

ロメフロキサシン

守先眞由美・牛尾和道

千寿製薬株式会社 事業開発部 (〒 541-0046 大阪市中央区平野町 2 丁目 4 番 9 号 大和平野町ビル 7F)

1. 開発の経緯

ロメフロキサシン (一般名: 塩酸ロメフロキサシン, 略号: LFLX) は北陸製薬株式会社 (現アボット ジャパン株式会社) で開発されたキノロン系合成抗菌剤であり (図 1), 細菌の DNA ジャイレースに作用して DNA 合成を阻害することにより抗菌作用を示す [1]。グラム陽性菌, グラム陰性菌および一部の嫌気性菌に抗菌力 [2, 3] を示し, 最小殺菌濃度は最小発育阻止濃度とほぼ一致している [1]。

LFLX は, 1990 年 1 月 23 日に人体用医薬品として承認されて以降, 内用剤, 眼科用剤, 耳科用剤が市販され, 人の医療現場において感染症治療薬として有効性と安全性が確認されている。動物用医薬品としては 2005 年 8 月 19 日に承認された。犬の細菌性眼感染症は細菌感染に伴う炎症を主な症状とし, 急性に発症するのが特徴である。比較的進行が早いことから, 抗菌力が強力で幅広い抗菌スペクトルを有し, 眼内移行性が良く, しかも毒性の少ない抗菌剤が要求される。また, 内服薬および注射剤に比べ低濃度で高い治療効果をあげ

ることができ, 全身的な副作用が少ない点眼剤が望まれている。LFLX は, ウサギを用いた点眼による結膜嚢内滞留性試験 [4] および眼内移行性試験 [4] において, 良好な結膜嚢内滞留性と角膜および眼瞼への高い移行性が確認され, 犬を用いた点眼による血中移行性試験では血中移行量はわずかであり, 全身的な影響は少ないと考えられた (表 1)。

このことから, 犬の細菌性結膜炎, 角膜炎, 眼瞼炎, 麦粒腫治療剤として, 1mL 中塩酸ロメフロキサシン 3.31mg (ロメフロキサシンとして 3mg) を含有する無色澄明の点眼液, 「ロメワン[®]」 (以下, 本剤) を開発した。

2. 安全性

ビーグル犬の両眼に本剤を 1 回 0.1mL (2 滴に相当), 1.5 時間間隔で 1 日 6 回または 30 分間隔で 1 日 20 回, 対照として生理食塩液を 30 分間隔で 1 日 20 回, 4 週間連続点眼し, 眼および全身に及ぼす影響を検討した。眼科学的検査としては前眼部刺激症状, 角膜上皮障害性, 中間透光体および眼底検査を行い, 全身的検査としては一般状態, 体重, 尿検査, 血液学的検査, 血液化学的検査および剖検を実施した。

その結果, すべての観察項目において特記すべき所見は認められなかったことから, 本剤は犬への臨床応用において, 安全性に問題はないと判断した。

3. 薬理試験

ビーグル犬の角膜実質内に犬の眼感染症由来

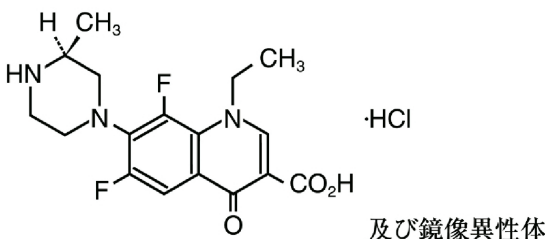


表1 単回点眼時における血漿中ロメフロキサシン濃度の時間的推移

項 目	点眼後の（時間）						
	0	1	3	6	8	12	24
血漿中 LFLX 濃度 (ng/mL)	N.D.	3.8	3.6	2.7	1.7	1.4	N.D.

0.3%LFLX 点眼液 1 回 2 滴点眼 (n=3), N.D.: 定量限界 (1ng/mL) 以下

表2 *Staphylococcus intermedius* 実験感染犬における治療効果
(角膜感染症採点基準 [5] に従って臨床症状を採点評価した成績)

投与開始後日数	0	1	2	3	4
菌接種後の時間	8	24	48	72	96
観察時期	Ⅱ	Ⅰ	Ⅱ	Ⅰ	Ⅱ
本剤 (n = 5)	0.2	2.2 *	2.0 **	2.7 **	2.2 *
基剤 (n = 5)	0.5	4.7	6.8	8.9	7.6
生理食塩液	0.4	7.2	9.3	8.8	8.5

Ⅰ: 当日 1 回目の投与前, Ⅱ: 当日 3 回目の投与前

: 生理食塩液群に対する検定結果, 有意差あり (: p < 0.05, **: p < 0.01)

: 基剤群に対する検定結果, 有意差あり (#: p < 0.05)

Staphylococcus intermedius の菌液 (10^4 CFU/mL), 50 μ L を注入して角膜感染症を惹起し, 菌接種 4 時間後と 8 時間後, 菌接種翌日からは 4 時間間隔で 1 日 3 回, 1 回 1 滴 4 日間, 本剤, 基剤 (本剤から LFLX を抜いたもの) または生理食塩液を点眼した。観察は, 菌接種後 8 時間, 接種翌日以後は毎日 2 回 (1 回目および 3 回目投与前), 角膜, 虹彩および結膜の感染症状を肉眼的に観察し, 角膜感染症採点基準 [5] に従って採点評価した。

その結果, 菌接種後 24 時間以後のすべての観察ポイントにおいて本剤投与群では生理食塩液投与群に比べ臨床症状の採点合計で有意な低値を示し, 2 日目からは基剤群に対し有意な低値を示した。また, 生理食塩液群と基剤群の間に有意差は認められなかった。このことから, 本剤は *S. intermedius* による眼感染症に抑制効果があると判断した (表 2)。

4. 臨床試験

犬の細菌性結膜炎, 角膜炎, 眼瞼炎および麦粒腫に対する本剤の有効性, 細菌学的効果および安全性を調査する目的で, 2001 年 1 月～2001 年 9 月にかけて 34 施設において臨床試験を実施した。

細菌性結膜炎, 角膜炎, 眼瞼炎および麦粒腫と診断された犬を対象に本剤を 1 回 1～2 滴, 1 日 3 回, 7 日間連続点眼投与し, 投与開始日 (0 日目), 投与 3 (2～4) 日目, 投与 7 (5～7) 日目に流涙, 羞明, 眼痛, 眼分泌物, 球結膜充血, 球結膜浮腫, 眼瞼結膜充血, 眼瞼結膜浮腫, 角膜混濁, 角膜潰瘍について観察し, その症状をスコア化して投与開始日のスコア合計 (S_0) と投与終了日のスコア合計 (S_1) から臨床スコア改善率 [臨床スコア改善率 (%) = $(S_0 - S_1) / S_0 \times 100$] を求め, 有効性判定基準 (表 3) に従い有効性を判定した。更に, 観察日には細菌検査を実施した。また, 本剤の評価に影響を及ぼすと考えられた本剤以外の抗菌剤, 消炎鎮痛剤, 副腎皮質ステロイド, 消炎酵素剤, 抗アレルギー剤等の全身ならびに局所投与の併用は禁止した。

臨床試験では細菌性結膜炎, 角膜炎, 眼瞼炎, 麦粒腫と診断された犬 106 例のうち, 91 例 [有効

表3 有効性判定基準

有効性	臨床スコア改善率
著効	85%以上
有効	85%未満 70%以上
やや有効	70%未満 50%以上
無効	50%未満

率 85.8% (有効以上)] に臨床効果が認められ (表 4), 初診時に *S. intermedius*, *Streptococcus canis*, *Pseudomonas aeruginosa* が検出された 78 症例中, 70 例 [有効率 89.7% (有効以上)] に臨床効果が認められた (表 5)。また, 初診時に検出された *S. intermedius*, *S. canis*, *P. aeruginosa* に対する LFLX の MIC₉₀ は, それぞれ 1 μg/mL, 8 μg/mL および 4 μg/mL であった (表 6)。

臨床試験における総症例 146 例の調査では, 副作用は認められなかった。

5. 参考

本剤の承認事項および使用上の注意を表 7 に示した。

要 約

LFLX は北陸製薬株式会社 (現アボット ジャパン株式会社) で開発されたキノリン系合成抗菌剤である。ロメワン®は 1mL 中に塩酸ロメフロキサシンを 3.31 mg (ロメフロキサシンとして 3 mg)

表 4 疾患別有効率

疾患名	全症例数	有効性別症例数				有効率 (%) (有効以上)
		著効	有効	やや有効	無効	
結膜炎	80	44 (55.0)	24 (30.0)	9	3	85.0 (68 / 80)
角膜炎	17	11 (64.7)	4 (23.5)	1	1	88.2 (15 / 17)
眼瞼炎	4	2 (50.0)	1 (25.0)	0	1	75.0 (3 / 4)
麦粒腫	5	1 (20.0)	4 (80.0)	0	0	100.0 (5 / 5)
合 計	106	58 (54.7)	33 (31.1)	10	5	85.8 (91 / 106)

() : 有効率 (%) = 有効性別症例数 / 全症例数 × 100

表 5 有効菌種別有効率

有効菌種	初診時に検出された 全症例数	有効性別症例数				有効率 (%) (有効以上)
		著効	有効	やや有効	無効	
<i>Staphylococcus intermedius</i>	51	26	20	3	2	90.2 (46 / 51)
<i>Streptococcus canis</i>	18	10	6	1	1	88.9 (16 / 18)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9	2	6	1	0	88.9 (8 / 9)
合 計	78	38	32	5	3	89.7 (70 / 78)

表 6 初診時に検出された有効菌種に対する抗菌力 (接種菌量: 10⁶ CFU/mL)

有効菌種	測定菌株数	MIC 範囲 (μg/mL)	MIC ₉₀ (μg/mL)
<i>Staphylococcus intermedius</i>	90	0.5 ~ 16	1
<i>Streptococcus canis</i>	31	4 ~ 16	8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	15	0.25 ~ 8	4

表7 ロメフロキサシン製剤の承認事項および使用上の注意

- 1) 製 剤 名：ロメワン[®]
- 2) 製造販売元：千寿製薬株式会社
- 3) 販 売 元：大日本住友製薬株式会社
- 4) 提 携：アボット ジャパン株式会社
- 5) 組成・性状：

本剤は、1mL 中塩酸ロメフロキサシン 3.31 mg (ロメフロキサシンとして 3 mg) を含有する無色澄明の水
性点眼液で、無菌製剤である。また、添加物として濃グリセリン、エデト酸ナトリウム、塩化ベンザルコ
ニウムを含有する。

pH：4.5～5.7
- 6) 用法・用量：1回1～2滴、1日3回点眼する。
- 7) 効能・効果：

有効菌種；本剤感性の *Staphylococcus intermedius*, *Streptococcus canis*, *Pseudomonas aeruginosa*
適 応 症；犬；細菌性の結膜炎、角膜炎、眼瞼炎及び麦粒腫
- 8) 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にのみ使用すること。
なお、症状の改善がみられない場合には、他の治療に切り替えること。
 - (4) 本剤は定められた用法・用量を厳守すること。
 - (5) 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すること。
 - (6) 本剤の使用に当たっては、適応症の治療上必要な最小限の期間の投与に止め、必要最低限の量を処方
することとし、週余にわたる連続投与は行わないこと。

【対象動物に対する注意】

 1. 制限事項
 - (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある犬には投与しないこと。
 - (2) 類似化合物(キノロン系抗菌剤)に対し過敏症の既往歴のある犬に投与する場合には慎重に投与す
ること。
 - (3) 6ヵ月齢未満の犬には投与しないこと。(安全性が確立されていない)
 2. 適用上の注意
 - (1) 点眼用にのみ使用すること。
 - (2) 点眼のとき、容器の先端が直接眼に触れないように注意すること。
 - (3) 点眼のとき、眼から本剤がこぼれた場合、拭き取ること。(罹患犬または同居犬が本剤を舐める可能
性があるため)
 3. その他の注意

経口投与により、幼若犬、幼若ラットで関節異常がみられたとの報告がある。

【取扱い上の注意】

 - (1) 本剤は、外箱に表示の使用期限内に使用すること。
 - (2) 外箱に表示の使用期限内であっても、開封後は速やかに使用すること。

【保管上の注意】

 - (1) 本剤は室温で保存すること。
 - (2) 小児の手の届かないところに保管すること。

を含有する無色澄明の点眼剤である。ビーグル犬を用いた安全性試験では1回0.1mL(2滴に相当)を30分間隔で1日20回、4週間連続点眼を行ったが、一般状態、体重、尿検査、血液検査、眼科学的検査において特記すべき所見は認められなかった。また、ウサギを用いた薬物動態試験では、LFLXの良好な眼組織移行性と結膜嚢内滞留性が認められ、イヌを用いた薬物動態試験では、血漿中への移行はほとんど認められなかった。イヌを用いた薬効試験では*Staphylococcus intermedius*による角膜感染症状に対してすぐれた抑制効果を示した。更に、細菌性結膜炎、角膜炎、眼瞼炎、麦粒腫と診断された犬106例についての臨床試験では、1回1～2滴、1日3回、1週間の投与により91例〔有効率85.8%（有効以上）〕に臨床効果が認められ、初診時*S. intermedius*, *Streptococcus canis*, *Pseudomonas aeruginosa*が検出された78症

例中70例〔有効率89.7%（有効以上）〕に臨床効果が認められた。臨床試験における総症例106例の調査では、副作用は認められなかった。

以上のことから、本剤は犬の細菌性結膜炎、角膜炎、眼瞼炎、麦粒腫に対しすぐれた治療効果を示し、有用性の高い薬剤であると考えられた。

参考文献

- 1) 廣瀬 徹ら：Chemotherapy, 36 (S-2), 1-24 (1988)
- 2) 西野武志ら：Chemotherapy, 36 (S-2), 57-74 (1988)
- 3) 桶崎英一ら：NY-198の細菌学的評価－*in vitro*および*in vivo*抗菌作用－, Chemotherapy, 36 (S-2), 99-110 (1988)
- 4) 大石正夫ら：日本眼科学雑誌, 92, 1825-1832 (1988)
- 5) 栗山 裕ら：日本眼科紀要, 44, 434-444 (1993)

Lomefloxacin

Mayumi MORISAKI and Kazumiti USHIO

Senju Pharmaceutical Co. Ltd., 2-4-9, Hiranomachi, Chuo-ku, Osaka 541-0046, Japan

Lomefloxacin hydrochloride (LFLX) is the antibacterial ophthalmic agent for animal use. LFLX is a synthesized quinolone type antibacterial drug developed by Hokuriku Pharmaceutical Co. Ltd., (at present Abot Japan Co., Ltd.) and possesses fluorine in the 6th and 8th position as well as 3-methylpiperadiny group in the 7th position of its quinoline ring. It is a colorless and clear ophthalmic solution that contains 3.31 mg of LFLX (3 mg as lomefloxacin) in 1 mL. In safety test in which 0.1 mL (corresponding to 2 drops) of 0.3%LFLX was instilled into both eyes of beagle dogs 20 times a day with an interval of 30 minutes for 4 weeks, no noteworthy finding was obtained in ophthalmologic test, the general conditions, weight, urinalysis, blood test. LFLX demonstrated the favorable migration into the eye tissue and retention in conjunctival sac in pharmacokinetics test in which 0.3%LFLX was instilled into rabbit eye. LFLX migrated hardly into the plasma in pharmacokinetics test in which 0.3%LFLX was instilled into dog eye. 0.3%LFLX inhibited on experimental corneal infection symptom by *Staphylococcus intermedius* in dog. In the clinical study, in which 1 to 2 drops are dropped 3 times a day for 7 days, the clinical effects of 0.3%LFLX were obtained in 91 of the 106 dogs (85.8%) which were diagnosed to have bacterial conjunctivitis, keratitis, blepharitis and hordeolum and they were also observed in 70 of the 78 dogs (89.7%) which were detected of the target bacteria (*S. intermedius*, *Streptococcus canis* and *Pseudomonas aeruginosa*) at first visit. No adverse drug reaction occurred in the total 146 dogs investigated in the clinical study.

The results indicate that 0.3%LFLX is clinically effective against bacterial conjunctivitis, keratitis, blepharitis and hordeolum in dog.

討 論 (座長：片岡 康 日獣大)

質問 (内田幸治, ファイザー)

それぞれの結膜炎や麦粒腫で、どのように有効性を判断されたのですか？

答 (守先眞由美)

有効性は、薬効試験のところでお示ししました判定基準で一応スコア付けをします。そしてスコア点数の70%以上を改善したものを有効としました。

質問 (内田幸治, ファイザー)

それぞれ結膜炎とか麦粒腫とか全部違うわけですけども？

答 (守先眞由美)

はい、先ほどお示ししましたように、結膜炎は非常に多いです。しかし、角膜炎や麦粒腫は少ないです。付随する病気ということで一応例数が少なくても許可を得ています。

質問 (内田幸治, ファイザー)

この製剤は人体用のものと同じですか？

答 (守先眞由美)

はい、そうです。

質問 (内田幸治, ファイザー)

用量も同じですか？

答 (守先眞由美)

はい、同じです。

質問 (内田幸治, ファイザー)

そうしますと、人体用を動物用にした場合、動物用と人体用の差別化で、何かご苦労ございますか？

答 (守先眞由美)

今、人体用で販売していますロメロキサシン点眼液は防腐剤を含んでいませんが、動物用として販売しています製品には防腐剤を含んでいます。以前は、人体

用にも防腐剤が含まれていたのですが、人体用では他にも抗菌点眼薬が多くあることから、患者さんに渡すケースよりも手術時に使用されるケースが多くなってきたため、防腐剤を抜くようになったのです。しかし、動物用では飼い主さんに渡すケースが多いということで、使用時における2次汚染を防止する目的で、防腐剤を入れています。

質問（内田幸治、ファイザー）

そこで差別化されているのですね？

答（守先眞由美）

はい、そうです。

質問（小久江栄一、農工大）

調査会は何回ありましたか？

答（守先眞由美）

2回です。

質問（小久江栄一、農工大）

耐性菌に関する議論はありましたか？

答（守先眞由美）

耐性菌についての質問はありませんでした。

質問（小久江栄一、農工大）

眼からの漏れによる環境汚染についてはいかがでしたか？

答（守先眞由美）

ヒアリングにおいて詳しい記載を指導されましたが、調査会では質問はありませんでした。

質問（澤田拓士、日獣大）

眼の感染症の原因菌における耐性菌の出現状況について、本薬剤以外の薬剤については分かっているのでしょうか？

答（守先眞由美）

今のところ、耐性菌については論文からしか分かりません。これからの市販後調査で調べるところです。

質問（澤田拓士、日獣大）

眼というのは、我々人間もそうですが、何回も同じ菌に感染しますので質問しました。今後の調査を期待します。

答（守先眞由美）

ヒトでは点眼により菌が消失するのが普通です。そこで、菌の消失効果を基に承認を得ることが出来ますので、菌消失を臨床試験の評価に入れられるのですが、犬においては菌消失が無かったことが一つ驚きました。従って、菌交代が非常に多くみられますが、症状が悪化しているということはありません。症状で有効性を判断しており、菌の消失は評価していません。即ち、治癒しても交代した菌がいますので、最初いた菌が病原菌と考えております。

質問（片岡 康、日獣大）

人体用としては、内服の錠剤があるとのことですが、将来的には他の適応症での承認を得られる考えですか？

答（守先眞由美）

そうです。耳疾患の適応症を考えております。

質問（片岡 康、日獣大）

尿路感染症はどうでしょうか？ キノロン系薬剤は膀胱炎に非常に有効な薬剤として使われていますが？

答（守先眞由美）

今は考えておりません。