耳鼻咽喉科領域におけるFleroxacinの基礎的ならびに臨床的検討

小林武弘・宮本直哉・馬場駿吉名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科学教室

丸尾 猛・伊藤晴夫・東内 朗 厚生連昭和病院耳鼻咽喉科

新しいピリドンカルボン酸系抗菌剤fleroxacinの耳鼻咽喉科領域における基礎的ならびに臨床的検討を行い、以下の結論を得た。

1. 組織移行

Fleroxacinを1回200mg経口投与し、血中および耳漏、上顎洞粘膜、扁桃組織、耳下腺組織、唾液中内濃度を測定した。耳漏中濃度は投与後2時間にて平均4.01 μ g/g、血中濃度は4.50 μ g/mlであった。上顎洞粘膜内濃度は投与後2時間にて平均2.61 μ g/g、血中濃度は2.46 μ g/ml、扁桃組織内濃度は投与後2時間にて平均3.72 μ g/g、血中濃度は2.84 μ g/mlであった。

耳下腺組織内濃度は投与後3.5~6時間で0.96~ $3.36~\mu g/g$, 血中濃度は0.93~ $2.20~\mu g/m l$ であった。 唾液中濃度は投与後1時間で $1.57~\mu g/m l$ とピーク値に達し,以後血中濃度と並行して漸減し24時間後でも $0.28~\mu g/m l$ の値を示した。

2 臨床検討

急性化膿性中耳炎2例,慢性化膿性中耳炎急性増悪症20例,急性副鼻腔炎6例,慢性副鼻腔炎急性 増悪症1例,急性扁桃炎3例,急性顎下腺炎1例の計33例に本剤を投与し,臨床効果,細菌学的効果, 安全性について検討を行った。それぞれの疾患における有効率は、中耳炎で72.7%,副鼻腔炎で 71.4%,扁桃炎で100%,顎下腺炎で100%であった。全体では、著効15例,有効10例,やや有効1 例,無効7例であり,有効率は75.8%であった。細菌学的には42株の菌が分離され、その消失率は 89.5%であった。副作用は1例も認められなかった。

以上より、本剤は耳鼻咽喉科領域感染症に対して有用性が期待される安全な薬剤であると考えられた。

Key words: Fleroxacin, 組織内濃度, 耳鼻咽喉科感染症, 臨床効果

Fleroxacinは杏林製薬(株)中央研究所で新しく開発されたニューキノロン系の合成抗菌剤である。本剤はnorfloxacin(NFLX)をもとに、より優れた経口吸収と長い血中半減期が得られる化合物として創製されたもので、好気性のグラム陽性菌、グラム陰性菌から嫌気性菌に対して広範囲な抗菌スペクトルと強い抗菌力を示す。今回、私達は耳鼻咽喉科領域感染症における本剤の基礎的ならびに臨床的検討を行い若干の成績を得たので報告する。

I. 組織内濃度

1. 対象

慢性化膿性中耳炎患者3例,慢性副鼻腔炎患者13例, 慢性扁桃炎患者12例,耳下腺腫瘍患者3例,健常成人男 子3例で治験の同意が得られた者を対象とした。

2. 投与方法

本剤200mgを空腹時に1回経口投与した。

* 〒467 名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄1

3. 検体採取法

1) 耳漏

慢性化膿性中耳炎患者で耳漏の流出を認めた症例に本 剤投与2時間後にペーパーディスク(直径6mmの円形ロ 紙)を使用し、中耳腔に30秒間留置し新たに分泌して くる耳漏をペーパーディスクに吸収させて採取した。

2) 上顎洞粘膜

慢性副鼻腔炎にて上顎洞根本術を目的として入院した 症例から本剤投与2時間,6時間,16時間後に上顎洞粘 膜を採取した。

3) 口蓋扁桃

慢性扁桃炎にて口蓋扁桃摘出術を目的として入院した 症例から本剤投与2時間,6時間,10時間後に口蓋扁桃 を採取した。

4) 耳下腺

耳下腺腫瘍にて耳下腺摘出術を目的として入院した症例から本剤投与3.5~6時間後に耳下腺組織を採取した。

5) 唾液

健常成人に本剤を投与し経時的に1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24時間後に唾液を採取した。

6) 血清

組織採取と同時点で血液を採取し血清を分離した。

4. 濃度測定法

高速液体クロマトグラフィー(HPLC法)にて組織内濃度および血清中濃度を測定した。

5 成績

本剤200mg内服後2時間の耳漏中ならびに血清中濃度 はそれぞれ1.93~5.64 µg/g (平均4.01 µg/g), 2.26~ 7.22 µg/ml (平均4.50 µg/ml) であった(Table 1)。 上顎洞粘膜内濃度および血清中濃度はそれぞれ2時間後で $0.16 \sim 5.24~\mu g/g$ (平均 $2.61~\mu g/g$), $0.18 \sim 4.70~\mu g/ml$ (平均 $2.46~\mu g/ml$), 6時間後で $2.19 \sim 3.53~\mu g/g$ (平均 $2.84~\mu g/g$), $1.68 \sim 3.37~\mu g/ml$ (平均 $2.38~\mu g/ml$), 16時間後で $0.93 \sim 1.81~\mu g/g$ (平均 $1.29~\mu g/g$), $0.70 \sim 1.35~\mu g/ml$ (平均 $1.03~\mu g/ml$) であった(Fig. 1)。

口蓋扁桃組織内濃度および血清中濃度はそれぞれ2時間後で $1.92\sim5.00~\mu g/g$ (平均 $3.72~\mu g/g$), $1.39\sim4.42~\mu g/ml$ (平均 $2.84~\mu g/ml$), 6時間後で $1.76\sim6.00~\mu g/g$ (平均 $4.13~\mu g/g$), $1.85\sim4.62~\mu g/ml$ (平均 $3.30~\mu g/ml$), 10時間後で $3.09\sim4.06~\mu g/g$ (平均 $3.44~\mu g/g$), $2.01\sim2.17~\mu g/ml$ (平均 $2.10~\mu g/ml$)であった(Fig. 2)。

耳下腺組織内濃度および血清中濃度はそれぞれ3時間30分後から6時間後で0.96~3.36 μg/g, 0.93~2.20

No.	Sex	Serum concentration (µg/ml)	Otorrhea concentration (µg/g)	Otorrhea/Serum concentration ratio	
1	female	4.02	5.64	1.40	
2	male	2.26	1.93	0.85	
3	female	7.22	4.47	0.62	
Mean		4.50	4 01	0.89	

Table 1. Concentration of fleroxacin in serum and otorrhea

(2 h after administration)

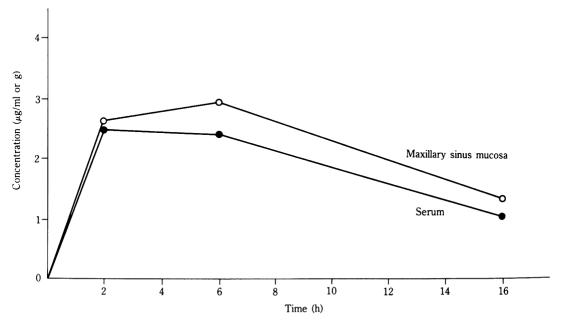


Fig. 1. Serum and maxillary sinus mucosa concentrations of fleroxacin after administration of 200 mg p.o..

ug/mlであった(Table 2)。

唾液中濃度および血清中濃度の平均はそれぞれ1時間後で1.57 μ g/ml, 2.20 μ g/ml, 2時間後で1.42 μ g/ml, 2.06 μ g/ml, 3時間後で1.30 μ g/ml, 1.96 μ g/ml, 4時間後で1.32 μ g/ml, 2.00 μ g/ml, 6時間後で1.02 μ g/ml, 1.47 μ g/ml, 8時間後で0.80 μ g/ml, 1.32 μ g/ml, 12時間後で0.66 μ g/ml, 1.13 μ g/ml, 24時間後で0.28 μ g/ml, 0.46 μ g/mlであった(Fig. 3)。

Ⅱ. 臨床的検討

1. 対象

耳鼻咽喉科領域感染症で本治験に同意が得られた患者33例を対象とした。その内訳は、急性化膿性中耳炎2例,慢性化膿性中耳炎急性增悪症20例、急性副鼻腔炎6例,慢性副鼻腔炎急性増悪症1例、急性扁桃炎3例、急性顎下腺炎1例であり、その概要をTable 3に示した。

年齢は19歳から76歳で平均年齢は47.2歳で、性別は 男性14例、女性19例であった。

2. 方法

本剤の投与量および投与方法は1回200mgを1日1回朝 食後に経口投与する方法と1回100mg, 150mg, 200mg を1日2回朝食後および夕食後に経口投与する4種類の方 法である。投与期間は3~14日間であり, 総投与量は 0.6~5.6gであった。

3. 成績

(1) 臨床効果

疾患別に臨床効果をみると急性化膿性中耳炎100% (2/2例),慢性化膿性中耳炎急性増悪症70.0% (14/20例),急性副鼻腔炎83.3% (5/6例),慢性副鼻腔炎急性増悪症0% (0/1例),急性扁桃炎100% (3/3例),急性顎下腺炎100% (1/1例)の有効率を得た。総合臨床効果は著効15例,有効10例,やや有効1例,無効7例で著効と有効を併せた有効率は75.8%であった。

用法・用量別の臨床効果は100mgを1日2回投与した8例中7例が有効以上で有効率は87.5%,150mgを1日2回投与した4例中2例が有効以上で有効率は50.0%,200mgを1日2回投与した5例中3例以上が有効以上で有効率は60.0%,200mgを1日1回投与した16例中13例が有効以上で81.3%の有効率を得た。

(2) 細菌学的効果

グラム陽性菌では、Staphylococcus aureusが12株中、消失8株、存続3株、不明1株で消失率は72.7%であったが、coagulase-negative staphylococci(CNS)2株、Streptococcus pyogenes 2株、Streptococcus pneumoniae 1株、Streptococcus salivarius 1株はすべて除菌されグラム陽性菌全体で82.4%の消失率であった。グラム陰性菌ではPseudomonas aeruginosaが5株中消失2株、存続1株、不明

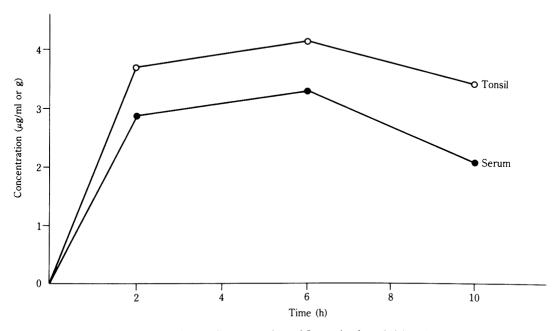


Fig. 2. Serum and palatine tonsil concentrations of fleroxacin after administration of 200 mg p.o..

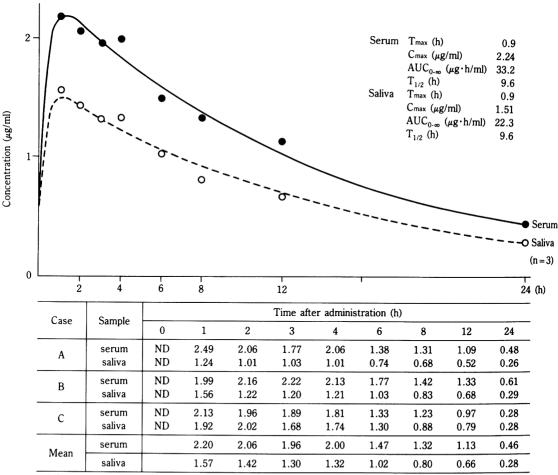
2株で消失率は66.7%であったが、その他のグラム陰性 菌は不明の1株を除いてすべて除菌されグラム陰性菌全 体で94.4%の消失率であった。嫌気性菌は3株中、消失 3株で消失率は100%であった。全体では42株中消失34 株,存続4株,不明4株で消失率は89.5%であった。

3. 副作用

安全性の評価を行った33症例について副作用は認め られなかった。

Table 2. Concentration of fleroxacin in serum and parotid gland

No.	Sex	Sampling time	Serum concentration (µg/ml)	Tissue concentration (µg/g)	Tissue/Serum concentration ratio	
1	male	3°30′	0.93	0.96	1.03	
2	male	4°	2.01	3.36	1.67	
3	female	6°	2.20	1.56	0.71	



ND: not detected

Fig. 3. Serum and saliva levels of fleroxacin in healthy volunteers (200 mg p.o.).

Table 3-1. Clinical study on fleroxacin

	A		Dosage							
Case no.	Age (y) Sex	Diagnosis	Organism (before) after	daily dose	duration (days)	total dose (g)	Bacteriological effect	Clinical efficacy	Side- effects	Remarks (X ray findings)
1	37 F	L-acute purulent otitis media	(—) ↓ 8D (—)	200 mg × 1	8	1.60	unknown	good	(—)	
2	40 F	R-acute purulent otitis media	P. putida ↓ 3D (—)	200 mg × 1	3	0.60	eradicated	excellent	(—)	
3	44 F	R-chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	S. aureus ↓ 7D (—)	100 mg × 2	7	1.40	eradicated	excellent	(—)	
4	54 F	L-chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	S. aureus ↓ 7D S. aureus	100 mg × 2	7	1.40	persisted	poor	(—)	
5	66 F	L-chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	S. aureus ↓ 7D (—)	100 mg × 2	7	1.40	eradicated	excellent	(—)	
6	45 F	L-chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	S. aureus ↓ 11D (—)	100 mg × 2	11	2.20	eradicated	good	(—)	
7	59 F	R-chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	S. aureus ↓ 12D (—)	100 mg × 2	12	2.30	eradicated	good	(—)	
8	58 F	L-chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	S. aureus ↓ 7D (—)	150 mg × 2	7	2.10	eradicated	excellent	(—)	
9	30 M	L-chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	P. aeruginosa ↓ 5D not tested	150 mg × 2	5	1.35	unknown	poor	(—)	
10	39 F	R-chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	S. aureus P. aeruginosa ↓ 5D not tested	150 mg × 2	5	1.50	unknown	poor	(—)	
11	70 F	L-chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	CNS Moraxella subgenus moraxella osloensis † 7D (-)	150 mg × 2	7	2.10	eradicated	excellent	(—)	
12	60 M	R-chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	E. lentum ↓ 8D (—)	200 mg × 1	8	1.60	eradicated	good	(—)	
13	76 M	L-chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	S. aureus ↓ 4D (—)	200 mg × 1	4	0.80	eradicated	excellent	(—)	
14	52 F	L-chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	A. xylosoxidans ↓ 8D not tested	200 mg × 1	8	1.60	unknown	poor	(—)	
15	19 M	L-chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	S. aureus P. aeruginosa ↓ 4D (—)	200 mg × 1	4	0.80	eradicated	excellent	(—)	
16	63 M	R-chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	P. aeruginosa ↓ 12D P. aeruginosa	200 mg × 1	12	2.40	persisted	poor	(—)	
17	37 F	R-chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	E. coli P. stuartii P. aeruginosa 7D (—)	200 mg × 2	7	2.80	eradicated	excellent	(—)	

CNS: coagulase-negative staphylococci

Table 3-2. Clinical study on fleroxacin

			1 able 3-2.			петох	aciii			
Case	Age (y)	Diagnosis	Organism (before)	daily	Dosage duration	total dose	Bacteriological effect	Clinical efficacy	Side- effects	Remarks (X ray
	Sex		after /	dose	(days)	(g)		,		findings)
18	53 F	L-chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	P. cepacia ↓ 4D (—)	200 mg × 1	4	0.80	eradicated	excellent	(—)	
19	66 M	R-chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	S. aureus ↓ 7D S. aureus A. calcoaceticus	200 mg × 2	7	2.80	persisted	poor	()	
20	33 M	R-chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	P. mirabilis P. vulgaris P. asaccharolyticus † 7D (—)	200 mg × 1	7	1.40	eradicated	good	(–)	
21	54 M	L-chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	K. oxytoca S. aureus ↓ 7D (—)	200 mg × 1	7	1.40	eradicated	excellent	(—)	
22	61 M	R-chronic purulent otitis media (acute exacerbation)	P. mirabilis ↓ 6D (—)	200 mg × 1	6	1.20	eradicated	good	(–)	
23	43 F	acute paranasal sinusitis	A. calcoaceticus ↓ 7D (—)	100 mg × 2	7	1.40	eradicated	excellent	(—)	$M \stackrel{(R}{\overset{0\rightarrow 0}{\stackrel{1\rightarrow 0}{L}}}$
24	67 F	acute paranasal sinusitis	S. pneumoniae ↓ 14D (—)	200 mg × 2	14	5.60	eradicated	good	(—)	$\begin{array}{c} M \stackrel{R}{\underset{L}{(1 \to 0)}} \\ E \stackrel{R}{\underset{L}{(1 \to 0)}} \\ \end{array}$
25	57 F	acute paranasal sinusitis	H. influenzae S. aureus ↓ 14D S. aureus	100 mg × 2	14	2.80	partially eradicated	good	(—)	$\begin{array}{c} M \ (\stackrel{R}{L} \ \stackrel{2 \to 1}{1 \to 0} \\ E \ (\stackrel{R}{L} \ \stackrel{0 \to 0}{1 \to 1} \end{array}$
26	35 M	acute paranasal sinusitis	H. influenzae ↓ 14D (—)	200 mg × 2	14	5.60	eradicated	good	(—)	$\begin{array}{c} M \ (\substack{R \ 2 \to 0 \\ L \ 0 \to 0} \\ E \ (\substack{R \ 1 \to 0 \\ L \ 1 \to 0} \end{array})$
27	29 M	acute paranasal sinusitis	S. epidermidis ↓ 14D (—)	200 mg × 1	14	2.80	eradicated	excellent	(—)	$ \begin{smallmatrix} M & 1 \rightarrow 0 \\ E & (\begin{smallmatrix} R & 0 \rightarrow 0 \\ L & 0 \rightarrow 0 \end{smallmatrix}) $
28	28 F	acute paranasal sinusitis	A. calcoaceticus ↓ 14D (—)	200 mg × 1	14	2.80	eradicated	poor	(—)	$ \begin{array}{ccc} M & (\stackrel{R}{L} \stackrel{0 \to 0}{\overset{2 \to 2}{{=}}} \\ E & 0 \to 0 \end{array} $
29	57 M	chronic paranasal sinusitis (acute exacerbation)	C. freundii ↓ 7D (—)	200 mg × 2	7	2.80	eradicated	fair	(—)	$\begin{array}{l} M \ (\stackrel{R}{\underset{L}{L}} \stackrel{0 \rightarrow 0}{\underset{2 \rightarrow 1}{\to 1}} \\ E \ (\stackrel{R}{\underset{L}{L}} \stackrel{0 \rightarrow 0}{\underset{1 \rightarrow 0}{\to 0}} \end{array}$
30	32 M	acute paranasal tonsillitis	S. pyogenes ↓ 4D (—)	200 mg × 1	4	0.80	eradicated	excellent	(–)	
31	22 F	acute lacunar tonsillitis	B. catarrhalis ↓ 4D (—)	200 mg × 1	4	0.80	eradicated	excellent	(—)	
32	33 F	acute lacunar tonsillitis	S. pyogenes ↓ 3D (—)	200 mg × 1	3	0.60	eradicated	excellent	(—)	
33	37 M	acute sialitis	S. salivarius P. magnus ↓ 7D (—)	100 mg × 2	7	1.40	eradicated	good	(—)	
		acute stantis	↓ 7D (—)		,	1.40	eraulcated	good	(-,	

CNS: coagulase-negative staphylococci M: maxillary sinus, E: ethomoidal sinus

Ⅲ. 考 寒

近年、ピリドンカルボン酸系の抗菌剤の開発には目覚ましいものがあり、1978年に開発されたNFLX以後相次いで登場したニューキノロン剤は優れた抗菌力と幅広い抗菌スペクトルを有し、組織移行性も改善され耳鼻咽喉科領域感染症の治療に高い有効性を示している²⁻⁴)。

今回検討を行ったfleroxacinは杏林製薬(株)中央研究所で開発されたニューキノロン剤で、その抗菌力はNFLXとほぼ同程度であるが、経口投与した場合の吸収性に優れ、血中半減期が約10時間と長いのが特徴であり、服用回数の低減が可能な薬剤である。

さて基礎的研究では、fleroxacinの耳鼻咽喉科領域各組織への移行性と血清中濃度を測定した。本剤200mgを経口投与後の耳漏中濃度は2時間後で $1.93\sim5.64~\mu g/g$ で、慢性中耳炎の耳漏から検出率の高いS.~aureusのMICsoである $0.78~\mu g/ml$ を十分に上まわる成績であり、 β -lactam剤では充分な効果が得られない慢性中耳炎に対しても本剤の有効性が期待される。

上顎洞粘膜内濃度および口蓋扁桃組織内濃度は2時間後の平均がそれぞれ2.61 μ g/g、3.72 μ g/gであり、6時間後ではそれぞれ2.84 μ g/g、4.13 μ g/gと2時間後よりもさらに高い組織内濃度が得られ口蓋扁桃では10時間後に3.44 μ g/g、上顎洞粘膜では16時間後に1.29 μ g/gと長時間にわたって有効濃度が持続し、投与回数の低減を可能とする組織移行性が示された。

耳下腺組織へは3時間30分から6時間後に0.96~3.36 $\mu g/g$ であり、また唾液中へは1時間後に平均で1.57 $\mu g/ml$, 12時間後で0.66 $\mu g/ml$ であり、唾液腺炎にも充分有効性が期待できる薬剤と考えられた。

以上の基礎的検討を踏まえて、臨床的には耳鼻咽喉科領域の各種感染症33例について有効性を検討したところ、著効15例、有効10例、やや有効1例、無効7例で著効と有効を併せた有効率は75.8%であり、経口剤としては優れた成績を示した。

疾患別では、中耳炎22例(急性2例,慢性の急性増悪20例)での有効率は、72.7%、副鼻腔炎7例(急性6例,慢性の急性増悪1例)での有効率は、71.4%であり、急性扁桃炎3例、急性顎下腺炎1例に対しては有効率100%と著しく良好なものであった。

投与量および投与方法については、本剤100mg×2回

/日および200mg×1回/日の有効率を比較してみるとそれぞれ87.5%,81.3%であり,本剤が長い血中半減期と良好な組織移行性を有することから200mgを1日1回投与することで耳鼻咽喉科領域では充分な治療効果が得られると考えられた。

細菌学的な効果を各分離菌の消長でみると、全42株中、消失34株、存続4株、不明4株で89.5%と高い菌の消失率が得られた。菌種別にみると本剤の広い抗菌スペクトルを反映して、グラム陽・陰性菌から嫌気性菌まで優れた効果を示し、耳鼻咽喉科領域感染症のうち急性疾患から検出率の高いS. pneumoniae、S. pyogenes、Haemophilus influenzae、Branhamella catarrhalisはすべて除菌された。慢性疾患から検出率の高いS. aureus、P. aeruginosaの菌消失率は72.7%と66.7%の成績であったが、これは慢性の難治な病態から検出されたためと考えられた。しかしP. mirabilis、Pseudomonas sp. ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌は不明1例を除き除菌された。これらの事から良好な細菌学的効果が示唆された。

安全性については、本系統の薬剤に現れ易い中枢神経症状も認められず副作用は1例も認めなかった。

以上の成績から、本剤は耳鼻咽喉科領域の各種感染症に対して1回100mgを1日2回の投与または1回200mgを1日1回のみの投与でも充分な臨床効果が期待でき、また安全性も高く非常に有用性の高い優れた経口合成抗菌剤であると考えられる。

文 献

- 1) 谷村 弘,副島林造:第37回日本化学療法学会 西日本支部総会,新薬シンポジウム。AM-833 (Fleroxacin),和歌山,1989
- 2) 馬場駿吉,他: 耳鼻咽喉科領域各種感染症に対する AT-2266の 臨床評価。 Chemotherapy 32 (S-3): 1038~1060, 1984
- 3) 村井兼孝, 馬場駿吉, 木下治二, 河合 岸:耳 鼻咽喉科領域におけるDL-8280の基礎的ならび に臨床的検討。Chemotherapy 32(S-1): 1043~ 1049.1984
- 4) 小林武弘, 馬場駿吉, 鈴木賢二, 鳥田純一郎, 征矢野薫, 丸尾 猛, 伊藤晴夫:耳鼻咽喉科領 域におけるT-3262の基礎的ならびに臨床的検討。 Chemotherapy 36(S-9): 1377~1389, 1988

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON FLEROXACIN IN OTORHINOLARYNGOLOGY

TAKEHIRO KOBAYASHI, NAOYA MIYAMOTO and SHUNKICHI BABA

Department of Otorhinolaryngology, School of Medicine, Nagoya City University,

1 Kawazumi, Mizuho-cho, Mizuho-ku, Nagoya 467, Japan

TAKESHI MARUO, HARUO ITO and AKIRA TONAI
Department of Otorhinolaryngology, Showa Hospital

We studied fleroxacin for its utility in the field of otorhinolaryngology, both clinically and pharmacologically.

1. Pharmacology

After oral administration of 200 mg of fleroxacin, serum, otorrhea, tonsil, maxillary sinus, parotid gland and saliva concentrations were determined. The mean concentration in otorrhea was 4.01 μ g/g after 2 h, and the mean serum concentration was 4.50 μ g/ml. Tissue concentrations at 2 h after administration were 2.61 μ g/g in maxillary sinus mucosa (2.46 μ g/ml in serum) and 3.72 μ g/g in tonsil (2.84 μ g/ml in serum).

The concentration in parotid gland was $0.96-3.36~\mu\text{g/g}$ at 3.5-6 h after administration of 200 mg. The mean concentration in saliva peaked at $1.57~\mu\text{g/ml}$ 1 h after administration, and a concentration of $0.28~\mu\text{g/ml}$ was found even at 24 h after administration.

2 Clinical evaluation

Fleroxacin was administered to 33 patients: 2 with acute otitis media, 20 with acute exacerbation of chronic otitis media, 6 with acute paranasal sinusitis, 1 with acute exacerbation of chronic paranasal sinusitis, 3 with acute tonsillitis and 1 with acute maxillitis.

The clinical efficacy rate for each diagnosis was 72.7% in otitis media, 71.4% in paranasal sinusitis, 100% in tonsillitis and 100% in maxillitis

Overall clinical efficacy was assessed as excellent in 15 cases, good in 10, fair in 1 and poor in 7, the efficacy rate being 75.8%.

The bacteriological eradication rate was 89.5% against 42 isolates. No side effects were observed in any of the patients. From the above results, we consider fleroxacin to be a safe and useful drug in otorhinolaryngological infections.