

## Levofloxacinの中耳炎および外耳炎に対する第Ⅲ相一般臨床試験

石井哲夫<sup>1,2)</sup>・高山幹子  
東京女子医科大学耳鼻咽喉科学教室\*

村上嘉彦・荻野 純・藤森 功  
山梨医科大学耳鼻咽喉科学教室

海野徳二・内藤義弘  
旭川医科大学耳鼻咽喉科学教室

中野雄一・新島 元・長谷川 聡  
高橋 姿  
新潟大学医学部耳鼻咽喉科学教室

柳内 統  
旭川赤十字病院耳鼻咽喉科

馬場駿吉<sup>2)</sup>・宮本直哉  
名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科学教室

坂本伸雄・林 達哉  
旭川厚生病院耳鼻咽喉科

伊藤晴夫・東内 朗  
厚生連昭和病院耳鼻咽喉科

北南和彦  
市立稚内病院耳鼻咽喉科

島田純一郎・永田総一郎  
厚生連加茂病院耳鼻咽喉科

犬山征夫・佐藤信清  
北海道大学医学部耳鼻咽喉科学教室

岩田重信・内藤雅夫・高須昭彦  
藤田保健衛生大学医学部耳鼻咽喉科学教室

立木 孝・村井和夫・斉藤達雄  
阿部 隆・宍戸 潔・小笠原 眞  
岩手医科大学医学部耳鼻咽喉科学教室

西村忠郎・八木沢幹夫・大森琢也  
藤田保健衛生大学第二教育病院  
耳鼻咽喉科学教室

高坂知節・小林俊光・佐竹順一  
東北大学医学部耳鼻咽喉科学教室

古川 亘・木村恭之  
金沢大学医学部耳鼻咽喉科学教室

桜井時雄・池田勝久  
いわき市立総合磐城共立病院耳鼻咽喉科

中井義明・小西一夫  
大阪市立大学医学部耳鼻咽喉科学教室

大谷 巖・相川 通  
福島県立医科大学耳鼻咽喉科学教室

松永 享<sup>2)</sup>・荻野 仁・原田 保  
大阪大学医学部耳鼻咽喉科学教室

三宅浩郷・新川 敦・木村栄成  
小川 裕・橘田 豊  
東海大学医学部耳鼻咽喉科学教室

石田 稔・金 聖眞  
大阪府立病院耳鼻咽喉科

坂井 真・佐藤むつみ  
東海大学医学部附属東京病院耳鼻咽喉科

守田雅弘  
大阪船員保険病院耳鼻咽喉科

津田 守・長谷川 哲  
住友病院耳鼻咽喉科

奥村新一・三代康雄・尾崎康弘  
大阪労災病院耳鼻咽喉科

浅井英世・野入輝久・神島俊子  
高橋佳文  
吹田市民病院耳鼻咽喉科

宮本浩明・桃田栄蔵  
関西労災病院耳鼻咽喉科

仙波 治  
市立川西病院耳鼻咽喉科

天津陸郎・牧野邦彦  
神戸大学医学部耳鼻咽喉科学教室

後藤友佳子  
甲南病院耳鼻咽喉科

原田康夫<sup>2)</sup>・平川勝洋・夜陣紘治  
田頭宣治・鈴木 衛  
広島大学医学部耳鼻咽喉科学教室

黒川道徳  
広島総合病院耳鼻咽喉科

二宮優子  
広島三菱病院耳鼻咽喉科

世良公志  
双三中央病院耳鼻咽喉科

高須賀信夫  
愛媛県立中央病院耳鼻咽喉科

茂木五郎・川内秀之・金田規嗣  
田中隆博  
大分医科大学耳鼻咽喉科学教室

大山 勝<sup>2)</sup>・昇 卓夫・島 哲也  
松永信也・大野文夫・花牟礼 豊  
河野もと子  
鹿児島大学医学部耳鼻咽喉科学教室

清田隆二・森山一郎・鯉坂孝二  
県立大島病院耳鼻咽喉科

深水浩三・宮崎康博  
県立北薩病院耳鼻咽喉科

飯田富美子  
鹿児島生協病院耳鼻咽喉科

徳重栄一郎・福島泰裕  
市比野温泉病院耳鼻咽喉科

小幡悦朗  
長浜医院耳鼻咽喉科

小川和昭・伊東一則  
垂水中央病院耳鼻咽喉科

内藪明裕  
加治木温泉病院耳鼻咽喉科

出口浩<sup>3)</sup>  
東京総合臨床検査センター研究部

<sup>1)</sup>論文執筆者, <sup>2)</sup>小委員会, <sup>3)</sup>細菌学的検査担当者

ラセミ体である ofloxacin (OFLX) の一方の光学異性体 *l* 体である levofloxacin (LVFX, DR-3355) の中耳炎および外耳炎に対する一般臨床試験を多施設共同により実施した。

LVFX の 1 日投与量は 300mg (分 3) を中心に, 200mg (分 2) から 600mg (分 3) とし, 3~14 日間経口投与することとした。

LVFX投与開始前に中耳あるいは外耳道分泌物より分離された菌株197株に対するLVFXのMICは概ねOFLXに比し1管優れ、LVFXのMIC<sub>90</sub>は1.56 $\mu$ g/ml、OFLXは3.13 $\mu$ g/mlであった。

臨床効果は、中耳炎では著効52例、有効59例、やや有効26例、無効13例で、著効、有効を合わせた有効率は74.0%、外耳炎では著効10例、有効13例、やや有効4例、無効3例で有効率は76.7%であった。

細菌学的効果についてみると除菌率は、中耳炎では80.2% (85/106)、外耳炎では84.6% (22/27)であった。

副作用は198例中6例(3.0%)に認められたが、いずれも消化器症状で重篤なものはなかった。また、臨床検査値異常は、赤血球数減少・GPT上昇、白血球数減少およびリンパ球減少が各1例に認められたが、いずれも軽微なもので特に問題とされるものはなかった。

以上の成績から、LVFXは中耳炎および外耳炎に対し、有用な薬剤であると考えられた。

**Key words** : Levofloxacin, DR-3355, 中耳炎, 外耳炎, 一般臨床試験

Levofloxacin(LVFX, DR-3355)は、第一製薬株式会社で創製されたニューキノロン系合成抗菌剤であり、ラセミ体であるofloxacin(OFLX)の一方の光学異性体 $\ell$ 体である<sup>1)</sup>。本剤はOFLXの活性本体と考えられており、抗菌スペクトルはOFLXと同様であるが、抗菌力はOFLXのほぼ2倍であることが知られている<sup>2-4)</sup>。体内動態もOFLXと近似しており、本剤単回経口投与時の血中濃度は投与量に相関して上昇し、血中半減期は約4~6時間、さらに、48時間までの尿中累積回収率は85~92%と報告されている<sup>5)</sup>。また安全性面においては、OFLXと比較して非ステロイド性消炎剤との薬物相互作用がさらに弱まったこと<sup>6)</sup>、選択毒性がさらに高まったこと<sup>7)</sup>などが示唆されている。

今回、全国45施設の耳鼻咽喉科共同で中耳炎および外耳炎に対するLVFXの一般臨床試験を行い有効性および安全性を検討したので報告する。

## I. 対象および試験方法

### 1. 対象

1989年9月から1990年8月までに表記45施設の耳鼻咽喉科を受診し、中耳炎または外耳炎の急性症および慢性の急性増悪症(以下急性増悪症)と診断された16歳以上の患者を対象とした。

ただし、下記に該当する患者は対象から除外することとした。

- ①重症感染症で、経口剤による治療では効果が期待できない患者
- ②試験薬剤投与前に他の抗菌薬が投与され症状が改善しつつある患者
- ③キノロン系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- ④重篤な基礎疾患、合併症を有し、試験薬剤の有効性、安全性の評価が困難である患者
- ⑤高度の心、腎および肝機能障害のある患者

⑥妊婦、妊娠している可能性のある婦人または授乳中の患者

⑦その他担当医が不適当と判断した患者

### 2. 患者の同意

試験薬剤投与開始に先立ち、試験の内容、試験薬剤の治療効果および副作用などについて患者または家族に対し十分な説明を行ない、被験者になることの同意を文書または口頭で得ることとした。

### 3. 試験薬剤

LVFX 100mg錠(1錠中LVFX 100mg含有)を使用した。

### 4. 投与方法および投与期間

標準として1回 100mgを1日3回食後に経口投与することとし、症状に応じて適宜増減してさしつかえないこととしたが、上限は1日600mg(分3)とした。なお、投与期間は原則として3日間以上、14日間を限度とした。

### 5. 併用薬および処置

他の抗菌薬の使用は禁止し、試験薬剤の治療効果に直接影響を及ぼすと考えられるステロイド剤、消炎剤、解熱鎮痛剤、制酸剤などの併用は局所投与を含め避けることとした。また、試験薬剤投与期間中は原則として治療のための特別な処置は避けることとした。

### 6. 投与の中止

下記のような場合は、予定していた投与期間にかかわらず投与を中止しても差し支えないこととしたが、投与中止時点では所定の検査を実施し、中止理由とともに記録することとした。

①副作用が発現し、投与継続が不可能と判断された場合

②症状が悪化し、投与継続が不可能と判断された場合

③症状の改善がみられず、試験薬剤の効果が期待できないと判断された場合(ただし、少なくとも3日分の投与が終了した時点で判断することとした)

④患者または家族より中止の申し出があった場合

⑤その他、担当医が中止の必要性を認めた場合(治療による中止を含む)

## 7. 観察および検査項目

### 1) 臨床症状

試験薬剤投与開始時、投与開始3日後、7日後および投与終了時に下記項目について観察することとした。また両側罹患の場合は重症の一侧のみを対象とするが、症状が同等の場合は右側を対象とすることとした。

#### ①自覚症状

中耳炎においては、耳閉塞感、耳痛を、外耳炎においては、耳痛を観察することとした。

#### ②他覚所見

中耳炎においては、鼓膜・鼓室粘膜発赤、鼓膜膨隆・腫脹、鼓膜穿孔、中耳分泌物量、中耳分泌物性状を、外耳炎においては、外耳道腫脹、外耳道発赤、外耳道分泌物量、外耳道分泌物性状を観察することとした。

なお、自覚症状および他覚所見は下記の基準にしたがって記録することとした。

卍：高度または多量

卍：中等度または中等量

＋：軽度または少量

－：なし

ただし、分泌物性状については下記の基準にしたがって記録することとした。

卍：膿性

卍：粘膿性

＋：粘性または漿液性

－：なし

### 2) 細菌学的検査

試験薬剤投与開始前および投与終了後に分泌物を採取し、細菌学的検査を実施することとした。ただし、投与終了後については分泌物が認められる場合のみ採取することとした。

検体はTCSポーター(クリニカルサプライ)に採取した後、可及的速やかに東京総合臨床検査センター研究部に送付し、同所にて集中的に細菌の分離、同定を実施するとともに、LVFX、OFLX、ciprofloxacin (CPF)、cefaclor (CCL)およびampicillin (ABPC)のMICを好気性菌は日本化学療法学会最小発育阻止濃度(MIC)測定標準法<sup>8)</sup>、嫌気性菌は同学会嫌気性菌最小発育阻止濃度(MIC)測定法<sup>9)</sup>に従って測定することと

した。なお、*Staphylococcus aureus*が分離された場合はmethicillin(DMPPC)のMICも測定することとした。一方、この集中検査とは別に各施設においても必要に応じて細菌学的検査を実施することとし参考<sup>10)</sup>に供した。

### 3) 副作用

試験薬剤投与開始後、副作用が疑われる症状の発現が認められた場合にはその症状、程度、発現・消失時期、処置および試験薬剤との因果関係などについて詳細に記録することとした。

### 4) 臨床検査

原則として、試験薬剤投与開始前および投与終了後に下記の臨床検査を実施することとし、臨床的に有意な異常変動が認められた場合には、原則として正常値または投与開始前値に復するまで追跡調査し、試験薬剤との因果関係とともに記録することとした。

血液学的検査：赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値、白血球数、白血球分類、血小板数など  
血液生化学的検査：GOT、GPT、AI-P、ビリルビン(直接、総)、BUN、クレアチニン、電解質など

尿所見：蛋白、糖、ウロビリノーゲン、沈渣など

その他：CRP、赤沈(1時間値)など

## 8. 評価

### 1) 担当医判定臨床効果

担当医は、それぞれの判断で試験薬剤投与終了時に各自覚症状、他覚所見の経過を総合し、臨床効果を著効、有効、やや有効、無効の4段階で判定した。

### 2) 統一基準判定臨床効果

試験終了後、小委員会において個々の症例の調査表をもとに統一判定基準<sup>10)</sup>に従い臨床効果を著効、有効、やや有効、無効の4段階で判定した。

### 3) 有用性

担当医は、臨床効果および副作用、臨床検査値の異常変動の有無、程度を総合的に勘案し、有用性を極めて有用、有用、やや有用、どちらともいえない、有用性なしの5段階で判定した。

### 4) 細菌学的効果

小委員会において分泌物中の分離菌および分泌物所見の推移から下記の4段階で判定した。

消失：分泌物または分泌物中の分離菌が消失したもの

一部消失：分泌物中の複数の分離菌の一部が消失したもの

不変：分泌物中の分離菌が消失しなかったもの

菌交代：分泌物中の分離菌が消失し、新たに出現した交代菌が明確に起炎性を有しているもの

## II. 試験成績

### 1. 検討症例

総投与症例数201例の内訳をTable 1に示した。担当医による臨床効果判定採用症例は、除外3例、脱落18例を除いた180例であった。副作用の判定は、初診日以後来院しなかった3例のうち電話にて副作用の有無の確認し得た1例を除く2例、および年齢違反の1例を除いた198例について行った。有用性判定採用症例は担当医による臨床効果判定採用症例に副作用により中止した症例1例を加えた181例であった。

臨床効果判定採用症例180例の患者背景因子をTable 2に示したが、性別についてみると、男性が96例(53.3%)、女性が84例(46.7%)とやや男性が多く、年齢は16~92歳で平均年齢は48.6歳であった。1日投与量は、中耳炎では、1日300mg(分3)が最も多く、急性症で88.6%、急性増悪症では84.3%を占めた。外耳炎では、急性症で1日200mg(分2)および300mg(分3)がほぼ同数であり、急性増悪症では全てが300mg(分3)であった。また、投与期間は両疾患ともに6~7日が最も多く全体の58.9%を占めた。

中耳および外耳道分泌物より分離された全菌株と主

要3菌種についてのMIC分布をTable 3に示す。なお、*S. aureus*をDMPPCのMICによって3.13 $\mu$ g/ml以下をmethicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA)とし、6.25 $\mu$ g/ml以上をmethicillin-resistant *S. aureus* (MRSA)とした。MSSA, coagulase-negative staphylococci (CNS) およびMRSAの全分離菌に占める割合はそれぞれ33.0% (65/197), 18.3% (36/197) および6.6% (13/197)であった。LVFXのMIC<sub>90</sub>は全分離菌では1.56 $\mu$ g/ml, MSSAでは0.39 $\mu$ g/ml, CNSでは1.56 $\mu$ g/ml, MRSAでは6.25 $\mu$ g/mlであり、いずれもOFLXの1/2の値であった。

### 2. 臨床効果

中耳炎に対する担当医による臨床効果判定は、急性症35例、急性増悪症115例の150例について行われた。急性症では著効15例(42.9%)、有効17例(48.6%)、急性増悪症では、著効37例(32.2%)、有効42例(36.5%)であり、著効と有効をあわせた有効率(以下有効率)はそれぞれ91.4%および68.7%であった(Table 4)。以上の結果を1日投与量別にみると、急性症では200mg(分2)、300mg(分3)いずれも90%以上の高い有効率が示されたが、急性増悪症の有効率は1日200mg分2投与で50.0% (4/8)、1日300mg分3投与で69.1% (67/97)、1日投与量400mg以上では80.0% (8/10)であった(Table 5)。重症度別有効率でも、急性症では重症度に関係なく88.5~100%の高い有効率が示されたが、急性増悪症では、軽症で93.8% (15/16)、中等症および重症患者では64.6% (64/99)となり、重症度により若干の差が認められた(Table 6)。

なお、従来中耳炎に対する抗菌薬の二重盲検比較試験においてよく用いられる統一判定基準に従い、臨床効果判定を行った結果、急性32例、急性増悪症98例の計130例が基準に合致し、有効率は急性症で93.8% (30/32)、急性増悪症で56.1% (55/98)であった(Table 7)。

次に外耳炎に対する臨床効果判定は急性症26例、急性増悪症4例の30例について行われた。急性症では、著効8例(30.8%)、有効11例(42.3%)で有効率は73.1%、急性増悪症では著効2例、有効2例で有効率100%であった(Table 4)。1日投与量別有効率は、急性症で1日200mg(分2)が76.9% (10/13)、1日300mg(分3)が66.7% (8/12)であり、急性増悪症では4例とも1日300mg(分3)で有効率は100%であった(Table 5)。重症度別有効率は、急性症では軽症で100% (5/5)、中等症で70.0% (14/20)、また重症の1例は無効であった(Table 6)。急性増悪症では、例数は少ないものの重症度に関係なく有効率は100%であった。

Table 1. No. of patients studied

Total patients	201
Excluded	3
Infection due to fungi	2
Violation of age	1
Dropped-out	18
No visit after initial consultation	3
Violation of concomitant drug	6
Less than 3days treatment	4
No visit up to the 11th day after initial consultation	5
Evaluated for clinical efficacy by doctors in charge	180
Acute otitis media	35
Acute exacerbation of chronic otitis media	115
Acute external otitis	26
Acute exacerbation of external otitis	4
Evaluated for clinical efficacy by the committee	135
Acute otitis media	33
Acute exacerbation of chronic otitis media	102
Evaluated for side effect	198
Evaluated for utility	181
Acute otitis media	35
Acute exacerbation of chronic otitis media	115
Acute external otitis	27
Acute exacerbation of external otitis	4

Table 2. Background characteristics

Item	Otitis media		External otitis		Total	
	acute	exacerbation of chronic	acute	exacerbation of chronic		
No. of patients	35	115	26	4	180	
Sex	male	16	62	18	0	96
	female	19	53	8	4	84
Age (yr)	~ 19	4	3	1	0	8
	20 ~ 29	8	4	5	0	17
	30 ~ 39	7	13	6	1	27
	40 ~ 49	6	34	4	0	44
	50 ~ 59	4	28	4	0	36
	60 ~ 69	4	22	2	1	29
	70 ~ 79	2	7	3	1	13
	80 ~	0	4	1	1	6
Body weight (kg)	30 ~ 39	1	0	0	1	2
	40 ~ 49	1	7	1	0	9
	50 ~ 59	8	23	6	0	37
	60 ~ 69	5	17	9	0	31
	70 ~ 79	1	8	1	0	10
	unknown	19	60	9	3	91
Severity	mild	3	16	5	2	26
	moderate	26	93	20	1	140
	severe	6	6	1	1	14
Underlying disease and/or complication	-	32	108	20	3	163
	+	3	7	6	1	17
Chemotherapy before treatment	-	35	105	21	4	165
	+	0	4	3	0	7
	unknown	0	6	2	0	8
Daily dose (mg × times)	100 × 2	4	8	13	0	25
	100 × 3	31	97	12	4	144
	200 × 2	0	5	1	0	6
	200 × 3	0	4	0	0	4
	changed	0	1	0	0	1
Treatment duration (days)	~ 3	4	8	3	2	17
	4 ~ 5	5	14	4	0	23
	6 ~ 7	19	71	14	2	106
	8 ~	7	22	5	0	34
Concomitant drug	-	33	109	24	4	170
	+	2	6	2	0	10

Table 3. MIC of levofloxacin and ofloxacin against clinical isolates before treatment

Isolate	No. of strains	Drug	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )			
			range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	mode
MSSA <sup>a)</sup>	65	Levofloxacin	0.2 ~ 1.56	0.2	0.39	0.2
		Ofloxacin	0.2 ~ 3.13	0.39	0.78	0.39
MRSA <sup>b)</sup>	13	Levofloxacin	0.2 ~ 25	0.39	6.25	0.2
		Ofloxacin	0.39 ~ 50	0.78	12.5	0.39
CNS <sup>c)</sup>	36	Levofloxacin	0.1 ~ 6.25	0.2	1.56	0.2
		Ofloxacin	0.2 ~ 12.5	0.39	3.13	0.39
Total	197	Levofloxacin	$\leq 0.05$ ~ 25	0.2	1.56	0.2
		Ofloxacin	$\leq 0.05$ ~ 50	0.39	3.13	0.39

<sup>a)</sup> MSSA : methicillin-susceptible *S. aureus*

<sup>b)</sup> MRSA : methicillin-resistant *S. aureus*

<sup>c)</sup> CNS : coagulase-negative staphylococci

Table 4. Clinical efficacy in otitis media and external otitis

Diagnosis	No. of patients	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)		
		excellent	good	fair	poor	excellent	excellent + good	
Otitis media	acute	35	15	17	2	1	42.9	91.4
	exacerbation of chronic	115	37	42	24	12	32.2	68.7
	sub-total	150	52	59	26	13	34.7	74.0
External otitis	acute	26	8	11	4	3	30.8	73.1
	exacerbation of chronic	4	2	2			50.0	100
	sub-total	30	10	13	4	3	33.3	76.7
Total	180	62	72	30	16	34.4	74.4	

Table 5. Clinical efficacy related to the daily dose

Daily dose (mg $\times$ times)	Otitis media			External otitis			Total
	acute	exacerbation of chronic	sub-total	acute	exacerbation of chronic	sub-total	
100 $\times$ 2	4/4 (100)	4/8 (50.0)	8/12 (66.7)	10/13 (76.9)		10/13 (76.9)	18/25 (72.0)
100 $\times$ 3	28/31 (90.3)	67/97 (69.1)	95/128 (74.2)	8/12 (66.7)	4/4 (100)	12/16 (75.0)	107/144 (74.3)
200 $\times$ 2		4/5 (80.0)	4/5 (80.0)	1/1 (100)		1/1 (100)	5/6 (83.3)
200 $\times$ 3		3/4 (75.0)	3/4 (75.0)				3/4 (75.0)
Changed		1/1 (100)	1/1 (100)				1/1 (100)
Total	32/35 (91.4)	79/115 (68.7)	111/150 (74.0)	19/26 (73.1)	4/4 (100)	23/30 (76.7)	134/180 (74.4)

No. of patients of 'excellent' and 'good'/no. of patients evaluated (efficacy rate (%))

## 3. 細菌学的効果

中耳炎に対する細菌学的効果はTable 8に示すとおり、単独菌感染例、複数菌感染例あわせた全体での除菌率は80.2% (85/106)であった。単独菌感染例についてみると、MSSAが88.2% (30/34)、CNSが68.8% (11/16)、その他のグラム陽性菌では100% (15/15)であった。また、グラム陰性菌では*Pseudomonas aeruginosa*分離例で85.7% (6/7)であった。病型別では、急性症において単独菌、複数菌感染それぞれの陰性化率は94.4% (17/18)、100% (4/4)、急性増悪症において、81.5% (53/65)、57.9% (11/19)であった。

菌種ごとに分離菌株のMICと消長の関係をTable 9に示したが、MICを測定し得た全分離菌株のうちMIC<sub>90</sub>の1.56 $\mu$ g/ml以下の菌株の消失率は84.6% (99/117)、さらに、MIC0.78 $\mu$ g/ml以下の109株中94株までが消失した。これを病型別にみると、急性症ではMICの測定が行われた25株(MSSA 9株、CNS 6株等)の内、MIC 0.78 $\mu$ g/ml以下の消失率は95.2% (20/21)、急性増悪症102株(MSSA 33株、CNS 16株、*P. aeruginosa* 15株等)では86.4% (78/88)であった。

一方、外耳炎では、単独菌感染例、複数菌感染例をあわせた全体での除菌率は84.6% (22/27)であり、単

Table 6. Clinical efficacy in otitis media and external otitis related to the severity

Diagnosis	Severity	No. of patients	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)
			excellent	good	fair	poor	
Otitis media	acute	mild	3	2	1		100
		moderate	26	8	15	2	88.5
		severe	6	5	1	1	100
	exacerbation of chronic	mild	16	9	6	1	93.8
		moderate	93	27	33	22	64.5
		severe	6	1	3	1	66.7
	sub-total	mild	19	11	7	1	94.7
		moderate	119	35	48	24	69.7
		severe	12	6	4	1	83.3
External otitis	acute	mild	5	4	1		100
		moderate	20	4	10	4	70.0
		severe	1			1	0.0
	exacerbation of chronic	mild	2	2			100
		moderate	1		1		100
		severe	1		1		100
	sub-total	mild	7	6	1		100
		moderate	21	4	11	4	71.4
		severe	2		1	1	50.0
Total	mild	26	17	8	1	96.2	
	moderate	140	39	59	28	70.0	
	severe	14	6	5	1	78.6	

Table 7. Clinical efficacy in otitis media by the committee

Type of disease	No. of patients	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)	
		excellent	good	fair	poor	excellent	excellent + good
Acute	32	20	10	2		62.5	93.8
Exacerbation of chronic	98	34	21	32	11	34.7	56.1
Total	130	54	31	34	11	41.5	65.4

Table 8. Bacteriological efficacy in otitis media

Isolate	No. of patients	Bacteriological response				Unknown	Elimination rate <sup>a)</sup> (%)
		eliminated	partially eliminated	unchanged	replaced		
<b>Monomicrobial infection</b>							
MSSA <sup>c)</sup>	43	29	—	4	1	9	88.2
MRSA <sup>d)</sup>	10	9	—	—	1	—	100
CNS <sup>e)</sup>	23	11	—	5	—	7	68.8
GPB <sup>b)</sup> <i>Staphylococcus</i> spp.	1	1	—	—	—	—	100
<i>S. pyogenes</i>	1	1	—	—	—	—	100
<i>S. pneumoniae</i>	2	1	—	—	—	1	100
<i>Streptococcus</i> spp.	1	—	—	—	1	—	100
<i>Corynebacterium</i> sp.	1	1	—	—	—	—	100
sub-total	82	53	—	9	3	17	86.2
<i>H. influenzae</i>	1	1	—	—	—	—	100
<i>C. freundii</i>	1	—	—	—	1	—	100
<i>K. pneumoniae</i>	1	1	—	—	—	—	100
subsp. <i>ozaenae</i>	—	—	—	—	—	—	—
<i>E. cloacae</i>	1	1	—	—	—	—	100
GNB <sup>f)</sup> <i>S. marcescens</i>	3	3	—	—	—	—	100
<i>P. mirabilis</i>	1	1	—	—	—	—	100
<i>A. calcoaceticus</i>	1	—	—	—	—	1	—
<i>P. aeruginosa</i>	11	6	—	1	—	4	85.7
<i>A. d. xylooxidans</i>	3	—	—	3	—	—	0.0
GNF-GNR <sup>g)</sup>	1	—	—	—	—	1	—
sub-total	24	13	—	4	1	6	77.8
Anaerobe <i>P. granulosum</i>	1	—	—	—	—	1	—
sub-total	1	—	—	—	—	1	—
<b>Polymicrobial infection</b>							
MSSA+ <i>P. aeruginosa</i>	1	—	—	1	—	—	0.0
MRSA+ <i>P. aeruginosa</i>	4	3	—	—	—	1	100
CNS+ <i>P. aeruginosa</i>	1	—	—	—	—	1	—
MRSA+other	6	4	1	—	—	1	80.0
<i>P. aeruginosa</i> +others	6	2	4	—	—	—	33.3
CNS+others	7	5	1	—	—	1	83.3
others	4	—	1	—	1	2	50.0
sub-total	29	14	7	1	1	6	65.2
Total	136	80	7	14	5	30	80.2

<sup>a)</sup> Elimination rate (%) = eliminated+replaced / (no. of patients - unknown) × 100

<sup>b)</sup> GPB : Gram-positive bacteria

<sup>c)</sup> MSSA : methicillin-susceptible *S. aureus*

<sup>d)</sup> MRSA : methicillin-resistant *S. aureus*

<sup>e)</sup> CNS : coagulase-negative staphylococci

<sup>f)</sup> GNB : Gram-negative bacteria

<sup>g)</sup> GNF-GNR : glucose-non-fermentative Gram-negative rods

Table 9. Relation between MIC and bacteriological efficacy of isolates in otitis media

Isolate	MIC of levofloxacin ( $\mu\text{g/ml}$ ) [ $10^6$ CFU/ml]										Not done	Total	Eradication rate (%)	
	$\leq 0.05$	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25				
MSSA <sup>b)</sup>			28/31	7/9	1/1	1/1							37/42	88.1
MRSA <sup>c)</sup>			6/6	1/1	2/3						1/1		10/11	90.9
CNS <sup>d)</sup>		4/6	7/10	4/4		1/1	1/1						17/22	77.3
GPB <sup>a)</sup> <i>Staphylococcus</i> spp.											1/1	1/1	1/1	100
<i>S. pyogenes</i>						1/1						1/1	1/1	100
<i>S. pneumoniae</i>												1/1	1/1	100
<i>Streptococcus</i> spp.												3/3	3/3	100
<i>E. faecalis</i>				0/1	1/1								1/2	50.0
<i>Corynebacterium</i> sp.				1/1	1/1	2/2							4/4	100
sub-total		4/6	41/47	13/16	5/6	5/5	1/1				1/1	5/5	75/87	86.2
GNB <sup>e)</sup> <i>C. freundii</i>			1/1										1/1	100
<i>C. diversus</i>		1/1											1/1	100
<i>K. pneumoniae</i>		2/2											2/2	100
subsp. <i>pneumoniae</i>														
<i>K. pneumoniae</i>		1/1											1/1	100
subsp. <i>ozaenae</i>														
<i>E. cloacae</i>		1/1											1/1	100
<i>E. aerogenes</i>			2/2			1/1							3/3	100
<i>S. marcescens</i>		1/1		1/1				1/1				1/1	3/3	100
<i>P. aeruginosa</i>				0/1	2/2	7/8	1/3	0/2					11/17	64.7
<i>P. putida</i>										0/1			0/1	0.0
<i>P. mirabilis</i>		4/4										1/1	4/4	100
<i>P. rettgeri</i>													1/1	100
<i>P. alcalifaciens</i>				1/1									1/1	100
<i>P. stuartii</i>					1/1								1/1	100
<i>M. morgani</i>		1/1										1/1	1/1	100
<i>H. influenzae</i>													1/1	100
<i>A. d. xylosoxidans</i>						1/2		2/3	0/1				3/6	50.0
<i>A. calcoaceticus</i>			0/1										0/1	0.0
sub-total		11/11	3/4	2/3	3/3	9/11	1/3	3/6	0/1	0/1		3/3	35/46	76.1
Anaerobes <i>P. prevotii</i>						1/1							1/1	100
<i>E. lentum</i>						1/1							1/1	100
sub-total						2/2							2/2	100
Total		11/11	7/10	43/50	16/19	16/19	6/8	4/7	0/1	0/1	1/1	8/8	112/135	83.0

<sup>a)</sup> GPB : Gram-positive bacteria

<sup>b)</sup> MSSA : methicillin-susceptible *S. aureus*

<sup>c)</sup> MRSA : methicillin-resistant *S. aureus*

<sup>d)</sup> CNS : coagulase-negative staphylococci

<sup>e)</sup> GNB : Gram-negative bacteria

独菌感染例のうちグラム陽性菌の消失率は87.5% (14/16), グラム陰性菌で100% (4/4)であった (Table 10)。また, MICを測定し得た全分離菌のMICは6.25 $\mu$ g/ml以下であり, MIC<sub>90</sub>の3.13 $\mu$ g/ml以下の消失率は87.1% (27/31)であった (Table 11)。

#### 4. 副作用

副作用判定症例198例中6例(3.0%)に8件の副作用が観察されたが, いずれも消化器症状であった (Table 12)。その程度は5例が投与を継続し軽度と判断され, 1例が投与中止により中等度と判断されたが, いずれも重篤なものではなかった。

#### 5. 臨床検査値異常変動

臨床検査値異常変動は赤血球数減少・GPT上昇, 白血球数減少, リンパ球減少が3例に認められた (Table 13)。

#### 6. 有用性

中耳炎に対する担当医による有用性判定は, 急性症35例, 急性増悪症115例の150例について行われた。急性症では極めて有用15例(42.9%), 有用17例(48.6%), 急性増悪症では, 極めて有用37例(32.2%), 有用42例(36.5%)であり, 極めて有用と有用をあわせた有用率(以下有用率)はそれぞれ91.4%および68.7%であった (Table 14)。

一方, 外耳炎に対する有用性判定は急性症27例, 急性増悪症4例の計31例について行われ, 急性症では極めて有用8例(29.6%), 有用11例(40.7%), 急性増悪症では, 極めて有用3例(75.0%), 有用1例(25.0%)であり, 有用率はそれぞれ70.4%および100%であった。

Table 10. Bacteriological efficacy in external otitis

Isolate	No. of patients	Bacteriological response				Unknown	Elimination rate <sup>a)</sup> (%)
		eliminated	partially eliminated	unchanged	replaced		
Monomicrobial infection							
GPB <sup>b)</sup>	MSSA <sup>c)</sup>	8	6	—	1	1	87.5
	MRSA <sup>d)</sup>	2	1	—	1	—	50.0
	CNS <sup>e)</sup>	6	6	—	—	—	100
sub-total		16	13	—	2	1	87.5
GNB <sup>f)</sup>	<i>K. oxytoca</i>	1	1	—	—	—	100
	<i>P. alcalifaciens</i>	1	1	—	—	—	100
	<i>A. radiobacter</i>	1	1	—	—	—	100
	<i>P. aeruginosa</i>	1	1	—	—	—	100
sub-total		4	4	—	—	—	100
Anaerobes	<i>P. prevotii</i>	1	—	—	—	1	—
	<i>Peptostreptococcus</i> sp.	1	—	—	—	1	100
sub-total		2	—	—	—	1	100
Polymicrobial infection							
MRSA+ <i>P. aeruginosa</i>		2	1	1	—	—	50.0
MRSA+other		2	1	—	1	—	50.0
others		1	1	—	—	—	100
sub-total		5	3	1	1	—	60.0
Total		27	20	1	3	2	84.6

<sup>a)</sup> Elimination rate (%) = eliminated+replaced / (no. of patients - unknown) × 100

<sup>b)</sup> GPB : Gram-positive bacteria

<sup>c)</sup> MSSA : methicillin-susceptible *S. aureus*

<sup>d)</sup> MRSA : methicillin-resistant *S. aureus*

<sup>e)</sup> CNS : coagulase-negative staphylococci

<sup>f)</sup> GNB : Gram-negative bacteria

### Ⅲ. 考 察

LVFXはラセミ体でありOFLXの一方の光学異性体 *l* 体でOFLXの2倍の抗菌活性を示すことが報告されている<sup>2-4)</sup>。今回LVFX投与開始前に中耳および外耳道分泌物より分離された細菌197株に対するLVFXとOFLXのMIC測定を行った結果でも、分離頻度の高かったMSSA、CNSおよびMRSAに対するLVFXのMIC<sub>90</sub>はそれぞれ0.39μg/ml、1.56μg/ml、6.25μg/mlであり、全分離菌に対しても1.56μg/mlを示し、いずれもOFLXより1管すぐれた値を示した。両剤の体内動態が極めて類似している<sup>2-5)</sup>ことを考慮すると、中耳炎および外耳炎に対するLVFXの投与量はOFLXの半量で十分であることが推測された。

今回の試験で得られた有効率は、中耳炎の場合、急性症で91.4%、急性増悪症では68.7%であったが、OFLXの開発時における一般臨床試験での有効率90.0%および73.7%とほぼ同程度であり、今回の試験におけるLVFXの1日投与量が主として300mg(分3)であり、上述のOFLXの投与量が主に1日600mg(分3)であることを考慮すると、この推測を裏付ける結果とな

った。同系他剤における中耳炎急性症および急性増悪症に対する有効率はそれぞれ、CPFXでは78.9%および64.8%<sup>11)</sup>、lomefloxacinでは72.0%および58.9%<sup>12)</sup>、sparfloxacinでは83.3%および67.6%<sup>13)</sup>であり、LVFXは同系薬剤の中でもすぐれた治療効果が期待できることが示唆された。

統一基準判定による臨床効果は判定症例130例中急性症の有効率が93.8%(30/32)、急性増悪症が56.1%(55/98)となり、急性症では担当医判定とほぼ同程度の有効率が示されたものの、急性増悪症では担当医判定より12.6%低下した結果となった。そこで、統一基準判定採用症例について、担当医判定の有効率をみる

Table 12. Side effects

No. of patients evaluated	197
No. of patients with side effects	6
Stomach discomfort	4
Abdominal pain	1
Vomiting+abdominal pain+diarrhea	1
Incidence	3.0%

Table 11. Relation between MIC and bacteriological efficacy of isolates in external otitis

Isolate	MIC of levofloxacin (μg/ml) [10 <sup>6</sup> CFU/ml]								Not done	Total	Eradication rate (%)
	≤0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25			
MSSA <sup>b)</sup>			8/8	3/4						11/12	91.7
MRSA <sup>c)</sup>							1/1	0/1		1/2	50.0
CNS <sup>d)</sup>		1/1	3/3	1/1				1/1		6/6	100
GPB <sup>a)</sup> <i>S. pyogenes</i>					0/1					0/1	0.0
<i>S. agalactiae</i>							2/3			2/3	66.7
<i>E. faecalis</i>						1/1				1/1	100
sub-total		1/1	11/11	4/5	0/1	1/1	3/4	1/2		21/25	84.0
<i>K. oxytoca</i>	1/1									1/1	100
<i>E. aerogenes</i>	1/1									1/1	100
GNB <sup>e)</sup> <i>P. aeruginosa</i>			1/1		1/2					2/3	66.7
<i>P. alcalifaciens</i>	1/1									1/1	100
<i>A. radiobacter</i>				1/1						1/1	100
sub-total	3/3		1/1	1/1	1/2					6/7	85.7
Anaerobe <i>Peptostreptococcus</i> sp.					1/1					1/1	100
sub-total					1/1					1/1	100
Total	3/3	1/1	12/12	5/6	2/4	1/1	3/4	1/2		28/33	84.8

<sup>a)</sup> GPB : Gram-positive bacteria

<sup>b)</sup> MSSA : methicillin-susceptible *S. aureus*

<sup>c)</sup> MRSA : methicillin-resistant *S. aureus*

<sup>d)</sup> CNS : coagulase-negative staphylococci

<sup>e)</sup> GNB : Gram-negative bacteria

と、急性増悪症で70.4% (69/98)となり、さらにその差が拡大した。この原因について検討してみると、急性症32例では統一基準判定と担当医判定との判定日のずれが、1例を除き1日以内であるのに対し、急性増悪症では、判定日ずれ16症例のうち9例の担当医判定が統一基準判定日の4日後以降に行われた。さらにそのうちの7例は、担当医判定で著効あるいは有効が、統一基準判定ではやや有効となっている。この7例を除いた統一基準判定の有効率は60.4% (55/91)、また担当医判定では、68.1% (62/91)となった。以上のことから、担当医判定と統一判定による有効率の乖離の原因の1つに判定日のずれが推定された。

外耳炎の有効率は76.7%で、急性症が73.1%、急性増悪症が100%の成績であった。1日投与量別に検討してみると、急性症における有効率は1日200mg(分2)で76.9%であったのに対し、1日300mg(分3)では66.7%と投与量との相関性が認められなかった。これは1日300mg(分3)に中等症の症例が多く偏っており、担当医が患者の症例にあわせて投与量を選択したことによると考えられた。

中耳炎の急性症において、MICの測定が行われた25株(MSSA 9株、CNS 6株等)の内、MIC 0.78 $\mu$ g/ml以

下の消失率は95.2% (20/21)、同様に急性増悪症102株(MSSA 33株、CNS 16株、*P. aeruginosa* 15株等)では86.4% (73/88)であった。また、馬場らの報告<sup>11)</sup>によると、耳漏中のLVFXの濃度は、0.54 $\pm$ 0.62 $\mu$ g/mlであり、病型により若干の差はあるものの概ね体内動態を反映した結果であった。一方、臨床効果には病型により明らかに差が認められたが、その一因は細菌学的効果にあり、急性増悪症では複数菌感染症例25例の陰性化率は57.9%と急性症4例に対する100%と比し低率であったためと考えられた。

副作用は198例中6例(3.0%)に観察されたが、全て消化器症状であり重篤ものは認められなかった。また、近年実施されたOFLXと同系他剤との比較試験におけるOFLXの副作用発現率は、6.3% (9/142)<sup>11)</sup>、5.7% (9/157)<sup>15)</sup>、6.1% (5/82)<sup>16)</sup>と報告されており、同時試験ではないものの、LVFXの副作用発現率はいずれもOFLXより低値を示した。

臨床検査値異常変動は4件観察されたが、発現率は各項目とも低率であった。

中耳炎および外耳炎いずれにおいても有用率は臨床効果をよく反映した成績であった。このことは、すぐれた安全性を裏付けるものと考えられる。

Table 13. Abnormal changes of laboratory findings

Item	No. of patients tested	No. of patients with change	Change	Incidence (%)
RBC	87	1 <sup>a)</sup>	406 $\rightarrow$ 370 $\rightarrow$ 407 (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	1.1
WBC	87	1	5600 $\rightarrow$ 3700 (/mm <sup>3</sup> )	1.1
Lymphocyte	83	1	30 $\rightarrow$ 3 $\rightarrow$ 18 (%)	1.2
GPT	83	1 <sup>a)</sup>	13 $\rightarrow$ 40 $\rightarrow$ 19 (unit)	1.2

<sup>a)</sup> Same patient

Table 14. Utility

Diagnosis	No. of patients	Utility					Usefulness rate (%)	
		remarkably useful	useful	slightly useful	uncertain	useless		
Otitis media	acute	35	15	17	2		1	91.4
	exacerbation of chronic	115	37	42	22	6	8	68.7
	sub-total	150	52	59	24	6	9	74.0
External otitis	acute	27	8	11	3	2	3	70.4
	exacerbation of chronic	4	3	1				100
	sub-total	31	11	12	3	2	3	74.2
Total	181	63	71	27	8	12	74.0	

以上のことから、LVFXは中耳炎および外耳炎の治療に対し有用性の高い薬剤であると考えられた。

### 文 献

- 1) Hayakawa I, Atarashi S, Yokohama S, Imamura M, Sakano K, and Furukawa M: Synthesis and antibacterial activities of optically active ofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 29: 163~164, 1986
- 2) Atarashi S, Yokohama S, Yamazaki K, Sakano K, Imamura M, and Hayakawa I: Synthesis and antibacterial activities of optically active ofloxacin and its fluoromethyl derivative. *Chem Pharm Bull* 35: 1886~1902, 1987
- 3) Une T, Fujimoto T, Sato K, and Osada Y: *In vitro* activity of DR-3355, an optically active ofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 32: 1336~1340, 1988
- 4) Fujimoto T and Mitsuhashi S: *In vitro* antibacterial activity of DR-3355, the S-(-)-isomer of ofloxacin. *Chemotherapy* 36: 268~276, 1990
- 5) Nakashima M, Uematsu T, Kanamaru M, Okazaki O, Hashimoto S, and Tachizawa H: Pharmacokinetics of DR-3355, a new quinolone, in healthy volunteers. *Program Abstr. 28th ICAAC. abst. no.951*, 1988
- 6) Takeda N, Nozaki M, Niwa M, and Tsurumi K: Reduction of CNS excitability by optical resolution of ofloxacin. *Abstracts of the 16th ICC (Jerusalem)* 310, 1989
- 7) Hoshino K, Sato K, Akahane K, Yoshida A, Hayakawa I, Sato M, Une T, and Osada Y: Significance of the methyl group on the oxazine ring of ofloxacin derivatives in the inhibition of bacterial and mammalian type II topoisomerases. *Antimicrob Agents Chemother.* 35: 309~312, 1991
- 8) 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について。 *Chemotherapy* 29: 76~79, 1981
- 9) 嫌気性菌MIC測定法検討委員会：嫌気性菌の最小発育阻止濃度(MIC)測定法。 *Chemotherapy* 27: 559~560, 1979
- 10) 馬場駿吉, 他(34施設)：中耳炎, 外耳炎に対するFleroxacinの臨床評価。 *耳鼻* 37: 614~631, 1991
- 11) 河村正三, 他(63施設)：化膿性中耳炎に対するciprofloxacin(BAYo 9867)とpipemidic acidの薬効比較試験。 *耳鼻*33: 100~125, 1987
- 12) 河村正三, 他(50施設)：化膿性中耳炎に対するlomefloxacin(NY-198)とpipemidic acid(PPA)の薬効比較試験。 *耳鼻*35: 434~457, 1989
- 13) 原田康夫, 他(28施設)：化膿性中耳炎に対するsparfloxacinの臨床的研究。 *Chemotherapy* 39(S-4): 670~680, 1991
- 14) 馬場駿吉, 他(8施設)：Levofloxacin(DR-3355)の耳鼻咽喉組織内移行性に関する研究。 *Chemotherapy* 40 (S-3): 326~333, 1992
- 15) 藤森一平, 他(62施設)：呼吸器感染症に対するT-3262(tosufloxacin tosilate)とofloxacinとの薬効比較試験成績。 *Chemotherapy* 37: 1086~1118, 1989
- 16) 原耕平, 他(33施設および関連施設)：呼吸器感染症に対するfleroxacinとofloxacinとの二重盲検比較試験。 *Chemotherapy* 39: 467~499, 1991
- 17) 副島林造, 他(30施設)：細菌性肺炎に対するsparfloxacin(SPFX)とofloxacin(OFLX)の薬効比較試験成績。 *Chemotherapy* 39 (S-4): 429~453, 1981

## PHASE III CLINICAL STUDY OF LEVOFLOXACIN IN OTITIS MEDIA AND OTITIS EXTERNA

Tetsuo Ishii and Mikiko Takayama

Department of Otorhinolaryngology, Tokyo Women's Medical College,  
8-1 Kawata-cho, Sinjuku-ku, Tokyo 162, Japan

Tokuji Unno and Yoshihiro Naito

Department of Otolaryngology, Asahikawa Medical School

Osamu Yanai

Department of Otolaryngology, Asahikawa Red Cross Hospital

Nobuo Sakamoto and Tatsuya Hayashi

Department of Otolaryngology, Asahikawa Kosei Hospital

Kazuhiko Hokunan

Department of Otolaryngology, Wakkanai City Hospital

Yukio Inuyama and Nobukiyo Sato

Department of Otolaryngology, Hokkaido University School of Medicine

Takashi Tsuiki, Kazuo Murai, Tatsuo Saito, Takashi Abe, Kiyoshi Shishido  
and Makoto Ogasawara

Department of Otorhinolaryngology, Iwate Medical University, School of Medicine

Tomonori Takasaka, Toshimitsu Kobayashi and Junichi Satake

Department of Otolaryngology, Tohoku University School of Medicine

Tokio Sakurai and Katsuhisa Ikeda

Department of Otolaryngology, Iwaki Kyoritsu General Hospital

Iwao Ohtani and Toru Aikawa

Department of Otorhinolaryngology, Fukushima Medical College

Hirosato Miyake, Atsushi Shinkawa, Hideshige Kimura, Yutaka Ogawa and Yutaka Kitta

Department of Otorhinolaryngology, Tokai University, School of Medicine

Makoto Sakai and Mutsumi Sato

Department of Otorhinolaryngology, Tokai University Tokyo Hospital

Yoshihiko Murakami, Jun Ogino and Isao Fujimori

Department of Otorhinolaryngology, Yamanashi College of Medicine

Yuichi Nakano, Hajime Nijima, Satoshi Hasegawa and Sugata Takahashi

Department of Otorhinolaryngology, Niigata University School of Medicine

Shunkichi Baba and Naoya Miyamoto

Department of Otorhinolaryngology, Nagoya City University Medical School

Haruo Ito and Akira Tonai

Department of Otorhinolaryngology, Koseiren Showa Hospital

Junichiro Shimada and Souichiro Nagata

Department of Otorhinolaryngology, Koseiren Kamo Hospital

Shigenobu Iwata, Masao Naito and Akihiko Takasu

Department of Otolaryngology, School of Medicine, Fujita Health University

Tadao Nishimura, Mikio Yagisawa and Takuya Ohmori

Department of Otorhinolaryngology, Second Hospital of Fujita Health University

Mitsuru Furukawa and Yasuyuki Kimura

Department of Otorhinolaryngology, School of Medicine, Kanazawa University

Yoshiaki Nakai and Kazuo Konishi

Department of Otorhinolaryngology, Osaka City University Medical School

Toru Matsunage, Hitoshi Ogino and Tamotsu Harada

Department of Otorhinolaryngology, Osaka University Medical School

Minoru Ishida and Kim Sungen

Department of Otorhinolaryngology, Osaka Prefectural Hospital

Masahiro Morita

Department of Otorhinolaryngology, Osaka Seamen's Insurance Hospital

Mamoru Tsuda and Satoshi Hasegawa

Department of Otorhinolaryngology, Sumitomo Hospital

Shinichi Okumura, Yasuo Mishiro and Yasuhiro Ozaki

Department of Otorhinolaryngology, Osaka Rosai Hospital

Hideyo Asai, Teruhisa Noiri, Toshiko Kamihata and Yoshifumi Takahashi

Department of Otorhinolaryngology, Suita Municipal Hospital

Hiroaki Miyamoto and Eizo Momota

Department of Otorhinolaryngology, Kansai Rosai Hospital

Osamu Semba

Department of Otorhinolaryngology, Kawanishi City Hospital

Mutsuo Amatsu and Kunihiko Makino

Department of Otorhinolaryngology, Kobe University School of Medicine

Yukako Goto

Department of Otorhinolaryngology, Kohnan Hospital

Yasuo Harada, Katsuhiko Hirokawa, Koji Yajin, Nobuharu Tagashira  
and Mamoru Suzuki  
Department of Otorhinolaryngology, Hiroshima University School of Medicine

Michinori Kurokawa  
Department of Otorhinolaryngology, Hiroshima General Hospital

Yuko Ninomiya  
Department of Otorhinolaryngology, Hiroshima Mitsubishi Hospital

Koji Sera  
Department of Otorhinolaryngology, Futami Central Hospital

Nobuo Takasuka  
Department of Otorhinolaryngology, Ehime Prefectural Central Hospital

Goro Mogi, Hideyuki Kawauchi, Noritsugu Kaneda and Takahiro Tanaka  
Department of Otorhinolaryngology, Medical College of Oita

Masaru Ohyama, Takuo Nobori, Tetsuya Shima, Shinya Matsunage, Fumio Ohno  
Yutaka Hanamure and Motoko Kohno  
Department of Otorhinolaryngology, Kagoshima University, School of Medicine

Ryuji Kiyota, Ichiro Moriyama and Koji Ajisaka  
Department of Otorhinolaryngology, Kagoshima Prefectural Oshima Hospital

Kozo Fukami and Yasuhiro Miyazaki  
Department of Otorhinolaryngology, Kagoshima Prefectural Hokusatsu Hospital

Fumiko Iida  
Department of Otorhinolaryngology, Kagoshima Seikyo Hospital

Eiichiro Tokushige and Yasuhiro Fukushima  
Department of Otorhinolaryngology, Ichihino Onsen Hospital

Etsuro Obata  
Department of Otorhinolaryngology, Nagahama Medical Clinic

Kazuaki Ogawa and Kazunori Ito  
Department of Otorhinolaryngology, Tarumizu Central Hospital

Akihiro Uchizono  
Department of Otorhinolaryngology, Kajiki Onsen Hospital

Koichi Deguchi  
Research Section, Tokyo Clinical Research Center

Levofloxacin (LVFX, DR-3355), an optical isomer of ofloxacin (OFLX), was used in the treatment of otitis media and otitis externa in a multicenter trial.

The standard dosage was 100mg t.i.d. (100mg b.i.d.~200mg t.i.d.). The duration of treatment was 3 to 14 days.

The MIC<sub>90</sub> values of LVFX and OFLX against the total clinical isolates were 1.56  $\mu\text{g/ml}$  and 3.13  $\mu\text{g/ml}$ , respectively.

The clinical efficacy, assessed for otitis media and otitis externa by the doctors in charge for 150 and 30 evaluable cases, was excellent in 52 and 10 cases, good in 59 and 13 cases, fair in 26 and four cases, and poor in 13 and three cases, respectively. The efficacy rates were 74.0% and 76.7%.

The bacteriological eradication rate for gram-positive isolates was 86.3% and for gram-negative isolates was 85.9% in monomicrobial infections. For the total isolates, the rate was 85.8%, including polymicrobial infections.

Clinical adverse reactions were observed in six (3.0%) of 198 patients and abnormal laboratory findings were observed in four cases (three patients). They were not serious clinically.