

BAY o 9867 (Ciprofloxacin) に関する基礎的研究 ならびに呼吸器感染症における臨床評価

那須 勝・後藤 純・後藤陽一郎
田代隆良・黒田芳信・糸賀 敬
大分医科大学医学部第2内科

新しく開発されたピリドンカルボン酸系抗菌剤 BAY o 9867 (Ciprofloxacin) について、基礎的研究および呼吸器感染症に対する臨床的検討を行い、次の結果を得た。

1. 抗菌力：臨床材料から分離した529株（グラム陽性球菌，グラム陰性桿菌，嫌気性菌を含む7菌属，11菌種）について本剤と Ofloxacin (OFLX)，Enoxacin (ENX)，Norfloxacin (NFLX)，Pipemidic acid (PPA) の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定し，比較した。本剤は，供試した薬剤のうち最も優れた抗菌活性を示し，PPA より5～10管，NFLX，ENX より2～5管，OFLX とは同等か2～3管優れた抗菌力を示した。

2. 血中濃度および喀痰内移行濃度：慢性気道感染症の患者4例に本剤を食後経口投与した。血中濃度は内服1～2時間後にピークに達し，200 mg 投与例では0.88～0.90 $\mu\text{g/ml}$ ，400 mg 投与例では1.40～1.60 $\mu\text{g/ml}$ の値が得られた。喀痰内移行濃度のピークは内服後2～4時間目に200 mg 投与例では0.26～0.69 $\mu\text{g/ml}$ の値が得られた。

3. 臨床成績：呼吸器感染症19例（慢性気管支炎7例，気管支肺炎6例，気管支拡張症2例，びまん性汎細気管支炎2例，肺気腫の感染および中葉症候群各1例）を対象とし，本剤を1日量600～800 mg，7～18日間投与した。著効7例，有効6例，やや有効3例，無効3例の成績で，有効率は68.4%であった。全例自覚的ならびに血液生化学所見に異常を認めなかった。

BAY o 9867 (Ciprofloxacin) は，西ドイツ・バイエル社で開発されたキノリンカルボン酸系抗菌剤である。本剤は，従来の Nalidixic acid (NA)，Piromidic acid (PA)，Pipemidic acid (PPA)，Cinoxacin (CINX)，Norfloxacin (NFLX) と同じく経口剤として開発された合成抗菌剤であり，Fig. 1 に構造式を示す。

本剤の抗菌作用は，グラム陽性菌，グラム陰性菌，嫌気性菌に対して幅広い活性を示し，従来の同系統の抗菌剤よりも2～4倍強く¹⁻⁴⁾，一般毒性，一般薬理作用，前臨床試験などの安全性の検討では，とくに注意すべき所見は得られていない⁵⁾。

今回私達は，本剤を入手する機会があったので，本剤の各種の臨床分離菌に対する抗菌力について，既存のキノリンカルボン酸系抗菌剤と比較した。また，ヒトへ投与した場合の血中濃度，喀痰への移行濃度，呼吸器感染症における臨床的効果などの本剤に関する基礎的，臨床的研究を行ったので，考察を加えて報告する。

I. 実験方法ならびに実験成績

1. 臨床分離菌に対する抗菌力

1) 実験方法

最近の臨床材料から分離した529株について，日本化

学療法学会規定の方法⁶⁾に従って最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。測定用平板培地は，Mueller-Hinton 寒天培地 (BBL) を使用し，含有薬剤の濃度系列は100 $\mu\text{g/ml}$ から2倍希釈した12系列を作成した。接種菌量は 10^6 cfu/ml とし，マイクロプランター（佐久間製作所）にて接種した。コントロール株は，*Staphylococcus aureus* PCI 209P，*Escherichia coli* NIHJ を用いた。使用した薬剤および菌株は，次のとおりである。

使用薬剤：

BAY o 9867 (Ciprofloxacin，バイエル薬品(株)提供)

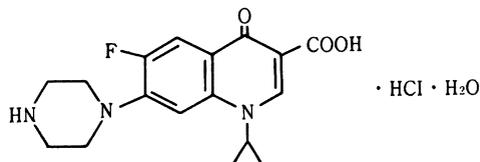
Norfloxacin (NFLX，杏林製薬(株)提供)

Ofloxacin (OFLX，第一製薬(株)提供)

Enoxacin (ENX，大日本製薬(株)提供)

Pipemidic acid (PPA，大日本製薬(株)提供)

Fig. 1 Structure of BAY o 9867 (Ciprofloxacin)



使用菌株：

<i>Staphylococcus aureus</i>	26株
<i>Enterococcus faecalis</i>	26株
<i>Serratia marcescens</i>	151株
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	148株
<i>Pseudomonas maltophilia</i>	27株
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	22株
<i>Pseudomonas putida</i>	27株
<i>Pseudomonas cepacia</i>	5株
<i>Flavobacterium</i> sp.	26株
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	27株
<i>Bacteroides fragilis</i>	44株

2) 実験成績

実験成績は、Fig. 2～12に示した。コントロール株とした *S. aureus* PCI 209P, *E. coli* NIHJ に対する BAY o 9867 の MIC は、それぞれ $0.10 \mu\text{g/ml}$ 、 $\leq 0.05 \mu\text{g/ml}$ であった。

グラム陽性球菌のうち *S. aureus* に対する抗菌力では、本剤は $0.20 \mu\text{g/ml}$ にピーク分布がみられ、全株 $\leq 3.13 \mu\text{g/ml}$ の濃度でその発育が阻止された。OFLX とほぼ同等の抗菌力がみられ、ENX, NFLX, PPA よりはるかに優れた抗菌活性を示した。*E. faecalis* に対する抗菌力も他の 4 剤より優れ、ピーク分布は $0.39 \mu\text{g/ml}$ にあった。

S. marcescens に対する抗菌力は、他の 4 剤よりも優れ、151株の全株が $\text{MIC} \leq 12.5 \mu\text{g/ml}$ によって発育が阻止された。*P. aeruginosa* に対しても強い抗菌力を示し、ほとんどの株が $0.20 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$ の MIC 値に分布し、 $\leq 6.25 \mu\text{g/ml}$ の濃度で供試した148株をすべて発育阻止した。*P. maltophilia*, *P. fluorescens*, *P. putida*, *P. cepacia* に対しても *P. aeruginosa* と同様の傾向を示し、供試した 5 薬剤のうち BAY o 9867 は最も強い抗菌力を示し、 $\text{MIC} \leq 6.25 \mu\text{g/ml}$ に *P. putida* を除いた *Pseudomonas* sp. は全株分布した。*Flavobacterium* sp., *A. calcoaceticus* に対する BAY o 9867 の抗菌力は、OFLX のそれとほぼ同等で ENX, NFLX, PPA よりも優れた抗菌活性を示した。

嫌気性菌のうち、最も臨床的に重要とされる *B. fragilis* に対する抗菌力は、OFLX とほぼ同等かやや強く、ENX, PPA, NFLX よりもはるかに優れていて、供試した44株はすべて $\text{MIC} \leq 12.5 \mu\text{g/ml}$ に分布した。

2. 血中濃度および喀痰内移行濃度

1) 実験方法

肝腎機能に著変を認めない慢性気道感染症患者 4 例 (後記症例 No. 2, No. 8, No. 10, No. 19) に投与した場合の血中濃度、喀痰内移行濃度について検討した。

BAY o 9867 の投与方法は、全例食後30分に 2 例は 200 mg、他の 2 例は 400 mg を経口投与した。投与後 30 分、1、2、4、6 時間目に採血し、また投与後 1 時間以内、1～2 時間目、2～4 時間目、4～6 時間目の 4 回に分けて蓄痰した。

濃度測定法は、*E. coli* Kp 株を検定菌としたカップ法で行い、標準液は血中濃度はヒトプール血漿を、喀痰内濃度は $1/15 \text{ M pH } 7.2$ リン酸緩衝液を用いた。

2) 実験成績

実験成績を Fig. 13, Fig. 14 に示した。

血中濃度は、200 mg 内服の場合 1 時間目に 0.88, $0.90 \mu\text{g/ml}$ のピーク値に達し、漸減して 6 時間後 0.05 , $0.07 \mu\text{g/ml}$ 、400 mg 内服の場合 1 時間～2 時間目に 1.40 , $1.60 \mu\text{g/ml}$ のピーク値に達し、その後漸減し 6 時間目に 0.17 , $0.27 \mu\text{g/ml}$ であった。

喀痰内移行濃度は、内服後 1～2 時間目ないし 2～4 時間目の喀痰に 200 mg 内服の場合 0.26 , $0.69 \mu\text{g/ml}$ 、400 mg 内服の場合 0.53 , $0.98 \mu\text{g/ml}$ の濃度が得られた。最高血中濃度に対する喀痰移行濃度の比は、200 mg 内服の場合 $0.29 \sim 0.78$ 、400 mg 内服の場合 $0.33 \sim 0.70$ であった。

3. 臨床的検討

1) 方法

(1) 対象症例

本剤を使用した症例は、呼吸器感染症に限定した。疾患の内訳は、気管支肺炎 6 例、慢性気管支炎 7 例、気管支拡張症 2 例、びまん性汎細気管支炎 2 例、肺気腫の感染 1 例、中葉症候群 1 例の計 19 例で、男性 12 例、女性 7 例、年齢は 30 歳から 77 歳であった。

(2) 投与量、投与方法、投与期間

1 日投与量は、16 例は 600 mg 分 3 毎食後投与、3 例は 800 mg 分 2 投与を行った。投与期間は 7 日から 18 日間、総投与量は 4.2 g から 11.2 g であった。

(3) 効果判定

本剤の臨床効果判定は、各主治医が行った。その基準は、喀出痰の量と性状、咳嗽、胸痛などの呼吸器疾患がもたらす自覚的所見、胸部レントゲン写真所見、体温、白血球数 (好中球%)、CRP、血沈値などの推移、喀痰中の起炎菌の消失の有無から、総合的に著効 (卍)、有効 (卅)、やや有効 (+)、無効 (-) の 4 段階に区分して判定した。

(4) 副作用

本剤投与前後の自他覚症状、臨床検査値の変動を検討した。

2) 臨床成績

本剤を投与した 19 例の一覧を Table 1、本剤使用前

Fig. 6 MIC distribution of Pyridone carboxylic acid derivatives

P. maltophilia 27 strains

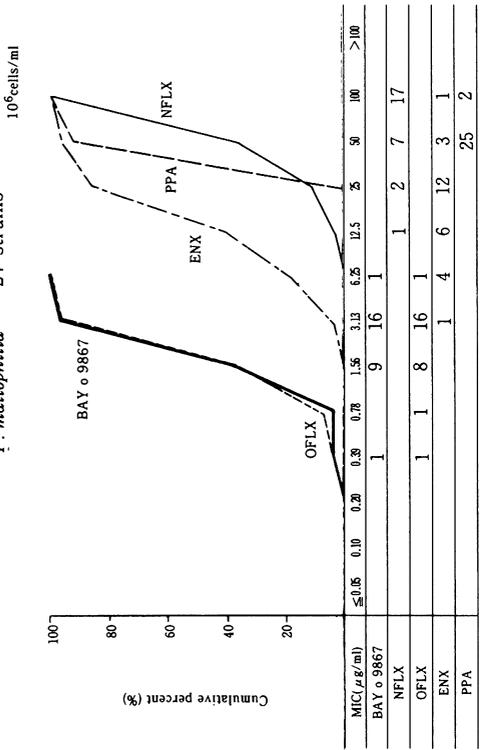


Fig. 8 MIC distribution of Pyridone carboxylic acid derivatives

P. putida 27 strains

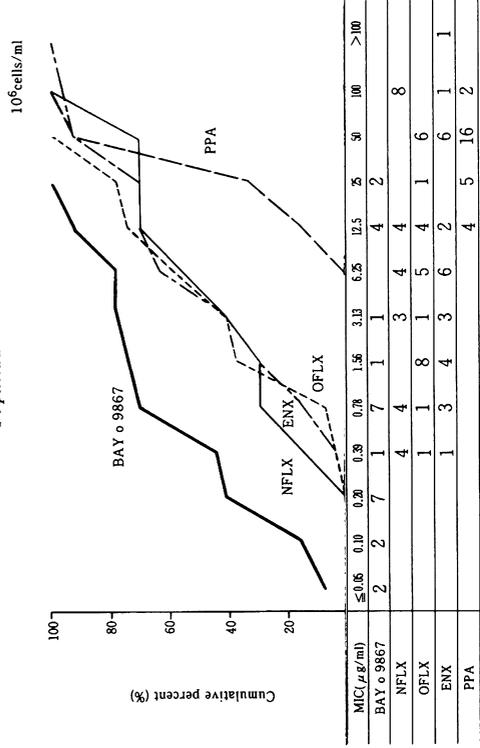


Fig. 7 MIC distribution of Pyridone carboxylic acid derivatives

P. fluorescens 22 strains

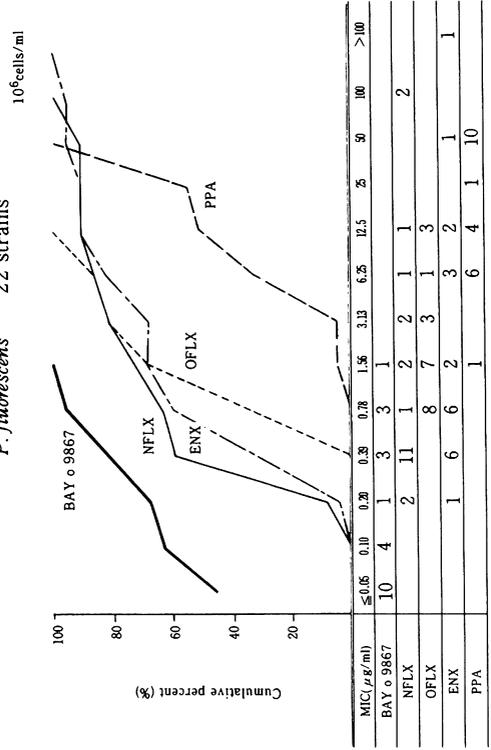


Fig. 9 MIC distribution of Pyridone carboxylic acid derivatives

P. cepacia 5 strains

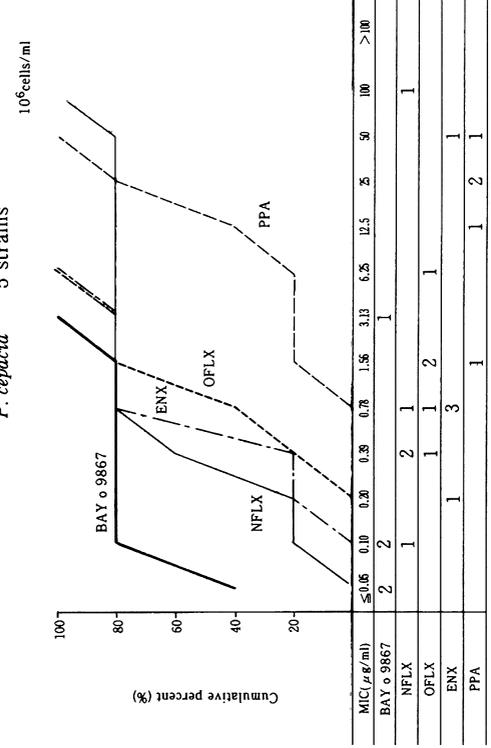


Fig. 10 MIC distribution of Pyridone carboxylic acid derivatives
Flavobacterium sp. 26 strains

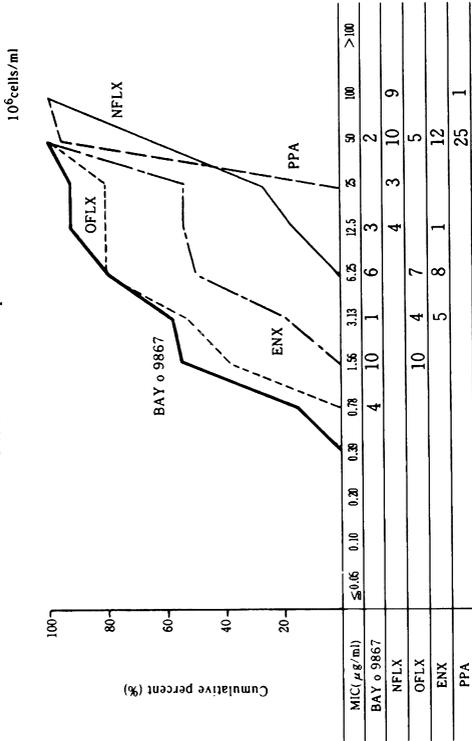


Fig. 11 MIC distribution of Pyridone carboxylic acid derivatives
A. calcoaceticus 27 strains

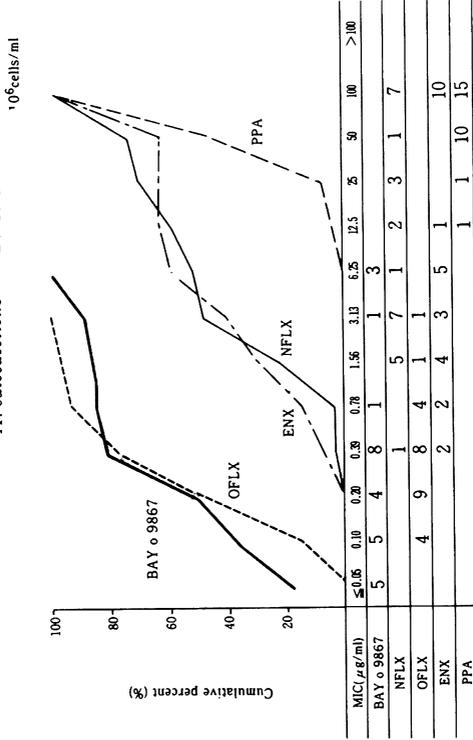


Fig. 12 MIC distribution of Pyridone carboxylic acid derivatives
B. fragilis 44 strains

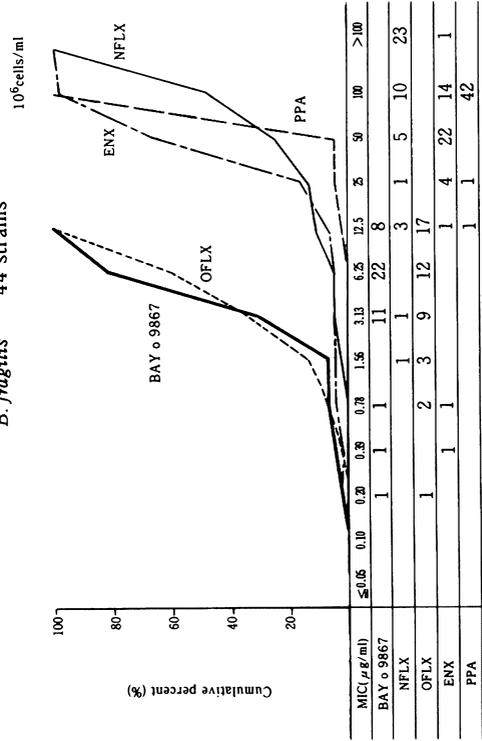
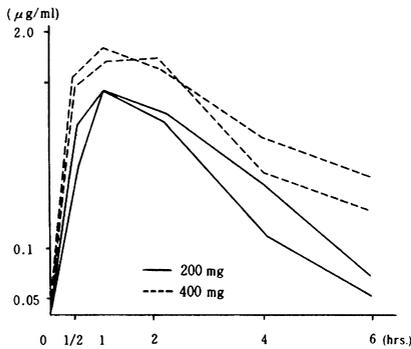


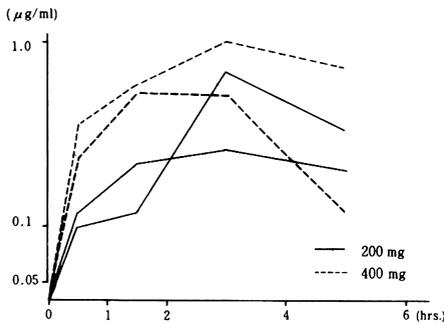
Fig.13 Serum levels of BAY o 9867 (Ciprofloxacin)



Time(hrs.)		1/2	1	2	4	6
200	1)*	0.23	0.88	0.62	0.12	0.05
	2)	0.52	0.90	0.68	0.24	0.07
400	3)	1.10	1.60	1.25	0.47	0.27
	4)	0.95	1.31	1.40	0.30	0.17

- * 1) Case 19. H.O. 55y.o.M.38kg. Cystic bronchiectasis
 2) Case 10. M.S. 55y.o.F.42kg. Chronic bronchitis (RA)
 3) Case 2. T.I. 74y.o.M.62kg. Chronic bronchitis
 4) Case 8. Y.S. 59y.o.M.52kg. Bronchopneumonia (Chronic pul. emphysema)

Fig.14 Sputum levels of BAY o 9867 (Ciprofloxacin)



Time(hrs.)		0-1	1-2	2-4	4-6
200	1)*	0.10	0.12	0.69	0.33
	2)	0.12	0.22	0.26	0.20
400	3)	0.24	0.53	0.52	0.12
	4)	0.36	0.60	0.98	0.72

- * 1) Case 19. H.O. 55y.o.M.38kg. Cystic bronchiectasis
 2) Case 10. M.S. 55y.o.F.42kg. Chronic bronchitis (RA)
 3) Case 2. T.I. 74y.o.M.62kg. Chronic bronchitis
 4) Case 8. Y.S. 59y.o.M.52kg. Bronchopneumonia (Chronic pul. emphysema)

後の主な臨床検査値を Table 2 に示した。

(1) 臨床効果

臨床効果は、総合的に著効(卅) 7例, 有効(卍) 6例, やや有効3例, 無効3例と判定された。(卍) 以上を有効とした有効率は, 19例中13例, 68.4%であった。

喀痰から *Haemophilus influenzae* を検出した4例 (No. 1, 3, 6, 13) は, すべて菌は消失した。また *S. aureus* を検出した3例 (No. 1, 9, 16), *K. pneumoniae* を検出した1例 (No. 10), *E. coli* を検出した1例 (No. 5) も本剤の投与によって菌の消失をみたが, *P. aeruginosa* を検出した1例 (No. 11) は, 菌量は減少したが消失しなかった。

気管支肺炎の6例は全例有効以上の効果がみられたが, 慢性気道感染症(慢性気管支炎, 気管支拡張症, びまん性汎細気管支炎, 肺気腫の感染)の12例は, 7例(58.3%)が有効ないし著効の成績であった。中葉症候群の1例は, 無効(一)と判定された。

なお, 投与量, 投与期間と臨床効果の関連は, 症例数が少なく, 明らかにすることはできなかった。

(2) 副作用

自覚的副作用は全例認められなかった。臨床検査値の変動についても, 本剤投与前後において異常は認められなかった。

II. 考 察

今回検討した BAY o 9867 (Ciprofloxacin) は, 経口用の合成抗菌剤であり, Fig. 1 に示すごとく1位にシクロプロピル基, 6位にフッ素, 7位にピペラジニル基を有する構造をもつ薬剤である。従来のこの系統で市販されている NA, PPA, PA, CINX などと異なる点は, フッ素を有する点が特徴とされる。この系統の抗菌剤のうちフッ素をもつ薬剤は, NFLX, OFLX, ENX があり, このうち NFLX はすでに市販されている。

今回私達は, 化学構造が類似した NFLX, OFLX, ENX および PPA を対照薬として, 臨床例から分離した *S. aureus*, *E. faecalis* のグラム陽性球菌, 腸内細菌である *S. marcescens*, 緑膿菌を含むブドウ糖非醗酵グラム陰性桿菌, 嫌気性菌の *B. fragilis* に対する本剤の抗菌力を比較検討した。本剤は, 検討したいずれの菌種に対しても, 全般に最も優れた抗菌力を示した。*S. aureus*, *E. faecalis* については, いずれも $3.13 \mu\text{g/ml}$ の濃度で全株の発育が阻止され, MIC ピーク値は $0.20 \sim 0.39 \mu\text{g/ml}$, MIC₅₀ はいずれも $0.39 \mu\text{g/ml}$ であった。グラム陰性桿菌では, 諸家の報告¹⁻⁴⁾と同様にほとんどの菌種は MIC₅₀ : $0.39 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ にあり, $12.5 \mu\text{g/ml}$ の濃度でほぼ100%阻止されており, 従来のグラム陰性桿菌に強い抗菌力を持ち, とくに緑膿菌に強い活性を示した PPA よ

Table 1 - 1 Clinical effect of BAY o 9867 (Ciprofloxacin) on respiratory tract infection

Case No.	Name Age, Sex	Clinical diagnosis	Dosis (g)		Bacteria in sputum	Lab. data			Chest X-ray	Response	Side effect	
			Daily dosis	Days		Total dosis	WBC	CRP				E. S. R.
1	K. K 68. M	Chronic bronchitis	0.6	7	4.2	<i>H. influenzae</i> (##) <i>S. aureus</i> (+) ↓ Normal flora	9900 9500	2 (+) 3 (+)	35 35	Unchanged	(#)	(-)
2	T. I 74. M	Chronic bronchitis	0.6	7	4.2	Normal flora ↓ Normal flora	7700 7600	2 (+) 2 (+)	13 15	Unchanged	(-)	(-)
3	Y. T 62. F	Diffuse panbronchiolitis	0.6	14	8.4	<i>H. influenzae</i> (##) ↓ Normal flora	12700 6400	3 (+) 2 (+)	50 26	Improved	(##)	(-)
4	M. A. 30. F	Bronchopneumonia	0.6	14	8.4	Normal flora ↓ Normal flora	8600 4700	2 (+) (-)	16 3	Improved	(#)	(-)
5	T. M 45. F	Bronchopneumonia	0.6	18	10.8	<i>E. coli</i> (##) ↓ Normal flora	7200 5900	3 (+) (-)	48 12	Improved	(##)	(-)
6	Y. M 34. M	Bronchopneumonia	0.6	7	4.2	<i>H. influenzae</i> (##) ↓ Normal flora	11200 4900	2 (+) (-)	22 5	Improved	(##)	(-)
7	H. O 72. M	Infected emphysema	0.6	7	4.2	Normal flora ↓ Normal flora	6300 5900	(+) (-)	23 11	Unchanged	(+)	(-)
8	Y. S 59. M	Bronchopneumonia (emphysema)	0.6	14	8.4	Normal flora ↓ Normal flora	6200 5400	2 (+) (-)	22 6	Improved	(##)	(-)
9	K. K 68. M	Chronic bronchitis	0.6	7	4.2	<i>S. aureus</i> (+) ↓ Normal flora	9200 6800	2 (+) 2 (+)	34 25	Unchanged	(-)	(-)
10	M. S 55. F	Chronic bronchitis (RA)	0.6	14	8.4	<i>K. pneumoniae</i> (+) ↓ Normal flora	8800 5100	4 (+) 2 (+)	68 38	Unchanged	(#)	(-)

Table 1 - 2 Clinical effect of BAY o 9867 (Ciprofloxacin) on respiratory tract infection

Case No.	Name Age, Sex	Clinical diagnosis	Dosis (g)		Bacteria in sputum	Lab. data			Chest X-ray	Response	Side effect
			Daily dosis	Total dosis		WBC	CRP	E. S. R.			
11	T. N 54. F	Bronchiectasis	0.6	4.2	<i>P. aeruginosa</i> (##) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (+)	6600 5900	2 (+) (-)	22 18	Unchanged	(+)	(-)
12	T. S 75. M	Chronic bronchitis	0.6	4.2	Normal flora ↓ Normal flora	7700 6300	(+) (-)	16 13	Unchanged	(+)	(-)
13	K. M 61. F	Chronic bronchitis	0.6	8.4	<i>H. influenzae</i> (##) ↓ Normal flora	7200 6000	(-) (-)	17 8	-*	(#)	(-)
14	I. A 57. M	Middle lobe syndrome	0.6	4.2	Normal flora ↓ Normal flora	6780 7180	2 (+) (+)	25 18	Unchanged	(-)	(-)
15	K. Y 74. M	Bronchopneumonia	0.6	4.2	Normal flora ↓ Normal flora	9100 5900	6 (+) (+)	23 10	Improved	(#)	(-)
16	N. I 49. M	Chronic bronchitis	0.6	6.0	<i>S. aureus</i> (+) ↓ Normal flora	11830 9100	3 (+) (+)	38 6	Unchanged	(#)	(-)
17	Y. T 63. F	Diffuse panbronchiolitis	0.8	8.0	Normal flora ↓ Normal flora	8930 6260	3 (+) (-)	106 49	-*	(#)	(-)
18	K. S 77. M	Bronchopneumonia	0.8	11.2	Normal flora ↓ Normal flora	6050 5920	3 (+) (+)	22 18	Unchanged	(#)	(-)
19	H. O 55. M	Cystic bronchiectasis	0.8	5.6	Normal flora ↓ Normal flora	6100 5830	3 (+) (-)	38 12	Unchanged	(#)	(-)

* - : not tested

Table 2 Laboratory findings before and after administration of BAY o 9867 (Ciprofloxacin)

Case No.	Administration	RBC (10 ⁴ /mm ³)	Hb (g/dl)	Pl (10 ⁴ /mm ³)	Eosin (%)	GOT (I.U.)	GPT (I.U.)	ALP (I.U./L)	BUN (mg/dl)	Creat (mg/dl)	γ-GTP
1	Before	439	13.2	45.1	7	26	10	226	12	0.8	30
	After	453	14.2	37.8	12	33	15	215	13	0.8	32
2	Before	467	15.4	27.0	2	28	35	197	16	1.0	98
	After	481	15.5	24.1	3	21	28	209	18	1.1	105
3	Before	374	11.7	33.8	2	14	3	194	11	1.0	12
	After	388	12.5	20.2	1	17	5	177	11	1.0	12
4	Before	462	12.3	26.0	0	16	4	105	9	0.9	10
	After	453	12.6	22.0	1	19	6	138	10	0.9	23
5	Before	415	13.8	29.2	4	19	12	99	16	0.8	10
	After	407	13.5	29.9	2	17	7	110	17	0.9	8
6	Before	468	14.1	33.2	1	20	17	147	15	0.9	9
	After	481	14.1	26.4	4	17	9	141	12	0.8	9
7	Before	525	17.5	24.5	1	24	6	115	18	1.5	34
	After	524	17.0	20.7	2	24	8	114	23	1.4	33
8	Before	538	15.6	23.7	1	48	46	269	21	1.3	67
	After	555	15.8	22.6	6	16	8	192	16	1.0	35
9	Before	443	14.3	34.9	5	33	15	215	13	0.8	32
	After	481	15.1	27.5	3	23	8	196	12	0.8	30
10	Before	416	13.2	30.6	2	24	10	111	15	0.9	12
	After	408	13.1	29.1	2	19	12	130	16	0.9	8
11	Before	396	12.3	32.8	0	18	11	138	14	0.9	13
	After	380	12.2	35.9	3	18	10	109	11	0.8	10
12	Before	467	15.4	24.1	2.0	28	21	197	16	1.1	98
	After	453	15.6	20.0	2.0	35	28	188	16	1.1	88
13	Before	451	14.8	29.2	4.0	20	11	194	15	0.8	19
	After	444	14.4	22.4	1.0	20	10	204	14	0.9	18
14	Before	460	14.1	23.5	1.0	17	4	94	14	1.3	17
	After	465	14.9	25.5	1.4	15	5	105	15	1.2	21
15	Before	429	13.4	26.7	2.0	15	9	122	16	1.3	16
	After	428	14.0	28.1	3.0	18	12	120	16	1.4	17
16	Before	486	15.2	28.3	1.7	20	3	155	7	0.9	9
	After	506	15.0	35.4	2.3	16	5	204	13	0.9	21
17	Before	391	12.1	22.8	8.5	16	4	167	12	0.9	9
	After	462	12.2	25.1	6.9	17	4	158	9	1.0	9
18	Before	473	12.4	24.0	1.5	20	6	305	16	1.1	42
	After	423	12.4	26.6	2.0	26	15	323	17	1.1	45
19	Before	409	13.4	27.8	2.2	16	3	172	11	0.4	31
	After	413	12.4	27.5	4.6	21	3	154	12	0.8	30

りも数倍強い抗菌力を示した⁷⁾。

本剤を200 mg および400 mg 食後に内服した場合の血中濃度は、内服後約1ないし2時間目に平均それぞれ0.9 $\mu\text{g/ml}$, 1.5 $\mu\text{g/ml}$ の濃度に達した。喀痰への移行の平均はそれぞれ0.48 $\mu\text{g/ml}$, 0.76 $\mu\text{g/ml}$ の濃度が得られ、PPA, NFLX のそれよりも良好であった^{7,8)}。すなわち、以上の基礎的研究からみた本剤の特徴は、従来のキノリンカルボン酸系抗菌剤にくらべて全般に抗菌力が優れていて、とくに既存の薬剤がもっていなかったグラム陽性球菌、*B. fragilis* に強い活性を示す点、喀痰への移行が高く、呼吸器感染症への治療効果が期待される点などがあげられる。

呼吸器感染症19例に対して本剤を1日600 mg ないし800 mg 投与した場合、13例に有効以上の成績が得られ、有効率は68.4%であった。副作用は全く認められなかった。投与量別による臨床効果は明らかではなかったが、1日600 mg の投与によって十分効果は期待されるものと思われた。本剤は経口剤であり、外来患者への投与は容易であり、またグラム陽性球菌にも抗菌力をもつことから、これらの関与が高い急性呼吸器感染症に対して試みられるべき薬剤と思われる。

文 献

- 1) VAN CAEKENBERGHE, D. L. & S. R. PATTYN : *In vitro* activity of ciprofloxacin compared with those of other new fluorinated piperazinyl-substituted quinoline derivatives. *Antimicrob. Agents Chemother.* 25 (4) : 518~521, 1984
- 2) BARRY, A. L. ; R. N. JONES, C. THORNSBERY, L. W. AYERS, E. H. GERLACH & H. M. SOMMERS : Antibacterial activities of ciprofloxacin, norfloxacin, oxolinic acid, cinoxacin, and nalidixic acid. *Antimicrob. Agents Chemother.* 25 : 633~637, 1984
- 3) SHRIRE, L. ; J. SAUNDERS, R. TRAYNOR & H. J. KOORNHOF : A laboratory assessment of ciprofloxacin and comparable antimicrobial agents. *Eur. J. Clin. Microbiol.* 3 (4) : 328~332, 1984
- 4) FASS, R. J. : *In vitro* activity of ciprofloxacin (BAY o 9867). *Antimicrob. Agents Chemother.* 24 (4) : 568~574, 1983
- 5) BAY o 9867 の概要。バイエル薬品(株)資料。
- 6) 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について (1968年制定, 1974年改訂)。 *Chemotherapy* 29 (1) : 76~79, 1981
- 7) 那須 勝, 他 : Pipemidic acid に関する基礎的研究ならびに呼吸器感染症における評価。 *Chemotherapy* 23 (9) : 2861~2869, 1975
- 8) 重野芳輝, 他 : AM-715 に関する基礎的臨床的研究。 *Chemotherapy* 29 (S-4) : 359~369, 1981

FUNDAMENTAL AND CLINICAL EVALUATION ON BAY o 9867 (CIPROFLOXACIN) IN RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

MASARU NASU, JUN GOTO, YOICHIRO GOTO, TAKAYOSHI TASHIRO
YOSHINOBU KURODA and TAKASHI ITOGA

The Second Department of Internal Medicine, Medical College of Oita

Fundamental and clinical studies on BAY o 9867 (ciprofloxacin), a new pyridonecarboxylic acid derivative, were carried out and the following results were obtained.

1. Antimicrobial activity.

The *in vitro* activity of BAY o 9867 was evaluated in comparison with ofloxacin (OFLX), enoxacin (ENX), norfloxacin (NFLX) and pipemidic acid (PPA) using 529 clinical isolates involving gram-positive cocci, gram-negative bacilli and anaerobes. BAY o 9867 showed the highest activity among these drugs in minimal inhibitory concentrations (MICs), 32 to 1024-fold in PPA, 4 to 32-fold in NFLX and ENX and equal or 2 to 8-fold in OFLX.

2. Serum and sputum levels in chronic respiratory tract infections.

Serum and sputum concentrations of BAY o 9867 were studied in four patients with chronic respiratory tract infections at a single administration of 200 mg or 400 mg orally. Absorption appeared to be rapid, with maximum serum levels of 0.88 to 0.90 and 1.40 to 1.60 $\mu\text{g/ml}$, respectively. Sputum peak levels reached 0.26 to 0.69 and 0.53 to 0.98 $\mu\text{g/ml}$, respectively, at two to four hours after administration.

3. Clinical results.

Nineteen patients with respiratory tract infections were treated with BAY o 9867. Seven of the patients were suffering from acute exacerbation of chronic bronchitis, six from bronchopneumonia, two from bronchiectasis with infection, two from diffuse panbronchiolitis, one from pulmonary emphysema with infection and one from middle lobe syndrome, and main causative organisms were *Haemophilus influenzae* (4) and *Staphylococcus aureus* (3). Out of 19 cases, clinical response was excellent in 7, good in 6, fair in 3 and poor in 3. No adverse reactions were observed.