

Pipemidic acid に関する基礎的, 臨床的研究

山本俊幸・岡田和彦・春日井將夫・北浦三郎・松浦伸夫

名古屋市立大学医学部第一内科学教室

緒 言

Pipemidic acid (以下, PPA と略す)¹⁾ は大日本製薬株式会社総合研究所で開発された抗菌性化学物質であり, さきに開発された Piromidic acid (以下, PA と略す) と同様 pyridopyrimidine 誘導体の 1 つである。

本剤は主としてグラム陰性菌に有効であり, 緑膿菌や PA および Nalidixic acid (以下, NA と略す) 耐性菌にも有効である点が特徴とされている。さらに本剤は経口投与により消化管からの吸収が良好であり, 組織移行も良く, 体内ではほとんど代謝を受けず安定であり, 大部分が未変化体のまま尿中へ排泄されるといわれている。

今回, 私どもは PPA について昭和 49 年 5 月から 50 年 3 月にわたり基礎的ならびに臨床的に検討したので, その結果について報告する。

基礎的検討

1. 抗菌力

抗菌力については教室保存のブドウ球菌および陰性桿菌(大腸菌, 肺炎桿菌, 変形菌, 緑膿菌)の標準株ならびに臨床分離株について日本化学療法学会標準法に基づいて行ない, PA および NA と比較した。

1) *Staphylococcus aureus*

Staph. aureus 209 P 株の MIC は PPA では 12.5 $\mu\text{g/ml}$, PA では 25 $\mu\text{g/ml}$, NA では 100 $\mu\text{g/ml}$ であった。

臨床分離の 29 株の感受性のピークは, PPA では 50~100 $\mu\text{g/ml}$, PA では 25 $\mu\text{g/ml}$, NA では 100~>100 $\mu\text{g/ml}$ にあり, PPA は PA に比して 1~2 段階劣り, NA に比しては同等ないしは 1 段階優る成績であった (Table 1, Fig. 1)。

2) *Staphylococcus epidermidis*

臨床分離の 20 株の MIC の分布は *Staph. aureus* とほぼ同様であり, PPA のピークは 50 $\mu\text{g/ml}$ にあり, PA に比して 2 段階劣り, NA に比して 1 段階優る成績であった (Table 1, Fig. 2)。

3) *Escherichia coli*

E. coli NIHJ および Kp 株の MIC は PPA ではそれぞれ 1.56, 0.78 $\mu\text{g/ml}$, PA ではいずれも 6.25 $\mu\text{g/ml}$ であった。NA では PPA と同じであった。

臨床分離の 52 株の MIC は PPA では 0.78~100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上を示すものはなく,

そのピークは 1.56 $\mu\text{g/ml}$ にあった。PA では 12.5~>100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, そのピークは 25 $\mu\text{g/ml}$ にあり, NA では 3.12~>100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, ピークは 6.25 $\mu\text{g/ml}$ にあった。したがって, PPA は PA に比して 4~5 段階, NA に比して 2~3 段階優れた MIC 分布を示した (Table 1, Fig. 3)。

4) *Klebsiella pneumoniae*

Klebsiella pneumoniae ST 101 株の MIC は PPA では 1.56 $\mu\text{g/ml}$, PA では 12.5 $\mu\text{g/ml}$, NA では 25 $\mu\text{g/ml}$ であり, PPA で最も優れた成績を示した。

臨床分離の 52 株の MIC は PPA では 1.56~>100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, ピークは 3.12 $\mu\text{g/ml}$ および 50 $\mu\text{g/ml}$ にあり, 2 峰性の分布を示した。PA では 12.5~>100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, とくに 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の株が 30 株と多く, PPA に比して 3~4 段階劣り, NA では PPA と同様 1.56~>100 $\mu\text{g/ml}$ に分布するが, そのピークは 6.25 $\mu\text{g/ml}$ および 100 $\mu\text{g/ml}$ にあり, PPA に比して 2 段階劣る成績であった (Table 1, Fig. 4)。

5) *Proteus group*

Proteus vulgaris OX-19 株の MIC は PPA では 3.12 $\mu\text{g/ml}$, PA では 0.39 $\mu\text{g/ml}$, NA では 3.12 $\mu\text{g/ml}$ であった。

臨床分離の *Proteus group* 52 株の MIC は PPA では 0.78~>100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, ピークは 3.12 $\mu\text{g/ml}$ にあった。PA では 12.5~>100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, ピークは 25 $\mu\text{g/ml}$ および 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上にあり, 2 峰性の分布を示した。NA では 1.56~>100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, ピークは 6.25 $\mu\text{g/ml}$ にあった。また, 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の株は PA では 25 株あったが, PPA では 2 株, NA で 4 株と著しく少なかった (Table 1, Fig. 5)。

6) *Pseudomonas aeruginosa*

Pseudomonas aeruginosa IAM 1095 および土島株の MIC は PPA ではそれぞれ 3.12, 12.5 $\mu\text{g/ml}$ であり, PA ではいずれも 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上, NA ではそれぞれ 12.5, 100 $\mu\text{g/ml}$ であった。

臨床分離株 45 株は PPA では 12.5~100 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, そのピークは 25 $\mu\text{g/ml}$ にあったが, PA および NA ではすべてが 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC を示し, とくに, PA では 45 株ともに 1,600 $\mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性を示した (Table 1, Fig. 6)。

Table 1 MIC of PPA, PA and NA

<i>Staph. aureus</i> (30 strains)											
	μg/ml										
MIC	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100	
PPA		1				1*	1	10	11	6	
PA						9	16*	2	2	1	
NA								6	12*	12	
* 209 P											
<i>Staph. epidermidis</i> (20 strains)											
	μg/ml										
MIC	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100	
PPA						2	5	8	3	2	
PA						14	5			1	
NA								8	10	2	
<i>E. coli</i> (54 strains)											
	μg/ml										
MIC	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100	
PPA		11**	32*	5	1		3	1	1		
PA					2*,**	4	25	13	2	8	
NA		1**	1*	5	30	11	1	2	1	2	
* NIHJ, ** Kp											
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (53 strains)											
	μg/ml										
MIC	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100	
PPA			7*	16	1	1	7	13	1	7	
PA						2*	6	14	1	30	
NA			1	1	14	7	2*	4	16	8	
* ST 101											
<i>Proteus group</i> (53 strains)											
	μg/ml										
MIC	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100	
PPA		3	11	23*	3	7	4			2	
PA	1*					5	10	3	9	25	
NA			1	10*	16	13	1	6	2	4	
* OX-19											
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (47 strains)											
	μg/ml										
MIC	3.12	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800	1,600	>1,600
PPA	1*		14**	17	9	6					
PA								1*		1**	45
NA			1*			1**	9	7	9	6	14
* IAM 1095, ** Tsuchijima											

Fig. 1 Cross sensitivity of PPA and PA or NA
Staph. aureus 29 strains

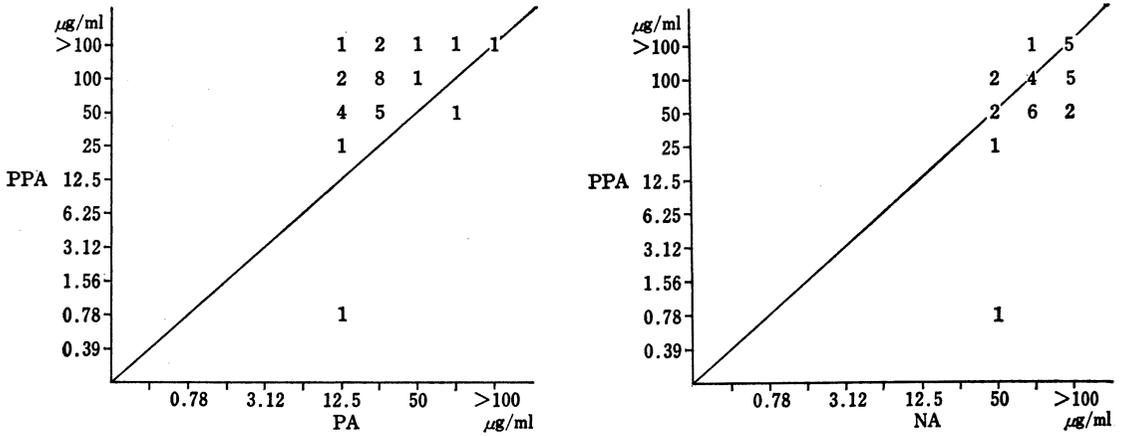


Fig. 2 Cross sensitivity of PPA and PA or NA
Staph. epidermidis 20 strains

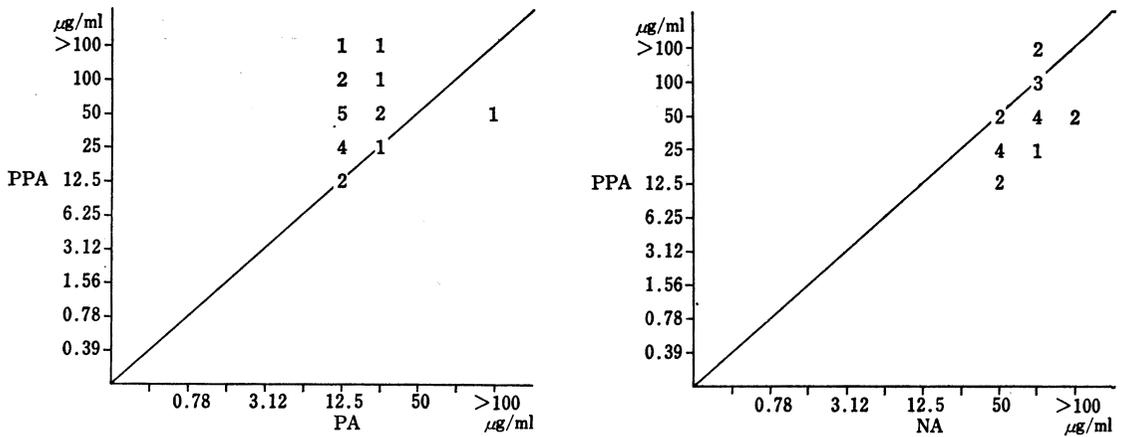


Fig. 3 Cross sensitivity of PPA and PA or NA
E. coli 52 strains

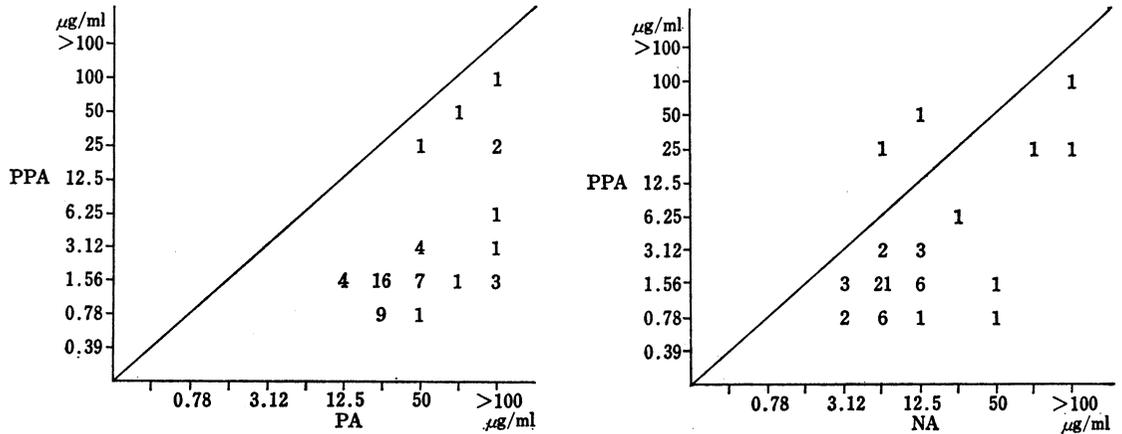


Fig. 4 Cross sensitivity of PPA and PA or NA
Klebsiella pneumoniae 52 strains

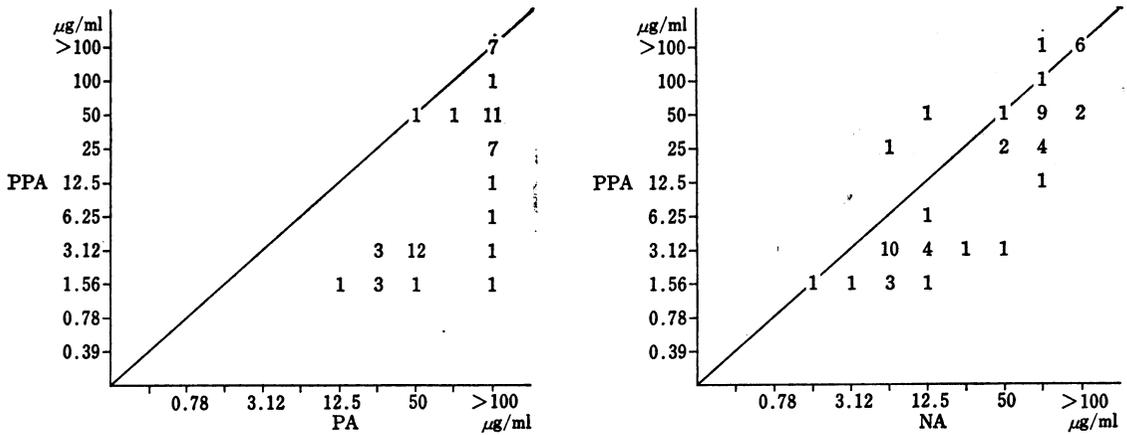


Fig. 5 Cross sensitivity of PPA and PA or NA
Proteus group 52 strains

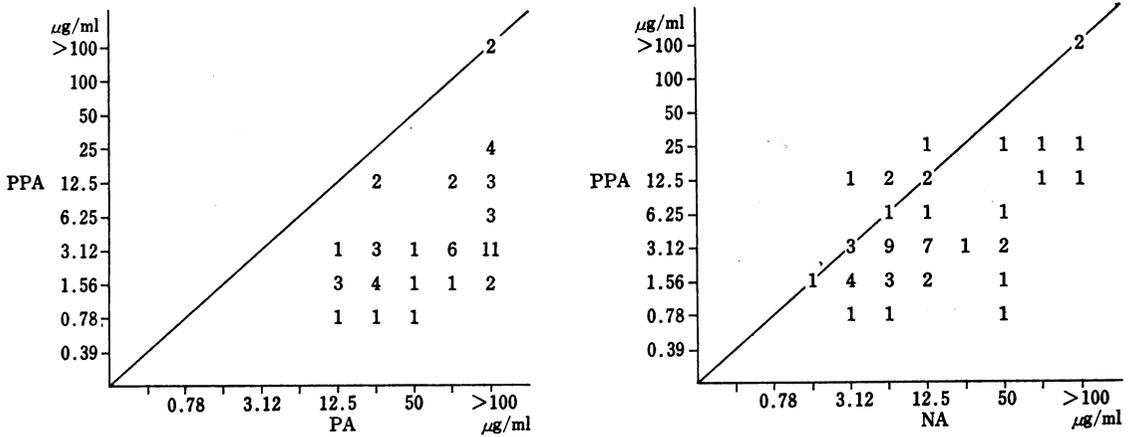


Fig. 6 Cross sensitivity of PPA and PA or NA
Pseudomonas aeruginosa 45 strains

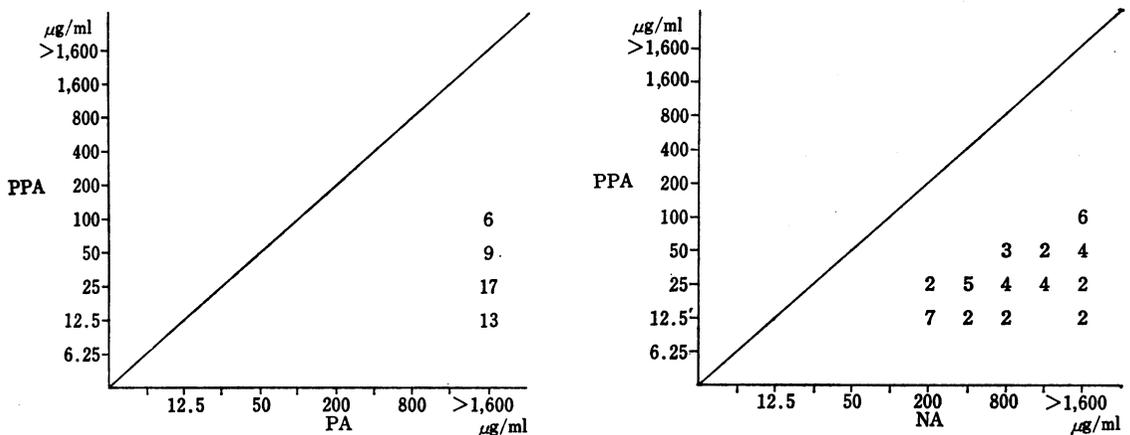


Table 2 Serum concentration of PPA

No.	Name	Age	Sex	Weight	30 min.	60 min.	120 min.	240 min.	360 min.
1	M. K.	35	M	73 kg	0.90	0.95	1.40	0.74	0.45 $\mu\text{g/ml}$
2	N. M.	29	M	57 kg	0.66	0.74	1.40	0.95	0.51 $\mu\text{g/ml}$

Dose : 500 mg p. o. Method : cup method Standard : phos. buffer pH 7.0
 State : fasting Medium : MÜLLER-HINTON agar
 Subjects : healthy adults Test organism : *E. coli* Kp

Table 3 Urinary concentration and recoveries of PPA

No.		30 min.	60 min.	120 min.	240 min.	360 min.	Total (%)
1	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	4.0	6.2	380.0	230.0	520.0	104.10 (20.8)
	Recovery (mg)	0.44	0.43	10.26	22.77	70.20	
2	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	4.0	68.0	930.0	620.0	155.0	132.08 (26.4)
	Recovery (mg)	0.44	16.32	31.62	68.20	15.50	

Dose : 500 mg p. o. Method : cup method Standard : phos. buffer pH 7.0
 State : fasting Medium : MÜLLER-HINTON agar
 Subjects : healthy adults Test organism : *E. coli* Kp

Table 4 Bile concentration of PPA by perfusion technique of isolated rats liver (normal)

No.	0~60 min.	60~120 min.	120~180 min.
1	104.0	120.0	108.0
2	96.0	160.0	100.0
3	160.0	160.0	120.0
4	180.0	160.0	136.0
5	152.0	176.0	136.0
Mean \pm S. D.	138.4 \pm 32.8	155.2 \pm 18.7	120.0 \pm 14.5

2. 吸収ならびに排泄

1) 血中濃度

健康成人2名に早朝空腹時に本剤 500 mg を経口投与し、投与後 30 分および 1, 2, 4, 6 時間後に採血し、血清中濃度を測定した。測定には MÜLLER-HINTON agar を使用し、*E. coli* Kp 株を検定菌とする平板カップ法により行ない、標準曲線の作成は pH 7.0 の磷酸緩衝液で希釈した。その成績は Table 2 に示すとおり血中濃度のピークは 2 時間後にあり、その値はいずれも 1.40 $\mu\text{g/ml}$ であり、以後漸減し、6 時間後においても測定可能であった。

2) 尿中排泄

血中濃度の測定と同時に尿中濃度ならびに尿中排泄を観察した。その成績は Table 3 に示すとおりである。排泄量でみると第 1 例では 6 時間後に最高値を認めたのに対して、第 2 例では 4 時間後にピークを認めたが、6 時間までの総排泄量としては第 1 例で 104.1 mg (20.8%)、第 2 例で 132.08 mg (26.4%) と大差をみなかった。

3) 胆汁中排泄

胆汁中排泄については、MILLER や BRAUER によって考案された liver perfusion aeration apparatus の改良型²⁾を用いてラットの摘出肝灌流を行ない、灌流時の胆汁中濃度および胆汁中排泄量を測定した。

測定には MÜLLER-HINTON agar を使用し、*E. coli* Kp 株を検定菌とする平板ディスク法により行ない、胆汁は pH 7.0 の磷酸緩衝液で 8 倍に希釈して測定に供した。また標準曲線の作成は血中濃度測定と同様にして行なった。

PPA の胆汁中濃度は 5 例の平均値でみると、最初の 1 時間では 138.4 \pm 32.8 $\mu\text{g/ml}$ 、2 時間目 155.2 \pm 18.7 $\mu\text{g/ml}$ 、3 時間目 120.0 \pm 14.5 $\mu\text{g/ml}$ であり、3 時間目まではほぼ一定した濃度推移を示した。排泄量についても同様であり、最初の 1 時間に 120.0 \pm 37.6 μg 、2 時間目 118.7 \pm 19.4 μg 、3 時間目 88.6 \pm 14.6 μg であり、3 時間の合計で 327.3 \pm 65.6 μg (4.4%) であった (Table 4, 5)。

Table 5 Bile excretion of PPA by perfusion technique of isolated rats liver (normal)

No.	0~60 min.	60~120 min.	120~180 min.	Total (%)
1	74.9	80.4	73.4	228.7 (3.1)
2	76.8	124.8	72.0	273.6 (3.7)
3	147.2	128.0	93.6	368.8 (4.9)
4	167.4	126.4	111.5	405.3 (5.4)
5	133.8	133.8	92.5	360.1 (4.8)
Mean ± S. D.	120.0 ± 37.6	118.7 ± 19.4	88.6 ± 14.6	327.3 ± 65.6 (4.4)

臨床的検討

1. 臨床成績

膀胱炎を主とした尿路感染症に本剤を使用した結果について述べる。

症例は21才から63才にわたる男子1例、女子10例の計11例であり、その内訳は急性単純性膀胱炎5例、急性複雑性膀胱炎2例、慢性膀胱炎2例、急性および慢性腎盂腎炎各1例である。

投与量は9例において1日2g(500mg錠で毎食後および就寝前投与)であり、2例では1日750mg(250mg錠で毎食後投与)である。

投与日数は4日から18日間であり、平均投与日数および投与量は10.4日間、18.7gである。

臨床効果の判定は膀胱炎については急性、慢性ともに3日以内に自覚症状および他覚所見の消失ないし著しい改善の認められたものを著効(++)、3日以内にかんがりの

改善の認められたものを有効(+)とした。腎盂腎炎については7日以内に自・他覚症状の消失ないし著しい改善を認めたものを著効(++)、かなりの改善を認めたものを有効(+)として判定した。

その結果、膀胱炎については著効1例、有効7例、無効1例であり、腎盂腎炎については著効1例、無効1例であった。

細菌学的には尿の定量培養または培養成績から投与後、明らかに細菌学的効果のみられたものは11例中6例あり、そのうち起炎菌として推定し得た症例は4例であり、いずれも *E. coli* であった (Table 6, 7)。

2. 副作用

本剤投与11例全例において自覚的な副作用はみられなかった。また、投与11例中6例において本剤投与前後にトランスアミナーゼ活性を測定したが、いずれも正常範囲内の変動であった (Table 6, 8)。

Table 6 Clinical effects of PPA

No.	Name	Age	Sex	Clinical diagnosis	Dosis (mg/day)	Duration (day)	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effect
1	M. K.	35	F	Cystitis acuta	500×4	7	++	+	—
2	C. H.	23	F	Cystitis acuta	500×4	10	+	+	—
3	S. S.	48	F	Cystitis acuta Susp. of nephrosis	500×4	9	+	+	—
4	T. T.	59	F	Cystitis acuta Diabetes mellitus	500×4	10	+	+	—
5	N. N.	26	M	Pyelonephritis acuta	500×4	14	++	+	—
6	F. N.	62	F	Pyelonephritis chronica Diabetes mellitus	500×4	10	—	—	—
7	H. O.	58	F	Cystitis chronica Adenocarcinoma (origin unknown)	500×4	14	+	+	—
8	S. M.	62	F	Cystitis chronica Diabetes mellitus	250×3	10	+	N. D.	—
9	M. M.	63	F	Cystitis acuta	500×4	18	+	N. D.	—
10	S. S.	53	F	Cystitis acuta	500×4	4	+	—	—
11	T. M.	21	F	Cystitis acuta	250×3	9	—	—	—

N. D.: not detectable

Table 7 Bacteriological findings of PPA

No.	Isolated strains from urine	KM	TC	CP	ABPC	CER	CEX	NA	GM	EM	CLM	PC	MPIPC	CBPC	CL
1	B >10 ⁶ <i>Staph. aureus</i>	+	##	##	##	##	##				##	+	##		
	GNB	++	##	##	++	++	-	##	##					##	##
	7D - GPC	4													
2	B GPC	+	##	##		##	##	##		##	##	##	##		
	<i>E. coli</i>	##	##	##	##	##	##	++	##					##	##
	2D GPC	32	##	-	-	##	##	##		-	##	##	##		
	5D - GPC	6													
3	B >10 ⁶ <i>E. coli</i>	++	##	##	##	##	##	##	##					++	##
	3D - -														
	7D - -														
4	B >10 ⁶ <i>E. coli</i>	##	##	##		##	##	++	##					##	##
	3D 10 ⁸ <i>Enterobacter liquefaciens</i>	+	##	##	##	-	-	-	++	##				-	##
	GPC	+													
5	B GPB	+	+	##	##	##	##			##		##	##	##	
	9D -														
6	B >10 ⁶ <i>E. coli</i>	++	##	##	##	##	##	##	##					##	##
	<i>Klebsiella</i>	+	##	##	##	+	##	++	+	##				-	##
	<i>Escherichia</i>	++	##	##	##	-	##	##	-	##				-	-
	7D <i>E. coli</i>	+	##	##	+	+	##	##	-	##				-	-
	<i>Enterobacter liquefaciens</i>	+	-	##	##	-	-	-	-	++				-	-
7	B >10 ⁶ <i>E. coli</i>	++	##	-	-	++	##	++	##					##	##
	7D 2×10 ⁸ GPB	+	-	##	++	##	##	##	-	##				##	-
	GNB	+	-	+	##	-	+	+	++	-				-	-
8	B 6×10 ² GPC	+													
	3D N.D.														
10	B <i>Staph. epidermidis</i>	+	##	##	##	##	##			-	##	##	##		
	<i>E. coli</i>	+	-	##	-	-	-	-	##					-	##
	<i>Enterobacter cloacae</i>	+	##	##	##	-	-	-	+	##				##	##
	4D GNB	+	+	-	-	-	-	-	-					-	-
11	B 2×10 ⁸ <i>Strept. viridans</i>	+													
	<i>E. coli</i>	+													
	9D <i>Enterococcus</i> group	+													
	<i>E. coli</i>	+													

B: before, D: days, N.D.: not detectable

総括ならびに考案

PPA は PA と同様 pyridopyrimidine 環を有し、類似した化学構造を持っているが、交叉耐性を示さない点の特徴とされている。私どもの行なった抗菌力に関する実験においては、ブドウ球菌に対しては PPA は NA

に比して同等あるいは若干優る成績が得られたが、PA に比してかなり劣る成績が得られた。しかし、グラム陰性桿菌（私どもの行なった4菌種）に対する MIC では PPA は PA および NA に比して明らかに優る成績であり、とくに *Pseudomonas aeruginosa* に対して著明

Table 8 Laboratory findings of PPA

No.		Urine					ESR I°	WBC	Neu- tro.	Stab.	Seg.	Eosi- no.	GOT	GPT	BUN
		Prot.	RBC	WBC	Epi.	Bact.									
1	B	±	-	##	+	+						20	16		
	3D	-	-	-	-	-						18	15		
	7D	-	+	+	+	-									
2	B	++	+	##	-	+	14	12,400	73	19	54	0	9	9	
	5D	-	-	-	-	-	35	6,000	66	28	38	1	14	11	
3	B	##	+	+	+	+									
	7D	+	+	+	-	-									
4	B	±	-	++	+	+	23	5,700	49	5	44	6			
	3D	-	+	+	+	-									
	10D	-	-	-	-	-									
	A7D	±	-	+	-	-									
5	B	+	+	+	+	+	CRP 3+	8,700	76	51	25	1	16	10	18
	5D	-	-	-	-	-									
	9D	-	-	-	-	-	CRP -	6,900	64	20	44	7	23	24	14
	A7D	-	-	-	-	-									
6	B	-	-	+	-	##	20	10,600	65	11	54	3	28	16	32
	7D	-	-	+	-	++	21	9,900	74	9	65	3	13	13	47
7	B	+	-	##	-	++									
	5D	±	+	+	+	-									
8	B	##	-	##	+	##	20						28		12
	3D	##	-	+	+	±							14	26	
	10D	++	-	+	+	-									
9	B	+	-	##	+	+	10	4,300	58	15	43	1	25		10
	4D	+	-	+	+	+									
	9D	±	-	+	+	±									
	18D	-	-	-	-	-							21		11
10	B	+	-	##	+	+	20	5,400	32	5	27	3	18		11
	4D	-	-	-	-	-									
11	B	++	+	##	+	-		13,700	77	18	59	1	17		12
	9D	-	-	-	-	-									

B: before, A: after, D: days

であった。このことは本剤を緑膿菌感染症に適応を求めるに際して非常に興味ある成績と考える。

血中濃度ならびに尿中排泄については、本剤の濃度測定に際して標準曲線作成時の希釈液によってかなりの差が生ずるといわれており、私どもの成績においてかなり低値を示したのは、標準曲線の作成にあたり pH 7.0 の磷酸緩衝液を使用したためと考える。しかし、尿中濃度に関しては最高濃度 930.0 $\mu\text{g/ml}$ とかなりの高値を示し、尿中回収率においても 2 例の平均値ではあるが 23.6% が回収されたことは、本剤の尿路感染症に対する適応

が示唆される成績と考える。

胆汁中排泄に関しては、私どもの成績はラット摘出肝灌流という特殊な条件下のものであるが、最高胆汁中濃度ならびに 3 時間までの排泄率において Ampicillin, Amoxycillin³⁾ あるいは Cephalexin, Cefazolin, Cephadrine⁴⁾ に比して著しく低値であったが、Cephloridine, Cephalothin⁴⁾ よりは明らかに高値であった。この成績は本剤のグラム陰性桿菌に対する抗菌力を併せ考える場合、胆のう、胆道感染症に対する適応を考えるうえに興味ある所見と考える。

臨床的には軽症ないし中等症の尿路感染症に使用し、著効2例、有効7例、無効2例の成績をえた。症例数が少なく、この成績で結論を出すことはできないが、中等症以下の症例に対して使用しうる薬剤であると考ええる。

ま と め

以上、私どもはPPAについて基礎的、臨床的に検討を加え、下記の結果をえた。

1. ブドウ球菌標準株および臨床分離株に対する抗菌力はNAに比し同等あるいは若干優れた成績であったが、PAに比しかなり劣る成績であった。

グラム陰性桿菌（大腸菌、肺炎桿菌、変形菌、緑膿菌）に対してはPA、NAに比して明らかに優る成績であり、とくに緑膿菌に対して著明であった。

2. 健康成人における500 mg 経口投与時の血中濃度は低値であったが、最高尿中濃度は血中濃度の約400～600倍を示し、6時間の尿中回収率は2例平均で23.6%であった。

3. ラット摘出肝灌流時の胆汁中排泄率は3時間の平

均値で4.4%であった。

4. 臨床的には尿路感染症11例に使用し、著効2例、有効7例、無効2例の成績であった。特記すべき副作用はみられなかった。

文 献

- 1) JUN-ICHI MATSUMOTO & SHINSAKU MINAMI: Pyrido[2, 3-d]pyrimidine antibacterial agents. *J. Med. Chem.* 18(1): 74~79, 1975
- 2) NITTA, Y.: Experimental studies on the metabolism of serotonin by the isolated perfused liver of the rat with the damaged liver. *Nagoya Med. J.* 17(4): 267~282, 1972
- 3) 岸川基明, ほか: Amoxycillin にかんする基礎的、臨床的研究。 *Chemotherapy* 21(8): 1487~1492, 1973
- 4) 岸川基明, ほか: Cephadrine に関する基礎的、臨床的研究。 *Chemotherapy* 23(1): 145~151, 1975

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON PIPEMIDIC ACID

TOSHIYUKI YAMAMOTO, KAZUHIKO OKADA, MASAO KASUGAI,
SABURO KITaura and NOBUO MATSUURA
The First Department of Internal Medicine,
Nagoya City University, School of Medicine

Fundamental and clinical studies on pipemidic acid (PPA) were carried out with the following results.

1. In the activity against standard and clinical strains of *Staphylococci*, PPA was equal or slightly superior to nalidixic acid (NA) and fairly inferior to piromidic acid (PA).

In the activity against gram-negative bacilli such as *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus* sp. and *Pseudomonas aeruginosa*, PPA was evidently superior to both PA and NA. Superiority of PPA over PA and NA was remarkable especially in *Pseudomonas aeruginosa*.

2. When administered to healthy adults at a single oral dose of 500 mg, the peak PPA levels in serum were 1.4 $\mu\text{g/ml}$ 2 hours after administration and those in urine were about 400~600 times higher than them. The urinary recovery for 6 hours was 23.6% on the average.

3. The average rate of PPA excretion into bile for 3 hours was 4.4% in perfused liver of rats.

4. In 11 cases of urinary tract infections treated with PPA, 2 were excellent, 7 effective and 2 ineffective.

No notable side effect was observed in all cases.