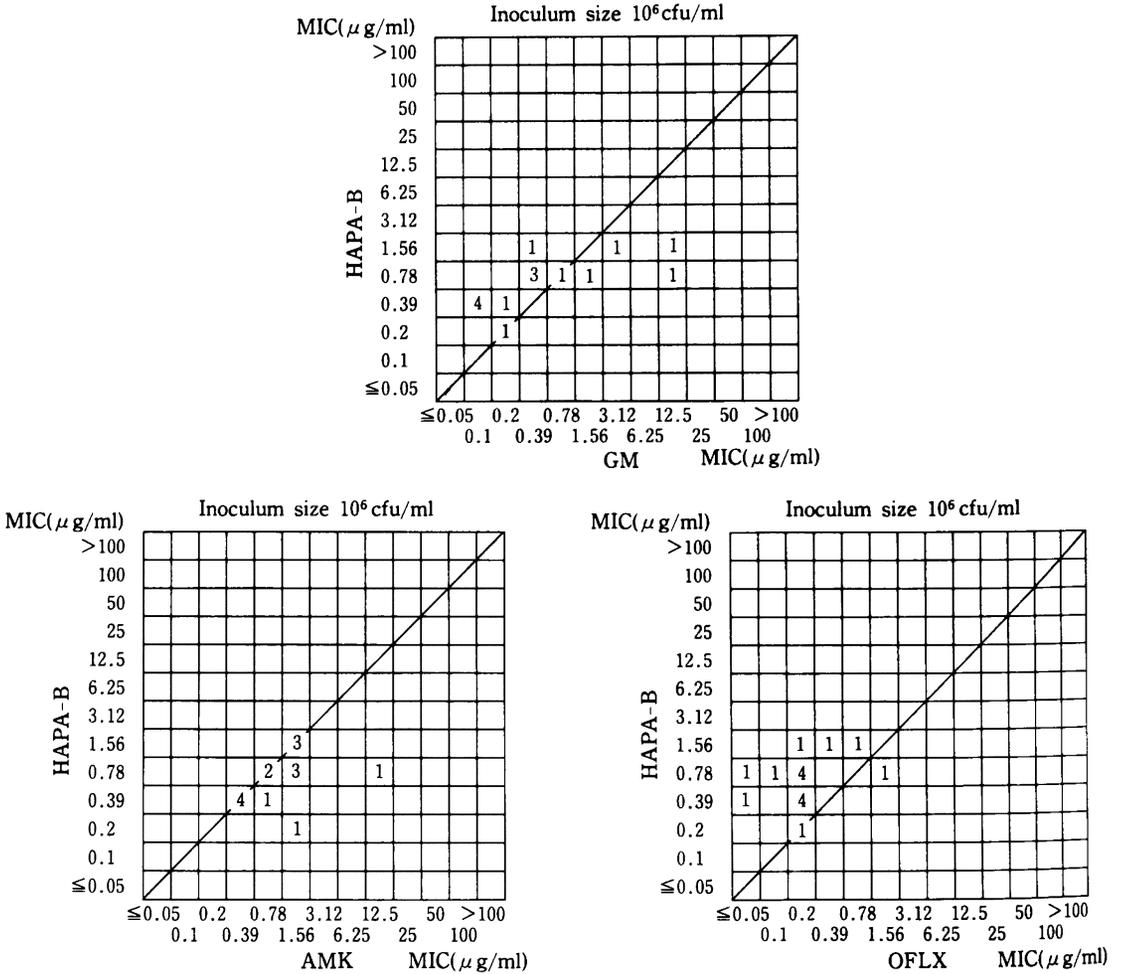


Fig. 16 Sensitivity distribution  
*P. rettgeri* 12 strains

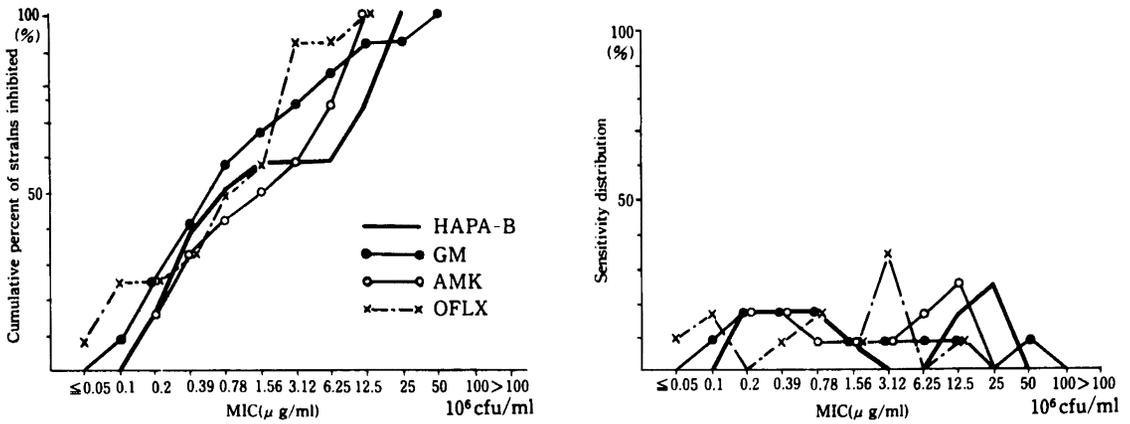


Fig. 17 Sensitivity correlogram  
(*P. rettgeri* 12 strains)

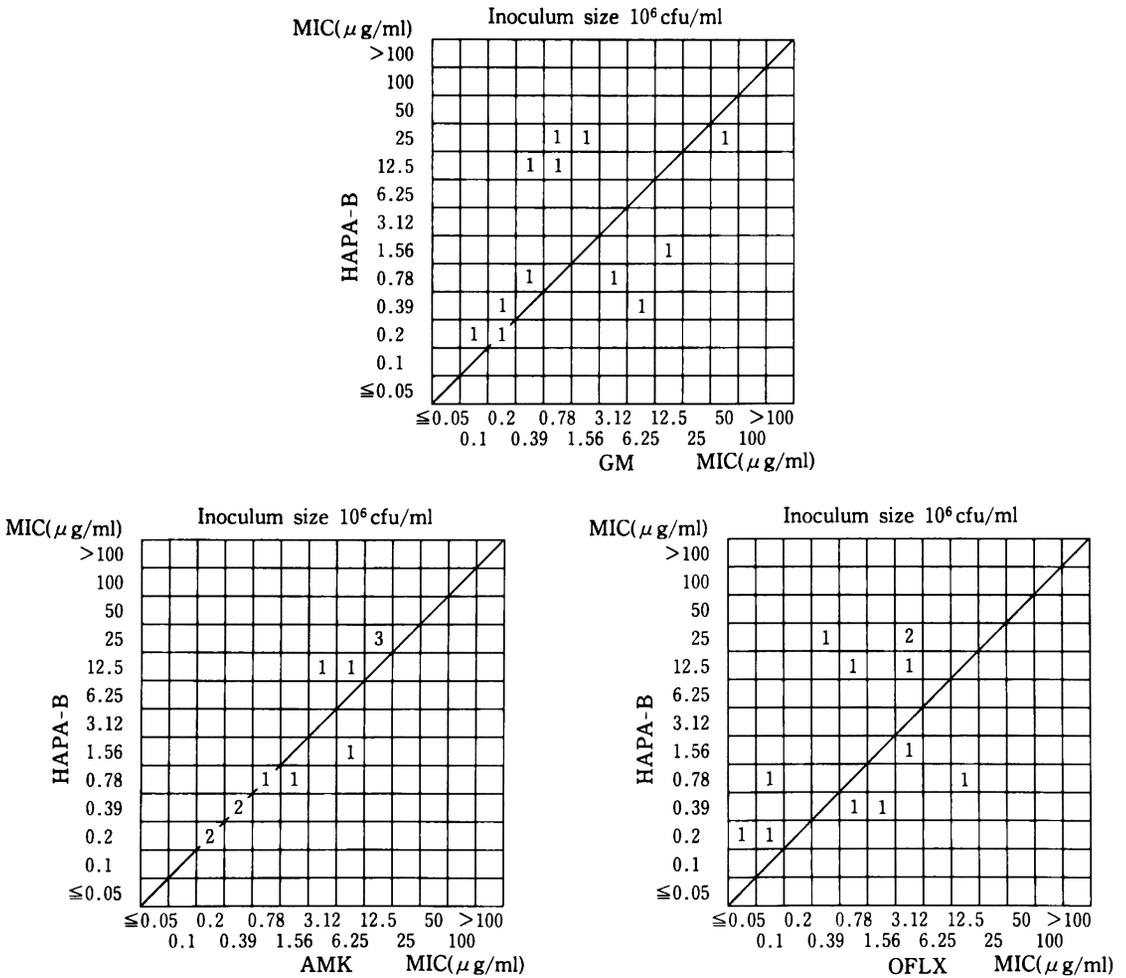


Fig. 18 Sensitivity distribution  
*C. freundii* 13 strains

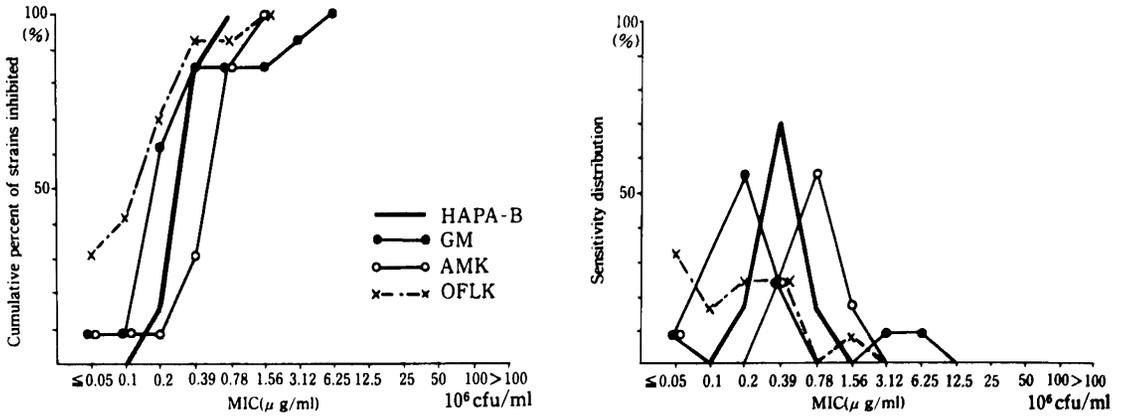


Fig. 19 Sensitivity correlogram  
(*C. freundii* 13 strains)

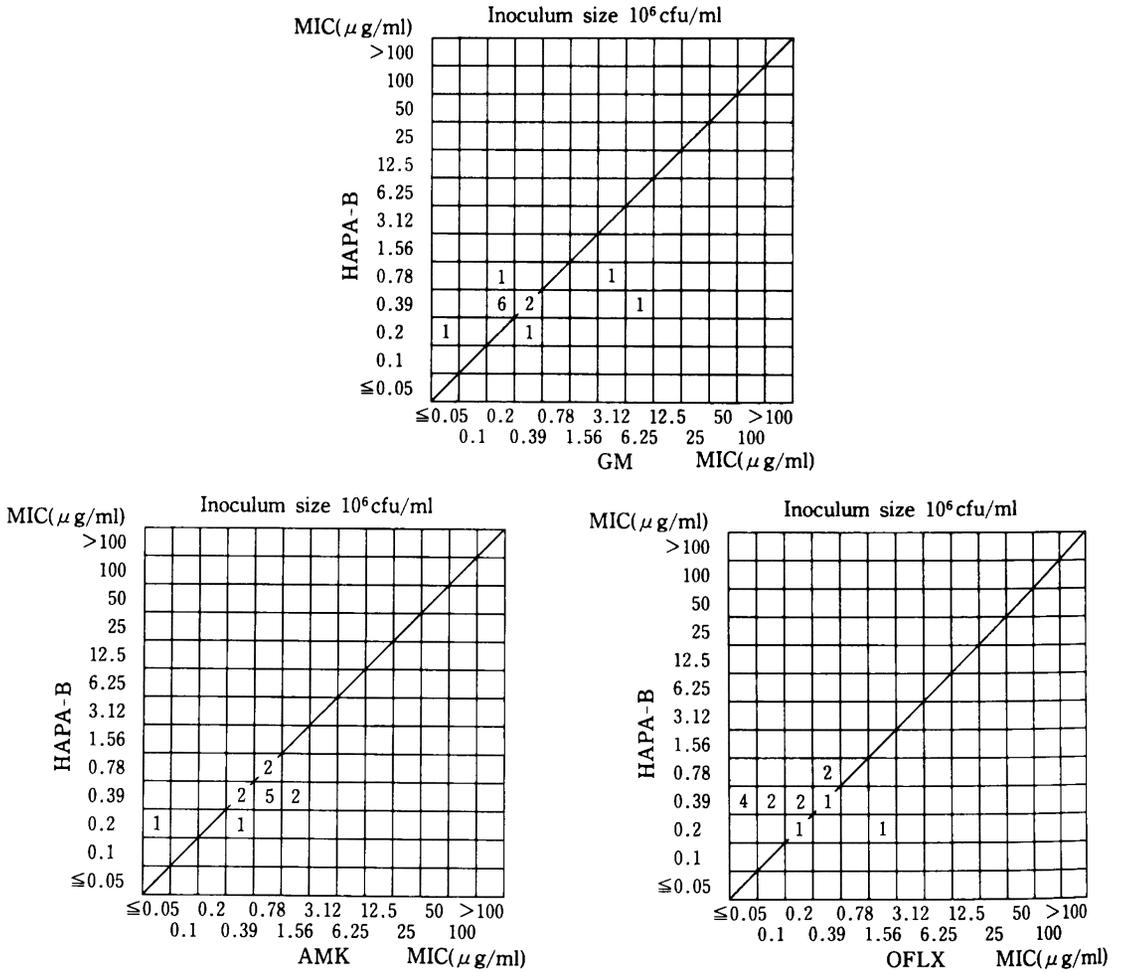


Fig. 20 Sensitivity distribution  
*E. cloacae* 16 strains

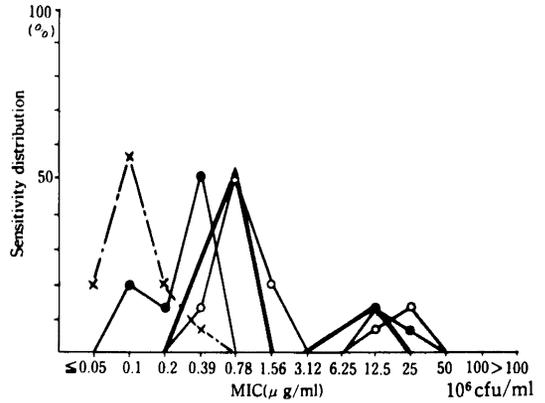
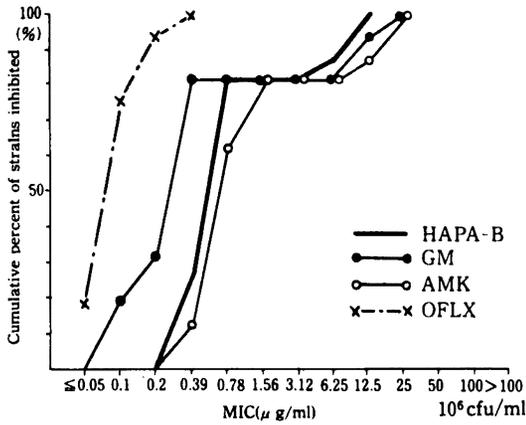


Fig. 21 Sensitivity correlogram  
*(E. cloacae* 16 strains)

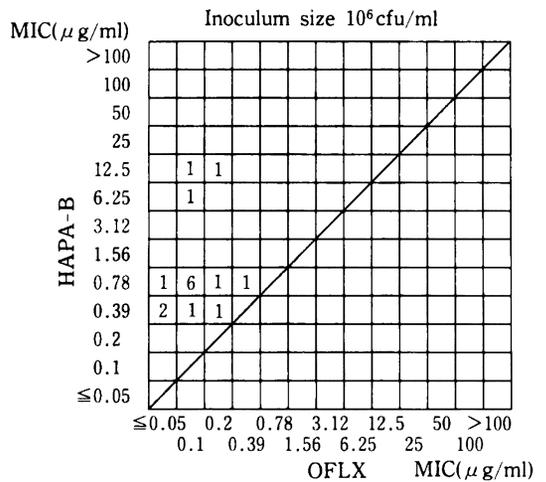
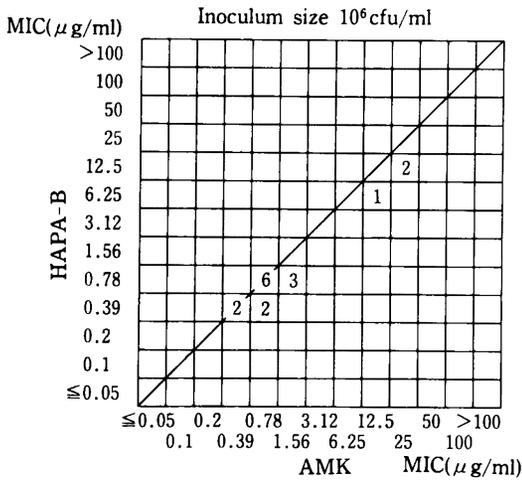
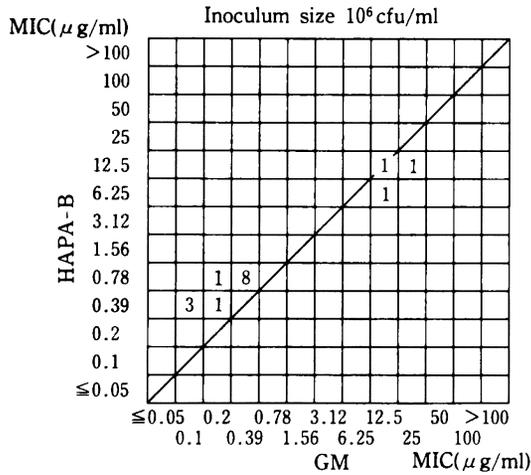




Table 2 Clinical cases treated with HAPA-B

No.	Case	Age & Sex	Diagnosis (Underlying diseases)	Isolated bacteria before after	Daily dose (mg)	Duration (Days)	Effect		Side effect
							Clinical	Bacterial	
1	E. K.	80 F	Infected bulla (Pemphigoid)	normal flora	200×2	4	poor	unassessable	(-)
				N. T.					
2	K. O.	79 F	Chr. bronchitis (exacerbation) (Old pulmonary tuberculosis)	<i>K. aerogenes</i>	200×2	9	fair	unassessable	(-)
				N. T.					
3	T. O.	76 M	Pleurisy	(-)	200×2	7	good	unassessable	(-)
				N. T.					
4	H. N.	63 M	Lung abscess (Lung cancer)	<i>P. aeruginosa</i>	200×2	4	poor	reduced	(-)
				<i>P. aeruginosa</i>					
5	F. O.	70 F	Sepsis (Rheumatic lung)	<i>Candida</i> (Blood)	200×2	5	unassessable	unassessable	(-)
				(-)					
6	H. K.	46 F	1: Sepsis, 2: Cholangitis (Carcinoma of the gallbladder)	<i>K. aerogenes</i> (Blood)	200×2	8	1: good 2: poor	1: eradicated 2: unassessable	(-)
				(-)					
7	M. S.	28 F	Pyelonephritis (Cerebral paralysis)	<i>S. marcescens</i>	200×2	4	good	eradicated	(-)
				(-)					
8	M. S.			<i>S. marcescens</i>	200×2	6	good	eradicated	(-)
				(-)					
9	K. I.	36 F	Pyelonephritis (Nephrolithiasis & Hydronephrosis)	<i>P. mirabilis</i>	200×2	8	good	eradicated	BUN↑
				(-)					
10	K. H.	67 F	Pyelonephritis (Oesophagus cancer)	<i>K. aerogenes</i>	200×2	8	good	eradicated	(-)
				(-)					
11	Y. M.	46 F	Cystitis (Acute hepatitis)	<i>E. coli</i>	200×2	6	good	eradicated	(-)
				(-)					

N. T.: Not tested

に至らず、やや有効と判定した。なお投与終了時 GOT の上昇を認めたが、その後、胆道感染症をきたしたので本剤との関係はないものと認めた。

症例 3. 76 歳, 男, 胸膜炎。

昭和 58 年 12 月始め頃より咳嗽が出現, 同 15 日頃より 38.0°C 台の発熱あり当科受診となった。胸水は比重 1.036, 糖 153 mg/dl, 蛋白 4.4 g/dl と滲出液の性質を示し, 結核性をも疑ったが, 細菌の混合感染も考え本剤投与を開始した。3 日目には平熱となり, 7 日目には赤沈も 132 mm より 21 mm に, CRP も +4 より陰性になり, 胸部 X 線で液像が著明に減少して有効と判定した。なお胸水より細菌は検出されなかった。

症例 4. 63 歳, 男, 肺化膿症。

昭和 58 年 4 月より扁平上皮癌の診断のもとに加療中, 59 年 3 月 4 日より微熱が出現し, 胸部 X 線で右肺下野に膿瘍像を認めたため本剤の投与を開始したが無効で 4 日目で中止, 以後 Latamoxef にて効果が得られた。なお, 喀痰より *P. aeruginosa* を検出し, これは投与中止後にも検出された。

症例 5. 70 歳, 女, 敗血症。

リウマチ性肺病変による慢性呼吸不全で加療中の患者で, 喀痰より *P. aeruginosa* および *Acinetobacter anitratus* を検出し, CFS ならびに MINO などを使用したが無効, やがて血中より *Candida* 属が得られ本剤投与で効果が得られず, アンホテリシン B により解熱した。本例は元来真菌性敗血症であったと診断, 効果判定より除外した。

Table 3 Before &amp; after administration of HAPA-B (Laboratory findings)

Case No.	Before or After tr.	RBC ( $\times 10^6/\text{mm}^3$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Eosino. (%)	Neutro. (%)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	ALP (K.A.U)	BNU (mg/dl)	Cr (mg/dl)
1	Before	272	8.6	27.2	6,100	1.0	67	15	11	153	41	1.6
	After	285	8.6	27.6	3,900	1.0	68	19	9	146	18	1.3
2	Before	318	9.3	29.2	9,200	0.5	79	25	12	321	19	0.9
	After	312	8.5	26.9	14,400	0	87.5	50	14	243	19	1.0
3	Before	446	13.1	38.6	7,100	2.0	66	25	13	158	30	0.9
	After	435	12.5	37.6	5,800	2.0	76	23	16	159	18	0.9
4	Before	336	8.6	28.0	7,200	1.0	78	17	21	155	12	0.6
	After	343	8.8	28.2	19,700	0	91.5	21	18	202	13	0.6
5	Before							36	32	281	28	0.6
	After	256	8.6	26.3	7,900	1.0	80	23	21	203	27	0.7
6	Before	320	9.6	29.0	11,600	1.0	78					
	After		7.3		12,100				8		5	0.6
7	Before	481	15.1	44.7	6,100	0	70	18	8	166	9	0.5
	After	448	13.5	42.4	6,500	3.5	60	17	8	210	10	0.8
8	Before	448	13.3	42.5	5,100	2	70	19	7	164	9	0.7
	After	413	12.5	40.1	5,500	0	54	16	7	131	9	0.6
9	Before	377	8.8	28.3	11,900	0.5	85	14	3	188	7	0.9
	After	390	9.2	29.3	12,700	0	95	13	10	224	25	1.0
10	Before	333	9.4	28.4	9,500	0	84	53	29	289	10	0.8
	After	315	8.9	27.4	4,800	0	83	20	11	177	9	0.7
11	Before	325	10.5	31.7	7,600	3.0	62	247	248	315	8	0.7
	After	314	10.5	32.5	5,400	3.0	38	138	111	338	11	0.9

症例 6. 46歳, 女, 敗血症, 胆道感染症。

昭和 58 年 3 月中旬より約 70 日間胆嚢癌で入院, 内瘻造設術を施行してある患者で, 翌年 8 月 20 日癌の諸臓器転移による疼痛のため再入院加療中に高熱を来し, 血中より *K. aerogenes* を検出, 本剤を 8 日間投与し血中菌は消失した。ただし, 敗血症の病巣原である胆道感染症による再発熱が認められ, 本剤の効果判定は敗血症には有効, 胆嚢炎には無効とした。

症例 7 および 8. 28 歳, 女, 腎盂腎炎。

脳性麻痺で入院中, たびたび腎盂腎炎をくり返していた。昭和 58 年 10 月 1 日に発熱, 尿より *S. marcescens* を検出し本剤を 4 日間投与により CRP も陰性化し, 尿所見の改善が見られた。その後, 2 週間目に再び腹痛および発熱を認め, 尿中より *S. marcescens* を認め再度 HAPA-B を使用し 6 日間の投与で症状はすべて消失した。

症例 9. 36 歳, 女, 腎盂腎炎。

腹部単純 X 線撮影で左腎に結石を伴う水腎症を認めた患者で, 発熱があり, 尿中より *P. mirabilis* を  $10^6\text{cfu/ml}$  検出, 本剤を 8 日間投与し尿中の菌は消失し解熱した。炎症

に対し有効であった。ただし中止時の BUN は投与前の 7 mg/dl より 25 mg/dl (血清 Cr. は 0.9 mg/dl より 1.0 mg/dl) に上昇した。

症例 10. 67 歳, 女, 腎盂腎炎。

昭和 57 年末, 右鎖骨上窩に腫瘤を認め, 漸次増大, 翌年パンコースト症候群が見られるようになり当科に紹介され入院, 原発は食道癌と診断された。翌年 6 月 21 日悪寒戦慄をもって発熱し尿所見で腎盂腎炎が疑われ本剤を 8 日間投与により, 投与前の CRP+5 が +1 となり尿所見も改善した。なお尿中より *K. aerogenes* を検出したが本剤投与により消失し有効と判定した。

症例 11. 46 歳, 女, 膀胱炎。

肝硬変症として他院より転院, 経過観察中, 膀胱炎症状が出現, 尿中より *E. coli* を  $10^7\text{cfu/ml}$  検出, 6 日間の投与で尿中の菌は消失し諸症状も消失, 有効と判定した。

### III. 考按ならびに結論

Gentamicin B の誘導体で 1N に 3-amino-2-hydroxy-

propionyl基をつけた半成品 (HAPA-B) が開発され、従来の GM より腎毒性が約 1/3 と低く、それは AMK よりも低く、しかも諸種菌に対する抗菌活性は AMK に劣らないとされている<sup>2)</sup>。また、本剤筋注時の血中濃度曲線は AMK と類似しているが、そのピークは AMK よりやや高い傾向があり尿中排泄は AMK よりやや速やかであるという<sup>2)</sup>。

今回、この薬剤につきわれわれは基礎的・臨床的研究を行った。

まず、臨床分離の諸種細菌に対する HAPA-B の MIC を測定し、同時に GM, AMK, OFLX のそれと比較検討した。その結果、*S. aureus* には OFLX と同等 (ピーク 0.39  $\mu\text{g/ml}$ )、*E. cloacae* (ピーク 0.78~12.5  $\mu\text{g/ml}$ )、*P. mirabilis* および *P. morganii* では AMK とほぼ同程度、*K. pneumoniae*、*E. coli*、*C. freundii* および *Serratia* には GM と AMK との間、*P. vulgaris* には AMK より 1~2 段階劣る MIC を示した。*P. aeruginosa* では AMK, OFLX と大体同程度の MIC を示した。また、一般に GM に耐性の菌株も本剤には良好な感受性を示した。

臨床的には 11 例 (うち 2 例は同一症例の二つのエピソード) に投与したが、うち 1 例はその後 *Candida* 敗血症と判明し、本剤の効果判定より除外した。評価可能症例 10 例

中、感染症ブラの 1 例と肺癌に併発した *P. aeruginosa* による肺化膿症には無効、陳旧性肺結核をもつ慢性気管支炎の *K. aerogenes* による急性増悪にはやや有効と判定した。また胆嚢癌で内瘻造設術を受けている患者に起こった胆道感染症からの *K. aerogenes* による敗血症には有効であったが、原病巣の胆道感染症は本剤中止後再発した。他の 6 例 (うち 5 例は尿路感染症) は有効と判定した。

本剤による臨床症状的副作用はいずれにも認められず、生化学的検査で腎結石と水腎症に伴う腎盂腎炎の症例 (No. 9) で投与後 BUN の上昇を認めた以外本剤によると思われる検査値異常はなかった (Table 3)。

以上の成績から本剤は AMK にまさるとも劣らぬアミノ糖系の新抗生剤として有用性のある薬剤であると考えられる。

## 文 献

- 1) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度測定法。Chemotherapy 16: 98, 1968
- 2) 第 31 回日本化学療法学会東日本支部総会、新薬シンポジウム、HAPA-B, 1984

## LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON HAPA-B, A NEW GENTAMICIN B DERIVATIVE

YURUKO OKAMOTO, KEIGO MAEHARA, YUBE IIDA, SEIBUN YONEZU,  
KANSHI MASE, TERUKO KAMIHATA and KOJIRO YASUNAGA  
First Department of Internal Medicine, Kansai Medical University

YOSHIHIRO UEDA and HIROSHI OKUBO  
Rakusai New Town Hospital, Kansai Medical University

HAPA-B, a new derivative of gentamicin B, was examined on its antibacterial activity *in vitro*, as well as on its clinical availability. The results obtained were as follows :

1) Antibacterial activity *in vitro* : MIC of HAPA-B against bacterial strains isolated from clinical infection foci were estimated and compared with those of gentamicin (GM), amikacin (AMK), and ofloxacin (OFLX). *S. aureus* strains were generally most sensitive to GM, and their sensitivity to HAPA-B was similar to AMK and OFLX. HAPA-B showed similar activity to AMK also against *E. cloacae*, *P. mirabilis*, and *P. morganii* strains, while its activity against strains of *K. pneumoniae*, *E. coli*, *C. freundii*, and *S. marcescens* was higher than that of AMK. *P. aeruginosa* strains were most sensitive to GM and similarly sensitive to HAPA-B, OFLX, and AMK. Generally speaking, however, OFLX showed lowest MIC against GNB, followed by GM, HAPA-B, and AMK. It should be an advantage for HAPA-B over other drugs, that several *S. aureus* and GNB strains resistant to other drugs were found to be considerably sensitive to HAPA-B.

2) Clinical trials : Eleven patients with various infections (RTI 4, septicemia 2, and UTI 5) were treated with HAPA-B 200 mg  $\times$  2/day i.m. for 4~9 days. Two of the RTI cases, i. e. one with infected bulla (the causative bacteria : unknown), and another with lung abscess caused by *P. aeruginosa*, could not respond to the therapy. Among the two septicemia cases, the availability of the drug could not be evaluated in one of them, as *C. albicans* was detected from her blood, while the other case, i. e. *K. aerogenes* septicemia originated from BTI caused by cholangioma, was markedly improved by the therapy of eight days, resulting eradication of the bacteria in the blood. All of the five UTI cases well responded to the therapy.

As to the untoward reaction to the drug, neither clinical side effects nor abnormal hematological and chemical findings attributable to the drug therapy were found in the administered patients, excepting one of them who showed a temporary elevation of BUN.

These results obtained seem to suggest the satisfactory availability of HAPA-B in the clinic.