

## 泌尿器科領域における TA-058 の基礎的・臨床的検討

竹内 敏視・磯貝 和俊

大垣市民病院泌尿器科

伊藤 康久・加藤 直樹・武田 明久

兼松 稔・河田 幸道・西浦 常雄

岐阜大学泌尿器科

新しく開発された合成ペニシリン剤 TA-058 について基礎的・臨床的検討を加えた結果、次のような結論を得た。

1. 標準株 20 株のうち、グラム陽性菌に対して優れた抗菌力を示し、グラム陰性桿菌にも比較的良好な抗菌力を認めた。教室保存尿路由来の ABPC 耐性 *E. coli* 95 株のうち、95% は MIC 100  $\mu\text{g/ml}$  以上であったが、*Proteus* 属 33 株に対しては優れた抗菌力を示した。
2. 本剤 1.0 g 静脈内投与後 2 時間までに 50% 以上が尿中より回収され、5,000  $\mu\text{g/ml}$  以上の高い尿中濃度を示し、12 時間までに約 80% が回収された。
3. Bioautogram を用いた検討では静注 6 時間後の尿より AMPC と考えられる spot が認められ、TA-058 の 2~4% に相当した。高速液体クロマトグラフィーにおいても静注 8 時間後の尿より AMPC と考えられる peak が認められた。
4. 複雑性尿路感染症 8 例に対し、TA-058 を 1 回 1.0g、朝夕 2 回 5 日間連続投与を行った。総合臨床効果は有効 2 例で総合有効率は 25% であった。膿尿に対する効果は正常化 2 例 (25%)、不変 6 例 (75%) であった。細菌尿に対する効果は菌交代 3 例 (38%)、不変 5 例 (62%) であった。
5. 複雑性尿路感染症 8 例から分離された 12 株のうち、7 株 (58%) が投与後に消失した。
6. 副作用は認められなかった。また、薬剤投与に関連した臨床検査値の悪化も認められなかった。

## 結 言

TA-058 は田辺製薬研究所で開発された新しい半合成ペニシリン剤で、側鎖に N<sup>4</sup>-メチル-D-アスパラギンを結合したアモキシシリン誘導体である (Fig. 1)。

本剤の抗菌作用は broad spectrum で、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に有効である。とくにマウス感染実験において、従来の合成ペニシリン剤である Carbenicillin (CBPC), Piperacillin (PIPC) よりも優れた

*in vivo* 効果が認められている<sup>1)</sup>。

本剤は静脈内投与が行われ、高い血中濃度、組織内濃度および尿中濃度が得られるとされている。

今回、我々は TA-058 の尿路感染症に対する有効性および安全性を評価する目的で、基礎的ならびに臨床的に検討を行ったので報告する。

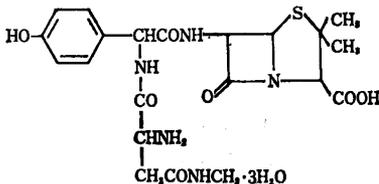
## I 基礎的検討

## 1. 方 法

## 1) 抗 菌 力

供試菌株として、尿路から高頻度に分離される菌種の標準株 14 株と  $\beta$ -lactamase 産生グラム陰性桿菌 5 株および教室保存尿路由来の Ampicillin (ABPC) 耐性 *E. coli* 95 株、*P. mirabilis* 17 株、*P. vulgaris* 5 株および *P.morganii* 11 株を用いて、TA-058 の MIC を測定した。また、抗菌力の比較の目的で Amoxicillin (AMPC) および PIPC のこれら菌株に対する MIC も同時に測定した。使用培地は増菌用には Mueller-Hinton

Fig. 1 Chemical structure of TA-058



broth (BBL), 薬剤感受性測定用には Mueller-Hinton agar (BBL) を用いた。接種菌量は  $10^6$  cells/ml とし、MIC 測定には日本化学療法学会標準法<sup>3)</sup>に従った。

### 2) 尿中排泄

健康成人3名に TA-058 1.0 g の one-shot 静注を行い、尿中濃度を経時的に測定した。濃度測定には *B. subtilis* ATCC 6633 株を検定菌とした cup method で行い、培地はトリプトソイ寒天培地 (栄研) を使用した。標準曲線は pH 7.0 1/15 M phosphate buffer 希釈にて作製した。また、検体の希釈にも pH 7.0 1/15 M phosphate buffer を使用した。

### 3) 尿中代謝産物

健康成人3名に TA-058 1.0 g を静脈内投与し経時的に採尿し、Bioautogram および高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を用いて検討した。Bioautogram には Merck Silica Gel 60 Plate F<sub>254</sub> を薄層板に、pH 5.5 1/30 M phosphate buffer を展開溶媒に用いた。検定菌として *M. luteus* ATCC 9341 株を用い、heart infusion agar (栄研) を培地とした。HPLC 測定には 4 mm×150 mm Stainless column に TSK-GEL LS-410 (5  $\mu$ ) を充てん剤に用い、methanol pH 3.0 0.05 M phosphate buffer+0.01 M sodium heptane sulfonate 混液 (13:87) を移動に使用した。室温下、流速 1.0 ml/min. 280 nm を検定波長とした。

## 2. 成績

### 1) 抗菌力

標準株のうち、グラム陽性球菌にはとくに優れた抗菌力を示した。また、グラム陰性桿菌のうち *S. marcescens*, *P. aeruginosa* には PIPC より若干劣ったもののそれぞれの MIC は 1.56, 12.5  $\mu$ g/ml であった。*Proteus* 群3株に対しては 0.20  $\mu$ g/ml で発育を阻止した。しかし、 $\beta$ -lactamase 産生グラム陰性桿菌5株の MIC は AMPC と同様に 100  $\mu$ g/ml 以上であった (Table 1)。

尿路由来株については ABPC 耐性 *E. coli* 95 株のうち、95%が MIC 100  $\mu$ g/ml 以上であった (Fig. 2) が、*P. mirabilis* に対しては 0.78  $\mu$ g/ml で約 80% の菌株の発育を阻止した (Fig. 3)。*P. vulgaris* および *P.morganii* に対する抗菌力は PIPC よりも若干劣っていた (Fig. 4, 5)。

### 2) 尿中排泄

TA-058 1.0 g 静脈内投与後の平均尿中濃度は 0~2 時間尿で 5,675  $\mu$ g/ml, 2~4 時間尿で 1,835  $\mu$ g/ml であった。10~12 時間尿においても 26  $\mu$ g/ml の活性を認めた。また、投与後 2 時間までに 50%以上が尿中より回収され、12 時間までに約 80% が回収された (Fig 6)。

### 3) 尿中代謝産物

Bioautogram において、検討症例3例中2例に4~

Table 1 Antibacterial activity of TA-058, AMPC and PIPC against reference strains

Strains	TA-058	AMPC	PIPC
<i>S. aureus</i> FDA 209 P	0.39	$\leq 0.20$	0.39
<i>S. epidermidis</i> IAM 1296	0.39	$\leq 0.20$	0.39
<i>S. faecalis</i> IFO 12580	1.56	0.39	1.56
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	3.13	6.25	3.13
<i>C. freundii</i> IFO 12681	12.5	25	3.13
<i>K. pneumoniae</i> PCI 602	25	50	0.78
<i>E. aerogenes</i> ATCC 13048	12.5	>100	3.13
<i>S. marcescens</i> IAM 1184	1.56	25	0.39
<i>P. mirabilis</i> ATCC 21100	$\leq 0.20$	0.39	$\leq 0.20$
<i>P. vulgaris</i> IFO 3045	$\leq 0.20$	1.56	0.39
<i>P. rettgeri</i> IFO 13501	$\leq 0.20$	1.56	$\leq 0.20$
<i>P. aeruginosa</i> NCTC 10490	12.5	>100	0.78
<i>A. calcoaceticus</i> IFO 12552	50	>100	50
<i>A. faecalis</i> IFO 13111	12.5	25	0.78
—Beta-lactamase-producing strains—			
<i>C. freundii</i> GN 346	>100	>100	25
<i>K. pneumoniae</i> GN 69	>100	>100	>100
<i>K. pneumoniae</i> MS 12	>100	>100	>100
<i>E. cloacae</i> MS 65	>100	>100	25
<i>P.morganii</i> 1510	>100	>100	25

6時間後より AMPC と考えられる spot が認められ、TA-058 の 2~4%に相当する AMPC 量と考えられた (Fig. 7)。HPLC では AMPC および TA-058 の retention time はそれぞれ約 33 分, 55 分で (Fig. 8<sup>1)</sup>) 静注後 8 時間の尿より AMPC と考えられる peak が認められた (Fig. 8<sup>2)</sup>)。

II 臨床的検討

1. 対象および方法

1981年9月から1982年1月までに岐阜大学医学部附属病院泌尿器科および大垣市民病院泌尿器科に入院中の尿路感染症患者を対象とした。対象症例は複雑性尿路感染症 8例で、複雑性膀胱炎 4例、複雑性腎盂腎炎 4例であった。平均年齢は 66.5 歳であった。

投与方法は 1 回 1.0g を蒸留水 20ml に溶解し、朝夕 2 回 one-shot 静注を 5 日間行った。

臨床効果の判定は UTI 薬効評価基準 (第二版<sup>4)</sup> および補遺<sup>5)</sup>) に従った。

2. 臨床成績

1) 臨床効果

TA-058 を投与した各症例の詳細は Table 2 に示した。8 例の複雑性尿路感染症に対する TA-058 の総合臨床効果は有効 2 例、有効率 25% であった (Table 3)。疾患病態群別では第 3 群と第 6 群の各 1 例に有効症例がみられ、この有効 2 例はともにカテーテル非留置症例であった。膿尿に対する効果は正常化 2 例 (25%)、不変 6 例 (75%) であった。細菌尿に対する効果は菌交代 3 例 (38%)、不変 5 例 (62%) で細菌尿陰性化は認められなかった。

2) 細菌学的効果

TA-058 投与前に尿路から分離された細菌は 7 菌種 12 株で、このうち 4 菌種 7 株 (58%) が消失した。投与後出現菌は *E. coli*, *P. morganii*, *P. aeruginosa*, *A. lwoffii*, Yeast like organism が 1 株ずつ認められた。投与前分離菌 12 株のうち MIC が 6.25 μg/ml 以下の感性株は 7 株 (58%) で、この感性株のうち 4 株 (57%)

Fig. 2 Sensitivity distribution of clinical isolates

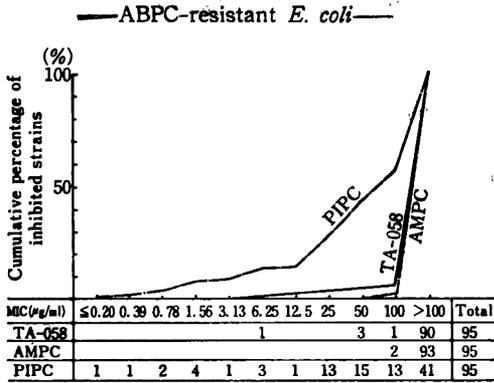


Fig. 3 Sensitivity distribution of clinical isolates

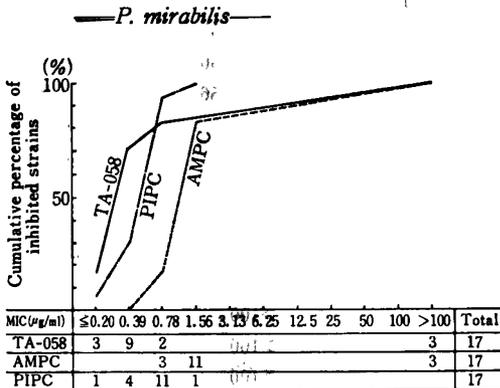


Fig. 4 Sensitivity distribution of clinical isolates

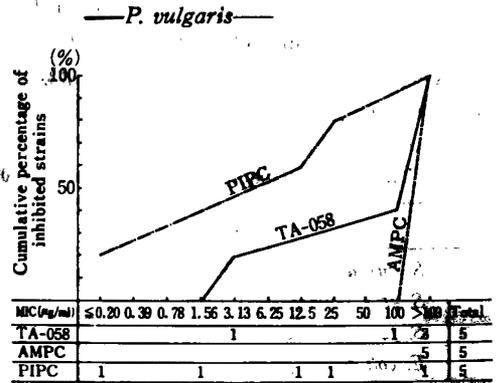


Fig. 5 Sensitivity distribution of clinical isolates

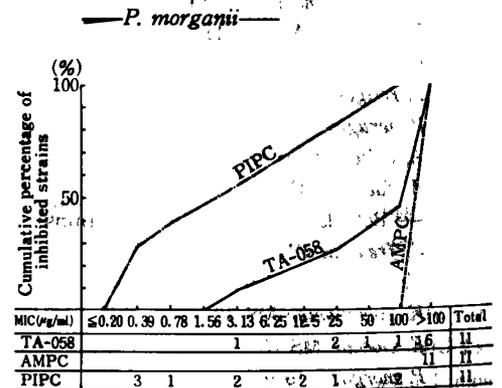


Fig. 6 Urinary excretion in men following one-shot i. v. injection of TA-058 (1.0 g)

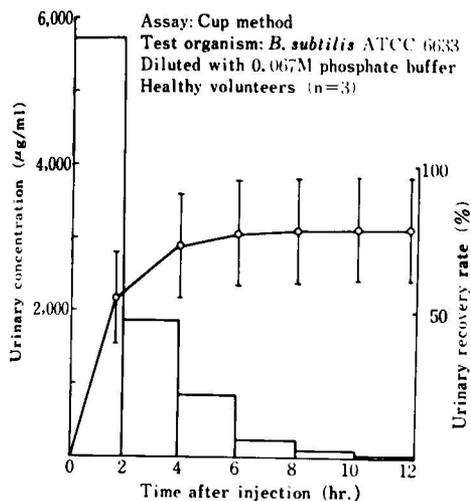


Fig. 7 Bioautogram of urine samples obtained after 1.0 g i. v. of TA-058

Adsorbent : Merck Silica Gel 60 Plate F<sub>254</sub>  
 Solvent : 1/30M Phosphate buffer (PH 5.5)  
 Test org. : *Micrococcus luteus* ATCC 9341  
 Medium : H.I. agar

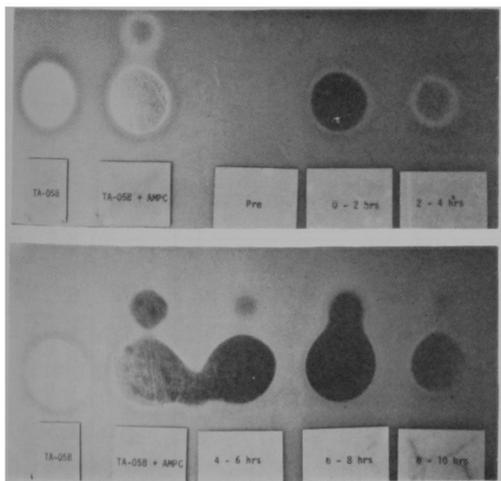
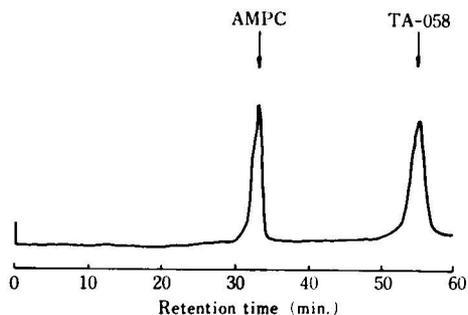


Fig. 8 High-performance liquid chromatography assay of TA-058 and its metabolites in urine

#### HPLC Conditions

Column : 4 mm × 150 mm stainless column (TSK-GEL LS-410)  
 Solvent : methanol/pH 3. 0~0.05 M phosphate buffer with 0.01 M sodium heptanesulfonate (13 : 87)  
 Flow Rate : 1.0 ml/min.  
 Detector : UV : 280 nm, 0.08 AUFS  
 Temperature : room temp.  
 Injected Vol. : 40 µl

#### 1) Control



#### 2) Urine obtained during 6~8 hrs. after TA-058 1.0 g i. v.

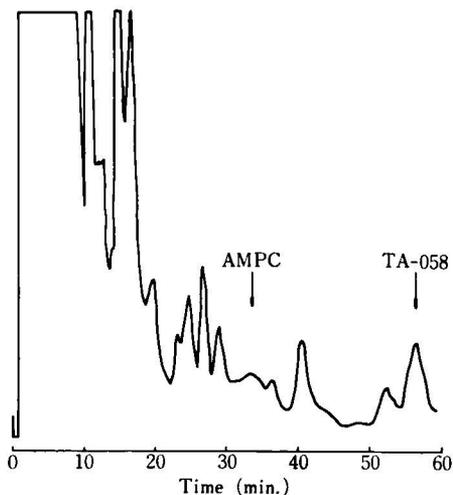


Table 2 Clinical summary of complicated U. T. I. cases treated with TA-058

Case No.	Age	Sex	Diagnosis Underlying condition	Catheter (route)	U. T. I. group	Treatment		Symptoms*	Pyuria*	Bacteriuria*		Evaluation**		Side effects	
						Dose g X/day	Route			Duration (day)	Species	Count	MIC (10 <sup>5</sup> )		UTI
1	53	M	C. C. C. Urethral stricture	+	G-5	1 g X 2	i v.	5	## ##	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>7</sup> 10 <sup>6</sup>	12.5 1.56 25	poor	moderate	—
2	76	M	C. C. C. Post prostatectomy	+	G-2	1 g X 2	i v.	5	+ ±	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	10 <sup>6</sup> 10 <sup>6</sup>	6.25 12.5	poor	poor	—
3	76	M	C. C. P. Post ureterostomy	—	G-3	1 g X 2	i v.	5	± —	<i>S. faecalis</i> Y. L. O.	10 <sup>6</sup> 10 <sup>4</sup>	1.56	moderate	moderate	—
4	76	M	C. C. P. Bladder cancer	+	G-1	1 g X 2	i v.	5	## ##	<i>K. pneumoniae</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i>	>10 <sup>5</sup> >10 <sup>5</sup>	1.56 50 >100	poor	poor	—
5	36	F	C. C. P. RT-renal stone	—	G-3	1 g X 2	i v.	5	+ +	<i>E. coli</i> <i>E. coli</i>	>10 <sup>5</sup> >10 <sup>5</sup>	>100 >100	poor	poor	—
6	72	M	C. C. P. Bladder cancer	+	G-5	1 g X 2	i v.	5	## ##	<i>S. faecalis</i> <i>E. coli</i> <i>S. faecalis</i> <i>A. wolffi</i>	>10 <sup>5</sup> >10 <sup>5</sup>	3.13 >100 3.13 >100	poor	poor	—
7	86	M	C. C. C. B. P. H.	—	G-6	1 g X 2	i v.	5	## —	<i>S. epidermidis</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>P. mirabilis</i> <i>P. morgani</i>	>10 <sup>5</sup> >10 <sup>5</sup>	3.13 25 0.39 >100	moderate	moderate	—
8	57	M	C. C. C. Prostate cancer	—	G-4	1 g X 2	i v.	5	## +	<i>K. osakaensis</i> <i>E. coli</i>	10 <sup>5</sup> >10 <sup>5</sup>	>100 >100	poor	poor	—

C. C. P. : Chronic complicated pyelonephritis  
 C. C. C. : Chronic complicated cystitis  
 Y. L. O. : Yeast like organism  
 B. P. H. : Benign prostatic hypertrophy

\* Before treatment  
 \* After treatment

UTI : Criteria by the committee of UTI  
 \*\* Dr : Dr's evaluation

Table 3 Overall clinical efficacy of TA-058 in complicated U. T. I.  
1.0 g×2/day, 5 days treatment

Bacteriuria	Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated					( %)
Decreased					( %)
Replaced		2		1	3 (38%)
Unchanged				5	5 (62%)
Efficacy on pyuria		2 (25%)	( %)	6 (75%)	Case total 8
	Excellent		0	Overall effectiveness rate 2/8 (25%)	
	Moderate		2 (25%)		
	Poor (or Failed)		6 (75%)		

Table 4 Bacteriological response to TA-058 in complicated U. T. I.

Isolates	No. of strains	Eradicated ( %)	Persisted*	No. of strains* appearing after treatment ( %)
<i>S. epidermidis</i>	1	1 (100%)		
<i>S. faecalis</i>	3	2 (67%)	1	
<i>E. coli</i>	2	1 (50%)	1	1 (20%)
<i>K. ozaenae</i>	1	1 (100%)		
<i>K. pneumoniae</i>	2	1 (50%)	1	
<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100%)		
<i>P. morgani</i>				1 (20%)
<i>P. aeruginosa</i>	2	0	2	1 (20%)
<i>A. lwoffii</i>				1 (20%)
Y. L. O.				1 (20%)
Total	12	7 (58%)	5	5 (100%)

\*: regardless of bacterial count

Table 5 Relation between MIC and bacteriological response in TA-058 treatment

Isolates	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )					Inoculum size $10^6$ cells/ml					Total	
	$\leq 0.20$	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100		$>100$
<i>S. epidermidis</i>					1/1							1/1
<i>S. faecalis</i>				2/2	0/1							2/3
<i>E. coli</i>											1/2	1/2
<i>K. ozaenae</i>											1/1	1/1
<i>K. pneumoniae</i>				0/1				1/1				1/2
<i>P. mirabilis</i>		1/1										1/1
<i>P. aeruginosa</i>						0/1	0/1					0/2
Total		1/1 (100%)		2/3 (66%)	1/2 (50%)	0/1 (0%)	0/1 (0%)	1/1 (100%)			2/3 (66%)	7/12 (58%)

No. of strains eradicated/No. of strains isolates (eradicated %)

Table 6 Changes in laboratory test results

Item	Total No. of patients evaluated	Doctor's evaluation								
		Aggravated (Relation to the drug)						Unchanged	Improved	
		Definite	Probable	Possible	Subtotal	Probably not	Definitely not			Subtotal
RBC	8(100%)								8	
Hb	8(100%)								8	
WBC	8(100%)					1	1	2(25%)	5	1
S-GOT	8(100%)								8	
S-GPT	8(100%)								7	1
BUN	8(100%)								8	
S-Cr	8(100%)								8	
No. of patients with aggravated laboratory test results		0				2				

が消失した。12.5 µg/ml 以上の MIC 値の株は5株で、そのうち3株(60%)が消失した。グラム陽性球菌の *S. epidermidis*, *S. faecalis* は4株すべて 6.25 µg/ml 以下の感性株であったが1株存続した。*E. coli* は2株とも MIC 100 µg/ml 以上であったが1株は消失した。*P. aeruginosa* 2株の MIC は 6.25, 12.5 µg/ml であったが、ともに存続した (Table 4, 5)。

### 3) 副作用

TA-058 を投与した8症例について本剤投与前後の血液一般、肝機能、BUN、Creatinine の変化を検討した。投与後末梢白血球数の増加が認められたものが2例あったが、本剤との直接的な関係は明らかでなかった。肝機能および腎機能検査に異常を認めた症例はなかった。また、自覚的副作用を認めたものもなかった (Table 6)。

## 考 察

TA-058 はグラム陽性菌、グラム陰性菌に抗菌力を有し、比較的殺菌作用の強い半合成ペニシリン剤である。われわれの今回の基礎的検討のうち、標準株に対する抗菌力をみてもグラム陽性菌に対しては PIPC と同等の抗菌力を有しており、グラム陰性菌にも比較的強い抗菌活性が認められた。とくに *Proteus* 属には優れた MIC を示した。しかし、β-lactamase 産生株に対しては AMPC と同じように検討した5株の MIC はいずれも 100 µg/ml 以上であった。そこで、われわれはこの TA-058 の抗菌力の特性を確認する目的で臨床分離菌として、教室保存の ABPC 耐性 *E. coli* 95株および *P. mirabilis* 17株、*P. vulgaris* 5株、*P.morganii* 11株を選び、これらの菌株に対する MIC を測定した。ABPC 耐性 *E. coli* には強い抗菌力は認められなかったものの *Proteus* 属に対しては優れた抗菌力が確認された。

尿路感染症においては尿中濃度が薬剤の効果発現には大変重要であるが、TA-058 は高い尿中濃度が得られ、われわれの行った検討でも本剤 1.0g 静注2時間後において尿中濃度は 5,000 µg/ml 以上に及び、投与後12時間でも 26 µg/ml の活性が認められた。投与後12時間までに80%近くが尿中より回収された。

本剤はこのように優れた尿中への排泄が認められるが尿中にその代謝産物である AMPC が出現するといわれている。この代謝産物が多ければ実際の臨床の場において *in vitro* の実験結果が反映されないことが懸念される。われわれの行った Bioautogram および HPLC でも AMPC が静注6時間後の尿より検出されたが、TA-058 の2~4%とわずかな量であり、TA-058 は比較的安定な薬剤と考えられた。

このような特性をもつ TA-058 の臨床での有効性および安全性を検討する目的で、8例の複雑性尿路感染症に 1.0g 朝・夕2回5日間連続静注した。総合臨床効果は有効2例、有効率25%と比較的低い成績であった。これはカテーテル留置症例が8例中4例を占め混合感染が3例であったことが原因かもしれない。複雑性尿路感染症の全国集計<sup>6)</sup>においても群別総合有効率は第1群36.7%、第5群12.5%とカテーテル留置症例に対する TA-058 の有効率は低値にとどまっている。複雑性尿路感染症においてカテーテル留置例では *P. aeruginosa*, indole-positive *Proteus*, *Serratia* の分離頻度が高いと報告されている<sup>7)</sup>。本剤はこれら菌種および *K. pneumoniae* に対し強力な抗菌力を有しないことが臨床効果の成績に反映された可能性が強いと考えられた。

細菌学的検討では12株のうち7株が消失した。全国集計<sup>6)</sup>の MIC と細菌学的効果との関係より、仮りに臨床的感性の上限を 25 µg/ml とした場合、われわれの経

験した12株においてMIC 50  $\mu\text{g/ml}$ 以上のものは3株中2株が消失している。しかし、MIC 25  $\mu\text{g/ml}$ 以下の菌株は9株のうち5株の消失にとどまっている。このようなMICと細菌学的効果の不一致、とくにMICが比較的低いにもかかわらず存続した株が多い理由は必ずしも明らかではないが、全国集計成績<sup>9)</sup>ではMIC 25  $\mu\text{g/ml}$ 以下の株では102株中85株(83.3%)、MIC 50  $\mu\text{g/ml}$ 以上の株では172株中74株(43.0%)が消失し、その間に有意差が認められていることから、さらに症例を累積して検討することが必要であると同時に投与量についても検討の余地があると思われる。

副作用は炎症増悪によると思われる白血球増多が2例にみられたが、骨髄機能、肝機能および腎機能障害を示す異常検査成績は認められなかった。また、自覚的副作用も認められなかった。

今回、われわれの臨床における検討症例は少数であったため、TA-058の複雑性尿路感染症に対する断定的な評価はできないが、カテーテル留置症例および混合感染症例に対しては若干適応の限界のあることが示唆された。しかし、 $\beta$ -lactamase産生度の低い*E. coli*や、*P. mirabilis*などのグラム陰性桿菌やグラム陽性球菌に対しては本剤は優れた抗菌力を有しており、これらの適応を考慮にいたした泌尿器科領域における臨床応用が望まれる。また、dose up等の投与方法の検討も必要と思

われた。

## 文 献

- 1) 西野武志. 第30回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウムⅢ, TA-058(抗菌力), 1982(東京)
- 2) 国井乙彦. 第30回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウムⅢ, TA-058(吸収・排泄・分布・代謝), 1982(東京)
- 3) 日本化学療法学会 MIC 小委員会. 最小発育阻止濃度(MIC)測定法, 日本化学療法学会標準法の再改訂. *Chemotherapy* 29: 76-79, 1981
- 4) 大越正秋, 河村信夫(UTI研究会). UTI(尿路感染症)薬効評価基準. *Chemotherapy* 28: 321-341, 1980
- 5) 大越正秋(UTI研究会代表). UTI(尿路感染症)薬効評価基準補遺. *Chemotherapy* 28: 1351-1358, 1980
- 6) 熊澤浄一. 第30回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウムⅢ, TA-058(臨床的検討, 泌尿器科領域), 1982(東京)
- 7) 河田幸道, 西浦常雄. 複雑性尿路感染症における病態と薬効との関係について. *日泌尿会誌* 70: 523, 1979

## EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON TA-058 IN URINARY TRACT INFECTIONS

TOSHIMI TAKEUCHI and KAZUTOSHI ISOGAI  
Department of Urology, Ogaki Municipal Hospital  
(Chief: K. ISOGAI, MD)

YASUHISA ITO, NAOKI KATO, AKIHISA TAKEDA, MINORU KANEMATSU,  
YUKIMICHI KAWADA and TSUNEO NISHIURA  
Department of Urology, Gifu University School of Medicine  
(Director: Prof. T. NISHIURA, MD)

TA-058, a new semisynthetic penicillin antibiotic agent, was studied both fundamentally and clinically. Results obtained were as follows;

- 1) TA-058 was highly active against gram-positive bacteria and *P. mirabilis*.
- 2) Urinary recovery rate within 2 hours after intravenous bolus injection of 1g of TA-058 in healthy volunteers was over 50%. About 80% of the dose was excreted in the urine within 12 hours. A peak urinary concentration of over 5,000  $\mu\text{g/ml}$  was achieved after 2 hours.
- 3) Amoxicillin, a metabolite of TA-058 was detected in the urine of healthy volunteers by bioautogram and high performance liquid chromatography. Amount of amoxicillin in the urine was 2 to 4% of TA-058.
- 4) Eight patients with chronic complicated urinary tract infections were treated with 1g of TA-058 twice a day for 5 days by intravenous bolus injection. The overall clinical efficacy of the treatment was moderate in 2 and poor in 6 patients.
- 5) Neither subjective side effects nor aggravations in laboratory test results related to the TA-058 treatment were observed.