PC-904に関する基礎的ならびに臨床的研究

副島林造・直江弘昭・松島敏春
田野吉彦・小林武彦・溝口大輔
川崎医科大学 呼吸器内科

杉本 茂
重井病院

PC-904は新しく開発された半合成Penicillinであり，Ampicillinのamino基に4-hydroxy-3-carboxyl-1,5-naphthyridine-3-carboxylic acidがamido結合したものである。

PC-904は緑膿菌を主とするグラム陰性桿菌類に強い抗菌力を示すとともに，グラム陽性菌に対してもCarbenicillin (CBPC) と同程度の抗菌力が認められている。しかし，グラム陰性桿菌にきわめて強い抗菌活性を示す反面，penicillinaseには抵抗力がなく，かつその抗菌作用は比較的殺菌効果が弱いといわれている[1]。

今回，われわれはPC-904について，各種患者分離株に対する試験管内抗菌力，静注投与後の血清中濃度，喀痰中濃度ならびに胸水中濃度の測定を行ない，さらに呼吸器感染症患者23例に使用して本剤の臨床効果ならびに副作用について検討したので報告する。

I. 基礎的検討

1. 試験管内抗菌力

i) 実験方法

使用菌株は*Staphylococcus aureus* 209P株，寺島株，*E. coli* NIHJ JC-2株，CN314株および患者由来の*Staphylococcus aureus* 50株，*E. coli* 50株，*Proteus mirabilis* 41株，*Serratia marcescens* 50株，*Klebsiella pneumoniae* 50株，*Pseudomonas aeruginosa* 50株，*Pseudomonas cepacia* 16株であり，日本化学療法学会標準法に従い（接種菌量10^6/ml），Heart Infusion agarを用い，平板希釈法によりPC-904に対する感受性を測定した。同時にT-1220[2]，Ampicillin (ABPC) およびCBPCに対する感受性を測定し，PC-904のそれと比較した。

ii) 実験成績

Table 1下段に示すように，*Staphylococcus aureus* 209P株，寺島株は0.39μg/ml，*E. coli* NIHJ JC-2株，CN314株はそれぞれ3.13，0.78μg/mlで発育阻止が認められた。

各種患者分離株のPC-904に対する感受性分布ならびにT-1220，ABPC，CBPCのそれと比較した成績はTable 1, 2に示すとおり，*Staphylococcus aureus* 50株のMICは0.39～200μg/mlの間に分布しており，T-1220，CBPCとほぼ同程度であった。*E. coli* 50株ではT-1220とほぼ等しく，CBPCよりややすぐれた抗菌力を示したが，200μg/ml以上の耐性を示すものが40%に認められた。

Proteus mirabilis 41株では37株が25μg/ml以下で発育阻止が認められピークは1.56μg/mlであった。*Serratia marcescens*，*Klebsiella pneumoniae*各50株のMICは0.78～400μg/mlの間に幅広く分布してお

Table 1 Distribution of susceptibilities of clinical isolates to PC-904 and related antibiotics

Organisms	Antibiotics	No.	≤0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	≥200
Staphylococcus aureus	PC-904	50			1	7	5	3	6	7	2	11	6	2
	T-1220	50			3	5	4	2	3	4	7	9	4	9
	ABPC	50	6	3	1	1			1	6	6	5	8	13
	CBPC	49			1	4	5	2	15	7	8	4		3
Escherichia coli	PC-904	50		1		4	11	10		2	1		1	20
	T-1220	50		2		2	17	3		1	1	2	1	21
	ABPC	50	1	2	1		1	11	10	1				23
	CBPC	49				1	3	8	8	5	2			22

Staph. aureus 209P : 0.39 μg/ml　　*E. coli* NIHJ JC-2 : 3.13 μg/ml
Staph. aureus Terajima : 0.39 μg/ml　　*E. coli* CN-314 : 0.78 μg/ml

Table 2 Distribution of susceptibilities of clinical isolates to PC-904 and related antibiotics

Organisms	Antibiotics	No.	≤0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	400	>400
Proteus mirabilis	PC-904	41		1	27	4	3	1	1				1	3
	T-1220	43	4	5	16	2	12	1	2	1				
	CBPC	41			13	3	1	1	2	2	8	3	4	4
Serratia marcescens	PC-904	50		1		8	6	5	4	2	3	2	4	15
	T-1220	46			9	5	3	3	3	7	2	1	8	5
	CBPC	50				2	1	6	10	6	6	1		18
Klebsiella pneumoniae	PC-904	50		1			5	3	1	9	14	1	2	14
	T-1220	51				2	3	1	4	1	14	3	7	16
	CBPC	49					1	1	1			10	13	23
	GM	50	1	8	29	7	2		2	1				
	TOB	50	1	4	35	6	1			1	1	1		
Pseudomonas aeruginosa	PC-904	50			3	14	8	12	6	2	3	2		
	T-1220	51				1	4	4	8	9	5	1	6	13
	CBPC	50							3	11	19	13	1	3
	GM	71		3	21	28	16	1		2				
	TOB	71	6	41	17	3	2			1	1			
Pseudomonas cepacia	PC-904	16	1	3	9	1	1	1						
	T-1220	16	2	1	10		2		1					
	CBPC	20				2							1	17
	GM	20								2	2	16*		
	TOB	20							2	12	2	4*		

* >100 μg/ml

り，400μg/ml でも発育阻止の認められないものが約 30 %にみられたが，いずれも CBPC よりややすぐれていた。

Pseudomonas aeruginosa 50 株では 1.56～200μg/ml で発育阻止が認められ，そのうち 43 株の MIC は 25 μg/ml 以下であり，CBPC より明らかにすぐれた抗菌力を示しており，また，T-1220 にも勝っていた。しかし，Gentamicin, Tobramycin にはやや劣る成績であった。

Pseudomonas cepacia 16 株はいずれも Gentamicin に感受性の低いものであるが，すべて 12.5μg/ml 以下で発育阻止が認められ，T-1220 とほぼ同様であった。

2. 血清中濃度

i) 実験方法

PC-904 使用患者 9 例を対象として 6 例は PC-904, 1.0g あるいは 2.0g を 1～2 時間かけて点滴静注後，3 例は 1.0g を約 5 分間かけて one shot 静注後 30 分，1, 2, 4, 6 時間ごとに採血し，pH 7.2 の Heart Infusion agar を用い，*M. luteus* ATCC 9341 株を指示菌として，平板カップ法により血清中濃度を測定した。標準曲線は Moni-Trol 希釈により求めた。

ii) 実験成績

点滴静注後の血清中濃度は Table 3, Fig. 1 に示すとおり，最高濃度はいずれも点滴終了時に認められており，1.0g 投与の場合の最高濃度は 36～64μg/ml, 2.0g 投与の場合 125～160μg/ml であった。4 時間後の血清中濃度は 1.0g 投与例では 8～40μg/ml, 2.0g 投与例では 45～90μg/ml であり，6 時間後ではそれぞれ 4～16 μg/ml, 20～40μg/ml であった。

1.0g one shot 静注後の血清中濃度は Table 4, Fig. 2 に示すとおり，静注直後に最高値を示し 110～150μg/ml 平均 127μg/ml であり，その後急速に低下し 15 分後 85～90μg/ml 平均 87μg/ml, 30 分後 68～76μg/ml 平均 71μg/ml, 60 分後 56～58μg/ml であり，4 時間後は 13～34μg/ml 平均 22μg/ml であった。one shot 静注後とくに血圧の変動は認められなかった。

3. 喀痰中濃度

i) 実験方法

慢性気管支炎，気管支拡張症，および肺炎の患者 5 例を対象として，PC-904 1.0g あるいは 2.0g 点滴静注後 3 時間まで，3～5 時間，5～7 時間毎に分割採痰し，喀痰を 10% パパイン処理後遠沈し，その上清を用いて血清中濃度と同様の方法により喀痰中濃度を測定した。標

Table 3 Serum levels of PC-904

Patients	Age	Sex	B. W. (kg)	Dose	Concn. of PC-904 (μg/ml) 1/2	1	2	4	6(hr)
1	A. K.	43 F	42	1.0g/1 hr D. I.	25	36	26	8	4.6
2	S. T.	58 F	57	1.0g/1 hr D. I.	40	50	25	8	4
3	K. K.	76 F	39	1.0g/2 hr D. I.	—	56	64	40	16
4	S. T.	41 M	63	2.0g/1 hr D. I.	100	125	100	50	20
5	S. Y.	23 M	35	2.0g/2 hr D. I.	20	80	125	45	23
6	K. M.	34 M	52	2.0g/2 hr D. I.	90	145	160	90	40

Fig. 1 Serum levels of PC-904 (drip infusion)

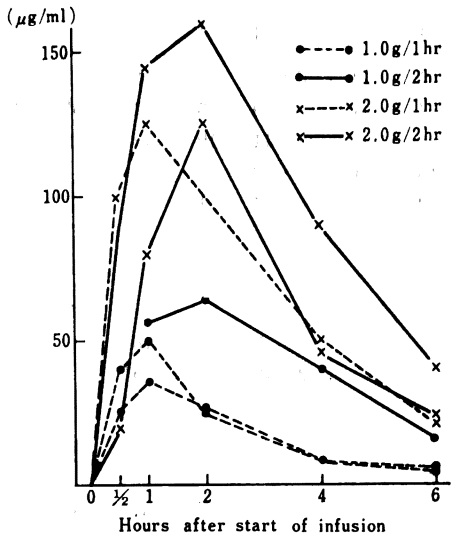

Fig. 2 Serum levels of PC-904 (one shot i. v.)

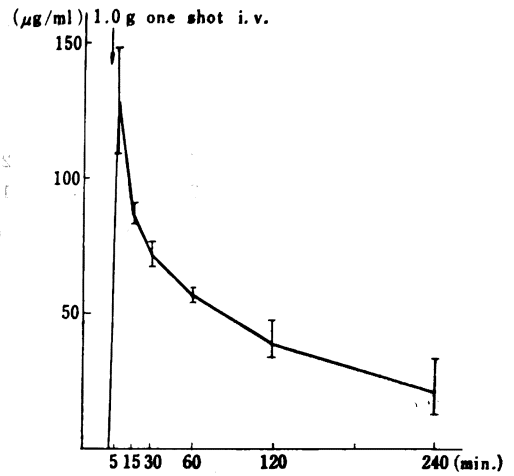

Table 4 Serum levels of PC-904 (one shot i. v.)

Patients Age Sex	B.W. (kg)	Dose (g)	Concn. of PC-904 (μg/ml) 5	15	30	60	120	240 (min.)
Y. K. 62 M	40	1.0 I.V.	110	90	68	56	34	19
A. K. 43 F	39	1.0 I.V.	150	85	76	58	34	13
A. T. 73 M	60	1.0 I.V.	120	85	68	58	48	34
Mean	46		127	87	71	57	39	22

Table 6 Concentrations of PC-904 in pleural fluid

Patients Age Sex	Dose (g)	Time (hr)	Concn. of PC-904 (μg/ml) Serum	Pleural fluid
1 K. S. 37 M	2.0/2 hr D. I.	2	64	23
2 K. K. 76 F	1.0/2 hr D. I.	2	64	18
3 T. N. 61 M	1.0/2 hr D. I.	2	36	7.8
4 S. S. 61 F	1.0 one shot	1	62	2.3
5 Y. T. 73 M	1.0 one shot	1	60	29

Table 5 Concentrations of PC-904 in sputum

Patients	Age	Sex	B. W. (kg)	Dose	Peak serum level (μg/ml)	Concn. in sputum (μg/ml) 0~3	3~5	5~7(hr)
1	A. K.	43 F	42	1.0g/1 hr D. I.	36	<0.4	<0.4	—
2	S. T.	58 F	57	1.0g/1 hr D. I.	50	<0.4	<0.4	0.9
3	S. T.	41 M	63	2.0g/1 hr D. I.	125	3.6	2.3	3.6
4	S. Y.	23 M	35	2.0g/2 hr D. I.	125	3.2	1.5	6.0
5	K. M.	34 M	52	2.0g/2 hr D. I.	160	1.0	—	2.0

Table 7 Clinical effect of PC-904 in the treatment of respiratory tract infections

	Patients	Diagnosis	Causative organism	Daily dose (g×times)	Duration (day)	Response	Side effect
1	S.T. 58yrs F	Pneumonia bronchiectasis	*Staphyl. aureus* *Hemophilus infl.*	1.0×2D.I.	14	++	Nausea
2	A.K. 42 F	Bronchiectasis	*Pseudomonas aeruginosa*	1.0×2D.I. 2.0×2	9 6	++	—
3	S.Y. 23 M	Bronchiectasis	*Pseudomonas aeruginosa*	2.0×2D.I.	8	++	Diarrhea
4	K.M. 34 M	Bronchiectasis	*Klebsiella pneumoniae*	2.0×2D.I. (DKB 150 mg)	15	—	—
5	O.T. 41 M	Chronic bronchitis	*Hemophilus parainfluenzae*	2.0×2D.I.	14	++	—
6	T.N. 50 F	Diffuse panbronchiolitis	*Hemophilus influenzae*	2.0×1D.I.	19	++	—
7	H.K. 68 M	Pneumonia lung cancer	*Klebsiella Serratia*	2.0×2D.I.	9	—	Rash
8	Z.U. 77 M	Acute bronchitis	*Staphylococcus aureus*	1.0×2 D.I. 1.0×1	3 4	++	—
9	K.W. 80 F	Acute bronchitis		2.0×2 D.I.	12	++	—
10	S.H. 48 M	Acute bronchitis		1.0×2 I.V.	6	++	—
11	S.S. 67 F	Chronic bronchitis		2.0×1 D.I.	4	++	—
12	M.T. 70 M	Chronic bronchitis	*Enterococcus*	1.0×2 D.I.	5	++	—
13	A.T. 75 M	Emphysema lung cancer	*Pseudomonas aeruginosa*	1.0×3 I.V.	7	++	—
14	S.Y. 66 M	Pneumonia emphysema	*Staphylococcus*	1.0×3 I.V.	9	+	—
15	S.Y. 23 M	Bronchiectasis	*H. influenzae* *Staphylococcus*	1.0×2 I.V.	13	++	—
16	A.K. 42 F	Bronchiectasis emphysema	*Serratia* *Pseudomonas*	1.0×3 I.V. 1.0×2 D.I.	15 6	—	Rash
17	S.I. 83 M	Pneumonia	*Pneumococcus*	1.0×2 D.I.	10	++	—
18	J.M. 79 M	Pneumonia	*Enterobacter*	1.0×2 D.I.	5	++	—
19	U.M. 75 F	Pneumonia	*H. influenzae*	1.0×2 D.I.	8	++	—
20	Y.K. 82 M	Pneumonia		2.0×2 D.I.	12	+	—
21	T.K. 73 M	Pneumonia respiratory failure		2.0×2 D.I.	6	+	—
22	Y.K. 62 M	Destroyed lung respiratory failure		1.0×2 I.V.	9	++	—
23	H.N. 72 F	Pleural effusion→Tbc.		1.0×2 D.I.	6	unknown	—

Table 8 Clinical effect of PC-904 in the treatment of respiratory infection

Diagnosis	No. of cases	Clinical effect				Side effect
		++	+	−	unknown	
Acute bronchitis	3	3				
Chronic obstructive lung disease	5	5				
Bronchiectasis	5	3		2		2
Pneumonia	8	4	3	1		2
Others	2	1			1	
Total	23	16	3	3	1	4

準曲線は pH 7.2 のリン酸緩衝液により求めた。

ii) 実験成績

Table 5 に示すとおり，1.0g 投与の2例では，1例が5～7時間で0.9μg/ml の濃度を示したほかはいずれも0.4μg/ml 以下であったが，2.0g 投与の3例では0～3時間で1.0～3.6μg/ml，3～5時間で1.5～2.3μg/ml，5～7時間で 2.0～6.0μg/ml とかなりの移行が認められた。

4. 胸水中濃度

癌性胸膜炎3例，自然気胸，結核性胸膜炎各1例，計5例の胸水貯溜患者を対象として，PC-904 投与後の胸水中濃度を測定した。3例が 1.0g ないし 2.0g 点滴静注後2時間，2例が 1.0g one shot 静注後1時間目に胸水を採取して測定したものであるが，それぞれ 7.8～23 μg/ml，2.3～29μg/ml であり，かなり高濃度に胸水内移行が認められた (Table 6)。

II. 臨床的検討

臨床観察例は Table 7 に示すとおり，急性気管支炎3例，慢性閉塞性肺疾患に急性気道感染を合併したもの5例，気管支拡張症5例，肺炎8例，その他2例の計23例である。

1日投与量は2.0gのもの13例，3.0g使用3例，4.0g使用7例であり，投与方法は点滴静注によるもの17例，one shot 静注によるもの6例である。投与期間は4～21 日である。

効果判定は，発熱，咳嗽，喀痰などの臨床症状および胸部X線所見，赤沈値，白血球数の正常化あるいは改善の程度ならびに喀痰中病原菌消失の有無により，それぞれ有効(++)，やや有効(+)，無効(−)とした。

臨床効果のまとめは Table 8 に示したが，有効16例，やや有効3例，無効3例であり，極めてすぐれたものであった。胸膜生検の結果，結核性胸膜炎と診断された症例 23 は効果判定から除外した。

無効の3例は気管支拡張症，肺癌に合併した肺炎，気

Table 9(1) Laboratory findings of patients treated with PC-904 (1)

		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Ht (%)	B	34.4	33.5	32.8	43.0	45.5	33.6	33.7	39	27	42	27	41
	A	34.2	37.5	32.7	40.1	40.6	33.4	31.9	38	26	—	26	39
Hb (g/dl)	B	11.5	10.1	10.5	14.2	16.0	11.3	11.4	12.7	8.8	14.1	7.3	14.5
	A	11.8	11.8	10.6	13.7	14.3	11.6	11.1	12.8	8.2	—	7.3	13.8
RBC (10^4/mm^3)	B	392	399	430	544	530	373	367	388	320	459	303	424
	A	385	430	424	522	461	382	342	402	289	—	303	411
WBC (/mm^3)	B	7,800	4,000	10,000	11,500	11,500	3,500	11,300	14,400	15,300	5,300	12,700	13,400
	A	5,700	4,700	9,700	10,800	8,600	4,700	12,300	4,400	6,300	—	6,600	6,100
s-GOT (i.u.)	B	20	14	13	13	58	14	25	34	20	14	—	16
	A	32	25	11	14	32	18	13	17	19	—	11	17
s-GPT (i.u.)	B	25	24	9	18	135	11	16	18	13	14	—	13
	A	36	14	7	6	50	13	14	14	12	—	7	17
Al-P (i.u.)	B	77	43	70	61	113	58	42	—	—	30	—	—
	A	86	47	47	59	50	50	46	24	—	34	—	—
Amylase (i.u.)	B	333	—	234	222	113	106	169	—	—	—	—	—
	A	246	—	333	221	—	122	111	—	—	—	—	—
BUN (mg/dl)	B	13	13	12	9	14	10	12	15	20	17	—	12
	A	13	20	10	9	13	10	9	14	7	15	—	—

B : Before administration, A : After administration

Table 9(2) Laboratory findings of patients treated with PC-904 (2)

		13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
Ht (%)	B	42	35	29	32	34	35	36	38	42	42	32
	A	41	35	27	32	34	34	35	37	40	35	30
Hb (g/dl)	B	14.6	11.4	8.4	9.7	11.1	10.9	10.6	12.5	13.0	13.8	10.6
	A	14.0	11.6	7.5	9.5	11.1	11.0	10.9	12.3	9.2	11.3	9.2
RBC (10^4/mm^3)	B	451	347	415	414	346	342	410	376	440	454	296
	A	453	352	408	426	347	344	395	390	370	372	277
WBC (/mm^3)	B	5,700	6,000	11,800	5,100	6,600	8,000	14,700	12,200	6,900	12,500	5,600
	A	5,000	5,400	7,200	6,600	6,500	6,600	11,500	9,600	8,500	4,800	4,400
s-GOT (i.u.)	B	13	14	14	24	14	22	20	25	18	24	29
	A	47	22	9	27	24	25	—	20	20	20	—
s-GPT (i.u.)	B	7	13	9	13	7	16	12	11	13	11	13
	A	31	16	9	13	11	22	—	12	12	13	—
Al-P (i.u.)	B	42	40	49	53	25	—	—	—	—	55	—
	A	48	36	50	48	35	—	—	—	—	40	—
Amylase (i.u.)	B	186	63	269	—	303	—	—	—	—	201	—
	A	263	123	213	543	—	—	—	—	—	288	—
BUN (mg/dl)	B	10	11	8	26	16	17	18	19	34	24	26
	A	18	16	7	33	15	—	—	—	20	10	—

B : Before administration, A : After administration

管支拡張症と膿胸の合併例であり，病原菌はそれぞれ *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella* と *Serratia*, *Serratia* と *Pseudomonas* が分離された症例である。

細菌学的効果も原因菌を推定しえた16例中10例に原因菌の完全消失が認められており，とくに *Hemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* に対する除菌効果はかなり早期に認められた。症例13は肺気腫と肺癌合併例であり，*Pseudomonas aeruginosa* による気道感染のため発熱，膿性痰喘鳴を伴う呼吸困難が認められるため，PC-904 1回1.0g静注法により1日3.0g投与を行ない，翌日から解熱，呼吸困難も3日目から消失し，喀痰中 *Pseudomonas* も4日目から消失したので有効と判定し，1週間で投与を中止した症例であるが，中止後 *Pseudomonas* の再排菌が認められ再悪化がみられた。しかし，PC-904 の再投与により症状改善がみられた。

副作用は嘔気，下痢，発疹が4例に認められた。嘔気を訴えたのは症例1であり，下痢を訴えたのは症例3であるが，いずれも数日で軽快しており，中止することなく継続し得た。発疹を認めたのは症例7と16であるが症例7は9日目，症例16は11日目に軽度の発疹を認めたがすぐ消失したため継続投与し，20日目に再び発疹出現をみたので投与を中止した。2例とも中止後2～4日で発疹は消失した。

PC-904 使用前後の末梢血液像，肝，腎機能の検査成績は Table 9 に示した。s-GOT, s-GPT の軽度上昇を示すものが2例（症例 1, 13）に認められた他は，とくに異常は認められなかった。

III. おわりに

PC-904 は新しい半合成 Penicillin 系抗生物質であり，グラム陽性菌に抗菌力を示すとともに，とくに，*Pseudomonas aeruginosa*, *Hemophilus influenzae* を主とするグラム陰性桿菌に対してすぐれた抗菌性を示すとされている。われわれも患者分離 *Staphylococcus aureus*, *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas cepacia* に対する抗菌力を検討した結果，*Staphylococcus* に対してはほぼ CBPC と同程度であり，*E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae* に対しては CPBC よりややすぐれた結果を得た。とくに *Pseudomonas aeruginosa* に対しては大部分の株が 25 μg/ml 以下の濃度で発育阻止が認められており，従来の合成 Penicillin に比しはるかにすぐれた抗菌力を示していた。また，*Pseudomonas cepacia* に対する抗菌力もすぐれたものであった。

PC-904 投与後の血清中濃度は，1.0g 点滴静注の場合 36～64 μg/ml，2.0g 点滴静注の場合 125～160 μg/ml の

最高濃度を示し，臨床効果を期待しうる有効濃度が得られた。また，1.0g one shot 静注後の最高血中濃度は110～150μg/mlであり，5分間かけて静注すればとくに血圧にも変化は認められなかった。

PC-904 1.0g あるいは 2.0g 点滴静注の喀痰内移行は1.0g ではやや不充分であり，呼吸器感染症に対しては1回 2.0g 使用が必要ではないかと考えられたが，1回投与量については臨床効果との相関においてさらに検討される必要があろう。胸水中濃度は 2.3～29μg/ml であり，本剤の胸水内移行はかなり良好であると考えられた。

23 例の呼吸器感染症患者に PC-904 を使用した結果，効果判定の可能であった 22 例中 16 例に有効，3 例にやや有効，無効3例であり，きわめてすぐれた臨床効果が得られた。

細菌学的効果もとくに *Hemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* に対してすぐれており，かなり早期に原因菌の完全消失が認められた。しかし7日間で使用を中止した1例では，中止後再び *Pseudomonas aeruginosa* の排菌を認め，臨床症状も再悪化がみられており，このことは本剤の殺菌的効果が比較的弱いためと考えられる。臨床効果が得られた後の本剤の使用期間についてさらに検討する必要があろう。

副作用は 23 例中，嘔気，下痢各1例，発疹2例が認められたが，嘔気，下痢の2例は継続投与中に軽快しており，発疹も中止後2～4日で消失している。また，血液像，肝，腎機能検査でも，s-GOT, s-GPT の軽度上昇を2例に認めただけで，重篤な副作用や高度の異常検査値は認められず，従来の合成 Penicillin とほぼ同程度のものであった。

以上の成績から PC-904 はきわめて有用性の高い薬剤であると考えられた。

文　献

1) 第 25 回日本化学療法学会総会，新薬シンポジウムII。PC-904, 1977
2) 副島林造，直江弘昭，松島敏春，田野吉彦，小林武彦，溝口大輔：T-1220 に関する基礎的，臨床的検討。Chemotherapy 25：1087～1093, 1977

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON PC-904

Rinzo Soejima, Hiroaki Naoe, Toshiharu Matsushima,
Yoshihiko Tano, Takehiko Kobayashi and Daisuke Mizoguchi
Division of Respiratory Diseases of Internal Medicine, Kawasaki Medical School

Shigeru Sugimoto
Shigei Hospital

Laboratory and clinical studies on PC-904 were performed, and the results were obtained as follows;

1) Sensitivity of clinically isolated strains to PC-904 was compared with that to T-1220, ABPC, CBPC, GM, and TOB. The antibacterial activity of PC-904 against most clinical isolates, especially *Pseudomonas aeruginosa* was found to be superior to that of other synthesized penicillins.

2) Serum concentrations of PC-904 after 1g of intravenous infusion for 1 or 2 hours reached peak at the end of infusion and the levels ranged from 36 to 64 μg/ml. The peak levels after 2g of intravenous infusion for 1 or 2 hours ranged from 125 to 160 μg/ml at the end of infusion. In the case of 1g of one shot intravenous administration for 5 minutes, the peak serum levels were 110 to 150 μg/ml. The concentrations of PC-904 in sputum were examined and from the results 2g drip infusion was considered to be necessary for the therapy of respiratory tract infections. The concentrations of PC-904 in pleural fluid were 2.3 to 29 μg/ml.

3) PC-904 was applied clinically to 23 cases with respiratory tract infections. Excellent clinical responses were obtained in 16 out of 22 cases which were capable to be evaluated, slightly good were in 3, and poor were in 3. As the side effects, nausea in 1 case, diarrhea in 1, and skin rash in 2 were noticed. No abnormalities of laboratory findings were observed except elevation of s-GOT and s-GPT in 2 cases.