

オフロキサシン

(外耳炎用点耳薬について)

松村浩明

明治製菓株式会社 (〒104-8002 東京都中央区京橋二丁目4番16号)

オフロキサシン (OFLX) は、1977年第一製薬株式会社の研究所にて合成された純国産のフルオロキノロン系抗菌剤である (図1)。

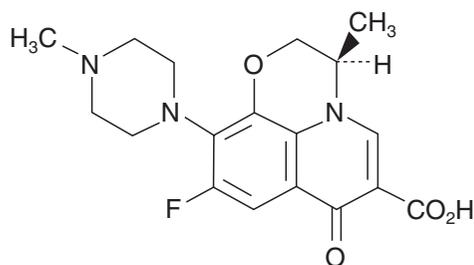


図1 構造式

OFLXの特徴としては、細菌のDNAジャイレースを阻害するいわゆる核酸合成阻害により殺菌的に、偏性嫌気性菌を含むグラム陽性菌、グラム陰性菌、さらにマイコプラズマに対して広い抗菌スペクトルを有します。また適度の脂溶性、適度の水溶性により優れた組織移行性を示す。

OFLXの歴史は古く1985年に人用が承認され、その後、動物用として1992年に鶏の呼吸器性マイコプラズマ病、大腸菌症の治療薬として飲水添加剤である“オキサリジン液”の承認を取得し、その後2001年および翌2002年に犬および猫の細菌性尿路感染症の治療薬として錠剤タイプの“動物用タリビッド®錠”の承認を取得し、2003年には同じく犬および猫用に粒剤の“動物用タリビッ

ド®粒10%”の承認を取得した。

1. 開発経緯

多摩獣医臨床研究会によるイヌ・ネコの疾病動向調査によれば、犬外耳炎の疾病発生順位は常に上位に位置する最多発疾病である。

犬外耳炎を起こす原因は複数あり、外耳道に蓄積した耳垢に細菌や真菌が繁殖し、耳道粘膜に感染が成立したもの、異物によるもの、耳疥癬 (ダニ) の感染によるものなどに大きく分類される。疾患になりやすい素因として、耳道の構造、耳道の湿潤、全身疾患などがあり、犬外耳炎の初発原因としては、細菌、真菌、寄生虫、異物、アレルギー、自己免疫疾患、角化異常などがあり、細菌、真菌、治療の失敗、中耳炎などが悪化因子として上げられる。

原因あるいは悪化因子の一つである細菌では *Staphylococcus intermedius*, *Proteus mirabilis*, コアグラウゼ陰性ブドウ球菌, β -hemolytic streptococci, *Pseudomonas aeruginosa*, *Corynebacterium* spp., 大腸菌などが原因菌として分離され、最も多く分離される細菌は *S. intermedius* である。これらの細菌の分離率は外耳炎の状態によって違い、*S. intermedius* は発赤性耳垢性外耳炎で、*P. aeruginosa* は化膿性外耳炎で検出率が高くなる。また、真菌では、*Malassezia pachydermatis* が最も一般的であり、外耳炎の犬からの検出率は80%にもなると

本稿は2005年4月23日に開催された第32回シンポジウム「新規に開発された伴侶動物用抗菌剤の基礎と応用」での講演の要旨である。

言われている。

そこで、抗菌剤として OFLX、抗真菌剤として国内初の動物用医薬品に転用されるケトコナゾール (KCZ)、および抗炎症剤としてトリアムシノロンアセトニド (TCA) を配合したローションタイプの外耳炎治療薬“動物用タリビッド®L3”を開発した。

2. 安全性

“動物用タリビッド®L3” (以下、被検薬) による犬における安全性を検討するために、本剤を片耳当たり 100 μ L および 500 μ L をそれぞれ 1 日 1 回、4 ~ 5 カ月齢の雄雌の犬の両耳孔内に 14 日間連続して滴下・塗布し、投薬期間中および投薬終了後 14 日までの期間における一般状態観察、投与部位観察、体重測定、血液学および血液生化学的検査を実施した。

その結果、いずれの観察および検査項目においても本剤の投与に起因すると思われる変化は認められず、本剤は犬への臨床応用上その安全性に問題は無いものと結論された。

3. 有効性

1) 抗菌活性 (OFLX)

野外における犬の外耳炎の炎症部位から分離された、*Staphylococcus* 属 (95 株) に対して OFLX の MIC は 0.2 ~ 100 μ g/mL に分布し (図 2)、MIC₅₀ は 0.39 μ g/mL、MIC₉₀ は 3.13 μ g/mL を示し、また *Pseudomonas* 属 (24 株) に対して OFLX の MIC

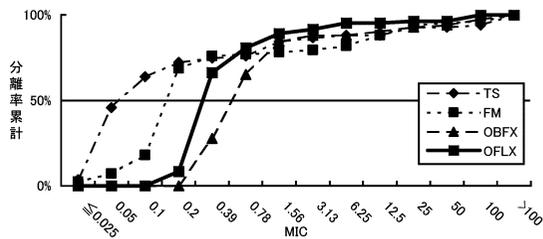


図 2 臨床試験時の *Staphylococcus* 属 (95 株) の MIC 分布

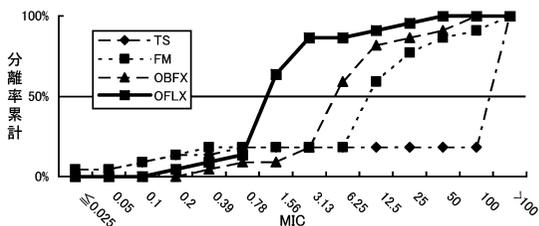


図 3 臨床試験時の *Pseudomonas* 属 (24 株) の MIC 分布

は 0.2 ~ > 100 μ g/mL に分布し (図 3)、MIC₅₀ は 1.56 μ g/mL、MIC₉₀ は 12.5 μ g/mL を示したことから、良好な抗菌活性を有することが確認された (表 1)。

2) 抗真菌力 (KCZ)

野外における犬の外耳炎の炎症部位から分離された *M. pachydermatis* (81 株) に対し KCZ の MIC は 0.05 ~ 0.78 μ g/mL に分布し (図 4)、MIC₅₀ は 0.2 μ g/mL、MIC₉₀ は 0.39 μ g/mL を示し (表 2)、良好な抗真菌活性を有することが確認された。

表 1 臨床試験時の犬の外耳炎由来主要細菌に対する抗菌力

属	薬 剤	MIC (μ g/mL)		
		MIC ₅₀	MIC ₉₀	範 囲
<i>Staphylococcus</i> 属 95 株	OFLX	0.39	3.13	0.2 ~ 100
	OBFX	0.78	12.5	0.39 ~ >100
	FM	0.2	25	≤ 0.025 ~ >100
	TS	0.1	25	≤ 0.025 ~ >100
<i>Pseudomonas</i> 属 24 株	OFLX	1.56	12.5	0.2 ~ >100
	OBFX	6.25	50	0.2 ~ >100
	FM	12.5	100	≤ 0.025 ~ >100
	TS	>100	>100	≤ 0.025 ~ >100

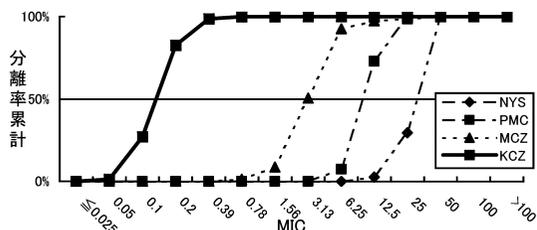


図4 臨床試験時の *Malassezia pachydermatis* (81株) のMIC分布

表2 臨床試験時の犬の外耳炎由来 *Malassezia pachydermatis* (81株) に対する抗真菌力

薬 剤	MIC (μg/mL)		
	MIC ₅₀	MIC ₉₀	範 囲
KCZ	0.2	0.39	0.05 ~ 0.78
MCZ	3.13	6.25	0.78 ~ 50
NYS	50	50	12.5 ~ >50
PMC	12.5	50	6.25 ~ 25

3) 臨床試験

被検薬による治療効果を代替薬と考える既承認製剤の対照薬と比較・調査する目的で、細菌および真菌が関与している外耳炎と診断された犬を対象とした臨床試験を2001年6月～2001年11月にかけて国内の7治験実施機関において実施した。各治験実施機関別に作成した無作為抽出法による割付け表を用いて、被験薬群と対照薬群に割付け、被験薬は患部に3～5滴（約90～150 μL）を1回量として、1日1回、投与開始から14日間を上限として継続滴下または塗布した。有効性評価項目については、表3のとおり、外耳炎の主病態である発赤を病変発現部位別にその程度と範囲を評価することとし、これらに、掻痒、疼痛、臭気、耳垢量、化膿、紅斑を加え計10項目を有効性評価項目として設定し試験開始時と最終投与後1日目に観察し、スコア化し、その改善率から表4に基づき判定した。

本臨床試験において、被検薬の投薬が起因したと考えられる重篤な有害事象は認められなかった。

対照薬の既承認治療期間7日以内では、有効率は、被験薬群で50.0%であり、対照薬の40%と同

表3 有効性評価項目

		スコア			
		0	1	2	4
掻痒		無し	軽度	—	重度
疼痛		無し	軽度	—	重度
臭気		無し	軽度	—	重度
耳垢量		無し	軽度	—	重度
発赤の程度	耳介	無し	軽度	中度	重度
	耳道	無し	軽度	中度	重度
発赤の範囲	耳介	無し	一部	中度	広範
	耳道	無し	一部	中度	広範
化膿		無し	軽度	中度	重度
紅斑		無し	軽度	中度	重度

表4 判定基準

効果判定	判定基準
著効	スコア改善率 85%以上
有効	スコア改善率 70%以上 85%未満
やや有効	スコア改善率 50%以上 70%未満
無効	スコア改善率 50%未満

等以上の有効率が得られた。さらに治療期間が14日以内では、被験薬群で87.0%の高い有効率が得られた（表5）。

また、被験薬群の初発症例と再発症例の有効率について比較した結果、投与期間7日以内では有効率は初発症例のほうが、14日以内では有効率は再発症例のほうが高かったが、統計学的有意差は認められなかった（図5）。従い、第二次選択薬として使用されても初発と同等の効果があると推察された。

犬の外耳炎の炎症部位から、分離された細菌（30菌属72菌種265株）、*Malassezia*属（1菌種81株）および糸状菌（9株）に対するOFLXとKCZのMIC₉₀値は表6と表7に示すとおりであり、良好な抗菌および抗真菌活性を有することが確認された。

また、被検薬の投薬前後に分離された4菌属のOFLXに対する感受性の比較をした結果、表8に示すとおり投与前後における薬剤感受性の変動はなかった。

表5 投与期間別有効性評価

治療期間	群別	判定 (症例数)				症例数	有効率%
		著効	有効	やや有効	無効		
14 日以内	被験薬群	44	16	7	2	69*	87.0
	対照薬群	—	—	—	—	—	—
7 日以内	被験薬群	14	16	21	9	60	50.0
	対照薬群	9	5	13	8	35*	40.0

* 効果判定不能症例および効果判定未実施症例は除外

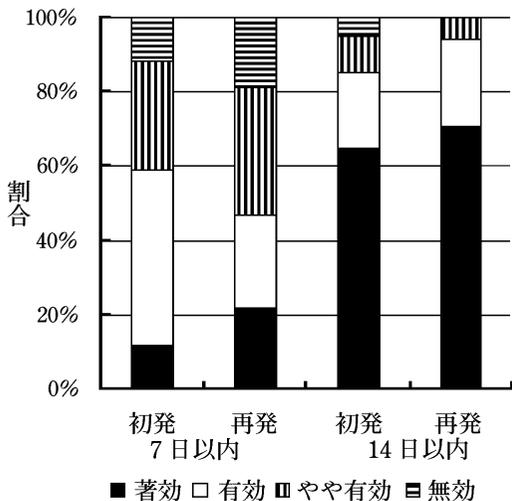


図5 被験薬群における有効性判定

4. 製剤名および承認事項

- 1) 製剤名：動物用タリビッド®L3
- 2) 製造販売元：大洋薬品工業株式会社
- 3) 発売元：明治製菓株式会社
- 4) 成分及び分量：

1mL 中 有効成分
 オフロキサシン…………… 10mg
 ケトコナゾール…………… 10mg
 トリアムシノロンアセトニド…… 1mg

5) 効能または効果

有効菌種：本剤に感受性の次の菌種 スタ
 フィロコッカス属，コリネバクテ
 リウム属，ストレプトコッカス
 属，シュードモナス属，プロテウ
 ス ミラビリス，マラセチア パチ
 デルマチス，皮膚糸状菌

適応症：犬；細菌性および真菌性外耳炎

6) 用法・用量

1日1回，患部に3～5滴（約90～150μL）を原則として7日間滴下・塗布し，耳根部を軽くマッサージする。尚，本剤投与後7日目の時点で投与開始時より臨床症状が改善されており，かつ発赤等の炎症反応が残存し継続的投与が必要と判断した場合は，投与開始から14日間を上限として適切な期間，本剤の投与を継続する。

7) 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に限り使用すること。
- (3) 本剤は効能・効果で定められた適応症の治療にのみ使用すること。
- (4) 本剤は定められた用法・用量を厳守すること。
- (5) 本剤の使用にあたっては耐性菌の発現等を防ぐ為，原則として本剤投与前に起因菌のオフロキサシンに対する感受性を確認し，適応症の治療上必要な最低限の期間，慎重な投与を行い，15日以上投与は行わないこと。
- (6) 本剤投与後7日目の診断で症状の改善徴候が認められない場合は処方を再検討すること。

【使用者に対する注意】

- (1) 本剤は動物用医薬品であるため，人体用に使用しないこと。
- (2) 誤って本剤を人に点眼，点耳，服用した場合，直ちに医師の診察を受けること。

表6 外耳炎由来細菌に対するMIC₉₀

菌 属 (株数)	OFLX	OBFX	ERFX	ABPC	AMPC	CEX	S/T	TS	GM
<i>Staphylococcus</i> 属 (95)	3.13*	12.5	3.13	3.13	6.25	25	>100	25	6.25
<i>Micrococcus</i> 属 (19)	12.5	50	6.25	3.13	6.25	100	>100	>100	12.5
<i>Bacillus</i> 属 (20)	0.39	1.56	0.78	12.5	12.5	100	>100	3.13	0.39
<i>Corynebacterium</i> 属 (23)	100	100	12.5	>100	50	>100	>100	>100	1.56
<i>Enterococcus</i> 属 (17)	25	100	50	3.13	12.5	>100	>100	0.78	>100
<i>Streptococcus</i> 属 (14)	50	100	3.13	1.56	0.78	100	>100	12.5	25
<i>Pseudomonas</i> 属 (24)	12.5	50	12.5	>100	>100	>100	>100	>100	12.5
<i>Escherichia coli</i> (5)	100	100	50	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>Proteus</i> 属 (16)	3.13	50	12.5	>100	>100	>100	>100	>100	100

* (μ g/mL)表7 外耳炎由来真菌に対するMIC₉₀

菌 属 (株数)	KCZ	MCZ	NYS	PMC
<i>Malassezia</i> 属 (81 株)	0.39*	6.25	50	25
糸状菌 (9 株)	12.5	12.5	>100	100

* (μ g/mL)

表8 投薬前後に分離された4菌属 OFLX に対する感受性

菌 属	菌株数	MIC (μ g/mL)		
		範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Staphylococcus</i> 属	投薬前 19	0.2 ~ 25	0.39	6.25
	投薬後 9	0.2 ~ 6.25	0.39	1.56
<i>Corynebacterium</i> 属	投薬前 4	0.78 ~ 100	1.56	100
	投薬後 3	0.39 ~ 25	—	25
<i>Micrococcus</i> 属	投薬前 2	3.13 ~ 12.5	—	12.5
	投薬後 4	1.56 ~ 12.5	—	12.5
<i>Bacillus</i> 属	投薬前 3	0.2 ~ 0.39	—	0.39
	投薬後 4	0.2 ~ 0.39	—	0.39

(3) 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。

【対象動物に対する注意】

1 制限事項

- (1) 鼓膜に穿孔のある場合や炎症が鼓膜周辺まで及ぶ場合には投与しないこと。
- (2) 安全性が確認されていない妊娠中、授乳中の動物には投与しないこと。
- (3) 本剤成分およびその類似化合物に対し、過去に過敏症の認められた動物に投与する

場合には、慎重に投与すること。

(4) 本剤の使用により症状が改善されない場合は投与を中止し他の薬剤を使用すること。

(5) 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) 本剤を投与すると、ときにグロブリン、アルブミンの減少およびALT (GPT), ALPの上昇が見られることがあるので、投薬前

に血液生化学的検査を実施し、検査値に異常が認められた動物には投与しないこと。また、投与期間中は定期的に血液生化学的検査を実施し、検査値に異常が認められた場合は投与を中止し適切な処置をすること。

- (2) 本剤の投与により、ときに耳痛がみられることがある。
- (3) 本剤の主成分であるケトコナゾールの変異原性については、細菌を用いた復帰変異原性試験、マウスを用いた小核試験では共に陰性であったが、培養細胞を用いた染色体異常試験で陽性の結果が得られている。

3 適用上の注意

- (1) 本剤は点耳のみに使用すること。点眼、点鼻、服用は避けること。
- (2) 他の薬剤との混合は避けること。

【取扱い上の注意】

- (1) 本剤を投与する際に、外耳道を傷つける恐れがあるので、容器の先端が直接耳に触れないように注意すること。
- (2) 本剤の使用後に、容器の先端から漏れた内容液をそのまま放置すると変色することがあるので、漏れた場合はよく拭き取ること。
- (3) 使用済みの空容器等は医療廃棄物として処分すること。

【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、涼しい場所に保管すること。
- (3) 誤用を避け、品質を保持するため、他の容器に入れかえないこと。

要 約

オフロキサシン (OFLX) は 1977 年に第一製薬株式会社で合成されたフルオロキノロン系の抗菌剤である。日本では 1985 年に人用医薬品として承認され、その後 1992 年に鶏向け動物用医薬品として承認された。現在では、犬と猫の細菌性尿路感染症の治療薬としても承認されている。

犬の細菌性外耳炎の主な起因菌の *Staphylococcus* 属に対し、OFLX の MIC₅₀ は 0.39 μg/mL であった。また真菌性外耳炎の主な起因菌の *Malassezia* 属に対してケトコナゾール (KCZ) の MIC₅₀ は 0.39 μg/mL であった。

そこで、明治製菓株式会社は、OFLX、KCZ と抗炎症作用を示す Triamcinolone Acetonide (TCA) を配合した外耳炎治療の水様性点耳薬 “動物用タリビッド®L3” を開発した。

Ofloxacin

Hiroaki MATSUMURA

MEIJI SEIKA KAISHA, Ltd. 4-16, Kyobashi 2-chome, Chuo-ku, Tokyo 104-8002, Japan

Ofloxacin (OFLX) is an antibacterial agent of the fluoroquinolone class synthesized by Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd. in 1977. In Japan, this agent was approved as a medicine for human use in 1985 and as a veterinary medicine for chickens in 1992. The agent has been approved also as a therapeutic medicine for bacterial urinary tract infection in dogs and cats. The MIC₅₀ of OFLX in *Staphylococcus* species, the chief causative organism of bacterial otitis externa in dogs, was estimated at 0.39 μ g/mL. The MIC₅₀ of ketoconazole (KCZ) in *Malassezia* species, the chief causative organism of fungal otitis externa in dogs, was estimated at 0.39 μ g/mL. Thus MEIJI SEIKA KAISHA, Ltd. developed watery eardrops for the treatment of otitis externa that are compounded of OFLX, KCZ, and Triamcinolone Acetonide (TCA), an agent having an antiinflammatory effect.

討 論（座長：片岡 康，日獣大）

質問（浅井鉄矢，動薬検）

販売状況はどうですか。

答（松村浩明）

犬の外耳炎の好発時期はこれからであり，現時点ではよくわかりません。

質問（小久江栄一，農工大）

ケトコナゾールの申請で調査会にて指摘された事

項は何ですか。

答（松村浩明）

ケトコナゾールは，国内では人用としては既に承認されていますが，動物用としては新規の医薬品でした。そのため，毒性の試験資料のうち，*in vitro* 染色体異常試験の実施するよう指摘を受けました。