

新合成ペニシリン PC-904 に関する基礎的臨床的研究のまとめ

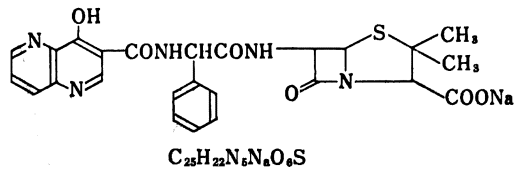
塩 田 憲 三

大阪市立大学医学部第一内科

6-amino-penicillanic acid や 7-amino-cephalosporanic acid が醗酵法で安価につくり得るようになって以来、これを基に新しい半合成 Penicillin や半合成 Cephalosporin が続々開発されてきたが、昨今は *Pseudomonas aeruginosa* を含む Gram-negative bacilli に強い抗菌力をもつようなものに開発が指向されている。

PC-904 は住友化学工業株式会社において新しく合成された注射用 Penicillin で Ampicillin の amino 基に 4-hydroxy-3-carboxyl-1,5-naphthyridine を導入した

Fig.1 Chemical structure of PC-904



sodium(2S,5R,6R)-6-[(R)-2-(4-hydroxy-1,5-naphthyridine-3-carboxamido)-2-phenylacetamido]-3,3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo [3.2.0] heptane-2-carboxylate

Fig.2 (a) Sensitivity distribution of clinical isolates

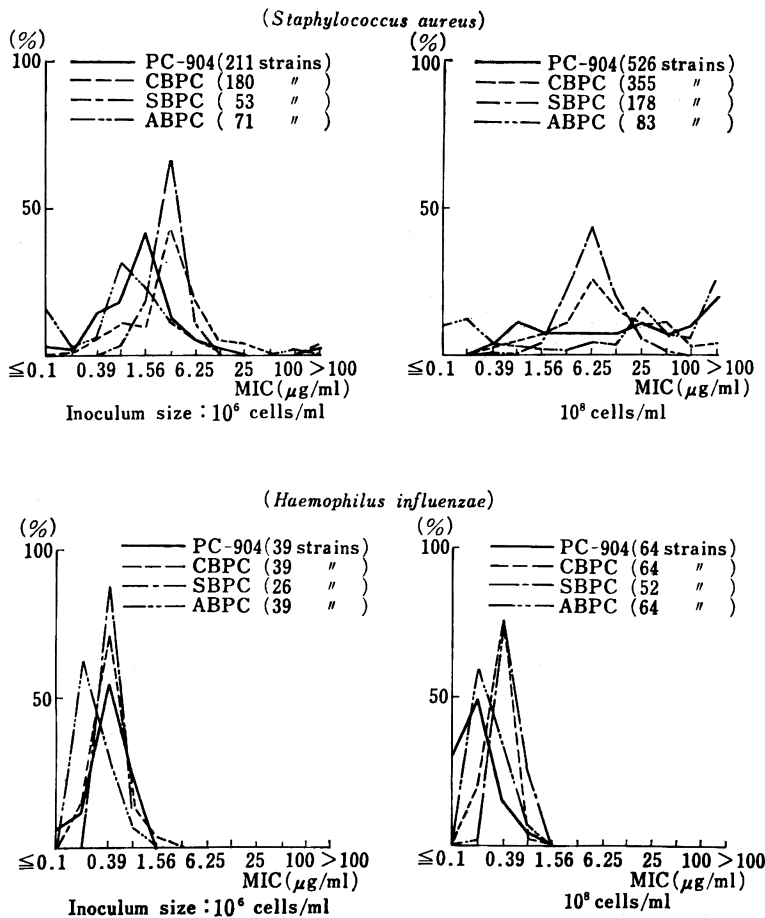
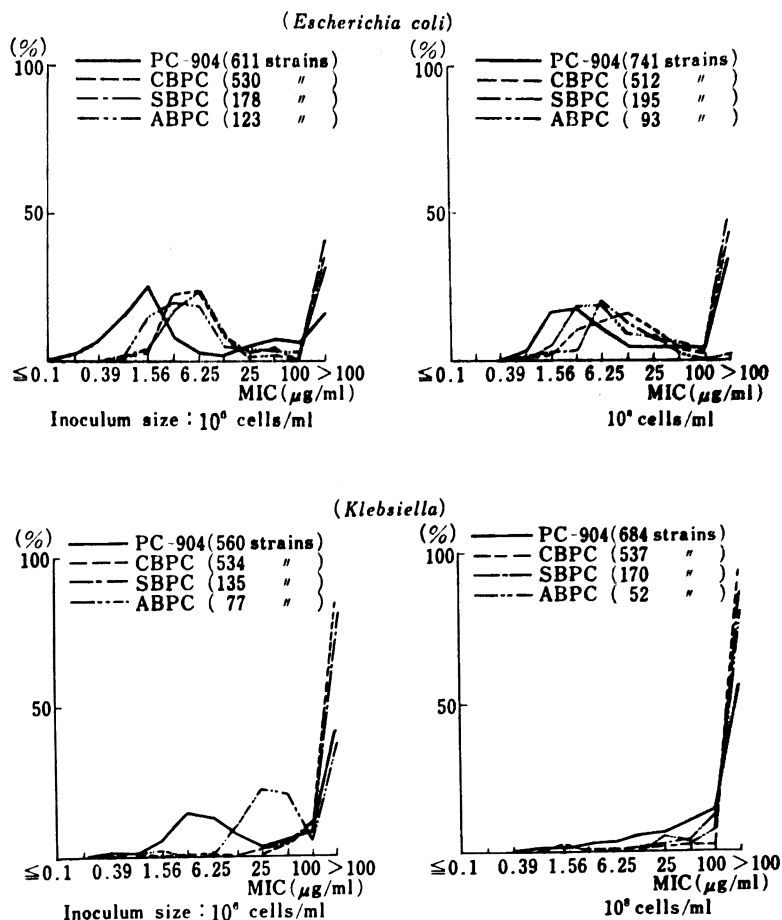


Fig. 2 (b) Sensitivity distribution of clinical isolates



もので Fig. 1 のような構造式をもつ。

白色ないし淡黄色の粉末で、水、メタノール、ジメチルホルムアミドに溶けやすく、エタノールには極めて溶け難く、アセトン、クロロホルムにはほとんど溶けない。

粉末の状態では極めて安定であり、また、1% 溶液としても 15°C、24 時間の保存で力価の低下はほとんどない。

本剤について、末尾に記すような諸施設が共同して 1 年半余にわたって基礎的ならびに臨床的検討が行なわれ、昭和 52 年 6 月の第 25 回日本化学療法学会において、その評価が報告された。

各検討項目を要約すれば次のとおりである。

I. 細菌学的検討

1) *in vitro* 抗菌力 (Fig. 2)

臨床分離の各種病原菌に対して、ABPC、CBPC、SBPC

などを対照に、菌種によっては GM との抗菌力をも比較した。その結果は下記のとおりである。

イ) 本剤の最も特色とするところは *Pseudomonas aeruginosa* に強い抗菌力を示すことで、菌接種量が 10^8 程度では GM に匹敵し、 10^6 程度でも GM にやや劣るが、CBPC や SBPC にはるかに勝る抗菌力を示す。その他 *Staphylococcus aureus* に対しても接種菌量 10^8 では ABPC と同程度で CBPC や SBPC にやや勝り、 10^6 では CBPC や SBPC より劣り、ABPC より勝る。*Haemophilus influenzae* に対しては 3 者と同程度の抗菌力がある。*Escherichia coli* に対しては、3 者にやや勝る抗菌力を示す。*Klebsiella pneumoniae* の多くは本剤に耐性であるが、その程度は 3 者とほぼ等しい。*Proteus* では、*Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris* のいずれに対しても CBPC や SBPC と同程度で、ABPC にやや

Fig. 2 (c) Sensitivity distribution of clinical isolates

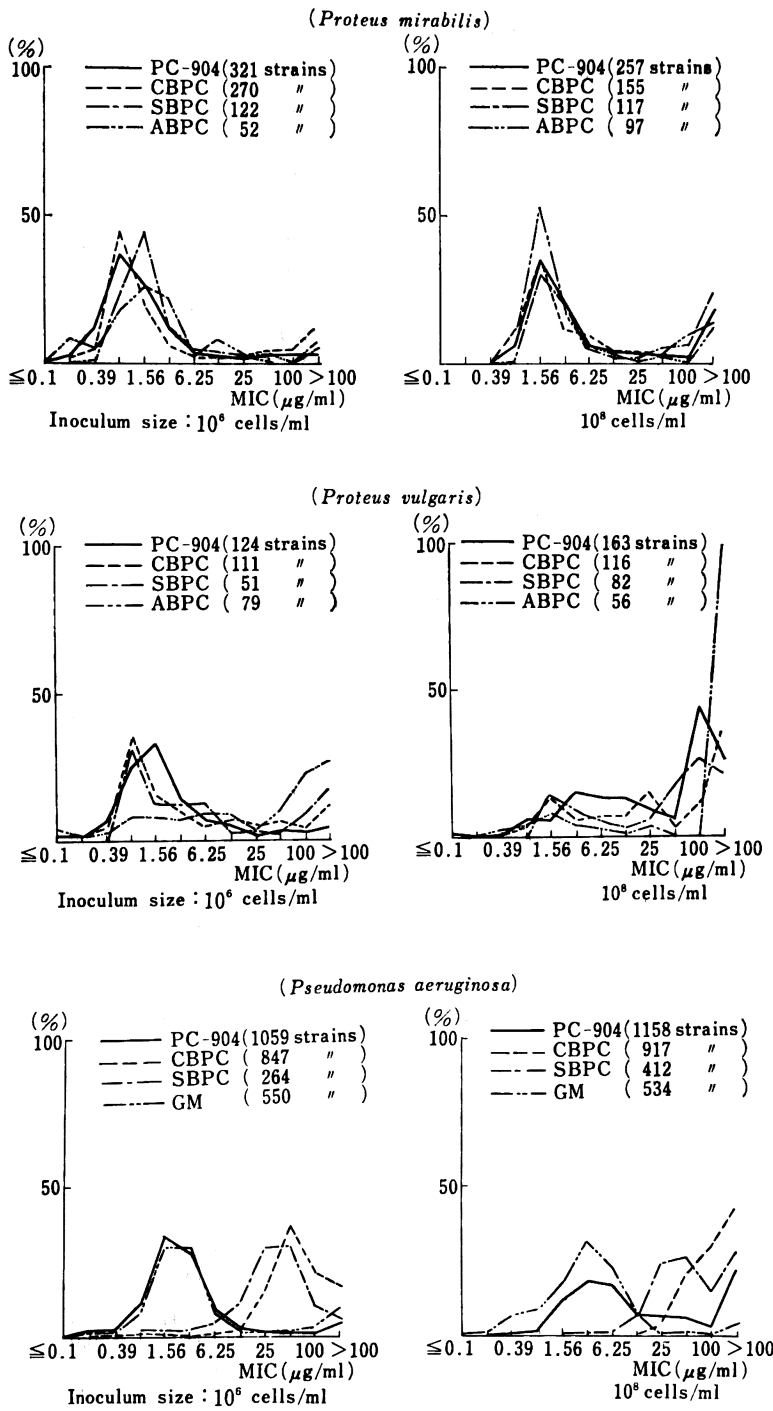


Table 1 Effect of β -lactamase obtained from several strains of *Pseudomonas aeruginosa* on penicillins and CER

<i>Ps. aeruginosa</i>		MIC (μ g/ml)		S. A.	Substrate				
		PC-904	CBPC		PCG	PC-904	ABPC	CBPC	CER
CSase	GN 918	6.25	200	121	17	1	1	<1	100
	GN 6710	25	100	54	25	1	2	4	100
	GN 6749	200	100	22	20	1	1	5	100
	GN 8157	200	100	5.8	19	4	2	8	100
PCase	GN 4227	800	> 800	26	100	61	110	12	132
	GN 8039	800	> 6400	178	100	49	97	114	19
	GN 8045	800	> 6400	44	100	48	96	122	13
	GN 3379	800	> 800	38	100	53	113	125	17
	GN 6805	200	> 6400	0.6	100	38	81	159	26

S. A. : Specific activity (U/mg of protein)

CSase : Cephalosporinase

PCase : Penicillinase

Table 2 Chemotherapeutic effects of PC-904 on experimental infections in mice

(1) *Pseudomonas aeruginosa*

Organisms	Challenge dose (cells/ mouse)	LD ₅₀ × Times	Mucin (%)	Administration*		Drug	MIC (μg/ml)		ED ₅₀ (mg/kg) Total dose
				No. of division	Hrs. after infection (hr.)		10 ⁴	10 ⁵	
<i>Ps. aeruginosa</i> E-2	5.3 × 10 ⁴	500	3	1	2	PC-904 CBPC SBPC GM	1.56 25 25 3.13	3.13 50 50 6.25	104 400 500 25
<i>Ps. aeruginosa</i> GNB-2-139	8.3 × 10 ⁴	1 × 10 ³ ****	5	1	1	PC-904 SBPC	0.78 25	>100 >100	250 1000
	3.3 × 10 ⁴	1 × 10 ³ ****	5	1	1	PC-904 SBPC	0.78 25	>100 >100	125 630
<i>Ps. aeruginosa</i> ML-4708	1 × 10 ⁴	50	5	3	1, 4, 8	PC-904 CBPC	(3.13) (100)	— —	355 1901
<i>Ps. aeruginosa</i> T	6.5 × 10 ⁴	2.5	5	1	2	PC-904 CBPC	3.13 100	50 100	58 460
	2 × 10 ⁵	8	5	2	1, 4	PC-904 CBPC	3.13 100	50 100	29 290
	7 × 10 ⁴	18	5	2	1, 4	PC-904 GM	3.13 3.13	50 6.25	42 14
<i>Ps. aeruginosa</i> PI-21	4.1 × 10 ⁵	≤ 8 × 10 ⁴ ****	5	1	1	PC-904 SBPC	0.78 25	>100 >100	159 >400
	8.2 × 10 ⁵	≤ 8 × 10 ⁴ ****	5	1	1	PC-904 SBPC	0.78 25	>100 >100	250 >400
<i>Ps. aeruginosa</i> NC-5	4 × 10 ²	5	5	1	2	PC-904 CBPC	— —	1.56 100	110 620
<i>Ps. aeruginosa</i> No. 158	2.2 × 10 ⁴	2.3	5	2	1, 3	PC-904 CBPC	3.13 100	— —	4.2 66
					1, 4	PC-904 CBPC	3.13 100	— —	12 50
					2, 4	PC-904 CBPC	3.13 100	— —	8.8 140

(2) *Escherichia coli*

Organisms	Challenge dose (cells/mouse)	LD ₅₀ × Times	Mucin (%)	Administration*		Drug	MIC (μg/ml)		ED ₅₀ (mg/kg) Total dose
				No. of division	Hrs. after infection (hr.)		10 ⁶	10 ⁸	
<i>E. coli</i> ML-4707	1.56 × 10 ⁶	3	0	2	1, 4	PC-904 CBPC	(0.8) (1.6)	— —	10.9 23.3
<i>E. coli</i> C-11	2.5 × 10 ⁸	1 × 10 ^{2**}	5	1	1	PC-904 SBPC	0.39 1.56	6.25 6.25	4.9 6.2
	1.3 × 10 ⁹	4 × 10 ^{8**}	0	1	1	PC-904 SBPC	0.39 1.56	6.25 6.25	>500 198
<i>E. coli</i> 70	4.5 × 10 ⁵	2 × 10 ^{5**}	5	1	1	PC-904 CBPC SBPC	6.25 125 25	>100 50 50	3.9 4.9 4.9
	9 × 10 ⁷	7.8 × 10 ^{7**}	0	1	1	PC-904 CBPC SBPC	6.25 125 25	>100 50 50	99 31 50
<i>E. coli</i> No. 57	4.3 × 10 ⁸	4.2 × 10 ^{2**}	5	1	1	PC-904 ABPC	0.78 1.56	12.5 12.5	6.5 12.6
	5.8 × 10 ⁸	1.7 × 10 ^{8**}	0	1	1	PC-904 ABPC	0.78 1.56	12.5 12.5	>500 132
<i>E. coli</i> No. 85	1.1 × 10 ⁸	3.1 × 10 ^{2**}	5	1	1	PC-904 ABPC	1.56 3.12	12.5 25	52 52
	4.8 × 10 ⁸	6.2 × 10 ^{7**}	0	1	1	PC-904 ABPC	1.56 3.12	12.5 25	208 104
<i>E. coli</i> O-111	4.7 × 10 ⁷	25	5	1	2	PC-904 CBPC	0.78 3.13	0.78 6.25	160 180
<i>E. coli</i> No. 58	3.0 × 10 ⁴	3.4	5	2	1, 3	PC-904 CBPC	1.56 6.25	— —	13 10
<i>E. coli</i> NIHJC-2	6.3 × 10 ⁶	6	5	1	2	PC-904 CBPC	0.39 6.25	0.39 6.25	80~160 130
<i>E. coli</i> No. 8	4 × 10 ⁶	4	5	2	1, 4	PC-904 CBPC	1.56 12.5	— —	3.0 7.3

(3) *Klebsiella pneumoniae*

Organisms	Challenge dose (cells/mouse)	LD ₅₀ × Times	Mucin (%)	Administration*		Drug	MIC (μg/ml)		ED ₅₀ (mg/kg) Total dose
				No. of division	Hrs. after infection (hr.)		10 ⁶	10 ⁸	
<i>Kl. pneumoniae</i> GN 6445	2.0 × 10 ⁶	20	2	2	1, 4	PC-904 CBPC	3.13 200	— —	21.1 301
<i>Kl. pneumoniae</i> SK	5.2 × 10 ⁸	300	3	1	2	PC-904 CBPC	— —	0.39 3.13	200 780
			3	2	2, 4	PC-904 CBPC	— —	0.39 3.13	49 140
	5.2 × 10 ⁷	3	3	1	2	PC-904 CBPC	— —	0.39 3.13	79 149
			3	2	2, 4	PC-904 CBPC	— —	0.39 3.13	21 64
			5	2	1, 4	PC-904 C E T	25 1.56	— —	19 7
			5	2	1, 4	PC-904 CBPC C E T	25 >200 1.56	— — —	54 450 32

<i>Kl. pneumoniae</i> No. 18	4×10^6	10	5	2	1, 4	PC-904 CBPC ABPC CEZ	25 >200 25 1.56	— — — —	27 640 41 1.3
	2.3×10^6		5	1	2	PC-904 CEZ	25 1.56	— —	47 6.0
<i>Kl. pneumoniae</i> No. 26	4×10^6	20	5	2	1, 4	PC-904 CET	25 1.56	— —	3.4 3.4
	4×10^6	20	5	2	1, 4	PC-904 CBPC	25 >200	— —	< 2.1 273

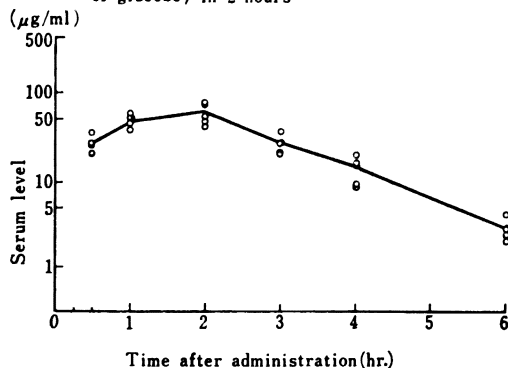
(4) *Proteus*

Organisms	Challenge dose (cells/ mouse)	LD ₅₀ × Times	Mucin (%)	Administration*		Drug	MIC (μg/ml)		ED ₅₀ (mg/kg) Total dose
				No. of division	Hrs. after infection (hr.)		10 ⁶	10 ⁸	
<i>Pr. mirabilis</i> GN 2425	4.8×10^6	14	5	1	2	PC-904 CBPC	0.78 0.78	1.56 1.56	30 30
	2×10^6	8	5	2	1, 4	PC-904 CBPC	0.78 0.78	1.56 1.56	17 56
<i>Pr. vulgaris</i> No. 1	2×10^6	15	5	2	1, 4	PC-904 CBPC	<0.05 0.1	— —	54 83

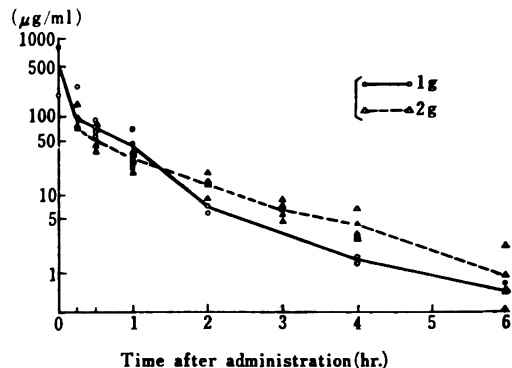
* Subcutaneous injection (without oral administration of ABPC)

** MLD

Fig.3 Serum levels of PC-904 in healthy volunteers

(1) Drip infusion (2g of PC 904 in 300ml
of glucose) in 2 hours

(2) One shot intravenous injection



勝る抗菌力をもつ。

ロ) 本剤の *in vitro* 抗菌力は接種菌量の影響をかなり受け、大量菌接種では MIC が高値へ推移する。ハ) *Pseudomonas aeruginosa* の増殖に及ぼす PC-904 の影響からみて、本剤は高濃度の菌に対しては主として静菌的に作用する。ニ) 本剤の β -lactamase に対する抵抗性は、cephalosporinase に対しては ABPC や SBPC と同程度に耐性であり、penicillinase によっては分解されるが ABPC や CBPC よりはやや抵抗が強い (Table 1)。2) *in vivo* 試験マウスを用いた感染防禦試験において、本剤は *Pseu-*

domonas aeruginosa 感染に対しては CBPC や SBPC よりも優れた効果を示すが、GM よりは劣る成績であった。*Escherichia coli* や *Proteus* 感染では本剤の ED₅₀ は CBPC や SBPC とほぼ同程度であるが、とくに *Escherichia coli* の場合は感染菌量の影響を受けやすい。*Klebsiella pneumoniae* 感染では、本剤は CBPC より優れているが CEZ に劣る (Table 2)。

3) 形態学的観察

位相差顕微鏡や電子顕微鏡による形態観察では、*Pseudomonas aeruginosa* は本剤の作用下に非常に長いフィラメント状となり、殺菌作用が現われる時点においては spheroplast を形成することなく溶菌し、この点

Fig.4 Serum and biliary levels of PC-904 (50 mg/kg, s. c.) in normal and CCl₄-treated rats

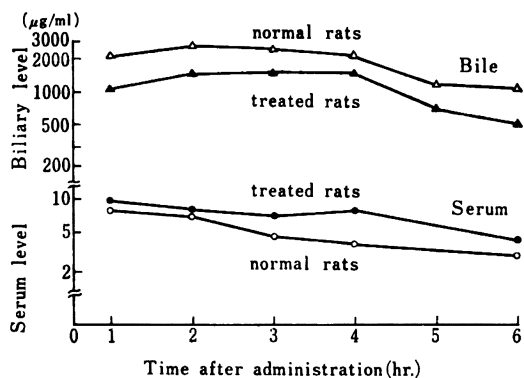


Fig.5 Biliary excretion of PC-904 (20 mg/kg, i. m.) in normal rabbits

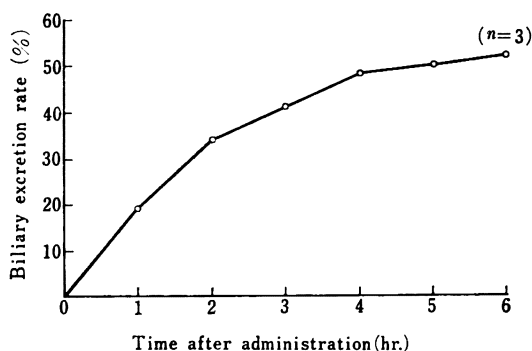
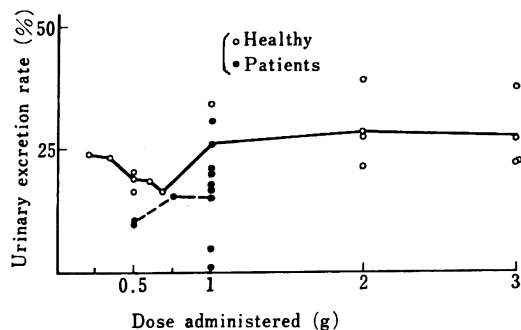


Fig.6 Urinary excretion rate in 6 hours on various doses of PC-904 in humans



CBPC とやや異なる。

II. 吸収, 排泄, 体内分布, 代謝および蛋白結合

1) 本剤は点滴静注または静注投与が主要投与経路で, 1回 2g, 2時間で点滴静注した場合は, 点滴終了時血中濃度は 50 μg/ml に達し, 点滴終了4時間後でも 5

μg/ml を示す (Fig.3-(1))。1g または 2g の one shot 静注では, 静注終了直後に血中濃度はそれぞれ 500 μg/ml (2g 投与時) 200 μg/ml (1g 投与時) で, 6時間後も測定し得る範囲内にある (Fig.3-(2))。

2) 本剤は肝臓を経て胆汁には血清レベルの100倍以上の高濃度で排泄され, 投与量の50~60%が胆汁中に, 30%程度が尿に排泄される点はこのpenicillinと趣きを異にする。胆汁とともに腸管に出た本剤はβ-lactam環が開いて失活する。この失活物質の腸管からの再吸収はない (Fig.4, Fig.5, Table 3, Fig.6, Fig.7)。

Fig.7 Effect of PC-904 (50 mg/kg, i. v.) on urinary excretion in normal and bile-duct ligated rats

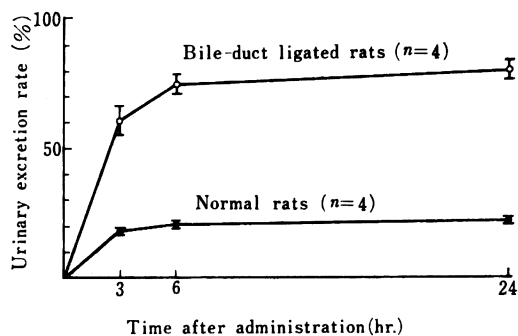
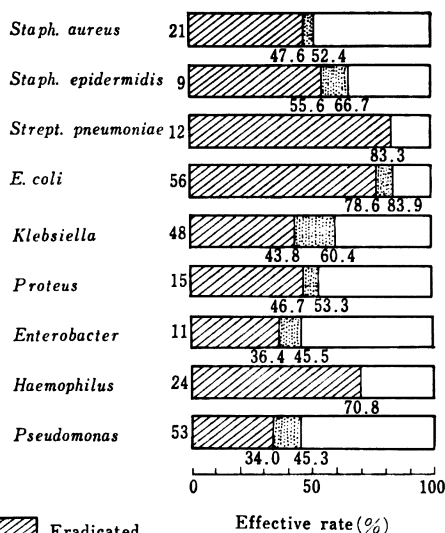


Fig.8 Bacteriological effect of PC-904 on main causative organisms (including mixed infections)



Eradicated

Decreased

Unchanged in number or Altered by other causatives

Table 3 Serum and biliary level of PC-904 in patients

Route	Dose		0.5 hr	1 hr	2 hr	3 hr	4 hr	5 hr	6 hr	8 hr	24 hr	Standard	Test organism	Biliary excretion	Sex	(Age)	Diagnosis
I. M.	125mg	Bile	—	1.4 (0-1)	93 (1-2)	—	237 (2-4)	—	160 (4-6)	—	0.01 (6-24)	PB(7.0)	<i>M. luteus</i>	—	Female	(67)	Cholelithiasis
		Serum	—	7.5	7.1	—	5.8	—	3.0	—	0.1	Human serum	<i>M. luteus</i>	—			
		Bile	—	—	213 (0-2)	—	935 (2-4)	—	194 (4-6)	—	0.35 (6-24)	PB(7.0)	<i>M. luteus</i>	—	Female	(78)	Cholelithiasis
		Serum	—	17.4	17.6	—	8.9	—	3.9	—	0.1	Human serum	<i>M. luteus</i>	—			
		Bile	0.4 (0-0.5)	38.5 (0.5-1)	768 (1-2)	1680 (2-3)	910 (3-4)	570 (4-5)	328 (5-6)	—	8.7 (6-24)	PB(7.0)	<i>M. luteus</i>	—	Male	(61)	Cholelithiasis
		Serum	4.4	18.1	19.5	15.3	12.7	5.9	0.8	—	0.8	Human serum	<i>M. luteus</i>	—			
I. M.	250mg	Bile	—	—	3.8 (0-2)	20.5 (2-3)	21.1 (3-4)	15.4 (4-5)	13.8 (5-6)	—	—	PB(8.0)	<i>B. subtilis</i>	0.63% (0-6)	Male	(34)	Portal tumor
		Serum	41.7	42.3	35.3	—	24.5	—	—	—	—	Moni-Trol	<i>B. subtilis</i>	—			
		Bile	—	3.2 (0-1)	30.5 (1-2)	48.5 (2-3)	32.5 (3-4)	29.0 (4-5)	31.0 (5-6)	—	—	PB(8.0)	<i>B. subtilis</i>	0.7% (0-6)	Female	(58)	Cholelithiasis
		Serum	24.0	21.0	12.5	—	10.5	—	10.5	—	—	Moni-Trol	<i>B. subtilis</i>	—			
		Bile	—	—	—	—	230 (0-4)	—	160 (4-6)	—	—	PB(7.0)	<i>M. luteus</i>	9.4% (0-6)	Female	(61)	Post-op. fistula of common bile duct
		Serum	—	8.9	3.6	—	1.5	—	0.7	—	—	PB(7.0)	<i>M. luteus</i>	—			
D. I.	1g (1hr.*)	Bile	—	1.2	2.6	—	—	—	—	—	—	PB(7.0)	<i>M. luteus</i>	—	Male	(45)	Cholelithiasis
		Serum	—	85	60	—	—	—	—	—	—	Human serum	<i>M. luteus</i>	—			
	1g (2hr.*)	Bile	136	116	3.6	—	0.4	—	—	—	—	PB(6.4)	<i>B. subtilis</i>	—	Male	(74)	Cholangitis Cholecystectomy
		Serum	33	49	61	—	34	—	22	11	—	Moni-Trol	<i>B. subtilis</i>	—			
		Bile	0.0	0.0	0.0	—	0.0	—	0.0	—	0.0 (12h)	PB(6.4)	<i>B. subtilis</i>	—	Male	(74)	Biliary tract infection
		Serum	11.0	11.0	26.0	—	5.2	—	3.1	—	0.4 (12h)	Moni-Trol	<i>B. subtilis</i>	—			

* Time of drip infusion

Table 4 Clinical effect of PC-904 on various diseases in the field of internal medicine

Diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown	Effective rate (%)
Respiratory tract infection							
Acute bronchitis	17	2	9	5	1		64.7
Pneumonia	108	21	57	19	10	1	72.2
Mycoplasma pneumonia	7		5		1	1	71.4
Pulmonary abscess	4		1	2	1		25
Pyothorax	2			1	1		0
Bronchiectasis	10		4	3	3		40
Chronic bronchitis	44	2	28	7	7		68.2
Panbronchiolitis	11		5	2	4		45.5
Infected lung cancer	6		4		2		66.7
Others	10	3	3	2	2		60
Urinary tract infection							
Pyelonephritis	28	2	14	6	5	1	57.1
Cystitis	50	4	27	7	12		62
Biliary tract infection							
Cholecystitis	20	5	9	4	1	1	70
Cholangitis	3	1	1		1		66.7
Others	2			1	1		0
Septicemia	6		3	1	1	1	50
Subacute bacterial endocarditis	3			1	2		0
Others	7		5		2		71.4
Total	338	40	175	61	57	5	63.6

Table 5 Clinical effect of PC-904 on Pseudomonal infections (including mixed infections) in the field of internal medicine

Diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor & Unknown
Acute respiratory tract infection	14	1	7	5	1
Chronic respiratory tract infection	25		10	9	6
Pulmonary infection in terminal stage	1		1		
Other respiratory tract infection	3		1	1	1
Urinary tract infection	12	1	4	3	4
Biliary tract infection	1				1
Bacteriemia	3		1	1	1
Others	1		1		
Total	60	2	25	19	14

3) 尿中には失活物質を含めて代謝物は証明されない。

4) 血清蛋白との結合率は 91% と高いが可逆的である。

III. 臨床成績

1) 内科における成績

338 例が観察の対象となり、その内訳は、呼吸器感染症 219 例、尿路感染症 78 例、胆道感染症 25 例、その

他 16 例である (Table 4)。投与量は 1 日 1~2g、分 2、点滴静注が大部分である。

呼吸器感染症を急性呼吸器感染症、慢性気道感染症、末期肺感染症に分けてみると、有効率 (著効+有効) はそれぞれ 68.8%、60.0%、66.7% であり、著効は急性症例に多い。

尿路感染症 78 例では有効率 60.3%、胆道感染症 25 例では有効率 64% であった。

Table 6 Bacteriological effect of PC-904 by various clinical isolates
in the field of internal medicine

(1) Respiratory tract infection

Organisms	Completely eradicated	Partially eradicated	Decreased	Unchanged	Altered	Effective rate (%)
<i>Staph. aureus</i>	4			5		44.4 (4/9)
<i>Staph. epidermidis</i>	2			2		50 (2/4)
<i>Strept. pneumoniae</i>	6			1	1	75 (6/8)
<i>β-Streptococcus</i>	2				1	66.7 (2/3)
<i>E. coli</i>	3		1			100 (4/4)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10		3	3	2	72.2 (13/18)
<i>Enterobacter</i>	1		1	1		66.7 (2/3)
<i>Haemophilus influenzae</i>	10				4	71.4 (10/14)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6		3	15	4	32.1 (9/28)
GNR				1	1	0 (0/2)
Mixed infection	19	11	1	3	7	75.6 (31/41)
Total	63	11	9	31	20	61.9 (83/134)

(2) Urinary tract infection

Organisms	Completely eradicated	Partially eradicated	Decreased	Unchanged	Altered	Effective rate (%)
<i>E. coli</i>	26		1	3	3	81.8 (27/33)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1		1	2	3	28.6 (2/7)
<i>Hafnia</i>	1					100 (1/1)
<i>Serratia</i>				2		0 (0/2)
<i>Proteus</i>	1				1	50 (1/2)
<i>Enterobacter</i>				1		0 (0/1)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2		1	3	2	37.5 (3/8)
Mixed infection	7	1			4	66.7 (8/12)
Total	38	1	3	11	13	63.6 (42/66)

(3) Biliary tract infection

Organisms	Completely eradicated	Partially eradicated	Decreased	Unchanged	Altered	Effective rate (%)
<i>E. coli</i>	4					100 (4/4)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>			1			100 (1/1)
<i>Enterobacter</i>	1				1	50 (1/2)
Mixed infection	1		1			100 (2/2)
Total	6		2		1	88.9 (8/9)

(4) Bacteriemia

Organisms	Completely eradicated	Partially eradicated	Decreased	Unchanged	Altered	Effective rate (%)
<i>α-Streptococcus</i>	1					100 (1/1)
<i>Enterobacter</i>				1		0 (0/1)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			1			100 (1/1)
Total	1		1	1		66.7 (2/3)

Table 7 Clinical effect of PC-904 in surgical field

Fields	No. of cases	Excellent	Good	Poor	Fair	Effective rate (%)
Surgery	73	16	42	7	8	79.5
Urology	96	22	25	6	43	49.0
Obstetrics and Gynecology	33	10	17		6	81.8
Otorhinolaryngology	50	31	15		4	92
Ophthalmology	23	8	13	1	1	91.3
Total	275	87	112	14	62	72.4

Table 8 Bacteriological effect of PC-904 by various clinical isolates in surgical field

Organisms	No. of cases	Bacteriological effect						Effective rate (%)	
		Completely eradicated	Partially eradicated	Decreased	Unchanged	Altered	Unknown	Completely eradicated	Eradicated + Decreased
<i>Staph. aureus</i>	11	2			3		6	40	40
<i>Staph. epidermidis</i>	1	1						100	100
<i>Streptococcus</i>	29	7				1	21	87.5	87.5
G (+)	3	1					2	100	100
<i>Peptococcus</i>	1			1				0	100
<i>E. coli</i>	54	36		3	9	4	2	69.2	75
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	17	4		5	6	1	1	25	56.3
<i>Enterobacter</i>	13	4		1	3	3	2	36.4	45.5
<i>Serratia</i>	8	2			6			25	25
<i>Prot. vulgaris</i>	2	2						100	100
<i>Prot. mirabilis</i>	5	2			1	2		40	40
<i>Prot. morganii</i>	3	1			1	1		33.3	33.3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	18	12		1	4	1		66.7	72.2
<i>Pseudomonas</i> sp.	10	2			5	3		20	20
<i>Haemophilus</i>	1						1	—	—
G (—)	11	3			4	2	2	33.3	33.3
<i>Bacteroides</i>	2	2						100	100
<i>E. coli</i> + <i>Klebsiella</i>	5	1	2		1	1		20	60
<i>E. coli</i> + <i>Proteus</i>	5	1	1		2		1	25	50
<i>E. coli</i> + <i>Pseudomonas</i>	1	1						100	100
<i>E. coli</i> + G (+)	4	2		1		1		50	75
<i>E. coli</i> + G (—)	3	1			1		1	50	50
<i>Klebsiella</i> + G (—)	3		1	1			1	0	100
<i>Proteus</i> + G (+)	2	2						100	100
<i>Proteus</i> + G (—)	2			1		1		0	50
<i>Pseudomonas</i> + <i>Serratia</i>	1					1		0	0
<i>Pseudomonas</i> + G (+)	2	2						100	100
<i>Staphylococcus</i> + G (+)	3		1		1		1	0	50
G (+) + G (—)	6	3				1	2	75	75
Mixed (>3 species)	8	2	3			1	2	33.3	83.3
Unknown	41					3	38	0	0
Total	275	96	8	14	47	27	83	50	61.5

Table 9 Clinical effect of PC-904 by various clinical isolates in surgical field

Organisms	No. of cases	Clinical effect				Effective rate (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	
<i>Staph. aureus</i>	11	4	4		3	72.7
<i>Staph. epidermidis</i>	1	1				100
<i>Streptococcus</i>	29	20	8		1	96.6
G (+)	3	1	2			100
<i>Peptococcus</i>	1	1				100
<i>E. coli</i>	54	20	23	2	9	79.6
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	17	3	6		8	52.9
<i>Enterobacter</i>	13	3	2	4	4	38.5
<i>Serratia</i>	8	1	3	1	3	50
<i>Prot. vulgaris</i>	2	1	1			100
<i>Prot. mirabilis</i>	5	1	1	1	2	40
<i>Prot. morgani</i>	3		1	1	1	33.3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	18	6	7		5	72.2
<i>Pseudomonas</i> sp.	10	2	1	1	6	30
<i>Haemophilus</i>	1		1			100
G (-)	11	2	5	1	3	63.6
<i>Bacteroides</i>	2		2			100
<i>E. coli</i> + <i>Klebsiella</i>	5		2		3	40
<i>E. coli</i> + <i>Proteus</i>	5	1	1		3	40
<i>E. coli</i> + <i>Pseudomonas</i>	1		1			100
<i>E. coli</i> +G (+)	4		3		1	75
<i>E. coli</i> +G (-)	3	1	2			100
<i>Klebsiella</i> +G (+)	3		1		2	33.3
<i>Proteus</i> +G (+)	2	2				100
<i>Proteus</i> +G (-)	2			1	1	0
<i>Pseudomonas</i> + <i>Serratia</i>	1		1			100
<i>Pseudomonas</i> +G (+)	2	1	1			100
<i>Staphylococcus</i> +G (+)	3	1	1		1	66.7
G (+)+G (-)	6	2	4			100
Mixed (>3 species)	8	3	4		1	87.5
Unknown	41	10	24	2	5	82.9
Total	275	87	112	14	62	72.4

起炎菌別効果では、細菌が検出された 216 菌種についてみると、*Escherichia coli* によるものでは 83.9%、*Klebsiella pneumoniae* 83.3%、*Haemophilus influenzae* 70.8% で、期待された *Pseudomonas aeruginosa* によるものでは 45.3% と低く、*Klebsiella pneumoniae* では 60.4% に菌の消失ないしは減少を認めた (Fig. 8)。なお、上記諸疾患のうちで、*Pseudomonas aeruginosa* によると思われる症例だけを集めてみると本剤の臨床効果は 45% で、菌消失率とはほぼ一致した (Table 5)。

疾患別除菌効果は、呼吸器感染症で 61.9% 尿路感染症 63.6%、胆道感染症 88.9%、菌血症 60.7% で、本剤

の薬力学的特徴を反映するかのようには、胆道感染症に高率であった (Table 6)。

2) 外科系領域における成績

外科 73 例、泌尿器科 96 例、産婦人科 33 例、耳鼻咽喉科 50 例、眼科 23 例、計 275 例に本剤が用いられた。

投与方法では点滴静注 167 例、静注 59 例、筋注 30 例、その他は混合投与が行なわれている。

1 日投与量別では 2g が 119 例、1g が 100 例、4g が 30 例、3g が 22 例である。

各科別の臨床効果は Table 7 にみるとおり、著効、有効合せて、外科 80%、泌尿器科 49%、産婦人科 82%、

耳鼻科 92%, 眼科 91% で, 泌尿器科を除いてはよい治療効果が得られている。

分離菌別細菌学的効果は, Table 8 にみるとおり, *Escherichia coli* の 70%, *Pseudomonas aeruginosa* の 67% は完全に消失し, 少数例ながら *Bacteroides* の 2 例がともに菌消失を来している点は注目に価する。分

離菌別臨床効果では Table 9 のとおり, *Escherichia coli* によるものの 80%, *Pseudomonas aeruginosa* によるものの 72% に有効であり, *Peptococcus* 1 例, *Bacteroides* 2 例のいずれにも著効ないしは有効であった。

イ) 外科: 73 例に用いられ, 2 例を除いてはグラム

Table 10 Clinical effect of PC-904 on various diseases in the field of surgery

Diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Effective rate (%)
Peritonitis	16	3	9	3	1	75.0
Hepatic & biliary tract infection	15	4	9		2	86.7
Post ope. wound infection	20	5	12		3	85.0
Post ope. infection	3		2	1		66.7
Periproctal abscess	7	3	3		1	85.7
Subphrenic abscess	2		2			100
Intraperitoneal abscess	2		1		1	50.0
Other abscesses	3	1	1	1		66.7
Urinary tract infection	4		2	2		50.0
Phlegmon	1		1			100
Total	73	16	42	7	8	79.5

Table 11 Clinical effect of PC-904 on various diseases in the field of urology

Diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Effective rate (%)
Chronic cystitis	37	10	5	2	20	40.5
Acute pyelonephritis	9	4	3		2	77.8
Chronic pyelonephritis	28	6	8	1	13	50.0
Chronic urinary tract infection	2		1		1	50.0
Acute prostatitis	1		1			100
Chronic prostatitis	4	2	1	1		75.0
Epididymitis	2		1		1	50.0
Post TUR	13		5	2	6	38.5
Total	96	22	25	6	43	49.0

Table 12 Clinical effect of PC-904 on various diseases in the field of obstetrics and gynecology

Diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Effective rate (%)
Adnexitis	4	1	3			100
Pyometra	2		1		1	50
Puerperal infection	4	1	3			100
Abscess	2		1		1	50
Post operative wound infection	4		4			100
Acute cystitis	3	1	2			100
Chronic cystitis	2				2	0
Acute pyelonephritis	6	5	1			100
Chronic pyelonephritis	4	1	2		1	75
Post operative UTI	2	1			1	50
Total	33	10	17		6	81.8

Table 13 Clinical effect of PC-904 on various diseases in the field of otorhinolaryngology

Diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Effective rate (%)
Otitis media	15	8	5		2	86.7
Parotitis	1	1				100
Auricle periostitis	1	1				100
Paranasal sinusitis	8	2	5		1	87.5
Nasal furuncle	1	1				100
Peritonsillitis	20	16	3		1	95.0
Cellulitis of mouth floor	4	2	2			100
Total	50	31	15		4	92.0

Table 14 Clinical effect of PC-904 on various diseases in the field of ophthalmology

Diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Effective rate (%)
Corneal ulcer	8	4	3	1		87.5
Orbital cellulitis	4	1	3			100
Acute dacryocystitis	2	1	1			100
Post operative infection	3		2		1	66.7
Corneal infiltration	1		1			100
Hordeolum	1		1			100
Blepharitis	1	1				100
Orbital abscess	1		1			100
Suppurative iridocyclitis	1	1				100
Panophthalmitis	1		1			100
Total	23	8	13	1	1	91.3

陰性桿菌 (GNR) による感染症である。

投与量は 1 日 1~2 g, 分 2 が 73% を占めている。臨床効果は Table 10 のとおり, 平均 80% の有効率を示し, 胆道感染症では有効率 87% に及ぶ。また一般に, *Escherichia coli* や *Pseudomonas aeruginosa* が原因菌となる腹膜炎や肛門周囲膿瘍でそれぞれ 75%, 86% とかなり良い成績が得られた。

ロ) 泌尿器科: Table 11 に示すとおり, 主として慢性の尿路感染症が試験対象となっているので, 有効率 49% と低いのは止むを得ない。とくに TUR (transurethral resection) 後の感染に有効率が 39% と低いのは, 元来これが難治疾患であるためであって止むを得ない。

投与量は 88% が 1 日 1~2 g, 分 2 である。

ハ) 産婦人科: Table 12 に示すとおり, 全 33 例中有効率 82% で子宮付属器炎の 4 例中 1 例 (以下 1/4 と記す), 子宮溜膿腫 1/2, 産褥感染症 4/4, 急性腎盂腎炎 6/6 など, 婦人科特有の感染症によい結果をおさめている。

投与量は 1 日 1~2 g が 64% を占める。

ニ) 耳鼻科: Table 13 に示すとおり, 全 50 例中 46 例, 92% に有効で著効例の多いのが目立つ。

分離菌別には *Staphylococcus aureus* によるものの 6/8 (75%), *Streptococcus* によるものの 24/25 (96%) に効果を得ている。

投与量は 1 日 1~2 g が 86% を占める。

ホ) 眼科: Table 14 に示すとおり眼科領域の各種感染症 23 例に用いて 91% の有効率をあげた。GNR による 8 例中 7 例に著効ないしは有効であった。

3) 副作用

本剤投与中何らかの自覚的症状の出現例または臨床検査値が正常域外に変動した症例のうち, それらが基礎疾患に起因することの明らかなものを除外し, 残りをすべていちおう本剤の副作用ないしは本剤投与により起こった検査値異常とした。

本剤投与の 650 例中 108 例 (16.6%) に何らかの副作用ないしは検査値異常を認めた。そのうち, 発疹・発熱・好酸球増多などのアレルギー反応とみなされるものは 38 例 (5.1%) である。検査値異常としては Transaminase を含む肝機能検査値の異常が 43 例 (6.6%) にみられたがいずれも一過性で, 本剤中止後回復した。本剤の肝への易移行性と表裏をなす問題である。

腎機能値の異常は 16 例 (2.5%) にみられたが, いずれ

も 60 歳以上の老年者である。

特異なものとして、血清、尿 amylase 上昇 3 例、尿糖出現 3 例、静注後の軽い血圧低下が 2 例に認められた。

以上の副作用ないし、検査値異常は内科の症例に多く (21.5%)、他領域で、平均 10.4% であった。

IV. ま と め

1) 本剤は、*Pseudomonas* の多くの株に強い抗菌力を示すほか、*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Proteus* にも抗菌力を示すが、殺菌力は比較的に弱い。

2) 本剤は高濃度で肝に移行し、胆汁を経て十二指腸に排泄され、その量は投与量の 50~60% に達する。尿中には投与量の 30% 程度が活性のまま排泄される。

3) 本剤の 1 日 1~4g の分 2 投与 (主として点滴静注、一部静注) により内科領域 (有効率 64%)、泌尿器科領域 (49%) に有効率が低かったが、いずれも慢性抗酸症例が多かったこと、泌尿器科症例中筋注例の多いことなどがその一因と考えられる。外科・産婦人科・耳鼻科・眼科領域では優れた有効率であった。とくに本剤

の肝への易移行性から推定されるように、胆道感染症については内・外科とも 80% を上回る有効率を示した。

細菌学的効果においても、*Pseudomonas aeruginosa* に対して内科症例の細菌学的効果はよくなかったが、外科症例では 72% に菌消失をみている。また *Peptococcus*, *Bacteroides* にも著効・有効例があったことは注目すべきである。

投与量と臨床効果との関係では、症例の重症に伴う投与量の選択の関係からか dose response はみられない。しかし、外科領域症例では点滴静注と one shot 静注の併用または点滴静注と筋注との併用の有効率は、それぞれ単独投与よりも高かったことは今後さらに検討するに値する。

4) 副作用としてはアレルギー性副作用の頻度がやや高く、また肝機能障害の出現は本剤の肝への易移行性と表裏をなすもので適切な量、投与方法についての十分な検討を必要とすると思われた。

終りに本研究に協力をいただいた下記施設の諸先生に深謝する。

PC-904 研 究 機 関

〔基礎領域〕

群馬大学	微生物学教室
東邦大学	微生物学教室
順天堂大学	臨床病理学教室
岐阜大学	微生物学教室
京都薬科大学	微生物学教室
広島大学	薬理学教室

〔内科領域〕

北海道大学	第二内科
国立札幌病院	呼吸器科
東北大学抗酸菌病研究所	内科
国立霞ヶ浦病院	内科
東京女子医大第二病院	内科
東京大学医学研究所	内科
東京慈恵会医科大学	第二内科
東京都養育院附属病院	内科
東京共済病院	内科
虎の門病院	呼吸器科
杏林大学	内科
順天堂大学	内科
川崎市立川崎病院	内科
横浜市立大学	第一内科
新潟大学	第二内科
信楽園病院	内科
水原郷病院	内科

富山県立中央病院	内科
東海通信病院	内科
名古屋市立大学	第一内科
京都大学結核胸部疾患研究所	内科
関西医科大学	第一内科
大阪市立大学	第一内科
国立泉北病院	内科
星ヶ丘厚生年金病院	内科
香雪記念病院	内科
川崎医科大学	内科
中国中央病院	内科
徳島大学	第三内科
九州大学	第一内科
九州大学温泉治療学研究所	気候内科
長崎大学	第二内科
長崎大学熱帯医学研究所	内科

〔小児科領域〕

帝京大学	小児科
昭和大学・荏原病院	小児科
大阪医科大学	小児科
神戸市立中央市民病院	小児科

〔外科領域〕

日本大学	第三外科
名古屋市立大学	第一外科
大阪市立大学	第二外科

広島大学……………第一外科
 福岡大学……………第一外科
 〔泌尿器科領域〕
 札幌医科大学……………泌尿器科
 東海大学……………泌尿器科
 名古屋保健衛生大学……………泌尿器科
 岐阜大学……………泌尿器科
 神戸大学……………泌尿器科
 岡山大学……………泌尿器科
 徳島大学……………泌尿器科
 九州大学……………泌尿器科

 〔産婦人科領域〕
 順天堂大学……………産婦人科
 社会保険神戸中央病院……………産婦人科
 川崎医科大学……………産婦人科
 〔耳鼻咽喉科領域〕
 札幌通信病院……………耳鼻咽喉科
 関東通信病院……………耳鼻咽喉科
 〔眼科領域〕
 杏林大学……………眼科
 新潟大学……………眼科
 長崎大学……………眼科

(順不同)

SUMMARY OF FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON PC-904, A NEW SEMISYNTHETIC PENICILLIN

KENZO SHIOTA

The First Department of Internal Medicine,
Osaka City University Medical School

Fundamental and clinical studies on PC-904, a new semisynthetic penicillin developed by Sumitomo Chemical Company Limited, were performed in 46 institutions in Japan and the results were presented at the 25th Congress of Chemotherapy (the annual meeting of Japan Society of Chemotherapy), New Drug Symposium, Gifu, 1977. The results are summarized as follows.

1) *In vitro* activity of PC-904 against *Pseudomonas* and other gram-negative bacteria was more potent than the other broad-spectrum penicillins.

2) When 2g of PC-904 were administered by drip infusion, the peak serum level was more than 100 μ g/ml and its urinary recovery within 6 hours was more than 30%. It was characteristic that 50~60% of administered dose was excreted in bile.

3) Clinical effects of PC-904 against various infections were analyzed by the results of 613 cases out of total 650 cases treated with PC-904. The effective rate in 338 cases of the field of internal medicine was 63.6% and the effective rate in 275 cases in the field of surgery, urology, obstetrics and gynecology, otorhinolaryngology and ophthalmology was 72.4%, and the effective rate in total of 613 cases was 67.5%.

4) No severe side effects were observed while incidence of allergic reactions was comparatively high. Abnormalities in laboratory findings were observed in some cases, but they turned to normal immediately after discontinuing the drug.