

Josamycin の基礎的臨床的研究

真下啓明・加藤康道・齊藤 玲・富沢磨須美
桜庭喬匠・松本義孝・松井克彦・千葉 享

北海道大学第二内科
中山 一 朗
札幌鉄道病院内科
小 島 愛 司
栗沢町立病院内科

Streptomyces narbonensis の一新変種 *Streptomyces narbonensis* var. *josamyceticus* より生産される Macrolide 系に属する新抗生物質 Josamycin (JM) について基礎的臨床的研究を行なつたので報告する。

実験方法および実験結果

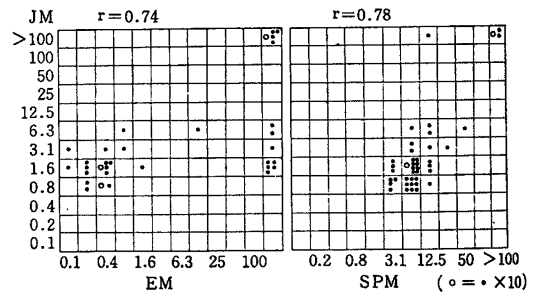
1. 病巣分離の黄色ブドウ球菌に対する抗菌力

病巣より分離した黄色ブドウ球菌 60 株について平板希釈法で MIC を調べた。使用培地は HIA 培地 (pH 7.2) を用い、Tryptosoy broth 24 時間培養菌液 1 白金耳を画線塗抹し、37°C 24 時間培養後、肉眼的集落発生の有無で判定した。JM の濃度系列は 100 mcg/ml から 2 倍希釈で 0.1 mcg/ml までとした。他の抗生物質として EM, SPM, LCM, PC-G, TC および KM の 6 剤の MIC も測定して対比した。また EM および SPM とは交叉耐性の有無を検討した。

結果は Tab. 1. に示した。JM は 1.6 mcg/ml に peak があり 24 株で 40%，次いで 0.8 mcg/ml が 14 株、3.1 mcg/ml と 6.3 mcg/ml がそれぞれ 4 株であった。しかし >100 mcg/ml の高度耐性株が 14 株認められた。EM は peak が 0.4 mcg/ml で 26 株 43.3% で、感

受性のものは JM より 2 段階ほど良い。>100 mcg/ml の耐性株が 23 株あつた。SPM は JM より 2 段階ほど悪く、LCM は JM とほぼ似た MIC を示した。PC-G, TC は耐性株が多く、KM は高度耐性株は少ないが比較的広い分布を示した。Fig. 1. は JM と EM, JM と SPM の相関図表である。r は 0.74 と 0.78 で共に有意な相関関係があり、交叉耐性のあることが認められた。しかし JM と EM の間で、EM に高度耐性の株で JM に 1.6~6.3 mcg/ml の MIC を示したものが 8 株あつた。

Fig. 1 Correllogram



Tab. 1. Susceptibility of *Staph. aureus* to Several Antibiotics (Plate Dilution Method)

Antibiotics	No. of Strains	MIC (mcg/ml)												
		0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.1	6.3	12.5	25	50	100	>100	
JM	60				14	24	4	4						14
EM	"	2	5	26	2	1			1					23
SPM	"						7	30	8	1	1			13
LCM	"					28	18	2						12
PC-G	"	3		1	1	1		2	1	1	7	7		26
TC	"			7	7	8	3				2	12		21
KM	"		1	2	2	5	13	19	12	4				2

Tab. 2 Half-life (T/2), Distribution Volume (DV), Clearances (C) and Rates of Removal (K) of Josamycin and Erythromycin in Dogs

		T/2 (hour)	DV	Clearance from (ml/min)			Rate of Removal from		
				Serum	Urine	Bile	Serum	Urine	Bile
JM	Dog C	1.05	35.6	397.2	106.7	10.8	0.67	0.18	0.018
	Dog D	1.2	18.0	174.0	16.9	6.3	0.58	0.05	0.021
	mean	1.13	26.8	285.6	61.5	8.6	0.63	0.12	0.02
EM	mean	1.18	66.1	682.2	36.7	12.2	0.6	0.04	0.01

2. イヌの血中、胆汁中濃度と尿中排泄および血中半減時間、各クリアランス値と各減少率

イヌを用い Thiopental Na 麻酔のもとに開腹し、胆のうを結紮して総胆管にポリエチレン管を挿入して胆汁を、またカテーテルにより尿を採取出来るようにした。JM を 100 mg/kg 胃内投与および JM アスパラギン酸塩 20 mg/kg 静注後、経時的に股静脈血、尿および胆汁を採取し、溶連菌 S-8 株を用いた重層法でそれぞれの濃度を測定した。なお以下の各実験の濃度測定も本法を用いて行なった。測定時血清はそのまま、尿および胆汁は 10 倍に稀釈した。この方法による測定限界は 0.1~0.12 mcg/ml であった。

JM 100 mg/kg 胃内投与の例は Fig. 2. に示した。血中濃度は 8 時間までで Dog A, B 共に 1.2 mcg/ml 以下で高濃度にはならなかった。胆汁中濃度は Dog A で 1 時間 6.0 mcg/ml, 2 時間 55.0 mcg/ml, 3 時間 210 mcg/ml と急上昇し、最高 500 mcg/ml を示した。Dog B は 1 時間 8.0 mcg/ml で最高は 80 mcg/ml であった。いずれも血中濃度に比べて非常に高く時間の経過と共に 100 倍以上 1,000 倍近くも示した時もあった。尿中濃度は Dog A 最高 7.6 mcg/ml, Dog B で 6.0 mcg/ml と低かった。胆汁中排泄および尿中排泄は投与量に比べて極めて微量であった。

JM アスパラギン酸塩 20 mg/kg 静注例は Fig. 3. に示した。血中濃度は Dog C で 30 分 7.1 mcg/ml で以下漸減し、5 時間で 0.55 mcg/ml, Dog D で 30 分 5.9 mcg/ml で 5 時間 0.63 mcg/ml であった。胆汁中濃度は Dog C で最高は 2 時間で 370 mcg/ml, Dog D で最高は 1 時間で 290 mcg/ml であった。血中濃度に比べ 20~200 倍であった。尿中濃度は Dog C で 110~210 mcg/ml, Dog D で 71~270 mcg/ml であった。胆汁中排泄率は 5 時間で 2 頭平均 1.84%, 尿中排泄率は 5 時間で 2 頭平均 10.4% であった。

Dog C, D の実験結果より血中半減時間 (T/2), 分布容積 (DV), 各クリアランス値 (血清, 尿, 胆汁) と各

Fig. 2 Blood and Bile Concentration of Josamycin Oral Administration in Dogs

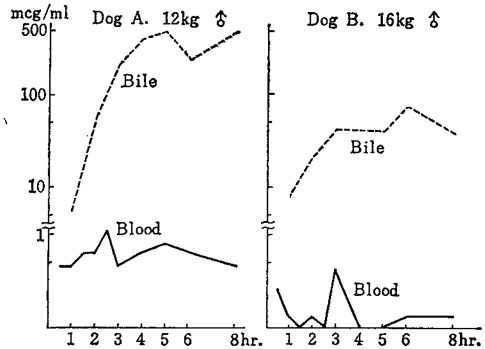
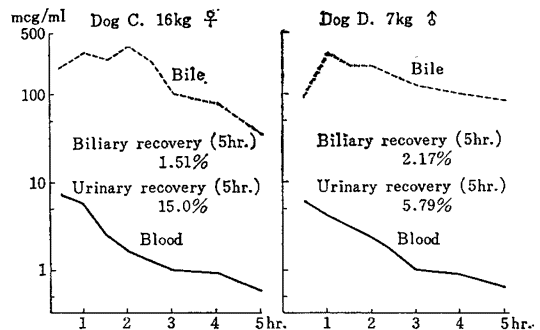


Fig. 3 Blood and Bile Concentration of Josamycin intravenously in Dogs



減少率(血清, 尿, 胆汁)を算出した。^{1), 2)} EM の測定値²⁾ と対比し Tab. 2. に示した。T/2 は平均 1.13 時間で EM の 1.18 時間とほぼ同じ値であった。DV は 26.8 で EM の 1/2 以下である。腎クリアランスは 61.5 ml/min で EM より大きく、腎からの減少率は EM の 3 倍であった。胆汁へのクリアランスは 8.6 ml/min で EM より小さいが減少率はあまり差はなかった。

3. ラットの臓器内濃度

Wistar 系雌ラットに JM 100 mg/kg 経口投与後 1, 3, 5 時間に断頭致死させ、血漿, 肝, 腎, 肺, 脾, 小

腸（内容物を含む）の濃度を測定した。血漿はそのまま、他の臓器はエマルジョンを BSS で 5 倍希釈し遠沈上清を用いた。各時点 3 匹ずつでその平均値を求めた。

結果は Tab. 3. に示した。血漿は 1 時間が最高で、0.43 mcg/ml、肝はいずれの時点も測定限界値の 0.5 mcg/ml 以下であった。肝は 5 倍希釈なので血漿といずれが濃度が高いか不明である。腎は 1 時間が最高で 1.35 mcg/ml であった。肺、脾はいずれも高く、4.27 および 4.13 mcg/ml の最高濃度を示した。血漿に比べて腎は 4 倍、肺、脾は約 20 倍であった。濃度の順位は肺 > 脾 > 腎 > 血漿 ÷ 肝である。

Tab. 3. Tissue Distribution of Josamycin in Rats (100 mg/kg P. O.)

	1	3	5 hrs.
Plasma	0.43	0.22	0.19 mcg/ml
Liver	—	—	— mcg/g
Kidney	1.35	0.97	0.85
Lung	1.87	4.27	4.07
Spleen	2.5	4.12	2.87
Intestine	77.0	13.3	14.3

(mean of 3 rats)

4. ラット組織による不活性化

Wistar 系雌ラットを断頭致死させ、肝、腎、肺、脾、小腸を剔出しエマルジョンとして BSS を加え遠沈上清を用いて最終的に組織量の 4 倍希釈液中に 100 mcg/ml の JM が含まれるように処理した。Control は BSS を用いた。各液を 37°C に incubate し、0, 1, 2, 3 時間後に沸騰水中にて酵素活性を止めて、それぞれの濃度を測定し、時間の Control を 100% として算出した。

結果は Tab. 4. に示した。BSS 中では 37°C 3 時間で不活性化は全くない。肝は 0 時間で 34% になり、3 時間で 11% しか活性型が残っていない。腎、肺、脾でも 0 時間で不活性化される部分があるが 3 時間までは不活性化の進行はなかつた。

Tab. 4. Inactivation of Josamycin in Rat Tissues (%)

	0	1	2	3 hr.
Control	100	100	100	100
Liver	34	20	11	11
Kidney	45	45	45	45
Lung	45	60	53	53
Spleen	78			78
Intestine	78	53	45	60

(% of active form)

5. ヒトの血中濃度および尿中排泄

肝障害および腎障害のない臨床例に 400, 600, 800 mg をそれぞれ 1 回投与し、 $\frac{1}{2}$, 1, 2, 4, 6 時間に採血し、血中濃度を測定し、また 6 時間までの尿中排泄率をみた。

Tab. 5. Blood Concentration and Urinary Recovery of Josamycin in Adult 400, 600 and 800 mg Oral Administration

	Blood Concentration (mcg/ml)					Urinary Recovery (%) 0~6hr	
	$\frac{1}{2}$	1	2	4	6hr		
400mg	a	—	—	0.61	—	—	0.35
	b	—	—	0.45	0.21	0.15	0.9
600mg	c	—	0.8	0.42	—	—	0
	d	2.3	1.5	1.2	0.56	0.3	2.2
	e	—	0.4	0.42	—	—	0.7
	f	2.5	1.05	0.6	—	—	4.6
800mg	g	3.8	1.6	1.3	0.43	0.3	2.5

(— : <0.1 mcg/ml)

結果は Tab. 5. に示した。400 mg 投与の 2 例では 2 時間が最高で平均 0.53 mcg/ml であった。しかし共に 1 時間まで測定不能であり、1 例は 2 時間のみ測定可能であった。600 mg 投与の 4 例では 1 時間平均 0.94 mcg/ml で 2 時間平均 0.66 mcg/ml であった。 $\frac{1}{2}$ 時間では 2 例が最高値であったが 2 例は測定不能であり個人差が大きいようである。6 時間まで測定出来たのは 1 例であった。800 mg 投与は 1 例のみであるが $\frac{1}{2}$ 時間が最高で 3.8 mcg/ml で 6 時間まで測定可能であった。投与量を増すと血中濃度は高くなるがあまり著明ではなかつた。6 時間までの尿中排泄率は 400 mg で平均 0.63%, 600 mg で 1.9%, 800 mg で 2.5% であった。600 mg の 1 例で尿中で測定不能であった。

6. JM の体内動態に関する一実験

経口的に投与された JM が吸収された後、如何なる経過をとるかを検討する目的で以下の実験を行なつた。

イヌを用い、2 の実験と同様の処置を加えて、さらに右頸静脈より心カテーテルを挿入し肝静脈部位に固定し肝静脈血を採取出来るようにした。JM 200 mg/kg の大量を胃内投与し経時的に門脈、肝静脈、大腿静脈より採血し、胆汁、尿を採取し、それぞれの濃度を測定した。

結果は Tab. 6. に示した。門脈血は 30 分で 0.98 mcg/ml で時間とともに濃度が高まつた。胆汁では門脈血に遅れるが高濃度の排泄が認められた。肝静脈血では胆汁中濃度が peak に達した時点で始めて測定可能であった。同時に尿中でも測定できた。大腿静脈血では常に測定限界値以下であった。

なお本実験の胆汁を酢酸エチル抽出し、濃縮したものを Alumina B-10 (和光純薬製) の厚さ 0.3 mm のクロマトプレートに spot し、n-酢酸ブチル メチルエチルケトン: 水=80:18:2 の展開溶媒で展開し; 10%

Tab. 6. Bood, Bile and Urine Concentration of Josamycin in the Dog

	Blood			Bile	Urine
	V. por-tae	V. hepa-tica	V. femo-ralis		
before	—	—	—	—	—
30min	0.98	—	—	—	—
60	1.3	—	—	120	—
90	2.5	—	—	250	—
120	4.1	—	—	420	—
150	4.3	—	—	430	—
180	4.3	0.9	—	490	15
210	5.0	0.9	—	420	—
240	8.0	1.3	—	420	56

H₂SO₄ 溶液で発色してみると, JM は極めて少量しかなく JM の代謝物と考えられる3つの分画が濃く発色した。

7. 臨床成績

気管支肺炎 14 例, 急性肺炎 4 例, 急性扁桃腺炎 6 例, その他の呼吸器感染症 5 例, 急性膀胱炎 1 例, 慢性胆のう炎 1 例の計 31 例について臨床効果を検討した。年齢は 7~67 才で小児が 2 例含まれている。性別は男 18 例, 女 13 例, 投与量は 1 日量 1.2 g を原則とし, 期間は 3~30 日間である。個々の症例については Tab. 7. に示した。臨床効果の判定には呼吸器感染症が多いので血沈, CRP, 白血球数, 体温, 喀痰, 咳嗽, 胸部レ線所見等に主眼をおいて検討した。著効, 有効, やや有効, 無効の 4 段階に分け, 著効 15 例, 有効 9 例, やや有効 5 例, 無効 2 例で著効, 有効を含めての有効率は 77.4% であつた。無効例は G(-) rod. による気管支肺炎と慢性気管支炎の増悪例の 2 例であつた。副作用は食欲不振 2 例, 腹痛 1 例でいずれも投与中止するほどでなかつた。投与前後で肝機能検査を行なつた 10 例では肝機能低下を示したものはなかつた。

Tab. 7. 臨床成績

症例	年令 性重 (kg)	診断	細菌学的所見	投与量 (g)および 期間 (日)	臨床検査所見							効 果	副作用	
					血沈 (mm/時)	CRP (mm)	白血 球数	体温 (°C)	喀痰	咳嗽	胸部レ線			
1 H.M.	51 ♀	気管支肺炎		1.2×12	62 ↓ 25						++ ↓ -		+	—
2 N.M.	25 ♂ 45	"	<i>Pneumoc.</i> EM++ OM++ <i>Neisseria</i>	1.2×10		2 ↓ 0	8,900 ↓ 7,300	38.2 ↓ 36.2		+	++ ↓ -	陰影消失	++	—
3 T.S.	31 ♀ 49	"	G(+) <i>Diploc.</i> EM+	1.8×16	40 ↓ 9		15,200 ↓ 9,800				++ ↓ -	陰影消失	++	食欲不振
4 Y.K.	37 ♂	"		1.2×3						++ ↓ +	++ ↓ +		±	—
5 T.N.	26 ♀ 48	"	G(+) <i>Microc.</i> EM++ OM++ <i>Neisseria</i>	1.2×7	92 ↓ 30	4 ↓ 0		39.8 ↓ 36.2			++ ↓ +	陰影消失	++	—
6 F.S.	53 ♀ 54	" (+肺結核)	G(-) rod, EM-	1.2×16			15,000 ↓ 11,000			++ ↓ +	++ ↓ +	陰影不変	-	—
7 E.S.	19 ♂ 49	"	<i>Staphylo.</i> EM++, OM++	1.2×7	18 ↓	2 ↓	7,500 ↓				++ ↓ +	陰影縮少	±	—
8 H.W.	19 ♀ 54	"	<i>α-Strepto.</i> EM++, OM++ <i>Neisseria</i>	1.2×14	57 ↓ 9		5,600 ↓ 5,200	38.5 ↓ 36.2		++ ↓ -	++ ↓ +	陰影消失	++	—
9 S.H.	34 ♂ 64	"	<i>Micrococcus</i> EM++ OM++ <i>α-Strepto., Neisseria</i>	1.2×7	18 ↓ 8	1 ↓ 0	7,200 ↓ 6,000	38.0 ↓ 36.5		++ ↓ -	++ ↓ +	陰影縮少	+	—
10 I.N.	24 ♂ 52	"	<i>Pneumoc.</i> <i>Neisseria</i>	1.2×7	68 ↓ 8	2 ↓ 0	8,900 ↓ 5,200	38.2 ↓ 36.5		++ ↓ -	++ ↓ +	陰影消失	++	—
11 A.M.	21 ♂ 60	"		1.2×15	2 ↓			38.3 ↓ 36.5			++ ↓ -	陰影消失	+	—

(Tab. 7 つづき)

症 例	年 体 性 重 令 (kg)	診 断	細菌学的所見	投 与 量 (g) およ び 期 間 (日)	臨 床 検 査 所 見						効 果	副 作 用		
					血 沈 (mm/時)	CRP (mm)	白 血 球 数	体 温 (°C)	喀 痰	咳 嗽			胸 部 レ 線	
12 M.T.	39 ♂ 65	"	<i>Staph. aur.</i> EM++	1.8 × 8	15 ↓ 2		10,400 ↓ 7,100	37.5 ↓ 36.5	+	+	+	陰影消失	+	-
13 H.T.	32 ♂	"	<i>β-Strepto.</i> EM+, OM++	1.0 × 10	30 ↓ 8		9,800 ↓ 6,000	40.0 ↓ 37.0	+	+	+	陰影消失	+	-
14 R.H.	35 ♀	"	<i>Pneumoc.</i> EM++, OM+ <i>Neisseria</i>	1.0 × 7	54 ↓ 21		12,000 ↓ 5,600	39.0 ↓ 36.5	+	+	+	陰影消失	+	食欲不振
15 K.O.	35 ♂ 55	急性肺炎 (+心不全)	<i>Pneumoc.</i> EM++, OM++	1.2 × 30	110 ↓ 18	2 ↓ 2	19,900 ↓ 10,600	38.2 ↓ 36.8	+	+	+	陰影不変	±	-
16 J.I.	65 ♂ 45	"	<i>α-Strepto.</i> <i>Neisseria</i>	1.0 × 10	123 ↓ 8	2 ↓	15,800 ↓ 5,200	38.0 ↓ 36.5	+	+	+	陰影消失	+	-
17 K.T.	59 ♂ 56	"	<i>Pneumoc.</i>	0.8 × 13	68 ↓ 25		14,200 ↓ 6,900	39.2 ↓ 36.5				陰影消失	+	-
18 E.M.	10 ♂ 27	"	<i>Staph. aur.</i>	0.6 × 16	47 ↓ 15		14,200 ↓ 5,000	40.0 ↓ 36.8				陰影消失	+	-
19 Y.Y.	62 ♂	肺化膿症	<i>Staphyloc.</i> EM+, OM++	1.0 × 10	100 ↓ 60		15,000 ↓ 5,200	40.0 ↓ 37.0	+	+	+	陰影縮小	±	-
20 M.N.	7 ♀ 22	急性気管 支炎		0.6 × 6	60 ↓ 25		37.0 ↓ 36.0			+	+		+	-
21 C.O.	67 ♀ 53	慢性気管 支炎 (+肺結核)	<i>Pneumoc.</i> EM++, OM+ <i>β-Strepto.</i>	1.0 × 8	36 ↓		8,900 ↓ 36.5	39.0 ↓ 36.5	+	+	+		+	腹痛
22 K.O.	31 ♂ 49	慢性気管 支炎 (+気管 支喘息)	<i>α-Strepto.</i> EM++, OM++	1.2 × 18	19 ↓ 9	0 ↓	7,700 ↓ 6,200	37.5 ↓ 37.5	+	+	+		-	-
23 A.C.	8 ♀ 24	急性上気 道炎		0.6 × 10					+	+	+		+	-
24 T.I.	14 ♂	急性扁桃 腺炎	<i>β-Strepto.</i> EM++, OM++ <i>Staph. epid.</i>	0.8 × 8	60 ↓ 15		12,000 ↓ 8,000	39.0 ↓ 37.0					+	-
25 S.S.	34 ♀	"	<i>β-Strepto.</i> EM++, OM++	1.0 × 4	25 ↓ 7		10,000 ↓ 6,500	39.0 ↓ 37.0					+	-
26 T.W.	30 ♀	"		1.2 × 5			37.2 ↓ 36.0						+	-
27 K.U.	58 ♀	"		1.2 × 3			38.0 ↓ 36.0						+	-
28 I.N.	59 ♂ 59	"	<i>Staphylo.</i>	1.2 × 6	18 ↓		10,000 ↓ 36.5	39.2 ↓ 36.5					+	-
29 T.M.	21 ♂	"		1.2 × 5	5 ↓					+	+		+	-
30 T.A.	37 ♂ 48	急性膀胱 炎	<i>Staphylo.</i> EM++ 2 × 10 ⁸ → 7 × 10 ²	1.2 × 7			37.2 ↓ 36.0						+	-
31 M.S.	45 ♀ 62	慢性胆の う炎	<i>Micrococci</i> EM++, OM++ 1.4 × 10 ⁸ → 1.7 × 10 ⁵	1.2 × 8	74 ↓ 45		11,500 ↓ 11,600	39.8 ↓ 37.2				胆のう: 収縮不良	±	-

考 按 お よ び 結 語

1. JM は Macrolide 系に属する抗生物質であるので黄色ブ菌に対する抗菌力は同じ Macrolide 系の EM,

SPM と対比し検討した。MIC の低い感受性菌では EM > JM > SPM の順であった。EM, SPM とともに交叉耐性があると考えられる。しかし EM に高度耐性のもの

の中に JM に感受性の菌があつた。

2. イヌの実験で JM は胆汁中に高濃度に排泄された。経口投与では血中濃度はあまり上昇せず、尿中への排泄も少量であつた。静注では血中濃度は高く、また尿中排泄も多かつた。血中半減時間は 1.13 時間、腎クリアランス 61.5 ml/min、胆汁へのクリアランス 0.12 ml/min で EM に似た体内動態を示した。

3. 臓器内濃度はラットを用いて検討した。肺、脾に高濃度に移行することが特長であつた。ついで腎、血漿の順で肝では血漿とほぼ同じと考えられた。肺濃度が高いことは呼吸器感染症に有効な可能性をもつ薬剤と考えられる。

4. ラット組織による不活性化では、JM は肝により 0 時間で 60% 以上が不活性化され、さらに不活性化が進行した。肝で JM は相当変化を受けるものと考えられる。

5. ヒトで JM 経口投与後の血中濃度および尿中排泄をみたが、血中濃度はあまり高くなり、尿中排泄も極めて少なかつた。投与量を増量すると血中濃度、尿中排泄ともに増加するが著明ではなかつた。

6. JM の体内動態をみると吸収後、肝で trap され

そこで相当量が代謝され胆汁に代謝産物が多量に排泄されるようである。一部が血中に移行するが、それも肺に取り込まれるものが多く血中濃度が高くないものと考えられる。血中への移行が少ないので必然的に尿中への排泄も少ないのであろう。尿中濃度を高めるためには静注等の手段をとらざるを得ないと考える。

7. 主として呼吸器感染症を含む 31 例について臨床効果をみた。有効率 77.4% であつた。副作用として食欲不振 2 例、腹痛 1 例であつた。

JM について基礎的臨床的研究を行ない、以上の 7 項目の結果を報告した。

本論文の要旨は第 16 回日本化学療法学会総会で発表した。

参 考 文 献

- 1) KUNIN, C. M. & M. FINLAND, Persistence of antibiotics in blood of patients with acute renal failure. III. Penicillin, streptomycin, erythromycin and kanamycin. J. Clin. Invest. 38 (9) : 1509-1519, 1959
- 2) 千秋肇：腎障害時における各種抗生物質の体内動態に関する研究 Chemotherapy 15 (5) : 593-601, 1967

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON JOSAMYCIN

KEIMEI MASHIMO, YASUMICHI KATO, AKIRA SAITO, MASUMI TOMISAWA
TAKANORI SAKURABA, YOSHITAKA MATSUMOTO, KATSUHIKO MATSUI,
AKIRA CHIBA, ICHIRO NAKAYAMA & AIJI KOJIMA

The Second Department of Internal Medicine, Hokkaido University, School of Medicine

The results of our studies on josamycin are summarized as follows :

- 1) The sensitivity was measured by the plate dilution method on 60 strains of *Staph. aureus*. Thirty eight strains showed MIC's of less than 1.6 mcg/ml and 14 showed those of higher than 100 mcg/ml. Josamycin was found to show cross resistance to erythromycin and spiramycin.
- 2) Blood levels, bile levels and urinary recoveries following an oral and intravenous administration were studied in dogs. The bile levels were very high. The results of these studies were calculated as follows: $t/2$ was 1.13 hr., Cs 285.6 ml/min., Cr 61.5 ml/min and Cb 0.12 ml/min.
- 3) Blood levels and urinary recoveries following an oral administration were studied in adults. Low blood levels and low urinary recovery rates were found.
- 4) In oral absorption and biliary excretion study in dog, it was shown by thin layer chromatographic analysis that the most of josamycin excreted in bile was in the degraded form.
- 5) Thirty one cases of infectious disease including 29 respiratory infections and others were treated with josamycin. Fifteen cases were cured excellently, 9 were good, 5 were fair and 2 were failed.

Three patients have shown the side effects of anorexia and abdominal pain.