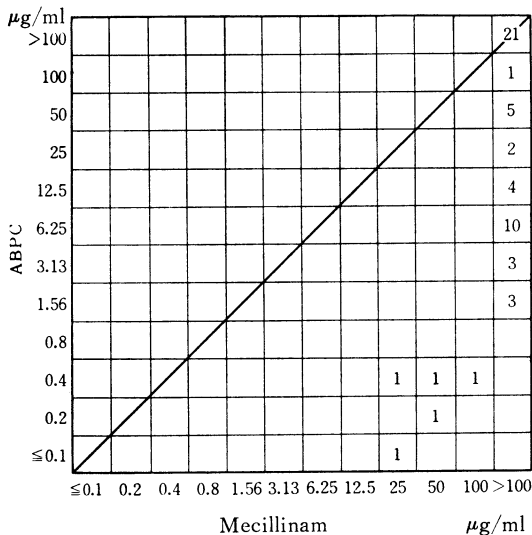




Table 2 Sensitivity distribution of *Staph. aureus* to Mecillinam in surgical field (54 strains)

	MIC $\mu\text{g/ml}$											
	$\leq 0.1$	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	$>100$
Mecillinam									2	3		49
Pivmecillinam										1	4	49
ABPC	1	1	3		3	3	11	3	2	5	1	21
KM							8	9	18		1	18
SM							2	5	15	11	2	19
GM	1	2	2	8	28	7	6					
TC		4	13	11	1	2	1				5	17
CP							11	17	8	1	9	8
CEZ			10	23	10	11						
CER	12	14	9	17	2							
CET		2	22	30								
CEX						2	21	20	11			

Fig. 2 Cross resistance  
*Staph. aureus* (54 strains)

*Klebsiella* (27株), *Proteus mirabilis* (27株) および *Pseudomonas* (54株) に対する Pivmecillinam および Mecillinam の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。測定法は日本化学療法学会標準法に準じ、菌液は1夜培養原液を接種した。各種細菌に対し、Pivmecillinam は Mecillinam よりほぼ3濃度段階高い MIC を示した (Table 1)。

i) *Staphylococcus aureus*

54株中49株は Mecillinam に対して 100  $\mu\text{g/ml}$  以上の MIC を示し、2株が 25  $\mu\text{g/ml}$  に、3株が 50  $\mu\text{g/ml}$  に分布しており殆どが耐性であった。これに対し、

ABPC では 0.1~100  $\mu\text{g/ml}$  以上の間で、幅広い MIC 分布を示している (Table 2)。Mecillinam と ABPC の間には感受性相関はない (Fig. 2)。

ii) *E. coli*

54株中39株 (72%) が 1.56  $\mu\text{g/ml}$  以下に分布し、0.4  $\mu\text{g/ml}$  に最大分布18株 (33%) を示した。これに対し、ABPC では36株 (67%) が 6.25~25  $\mu\text{g/ml}$  に分布しており、Mecillinam は ABPC に比べて約5濃度段階低い MIC 分布を示した。また、100  $\mu\text{g/ml}$  およびそれ以上の高度耐性株も Mecillinam では8株 (15%) で、ABPC の18株 (33%) の約半数であり、Mecillinam は ABPC より明らかに優れている。高度感受性株に対する Mecillinam の抗菌力は、GM に匹敵している (Table 3)。Mecillinam と ABPC の感受性相関をみると、Mecillinam に耐性を示す株はすべて ABPC にも耐性であるが、ABPC に中等度~高度耐性の株の殆どは Mecillinam に感性を示しており、とくに ABPC に対し 6.25~25  $\mu\text{g/ml}$  に分布する34株 (63%) が Mecillinam に対し 0.2~1.56  $\mu\text{g/ml}$  に分布している (Fig. 3)。Mecillinam と CEX との感受性相関では、Mecillinam に 12.5  $\mu\text{g/ml}$  以上の株では CEX とほぼ相関し CEX の方が 1~2 濃度段階低い MIC であるが、Mecillinam に対し 0.2~1.56  $\mu\text{g/ml}$  に分布する株は CEX に対し 6.25~25  $\mu\text{g/ml}$  であり、Mecillinam と ABPC の相関に類似している (Fig. 4)。

iii) *Klebsiella*

27株中26株が Mecillinam に対して 100  $\mu\text{g/ml}$  以上の MIC 分布を示し、1株のみが 0.4  $\mu\text{g/ml}$  に分布した。ABPC では全株が 100  $\mu\text{g/ml}$  以上に分布した

Table 3 Sensitivity distribution of *E. coli* to Mecillinam in surgical field (54 strains)

	MIC $\mu\text{g/ml}$											
	$\leq 0.1$	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	$>100$
Mecillinam		9	18	7	5	1	1	1	1	3	1	7
Pivmecillinam					1	14	12	4	8	1		14
ABPC							2	18	16		1	17
KM						2	5	21	12	4	1	9
SM						4	2	27	4	3	2	12
GM			1	10	16	18	8	1				
TC				1	24	7					1	21
CP						2	19	12			1	20
CEZ				2	27	7	4	4	3		3	14
CER						12	28	1	2	2	2	7
CET						2		4	26	13		9
CEX							3	36	9	2		4

Fig. 3 Cross resistance

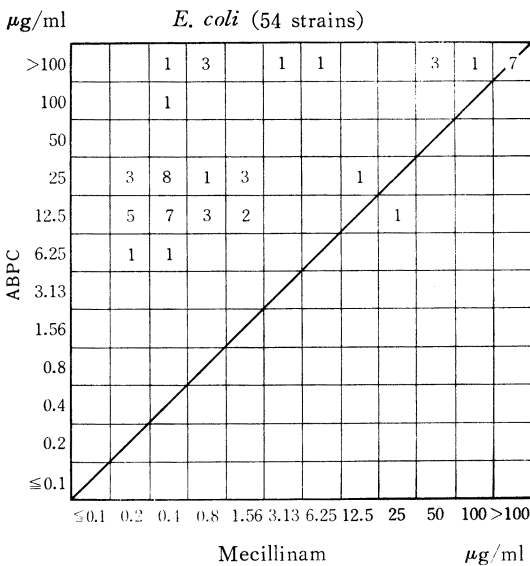
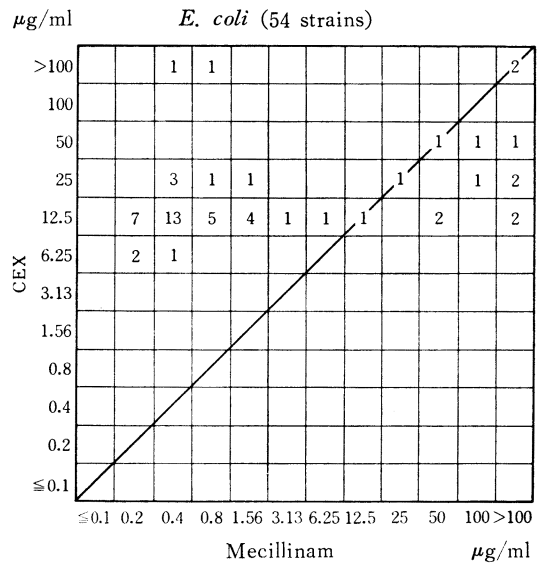


Fig. 4 Cross resistance



(Table 4, Fig. 5).

iv) *Proteus mirabilis*

27株のすべてが Mecillinam に対し100  $\mu\text{g/ml}$  以上の MIC 分布を示した (Table 1).

v) *Pseudomonas*

54株はすべて Mecillinam に対し100  $\mu\text{g/ml}$  以上の MIC 分布を示した (Table 1).

3. 吸収, 排泄および代謝

i) 標準曲線

試験菌として *E. coli* NIHJ 株を使用し, 培地に

Bacto-Yeast Beef Agar (Difco) を用いてカップ法で Mecillinam の標準曲線を作製した。1/15M 磷酸緩衝液 (PBS) 希釈の場合, pH 6.0, 7.0, 8.0の順に阻止円が大であり, 他の PC 系と同様に本剤も酸性側で抗菌力強い。Moni-trol 血清 (乾燥標準人血清: ミドリ十字) で希釈した場合には, pH 8.0 PBS 希釈よりも阻止円が小さくなり, 蛋白結合がやや強いようである (Fig. 6)。

ii) 血中濃度および尿中排泄

早朝空腹時, 健康成人男子3名に Pivmecillinam 200 mg を内服させ経時的に血中および尿中濃度をカップ法

Table 4 Sensitivity distribution of *Klebsiella* to Mecillinam in surgical field (27 strains)

	MIC $\mu\text{g/ml}$											
	$\leq 0.1$	0.2	0.4	0.8	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	$>100$
Mecillinam			1									26
Pivmecillinam					1							26
ABPC											2	25
KM						7	16	2		1		1
SM						1	10	3	1	1	1	10
GM			5	15	3	4						
TC					2	10	6	2				7
CP						2	11	4		1	1	8
CEZ				1	3	10	3	2	1	4	1	2
CER						1	13	3	3	2	2	3
CET						1	5	7	5	6		3
CEX						1	11	10	2	1	1	1

Fig. 5 Cross resistance  
 $\mu\text{g/ml}$  *Klebsiella* (27 strains)

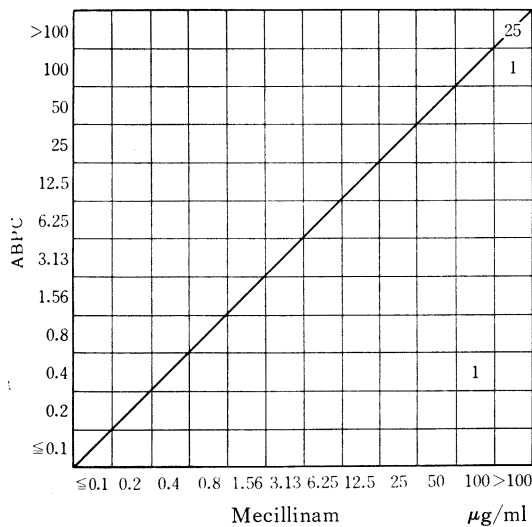


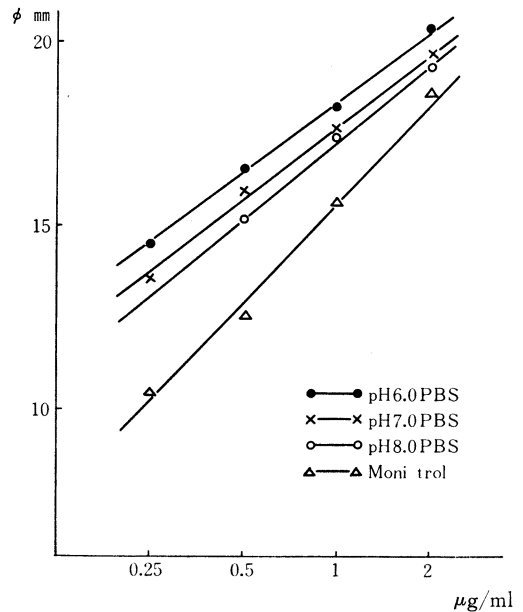
Table 5 Serum levels\* of Mecillinam  
Pivmecillinam 200 mg p.o. (fasting)

	$\frac{1}{2}$	1	2	4	6 hrs.
Y. N. (3.75 mg/kg)	2.92	5.58	2.51	0.54	0.11 $\mu\text{g/ml}$
S. O. (3.45 mg/kg)	3.46	5.20	3.39	0.80	0.20 $\mu\text{g/ml}$
J. M. (3.03 mg/kg)	3.00	5.07	2.03	0.39	0.14 $\mu\text{g/ml}$
Average (3.35 mg/kg)	3.13	5.28	2.64	0.58	0.15 $\mu\text{g/ml}$

\* Samples were assayed immediately.

Fig. 6 Standard curve of Mecillinam

*E. coli* NIHJ  
Difco Bacto-Yeast Beef Agar  
Cylinder plate method



にて測定した。標準曲線は Moni-trol 血清希釈のものを用い、採血した日にただちに測定した。血中濃度は、平均値でみると、30分後3.13  $\mu\text{g/ml}$ 、1時間後5.28  $\mu\text{g/ml}$  (最高値)、2時間後2.64  $\mu\text{g/ml}$ 、4時間後0.58  $\mu\text{g/ml}$  および6時間後0.15  $\mu\text{g/ml}$  であった (Table 5, Fig. 7)。

尿中濃度は30分後に293.3  $\mu\text{g/ml}$  で、内服後の吸収の

Fig. 7 Serum levels of Mecillinam  
Pivmecillinam 200 mg p.o. (fasting)

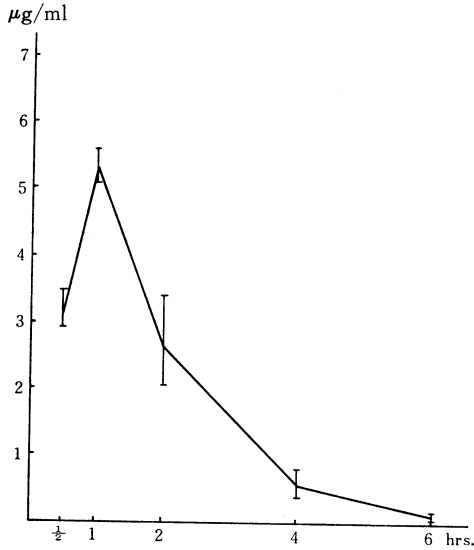


Fig. 8 Urinary excretion of Mecillinam  
Pivmecillinam 200 mg p.o. (fasting)

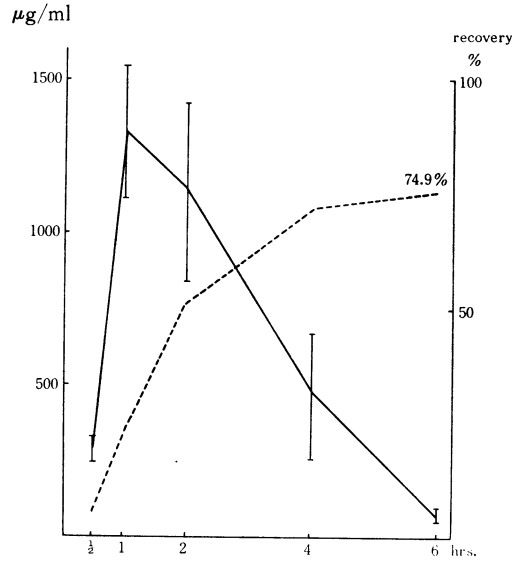


Table 6 Urinary excretions\* of Mecillinam  
Pivmecillinam 200 mg p.o. (fasting)

	1/2	1	2	4	6 hrs.	recovery
Y. N. (3.75 mg/kg)	308 35 10.8	1540 22 33.9	1420 38 54.0	542 60 32.5	99 µg/ml 80 ml 7.9 mg	139.1 mg 69.6%
S. O. (3.45 mg/kg)	326 35 11.4	1110 24 26.6	1190 48 57.1	670 80 53.6	82 µg/ml 76 ml 6.2 mg	154.9 mg 77.5%
J. M. (3.03 mg/kg)	246 43 10.6	1320 32 42.2	830 75 62.3	247 138 34.1	52 µg/ml 121 ml 6.3 mg	155.4 mg 77.8%
Average (3.35 mg/kg)	293.3 10.9	1323.3 34.2	1146.7 57.8	486.3 40.1	77.7 µg/ml 6.8 mg	149.8 mg 74.9%

\* Samples were assayed immediately.

Table 7 Serum levels of Mecillinam (experiment 2nd)  
Pivmecillinam 200 mg p.o. (fasting)

	1/2	1	2	4	6 hrs.
Y. N.	0.78	2.70	1.50	0.48	— µg/ml
S. O.	1.48	2.77	2.65	0.62	0.14
J. M.	0.42	0.61	0.83	0.18	0.1
Average	0.87	2.03	1.66	0.43	0.1

\* Samples were frozen 16 days before assay.

良さおよび排泄のはやいことを示し、1時間後に最高濃度1,323.3 µg/ml に達した。尿中回収率は、6時間後までで74.9%であった (Table 6, Fig. 8)。検体 (血清および尿)

を凍結保存し、16日後に再度測定を行ってみた。その結果、血中濃度は全体として低値を示し、とくに J.M. 例において著明で、平均値でのピークは1時間後2.03 µg/ml であった (Table 7)。しかし、尿中濃度は前回測定値と余り変わらず回収率は72.3%であった (Table 8)。S.O. 例について、再度、空腹時に Pivmecillinam 200 mg 内服させ、採取した血清および尿を3日間凍結保存後に測定を行った。

それによると血中濃度のピークは1時間後2.60 µg/ml で、第1回目測定による値の5.20 µg/ml および第2回目測定の2.77 µg/ml よりも低値であった。しかし、この時の尿中回収率をみると34.8%と低いので、たまた

Table 8 Urinary excretions of Mecillinam (experiment 2nd)  
Pivmecillinam 200 mg p.o. (fasting)

	½	1	2	4	6 hrs.	Recovery
Y. N.	380 35 13.3	1680 22 37.0	1410 38 53.6	560 60 33.6	84 $\mu\text{g/ml}$ 80 ml 6.7 mg	144.2 mg(72.1%)
S. O.	343 35 12.0	1775 24 42.6	1245 48 59.8	560 80 44.8	125 $\mu\text{g/ml}$ 76 ml 9.5 mg	168.7 mg(84.4%)
J. M.	290 43 12.5	1180 32 37.8	555 75 41.6	175 138 24.2	40 $\mu\text{g/ml}$ 121 ml 4.8 mg	120.9 mg(60.5%)

\* Samples were frozen for 16 days before assay.

Table 9 Serum and urinary concentrations of Mecillinam (experiment 3rd)  
Pivmecillinam 200 mg p.o. (fasting)

		¼	½	1	2	4	6 hrs.
S. O.	*Serum	0.96	2.21	2.60	1.40	0.34	0.1 $\mu\text{g/ml}$
	*Urine		244 38 9.27	650 29 18.85	288 85 24.48	130 102 13.26	26 $\mu\text{g/ml}$ 144 ml 3.74 mg

recovery; 69.6 mg (34.8%)

\* Samples were frozen for 3 days before assay.

Table 10 Biliary concentration of Mecillinam  
Pivmecillinam 300 mg p.o. (fasting)

	1	2	4	5	8 hrs.
Serum	0.43	2.51	1.14	—	— $\mu\text{g/ml}$
* Bile	7.0	6.6	4.2	3.0	0.37

\* Samples were assayed undilutedly.

ま吸収が悪かったためによるものと考えられる (Table 9)。

以上、採血して即日測定した方が凍結しておき後日測定したものより高い血中濃度を示したが、その理由は不明であった。武田研究所の基礎資料でも、凍結による力価低下は殆どなく、酵素的反応も考え難い。

### iii) 胆汁中濃度

胆石症で胆嚢摘出術および総胆管ドレナージを行った患者に、Pivmecillinam 300 mg を早朝空腹時に内服させ、Tチューブより胆汁を採取し測定を行い、同時に血中濃度も測定した。なお、患者は術後10日以上経過し、肝機能も正常である。

測定はカップ法を用い、標準曲線はpH 7.0 PBS 希釈のものを使用し、胆汁は希釈せずに原液のまま測定した。胆汁中濃度は、1時間後に最高値7.0  $\mu\text{g/ml}$ 、2時

間後6.6  $\mu\text{g/ml}$  および5時間後3.0  $\mu\text{g/ml}$  を示し、2～4時間後では血中濃度の約3倍であった。また、胆汁を原液で測定したので低値となっていて、実際の濃度 (PBS で5倍以上に希釈して測定すべき) はもっと高いものと思われる (Table 10)。

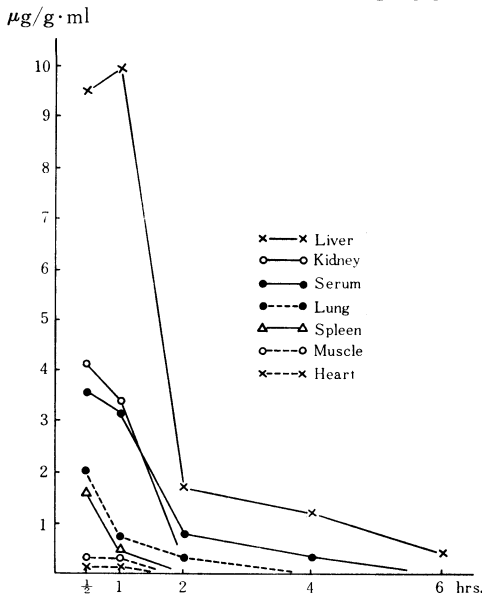
### iv) 臓器内濃度

SD系ラットを3匹1群として、空腹時に Pivmecillinam 20 mg/kg 経口投与 (金属チューブにて胃内へ) し臓器内濃度を測定した。ラットはエーテル麻酔下に開

Table 11 Tissue concentration of Mecillinam  
Pivmecillinam 20 mg/kg p.o.  
*E. coli* NIHJ  
Cylinder plate method

	½	1	2	4	6 hrs.
Brain	—	—	—	—	— $\mu\text{g/g}$
Heart	0.21	0.22	trc.	—	— "
Liver	9.45	9.90	1.71	1.17	0.48 "
Kidney	4.05	3.39	trc.	—	— "
Lung	2.01	0.74	0.27	—	— "
Spleen	1.62	0.54	trc.	—	— "
Muscle	0.21	0.23	trc.	—	— "
Serum	3.60	3.24	0.83	0.30	trc. $\mu\text{g/ml}$

Fig. 9 Tissue concentration of Mecillinam  
Pivmecillinam 200 mg/kg p.o.



腹し、下大静脈より脱血致死させ、その後臓器を摘出した。3倍量の滅菌蒸留水を加えてホモジナイズし、遠沈上清をカップ法で測定した。

各臓器とも、30分～1時間後に最高濃度を示し、経口剤としては組織移行性が速やかである。肝に最も高濃度に移行し、ついで腎、肺、脾、心の順に高いが、脳では検出されなかった (Table 11, Fig. 9)。

v) 代謝

血中および尿中濃度を測定した3名の尿を用い、bioautographyを行って抗菌性代謝物の有無を検討した。吸着剤に市販の Eastman Chromagram 6065 Cellulose を用い、溶媒系は n-ブタノール、エタノールおよび水を4:1:5混じた上層を使用した。内服後1時間尿をそのままスポットし対象に Pivmecillinam をおいた。Pivmecillinam では上方の大きな Pivmecillinam の阻止円とその下の小さな Mecillinam の阻止円がみられ、ヒト尿では Mecillinam に一致する大きな阻止円のみが認められた (Fig. 10)。

4. 臨床成績

肛門周囲膿瘍2例および感染性粉瘤1例に Pivmecillinam を使用した。

症例1の肛門周囲膿瘍は手掌大の発赤・腫脹あり疼痛も強度であったが、本剤を1回200 mgを1日3回内服させたところやや局所症状の軽減が認められたので計5日間使用した。しかし、6日目頃より再び局所の疼痛・発赤が強くなり8日目来院し切開排膿を行い膿から *β-Streptococcus* が検出された。この症例においては、本剤の使用により1時症状の軽減が認められているので、あるいは、本疾患において往々に起炎菌となる *E. coli* から菌交代があったのではないかとの印象がもたれた。なお嫌気性菌は検出されなかった。症例2の肛門周囲膿瘍は症状は症例1より軽く、穿刺による細菌培養で

Fig. 10 Bioautograms of Pivmecillinam, Mecillinam  
Solvent : n-BuOH:EtOH:H<sub>2</sub>O = 4:1:5 (top phase)  
Adsorbent : Eastman chromagram 6065 Cellulose  
Test org. : *E. coli* NIHJ

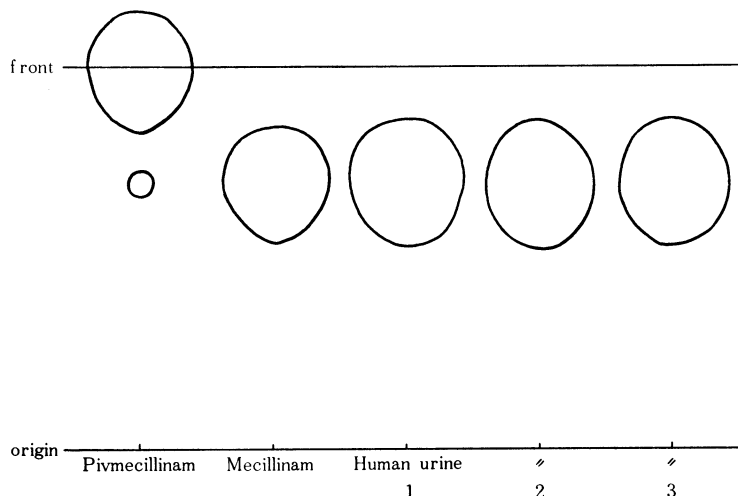


Table 12 Clinical responses of Pivmecillinam

No. 1	K. F.	50 yrs. m	Periproctal abscess (recurrent).....response ; poor, side effect (-)
		S. 50.10.15.....analgia(##), redness(##).....Pivmecillinam ; 200 mg × 3/day, Dasen 6T/day S. 50.10.17.....analgia↘, redness↘, redness↘ (5 days) S. 50.10.23.....analgia↗, redness↗.....incision→β-Strept., no anaerobe PCG EM SM CP TC KM CER ABPC * β-Strep. (##) (##) (+) (##) (+) (-) (##) (##)	
2	J. I.	66 yrs. m	Periproctal abscess (recurrent).....response ; good, side effect (-)
		S. 51.1.17.....analgia(+), redness(+), abscess→puncture→no anaerobe, <i>Staph. aureus</i> (after increased) PCG EM SM CP TC KM CER ABPC * <i>Staph. aureus</i> (##) (##) (##) (##) (##) (##) (##) (##) (##) .....Pivmecillinam ; 200 mg × 3/day, Dasen 6T/day S. 51.1.21.....analgia↘, redness↘.....↓ (5 days)	
3	L. Q. S.	23 yrs. m	Infected atheroma .....response ; good, side effect (-)
		S. 50.10.15.....incision S. 50.11. 7.....pus(+)→culture→G (-) anaerobe PCG EM CP TC KM CER ABPC CBPC LCM * G(-)anaerobe (-) (##) (##) (##) (-) (-) (+) (##) (##) .....Pivmecillinam ; 200 mg × 3/day, Dasen 6T/day S. 50.11.11.....pus(-) .....↓ (4 days)	

*Staph. aureus* を僅少に検出した。嫌気性菌は検出されなかった。本剤を1回200 mg 1日3回計5日間使用し、臨床的に軽快した。症例3の感染性粉瘤は、切開排膿を行ったが、膿からは嫌気性グラム陰性桿菌が検出された。本剤を1回200 mg 1日3回計4日間使用したところ、速やかな局所炎症々状の改善があり有効であった。

なお、3例のいずれにも副作用は認めなかった (Table 12)。

### ま と め

1) 外科病巣より分離した各種病原細菌の Mecillinam に対する MIC 分布を1夜培養原液接種でみた。*Staph. aureus* は54株のすべてが25 μg/ml 以上で、そのうち49株は100 μg/ml 以上に分布しており、Mecillinam は *Staph. aureus* に対して有効性を有さない。しかし、*E. coli* に対し Mecillinam は ABPC より明らかに優れた成績を示し、*E. coli* 54株中39株 (72%) が Mecillinam の1.56 μg/ml 以下に分布した。また100 μg/ml およびそれ以上の高度耐性株も8株 (15%) と ABPC (18株) の約半数であった。感性株に対する Mecillinam の抗菌力の強さは GM に匹敵する程である。一方、*Proteus mirabilis* および *Pseudomonas* では全株が Mecillinam に対し100 μg/ml 以上の耐性を示し、*Klebsiella* も1株が0.4 μg/ml に分布したが、あとの26株はすべて100 μg/ml 以上の耐性であった。

2) 早朝空腹時に健康成人男子に Pivmecillinam 200 mg 内服させた時の血中濃度は、30分後3.13 μg/ml, 1

時間後5.28 μg/ml と最高濃度に達し、4時間後0.58 μg/ml であり、本剤は吸収もはやく、また良好であることを示した。尿中回収率は6時間後までで74.9%で、腎からの排泄の良好なことを示した。

ヒトにおける Mecillinam 胆汁中濃度は、胆汁を未希釈で測定した成績では、300 mg 内服後1時間で7.0 μg/ml を示し血中濃度の約3倍の高値を示した。

### 3) 臓器内濃度

ラットに20 mg/kg 経口投与した時の臓器内濃度をカップ法で測定したが、各臓器とも、30分~1時間後に最高濃度に達し、臓器内移行の速いことを示した。そして、濃度の低下もはやく、蓄積する臓器はない。肝>腎>血清>肺>脾>心の順に高く、脳では検出されなかった。

### 4) 代謝

健康成人に Pivmecillinam 200 mg 内服させた後の尿について、bioautography を行ったが、Mecillinam のみが検出され、その他の抗菌性代謝物は存在しなかった。

### 5) 臨床

肛門周囲膿瘍は2例中1例が有効、感染性粉瘤の1例は有効であった。なお、副作用は認めなかった。

### 文 献

- 1) 石山俊次, 中山一誠, 岩本英男, 岩井重富, 鷹取睦美, 川辺隆道: Pivampicillin の吸収・排泄・代謝および外科における臨床応用。Chemotherapy 22(4): 510~516, 1974



- 2) 石山俊次, 中山一誠, 岩本英男, 岩井重富, 鷹取睦美, 川辺隆道, 坂田育弘, 川村弘志, 水足裕子: 外科における Indanyl-Carbenicillin の吸収・排泄・代謝と臨床応用. *Chemotherapy* 23 (2): 671~680, 1975
- 3) TYBRING, L.: Mecillinam (FL-1060), a  $\beta$ -amidinopenicillanic acid derivative: *In vitro* evaluation. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 8(3): 266~270, 1975
- 4) ROHOLT, K.; B. NIELSEN & E. KRIZTENSEN: Pharmacokinetic studies with Mecillinam and Pivmecillinam. *Chemotherapy (Basel)* 21: 146~166, 1975
- 5) ROBERT, S. B.; J. O. KLEIN, C. WILCOX & M. FINLAND: Synergy of Mecillinam (FL-1060) with penicillins and cephalosporins against *Proteus* and *Klebsiella*, with observation on combinations with other antibiotics and against other bacterial species. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 22: 701~705, 1976
- 6) GREENWOOD, D. & F. O'GRADY: FL-1060: a new beta-lactam antibiotic with novel properties. *J. Clin. Path.* 26: 1~6, 1973

## STUDIES ON PIVMECILLINAM IN SURGERY —ANTIBACTERIAL ACTIVITIES, ABSORPTION, EXCRETION, METABOLISM AND CLINICAL APPLICATION—

SHUNJI ISHIYAMA, TAKASHI SAKABE, ISSEI NAKAYAMA, HIDEO IWAMOTO,  
SHIGETOMI IWAI, MUTSUMI TAKATORI, TAKAMICHI KAWABE,  
MITSURU OHASHI, IKUO MURATA, HIROAKI SUGIYAMA and YUKO MIZUASHI  
Third Department of Surgery, Nihon University School of Medicine

1) MIC (overnight culture) of mecillinam against clinically isolated organisms was determined. None of 54 isolates of *Staph. aureus* were susceptible to less than 25  $\mu\text{g/ml}$  of mecillinam and, of them, 49 strains were not susceptible to 100  $\mu\text{g/ml}$  or less. However, *E. coli* showed much higher susceptibility to mecillinam than to ampicillin. Of 54 isolates of *E. coli*, 39 (72%) were susceptible to 1.56  $\mu\text{g/ml}$  or lower of mecillinam. Number of resistant strains which were not susceptible to less than 100  $\mu\text{g/ml}$  was 8 with mecillinam and 18 with ampicillin. The antibacterial activities of mecillinam against susceptible strains of *E. coli* were comparable to gentamicin. None of *Proteus mirabilis* and *Pseudomonas aeruginosa* were susceptible to 100  $\mu\text{g/ml}$  or less of mecillinam. Of 27 isolates of *Klebsiella*, mecillinam showed MIC of 0.4  $\mu\text{g/ml}$  for one, but more than 100  $\mu\text{g/ml}$  for the other 26.

2) Three fasting healthy adults were orally given 200 mg of pivmecillinam and serum mecillinam level was determined: 3.13  $\mu\text{g/ml}$  30 minutes after administration, 5.28  $\mu\text{g/ml}$  at one hour as peak level and 0.58  $\mu\text{g/ml}$  at 4 hours. The antibiotic was rapidly well absorbed. Six-hour urinary recovery was 74.9%. Bile mecillinam level in man was 7.0  $\mu\text{g/ml}$  one hour after a 300 mg oral dose which was three times as high as the serum level.

### 3) Tissue level

Mecillinam level in various organs in rats was determined after a 20 mg/kg oral dose of pivmecillinam. The antibiotic rapidly transferred into organs and the peak level appeared 0.5~1 hour after administration. Mecillinam in organs was rapidly eliminated and no accumulation was observed. Mecillinam level was high in the order of liver, kidney, serum, lung, spleen and heart. No mecillinam was detected in brain.

### 4) Metabolism

Bioautogram of the urine sample from healthy adults orally given 200 mg of pivmecillinam showed no metabolites with antibacterial activities except mecillinam.

### 5) Clinical responses

Of 2 patients with periproctal abscess, 1 responded to therapy. One patient with infected atheroma showed good response to therapy. No side effects were observed.