

## 尿路感染症に対する CS-807の基礎的、臨床的検討

杉田 治・松本 茂・谷村正信・藤田幸利

高知医科大学泌尿器科 (主任: 藤田幸利教授)

新規経口用セフェム剤 CS-807について基礎的、臨床的検討を行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* に対する本剤ならびに, cefaclor (CCL), cefadroxil (CDX) の MIC を測定した結果, 各菌種において CCL, CDX に比し優れた抗菌力を示した。

2) 健康成人 3 名に本剤 200mg を空腹時および食後 30 分に内服させ, 血中, 尿中濃度を測定した。血中濃度は空腹時では内服後 2 時間, 食後では内服後 3 時間に peak を示し, 前者では平均  $1.97 \pm 0.12 \mu\text{g/ml}$ , 後者では平均  $2.94 \pm 0.34 \mu\text{g/ml}$  であった。尿中濃度は 2~4 時間で peak を示し, 空腹時では  $254.8 \pm 141.0 \mu\text{g/ml}$ , 食後では  $222.5 \pm 84.3 \mu\text{g/ml}$  であり, 8 時間までの尿中回収率は空腹時で  $32.2 \pm 1.2\%$ , 食後では  $45.0 \pm 2.7\%$  であった。

3) 急性単純性膀胱炎 6 例, 複雑性尿路感染症 11 例計 17 例を対象に本剤 200mg ないし 400mg を 1 日 2 回朝, 夕, 食後 30 分に経口投与し, その薬効を UTI 基準に従って検討した。除外, 脱落を除く症例の総合臨床効果は急性単純性膀胱炎では 3 例中著効 3 例, 複雑性尿路感染症 5 例中著効 4 例, 有効 1 例であった。自覚的副作用は全例で認めず, 2 例で臨床検査値の異常変動を認めたものも, いずれも一過性, 軽度であり, 本剤があきらかな原因と思われたものはなかった。

CS-807は新たに開発された経口セフェム系抗生物質であり, Fig. 1 の構造式を有しており, その活性型は経口吸収されない R-3763 である。(Fig. 1)

今回われわれは本剤についての若干の基礎的検討を行うとともに, 種々の尿路感染症に本剤を投与し, その有効性と安全性ならびに有用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

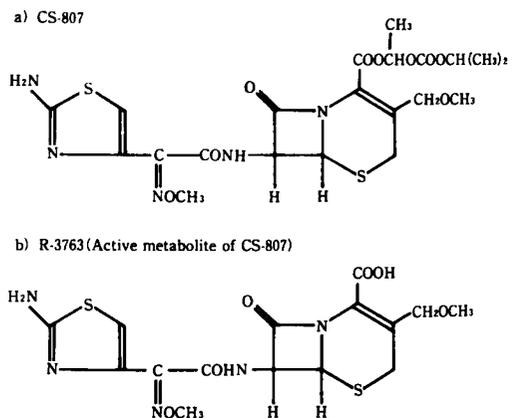
尿路感染症より分離した 7 菌種 54 株に対する R-3763, cefaclor および cefadroxil の抗菌力を日本化学療法学会標準法<sup>1)</sup>に従って測定した。接種菌量は  $10^6$  cells/ml である。

#### 2. 血中, 尿中濃度および尿中回収率

健康成人 3 名に本剤 200mg を空腹時および食後 30 分に内服させ, 内服後 8 時間までの血中, 尿中濃度を測定した。

方法は HPLC 法で, 測定機は ALC/GPC 型液体クロマト (Water 社) であり, カラムは  $\mu$ -Bondapack C-18 であった。移動相は 0.1M  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$  と  $\text{CH}_3$

Fig. 1 Chemical structure



CN を 90:10 とした。移動速度は 1 ml/min であった。血清検体は当量の 1/15 M PBS (pH6.4) で希釈後, 同じく当量の 6% TCA/MeOH を添加, 遠沈して上清を試料とした。尿検体は原尿を約 20 倍に 1/15 M PBS

(pH6.4) で希釈し、試料とした。

### 3. 臨床的検討

急性単純性膀胱炎 6 例、慢性複雑性尿路感染症 11 例計 17 例を対象に本剤 1 日 200 ないし 400mg を朝、夕 2 回に分け食後 30 分に内服させ、その薬効を UTI 薬効評価基準第三版<sup>2)</sup>に従って判定した。

## II. 成績

### 1. 抗菌力

Table 1 に本剤、CCL および CDX の各種細菌に対する MIC を示した。

*E. coli* 13 株においては本剤の MIC は  $0.39\mu\text{g/ml}$  に peak を示し、CCL に対しては 2 管程度、CDX に対しては 5 管程度優れた抗菌力を示した (Fig. 2)

*E. coli* における本剤と CCL ならびに CDX の感受性相関を Fig. 3 に示した。

*P. mirabilis* 11 株では本剤は  $0.10\mu\text{g/ml}$  に MIC の

peak を有し、CCL および CDX に比し、はるかに優れた抗菌力を示した (Fig. 4)。 *P. mirabilis* における本剤と CCL ならびに CDX の感受性相関を Fig. 5-1, 2 に示した。 *S. aureus* 7 株に対しては本剤は  $1.56\mu\text{g/ml}$  に MIC の peak を有し、CCL と同程度、CDX に対しては 1 管程度優れた抗菌力を示した。 *S. marcescens* 15 株および *P. vulgaris* 5 株においては、CCL および CDX がほぼ耐性を示したのに対し、本剤は *P. vulgaris* に対し  $12.5\mu\text{g/ml}$  以下で全株阻止された。

### 2. 血中、尿中濃度および尿中回収率

#### 1) 血中濃度

血中濃度は空腹時では内服 2 時間後に peak を示し、その値は  $1.97 \pm 0.12\mu\text{g/ml}$  であった。また、食後では内服 3 時間後に peak を示し、その値は  $2.94 \pm 0.34\mu\text{g/ml}$  であった。以後漸減し、8 時間目では空腹時で  $0.41 \pm 0.02\mu\text{g/ml}$ 、食後では  $0.53 \pm 0.07\mu\text{g/ml}$  を示

Table 1 MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) of R-3763, CCL and CDX

Organism	Drug	Inoculum size (cells/ml)	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )													No. of strains		
			$\leq 0.025$	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	$\geq 100$			
<i>S. aureus</i>	R-3763	$10^6$					1	1	3		2							7
	CCL							2	3		2							
	CDX							2	1	2	2							
<i>E. coli</i>	R-3763	$10^6$		1		4	5	3										13
	CCL					1	5	5	1	1								
	CDX								1	1	5	6						
<i>S. marcescens</i>	R-3763	$10^6$							1		3	1		1	2	7		15
	CCL													15				
	CDX														15			
<i>P. vulgaris</i>	R-3763	$10^6$			1	1	1				1		1					5
	CCL																5	
	CDX																5	
<i>P. mirabilis</i>	R-3763	$10^6$			8	2						1						11
	CCL										4	7						
	CDX												6	5				
<i>K. pneumoniae</i>	R-3763	$10^6$				1												1
	CCL						1											
	CDX												1					
<i>E. coli</i> NIHJ-2	R-3763	$10^6$		1				1										1
	CCL																	
	CDX												1					
<i>E. cloacae</i> 12937	R-3763	$10^6$											1					1
	CCL															1		
	CDX															1		
Total	R-3763	$10^6$		2	9	8	7	5	3	4	4	2	1	2	7			54
	CCL						3	7	8	5	10				21			
	CDX							2	2	3	7	14	5		21			



した (Table 2, Fig. 6)。

2) 尿中排泄

尿中濃度は空腹時および食後とも 2~4 時間に peak を認め、その値は前者では  $254.8 \pm 141.0 \mu\text{g/ml}$ 、後者では  $222.5 \pm 84.3 \mu\text{g/ml}$  であった。8 時間までの尿中回収率は空腹時では  $32.2 \pm 1.2\%$ 、食後では  $45.0 \pm 2.7\%$  であった (Table 3, Fig. 7)。

3. 臨床的検討

1) 急性単純性膀胱炎

Table 4 に 6 例の要約を示した。6 例中 3 例が UTI 薬効評価基準に合致し、総合臨床効果は 3 例とも著効を示し、総合有効率は 100% であった。主治医判定では著効 3 例、やや有効 3 例であった。細菌学的効果でみても、本剤投与前に分離された *E. coli* 3 株はすべて除菌され、投与後出現菌も認めなかった (Table 5)。

2) 複雑性尿路感染症

Table 6 に 11 例の要約を示した。UTI 基準に合致したのは慢性腎盂腎炎 2 例中 1 例、慢性膀胱炎 9 例中 4 例

Table 2 Serum concentration of R-3763 after p.o. administration of CS-807 200 mg

HPLC assay, concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )

Fasting			Time (hr)							
subject (Age Sex)			0.0	1.0	2.0	3.0	4.0	6.0	8.0	
1.	22	M	0.00	1.04	1.73	1.68	1.41	0.81	0.38	
2.	24	M	0.00	1.05	2.07	2.02	1.76	0.98	0.46	
3.	21	M	0.00	1.01	2.12	1.93	1.63	0.91	0.40	
Mean			0.00	1.03	1.97	1.88	1.60	0.90	0.41	
±S.E.			0.00	0.01	0.12	0.10	0.10	0.05	0.02	

Non-fasting			Time (hr)							
subject (Age Sex)			0	1	2	3	4	6	8	
1.	22	M	0.00	0.68	2.20	2.27	1.98	1.16	0.59	
2.	24	M	0.00	2.51	3.77	3.37	2.44	1.12	0.39	
3.	21	M	0.00	0.31	2.28	3.18	2.41	1.34	0.61	
Mean			0.00	1.17	2.75	2.94	2.28	1.21	0.53	
±S.E.			0.00	0.68	0.51	0.34	0.15	0.07	0.07	

Fig. 6 Serum concentration of R-3763 after p.o. administration of 200 mg CS-807

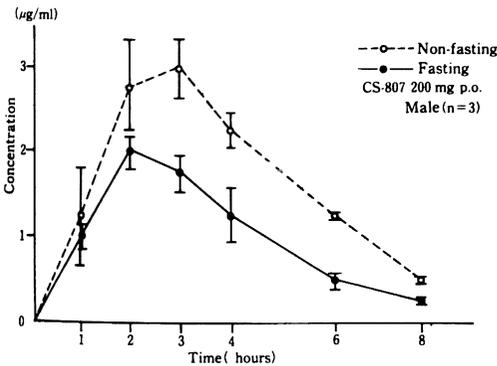


Fig. 7 Urinary excretion of R-3763 after p.o. administration of CS-807 200 mg (Healthy volunteers, n=3)

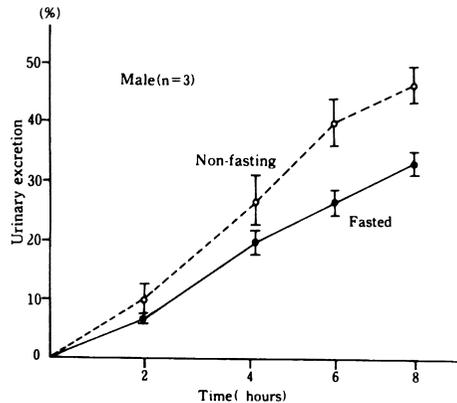


Table 3 Urinary excretion and concentration of R-3763 after p.o. administration of CS-807 200 mg, measured by HPLC assay (Healthy volunteers, n=3)

	Time after administration (hrs)		0-2	2-4	4-6	6-8
	Case No.					
Fasting	1	a. Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	66.0	135.9	113.0	51.7
		b. Cumulative recovery (%)	6.1	19.1	27.3	31.2
	2	a. Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	195.3	218.0	165.0	81.3
		b. Cumulative recovery (%)	6.2	17.8	26.1	30.8
	3	a. Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	158.7	410.6	219.1	266.5
		b. Cumulative recovery (%)	7.5	22.5	30.1	34.7
	Mean $\pm$ SD	a. Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	140 $\pm$ 66.6	254.8 $\pm$ 141.0	165.7 $\pm$ 53.1	129.8 $\pm$ 110.7
		b. Cumulative recovery (%)	6.6 $\pm$ 0.5	19.8 $\pm$ 1.4	27.8 $\pm$ 1.2	32.2 $\pm$ 1.2
Non-fasting	1	a. Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	52.4	147.4	140.3	94.7
		b. Cumulative recovery (%)	6.4	23.4	35.0	41.4
	2	a. Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	215.8	206.4	124.3	64.5
		b. Cumulative recovery (%)	12.7	35.0	45.7	50.2
	3	a. Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	73.3	313.7	277.8	150.8
		b. Cumulative recovery (%)	3.2	22.8	36.1	43.5
	Mean $\pm$ SD	a. Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	113.8 $\pm$ 88.9	222.5 $\pm$ 84.3	180.8 $\pm$ 84.4	103.3 $\pm$ 43.8
		b. Cumulative recovery (%)	7.4 $\pm$ 2.8	27.1 $\pm$ 4.0	38.9 $\pm$ 3.4	45.0 $\pm$ 2.7

Table 4 Clinical summary of uncomplicated UTI cases treated with CS-807

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Dose mg/day $\times$ days	Symptom*	Pyuria*	Bacteriuria*	Evaluation		Side effects
								UTI	Dr	
1	66	F	A.U.C.	400 $\times$ 3	#	#	<i>E.coli</i> 10 <sup>4</sup>	Excellent	Excellent	-
					-	-	(-)			
2	67	F	A.U.C.	200 $\times$ 3	#	#	<i>E.coli</i> 10 <sup>5</sup>	Excellent	Excellent	
					-	-	(-)			
3	65	F	A.U.C.	200 $\times$ 3	#	+	<i>E.coli</i> 10 <sup>4</sup>	Excellent	Excellent	
					-	-	(-)			
4	16	F	A.U.C.	200 $\times$ 3	#	+	(-)	Excluded	Fair	-
					+	-	(-)			
5	36	F	A.U.C.	400 $\times$ 3	+	#	(-)	Excluded	Fair	-
					-	+	(-)			
6	36	F	A.U.C.	400 $\times$ 3	#	+	(-)	Excluded	Fair	-
					-	-	(-)			

Before treatment  
\* After treatment

UTI: Criteria by the committee of UTI  
Dr : Dr's evaluation

であった。慢性腎盂腎炎の1例は著効，慢性膀胱炎では著効3例，有効1例であった。

また，投与前に膿尿，細菌尿を認め，7日および8日間した3例をUTI基準に準じて判定すると，著効1例，無効2例であった。

Table 7は5例の総合臨床効果を示したものである。細菌尿に対しては5例すべてが陰性化であり，膿尿に対しては正常化が4例，改善が1例であった。細菌尿，膿尿を指標とした総合臨床効果は5例中著効4例，有効1例であった。

疾患病態群別の有効率をTable 8に示した。全例，

Table 5 Bacteriological response to R-3763 in uncomplicated UTI (Criteria for clinical evaluation in uncomplicated UTI)

Isolate	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>E. coli</i>	3	3 (100%)	
Total	3	3 (100%)	

\* Persisted : regardless of bacterial count

Table 6 Clinical summary of complicated UTI cases treated with CS-807

No.	Age	Sex	Diagnosis	UTI group		Bacteriuria*		Pyuria*	Evaluation		Abnormal value or Side-effects
			Underlying condition						(UTI**)	Dr	
7	56	F	C.C.P.	G-3	200×5	<i>E. coli</i> 10 <sup>b</sup>	+	Excellent	Excellent	-	
			Right hydronephrosis			(-)	-				
8	60	M	C.C.C.	G-4	400×5	<i>E. coli</i> 10 <sup>b</sup>	#	Excellent	Excellent	-	
			Prostatic carcinoma			(-)	-				
9	71	M	C.C.C.	G-4	400×5	<i>K. pneumoniae</i> 10 <sup>4</sup>	#	Moderate	Moderate	-	
			B.P.H.			(-)	+				
10	75	M	C.C.C.		400×7	<i>P. mirabilis</i> 10 <sup>6</sup>	#	Excellent	Excellent	-	
			B.P.H.			(-)	-				
11	57	F	C.C.C.	G-4	200×5	<i>E. coli</i> 10 <sup>4</sup>	#	Excellent	Excellent	-	
			Neurogenic bladder			(-)	-				
12	72	M	C.C.C.	G-4	400×5	<i>E. coli</i> 10 <sup>6</sup>	#	Excellent	Excellent	GOT 22→32 GPT 22→36	
			B.P.H.			(-)	-				
13	30	F	C.C.P.		400×5	(-)	#	Excluded	Fair	-	
			Left hydronephrosis			(-)	-				
14	46	F	C.C.C.		400×5	(-)	+	Excluded	Fair	-	
			Neurogenic bladder			(-)	-				
15	75	M	C.C.C.		400×7	<i>P. aeruginosa</i> 10 <sup>6</sup>	#	Poor	Poor	-	
			B.P.H.			<i>P. aeruginosa</i> 10 <sup>6</sup>	#				
16	87	F	C.C.C.		400×8	<i>P. aeruginosa</i> 10 <sup>5</sup>	#	Poor	Poor	BUN 15→22	
			Urethral stricture			<i>P. aeruginosa</i> 10 <sup>5</sup>	#				
17	57	F	C.C.C.		400×7	(-)	+	Excluded	Fair	-	
			Urethral polyp			(-)	#				

\* Before treatment      \*\* Criteria by the committee of UTI      B.P.H. : Benign Prostatic Hyperplasia  
\* After treatment

Table 7 Overall clinical efficacy of CS-807 in complicated UTI  
Criteria for clinical Evaluation in Complicated UTI 100 mg or 200 mg×2/day, 5 days treatment

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Eliminated	4	1		5 (100%)
Decreased				( %)
Replaced				( %)
Unchanged				( %)
Effect on pyuria	4 (80%)	1 (20%)	( %)	Case total
 Excellent		4 (80%)	Overall efficacy rate 5/5 (100%)	
 Moderate		1		
 Poor (or Failed)		0		

Table 8 Overall clinical efficacy of CS-807 classified by type of infection criteria for clinical evaluation in complicated U.T.I.

Group		No. of cases	Percent of total	Excellent	Moderate	Poor	Overall efficacy rate
Single infection	1 st group (Catheter indwelt)	0	( %)				%
	2 nd group (Post prostatectomy)	0	( %)				%
	3 rd group (Upper U.T.I.)	1	( 20%)	1			100%
	4 th group (Lower U.T.I.)	4	( 80%)	3	1		100%
	Sub total	5	(100%)	4	1		100%
Mixed infection	5 th group (Catheter indwelt)	0	( %)				%
	6 th group (No catheter indwelt)	0	( %)				%
	Sub total	0	( %)				%
Total		5	(100%)	4	1		100%

単独菌感染カテーテル非留置例であり、3群の1例は著効、残りの症例は4群で著効3例、有効1例であった。

細菌学的効果を見ると、本剤投与前に分離された2菌種5株はすべて除菌され、投与後出現菌はみられなかった (Table 9)。

### 3) 副作用

副作用は17例について検討したが、本剤によると思われる自他覚的副作用は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

Table 9 Bacteriological response to CS-807 complicated UTI  
(Criteria for clinical evaluation in complicated UTI)

Isolates	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted*
<i>E.coli</i>	4	4(100%)	
<i>K.pneumoniae</i>	1	1(100%)	
Total	5	5(100%)	

\* Persisted : regardless of bacterial count

Table 10 Laboratory findings before and after administration of CS-807

No.	Sex Age	Before After	RBC ( $\times 10^4$ )	Hb	Ht	Plate. ( $\times 10^4$ )	WBC	GOT	GPT	AI-P	BUN	S-Cr
1	66 F	B	449	13.3	41.5	24.2	9900	33	21	n.d*	18	0.7
		A	416	12.3	39.0	19.2	5800	25	18		17	0.7
2	67 F	B	448	13.7	42.5	25.0	8300	17	15	166	21	1.1
		A	457	13.2	42.0	26.7	5900	15	9	145	22	0.9
3	65 F	B	393	12.2	37.5	14.0	6800	16	13	486	8	0.7
		A	412	12.9	37.5	16.1	3900	19	14	471	11	0.6
4	16 F	B	450	13.5	41.0	19.1	6700	11	8	212	9	0.7
		A	454	13.8	40.5	21.0	5600	12	10	216	10	0.7
5	36 F	B	442	12.6	39.5	20.6	6200	7	5	110	9	0.7
		A	431	12.4	38.0	20.0	4700	6	6	107	11	0.7
6	36 F	B	446	10.4	33.5	38.6	7600	13	8	99	8	0.6
		A	445	10.3	34.0	35.1	4800	23	9	104	7	0.7
7	56 F	B	448	13.7	44.0	*	6500	17	15	184	15	0.8
		A	481	14.4	47.5		7700	26	16	173	14	0.8
8	60 M	B	452	13.2	41.0	27.2	9400	17	15	155	16	1.1
		A	412	12.1	37.0	30.7	8600	28	17	145	13	1.0
9	71 M	B	406	11.3	36.5	31.8	6000	23	19	133	20	1.1
		A	406	11.3	36.0	29.2	5200	23	21	127	19	1.0
10	75 M	B A	n.d									
11	57 F	B	434	12.6	41.0	26.5	6600	21	18	236	12	0.7
		A	452	12.9	41.5	28.3	6900	14	5	209	11	0.6
12	72 M	B	503	16.1	50.0	16.6	6100	22	22	249	20	1.0
		A	474	15.2	46.0	20.8	5700	32	36	234	19	1.0
13	30 F	B	432	13.3	40.0	21.2	5500	16	16	100	13	0.8
		A	428	12.8	39.5	23.7	4000	19	9	99	12	0.8
14	46 F	B	439	13.6	38.5	31.3	4600	15	13	132	13	0.5
		A	448	13.7	41.0	30.5	5000	18	12	134	10	0.6
15	75 M	B	388	11.8	36.5	18.1	4100	14	29	150	23	1.2
		A	369	11.4	35.0	17.2	4500	22	30	143	25	1.0
16	87 F	B	371	11.1	36.5	20.0	6800	10	9	147	15	1.0
		A	383	11.7	36.5	30.8	7600	11	10	156	22	0.9
17	57 F	B	458	13.7	40.5	17.5	5600	40	38	160	11	0.9
		A	464	13.9	41.5	20.0	7200	31	37	173	11	0.9

\*n.d.: (not done)

した。症例12において、transaminaseの軽度上昇 (GOT 22→32 IU/L, GPT 22→36 IU/L), 症例16において、BUNの軽度上昇 (15→22) を認めたが、いずれも一過性であり、本剤との関係は薄いように思われた。

### III. 考 案

CS-807は新たに開発された経口セファロsporin系抗生剤であり、優れた抗菌活性を示すが経口吸収されないR-3763の4位カルボン酸にイソプロポキシカルボニルオキシエチルをエステル結合させることにより、経口吸収性をたかめた薬剤である。(Fig. 1) R-3763は $\beta$ -lactamaseに安定で、グラム陽性、陰性菌に広範囲な抗菌スペクトルを有し、従来の経口用セファロsporin剤が抗菌力を有していない *Enterobacter*, *Serratia*, indole(+) *Proteus* にも抗菌力をしめす<sup>9)</sup>。われわれの検討においても、*S. marcescens*, *P. vulgaris* において、CCL, CDX に比べてはるかに優れた抗菌力を示した。また、*E. coli*, *P. mirabilis* においても、CCL, CDX に比べ優れた抗菌力を示し、これらの菌が尿路感染症の起炎菌として多く分離されることより、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。

本剤の吸収、排泄と食事の影響を検討した結果ではCmax, AUC, 尿中回収率とも、食後投与のほうが大きく、食後100mg投与ではCmax 1.66 $\mu$ g/ml, AUC

8.65 $\mu$ g $\cdot$ h/ml, 12時間までの尿中回収率50.7%であった<sup>9)</sup>。われわれの検討結果においても、血中および尿中への移行は空腹時よりも食後のほうが高く、空腹時および食後におけるCmaxは1.98 $\pm$ 0.13 $\mu$ g/mlと3.00 $\pm$ 0.31 $\mu$ g/ml, AUC 0 $\rightarrow$  10.48 $\pm$ 0.58 $\mu$ g $\cdot$ h/mlと15.14 $\pm$ 1.40 $\mu$ g $\cdot$ h/ml, 8時間までの尿中回収率は32.2 $\pm$ 1.2%と45.0 $\pm$ 2.7%であった (Table 11)。食後の方が吸収、排泄が優れているのは本剤が構造上プロドラッグ化されたものであるという点によると思われる。

以上の抗菌力および体内動態の基礎的検討の結果、本剤は十分な臨床効果を期待できる薬剤と考え、急性単純性膀胱炎6例、慢性複雑性尿路感染症11例に本剤を投与した。UTI薬効評価基準に合致した8例では著効7例、有効1例であり、細菌学的効果をみると本剤投与前に分離された細菌はすべて除菌され、*in vitro*での本剤の抗菌力の成績と一致していた。

副作用に関しては、今回対象となった17例において特記すべき自他覚的症候は認めず、また臨床検査値で2例に異常変動を認めたもののいずれも軽度、一過性であり、本剤があきらかな原因と思われたものはなかった。

以上の抗菌力、吸収排泄、臨床成績での検討の結果、本剤は単純性尿路感染症はもとより複雑性尿路感染症においても有用性の高い薬剤であると考えた。

Table 11 Pharmacokinetic parameters of R-3763 after p.o. administration of CS-807 200 mg to healthy volunteers

Male (Fasting), CS-807 200 mg p.o., HPLC assay

Subject (Age $\cdot$ Sex)	K <sub>a</sub> hr <sup>-1</sup>	K <sub>e</sub> hr <sup>-1</sup>	t <sub>1/2</sub> hr	C <sub>max</sub> $\mu$ g/ml	T <sub>max</sub> hr	AUC <sub>0<math>\rightarrow</math></sub> $\mu$ g $\cdot$ hr/ml	Urinary excretion %
1 22. M	1.066	0.308	2.3	1.76	2.3	9.85	31.2
2 24. M	1.066	0.315	2.2	2.20	2.3	11.63	30.8
3 21. M	1.155	0.330	2.1	1.99	2.1	9.96	34.7
Mean	1.096	0.318	2.2	1.98	2.2	10.48	32.2
$\pm$ S.E.	0.030	0.000	0.1	0.13	0.1	0.58	1.2

Male (Non-fasting), CS-807 200 mg p.o., HPLC Assay

Subject (Age $\cdot$ Sex)	K <sub>a</sub> hr <sup>-1</sup>	K <sub>e</sub> hr <sup>-1</sup>	t <sub>1/2</sub> hr	C <sub>max</sub> $\mu$ g/ml	T <sub>max</sub> hr	ACU <sub>0<math>\rightarrow</math></sub> $\mu$ g $\cdot$ hr/ml	Urinary excretion %
1 22. M	1.155	0.301	2.3	2.39	2.4	12.78	41.4
2 24. M	1.260	0.355	2.0	3.40	2.6	17.61	50.2
3 21. M	1.260	0.347	2.0	3.20	2.6	15.04	43.5
Mean	1.225	0.334	2.1	3.00	2.5	15.14	45.0
$\pm$ S.E.	0.035	0.014	0.1	0.31	0.1	1.40	2.7

## 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（UTI研究会代表）：UTI薬効評価基準（第3版）。Chemotherapy 34：408~441, 1986
- 3) 第35回日本化学療法学会総会新薬シンポジウムII CS-807, 1987, 盛岡

## CS-807 IN URINARY TRACT INFECTIONS

OSAMU SUGITA, SHIGERU MATSUMOTO, MASANOBU TANIMURA, and YUKITOSHI FUJITA  
Department of Urology, Kochi Medical School, Nangoku (Director : Prof. Y. FUJITA)

CS-807, a new oral cephalosporin antibiotic, was studied for its antibacterial activity, absorption and excretion, clinical evaluation and side-effects.

The results were as follows:

- 1) Antibacterial activity of CS-807 against *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae* was superior to that of cefaclor and cefadroxil.
- 2) CS-807 200mg was administered orally to three healthy volunteers, fasting and after meals, by the cross over method. The maximum serum level in fasting subjects was  $1.97 \pm 0.12 \mu\text{g/ml}$ , and after meals,  $2.94 \pm 0.34 \mu\text{g/ml}$ . Urinary recovery rate of CS-807 within eight hours was  $32.2 \pm 1.2\%$  fasting, and  $45.0 \pm 2.7\%$  after meals.
- 3) Eight patients with urinary tract infections, as defined by the criteria of the Japanese UTI committee, were treated with CS-807, and good results were obtained in all cases.
- 4) Side-effects were evaluated in 17 cases: slight increase in transaminase and in BUN were observed in one case each.