

## 6059-S にかんする臨床的研究

上田 泰

東京慈恵会医科大学

嶋田甚五郎・松本文夫・斉藤 篤・大森雅久・柴 孝也

山路武久・井原裕宣・北條敏夫・宮原 正

東京慈恵会医科大学第2内科

世界最初の Oxacephem 系の抗生剤である 6059-S の抗菌力, 吸収, 排泄ならびに臨床成績についての検討をおこなった。

本剤は広域性抗生剤であるがグラム陰性桿菌に優れた抗菌力を示す。特に, *P. mirabilis*, indole positive *Proteus* sp., *E. cloacae* に対しては他のいかなる Cephalosporin 剤より優れた抗菌力を示した。*K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *P. aeruginosa* などに対する MIC の peak は, それぞれ 0.2, 6.25, 12.5  $\mu\text{g/ml}$  であった。

本剤 1,000 mg を 1 回静注した際の健康成人における 5 分後の血中濃度は  $201 \pm 39.6 \mu\text{g/ml}$ , 血中半減期は  $6.3 \pm 1.8 \text{ min}$  ( $\alpha$ -phase),  $96.0 \pm 18.1 \text{ min}$  ( $\beta$ -phase), 尿中回収率  $86.7 \pm 7.1\%$  (8 時間) であった。これは Cefazolin のそれらと極めて類似していた。また, Probenecid 1,000 mg を併用しても血中濃度, 血中半減期, 尿中回収率とも非使用時と有意差はなかった。

腎機能障害者における本剤の血中半減期, 尿中回収率はそれぞれの機能程度に応じて変動した。透析管理を受けている腎不全患者における本剤の体内動態は透析条件により種々修飾を受けるので個々の症例で検討することが望ましい。

呼吸器感染症 4 例, 胆道感染症 4 例, 尿路感染症 17 例, 感染血腫 1 例の 25 症例, のべ 26 感染症に 1 日 0.5~4.0 g, 4~28 日間, 使用総量 2~56 g を使用し, 著効 12 例, 有効 12 例で有効率 92.3% であった。除菌率は *E. coli* 9/9, *K. pneumoniae* 4/5, *S. marcescens* 1/1, *P.morganii* 1/1, *P. maltophilia* 1/1, *S. faecalis* 1/1, *E. cloacae* 0/1 で 89.5% であった。

本剤使用中に S-GOT, S-GPT 値の軽度上昇を 2 症例に認めたが, 使用終了後 1 週間で正常に復した。

## 緒 言

6059 S は塩野義製薬研究所で開発された新しい抗生物質で, Cephalosporin 骨格中の硫黄原子を酸素原子におきかえた化学構造をもついわゆる Oxacephem 系の新しい注射用抗生剤である。

本剤の特徴は, 抗菌力ではグラム陽性菌よりグラム陰性菌に強く, とくに *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus* 属, *Serratia* 属, *H. influenzae* などに強い抗菌力を示す。また, 嫌気性菌では *Bacteroides fragilis* に強い抗菌力を示すことが報告されている。

体内動態では筋注, 静注, 点滴静注のいずれによっても安定した dose response が得られ, 血中濃度の推移および尿中回収率ともに Cefazolin (CEZ) のそれと極めて類似したパターンを示す。しかし, Probenecid 併用による本剤の血中濃度および尿中回収率への影響は見られず, 本剤の人体からの排泄機序は糸球体濾過が主であることが示唆されるユニークな抗生剤である。

今回我々は 6059-S の抗菌力, 吸収, 排泄などについて基礎

的検討を, あわせて内科系感染症に対する臨床効果を検討したので, その成績を報告する。

## I. 研究方法ならびに成績

## 1. 抗菌力

## 1) 測定方法

臨床分離の *Escherichia coli* (*E. coli*) 50 株, *Proteus mirabilis* (*P. mirabilis*) 12 株, インドール陽性 *Proteus* 属 12 株, *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) 50 株, *Enterobacter cloacae* (*E. cloacae*) 20 株, *Serratia marcescens* (*S. marcescens*) 22 株, *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) 50 株に対する 6059-S の最小発育阻止濃度 (MIC) を, 日本化学療法学会標準法によって平板希釈法で測定した。6059-S の希釈系列は 100  $\mu\text{g/ml}$  から 0.025  $\mu\text{g/ml}$  までの 2 倍希釈, 培地には pH 7.2 の heart infusion 寒天培地を用いた。接種菌量は 1 夜培養原液の 100 倍希釈液の 1 白金耳 (内径 1 mm) で, 菌接種後 37°C, 24 時間培養後完全に発

育を阻止された最低の濃度をもって MIC とした。なお、同時に *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens* においては Cefprozime (CZX), Cefotaxime (CTX), Cefoperazone (CPZ), Cefotiam (CTM), CEZ, また *E. cloacae* においては前記 5 剤の他に Cefuroxime (CXM), *P. aeruginosa* においては CZX, CTX, CPZ, Cefsulodin (CFS), Gentamicin (GM), Piperacillin (PIPC) の MIC を測定し、本剤の抗菌力と比較した。

2) 成績

*E. coli* について：6059-S の *E. coli* に対する抗菌力は、100 倍希釈で 41 株が 0.39  $\mu\text{g/ml}$  以下で発育が阻止され、50  $\mu\text{g/ml}$  以上の耐性株は 3 株認められた。100 倍希釈で本剤と他剤との比較を累積曲線ならびに correlogram でみると、本剤は CTX や CZX よりやや劣るものの CTM, CPZ, CEZ より優れていた (Fig. 1, 2)。

Fig. 1 Susceptibility of *E. coli* to 6059-S ~ 50 strains ~

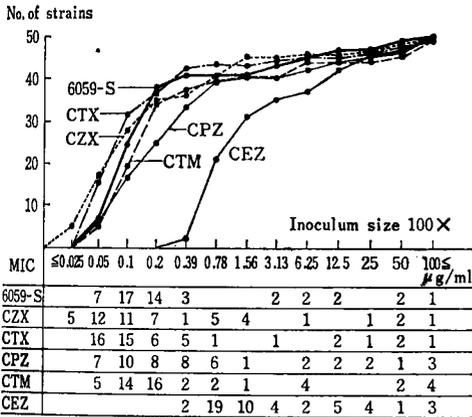
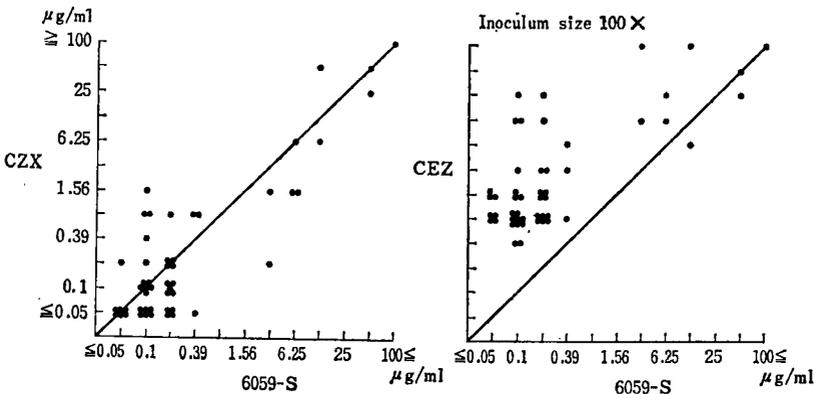


Fig. 2 Correlogram between 6059-S and CZX or CEZ ~ *E. coli* 50 strains ~



*P. mirabilis* について：6059-S の *P. mirabilis* に対する抗菌力を 100 倍希釈でみると、MIC の peak は 0.05  $\mu\text{g/ml}$  にあり、全株とも 0.2  $\mu\text{g/ml}$  以下で発育が阻止され、極めて優れた抗菌力が認められた。他剤との比較をみると、本剤は CZX, CTX に匹敵し、CPZ, CTM, CXM, CEZ より数段階優れていた (Fig. 3)。

Indole 陽性 *Proteus sp.* について：Indole 陽性 *Proteus sp.* に対する本剤の抗菌力は極めて優れており、12 株中 11 株が 0.39  $\mu\text{g/ml}$  で発育が阻止され、1 株のみ 25  $\mu\text{g/ml}$  の MIC を示した。また、他剤との比較においても最も優れた抗菌力を示した (Fig. 4, 5)。

*K. pneumoniae* について：6059-S の *K. pneumoniae* に対する抗菌力は 100 倍希釈で 0.78  $\mu\text{g/ml}$  以下で 50 株中 47 株が発育を阻止された。最も高い MIC 値でも 25  $\mu\text{g/ml}$  であった。これらの成績は CZX には 2 段階程度劣るものの、ほぼ CTX に匹敵し、CTM, CPZ あるいは CEZ より優れた抗菌力を示した (Fig. 6, 7)。

*E. cloacae* について：6059-S の *E. cloacae* に対する抗菌力は 0.2~3.13  $\mu\text{g/ml}$  で 20 株中 16 株が発育が阻止され、50  $\mu\text{g/ml}$  以上の耐性株はみられなかった。CZX や CTX も抗菌力は優れているが 50  $\mu\text{g/ml}$  以上の耐性株もみられることを考えると、本剤に耐性株がみられなかったことは特筆されるべきものである (Fig. 8, 9)。

*S. marcescens* について：6059-S の *S. marcescens* に対する抗菌力は CZX や CTX より 2 段階程度劣り、MIC の peak は 6.25  $\mu\text{g/ml}$  であった。しかし、CPZ, CTM あるいは CEZ より優れた抗菌力を示した (Fig. 10, 11)。

*P. aeruginosa* について：6059-S の *P. aeruginosa*

Fig. 3 Susceptibility of *P. mirabilis* to 6059-S  
~ 12 strains ~

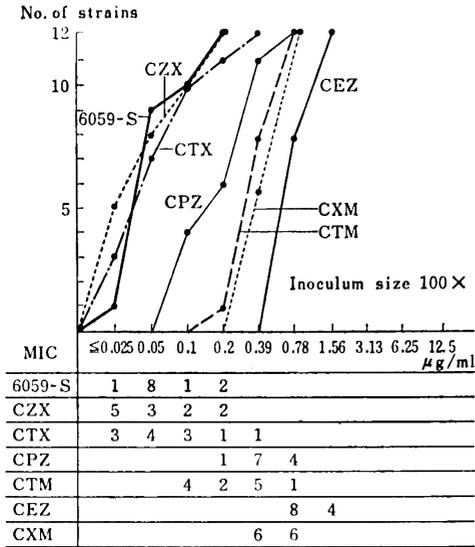


Fig. 4 Susceptibility of indole positive *Proteus* sp. to 6059-S  
~ 12 strains ~

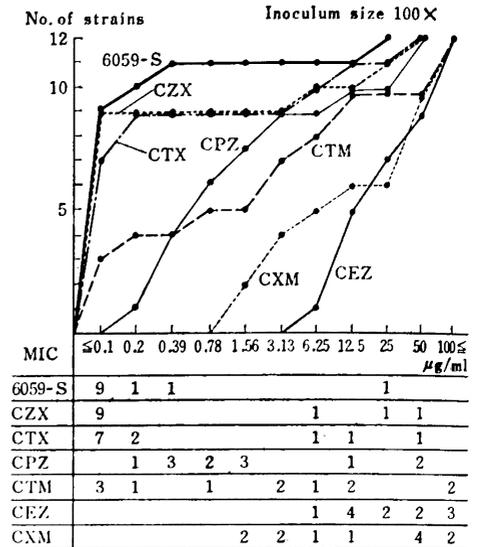


Fig. 5 Correlogram between 6059-S and CZX or CEZ

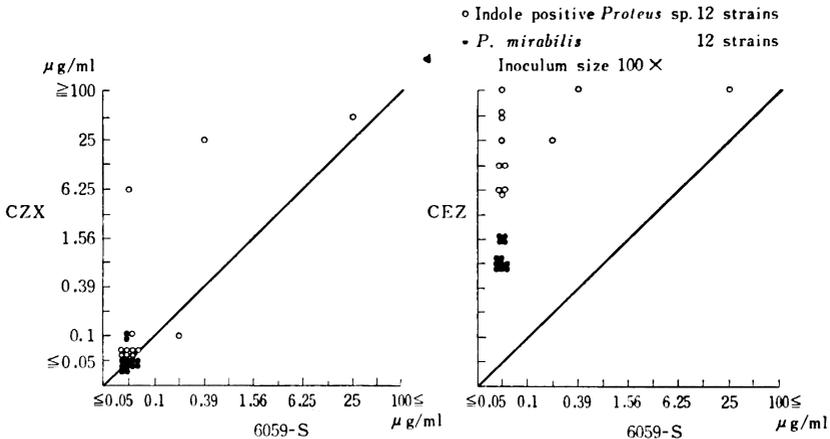
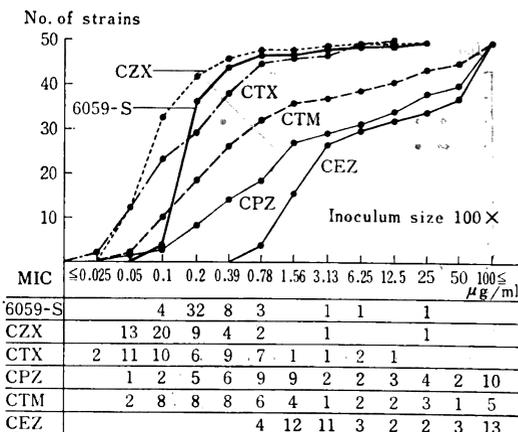


Fig. 6 Susceptibility of *K. pneumoniae* to 6059-S  
~ 50 strains ~



に対する抗菌力は GM, CPZ, CFS あるいは PIPC より弱い。しかし、MIC の peak を 12.5 µg/ml に有する急峻な一峰性の感受性パターンを示し、6.25~25 µg/ml に 50 株中 41 株が存在した。また、CZX, CTX より一段良好な抗菌力を示した (Fig. 12, 13)。

2. 血中濃度ならびに尿中排泄

1) 対象ならびに測定方法

a) 6059-S と CEZ の cross over 試験

健常成人志願者 4 例に 6059-S 1,000 mg および CEZ 1,000 mg を各 1 回静注し、静注後 5, 15, 30 分, 1, 2, 4, 6 時間後に血中濃度、尿中濃度を測定し、同時に尿中回収率も算定した。健常成人志願者はいずれも男子で、平均年齢 33.3±1.7 才、平均体重 62.5±5.4 kg であった。なお、腎機能検査はクレアチニンクリアランス

Fig. 7 Correlogram between 6059-S and CZX or CEZ  
~ *K. pneumoniae* 50 strains ~

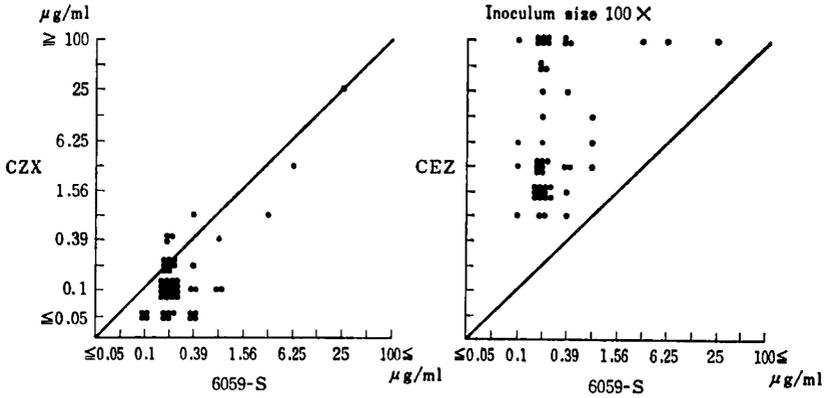
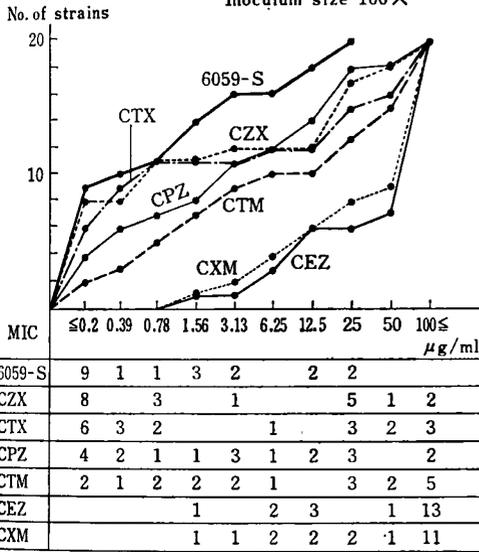


Fig. 8 Susceptibility of *E. cloacae* to 6059-S  
~ *E. cloacae* 20 strains ~  
inoculum size 100 X



値 (Ccr) でいずれも 100ml/min 以上であった (Table 1)。

血中濃度測定は bioassay 法により、6059-S では検定菌に *E. coli* 7437, CEZ では *B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする薄層カップ法を用い、標準液には Moni-Trol I を用いた。

尿中回収率は静注後 8 時間までを 0~1, 1~2, 2~4, 4~6, 6~8 時間毎に分割採取し、その尿中濃度を測定し、この値に尿量を乗じて各時間帯での尿中回収率を求めた。尿中濃度の測定は血中濃度と同様に、6059-S では *E. coli* 7437, CEZ では *B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌に用い、薄層カップ法で行なった。なお、標準液は pH 7.2 のリン酸緩衝液で作製した。

b) 6059-S と Probenecid の併用

健康成人志願者 4 例に 6059-S 単独および 6059-S 静注前 30 分に Probenecid 1,000 mg を経口摂取させた場合の血中濃度の経時的推移ならびに尿中回収率を検

Fig. 9 Correlogram between 6059-S and CZX or CEZ  
~ *E. cloacae* 20 strains ~

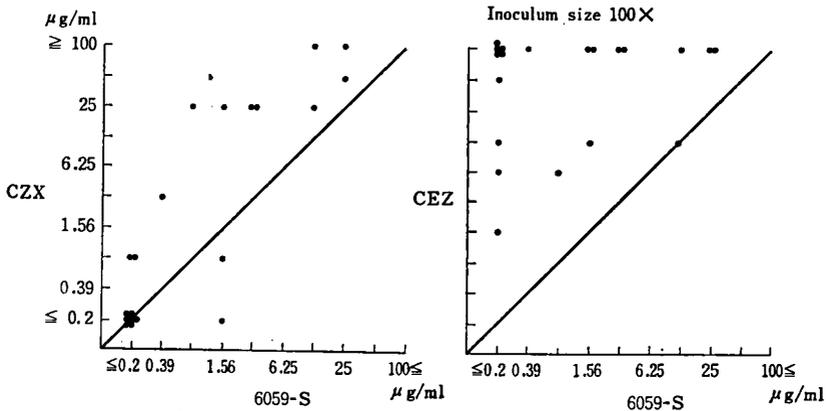


Table 1 Summary of healthy volunteers

No.	Name	Sex	Age (yrs)	BW (kg)	Ccr. (ml/min)
1	A.M.	Male	31	65	130
2	Y.O.	Male	33	58	104
3	H.I.	Male	34	58	112
4	M.K.	Male	35	69	115
Mean			33.3	62.5	115.3
± SD			±1.7	±5.4	±10.9

Fig. 10 Susceptibility of *S. marcescens* to 6059-S  
~ 22 strains ~

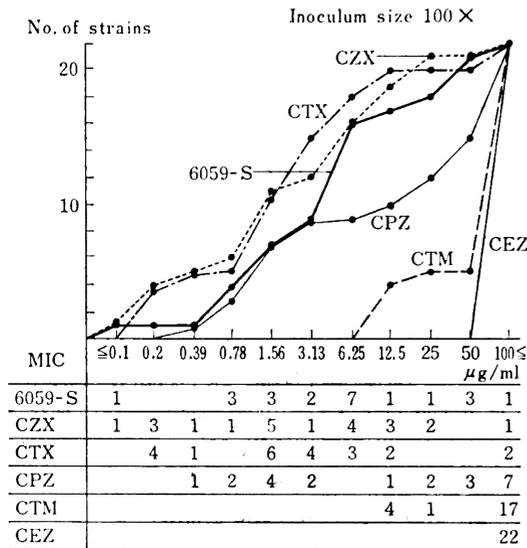
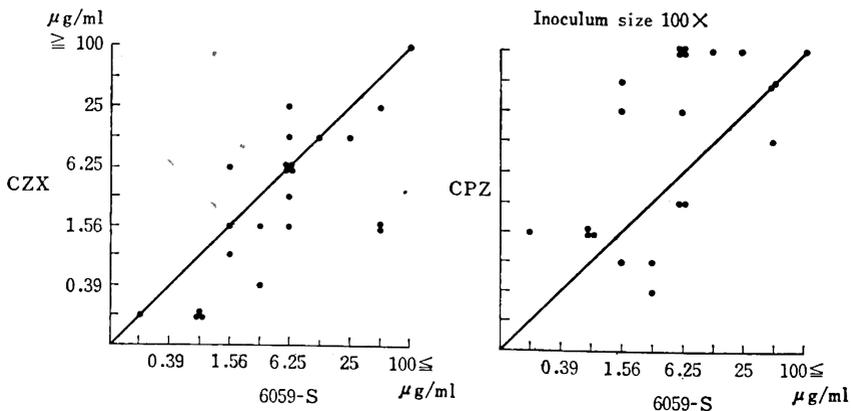


Fig. 11 Correlogram between 6059-S and CZX or CPZ  
~ *S. marcescens* 22 strains ~



討した。血中濃度、尿中濃度ならびに尿中回収率の測定は前述のとおりである。

e) 腎機能障害者における 6059-S の血中濃度、尿中濃度ならびに尿中回収率

クレアチニンクリアランス値 (Ccr) 82.6, 59.4, 40.8, 29.0, 8.2, 4.0 ml/min の腎機能障害者における 6059-S の血中濃度、尿中濃度ならびに尿中回収率を経時的に測定した。測定法は前述の方法にて行なった。

d) 血液透析ならびに腹膜透析症例における 6059-S の血中濃度、尿中濃度ならびに腹膜透析液中への回収率

慢性腎不全症例における血液透析時ならびに非透析時の 6059-S の血中濃度の経時的推移を測定した。血中濃度測定は前述の方法によった。

また、腹膜透析で慢性腎不全を管理している 1 症例における 6059-S の血中濃度を透析時および非透析時に cross over で経時的に測定した。腹膜透析時には透析液中の回収率も測定した。血中濃度ならびに透析液中濃度の測定は前述の方法に準じた。

2) 成績

a) 6059-S と CEZ の cross over 試験

健康成人志願者 4 例に 6059-S および CEZ 1,000 mg を各 1 回静注した場合の血中濃度の経時的推移は Table 2, Fig. 14 にみられるように極めて類似のパターンを示した。

両剤とも最高血中濃度は静注後 5 分にあり、6059-S では  $201 \pm 39.6 \mu\text{g/ml}$  を示し、以後漸減した。6059-S の血中半減期は  $6.3 \pm 1.8 \text{ min}$  ( $\alpha$ -phase),  $96.0 \pm 18.1 \text{ min}$  ( $\beta$ -phase), CEZ では  $9.2 \pm 0.9 \text{ min}$  ( $\alpha$ -phase),

102.9±14.9 min ( $\beta$ -phase) であった。この時の静注後 8 時間までの尿中回収率は 6059-S で 86.7±7.1%, CEZ では 83.0±7.2% とほぼ同値を示した (Table 3, Fig. 15)。

b) 6059-S と Probenecid の併用

健康成人志願者 4 例を対象に 6059-S 単独および 6059-S 静注前 30 分に Probenecid 1,000 mg を経口摂取させた場合の血中半減期は Table 4, Fig. 16 に示すように  $\beta$ -phase で 6059-S 単独群 103.8±8.2 min, Probenecid 併用群で 103.0±8.6 min と両者間に有意差はなかった。

静注後 8 時間までの尿中回収率は 6059-S 単独群 77.4±3.9%, Probenecid 併用群で 79.9±2.6% と両者間に有意差はなかった (Table 5, Fig. 17)。いいかえれば、人における 6059-S の腎排泄は糸球体からの濾過が主である。

c) 腎機能障害者における 6059-S の血中濃度、尿中濃度ならびに尿中回収率

Fig. 12 Susceptibility of *P. aeruginosa* to 6059-S ~ 50 strains ~

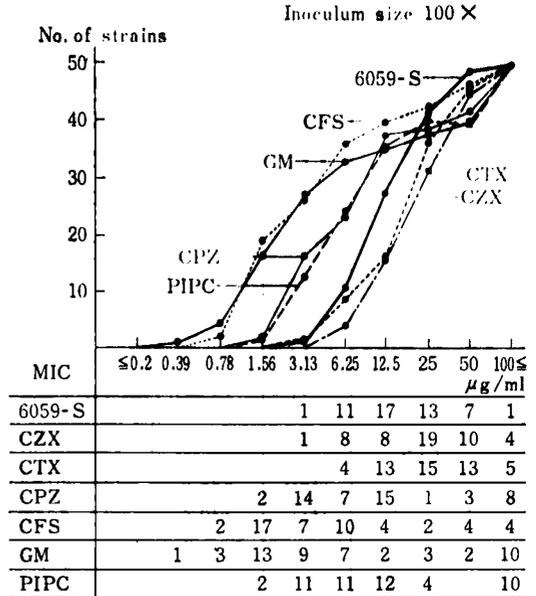


Fig. 13 Correlogram between 6059-S and CZX or CFS ~ *P. aeruginosa* 50 strains ~

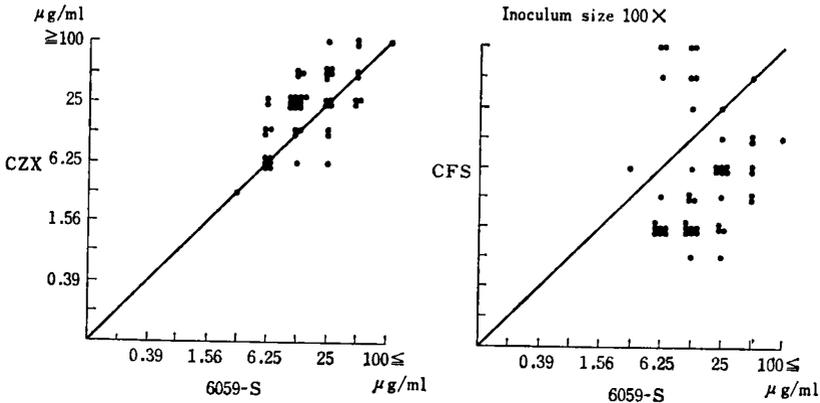
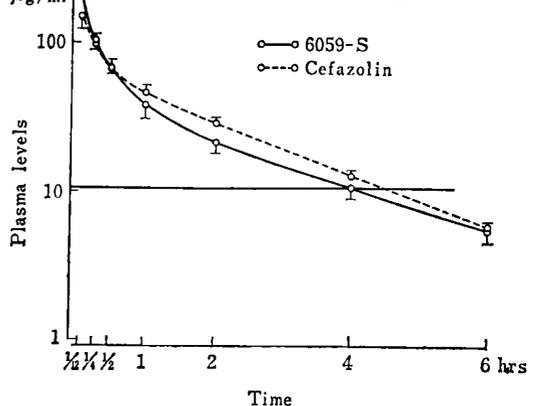


Fig. 14 Plasma levels of 6059-S Healthy volunteers (N=4), cross over 1,000mg, IV inj.



さまざまな程度に腎機能の低下している症例を対象に 6059-S 1 g を静注した際の血中濃度の経時的推移を Table 6, Fig. 18 に示す。静注後 30 分までの血中濃度は健康成人群と腎機能低下者群の間には有意差はない。しかし、1 時間以後になると、腎機能低下にともなって血中濃度は高くなり、血中半減期も延長した。

Ccr 59.4 ml/min 以下では尿中回収量、回収率ともに著しい低下がみられ、Ccr 8.2 ml/min の高度腎障害例では 6 時間までに使用量の 2.8% が回収されたにすぎなかった (Table 7, Fig. 19)。

d) 血液透析ならびに腹膜透析症例における 6059-S の血中濃度、尿中濃度ならびに腹膜透析液中への回収

Table 2 Plasma levels of 6059-S  
Healthy volunteers (N=4), cross over 1,000 mg, IV inj.

Drug	Case	Plasma levels (μg/ml)							Half life (min)	
		1/12	1/4	1/2	1	2	4	6 hrs	α	β
6059-S	A.M.	246.0	112.0	75.0	48.6	26.5	12.6	6.6	4.2	72.6
	Y.O.	222.0	110.0	71.4	38.0	19.0	9.2	4.2	5.4	112.8
	H.I.	174.0	97.2	66.0	36.0	22.0	11.7	6.2	7.8	91.2
	M.K.	162.0	88.4	51.0	30.2	18.0	9.6	5.7	7.8	107.4
	Mean	201.0	101.9	65.9	38.2	21.4	10.8	5.7	6.3	96.0
	± SD	±39.6	±11.1	±10.6	±7.7	±3.8	±1.6	±1.1	±1.8	±18.1
CEZ	A.M.	123.0	96.0	61.5	50.2	32.2	14.2	6.7	10.2	110.4
	Y.O.	132.6	94.0	66.3	50.6	30.1	12.3	4.2	8.4	84.0
	H.I.	154.8	103.2	69.6	44.0	29.0	12.1	5.2	9.6	99.0
	M.K.	180.0	103.2	63.0	38.2	25.5	13.4	7.4	8.4	118.2
	Mean	147.6	99.1	65.1	45.8	29.2	13.0	5.9	9.2	102.9
	± SD	±25.4	±4.8	±3.6	±5.9	±2.8	±1.0	±1.4	±0.9	±14.9

Table 3 Urinary excretion of 6059-S  
Healthy volunteers (N=4), cross over 1,000mg, IV inj.

Drug	Case	0~1		1~2		2~4		4~6		6~8		0~8 hrs	
		Levels (μg/ml)	Recovery (mg)	Recovery (mg)	Rate (%)								
6059-S	A.M.	2,700	475.2	720	122.4	172	120.7	257	42.4	138	25.1	785.9	78.6
	Y.O.	7,050	380.7	4,320	324.0	365	90.9	360	75.2	242	36.1	907.0	90.7
	H.I.	7,260	551.8	3,240	200.9	860	128.1	193	50.2	59	11.6	942.6	94.3
	M.K.	9,000	378.0	3,240	113.4	1,720	223.6	475	91.7	142	26.3	833.0	83.3
	Mean	6,503	446.4	2,880	190.2	779	140.8	321	64.9	145	24.8	867.1	86.7
	± SD	±2,681	±83.5	±1,527	±97.5	±691	±57.5	±123	±22.7	±75	±10.1	±70.8	±7.1
CEZ	A.M.	4,830	483.0	1,640	168.9	760	174.8	430	81.7	122	16.8	925.3	92.5
	Y.O.	4,500	225.0	2,060	195.7	1,000	228.0	430	84.3	285	37.6	770.6	77.1
	H.I.	8,640	302.4	4,720	160.5	2,300	213.9	560	65.0	151	37.3	779.1	76.9
	M.K.	5,490	340.4	1,300	178.1	730	253.3	140	50.8	65	20.6	843.2	84.3
	Mean	5,865	337.7	2,430	175.8	1,198	217.5	390	70.5	156	28.1	829.6	83.0
	± SD	±1,895	±108.1	±1,558	±15.1	±745	±32.8	±178	±15.6	±93	±10.9	±71.6	±7.2

### 率

慢性腎不全症例における血液透析時ならびに非透析時の血中濃度および血中半減期を Table 8, Fig. 20 に示す。個々の症例間に差があるが平均値で比較すると、血液透析時の血中濃度の 6 時間値は非透析時の 72% であった。血中半減期も非透析時平均で 295.0 min であったものが、透析時では 214.3 min と短縮をみた。

腹膜透析で腎不全を管理している症例の非透析時なら

びに透析時の血中半減期はそれぞれ 447.7 min と 297.0 min (Table 9, Fig. 21), 12 時間尿中回収率は 5.0% と 2.8% であった。なお、12 時間までの透析液中心の回収率は 17.8% であった (Fig. 22)。

### 3. 臨床成績

#### 1) 対象ならびに使用方法

内科系一般細菌感染症を対象に 6059-S の臨床成績を検討した。症例の内訳は Table 10 に示す通り、呼吸

Table 4 Serum levels of 6059-S  
Healthy volunteers (N=4), cross over, 1,000 mg, IV inj.

Drug	Case	Serum levels (μg/ml)								Half life (min)	
		1/12	1/4	1/2	1	2	4	6	8 hrs	α phase	β phase
6059-S alone	A.M.	98.9	81.4	55.1	41.1	25.4	11.6	5.81	3.60	2.835	115.2
	Y.O.	135	103	79.9	45.9	22.8	8.62	4.19	2.11	2.006	96.3
	H.I.	133	91.9	74.8	53.2	34.9	16.8	7.69	4.02	6.181	100.2
	M.K.	119	91.9	68.1	46.4	30.6	12.4	5.91	3.21	3.288	103.4
	Mean	121.5	92.1	69.5	46.7	28.4	12.4	5.9	3.2	3.578	103.8
	± SD	±16.6	±8.8	±10.7	±5.0	±5.4	±3.4	±1.4	±0.8	±1.815	±8.2
6059-S with probenecid	A.M.	147	105	76.8	60.5	35.1	15.6	8.66	5.35	5.397	97.8
	Y.O.	169	113	83.7	55.3	33.9	15.6	8.10	4.04	4.710	97.5
	H.I.	161	114	91.2	64.0	42.0	18.1	10.4	5.72	5.123	101.4
	M.K.	134	99.9	77.4	53.3	37.9	17.0	8.89	5.07	3.787	115.5
	Mean	152.8	108.0	82.3	58.3	37.2	16.6	9.0	5.0	4.754	103.0
	± SD	±15.5	±6.7	±6.7	±4.9	±3.6	±1.2	±1.0	±0.7	±0.704	±8.6

Fig. 15 Urinary excretion of 6059-S Healthy volunteers (N=4), cross over 1,000mg, IV. inj.

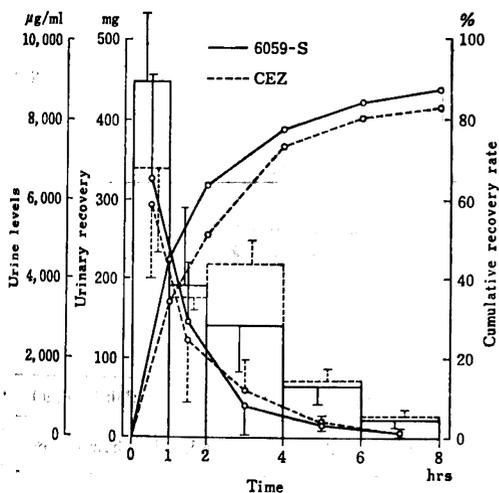
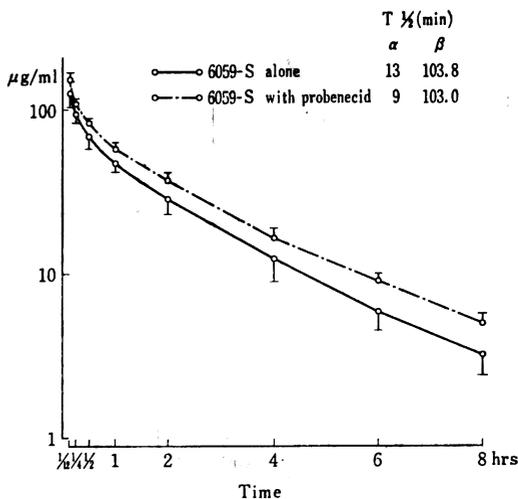


Fig. 16 Serum levels of 6059-S in healthy volunteers (N=4), cross over 1,000mg, IV inj.



器感染症 4 例, 胆道感染症 4 例, 尿路感染症 17 例, 感染血腫 1 例の 25 症例, 延べ 26 感染症であった。14 才から 78 才の年齢分布で男性 7 例, 女性 18 例であった。分離した原因菌は *E. coli* 9 例, *K. pneumoniae* 5 例, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *P. morganii*, *P. maltophilia*, *S. faecalis* 各 1 例であった (Table 10)。

本剤使用量は症例の重症度や腎機能の程度に応じて 1 日 0.5~4.0 g, 使用期間は 4~28 日, 使用総量 2~56 g であった。

臨床効果判定基準は使用開始 3 日以内に自覚所見の改善を認めたものを著効, 4~7 日で改善したものを有効, それ以上の日数を要しながらも改善のみられたも

Table 5 Urinary excretion of 6059-S  
Healthy volunteers (N=4), cross over 1,000 mg, IV inj.

Drug	Case	0 ~ 1		1 ~ 2		2 ~ 4		4 ~ 6		6 ~ 8		0 ~ 8 hrs	
		Levels (µg/ml)	Recovery (mg)	Recovery Rate (mg)	(%)								
6059-S alone	A.M.	2,980	292.0	1,590	168.5	368	167.8	420	78.1	310	38.4	744.8	74.5
	Y.O.	4,530	339.8	664	168.7	719	171.1	397	69.9	310	38.4	787.9	78.8
	H.I.	4,980	348.6	1,160	171.7	416	180.5	276	79.5	145	42.6	822.9	82.3
	M.K.	1,080	293.8	762	163.1	521	166.7	412	79.1	175	38.5	741.2	74.1
	Mean	3,393	318.6	1,044	168.0	506	171.5	376	76.7	235	39.5	774.2	77.4
	±SD	±1,764	±29.8	±422	±3.6	±156	±6.3	±68	±4.5	±87	±2.1	±38.8	±3.9
6059-S with probenecid	A.M.	3,500	336.0	2,060	160.7	449	185.9	352	87.3	267	48.6	815.8	81.6
	Y.O.	7,790	358.3	2,180	152.6	543	178.1	439	81.7	292	42.6	813.3	81.3
	H.I.	2,800	308.0	708	150.1	591	208.0	301	90.9	161	49.9	806.9	80.7
	M.K.	2,920	274.5	465	150.7	421	189.5	301	90.3	254	54.9	759.9	76.0
	Mean	4,253	319.2	1,353	153.5	501	190.4	348	87.6	244	49.0	799.0	79.9
	±SD	±2,378	±36.2	±892	±4.9	±80	±12.7	±65	±4.2	±57	±5.1	±26.3	±2.6

Fig. 17 Urinary excretion of 6059-S in healthy volunteers (N=4), cross over 1,000mg, IV inj.

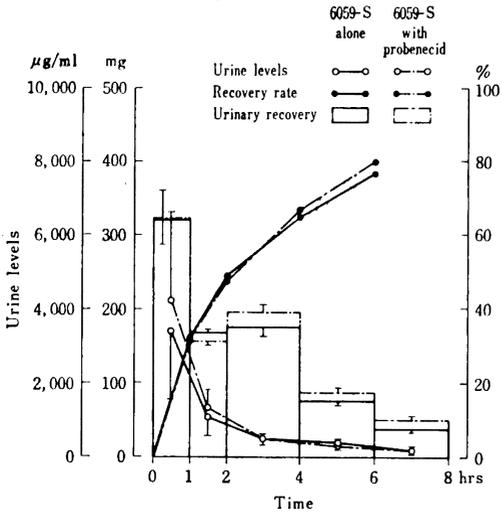


Fig. 18 Serum levels of 6059-S 1,000mg, IV inj.

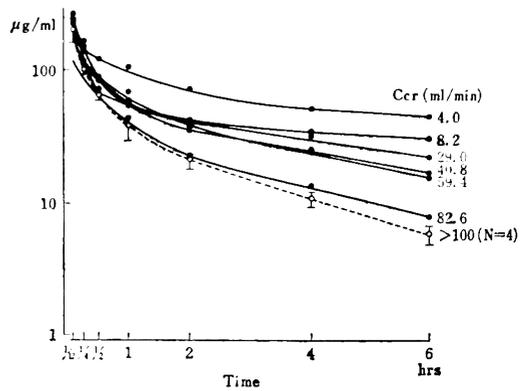


Table 6 Serum levels of 6059-S 1,000 mg, IV inj.

Cases					Serum levels (µg/ml)						Half life (min)		
Age	Sex	BW(kg)	Ccr (ml/min)		1/12	1/4	1/2	1	2	4	6 hrs	α phase	β phase
Healthy adults (N=4)													
33.3	M	62.5	>100		201.0	101.9	65.9	38.2	21.4	10.8	5.7	6.3	96.0
±1.7		±5.4			±39.6	±11.1	±10.6	±7.7	±3.8	±1.6	±1.1	±1.8	±18.1
22	M	50.5	82.6		126.0	90.0	69.0	44.0	22.5	13.5	8.1	15.6	125.6
59	F	50	59.4		256.0	156.0	87.5	69.0	40.0	24.0	16.0	8.3	136.8
55	F	54	40.8		273.6	165.0	90.0	55.5	37.0	25.5	17.3	10.0	197.1
65	M	62	29.0		220.0	126.0	92.4	60.0	42.0	32.0	22.0	7.9	184.0
68	M	74	8.2		222.0	144.0	73.8	56.0	43.8	34.5	30.8	10.2	444.7
40	F	35	4.0		240.0	168.8	126.6	105.5	72.0	52.5	46.0	9.7	239.0

Table 7 Urinary excretion of 6059-S  
1,000 mg, IV inj.

Ccr (ml/min)	0 ~ 1		1 ~ 2		2 ~ 3		3 ~ 4		4 ~ 5		5 ~ 6		0 ~ 6hrs		
	Levels ( $\mu$ g/ml)	Recovery (mg)	Levels ( $\mu$ g/ml)	Recovery (mg)	Levels ( $\mu$ g/ml)	Recovery (mg)	Levels ( $\mu$ g/ml)	Recovery (mg)	Levels ( $\mu$ g/ml)	Recovery (mg)	Levels ( $\mu$ g/ml)	Recovery (mg)	Levels ( $\mu$ g/ml)	Recovery (mg)	Rate (%)
> 100 (N=4)	6,503 $\pm$ 2,681	446.4 $\pm$ 83.5	2,880 $\pm$ 52	190.2 $\pm$ 97.5	779 $\pm$ 691	140.8 $\pm$ 57.5			321 $\pm$ 123	64.9 $\pm$ 22.7					84.2 $\pm$ 7.4
82.6	4,440	341.9	2,620	225.3	2,300	133.4	1,650	107.3	640	30.1	429	20.6			85.9
59.4	8,400	336.0	5,200	104.0	2,500	87.5	1,060	94.9	1,576	45.7	840	43.7			71.2
40.8	3,800	247.0	5,800	174.0	2,280	182.4			310	26.4					63.0
29.0	608	252.3	680	108.8	480	31.2	225	34.2	170	17.9	215	11.8			45.6
8.2	190	27.6													2.8

Fig. 19 Urinary excretion of 6059-S  
1,000mg, IV. inj.

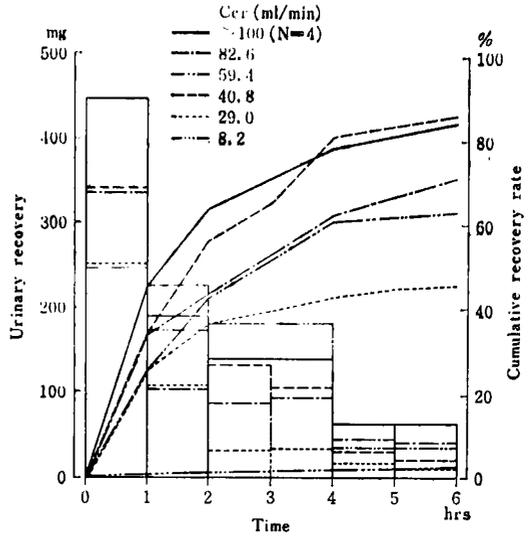


Fig. 20 Serum levels of 6059-S  
1,000mg, IV inj.

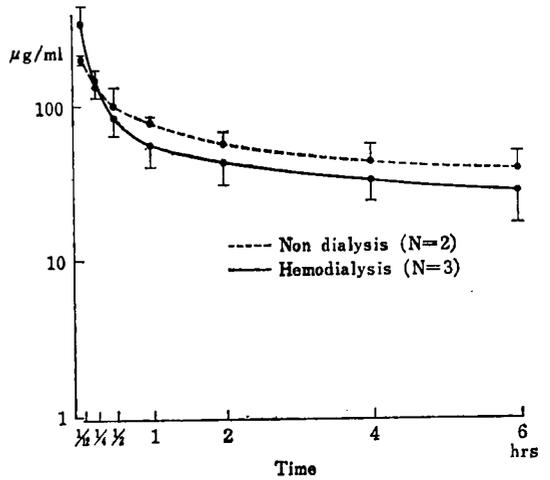


Fig. 21 Serum levels of 6059-S  
1,000mg, IV inj.  
Uremia, K. Y. 68 y, Male, cross over

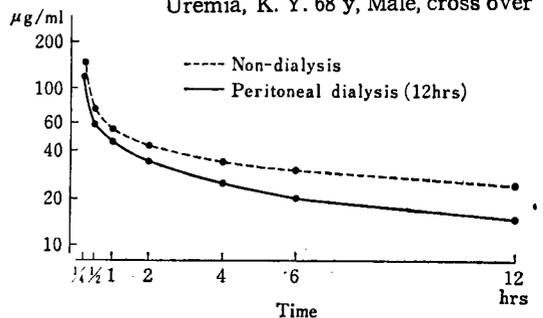


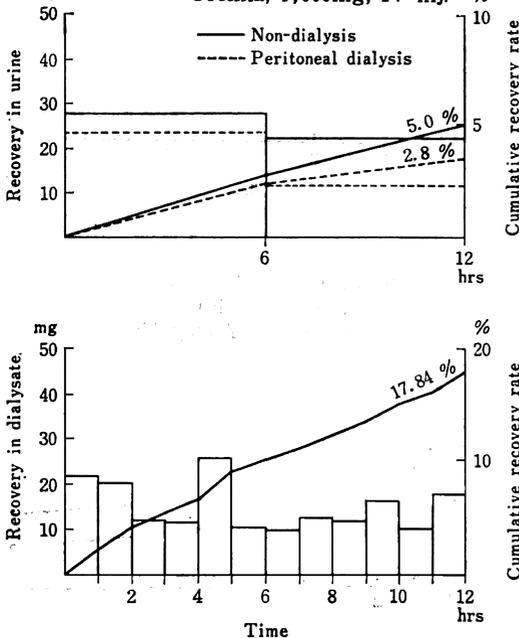
Table 8 Serum levels of 6059-S  
1,000 mg, IV inj.

	Case			Serum levels (μg/ml)							Half life (min)	
	Age	Sex	BW	1/12	1/4	1/2	1	2	4	6 hrs	α phase	β phase
Non-dialysis	68	M	74	222.0	144.0	73.8	56.0	43.8	34.5	30.8	10.2	447.7
	40	F	35	240.0	168.8	126.6	105.5	72.0	52.5	46.0	9.7	239.0
	Mean ± SD			211.0 ±15.6	156.4 ±17.5	100.2 ±37.3	80.8 ±35.0	57.9 ±19.9	43.5 ±12.7	38.4 ±10.7	10.1	295.0
Hemodialysis	22	F	50	400.0	168.8	100.0	63.3	42.2	33.0	27.5	5.8	181.6
	35	M	53	280.0	112.0	62.5	37.5	30.8	24.0	17.2	5.6	216.6
	34	M	60	450.0	148.0	92.5	69.0	54.0	43.0	38.2	4.1	259.9
	Mean ± SD			376.7 ±87.4	142.9 ±28.7	85.0 ±19.8	56.6 ±16.8	42.3 ±11.6	33.3 ±9.5	27.6 ±10.5	5.0	214.3

Table 9 Serum levels of 6059-S  
1,000 mg, IV inj.  
Uremia, K.Y. 68 y, Male, cross over

	Serum levels (μg/ml)								Half life (min)	
	1/12	1/4	1/2	1	2	4	6	12 hrs	α phase	β phase
Non dialysis	222.0	144.0	73.8	56.0	43.8	34.5	30.8	25.0	10.2	444.7
Peritoneal dialysis	220.0	122.4	60.6	48.5	34.5	27.0	20.8	15.6	9.1	297.0

Fig. 22 Excretion of 6059-S in urine and dialysate  
Uremia, 1,000mg, IV inj.



のをやや有効, まったく改善のみとめられなかったか, あるいは悪化したものを無効とした。

2) 臨床成績

本剤の臨床効果は Table 12 に示すとおりである。呼吸器感染症 4 例では著効 2 例, 有効 2 例で有効率 100%, 胆道感染症 4 例では有効 3 例, 無効 1 例で有効率 75%, 尿路感染症 17 例では著効 10 例, 有効 6 例, やや有効 1 例で有効率 94%, 感染性血腫 1 例は有効であった。全感染症 26 例を総括すると著効 12 例, 有効 12 例, やや有効 1 例, 無効 1 例, 著効と有効を合わせると 24 例となり, 有効率は 92.3% であった。

起因菌別有効率をみると, *E. coli* に対するものは 9 例中 9 例が除菌され, 以下 *K. pneumoniae* では 5 例中 4 例が, *S. marcescens*, *P. morganii*, *P. maltophilia*, *S. faecalis* の各 1 例では全例が除菌された。しかし, *E. cloacae* の 1 例は除菌されなかった。除菌率は 19 例中 17 例で 89.5% と優れた成績を示した (Table 11)。

3) 副作用

我々の臨床対象 25 症例, 26 感染症に本剤を使用した範囲での副作用は症例 1 で GOT, GPT の軽度上昇

Table 10 Clinical response to 6059—S

No.	Case	Age	Sex	Diagnosis	Causative organisms	Administration		Results	Side effects	Remarks
						Dose (g/day)	Duration (days)			
1	K.T.	67	M	Pneumonia	Normal flora	3 (IV + DI)	2 11	Good	GOT↑ 24→33 (-→21) GPT↑ 28→45 (-→28)	
2	K.M.	23	F	Pneumonia	N.D.	2 (IV)	12	Good	-	HODGKING disease
3	S.S.	71	M	Infected bronchiectasis	N.D.	2 (DI)	10	Excellent	-	D.M.
4	N.K.	74	M	Infected bronchiectasis	N.D.	2 4 (DI)	5 8	Excellent	-	
5	K.K.	77	M	Cholecystitis	N.D.	4 (DI)	7	Good	-	Pancreas cancer Obstructive jaundice
6	H.F.	44	M	Cholecystitis	<i>K. pneumoniae</i> (MIC 10 <sup>4</sup> : 0.2)	2 (DI)	12.5	Good	-	Cholelithiasis
7	E.N.	72	F	Cholecystitis	N.D.	2 (DI)	13	Good	-	Cholelithiasis Gastric cancer Obstructive jaundice
8	K.T.	78	F	Biliary tract infection Chronic cystitis	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. cloacae</i>	1 (IV)	6	Poor Fair	-	Obstructive jaundice CVA Indwelling catheter
9	M.M.	26	F	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	0.5 (IM)	4	Excellent	-	
10	M.Y.	75	F	Acute cystitis	<i>E. coli</i>	2 (IV)	4	Good	-	CVA
11	I.I.	66	F	Chronic cystitis	<i>S. marcescens</i> (MIC 10 <sup>4</sup> : 6.25)	1 (IM)	6	Good	-	CVA
12	Y.K.	63	F	Chronic cystitis	<i>E. coli</i>	2 (IV)	9	Good	-	Myocardial infection

Table 10 (Continued)

13	H.M. F	75	F	Chronic cystitis	<i>P. morganii</i>	2 (IV) 3 (IV + DI)	10	Good	-	CVD
14	M.S.	61	F	Chronic cystitis	<i>K. pneumoniae</i>	2 (IV)	7	Excellent	-	Parkinsonism Hypertension
15	H.T.	61	F	Chronic cystitis	<i>S. faecalis</i>	2 (DI)	15	Good	-	Indwelling catheter
16	N.O.	21	F	Acute pyelonephritis	<i>E. coli</i> (MIC 10 <sup>6</sup> : 0.05)	1 (DI)	9	Excellent	-	
17	M.I.	48	F	Acute pyelonephritis	<i>E. coli</i> (MIC 10 <sup>6</sup> : 0.1)	1 (DI)	7	Excellent	-	
18	T.K.	56	M	Acute pyelonephritis	<i>P. maltophilia</i>	2 (DI)	28	Excellent	-	Prostatitis Epididymitis
19	N.O.	27	F	Acute pyelonephritis	<i>E. coli</i> (MIC 10 <sup>6</sup> : 0.1)	1 (DI)	7	Excellent	-	
20	H.K.	60	F	Acute pyelonephritis	<i>E. coli</i>	1 (DI)	10	Excellent	-	
21	E.T.	23	F	Chronic pyelonephritis	<i>K. pneumoniae</i> (MIC 10 <sup>6</sup> : 0.78)	1 (DI)	7	Excellent	-	7-Contracted kidney
22	K.I.	77	F	Chronic pyelonephritis	<i>K. pneumoniae</i>	1 (DI)	9	Excellent	-	DM Hypertension
23	K.I.	47	F	Chronic pyelonephritis	<i>E. coli</i>	0.5 (IM)	10	Good	-	Polycystic kidney
24	O.N.	63	M	Acute prostatitis	<i>E. coli</i> (MIC 10 <sup>6</sup> : 0.05)	1 (DI) 2 (DI)	2 6	Excellent	SGOT↑ 23→51 SGPT↑ 20→53	
25	M.T.	14	F	Infected hematoma	N.D.	2 (IV)	7	Good	-	SLE

N.D. : Not Done

(24→33, 28→45), 症例 24 で同じく GOT, GPT の軽度上昇 (23→51, 20→53) がみられたが, 本剤使用終了 1 週間後には正常値に復した。これら副作用発現例での本剤の使用量は症例 1 では 3 g×2 日+2 g×11 日計 28 g, 症例 24 では 1 g×2 日+2 g×6 日計 14 g であった (Table 13)。

## II. 考 案

6059-S は Cephalosporin 骨格中にある硫黄原子を酸素原子におきかえたユニークな化学構造をもつ世界最初の Oxacephem 系の抗生剤である。本剤の抗菌力。

Table 11 Bacteriological response to 6059-S (25 cases)

Organism	No. of cases	Eradicated	Persisted
<i>E. coli</i>	9	9	
<i>K. pneumoniae</i>	5	4	1
<i>E. cloacae</i>	1		1
<i>S. marcescens</i>	1	1	
<i>P. morgani</i>	1	1	
<i>P. maltophilia</i>	1	1	
<i>S. faecalis</i>	1	1	
Total	19	17	2

吸収, 排泄ならびに臨床成績について我々の検討した成績をまとめると以下のとおりである。

### 1. 抗菌力

6059-S の抗菌力はグラム陽性菌に対しては他剤に比べやや劣るが, グラム陰性菌に対しては他剤より優れており, *E. coli*, *P. mirabilis* および *K. pneumoniae* はもとより, 従来の Cephalosporin 系抗生剤に対して感受性の低い indole positive *Proteus*, *Enterobacter*, *Citrobacter* および *Serratia* に対しても極めて強い抗菌力を示す広域抗生剤といわれている。

われわれの臨床分離株での検討成績でも, これとほとんど同様の成績を得ている。特に, *P. mirabilis* では 0.2 µg/ml で全株が, indole positive *Proteus* sp. の 12 株中 11 株が 0.39 µg/ml 以下で発育が阻止された。また, *E. cloacae* に対する抗菌力も MIC の peak は 0.2 µg/ml 以下で, 他の Cephalosporin 剤より優れた抗菌力を示した。

*E. coli* に対する本剤の抗菌力は CTX や CZX より 1~2 段階劣るものの CTM, CPZ, CEZ より優れていた。

*K. pneumoniae* に対する本剤の抗菌力は CZX には 2 段階程度劣るものの, ほぼ CTX に匹敵し, CTM, CPZ, CEZ より優れていた。

*S. marcescens* に対する抗菌力は CZX や CTX より

Table 12 Clinical response to 6059-S (25 cases)

Clinical diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor
RTI					
Bacterial pneumonia	2		2		
Infected bronchiectasis	2	2			
BTI					
Cholecystitis	3		3		
BTI	1				1
UTI					
Acute cystitis	2	1	1		
Chronic cystitis	6	1	4	1	
Acute pyelonephritis	5	5			
Chronic pyelonephritis	3	2	1		
Acute prostatitis	1	1			
Others					
Infected hematoma	1		1		
Total	26	12	12	1	1

Table 13 Laboratory findings before and after 6059-S administration

No.	Case		RBC ( $\times 10^4$ )	Hb (g/dl)	Plat. ( $\times 10^4$ )	GOT (U/ml)	GPT (U/ml)	ALP (B-L)	BUN (mg/dl)	S-Cr. (mg/dl)
1	K.T.	Before	383	12.6	22.7	24	28	1.8	10.0	0.7
		After	380	12.4	36.4	33	45	1.6	14.7	0.7
2	K.M.	Before	479	13.1	34.2	13	14	1.8	18.2	0.7
		After	484	13.5	56.2	14	22	1.5	12.0	0.6
3	S.S.	Before	515	16.4	17.1	22	39	3.2	14.3	0.8
		After	489	15.6	24.5	16	27	3.2	17.2	0.9
4	N.K.	Before	433	13.3	44.8	16	21	5.0	15.9	1.2
		After	430	13.1	22.9	20	21	2.8	15.2	0.9
5	K.K.	Before	328	9.6	28.6	42	40	9.2	23.8	1.0
		After								
6	H.F.	Before	524	15.8	48.8	15	20		7.4	0.7
		After	521	15.7	29.9	12	20	1.5	11.1	0.7
7	E.N.	Before	296	9.1	23.2	32	61	19.3	8.8	0.6
		After	262	8.1	17.0	43	50	22.8	17.0	0.4
8	K.T.	Before	292	10.2	3.4	31	53	5.4	24.1	0.5
		After	273	9.7	4.2	60	75	8.7	13.0	0.3
10	M.Y.	Before	376	11.3	32.1	13	11	1.3	9.6	0.6
		After	383	11.4	34.5	17	15	1.4	9.2	0.6
11	I.I.	Before	406	12.3	25.4	18	15	2.4	14.5	1.1
		After	391	11.8	41.5	19	17	2.0	16.6	1.1
12	Y.K.	Before	362	11.7	21.3	22	21	2.4	17.0	0.9
		After	372	12.0	15.5	16	16	2.4	12.6	0.7
13	H.M.	Before	415	12.0	30.4	13	7	2.0	14.0	0.5
		After	402	12.0	50.0	14	10	2.0	15.6	0.6
14	M.S.	Before	432	12.3	12.6	11	13	1.5	12.3	0.6
		After	451	13.4	15.6	12	13	2.1	18.6	0.7
15	H.T.	Before	404	12.5	26.1	19	23	1.5	17.3	0.6
		After	385	12.1	30.7	16	26	1.4	12.0	0.5
16	N.O.	Before	405	12.0	21.0	23	20	5.4	18.0	1.0
		After	423	12.5	22.5	19	17	5.6	16.0	1.1
17	M.I.	Before	457	13.2	23.5	40	48	13.6	18.0	1.1
		After	440	13.0	26.3	46	53	14.4	16.0	1.2
18	T.K.	Before	465	14.4	29.9	38	61	3.5	16.0	0.6
		After	521	16.4	27.0	21	33	1.7	10.0	0.8
19	N.O.	Before	410	10.8	20.0	15	15	5.4	17.0	0.7
		After	465	12.7	35.0	18	19	6.3	15.0	0.8
21	E.T.	Before	395	12.2						
		After	378	12.0						
22	K.I.	Before	436	12.7	12.5	13	17	1.7	10.7	0.5
		After	461	12.8						
24	O.N.	Before	471	14.8		23	20			
		After	425	13.9		51	53	6.5	18.0	1.0
25	M.T.	Before	405	11.5	26.7	13	15	2.4	8.8	0.5
		After	409	11.5	31.7	16	18	2.3	9.6	0.4

2段階程度劣り、MICのpeakは6.25 µg/mlであった。しかし、CPZ, CTMあるいはCEZより優れた抗菌力を示した。

*P. aeruginosa* に対する本剤の抗菌力はCFS, CPZあるいはPIPより劣るものの、MICのpeakを12.5 µg/mlに有する急峻な一峰性の感受性パターンを示し、6.25~25 µg/mlに50株中41株が存在する。またCZX, CTXより一段階良好な抗菌力である。

## 2. 吸収, 排泄

### 1) 血中濃度

健康成人志願者4例に6059-S 1,000 mgを1回静注した際の最高血中濃度は、 $201 \pm 39.6$  µg/mlで静注後5分に見られる。血中半減期は $\alpha$ -phaseで $6.3 \pm 1.8$  min,  $\beta$ -phaseで $96.0 \pm 18.1$  minであった。これは、同時に施行したCEZのcross overの成績 $147.6 \pm 25.4$  µg/ml,  $9.2 \pm 0.9$  min,  $102.9 \pm 14.9$  minと極めて類似していた。

血中半減期( $\beta$ -phase)を他のCephalosporin剤と比較してみると、CET 0.59 hr, CER 1.44 hr, CFX 0.77 hrであり、本剤の方がより長い。

従来のCephalosporin剤の腎からの排泄機序は糸球体からの濾過と同時に、近位尿管からの分泌も知られている。従って、Probenecidを併用すると両剤間に競合が生じ、Cephalosporinの排泄が抑制されて血中濃度が高く、血中半減期が延長することが知られていた。しかし、本剤のProbenecid併用時の血中半減期は $103.0 \pm 8.6$  minで、非使用時の $103.8 \pm 8.2$  minと比較して有意差はなかった。これは本剤の腎排泄は糸球体濾過が主で、尿管からの関与が少ないことを示唆している。この事実はビーグル犬を用いたstop flow法の実験でも証明されている<sup>1,2)</sup>。

腎機能障害者における本剤の血中濃度は静注後30分まではあまり差は認められないが、1時間以後では腎機能の低い症例ほど高値を示すようになり、Ccr 4.0 ml/minの高度腎障害者の6時間値は健康成人の1時間値より高値を示し、血中半減期は239.0 minであった。

血液透析あるいは腹膜透析によって腎不全を管理している症例での血液濃度の経時的推移を知ることが臨床上で大切である。しかし、透析効率そのものが個々の症例により異なるため一つの事象から他を類推することは困難である。抗生剤を含めて薬剤の透析効率を検討するためには透析時のCcrを同時に測定して比較検討する必要がある。

### 2) 尿中排泄

6059-Sの排泄は前述のとおり糸球体からの濾過が主である。健康成人での本剤の尿中回収率は静注後8時

間までに $86.7 \pm 7.1\%$ で、CEZの $83.0 \pm 7.2\%$ とほぼ同程度であり、Probenecid併用でも $79.9 \pm 2.6\%$ と有意差はみられない。

Ccr 59.4 ml/min以下の腎機能低下症例では尿中回収率の低下がみられ、Ccr 8.2 ml/minの高度腎障害例では6時間までに使用量の2.8%が回収されたにすぎなかった。

透析施行時は尿量が減少するのが常である。腹膜透析症例でも、静注後12時間までの本剤の尿中回収率は透析時2.8%、非透析時5.0%とこの事実を反映した。なお、透析液中への本剤の回収率は12時間までに17.8%であった。尿中および透析液中への双方の排泄量を加えると、回収率は20.6%となった。

## 3. 臨床成績

6059-Sを呼吸器感染症4例、胆道感染症4例、尿路感染症17例、感染血腫1例の25症例、延べ26感染症に1日0.5~4.0 g, 4~28日間、使用総量2~56 g使用し、著効12例、有効12例で有効率92.3%であった。

菌種別にみると、*E. coli*感染症の9例中9例、*K. pneumoniae*感染症5例中4例が除菌された。これらの菌に対する本剤のMICのpeak値は*E. coli*で0.2 µg/ml、*K. pneumoniae*で0.2 µg/mlと低く、本剤の通常使用量で呼吸器、胆道、あるいは尿路系のいずれの臓器へも到達しうる濃度以下であった。また、*S. marcescens*, *P. morganii*, *P. maltophilia*, *S. faecalis*などによる感染症はいずれも各1症例ずつであったがすべて除菌した。

除菌に失敗した症例は78才、女性、胃癌の転移による閉塞性黄疸を伴う*K. pneumoniae*性胆道胆囊炎ならびに膀胱に留置カテーテルを装着期間中に*E. cloacae*性尿路感染症を合併し、かつ重篤例であった。高齢者に悪性疾患が合併したいわゆる難治性症例で、もとより除菌効果への期待の低かった症例であった。

副作用として本剤使用中にS-GOT, S-GPT値の軽度上昇を2症例に認めたが、いずれも6059-Sの使用終了後1週間で正常にもどった。

## 文 献

- 1) ANDRIOLE, V. T.: Pharmacokinetics of cephalosporins in patients with normal or reduced renal function. *J. Infect. Dis.* 137 (Suppl.): S-88~S-99, 1978
- 2) UEDA, Y.; J. SHIMADA, T. YAMAJI, Y. ABE & M. NAKAMURA: Renal excretion of 6059-S, a new semisynthetic beta-lactam antibiotic. 19th ICAAC, Oct. 1, 1979 (Boston)

## CLINICAL STUDIES ON 6059-S, A NEW SEMISYNTHETIC OXACEPHEM FOR PARENTERAL USE

YASUSHI UEDA, JINGORO SHIMADA, FUMIO MATSUMOTO, ATSUSHI SAITO,  
MASAHISA OHMORI, KOHYA SHIBA, TAKEHISA YAMAJI,  
HIRONOBU IHARA, TOSHIO HOJO and TADASHI MIYAHARA  
Second Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine

Antibacterial activity, absorption, excretion, and clinical effects of 6059-S, a new semisynthetic oxacephem for parenteral use was studied.

### 1) Antibacterial activity

6059-S exhibited striking activity against *Proteus mirabilis*, indole-positive *Proteus* sp. and *Enterobacter cloacae* with minimum inhibitory concentration  $\leq 0.39$   $\mu\text{g/ml}$ . It was somewhat less active than cefotaxime (CTX) and ceftizoxime (CZX) against *Escherichia coli* and *Serratia marcescens*, but more active than other cephalosporins. 6059-S was more active than cefoperazone (CPZ), cefotiam (CTM) and cefazolin (CEZ) against *Klebsiella pneumoniae*, but less active than CZX. 6059-S was one to twofold more active than CZX and CTX against *Pseudomonas aeruginosa*, but less active than cefsulodin and CPZ.

### 2) Absorption and excretion

a) When 6059-S was administered intravenously by slow bolus injection, the peak serum level was  $201 \pm 39.6$   $\mu\text{g/ml}$ , the half-life was  $6.3 \pm 1.8$  min ( $\alpha$  phase) and  $96.0 \pm 18.1$  min ( $\beta$  phase), and cumulative urinary excretion up to 8 h was  $86.7 \pm 7.1\%$ .

b) The values for CEZ in a cross over study in the same volunteers were  $147.6 \pm 25.4$   $\mu\text{g/ml}$ ,  $9.2 \pm 0.9$  min,  $102.9 \pm 14.9$  min, and  $83.0 \pm 7.2\%$ , respectively, and were very similar to those for 6059-S.

c) When 1,000 mg of probenecid was administered orally 30 min before the intravenous administration of 1 g of 6059-S, the peak serum level was  $152.8 \pm 15.5$   $\mu\text{g/ml}$ , the half-life was  $4.8 \pm 0.7$  min ( $\alpha$  phase) and  $103.0 \pm 8.6$  min ( $\beta$  phase), and urinary recovery up to 8 h was  $79.9 \pm 2.6\%$ . These values were not significantly different from those without probenecid.

d) In cases with compromised renal function, serum levels were not different from those in healthy volunteers until 30 min after intravenous administration. However, serum levels 60 min after administration were higher in patients with markedly reduced renal function than in healthy subjects. Serum levels 6 h after intravenous administration were 8.1, 16.0, 17.3, 22.0, 30.8 and 46.0  $\mu\text{g/ml}$  for creatinine clearance values of 82.6, 59.4, 40.8, 29.0, 8.2 and 4.0 ml/min, respectively. The serum half-life ( $\beta$  phase) in subjects with a creatinine clearance value of 10 ml/min or less was 295 min and markedly prolonged.

e) With hemodialysis, the half-life ( $\beta$  phase) was shortened to 214.3 min. In patients undergoing peritoneal dialysis, the recovery of 6059-S in dialysate was 17.8%, and cumulative urinary recovery was 2.8%, both up to 12 h.

### 3) Clinical effects

a) 6059-S was administered to 4 cases of respiratory tract infections, 4 cases of biliary tract infections, 17 cases of urinary tract infections and 1 case of infected hematoma, totally 25 cases, 26 infections, at the dosage of 0.5~4.0 g/day for 4~28 days. Effectiveness were shown good in 24 (efficacy rate: 92.3 %).

b) When its efficacy was judged by causative organisms, it was effective in all cases of 9 cases by *Escherichia coli*, in 4 cases of 5 cases by *Klebsiella pneumoniae*. The excellent antibacterial activities of this antibiotic against these bacteria observed *in vitro* studies were proved by the clinical studies.

---

4) Side effects

No serious side effects were observed except low grade abnormalities of S-GOT and S-GPT in two cases, transiently.