

耳鼻咽喉科領域感染症における NM441 の基礎的・臨床的検討

松崎 勉¹⁾・大山 勝¹⁾・村野 健三²⁾・広田 常治³⁾・坂本 邦彦⁴⁾¹⁾鹿児島大学医学部耳鼻咽喉科学教室*, ²⁾鹿児島市立病院耳鼻科,³⁾鹿児島県立鹿屋病院耳鼻咽喉科, ⁴⁾鹿児島県立大島病院耳鼻咽喉科

プロドラッグ型キノロン系合成抗菌薬, NM441 の有用性について基礎的ならびに臨床的に検討し, 以下の結果が得られた。

1) 本剤 200mg を単回経口投与後, 上顎洞病的粘膜, 摘出口蓋扁桃組織, 摘出顎下腺, 耳下腺組織について各組織移行濃度および血清中濃度を Bioassay 法と HPLC 法にて測定した。口蓋扁桃 23 例の組織内濃度は, 投与 2~9 時間における平均濃度で $<0.125\sim 1.00\mu\text{g/g}$ を示し, 血清中のそれらの 0.96~2.17 倍であった。上顎洞病的粘膜 13 例の組織内濃度は, 投与 2 時間以降で血清中の 0.97~1.43 倍を示し, 最高値は $0.68\mu\text{g/g}$ であった。唾液腺 8 例の組織内濃度は, 顎下腺で投与 2~7 時間が $0.6\sim 4.13\mu\text{g/g}$ で, 血清中濃度の 2~4 倍, 耳下腺のそれは投与 5 時間までで $1\mu\text{g/g}$ 以上の濃度が認められた。

2) 耳鼻咽喉科領域感染症 21 例に対して本剤を投与した。解析対象となった 20 症例の臨床効果は, 「著効」7 例, 「有効」5 例, 「やや有効」7 例, 「無効」1 例であり, 有効率は 60.0% であった。細菌学的効果は, 16 例中「消失」10 例, 「一部消失」2 例, 「菌交代」1 例, 「不変」3 例で, 消失率は 68.8% であった。また, 検出菌中, グラム陽性菌では 12 株中 7 株が消失し, グラム陰性菌では 6 株すべてが消失した。安全性については, 臨床検査値異常変動として好酸球数増多 2 例, K 値上昇 1 例が認められたが, いずれも軽度であり, 自他覚的副作用は認められなかった。

Key words: NM441, 組織移行, 耳鼻咽喉科領域感染症, 臨床的検討

NM441 は, 日本新薬株式会社で合成され, 明治製菓株式会社と共同で開発中のプロドラッグ型のキノロン系合成抗菌薬である。本剤は経口投与後, 小腸上部から吸収され, 生体内では抗菌活性本体の NM394 として分布する。

NM394 は, グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して広範囲のスペクトルを有する。特に緑膿菌に対する抗菌力に優れ, 高い菌体内移行性と相まって, 速やかな殺菌作用を示し, subMIC でも優れた殺菌力を有している。

また, NM441 は健康成人男子を対象とした臨床第 I 相試験において, 良好で速やかな吸収がみられ, 反復投与による体内蓄積性がないなど良好な認容性, 安全性が確認された。加えて, NM441 は呼吸器感染症と尿路感染症に対する前期臨床第 II 相試験で, その有効性と安全性が確認された。

今回我々は, 耳鼻咽喉科領域における各種細菌感染症に対する本剤の臨床的検討を行うとともに, aerodigestive tract 中の各組織への移行濃度を検討したので, その成績を報告する。

I. 対象および方法

1. 組織移行に関する検討

1993 年 7 月から 1993 年 11 月までに鹿児島大学医学部耳鼻咽喉科を受診し, 口蓋扁桃, 上顎洞粘膜, 顎下腺, 耳下腺などを治療上摘出することが必要と認められた手術予定患者のうち, 事前に同意の得られた患者 33 名を対象とした。手術前に NM441 200mg を単回投与し,

投与 1~9 時間後に各種組織を摘出し, 同時に肘静脈より末梢血を採取し血清を分離した。投与後の時間は 0.5 時間以上 1.5 時間未満を 1 時間, 1.5 時間以上 2.5 時間未満を 2 時間とし, 以下順に 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 時間と表示した。血清中 NM394 の濃度は高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 法により, また組織内 NM394 濃度については *Escherichia coli* Kp 株および N691 株を検定菌として Bioassay 法により, それぞれ株式会社三菱化学ビーシーエルにおいて測定した。

2. 臨床的, 細菌学的効果に関する検討

1993 年 1 月から 1993 年 8 月の期間に鹿児島大学医学部耳鼻咽喉科およびその関連施設を受診し, 試験参加の同意を得られた耳鼻咽喉科領域感染症患者 21 名を対象として実施した。NM441 を 1 回 100 または 200mg を 1 日 2 回経口投与し, 期間は原則として 3~7 日間とした。他の抗菌性薬剤, 副腎皮質ステロイド剤との併用は禁止し, 抗炎症剤, 解熱鎮痛剤, 制酸剤, 鉄剤など薬効評価に影響を及ぼすと考えられる薬剤の投与は避けた。臨床効果の判定は, 自他覚症状, 検査所見の推移をもとに, 「著効」, 「有効」, 「やや有効」, 「無効」の 4 段階で評価した。投与前後に細菌学的検査を実施し, 「消失」, 「一部消失」, 「菌交代」, 「不変」の 4 段階または「判定不能」で評価した。投与終了時に分泌物, 膿苔あるいは膿栓の消

失している場合は、菌消失と判断し検査は実施しなかった。

また、自覚的副作用出現の有無を観察するとともに、投与前後に血液検査、肝機能検査および腎機能検査などの臨床検査を実施し、安全性についても検討した。

II. 成績

1. 組織移行に関する成績

口蓋扁桃組織 24 検体、上顎洞粘膜 13 検体、顎下腺 8 検体、耳下腺 4 検体およびその血清 48 検体に対し検討を行った。年齢は 16~75 歳で、平均 43.4 歳であった。

1) 血清中濃度

NM441 200mg を単回投与したときの血清中濃度は Table 1 に示すとおりである。平均血清中濃度は投与 1・2 時間後にそれぞれ $0.98(n=1) \cdot 0.64(n=11) \mu\text{g/ml}$ を示し、投与 8・9 時間後にもそれぞれ $0.33(n=4) \cdot 0.39(n=1) \mu\text{g/ml}$ の濃度が認められた。

2) 口蓋扁桃組織内濃度

Table 2 は口蓋扁桃組織内濃度を示したものである。24 検体中 22 検体に NM394 の移行が認められた。投与 2~9 時間後における平均口蓋扁桃組織内濃度は $<0.125 \sim 1.00 \mu\text{g/g}$ ($n=1 \sim 5$) で血清中濃度の 0.96~2.17 倍であった。

なお、血清中濃度の測定されなかった 1 例については検討から除外した。

3) 上顎洞粘膜組織内濃度

本剤投与 2 時間後以降の平均上顎洞粘膜組織内濃度は、Table 3 に示すように血清中濃度の 0.97~1.43 倍であり、最高値は投与 2 時間後の $0.68 \mu\text{g/g}$ ($n=4$) であった。投与 8 時間後でも $0.40 \mu\text{g/g}$ の濃度が持続していた。

4) 唾液腺内濃度

顎下腺および耳下腺内濃度は Table 4 に示すとおりである。顎下腺内濃度は、投与 2 時間後に最高値 $4.13 \mu\text{g/g}$ ($n=1$) が認められ、血清中濃度の 4.09 倍であった。投与 3~7 時間後も $0.60 \sim 1.44 \mu\text{g/g}$ の移行が認められ、血清中濃度の 2 倍程度の濃度が認められた。耳下腺内濃度は、投与 5 時間後まで $1 \mu\text{g/g}$ 以上の濃度が認められ、投与 8 時間後においても $0.34 \mu\text{g/g}$ の濃度が認められた。

2 臨床的検討

耳鼻咽喉科領域感染症 21 例に本剤を投与した治験成績は Table 5 に示すとおりである。No. 11 については投与終了時の他覚所見観察がなかったため、有効性の解析から除外した。有効性解析対象症例は男性 6 例、女性

Table 1. Serum concentration of NM394 after a single oral dose of 200mg

Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$) at								
1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h	7 h	8 h	9 h
0.98	0.64	0.58	0.43	0.47	0.29	0.21	0.33	0.39
	± 0.39	± 0.25	± 0.13	± 0.28	± 0.14		± 0.07	
(1)	(11)	(8)	(8)	(8)	(5)	(2)	(4)	(1)

(): No. of sample

Table 2. Penetration of NM394 into palatine tonsil after a single oral dose of 200mg

Tissue	Time (h)	No. of sample	Serum concn ($\mu\text{g/ml}$)	Tissue concn ($\mu\text{g/g}$)	T/S* ratio
Palatine tonsil	2	5	0.52 ± 0.32	1.00 ± 0.40	2.17 ± 0.66
	3	4	0.68 ± 0.27	0.98 ± 0.37	1.45 ± 0.16
	4	4	0.44 ± 0.08	0.60 ± 0.25	1.41 ± 0.62
	5	4	0.38 ± 0.31	0.76 ± 0.77	1.48 ± 1.03
	6	3	0.29 ± 0.19	0.45 ± 0.28	1.64 ± 0.20
	7	1	0.07	< 0.125	—
	8	1	0.39	0.38	0.96
	9	1	0.39	0.39	1.00

*: Tissue/Serum

Table 3. Penetration of NM394 into maxillary sinus mucosa after a single oral dose of 200mg

Tissue	Time (h)	No. of sample	Serum concn ($\mu\text{g/ml}$)	Tissue concn ($\mu\text{g/g}$)	T/S* ratio
Maxillary sinus mucosa	2	4	0.65 ± 0.53	0.68 ± 0.61	1.05 ± 0.41
	3	3	0.49 ± 0.25	0.64 ± 0.47	1.27 ± 0.47
	4	2	0.53	0.47	0.97
	6	2	0.29	0.32	1.17
	8	2	0.27	0.40	1.43

*: Tissue/Serum

Table 4. Penetration of NM394 into salivary glands after a single oral dose of 200mg

Tissue	Time (h)	No. of sample	Serum concn ($\mu\text{g/ml}$)	Tissue concn ($\mu\text{g/g}$)	T/S* ratio
Submandibular gland	2	1	1.01	4.13	4.09
	3	1	0.43	0.97	2.26
	4	2	0.31	0.60	2.36
	5	3	0.55 ± 0.33	1.44 ± 0.97	2.41 ± 0.65
	7	1	0.34	0.72	2.10
Parotid gland	1	1	0.98	1.70	1.74
	2	1	0.81	1.23	1.52
	5	1	0.55	1.14	2.07
	8	1	0.37	0.34	0.93

*: Tissue/Serum

Table 5. Clinical results of NM441 treatment

Case no.	Age Sex	Diagnosis Underlying disease & complication	Severity	Isolated organisms (MIC*)	Administration			Evaluation		Adverse effects
					daily dose (mg \times times)	duration (days)	total dose (g)	bacteriological efficacy	clinical efficacy	
1	36 F	Acute paranasal sinusitis (-)	mild	<i>H. influenzae</i> (0.05) (-)	100 \times 2	7	1.4	eradicated	excellent	-
2	37 F	Acute paranasal sinusitis (-)	moderate	normal flora (-)	100 \times 2 200 \times 2	7	2.0	unknown	good	-
3	35 M	Acute paranasal sinusitis (-)	moderate	<i>Fusobacterium</i> sp. (0.78) (-)	200 \times 2	7	2.8	eradicated	excellent	-
4	57 M	Acute paranasal sinusitis (-)	moderate	<i>S. epidermidis</i> (0.20) CNS (0.20) <i>S. pneumoniae</i> (0.78)	200 \times 2	7	2.8	replaced	good	-
5	44 F	Chronic paranasal sinusitis (acute exacerbation) Chronic articular rheumatism Chronic thyroiditis	moderate	<i>H. influenzae</i> (0.05) (-)	200 \times 2	10	4.0	eradicated	good	-
6	23 F	Chronic paranasal sinusitis (acute exacerbation) (-)	moderate	normal flora not done	200 \times 2	7	2.8	unknown	fair	-
7	68 M	Chronic otitis media (acute exacerbation) (-)	mild	<i>S. aureus</i> (0.10) <i>S. aureus</i> (0.10) <i>Corynebacterium</i> sp. (0.20)	100 \times 2	7	1.4	unchanged	fair	-
8	62 F	Chronic otitis media (acute exacerbation) (-)	moderate	<i>S. aureus</i> (12.5) <i>Candida</i> sp. <i>S. aureus</i> (6.25) <i>Corynebacterium</i> sp. (0.10)	100 \times 2	7	1.4	partially eradicated	fair	-
9	77 F	Chronic otitis media (acute exacerbation) (-)	moderate	<i>Pseudomonas</i> sp. (6.25) <i>Corynebacterium</i> sp. (0.78) GNF-GNR (12.5) CNS (0.10) <i>Corynebacterium</i> sp. (0.39)	100 \times 2	7	1.4	partially eradicated	poor	-
10	39 F	Chronic otitis media (acute exacerbation) (-)	moderate	<i>Corynebacterium</i> sp. (3.13) (-)	200 \times 2	3	1.2	eradicated	excellent	K \uparrow 4.1 \rightarrow 6.9
11	55 M	Chronic otitis media (acute exacerbation) (-)	moderate	<i>S. aureus</i> (0.20) not done	200 \times 2	7	2.8	unknown	unknown	-

* 10⁶ CFU/ml

GNF-GNR: glucose non-fermentative gram-negative rod

CNS: coagulase negative *Staphylococcus*

Table 5. Continued

Case no.	Age Sex	Diagnosis Underlying disease & complication	Severity	Isolated organisms (MIC*)	Administration			Evaluation		Adverse effects
					daily dose (mg × times)	duration (days)	total dose (g)	bacteriological efficacy	clinical efficacy	
12	26 F	Acute otitis externa (-)	moderate	<i>P. aeruginosa</i> (0.10) (-)	200 × 2	7	2.8	eradicated	excellent	Eosino. ↑ 6.2 → 11.2
13	26 F	Acute tonsillitis (-)	moderate	group G <i>Streptococcus</i> (0.20) (-)	200 × 2	5	2.0	eradicated	excellent	-
14	49 M	Acute tonsillitis (-)	moderate	<i>E. cloacae</i> (≤0.025) <i>S. pyogenes</i> (0.20) (-)	200 × 2	7	2.8	eradicated	excellent	-
15	28 F	Acute tonsillitis (-)	moderate	<i>S. pyogenes</i> (0.10) (-)	200 × 2	7	2.6	eradicated	excellent	-
16	22 F	Acute tonsillitis (-)	moderate	normal flora <i>E. cloacae</i> (≤0.025)	200 × 2	6	2.4	unknown	fair	-
17	33 M	Acute tonsillitis (-)	moderate	<i>S. pyogenes</i> (0.20) (-)	200 × 2	7	2.8	eradicated	good	-
18	30 F	Acute tonsillitis (-)	moderate	<i>S. pyogenes</i> (0.10) (-)	200 × 2	7	2.8	eradicated	good	-
19	25 F	Acute tonsillitis (-)	moderate	<i>Stomatococcus</i> sp.(0.78) <i>Stomatococcus</i> sp.(0.78)	200 × 2	7	2.8	unchanged	fair	Eosino. ↑ 6.0 → 9.0
20	20 F	Acute tonsillitis Hypertension	moderate	<i>S. pyogenes</i> (0.20) <i>S. pyogenes</i> (0.20) <i>A. calcoaceticus</i> (0.39) <i>Enterobacter</i> sp. (≤0.025) <i>Pseudomonas</i> sp.(0.20)	200 × 2	7	2.8	unchanged	fair	-
21	37 M	Acute peritonsillar abscess (-)	moderate	group G <i>Streptococcus</i> not done	200 × 2	9	3.4	unknown	fair	-

* 10⁶ CFU/ml

Table 6. Clinical efficacy of NM441

Diagnosis	No. of cases	Clinical efficacy				Efficacy rate* (%)
		excellent	good	fair	poor	
Chronic otitis media (acute exacerbation)	4	1		2	1	1/4
Acute paranasal sinusitis	4	2	2			4/4
Chronic paranasal sinusitis (acute exacerbation)	2		1	1		1/2
Tonsillitis	9	3	2	4		5/9
Otitis externa	1	1				1/1
Total	20	7	5	7	1	12/20 (60.0)

* (excellent+good)/no. of cases

14例で、年齢は20～77歳で、平均38.7歳であった。全症例の臨床効果は、「著効」7例、「有効」5例、「やや有効」7例、「無効」1例であり、有効率60.0% (12/20)であった。疾患別に検討した結果はTable 6に示すとおりである。慢性中耳炎の急性増悪4例は「著効」1例、「やや有効」2例、「無効」1例であった。急性副鼻腔炎では「著効」、「有効」各2例、慢性副鼻腔炎の急性増悪は「有効」、「やや有効」各1例であった。扁桃炎(扁桃周囲膿瘍含む)は「著効」3例、「有効」2例、「やや有効」4例で、外耳炎では「著効」1例であった。細菌

学的効果は、起炎菌が検出できなかった3例、投与終了時検査未実施1例を除く16例で検討し、「消失」10例、「一部消失」2例、「菌交代」1例、「不変」3例で消失率68.8%であった。分離菌別の消長はTable 7に示すとおりである。グラム陽性菌では12株中7株が消失し、グラム陰性菌では6株すべてが消失した。全体では72.2% (13/18)の消失率であった。また、真菌1株も消失した。安全性については、臨床検査値異常変動として3例(好酸球増多2例、K上昇1例)が認められたがいずれも軽度であり、自覚的副作用は認められなかった。

Table 7. Bacteriological response to NM441

Organisms		No. of cases	Eradicated	Unchanged	Eradication rate (%)
Gram-positive bacteria	<i>Staphylococcus aureus</i>	2		2	0/2
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	1		1/1
	<i>Streptococcus pyogenes</i>	5	4	1	4/5
	group G <i>Streptococcus</i>	1	1		1/1
	<i>Corynebacterium</i> sp.	2	1	1	1/2
	<i>Stomatococcus</i> sp.	1		1	0/1
sub-total		12	7	5	7/12 (58.3)
Gram-negative bacteria	<i>Enterobacter cloacae</i>	1	1		1/1
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	1		1/1
	<i>Pseudomonas</i> sp.	1	1		1/1
	<i>Haemophilus influenzae</i>	2	2		2/2
	<i>Fusobacterium</i> sp.	1	1		1/1
sub-total		6	6	0	6/6
sub-total		18	13	5	13/18 (72.2)
<i>Candida</i> sp.		1	1	0	1/1
Total		19	14	5	14/19 (73.7)

III. 考 察

耳鼻咽喉科領域の感染症での主な検出菌の特徴は、1970年代を境にグラム陽性菌に比してグラム陰性菌の検出頻度が増え、かつ気道系疾患ではしばしば嫌気性菌の関与がみられることである¹⁾。なかでも急性中耳炎や副鼻腔炎における肺炎球菌、インフルエンザ菌の関与は、炎症病態の解明や治療法の確立の面で注目と関心を寄せている。一方、慢性中耳炎や慢性副鼻腔炎における黄色ブドウ球菌と緑膿菌の関与の問題は、疾病の難治性や遷延化との係わりで話題の絶えない課題となっている。従って、日常診療で感染症を扱う場合、これらの特徴を念頭におきながら、薬剤を選択することが必要である。

NM441は経口投与で小腸上部で吸収され、抗菌活性本体NM394として生体に分布する、いわゆるプロドラッグ型キノロン系合成抗菌薬である²⁾。本剤はグラム陽性菌からグラム陰性菌までの広い抗菌スペクトルを有し、特に緑膿菌に対する抗菌作用は他のニューキノロン系抗菌薬にみられない優れた殺菌力を示すことが明らかになっている³⁾。また、吸収、排泄に優れ、優れた認容性と安全性も報告されている⁴⁾。

今回の基礎的検討では、本剤の上顎洞病的粘膜、扁桃組織、唾液腺組織とこれら各組織採取時の血清中濃度とを併せ測定した結果、投与後2～9時間における平均濃度は0.32～4.13 μ g/gであり、血清中濃度の0.9～4倍の濃度を認めた。これらの組織移行成績は、本剤が主要起炎菌に対して抗菌作用を示す十分量がそれぞれの病巣に移行していることを示している。事実、細菌学的効果の成績で、グラム陽性菌の*Staphylococcus aureus*や*Streptococcus pyogenes*などの5株を除き、グラム陰性菌の*Pseudomonas aeruginosa*、*Haemophilus influenzae*を含む18株中13株に菌消失をみている。

一方、臨床的検討では、慢性中耳炎急性増悪と慢性副鼻腔炎を除けば14例中10例、71.4%の有効率を示した。なかでも急性副鼻腔炎では、検出菌が*H. influenzae*の1例を含む4例のすべてで有効以上の成績が得られている。本剤による治療対象疾患の良き適応の1つであろう。

一方、慢性中耳炎においては、最近の新薬治験でも指摘されているように成績は余り良好とはいえなかった。その原因の1つに、中耳腔の構造的な特徴と癬痕状の粘膜病変による薬剤の効果的な組織移行の困難さの問題があげられている⁵⁾。また、鼓膜穿孔を介して、外耳に生息する微生物が絶えず侵入、生着して波状的に感染を生ずることも考えられている。なかでも*S. aureus*や*Staphylococcus epidermidis*、特にmethicillin-resistant *S. aureus*が起炎菌として問題視されている。今回の解析対象でも、2例で*S. aureus*が検出され、いずれもやや有効で、成績は芳しいものでなかった。従って、このような慢性中耳炎例に対しては、適切な局所化学療法剤による耳浴療法や鼓室内注入療法などを優先するか、あるいは併用するのが効果的と思われる⁶⁾。

安全性については、臨床検査値の異常変動として、好酸球増多2例とK上昇1例が認められたが、いずれも極めて軽微であり、その他には自他覚的な副作用等は皆無であった。

以上の成績から、本剤は耳鼻咽喉科領域感染症に対して組織移行、臨床効果および安全性を考え併せて、有用な抗菌化学療法薬の1つと考えられる。

文 献

- 1) 大山 勝：感染症の変貌と化学療法，耳鼻科，抗生物質から。化学療法の領域1：75～79，1985
- 2) Yoshida T, Mitsunashi S: Antibacterial activity of

- NM394, the active form of prodrug NM441, a new quinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 37: 793~800, 1993
- 3) Ozaki M, et al: *In vivo* evaluation of NM441, a new thiazeto-quinoline derivative. *Antimicrob Agents Chemother* 35: 2496~2499, 1991
- 4) Ozaki M, et al: *In vitro* antibacterial activity of a new quinolone, NM394. *Antimicrob Agents Chemother* 35: 2490~2495, 1991
- 5) 大山 勝, 花牟礼豊, 福田勝則, 上野員義: 耳鼻咽喉科領域感染症, 炎症論および病理。化学療法の領域 11: 17~25, 1994
- 6) 大山 勝: 耳局所化学療法の功罪。化学療法の領域 10: 2168~2169, 1994

Basic and clinical studies on NM441 for infectious disease in the field of otorhinolaryngology

Tsutomu Matsuzaki¹⁾, Masaru Ohyama¹⁾, Kenzo Murano²⁾,
Joji Hirota³⁾ and Kunihiko Sakamoto⁴⁾

¹⁾Department of Otorhinolaryngology, Faculty of Medicine, Kagoshima University
8-35-1 Sakuragaoka, Kagoshima 890, Japan

²⁾Department of Otorhinolaryngology, Kagoshima City Hospital

³⁾Department of Otorhinolaryngology, Kagoshima Prefectural Kanoya Hospital

⁴⁾Department of Otorhinolaryngology, Kagoshima Prefectural Ohshima Hospital

The utility of NM441, a prodrug type quinolone antibiotic, was fundamentally and clinically investigated, and the following results were obtained.

1) After the single oral administration of NM441 at a dose of 200mg to patients, the penetrated concentrations into the maxillary sinus mucosa, the palatine tonsil, the submandibular gland, the parotid gland and serum were measured by Bioassay (high-sensitivity) method and HPLC method. The average concentrations of NM394 in the palatine tonsil (n=23) showed $<0.125\sim 1.00\mu\text{g/g}$ at 2~9 h after administration and were 0.96~2.17 times as high as those in serum. The concentrations in the maxillary sinus mucosa (n=13) were 0.97~1.43 times the values detected in serum at 2 h thereafter, and the maximum value was $0.68\mu\text{g/g}$. As the concentrations in the salivary glands (n=8), those in the submandibular gland were $0.6\sim 4.13\mu\text{g/g}$ at 2~7 h, 2~4 times in serum, and those in the parotid gland were $1\mu\text{g/g}$ or more by 5 h after administration.

2) NM441 was orally administered to 21 patients with otorhinolaryngological infections. In the evaluable 20 patients, the clinical response was excellent in 7 cases, good in 5, fair in 7 and poor in 1, and the efficacy rate was 60.0%. The bacteriological response was eradicated in 10, partially eradicated in 2, replaced in 1 and unchanged in 3 of 16 patients, and the eradicated rate was 68.8%. Gram-positive bacteria were eradicated in 7 strains of 12, and all 6 strains of gram-negative bacteria were eradicated. As for safety, the abnormal laboratory findings were observed eosinophilia in 2 cases and a elevation of potassium in 1 but all cases were mild, and no subjective and objective side effects were observed in any case.