

泌尿器科領域における CS-807の基礎的・臨床的検討

岸 幹雄・那須良次・津川昌也
水野全裕・公文裕巳・大森弘之

岡山大学医学部泌尿器科
(主任 大森弘之教授)

近藤捷嘉・近藤 淳
岡山赤十字病院泌尿器科

難波克一
岡山市立市民病院泌尿器科

赤枝耀明
津山中央病院泌尿器科

CS-807の抗菌力、前立腺組織移行ならびに尿路感染症 (UTI) における臨床効果について検討を加え、以下の知見を得た。

1) 抗菌力

UTI 由来保存株180株に対する CS-807, CEX, CDX, CCL ならびに ABPC の抗菌力を測定した。

S. epidermidis に対して、本剤は ABPC に次ぐ抗菌力を示したものの、*E. faecalis* に対しては ABPC を除く他剤と同様にほとんど抗菌力を認めなかった、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris* に対しては他剤より抗菌力は極めて優れており、*Enterobacter* sp., *Citrobacter* sp., *M. morgani* では他剤に比し強い抗菌力を示したが、約半数は耐性を示した。

P. aeruginosa, *S. marcescens* においては他剤に比し若干優れてはいたが、ほとんど抗菌力を示さなかった。

2) 前立腺組織移行

前立腺肥大症患者 5 例を対象として恥骨上式前立腺摘出術にて前立腺を摘出した。本剤 200mg 経口投与後 2 時間目の前立腺組織内濃度は $0.60 \pm 0.17 \mu\text{g/g}$ 、対血清比は 0.68 ± 0.14 を示した。

3) 臨床効果

対象は急性単純性膀胱炎 3 例および複雑性 UTI 18 例で、UTI 薬効評価基準合致例は急性単純性膀胱炎では 1 例のみ、複雑性 UTI では 16 例であった。前者の総合臨床効果は著効で細菌学的には *E. coli* は消失し、投与後出現菌は認めなかった。後者の総合臨床効果は著効 4 例、有効 7 例、有効率 69% であった。投与量別有効率は 1 日 200mg 投与群で 50% (2/4)、1 日 400mg 投与群で 75% (9/12) であった。細菌学的効果は除菌率 75% (12/16) で、投与後出現菌は 2 株であった。なお、自・他覚的副作用および臨床検査値には異常を認めなかった。

CS-807は三共株式会社で開発された経口用セファロsporin 剤で、経口投与ではほとんど吸収されない R-3763 のエステル型誘導体であり、その構造式を Fig. 1 に示す。したがって、本剤は腸管内で脱エステル化されて R-3763 として吸収され、抗菌作用を発揮する。抗菌スペクトルは、 β -lactamase に安定であるため、従来の経口用セファロsporin 系薬剤が抗菌

力を有していない *Enterobacter*, indole (+) *Proteus*, *Serratia* 等の菌種にも抗菌力を有していると言われている。

今回、我々は本剤を使用する機会を得、その抗菌力、前立腺組織への移行性ならびに UTI における臨床効果について検討を加えたので報告する。

Enterobacter sp.では本剤は他剤に比して抗菌力は優れており、19株中7株が $1.56\mu\text{g/ml}$ 以下のMICを示した (Fig. 6)。 *Citrobacter* sp.においても同様に他剤に比較しその抗菌力は優れていたが19株のうち11株は $25\mu\text{g/ml}$ 以上のMICを示した (Fig. 7)。 *P. mirabilis*, *P. vulgaris* では他剤に比し明らかに優れており、それぞれの MIC_{50} は $0.1\mu\text{g/ml}$, $0.2\mu\text{g/ml}$, MIC_{90} はそれぞれ $12.5\mu\text{g/ml}$, $1.56\mu\text{g/ml}$ であった (Fig. 8, 9)。 *M. morgani* では *Enterobacter*, *Citrobacter* の場合と同様に他剤に比し優れた抗菌力を示したものの、10株中5株のMICが $0.78\mu\text{g/ml}$ 以下であるのに対し、残りの5株のMICは $6.25\mu\text{g/ml}$ 以上であった (Fig.10)。 *S. marcescens* では他剤に比し良好な抗菌力を示したものの、19株中13株は $50\mu\text{g/ml}$ 以上のMICを示した (Fig.11)。 *P. aeruginosa* 16株ではいずれの薬剤も抗菌力はほとんど認められなかった (Fig.12)。

II. 前立腺組織移行

1. 対象と方法

対象は前立腺肥大症患者5例で、本剤 200mg 空腹時経口投与し、2時間後に恥骨上式前立腺摘出術にて前立腺を摘出した。生食ガーゼにて附着した血液を拭った後、右葉と左葉から別々に切片をとり、 -20°C に保存し濃度測定に供した。濃度測定は *P. rettgeri* IFO 3850 を検定菌とする bioassay 法にて行った。標準曲線ならびに希釈液には1% PBS (pH 6.0) を用い、接種菌量は $6 \times 10^6 \text{cfu/ml}$ で測定した。

2. 結果

前立腺組織内濃度および血清濃度は Table 1 に示すように、それぞれ $0.60 \pm 0.17\mu\text{g/g}$ (mean \pm S.E.), $0.87 \pm 0.20\mu\text{g/ml}$ を示し、対血清比は 0.68 ± 0.14 と、比較的良好的な移行性を示した。

III. 臨床効果

1. 対象と方法

対象は Table 2, Table 3 に示すように、UTI 21例で、疾患別内訳は急性単純性膀胱炎3例、慢性複雑性UTI 18例であった。慢性複雑性UTIの基礎疾患は神経因性膀胱5例、前立腺肥大症5例、上部尿路結石3例、その他5例であった。投与方法は、急性単純性膀胱炎の場合は本剤 100mg を1日2回投与、複雑性UTIの場合は1回 100mg ないし 200mg 1日2回投与し、投与期間は4~7日間であった。効果判定は主治医判定およびUTI薬効評価基準(第3版³⁾)に準じて行った。副作用については21例全例に

Fig.11 Sensitivity distribution of clinical isolate *S. marcescens* 19 strains 10^6cfu/ml

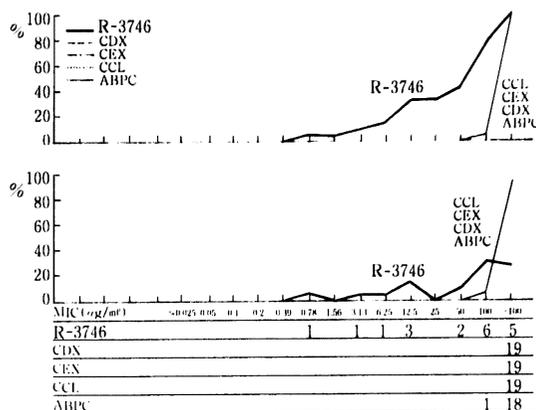


Fig.12 Sensitivity distribution of clinical isolate *P. aeruginosa* 16 strains 10^6cfu/ml

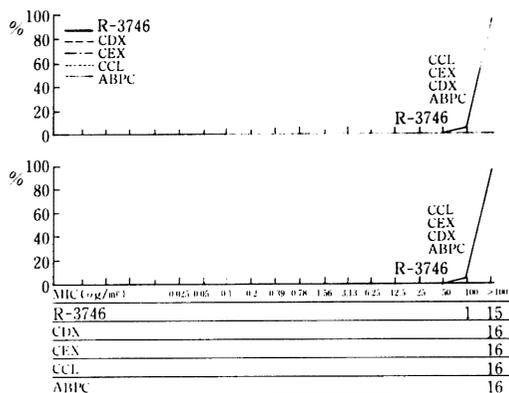


Table 1 Prostatic tissue and serum levels of R-3763 2 hours after oral administration at a dose of 200mg

Case	Serum ($\mu\text{g/ml}$)	Prostate ($\mu\text{g/g}$)		P/S	
		Rt.	Lt.	Rt.	Lt.
1	1.29	0.34	2.01	0.26	1.56
2	1.37	0.65	0.57	0.47	0.42
3	0.53	0.22	0.22	0.42	0.42
4	0.43	0.20	0.24	0.47	0.56
5	0.71	0.80	0.76	1.13	1.07
Mean \pm SE	0.87 ± 0.20	0.60 ± 0.17		0.68 ± 0.14	

つき自・他覚的症状を、検査可能であった17例では血液像、肝機能、腎機能、血液生化学などの臨床検査値の異常の有無を検討した。

2. 結果

1) 急性単純性膀胱炎

主治医判定では、全例排尿痛、膿尿は消失ないし正常化し、有効と判定され、有効率100%であった。このうち UTI 薬効評価基準合致例は1例であったが、原因菌の *E. coli* は消失し、著効と判定された。投与後出現菌は認めなかった。

2) 複雑性 UTI

主治医判定では、著効4例、有効7例、やや有効1例、無効6例で、有効率61% (11/18) であった。このうち UTI 薬効評価基準合致例は16例で、総合臨床効果は Table 4 に示すように、著効4例、有効7例、無効5例で、有効率69%であった。細菌尿に対する効果は消失11例 (69%)、菌交代1例 (6%)、不変4例 (25%)、膿尿に対する効果は正常化5例 (31%)、改善1例 (6%)、不変10例 (63%) であり、膿尿に対する効果は細菌尿に対する効果に比しやや劣っていた。

1日投与量別にみると、Table 5 に示すように、1日200mg 投与群では著効1例、有効1例で、有効率50%であるのに対し、1日400mg 投与群では著効3例、有効6例で、有効率75%と、1日400mg 投与群のほうが良好な成績であった。

疾患病態群別の効果を Table 6 に示す。全例単独菌感染でかつカテーテル非留置例であったが、有効率は前立腺術後感染症で50% (1/2)、上部 UTI で100% (4/4)、下部 UTI で60% (6/10) であった。

細菌学的効果を Table 7 に示す。本剤投与前に分離された菌株はグラム陽性菌2株、グラム陰性菌14株計16株であり、12株が消失し、除菌率75%であった。*E. faecalis* 1株、*C. freundii* 1株、*P. aeruginosa* 2株が存続したが、*S. marcescens* 1株は除菌された。

投与後出現菌としては Table 8 に示した *Streptococcus* sp. 1株、*P. aeruginosa* 1株が認められたのみであった。

3) 副作用

自・他覚的副作用および臨床検査値異常は認められなかった。

Table 2 Clinical summary of uncomplicated UTI patients treated with CS-807

Case	Age	Sex	Diagnosis	Treatment		Symptom*	Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side-effect
				dose mg × day	Duration (days)			Species	Count	UTI	Dr.	
1	64	F	A.U.C.	100 × 2	5	+ —	+ —	<i>E. coli</i> —	10 ⁷ —	Excellent	Good	—
2	25	F	A.U.C.	100 × 2	5	+ —	+ —	<i>E. coli</i> <i>C. freundii</i> <i>E. cloacae</i>	<10 ³ 10 ³	—	Good	—
3	17	F	A.U.C.	100 × 2	4	+ —	+ —	— —	— —	—	Good	—

A.U.C.; Acute uncomplicated cystitis

* before
after

** UTI; Criteria of the UTI committee
Dr.; Dr.'s evaluation

Table 3-1 Clinical summary of complicated UTI patients treated with CS-807 treatment

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter	UTI group	Treatment		Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side-effect
						Dose (mg × day)	Duration (days)		Species	Count	UTI	Dr	
1	61	M	C. C. C. B. P. H. Bladder ca.	—	4	200 × 2	5	+	<i>S. epidermidis</i>	10 ⁴	Moderate	Good	—
2	43	F	C. C. P. Rt. Ureteral stone	—	3	200 × 2	5	++	<i>E. coli</i>	10 ⁶	Moderate	Good	—
3	46	F	C. C. C. Rt. Renal stone	—	3	200 × 2	5	++	<i>P. mirabilis</i>	10 ⁶	Moderate	Good	—
4	71	M	C. C. C. B. P. H., post-op.	—	2	200 × 2	5	++	<i>S. marcescens</i>	10 ⁶	Moderate	Good	—
5	79	F	C. C. C. Ureteral tumor	—	4	200 × 2	5	+	<i>Enterobacter</i> sp.	10 ⁷	Moderate	Good	—
6	72	M	C. C. C. B. P. H.	—	4	200 × 2	5	++	<i>E. coli</i>	10 ⁶	Moderate	Good	—
7	86	M	C. C. C. Bladder diverticulum	—	4	200 × 2	5	++	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁷ 10 ⁶	Poor	Poor	—
8	77	M	C. C. C. B. P. H., post-op.	—	2	200 × 2	5	++	<i>P. vulgaris</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 ⁶ 10 ⁶	Poor	Poor	—
9	67	M	C. C. C. B. P. H.	—	4	200 × 2	7	++	<i>P. vulgaris</i>	10 ⁷	Excellent	Excellent	—

Table 3-2 Clinical summary of complicated UTI patients treated with CS-807 treatment

10	56	F	C. C. P. Rt. Ureteral stricture	—	3	200 × 2	7	##	<i>M. morganii</i>	10 ⁷	Excellent	Excellent	—
11	68	F	C. C. C. Neurogenic bladder Bil. VUR	—	4	200 × 2	7	##	<i>C. freundii</i> <i>C. freundii</i>	10 ⁷ 10 ⁶	Poor	Poor	—
12	66	F	C. C. C. Neurogenic bladder	—	4	200 × 2	7	##	<i>E. coli</i>	10 ⁷	Excellent	Excellent	—
13	43	F	C. C. P. Rt. Renal stone	—	3	100 × 2	5	## ±	<i>P. mirabilis</i>	10 ⁵	Moderate	Good	—
14	89	M	C. C. C. Neurogenic bladder	—	4	100 × 2	5	## ##	<i>E. faecalis</i> <i>E. faecalis</i>	10 ⁶ 10 ⁶	Poor	Poor	—
15	60	M	C. C. C. Urethral stricture	—	4	100 × 2	7	+ —	<i>E. coli</i>	10 ⁵	Excellent	Excellent	—
16	70	F	C. C. C. Bladder stone	—	4	100 × 2	7	± —	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>Streptococcus</i> sp.	10 ⁷ 10 ⁷ 10 ⁷	Poor	Fair	—
17	62	M	C. C. C. Neurogenic bladder	—	—	200 × 2	7	## ##	— —	— —	—	Poor	—
18	91	M	C. C. C. Neurogenic bladder	—	—	100 × 2	5	## ##	<i>P. cepacia</i> <i>C. tropicalis</i> <i>P. cepacia</i> <i>C. tropicalis</i>	10 ⁶ 10 ⁶ 10 ⁵ 10 ⁵	—	Poor	—

C. C. C. ; Chronic complicate cystitis
 C. C. P. ; Chronic complicated pyelonephritis
 * before
 after
 * * UTI ; Criteria of the UTI committee
 Dr. ; Dr.'s evaluation

Table 4 Overall clinical efficacy of CS-807 in complicated UTI

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Eliminated	4	1	6	11 (69%)
Decreased				(%)
Replaced				1 (6%)
Unchanged				4 (25%)
Effect on pyuria	5 (31%)	1 (6%)	10 (63%)	Case total 16
	Excellent	4 (25%)	Overall efficacy rate 11/16 (69%)	
	Moderate	7 (44%)		
	Poor (or Failed)	5 (41%)		

Table 5 Daily dose and clinical efficacy rate

Dose	Excellent	Moderate	Poor	Efficacy
200 mg/day	1 (25%)	1 (25%)	2 (50%)	2/4 (50%)
400 mg/day	3 (25%)	6 (50%)	3 (25%)	9/12 (75%)
Total	4 (25%)	7 (44%)	5 (31%)	11/16 (69%)

Table 6 Overall clinical efficacy of CS-807 classified by type of infection

Group		No. of cases (Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate
Monomicrobial infection	1st group (Catheter indwelt)	(%)				%
	2nd group (Post prostatectomy)	2 (13%)		1	1	50%
	3rd group (Upper UTI)	4 (25%)	1	3		100%
	4th group (Lower UTI)	10 (62%)	3	3	4	60%
	Total	16 (100%)	4	7	5	69%
Polymicrobial infection	5th group (Catheter indwelt)	(%)				%
	6th group (No catheter indwelt)	(%)				%
	Total	(%)				%
Total		16 (100%)	4	7	5	69%

Table 7 Bacterial response to CS-807 in complicated UTI

Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100%)	
<i>E. faecalis</i>	1	0 (0%)	1
<i>E. coli</i>	4	4 (100%)	
<i>Enterobacter</i> sp.	1	1 (100%)	
<i>C. freundii</i>	1	0 (0%)	1
<i>P. mirabilis</i>	2	2 (100%)	
<i>P. vulgaris</i>	2	2 (100%)	
<i>M. morgani</i>	1	1 (100%)	
<i>S. marcescens</i>	1	1 (100%)	
<i>P. aeruginosa</i>	2	0 (0%)	2
Total	16	12 (75%)	4

* Persisted : Regardless of bacterial count

Table 8 Strains* appeared after CS-807 treatment in complicated UTI

Isolate	No. of Strains
<i>Streptococcus</i> sp.	1 (50%)
<i>P. aeruginosa</i>	1 (50%)
Total	2(100%)

* ; Regardless of bacterial count

IV. 考 按

β -lactam系抗生剤による感染症治療上の問題点は、 β -lactamaseによる薬剤の不活化、それにとまなう耐性株の増加であることは言うまでもない。水野⁴⁾は nitrocefin disk, penicillin G disk, cefazolin disk の3種 disk により尿路感染症由来菌の β -lactamase 産生能を検討し、尿路感染症由来菌の78.2%が β -lactamase 産生株であったと報告している。この様な状況では β -lactamase に不安定な従来の β -lactam系抗生剤では優れた臨床効果は期待しがたい。これに対し最近優れた抗菌活性を示す new quinolones の開発が行われ、臨床の場で使用されるようになっていく。しかし、一般に、これら new quinolones は中枢神経系に及ぼす特異的な副作用が β -lactam系抗生剤に比し多く、実際の治療にあたっては若干の問題点を残していることは否めない。一方、 β -lactam系抗生剤においても β -lactamase に安定な種々の薬剤が開発され、その臨床効果についても評価されている。しかしながら、それらの大部分は注射剤であり、内服剤で β -lactamase に安定な薬剤は少ない。本剤は経口用セファロsporin系抗生剤であり、その特徴は β -lactamase に安定であること、ならびに従来の経口用セファロsporin系抗生剤が抗菌力を有していなかった *Enterobacter*, *Serratia*, indole(+) *Proteus* にも抗菌力が及んでいること⁷⁾であり、その臨床的有用性が期待されている。

今回の抗菌力の検討ではグラム陽性菌のうち *S. epidermidis* では、20株中18株の MIC は $6.25\mu\text{g/ml}$ 以下と、ABPCを除く他剤に比し、強い抗菌力を示し、9種のグラム陰性菌ではいずれも他剤に比し、優れた抗菌力を示したのは特筆すべきであろう。岡山大学泌尿器科における外来患者での単純性 UTI の上位4菌種の分離頻度は1983年では *E. coli* 76.7%, *Proteus* sp. 13.3%, *Klebsiella* sp. 3.3%, *Sta-*

phylococcus sp. 6.3%であり、同じく外来患者での複雑性 UTI における上位4菌種の分離頻度は *E. coli* 40.8%, *P. aeruginosa* 15.5%, *E. faecalis* 7.7%, *Klebsiella* sp. 7.0%である⁸⁾。また同年の UTI 由来菌の β -lactamase 産生能については水野⁴⁾が報告しているが、約8割以上の株が β -lactamase を産生する菌種は *E. coli*, indole (+) *Proteus*, *Serratia* sp., *K. pneumoniae*, *Enterobacter* sp., *Citrobacter* sp. である。

単純性 UTI の主要原因菌に対する本剤の MIC₅₀ は *E. coli* $0.39\mu\text{g/ml}$, *P. mirabilis* $0.1\mu\text{g/ml}$, *K. pneumoniae* $0.1\mu\text{g/ml}$, *S. epidermidis* $0.78\mu\text{g/ml}$ と、他剤に比し極めて強い抗菌力を示しており、単純性 UTI における first choice の薬剤として期待される。一方、複雑性 UTI の主要原因菌のうち *P. aeruginosa*, *E. faecalis* では他剤と同様に本剤はほとんど抗菌活性は示さなかった。しかしながら、*M. morgani* や、100%が β -lactamase 産生株である⁹⁾ *Enterobacter* sp. に対しては、耐性株が約半数を占めているものの、それらに対する MIC₅₀ はそれぞれ $0.39\mu\text{g/ml}$, $0.78\mu\text{g/ml}$ と他剤に比し良好な成績であった。また、本剤の複雑性 UTI における特徴のひとつとして、*S. marcescens* に対する抗菌力があげられ、新薬シンポジウム¹⁰⁾での本剤の MIC₅₀ は $3.13\mu\text{g/ml}$ と良好な成績である。我々の検討した株においてはその MIC₅₀ は $50\mu\text{g/ml}$ であり、耐性株が多数を占めていた。しかしながら、19株中6株についてはその MIC は $12.5\mu\text{g/ml}$ 以下であり、他剤に比し良好な成績であったことは注目される。臨床的検討においても、*S. marcescens* 分離例は1例にすぎなかったが、本剤投与により消失している。

前立腺組織移行については本剤の前立腺組織内濃度の対血清比は0.68であり、我々が検討した⁷⁾CPZの0.30, CEPRの0.49, CBPZの0.33, また、本剤と同様に経口用セファロsporin系でかつエステル型の抗生剤である cefuroxime axetil の0.37¹¹⁾と比較して良好な成績であったことは注目され、細菌性前立腺炎に対しても使用可能な薬剤の一つになる可能性がある。

臨床効果に関しては、急性単純性膀胱炎では UTI 合致例は1例に過ぎなかったが、著効であり、また複雑性 UTI でも69%の有効率であった。細菌学的効果よりみても、*E. coli*, *K. pneumoniae* はもちろん、*Enterobacter* sp., *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *M.*

morganii は消失し、さらには *S. marcescens* も除菌されている。逆に存続したのは、他剤と同様に本剤がほとんど抗菌力を示さない *E. faecalis* 1 株、*P. aeruginosa* 2 株であった。*C. freundii* についても本剤の *Citrobacter* sp. に対する抗菌力は他剤に比し良好なもの、MIC₅₀ は 50 μg/ml であり、元来それほど期待できるものではない。なお、複雑性 UTI に対する有効率が 69% と優れた成績であったのは、難治度の高い 1 群および 5, 6 群が全くなかったこと、また本剤の非適応菌である *E. faecalis*, *P. aeruginosa* の検出された症例が少なかったことも影響していると考えられる。しかし、たとえ今回の検討が難治度の低い群を対象としたものであっても、これら非適応菌 2 菌種を除いた場合の有効率は 85% (11/13) と極めて良好な成績であり、評価に値すると思われる。以上より本剤は β-lactamase に安定で、抗菌力と細菌学的効果の結果はほぼ一致し、それが臨床効果に反映しており、急性単純性膀胱炎、複雑性 UTI において従来の薬剤に勝るとも劣らない薬剤と考えられる。

複雑性 UTI における 1 日投与量に関しては、症例数が少ないものの、dose response がみられ、1 日 400 mg 投与のほうが良好な成績が得られるものと思われる。

以上、CS-807 は抗菌力が強く、前立腺移行も比較

的優れており、臨床的検討においても本剤の有効性、安全性が確認され、泌尿器科領域感染症の治療において有用な薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) 第35回日本化学療法学会総会新薬シンポジウム (2)。CS-807, 盛岡, 1987
- 2) 日本化学療法学会 MIC 小委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法 (改訂)。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 3) UTI 研究会 (代表 大越正秋): UTI 薬効評価基準第 3 版。Chemotherapy 34: 408~441, 1986
- 4) 水野全裕: 尿路感染症由来菌の β-lactamase 産生能に関する検討—Disk 法による β-lactamase の判定と薬剤感受性について—。Chemotherapy 34: 1101~1109, 1986
- 5) 宮田和豊, 他: 過去 5 年間 (1979~1983 年) の尿路感染症分離菌の臨床的検討。西日泌尿 47: 431~442, 1985
- 6) 古川正隆, 他: Piperacillin の前立腺移行に関する検討。西日泌尿 47: 981~987, 1985
- 7) 公文裕巳, 他: 泌尿器科領域における cefuroxime axetil (CXM-AX) の基礎的検討。Chemotherapy 34 (S-5): 392~403, 1986

CLINICAL AND BASIC STUDIES ON CS-807 IN THE UROLOGICAL FIELD

MIKIKO KISHI, YOSHITSUGU NASU, MASAYA TSUGAWA, AKIHIRO MIZUNO,

HIROMI KUMON and HIROYUKI OHMORI

Department of Urology Medical School,

Okayama University, Okayama (Director: Prof. H.OHMORI)

KATSUYOSHI KONDO, ATSUSHI KONDO

Department of Urology, Okayama Red Cross Hospital, Okayama

KATSUICHI NANBA

Department of Urology, Okayama City Hospital, Okayama

TERUAKI AKAEDA

Department of Urology, Tsuyama Central Hospital, Tsuyama

1) The antibacterial activity of R-3746, the active sodium salt of CS-807, against 180 strains isolated from urinary tract infections was compared with those of cephalexin, cefadroxil, cefaclor and ampicillin. R-3746 had stronger activity against *S. epidermidis* than the other cephalosporins, but weak activity against *E. faecalis*, similar to the other cephalosporins. R-3746 showed far superior activity against *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* and *P. vulgaris*. Its activity against *M. Morganii*, *Citrobacter* and *Enterobacter* was also stronger, but approximately half of these strains were resistant. Activity against *P. aeruginosa* and *S. marcescens* was very weak, similar to the reference drugs.

2) The concentration of R-3763 in prostatic tissue 2 h after oral administration of 200 mg in five patients with benign prostatic hyperplasia was $0.60 \pm 0.17 \mu\text{g/g}$, and the ratio of prostatic tissue levels to serum levels was 0.68 ± 0.14 .

3) CS-807 was administered orally to three patients with acute uncomplicated cystitis and 18 with chronic complicated urinary tract infection at 200 mg or 400 mg b.i.d. for 4-7 days. In acute uncomplicated cystitis, only one case satisfied the criteria of Japanese UTI Committee, and here the result was excellent. In chronic complicated urinary tract infections, the overall efficacy rate was 69% (11/16), namely, 50% for the cases treated with 200 mg/day and 75% for those with 400 mg/day. Bacteriologically, 12 out of 16 strains (75%) were eradicated, and 2 strains appeared after treatment. No side-effects or abnormal laboratory findings were observed.