オルビフロキサシン（効能追加）

北代典幸・中井正博

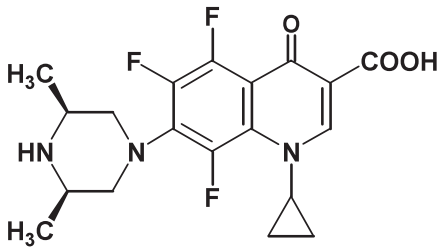
大日本住友製薬株式会社　アニマルサイエンス部企画開発グループ
（〒553-0001　大阪府大阪市福島区海老江 1-5-51）

1．開発の経緯

オルビフロキサシン（orbifloxacin，OBFX）は大日本住友製薬株式会社が創製したフルオロキノロンである（図 1）。OBFX は細菌の DNA ジャイレースおよびトポイソメラーゼⅣの作用を阻害し，殺菌的な作用を示す。

OBFX は動物専用のフルオロキノロンとして開発され，これまで牛・豚用の注射剤（承認：1993 年），犬・猫用としては注射剤（承認：1995 年），錠剤（承認:1997 年）および外用剤（承認:1998 年，対象動物は犬のみ）が販売されている。また，注射剤は韓国，錠剤は欧米でも販売されている。

外用剤は，東興薬品工業株式会社が特許を有する親水性軟膏を使用したクリーム剤であり，OBFX，ミコナゾール硝酸塩およびトリアムシノロンアセトニドの合剤である。そのため，細菌および真菌の単独あるいは混合感染による外耳炎や皮膚感染症に対して効果を示すとともに，かゆみ，発赤および腫脹などの炎症症状を速やかにしずめることにより，優れた治療効果を発揮する。



分子量：395.38

分子式：$C_{19}F_{20}F_3N_3O_3$

図 1　オルビフロキサシンの化学構造式

外用剤については，犬を対象動物として承認を取得した後，猫への応用について検討を開始した。外耳炎および皮膚炎に罹患した猫について患部から菌分離を行ったところ，次のことが明らかとなった。

- 約 60％の症例から複数の細菌が分離される。
- 30％以上の症例から細菌と真菌の両方が分離される。
- 分離菌には抗生物質耐性菌が認められる。

以上の結果より，猫の外耳炎および皮膚感染症の起因菌の分離状況は犬と同様な傾向であり，犬用として開発された外用剤（商品名：ビクタス SMT クリーム）の有用性が猫においても期待されることから，本剤を猫用として開発した。

2．安全性

猫の背部皮膚に，本剤を 7 日間連続塗布して猫に対する安全性を確認した。その結果，投与部位局所，一般状態，飼料摂取量，増体重，体温，血液学的検査および血液生化学的検査の全試験項目において特に問題となる所見は認められなかった。

3．薬物動態

（1）皮膚内移行

背部皮膚 1cm^2 当たり本剤 0.02g を 1 日 1 回 7 日間連続で塗布したところ，OBFX とトリアムシ

表 1　猫由来菌株に対する OBFX の MIC range，MIC_{50} および MIC_{90}

菌種名（株数）	MIC range (mg/L)	MIC_{50} (mg/L)	MIC_{90} (mg/L)
スタフィロコッカス属菌（79）	≦ 0.05 ～ 100	0.39	6.25
シュードモナス属菌（22）	0.05 ～ 12.5	0.78	6.25
大腸菌（9）	0.1 ～ 100	0.1	100

表 2　臨床観察項目の評価とスコア

臨床観察項目＼スコア	0	1	2
痒み	無	弱	強
発赤	無	弱	強
腫脹	無	軽	重
化膿	無	軽	重
糜爛	無	軽	重
潰瘍	無	軽	重
皮膚の落屑	無	少	多
痂皮形成	無	少	多
被毛の状態	正常	粗剛	ー
体表面の状態	乾燥	湿潤	ー
臭い	無	弱	強
リンパ節の腫脹	無	軽	重
色素沈着	無	低	高

$$\text{スコア改善率（\%）} = \frac{\text{投与前スコア合計} - \text{最終投与終了後翌日スコア合計}}{\text{投与前スコア合計}} \times 100$$

ノロンアセトニドは投与 3 日目まで皮膚内濃度の上昇が認められ，それ以降は同等の濃度で推移した。一方，ミコナゾール硝酸塩は，投与期間中は一定の皮膚内濃度を示した。

(2) 消失

皮膚からの消失は，上記の皮膚内移行と同様に試験を実施したところ，3 薬剤ともに休薬後 5 日目までは急速に減少し，それ以降は緩やかに減少した。皮膚に浸透した薬剤は，代謝や分解によらず皮膚の新陳代謝等で減少するものと考えられた。

(3) 有効性

ア．抗菌作用

猫の外耳および皮膚の患部から分離された，スタフィロコッカス属菌，シュードモナス属菌および大腸菌に対する OBFX の MIC を表 1 に示す。

表 3　効果判定基準

効果判定	判定基準
著効	スコア改善率が 90％以上
有効	スコア改善率が 70％～ 90％未満
効果少ない	スコア改善率が 50％～ 70％未満
効果なし	スコア改善率が 50％未満

$$\text{有効率（\%）} = \frac{\text{著効例数} + \text{有効例数}}{\text{有効性解析症例数}} \times 100$$

スタフィロコッカス属菌に対する OBFX の MIC range は≦ 0.05 ～ 100mg/L で，MIC_{50} および MIC_{90} はそれぞれ，0.39mg/L および 6.25mg/L であった。シュードモナス属菌に対する OBFX の MIC range は 0.05 ～ 12.5mg/L で，MIC_{50} および MIC_{90} はそれぞれ，0.78mg/L および 6.25mg/L であった。大腸菌に対する OBFX の MIC range は 0.05 ～ 100mg/L で，MIC_{50} および MIC_{90} はそれぞれ，0.1mg/L および 100mg/L であった。

イ．臨床試験

外耳炎（全国 25 施設）および皮膚感染症（全国 23 施設）と診断された猫を対象に実施した。本剤の投与期間は 7 日間を上限とし，1 日 1 回，適量を患部に塗布した。有効性の評価は，表 2 に示す臨床観察項目を本剤の投与前後に観察してスコア化し，下式によりスコア改善率を求めることにより実施した。効果判定は表 3 に示す基準により行い，有効率を算出した。

その結果，外耳炎に対する有効率は 75.0％（51/68），皮膚感染症に対する有効率は 71.7％（43/60）であった。なお，臨床試験における有害事象は認められず，犬と同様に猫に対しても安全性が高い薬剤であることが確認された。

（参考）本剤の製剤名と承認事項および使用上の注意は表 4 のとおりである。

表 4　製剤名と承認事項および使用上の注意

製剤名	ビクタス SMT クリーム
製造販売元	東興薬品工業株式会社
販売	大日本住友製薬株式会社
成分・分量	本剤 1g 中，オルビフロキサシン 10mg，ミコナゾール硝酸塩 10mg，トリアムシノロンアセトニド 1mg 含有する。
用法・用量	1 日 1 回，患部に適量を塗布する。
効能・効果	有効菌種 犬：有効菌種：スタフィロコッカス属菌，ストレプトコッカス属菌，シュードモナス属菌，大腸菌，マラセチア・パチデルマチス，皮膚糸状菌 猫：有効菌種：スタフィロコッカス属菌，シュードモナス属菌，大腸菌，マラセチア・パチデルマチス，皮膚糸状菌 適応症 犬・猫：細菌性および真菌性外耳炎，細菌性および真菌性皮膚感染症
使用上の注意	【一般的注意】 (1) 本剤は要指示医薬品であるので獣医師等の処方せん・指示により使用すること。 (2) 本剤は第一次選択薬が無効の症例のみに限り使用すること。 (3) 本剤は効能・効果において定められた適応症の治療のみに使用すること。 (4) 連続 8 日以上の塗布は行わないこと。 (5) 本剤は定められた用法・用量を厳守すること。 (6) 本剤の使用に当たっては，耐性菌の発現等を防ぐため，原則として感受性を確認し，適応症の治療上必要な最小限の期間の投与に止めること。 (7) 本剤は重症例においては有効性が低いため使用を避けること。 (8) 本剤は塗布後患畜が患部を舐めないような処置を講ずること。 【使用者に対する注意】 (1) 誤って薬剤を飲み込んだ場合は，直ちに医師の診察を受けること。 (2) 本剤の有効成分トリアムシノロンアセトニドには，実験動物で催奇形性を有するとの文献報告があるので，妊娠又は妊娠している可能性のある使用者は注意し，慎重に使用すること。 (3) 本剤は副腎皮質ホルモン系薬剤に対する過敏症の既往歴がある人は，直接素手で取り扱わないこと。 (4) 使用した後あるいは，直接皮膚に付着した場合は，直ちに石けん等で洗浄すること。 【犬及び猫に対する注意】 1．制限事項 (1) 本剤の有効成分トリアムシノロンアセトニドには，実験動物で催奇形性を有するとの文献報告があるので，妊娠又は妊娠している可能性のある動物での使用は注意すること。 2．副作用 (1) 副作用が認められた場合には，速やかに獣医師の診察を受けること。 3．適用上の注意 (1) 本剤は外用以外に使用しないこと。 【取扱い上の注意】 (1) 使用済みの容器は，地方公共団体条例等に従い処分すること。 【保管上の注意】 (1) 小児の手の届かないところに保管すること。 (2) 直射日光や高温を避け，涼しいところに密栓して保管すること。 (3) 誤用を避け，薬の品質を保つために，他の容器に入れかえないこと。
包装	5g，20g
貯法	室温保存

要　約

OBFX，ミコナゾール硝酸塩（MCZ）およびトリアムシノロンアセトニド（TA）を含有する製剤（ビクタス SMT クリーム，以下本剤という）を猫用に開発した。本剤は猫の細菌性および真菌性の外耳炎あるいは皮膚感染症の治療剤として，

2005年に新効能追加が承認され，販売されている。

猫に本剤を7日間塗布して安全性試験を実施した結果，特に問題となる所見は認められなかった。

猫に本剤を7日間塗布し皮膚内濃度の推移および皮膚からの消失を検討した。その結果，OBFXとTAが3日間投与まで皮膚内濃度は上昇し，MCZは，投与期間中一定の濃度を示した。また，休薬後3薬剤ともに5日目まで急速に減少した。

分離菌株に対するOBFXのMIC_{90}は，スタフィロコッカス属菌：6.25mg/L，シュードモナス属菌：6.25mg/L，大腸菌：100mg/Lであった。

臨床試験における猫の外耳炎および皮膚感染症に対する本剤の有効率は，外耳炎：75.0％，皮膚感染症：71.7％を示した。また，試験期間中に有害事象は認められなかった。これらのことから，猫においても犬と同様に本剤の有用性が確認された。

Orbifloxacin

Noriyuki KITADAI and Masahiro NAKAI

Animal Health Products, Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd.,
5-51, Ebie 1-chome, Fukushima-ku, Osaka 553-0001, Japan

DSP developed VICTAS®S MT Cream (VMTC) containing the three active pharmaceutical ingredients (APIs) of orbifloxacin (OBFX), miconazole nitrate (MCZ) and triamcinolone acetonide (TA). The additional marketing approval of VMTC was given to include the indications for cats of topical treatment of bacterial and/or fungal otitis externa and dermal infection in 2005 and VMTC has been marketed.

In a cat safety study that VMTC was applied to the dorsal skin once a day for 7 days, no drug-related toxicological effects were observed.

Intradermal pharmacokinetics of VMTC was observed by intradermal concentration measurement of APIs and their disappearance from skin. As a result, the intradermal concentrations of OBFX and TA increased for three days after application, while MCZ concentration was maintained at a constant level throughout drug application period. All APIs concentrations decreased rapidly by the fifth day after withdrawal.

MIC_{90} of OBFX against clinical isolates of *Staphylococcus* spp., *Pseudomonas* spp. and *Escherichia coli* were 6.25mg/L, 6.25mg/L and 100mg/L, respectively.

The clinical efficacy rates of VMTC were 75.0% and 71.7% for otitis externa and dermal infection in cats, respectively. No adverse events related to VMTC were observed during study.

These findings demonstrate the efficacy and safety of VMTC in cats as well as in dogs.

討　論（座長：片岡　康　日獣大）

質問（片岡　康，日獣大）

オルビフロキサシンというフルオロキノロン剤を使用したクリームであるが，投与期間に制限はないのか。

答（北代典幸）

8日以上使用しない注意書きがある。