

## 泌尿器科領域における CS-807の基礎的・臨床的検討

後藤俊弘・川原元司・島田 剛・落司孝一

坂本日朗・大井好忠

鹿児島大学医学部泌尿器科学教室（主任：大井好忠教授）

永田進一・益田正隆

佐賀県立病院好生館泌尿器科

花房明憲・竹 三郎

国立都城病院泌尿器科

川原和也

国立指宿病院泌尿器科

池田耕治・牧之瀬信一

鹿児島県立大島病院泌尿器科

川島尚志

肝属郡医師会立病院泌尿器科

新しく開発されたエステル型経口用セフェム剤である CS-807について基礎的臨床的検討を行った。

1) 尿路感染症分離菌に対する R-3763の MIC<sub>80</sub>は, *S. epidermidis* 3.12 $\mu$ g/ml, *E. faecalis* 400 $\mu$ g/ml, *E. coli* 0.78 $\mu$ g/ml, *C. freundii* 200 $\mu$ g/ml, *K. pneumoniae* 0.39 $\mu$ g/ml, *E. cloacae* 200 $\mu$ g/ml, *S. marcescens* 25 $\mu$ g/ml, *P. mirabilis* 0.10 $\mu$ g/ml, *P. vulgaris* 3.12 $\mu$ g/mlおよび *P. aeruginosa* 400 $\mu$ g/mlであり, 本剤はグラム陰性菌に対しては CEX, CCL より 3~10段階強い抗菌力を示した。

2) 5名の健康成人男子に CS-807 100mg, 200mgをクロスオーバーで軽食後経口投与し, 血中濃度を測定した。薬動学的パラメーターは, それぞれ C<sub>max</sub> 1.64, 3.41 $\mu$ g/ml, AUC 8.00, 17.09 $\mu$ g $\cdot$ hr/ml, T<sub>1/2</sub>は共に約 2.3hrであった。尿中濃度のピークは 4~6時間目で, 10時間目までの尿中回収率は約45%であった。

3) 急性単純性尿路感染症(AU-UTI) 9例, 淋菌性尿道炎(GU) 1例, 慢性複雑性尿路感染症(CC-UTI) 45例に CS-807を 1日量100~400mg, 5~9日間投与し臨床効果を検討した。AU-UTI, GUは主治医判定でそれぞれ77.8%, 100%, CC-UTIはUTI基準による判定で79.0%の有効率であった。

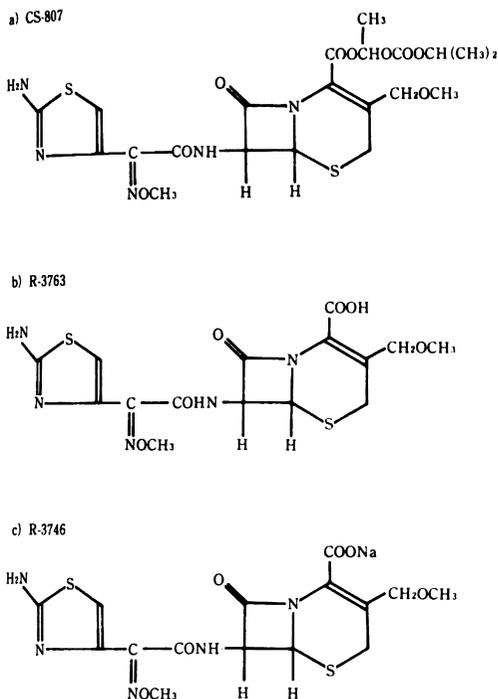
4) 副作用として55例中2例で消化器症状を, 臨床検査値異常として GOT $\cdot$ GPT, BUNの上昇を各1例に認めた。

CS-807は新しく開発された経口用セフェム系抗生剤で, 経口投与されると主に腸壁のエステラーゼにより加水分解され, 抗菌活性の強い R-3763となり循環血中に存在する<sup>1)</sup>(Fig. 1)。

今回, R-3763の尿路感染症分離菌に対する試験管内

抗菌力を R-3746(R-3763の Na 塩)で測定し, CS-807の健康成人男子における血中濃度, 尿中排泄ならびに泌尿器科感染症における臨床効果・安全性について検討した。

Fig. 1 Chemical structure of CS-807 and related substance



## I. 対象と方法

### 1. 基礎的検討

#### 1) 試験管内抗菌力

昭和58年1月より昭和60年12月までの間に尿路感染症から分離され教室に保存された10菌種246株に対するR-3763の最小発育阻止濃度(MIC)をR-3746を用い日本化学療法学会標準法<sup>2)</sup>に従って測定し、対照薬としたcephalexin(CEX), cefaclor(CCL)およびcefuroxime(CXM)の抗菌力と比較検討した。測定培地はMueller-Hinton agar (Difco)を用いた。Mueller-Hinton broth(Difco)で37°C, 1夜培養した各菌株を $10^6$ cfu/mlに調整し、マイクロプランター(佐久間製作所)で接種, 37°C, 20時間培養後判定した。

#### 2) 血清中濃度, 尿中排泄

5名の健康成人男子志願者(平均年齢32.8歳, 体重69.6kg)を対象に, CS-807 100mg, 200mgならびにCEXの持続性製剤(以下L-CEX) 1000mgを1週間間隔のクロスオーバーで投与した。各薬剤は軽食30分後に経口投与し, 30分, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12時間目に採血, 2, 4, 6, 8, 10, 12時間目に採尿した。採取した検体は-20°Cに凍結保存し, HPLC法

によるR-3763, CEXの濃度測定に供した。

## 2. 臨床的検討

昭和60年11月から昭和61年10月までに鹿児島大学泌尿器科ならびに関連施設を受診した55例の尿路器感染症を対象に, CS-807を1回50~200mg, 1日2回(尿道炎のみ3回), 5~9日間投与し本剤の有効性・安全性ならびに有用性を検討した。55例の内訳は, 急性単純性尿路感染症9例(膀胱炎6例, 腎盂腎炎3例), 慢性複雑性尿路感染症45例(膀胱炎39例, 腎盂腎炎6例), 淋菌性尿道炎1例である。

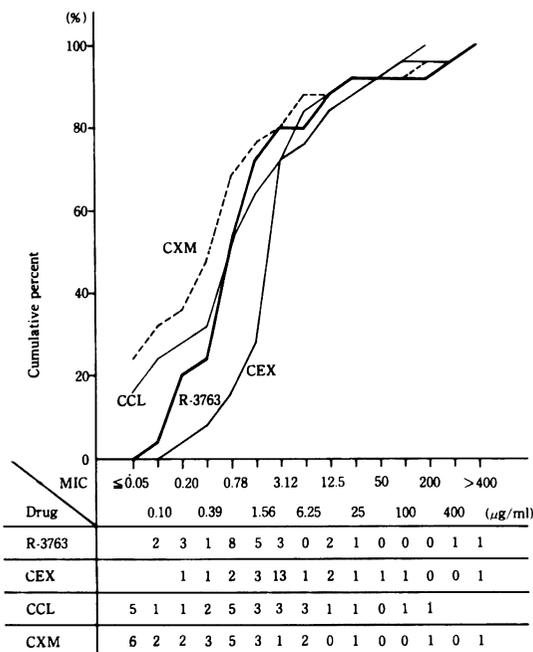
## II. 成績

### 1. 基礎的検討

#### 1) 試験管内抗菌力

*S. epidermidis* 27株のR-3763(以下本剤と略す)に対する感受性分布は0.10~400 $\mu$ g/ml以上と幅広いが, そのピークは0.78 $\mu$ g/mlであった。本剤の抗菌力はCEXより1~2段階強く, CCL, CXMとほぼ同等であった(Fig.2)。

Fig. 2 Antibacterial activity( $10^6$ cells/ml) *S. epidermidis* (27 strains)



*E. faecalis* 27株はCXMと同様にすべて本剤に100 $\mu$ g/ml以上の耐性であった。CCL, CEXは本剤よりも強い抗菌力を示したが, いずれに対しても全株が12.5 $\mu$ g/ml以上に分布した(Fig.3)。

Fig. 3 Antibacterial activity(10<sup>6</sup>cells/ml)  
*E. faecalis* (27 strains)

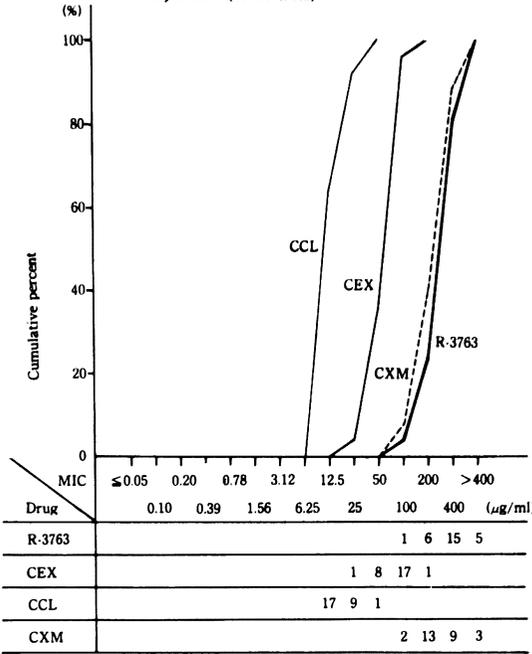
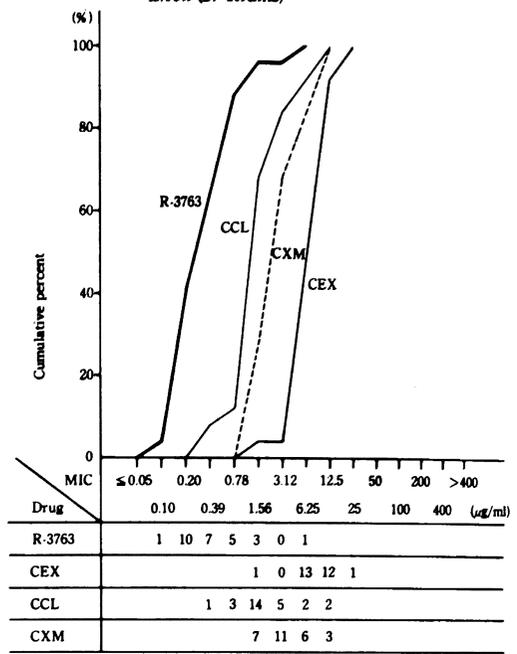


Fig. 4 Antibacterial activity(10<sup>6</sup>cells/ml)  
*E. coli* (27 strains)



*E. coli* 27株はすべて本剤6.25μg/ml以下に分布し、ピークは0.20μg/mlであった。本剤は CEX より 5 段階、CCL, CXM より 3~4 段階強い抗菌力を示した (Fig. 4)。

*C. freundii* 20株は本剤0.39~400μg/ml以上に分布し、CXM とほぼ同等、CCL, CEX よりも約 5 段階強い感受性を示した (Fig. 5)。

*K. pneumoniae* 27株はすべて本剤1.56μg/mlで発育を阻止され、本剤は他剤より 3 段階以上強い抗菌力を示した (Fig. 6)。

*E. cloacae* 27株は本剤0.10~400μg/ml以上に幅広い感受性分布を示したが、50%以上の株が1.56μg/ml以下に分布し、本剤は他剤に比べると約 4 段階以上強い抗菌力を示した (Fig. 7)。

*S. marcescens* 27株は本剤100μg/mlで全株の発育が阻止され、本剤は他剤より 5 段階以上強い抗菌力を示した (Fig. 8)。

*P. mirabilis* 27株は全株が0.39μg/ml以下に分布し、本剤の抗菌力は他剤より 4 段階以上強かった (Fig. 9)。

*P. vulgaris* 27株の本剤に対する感受性分布のピークは0.20μg/mlで、全株が50μg/ml以下に分布した。本剤は他剤より 10 段階以上強い抗菌力を示した (Fig. 10)。

*P. aeruginosa* 10株に対して本剤は他剤より強い抗菌力を示したが、全株が50μg/ml以上に分布した (Fig. 11)。

Fig. 5 Antibacterial activity(10<sup>6</sup>cells/ml)  
*C. freundii* (20 strains)

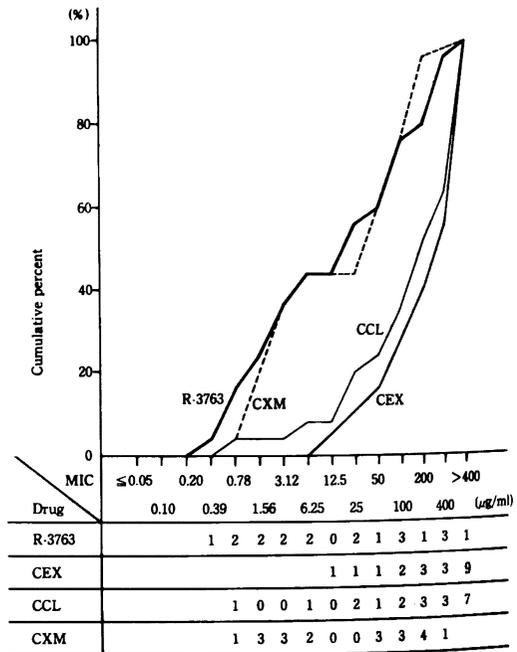


Fig. 6 Antibacterial activity(10<sup>6</sup>cells/ml)  
*K.pneumoniae* (27 strains)

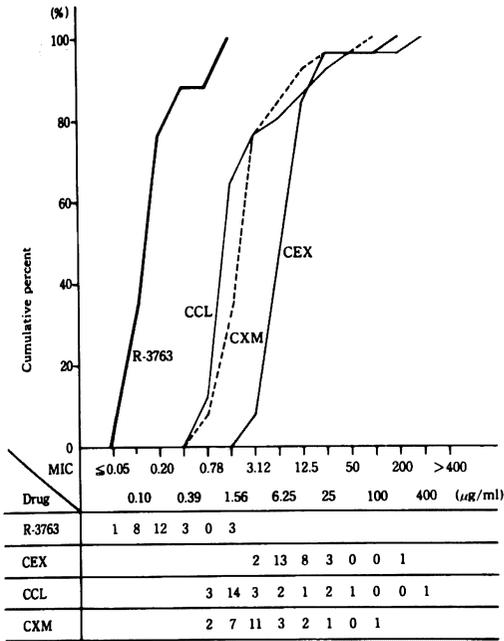


Fig. 8 Antibacterial activity(10<sup>6</sup>cells/ml)  
*S.marcescens* (27 strains)

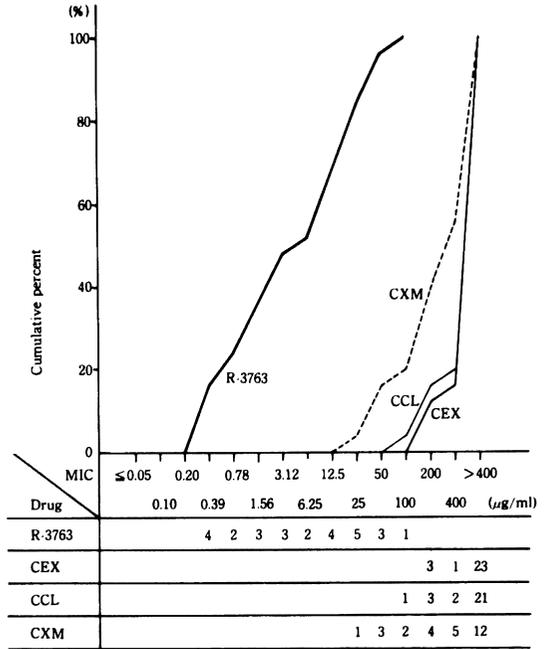


Fig. 7 Antibacterial activity(10<sup>6</sup>cells/ml)  
*E.cloacae* (27 strains)

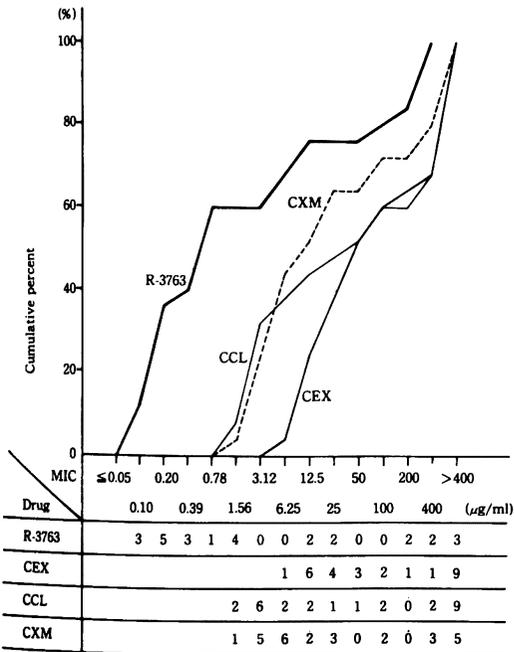


Fig. 9 Antibacterial activity(10<sup>6</sup>cells/ml)  
*P.mirabilis* (27 strains)

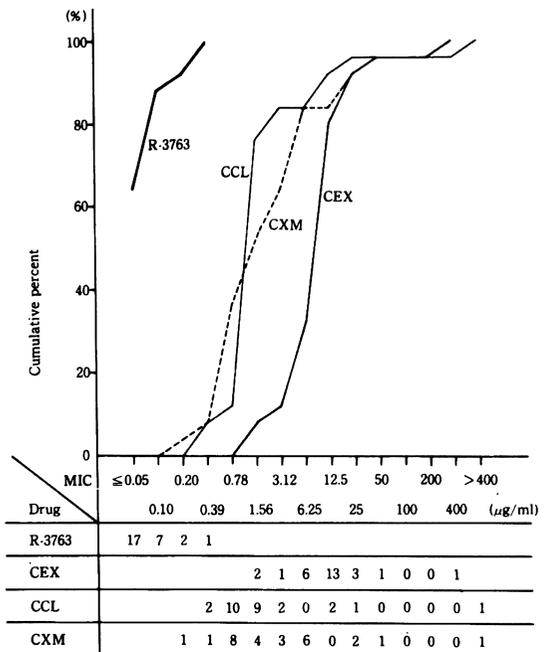


Fig. 10 Antibacterial activity(10<sup>6</sup>cells/ml)  
*P.vulgaris* (27 strains)

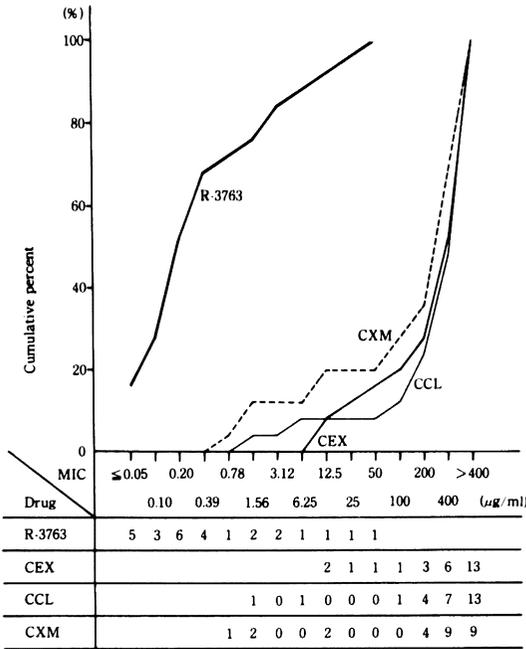
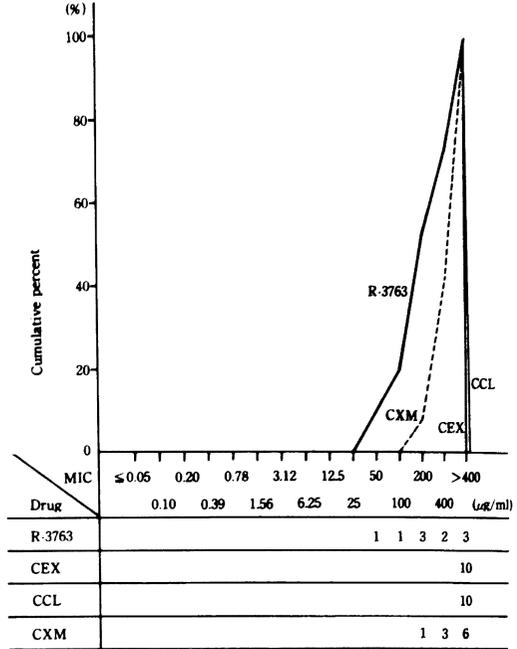


Fig. 11 Antibacterial activity(10<sup>6</sup>cells/ml)  
*P.aeruginosa* (10 strains)



2) 血清中濃度, 尿中排泄

CS-807 100mgまたは200mg経口投与後のR-3763の血清中および尿中濃度と尿中排泄量の測定成績をTable 1, 2, Fig.12, 13に示した。R-3763の血清中濃度推移曲線から求めた薬動学的パラメーターは100mg投与群でC<sub>max</sub> 1.64μg/ml, T<sub>max</sub> 3.0hr, T<sub>1/2</sub> 2.35hr, AUC 8.00μg・hr/ml, 200mg投与群でC<sub>max</sub> 3.41μg/ml, T<sub>max</sub> 3.4hr, T<sub>1/2</sub> 2.24hr, AUC 17.09 μg・hr/mlとなり, C<sub>max</sub>とAUCにdose responseが認められた (Table 3)。

100mg, 200mg投与群の尿中濃度はそれぞれ0~2時間 24.68μg/ml, 43.98μg/ml, 2~4時間 57.14μg/ml, 143.34μg/ml, 4~6時間 82.44μg/ml, 277.62 μg/ml, 6~8時間 49.52μg/ml, 137.82μg/ml, 8~10時間 24.46μg/ml, 71.38μg/ml, 10~12時間 11.34μg/ml, 23.48μg/mlであり, 両群とも4~6時間が最高であった。8時間までの尿中排泄率は100mg群40.78%, 200mg群41.86%, 12時間まででそれぞれ46.70%, 47.43%であった。

Table 1-1 Serum concentration of R-3763 after single oral administration of 100 mg CS-807 to healthy male volunteers

| Subjects | Time (hr) |      |      |      |      |      |      |      |      |      | AUC (μg.hr/ml) |
|----------|-----------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|----------------|
|          |           | 0    | 0.5  | 1    | 2    | 3    | 4    | 6    | 8    | 12   |                |
| 1. M. I. |           | 0.00 | 0.26 | 0.72 | 1.12 | 1.14 | 0.68 | 0.35 | 0.18 | 0.08 | 5.35           |
| 2. M. K. |           | 0.00 | 0.00 | 0.00 | 0.21 | 1.06 | 1.85 | 1.05 | 0.54 | 0.08 | 7.93           |
| 3. M. M. |           | 0.00 | 0.00 | 0.10 | 0.97 | 1.63 | 1.59 | 0.89 | 0.40 | 0.13 | 8.30           |
| 4. S. M. |           | 0.00 | 0.00 | 0.29 | 0.70 | 1.87 | 1.81 | 0.89 | 0.60 | 0.13 | 9.34           |
| 5. A. Y. |           | 0.00 | 0.11 | 0.42 | 1.69 | 1.65 | 1.49 | 0.73 | 0.37 | 0.29 | 9.10           |
| Mean     |           | 0.00 | 0.07 | 0.31 | 0.94 | 1.47 | 1.48 | 0.78 | 0.42 | 0.14 | 8.00           |
| ±S. E.   |           | 0.00 | 0.05 | 0.13 | 0.24 | 0.16 | 0.21 | 0.12 | 0.07 | 0.04 | 0.71           |

Table 1-2 Serum concentration of R-3763 after single oral administration of 200 mg CS-807

| Subjects    | Time (hr) |      |      |      |      |      |      |      |      | AUC<br>( $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$ ) |
|-------------|-----------|------|------|------|------|------|------|------|------|--|
|             | 0         | 0.5  | 1    | 2    | 3    | 4    | 6    | 8    | 12   |  |
| 1. M. I.    | 0.00      | 0.35 | 2.41 | 2.43 | 2.55 | 2.01 | 0.91 | 0.38 | 0.11 | 13.16  |
| 2. M. K.    | 0.00      | 0.00 | 0.12 | 2.07 | 2.79 | 3.50 | 2.44 | 1.11 | 0.23 | 18.87  |
| 3. M. M.    | 0.00      | 0.00 | 0.61 | 3.31 | 3.46 | 2.96 | 1.60 | 0.65 | 0.21 | 17.24  |
| 4. S. M.    | 0.00      | 0.00 | 0.00 | 0.23 | 2.20 | 4.07 | 2.87 | 1.38 | 0.76 | 19.94  |
| 5. A.Y.     | 0.00      | 0.18 | 0.89 | 3.45 | 3.49 | 2.70 | 1.17 | 0.57 | 0.22 | 16.24  |
| Mean        | 0.00      | 0.11 | 0.81 | 2.30 | 2.90 | 3.05 | 1.80 | 0.82 | 0.31 | 17.09  |
| $\pm$ S. E. | 0.00      | 0.07 | 0.43 | 0.58 | 0.25 | 0.35 | 0.37 | 0.18 | 0.12 | 1.17   |

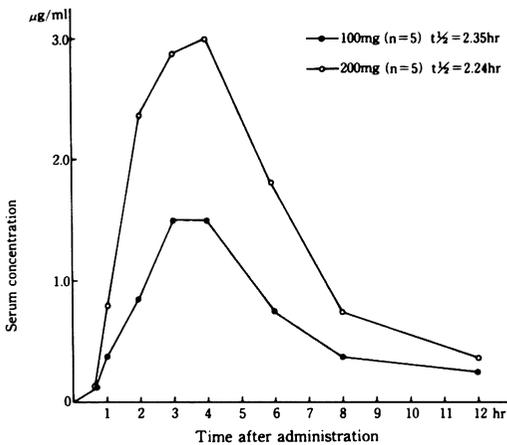
Table 2-1 Urinary concentration and cumulative amount of R-3763 after single oral administration of 100 mg CS-807

| Subjects   | Time (hr)                      | 0       | 0-2              | 2-4   | 4-6   | 6-8   | 8-10  | 10-12 |
|------------|--------------------------------|---------|------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
|            |                                | 1. M.I. | Urine volume, ml | 120   | 125   | 190   | 105   | 110   |
|            | Conc., $\mu\text{g}/\text{ml}$ | 0.0     | 83.0             | 83.5  | 83.5  | 41.6  | 6.6   | 8.9   |
|            | Excretion amount, mg           | 0.00    | 10.38            | 15.87 | 8.77  | 4.58  | 2.12  | 1.51  |
|            | Cumulative amount, mg          | 0.00    | 10.38            | 26.25 | 35.02 | 39.60 | 41.72 | 43.23 |
| 2. M.K.    | Urine volume, ml               | 150     | 155              | 560   | 145   | 145   | 170   | 160   |
|            | Conc., $\mu\text{g}/\text{ml}$ | 0.0     | 3.0              | 24.0  | 127.2 | 71.2  | 27.1  | 11.8  |
|            | Excretion amount, mg           | 0.00    | 0.47             | 13.41 | 18.45 | 10.32 | 4.60  | 1.90  |
|            | Cumulative amount, mg          | 0.00    | 0.47             | 13.88 | 32.33 | 42.65 | 47.25 | 49.15 |
| 3. M.M.    | Urine volume, ml               | 130     | 90               | 160   | 180   | 150   | 76    | 100   |
|            | Conc., $\mu\text{g}/\text{ml}$ | 0.0     | 20.8             | 92.9  | 88.0  | 49.1  | 40.7  | 19.9  |
|            | Excretion amount, mg           | 0.00    | 1.87             | 14.86 | 15.85 | 7.37  | 3.09  | 1.99  |
|            | Cumulative amount, mg          | 0.00    | 1.87             | 16.73 | 32.58 | 39.95 | 43.04 | 45.03 |
| 4. S.M.    | Urine volume, ml               | 290     | 320              | 370   | 225   | 95    | 176   | 130   |
|            | Conc., $\mu\text{g}/\text{ml}$ | 0.0     | 4.8              | 39.0  | 68.8  | 64.3  | 37.9  | 10.2  |
|            | Excretion amount, mg           | 0.00    | 1.54             | 14.42 | 15.47 | 6.11  | 6.68  | 1.33  |
|            | Cumulative amount, mg          | 0.00    | 1.54             | 15.96 | 31.43 | 37.54 | 44.22 | 45.55 |
| 5. A.Y.    | Urine volume, ml               | 115     | 360              | 455   | 300   | 250   | 477   | 275   |
|            | Conc., $\mu\text{g}/\text{ml}$ | 0.0     | 11.8             | 46.6  | 44.7  | 21.4  | 10.0  | 5.9   |
|            | Excretion amount, mg           | 0.00    | 4.25             | 21.18 | 13.40 | 5.34  | 4.74  | 1.62  |
|            | Cumulative amount, mg          | 0.00    | 4.25             | 25.43 | 38.83 | 44.17 | 48.91 | 50.53 |
| Mean       | Excretion amount, mg/2hr       | 0.00    | 3.70             | 15.95 | 14.39 | 6.74  | 4.25  | 1.67  |
| $\pm$ S.E. | Cumulative amount, mg          | 0.00    | 1.78             | 1.37  | 1.62  | 1.01  | 0.78  | 0.12  |
|            | Cumulative amount, mg          | 0.00    | 3.70             | 19.65 | 34.04 | 40.78 | 45.03 | 46.70 |
|            | Cumulative amount, mg          | 0.00    | 1.78             | 2.57  | 1.34  | 1.18  | 1.34  | 1.36  |

Table 2-2 Urinary concentration and cumulative amount of R-3763 after single oral administration of 200 mg CS-807

| Subjects           |                          | Time(hr) |       |       |       |       |        |        |
|--------------------|--------------------------|----------|-------|-------|-------|-------|--------|--------|
|                    |                          | 0        | 0-2   | 2-4   | 4-6   | 6-8   | 8-10   | 10-12  |
| 1. M.I.            | Urine volume, ml         | 110      | 110   | 105   | 65    | 75    | 95     | 105    |
|                    | Conc., $\mu\text{g/ml}$  | 0.0      | 151.2 | 285.9 | 288.8 | 158.2 | 53.3   | 21.3   |
|                    | Excretion amount, mg     | 0.00     | 16.64 | 30.02 | 18.77 | 11.87 | 5.06   | 2.23   |
|                    | Cumulative amount, mg    | 0.00     | 16.64 | 46.66 | 65.43 | 77.30 | 82.36  | 84.59  |
| 2. M.K.            | Urine volume, ml         | 85       | 315   | 725   | 100   | 125   | 130    | 190    |
|                    | Conc., $\mu\text{g/ml}$  | 0.0      | 8.7   | 50.0  | 337.4 | 180.1 | 71.6   | 18.5   |
|                    | Excretion amount, mg     | 0.00     | 2.73  | 36.24 | 33.74 | 22.51 | 9.30   | 3.50   |
|                    | Cumulative amount, mg    | 0.00     | 2.73  | 38.97 | 72.71 | 95.22 | 104.52 | 108.03 |
| 3. M.M.            | Urine volume, ml         | 90       | 195   | 500   | 95    | 135   | 105    | 120    |
|                    | Conc., $\mu\text{g/ml}$  | 0.0      | 35.3  | 76.8  | 281.1 | 112.9 | 57.7   | 28.5   |
|                    | Excretion amount, mg     | 0.00     | 6.87  | 38.39 | 26.71 | 15.24 | 6.06   | 3.42   |
|                    | Cumulative amount, mg    | 0.00     | 6.87  | 45.26 | 71.97 | 87.21 | 93.27  | 96.69  |
| 4. S.M.            | Urine volume, ml         | 60       | 65    | 120   | 125   | 125   | 90     | 205    |
|                    | Conc., $\mu\text{g/ml}$  | 0.0      | 2.4   | 114.6 | 251.4 | 200.9 | 137.3  | 26.8   |
|                    | Excretion amount, mg     | 0.00     | 0.15  | 13.75 | 31.43 | 25.11 | 12.35  | 5.50   |
|                    | Cumulative amount, mg    | 0.00     | 0.15  | 13.90 | 45.33 | 70.44 | 82.79  | 88.29  |
| 5. A.Y.            | Urine volume, ml         | 75       | 445   | 210   | 110   | 355   | 155    | 115    |
|                    | Conc., $\mu\text{g/ml}$  | 0.0      | 22.3  | 189.4 | 229.4 | 37.9  | 37.0   | 22.3   |
|                    | Excretion amount, mg     | 0.00     | 9.94  | 39.78 | 25.23 | 13.45 | 5.74   | 2.56   |
|                    | Cumulative amount, mg    | 0.00     | 9.94  | 49.72 | 74.95 | 88.40 | 94.14  | 96.70  |
| Mean<br>$\pm$ S.E. | Excretion amount, mg/2hr | 0.00     | 7.27  | 31.64 | 27.18 | 17.64 | 7.70   | 3.44   |
|                    | Cumulative amount, mg    | 0.00     | 2.88  | 4.77  | 2.61  | 2.61  | 1.37   | 0.57   |
|                    |                          | 0.00     | 7.27  | 38.90 | 66.08 | 83.71 | 91.42  | 94.86  |
|                    |                          | 0.00     | 2.88  | 6.49  | 5.42  | 4.38  | 4.12   | 4.05   |

Fig. 12 Serum concentration of R-3763 after single oral administration to healthy male volunteers(cross-over)



| Dose  | Time (hr) |      |      |      |      |      |      |      | AUC<br>( $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ ) |
|-------|-----------|------|------|------|------|------|------|------|---|
|       | 0.5       | 1    | 2    | 3    | 4    | 6    | 8    | 12   |   |
| 100mg | 0.07      | 0.31 | 0.94 | 1.47 | 1.48 | 0.78 | 0.42 | 0.14 | 8.00                                      |
|       | 0.05      | 0.13 | 0.24 | 0.16 | 0.21 | 0.12 | 0.07 | 0.04 |   |
| 200mg | 0.11      | 0.81 | 2.30 | 2.90 | 3.05 | 1.80 | 0.82 | 0.31 | 17.09                                     |
|       | 0.07      | 0.43 | 0.58 | 0.25 | 0.35 | 0.37 | 0.18 | 0.12 |   |

Mean  $\pm$  S.E. ( $\mu\text{g/ml}$ )

Table 3 Pharmacokinetic parameters of R-3763

| Dose   | n | AUC<br>( $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ ) | Cmax<br>( $\mu\text{g/ml}$ ) | Tmax<br>(hr) | $t_{1/2}$<br>(hr) |
|--------|---|---|------------------------------|--------------|-------------------|
| 100 mg | 5 | 8.00                                      | 1.64                         | 3.0          | 2.35              |
|        |   | 0.71                                      | 0.13                         | 0.3          | 0.26              |
| 200 mg | 5 | 17.09                                     | 3.41                         | 3.4          | 2.24              |
|        |   | 1.17                                      | 0.24                         | 0.2          | 0.27              |

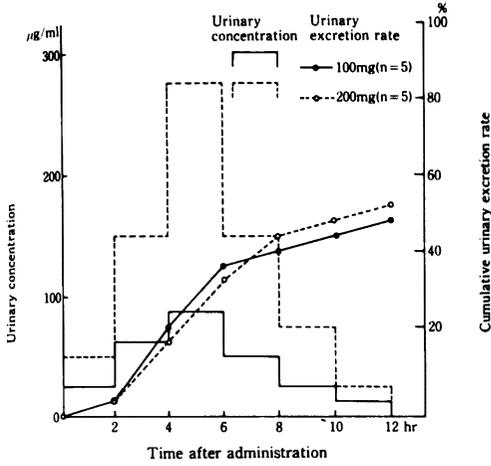
Mean  $\pm$  S.E.

一方, L-CEX の血清中濃度は 1 時間目 7.13  $\mu\text{g/ml}$  と 6 時間目 6.92  $\mu\text{g/ml}$  に 2 峰性のピークを有する推移を示し, 8 時間目 5.08  $\mu\text{g/ml}$ , 12 時間目 1.28  $\mu\text{g/ml}$  と徐々に減衰した (Table 4, Fig.14). 尿中濃度は 10 時間まで 630~820  $\mu\text{g/ml}$  の高濃度が持続し, 尿中排泄量は 8 時間までで 61.9%, 12 時間までで 75.5% であった (Table 5, Fig.15).

2. 臨床的検討

1) 急性単純性尿路感染症: 対象症例の一覧を Table 6 に示した。症例 5 は本剤投与前の尿中細菌が陰性であり, 他の 8 例は効果判定が 3 日目に行われなかったため UTI 薬効評価基準 (第 3 版)<sup>9)</sup> による判定は

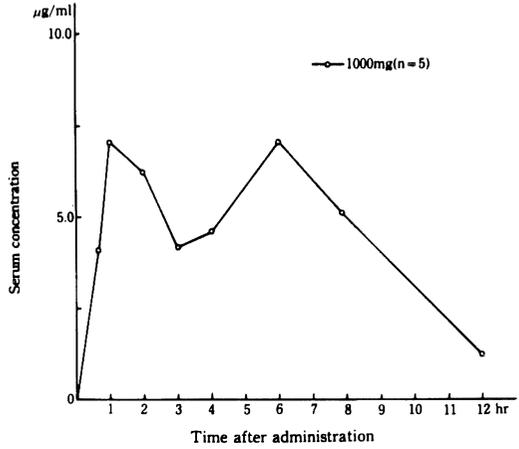
Fig. 13 Urinary concentration and cumulative urinary excretion rate of CS-807 after single oral administration(cross-over method)



| Dose  | Time (hr)             | 0-2            | 2-4             | 4-6             | 6-8             | 8-10           | 10-12         |
|-------|-----------------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|---------------|
| 100mg | Concentration (µg/ml) | 24.68<br>29.83 | 57.14<br>26.51  | 82.44<br>27.00  | 49.52<br>17.56  | 24.46<br>14.00 | 11.34<br>4.71 |
|       | Excretion rate (%)    | 3.70<br>1.78   | 19.65<br>2.57   | 34.04<br>1.34   | 40.78<br>1.18   | 45.03<br>1.34  | 46.70<br>1.36 |
|       | Concentration (µg/ml) | 43.98<br>54.80 | 143.34<br>85.34 | 277.62<br>36.67 | 137.82<br>57.94 | 71.38<br>34.76 | 23.48<br>3.66 |
|       | Excretion rate (%)    | 3.64<br>1.44   | 19.45<br>3.25   | 33.04<br>2.71   | 41.86<br>2.19   | 45.71<br>2.06  | 47.43<br>2.03 |

Mean ± S.E.

Fig. 14 Serum concentration of CEX after single oral administration of L-CEX(1000mg) to healthy male volunteers



| Time (hr)   | 0.5  | 1    | 2    | 3    | 4    | 6    | 8    | 12   | AUC (µg.hr/ml) |
|-------------|------|------|------|------|------|------|------|------|----------------|
| Serum level | 4.26 | 7.13 | 6.23 | 4.24 | 4.65 | 6.92 | 5.08 | 1.28 | 56.55          |

Mean ± S.E. (µg/ml)

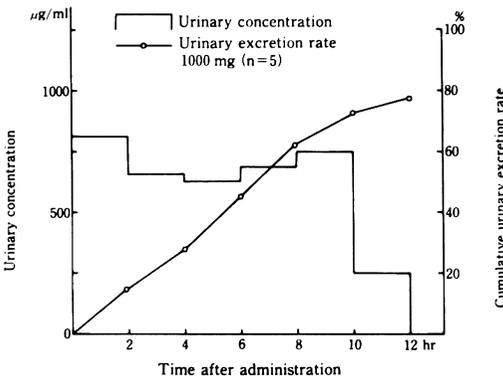
Table 4 Serum concentration of CEX after single oral administration of L-CEX (1000 mg) to healthy male volunteers

| Subjects | Time (hr) |      |      |      |      |      |      |      |      |       | AUC (µg.hr/ml) |
|----------|-----------|------|------|------|------|------|------|------|------|-------|----------------|
|          | 0         | 0.5  | 1    | 2    | 3    | 4    | 6    | 8    | 12   |       |                |
| 1. M. I. | 0.00      | 7.54 | 7.37 | 3.71 | 2.78 | 2.78 | 4.64 | 9.10 | 4.36 | 65.26 |                |
| 2. M. K. | 0.00      | 3.34 | 7.58 | 7.17 | 3.40 | 2.01 | 4.19 | 4.94 | 0.62 | 45.38 |                |
| 3. M.M.  | 0.00      | 2.46 | 5.99 | 7.46 | 3.57 | 3.18 | 8.07 | 4.50 | 0.54 | 52.24 |                |
| 4. S. M. | 0.00      | 0.38 | 5.24 | 8.22 | 8.88 | 9.45 | 8.00 | 2.27 | 0.00 | 58.21 |                |
| 5. A. Y. | 0.00      | 7.56 | 9.49 | 4.58 | 2.55 | 5.81 | 9.68 | 4.61 | 0.87 | 61.67 |                |
| Mean     | 0.00      | 4.26 | 7.13 | 6.23 | 4.24 | 4.65 | 6.92 | 5.08 | 1.28 | 56.55 |                |
| ±S. E.   | 0.00      | 1.43 | 0.73 | 0.88 | 1.18 | 1.36 | 1.07 | 1.11 | 0.78 | 3.52  |                |

Table 5 Urinary concentration and cumulative amount of CEX

| Subjects |                          | Time(hr) |      |      |      |      |      |       |
|----------|--------------------------|----------|------|------|------|------|------|-------|
|          |                          | 0        | 0-2  | 2-4  | 4-6  | 6-8  | 8-10 | 10-12 |
| 1. M.I.  | Urine volume, ml         | 90       | 160  | 150  | 125  | 275  | 425  | 230   |
|          | Conc., $\mu\text{g/ml}$  | 0.00     | 1.31 | 0.72 | 1.41 | 1.01 | 0.37 | 0.25  |
|          | Excretion amount, mg     | 0        | 210  | 108  | 176  | 278  | 157  | 58    |
|          | Cumulative amount, mg    | 0        | 210  | 318  | 494  | 772  | 929  | 987   |
| 2. M.K.  | Urine volume, ml         | 95       | 170  | 400  | 300  | 450  | 130  | 205   |
|          | Conc., $\mu\text{g/ml}$  | 0.00     | 0.92 | 0.31 | 0.16 | 0.37 | 0.57 | 0.18  |
|          | Excretion amount, mg     | 0        | 156  | 124  | 48   | 167  | 74   | 37    |
|          | Cumulative amount, mg    | 0        | 156  | 280  | 328  | 495  | 569  | 606   |
| 3. M.M.  | Urine volume, ml         | 100      | 120  | 105  | 250  | 185  | 85   | 110   |
|          | Conc., $\mu\text{g/ml}$  | 0.00     | 1.15 | 1.14 | 0.54 | 0.70 | 1.29 | 0.26  |
|          | Excretion volume, ml     | 0        | 138  | 120  | 135  | 130  | 110  | 29    |
|          | Cumulative Amount, mg    | 0        | 138  | 258  | 393  | 523  | 633  | 662   |
| 4. S.M.  | Urine volume, ml         | 60       | 260  | 245  | 350  | 290  | 235  | 215   |
|          | Conc., $\mu\text{g/ml}$  | 0.00     | 0.29 | 0.75 | 0.55 | 0.47 | 0.20 | 0.04  |
|          | Excretion amount, mg     | 0        | 75   | 184  | 193  | 136  | 47   | 9     |
|          | Cumulative amount, mg    | 0        | 75   | 259  | 452  | 588  | 635  | 644   |
| 5. A.Y.  | Urine volume, ml         | 140      | 420  | 325  | 435  | 285  | 105  | 100   |
|          | Conc., $\mu\text{g/ml}$  | 0.00     | 0.43 | 0.32 | 0.49 | 0.79 | 1.15 | 0.40  |
|          | Excretion amount, mg     | 0        | 181  | 104  | 213  | 225  | 121  | 40    |
|          | Cumulative               | 0        | 181  | 285  | 498  | 723  | 844  | 884   |
| Mean     | Excretion amount, mg/2hr | 0        | 151  | 128  | 153  | 187  | 102  | 34    |
|          | $\pm$ S.E.               | 0        | 23   | 14   | 29   | 28   | 19   | 8     |
|          | Cumulative amount, mg    | 0        | 151  | 279  | 432  | 619  | 721  | 755   |
|          | $\pm$ S.E.               | 0        | 23   | 11   | 32   | 55   | 70   | 76    |

Fig. 15 Urinary concentration and cumulative urinary excretion rate of CEX after single oral administration of L-CEX(1000mg)



| Time (hr)             | 0-2          | 2-4          | 4-6          | 6-8          | 8-10         | 10-12        |
|-----------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Concentration (mg/ml) | 0.82<br>0.42 | 0.65<br>0.33 | 0.63<br>0.42 | 0.67<br>0.05 | 0.72<br>0.44 | 0.23<br>0.12 |
| Excretion rate (%)    | 15.1<br>2.3  | 28.7<br>1.1  | 43.2<br>3.2  | 61.9<br>5.5  | 72.1<br>7.0  | 75.5<br>7.6  |

Mean  $\pm$  S.E.

できなかった。主治医判定では急性単純性膀胱炎6例中著効4例、有効2例、急性単純性腎盂腎炎3例中著効1例、やや有効2例であった。細菌学的検討では8症例から分離された10株中9株が本剤投与により消失し、*P. aeruginosa* 1株が投与後出現菌として分離された。

2)慢性複雑性尿路感染症：対象症例の一覧を Table 7 に示した。UTI 基準に合致した38例における本剤の総合臨床効果は、膿尿に対する効果が消失20例(52.6%)、減少5例(13.2%)、不変13例(34.2%)、細菌尿に対する効果が消失27例(71.0%)、減少ならびに菌交代が各2例(5.3%)、不変7例(18.4%)であり、総合有効率は著効18例(47.4%)、有効12例(31.6%)、無効8例(21.1%)であった(Table 8)。疾患病態群別効果の検討では、第3群4例、第4群24例、第6群8例でそれぞれ100%、87.5%、62.5%の高い有効率が得られたが、カテーテル留置の2例ではいずれも無効であった(Table 9)。細菌学的効果の検討では、38例から分離された17菌種計54株中43株(79.6%)が本剤投与により消失した。菌種別には *E. faecalis*, *S. marcescens* 各5株の消失率が40%で、他菌種に比べ低値であった(Table 10)。また本剤投与後出現菌として *E. faecalis* 5株を含む10菌種計15株の細菌と *Candida* 1株が分離

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

| Case No. | Age Sex | Diagnosis | Treatment      |       |                 | Symptoms* | Pyuria* | Bacteriuria                               |                 |              | Evaluation |           | Side-effects |
|----------|---------|-----------|----------------|-------|-----------------|-----------|---------|---|-----------------|--------------|------------|-----------|--------------|
|          |         |           | Dose (mg×/day) | Route | Duration (days) |           |         | Species*                                  | Count /ml       | MIC (μg/ml)  | UTI        | Dr.       |              |
| 1        | 22 F    | A.S.C.    | 50×2           | P.O.  | 5               | ≡         | ≡       | <i>E.coli</i>                             | 10 <sup>8</sup> | 0.20         | /          | Excellent | -            |
|          |         |           |                |       |                 | -         | -       | -   |                 |              |            |           |              |
| 2        | 29 F    | A.S.C.    | 50×2           | P.O.  | 5               | ≡         | +       | <i>E.coli</i>                             | 10 <sup>6</sup> | 0.20         | /          | Excellent | -            |
|          |         |           |                |       |                 | -         | -       | -   |                 |              |            |           |              |
| 3        | 77 F    | A.S.C.    | 100×2          | P.O.  | 5               | +         | ≡       | <i>E.coli</i>                             | 10 <sup>6</sup> | 0.20         | /          | Excellent | -            |
|          |         |           |                |       |                 | -         | ±       | -   |                 |              |            |           |              |
| 4        | 53 F    | A.S.C.    | 200×2          | P.O.  | 5               | +         | +       | <i>S.epidermidis</i><br><i>E.faecalis</i> | 10 <sup>2</sup> | 1.56<br>12.5 | /          | Good      | -            |
|          |         |           |                |       |                 | -         | -       | <i>E.faecalis</i><br><i>P.aeruginosa</i>  | 10 <sup>5</sup> | 12.5<br>400< |            |           |              |
| 5        | 46 F    | A.S.C.    | 100×2          | P.O.  | 7               | +         | ±       | -   |                 |              | /          | Good      | -            |
|          |         |           |                |       |                 | -         | -       | -   |                 |              |            |           |              |
| 6        | 65 F    | A.S.P.    | 100×2          | P.O.  | 7               | +         | ≡       | <i>E.coli</i>                             | 10 <sup>6</sup> | 0.39         | /          | Excellent | -            |
|          |         |           |                |       |                 | -         | -       | -   |                 |              |            |           |              |
| 7        | 50 F    | A.S.C.    | 100×2          | P.O.  | 4               | +         | -       | <i>S.epidermidis</i>                      | 10 <sup>3</sup> | 3.13         | /          | Excellent | -            |
|          |         |           |                |       |                 | -         | -       | -   |                 |              |            |           |              |
| 8        | 45 F    | A.S.P.    | 100×2          | P.O.  | 5               | +         | +       | <i>S.epidermidis</i>                      | 10 <sup>3</sup> | 0.78         | /          | Fair      | -            |
|          |         |           |                |       |                 | -         | ±       | -   |                 |              |            |           |              |
| 9        | 24 F    | A.S.P.    | 100×2          | P.O.  | 5               | +         | ≡       | <i>E.coli</i><br><i>M.morganii</i>        | 10 <sup>7</sup> | 0.10<br>0.39 | /          | Fair      | -            |
|          |         |           |                |       |                 | -         | +       | -   |                 |              |            |           |              |

\* Before treatment

\* After treatment

された (Table 11)。各症例の分離菌に対する本剤の MIC と細菌学的効果の関係をみると、MIC が 1.56 μg/ml 以下の 34 株はすべて消失したが、3.13~50 μg/ml の 11 株中 5 株、100 μg/ml 以上の 5 株中 4 株が存続し、*in vitro* の成績との相関が認められた (Table 12)。

3) 淋菌性尿道炎：わずかに 1 例の検討であるが、1 日 300mg、5 日間の投与により臨床症状、膿尿、尿道分泌物、淋菌の消失が認められ、著効が得られた (Table 13)。

4) 副作用：本剤を投与された 55 症例のうち再診しなかった 1 例を除く 54 例について自覚的副作用の有無を検討したが、胃部不快感 (No.39) と軟便 (No.29) の各 1 例以外には副作用を認めなかった。

5) 臨床検査値：本剤投与前後に末梢血、白血球分類、肝・腎、血液生化学検査を 30 例で実施した。一過性の GOT・GPT 上昇 (No.47) と BUN 上昇 (No.24) が各 1 例に認められ、本剤投与との関係が疑われた以外には異常

を認めなかった (Table 14)。

### III. 考 察

1976年に経口用セフェム系抗生剤として CEX が開発されたが、その後も抗菌力の増強、β-lactamase に対する安定性の増強、抗菌スペクトルの拡大、吸収性の改善などが図られ、cefradine (CED)<sup>9)</sup>、cefatrizine (CFT)<sup>5)</sup>、ceftaclor (CCL)<sup>6)</sup>、cefroxadine (CXD)<sup>7)</sup>、cefadroxil (CDX)<sup>8)</sup> が新しく登場した。しかし、これらの経口用セフェム系抗生剤の臨床効果も CEX と大差なく、同系注射剤に比べると適応菌種も限られていた。ところが最近開発された cefixime (CFIX)<sup>9)</sup>、T-2588<sup>10)</sup>、cefuroxime axetil<sup>11)</sup> は注射剤に匹敵する強い *in vitro* 抗菌力を有し、既存の経口用セフェム系抗生剤が無効とされていた indole (+) *Proteus*、*Citrobacter*、*Enterobacter*、*Serratia* などのグラム陰性菌にも強い抗菌力を示す。今回検討した CS-807 は優れた抗菌活性を示す R-3763 の 4 位側鎖 (カルボン酸) にイ

Table 7-1 Clinical summary of complicated UTI cases treated with CS-807

| Case No. | Age | Sex | Diagnosis (Underlying condition) | UTI group | Treatment |      | Pyuria | Organism                                | Count /ml | MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) | Evaluation |           | Side-effects |
|----------|-----|-----|----------------------------------|-----------|-----------|------|--------|---|-----------|--------------------------|------------|-----------|--------------|
|          |     |     |                                  |           | (mg/day)  | days |        |   |           |                          | UTI        | Dr.       |              |
| 10       | 76  | F   | CCC<br>(Renal ptosis)            | 6         | 200       | 5    | #      | <i>E.coli</i><br><i>E.faecalis</i>      | $10^7$    | 0.39<br>6.25             | Moderate   | Excellent | -            |
|          |     |     |                                  |           |           |      | ±      | -                                       |           |                          |            |           |              |
| 11       | 25  | F   | CCC<br>(Renal ptosis)            | 4         | 400       | 5    | #      | <i>E.coli</i>                           | $10^7$    | 0.20                     | Excellent  | Good      | -            |
|          |     |     |                                  |           |           |      | -      | -                                       |           |                          |            |           |              |
| 12       | 55  | M   | CCC<br>(BT)                      | 4         | 200       | 5    | #      | <i>S.marcescens</i>                     | $10^7$    | 3.13                     | Moderate   | Good      | -            |
|          |     |     |                                  |           |           |      | +      | -                                       |           |                          |            |           |              |
| 13       | 58  | F   | CCC<br>(Renal stone)             | /         | 200       | 5    | #      | <i>E.faecalis</i>                       | $10^4$    | 100 <                    | /          | Excellent | -            |
|          |     |     |                                  |           |           |      | -      | <i>E.cloacae</i><br><i>E.faecium</i>    |           |                          |            |           |              |
| 14       | 64  | F   | CCC<br>(Renal ptosis)            | 4         | 200       | 5    | ±      | <i>E.faecalis</i>                       | $10^5$    | 100 <                    | Poor       | Good      | -            |
|          |     |     |                                  |           |           |      | +      | <i>E.faecalis</i><br><i>E.avium</i>     |           |                          |            |           |              |
| 15       | 33  | F   | CCC<br>(Renal ptosis)            | 4         | 200       | 5    | #      | <i>E.coli</i>                           | $10^6$    | 0.20                     | Moderate   | Good      | -            |
|          |     |     |                                  |           |           |      | +      | <i>Candida</i> sp.                      |           |                          |            |           |              |
| 16       | 58  | F   | CCC<br>(Urethral stenosis)       | 4         | 200       | 5    | #      | <i>E.coli</i>                           | $10^7$    | 0.39                     | Excellent  | Excellent | -            |
|          |     |     |                                  |           |           |      | -      | -                                       |           |                          |            |           |              |
| 17       | 70  | M   | CCC<br>(PC, D-stone)             | 1         | 200       | 5    | #      | <i>S.marcescens</i>                     | $10^8$    | 25                       | Poor       | Fair      | -            |
|          |     |     |                                  |           |           |      | #      | <i>S.marcescens</i>                     |           |                          |            |           |              |
| 18       | 73  | F   | CCC<br>(BT)                      | 4         | 200       | 5    | +      | <i>E.coli</i>                           | $10^8$    | 0.20                     | Excellent  | Excellent | -            |
|          |     |     |                                  |           |           |      | -      | -                                       |           |                          |            |           |              |
| 19       | 71  | M   | CCC<br>(BT)                      | 4         | 200       | 5    | +      | <i>E.coli</i>                           | $10^8$    | 0.39                     | Excellent  | Excellent | -            |
|          |     |     |                                  |           |           |      | -      | -                                       |           |                          |            |           |              |
| 20       | 65  | M   | CCC<br>(Neurogenic bladder)      | 6         | 200       | 5    | #      | <i>E.cloacae</i><br><i>K.pneumoniae</i> | > $10^7$  | 0.05<br>0.05             | Excellent  | Excellent | -            |
|          |     |     |                                  |           |           |      | -      | -                                       |           |                          |            |           |              |
| 21       | 50  | F   | CCC<br>(Vesico-vaginal Fistula)  | 4         | 200       | 5    | #      | <i>S.marcescens</i>                     | $10^7$    | 0.78                     | Excellent  | Excellent | -            |
|          |     |     |                                  |           |           |      | -      | -                                       |           |                          |            |           |              |
| 22       | 87  | M   | CCC<br>(BT)                      | 4         | 400       | 5    | +      | <i>K.pneumoniae</i>                     | $10^7$    | 0.20                     | Moderate   | Good      | -            |
|          |     |     |                                  |           |           |      | #      | -                                       |           |                          |            |           |              |
| 23       | 64  | F   | CCP<br>(Renal stone)             | 3         | 400       | 5    | #      | <i>E.coli</i>                           | $10^6$    | 0.39                     | Excellent  | Excellent | -            |
|          |     |     |                                  |           |           |      | -      | -                                       |           |                          |            |           |              |
| 24       | 46  | M   | CCP<br>(Renal stone)             | 3         | 400       | 5    | #      | <i>P.mirabilis</i>                      | $10^7$    | 0.05                     | Moderate   | Good      | -            |
|          |     |     |                                  |           |           |      | +      | -                                       |           |                          |            |           |              |
| 25       | 69  | F   | CCC<br>(Neurogenic bladder)      | 4         | 400       | 5    | #      | <i>E.coli</i>                           | $10^7$    | 0.39                     | Moderate   | Good      | -            |
|          |     |     |                                  |           |           |      | #      | GNF-GNR                                 |           |                          |            |           |              |
| 26       | 71  | F   | CCC<br>(Neurogenic bladder)      | 4         | 400       | 5    | #      | <i>E.coli</i>                           | $10^7$    | 0.78                     | Moderate   | Good      | -            |
|          |     |     |                                  |           |           |      | #      | -                                       |           |                          |            |           |              |

Table 7-2 Clinical summary of complicated UTI cases treated with CS-807

| Case No. | Age | Sex | Diagnosis (Underlying Condition)    | UTI group | Treatment |      | Pyuria | Organism  | Count /ml       | MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) | Evaluation |           | Side-effects          |
|----------|-----|-----|-------------------------------------|-----------|-----------|------|--------|---|-----------------|--------------------------|------------|-----------|-----------------------|
|          |     |     |                                     |           | (mg/day)  | days |        |   |                 |                          | UTI        | Dr.       |                       |
| 27       | 83  | M   | CCC BPH (Bladder diverticula)       | 4         | 400       | 5    | ±      | <i>S.epidermidis</i>  | 10 <sup>4</sup> | 1.56                     | Excellent  | Excellent | -                     |
|          |     |     |                                     |           |           |      | -      | -   | -               | -                        |            |           |                       |
| 28       | 74  | F   | CCC (Neurogenic bladder)            | 6         | 200       | 5    | ##     | <i>S.epidermidis</i><br><i>A.faecalis</i>                   | 10 <sup>4</sup> | 0.78<br>0.1              | Moderate   | Good      | -                     |
|          |     |     |                                     |           |           |      | ±      | -   | -               | -                        |            |           |                       |
| 29       | 64  | M   | CCC (Neurogenic bladder)            | 6         | 200       | 5    | +      | <i>E.coli</i><br><i>C.diversus</i>                          | 10 <sup>7</sup> | 0.78<br>0.78             | Excellent  | Excellent | Soft stool            |
|          |     |     |                                     |           |           |      | -      | -   | -               | -                        |            |           |                       |
| 30       | 71  | F   | CCC NB (Bladder stone)              | 6         | 200       | 5    | +      | <i>S.marcescens</i><br><i>A.odorans</i>                     | 10 <sup>7</sup> | 50<br>50                 | Poor       | Poor      | -                     |
|          |     |     |                                     |           |           |      | +      | <i>S.marcescens</i><br><i>P.aeruginosa</i>                  | 10 <sup>7</sup> | 50<br>400                |            |           |                       |
| 31       | 64  | M   | CCC BPH (Urethral stenosis)         | /         | 200       | 5    | -      | -   | /               | /                        | /          | Poor      | -                     |
|          |     |     |                                     |           |           |      | +      | <i>P.cepacia</i><br><i>S.marcescens</i>                     | 10 <sup>7</sup> |                          |            |           |                       |
| 32       | 76  | F   | CCC (NB)                            | 4         | 200       | 5    | ##     | <i>E.coli</i>   | 10 <sup>6</sup> | 1.56                     | Moderate   | Good      | -                     |
|          |     |     |                                     |           |           |      | +      | -   | -               | -                        |            |           |                       |
| 33       | 46  | F   | CCC (Ureteral stone)                | 4         | 200       | 5    | +      | <i>E.coli</i>   | 10 <sup>4</sup> | 0.39                     | Excellent  | Good      | -                     |
|          |     |     |                                     |           |           |      | -      | -   | -               | -                        |            |           |                       |
| 34       | 65  | M   | CCC (PC)                            | 6         | 200       | 5    | +      | <i>E.faecalis</i><br><i>P.reitgeri</i><br><i>C.freundii</i> | 10 <sup>6</sup> | 6.25<br>0.05<br>400<     | Poor       | Poor      | -                     |
|          |     |     |                                     |           |           |      | +      | <i>E.faecalis</i><br><i>C.freundii</i>                      | 10 <sup>5</sup> | 6.25<br>400<             |            |           |                       |
| 35       | 75  | M   | CCC BPH (Bladder stone)             | 4         | 400       | 5    | ##     | <i>C.freundii</i>   | 10 <sup>6</sup> | 400<                     | Excellent  | Excellent | -                     |
|          |     |     |                                     |           |           |      | -      | <i>S.epidermidis</i><br><i>E.faecalis</i>                   | 10 <sup>7</sup> | 400<<br>6.25             |            |           |                       |
| 36       | 81  | M   | CCC (BPH)                           | /         | 200       | 5    | +      | -   | /               | /                        | /          | Good      | -                     |
|          |     |     |                                     |           |           |      | ±      | -   |                 |                          |            |           |                       |
| 37       | 71  | F   | CCC NB (Urethral carinacele)        | 4         | 400       | 5    | ##     | <i>E.coli</i>   | 10 <sup>6</sup> | 0.39                     | Excellent  | Excellent | -                     |
|          |     |     |                                     |           |           |      | -      | -   | -               | -                        |            |           |                       |
| 38       | 63  | F   | CCC NB (Renal ptosis)               | 4         | 200       | 5    | +      | <i>K.pneumoniae</i>   | 10 <sup>4</sup> | 0.1                      | Poor       | Fair      | -                     |
|          |     |     |                                     |           |           |      | ##     | <i>E.faecalis</i>   | 10 <sup>5</sup> | 1.56                     |            |           |                       |
| 39       | 50  | F   | CCP (Ureter stone) (Hydronephrosis) | 3         | 400       | 5    | +      | <i>E.coli</i>   | 10 <sup>7</sup> | 0.39                     | Excellent  | Excellent | Epigastric discomfort |
|          |     |     |                                     |           |           |      | -      | -   | -               | -                        |            |           |                       |
| 40       | 58  | F   | CCC (NB)                            | 4         | 400       | 5    | +      | <i>M.morganii</i>   | 10 <sup>6</sup> | 100                      | Moderate   | Excellent | -                     |
|          |     |     |                                     |           |           |      | -      | <i>M.morganii</i>   | 10 <sup>2</sup> | 50                       |            |           |                       |

Table 7-3 Clinical summary of complicated UTI cases treated with CS-807

| Case No. | Age | Sex | Diagnosis (Underlying condition) | UTI group | Treatment |      | Pyuria | Organism  | Count /ml | MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )                   | Evaluation |           | Side-effects |
|----------|-----|-----|----------------------------------|-----------|-----------|------|--------|---|-----------|--|------------|-----------|--------------|
|          |     |     |                                  |           | (mg/day)  | days |        |   |           |  | UTI        | Dr.       |              |
| 41       | 78  | F   | CCC<br>(Bladder diverticula)     | 4         | 400       | 5    | #      | <i>P.aeruginosa</i>   | $10^5$    | 400 <                                      | Poor       | Fair      | -            |
|          |     |     |                                  |           |           |      | #      | <i>P.aeruginosa</i><br><i>E.faecalis</i><br><i>P.putida</i><br><i>A.calcoaceticus</i>   | $10^5$    | 400 <<br>12.5<br>100<br>25                 |            |           |              |
| 42       | 78  | F   | CCC<br>(NB)                      | 6         | 200       | 5    | #      | <i>S.aureus</i><br><i>E.faecalis</i><br><i>P.mirabilis</i><br><i>C.freundii</i><br><i>A.calcoaceticus</i><br><i>Flavobacterium. sp.</i> | $10^6$    | 1.56<br>6.25<br>0.05<br>0.78<br>50<br>0.78 | Moderate   | Good      | -            |
|          |     |     |                                  |           |           |      | -      | <i>S.epidermidis</i><br><i>E.faecalis</i>   | $10^2$    | 200<br>50                                  |            |           |              |
| 43       | 74  | F   | CCC<br>(NB)                      | /         | 200       | 9    | #      | <i>S.marcescens</i><br><i>P.rettgeri</i>  | $10^7$    | 0.78<br>0.05                               | /          | Excellent | -            |
|          |     |     |                                  |           |           |      | -      | -   | -         | -  |            |           |              |
| 44       | 64  | F   | CCP<br>(Renal stone)             | 3         | 200       | 5    | #      | <i>E.faecalis</i>   | $10^7$    | 25   | Moderate   | Moderate  | -            |
|          |     |     |                                  |           |           |      | #      | -   | -         | -  |            |           |              |
| 45       | 63  | F   | CCP<br>(Ureter stone)            | /         | 200       | 5    | #      | <i>E.coli</i><br><i>P.mirabilis</i>   | $10^7$    | 0.39<br>0.05                               | /          | /         | -            |
|          |     |     |                                  |           |           |      | /      | /   | /         | /  |            |           |              |
| 46       | 65  | M   | CCC<br>(NB)                      | 6         | 200       | 5    | #      | <i>S.epidermidis</i><br><i>P.mirabilis</i><br><i>P.rettgeri</i><br><i>S.marcescens</i>  | $10^7$    | /  | Poor       | Poor      | -            |
|          |     |     |                                  |           |           |      | #      | <i>S.epidermidis</i><br><i>S.marcescens</i><br><i>P.aeruginosa</i>  | $10^7$    | 50   |            |           |              |
| 47       | 66  | F   | CCC<br>Radiation cystitis        | 4         | 400       | 5    | #      | <i>S.epidermidis</i>  | $10^5$    | 12.5                                       | Excellent  | Excellent | -            |
|          |     |     |                                  |           |           |      | -      | -   | -         | -  |            |           |              |
| 48       | 70  | M   | CCC<br>(BPH)                     | 4         | 200       | 5    | #      | <i>E.coli</i>   | $10^7$    | 0.39                                       | Excellent  | Excellent | -            |
|          |     |     |                                  |           |           |      | -      | -   | -         | -  |            |           |              |
| 49       | 66  | M   | CCC<br>(NB)                      | 5         | 200       | 5    | #      | <i>P.mirabilis</i><br><i>A.odorans</i>  | $10^7$    | 0.05<br>3.13                               | Poor       | Good      | -            |
|          |     |     |                                  |           |           |      | ±      | <i>E.faecalis</i><br><i>C.freundii</i><br><i>P.vulgaris</i><br><i>S.marcescens</i><br><i>A.odorans</i>                                  | $10^7$    | 12.5<br>400 <<br>1.56<br>12.5<br>3.13      |            |           |              |
| 50       | 62  | F   | CCC<br>(Renal bleeding)          | 4         | 400       | 5    | ±      | <i>E.coli</i>   | $10^5$    | 0.05                                       | Excellent  | Excellent | -            |
|          |     |     |                                  |           |           |      | -      | -   | -         | -  |            |           |              |
| 51       | 74  | M   | CCC<br>(BPH)                     | 4         | 400       | 5    | #      | <i>C.freundii</i>   | $10^7$    | 1.56                                       | Excellent  | Excellent | -            |
|          |     |     |                                  |           |           |      | -      | -   | -         | -  |            |           |              |

Table 7-4 Clinical summary of complicated UTI cases treated with CS-807

| Case No. | Age | Sex | Diagnosis (Underlying condition) | UTI group | Treatment |      | Pyuria | Organism             | Count /ml       | MIC (µg/ml) | Evaluation |      | Side-effects |
|----------|-----|-----|----------------------------------|-----------|-----------|------|--------|----------------------|-----------------|-------------|------------|------|--------------|
|          |     |     |                                  |           | (mg/day)  | days |        |                      |                 |             | UTI        | Dr.  |              |
| 52       | 72  | F   | CCP (Renal stone)                | /         | 200       | 5    | +      | <i>E.coli</i>        | 10 <sup>7</sup> | 0.2         | /          | Poor | -            |
|          |     |     |                                  |           |           |      | +      | <i>E.coli</i>        | 10 <sup>7</sup> | 0.39        |            |      |              |
| 53       | 43  | F   | CCC (Ureter stone)               | 4         | 200       | 5    | +      | <i>E.coli</i>        | 10 <sup>7</sup> | 0.78        | Excellent  | Good | -            |
|          |     |     |                                  |           |           |      | -      | -                    |                 |             |            |      |              |
| 54       | 37  | M   | CCC (BNS)                        | /         | 200       | 7    | +      | <i>Streptococcus</i> | 10 <sup>3</sup> | /           | /          | /    | -            |
|          |     |     |                                  |           |           |      | /      | /                    | /               | /           |            |      |              |

Table 8 Overall clinical efficacy of CS-807 in complicated UTI

| Pyuria           | Cleared    | Decreased | Unchanged                              | Effect on bacteriuria |
|------------------|------------|-----------|--|-----------------------|
| Eliminated       | 18         | 3         | 6                                      | 27 (71.0%)            |
| Decreased        | 2          |           |  | 2 (5.3%)              |
| Replaced         |            | 1         | 1                                      | 2 (5.3%)              |
| Unchanged        |            | 1         | 6                                      | 7 (18.4%)             |
| Effect on pyuria | 20 (52.6%) | 5 (13.2%) | 13 (34.2%)                             | Case total 38         |
| Excellent        | 18 (47.4%) |           | Overall efficacy rate<br>30/38 (78.9%) |                       |
| Moderate         | 12 (31.6%) |           |  |                       |
| Poor or failed   | 8 (21.1%)  |           |  |                       |

Table 9 Overall clinical efficacy of CS-807 classified by type of infection

| Group                   |                                 | No. of cases (percent) | Excellent | Moderate | Poor | Overall efficacy rate |
|-------------------------|---------------------------------|------------------------|-----------|----------|------|-----------------------|
| Monomicrobial infection | 1st group (Catheter indwelt)    | 1 ( 2.6%)              |           |          | 1    | (0%)                  |
|                         | 2nd group (Post prostatectomy)  |                        |           |          |      |                       |
|                         | 3rd group (Upper UTI)           | 4 (10.5%)              | 2         | 2        |      | ( 100%)               |
|                         | 4th group (Lower UTI)           | 24 (63.2%)             | 14        | 7        | 3    | (87.5%)               |
|                         | sub-total                       | 29 (76.3%)             | 16        | 9        | 4    | (86.2%)               |
| Polymicrobial infection | 5th group (Catheter indwelt)    | 1 ( 2.6%)              |           |          | 1    | (0%)                  |
|                         | 6th group (No catheter indwelt) | 8 (21.1%)              | 2         | 3        | 3    | (62.5%)               |
|                         | sub-total                       | 9 (23.7%)              | 2         | 3        | 4    | (55.6%)               |
| Total                   |                                 | 38 ( 100%)             | 18        | 12       | 8    | (78.9%)               |

Table 10 Bacteriological response to CS-807 in complicated UTI

| Isolate                   | No. of strains | Eradicated (%) | Persisted |
|---------------------------|----------------|----------------|-----------|
| <i>S.epidermidis</i>      | 4              | 3(75.0%)       | 1         |
| <i>S.aureus</i>           | 1              | 1(100%)        |           |
| <i>E.faecalis</i>         | 5              | 2(40.0%)       | 3         |
| <i>S.marcescens</i>       | 5              | 2(40.0%)       | 3         |
| <i>E.coli</i>             | 17             | 17(100%)       |           |
| <i>P.mimibilis</i>        | 4              | 4(100%)        |           |
| <i>P.reitgeri</i>         | 2              | 2(100%)        |           |
| <i>M.morganii</i>         | 1              | 0(0%)          | 1         |
| <i>C.freundii</i>         | 4              | 3(75.0%)       | 1         |
| <i>K.pneumoniae</i>       | 3              | 3(100%)        |           |
| <i>E.cloacae</i>          | 1              | 1(100%)        |           |
| <i>C.diversus</i>         | 1              | 1(100%)        |           |
| <i>P.aeruginosa</i>       | 1              | 0(0%)          | 1         |
| <i>A.odorans</i>          | 2              | 1(50.0%)       | 1         |
| <i>A.calcoaceticus</i>    | 1              | 1(100%)        |           |
| <i>A.faecalis</i>         | 1              | 1(100%)        |           |
| <i>Flavobacterium</i> sp. | 1              | 1(100%)        |           |
| Total                     | 54             | 43(79.6%)      | 11        |

Table 11 Strains appearing after CS-807 treatment in complicated UTI

| Isolate                | No. of strains (%) |
|------------------------|--------------------|
| <i>E.faecalis</i>      | 5(31.3)            |
| <i>S.epidermidis</i>   | 1(6.3)             |
| <i>S.marcescens</i>    | 1(6.3)             |
| <i>P.aeruginosa</i>    | 2(12.5)            |
| <i>Candida</i> sp.     | 1(6.3)             |
| <i>P.vulgaris</i>      | 1(6.3)             |
| <i>C.freundii</i>      | 1(6.3)             |
| <i>P.putida</i>        | 1(6.3)             |
| <i>E.avium</i>         | 1(6.3)             |
| <i>A.calcoaceticus</i> | 1(6.3)             |
| GNF-GNR                | 1(6.3)             |
| Total                  | 16(100%)           |

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高めた prodrug である。UTI 分離菌に対する R-3763, CEX, CCL, CMX の MIC を測定した我々の検討でも, R-3763 は *E. faecalis* を除くすべての菌種に対し CEX より強い抗菌力を示し, 特にグラム陰性菌に対しては CEX, CCL より 3~10 段階優れていた。抗菌力ならびに抗菌スペクトルの点では優れている CFIX や T-2588 も, 経口吸収性の点では既存の薬剤より劣り, 血清中濃度, 尿中濃度ともに 1/2 程度である<sup>12,13)</sup>。

我々は CS-807 100mg, 200mg, L-CEX1000mg をクロスオーバーで経口投与し, 血清中濃度, 尿中排泄を検討した。CS-807 100mg, 200mg 投与群の  $C_{max}$  はそれぞれ 1.64, 3.41  $\mu\text{g/ml}$ , 尿中濃度のピークは 4~6 時間目でそれぞれ 82.44, 277.62  $\mu\text{g/ml}$ , 12 時間までの尿中回収率はそれぞれ 46.7, 47.4% であり, CFIX, T-2588 よりも良好な吸収性を示す成績が得られた。

試験管内抗菌力, 吸収排泄の検討成績から, 本剤は既存の経口用セフェム系抗生剤では臨床効果の得られ難い複雑性尿路感染症に対してもかなりの効果が期待された。今回検討した複雑性尿路感染症 45 例のうち UTI 基準に合致した 38 例に対する総合有効率は 79.0% と期待通りであったが, 疾患病態群別ならびに細菌学的検討から, カテーテル留置例や *E. faecalis*, *P. aeruginosa* 分離症例に対する有効率は低値であった。また 1 日投与量別有効率の検討では, 対象群の back ground に差はあるものの, 200mg 投与群 69.6% (16/23) より 400mg 投与群 93.3% (14/15) で高い有効率が得られ, 複雑性尿路感染症に対しては 1 日 400mg 投与の有用性が示唆された。

$\beta$ -lactam 剤は細菌の細胞壁に選択的に作用するので, 安全性が高く, 適応年齢に制限がないという利点を有している。近年登場した同系薬剤の中には偽膜性大腸炎, アンタプース様作用などの副作用が認められた報告もあるが<sup>14)</sup>, 今回検討した CS-807 では軽度の消化器症状 2 例, 一過性の GOT・GPT および BUN の上昇例各 1 例を認めたのみであり, 本剤の安全性が高いことが示唆された。

以上の成績から CS-807 は, 既存の経口用セフェム系抗生剤に感受性の低いグラム陰性桿菌による尿路感染症に対しても十分な効果が期待でき, 安全性の高い薬剤であると推察された。

Table 12 Relation between MIC and bacteriological response to CS-807 treatment in complicated UTI

| Isolate                | MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) Inoculum size : $10^8/\text{ml}$ |      |      |      |      |      |      |     |     |     |       |          |               |
|------------------------|---|------|------|------|------|------|------|-----|-----|-----|-------|----------|---------------|
|                        | $\leq 0.20$   | 0.39 | 0.78 | 1.58 | 3.13 | 6.25 | 12.5 | 25  | 50  | 100 | 100 < | not done | Total         |
| <i>S.epidermidis</i>   |   |      | 1/1  | 1/1  |      |      | 1/1  |     |     |     |       | 0/1      | 3/4           |
| <i>S.aureus</i>        |   |      |      | 1/1  |      |      |      |     |     |     |       |          | 1/1           |
| <i>E.faecalis</i>      |   |      |      |      |      | 1/3  |      | 1/1 |     |     | 0/1   |          | 2/5           |
| <i>S.marcescens</i>    |   |      | 1/1  |      | 1/1  |      |      | 0/1 | 0/1 |     |       | 0/1      | 2/5           |
| <i>E.coli</i>          | 5/5   | 8/8  | 3/3  | 1/1  |      |      |      |     |     |     |       |          | 17/17         |
| <i>P.mirabilis</i>     | 3/3   |      |      |      |      |      |      |     |     |     |       | 1/1      | 4/4           |
| <i>P.rettgeri</i>      | 1/1   |      |      |      |      |      |      |     |     |     |       | 1/1      | 2/2           |
| <i>M.morganii</i>      |   |      |      |      |      |      |      |     |     |     | 0/1   |          | 0/1           |
| <i>C.freundii</i>      |   |      | 1/1  | 1/1  |      |      |      |     |     |     | 1/2   |          | 3/4           |
| <i>K.pneumoniae</i>    | 3/3   |      |      |      |      |      |      |     |     |     |       |          | 3/3           |
| <i>E.cloacae</i>       | 1/1   |      |      |      |      |      |      |     |     |     |       |          | 1/1           |
| <i>C.diversus</i>      |   |      | 1/1  |      |      |      |      |     |     |     |       |          | 1/1           |
| <i>P.aeruginosa</i>    |   |      |      |      |      |      |      |     |     |     | 0/1   |          | 0/1           |
| <i>A.odorans</i>       |   |      |      |      | 0/1  |      |      |     | 1/1 |     |       |          | 1/2           |
| <i>A.calcoaceticus</i> |   |      |      |      |      |      |      |     | 1/1 |     |       |          | 1/1           |
| <i>A.faecalis</i>      | 1/1   |      |      |      |      |      |      |     |     |     |       |          | 1/1           |
| <i>Flavobacterium</i>  |   |      | 1/1  |      |      |      |      |     |     |     |       |          | 1/1           |
| Total                  | 14/14   | 8/8  | 8/8  | 4/4  | 1/2  | 1/3  | 1/1  | 1/2 | 2/3 |     | 1/5   | 2/4      | 43/54 (79.6%) |

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

Table 13 Clinical efficacy of CS-807 in gonococcal infection with CS-807

| Case No. | Age | Sex | Urethral discharge | Micturition pain | Pyuria     | <i>N.gonorrhoeae</i> | Dose/day | Evaluation day | Response  | Side-effect |
|----------|-----|-----|--------------------|------------------|------------|----------------------|----------|----------------|-----------|-------------|
| 55       | 16  | M   | B #<br>A -         | B #<br>A -       | B #<br>A - | B #<br>A -           | 300 mg   | 5 th           | Excellent | -           |

B : Before the administration

A : After the administration

Table 14-1 Laboratory data before and after treatment

| Case No. | RBC<br>( $\times 10^6/\text{mm}^3$ ) | Hb<br>(g/dl) | Ht<br>(%) | WBC<br>( $/\text{mm}^3$ ) | Baso<br>(%) | Eosino<br>(%) | Stabs.<br>(%) | Segs.<br>(%) | Lympho<br>(%) | Mono<br>(%) | Plts.<br>( $\times 10^4/\text{mm}^3$ ) | GOT<br>(IU/l) | GPT<br>(IU/l) | Al-P<br>(IU/l) |
|----------|--------------------------------------|--------------|-----------|---------------------------|-------------|---------------|---------------|--------------|---------------|-------------|--|---------------|---------------|----------------|
| 1        | B                                    | 431          | 12.4      | 6400                      | 0.0         | 1.0           | 4.0           | 50.0         | 33.0          | 11.0        | 27.9                                   | 9.0           | 6.0           | 6.2            |
|          | A                                    |              |           |                           |             |               |               |              |               |             |  |               |               |                |
| 2        | B                                    | 390          | 12.5      | 5000                      | 1.0         | 2.0           | 1.0           | 33.0         |               |             | 24.3                                   | 15.0          | 6.0           | 5.5            |
|          | A                                    | 391          | 12.0      | 3600                      | 0.0         | 3.0           | 1.0           | 39.0         | 55.0          | 2.0         | 22.6                                   | 13.0          | 4.0           | 5.2            |
| 12       | B                                    | 461          | 15.1      | 8000                      | 1.0         | 5.0           | 0.0           | 52.0         | 37.0          | 4.0         | 45.3                                   | 14.0          | 6.0           | 8.7            |
|          | A                                    | 363          | 11.1      | 11500                     | 1.0         | 5.0           | 3.0           | 74.0         | 14.0          | 1.0         | 16.7                                   | 26.0          |               |                |
| 17       | B                                    | 431          | 13.7      | 7800                      | 0.0         | 0.0           | 4.0           | 62.0         | 28.0          | 6.0         | 27.3                                   | 30.0          | 23.0          | 8.6            |
|          | A                                    | 423          | 13.6      | 7500                      | 0.0         | 0.0           | 7.0           | 57.0         | 33.0          | 1.0         | 37.0                                   | 29.0          | 25.0          | 8.0            |
| 18       | B                                    | 417          | 12.9      | 5100                      | 1.0         | 2.0           | 0.0           | 49.0         | 41.0          | 6.0         | 23.0                                   | 16.0          | 19.0          | 10.5           |
|          | A                                    | 411          | 13.2      | 5600                      | 1.0         | 3.0           | 1.0           | 54.0         | 35.0          | 5.0         | 25.3                                   | 21.0          | 21.0          | 10.8           |
| 19       | B                                    | 425          | 13.3      | 4500                      | 0.0         | 1.0           | 3.0           | 54.0         | 36.0          | 5.0         | 12.7                                   | 16.0          | 7.0           | 5.3            |
|          | A                                    | 407          | 13.0      | 3700                      | 0.0         | 2.0           | 4.0           | 56.0         | 34.0          | 3.0         | 13.0                                   | 17.0          | 8.0           | 5.4            |
| 20       | B                                    | 484          | 15.5      | 4800                      | 2.0         | 2.0           | 1.0           | 53.0         | 30.0          | 12.0        | 17.7                                   | 27.0          | 14.0          | 7.3            |
|          | A                                    | 466          | 15.2      | 3500                      | 3.0         | 1.0           | 2.0           | 55.0         | 29.0          | 8.0         | 14.9                                   | 28.0          | 9.0           | 7.3            |
| 21       | B                                    | 440          | 13.8      | 5400                      | 0.0         | 8.0           | 0.0           | 40.0         | 41.0          | 9.0         | 20.1                                   | 41.0          | 35.0          | 12.1           |
|          | A                                    | 452          | 14.4      | 5700                      | 0.0         | 7.0           | 1.0           | 36.0         | 49.0          | 7.0         | 23.7                                   | 33.0          | 31.0          | 10.8           |
| 22       | B                                    | 478          | 15.6      | 8200                      | 0.0         | 3.0           | 1.0           | 26.0         | 68.0          | 1.0         | 22.2                                   | 19.0          | 2.0           | 6.0            |
|          | A                                    | 473          | 15.0      | 9000                      | 0.0         | 0.0           | 2.0           | 43.0         | 46.0          | 7.0         | 22.0                                   | 26.0          | 13.0          | 6.2            |
| 23       | B                                    | 415          | 13.6      | 7300                      | 0.0         | 8.0           | 2.0           | 44.0         | 44.0          | 2.0         | 23.5                                   | 25.0          | 6.0           | 6.3            |
|          | A                                    | 388          | 12.8      | 6200                      | 0.0         | 8.0           | 3.0           | 59.0         | 29.0          | 1.0         | 22.4                                   | 15.0          | 4.0           | 6.2            |
| 24       | B                                    | 522          | 16.0      | 2700                      | 0.0         | 2.0           | 1.0           | 47.0         | 50.0          | 0.0         | 21.4                                   | 26.0          | 16.0          | 7.4            |
|          | A                                    | 419          | 13.0      | 4200                      | 0.0         | 1.0           | 0.0           | 50.0         | 42.0          | 7.0         | 15.4                                   | 28.0          | 13.0          | 6.5            |
| 25       | B                                    | 405          | 13.0      | 5200                      |             |               |               |              |               |             | 22.2                                   | 21.0          | 13.0          | 6.9            |
|          | A                                    | 394          | 12.4      | 5400                      |             |               |               |              |               |             | 21.4                                   | 16.0          | 10.0          | 6.0            |
| 26       | B                                    | 402          | 11.8      | 6100                      |             |               |               |              |               |             | 52.9                                   | 114.0         | 86.0          | 5.7            |
|          | A                                    | 407          | 11.8      | 6100                      |             |               |               |              |               |             | 52.1                                   | 56.0          | 50.0          | 4.9            |

B: Before the administration

A: After the administration

| Case No. | RBC<br>( $\times 10^9/\text{mm}^3$ ) | Hb<br>(g/dl) | Ht<br>(%) | WBC<br>(/mm <sup>3</sup> ) | Baso<br>(%) | Eosino<br>(%) | Stabs.<br>(%) | Segs.<br>(%) | Lympho<br>(%) | Mono<br>(%) | Plts.<br>( $\times 10^9/\text{mm}^3$ ) | GOT<br>(IU/l) | GPT<br>(IU/l) | Al-P<br>(IU/l) |
|----------|--------------------------------------|--------------|-----------|----------------------------|-------------|---------------|---------------|--------------|---------------|-------------|--|---------------|---------------|----------------|
| B        |                                      |              |           |                            |             |               |               |              |               |             |  | 58.0          | 52.0          | 11.5           |
| 27       |                                      |              |           |                            |             |               |               |              |               |             |  | 41.0          | 61.0          | 9.6            |
| A        |                                      |              |           |                            |             |               |               |              |               |             |  |               |               |                |
| B        |                                      |              |           |                            |             |               |               |              |               |             |  | 20.0          | 12.0          | 6.6            |
| 28       |                                      |              |           |                            |             |               |               |              |               |             |  | 19.0          | 14.0          | 6.8            |
| A        |                                      |              |           |                            |             |               |               |              |               |             |  |               |               |                |
| B        | 422                                  | 13.7         | 42.3      | 7300                       |             |               |               |              |               |             | 19.1                                   | 16.0          | 15.0          | 11.0           |
| 29       | 424                                  | 13.9         | 42.4      | 8500                       |             |               |               |              |               |             | 18.4                                   | 22.0          | 22.0          | 11.2           |
| A        |                                      |              |           |                            |             |               |               |              |               |             |  |               |               |                |
| B        | 401                                  | 12.4         | 38.1      | 3700                       |             |               |               |              |               |             | 21.8                                   | 36.0          | 18.0          | 11.1           |
| 30       | 390                                  | 12.0         | 36.7      | 3700                       |             |               |               |              |               |             | 21.9                                   | 42.0          | 23.0          | 10.2           |
| A        |                                      |              |           |                            |             |               |               |              |               |             |  |               |               |                |
| B        | 374                                  | 12.6         | 39.4      | 9200                       | 1.0         | 1.0           | 0.0           | 57.0         | 39.0          | 2.0         | 22.0                                   | 29.0          | 29.0          | 4.3            |
| 34       | 364                                  | 12.4         | 38.4      | 7100                       | 0.0         | 0.0           | 3.0           | 37.0         | 53.0          | 7.0         | 22.4                                   | 24.0          | 22.0          |                |
| A        |                                      |              |           |                            |             |               |               |              |               |             |  |               |               |                |
| B        | 462                                  | 13.5         | 41.4      | 8000                       |             |               |               |              |               |             | 24.0                                   | 35.0          | 10.0          | 5.1            |
| 35       | 491                                  | 14.4         | 44.2      | 8400                       |             |               |               |              |               |             | 26.9                                   | 19.0          | 17.0          |                |
| A        |                                      |              |           |                            |             |               |               |              |               |             |  |               |               |                |
| B        | 423                                  | 12.9         | 37.3      | 10200                      |             |               |               |              |               |             | 30.7                                   | 24.0          | 15.0          | 5.8            |
| 36       | 411                                  | 12.2         | 36.5      | 9700                       |             |               |               |              |               |             | 31.5                                   | 22.0          | 12.0          |                |
| A        |                                      |              |           |                            |             |               |               |              |               |             |  |               |               |                |
| B        | 425                                  | 12.1         | 35.6      | 5300                       | 4.0         | 16.0          | 5.0           | 50.0         | 22.0          | 3.0         | 27.8                                   | 37.0          | 32.0          | 11.4           |
| 39       | 422                                  | 12.1         | 35.7      | 4300                       | 3.0         | 11.0          | 3.0           | 46.0         | 31.0          | 6.0         | 16.5                                   | 27.0          | 31.0          | 9.3            |
| A        |                                      |              |           |                            |             |               |               |              |               |             |  |               |               |                |
| B        | 481                                  | 14.8         | 45.1      | 3500                       |             |               |               |              |               |             | 20.6                                   | 19.0          | 8.0           | 11.1           |
| 44       | 484                                  | 15.2         | 45.0      | 3500                       |             |               |               |              |               |             | 22.6                                   | 24.0          | 10.0          | 11.8           |
| A        |                                      |              |           |                            |             |               |               |              |               |             |  |               |               |                |
| B        | 391                                  | 12.5         | 37.6      | 5300                       |             |               |               |              |               |             | 29.6                                   | 25.0          | 25.0          | 9.5            |
| 47       | 404                                  | 13.1         | 38.8      | 5300                       |             |               |               |              |               |             | 31.3                                   | 70.0*         | 79.0*         | 10.0           |
| A        |                                      |              |           |                            |             |               |               |              |               |             |  |               |               |                |
| B        |                                      |              |           |                            |             |               |               |              |               |             |  |               |               |                |
| 49       | 525                                  | 16.2         | 46.5      | 12800                      | 0.0         | 0.0           | 1.0           | 62.0         | 36.0          | 1.0         | 30.0                                   | 56.0          |               |                |
| A        |                                      |              |           |                            |             |               |               |              |               |             |  |               |               |                |
| B        | 508                                  | 15.1         | 45.5      | 7600                       | 0.0         | 2.0           | 4.0           | 70.0         | 18.0          | 5.0         | 33.8                                   | 9.0           | 2.0           | 11.3           |
| 55       | 510                                  | 15.7         | 43.2      | 4700                       | 0.0         | 1.0           | 2.0           | 46.0         | 38.0          | 13.0        | 37.0                                   | 18.0          | 4.0           | 11.0           |
| A        |                                      |              |           |                            |             |               |               |              |               |             |  |               |               |                |

\*: Abnormal

B: Before the administration

A: After the administration

Table 14-2 (continued) Laboratory data before and after treatment

| Case No.  | Bilirubin        |                  |                  | LDH<br>(IU/l) | γ-GTP<br>(IU/l) | LAP<br>(IU/l)  | BUN<br>(mg/dl) | Cr<br>(mg/dl) | ESR<br>(cm) | PSP            |                | CRP    | Na<br>(mEq/l)  | K<br>(mEq/l) | Cl<br>(mEq/l)  |
|-----------|------------------|------------------|------------------|---------------|-----------------|----------------|----------------|---------------|-------------|----------------|----------------|--------|----------------|--------------|----------------|
|           | T-Bil<br>(mg/dl) | D-Bil<br>(mg/dl) | I-Bil<br>(mg/dl) |               |                 |                |                |               |             | 15 min.<br>(%) | 60 min.<br>(%) |        |                |              |                |
| 1 B<br>A  | 0.6<br>0.2       | 0.2<br>0.4       | 0.4              | 266           | 8.0             |                | 18.7           | 0.9           |             |                |                |        | 144.0          | 4.4          | 105.0          |
| 2 B<br>A  | 1.3<br>0.7       | 0.4<br>0.2       | 0.9<br>0.5       | 269<br>326    |                 |                | 15.1<br>11.8   | 0.9<br>0.8    |             |                |                |        | 143.0<br>142.0 | 4.0<br>4.0   | 105.0<br>107.0 |
| 12 B<br>A | 0.5<br>1.0       | 0.1<br>0.2       | 0.4<br>0.8       | 242           | 15.0<br>10.0    |                | 17.3<br>19.4   | 1.8<br>1.7    | 0.5         | 15.0           | 53.0           | +      | 144.0<br>141.0 | 4.9<br>4.0   | 108.0<br>107.0 |
| 17 B<br>A | 0.7<br>0.5       | 0.2<br>0.2       | 0.5<br>0.3       | 478<br>466    | 38.0<br>37.0    | 175.0<br>161.0 | 11.6<br>11.2   | 1.3<br>1.2    |             |                |                |        | 141.0<br>145.0 | 5.0<br>4.9   | 102.0<br>104.0 |
| 18 B<br>A | 0.3<br>0.5       | 0.1<br>0.2       | 0.2<br>0.3       | 380<br>411    | 22.0            | 153.0<br>168.0 | 10.5<br>12.1   | 0.7<br>0.9    | 1.6<br>0.8  | 30.0           | 75.0           | -<br>- | 144.0<br>144.0 | 4.6<br>4.5   | 104.0<br>104.0 |
| 19 B<br>A | 0.2              | 0.1              | 0.1              | 296<br>271    | 11.0            | 119.0<br>115.0 | 22.3<br>21.3   | 1.3<br>1.3    |             |                |                |        | 144.0<br>145.0 | 4.5<br>4.3   | 107.0<br>107.0 |
| 20 B<br>A | 1.2              | 0.3              | 0.9              | 415<br>350    |                 | 125.0<br>118.0 | 17.2<br>17.0   | 1.8<br>1.5    |             |                |                |        | 145.0<br>141.0 | 4.5<br>4.2   | 105.0<br>107.0 |
| 21 B<br>A | 0.7<br>0.4       | 0.2<br>0.1       | 0.5<br>0.3       | 342<br>320    | 32.0<br>27.0    |                | 14.7<br>19.2   | 1.0<br>1.2    |             |                |                | -      | 142.0<br>141.0 | 4.6<br>5.2   | 103.0<br>103.0 |
| 22 B<br>A | 1.0<br>0.4       | 0.3<br>0.2       | 0.7<br>0.2       | 314<br>340    | 38.0<br>36.0    | 176.0<br>173.0 | 21.6<br>29.4   | 1.3<br>1.2    | 2.2<br>2.1  | 25.0           | 70.0           | ±<br>+ | 148.0<br>146.0 | 5.1<br>5.6   | 108.0<br>108.0 |
| 23 B<br>A | 0.8              | 0.2              | 0.6              | 545<br>336    | 8.0<br>17.0     |                | 16.8<br>18.4   | 1.2<br>1.4    |             |                |                |        | 143.0<br>144.0 | 3.7<br>3.3   | 105.0<br>103.0 |
| 24 B<br>A | 0.7              | 0.2              | 0.5              | 356<br>393    | 22.0            |                | 18.0<br>22.0*  | 1.1<br>1.0    |             |                |                | 3+     | 143.0<br>145.0 | 4.1<br>4.2   | 105.0<br>108.0 |
| 25 B<br>A | 0.4<br>0.4       |                  |                  |               |                 |                | 18.0<br>16.5   | 0.9<br>0.8    |             |                |                |        |                |              |                |
| 26 B<br>A | 0.5<br>0.6       |                  |                  | 383<br>315    |                 |                | 17.9<br>16.6   | 1.0<br>1.0    |             |                |                |        | 141.0          | 4.9          | 103.0          |

B: Before the administration  
A: After the administration

| Case No. | Bilirubin        |                  |                  | LDH<br>(IU/l) | γ-GTP<br>(IU/l) | LAP<br>(IU/l) | BUN<br>(mg/dl) | Cr<br>(mg/dl) | ESR<br>(cm) | PSP            |                | CRP | Na<br>(mEq/l) | K<br>(mEq/l) | Cl<br>(mEq/l) |  |
|----------|------------------|------------------|------------------|---------------|-----------------|---------------|----------------|---------------|-------------|----------------|----------------|-----|---------------|--------------|---------------|--|
|          | T-Bil<br>(mg/dl) | D-Bil<br>(mg/dl) | I-Bil<br>(mg/dl) |               |                 |               |                |               |             | 15 min.<br>(%) | 60 min.<br>(%) |     |               |              |               |  |
| 27       | B                | 0.8              |                  | 358           |                 |               | 16.4           | 0.8           |             |                |                |     |               |              |               |  |
|          | A                | 0.5              |                  | 361           |                 |               | 11.2           | 0.7           |             |                |                |     |               |              |               |  |
| 28       | B                | 0.2              |                  | 285           |                 |               | 14.1           | 0.5           |             |                |                |     |               |              |               |  |
|          | A                | 0.2              |                  | 305           |                 |               | 13.8           | 0.4           |             |                |                |     |               |              |               |  |
| 29       | B                |                  |                  | 347           |                 |               | 25.9           | 0.8           |             |                |                |     | 146.0         | 4.4          | 106.0         |  |
|          | A                |                  |                  | 371           |                 |               | 23.2           | 0.5           |             |                |                |     | 146.0         | 4.4          | 106.0         |  |
| 30       | B                | 0.3              |                  | 367           |                 |               | 29.2           | 1.2           |             |                |                |     |               |              |               |  |
|          | A                | 0.4              |                  | 414           |                 |               | 27.1           | 1.1           |             |                |                |     |               |              |               |  |
| 34       | B                | 0.2              | 0.1              |               | 72.0            |               | 17.5           | 1.1           | 8.1         |                |                | -   | 141.0         | 4.6          | 108.0         |  |
|          | A                | 0.2              | 0.0              |               | 56.0            |               | 17.2           | 1.3           | 10.1        |                |                | -   | 140.0         | 4.5          | 104.0         |  |
| 35       | B                | 1.1              | 0.4              | 195           | 12.0            | 85.0          | 24.3           | 1.1           | 2.2         |                |                | -   | 143.0         | 4.3          | 106.0         |  |
|          | A                | 0.9              | 0.3              |               |                 |               | 20.5           | 1.0           | 0.5         |                |                |     | 142.0         | 4.3          | 103.0         |  |
| 36       | B                | 0.7              | 0.2              | 323           |                 |               | 19.6           | 0.8           | 1.8         |                |                |     | 140.0         | 4.0          | 106.0         |  |
|          | A                | 0.3              | 0.1              |               |                 |               | 15.2           | 0.9           |             |                |                |     | 141.0         | 4.2          | 106.0         |  |
| 39       | B                | 0.2              | 0.1              | 326           | 66.0            | 277.0         | 13.9           | 0.8           | 9.0         |                |                | +   | 142.0         | 3.7          | 106.0         |  |
|          | A                | 0.2              | 0.0              |               |                 |               | 11.8           | 0.9           | 3.5         |                |                | -   | 139.0         | 3.2          | 104.0         |  |
| 44       | B                |                  |                  | 318           |                 |               | 14.1           | 1.0           |             |                |                |     | 144.0         | 4.1          | 116.0         |  |
|          | A                |                  |                  | 338           |                 |               | 13.6           | 0.9           |             |                |                |     | 143.0         | 3.9          | 108.0         |  |
| 47       | B                | 0.2              |                  | 325           |                 |               | 12.0           | 0.8           |             |                |                |     |               |              |               |  |
|          | A                | 0.4              |                  | 385           |                 |               | 11.0           | 0.6           |             |                |                |     |               |              |               |  |
| 49       | B                |                  |                  |               |                 |               |                |               |             |                |                |     |               |              |               |  |
|          | A                |                  |                  |               |                 |               | 14.4           |               |             |                |                |     | 130.0         | 5.0          |               |  |
| 55       | B                | 0.4              | 0.1              | 285           | 10.0            |               | 11.1           | 1.0           |             |                |                |     | 144.0         | 4.3          | 103.0         |  |
|          | A                |                  |                  | 306           |                 |               | 10.0           | 0.9           |             |                |                |     | 143.0         | 4.4          | 102.0         |  |

B : Before the administration

A : After the administration

## 文 献

- 1) 第35回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウムII. CS-807, 盛岡, 1987
- 2) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について *Chemotherapy* 29: 76-79, 1981
- 3) UTI研究会(代表 大越正秋): UTI(尿路感染症)薬効評価基準(第3版)
- 4) 百瀬俊郎, 他12名: 急性腎盂腎炎に対する Cefradine の臨床効果, Cephalexin との二重盲検比較試験. *西日本泌* 38(5): 771-789, 1976
- 5) 五島遼智子, 中沢昭三, 清水喜八郎, 真下啓明, 藤井良知, 大越正秋, 西村洋司, 高安久雄: Cefatrizine 研究会報告. *Chemotherapy* 24(6): 1455-1457, 1976
- 6) 川島尚志, 小島道夫, 後藤俊弘, 大井好忠, 岡元健一郎, 陣内謙一, 前山泰典: 尿路感染症にたいする Cefaclor の基礎的・臨床的検討. *Chemotherapy* 27(S-7): 635-644, 1979
- 7) 小島道夫, 大井好忠, 川島尚志, 後藤俊弘, 岡元健一郎, 坂本日朗, 阿世知節夫, 長沼弘三郎: 尿路感染症における Cefroxadine の基礎的・臨床的検討. *Chemotherapy* 28(S-3): 454-467, 1980
- 8) 川島尚志, 大井好忠, 小島道夫, 後藤俊弘, 岡元健一郎, 陣内謙一, 前山泰典: 尿路感染症における Cefadroxil の基礎的・臨床的検討. *Chemotherapy* 28(S-2): 389-399, 1980
- 9) 島田剛, 川原元司, 川島尚志, 後藤俊弘, 下稲葉耕生, 坂本日朗, 大井好忠, 阿世知節夫, 加治木邦彦, 永田進一, 築瀬一郎: 尿路感染症における Cefixime の基礎的・臨床的検討. *Chemotherapy* 33(S-6): 763-778, 1985
- 10) 後藤俊弘, 島田剛, 川島尚志, 坂本日朗, 大井好忠, 他9名: 尿路感染症に対する T-2588の基礎的・臨床的検討. *Chemotherapy* 34(S-2): 831-843, 1986
- 11) 後藤俊弘, 他14名: 泌尿器感染症に対する Cefuroxime axetil の基礎的・臨床的検討. *Chemotherapy* 34(S-5): 844-855, 1986
- 12) 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. FK027, 神奈川, 1984
- 13) 第33回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム. T-2588, 東京, 1985
- 14) 副島林造:  $\beta$ -ラクタム系抗生物質の副作用.
- 15) (清水喜八郎, 嶋田甚五郎編)  $\beta$ -ラクタム系抗生物質の化学療法. 119-135, *メディカル・ジャーナル* 社, 東京1982

## CS-807 IN URINARY TRACT INFECTION

TOSHIHIRO GOTO, MOTOSHI KAWAHARA, TSUYOSHI SHIMADA, KOUICHI OTOSHI,

NICHIRO SAKAMOTO and YOSHITADA OHI

Department of Urology (Director: Prof. Y. OHI), Faculty of Medicine, Kagoshima University, Kagoshima

SHINICHI NAGATA and MASATAKA MASUDA

Division of Urology, Saga prefectural Hospital, Saga

AKINORI HANAFUSA and SABURO TAKE

Division of Urology, Miyakonojo National Hospital, Miyakonojo

KAZUYA KAWAHARA

Division of Urology, Ibusuki National Hospital, Ibusuki

KOUJI IKEDA and SHINICHI MAKINOSE

Division of Urology, Kagoshima Prefectural Hospital, Kagoshima

TAKASHII KAWABATA

Division of Urology, Kimotsuki Medical Association Hospital, Kagoshima

We studied CS-807, a new oral cephem antibiotic, experimentally and clinically in urinary tract infection (UTI).

Antibacterial activity of R-3746 against Gram-negative bacteria isolated from patients with UTI were 3 to 6-times more potent than cephalexin and cefaclor.

A cross-over study in which 100 mg and 200 mg CS-807 were administered to five healthy volunteers showed:  $C_{max}$  1.64 and 3.41  $\mu\text{g/ml}$ ,  $T_{max}$  3.0 and 3.4 h,  $t_{1/2}$  2.35 and 2.24 h and AUC 8.00 and 17.09  $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ , respectively. Urinary recovery rate (0-8 h) was 40.78% and 41.86%.

CS-807 was administered at 100-400 mg per day for 5-9 days to 9 patients with acute uncomplicated UTI, 1 with gonococcal urethritis and 45 with chronic complicated UTI. Clinical efficacy rates were evaluated by the attending doctor as 77.8% in acute uncomplicated UTI and 100% in gonococcal urethritis. In 38 cases of chronic complicated UTI, the overall clinical efficacy rate according to the Japanese UTI Committee's criteria was: excellent in 18, moderate in 12 and poor in 8 cases.

As to side-effects, epigastric discomfort and soft stool were each noticed in one case and transient elevation of S-GOT, S-GPT, and slight elevation of BUN were observed in one case each.