

Mezlocillin 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

Mezlocillin はドイツ・バイエル社で開発された N-置換体 Acylureidopenicillin 系の半合成 penicillin^{1,4)} であり, 広範囲の抗菌スペクトルを有し, とくに, 最近難治性感染症の起炎菌とされている, *Serratia*, *Pseudomonas*, *Proteus* および *Klebsiella* などに優れた抗菌作用を期待されている。

その急性毒性および慢性毒性については, LD₅₀ は静注で 6,568 および 6,329 mg/kg (雄性および雌性マウス) ならびに 3,168 および 2,636 mg/kg (雄性および雌性ラット) であり, 毒性が低く, 一方, 慢性毒性は, ラットに 200~1,600 mg/kg を 13 週間尾静脈内投与した際, 800 mg/kg 以上の量投与群において, 諸検査項目のうちいくらかの変化をしめすものもあるが, いずれも軽度であったと報告⁵⁾ されている。

私どもは Mezlocillin の入手の機会を得たので, その一般薬理作用を検討し, 抗菌像の類似した半合成 Penicillin, Carbenicillin (CBPC)⁶⁾ のそれと比較した。

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, 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 系ラットならびに体重 20 g 前後の健常雄性 ddN 系マウスを用いた。

2. 供試薬物: Mezlocillin (Sodium 6-{D-2-[3-(methylsulfonyl)-2-oxo-imidazolidine-1-carboxamido]-2-phenylacetamido}-penicillanate monohydrate) (バイエル薬品), acetylcholine chloride (Ach) (第一製薬), adrenaline hydrochloride (Ad) (三共), pentobarbital sodium (大日本製薬), histamine dihydrochloride (Hist) (和光純薬), procaine hydrochloride (第一製薬) および d-tubocurarine chloride (吉富) をそれぞれ使用の際, 生理食塩液, 栄養液に溶解または懸濁液として実験に用いた。なお, Mezlocillin は力価で表示した。

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 (i. v.) で麻酔後, 背位に固定し, 気管にカニューレを挿入し, 呼吸ビックアップ (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) を介して, 多用途監視記録装置 (日本光電: RM-5) に接続して, 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, 直ちに生理食塩液 0.5 ml を注入した。

2. 摘出心房に対する作用

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 ビックアップ (日本光電: SB-1 T) を介して記録した。

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, 十分安静となった後, 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, その際の薬液量は 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 0~10 分間測定した。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。

ウサギ皮膚血管透過性は, SOUDI の方法にしたがい, 前日エパクリームで除毛しておいた健常ウサギ腹部に, 薬液 0.1 ml を皮内に注射し, 直ちに予め 37°C に温めた 1% Trypan blue A (Locke 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出し、腸内容を Tyrode 液で洗滌後、氷室に保存したものの小片を MAGNUS 法により、混合ガス (95% O_2 +5% CO_2) 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ニックトランスジューサー (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、上記と同様の手技により、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-Locke 液で十分洗った後、余分の筋肉を出来るだけ除き、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% O_2 +5% CO_2) を飽和した 37°C の Ringer-Locke 液中に懸垂し、その筋緊張をアイソトニックトランスジューサー (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 の健常 Wistar 系雌性ラットおよび体重 210~240 g の自家妊娠 Wistar 系ラットを放血致死させた後、子宮を摘出し、Ringer-Locke 液中に入れ氷室に保存し、その小片を MAGNUS 法により、混合ガス (95% O_2 +5% CO_2) を飽和した 30°C の Ringer-Locke 液中に懸垂し、その自動運動をアイソトニックトランスジューサー (日本光電: TD-111 S) を介して記録した。

III 骨格筋に及ぼす影響

KOUZMANOFF らの方法に準拠した。0.95 cm の厚さで、39.4 cm の高さの木の棒を垂直に立て、マウスを上からおろさせ、つづいて、45 cm 四方の金網を45°に傾け、その上にマウスをおいて、その態度から score を測定し、筋協調運動障害、筋麻痺の指標とした。

IV 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で固定し、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より麻酔作用を検討し、同時に結膜の充血および浮腫の有無を観察した。

V 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 の健常雄性 Wistar 系ラットを採尿ケージ内に、予め3~4日間飼育し、尿量がほぼ一定した後、Mezlocillin の25, 50および100 mg/kg を1日1回7日間背部皮下に投与した。体重の測定および蓄尿の採取は、毎日一定の時刻に行い、同時に毎日の新鮮尿について、ラブスティックス (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、Na および K の濃度を測定した。

実験成績

I 循環器に及ぼす影響

1. ウサギ呼吸および血圧に対する作用

a. 単独作用

Pentobarbital sodium 30 mg/kg (i. v.) で麻酔したウサギ大腿静脈から、Mezlocillin の1~100 mg/kg を適用した際の総頸動脈血圧の消長は、Fig. 1 にしめすように、ほとんど変化はみられなかった。さらに、同時に記録した呼吸に対しても、ほとんど影響はみられなかった。

b. Ach および Ad 感受性に及ぼす影響

Ach 1 μ g/kg および Ad 2 μ g/kg 適用時の Pentobarbital sodium 麻酔ウサギの血圧の消長は、Fig. 2, 3 にしめすように、Ach では 32 mmHg 下降し、Ad では

Fig. 1 Effect of Mezlocillin on respiration, blood pressure and ECG in the rabbit

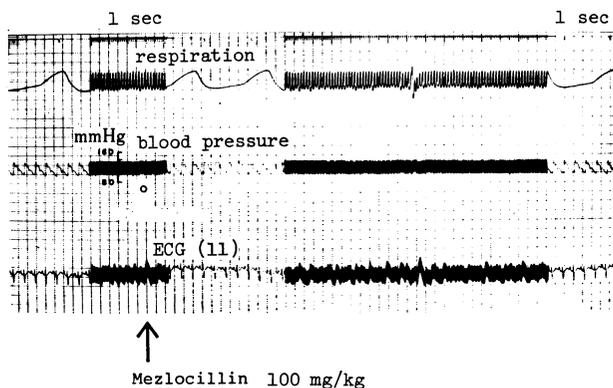


Fig. 2 Effect of Mezlocillin on blood pressure and respiration of the rabbit
(Sensitivity to acetylcholine)

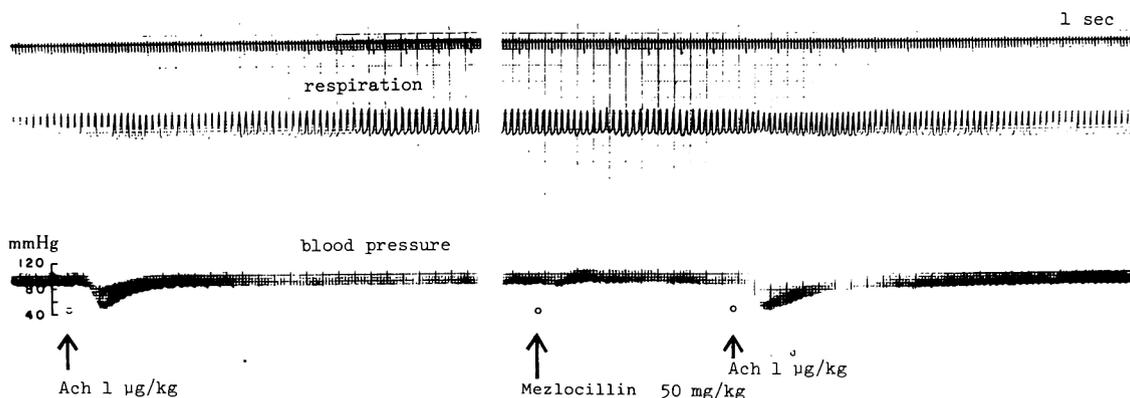


Fig. 3 Effect of Mezlocillin on blood pressure and respiration of the rabbit
(Sensitivity to adrenaline)

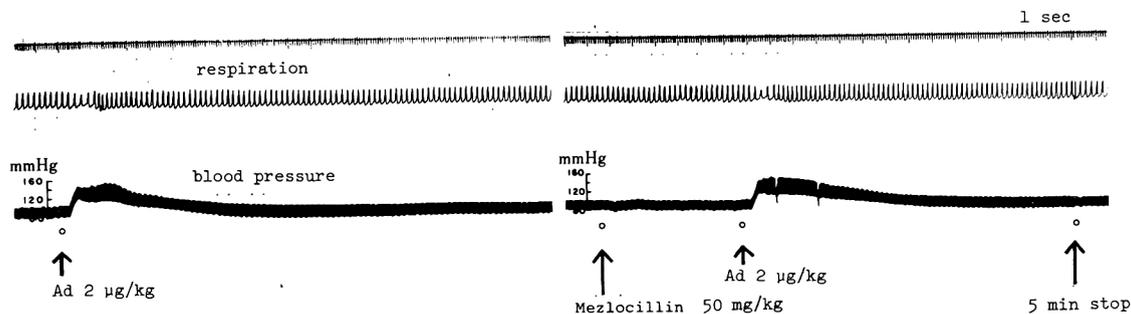


Table 1 Effect of Mezlocillin on heart rate of the rabbit

Dose (mg/kg)	Before	After							
		0	15 sec.	30 sec.	45 sec.	1 min.	2 min.	3 min.	5 min.
50	272	265	277	276	276	281	280	280	271
100	263	262	263	268	270	272	274	274	275
200	276	270	279	281	284	284	283	281	283
400	264	255	267	282	287	282	282	285	282

42 mmHg 上昇したが、Mezlocillin の 50 mg/kg 前処置により、Ach および Ad 感受性にまったく影響を与えなかった。

2. ウサギ心電図に対する作用

Mezlocillin の 50~400mg/kg 適用時の無麻酔ウサギ心電図 (第II誘導) は各棘波および波形、PQ 間隔、QRS 間隔にほとんど変化はみられず、心拍数に対しても、Table 1 にしめすように、ほとんど影響を与えなかった。

3. 摘出モルモット心房に対する作用

Mezlocillin の 10^{-7} ~ 5×10^{-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. 4 にしめすように、ほとんど変化はみられなかった。

4. 血管に対する作用

a. 摘出ウサギ耳殻血管灌流量

Mezlocillin の 10^{-6} ~ 2×10^{-1} 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. 5 に

Fig. 4 Effect of Mezlocillin on the isolated atrium of the guinea pig

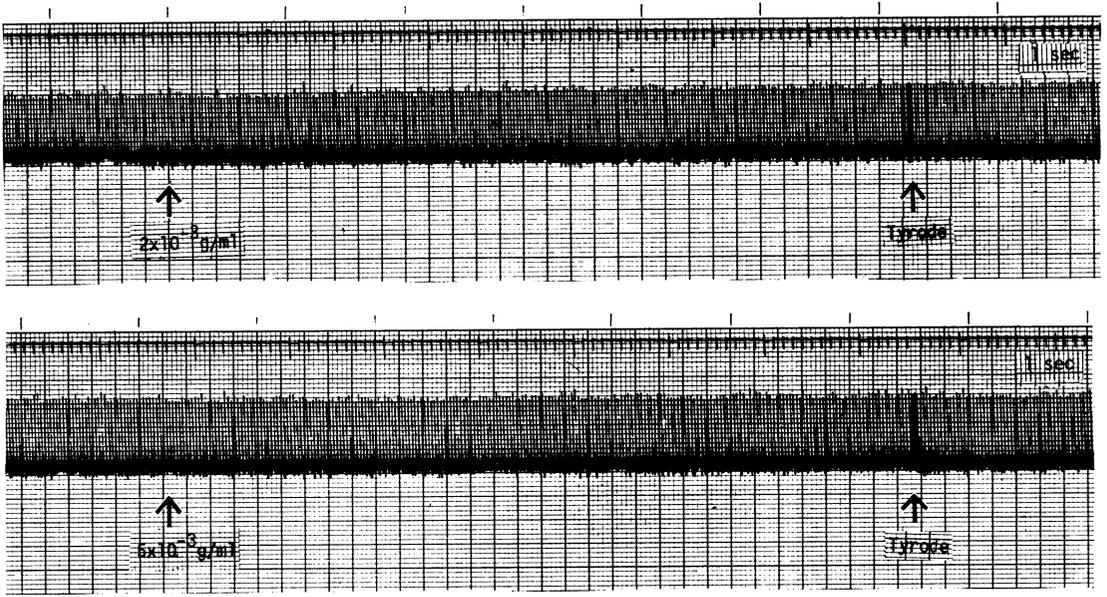


Fig. 5 Effect of Mezlocillin on the rabbit ear vessels

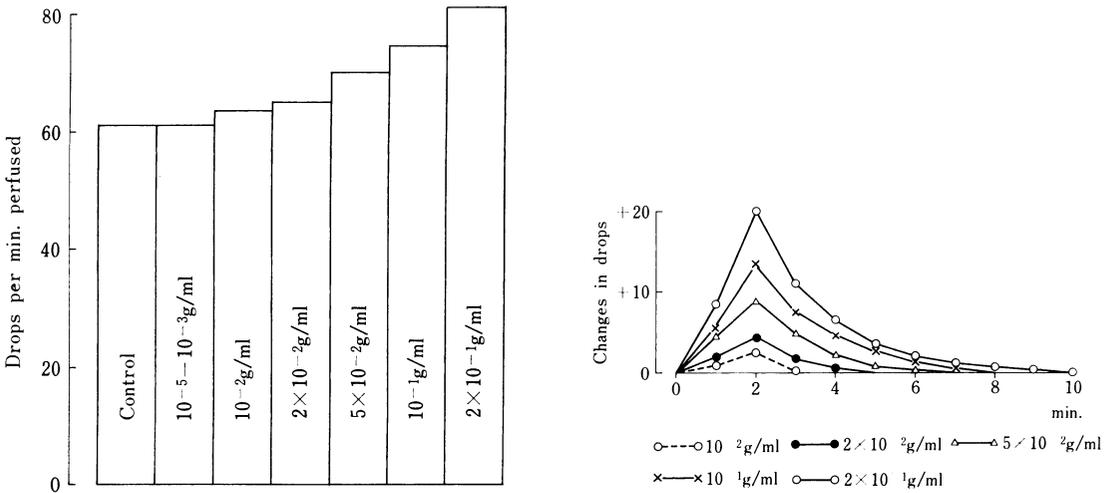
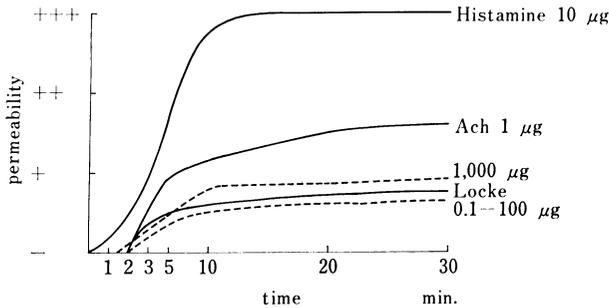


Fig. 6 Effect of Mezlocillin on permeability of the rabbit skin vessels



しめすように、適用前61滴/分に対し、 $10^{-5} \sim 2 \times 10^{-2}$ g/ml 適用例では61~65滴/分であり、ほとんど変化はないが、 5×10^{-2} g/ml 適用例では70滴/分、 10^{-1} g/ml 適用例では75滴/分、 2×10^{-1} g/ml 適用例では81滴/分と適用量にほぼ比例して滴数が増加し、血管拡張作用のあることをみとめた。その際の経時的变化は2分で peak であり、6~10分後に回復した。

b. ウサギ皮膚血管透過性

Mezlocillin の $0.1 \sim 1,000 \mu\text{g}$ Locke 液適用時の色素透過性を、対照として Locke 液、さらに、Hist $10 \mu\text{g}$ および Ach $1 \mu\text{g}$ のそれと比較した。Fig. 6 にしめすように $0.1 \sim 100 \mu\text{g}$ 適用例では、Locke 液と同一程度であるが、 $1,000 \mu\text{g}$ 適用例では僅かに亢進する傾向をしめた。

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

Mezlocillin の $10^{-7} \sim 2 \times 10^{-3}$ 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. 7 にしめすように、ほとんど変化はみられなかった。

b. 摘出モルモット腸管

Mezlocillin の $10^{-7} \sim 5 \times 10^{-3}$ g/ml Tyrode 液適用時の摘出モルモット腸管の筋緊張は、Fig. 8 にしめすように、ほとんど変化はみられなかった。

2. 摘出モルモット気管筋に及ぼす影響

Mezlocillin の $10^{-7} \sim 10^{-3}$ g/ml Ringer-Locke 液適用時の、摘出モルモット気管筋緊張は、Fig. 9 にしめ

Fig. 7 Effect of Mezlocillin on the isolated intestine of the rabbit

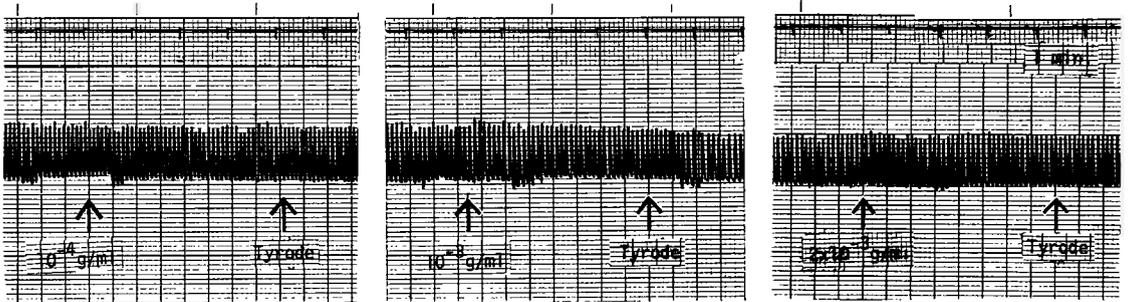


Fig. 8 Effect of Mezlocillin on the isolated intestine of the guinea pig

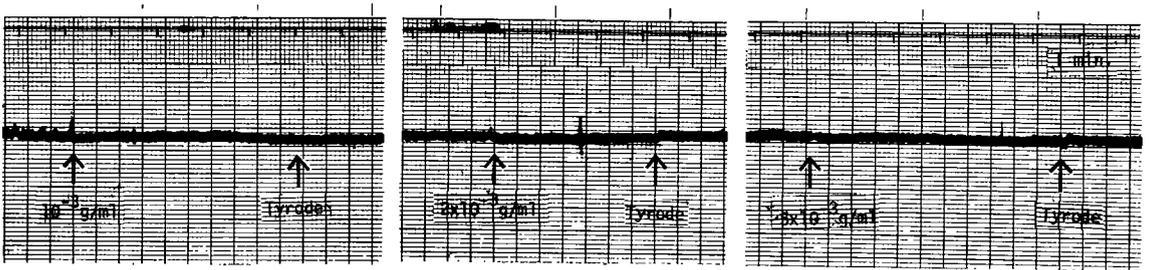


Fig. 9 Effect of Mezlocillin on the isolated trachea of the guinea pig

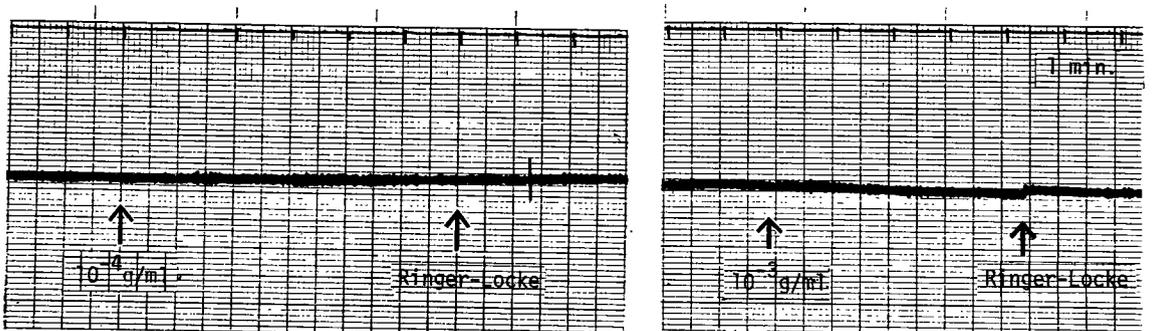


Fig. 10 Effect of Mezlocillin on the isolated non pregnant uterus of the rat

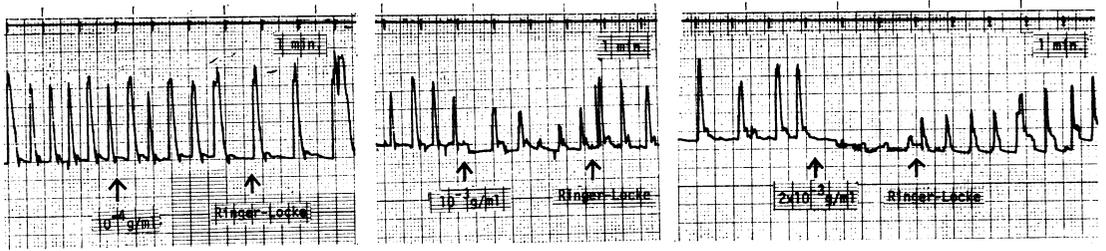
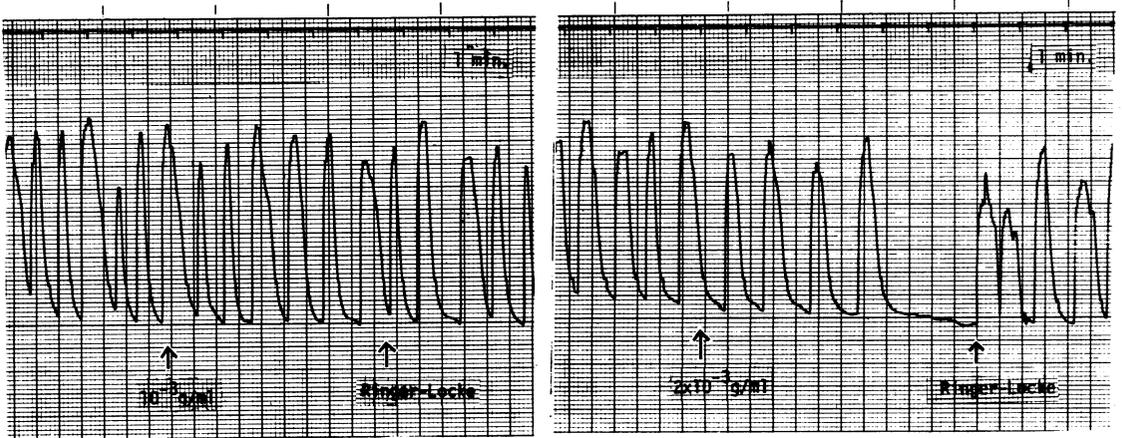


Fig. 11 Effect of Mezlocillin on the isolated pregnant uterus of the rat



すように、 10^{-4} g/ml 以下の濃度適用例では影響はみられないが、 10^{-3} g/ml 濃度適用例では、わずかに筋緊張の低下がみられた。このような作用は Ringer-Locke 液で洗滌すると、速やかに回復した。

3. 摘出ラット子宮に及ぼす影響

Mezlocillin の 10^{-7} ~ 2×10^{-3} g/ml Ringer-Locke 液適用時の、摘出ラット子宮（非妊および妊娠）の自動運動（振幅および筋緊張）は、Fig. 10 にしめすように、非妊子宮では 10^{-4} g/ml 以下の濃度適用例では影響されないが、 10^{-3} g/ml 以上の濃度適用例では自動運動は抑制され、筋緊張も軽度抑制された。

妊娠子宮の場合には、Fig. 11 にしめすように、 10^{-3} g/ml 以下の濃度適用例では影響されないが、 2×10^{-3} g/ml 適用例では自動運動の抑制がみられた。このような作用は Ringer-Locke 液で洗滌すると速やかに回復した。

III 骨格筋に及ぼす影響

Mezlocillin の 2~10 g/kg をマウスに皮下注射し、KAUZMANOFF の方法で筋協調運動障害および筋麻痺を検討したが、Table 2 にしめすように、まったく筋麻

Table 2 Effect of Mezlocillin on paralytic action in mice

		Paralysis*
Saline		no
Mezlocillin	2 g/kg	no
	5 g/kg	no
	10 g/kg	no
d-Tubocurarine 0.5 mg/kg		yes

* Score 3 according to the method of KAUZMANOFF

痺などはみとめられなかった。

IV ウサギ角膜および結膜に対する作用

Mezlocillin の 10^{-3} ~ 2×10^{-1} g/ml 生理食塩液を 1 分間角膜および結膜に作用させた際、角膜反射を指標としても局所麻酔作用は Table 3 にしめすように、全くみられず、また、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。

Table 3 Effect of Mezlocillin on cornea reflex in the rabbit

		Local anesthetic action
Saline		no
Mezlocillin	10 ⁻³ g/ml	no
	10 ⁻² g/ml	no
	10 ⁻¹ g/ml	no
	2×10 ⁻¹ g/ml	no
Procaine	5×10 ⁻² g/ml	yes (lasting 15 min.)

V ラット体重, 尿量, 尿中電解質排泄量および尿所見に及ぼす影響

体重 130~140 g の健常雌性 Wistar 系ラットを 1 群 5 匹とし, 対照群および Mezlocillin の 25~100 mg/kg を 1 日 1 回 7 日間にわたり背部皮下に適用したのについて, 1 回適用時および 7 日間連続適用時の体重の変化, 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 回適用時では, 体重は Mezlocillin 適用群で 4.7~5.5 g 増加し, 対照群の 7.0 g の増加と同程度であった。Table 4 にしめすように, 尿量 5.20~8.38 ml/day, 尿中 Na 排泄量は 0.357~0.644 mEq/day および尿中 K 排泄量は 1.482~2.315 mEq/day であり, 対照群および適

用前に比べ, Na 排泄量が減少の傾向をしめしたほかは, 著明な差はみられなかった。

一方, 7 日間適用時では, 体重の消長は対照群で 44.3 g 増加したのに対し, Mezlocillin 適用群では 34.0~42.5 g 増加し, 対照群と同程度の増加であった。つぎに, 7 日間での最大増減幅は, 尿量は -0.55~5.40 ml/day, 尿中 Na 排泄量は -0.591~0.280 mEq/day, 尿中 K 排泄量は -0.819~0.298 mEq/day であり, 対照群に比べ, 尿中 Na 排泄量が減少の傾向をしめしたほかは, 著明な差はみられなかった。これらの傾向は薬物の投与中止後は, すみやかに適用前値に回復した。一方, 尿所見では pH: 6.1~7.2, 蛋白: 25~50 mg/dl, ケトン体, 糖, 潜血およびウロビリノーゲンは陰性であり, 対照群および Mezlocillin 適用群に差はみられなかった。

総括ならびにむすび

新合成 penicillin である Mezlocillin の一般薬理作用を検討し上述の成績を得た。

Mezlocillin の作用とその最小作用量 (MED) は, Table 5 にしめすように, 摘出ウサギ耳殻血管を拡張 (5×10⁻² g/ml), ウサギ皮膚血管透過性をわずかに亢進 (1,000 μg), 摘出モルモット気管を抑制 (10⁻³ g/ml), ならびに摘出ラット非妊および妊娠子宮を抑制 (10⁻³ および 2×10⁻³ g/ml) した以外は, ウサギ血圧, および呼吸 (100 mg/kg), ウサギ心電図 (400 mg/kg), 摘出モル

Table 4 Urinary excretion of electrolytes and urinary findings in the rat applied Mezlocillin subcutaneously once a day for 7 days

	Dose (mg/kg)	Before	1 Time	Maximum level*		After (5 day)
				Decrease	Increase	
Volume (ml/day)	0	9.22 ± 1.106	7.07	2.79 (4)	—	9.73
	25	7.00 ± 0.858	5.20	1.80 (1)	0.18 (7)	13.18
	50	6.93 ± 0.719	5.20	1.80 (1)	—	19.85
	100	8.25 ± 0.572	8.38	0.55 (3)	5.40 (7)	17.28
Sodium (mEq/day)	0	1.080 ± 0.2152	0.894	0.371 (4)	—	0.982
	25	0.592 ± 0.1452	0.398	0.280 (2)	—	0.825
	50	0.715 ± 0.0991	0.357	0.392 (2)	—	1.223
	100	0.901 ± 0.0635	0.644	0.591 (2)	—	0.967
Potassium (mEq/day)	0	2.683 ± 0.4729	2.230	0.751 (5)	—	2.487
	25	2.034 ± 0.1619	1.721	0.819 (2)	—	2.190
	50	2.091 ± 0.1748	1.482	0.788 (2)	—	3.051
	100	2.362 ± 0.1716	2.315	0.401 (2)	0.298 (7)	2.561

Urinary findings: pH 6.1~7.2 glucose 0
 protein 25~50 mg/100 ml urobilinogen 0.1 u/100 ml
 ketone body 0~5 mg/100 ml occult blood 0

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

Table 5 General pharmacological properties of Mezlocillin and Carbenicillin

		Mezlocillin		Carbenicillin	
		Action	MED	Action	MED
Blood pressure	(Rabbit)	no effect	100 mg/kg	no effect	100 mg/kg
Respiration	(Rabbit)	no effect	100 mg/kg	no effect	100 mg/kg
Heart ECG	(Rabbit)	no effect	400 mg/kg	bradycardia	50 mg/kg
isolated	(Guinea pig)	no effect	5×10^{-3} g/ml	inhibited	2×10^{-3} g/ml
Vessel perfusion	(Rabbit)	dilated	5×10^{-2} g/ml	dilated	10^{-1} g/ml
permeability	(Rabbit)	stimulated (slightly)	1,000 μ g		
Intestine isolated	(Rabbit)	no effect	2×10^{-3} g/ml	no effect	10^{-3} g/ml
isolated	(Guinea pig)	no effect	5×10^{-3} g/ml	no effect	2×10^{-3} g/ml
Trachea isolated	(Guinea pig)	inhibited	10^{-3} g/ml	no effect	2×10^{-3} g/ml
Uterus isolated	(Rat)	inhibited	10^{-3} g/ml	no effect	2×10^{-3} g/ml
isolated	(Pregnant rat)	inhibited	2×10^{-3} g/ml	no effect	2×10^{-3} g/ml
Neuromuscular junction	(Mouse)	no effect	10 g/kg		
Local anesthetic action	(Rabbit)	no effect	2×10^{-1} g/ml		

モット心房 (5×10^{-3} g/ml), 摘出ウサギおよびモルモット腸管 (2×10^{-3} および 5×10^{-3} g/ml), 骨格筋 (10 g/kg) およびウサギ角膜 (2×10^{-1} g/ml) に対し, 影響を与えなかった。

以上の Mezlocillin の作用とその MED を CBPC⁶⁾ のそれらと比較すると, 心臓および血管では作用がやや弱く, 気管および子宮に対しては作用がやや強かったが, 概して同一傾向, 同一程度であった。

つぎに, Mezlocillin の MIC は大腸菌, 変形菌および緑膿菌の標準株に対し, $0.2 \sim 6.25 \mu$ g/ml と報告⁷⁾され, さらに, ヒトに Mezlocillin の 2 g 静注した場合, 15分後の血中濃度が 100μ g/ml と報告⁸⁾されているが, これらと Mezlocillin の一般薬理作用の MED を比較すると, いずれも MED がはるかに高濃度であり, Mezlocillin は臨床応用に際して, 安全性が高いものと考えられる。

Mezlocillin の $25 \sim 100$ mg/kg を健常 Wistar 系ラットに 1~7 日間 1 日 1 回投与した際の体重, 尿量, 尿中 Na および K 排泄量ならびに尿所見は, 概して対照群および適用前値との間にみとむべき差はみられなかった。

文 献

- 1) BODEY G. P. & T. PAN: Mezlocillin; *In vitro* studies of a new broad spectrum penicillin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 11: 74~79, 1977
- 2) KRASEMANN C.: *In vitro* activity of Mezlocillin and Azlocillin against gramnegative rods and grampositive cocci: 16th Interscience Conference on Antimicrob. Agents & Chemother. 346, 1976
- 3) WERNER H. & C. KRASEMANN: Susceptibility of *Bacteroidaceae* to Mezlocillin, Azlocillin and carbenicillin: 16th Interscience Conference on Antimicrob. Agents & Chemother. 347, 1976
- 4) LODE H.; U. NIESTRATH, P. KOEPPE & H. LANGMAACK: Clinical pharmacology of two new semi-synthetic penicillins: Mezlocillin and Azlocillin: 16th Interscience Conference on Antimicrob. Agents & Chemother. 348, 1976
- 5) BAY f 1353 の概要: バイエル薬品(株) 1977 (personal communication)
- 6) 大西黎子, 荒谷春恵, 中川 晃: Carbenicillin に関する薬理学的研究。 *Chemotherapy* 17: 1111~1116, 1969
- 7) Mezlocillin 研究会記録 1976: (personal communication)

PHARMACOLOGICAL STUDIES ON MEZLOCILLIN,
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 Mezlocillin, a new type of semisynthetic penicillin effective against severe infections by gram-negative bacilli, were investigated.

Pharmacological actions and minimal effective doses (MED) were as follows: dilation of isolated rabbit ear vessels (5×10^{-2} g/ml), slight stimulation of permeability of rabbit abdominal skin vessels (1,000 μ g), inhibition of isolated guinea pig trachea (10^{-3} g/ml) and inhibition of isolated rat non-pregnant and pregnant uteri (10^{-3} and 2×10^{-3} g/ml).

No effect was observed on rabbit blood pressure and respiration (100 mg/kg), on rabbit ECG (400 mg/kg), on isolated guinea pig atrium (5×10^{-3} g/ml), or isolated rabbit and guinea pig intestine (2×10^{-3} and 5×10^{-3} g/ml). Muscular paralysis and local anesthetic action were not observed in doses of 10 g/kg and 2×10^{-1} g/ml, respectively.

MED of Mezlocillin were much larger than minimal inhibitory concentrations and maximal blood levels in clinical uses, and were similar to those of Carbenicillin. The increase in body weight, volume of urine, urinary excretion of sodium and potassium, and urinary findings in the rat applied Mezlocillin in doses from 25 to 100 mg/kg subcutaneously once a day for 7 days were similar to normal values and those of the control group.