

尿路感染症における T-1220 の基礎的・臨床的検討

大井好忠・川島尚志・後藤俊弘
角田和之・岡元健一郎・坂本日朗
鹿児島大学医学部泌尿器科学教室
(主任：岡元健一郎教授)

難治性感染症の治療は臨床各領域において大きな課題の1つである。難治性感染症の起炎菌としては緑膿菌を代表として、従来弱毒菌または無害菌と考えられていたグラム陰性桿菌が注目を浴びている。癌患者における手術的療法の適応拡大、制癌剤の開発と併用療法の改良など治療成績の向上によって抵抗性の減弱した宿主が増加したこともその一因と思われる。一方抗生物質が普遍化した現在では淘汰によりこれら細菌が交代菌として出現することになるのも生体における ecology の変化として当然と考えられる。必然的に交代菌は薬剤耐性となる。このように交代菌として出現する緑膿菌の病原性もかなり明白である。

緑膿菌が各種抗菌薬剤に耐性であるため、臨床医はひとしく本菌による感染症治療に苦慮してきた。しかし GM の出現を契機として、緑膿菌に抗菌スペクトルをもつアミノ配糖体系抗生物質の開発、CBPC、SBPC のような緑膿菌にも有効なペニシリン系抗生物質が使用されるにいたり、緑膿菌感染症に対する化学療法は比較的容易になったといっても過言ではない。しかし CBPC、SBPC の緑膿菌に対する感受性は決して良好とはいえず、その結果大量療法を余儀なくされることになり、一般医家に大量療法を金科玉条とさせる誤解されやすい化学療法のイメージを与える結果となっている。一方ペニシ

リン系抗生物質とアミノ配糖体系抗生物質の合理的併用が緑膿菌感染症に非常に効果的であることが判明してきたが、臨床的にその使用に関する定量的解析はなされていない。

T-1220 は新しく富山化学工業(株)総合研究所で開発されたペニシリン系薬剤である。緑膿菌をはじめとして腸内細菌科のグラム陰性桿菌に対して CBPC よりも優れた感受性をもつことが確認されている。今回、T-1220 の緑膿菌に対する最小発育阻止濃度、人における吸収・排泄について検討し、尿路感染症に使用したので、その成績について報告する。T-1220 の構造式を Fig. 1 に示す。

Fig. 2 MICs of T-1220 against *Pseudomonas aeruginosa* isolated from urinary tract infections

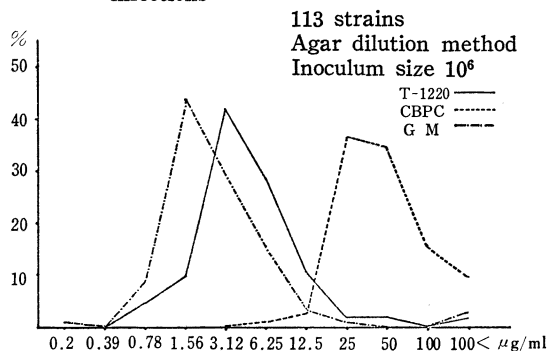


Fig. 3 Cumulative percentage of sensitivity of T-1220, CBPC and GM against 113 strains of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from UTI

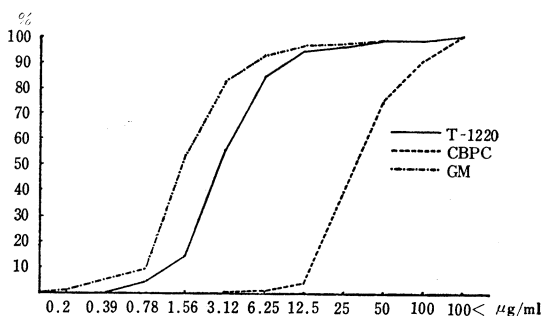


Fig. 1 Chemical structure of T-1220

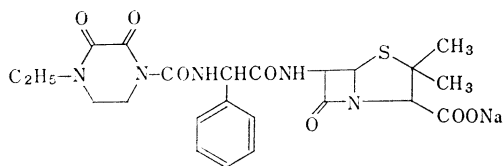


Table 1 MICs of T-1220, CBPC & GM against standard strains of *Pseudomonas aeruginosa*

	T-1220	CBPC	GM
NCTC 10490	0.2 µg/ml	0.39 µg/ml	1.56 µg/ml
IID 1210	3.12 µg/ml	>100 µg/ml	1.56 µg/ml
IID 1130	3.12 µg/ml	100 µg/ml	0.78 µg/ml

Fig. 4 Correllogram between MICs of T-1220 and Carbenicillin against *Pseudomonas aeruginosa* isolated from UTI

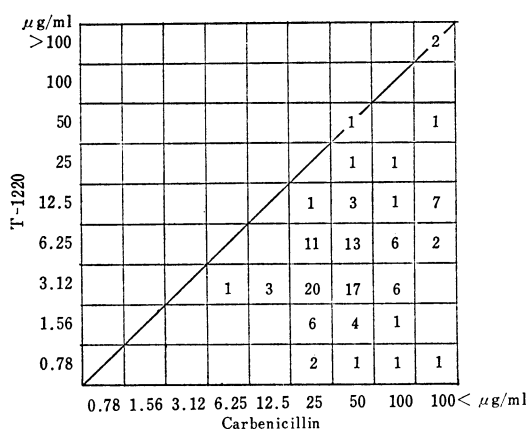


Fig. 5 Serum level of T-1220

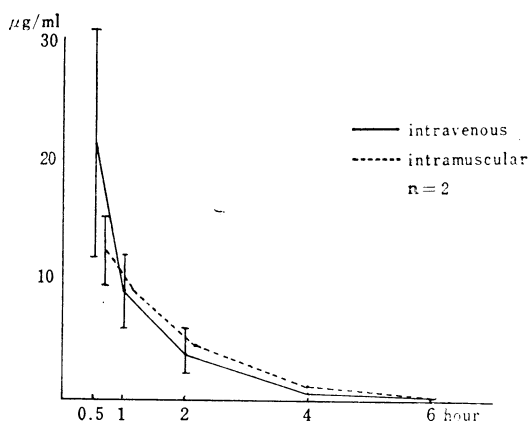
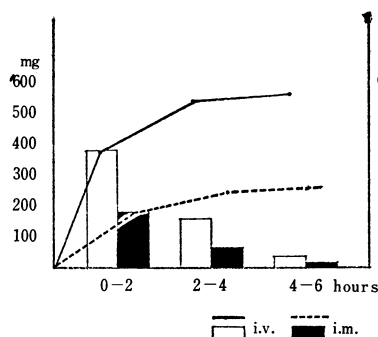


Table 2 Urinary excretion and concentration of T-1220

Case	Body weight (kg)	Dosage	Dose (mg/kg)	0—2 hr.	2—4 hr.	4—6 hr.	Total recovery
T. K.	71	i. v.	14.1	286 mg (1,100)	273 mg (1,300)	59.4 mg (270)	618.4 mg 61.8%
H. S.	53		18.9	462 mg (6,600)	28 mg (560)	8.5 mg (170)	498.5 mg 49.9%
M. S.	69	i. m.	14.5	170.5 mg (1,100)	104 mg (1,300)	24.3 mg (270)	298.8 mg 29.9%
T. T.	61		16.4	175 mg (700)	27.3 mg (130)	8.4 mg (70)	210.7 mg 21.1%

(µg/ml)

Fig. 6 Urinary excretion of T-1220



I. 緑膿菌に対する抗菌力

尿路感染症患者から分離し、教室に保存している初代培養の緑膿菌 113 株と *Pseudomonas aeruginosa* NCTC 10490 株, IID 1210 株, IID 1130 株に対する T-1220,

CBPC, GM の MIC を日本化学療法学会標準法に従い agar dilution method で測定した。接種菌量は 10^6 /ml とし培地は Heart Infusion Agar (栄研) pH 7.0 を用いた。

標準菌に対する 3 剤の MIC は Table 1 のとおりである。尿路感染症患者から分離した緑膿菌に対する感受性のピークは $3.12 \mu\text{g/ml}$ にあり、Fig. 2 のごとくかなり鋭い一峰性の感受性パターンを示し、GM の感受性に 1 段階劣るものの、極めて相似した感受性パターンであり、既存のペニシリン系抗生物質に類をみない極めて感受性の高い薬剤であることが判明した。緑膿菌に対する感受性の累積百分率でも Fig. 3 のごとく本剤の緑膿菌に対する MIC は 113 株中 107 株 (94.6%) が $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以下に分布し、 $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以下が 84%, $3.12 \mu\text{g/ml}$ 以下が 55.7% であり、ペニシリン系抗生物質としては驚くべき良好な感受性を持ち、累積分布も GM に極めて

Table 3 Efficacy of T-1220 1 g i. v. per day on acute cystitis

No.	Case	Sex	Age	Dosage	Before		Treatment day of disapp.			Response		Side effect
					Bacteria	WBC/F	of bact.	of WBC	of sympt.	Bact.	Clin.	
1	H. S.	F	24	1 g × 3	<i>Prot. v.</i> 10 ⁷	卅	3	3 <	3 <	++	+	—
2	K. I.	F	39	1 g × 3	<i>Prot. m.</i> 10 ⁵	20—30	2	3	2	++	++	—
3	M. M.	F	39	1 g × 4	<i>Enterob.</i> 10 ⁷	卅	3	3	3	++	++	Nausea
4	A. M.	F	21	1 g × 3	<i>E. coli</i> 10 ⁵	++	2	2	3	++	++	—
5	J. O.	F	49	1 g × 3	<i>E. coli</i> 10 ⁷	+	3	3	2	++	++	—
6	J. A.	F	29	1 g × 3	<i>Prot. m.</i> 10 ⁴	+	3		3	++	++	—
7	M. K.	F	40	1 g × 3	<i>Staph.</i> 10 ⁷	卅	3	4	4	++	+	—

てよく類似した。

本剤とCBPCの交叉耐性を検討したが、交叉耐性がみとめられた菌株は Fig. 4 に示すごとく、113 株中 3 株 (2.7%) のみであり、臨床的には両者の交叉耐性はまず問題にならないと考えられた。両薬剤ともに 100 µg/ml 以上の耐性株で交叉耐性を示したものは 2 株に過ぎなかった。本剤がCBPCよりも 2 段階以上感受性であった菌株は 113 株中 107 株 (94.6%) であった。

II. 吸 収・排 泄

本剤 1 g を健康成人 2 名に静注、2 名に筋注投与し、30 分、1、2、4、6 時間後の血中濃度、2、4、6 時間後の尿中濃度ならびに尿中排泄量を測定した。

測定法は thin layer cup method を用い、検定菌は *Pseudomonas aeruginosa* NCTC 10490 株、培地は Heart Infusion Agar (栄研) pH 7.0 を用いた。

本剤の純末を 1/15 M PBS pH 7.2 で溶解後 PBS で倍数希釈して尿中濃度測定用の標準曲線を得、ヒト血清で倍数希釈して血中濃度測定用の標準曲線を作製した。阻止円はノギスで 0.1 mm まで正確に測定した。

1) 血中濃度 (Fig. 5)

静注投与群：本剤 1 g を 5% ブドウ糖 20 ml に溶解し、2 名の健康成人にゆっくり静注後、30 分、1、2、4、6 時間目に採血し、ただちに遠沈し血清を分離し、血清中濃度として測定した。

血清中濃度のピークは静注後 30 分にあり、2 名平均 21.5 µg/ml (12, 31) であり、1 時間値 8.9 µg/ml (5.8, 12)、2 時間値 4 µg/ml と減衰し、6 時間後には 0.25 µg/ml となった。

筋注投与群：本剤 1 g をリドカイン溶解液に溶解し、健康成人 2 名の上腕外側に筋注した。採血ならびに操作は前述のごとく行なった。

血清中濃度のピークは 30 分後にあり平均 12.25 µg/ml (15, 9.5) であり、1 時間値 9.5 µg/ml、2 時間値 4.5 µg/ml、4 時間値 1.2 µg/ml、6 時間値 0.3 µg/ml と減衰した。

2) 尿中濃度ならびに尿中排泄 (Fig. 6)

静注投与群：本剤静注後 2、4、6 時間目に自然排尿させ尿量を ml まで可及的正確に測定した。

健康成人 2 名の平均で 2 時間までの排泄量は 374 mg、4 時間まで 524 mg、6 時間までの総排泄量 558.5 mg、回収率 55.9% であった。尿中濃度は 2 時間まで 1,100 µg/ml、6,600 µg/ml に達し、2～4 時間で 1,300 µg/ml、560 µg/ml、4～6 時間でも 270 µg/ml、170 µg/ml と十分な尿中濃度を維持した。

筋注投与群：尿中排泄量は 2 名平均で 2 時間まで 172.8 mg、4 時間まで 238.5 mg、6 時間までに 254.9 mg であり、6 時間までの尿中回収率は 25.5% であった。

III. 臨 床 成 績

急性単純性膀胱炎 7 例、急性腎盂腎炎 9 例、慢性複雑性膀胱炎 8 例の計 24 例を対象に本剤の効果を検討した。投与法は原則として急性単純性膀胱炎には 1 日 1 回 1 g を静注投与し、急性腎盂腎炎には 2 g を 1 日 2 回静注または点滴静注した。慢性複雑性膀胱炎には 1 g 宛 1 日 2 回静注または 4 g 宛 1 日 2 回点滴静注した。

1) 急性単純性膀胱炎 (Table 3)

尿中細菌、尿中白血球、臨床症状が 3 日以内にすべて改善したものを著効(++)、5 日までに改善したものを有効(+)とし、他は無効(—)とした。

起炎菌は *E. coli*, *Proteus mirabilis* 各 2 株、*Enterobacter*, *Proteus vulgaris*, *Staphylococcus* 各 1 株であるが、すべて 3 日以内に除菌された。細菌学的効果と臨床的効果を前記

Table 4 Efficacy of T-1220 on acute pyelonephritis

No.	Case	Sex	Age	Dosage 2 g × 2	Before			After			Response		Side effect	Re- marks
					WBC/F	Bacteria	Sympt.	WBC/F	Bacteria	Sympt.	Bact.	Clin		
1	K. S.	M	53	7 d d. i.	10—15	<i>Kleb.</i> 10 ⁷	39.6°++	5—6	—	37.5°±	++	+	—	Uret. cal.
2	C. M.	F	42	5 d d. i.	5—6	<i>St. ep.</i> 10 ⁸	37.0°++	0—1	—	— —	++	++	—	Uret. cal.
3	K. M.	F	49	6 d d. i.	++	0	39.8°++	0—1	—	— ±		++	—	
4	S. K.	F	36	5 d d. i.	++	<i>E. coli</i> 10 ⁸	39.0°++	2—3	—	— —	++	++	—	
5	M. F.	F	20	5 d i. v.	2—3	<i>E. coli</i> 10 ³ <i>Kleb.</i> 10 ⁶	39.0°+	1—2	—	— —	++	++	—	Mov. kid.
6	T. S.	M	75	5 d i. v.	++	<i>Prot. v.</i> 10 ⁶	39.6°++	++	<i>Rettg.</i> 10 ⁵	37.0°±	—	+	—	NB, BPH
7	G. O.	M	36	6 d d. i.	++	<i>Ps. a.</i> 10 ⁴ <i>Alcali.</i> 10 ⁵	38.8°±	+	<i>Ps. a.</i> 10 ⁴	— ±	—	+	—	NB
8	K. Y.	M	59	6 d d. i.	++	<i>Prot. v.</i> 10 ⁷	38.6°++	+	<i>Prot. v.</i> 10 ⁵	— ±	—	+	—	Renal cal.
9	M. M.	F	23	5 d d. i.	++	<i>E. coli</i> 10 ⁷	39.4°++	2—3	—	— —	++	++	—	

Table 5 Efficacy of T-1220 on chronic complicated cystitis

No.	Case	Sex	Age	Dosage	Before		After		Response	Side effect	Underlying disease
					Bacteria	WBC	Bacteria	WBC			
1	A. M.	M	74	1 g × 2, 5 d i. v.	<i>Proteus v.</i> 10 ⁷ <i>E. coli</i> 10 ⁴	++	<i>Proteus v.</i> 10 ⁶	++	±	—	BT
2	S. H.	M	62	1 g × 2, 5 d i. v.	<i>E. coli</i> 10 ⁷	++	<i>E. coli</i> 10 ⁴	+	±	—	catheter
3	Y. F.	M	63	1 g × 2, 7 d i. v.	<i>Ps. aer.</i> 10 ⁶	+	<i>Ps. aer.</i> 10 ⁶	+	—	—	BPH catheter
4	Z. K.	M	74	4 g × 2, 7 d d. i.	<i>Ps. aer.</i> 10 ⁶	++	0	±	+	—	BPH catheter
5	T. S.	M	65	4 g × 2, 7 d d. i.	<i>Ps. aer.</i> 10 ⁷	++	<i>Ps. aer.</i> 10 ⁵	+	—	—	BT
6	K. Y.	M	68	4 g × 2, 7 d d. i.	<i>E. coli</i> 10 ⁷	++	0	±	+	—	BPH
7	T. M.	M	74	4 g × 2, 7 d d. i.	<i>Ps. aer.</i> 10 ⁷	++	0	±	+	—	BT
8	S. N.	M	50	4 g × 2, 7 d d. i.	<i>Ps. aer.</i> 10 ⁷	++	0	+	+	—	BT

のごとく総合して判定すると、7例中著効5例、有効2例となる。

2) 急性腎盂腎炎 (Table 4)

尿中細菌、尿中白血球、臨床症状がすべて5日以内に改善したものを著効(++), 5日以内にいずれかが改善したものを有効(+)とし、その他は無効(—)とした。

臨床症状としては発熱をより重視した。

症例3は尿中細菌は証明されなかったが、臨床症状、尿所見から急性腎盂腎炎と診断した。起炎菌は *E. coli* 3株、*Klebsiella*, *Proteus vulgaris* 各2株、*Pseudomonas aeruginosa*, *Alcaligenes*, *Staphylococcus epidermidis* 各1株である。*E. coli*, *Klebsiella*, *Staphylococcus* はすべて除菌されたが、*Pseudomonas*, *Proteus vulgaris* の各1株は除菌されず、

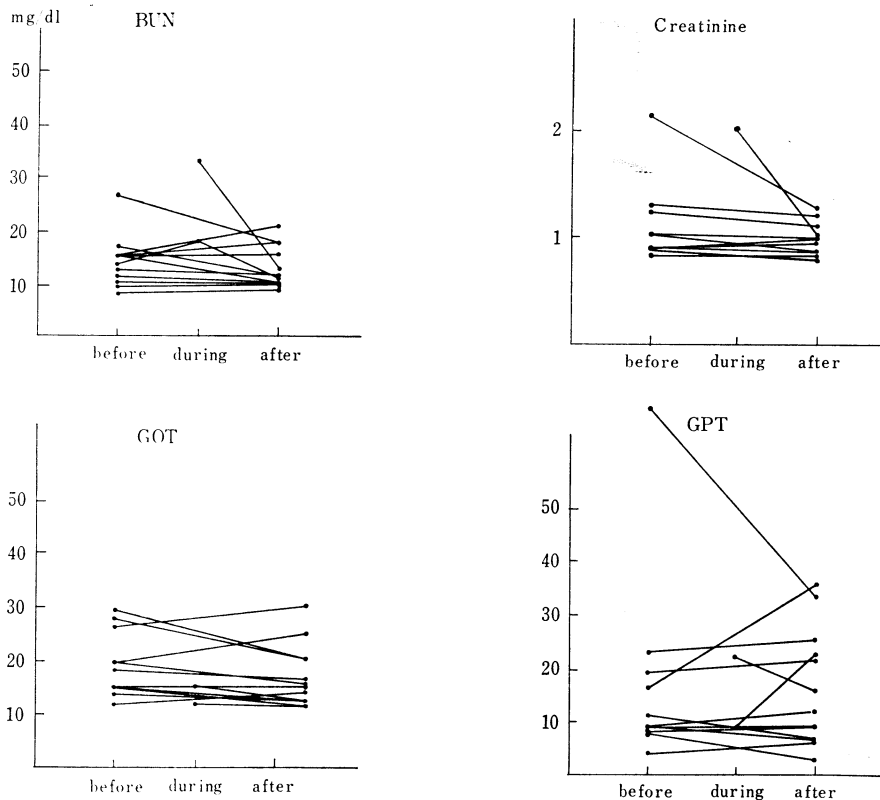
Proteus vulgaris の1株は消失したが類縁菌である *Rettgerella* が出現した。

症例1, 6の2例は本剤投与後も37℃台の発熱が持続したが、ともに尿管結石、神経因性膀胱前立腺肥大症の基礎疾患が介在した。他の6例はすべて下熱した。除菌されなかった症例6, 7, 8はすべて基礎疾患が存在した。細菌学的効果は8例中5例が著効、3例が無効であった。総合的臨床効果は9例中著効5例、有効4例であり、無効例はみられなかった。

3) 慢性複雑性膀胱炎 (Table 5)

留置カテーテル例では、臨床症状の消長は必ずしも化学療法の結果を反映しないことは膀胱内に異物として挿入されているカテーテルによる局所的炎症のため、尿中

Fig. 7 Laboratory findings before and after treatment of T-1220



白血球を皆無にすることは困難であることから、臨床症状、尿中白血球の消長は参考にとどめ、原則として7日後に尿中細菌が消失したものを有効(+), 尿中細菌の有意の減少, 尿中白血球が減少したものをやや有効(±)として臨床効果を判定した。全例基礎疾患が介在している。

起炎菌は *Pseudomonas aeruginosa* 5株, *E. coli* 3株, *Proteus vulgaris* 1株である。*Pseudomonas* は5株中3株が除菌されたが, 2株は 10^5 以上の尿中細菌が残存した。*E. coli* は3株中2株が除菌され, 1株は 10^4 に減少した。しかし, *Proteus vulgaris* は除菌されなかった。8例中有効4例やや有効2例, 無効2例であった。

4) 副作用 (Fig. 7)

24例中自覚的副作用を訴えたのは急性膀胱炎の症例3の1例のみであり, 一過性悪心を訴えたが本剤投与は継続し得た。本剤投与による肝, 腎におよぼす影響を検討した。13例に BUN, Creatinine を測定したが, 本剤投与により異常値を示したものはなかった。

13例に GOT, GPT を本剤投与前後に測定したが異常値を示した症例はなかった。

IV. 考 察

最近 10 年間の当教室における尿路感染症分離菌の年次的変遷ではグラム陰性桿菌の頻度は近時 81% に達している。そのうち変形菌群は 17.7%, 緑膿菌は 16.4% を占めている¹⁾。

この2菌種による感染症に対して現在用いられているペニシリン系抗生物質は CBPC と SBPC である。しかし CBPC の尿路感染症由来緑膿菌に対する抗菌力は 25~50 $\mu\text{g/ml}$ にピークを示し, 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性菌は 113株のうち 29株 (25.6%) におよんだ。SBPC の臨床分離緑膿菌に対する MIC は小酒井らによれば 1972 年と比較して 1973 年では 25~100 $\mu\text{g/ml}$ に分布するものが 71.6% から 82.6% に増加し, 1973 年には 1,600 $\mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性菌が 3.7% にみられている²⁾。従って緑膿菌感染症に CBPC, SBPC を使用する場合には抗菌力の点から大量療法が余儀なくされるのは当然である。T-1220 の抗菌力は緑膿菌に対して極めて強く, 感受性のピークが 3.12 $\mu\text{g/ml}$ というペニシリン系薬剤では信じがたいほどの低濃度で緑膿菌の発育を阻止し得るということは画期的な薬剤といえるであろう。しかも CBPC

Table 6 Bacterial response by treatment with T-1220

Species	No. of strain	Eradicated	Decreased	Not eradicated	Super-infection
<i>E. coli</i>	8	7	1		
<i>Klebsiella</i>	2	2			
<i>Enterobacter</i>	1	1			
<i>Proteus vulgaris</i>	4	2		2	(1)
<i>Proteus mirabilis</i>	2	2			
<i>Pseudomonas aerug.</i>	6	3		3	
<i>Alcaligenes faecalis</i>	1	1			
<i>Staphylococcus</i>	2	2			
Total	26	20	1	5	(1)

(Rettgerella)

との間に交叉耐性がほとんどないということは臨床的に大きなメリットとなり得る。SBPCとCBPCの間にはほぼ交叉耐性が成り立つ³⁾ので、これらのうち1つの薬剤に無効な症例にもT-1220が使用出来る可能性がある。またペニシリン系薬剤とアミノ配糖体系抗生物質の併用による相乗効果^{4,5)}を理想的に臨床に応用し得れば、この薬剤が感染症治療に与える影響は大きい。

T-1220の血中濃度は静注群が筋注群より最高値は高濃度となる。CBPC 1gの静注、筋注時の血中濃度⁶⁾は筋注群の成績ではT-1220と大差ないが、静注群ではピーク時の血中濃度はCBPCはT-1220の2～4倍高値になるものと推定される。しかしT-1220の抗菌力はCBPCの2倍から128倍あり、とくに4倍から32倍強い抗菌力を示すものが113株中103株(91.2%)におよぶ。

本剤の尿中排泄は静注群で6時間まで55.9%が尿中に回収され、筋注群の6時間までの尿中回収率は25.5%であった。尿中濃度からは本剤1g投与後静注、筋注ともに6時間まで充分尿路感染症治療に有用な尿中濃度が得られることを示している。

急性単純性膀胱炎7例に対する本剤1日1g静注の治療効果は著効5例、有効2例であり、本症の治療にあたっては本剤1日1g3日間静注し、以後完治まで経口剤を投与すればよいと思われる。急性腎盂腎炎には本剤2gを1日2回静注または点滴静注し、9例中著効5例、有効4例であり、急性尿路感染症で無効例は全く経験しなかった。慢性膀胱炎8例はすべて基礎疾患が介在し、3例は留置カテーテルが設置されていたが、有効4例、やや有効2例、無効2例の成績を得た。1回1g静注1日2回投与の3例では除菌効果は不十分であったが、1回4g点滴静注1日2回投与を行なった5例中4例が除菌された。

菌種別にみた本剤投与による除菌効果をTable 6に示した。*E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus*に対する細菌学的効果は極めてすぐれているが、*Proteus vulgaris*は4株中2株、*Pseudomonas aeruginosa*は6株中3株と半数が除菌された。これら除菌されなかった5例はすべて基礎疾患が介在していた。

本剤1日1～8gを静注または点滴静注した場合1週間までの投与では肝腎機能になんら影響を与えなかった。ペニシリン系薬剤の特徴ともいえるべきアナフィラキシー、過敏症は1例も経験せず、24例中1例(4.2%)に一過性悪心のみとめたが、治療中止には至らなかった。これらの結果から本剤は感染症治療剤としてかなり安全に使用し得るものと思われた。

結 語

T-1220の尿路感染症分離緑膿菌に対する最小発育阻止濃度測定成績は極めて高い感受性を示すこと、血中濃度、尿中濃度、尿中排泄動態から静注、筋注投与でも6時間まで尿路感染症治療に有効であることを報告し、尿路感染症24例に使用した成績について報告した。

文 献

- 1) 川畠 尚志, 永田 耕一, 大井 好忠, 岡元 健一郎: I-CBPCの基礎的, 臨床的検討. *Chemotherapy* 23: 793～798, 1975
- 2) 岡田 淳, 小酒井 望, 小栗 豊子: 病巣分離グラム陰性桿菌のSBPCに対するMIC分布. *日本臨床* 1976年4月号別冊: 3～10
- 3) 小林 稔: Sulbenicillinの臨床分離株に対する2～3の細菌学的観察. *Jap. J. Antibiotics* 27: 95～100, 1974
- 4) 中沢昭三: 抗菌化学療法剤の作用機序一視覚的解析一. 第19回日本医学会総会
- 5) NAKAZAWA, S.; T. NISHIO, M. OTSUKI, M. NAKAO and T. NOMURA: Bacteriological studies on

the combined action of aminoglycoside antibiotics and synthetic penicillins against *Pseudomonas aeruginosa*. J. Antibiotics 27: 989~991, 1974

6) 大越正秋, 名出頼男, 川村 猛, 鈴木恵三, 川上隆, 長久保一朗, 長谷川昭: 尿路感染症における Carbenicillin の応用。Chemotherapy 17: 1231~1237, 1969

FUNDAMENTAL STUDIES AND CLINICAL EVALUATION OF T-1220 ON URINARY TRACT INFECTIONS

YOSHITADA OHI, TAKASHI KAWABATA, TOSHIHIRO GOTO,
KAZUYUKI TSUNODA, KENICHIRO OKAMOTO and NICHIRO SAKAMOTO
Department of Urology, Faculty of Medicine, Kagoshima University

T-1220 is a unique semisynthesized penicillin developed at Institute of Toyama Chemical Co., Ltd. in Japan. MICs of T-1220, CBPC and GM against 113 strains of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from urinary tract infections were measured by agar dilution method with inoculum size 10^6 . MICs of the drug demonstrated 2 to 128 times sensitive than that of CBPC. Peak of the sensitivity of the drug was determined at $3.12 \mu\text{g/ml}$. Maximum serum level reached $21.5 \mu\text{g/ml}$ and $12.3 \mu\text{g/ml}$ at 30 minutes after 1 g intravenous and intramuscular administration of the drug in 4 healthy adults.

Total urinary recovery of the drug up to 6 hours ranged 556.5 mg (55.7%) and 254.9 mg (25.5%) after the administration. Urinary level of the drug up to 6 hours after the administration was thought to be useful for the treatment of urinary tract infections.

T-1220 was administered by intravenous injection or infusion to 24 cases of urinary tract infections with a dose of 1 to 8 g per day. Excellent clinical results were obtained in all 16 cases of acute urinary tract infections. Out of 8 cases of chronic complicated cystitis good in 4 cases, fair in 2 cases and failed in 2 cases were studied.

No particular side effect was observed except a case who complained of transient nausea. No significant change was found in liver and renal function tests performed before and after the administration of the drug.