

Netilmicin に関する研究

齋藤 玲・加藤康道・石川清文・上村裕樹

小田柿栄之輔・篠原正英

北海道大学第二内科

富沢磨須美

札幌北辰病院

中山 一朗

札幌鉄道病院

木下与四男

札幌通信病院

佐藤 清

北海道大学医学部附属病院中央検査部

新半合成アミノ配糖体系抗生物質 Netilmicin について、抗菌力、体内動態、臨床効果などを検討した。臨床分離の *P. aeruginosa* 532株に対する抗菌力は、MIC が 6.3 $\mu\text{g/ml}$ にピークがあって、約80%の株は 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。健康男子6名に、75 mg および 100 mg 筋注時の血中濃度は30分にピークがあってそれぞれ平均 5.6 $\mu\text{g/ml}$ および 8.2 $\mu\text{g/ml}$ であった。尿中排泄率は6時間までで、それぞれ平均71.2%および73.5%であった。T_{1/2}は1.5時間および1.7時間、Vdは10.5 l および 10.2 l であった。C_{max}, AUC で両群に有意差が認められ、dose response を示す成績であった。本検査で忍容試験を行なったが異常はなかった。25例の感染症患者に本剤を1日150 mg または 200 mg を投与し、その臨床効果をみた。著効14例、有効9例、やや有効1例、無効1例であった。副作用として注射部位疼痛が2例で、いずれも軽度であり、その他には、特別異常は認めなかった。

はじめに

Netilmicin は、米国シュering社の開発したアミノ配糖体系抗生物質であり、Sisomicin の1位のアミノ基をエチル化して得られる半合成物質である¹⁾。本剤は、抗菌作用における耐性パターンの特異性²⁾と腎毒性、聴器毒性が少ない点などの特長をもっている^{3,4)}。

本剤の抗菌力、体内動態、内科的感染症に対する臨床効果などについて検討を行なったので報告する。

なお、本研究の Netilmicin については、エッセクス日本(株)より提供されたものである。

方 法

I. 抗菌力

北大病院中央検査部細菌検査室で1978年4月より、1979年3月までに、患者病巣よりの検体から得られた *P. aeruginosa* 532株について日本化学療法学会標準法

に従い、平板希釈法で Netilmicin の MIC を測定した。

接種菌液は 10⁸/ml のものを用いた。なお、対照として Gentamicin についても測定を行なった。

II. 体内動態および忍容試験

1) 対象および観察項目

6名の健康成人男子 volunteer (年齢21~27才、平均22.5才、身長160 cm~177 cm、平均168 cm、体重57 kg~80 kg、平均65 kg) に本剤75 mg および100 mg を1回筋注した後の吸収および排泄をみた。Cross over で行ない、両検査の間に2週間の wash out の期間をおいた。採血は前、 $\frac{1}{4}$, $\frac{1}{2}$, 1, 2, 4, 6時間で行ない、採尿は0-2, 2-4, 4-6時間に行なった。なお、前、1, 6時間において、血液検査(赤血球数、Hb, Ht, 血小板数、白血球数、白血球分画)と血液生化学

比較した。Netilmicin は 6.3 $\mu\text{g/ml}$ にピークがあった、231株 (43.4%) がしめ、約80%が 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以下にあった。しかし、 $>100 \mu\text{g/ml}$ のものが65株 (12.2%) 認められた。Gentamicin は 3.2 $\mu\text{g/ml}$ にピークがあって、217株 (40.8%) をしめ、Netilmicin に比べ、1段階ほどよい成績であった。MIC の累積曲線を Fig.1 に、両者の相関図を Fig.2 に示した。大部分の株がほぼ相関を示していた。

II. 体内動態および忍容試験

Netilmicin 75 mg, 100 mg 1回筋注後の血中濃度の測定結果を Table 2, 3, Fig.3 に示した。75 mg で、6名平均値では、15分 4.1 $\mu\text{g/ml}$ を示し、30分でピークの 5.6 $\mu\text{g/ml}$ となり、以後漸減し、6時間で 0.58 $\mu\text{g/ml}$ であった。100 mg では、それぞれ 5.4 $\mu\text{g/ml}$, 8.2 $\mu\text{g/ml}$, 0.94 $\mu\text{g/ml}$ であった。なお、1時間にピークがあったものが1例あった。

尿中排泄の結果は、Table 4, 5 に示した。75 mg で、尿中濃度は 0~2時間で 250.3 $\mu\text{g/ml}$, 2~4時間で 56.7 $\mu\text{g/ml}$, 4~6時間で 42.3 $\mu\text{g/ml}$ であり、尿中

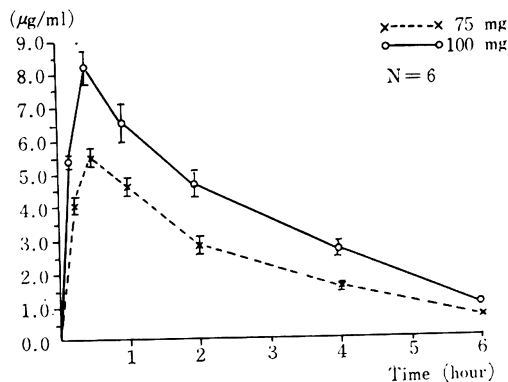
Table 2 Blood levels of Netilmicin
(75 mg, IM)

| Dose | Volunteer | Time after administration (h) | | | | | |
|-------|-----------|-------------------------------|-----|-----|-----|------|------|
| | | 0.25 | 0.5 | 1.0 | 2.0 | 4.0 | 6.0 |
| 75 mg | A | 4.2 | 6.3 | 5.0 | 2.5 | 1.5 | 0.53 |
| | B | 3.8 | 5.0 | 4.2 | 3.1 | 1.8 | 0.71 |
| | C | 3.8 | 5.4 | 3.8 | 2.5 | 1.45 | 0.48 |
| | D | 4.2 | 6.3 | 5.0 | 2.1 | 1.4 | 0.5 |
| | E | 3.4 | 4.7 | 5.4 | 2.8 | 1.0 | 0.48 |
| | F | 5.0 | 5.6 | 4.2 | 3.8 | 1.8 | 0.78 |
| | x | 4.1 | 5.6 | 4.6 | 2.8 | 1.5 | 0.58 |
| S.E | 0.2 | 0.3 | 0.3 | 0.2 | 0.1 | 0.05 | |

Table 3 Blood levels of Netilmicin
(100 mg, IM)

| Dose | Volunteer | Time after administration (h) | | | | | |
|--------|-----------|-------------------------------|-----|-----|-----|------|------|
| | | 0.2 | 0.5 | 1.0 | 2.0 | 4.0 | 6.0 |
| 100 mg | A | 5.0 | 7.1 | 7.8 | 4.5 | 2.1 | 0.72 |
| | B | 5.2 | 8.5 | 5.4 | 4.1 | 2.6 | 0.98 |
| | C | 5.0 | 6.8 | 5.0 | 3.8 | 2.4 | 0.8 |
| | D | 5.6 | 9.8 | 8.7 | 5.8 | 2.9 | 1.2 |
| | E | 5.8 | 9.2 | 6.3 | 3.8 | 2.4 | 0.72 |
| | F | 5.9 | 7.8 | 6.0 | 5.8 | 3.4 | 1.2 |
| | x | 5.4 | 8.2 | 6.5 | 4.6 | 2.6 | 0.94 |
| S.E | 0.2 | 0.5 | 0.6 | 0.4 | 0.2 | 0.09 | |

Fig. 3 Blood levels of Netilmicin



排泄率は、それぞれ44.2%, 20.5%, 6.5%であった。100 mg で、尿中濃度は 0~2時間で 353.3 $\mu\text{g/ml}$, 2~4時間で 164.2 $\mu\text{g/ml}$, 4~6時間で 78.3 $\mu\text{g/ml}$ であり、尿中排泄率は、それぞれ42.2%, 20.9%, 10.4%であった。6時間までの尿中排泄率は 75 mg で 71.2%, 100 mg で73.5%であった。

薬動学的解析結果は Table 6, 7 に示した。T_{1/2}は 75 mg で 1.0~2.2 hr. 平均 1.5 hr. 100 mg で 1.3~2.6 hr. 平均 1.7 hr. であったが、個人差がやや認められた。V_d, T_{max}は両群近似の値であった。C_{max}, AUCは両群に有意差 (t検定, $p < 0.05$) が認められ、各時点における血中濃度についても、両群に有意差があり、dose responseを示した。Netilmicinの忍容試験の検討は、臨床検査値の推移を Table 8 に示したが、本剤投与に起因すると思われるような異常は認められなかった。また6名のいずれにも自覚症状の異常は認められなかった。

III. 臨床成績

個々の症例についての概要を Table 9 に示した。症例26は、非感染性の疾患とわかり、臨床効果の判定から除外した。また、診断別および投与量別の臨床効果を Table 10 に示した。急性肺炎、慢性気管支炎、急性膀胱炎、急性腎盂腎炎では全例有効であった。尿路感染症例21例中、著効14例、有効6例、無効1例で有効率95.2%であった。150 mg 投与群12例中著効4例、有効7例、無効1例、200 mg 投与群13例中著効10例、有効2例、やや有効1例であり、200 mg 群に著効例が多かった。全症例25例中著効、有効は23例であり、有効率は92.0%であった。

細菌学的効果は、Table 11 に示した。急性肺炎の1例は、*S. aureus* が検出され、消失した。急性気管支炎の1例は、*P. mirabilis* が検出されたが、菌不変であった。尿路感染症で、*E. coli* が検出された症例は、13例で最も多く、全例消失した。その他、*K. pneumoniae*

Table 4 Urinary excretions of Netilmicin (75 mg, IM)

| Dose | Volunteer | Time(hr.) | 0-2 | 2-4 | 4-6 | Total | |
|-------|-----------|--|-------------------------|------------------------|----------------------|--------|------|
| | | | | | | mg | % |
| 75 mg | A | Concentration ($\mu\text{g/ml}$) Urine volume (ml) Recovery (mg) | 112 315 35.28 | 21 660 13.86 | 27 170 4.59 | 53.73 | 71.6 |
| | B | Concentration ($\mu\text{g/ml}$) Urine volume (ml) Recovery (mg) | 310 100 31.0 | 32 570 18.24 | 16 215 3.44 | 52.68 | 70.2 |
| | C | Concentration ($\mu\text{g/ml}$) Urine volume (ml) Recovery (mg) | 340 80 27.2 | 92 215 19.78 | 65 55 3.575 | 50.555 | 67.4 |
| | D | Concentration ($\mu\text{g/ml}$) Urine volume (ml) Recovery (mg) | 210 185 38.85 | 60 215 12.9 | 54 125 6.875 | 58.5 | 78.0 |
| | E | Concentration ($\mu\text{g/ml}$) Urine volume (ml) Recovery (mg) | 280 130 36.4 | 64 175 11.025 | 49 95 4.655 | 52.08 | 69.4 |
| | F | Concentration ($\mu\text{g/ml}$) Urine volume (ml) Recovery (mg) | 250 120 30.0 | 72 230 16.56 | 43 145 0.235 | 52.795 | 70.4 |
| | Mean | Concentration ($\mu\text{g/ml}$) Recovery (mg) (Recovery rate %) | 250.3 33.1 (44.2) | 56.7 15.4 (20.5) | 42.3 4.9 (6.5) | 53.4 | 71.2 |

Table 5 Urinary excretions of Netilmicin (100 mg, IM)

| Dose | Volunteer | Time(hr.) | 0-2 | 2-4 | 4-6 | Total | |
|--------|-----------|--|-------------------------|-------------------------|------------------------|--------|------|
| | | | | | | mg | % |
| 100 mg | A | Concentration ($\mu\text{g/ml}$) Urine volume (ml) Recovery (mg) | 185 210 38.85 | 120 195 23.4 | 100 125 12.5 | 74.75 | 74.8 |
| | B | Concentration ($\mu\text{g/ml}$) Urine volume (ml) Recovery (mg) | 215 240 51.6 | 120 175 21.0 | 62 125 7.75 | 80.35 | 80.4 |
| | C | Concentration ($\mu\text{g/ml}$) Urine volume (ml) Recovery (mg) | 370 115 42.55 | 130 150 19.5 | 62 150 9.3 | 71.35 | 71.4 |
| | D | Concentration ($\mu\text{g/ml}$) Urine volume (ml) Recovery (mg) | 350 130 45.5 | 120 155 18.6 | 56 185 10.36 | 74.46 | 74.5 |
| | E | Concentration ($\mu\text{g/ml}$) Urine volume (ml) Recovery (mg) | 620 60 37.2 | 340 60 20.4 | 110 100 11.0 | 68.6 | 68.6 |
| | F | Concentration ($\mu\text{g/ml}$) Urine volume (ml) Recovery (mg) | 380 100 38.0 | 115 145 22.475 | 80 140 11.2 | 71.675 | 71.7 |
| | Mean | Concentration ($\mu\text{g/ml}$) Recovery (mg) (Recovery rate %) | 353.3 42.2 (42.2) | 164.2 20.9 (20.9) | 78.3 10.4 (10.4) | 73.5 | 73.5 |

Table 6 Pharmacokinetic parameters of Netilmicin (75 mg, IM)

| Dose | Volunteer | Ka (h) | Kel (h) | T 1/2 (h) | V (l) | Cmax (μg/ml) | Tmax (h) | AUC (μgh/ml) | Plasma Cl. (ml/min) | Renal Cl. (ml/min) |
|-------|-------------------|------------|--------------|------------|-------------|--------------|--------------|--------------|---------------------|--------------------|
| 75 mg | A | 3.8 | 0.57 | 1.2 | 9.3 | 5.8 | 0.59 | 14.1 | 88.4 | 63.5 |
| | B | 4.9 | 0.34 | 2.0 | 12.8 | 4.8 | 0.59 | 17.2 | 72.5 | 51.0 |
| | C | 4.6 | 0.47 | 1.5 | 11.9 | 4.9 | 0.55 | 13.4 | 93.2 | 62.9 |
| | D | 3.6 | 0.66 | 1.1 | 8.7 | 5.9 | 0.58 | 13.1 | 95.7 | 74.4 |
| | E | 2.1 | 0.70 | 1.0 | 8.2 | 5.3 | 0.78 | 13.1 | 95.7 | 66.3 |
| | F | 7.9 | 0.32 | 2.2 | 12.2 | 5.4 | 0.42 | 19.2 | 65.1 | 45.8 |
| | \bar{x} S. E | 4.5 0.8 | 0.51 0.07 | 1.5 0.2 | 10.5 0.8 | 5.4 0.2 | 0.59 0.05 | 15.0 1.0 | 85.1 5.4 | 60.7 4.3 |

Table 7 Pharmacokinetic parameters of Netilmicin (100 mg, IM)

| Dose | Volunteer | Ka (h) | Kel (h) | T 1/2 (h) | V (l) | Cmax (μg/ml) | Tmax (h) | AUC (μgh/ml) | Plasma Cl. (ml/min) | Renal Cl. (ml/min) |
|--------|-------------------|------------|--------------|------------|-------------|--------------|--------------|--------------|---------------------|--------------------|
| 100 mg | A | 2.5 | 0.53 | 1.3 | 8.6 | 7.7 | 0.79 | 21.9 | 76.0 | 56.9 |
| | B | 4.0 | 0.43 | 1.6 | 10.6 | 7.2 | 0.62 | 21.9 | 76.0 | 61.1 |
| | C | 5.0 | 0.36 | 1.9 | 13.1 | 6.2 | 0.57 | 21.2 | 78.6 | 56.1 |
| | D | 3.3 | 0.42 | 1.7 | 8.1 | 9.1 | 0.72 | 29.4 | 56.7 | 42.2 |
| | E | 3.8 | 0.55 | 1.3 | 9.0 | 8.0 | 0.59 | 20.2 | 82.5 | 56.6 |
| | F | 5.3 | 0.27 | 2.6 | 11.6 | 7.3 | 0.59 | 31.9 | 52.2 | 37.4 |
| | \bar{x} S. E | 4.0 0.4 | 0.43 0.04 | 1.7 0.2 | 10.2 0.8 | 7.6 0.4 | 0.65 0.04 | 24.4 2.0 | 70.3 5.1 | 51.7 3.9 |

3例, *S. marcescens* 1例, *C. freundii* 2例, *S. aureus* 2例, *S. faecalis* 1例, *E. agglomerans* 1例が, 検出されたが, *S. marcescens* 1例が菌不変であった以外は, 全例消失した。これらの株中, 11株で Netilmicin のディスク感受性を行なったが, 全例卅であった。

副作用としては, 注射部位の疼痛を訴えた症例が2例に認められたが, その程度は軽度であり, 2例とも継続投与可能であった。

薬剤投与前後に実施したオージオグラムは Table 9 に示す如く, いずれも所見の変化はなく, 正常範囲の動きであった。

考 察

Netilmicin は, 他のアミノ配当体系抗生物質と同様に広域抗菌スペクトルを有し, *E. coli*, *Klebsiella*, *S. aureus* に対しては, Gentamicin より優れるといわれている^{5,6)}。しかし, *P. aeruginosa* および *Serratia* に対しては Gentamicin より, やや弱いという報告がある。我々は, 臨床分離の532株という多数の *P. aeruginosa* について 10⁸/ml 接種での MIC を調べ, Genta-

micinと較した。Gentamicin に比べて, やや劣る成績であったが, 他の報告と同じである。高度耐性株も比較的多く認められた。新抗生物質である Sisomicin については, 我々は既に Gentamicin より, やや優れる成績を報告したが⁷⁾, それよりみて, 本剤は, *P. aeruginosa* に対する抗菌力は, Sisomicin より劣るものである。

Netilmicin の体内動態を, 健康成人男子 Volunteer 6名について, 75 mg および 100 mg 1回筋注で, 検討を行なった。血中濃度のピーク値が, いずれも30分にあつて, 75 mg で 5.6 μg/ml, 100 mg で 8.2 μg/ml であった。この濃度は, 投与量に若干差があるが, Tobramycin⁸⁾ や Sisomicin⁷⁾ の成績と, ほぼ近似の値である。この測定値より算出した T_{1/2} は, 平均で 1.5 hr. および 1.7 hr. であり, 他の報告⁹⁾ と一致する成績であり, 個人差が認められた。このことは, Sisomicin と同様であったが, 腎機能より注射局所からの吸収の差があるのではないかと考えられた。Cmax, AUC で両投与量の間に有意差が認められた。また, 各時点での濃度でも, すべて両投与量間に有意差があつて, dose

Table 8 Laboratory findings of 6 healthy volunteers

| Dose | Items | A | | B | | C | | D | | E | | F | | | | | |
|-------------------|------------|---------------------------|-------|--------|-------|--------|-------|--------|-------|--------|-------|--------|---------|-------|-------|-------|-------|
| | | Before | 6hr | Before | 6hr | Before | 6hr | Before | 6hr | Before | 6hr | Before | 6hr | | | | |
| 75 mg | Hematology | RBC($\times 10^4$) | 461 | 462 | 463 | 463 | 481 | 484 | 447 | 489 | 600 | * 616 | 510 | 498 | 461 | 486 | |
| | | Hb(g/dl) | 14.4 | 14.5 | 14.4 | 15.6 | 16.3 | 15.1 | 16.5 | 16.5 | 15.3 | 14.9 | * 16.3 | 15.6 | 15.3 | 15.1 | 15.5 |
| | | Ht(%) | 43.0 | 43.5 | 43.0 | 48.0 | 48.5 | 45.5 | 49.5 | 49.5 | 44.5 | 45.0 | * 47.5 | 46.0 | 46.0 | 44.0 | 46.0 |
| | | Platelet($\times 10^4$) | 24.0 | 19.4 | 22.2 | 20.2 | 17.4 | 22.6 | 21.6 | 20.0 | 23.6 | 22.0 | * 27.4 | 27.2 | 27.2 | 21.4 | 19.6 |
| | | WBC | 6,400 | 5,200 | 7,400 | 7,700 | 5,500 | 5,700 | 7,400 | 6,200 | 6,500 | 7,100 | * 7,000 | 8,200 | 5,700 | 4,100 | 5,300 |
| | | Ba | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 | 0 | 0 | * 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | Eo | 7 | 4 | 9 | 1 | 1 | 0 | 1 | 3 | 1 | 1 | * 1 | 4 | 2 | 5 | 4 |
| | | St | 5 | 10 | 8 | 8 | 8 | 5 | 9 | 8 | 10 | 8 | * 10 | 5 | 9 | 8 | 5 |
| | | Seg | 53 | 56 | 58 | 47 | 46 | 46 | 51 | 50 | 55 | 60 | * 57 | 51 | 56 | 54 | 43 |
| | | Ly | 29 | 27 | 20 | 38 | 38 | 42 | 34 | 32 | 32 | 26 | * 28 | 32 | 27 | 31 | 46 |
| | | Mono | 5 | 3 | 4 | 6 | 7 | 7 | 3 | 6 | 2 | 4 | * 4 | 8 | 5 | 2 | 2 |
| | | Blood chemistry | GOT | 30 | 32 | 23 | 16 | 22 | 25 | 30 | 29 | 23 | 31 | 28 | 27 | 25 | 25 |
| GPT | 18 | | 23 | 12 | 9 | 22 | 9 | 16 | 22 | 12 | 12 | 22 | 17 | 17 | 17 | 9 | |
| Al-p | 6.3 | | 6.2 | 6.5 | 8.4 | 8.2 | 8.3 | 5.1 | 5.0 | 5.0 | 5.8 | 8.8 | 7.7 | 6.1 | 6.5 | 6.1 | |
| BUN(mg/dl) | 20.2 | | 18.6 | 20.7 | 23.4 | 21.2 | 19.7 | 15.6 | 16.3 | 17.0 | 14.9 | 12.9 | 13.2 | 15.4 | 17.8 | 17.6 | |
| Creatinine(mg/dl) | 0.8 | | 0.8 | 0.8 | 0.8 | 0.8 | 0.8 | 0.7 | 0.6 | 0.7 | 0.8 | 0.9 | 1.4 | 0.8 | 0.8 | 0.8 | |
| Na | 141 | | 141 | 142 | 140 | 141 | 140 | 140 | 140 | 140 | 140 | 139 | 140 | 141 | 138 | 140 | |
| K | 4.8 | | 4.2 | 3.9 | 4.0 | 4.8 | 3.8 | 4.0 | 3.9 | 3.6 | 4.0 | 4.4 | 4.0 | 4.5 | 4.0 | 4.0 | |
| Cl | 99 | | 99 | 102 | 99 | 99 | 99 | 100 | 100 | 99 | 99 | 98 | 100 | 100 | 98 | 99 | |

(Continued)

| Dose | Items | A | | B | | C | | D | | E | | F | | | | | | | | | | | |
|-------------------|------------|---------------------------|-------|-------|--------|-------|-------|--------|-------|-------|--------|-------|-------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|----|
| | | Before | 1hr | 6hr | Before | 1hr | 6hr | Before | 1hr | 6hr | Before | 1hr | 6hr | Before | 1hr | 6hr | | | | | | | |
| 100 mg | Hematology | RBC($\times 10^4$) | 474 | 466 | 464 | 540 | 542 | 526 | 525 | 527 | 526 | 549 | 546 | 529 | 480 | 475 | 453 | 526 | 525 | 517 | | | |
| | | Hb(g/dl) | 14.3 | 14.2 | 13.7 | 16.5 | 16.7 | 16.2 | 14.9 | 15.3 | 15.1 | 16.5 | 16.5 | 16.2 | 16.2 | 15.8 | 15.8 | 14.9 | 16.5 | 16.3 | 16.5 | | |
| | | Ht(%) | 42.5 | 49.5 | 43.0 | 49.0 | 49.5 | 48.5 | 45.0 | 45.0 | 45.0 | 45.0 | 48.0 | 48.0 | 47.0 | 47.0 | 48.0 | 44.0 | 44.0 | 51.0 | 47.5 | 47.5 | |
| | | Platelet($\times 10^4$) | 14.2 | 20.8 | 24.8 | 15.2 | 18.0 | 20.0 | 23.0 | 17.0 | 24.6 | 25.6 | 21.4 | 24.2 | 24.2 | 22.8 | 22.4 | 19.0 | 20.6 | 23.8 | 15.6 | 15.6 | |
| | | WBC | 6,800 | 6,200 | 7,400 | 6,800 | 6,500 | 5,900 | 6,700 | 6,900 | 7,300 | 6,700 | 6,200 | 6,300 | 6,300 | 6,200 | 5,800 | 5,700 | 5,800 | 4,900 | 5,700 | 5,700 | |
| | | Ba | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| | | Eo | 7 | 4 | 4 | 3 | 1 | 5 | 2 | 2 | 2 | 2 | 1 | 2 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | 2 | |
| | | St | 3 | 8 | 9 | 3 | 4 | 6 | 6 | 6 | 10 | 8 | 8 | 9 | 5 | 5 | 8 | 8 | 6 | 6 | 4 | 8 | |
| | | Seg | 49 | 50 | 60 | 45 | 49 | 47 | 48 | 56 | 58 | 47 | 50 | 46 | 46 | 50 | 51 | 48 | 48 | 38 | 42 | 42 | |
| | | Ly | 36 | 32 | 23 | 41 | 40 | 35 | 38 | 35 | 28 | 41 | 36 | 35 | 35 | 38 | 34 | 35 | 39 | 50 | 41 | 41 | |
| | | Mono | 6 | 6 | 6 | 8 | 6 | 5 | 6 | 4 | 2 | 3 | 3 | 3 | 8 | 6 | 5 | 8 | 5 | 7 | 6 | 6 | |
| | | Blood chemistry | GOT | 22 | 26 | 23 | 18 | 28 | 20 | 16 | 22 | 18 | 20 | 22 | 22 | 22 | 16 | 18 | 13 | 16 | 16 | 20 | 20 |
| | | | GPT | 22 | 18 | 17 | 14 | 17 | 9 | 10 | 8 | 8 | 15 | 9 | 21 | 21 | 16 | 17 | 19 | 10 | 8 | 17 | 17 |
| Al-P | 6.9 | | 7.3 | 7.6 | 5.5 | 6.8 | 5.5 | 8.9 | 6.1 | 8.5 | 6.6 | 5.4 | 6.2 | 6.2 | 9.2 | 7.9 | 9.1 | 6.4 | 6.4 | 8.2 | 8.2 | | |
| BUN | 15.7 | | 15.6 | 13.3 | 16.1 | 13.3 | 14.2 | 12.7 | 16.8 | 12.3 | 13.8 | 13.6 | 12.6 | 12.6 | 15.3 | 14.6 | 10.8 | 16.9 | 18.1 | 15.0 | 15.0 | | |
| Creatin ne(mg/dl) | 0.8 | | 0.7 | 0.9 | 0.7 | 0.8 | 0.7 | 0.8 | 0.6 | 0.8 | 0.8 | 0.8 | 0.9 | 0.9 | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.8 | 0.7 | 0.8 | 0.8 | | |
| Na | 143 | | 144 | 143 | 142 | 141 | 143 | 143 | 141 | 143 | 142 | 143 | 141 | 141 | 143 | 142 | 142 | 143 | 143 | 144 | 144 | | |
| K | 4.6 | | 5.5 | 4.1 | 5.2 | 5.0 | 4.2 | 4.7 | 6.1 | 3.9 | 5.1 | 5.4 | 4.4 | 4.4 | 4.6 | 5.0 | 4.0 | 4.9 | 5.6 | 4.5 | 4.5 | | |
| Cl | 100 | 98 | 97 | 98 | 95 | 98 | 98 | 97 | 99 | 96 | 102 | 97 | 97 | 99 | 99 | 99 | 98 | 98 | 99 | 99 | | | |

*Not detected because of coagulation

Table 9 Summary of 26 infected patients with

| Case No. | Name | Age | Sex | B. W. (kg) | Diagnosis | Underlying diseases | Dose of Netil- | |
|----------|-------|-----|-----|------------|----------------------|---|----------------|----------|
| | | | | | | | Daily dose | Duration |
| 1 | F. S. | 77 | M | 37 | Acute pneumonia | Chronic paranasal sinusitis Injury of cystic function | 100 mg × 2 | 7 |
| 2 | A. M. | 49 | M | 58 | Acute bronchitis | Old pulmonary tuberculosis | 100 mg × 2 | 7 |
| 3 | K. U. | 78 | M | 35 | Chronic brouchitis | Pulmonary emphysema Old pulmonary tub erculosis | 75 mg × 2 | 10.5 |
| 4 | M. N. | 63 | F | 54 | Acute peritonitis | Carcinoma of the sigmoid Paralytic ileus Diabetes mellitus | 75 mg × 2 | 12 |
| 5 | S. I. | 43 | F | 61 | Acute cystitis | Diabetes mellitus Hypertension | 75 mg × 2 | 7 |
| 6 | S. A. | 25 | F | 45 | Acute cystitis | — | 75 mg × 2 | 3 |
| 7 | M. B. | 51 | F | 52 | Acute cystitis | Uterus myoma | 75 mg × 2 | 5 |
| 8 | T. S. | 48 | F | 59 | Acute cystitis | Diabetes mellitus | 75 mg × 2 | 5 |
| 9 | K. I. | 43 | F | 55 | Acute cystitis | Diabetes mellitus | 75 mg × 2 | 5 |
| 10 | T. K. | 46 | F | 49 | Acute cystitis | — | 75 mg × 2 | 4 |
| 11 | T. Y. | 63 | F | 58 | Acute cystitis | Asthma bronchiale | 100 mg × 2 | 7 |
| 12 | T. O. | 77 | F | 61 | Acute cystitis | Angina pectoris | 100 mg × 2 | 3 |
| 13 | S. Y. | 78 | F | 55 | Acute cystitis | Diabetes mellitus Left-hemiplegia | 100 mg × 2 | 4 |
| 14 | I. I. | 69 | F | 49 | Acute cystitis | Diabetes mellitus | 100 mg × 2 | 4 |
| 15 | M. F. | 67 | F | 55 | Acute cystitis | Chronic hepatitis Diabetes mellitus | 100 mg × 2 | 7 |
| 16 | H. C. | 72 | F | 76 | Acute cystitis | Diabetes mellitus Hypertension | 100 mg × 2 | 5 |
| 17 | O. S. | 54 | F | 42 | Acute cystitis | Rheumatoid arthritis Chronic pancreatitis | 100 mg × 2 | 7 |
| 18 | H. K. | 76 | M | 44 | Chronic cystitis | Diabetes mellitus Neurogenic bladder Prostatic calulus | 75 mg × 2 | 7 |
| 19 | M. Y. | 63 | F | 59 | Chronic cystitis | Hypertension | 75 mg × 2 | 7 |
| 20 | N. S. | 77 | F | 44 | Chronic cystitis | Myocardial infarction Hypertension | 75 mg × 2 | 7 |
| 21 | N. M. | 60 | M | 52 | Chronic cystitis | Coronary sclerosis Parkison's disease Cholecystitis | 100 mg × 2 | 7 |
| 22 | U. T. | 68 | M | 55 | Chronic cystitis | Diabetes mellitus Hypertension Angina pectoris Prostatic hypertrophy | 100 mg × 2 | 7 |
| 23 | I. I. | 69 | F | 49 | Acute pyelonephritis | IgD Myeloma Diabetes mellitus Cardiac insufficiency | 75 mg × 2 | 11 |
| 24 | K. K. | 39 | F | 50 | Acute pyelonephritis | Rheumatoid arthritis | 100 mg × 2 | 7 |
| 25 | S. O. | 40 | F | 58 | Acute pyelonephritis | Diabetes mellitus | 100 mg × 2 | 7 |
| 26 | J. S. | 28 | F | 42 | | | 75 mg × 2 | 11 |

Netilmicin treatment

| micin Total (mg) | Organisms (Netilmicin disc) | | Effect | | Audiogram | Remarks |
|---------------------|--|----------------------|----------------|-----------|----------------|-------------------|
| | | | Bactriological | Clinical | | |
| 1,400 | <i>S. aureus</i> | | Cure | Good | Normal finding | Pain at inj. site |
| 1,400 | <i>P. mirabilis</i> | | Persistence | Fair | Normal finding | |
| 1,575 | Normal flora | | Undetermined | Good | Not tested | |
| 1,800 | Unknown | | Undetermined | Good | Not tested | |
| 1,050 | <i>E. coli</i> | 10 ⁷ | Cure | Excellent | Normal finding | |
| 450 | <i>E. coli</i> | 10 ⁵ (##) | Cure | Excellent | Not tested | |
| 750 | <i>E. coli</i> | 10 ⁵ (##) | Cure | Good | Not tested | |
| 750 | <i>E. coli</i> | 10 ⁶ (##) | Cure | Good | Not tested | |
| 750 | <i>E. coli</i> | 10 ⁵ (##) | Cure | Good | Not tested | |
| 600 | <i>E. coli</i> | 10 ⁵ (##) | Cure | Good | Not tested | |
| 1,400 | <i>E. coli</i> | 10 ⁶ (##) | Cure | Excellent | Normal finding | |
| 600 | <i>E. coli</i> | 10 ⁵ (##) | Cure | Excellent | Not tested | |
| 800 | <i>K. pneumoniae</i> | 10 ⁵ (##) | Cure | Excellent | Not tested | |
| 800 | <i>K. pneumoniae</i> | 10 ⁵ (##) | Cure | Excellent | Not tested | |
| 1,400 | <i>C. freundii</i> | 10 ⁷ | Cure | Excellent | Normal finding | |
| 1,000 | <i>S. aureus</i> | 10 ⁵ | Cure | Excellent | Normal finding | |
| 1,400 | <i>E. coli</i> | 10 ⁵ | Cure | Excellent | Normal finding | |
| 1,050 | <i>S. marcescens</i> | 10 ⁶ | Persistence | Poor | Normal finding | |
| 1,050 | <i>K. pneumoniae</i> <i>C. freundii</i> | 10 ⁵ | Cure | Good | Normal finding | |
| 980 | <i>E. coli</i> | 10 ⁷ | Cure | Excellent | Normal finding | |
| 1,400 | <i>S. aureus</i> <i>S. faecalis</i> | 10 ⁵ | Cure | Excellent | Normal finding | |
| 1,400 | <i>E. agglomerans</i> | 10 ⁵ | Cure | Good | Normal finding | |
| 1,650 | <i>E. coli</i> | 10 ⁶ (##) | Cure | Good | Not tested | |
| 1,400 | <i>E. coli</i> | 10 ⁶ | Cure | Excellent | Normal finding | Pain at inj. site |
| 1,400 | <i>E. coli</i> | 10 ⁶ (##) | Cure | Excellent | Not tested | |
| 1,650 | | | | | | |

Table 10 Clinical response with Netilmicin

| Diagnosis | Daily dose | No. of Cases | Clinical response | | | |
|-----------------------------|------------|--------------|-------------------|------|------|------|
| | | | Excellent | Good | Fair | Poor |
| Respiratory tract infection | | | | | | |
| Acute pneumonia | 200 mg | 1 | | 1 | | |
| Acute bronchitis | 200 mg | 1 | | | 1 | |
| Chronic bronchitis | 150 mg | 1 | | 1 | | |
| Acute perionitis | 150 mg | 1 | | 1 | | |
| Urinary tract infection | | | | | | |
| Acute cystitis | 150 mg | 6 | 2 | 4 | | |
| | 200 mg | 7 | 7 | | | |
| Chronic cystitis | 150 mg | 3 | 1 | 1 | | 1 |
| | 200 mg | 2 | 1 | 1 | | |
| Acute pyelonephritis | 150 mg | 1 | 1 | | | |
| | 200 mg | 2 | 2 | | | |
| Total | 150 mg | 12 | 4 | 7 | | 1 |
| | 200 mg | 13 | 10 | 2 | 1 | |

Table 11 Bacteriological response with Netilmicin

| Organisms | Daily dose | No. of Cases | Response | | | |
|-----------------------------|------------|--------------|----------|-------------------|-----------|-------------|
| | | | Cure | Cure with relapse | Decreased | Persistence |
| Respiratory tract infection | | | | | | |
| <i>P. mirabilis</i> | 200 mg | 1 | | | | 1 |
| <i>S. aureus</i> | 200 mg | 1 | 1 | | | |
| Urinary tract infection | | | | | | |
| <i>E. coli</i> | 150 mg | 8 | 8 | | | |
| | 200 mg | 5 | 5 | | | |
| <i>K. pneumoniae</i> | 150 mg | 1 | 1 | | | |
| | 200 mg | 2 | 2 | | | |
| <i>E. agglomerans</i> | 200 mg | 1 | 1 | | | |
| <i>S. marcescens</i> | 150 mg | 1 | | | | 1 |
| <i>C. freundii</i> | 150 mg | 1 | 1 | | | |
| | 200 mg | 1 | 1 | | | |
| <i>S. aureus</i> | 200 mg | 2 | 2 | | | |
| <i>S. faecalis</i> | 200 mg | 1 | 1 | | | |
| Total | 150 mg | 11 | 10 | | | 1 |
| | 200 mg | 14 | 13 | | | 1 |

response の明らかな結果を示した。なお、本試験の前後に、各 Volunteer の血液検査、生化学的検査および自覚症状の観察を行なったが、いずれも異常所見がなく、忍容性のあることを示した。

内科的感染症25例について、本剤の臨床効果を見た。尿路感染症が21例と大部分を示した。急性のものが多かったが、21例中14例が著効、6例が有効で、有効率95.2

%と極めてよい成績であった。投与量別にみると、150 mg/日もよい成績であったが、200 mg/日の方が、著効例が多かった。呼吸器感染症は3例と少なく、さらに症例を重ねなければ評価し得ない。細菌学的には、*E. coli*、*Klebsiella* などにより効果を示した。急性の尿路感染症に対しては150 mg/日で、充分効果を得るものと考えらる。

Table 12 Laboratory findings before and after Netilmicin treatment

| Case No. | Name | RBC ($\times 10^4$) | | Hb (g/dl) | | Ht (%) | | Platelet ($\times 10^4$) | | WBC | | Eosinophil (%) | | GOT | | GPT | | Al-p | | BUN (mg/dl) | | Creatinine (mg/dl) | |
|----------|-------|-----------------------|-----|-----------|------|--------|------|----------------------------|------|--------|--------|----------------|----|-----|----|-----|----|------|------|-------------|------|--------------------|------|
| | | B | A | B | A | B | A | B | A | B | A | B | A | B | A | B | A | B | A | B | A | B | A |
| 1 | F. S. | 334 | 345 | 11.6 | 11.4 | 34 | 35 | 23.2 | 33.1 | 6,000 | 6,100 | 6 | 3 | 15 | 13 | 7 | 5 | 6.1 | 6.5 | 10.4 | 13.3 | 0.66 | 0.70 |
| 2 | A. M. | 517 | 404 | 14.6 | 11.8 | 41.8 | 33.6 | 9.1 | 16.1 | 7,000 | 3,800 | 1 | 7 | 53 | 45 | 28 | 38 | 7.8 | 6.4 | 8.9 | 8.4 | 1.04 | 1.02 |
| 3 | K. U. | 538 | 522 | 15.4 | 14.8 | 46.1 | 45.2 | 27.0 | 30.2 | 8,300 | 8,900 | 1 | 1 | 14 | 22 | 13 | 14 | 8.1 | 7.7 | 24 | 24 | 1.1 | 1.2 |
| 4 | M. N. | 403 | 371 | 8.9 | 8.9 | 27.5 | 26.5 | 30.0 | 22.5 | 20,100 | 8,100 | 0 | 6 | 12 | 18 | 5 | 7 | 7.4 | 8.7 | 17 | 7 | 1.3 | 1.1 |
| 5 | S. I. | 390 | 425 | 13.1 | 13.3 | 40 | 41.5 | 14.0 | 16.3 | 4,600 | 5,500 | 2 | 2 | 34 | 29 | 42 | 30 | 8.7 | 6.6 | 11.1 | 10.6 | 0.63 | 0.67 |
| 6 | S. A. | 429 | 455 | 14.4 | 14.5 | 40 | 41 | 21 | 20 | 8,100 | 5,900 | 1 | 3 | 18 | 20 | 17 | 16 | 5 | 5 | 13 | 10 | 0.8 | 0.8 |
| 7 | M. B. | 451 | 480 | 14.6 | 15 | 41 | 43 | 15 | 21 | 7,800 | 6,900 | 2 | 2 | 18 | 20 | 24 | 28 | 6 | 7 | 13 | 10 | 0.9 | 0.8 |
| 8 | T. S. | 458 | 472 | 14.7 | 14.8 | 41 | 42 | 16 | 18 | 8,600 | 6,600 | 1 | 2 | 18 | 16 | 14 | 16 | 5 | 5 | 10 | 10 | 0.9 | 0.8 |
| 9 | K. I. | 447 | 428 | 14.8 | 14.7 | 42 | 41 | 18 | 22 | 7,800 | 6,400 | 2 | 2 | 19 | 18 | 24 | 20 | 6 | 5 | 12 | 10 | 0.8 | 0.8 |
| 10 | T. K. | 501 | 479 | 15.2 | 14.8 | 44 | 40 | 21 | 17 | 8,600 | 6,500 | 1 | 2 | 21 | 19 | 26 | 22 | 5 | 5 | 15 | 10 | 1 | 0.8 |
| 11 | T. Y. | 392 | 402 | 12.2 | 12.8 | 40 | 36 | 25.4 | 25.7 | 5,000 | 5,100 | 3 | 8 | 12 | 14 | 10 | 7 | 5.5 | 5.0 | 14.3 | 14.4 | 0.75 | 0.79 |
| 12 | T. O. | 428 | 430 | 13.9 | 13.9 | 39 | 39.1 | 12.5 | 14.3 | 8,100 | 7,800 | 1 | 1 | 17 | 22 | 24 | 30 | 5.6 | 5.2 | 11.2 | 11 | 0.80 | 0.82 |
| 13 | S. Y. | 436 | 451 | 14.0 | 14.1 | 39.5 | 39.8 | 17.2 | 21.1 | 8,900 | 6,600 | 1 | 2 | 17 | 15 | 12 | 15 | 6 | 5.5 | 10 | 10.5 | 0.72 | 0.79 |
| 14 | I. I. | 455 | 443 | 14.6 | 14.2 | 41.2 | 40.5 | 15.5 | 18 | 7,900 | 6,300 | 2 | 2 | 17 | 21 | 24 | 28 | 5.3 | 5.5 | 12 | 10.2 | 0.68 | 0.7 |
| 15 | M. F. | 298 | 290 | 10.5 | 10.4 | 30.2 | 29.6 | 17.1 | 15.5 | 3,000 | 2,500 | 2 | 0 | 67 | 83 | 50 | 56 | 7.7 | 6.6 | 17.9 | 14.1 | 0.85 | 0.96 |
| 16 | H. C. | 431 | 481 | 13.1 | 14.7 | 36.7 | 41 | 11.3 | 18.5 | 10,200 | 10,100 | 9 | 6 | 15 | 21 | 9 | 7 | 12 | 9.9 | 12.2 | 11.1 | 0.79 | 0.82 |
| 17 | O. S. | 426 | 406 | 12.9 | 12.3 | 36.5 | 35 | 35.4 | 39.2 | 11,700 | 10,400 | 3 | 4 | 11 | 18 | 8 | 9 | 8.2 | 7 | 13.2 | 11.6 | 1.07 | 1.05 |
| 18 | H. K. | 392 | 421 | 10.8 | 11.3 | 35.5 | 38 | 41 | 40.3 | 6,700 | 9,300 | 0 | 0 | 18 | 26 | 7 | 11 | 6 | 6.6 | 23.8 | 30.4 | 1.5 | 1.58 |
| 19 | M. Y. | 364 | 365 | 11.4 | 11.8 | 36 | 35 | 30.2 | 28.2 | 7,000 | 6,400 | 0 | 0 | 22 | 24 | 13 | 14 | 5.9 | 6 | 8.6 | 11.1 | 0.56 | 0.55 |
| 20 | N. S. | 277 | 298 | 6.7 | 6.7 | 19.4 | 20.2 | 23.4 | 26 | 6,900 | 6,900 | 10 | 10 | 17 | 19 | 5 | 8 | 6.5 | 5.4 | 10.7 | 13.6 | 1.18 | 1.4 |
| 21 | N. M. | 411 | 420 | 14.3 | 14.6 | 39.5 | 41.0 | 11.2 | 12.3 | 4,400 | 5,900 | 2 | 0 | 28 | 21 | 15 | 12 | 7.8 | 6.2 | 15.2 | 17.6 | 1.07 | 0.82 |
| 22 | U. T. | 453 | 432 | 14.1 | 13.3 | 39.6 | 37.2 | 26.5 | 17.3 | 7,100 | 7,700 | 1 | 0 | 14 | 13 | 9 | 12 | 7 | 5.4 | 11.5 | 8.4 | 1.17 | 0.89 |
| 23 | I. I. | 398 | 377 | 12.1 | 11.3 | 35.2 | 32.9 | 20.5 | 28 | 23,300 | 5,200 | 0 | 1 | 15 | 11 | 7 | 7 | 14.1 | 22.8 | 48 | 12 | 1.2 | 0.7 |
| 24 | K. K. | 374 | 403 | 11.5 | 12.2 | 35 | 37 | 30.4 | 26 | 10,900 | 5,700 | 2 | 4 | 16 | 16 | 7 | 8 | 4.3 | 4.7 | 11.8 | 10.1 | 0.72 | 0.80 |
| 25 | S. O. | 477 | 463 | 14.9 | 14.5 | 41.1 | 39.8 | 18.5 | 21.2 | 11,200 | 6,500 | 1 | 2 | 16 | 18 | 18 | 24 | 5.2 | 6.0 | 10.5 | 11.0 | 0.76 | 0.79 |
| 26 | J. S. | 466 | 447 | 12.2 | 11.1 | 38.0 | 34.5 | 43.7 | — | 12,300 | 9,700 | 0.5 | — | 18 | 20 | 16 | 9 | 8.0 | 6.5 | 12 | 7 | 0.7 | 0.7 |

B: Before administration

A: After administration

副作用として、注射部位の疼痛を訴えたものが2例あったが、軽度で継続投与は可能であった。オージオグラムにも、特別異常なく、投与前後の、血液、肝、腎検査所見にも、本剤によると思われる異常所見は認められなかった。

以上、Netilmicin について、抗菌力、体内動態等について検討を行なったが、今回の成績では、本剤は、他のアミノ配糖体系抗生物質と比較して、特に優れている点は認められなかったが、ほぼ同等の有効性をもつ薬剤と考える。

文 献

- 1) WRIGHT, J. J.: Synthesis of 1-N-ethyl-sisomicin: A Broad-Spectrum Semi-synthetic Aminoglycoside Antibiotic. *J. Chem. Soc. Commn.* 6: 206~208, 1975
- 2) FU, K.P. & H. C. NEU: *In Vitro* Study of Netilmicin Compared with Other Aminoglycosides. *Antimicrob. Agents Chemother.* 10: 526~534, 1976
- 3) LUFT, F.C.; M.A. YUM & S.A. KLEIT: Comparative Nephrotoxicities of Netilmicin and Gentamicin in Rats. *Antimicrob. Agents Chemother.* 10: 845~849, 1976
- 4) 第26回日本化学療法学会東日本支部総会新薬シンポジウム "Netilmicin", 1979
- 5) MILLER, G.H.; G. ARCIERI, M.J. WEINSTEIN & J.A. WAITZ: Biological Activity of Netilmicin, A Broad-Spectrum Semisynthetic Aminoglycoside Antibiotics. *Antimicrob. Agents Chemother.* 10: 827~836, 1976
- 6) KABINS, S. A.; C. NATHAN & S. COHEN: *In Vitro* Comparison of Netilmicin, A Semisynthetic Derivative of Sisomicin, and Four Other Aminoglycoside antibiotics. *Antimicrob. Agents Chemother.* 10: 139~145, 1976
- 7) 斎藤 玲, 加藤康道, 石川清文, 上村裕樹, 富沢磨須美, 中山一朗, 佐藤 清: Sisomicin に関する研究。 *Chemotherapy* 26(3): 99~106, 1978
- 8) 斎藤 玲, 石川清文, 加藤康道, 富沢磨須美, 中山一朗: Tobramycin に関する研究。 *Chemotherapy* 23(3): 908~913, 1975
- 9) PECHERE, J.; R. DUGAL, & M. PECHERE: Kinetics of Netilmicin in man. *Clin. Pharmacol. Ther.* 23 (6): 677~684, 1978

STUDIES ON NETILMICIN

AKIRA SAITO, YASUMICHI KATO, KIYOFUMI ISHIKAWA, HIROKI UEMURA,
EINOSUKE ODAGAKI and MASAHIDE SHINOHARA

Second Department of Internal Medicine, Hokkaido University
School of Medicine

MASUMI TOMIZAWA

Department of Internal Medicine, Sapporo Hokushin Hospital

ICHIRO NAKAYAMA

Department of Internal Medicine, Sapporo Tetsudo Hospital

YOSHIO KINOSHITA

Department of Internal Medicine, Sapporo Teishin Hospital

KIYOSHI SATO

Clinical Laboratories, Hokkaido University Hospital

Netilmicin, a new semisynthetic aminoglycoside antibiotic, has been investigated to give following results.

The MIC values for Netilmicin against 532 strains of *P. aeruginosa*, isolated from patients, were measured by the plate dilution method with an inoculum size of 10^8 cells/ml. Eighty percent of all strains were found to be sensitive to Netilmicin at 12.5 $\mu\text{g/ml}$ or less.

The MIC values for Gentamicin were lower than those for Netilmicin against these strains.

A pharmacokinetic study of Netilmicin was conducted in 6 healthy male volunteers after single intramuscular 75 mg or 100 mg administration. The mean peak concentrations in serum following administration of each dose were 5.6 $\mu\text{g/ml}$ and 8.2 $\mu\text{g/ml}$ at 1/2 hour, respectively. There were significant differences in the AUC and C_{max} , and also serum levels at each point. It was found to be dose response between two injected doses. The urinary recovery rates were 71.2% and 73.5% of the dose during 6 hours, respectively. The tolerance following administration of two doses of Netilmicin was good.

Twenty-five patients (3 cases with respiratory tract infections, 1 case with peritonitis, and 21 cases with urinary tract infections) were treated with Netilmicin of 75 mg or 100 mg b. i. d. Fourteen cases were excellent, nine were good, one was fair and another one was failed. Bacteriological responses were favorable, especially *E. coli* (13 strains) and *Klebsiella* (3 strains) isolated from the urine were eliminated. Two patients had mild pain at injection site. No laboratory abnormalities were observed.