

6059-S に関する研究

国井乙彦・深谷一太・中村昭司・小松 喬・岩田晃一郎

東京大学医科学研究所内科

新しい国産の Oxacephem 系抗生物質 6059-S について、臨床材料分離の各種グラム陰性桿菌の感受性を測定し、CEZ と比較した。一般に CEZ よりかなりすぐれた抗菌力をみとめることができた。

CEZ との 1 g 静注による cross over 試験により、血中濃度・尿中排泄を比較した。血中濃度はほとんど類似した経過を示し、半減期もほぼ同じであった。尿中排泄はいくぶん CEZ より少なかった。

CEZ と同時投与したのち、HPLC 法により分別定量し、単独投与時との血中濃度を比較したが、両者の数値にはほとんど差をみとめなかった。

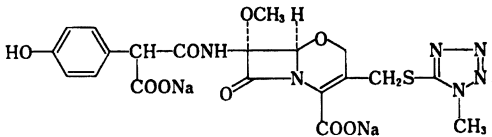
急性および慢性肝障害ラットを作成し、血中・尿中・胆汁中濃度を測定し、健常ラットと比較した。慢性肝障害群で、胆汁中排泄の減少と尿中排泄の増加が明らかであった。急性肝障害群では胆汁移行に障害はみとめられなかった。

臨床的には呼吸器感染症 3 例に有効、尿路感染症 1 例にやや有効であった。副作用は観察されなかったが、1 例に一過性の GOT, GPT の上昇をみとめた。

まえがき

新しい Oxacephem 系抗生物質として 6059-S が塩野義製薬研究所により開発された。その化学構造は Fig. 1 のように、7-amino-cephalosporanic acid の S の代りに O が存在し、

Fig. 1 Chemical structure of 6059-S



Oxacephalosporin と呼ぶこともでき、独特の構造を有する物質といえる。P. aeruginosa に対する抗菌力には新鮮味はないが、その他のグラム陰性桿菌にはひろくすぐれた抗菌力を有し、とくに Bacteroides 属に対する抗菌力が、既存の Cephalosporin 系抗生物質 (CEPs) の何れよりもすぐれていることは特筆すべきであろう。また、血中半減期の長いことも知られている¹⁻⁷⁾。本物質について行なった検討成績について報告する。

方法ならびに成績

1. 感受性試験

当院で臨床材料から分離された起炎菌と考えられる諸種のグラム陰性桿菌 74 株について、本剤に対する感受性測定を、日本化学療法学会標準法に準じ施行した。HI ブイオン (栄研) 1 夜培養原液と、同一ブイオンで

100 倍希釈した液とを、それぞれマイクロプランター (佐久間) を用いて接種したときの成績を Table 1 に示す。両者の間には、菌種により、また菌株により MIC 値にかなりの差を示すものもみられる。P. aeruginosa および Proteus において、MIC 値は 0.1~0.4 µg/ml にも散見されたが、ほとんどが 3.1~100 µg/ml に分布し、E. coli, Klebsiella に比べて感受性がいくぶん鈍であった。

Fig. 2 は E. coli と Klebsiella について、6059-S と CEZ に対する感受性の相関を、原液接種時と 100 倍希釈液接種時の両者について示したもので、きわめて明瞭に本剤の抗菌力の優れているのを見ることが出来る。

2. 血中濃度・尿中排泄

(1) Bioassay による体液濃度測定法

検定菌として、6059-S では E. coli 7437 を、CEZ では B. subtilis ATCC 6633 を用いた。標準曲線は pH 7.0 磷酸緩衝液で薬剤を希釈して作成し、agar well 法により測定した。

(2) 1 g one shot 静注による 6059-S と CEZ との cross over の試験

健康成人男子 4 名に、各 1 g を one shot 静注したときの血中濃度・尿中排泄を、1 週間間隔の cross over 法により検討した。

Fig. 3 は各個人ごとに 6059-S の血中濃度の推移を明示したもので、Table 2 にその実測値と平均値を示す。

Fig. 4 は同様に CEZ の血中濃度の推移を明示し、

Table 1 Susceptibility of clinical isolates to 6059-S

Organism	No.		0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.1	6.3	12.5	25	50	100	>100 µg/ml
<i>E. coli</i>	23	1X	2	6	6	2	1	1		2	1			2
		100X	4	14	1	1			1		2			
<i>Klebsiella</i>	8	1X		1	1	2				2		1		1
		100X		3	4									1
<i>P. aeruginosa</i>	28	1X								3	5	6	4	10
		100X	1					1	5	4	8	4	2	3
<i>Proteus</i>	11	1X			3				2		2	1	2	1
		100X		6				1			1	2	1	
<i>Serratia</i>	3	1X						1	2					
		100X			2	1								
<i>Enterobacter</i>	1	1X					1							
		100X		1										

Fig. 2 Correlogram between MICs of 6059-S and CEZ

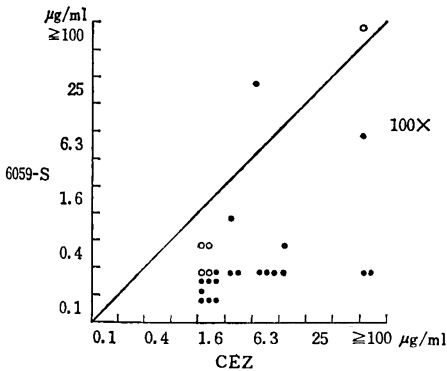
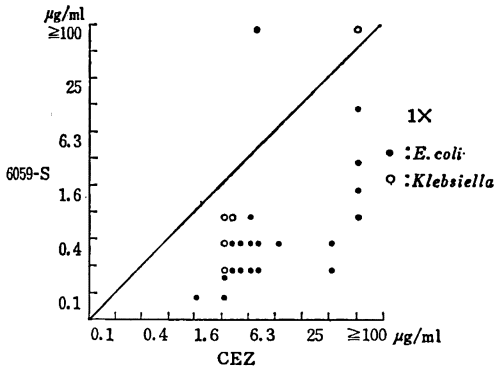


Table 3 にその実測値と平均値を示す。

Fig. 5 はそれぞれの平均値を比較図示したもので、両者の推移はほぼ類似しているものといえる。

Fig. 6 は 6059-S 1g 注射後の分割尿採取による尿中回収を 8 時間までの累積率で示す。良い回収率がえられているといえよう。Table 4 に各個人についての実測値と平均値を示す。

また、Table 5 には、各分割採取尿の尿中濃度の実測値とその平均値を示す。高濃度に達しうることが示されている。

Fig. 7 は同様に CEZ 1g 注射後の尿中累積回収率、Table 6 はその実測値と平均値、Table 7 は分割採取尿の尿中濃度の実測値と平均値をそれぞれ示す。

Fig. 8 は両者の各時間までの尿中回収率を比較して図示したものであり、CEZ の方がやや大であることが認められる。

(3) 6059-S と CEZ 各 1g を同時に one shot 静注したときの血中濃度・尿中排泄

両剤を同時に 20% ブドウ糖液 20 ml に溶解混和して、同様に健康成人男子 volunteer 4 名に静注したときの各薬剤の血中濃度を、HPLC 法により測定し、各薬剤単独投与時の検体を同じく HPLC 法にて測定したときの値と比較した。4 例の平均を Fig. 9 に示す。4 時間後の時点のみ、同時投与時の濃度が単独投与時より低かったが、その他の時点ではすべて両者の間に有意差をみとめなかった。

Fig. 10 は CEZ について、同様にして同時投与時と単独投与時の血中濃度を、HPLC 法により測定したと

Fig. 3 Plasma levels of 6059-S (1.0 g IV)
(n=4)

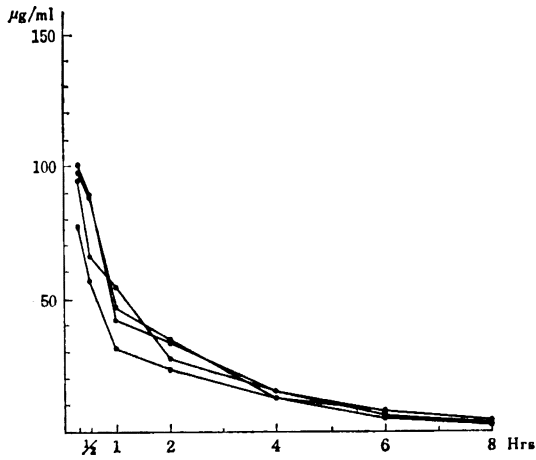


Fig. 4 Plasma levels of CEZ (1.0 g IV)
(n=4)

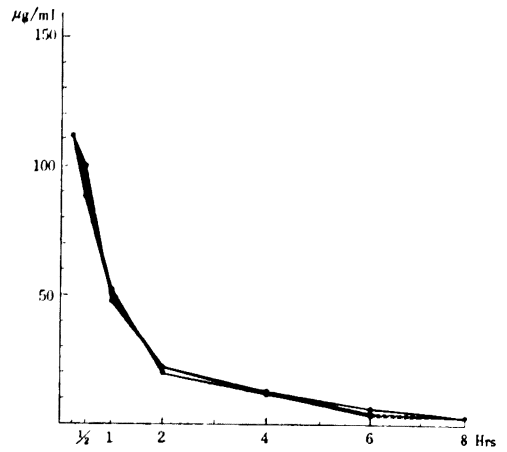


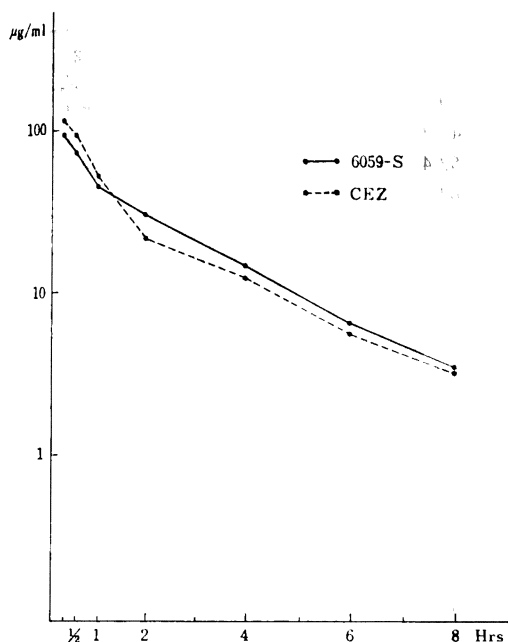
Table 2 Plasma levels of 6059-S after single administration by IV

Dose	Volunteer			Plasma level ($\mu\text{g/ml}$) at hrs						
	Name	Age	Weight (kg)	1/4	1/2	1	2	4	6	8
1.0 g	T.M.	22	65	99.6	86.2	45.2	34.9	13.4	7.2	3.6
	M.H.	21	70	77.5	56.3	31.5	23.1	13.3	5.8	2.9
	T.M.	21	50	95.2	65.1	54.5	27.9	14.0	7.5	3.8
	M.M.	20	52	101	87.5	41.5	33.3	13.5	6.4	3.2
		Mean \pm S.D.			93.3 \pm 10.8	73.8 \pm 15.5	43.2 \pm 9.5	29.8 \pm 5.4	13.6 \pm 0.3	6.7 \pm 0.8

Table 3 Plasma levels of CEZ after single administration by IV

Dose	Volunteer			Plasma level ($\mu\text{g/ml}$) at hrs						
	Name	Age	Weight (kg)	1/4	1/2	1	2	4	6	8
1.0 g	T.M.	22	65	115	100	51.7	21.5	12.1	6.0	3.1
	M.H.	21	70	114	86.8	47.8	21.3	11.9	6.0	<3.0
	T.M.	21	50	116	91.5	50.8	19.6	11.0	4.8	<3.0
	M.M.	20	52	118	96.6	51.7	21.5	10.8	4.5	<3.0
		Mean \pm S.D.			115.8 \pm 1.7	93.7 \pm 5.8	50.5 \pm 1.8	21.0 \pm 0.9	11.5 \pm 0.6	5.3 \pm 0.8

Fig. 5 Plasma levels of 6059-S and CEZ after 1.0 g IV injection (mean of 4 cases)



きの推移を示す。両者の間にはほとんど全く差をみとめなかった。

Fig. 11 は 6059-S の累積尿中回収率の比較を示す。このさい、単独投与の群は bioassay による数値を用いたが、両者の間には有意差をみとめなかった。

Fig. 12 は同様に CEZ の累積尿中回収率を比較したものを示す。同様に両者の間には有意差を認めなかった。

3. 肝障害ラットにおける動態

CCl₄ をオリーブ油で 2 倍に薄めたものを 1 ml/kg, 週 2 日ずつ 5 ケ月間筋注した慢性肝障害ラットと, CCl₄ 原液を 1 ml/kg, 3 日間筋注した急性肝障害ラットを各群 2 匹ずつ作成し, 健常ラット 2 匹とともに 6059-S 40 mg/kg を筋注したのちの血中濃度および尿中および胆汁中排泄を検討した。

平均値で示した血中濃度の推移は, Fig. 13 のようで, 急性障害群でやや異った推移を示した。尿中排泄は 6 時間までと, 24 時間までの累積で示すと, Fig. 14 のようで, 健常群でもっとも少なく, 両肝障害群で高率を示した。胆汁排泄率を累積値で示すと, Fig. 15 のようで, 慢性障害群では明らかに他の 2 群にくらべて低率であった。胆汁中濃度は各時点での測定値を結んで示すと, Fig. 16 のようで, 慢性障害群では, 正常群より低値に推移したことが示された。

Fig. 6 Urinary recoveries of 6059-S (1.0 g IV) (n=4)

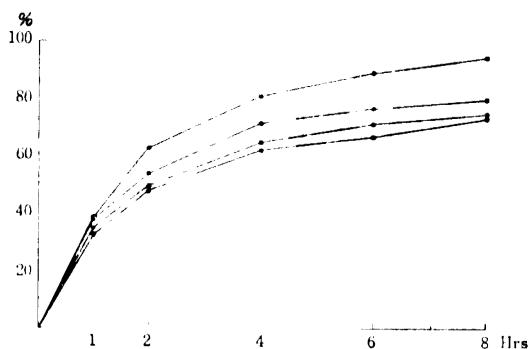


Fig. 7 Urinary recoveries of CEZ (1.0 g IV) (n=4)

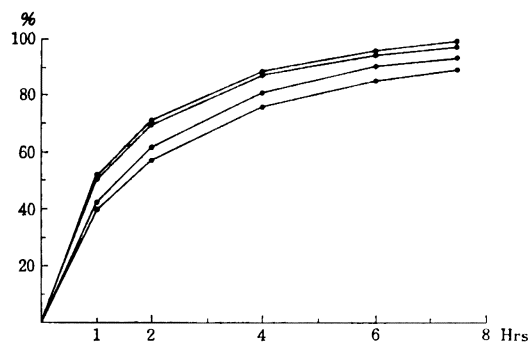


Fig. 8 Urinary recoveries of 6059-S and CEZ after 1.0 g IV injection (mean ± S. D. of 4 cases)

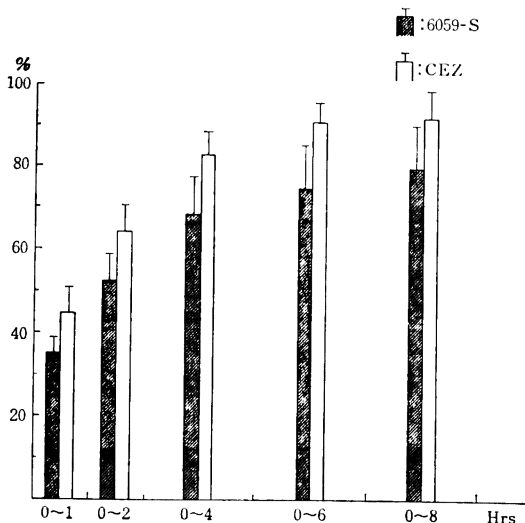


Table 4 Urinary excretion of 6059-S after single administration by IV

Dose	Volunteer			Cumulative urinary recovery (%) at hrs				
	Name	Age	Weight (kg)	0~1	~2	~4	~6	~8
1.0 g	T.M.	22	65	34.3	49.7	63.5	70.4	74.0
	M.H.	21	70	32.8	47.3	61.8	66.0	73.4
	T.M.	21	50	37.1	53.4	70.6	75.3	79.3
	M.M.	20	52	38.0	62.2	80.3	89.2	93.8
	Mean ±S.D.			35.6 ±2.4	53.2 ±6.5	69.1 ±8.4	75.2 ±10.1	80.1 ±9.5

Table 5 Urinary concentration of 6059-S after single administration by IV

Dose	Volunteer			Urinary concentration (µg/ml) at hrs				
	Name	Age	Weight (kg)	0~1	1~2	2~4	4~6	6~8
1.0 g	T.M.	22	65	6,589	1,485	743	369	285
	M.H.	21	70	8,412	4,535	860	968	475
	T.M.	21	50	7,731	3,698	738	689	362
	M.M.	20	52	3,392	3,309	1,096	738	506
	Mean ±S.D.			6,531 ±2,223	3,257 ±1,287	859 ± 168	691 ± 247	407 ± 102

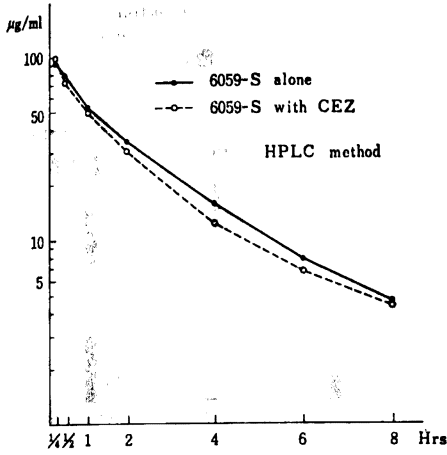
Table 6 Urinary excretion of CEZ after single administration by IV

Dose	Volunteer			Cumulative urinary recovery (%) at hrs				
	Name	Age	Weight (kg)	0~1	~2	~4	~6	~8
1.0 g	T.M.	22	65	39.6	57.4	76.1	84.9	88.6
	M.H.	21	70	41.9	61.4	80.5	89.5	92.9
	T.M.	21	50	51.0	69.4	86.8	93.9	96.7
	M.M.	20	52	50.0	69.9	87.8	95.1	98.2
	Mean ±S.D.			45.6 ±5.7	64.5 ±6.1	82.8 ±5.5	90.9 ±4.6	94.1 ±4.3

Table 7 Urinary concentration of CEZ after single administration by IV

Dose	Volunteer			Urinary concentration (µg/ml) at hrs				
	Name	Age	Weight (kg)	0~1	1~2	2~4	4~6	6~8
1.0 g	T.M.	22	65	9,667	3,558	2,342	1,290	526
	M.H.	21	70	1,373	1,208	463	470	192
	T.M.	21	50	4,853	2,667	687	304	200
	M.M.	20	52	3,707	2,163	1,047	478	220
	Mean ±S.D.			4,900 ±3,492	2,399 ±981	1,135 ±840	636 ±444	285 ±161

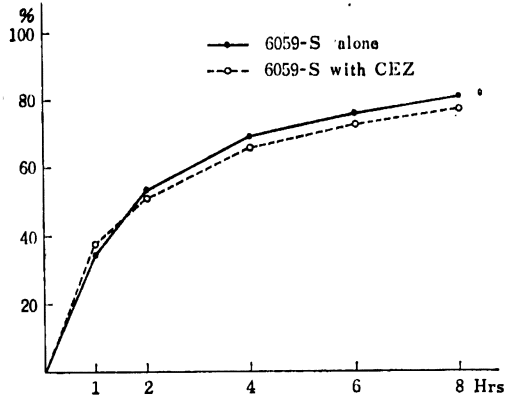
Fig. 9 Plasma levels of 6059-S (1.0 g IV)
(Healthy volunteer n=4)



	1/4	1/2	1	2	4	6	8Hrs
6059-S alone	94.4 ±12.5	80.3 ±11.3	52.0 ±3.8	34.0 ±4.3	16.1 ±0.6	6.9 ±0.7	3.6µg/ml ±0.8
6059-S with CEZ	95.1 ±10.1	74.4 ±9.4	51.6 ±3.0	30.1 ±2.8	11.1 ±1.1	5.8 ±0.7	3.4 ±0.4
	N.S	N.S	N.S	N.S	P<0.1	N.S	N.S

Mean ± S.D.

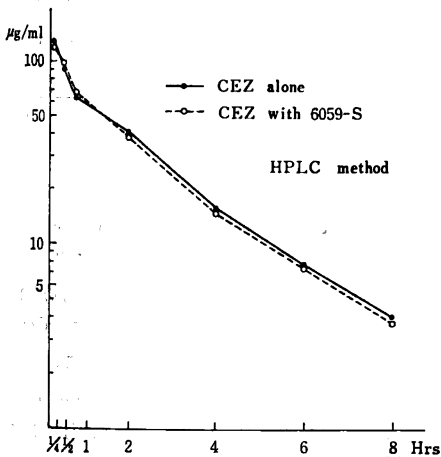
Fig. 11 Cumulative urinary recovery of 6059-S
(1.0 g IV) (Healthy volunteer n=4)



	0-1	0-2	0-4	0-6	0-8Hrs	
6059-S alone	35.6 ±2.4	53.2 ±6.5	69.1 ±8.4	75.2 ±10.1	80.1% ±9.5	Bioassay method
6059-S with CEZ	37.3 ±0.9	51.9 ±2.1	66.2 ±3.3	72.2 ±3.4	75.1 ±3.3	HPLC method
	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	

Mean ± S.D.

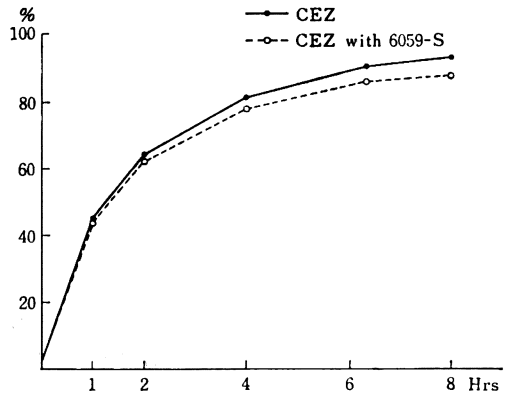
Fig. 10 Plasma levels of CEZ (1.0 g IV)
(Healthy volunteer n=4)



	1/4	1/2	1	2	4	6	8Hrs
CEZ alone	122.7 ±12.0	94.4 ±6.4	67.1 ±3.8	39.7 ±2.1	16.0 ±1.1	6.6 ±0.9	3.0µg/ml ±0.8
CEZ with 6059-S	121.8 ±12.4	98.1 ±8.8	68.3 ±3.4	39.4 ±3.3	14.9 ±1.1	6.5 ±1.2	2.8 ±0.7
	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S

Mean ± S.D.

Fig. 12 Cumulative urinary recovery of CEZ
(1.0 g IV) (Healthy volunteer n=4)



	0-1	0-2	0-4	0-6	0-8Hrs	
CEZ alone	45.6 ±5.7	64.5 ±6.1	82.8 ±5.5	90.9 ±4.6	94.1% ±4.3	Bioassay method
CEZ with 6059-S	44.0 ±2.1	62.4 ±2.4	78.6 ±1.9	86.1 ±1.4	88.6 ±1.9	HPLC method
	N.S	N.S	N.S	N.S	N.S	

Mean ± S.D.

Fig. 13 Serum levels of 6059-S in rats (40 mg/kg IM)

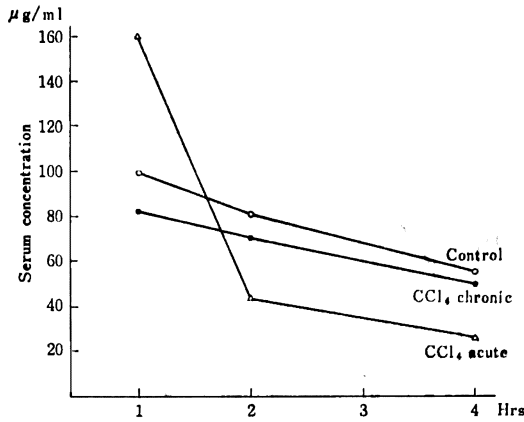
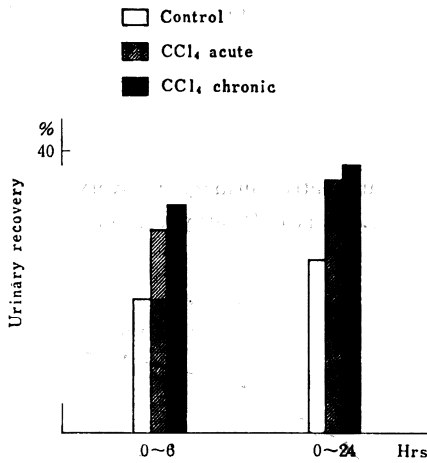


Fig. 14 Urinary excretion of 6059-S in rats (40 mg/kg IM)



4. 臨床例

Table 8 に示されるような 4 例に、表のような投与方法により使用した。有効 3 例、やや有効 1 例であった。

T. T. 例 54 才 男

肺炎の存在をみとめ、白血球数 19,400 を示した。喀痰からは数種の菌種を分離したが菌数が少なく起炎菌は決め難かった。6059-S, 1 g を生理食塩液 300 ml にとかし、1 時間かけて朝夕 2 回点滴静注し、17 日間継続した。諸症状軽快に赴いたので有効と判定した。投与終了に近いところ、GOT, GPT の上昇がみとめられたが、終了後に正常化した。

Fig. 15 Biliary excretion of 6059-S in rats (40 mg/kg IM)

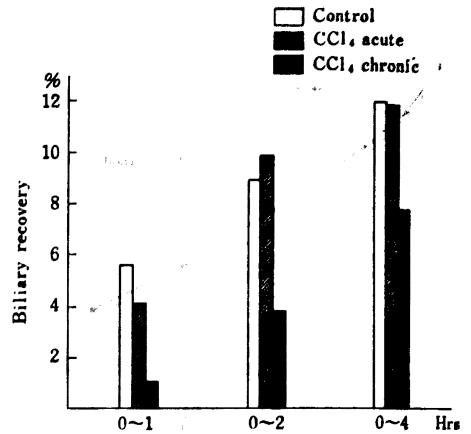
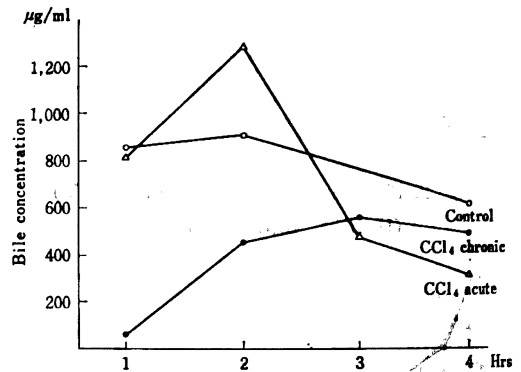


Fig. 16 Bile concentration of 6059-S in rats (40 mg/kg IM)



S. S. 例 20 才 男

起炎菌不明の肺化膿症の症例に、6059-S 1 g を 20% ブドウ糖液 20 ml に溶解して、静注にて朝夕 2 回投与し、15 日間継続した。X線上空洞は縮少し、有効と判定した。本例においても、投与終了時の検査で GOT 84, GPT 131 と異常値が出現した。しかし、この異常値はその後数か月以上にわたって存続し、HBs 抗原が陽性であることが判明した。従って、本剤投与における GOT, GPT 上昇は本剤によるものと考えず、肝炎の合併と解した。

S. N. 例 64 才 男

肺化膿症で *Klebsiella* を分離したが菌数が少量であり、起炎菌とは決め難かった。6059-S 1 g を 20% ブドウ糖液 20 ml に溶解して、静注により朝夕 2 回投与し、14 日間継続した。X線上、空洞の縮少をみとめ、有効と判定した。投与終了時の検査で、BUN が 32.3 mg/

Table 8 Clinical results with 6059-S

Cases	Diagnosis	Organisms isolated	Dosis		Clinical effect	Adverse effect
			Daily	Duration		
T.T. 54 y. M	Pncumonia	Normal flora (++) <i>P. aeruginosa</i> (+) <i>H. influenzae</i> (+)	1 g × 2 D.I.	17 days	Good	None
S.S. 20 y. M	Pulmonary suppuration	Normal flora	1 g × 2 I.V.	15 days	Good	None
S.N. 64 y. M	Pulmonary suppuration	<i>Klebsiella</i> (+) Normal flora	1 g × 2 I.V.	14 days	Good	None
H.Y. 9 y. M	U.T.I. after transplantation	<i>Klebsiella</i> 10 ⁵ /ml <i>P. morganii</i> 10 ⁵ /ml <i>S. faecalis</i> (+)	0.5 g × 1 I.V.	5 days	Fair	None

dl と上昇をみとめたが、Cr 値は不変であり、1 週間後には正常値に戻った。BUN 上昇の原因は不明であった。

H. Y. 例 9 才 女

腎移植をうけた患者に起こった尿路感染症で、中間尿培養により、*Klebsiella* と *P. morganii* をともに 10⁵/ml にみとめ、*S. faecalis* が少数加わっていた。本剤 0.5 g を 20% ブドウ糖液 20 ml に溶解して 1 日 1 回静

注し、5 日間施行した。尿中の菌は一旦 *S. faecalis* 5 × 10²/ml のみとなったが、終了後 5 日目には *Klebsiella* を 10⁴/ml にとめ、やや有効と判定した。投与を開始した翌日から BUN が 40.5 mg/dl となり、その後この値が続いた。この異常値は原疾患に由来したものと考えられる。

臨床検査成績の一覧を Table 9 に示す。四角に囲ま

Table 9 Laboratory findings

Item	T.T.		S.S.		S.N.		H.Y.		
	B	A	B	A	B	A	B	A	
RBC (× 10 ⁴)	388	470	503	537	402	387	305	321	
Hb (g/dl)	13.1	14.4	15.4	16.2	13.0	13.0	9.7	10.1	
Ht (%)	37.5	42.5	45	47.5	39	39	31	31.5	
WBC	19,400	9,700	10,200	6,100	6,500	5,900	7,800	7,800	
% {	Bas	0	0	0	2	2	3	0	0
	Eos	0	0	0	5	7	6	0	0
	Band	13	3	17	6	3	2	4	8
	Seg	65	77	57	44	39	35	81	74
	Lym	15	13	18	35	45	47	9	11
	Mon	7	7	8	7	4	7	4	6
Th (× 10 ⁴)	31.4		35.5	26.0	27.6	18.7	56.9	30.1	
GOT (U)	21	47	15	84	21	33	26	15	
GPT (U)	21	62	12	131	17	23	23	14	
Al-P (KAU)	6.0	7.2	7.2	4.5	6.4	6.6	5.7	5.0	
BUN (mg/dl)	13.8	14.2	14.1		19.6	32.3	19.8	40.5	
Cr (mg/dl)	1.1	1.0	1.1		1.0	0.9	0.9	0.8	
Urine { Pr Su	-	-	-	-	-	-	±	±	
	-	-	-	-	-	-	-	-	
CRP	>6+	1+	3+	-	±				
ESR (1h)	94	53	57	4	43	17			

B : Before

A : After

れた数値は、本剤投与終了時に出現した異常値であるが、本剤投与に起因するとみなされたのは、T. T. 例の GOT, GPT の一過性上昇 1 例であった。

考 案

6059-S は独特の構造を有し、それに由来したものであろうが、抗菌作用にも特徴がみとめられる。私共のグラム陰性桿菌の測定成績からは、とくに小さい MIC 値をみることはなかった。Cefotaxime とか Ceftizoxime をむしろ下廻るようであった。しかし、作用機序その他 *in vivo* の効果に影響する他の因子についての検討成績を考慮して、臨床への影響は論ぜられるべきであろう。

接種菌量の影響は、私共の成績では、菌種によってはかなり大きいようであったが、一般には本剤は少ないといわれている。従来の CEPs との比較を仔細に行なうことが必要であろう。

本剤の半減期は、CEZ とほぼ同じ時間であることが判明し、1 日 2 回投与を、one shot 静注で行なっても、かなりの範囲の感染症症例の治療に効果を期待できることが示唆される。

Cefoperazone と CEZ を同時投与し、HPLC 法で両者の血中・尿中濃度を分別定量すると、単独投与時と異なった数値を示すことが報告された⁹⁾。機序の一つとしてタンパク結合の競合が考えられている。本剤について、CEZ と同時投与して、分別定量したとき、単独投与したときの血中・尿中濃度には、ほとんど差をみとめず、Cefoperazone のときの成績とはやや相違した。本剤では、タンパク結合率が、CEZ に比べかなり小さいため、CEZ と匹敵する結合率を有する Cefoperazone とは異なった態度となったのであろう。

私共の症例のうち、呼吸器感染症 3 例はすべて起炎

菌不明であったが、すべて有効と判定された。有用性が十分あるという印象であった。*Bacteroides* 属の関与の考えられるような種類の感染症に、とくに効果が期待される。

文 献

- 1) NEU, H. C.; N. ASWAFOKEE, K. P. FU & P. ASWAFOKEE: Antibacterial activity of a new 1-oxa cephalosporin compared with that of other β -lactam compounds. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 16(2): 141~149, 1979
- 2) BARZA, M.; F. P. TALLY, N. V. JACOBUS & S. L. GORBACH: *In vitro* activity of LY127935. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 16(3): 287~292, 1979
- 3) YOSHIDA, T.; M. NARISADA, S. MATSUURA, W. NAGATA & S. KUWAHARA: 6059-S, a new parenterally active 1-oxa-cephalosporin (1) *Microbiological studies*. 18th ICAAC, Atlanta, 1978
- 4) MATSUURA, S.; T. YOSHIDA, K. SUGENO, Y. HARADA, M. HARADA & S. KUWAHARA: 6059-S, a new parenterally active 1-oxa-cephalosporin (2) *Pharmacological studies*. 18th ICAAC, Atlanta, 1978
- 5) FASS, R. J.: *In vitro* activity of LY127935. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 16(4): 503~509, 1979
- 6) TRAGER, G. M.; W. WHITE, V. M. ZIMELIS & P. PANWALKER: LY127935, a novel beta-lactam antibiotic with unusual antibacterial activity. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 16(3): 297~300, 1979
- 7) WISE, A. R.; J. M. ANDREWS & K. A. BEDFORD: LY-127935, a novel oxa- β -lactam: An *in vitro* comparison with other β -lactam antibiotics. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 16 (3): 341~345, 1979
- 8) 清水喜八郎, 熊田徹平, 高下 寛, 林 敏雄, 高田理恵子, 渡辺泰雄, 保田 隆, 才川 勇: 蛋白結合に関する研究。第 27 回日本化学療法学会総会, 福岡, 1979

STUDIES ON 6059-S

OTOHIKO KUNII, KAZUFUTO FUKAYA, SHOJI NAKAMURA,
TAKASHI KOMATSU and KOHICHIRO IWATA

Department of Internal Medicine, Institute of Medical Science, University of Tokyo

Against 6059-S, a new homemade oxacephem derivative, the susceptibility of gram-negative clinical isolates was determined comparing with that of cefazolin (CEZ). Antibacterial activity of 6059-S was considerably superior to that of CEZ in general.

Serum level and urinary recovery of 6059-S at healthy volunteers were compared with those of CEZ after 1 g one-shot intravenous injection in cross over study. The courses of serum level of both drugs were almost identical, showing the very similar half-life. Urinary recovery of 6059-S was slightly lower than that of CEZ.

After the simultaneous injection of 6059-S and CEZ, serum level and urinary recovery of both drugs were determined separately by HPLC method, comparing with the values at single injection of each drug. There found hardly difference between the two corresponding values.

Serum, urinary and biliary levels were determined in rats with acutely and chronically injured liver by CCl₄, comparing with those of normal controls. Chronic liver impairment lead reduced biliary excretion and increased urinary excretion. Acute liver impairment showed only minimal change in these levels.

Clinically three cases of respiratory tract infections responded well and one of urinary tract infection resulted in fair. No adverse effect was observed, but the transient elevation of GOT and GPT was shown in one case.