

新合成 Penicillin PC-904 に関する薬理学的研究

(第1報 一般薬理作用)

山中康光・河野静子・建石英樹・荒谷春恵

広島大学医学部薬理学教室

PC-904 は住友化学工業株式会社の研究陣により開発され、*Pseudomonas* などに対する *in vitro* および *in vivo* での抗菌作用が優れていると報告¹⁾されている。主として静注用として臨床応用されるものであるが、その毒性については、LD₅₀ は静注でマウス(雄性-1,010 mg/kg), ラット(雌性-800 mg/kg 以上), ウサギおよびイヌ(500 mg/kg 以上)である。イヌ(ビーグル)に 200~300 mg/kg およびサルに 500 mg/kg を静注時の血清生化学的検査ならびに病理組織学的検査などが行なわれ、また、ラット、サルおよびイヌでの亜急性毒性および慢性毒性ならびにマウスおよびラットでの胎仔に及ぼす影響などが検討されている。一方、一般薬理作用についても検討されている²⁾。

私どもは PC-904 の入手の機会を得たので、その一般薬理作用を検討し、その側鎖物質 AB-1405 および lactam 環開裂物質 A₁ についても、母物質 PC-904 と比較した。また、得られた成績については、ABPC のそれ³⁾と比較した。

I. 実験材料

1. 供試動物

体重 2.2 kg 前後の健常雄性ウサギ、体重 300 g 前後の健常雄性モルモットならびに体重 180 g 前後の非妊健常雌性、自家妊娠(第 16~19 日)および健常雄性 Wistar 系ラットを用いた。

2. 供試薬物

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) (住友化学), PC-904 の A₁ 成分(A₁)(D- α -(4-hydroxy-1,5-naphthyridine-3-carboxamido) (benzylpenicilloic acid, disodium salt) (住友化学), AB-1405 (3-carboxy-4-hydroxy naphthyridine) (住友化学)(Fig.1 参照), atropine sulfate (東京化成), histamine dihydrochloride (和光純薬), acetylcholine chloride (Ach) (第一製薬), adrenaline hydrochloride (Ad) (三共), barium chloride (BaCl₂) (石津製薬), pentobarbital sodium (大日本製薬), procaine hydrochloride (第一製薬), polymyxin B sulfate (台

糖ファイザー), ウシアルブミン(片山化学) およびノボヘパリン(ノボ社デンマーク) をそれぞれ使用の際、生塩水、栄養液に溶解または懸濁液として実験に用いた。なお、PC-904 および polymyxin B は力価で表示した。Histamine 定量用の試薬としては過塩素酸(片山化学), *n*-butanol (片山化学), *iso*-octane (林純薬), methanol (和光純薬) および *o*-phthalaldehyde (東京化成) の試薬特級を用いた。

II. 実験方法

I 循環器に及ぼす影響

1. 呼吸および血圧に対する作用

体重 2.0~2.5 kg の健常雄性ウサギを pentobarbital sodium 30 mg/kg (iv) で麻酔後、背位に固定し、気管にカニューレを挿入し、呼吸ピックアップ(日本光電 MTR-2 T 1) を介し、ならびに左総頸動脈にカニューレを挿入し、血圧トランスジューサー(日本光電 MPu-0.5) を介し、多用途監視記録装置(日本光電 RM-5) に接続し、呼吸および血圧を同時記録した。被験液は右大腿静脈からカニューレを通じて、原則として 0.5 ml を超えないように注入し、直ちに生塩水 0.5 ml を注入した。

2. 摘出心臓に対する作用

体重 250~300 g の健常雄性モルモットの心房標本を常法にしたがい作製し、直ちに混合ガス(95% O₂+5% CO₂) を飽和させた 30°C Tyrode 液を充した MAGNUS 槽に懸垂し、その自動運動を FD ピックアップ(日本光電 SB-1 T) を介して記録した。体重 25 g 前後のカエルの心臓を塩谷三法により、酸素を飽和させた Ringer 液を灌流させながら、その自動運動を煤紙上に描記させた。

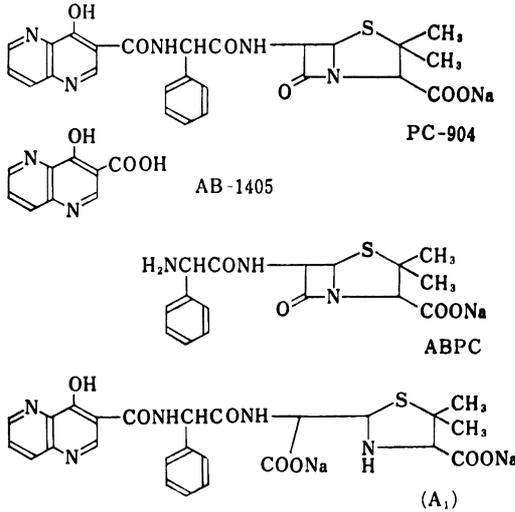
3. 心電図に対する作用

体重 2.0~2.5 kg の健常雄性ウサギを背位に固定し、充分安静となった後薬物を耳静脈から注射し、直後、15 秒、30 秒、45 秒、1 分、1.5 分、2 分、3 分、4 分、5 分、7 分および 10 分後の心電図(第 II 誘導)を日本光電心電計(MC-11)を用いて記録した。なお、その際の液量は 1 ml を超えないようにした。

4. 血管に対する作用

摘出ウサギ耳殻血管灌流量を KRAWKOW-PISSEMSKI 法により、灌流液の 1 分間流出滴数を 10~20 分間測定

Fig. 1 Chemical structures of PC-904 and related compounds

Table 1 Effects of PC-904, AB-1405 and A₁ on cornea reflex in the rabbit

		Local anesthetic action		
		PC-904	AB-1405	A ₁
Saline		no		
Concentration	10 ⁻³ g/ml	no	no	no
	10 ⁻² g/ml	no	no	no
	10 ⁻¹ g/ml	no	no	no
Procaine 5×10 ⁻² g/ml		yes (lasting for 10 min.)		

した。

薬物は動脈に挿入したカニューレに近いゴム管内に過剰の圧を加えないように注意しながら 0.5 ml を注入し、薬物濃度は注入時のそれに表示した。ウサギ皮膚透過性は SOUDI の方法にしたがい、前日エバクリームで除毛しておいた健常ウサギ腹部に、薬物液 0.1 ml を皮内に注射し、直ちにあらかじめ 37°C に温めた 1% Trypan blue A (Locke 液で溶解) の 4 ml/kg を耳静脈から注射し、丘疹部の色素透過開始時間および 30 分後の色素透過状態を迫田の基準にしたがい判定し、薬物量は注射総量で表示した。

II 平滑筋に及ぼす影響

1. 摘出腸管に対する作用

体重 2.0~2.5 kg の健常雄性ウサギを放血致死後開腹し、回盲部付近の小腸片をとりだし、腸内容を Tyrode 液で洗浄後、氷室に保存したものの小片を MAGNUS 法により、混合ガス (95% O₂+5% CO₂) を飽和した 37

°C の Tyrode 液中に懸垂し、その自動運動をアイソトローニクトランスジューサ (日本光電 TD-111 S) を介して記録した。体重 250~300 g の健常雄性モルモット摘出回腸についても、上記同様の手技により、MAGNUS 法により、その筋緊張を FD ピックアップ (日本光電 SB-1 T) を介して記録した。

2. 摘出気管筋に対する作用

体重 250~300 g の健常雄性モルモットの全気管を摘出し、Ringer 液で充分洗った後、余分の筋肉をできるだけ除き、CASTILLO らの方法にしたがい気管連鎖標本を作り、MAGNUS 法により、混合ガス (95% O₂+5% CO₂) を飽和した 37°C の Ringer 液に懸垂し、その筋緊張をアイソトローニクトランスジューサ (日本光電 TD-111 S) を介して記録した。

3. 摘出子宮に対する作用

体重 170~190 g の Wistar 系健常雌性ラットおよび体重 210~240 g の自家妊娠 (第 16~19 日) ラットを放血致死させた後子宮を摘出し、Ringer-Locke 液に入れ氷室に保存し、その小片を MAGNUS 法により混合ガス (95% O₂+5% CO₂) を飽和した 30°C の Ringer-Locke 液に懸垂し、その自動運動をアイソトローニクトランスジューサ (日本光電 TD-111 S) を介して記録した。

III ウサギ角膜および結膜に対する影響

健常雄性ウサギを固定箱に固定し、薬物を 0.2 ml 点眼し、1 分間よく作用させた後、余分の薬液をガーゼでぬぐいとり、15 分間を 1 分間隔で角膜反射の有無から麻酔作用を検討し、同時に結膜の充血および浮腫などの有無を観察した。

IV 尿中電解質の排泄および尿所見に及ぼす影響

体重 130~140 g の雌性 Wistar 系ラットを採尿ケージ内にあらかじめ 3~4 日間飼育し、尿量がほぼ一定した後、PC-904 の 25, 50 および 100 mg/kg を 1 日 1 回 7 日間投与した。体重の測定および蓄尿の採取は毎朝一定の時刻に行ない、同時に毎日の新鮮尿について、ラプスティックス (Ames 社) およびウロベレット "U" (医学書院器材社) を用い、pH, ブドウ糖, 蛋白, 潜血, ケトン体およびウロビリノーゲンを測定した。また、採取した蓄尿を 50~500 倍に希釈して焰光光度計 (日立 FDF-II) を用いて sodium および potassium の濃度を測定した。

V ヒスタミン遊離作用

GILLESPIE らの方法⁹⁾に準拠し、ラット腹膜マスト細胞を得た。培養液組成は 154 mM NaCl, 2.7 mM KCl, 0.9 mM CaCl₂, 4.0 mM Na₂HPO₄·12 H₂O, 2.7 mM KH₂PO₄, 0.1% glucose および 0.1% ウシアルブミンである。体重 200 g 前後の Wistar 系健常雄性ラット

をエーテルで麻酔後断頭し、10 U/ml のヘパリンを含む培養液を 8 ml 腹腔内に注射し、90 秒間ゆるく腹部をマッサージ後正中切開し、細胞浮遊液を吸引し、細胞は新鮮な培養液で 1,600×g, 25 秒間遠沈することにより 3 回洗浄し、10 ml の培養液に浮遊させた。histamine の assay は SHORE らの方法⁹⁾に準拠した。37°C 1 時間培養後、1,600×g, 5 分間遠沈して上清をとり、等量の 0.8 N 過塩素酸を加えて除蛋白後 1,600×g, 5 分間遠沈し、上清に 0.5 ml の 5N NaOH, 1.5g の NaCl および 10 ml の *n*-butanol を加えて 5 分間振盪後遠沈し、7 ml の butanol 相をとり、3 ml の 0.1N HCl および 15 ml の *iso*-octane を加えて 5 分間振盪後遠沈し、2 ml の水相をとり 0.4 ml の 1N NaOH および 0.1 ml の OPT 試薬 (1% *o*-phthalaldehyde のメタノール溶液) を加え、4 分後に 0.2 ml の 3N HCl を加えて反応を止めた。励起波長 365 mμ, 蛍光波長 475 mμ で蛍光を測定した。同時に 0.5 μg/ml の histamine も同様の手技により蛍光を測定し、試料の histamine 量を計算した。

III. 実験成績

PC-904 の部

I 循環器に及ぼす影響

1. 呼吸および血圧に対する作用

a. 単独作用

Pentobarbital 30 mg/kg (iv) で麻酔したウサギの大腿静脈から PC-904 の 1~100 mg/kg を適用した際の

血圧は、Fig. 2, 3 にしめすように、1~20 mg/kg 適用例ではほとんど変化はみられないが、50 mg/kg 適用例では約 5 mmHg, 100 mg/kg 適用例では約 13 mmHg 下降し、数分後には回復した。呼吸に対しては 100 mg/kg 適用例まで影響はみられなかった。

b. Atropine 前処置および両側迷走神経切断の影響

Fig. 3, 4 にしめすように、atropine 2 mg/kg を大腿静脈から適用して血圧が一定となった後、PC-904 の 100 mg/kg を適用すると約 13 mmHg 下降し、対照が約 14 mmHg 下降するのにくらべ、同程度の血圧下降をしめした。さらに、両側迷走神経を切断して血圧が一定となった後、PC-904 の 100 mg/kg を適用すると約 10.5 mmHg 下降し、両側迷走神経切断により PC-904 の血圧下降作用は軽度軽減された。

c. Ach および Ad 感受性に及ぼす影響

Ach 1 μg/kg および Ad 2 μg/kg 適用時のウサギ血圧の消長は、Fig. 5, 6, 7 にしめすように、Ach では約 36 mmHg 下降し、Ad では約 40 mmHg 上昇したが、PC-904 の 20 mg/kg の前処置により、それぞれ約 38 mmHg の下降および約 35 mmHg の上昇をしめし、Ach および Ad 感受性に対してはほとんど影響を与えなかった。

以上のように、PC-904 はウサギ血圧を 50 mg/kg 以上で下降し、そのような作用は atropine 前処置により影響されないが、両側迷走神経切断により軽度抑制され、さらに、Ach および Ad 感受性に対してほとんど

Fig. 2 Effect of PC-904 on blood pressure and respiration of the rabbit

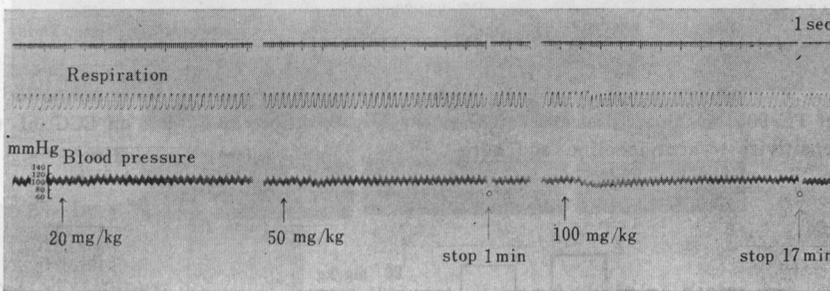


Fig. 3 Effect of PC-904 and AB-1405 on blood pressure of the rabbit

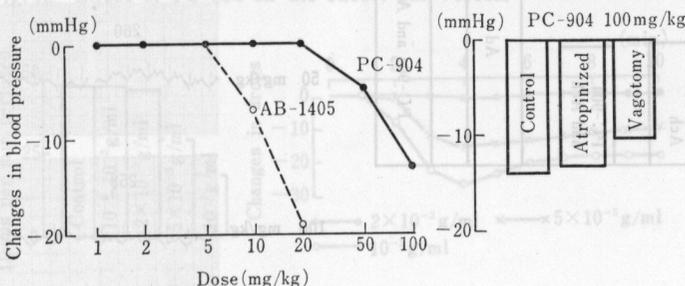


Fig. 4 Effect of PC-904 on blood pressure and respiration of the rabbit (Pretreated with atropine and vagotomy)

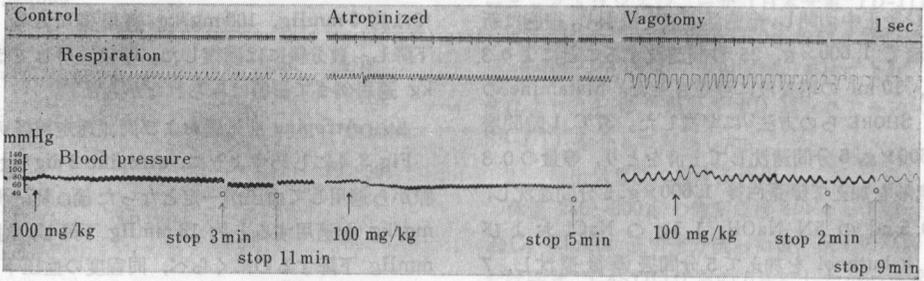


Fig. 5 Effect of PC-904 on blood pressure and respiration of the rabbit (Sensitivity to acetylcholine)

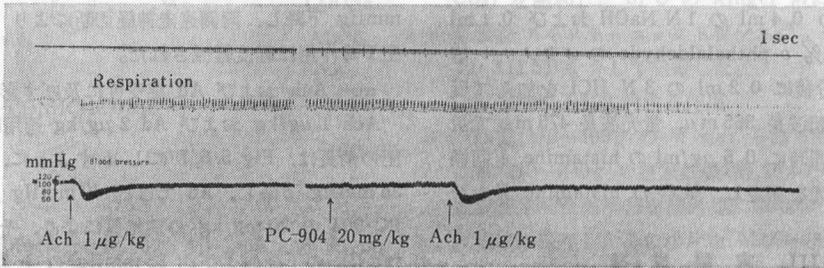


Fig. 6 Effect of PC-904 on blood pressure and respiration of the rabbit (Sensitivity to adrenaline)

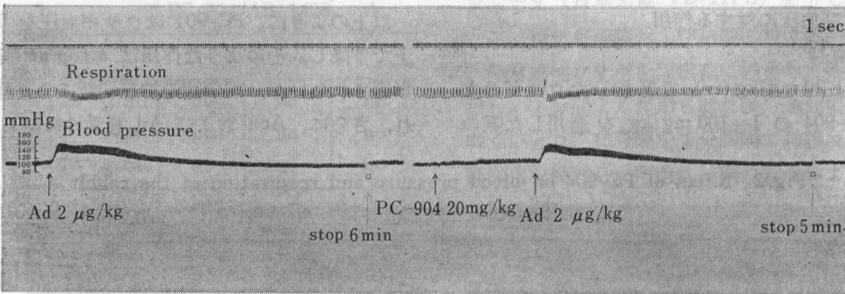


Fig. 7 Effect of PC-904 on blood pressure of the rabbit (Sensitivity to acetylcholine and adrenaline)

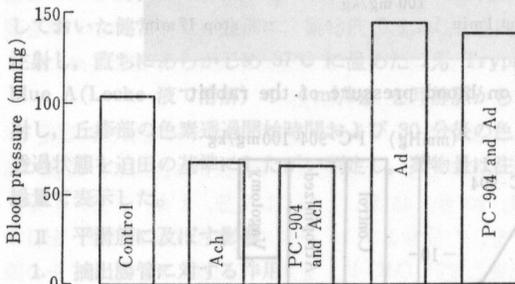
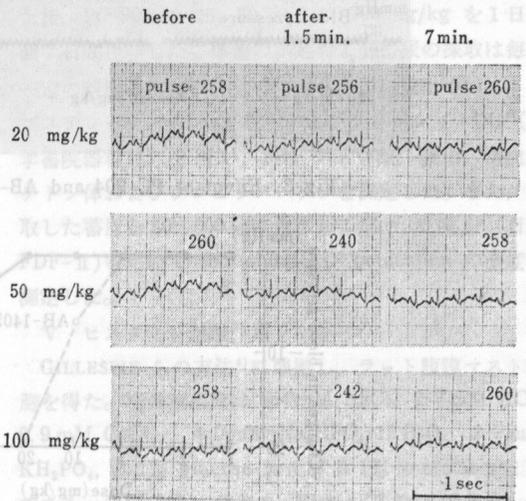


Fig. 8 Effect of PC-904 on ECG of the rabbit



影響しなかった。呼吸に対しては 100 mg/kg まで影響を与えなかった。

2. ウサギ心電図に対する作用

PC-904 の 10~100 mg/kg 適用時の無麻酔ウサギ心電図 (第II誘導) は, Fig.8 にしめすように, 20 mg/kg までの適用例では全く変化はみられず, 50 mg/kg

Fig. 9 Effect of PC-904 on the isolated atrium of the guinea pig

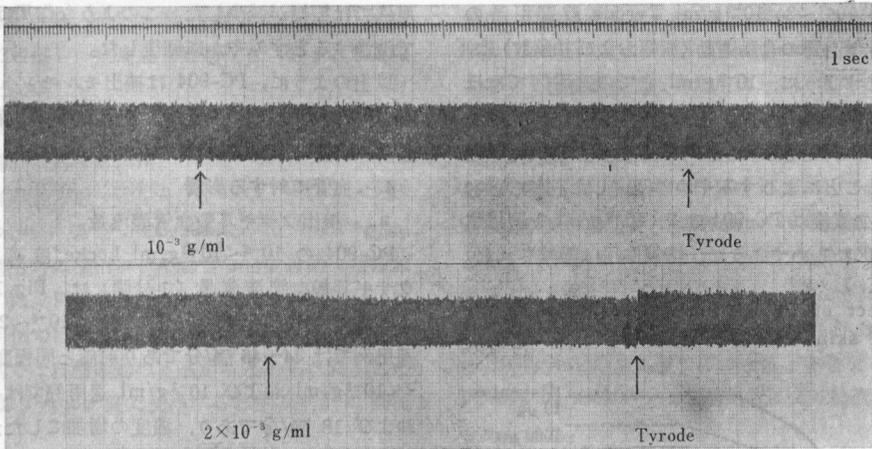


Fig. 10 Effect of PC-904 on the isolated atrium of the guinea pig (Pretreated with atropine)

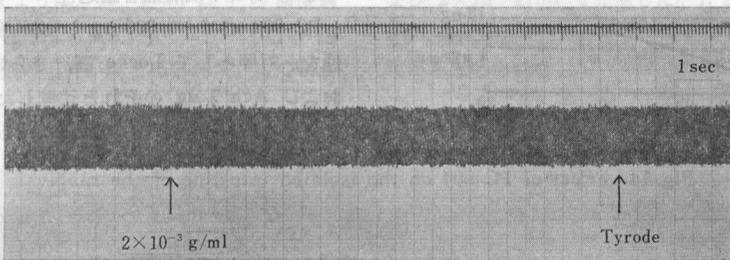


Fig. 11 Effect of PC-904 on the isolated heart of the frog

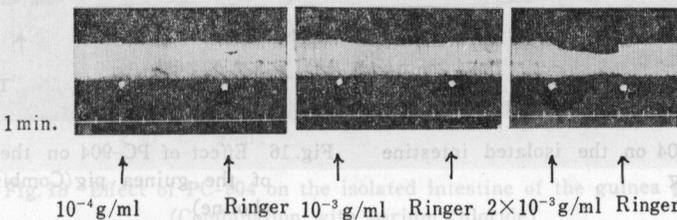
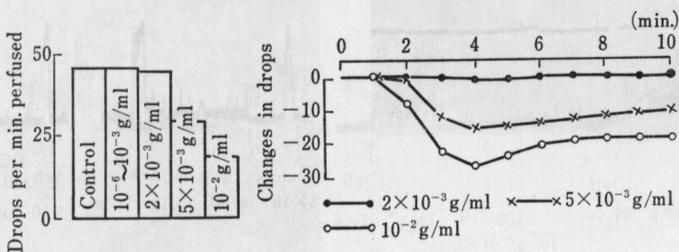


Fig. 12 Effect of PC-904 on the rabbit ear vessels



以上の適用例でも各棘波および波形, PQ 間隔, QRS 間隔にはまったく変化はみられないが, R-R 間隔の軽度延長がみとめられた。

3. 摘出心臓に対する作用

a. 摘出モルモット心房

PC-904 の 10^{-7} ~ 2×10^{-3} g/ml Tyrode 液適用時の摘出モルモット心房の自動運動(振幅および心拍数)は, Fig.9 にしめすように, 10^{-3} g/ml までの適用例ではほとんど影響はみとめられなかったが, 2×10^{-3} g/ml 適用例ではわずかに抑制された。このような作用は Tyrode 液で洗浄することによりすみやかに回復した。Atropine 10^{-4} g/ml 前処置後に PC-904 の 2×10^{-3} g/ml を適用すると, Fig.10 にしめすように, 抑制作用は軽減された。

Fig.13 Effect of PC-904 on permeability of the rabbit skin vessels

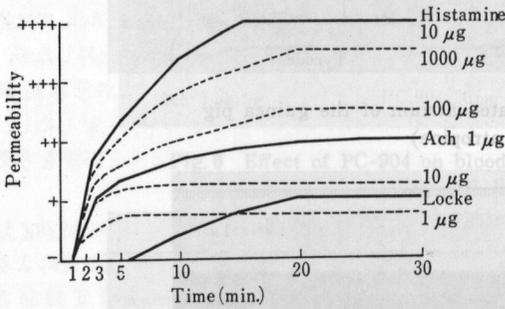


Fig.14 Effect of PC-904 on the isolated intestine of the rabbit

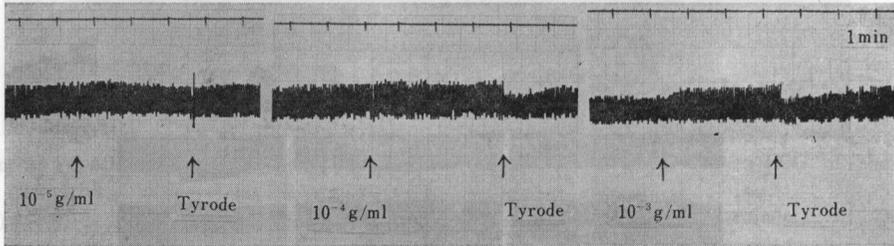
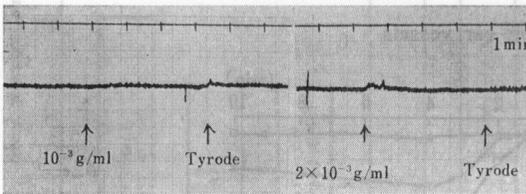


Fig.15 Effect of PC-904 on the isolated intestine of the guinea pig



b. 摘出カエル心臓

PC-904 の 10^{-7} ~ 2×10^{-3} g/ml Ringer 液適用時の摘出カエル心臓の自動運動(振幅および心拍数)は, Fig.11 にしめすように, 10^{-4} g/ml 以下の濃度適用例では, ほとんど変化はみられないが, 10^{-3} g/ml 以上の濃度適用例では振幅が減少した。このような作用は Ringer 液で洗浄するとすみやかに回復した。

以上のように, PC-904 は摘出モルモット心房に対し 2×10^{-3} g/ml 以上の濃度で, 摘出カエル心臓に対し 10^{-3} g/ml 以上の濃度で抑制した。

4. 血管に対する影響

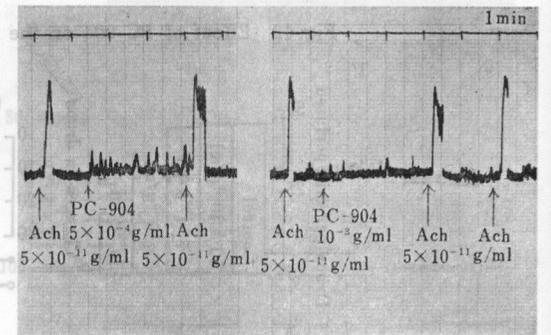
a. 摘出ウサギ耳殻血管灌流量

PC-904 の 10^{-6} ~ 10^{-2} g/ml Locke 液適用時の摘出ウサギ耳殻血管灌流量(1分間)は, Fig.12 にしめすように, 適用前値 45 滴/分に対し, 10^{-6} ~ 2×10^{-3} g/ml 適用例では 44~45 滴/分であり前値と同程度であるが, 2×10^{-3} g/ml および 10^{-2} g/ml 適用例ではそれぞれ 29 および 18 滴/分であり, 濃度の増加にしたがい滴数は減少した。その際の経時変化は 4 分が peak であり 10 分後にも回復し難かった。

b. ウサギ皮膚血管透過性

PC-904 の 1~1,000 µg Locke 液適用時の色素透過性を, 対照として Locke 液, さらに histamine 10 µg および Ach 1 µg のそれと比較した。Fig.13 にしめすように, PC-904 の 1~10 µg Locke 液適用時には対照

Fig.16 Effect of PC-904 on the isolated intestine of the guinea pig(Combination with acetylcholine)



に比べ透過開始時間はややはやくなったが、30分後の色素透過性は対照に比べ同程度であった。100 μg 以上の適用例では色素透過時間は対照に比べはやく、30分後の色素透過性も亢進し、その作用態度はむしろ histamine のそれに類似した。

以上のように、PC-904 は耳殻血管を $5 \times 10^{-3} \text{g/ml}$ 以上の濃度で収縮し、皮膚血管透過性を 100 μg 以上の量で亢進した。

II 平滑筋に及ぼす影響

1. 摘出腸管に対する作用

a. 単独作用

i 摘出ウサギ腸管：PC-904 の $10^{-7} \sim 10^{-3} \text{g/ml}$ Tyrode 液適用時の摘出ウサギ腸管の自動運動（振幅および筋緊張）は、Fig. 14 にしめすように、 10^{-4}g/ml 以下の濃度適用例ではほとんど影響はみられないが、 10^{-3}g/ml 適用例では自動運動の亢進がみとめられた。このような作用は Tyrode 液で洗浄するとすみやかに回復した。

ii 摘出モルモット腸管：PC-904 の $10^{-7} \sim 2 \times 10^{-3} \text{g/ml}$ Tyrode 液適用時の摘出モルモット腸管の筋緊張は、Fig. 15 にしめすように、 10^{-3}g/ml 以下の濃度適用例ではほとんど影響はみられないが、 $2 \times 10^{-3} \text{g/ml}$ 適用例では軽度の筋緊張の上昇がみとめられた。このよう

な作用は Tyrode 液で洗浄するとすみやかに回復した。

b. 1, 2 薬物との併用作用

Fig. 16 にしめすように、Ach $5 \times 10^{-11} \text{g/ml}$ のモルモット腸管筋緊張上昇作用は、PC-904 の $5 \times 10^{-4} \text{g/ml}$ の前処置によりほとんど影響されず、PC-904 の 10^{-3}g/ml の前処置によりわずかに減少の傾向をしめた。Fig. 17 にしめすように、histamine $2 \times 10^{-9} \text{g/ml}$ のモルモット腸管筋緊張上昇作用は、PC-904 の $2 \times 10^{-4} \text{g/ml}$ の前処置により減少したが、histamine $5 \times 10^{-9} \text{g/ml}$ に増量すると著明ではなかった。histamine $5 \times 10^{-9} \text{g/ml}$ の筋上昇作用は PC-904 の $2 \times 10^{-4} \text{g/ml}$ の前処置により減少したが、histamine 10^{-8}g/ml に増量すると筋上昇作用は PC-904 の $2 \times 10^{-4} \text{g/ml}$ ではまったく影響されなかった。Fig. 18 にしめすように、BaCl₂ の $5 \times 10^{-6} \text{g/ml}$ のモルモット腸管筋緊張上昇作用は PC-904 の 10^{-4}g/ml の前処置ではほとんど影響をうけないが、PC-904 の $2 \times 10^{-4} \text{g/ml}$ 前処置により軽度の減少がみとめられた。

以上のように、PC-904 は摘出ウサギ腸管の自動運動および摘出モルモット腸管の筋緊張をそれぞれ 10^{-3} および $2 \times 10^{-3} \text{g/ml}$ で亢進した。1, 2 薬物との併用では Ach, histamine および BaCl₂ との間に軽度の拮抗作用がみとめられた。

Fig. 17 Effect of PC-904 on the isolated intestine of the guinea pig (Combination with histamine)

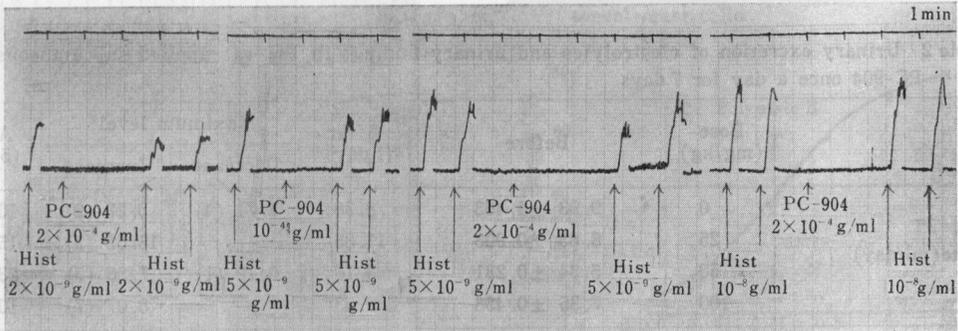
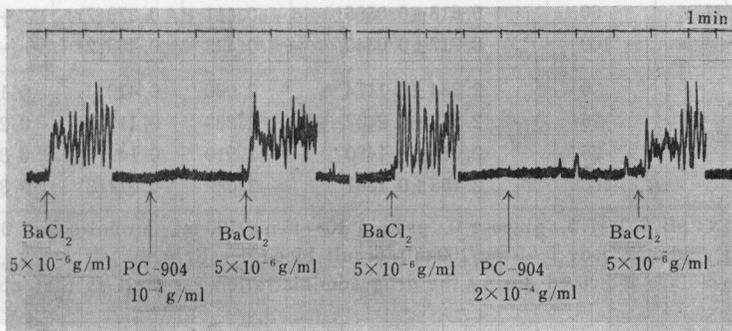


Fig. 18 Effect of PC-904 on the isolated intestine of the guinea pig (Combination with barium chloride)



2. 摘出モルモット気管に及ぼす影響

PC-904 の 10^{-7} ~ 2×10^{-3} g/ml Ringer 液適用時の摘出モルモット気管筋緊張は、Fig. 19 にしめすように、いずれの濃度適用においても変化はみられなかった。

3. 摘出ラット子宮に及ぼす影響

PC-904 の 10^{-7} ~ 2×10^{-3} g/ml Ringer-Locke 液適用時の摘出非妊ラット子宮の自動運動 (振幅および筋緊張) は、Fig. 20 にしめすように、 10^{-3} g/ml 以下の濃度適用例ではほとんど影響はみられないが、 2×10^{-3} g/ml 適用例では軽度の自動運動の抑制がみとめられた。妊娠子宮の場合には、Fig. 21 にしめすように、 10^{-7} ~ 2×10^{-3} g/ml Ringer-Locke 液適用によりいずれの場合もほとんど影響を与えなかった。

III ウサギ角膜および結膜に対する作用

PC-904 の 10^{-3} ~ 10^{-1} g/ml 生塩水を 1 分間角膜および結膜に作用させた際、Table 1 にしめすように、角膜反射を指標として局所麻酔作用はみとめられず、結膜に

Fig. 19 Effect of PC-904 on the isolated trachea of the guinea pig

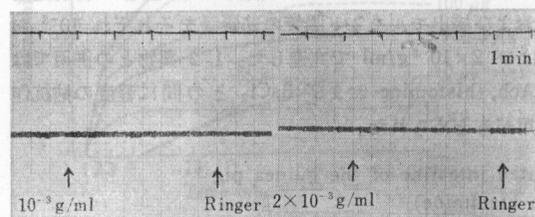


Fig. 20 Effect of PC-904 on the isolated non-pregnant uterus of the rat

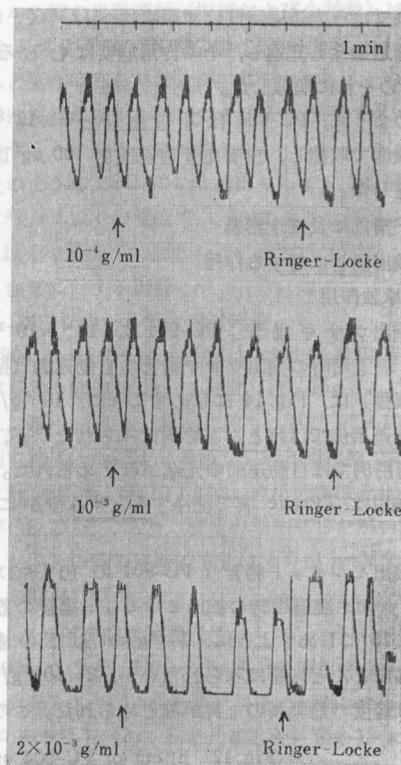


Table 2 Urinary excretion of electrolytes and urinary findings in the rat applied subcutaneously PC-904 once a day for 7 days

	Dose (mg/kg)	Before	After (1 day)	Maximum level*		After (5 days)
				Decrease	Increase	
Volume(ml/day)	0	9.93 ± 1.463	8.38	2.71 (4)	0.27 (2)	10.73
	25	6.83 ± 0.903	11.85	—	13.62 (2)	15.60
	50	5.34 ± 0.231	5.15	0.19 (1)	7.36 (7)	23.93
	100	7.35 ± 0.458	9.53	—	8.07 (7)	10.40
Sodium(mEq/day)	0	0.781 ± 0.0601	0.722	0.209(4)	0.061(2)	0.850
	25	0.598 ± 0.0623	0.583	0.288(3)	—	0.733
	50	0.618 ± 0.0586	0.411	0.379(7)	—	0.784
	100	0.717 ± 0.0540	0.443	0.455(2)	—	0.349
Potassium(mEq/day)	0	2.354 ± 0.1174	2.080	0.410(4)	0.157(2)	2.849
	25	2.317 ± 0.2407	2.200	0.117(1)	0.247(6)	3.366
	25	2.051 ± 0.1430	1.910	0.149(4)	0.330(7)	2.912
	100	2.458 ± 0.1261	2.089	0.671(3)	0.320(6)	2.178

Urinary findings : pH 6.3~7.5, glucose 0, protein 10~45 mg/100 ml, urobilinogen 0.1 u/100 ml, ketone body 0~5 mg/100 ml, occult blood 0~slight.

* Maximum levels are indicated during the drug administration, as well as that applied time in parenthesis.

も充血、浮腫などの刺激作用もほとんどみとめられなかった。

Ⅴ ラットの体重、尿量、尿中電解質排泄量および尿所見に及ぼす影響

体重 145~170g の健康雄性 Wistar 系ラットを1群5匹とし、対照群および PC-904 の 25~100 mg/kg を1日1回皮下適用したものについて、1回適用群および7日間連続適用群の体重の変化、尿量および尿中電解質排泄量ならびに尿所見について検討した。

1回適用群では、PC-904 適用群の体重は 3.8~6.2g 増加し、その程度は対照群の 6.0g に比べやや低値をしめた。次に、PC-904 適用群では、Table 2 にしめすように、尿量は 5.15~11.85 ml/day、尿中 Na 排泄

Fig. 21 Effect of PC-904 on the isolated pregnant uterus of the rat

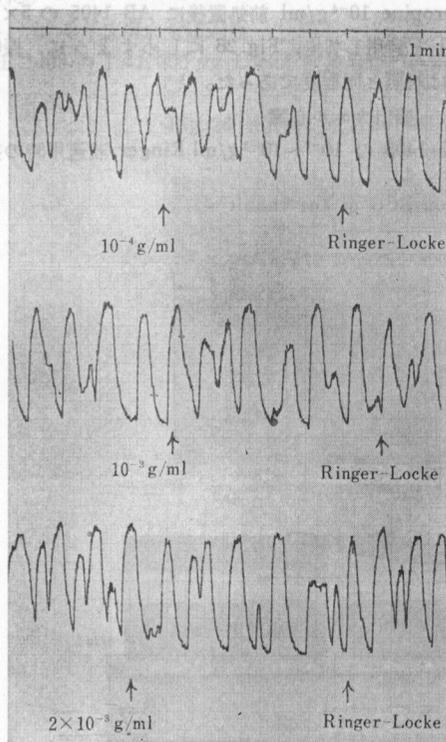
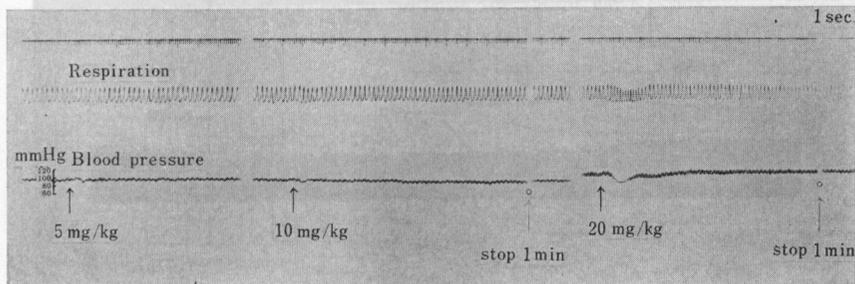


Fig. 23 Effect of AB-1405 on blood pressure and respiration of the rabbit

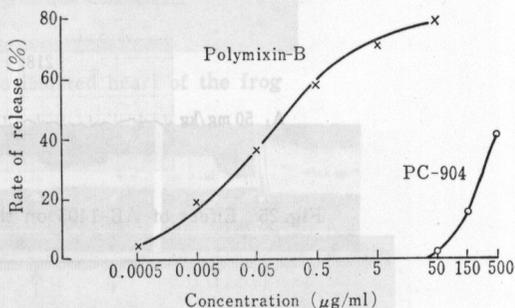


量は 0.411~0.583 mEq/day、K 排泄量は 1.910~2.200 mEq/day であり、対照群および適用前に比べ、Na 排泄量が適用前値に比べやや減少したほかは著明な差はみられなかった。

一方、7日間適用群では、体重の変化は対照群で 39.5g 増加したのに対し、PC-904 適用群では 16.0~37.8g の増加であり、PC-904 適用群では増加量の減少がみとめられた。次に、7日間での増減（適用前値との差）は、Table 2 にしめすように、対照群が尿量：-2.71~0.27 ml/day、Na 排泄量：-0.209~0.061 mEq/day および K 排泄量：-0.410~0.157 mEq/day に対し、PC-904 適用群では尿量：-0.19~13.62 ml/day、Na 排泄量：-0.455~-0.015 mEq/day および K 排泄量：-0.671~0.330 mEq/day であり、尿量が増加の傾向をしめし、Na 排泄量は減少の傾向をしめしたが、K 排泄量には著明な変化はみとめられなかった。なお、薬物適用中止後には、PC-904 適用群の尿量および K 排泄量はいくらか増加の傾向をしめし、Na 排泄量は 100 mg/kg 適用群を除いて漸次適用前値に回復した。

一方、尿所見は、pH、蛋白、ケトン体およびウロビリノーゲンは適用前値および対照群と PC-904 適用群との間に全く差はみとめられず、糖は各適用群でもみられなかったが、PC-904 の 100 mg/kg 適用群の 7~10 日目に軽度の潜血反応のみとめられるものがあった。

Fig. 22 Histamine release by PC-904 from rat peritoneal mast cells



00 V. ヒスタミン遊離作用

ラット腹膜マスト細胞と PC-904 の 0.5~500 $\mu\text{g/ml}$ を 37°C 1 時間培養した際の histamine 遊離は、50 $\mu\text{g/ml}$ 以下の濃度ではほとんどみとめられず、150 $\mu\text{g/ml}$ で 14.9% および 500 $\mu\text{g/ml}$ で 41.4% であった。したがって、50% 遊離量は 500 $\mu\text{g/ml}$ 以上である。同時に行なった対照薬としての polymyxin B の histamine 遊離作用は、Fig. 22 にしめすように、50% 遊離量が約 0.2 $\mu\text{g/ml}$ であった。したがって、PC-904 の 150 $\mu\text{g/ml}$ 以上の適用例での histamine 遊離作用は非特異的であることがうかがわれた。

AB-1405 の部

PC-904 の側鎖部分である AB-1405 の一般薬理作用について検討した。

I 循環器に及ぼす影響

1. 呼吸および血圧に対する作用

Pentobarbital 30 mg/kg (iv) で麻酔したウサギの大腿静脈から AB-1405 の 1~20 mg/kg を適用した際の血圧および呼吸は、Fig. 23 にしめすように、5 mg/kg 以下の投与量ではほとんど変化ないが、10 mg/kg 適用

例では約 7 mmHg および 20 mg/kg 適用例では約 20 mmHg きわめて一過性に下降し、すぐ回復した。呼吸は 20 mg/kg 適用例で一過性に促進した。

2. ウサギ心電図に対する作用

AB-1405 の 1~50 mg/kg 適用時の無麻酔ウサギ心電図 (第 II 誘導) は、Fig. 24 にしめすように、各棘波、波形および各間隔に全く影響を与えなかった。

3. 摘出心臓に対する作用

a. 摘出モルモット心房

AB-1405 の 10^{-7} ~ 5×10^{-4} g/ml Tyrode 液適用時の摘出モルモット心房の自動運動 (振幅および拍動数) は、Fig. 25 にしめすように、 2×10^{-4} g/ml 以下の濃度適用例ではほとんど影響はみられないが、 5×10^{-4} g/ml 適用例では軽度の振幅の減少がみとめられた。このような作用は Tyrode 液で洗浄するとすみやかに回復した。

Atropine 10^{-4} g/ml 前処置後に AB-1405 の 5×10^{-4} g/ml を適用しても、Fig. 26 にしめすように、振幅の減少は対照と同程度であった。

b. 摘出カエル心臓

AB-1405 の 10^{-7} ~ 10^{-3} g/ml Ringer 液適用時の摘出

Fig. 24 Effect of AB-1405 and A_1 on ECG of the rabbit

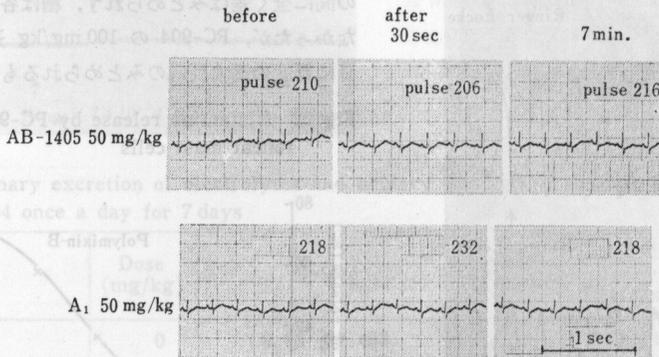
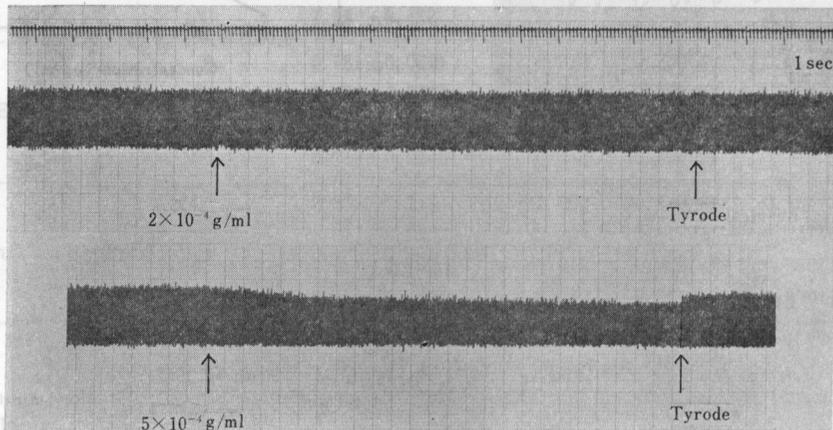


Fig. 25 Effect of AB-1405 on the isolated atrium of the guinea pig



カエル心臓の自動運動(振幅および心拍数)は、Fig. 27 にしめすように、 10^{-5} g/ml 以下の濃度適用例ではほとんど変化はみられないが、 10^{-4} g/ml 以上の濃度適用例では濃度にほぼ比例して振幅は減少した。 10^{-3} g/ml の濃度適用例では洗浄後数分にもわたる促進がみられた。

4. 血管に対する影響

a. 摘出ウサギ耳殻血管灌流量

AB-1405 の 10^{-6} ~ 10^{-2} g/ml Locke 液適用時の摘出ウサギ耳殻血管灌流量(1分間)は、Fig. 28 にしめすように、適用前値 39 滴/分に対し、 10^{-6} ~ 2×10^{-3} g/ml 適用例では 39~42 滴/分であり、ほとんど前値と変わらないが、 5×10^{-3} g/ml 適用例では 29 滴/分および 10^{-2} g/ml 適用例では 1 滴/分と減少した。その際の経時変化は 4 分が peak であり、10 分後にももとに回復しなかった。

b. ウサギ皮膚血管透過性

AB-1405 の 1~1,000 μ g Locke 液適用時の色素透過

性を対照として Locke 液、さらに histamine 10 μ g および Ach 1 μ g のそれと比較した。Fig. 29 にしめすように、AB-1405 の 1~10 μ g 適用例では対照とほぼ同程度であるが、100 μ g 以上の適用例では亢進をしめし、とくに 1,000 μ g 適用例ではその作用態度は histamine 様であった。

以上のように、AB-1405 は耳殻血管を 5×10^{-3} g/ml 以上の濃度で収縮し、皮膚血管透過性を 100 μ g 以上の量で亢進した。

II 平滑筋に及ぼす影響

1. 摘出腸管に対する作用

a. 摘出ウサギ腸管

AB-1405 の 10^{-7} ~ 2×10^{-3} g/ml Tyrode 液適用時の摘出ウサギ腸管の自動運動(振幅および筋緊張)は、Fig. 30 にしめすように、 10^{-5} g/ml 以下の濃度適用例ではほとんど影響はみられないが、 10^{-4} g/ml 以上の濃度適用例では濃度にほぼ比例して自動運動の亢進がみとめ

Fig. 26 Effect of AB-1405 on the isolated atrium of the guinea pig (Pretreated with atropine)

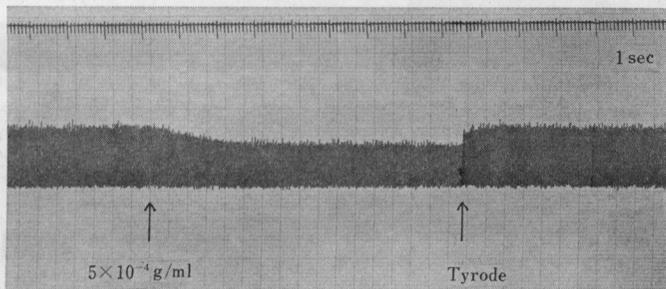


Fig. 27 Effect of AB-1405 on the isolated heart of the frog

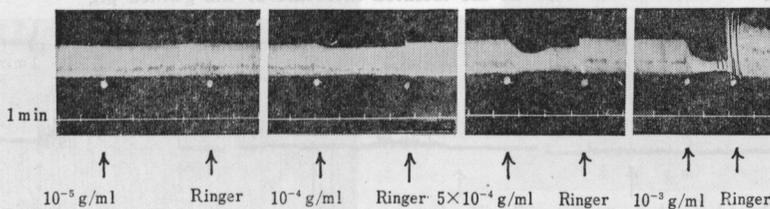
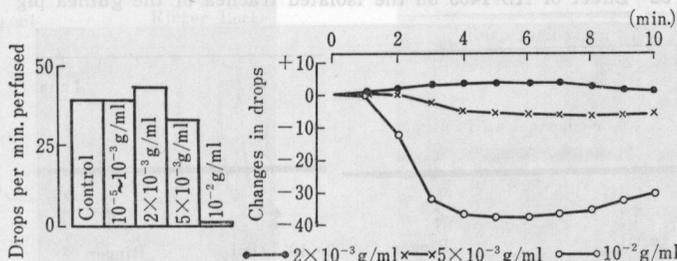


Fig. 28 Effect of AB-1405 on the rabbit ear vessels



られた。このような作用は Tyrode 液で洗浄するとすみやかに回復した。

b. 摘出モルモット腸管

AB-1405 の $10^{-7} \sim 10^{-8}$ g/ml Tyrode 液適用時の摘

Fig. 29 Effect of AB-1405 on permeability of the rabbit skin vessels

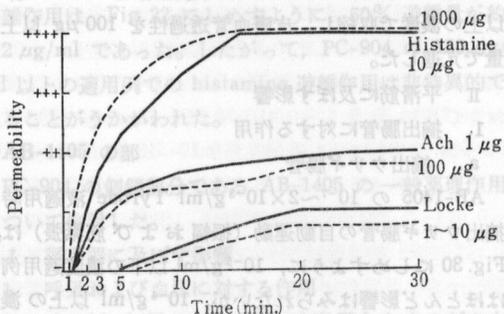


Fig. 30 Effect of AB-1405 on the isolated intestine of the rabbit

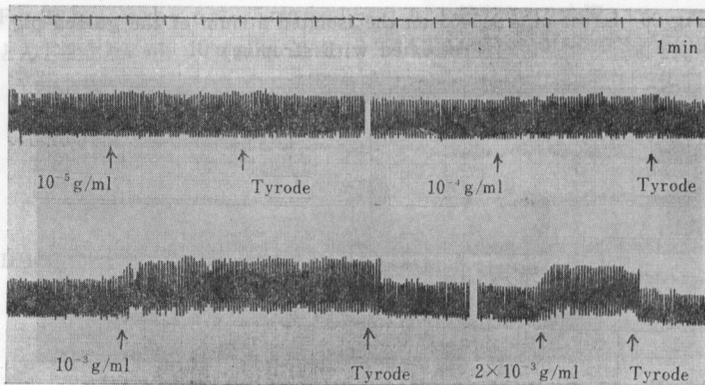


Fig. 31 Effect of AB-1405 on the isolated intestine of the guinea pig

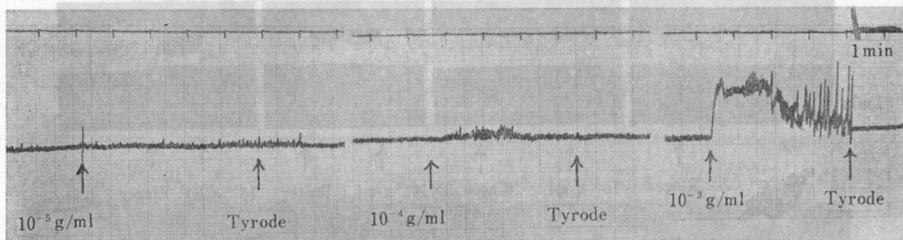
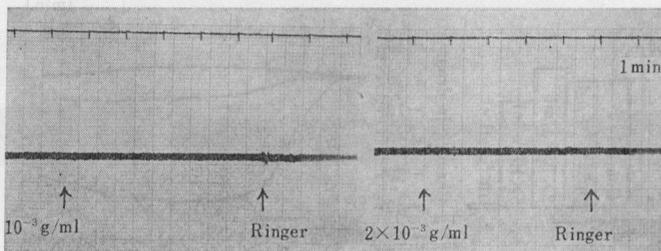


Fig. 32 Effect of AB-1405 on the isolated trachea of the guinea pig



出モルモット腸管の筋緊張は、Fig. 31 にしめすように、 10^{-5} g/ml 以下の濃度適用例ではほとんど影響はみられないが、 10^{-4} g/ml 適用例では軽度の筋緊張の上昇がみとめられ、 10^{-3} g/ml 適用例では著明な筋緊張上昇とそれに伴う自動運動の亢進がみとめられた。このような作用は Tyrode 液で洗浄するとすみやかに回復した。

2. 摘出モルモット気管に及ぼす影響

AB-1405 の $10^{-7} \sim 2 \times 10^{-8}$ g/ml Ringer 液適用時の摘出モルモット気管筋緊張は、Fig. 32 にしめすように、いずれの濃度適用においても変化はみられなかった。

3. 摘出ラット子宮に及ぼす影響

AB-1405 の $10^{-7} \sim 5 \times 10^{-8}$ g/ml Ringer-Locke 液適用時の摘出非妊ラット子宮の自動運動 (振幅および筋緊張) は、Fig. 33 にしめすように、 2×10^{-8} g/ml 以下の濃度適用例ではほとんど影響はみられないが、 5×10^{-8} g/ml 適用例では軽度の振幅の減少と収縮数の減少がみ

とめられた。妊娠子宮の場合には、Fig. 34 にしめすように、 $10^{-7} \sim 10^{-4}$ g/ml 適用例ではほとんど影響はみられないが、 10^{-3} g/ml 以上の濃度適用例では振幅の減少および収縮数の減少がみとめられた。

III ウサギ角膜および結膜に対する作用

AB-1405 の $10^{-3} \sim 10^{-1}$ g/ml 生塩水を1分間角膜および結膜に作用させた際、Table 1 にしめすように、角膜反射を指標として局所麻酔作用はみとめられず、結膜にも充血、浮腫などの刺激作用もほとんどみとめられなかった。

PC-904 の A_1 成分の部

PC-904 の lactam 環開裂物質である A_1 の一般薬理作用を検討した。

I 循環器に及ぼす影響

1. 呼吸および血圧に対する作用

Pentobarbital 30 mg/kg (iv) で麻酔したウサギの大腿静脈から A_1 の 1~50 mg/kg を適用した際の血圧および呼吸は、Fig. 35 にしめすように、いずれの適用量においてもほとんど変化をしめさなかった。

2. ウサギ心電図に対する作用

A_1 の 1~50 mg/kg 適用時の無麻酔ウサギ心電図(第

II誘導)は、Fig. 24 にしめすように、いずれの適用量においても各棘波、波形および各間隔にまったく変化はみられなかった。

3. 摘出心臓に対する作用

a. 摘出モルモット心房

A_1 の $10^{-7} \sim 2 \times 10^{-3}$ g/ml Tyrode 液適用時の摘出モルモット心房の自動運動(振幅および拍動数)は、Fig. 36 にしめすように、 10^{-3} g/ml 以下の濃度適用例ではほとんど影響はみとめられないが、 2×10^{-3} g/ml 適用例ではわずかに抑制された。このような作用は Tyrode 液で洗浄することによりすみやかに回復した。

Fig. 34 Effect of AB-1405 on the isolated pregnant uterus of the rat

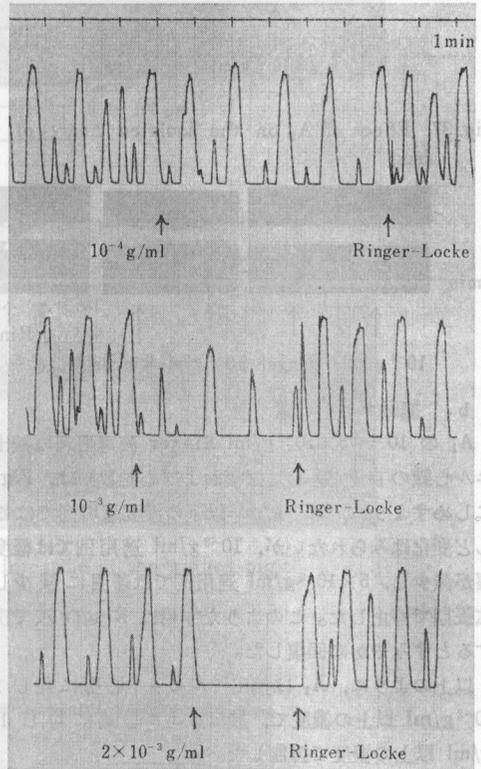


Fig. 33 Effect of AB-1405 on the isolated non-pregnant uterus of the rat

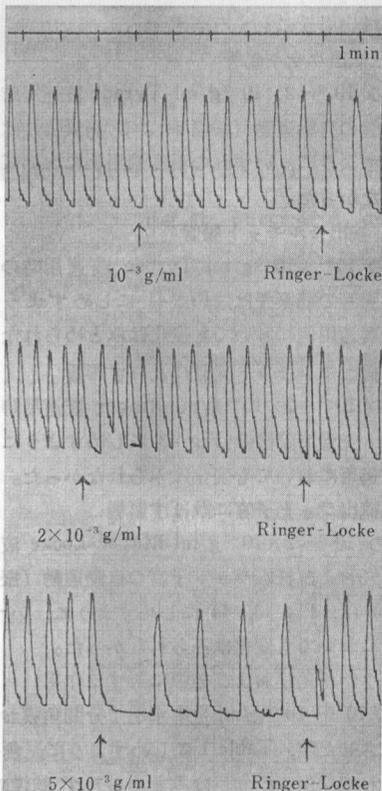


Fig. 35 Effect of A_1 on blood pressure and respiration of the rabbit

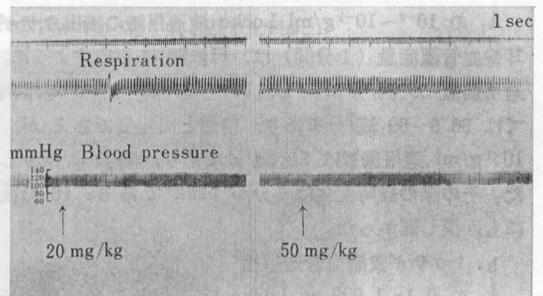
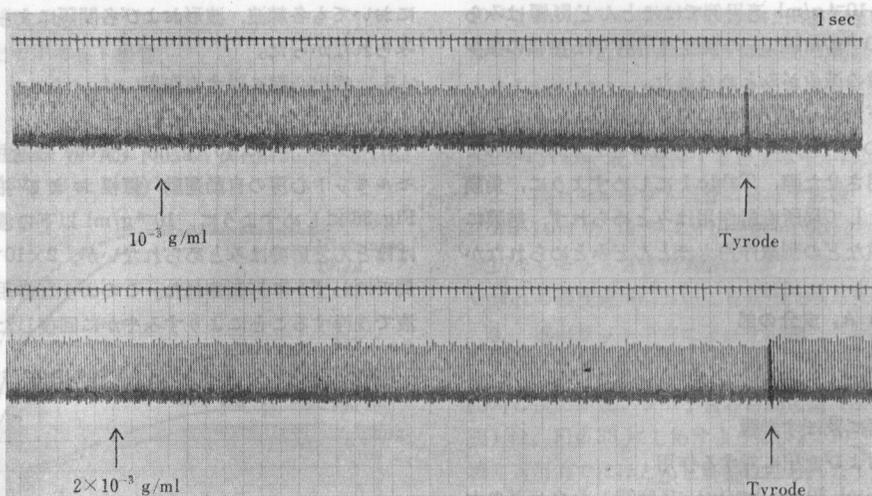
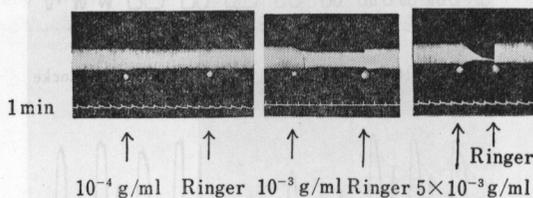


Fig. 36 Effect of A_1 on the isolated atrium of the guinea pigFig. 37 Effect of A_1 on the isolated heart of the frog

b. 抽出カエル心臓

A_1 の 10^{-7} ~ 5×10^{-3} g/ml Ringer 液適用時の抽出カエル心臓の自動運動 (振幅および心拍数) は, Fig. 37 にしめすように, 10^{-4} g/ml 以下の濃度適用例ではほとんど変化はみられないが, 10^{-3} g/ml 適用例では軽度振幅が減少し, 5×10^{-3} g/ml 適用例では著明に減少し, 拡張期で停止した。このような作用は Ringer 液で洗浄するとすみやかに回復した。

以上のように, A_1 は抽出モルモット心房に対し 2×10^{-3} g/ml 以上の濃度で, 抽出カエル心臓に対し 10^{-3} g/ml 以上の濃度で抑制した。

4. 血管に対する影響

a. 抽出ウサギ耳殻血管灌流量

A_1 の 10^{-6} ~ 10^{-1} g/ml Locke 液適用時の抽出ウサギ耳殻血管灌流量 (1 分間) は, Fig. 38 にしめすように, 適用前値 59 滴/分に対し, 10^{-6} ~ 5×10^{-1} g/ml 適用例では 56.5~59 滴/分であり, 前値と同程度であるが, 10^{-1} g/ml 適用例では 30 滴/分であり, 滴数は減少した。その際の経時変化は 5 分が peak であり, 10 分後にも回復し難かった。

b. ウサギ皮膚血管透過性

A_1 の 0.1~1,000 μ g Locke 液適用時の色素透過性

を, 対照として Locke 液, さらに histamine 10 μ g および Ach 1 μ g のそれと比較した。Fig. 39 にしめすように, いずれの適用量においても対照とほとんど同程度であった。

以上のように, A_1 は耳殻血管を 10^{-1} g/ml で収縮し, 皮膚血管透過性に対し 1,000 μ g まで変化を与えなかった。

II 平滑筋に及ぼす影響

1. 抽出腸管に対する作用

a. 抽出ウサギ腸管

A_1 の 10^{-7} ~ 2×10^{-3} g/ml Tyrode 液適用時の抽出ウサギ腸管の自動運動 (振幅および筋緊張) は, Fig. 40 にしめすように, いずれの濃度適用例においても変化はみられなかった。

b. 抽出モルモット腸管

A_1 の 10^{-7} ~ 10^{-3} g/ml Tyrode 液適用時の抽出モルモット腸管の筋緊張は, Fig. 41 にしめすように, いずれの濃度適用例においても変化はみとめられなかった。

2. 抽出モルモット気管に及ぼす影響

A_1 の 10^{-7} ~ 2×10^{-3} g/ml Ringer 液適用時の抽出モルモット気管筋緊張は Fig. 42 にしめすように, いずれの濃度適用においても変化はみられなかった。

3. 抽出ラット子宮に及ぼす影響

A_1 の 10^{-7} ~ 2×10^{-3} g/ml Ringer-Locke 液適用時の抽出非妊および妊娠ラット子宮の自動運動 (振幅および筋緊張) は, Fig. 43, 44 にしめすように, いずれの濃度適用においても変化はみられなかった。

III ウサギ角膜および結膜に対する作用

A_1 の 10^{-3} ~ 10^{-1} g/ml 生塩水を 1 分間角膜および結膜に作用させた際, Table 1 にしめすように, 角膜反射を指標として局所麻酔作用はみとめられず, 結膜にも充血,

Fig. 38 Effect of A_1 on the rabbit ear vessels

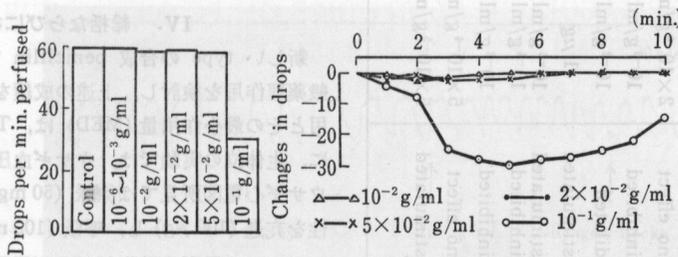


Fig. 39 Effect of A_1 on permeability of the rabbit skin vessels

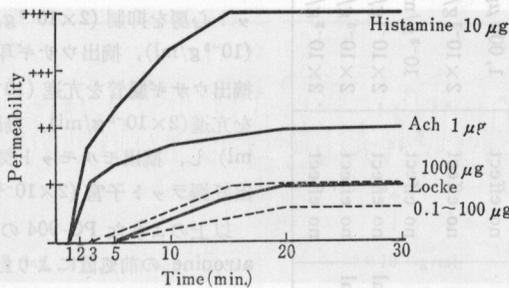


Fig. 40 Effect of A_1 on the isolated intestine of the rabbit

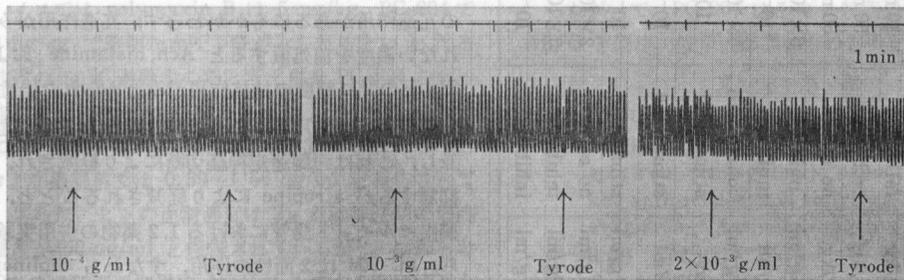


Fig. 41 Effect of A_1 on the isolated intestine of the guinea pig

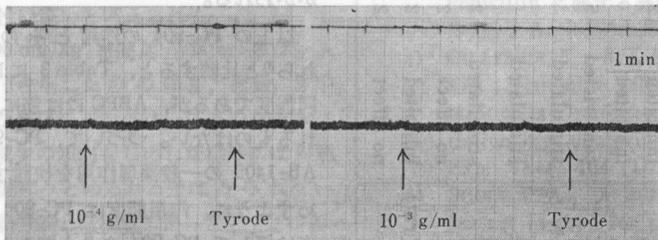


Fig. 42 Effect of A_1 on the isolated trachea of the guinea pig

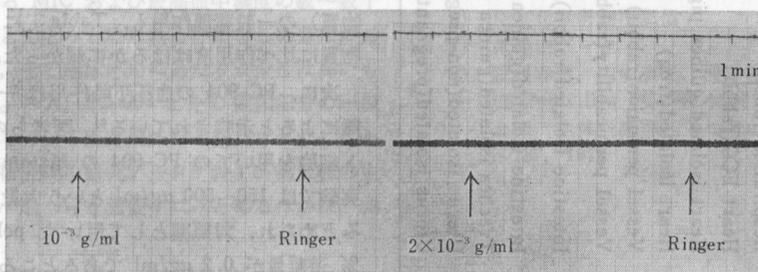


Table 3 Pharmacological effects of PC-904 and related compounds

	PC-904		AB-1405		A ₁		Ampicillin	
	Action	MED	Action	MED	Action	MED	Action	MED
Blood pressure (rabbit)	fallen	50 mg/kg	fallen	10 mg/kg	no effect	50 mg/kg	fallen	30 mg/kg
Respiration (rabbit)	no effect	100 mg/kg	tachypnea	50 mg/kg	no effect	50 mg/kg	tachypnea	30 mg/kg
Heart ECG (rabbit)	bradycardia	50 mg/kg	no effect	50 mg/kg	no effect	50 mg/kg	no effect	50 mg/kg
Heart isolated (guinea pig)	inhibited	2×10^{-3} g/ml	inhibited	5×10^{-4} g/ml	inhibited	2×10^{-3} g/ml	no effect	2×10^{-3} g/ml
Heart isolated (frog)	inhibited	10^{-3} g/ml	inhibited	10^{-4} g/ml	inhibited	10^{-3} g/ml	inhibited	10^{-3} g/ml
Vessel perfusion (rabbit)	constricted	5×10^{-3} g/ml	constricted	5×10^{-3} g/ml	constricted	10^{-1} g/ml	dilated	10^{-3} g/ml
Vessel permeability (rabbit)	stimulated	100 μ g	stimulated	100 μ g	no effect	1,000 μ g	stimulated	1 μ g
Intestine isolated (rabbit)	stimulated	10^{-3} g/ml	stimulated	10^{-4} g/ml	no effect	2×10^{-3} g/ml	stimulated	10^{-6} g/ml
Intestine isolated (guinea pig)	stimulated	2×10^{-3} g/ml	stimulated	10^{-4} g/ml	no effect	10^{-3} g/ml	inhibited	10^{-4} g/ml
Trachea isolated (guinea pig)	no effect	2×10^{-3} g/ml	no effect	2×10^{-3} g/ml	no effect	2×10^{-3} g/ml	inhibited	10^{-3} g/ml
Uterus isolated (non-pregnant rat)	inhibited	2×10^{-3} g/ml	inhibited	5×10^{-3} g/ml	no effect	2×10^{-3} g/ml	no effect	5×10^{-4} g/ml
Uterus isolated (pregnant rat)	no effect	2×10^{-3} g/ml	inhibited	10^{-3} g/ml	no effect	2×10^{-3} g/ml	stimulated	5×10^{-3} g/ml

浮腫などの刺激作用もほとんどみとめられなかった。

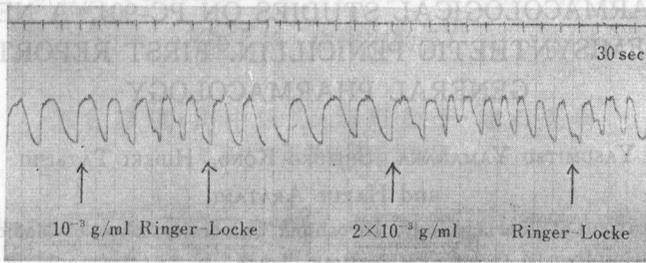
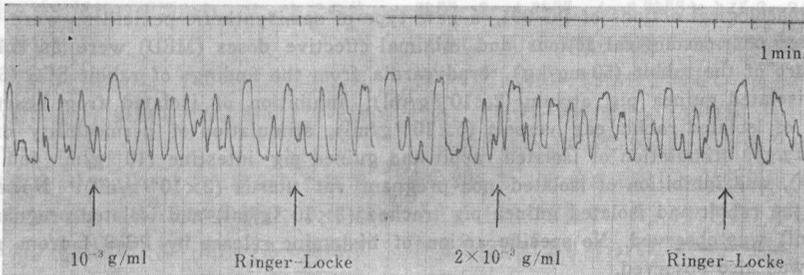
IV. 総括ならびにむすび

新しい type の合成 penicillin である PC-904 の一般薬理作用を検討し、上述の成績をえた。PC-904 の作用とその最小作用量 (MED) は、Table 3 にしめすように、生体位の実験では、ウサギ血圧を下降 (50 mg/kg)、ウサギ心電図所見では徐脈 (50 mg/kg)、皮膚血管透過性を亢進 (100 μ g) し、呼吸 (100 mg/kg) に対し影響はなかった。局所麻酔作用および局所刺激作用などもみとめられなかった。次に、摘出臓器に対しては摘出モルモット心筋を抑制 (2×10^{-3} g/ml)、摘出カエル心臓を抑制 (10^{-3} g/ml)、摘出ウサギ耳殻血管を収縮 (5×10^{-3} g/ml)、摘出ウサギ腸管を亢進 (10^{-3} g/ml)、摘出モルモット腸管を亢進 (2×10^{-3} g/ml)、摘出非妊子宮を抑制 (2×10^{-3} g/ml) し、摘出モルモット気管 (2×10^{-3} g/ml) および摘出妊娠ラット子宮 (2×10^{-3} g/ml) に対し影響なかった。

以上のような PC-904 の作用のうち、血圧下降作用は atropine の前処置により影響されず、両側迷走神経切断により軽度拮抗された。Ad および Ach 感受性に対しては影響を与えなかった。次に、摘出モルモット腸管の亢進作用があるにもかかわらず、亢進作用がみとめられない濃度を前処置すると Ach, histamine および BaCl₂ との間に軽度の拮抗作用がみとめられた。血管、摘出腸管の亢進作用がみられるにもかかわらず、血圧を下降し、これは両側迷走神経切断により軽減され、心臓を抑制するが atropine により軽減されることと、上述の摘出モルモット腸管における 1, 2 薬物の併用実験などから、PC-904 は 2 面性の作用、すなわち cholinergic な面と筋に対する直接刺激作用を併せもっていることがわかれる。

以上の PC-904 の作用とその MED を ABPC のそれら⁸⁾と比較すると、Table 3 にしめすように、概して同程度であるが、ABPC には筋に対する直接作用と思われるものはない。つづいて、PC-904 の側鎖部分である AB-1405 の一般薬理作用を検討すると、Table 3 にしめすように、作用態度は PC-904 と同様であり、作用度は概して PC-904 よりも強かった。一方、PC-904 の minor metabolite と目されている A₁ (lactam 環開裂物質) の一般薬理作用も、Table 3 にしめすように、親物質に比べ作用度ははるかに弱かった。

次に、PC-904 の血圧下降作用は一部 histamine 遊離によると示唆されている⁹⁾。著者らのラット腹膜マスト細胞を用いての PC-904 の histamine 遊離に関する実験では 150~500 μ g/ml という大量を用いてはじめてみとめられ、対照薬として用いた polymyxin B の 50 % 遊離量が 0.2 μ g/ml であるところから、PC-904 の

Fig. 43 Effect of A_1 on the isolated non-pregnant uterus of the ratFig. 44 Effect of A_1 on the isolated pregnant uterus of the rat

histamine 遊離作用は特異的なものとは思われない。さらに、イヌでは polymyxin B は 5 mg/kg, PC-904 では 10 mg/kg で著明な血圧下降がみられるといわれるが、前述の 50% 遊離量の差と考え併せ PC-904 の血圧下降作用は histamine 遊離のためだけとは考え難い。

次に、PC-904 の MIC は大腸菌では 0.39~0.78 $\mu\text{g/ml}$ および緑膿菌では 0.39~1.56 $\mu\text{g/ml}$ と報告されており、さらに、ヒトの血清濃度は 2g 点滴静注時の最高血中濃度が 50 $\mu\text{g/ml}$ と報告されているが²⁾、これらと PC-904 の一般薬理作用の MED を比較するといずれもはるかに MED は高濃度であり、PC-904 は臨床応用に際しては非常に安全性は高いと考えられる。

PC-904 の 25~100 mg/kg を健常 Wistar 系ラットに 7 日間 1 日 1 回皮下注射した際の体重、尿量、尿中 Na および K 排泄量ならびに尿所見は、体重の増加および Na の排泄量が減少の傾向をしめした以外には対照群および適用前値との間にみとめられる差はみられず、ABPC のそれ⁷⁾と比較すると同程度であった。

以上の諸事実から、PC-904 の一般薬理作用は、その臨床応用における MIC および最高血中濃度の数~数十倍においてもほとんどみとめられる作用をしめさなかった。したがって、その臨床応用にあたり安全性は高いものと考えられる。一方、PC-904 とその側鎖部分の一般薬理作用が類似している点は興味深く観察された。しかしながら、住友研究陣の研究データ²⁾および第 2 報の生体内動態⁸⁾において、 A_1 を糞便中のみとめるほかは、側

鎖の遊離を暗示する成績には遭遇しなかった。

したがって、PC-904 はその一般薬理作用の面からは ABPC と同様、安全性が高いものといえよう。

文 献

- 1) NOGUCHI, H.; Y. EDA, H. TOBIKI, T. NAKAGOME & T. KOMATSU: PC-904, a novel broad-spectrum semisynthetic penicillin with marked antipseudomonal activity: Microbiological evaluation. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 9 (2): 262~273, 1976
- 2) 住友化学資料
- 3) 荒谷春恵, 中川 晃, 山中康光, 谷口昭夫: 合成 Penicillin に関する薬理学的研究, 第 1 報: 末梢作用. *J. Antibiotics, Ser. B* 16: 33~39, 1963
- 4) GILLESPIE, E.; R. J. LEVINE & S. E. MALAWISTA: Histamine release from rat peritoneal mast cells: Inhibition by colchicine and potentiation by deuterium oxide. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 164 (1): 158~165, 1968
- 5) SHORE, P. A.; A. BURKHATER & V. H. COHN, Jr.: A method for the fluorometric assay of histamine in tissue. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 127 (3): 182~186, 1959
- 6) 住友化学研究所私信
- 7) 未発表データ
- 8) 荒谷春恵, 山中康光, 河野静子, 建石英樹: 合成 Penicillin PC-904 に関する薬理学的研究 (第 2 報 生体内動態). *Chemotherapy* 26 S-2: 129~137, 1978

PHARMACOLOGICAL STUDIES ON PC-904, A NEW
SEMISYNTHETIC PENICILLIN. FIRST REPORT
GENERAL PHARMACOLOGY

YASUMITSU YAMANAKA, SHIZUKO KONO, HIDEKI TATEISHI
and HARUE ARATANI

Department of Pharmacology, Hiroshima University School of Medicine,
Hiroshima, Japan

The pharmacological actions of PC-904, a new type of semisynthetic penicillin, were investigated.

Summary of pharmacological actions and minimal effective doses (MED) were as follows; fall of blood pressure of the rabbit (50 mg/kg), bradycardia from the findings of rabbit ECG (50 mg/kg), inhibition of isolated guinea pig atrium (2×10^{-3} g/ml), inhibition of isolated frog heart (10^{-3} g/ml), constriction of isolated rabbit ear vessels (5×10^{-3} g/ml), stimulation of permeability of rabbit skin vessels (100 μ g), stimulation of isolated rabbit and guinea pig intestine (10^{-3} g/ml and 2×10^{-3} g/ml, respectively), and inhibition of isolated non-pregnant rat uterus (2×10^{-3} g/ml). No effect on respiration of the rabbit and isolated guinea pig trachea (2×10^{-3} g/ml) and isolated pregnant rat uterus (2×10^{-3} g/ml) was observed. No specific action of histamine release by PC-904 from rat peritoneal mast cells was also observed.

MED of PC-904 were much larger than minimal inhibitory concentrations and maximal blood levels in clinical uses, and were similar to those of ABPC. MED of AB-1405 were smaller than those of PC-904, and MED of A_1 were larger than those of PC-904.

When the rat was injected PC-904 once a day for 7 days at doses from 25 to 100 mg/kg, urinary excretion of potassium and urinary findings were similar to normal values and those of the control group. Tendency of decreased urinary excretion of sodium was observed.