広域合成 Penicillin 剤 PC-904 に関する研究

上田 泰・松本文夫・斉藤 篤・大森雅久・柴 孝也
山路武久・井原裕宣・関口千春・中尾俊之・木村吉男
東京慈恵会医科大学第二内科

PC-904 は住友化学工業株式会社研究所で開発された新しい広域合成 Penicillin 剤で，Ampicillin の amino 基を 4-hydroxy-3-carboxyl-1, 5-naphthyridine に置換したものである。

本剤の特徴は，抗菌力では *Pseudomonas aeruginosa* をはじめ多くのグラム陰性桿菌に強い抗菌力を示し，さらにグラム陽性球菌にもある程度の抗菌力を有し，体内動態では肝・胆道系に良好に移行する点にある。また，血清蛋白との結合も 90.0% 以上と高率なことは従来の抗生剤と大きく異なるところである。

今回われわれは PC-904 の抗菌力，吸収・排泄について基礎的検討を行ない，あわせて内科系感染症に対する臨床効果を検討したので，その成績を報告する。

I. 研究方法ならびに成績

1. 抗菌力

1) 測定方法

臨床分離の *Escherichia coli* (*E. coli*) 50 株，*Klebsiella pneumoniae* (*Kl. pneumoniae*) 27 株および *Pseudomonas aeruginosa* (*Ps. aeruginosa*) 35 株に対する PC-904 の最小発育阻止濃度 (MIC) を日本化学療法学会標準法によって測定した。PC-904 の希釈系列は 100 μg/ml から 0.2 μg/ml までの 2 倍希釈，培地には pH 7.2 のheart infusion 寒天培地を用いた。接種菌量は 1 夜培養原液および 100 倍希釈液の 1 白金耳（内径 1 mm）で，菌接種後 37℃, 24 時間培養後完全に発育を阻止された最低の濃度をもって MIC とした。なお，同時に *E. coli* においては Ampicillin (ABPC) と Carbenicillin (CBPC)，*Kl. pneumoniae* では Gentamicin (GM) と CBPC，*Ps. aeruginosa* では CBPC と T-1220 の MIC を測定し，本剤の感受性と比較した。

2) 成績

E. coli について：PC-904 の *E. coli* に対する抗菌力は，原液接種では 3.13 μg/ml と 100 μg/ml またはそれ以上に 2 峰性の peak があり，12.5 μg/ml またはそれ以下で 22 株 (44.0%) の発育が阻止された。100 倍希釈液接種では peak は 1.56 μg/ml に移行し，28 株 (56.0%) が 1.56 μg/ml またはそれ以下で発育が阻止され，接種菌量による変動がみられた (Table 1, Fig. 1)。

100 倍希釈液接種で本剤と ABPC および CBPC の抗菌力を比較すると Fig. 2 のとおりで，PC-904 は CBPC より 1～2 段階，ABPC より 2～3 段階すぐれた抗菌力を示した。

Kl. pneumoniae について：PC-904 の *Kl. pneumoniae* に対する抗菌力は，原液接種では 50 μg/ml に 27 株中 14 株 (51.8%)，100 μg/ml またはそれ以上に 11 株 (40.7%) と高い MIC を示したが，100 倍希釈液接種では 24 株 (88.9%) が 25 μg/ml またはそれ以下の MIC を示し，菌量による MIC の変動は *E. coli* の場合より著しかった (Table 1, Fig. 3)。

100 倍希釈液接種で本剤と GM および CBPC の抗菌力を比較すると，GM は 1.56 μg/ml に，CBPC は 100 μg/ml またはそれ以上に peak があり，本剤の MIC 分布はほぼその中間であった (Fig. 4)。

Ps. aeruginosa について：PC-904 の *Ps. aeruginosa*

Table 1 Susceptibility of organisms to PC-904

Organisms	Inoculum size	MIC (μg/ml)									
		≦0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≧100
E. coli	1×*			2	5	9	2	4	4	6	18
(50 strains)	100×**	1	2	5	20	7	2	0	2	4	7
Kl. pneumoniae	1×								2	14	11
(27 strains)	100×					3	9	1	11	0	3
Ps. aeruginosa	1×					4	4	12	0	0	15
(35 strains)	100×					14	10	0	2	0	9

* 1× : original, ** 100× : 100 fold diluted

Fig.1 Susceptibility of PC-904

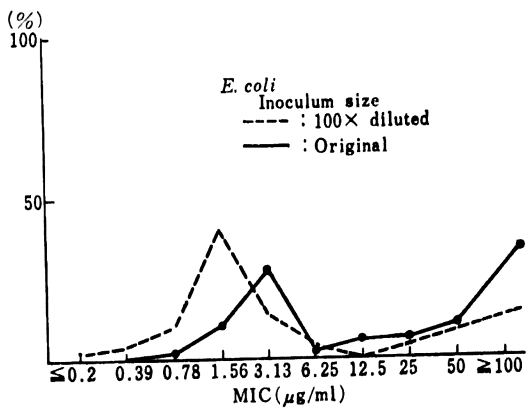


Fig.2 Susceptibility of PC-904

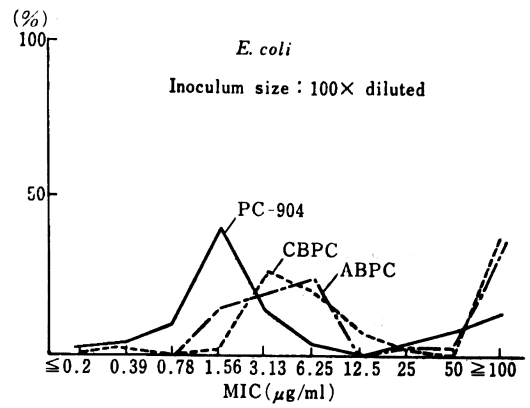


Fig.3 Susceptibility of PC-904

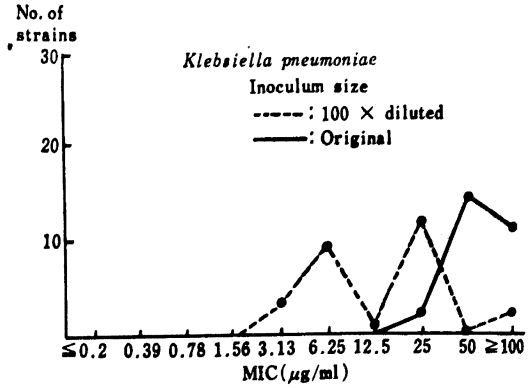
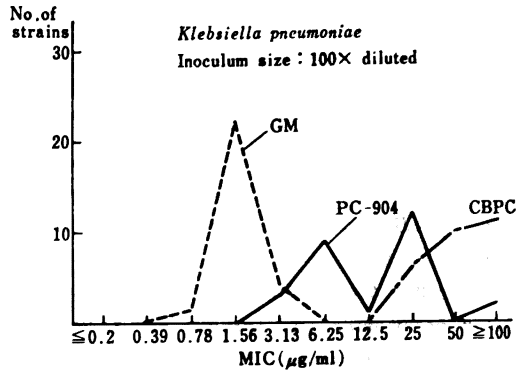


Fig.4 Susceptibility of PC-904



に対する MIC は原液接種では 3.13μg/ml またはそれ以上に分布し，その peak は 12.5μg/ml と 100μg/ml またはそれ以上の2峰性であった。100 倍希釈液接種での peak は 3.13μg/ml に移行したが，全株 3.13μg/ml またはそれ以上の MIC であり，100μg/ml またはそれ以上の株も9株（25.7%）認められた（Table 1, Fig.5)。

100 倍希釈液接種で本剤と GM および T-1220 の抗菌力を比較すると Fig.6 のとおりで，GM は 1.56μg/ml, T-1220 は 6.25μg/ml に peak を示したが PC-904 のそれは 3.13μg/ml と両剤の中間に分布した（Fig.6)。

CBPC および T-1220 との相関：100 倍希釈液接種で PC-904 と両剤との相関をみると Fig.7 のとおりである。PC-904 と CBPC の相関は両剤とも 100μg/ml またはそれ以上に9株（25.7%）分布する他は本剤が2～5段階すぐれた抗菌力を示した。T-1220 との比較では両剤とも 100μg/ml またはそれ以上に9株（25.7%）分布し，35 株中 30 株（85.7%）が同等または1段階の差に分布し，*Ps. aeruginosa* に対し PC-904 のほうが1段階程度鋭敏な印象をえた（Fig.7)。

2. 血中濃度ならびに尿中排泄

1) 対象ならびに測定方法

健康成人2例に PC-904 の 250 mg および 500 mg を cross over 法により，それぞれ1回あて筋注し，筋注後 30 分，1，2，4，6 時間の濃度を測定した。測定は溶連菌 S-8 株を検定菌とした重層法により行ない，標準液の作製にはヒト血清を用いた。また本剤筋注後 0～2 時間，2～4 時間，4～6 時間の尿中濃度を使用量別に測定し，この値に尿量を乗じて各時間帯での尿中回収率を求めた。測定は血中濃度と同様，溶連菌S-8株を検定菌とした重層法により行ない，標準液は pH 7.2 のリン酸緩衝液（PBS）で作製した。

2) 成績

（1） 血中濃度　健康成人2例に本剤 250 mg を1回筋注した際の血中濃度は1時間後に peak 値 8.9～10.1 μg/ml を示したが，以後 1.04～1.06 時間の血中半減期（T/2）をもって減少し，6時間後には 0.1μg/ml 以下と

Fig.5 Susceptibility of PC-904

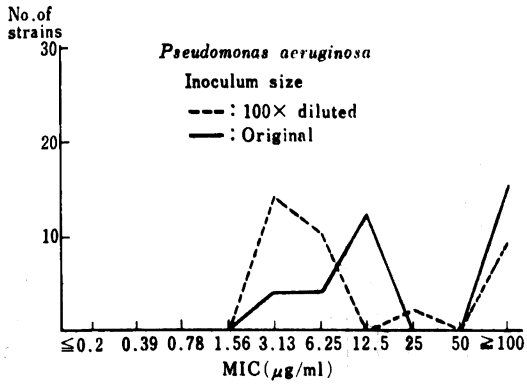


Fig.6 Susceptibility of PC-904

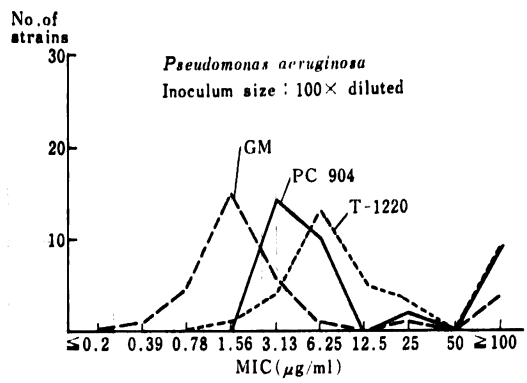


Fig.7 Correlogram between PC-904 and CBPC, T-1220

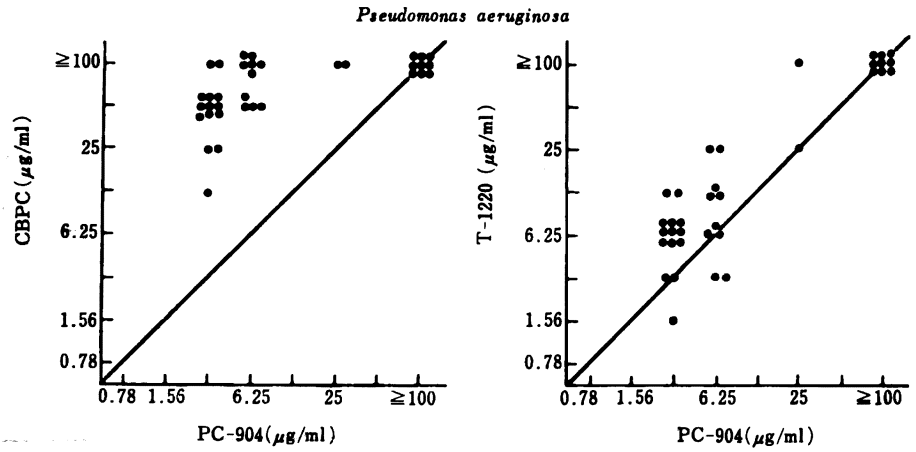
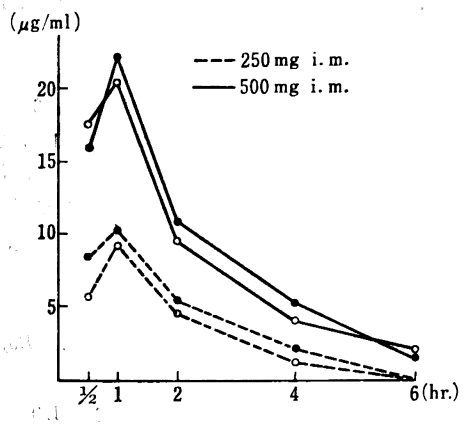


Fig.8 Serum levels of PC-904 in healthy volunteers



なった。500 mg 1回筋注した際の血中濃度は明らかな dose response を示し，筋注1時間後に peak 値 20.3～22.1μg/ml を示したが，以後 250 mg 筋注後とほぼ同様の推移をとって減少し，6時間後では1.8～2.5μg/ml に低下した (Fig.8)。この際の T/2 は 1.53～1.63 時間であった。

(2) 尿中濃度 250mg 1回筋注した際の尿中回収量は0～2時間でそれぞれ 38.4mg, 36.4 mg, 2～4時間では 15.8 mg, 24.5 mg, 4～6時間では 3.8 mg, 5.6 mg であり，6時間までの尿中回収率はそれぞれ 22.9%, 26.8% (平均 24.9%) であった。

500 mg 1回筋注時の尿中回収量は 0～2時間でそれぞれ 36.8 mg, 72.8 mg, 4～6時間では 29.4 mg, 46.2 mg, 4～6時間では 9.8 mg, 28.2 mg で6時間までの尿中回収率はそれぞれ 15.2%, 29.4% (平均 22.3%) であった (Fig.9)。

3. 臓器内濃度

1) 対象ならびに測定方法

体重 300g 前後の Wistar 系ラットの背部皮内に空気 20～25 ml を注射した後，クロトン油1%含有オリーブ油 1ml を Pouch 内に注射して無菌炎症を作成した[1]。Pouch 作成7日後 PC-904 および CBPC 20 mg/kg を1

Fig. 9 Urinary recoveries of PC-904

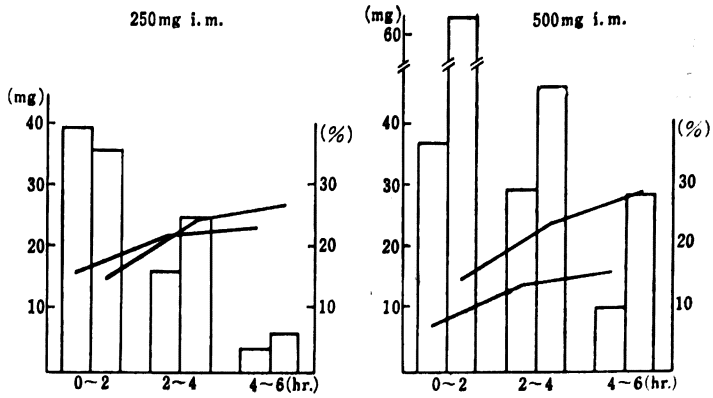


Fig. 10 Tissue levels of PC-904

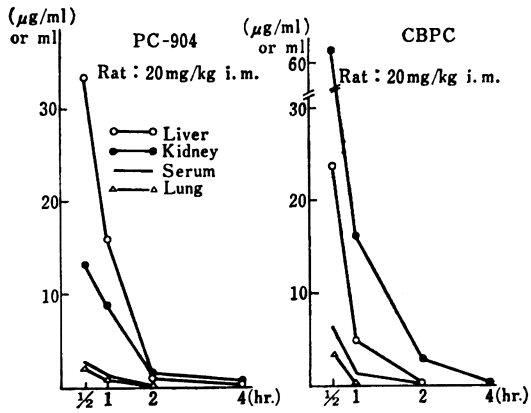
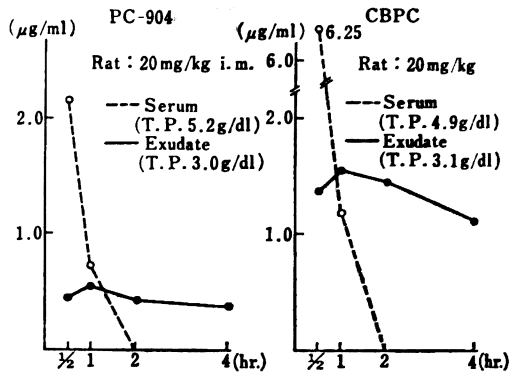


Fig. 11 Exudate and serum levels of PC-904



回筋注し，筋注後 30 分，1，2，4 時間にそれぞれ 1 群 3 匹あて断頭致死させ，両剤の血清，肺，肝，腎および Pouch 内浸出液中濃度を測定した。血清および浸出液はそのまま，各臓器には pH 7.2 PBS を 4 倍量あて加えて homogenizer によって乳化させた emulsion の遠沈上清を測定の試料とした。測定は血中濃度と同様に溶連菌 S-8 株を用いた重層法により，標準曲線は pH 7.2 の PBS 希釈である。

2) 成 績

Rat における PC-904 の臓器内濃度は Fig. 10 のとおりで，肝で圧倒的に高く，以下，腎，血清，肺の順であった。

Pouch 浸出液中濃度は Fig. 11 のとおりで，PC-904 は筋注後 1 時間で peak 値 0.54μg/ml を示したが，4 時間後でもなお 0.36μg/ml を示し，その減少は緩徐であった。CBPC の場合には 1 時間で peak 値 1.54 μg/ml を示し，4 時間でも 1.1μg/ml の高値を維持していた。

4. 臨床成績

1) 対象ならびに使用方法

内科系一般細菌感染症のうち，呼吸器感染症 6 例（1 例は尿路感染症との合併），頸部リンパ節炎 1 例，肝・胆道感染症 2 例，腹膜炎 1 例，尿路感染症 12 例，敗血症 3 例（1 例は尿路感染症との合併）の延べ 25 感染症（23 症例）に PC-904 を臨床使用した。男性 15 例，女性 8 例であり，年齢分布は 23～91 歳である。

原因菌は *E. coli* 9 例，*Kl. pneumoniae* 5 例，*Ps. aeruginosa* 4 例，*E. cloacae*，*Aeromonas*，*Hafnia alvei* 各 1 例，原因菌不明 5 例であった。

本剤使用量は症例の重症度に応じて 1 日 1.0～9.0g とし，使用期間は 1 日使用しただけで死亡した第 21 症例を除き，3～13 日間である。

臨床効果判定基準は使用開始 3 日以内に自・他覚所見の改善を認めたものを著効，4～7 日で改善したものを

有効，それ以上の日数を要しながらも改善のみられたものをやや有効，まったく改善のみとめられなかったか，あるいは悪化したものを無効とした。

2) 臨床成績

本剤の臨床効果は Table 2, 3 のとおりである。呼吸器感染症6例では有効3例，無効3例，頸部リンパ節炎の1例は有効，肝・胆道感染症2例ではやや有効1例，不明1例，腹膜炎の1例は有効，尿路感染症 12 例では有効7例，やや有効2例，無効3例，敗血症3例では有効2例，不明1例であった。効果判定不能の2例を除いた23例では14例が有効であり，有効率は 60.9% であった。

起因菌別有効率をみると，*E. coli* によるものは9例中6例有効，*Ps. aeruginosa* は4例中3例に有効であったが，*Kl. pneumoniae* 感染例は5例中2例の有効にとどまった。次に本剤が有効であった2症例を呈示する。

症例 18 K. T. 79 歳 男性 急性腎盂腎炎

脳血管障害により入院治療中，悪感，戦慄とともに発熱 (39.2°C)，右腰部叩打痛著明，排尿時痛なども呈し，*E. coli* による急性腎盂腎炎と診断して PC-904 を1日 1.0g 朝・夕2回点滴静注した。検出 *E. coli* に対する本剤の MIC は 1.56μg/ml であった。本剤使用開始翌日より下熱傾向を示すとともに白血球数，尿沈渣所見の改善がみられ，細菌尿も消失し，自他覚症状の改善をみた

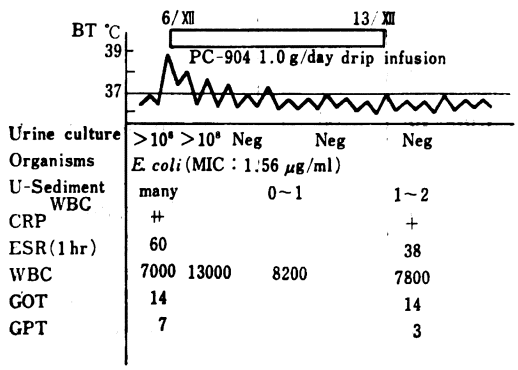
Table 2 Clinical response to PC-904

No.	Case	Age, Sex	Diagnosis	Organisms	Administration: Daily dose (g)	Administration: Duration (days)	Results	Side effects	Predisposing factors
1	S. T.	86 F	Bacterial pneumonia Acute cystitis	*E. cloacae* *Aeromonas*	4.0	4	Poor	Crea. ↑	Multiple myeloma
2	T. H.	67 M	Bacterial pneumonia	*Kl. pneumoniae*	4.0 6.0	1 9	Good	—	DM Heart failure
3	S. K.	28 M	Bacterial pneumonia	not identified	2.0	5	Poor	—	
4	T. T.	32 M	Bacterial pneumonia	not identified	2.0	3	Poor	—	
5	H. N.	78 F	Chronic panbronchiolitis	not identified	4.0	13	Good	—	
6	I. M.	69 M	Pulm. tbc+ mixed infection	*Kl. pneumoniae* *Ps. aeruginosa*	4.0	10	Good	—	CRF Peritoneal dialysis
7	K. T.	23 M	Cervical lymphadenitis	not identified	2.0	10	Good	—	
8	K. U.	67 F	Cholecystitis	*E. coli*	4.0	9	Unassessable	—	Cholelithiasis
9	K. S.	35 F	Cholecystitis	*E. coli*	4.0	9	Fair	—	
10	I. M.	69 M	Peritonitis	*Ps. aeruginosa*	1.0	8	Good	—	CRF Peritoneal dialysis
11	H. A.	91 M	Acute cystitis	*Kl. pneumoniae*	2.0	5	Poor	—	Indwelling catheter
12	J. H.	79 M	Acute cystitis	*E. coli*	1.0	9	Fair	—	
13	Y. M.	79 M	Acute cystitis	*Hafnia alvei*	9.0 6.0	2 8	Good	fever rash	Complete A-V block Indwelling catheter
14	H. M.	74 F	Acute cystitis	*E. coli*	4.0	12	Good	GOT ↑ GPT ↑	CVA
15	K. S.	58 F	Chronic cystitis	*E. coli*	1.0	9	Good	—	
16	H. A.	91 M	Chronic cystitis	*Kl. pneumoniae*	4.0	8	Poor	GPT ↑	Prostatic cancer Indwelling catheter
17	K. H.	78 M	Chronic cystitis	*E. coli*	1.0	10	Good	—	CVA
18	K. T.	79 M	Acute pyelonephritis	*E. coli*	1.0	8	Good	—	Gastric cancer
19	K. S.	61 F	Chronic pyelonephritis	*E. coli*	2.0	7	Good	—	
20	R. K.	29 M	Chronic pyelonephritis	*Ps. aeruginosa*	2.0	8	Fair	—	Urolithiasis
21	T. M.	84 F	Sepsis	*Kl. pneumoniae*	6.0	1	Unassessable	—	Senile dementia CVP catheter
22	R. K.	29 M	Sepsis Chr. pyelonephritis	*E. coli* *Ps. aeruginosa*	6.0	9	Good	rash	Urolithiasis
23	F. T.	32 M	Sepsis susp.	not identified	1.0 2.0	2 8	Good	fever rash	

Table 3 Clinical response to PC-904

Type of infection	
Respiratory tract infection	3/6
Hepatobiliary tract infection	0/1
Urinary tract infection	7/12
Sepsis	2/2
Cervical lymphadenitis	1/1
Peritonitis	1/1
Tatal	14/23 (60.9%)
Isolated organisms	
E. coli	6/9
Klebsiella pneumoniae	2/5
Pseudomonas aeruginosa	3/4
Enterobacter cloacae	0/1
Aeromonas	0/1
Hafnia alvei	1/1
Not identified	3/5
Total	15/26 (57.7%)

Fig. 12 K. T. 79y. M. Acute pyelonephritis



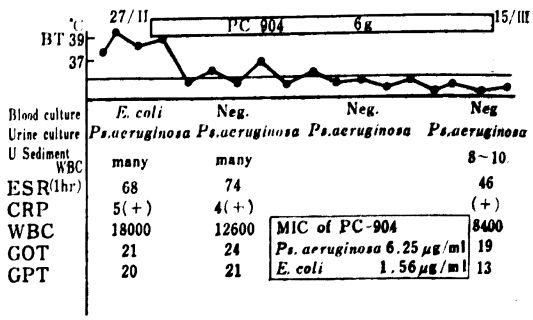
ので有効と判定した (Fig. 12)。

症例 22 R. K. 29 歳 男性 敗血症, 慢性腎盂腎炎 Akinetic mutism にて入院中, 尿路結石があり慢性腎盂腎炎の増悪, 緩解をくりかえしていた。本年2月下旬から発熱 (39.8℃) し諸検査の結果, 血液から *E. coli*, 尿から *Ps. aeruginosa* を検出し敗血症, および慢性腎盂腎炎と診断した。2月28日から PC-904 1日 6g 朝・夕点滴静注使用したところ, 翌日から下熱, 3日目には血液培養も陰転化したが, 細菌尿は改善されなかった。臨床症状の改善により有効と判定した。なお本剤の起因菌に対する MIC は *E. coli* 1.56 μg/ml, *Ps. aeruginosa* 6.25 μg/ml であった (Fig. 13)。

3) 副作用

今回の臨床検討期間中, 本剤によると思われる副作用として発熱2例, 発疹3例が認められた。これら症例の

Fig. 13 R. K. 29y. M. Sepsis, chronic pyelonephritis



1日使用量は1~9gで, 総使用量は18~66gであった。しかし, いずれの症例も本剤使用中止後3~4日で正常に復した。

また検討した25感染症 (23症例) 中 16 例に赤血球数, および Hemoglobin, 15例に GOT, GPT, 12例に BUN, Creatinine を本剤の使用前後で測定したが, Fig. 14 に示すとおり GOT の上昇1例 (18→51u/ml), GPT の上昇2例 (40→92u/ml, 8→51u/ml) 認め, Creatinine の上昇1例 (0.9→2.8 mg/dl) 認めたほかは, 本剤使用前後でのこれら臨床検査値の変動はみられなかった。

II. 考案ならびに結語

PC-904 の抗菌力, 吸収・排泄ならびに臨床効果について検討した成績をまとめると, 以下のとおりである。

1. 抗菌力

PC-904 は Ampicillin の amino 基を 4-hydroxy-3-carboxyl-1, 5-naphtyridine に置換することによって *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* などに対して従来の Penicillin 剤よりすぐれた抗菌力を発揮する注射用広域合成 Penicillin 剤であるとされている。

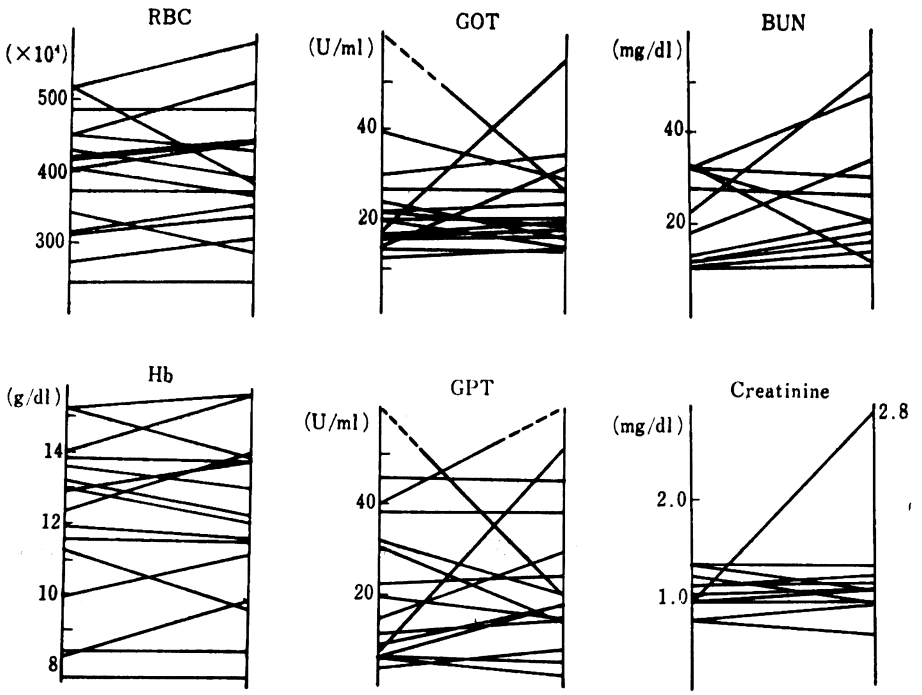
われわれの検討でも PC-904 は 100 倍希釈液接種で *E. coli* には Ampicillin, Carbenicillin より1~2段階 *Klebsiella pneumoniae* には Carbenicillin より2~3段階, *Pseudomonas aeruginosa* には Carbenicillin より2~5段階それぞれすぐれた抗菌力を示し, ことに, *Pseudomonas aeruginosa* には Gentamicin より1~2段階鈍な傾向が認められたものの, 既存の Penicillin 剤よりはるかに強い抗菌活性を発揮した点が注目された。

2. 吸収・排泄

1) 血中濃度

PC-904 を 250 mg, および 500 mg 健康成人に1回筋注した際の血中濃度は注射後 60 分に peak 値がみられ, 250 mg 使用で 8.9~10.1 μg/ml, 500 mg 使用では 20.3~22.1 μg/ml の値を示し, 以後類似した推移をとりな

Fig. 14 Laboratory findings with PC-904



がら減少して6時間後には 500 mg 筋注でも 1.8～2.5 μg/ml となったが，増量使用による明らかな dose response が認められた。一方，Carbenicillin 1.0g 1回筋注した際の血中濃度は，30 分後に peak 値 (19.2 μg/ml) に達し，以後急速に減少し6時間後には 1.0 μg/ml 以下で，血中半減期は 1.1 時間であった[2]。Sulbenicillin 500 mg を1回筋注した際の血中濃度は，筋注 30 分後に peak 値 (18.8 μg/ml) に達し，以後比較的すみやかに減少し，4時間後には 1.5 μg/ml，6時間では痕跡となり，血中半減期は 0.8 時間であった[3]。PC-904 500 mg 1回筋注時の血中濃度は，Carbenicillin 1.0g，Sulbenicillin 500 mg 筋注時の peak 値に同等またはそれ以上の値を示し，本剤のすぐれた血中への移行性を示唆する成績であった。

2) 尿中濃度

PC-904 の尿中回収量は，6時間後までに 250 mg 筋注で平均 24.9%，500 mg で平均 23.3% が尿中に回収されたに過ぎず，Carbenicillin, Sulbenicillin ではそれぞれ60.0%，63.2% であり，本剤の尿路を介しての排泄率の低いことが示唆された。

3. 臓器内濃度

Rat に PC-904 を 20 mg/kg 筋注した際の臓器内濃度は肝が他臓器に比較して極めて高く，ついで，腎，血清，肺の順であった。一方，同量使用の Carbenicillin は腎において極めて高く，PC-904 のそれの約3倍にも達したが，肝においては逆に 1/2 の濃度であった。このことは本剤が肝・胆汁中への良好な移行を示す成績であり，PC-904 はとくに肝・胆道感染症に対する選択抗生剤として有用であり，価値があることを示すものである。

同時に検討した Pouch 浸出液中濃度は，PC-904 では筋注後1時間で peak 値 0.54 μg/ml を示したが，CBPC のそれは 1.54 μg/ml に達し本剤にくらべ高値であった。このことは血清蛋白結合率の高い薬剤のうほが，浸出液中濃度は低く血清蛋白との結合性が血清中より浸出液中への移行に影響を与えるとの報告[4]と一致し，本剤の血清蛋白結合率が 90% 以上と高率であるがためと考えられる。

4. 臨床成績

PC-904 を呼吸器感染症6例，頸部リンパ節炎1例，肝・胆道感染症2例，腹膜炎1例，尿路感染症 12 例，敗血症3例の延べ 25 症例に1日 1.0～9.0g，1～13 日間使用し，有効 14 例(有効率 60.9%)，やや有効3例，無効6例，判定不能2例の成績をえた。

菌種別に検討すると，*E. coli* 感染症の9例中6例，*Pseudomonas aeruginosa* 感染症の4例中3例に有効であり，これら菌種の感染症に対する本剤のすぐれた試験管内抗菌力を裏付ける成績がえられ，事実起炎菌の本剤に対する感受性が 25 μg/ml またはそれ以上の症例に無効例の多い傾向が認められた。無効例を詳細に検討するとTable 2, 3 に示すとおり，*Klebsiella pneumoniae* を

起因菌とする尿路感染症，および敗血症に無効例が認められるが，これらの症例はいずれも重篤な基礎疾患を有しているものであった。先に示した症例 22 のように，血液中の *Pseudomonas aeruginosa* は本剤使用により容易に陰転化したが，尿路結石に併発する *E. coli* 性慢性腎盂腎炎での細菌尿は改善されなかった症例もみられた。しかし合併症を有する難治症例でも有効であった場合も少なくなく，肝・胆道および尿路など多くの感染症に対する本剤の有効性が示唆された。

副作用として発熱2例，発疹3例を認めたが，いずれも本剤の使用中止により比較的すみやかに正常に復した。また，PC-904 使用前後における検査値の異常として血清 transaminase 値の上昇を2例に認めたが，1例は本剤使用前から肝機能障害が疑われた症例であり，血清 transaminase 値の上昇が本剤の影響であるか否かは断定しがたい。血清 creatinine 値の上昇も1例みられたが，本剤中止後 10 日目には正常に戻った。本剤の副作用については，allergy 反応および肝機能障害などには，今後さらに症例をましての経験と注意深い観察が必要であろう。

文　献

1) SELYE, H. : Use of granuloma pouch technic in the study of antiphlogistic corticoids. Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 82 : 328～333, 1953
2) 上田泰，ほか：Carbenicillin に関する研究。Chemotherapy 17 : 1140～1146, 1969
3) 上田泰，ほか：Sulfobenzylpenicillin に関する研究。Chemotherapy 19 : 920～926, 1971
4) 西田実，ほか：Cefazolin の無菌炎症浸出液およびリンパ液内移行について。Jap. J. Antibiotics 25 : 99～103, 1972

STUDIES ON PC-904, A NEW BROAD-SPECTRUM PENICILLIN

YASUSHI UEDA, FUMIO MATSUMOTO, ATSUSHI SAITO, MASAHISA OHMORI, KOHYA SHIBA, TAKEHISA YAMAJI, HIRONOBU IHARA, CHIHARU SEKIGUCHI, TOSHIYUKI NAKAO and YOSHIO KIMURA

Second Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine

Antibacterial activity, absorption, excretion and clinical effects of PC-904 were studied, and the following results were obtained.

1) Antibacterial activities

MIC of PC-904 against *E. coli* was more susceptible by 1 to 2 stages than ABPC and CBPC, and against *Klebsiella pneumoniae*, it was more susceptible by 2 to 5 stages than CBPC. It was noteworthy that PC-904 showed far strong antibacterial activity against *Pseudomonas aeruginosa* compared with conventional penicillins while it was 1 to 2 stages less than gentamicin.

2) Absorption and excretion

(1) Serum level When 250 mg and 500 mg of PC-904 were intramuscularly administered to healthy volunteers, serum peak levels were 8.9～10.1 μg/ml and 20.3～22.1 μg/ml respectively at 60 minutes after administration. PC-904 showed similar decrease pattern of serum levels at both dosage and when 500 mg of PC-904 were intramuscularly administered, its serum level was 1.8～2.5 μg/ml at 6 hours after. Dose response relationship was apparently observed.

(2) Urinary excretion Average excretion rates of PC-904 in urine after intramuscular injections of 250 mg and 500 mg within 6 hours were 24.9% and 23.3%, respectively. The low urinary excretion rate of drug was suggested.

3) Distribution

When 20 mg/kg of PC-904 was intramuscularly administered to rats, the concentration of PC-904 was the highest in the liver, then the kidneys, serum and lungs in this order. The peak distribution of PC-904 to experimental pouch transudation was as low as 0.54 μg/ml after 1 hour of intramuscular injection. We think that low peak level was caused by its high protein binding ratio of more than 90%.

4) Clinical effects

PC-904 was adminstered to 6 cases of respiratory tract infections, 1 case of cervical lymphadenitis, 2 cases of biliary tract infections, 12 cases of urinary tract infections and 3 cases of septicemia, totally 25 cases, at the dosage of 1.0～9.0 g/day for 1～13 days. Effectiveness were shown good in 14 (efficacy ratio : 60.9%), fair in 3, poor in 6 and unknown in 2 cases.

When its efficacy was judged by causative organisms, it was effective in 6 cases out of 9 cases by *E. coli*, in 3 cases out of 4 cases caused by *Pseudomonas aeruginosa*. The good antibacterial activities of this drug against these bacteria observed in ***in vitro*** studies were proved by the clinical studies.

5) Side effects

Fever was observed in 2 cases and eruption was observed in 3 cases, but they turned to normal by discontinueing of the drug. No adnormalities of laboratory findings were noted.

Careful observation on the allergic reaction and the liver damage are necessary to confirm the absence of severe side effects.