



動物用医薬品 要指示 犬・猫用ニューキノロン抗菌剤

ビクタス[®] S錠

〈オルビフロキサシン〉

技術資料



NEW
QUINOLONE



はじめに

ビクタスSは、動物専用のフルオロキノロンであるオルビフロキサシンを主成分とする犬猫用製剤です。

オルビフロキサシンは、細菌のDNAジャイレースおよびトポイソメラーゼⅣの作用を阻害することで殺菌的な作用を示します。また、オルビフロキサシンの消化管からの吸収は良好で、高い血漿中濃度を示し組織移行性も優れています。

当社は、このような特長を有するオルビフロキサシンを犬猫用の経口剤として開発し、1997年に製造販売承認を取得しました。

近年、犬の飼育頭数に占める小型犬の頭数の割合は増え、小型犬にも投与しやすいサイズが望まれております。また投与しやすい錠剤は投薬コンプライアンスの向上の一助となり、抗菌薬の適正使用にもつながります。

このようなことから、当社は従来のビクタスS錠よりもさらに小さいサイズのビクタスS S錠の開発に着手し、2012年に製造販売承認を取得しました。

CONTENTS

1 製品概要	1
2 原薬の性状	3
3 安定性	3
4 薬理作用	4
5 薬物動態	10
6 対象動物に対する安全性	15
7 臨床試験	16
8 毒性試験	20
9 一般薬理作用	23

1 製品概要

1 規制区分

要指示医薬品

2 名称

ビクタスS S錠10mg

ビクタスS S錠20mg

ビクタスS S錠40mg

ビクタスS S錠80mg

3 組成

ビクタスS S錠10mgは1錠中オルビフロキサシン10mgを含有する。

ビクタスS S錠20mgは1錠中オルビフロキサシン20mgを含有する。

ビクタスS S錠40mgは1錠中オルビフロキサシン40mgを含有する。

ビクタスS S錠80mgは1錠中オルビフロキサシン80mgを含有する。

4 製品の性状

品名	剤形	色	外形		
			大きさ(mm)	厚さ(mm)	重さ(mg)
ビクタスS S錠 10mg	割線付き素錠	白色～帯黄白色	5	1.5	35
ビクタスS S錠 20mg	割線付き素錠	白色～帯黄白色	6	1.9	70
ビクタスS S錠 40mg	割線付き素錠	白色～帯黄白色	7	2.8	140
ビクタスS S錠 80mg	割線付き素錠	白色～帯黄白色	9	3.5	280

5 効能効果

[有効菌種] 本剤感受性の下記の菌種

ブドウ球菌属, レンサ球菌属, 腸球菌属, 大腸菌, クレブシエラ属, プロテウス属, 緑膿菌,
パストレラ・ムルトシダ, クロストリジウム・パーフリンゲンス, カンピロバクター・ジェジュニ

[適応症]

犬: 細菌性尿路感染症, 細菌性皮膚感染症, 細菌性下痢症, 細菌性外耳炎

猫: 細菌性尿路感染症, 細菌性皮膚感染症, 細菌性下痢症

6 用法用量

1日1回, 体重1kg当たりオルビフロキサシンとして下記の量を犬および猫に経口投与する。

犬: 細菌性尿路感染症, 細菌性皮膚感染症, 細菌性下痢症; 2.5~5.0mg 細菌性外耳炎; 5.0mg

猫: 細菌性尿路感染症, 細菌性皮膚感染症, 細菌性下痢症; 2.5~5.0mg

1 製品概要

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。
- (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とし、8日以上連続投与は避けること。

【使用者に対する注意】

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。

【犬及び猫に対する注意】

1.制限事項

- (1)常用最高用量の5倍相当量(25mg/kg)を10日間連続投与した結果、3ヵ月齢以下の犬の一部に、歩行異常を伴わない、関節面の微細水疱(剖検所見)が認められたため、3ヵ月齢以下の犬への投薬は慎重に行うこと。
- (2)妊娠中の犬・猫に対する安全性は確認されていない。

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。
- (2)本剤投与により、ときに嘔吐がみられることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3.相互作用

類似化合物で、非ステロイド性消炎鎮痛剤との併用により、まれに痙攣が発現するとの報告がある。

4.適用上の注意

本剤の投与にあたっては、病気の状態を良く観察して慎重に投与すること。

【取り扱い上の注意】

本剤を分割投与する場合は、速やかに使用すること。

【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)本剤の保管は直射日光、高温及び多湿を避けること。
- (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。

8 貯 法

室温保存

9 使用期限

3年

10 包装

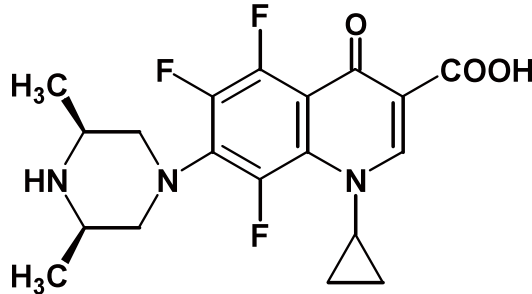
ビクタス S錠10mg	100錠(10錠×10)
ビクタス S錠20mg	100錠(10錠×10)
ビクタス S錠40mg	100錠(10錠×10)
ビクタス S錠80mg	60錠(10錠×6)

2 原薬の性状

① 一般名

orbifloxacin (オルビフロキサシン: OBFX)

② 構造式



③ 化学名

1-cyclopropyl-5,6,8-trifluoro-1,4-dihydro-7-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-oxoquinoline-3-carboxylic acid (C₁₉H₂₀F₃N₃O₃)

④ 分子量

395.38

⑤ 性状

白色～微黄色の結晶または結晶性の粉末、においはない。

3 安定性

① 加速安定性試験

ビクタスS S錠10mg、20mg、40mgおよび80mg(各3ロット)について、PTP包装形態での加速安定性試験(40℃、75%Rh、6箇月間)を実施した結果、性状、確認試験、定量法、製剤均一性試験、類縁物質および溶出試験について、いずれの試験項目も開始時と比較して大差なく良好であった。

以上の結果から、本製剤はPTP包装によって市場に供給された場合、室温保管において、3年間は品質が保持されると考えられる。

② 苛酷試験(光に対する安定性)

ビクタスS S錠10mg、20mg、40mgおよび80mg(各3ロット)の光安定性試験(PTP包装)を実施した結果、性状において、顕著な色の変化はみられなかった。類縁物質において、光照射により新たなピーク、あるいは、既存のピークの上昇がみられたものの、個々のピークの面積百分率(0.03%以下)および総類縁物質量に対する面積百分率(0.4%以下)から問題はないと判断された。その他の項目では、光照射による変化はみられなかった。

以上のことから、ビクタスS S錠10mg、20mg、40mgおよび80mgは、光安定性試験においてPTP包装で安定であった。

4 薬理作用

① 抗菌スペクトル(基準株または参照株)

	菌種	MIC(μg/mL)					
		OBFX	OTC	TS	TP	KM	ABPC
グラム陽性菌	<i>Staphylococcus aureus</i> JC-1	0.39	0.39	0.39	6.25	0.2	0.05
	<i>Staphylococcus epidermidis</i> 8	0.39	1.56	0.2	6.25	0.1	1.56
	<i>Enterococcus faecalis</i> 2473	3.13	100	>100	>100	50	1.56
	<i>Bacillus subtilis</i> PCI219	0.1	0.39	0.78	12.5	0.39	0.05
	<i>Corynebacterium renale</i> strain 115	1.56	0.39	0.2	1.56	0.78	0.025
	<i>Corynebacterium pilosum</i> 46 Hara	1.56	0.39	0.2	1.56	0.39	0.025
	<i>Actinomyces pyogenes</i> C-21	0.39	0.39	0.2	3.13	12.5	0.2
	<i>Listeria monocytogenes</i> LI-2402	3.13	0.39	1.56	12.5	0.78	0.39
グラム陰性菌	<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	0.05	1.56	>100	>100	1.56	3.13
	<i>Shigella flexneri</i> 2a EW 10	0.1	1.56	>100	1.56	1.56	3.13
	<i>Salmonella</i> Typhimurium S-9	0.05	1.56	>100	12.5	3.13	0.39
	<i>Klebsiella pneumoniae</i> 13	0.2	>100	>100	>100	1.56	25
	<i>Proteus vulgaris</i> OX19	0.05	12.5	>100	3.13	1.56	1.56
	<i>Proteus mirabilis</i> IFO 3849-4	1.56	100	>100	100	3.13	1.56
	<i>Morganella morganii</i> Kono	0.39	1.56	>100	6.25	0.78	50
	<i>Vibrio parahaemolyticus</i> S-1	0.39	0.78	12.5	3.13	6.25	50
	<i>Serratia marcescens</i> IFO 3736	1.56	50	>100	>100	0.78	12.5
	<i>Enterobacter aerogenes</i> ATCC 13048	0.2	6.25	>100	50	6.25	>100
	<i>Citrobacter freundii</i> P-6802	0.1	3.13	>100	100	1.56	0.78
	<i>Yersinia enterocolitica</i> MY-79	0.1	6.25	>100	100	1.56	25
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 12	1.56	25	>100	>100	25	>100
	<i>Brucella abortus</i> Kusayamagi	3.13	25	>100	>100	>100	0.39
	<i>Bordetella bronchiseptica</i> A-59	1.56	0.78	>100	25	6.25	50
	<i>Pasteurella multocida</i> TS-8	0.025	0.39	25	0.78	12.5	0.1
<i>Campylobacter jejuni</i>	0.1	0.78	>100	12.5	>100	0.78	
マイコプラズマ	<i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> J	0.2	0.39	0.1	3.13	12.5	>100
	<i>Mycoplasma hyorhinis</i> BST-7	1.56	0.1	0.78	3.13	3.13	>100
	<i>Mycoplasma hyosynoviae</i> E-1	1.56	0.1	0.78	3.13	3.13	>100
	<i>Mycoplasma bovigenitalium</i> PG-11	0.1	0.2	0.1	3.13	6.25	>100
	<i>Mycoplasma dispar</i> 462/2	0.05	0.0125	0.39	0.78	6.25	>100
嫌気性菌	グラム陽性菌						
	<i>Staphylococcus saccharolyticus</i> ATCC 13593	0.78	0.2	0.39	1.56	12.5	0.0063
	<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i> GAI 0290	1.56	12.5	0.39	1.56	12.5	0.0063
	<i>Clostridium perfringens</i> ATCC 13123	0.78	0.05	0.39	3.13	>100	0.0063
	<i>Clostridium chauvoei</i> Okinawa	0.78	0.05	0.1	0.78	25	0.0125
	<i>Eubacterium limosum</i> ATCC 8486	3.13	0.39	0.1	3.13	>100	0.1
	<i>Eubacterium aerofaciens</i> ATCC 25986	1.56	0.39	0.05	3.13	100	0.2
	<i>Propionibacterium acnes</i> ATCC 11827	0.2	1.56	>100	3.13	100	12.5
	グラム陰性菌						
	<i>Bacteroides fragilis</i> ATCC 25285	3.13	0.2	1.56	3.13	>100	12.5
	<i>Bacteroides vulgatus</i> ATCC 29327	3.13	3.13	1.56	3.13	>100	0.39
	<i>Fusobacterium mortiferum</i> GAI-0341	12.5	0.39	>100	1.56	>100	6.25
<i>Fusobacterium nucleatum</i> GAI 0476	3.13	0.39	1.56	0.2	100	0.025	

OBFX : オルピフロキサシン OTC : オキシテトラサイクリン TS : タイロシン TP : チアンフェニコール
 KM : カナマイシン ABPC : アンピシリン

：ビクタスS S錠の有効菌種

(社内資料)

4 薬理作用

② 臨床分離菌株に対する抗菌力

2009年および2011年に犬および猫から分離された菌株に対するオルビフロキサシンの最小発育阻止濃度(MIC)を測定し、細菌感染症別にまとめた。

■細菌性尿路感染症 動物種:犬・猫

菌名	菌株数	MIC($\mu\text{g}/\text{mL}$)	
		range	MIC ₅₀
大腸菌	69	$\leq 0.03 \sim > 128$	0.125
腸球菌属	22	$2 \sim > 128$	4
<i>E. faecalis</i>	13	$2 \sim > 128$	4
<i>Enterococcus</i> spp.	9	$2 \sim > 128$	—
ブドウ球菌属	36	$0.25 \sim 128$	1
<i>S. intermedius</i>	14	$0.25 \sim 128$	2
<i>S. carnosus</i>	2	0.5	—
<i>S. xylosus</i>	4	0.5	—
<i>S. sciuri</i>	4	1~2	—
<i>S. simulans</i>	5	0.5~1	—
<i>S. chromogenes</i>	2	16	—
<i>S. epidermidis</i>	2	32	—
<i>Staphylococcus</i> spp.	3	0.5~1	—
プロテウス属			—
<i>Proteus mirabilis</i>	7	0.5~2	—
クレブシエラ属	13	$\leq 0.06 \sim > 128$	0.25
<i>K. pneumoniae</i>	6	$0.125 \sim > 128$	—
<i>K. oxytoca</i>	5	$\leq 0.06 \sim 0.25$	—
<i>K. planticola</i>	2	$0.125 \sim 0.25$	—
シュードモナス属	6	2~8	—
<i>P. aeruginosa</i>	5	2~4	—
<i>P. fluorescens</i>	1	8	—
レンサ球菌属	8	$2 \sim > 128$	—
<i>S. canis</i>	7	$4 \sim > 128$	—
<i>S. oralis</i>	1	2	—

■細菌性皮膚感染症 動物種:犬・猫

菌名	菌株数	MIC($\mu\text{g}/\text{mL}$)	
		range	MIC ₅₀
ブドウ球菌属	119	$\leq 0.06 \sim > 128$	1
<i>S. intermedius</i>	60	$0.25 \sim > 128$	1
<i>S. aureus</i>	13	0.5~32	0.5
<i>S. auricularis</i>	2	$\leq 0.06 \sim 64$	—
<i>S. capitis</i>	4	0.5~1	—
<i>S. carnosus</i>	2	0.5	—
<i>S. chromogenes</i>	6	0.5~32	—
<i>S. epidermidis</i>	5	0.5~32	—
<i>S. haemolyticus</i>	2	1~64	—
<i>S. lentus</i>	4	2~128	—
<i>S. schleiferi</i>	2	16	—
<i>S. sciuri</i>	3	$2 \sim > 128$	—
<i>S. simulans</i>	9	0.25~0.5	—
<i>Staphylococcus</i> spp.	7	$0.5 \sim > 128$	—
腸球菌属	10	2~128	4
<i>E. faecalis</i>	8	2~128	—
<i>E. casseliflavus</i>	2	4	—
プロテウス属			—
<i>Proteus mirabilis</i>	10	0.5~2	1
バクテロイデス属	10	≤ 0.06	≤ 0.06
大腸菌	9	$\leq 0.06 \sim > 128$	—
シュードモナス属	7	$0.125 \sim > 128$	—
<i>P. aeruginosa</i>	4	1~2	—
<i>Pseudomonas</i> spp.	3	$0.125 \sim > 128$	—
レンサ球菌属	12	$4 \sim > 128$	32
<i>S. canis</i>	7	$4 \sim > 128$	—
<i>Streptococcus</i> spp.	5	2~32	—

(社内資料)

4 薬理作用

■細菌性外耳炎 動物種:犬

菌名	菌株数	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	
		range	MIC ₅₀
ブドウ球菌属	80	0.125~>128	0.5
<i>S. intermedius</i>	37	0.25~>128	1
<i>S. aureus</i>	6	0.5~32	—
<i>S. chromogenes</i>	8	0.5~64	—
<i>S. cohnii</i>	4	0.5~1	—
<i>S. equorum</i>	2	1	—
<i>S. hominis</i>	2	0.5	—
<i>S. kloosii</i>	2	0.5	—
<i>S. lentus</i>	2	2	—
<i>S. simulans</i>	12	0.125~0.5	0.25
<i>S. xyloso</i>	2	1	—
<i>Staphylococcus</i> spp.	3	0.5~32	—
腸球菌属	5	2~32	—
<i>E. faecalis</i>	4	2	—
<i>E. faecium</i>	1	32	—
プロテウス属			—
<i>Proteus mirabilis</i>	3	1~16	—
大腸菌	5	≤ 0.06 ~64	—
緑膿菌	6	2~16	—
レンサ球菌属	6	2~>128	—
<i>S. canis</i>	3	2~8	—
<i>Streptococcus</i> spp.	3	4~>128	—

■細菌性下痢症 動物種:犬・猫

菌名	菌株数	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	
		range	MIC ₅₀
大腸菌	130	≤ 0.06 ~>128	0.125
クロストリジウム パーフレックス	64	0.5~128	2

4 薬理作用

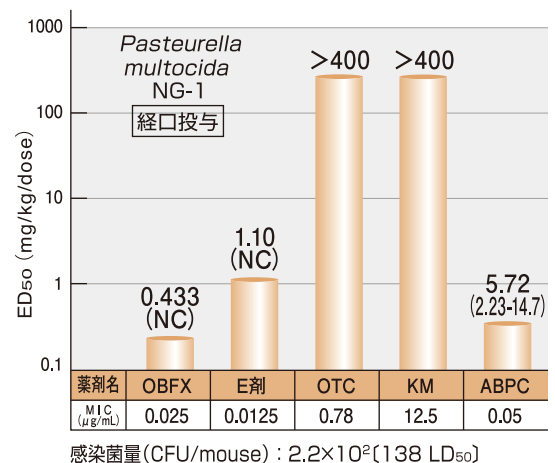
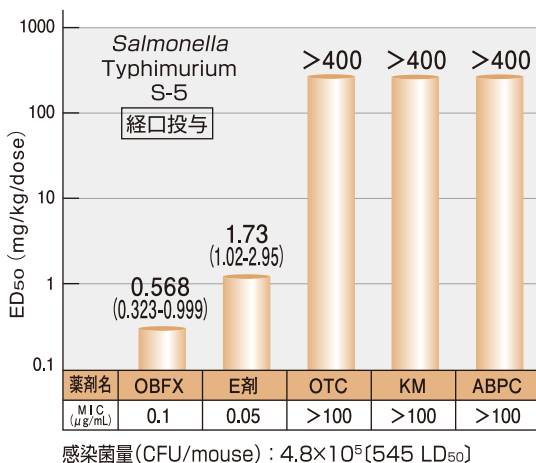
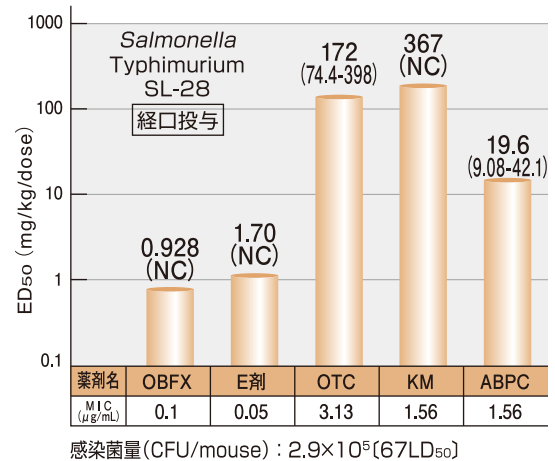
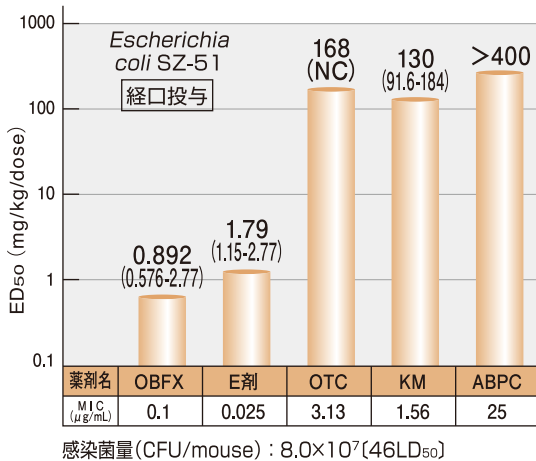
③ 実験感染症に対する感染防御効果

犬猫の感染症に対する効果を予測するために、マウス実験感染症におけるオルビフロキサシンの経口投与による防御効果を検討した。

各感染菌は1群8匹のStd-ddy系雄マウスの腹腔内に接種し、感染直後に各薬剤を1回経口投与した。投与後7または14日間、生死の観察を行い、生存率からProbit法およびLitchfield-Wilcoxon法によりED₅₀(50%有効投与量)および95%信頼限界を求めた。

E.coli SZ-51、*S.Typhimurium* SL-28、*S.Typhimurium* S-5(オキシテトラサイクリン、カナマイシンおよびアンピシリン耐性菌)および*P.multocida* NG-1感染症に対するオルビフロキサシンのED₅₀(50%有効量)値は、経口投与で0.433~0.928mg/kg/doseであり、これらの値は対照薬剤Eの1/2~1/3、オキシテトラサイクリンの1/11~1/900、カナマイシンの1/6~<1/900およびアンピシリンの1/13~<1/700であった。オルビフロキサシンの抗生物質耐性*S.Typhimurium* S-5に対するED₅₀値は感受性の*S.Typhimurium* S-28に対するED₅₀値と差がなく、抗生物質耐性菌による感染症においてもオルビフロキサシンの有効性が示唆された。

■ マウスの全身感染症に対する感染防御効果

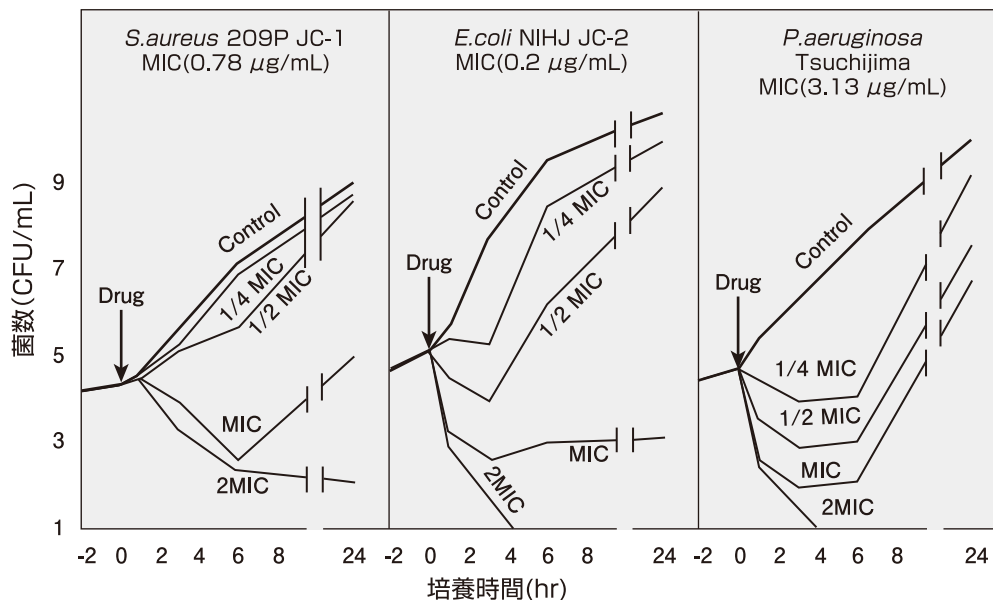


略号 OBFX:オルビフロキサシン E剤:対照薬剤E OTC:オキシテトラサイクリン KM:カナマイシン
 ABPC:アンピシリン p.o.:経口投与 ():95%信頼限界 NC:計算できず

4 薬理作用

④ 増殖曲線に及ぼす影響

S.aureus 209P JC-1、*E.coli* NIHJ JC-2および*P.aeruginosa* Tsuchijimaの菌株の対数増殖期にオルビフロキサシンを作用させるとMIC近辺の濃度で殺菌的に作用した。



オルビフロキサシンの増殖曲線におよぼす影響

(申請資料)

⑤ 抗菌力に及ぼす影響

オルビフロキサシン(OBFX)のMIC値は馬血清、コール酸ソーダの添加および培地pHによりほとんど影響を受けなかった。

■OBFXの抗菌力に及ぼす諸因子の影響

		MIC(μg/mL)		
		<i>S.aureus</i> 209P JC-1	<i>E.coli</i> NIHJ JC-2	<i>P.aeruginosa</i> Tsuchijima
培地 (pH)	6.0	0.78	0.1	1.56
	6.5	0.78	0.05	1.56
	7.0	0.39	0.05	1.56
	7.5	0.39	0.05	1.56
	8.0	0.39	0.05	1.56
接種菌量 (CFU/mL)	10 ⁸	0.39	0.05	3.13
	10 ⁷	0.39	0.05	3.13
	10 ⁶	0.39	0.05	1.56
	10 ⁵	0.39	0.05	0.78
	10 ⁴	0.2	0.025	0.39
馬血清 (%)	0	0.39	0.05	1.56
	40	0.78	0.05	no growth
コール酸ソーダ (%)	0	0.39	0.05	1.56
	1	0.78	0.05	1.56
	5	no growth	0.05	0.78

(申請資料)

4 薬理作用

⑥ 大腸菌および緑膿菌に対するPAE※ およびPASME**

犬の病変から分離された大腸菌及び緑膿菌を用いて、それぞれオルビフロキサシンのMICの2倍濃度で1時間暴露させた状態と薬剤に暴露していない状態での増殖速度を比較した。

その結果、いずれの菌株についても薬剤暴露群の方が非暴露群に比べて菌数増加が有意に遅延することが分かり、オルビフロキサシンが大腸菌や緑膿菌に対してPAEを有することが確認された。

また、上記の条件での薬剤暴露に加えて、さらにMICよりも低濃度(MICの0.1、0.2及び0.3倍)のオルビフロキサシンに暴露させ続けた状態と薬剤に暴露していない状態での増殖速度を比較したところ、濃度依存的に菌数増加が遅延することが分かり、オルビフロキサシンが大腸菌や緑膿菌に対してPASMEを有することが確認された。

※PAE(Post-antibiotic effect)：MIC以上の抗菌薬に一時的に暴露された細菌に認められる増殖抑制効果。結果は一定菌数に増加するまでに必要となる時間の差として表わされる(単位は時間)。

※※PASME(Post-antibiotic sub-MIC effect)：PAEの条件で薬剤を暴露させた後に、引き続きMICよりも低い濃度で持続的に暴露された細菌に認められる増殖抑制効果。結果は一定菌数に増加するまでに必要となる時間の差として表わされる(単位は時間)。

■大腸菌

菌種	MIC(μg/mL)	PAE(h)	PA SME(h)		
			0.3× MIC	0.2× MIC	0.1× MIC
<i>E.coli</i> 09-207	0.125	0.53	3.04	1.61	0.80
<i>E.coli</i> 09-225	2	0.05	1.02	0.61	0.29
<i>E.coli</i> (mean)	—	0.29	2.03	1.11	0.55

■緑膿菌

菌種	MIC(μg/mL)	PAE(h)	PA SME(h)		
			0.3× MIC	0.2× MIC	0.1× MIC
<i>P.aeruginosa</i> 72	2	0.62	3.34	1.65	1.19
<i>P.aeruginosa</i> 33	4	0.13	1.60	1.14	0.88
<i>P.aeruginosa</i> (mean)	—	0.37	2.47	1.40	1.04

表中の結果は3回の平均値を示している

5 薬物動態

① 血漿中濃度

オルビフロキサシンとして5mg/kgを、犬(12頭)および猫(12頭)に単回経口投与して、血漿中濃度を測定した。

その結果、本剤の血漿中濃度は犬猫ともに速やかに上昇し、犬では投与後1.1時間後、猫では投与後1.3時間後に最高値(犬;3.6 μ g/mL,猫;3.5 μ g/mL)に達した。その後、犬では半減期8.5時間、猫では半減期8.6時間で減少した。



■薬動学的パラメータの比較

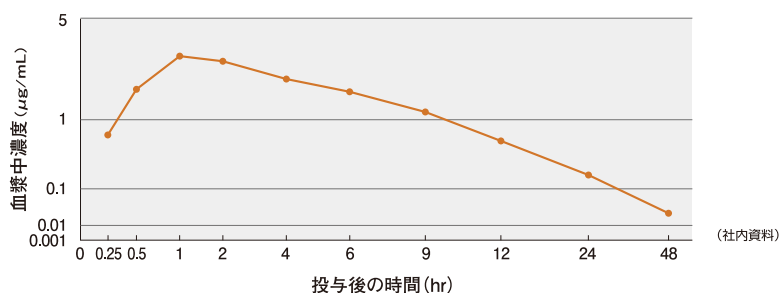
投与方法	Cmax (μ g/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC (μ g·hr/mL)
経口	3.6	1.1	8.5	33.9 ^a
皮下	3.4	1.6	8.9	46.8 ^b

※n=5 a: AUC₀₋₄₈ b: AUC_{0-∞}

(申請資料)



■単回経口投与後の血漿中濃度推移



■薬動学的パラメータの比較

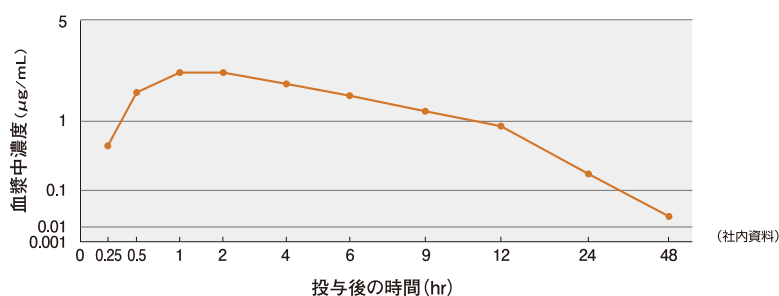
投与方法	Cmax (μ g/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC (μ g·hr/mL)
経口	3.5	1.3	8.6	34.6 ^a
皮下	3.0	1.6	3.7	21.9 ^b

※n=5 a: AUC₀₋₄₈ b: AUC_{0-∞}

(申請資料)



■単回経口投与後の血漿中濃度推移



Cmax: 最高血漿中濃度 Tmax: 最高血漿中濃度到達時間 t_{1/2}: 消失半減期 AUC: 血漿中濃度-時間曲線下面積

5 薬物動態

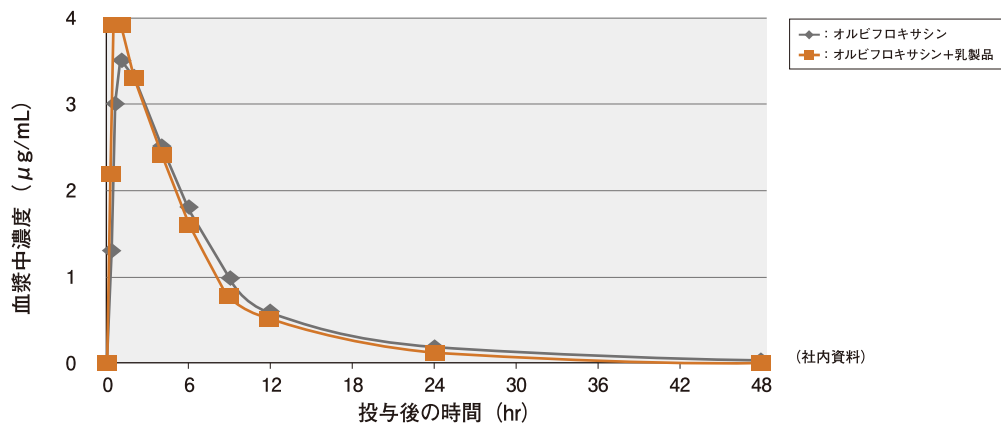
② 乳製品との同時投与後の血漿中濃度

オルビフロキサシン(5mg/kg)+乳製品とオルビフロキサシン(5mg/kg)をクロスオーバー法によって、犬(6頭)に単回経口投与し、血漿中濃度を比較したところ、有意差は認められなかった($p>0.05$)。

このことから、乳製品と同時に投与しても吸収への影響はほとんどないと考えられた。



■乳製品の有無によるオルビフロキサシンの血漿中濃度の比較



③ 食後の血漿中濃度

オルビフロキサシン(5mg/kg)を食事前(空腹時)および食事直後(満腹時)の猫4頭(約6ヵ月齢)に経口投与した時の血漿中濃度を比較した。その結果、血漿中濃度の差はほとんど認められず、オルビフロキサシンの吸収に食事の影響はほとんどないと考えられた。



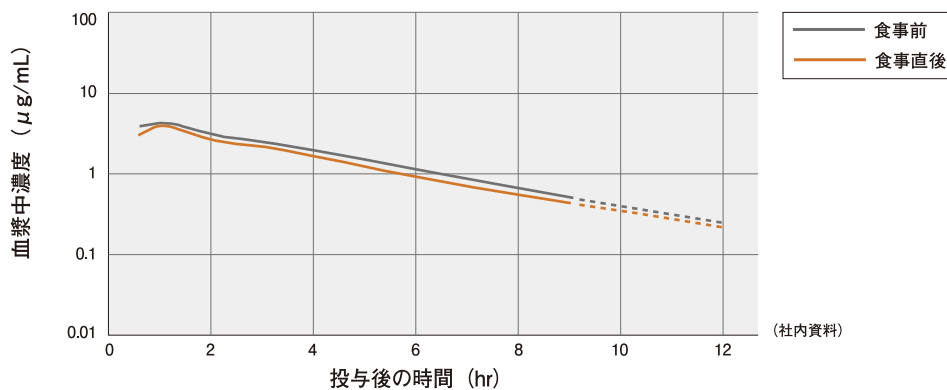
■オルビフロキサシンの食事の有無による薬動学的パラメータの比較

試験群	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (μg·hr/mL)
食事前	4.21±0.29	0.9±0.1	2.65±0.08	19.3±0.9
食事直後	4.07±0.16	1.0±0.0	2.53±0.22	17.0±1.1

(社内資料)



■食事の有無によるオルビフロキサシンの血漿中濃度の比較



(社内資料)

Cmax: 最高血漿中濃度 Tmax: 最高血漿中濃度到達時間 t_{1/2}: 消失半減期 AUC_{0-∞}: 血漿中濃度-時間曲線下面積

5 薬物動態

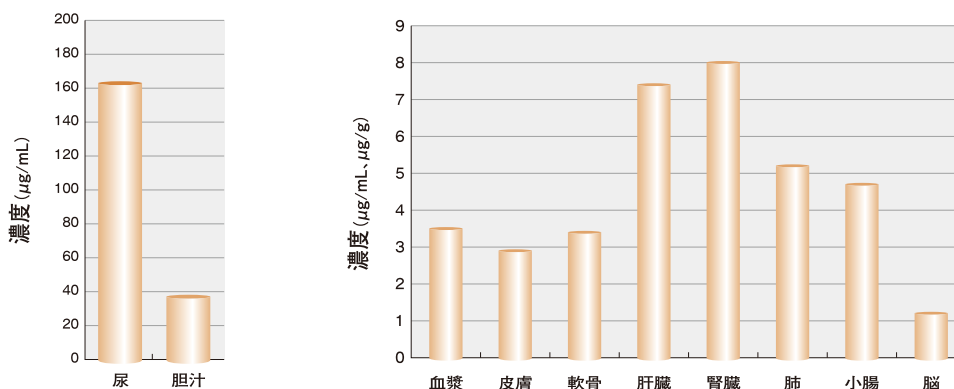
4 組織中濃度

犬および猫にオルビフロキサシン(5mg/kg)を単回投与し、投与後2時間目における組織中濃度を測定した。その結果、投与後速やかに高濃度の移行を示しました。

皮下投与



■犬におけるオルビフロキサシン(5mg/kg)皮下投与2時間後の組織中濃度(n=3)

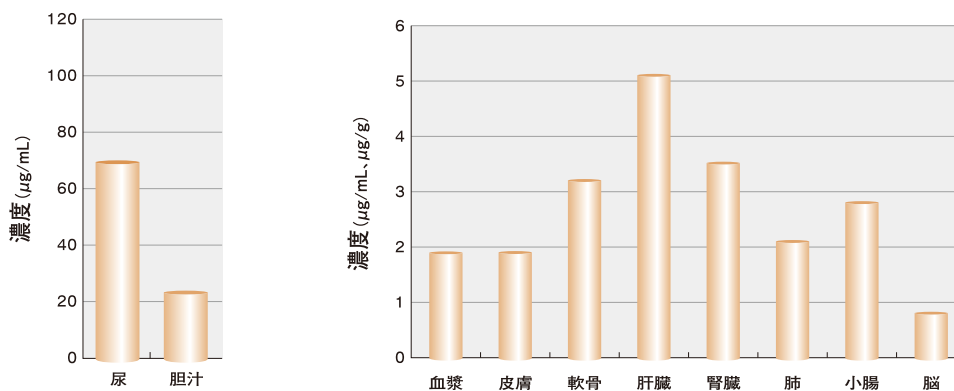


	血漿	皮膚	軟骨	肝臓	腎臓	肺	小腸	脳	尿	胆汁
組織中濃度(μg/mL, μg/g)	3.5	2.9	3.4	7.4	8.0	5.2	4.7	1.2	163.3	37.0

(申請資料)



■猫におけるオルビフロキサシン(5mg/kg)皮下投与2時間後の組織中濃度(n=3)



	血漿	皮膚	軟骨	肝臓	腎臓	肺	小腸	脳	尿	胆汁
組織中濃度(μg/mL, μg/g)	1.9	1.9	3.2	5.1	3.5	2.1	2.8	0.8	68.7	20.3

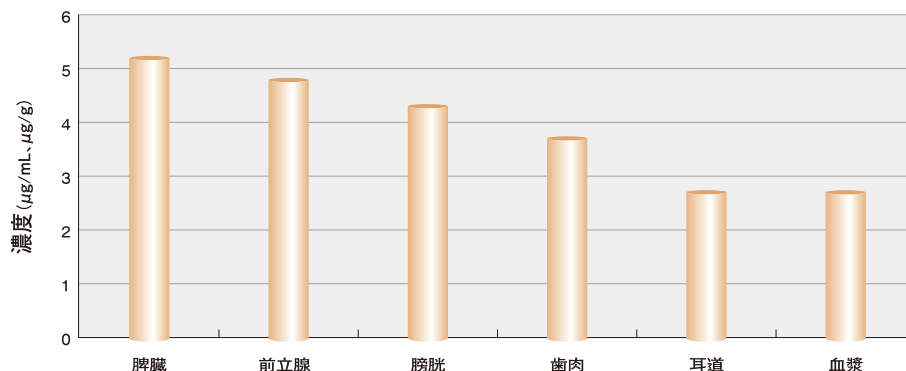
(申請資料)

5 薬物動態

経口投与



■犬におけるオルビフロキサシン(5mg/kg)
経口投与2時間後の組織中濃度(n=3)



	脾臓	前立腺	膀胱	歯肉	耳道	血漿
組織中濃度(µg/mL, µg/g)	5.2	4.8	4.3	3.7	2.7	2.7

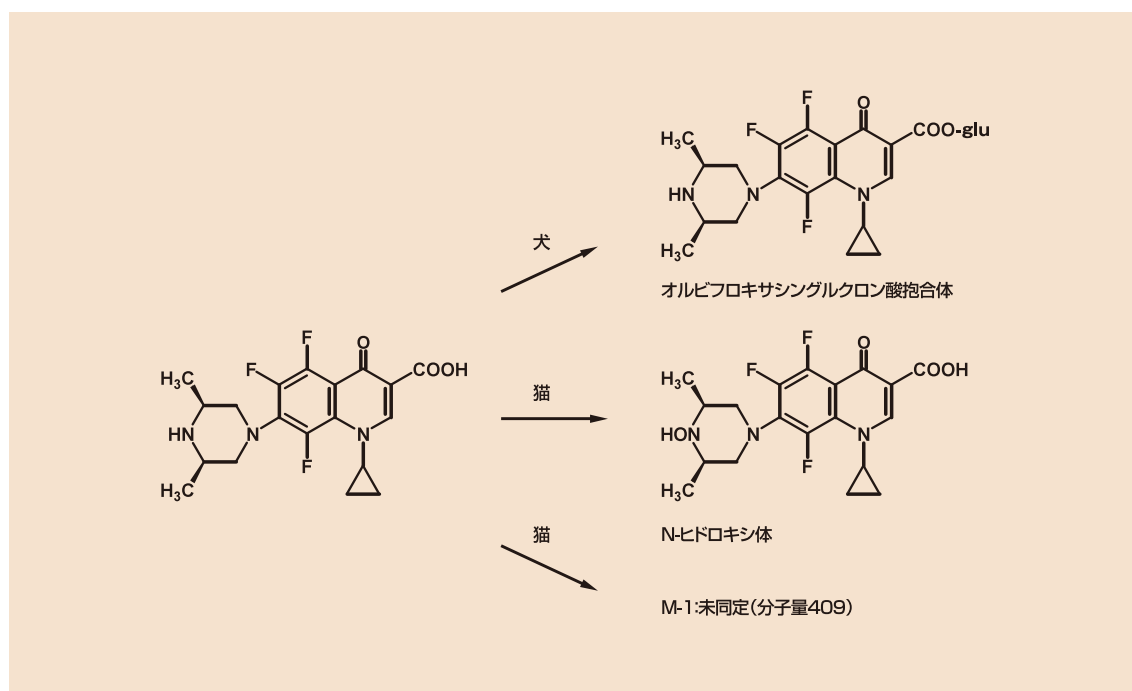
(社内資料)

5 代謝

犬および猫にオルビフロキサシンを投与して、尿中代謝物を検討した。

犬では、尿中代謝物の約93%が未変化体で、約7%がグルクロン酸抱合体であった。

猫では、尿中代謝物の約82%が未変化体で、約2%がN-ヒドロキシ体であり、約16%が質量数409の代謝物(M-1、未同定)であった。



(申請資料)

5 薬物動態

⑥ 排泄

犬および猫にオルビフロキサシン(5mg/kg)を単回皮下投与し、投与後72時間までの尿中および糞中排泄率を測定した。

犬における尿中濃度および糞中濃度のピークは、0~24時間にみられ、投与後72時間までの尿中および糞中の排泄率は、それぞれ45.4%および17.7%であり、主な排泄経路は尿であった。

猫における尿中濃度および糞中濃度のピークは、犬と同様に0~24時間にみられ、投与後72時間までの尿中および糞中の排泄率は、それぞれ28.3%および15.4%であり、主な排泄経路は尿であった。



■犬におけるオルビフロキサシン投与後の尿中排泄

投与量 (mg/kg)	動物数	採取時間 (hour)	尿中濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	尿中排泄率 ¹⁾ (%)
5	4	0-24	84.5 \pm 9.41 ²⁾	38.7 \pm 3.13
		24-48	17.3 \pm 2.09	5.88 \pm 0.62
		48-72	2.22 \pm 0.27	0.823 \pm 0.03
		0-72	37.7 \pm 2.31	45.4 \pm 3.14

1) 投与量に対する% 2) 平均値 \pm 標準誤差

(申請資料)

■犬におけるオルビフロキサシン投与後の糞中排泄

投与量 (mg/kg)	動物数	採取時間 (hour)	糞中濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	糞中排泄率 ¹⁾ (%)
5	4	0-24	14.2 \pm 3.76 ²⁾	10.5 \pm 2.39
		24-48	11.6 \pm 3.09	6.36 \pm 3.06
		48-72	1.96 \pm 0.61	0.897 \pm 0.30
		0-72	10.3 \pm 1.39	17.7 \pm 3.46

1) 投与量に対する% 2) 平均値 \pm 標準誤差

(申請資料)



■猫におけるオルビフロキサシン投与後の尿中排泄

投与量 (mg/kg)	動物数	採取時間 (hour)	尿中濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	尿中排泄率 ¹⁾ (%)
5	4	0-24	73.4 \pm 11.1 ²⁾	27.0 \pm 1.53
		24-48	3.26 \pm 1.01	1.04 \pm 0.14
		48-72	0.411 \pm 0.11	0.188 \pm 0.08
		0-72	23.6 \pm 2.24	28.3 \pm 1.63

1) 投与量に対する% 2) 平均値 \pm 標準誤差

(申請資料)

■猫におけるオルビフロキサシン投与後の糞中排泄

投与量 (mg/kg)	動物数	採取時間 (hour)	糞中濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	糞中排泄率 ¹⁾ (%)
5	4	0-24	37.7 \pm 1.90 ²⁾	11.0 \pm 0.87
		24-48	14.9 \pm 5.38	4.21 \pm 1.63
		48-72	0.467 \pm 0.09	0.168 \pm 0.03
		0-72	16.4 \pm 0.23	15.4 \pm 1.32

1) 投与量に対する% 2) 平均値 \pm 標準誤差

(申請資料)

6 対象動物に対する安全性

① 犬における安全性

3ヵ月齢のビーグル犬に体重1kg当たりオルビフロキサシンとして5mg(常用最高量、n=3)、10mg(2倍量、n=3)および25mg(5倍量、n=3)を1日1回10日間連続経口投与して安全性試験を行った。その結果、一部のニューキノロン系薬剤で報告されている上部消化器障害および中枢神経障害はいずれも認められなかった。しかし、10mgおよび25mg投与群の各1頭で試験期間中(13日間)に1日あるいは2日、一過性の嘔吐がみられた。一般状態、体重、増体重の推移、血液学的所見および血液生化学的検査所見に特に異常は認められなかった。また、一部のニューキノロン系薬剤投与により幼若犬で歩行障害および関節障害が報告されているが、本試験において歩行状態には全く異常を認めなかった。なお、供試犬全例を投薬終了後3日目に病理解剖し検査した結果、25mg投与群3頭中2頭の一部の関節で、関節液増量を伴わない微細な水疱形成が認められた。

(申請資料)

② 猫における安全性

5~9ヵ月齢の実験用雑種猫に体重1kg当たりオルビフロキサシンとして5mg(常用最高量、n=6)、10mg(2倍量、n=6)および25mg(5倍量、n=6)を1日1回10日間連続経口投与して安全性試験を行った。その結果、10mgおよび25mg投与の雄で血色素量およびヘマトクリット値の減少(最終投与後1および4日目)、雌で総ビリルビンの増加がみられた(最終投与後4日目)。しかし、これらの変化はいずれも正常範囲内の変動であり、問題はないものと考えられた。その他の一般状態、血液学的検査所見、血液生化学検査所見および剖検所見等に特に問題となる所見は認められなかった。

(申請資料)

③ 参考:猫の眼に対する安全性

6ヵ月齢の猫に、1日1回オルビフロキサシンとして15、45および75mg/kgを30日間連続投与し、眼に対する安全性を検討した。

その結果、45mg/kg投与群(n=8)および75mg/kg投与群(n=8)ではわずかな変化(タペタムの局所的な輪郭部の反射亢進)がみられたが、15mg/kg投与群(n=8)では、変化は認められなかった。

(第32回米国獣医眼科専門医学会年次大会(2001年10月)講演要旨集より抜粋)

7 臨床試験

① 犬および猫の細菌性尿路感染症

細菌性尿路感染症と診断された犬56頭、猫47頭にビクタスS: 1.25~10.0mg/kgを1日1回経口投与して、有効性および安全性を検討した。

有効性の評価は、投与前後の臨床症状(尿意、元気、食欲および血尿)、細菌尿および膿尿(尿中白血球数)の改善度から総合的に臨床効果の判定を行った。

犬における臨床成績

1.25mg/kg投与群で、有効1症例、無効5症例で有効率は16.7%であった。

2.5mg/kg投与群では、著効11症例、有効8症例、無効3症例で有効率は86.4%であり、5.0mg/kg投与群では著効15症例、有効11症例、無効1症例で96.3%の有効率であった。

10.0mg/kg投与群では有効1症例で100.0%の有効率であった。

有意差検定の結果、2.5mg/kgおよび5.0mg/kg投与群の有効率は1.25mg/kg投与群の値との間に有意差(**p<0.01)が認められた。

用量	臨床効果			小計	有効率 (%)
	著効	有効	無効		
1.25mg/kg	0	1	5	6	16.7
2.5mg/kg	11	8	3	22	86.4
5.0mg/kg	15	11	1	27	96.3
10.0mg/kg	0	1	0	1	100.0

**
**

有効率(%): (有効症例数+著効症例数) ÷ 全症例数 × 100

(申請資料)

猫における臨床成績

1.25mg/kg投与群で、有効1症例、無効3症例で有効率は25.0%であった。

2.5mg/kg投与群では、著効8症例、有効15症例、無効3症例で有効率は88.5%であり、5.0mg/kg投与群では著効13症例、有効4症例で100.0%の有効率であった。

有意差検定の結果、2.5mg/kgおよび5.0mg/kg投与群の有効率は1.25mg/kgの値との間に有意差(*p<0.05, **p<0.01)が認められた。

用量	臨床効果			小計	有効率 (%)
	著効	有効	無効		
1.25mg/kg	0	1	3	4	25.0
2.5mg/kg	8	15	3	26	88.5
5.0mg/kg	13	4	0	17	100.0

*
**

有効率(%): (有効症例数+著効症例数) ÷ 全症例数 × 100

(申請資料)

7 臨床試験

② 犬および猫の細菌性皮膚感染症

細菌性皮膚感染症と診断された犬54頭、猫54頭にビクタスS: 1.25~10.0mg/kgを1日1回経口投与して、有効性および安全性を検討した。

有効性の評価は、投与前後の臨床症状(発赤、腫脹、硬結、膿苔付着、膿汁、浸出液、圧痛、癢痒感)の改善度から臨床効果の判定を行った。

犬における臨床成績

2.5mg/kg投与群では、著効4症例、有効1症例、無効2症例で有効率は71.4%であり、5.0mg/kg投与群では、著効25症例、有効4症例、無効3症例で90.6%の有効率であった。10.0mg/kg投与群では、著効9症例、有効6症例で100.0%の有効率であった。

用量	臨床効果			小計	有効率 (%)
	著効	有効	無効		
2.5	4	1	2	7	71.4
5.0	25	4	3	32	90.6
10.0	9	6	0	15	100

有効率(%): (有効症例数+著効症例数) ÷ 全症例数 × 100

(申請資料)

猫における臨床成績

2.5mg/kg投与群で、著効9症例、有効1症例、無効4症例で有効率は71.4%であった。5.0mg/kg投与群で、著効20症例、有効3症例、無効2症例で有効率は92.0%であり、10.0mg/kg投与群で、著効13症例、有効1症例で有効率は100.0%であった。

用量	臨床効果			小計	有効率 (%)
	著効	有効	無効		
1.25mg/kg	0	0	1	1	0.0
2.5mg/kg	9	1	4	14	71.4
5.0mg/kg	20	3	2	25	92.0
10.0mg/kg	13	1	0	14	100.0

有効率(%): (有効症例数+著効症例数) ÷ 全症例数 × 100

(申請資料)

7 臨床試験

③ 犬および猫の細菌性下痢症

細菌性下痢症と診断された犬62頭、猫58頭にビクタスS: 1.25~10.0mg/kgを1日1回経口投与して、有効性および安全性を検討した。

有効性の評価は、投与前後の臨床症状(元気、食欲、飲水欲、嘔吐、被毛、脱水症状)および便性状の回復に要した日数により、臨床効果の判定を行った。

犬における臨床成績

1.25mg/kg投与群で、著効2症例、無効5症例で有効率および著効率はそれぞれ28.6%であった。2.5mg/kg投与群では、著効10症例、有効4症例、無効1症例で有効率は93.3%で、5.0mg/kg投与群では、著効31症例、有効6症例、無効3症例の有効率は92.5%であった。

有効率の有意差検定の結果、2.5mg/kgおよび5.0mg/kg投与群の有効率は1.25mg/kg投与群に対して有意(**p<0.01)に高い値を示した。

用量	臨床効果			小計	有効率 (%)
	著効	有効	無効		
1.25mg/kg	2	0	5	7	28.6
2.5mg/kg	10	4	1	15	93.3
5.0mg/kg	31	6	3	40	92.5

有効率(%): (有効症例数+著効症例数)÷全症例数×100

(申請資料)

猫における臨床成績

1.25mg/kg投与群で、著効3症例、有効1症例、無効6症例で有効率は40.0%であった。2.5mg/kg投与群では、有効率は81.3%で、5.0mg投与群は、有効率は96.4%、10.0mg投与群では、有効率100%であった。

有効率の有意差検定の結果、5.0mg/kgおよび10.0mg/kg投与群の有効率は1.25mg/kg投与群に対して有意(*p<0.05、**p<0.01)に高い値を示した。

用量	臨床効果			小計	有効率 (%)
	著効	有効	無効		
1.25mg/kg	3	1	6	10	40.0
2.5mg/kg	9	4	3	16	81.3
5.0mg/kg	20	7	1	28	96.4
10.0mg/kg	4	0	0	4	100.0

有効率(%): (有効症例数+著効症例数)÷全症例数×100

(申請資料)

7 臨床試験

4 犬の細菌性外耳炎

細菌性外耳炎と診断された犬58頭に、ビクタスS:2.5~10.0mg/kgを1日1回経口投与して、有効性および安全性を検討した。

有効性の評価は、投与前後の臨床症状(耳垢の性状、耳のにおい、発赤、腫脹、硬結、膿苔付着、膿汁、浸出液、圧痛、癢痒感)の改善度から臨床効果の判定を行った。

臨床成績

2.5mg/kg投与群で、著効2症例、無効6症例で有効率は25.0%であった。5.0mg投与群では、著効16症例、有効7症例、無効2症例で有効率は92.0%であり、10.0mg投与群では、著効15症例、有効10症例で100.0%の有効率であった。

有意差検定の結果、5.0mg/kg投与群の有効率は2.5mg/kg投与群に対して有意(** $p < 0.01$)に高い値を示した。

用量	臨床効果			小計	有効率 (%)
	著効	有効	無効		
2.5mg/kg	2	0	6	8	25.0
5.0mg/kg	16	7	2	25	92.0
10.0mg/kg	15	10	0	25	100.0

有効率(%): (有効症例数+著効症例数) ÷ 全症例数 × 100

(申請資料)

臨床試験時の安全性

本臨床試験において、投薬前および投薬終了後に、血液検査、血液生化学的検査、尿検査を実施し、加えて試験期間中の一般症状、嘔吐の有無および歩行状況等についても調べた結果、投薬期間中の一般状態および各種検査成績において問題は見られなかった。

8 毒性試験

① 急性毒性試験

動物種 (系統, 週齢)	投与経路	性	動物数	成績
				LD ₅₀ 値(mg/kg)
マウス (Crj:CD-1系, 6週齢)	経口	♂	5	>2000
		♀	5	>2000
	筋肉内	♂	5	>500
		♀	5	>500
	静脈内	♂	5	250 (205-315)
		♀	5	283 (241-321)
ラット (Crj:CD系, 6週齢)	経口	♂	5	1669 (1324-3696)
		♀	5	>2000
		♂	5	>2000 ¹⁾
		♀	5	>2000 ¹⁾
	筋肉内	♂	5	>200 ²⁾
		♀	5	>200 ²⁾
		♂	5	>200 ³⁾
		♀	5	>200 ³⁾
	静脈内	♂	5	262 (223-299) ²⁾
		♀	5	294 (263-325) ²⁾
		♂	5	233 (210-256) ³⁾
		♀	5	270 (213-301) ³⁾

1) 確認試験, 2) 1/3N NaOH溶液に溶解, 3) 1/3N乳酸溶液に溶解

(申請資料)

② 亜急性毒性試験

Crj:CD(SD)系SPFラットを1群雌雄各12匹ずつ用い、オルビフロキサシン:50mg/kg、250mg/kgおよび750mg/kgを4週間連続強制経口投与し、一般状態の観察、血液検査、眼科的検査、尿検査、剖検および病理組織学的検査を行った。

無毒性量は50mg/kg/日、最小中毒量は250mg/kg/日、确实中毒量は750mg/kg/日であった。なお、250mg/kg/日ではリンパ球比率の上昇、分節核球比率の低下および盲腸重量の増加が認められた。

(申請資料)

③ 慢性毒性試験

Crj:CD(SD)系SPFラットを1群雌雄各12匹ずつ用い、オルビフロキサシン:50mg/kg、150mg/kgおよび500mg/kgを13週間連続強制経口投与し、一般状態の観察、血液検査、眼科的検査、尿検査、剖検および病理組織学的検査を行った。また、現れる変化の可逆性について検討するため、0(対照群)および500mg/kg(最高投与量)群では、さらに雌雄各8匹ずつの回復群を設け、投与期間終了後4週間の回復試験を併せて実施した。

無毒性量は50mg/kg/日、毒性量は150mg/kg/日であった。

なお、150mg/kg/日では、群の雌雄で盲腸重量の増加やγグロブリン比率の低下が認められたが、いずれも被験物質の抗菌作用に関連した変化と考えられ、毒性による変動ではないと判断された。

(申請資料)

8 毒性試験

4 特殊毒性

(1) 催奇形性

① ラット

Crl:CD(SD)系雌ラットにオルビフロキサシンとして20、100および500mg/kgを強制経口投与(投与期間:妊娠7日から17日まで)し、母動物およびその胎仔に及ぼす影響を検討した。その結果、母動物の毒性量である500mg/kgにおいても催奇形性は認められなかった。

② ウサギ

ニュージーランドホワイト種(Kbl:NZW)SPFウサギにオルビフロキサシンとして10、30および100mg/kgを強制経口投与(投与期間:妊娠6日から18日)し、母動物およびその胎仔に及ぼす影響を検討した。その結果、母動物の毒性量である100mg/kgにおいても催奇形性は認められなかった。

(2) 変異原性

オルビフロキサシンの変異原性をネズミチフス菌および大腸菌を用いた復帰変異試験、チャイニーズハムスター肺由来の線維芽細胞を用いた*in vitro*染色体異常試験により検討した。さらに、本被験物質の染色体異常誘発能が陽性であった為、マウスを用いる小核試験を実施した。

① 復帰変異試験

ネズミチフス菌および大腸菌を用いた復帰変異試験の結果、全ての菌株に対して変異原性を示さなかった。

② *in vitro* 染色体異常試験

チャイニーズハムスター肺由来の線維芽細胞CHL/IUを用いた*in vitro*における染色体異常試験を直接法と代謝活性化法で検討した。

直接法では、細胞の増殖を50%抑制する濃度640 μ g/mLのみに染色体の構造異常を持つ細胞の出現頻度が約10%誘発され、溶媒対照と比べて軽度な増加が認められた。したがって、オルビフロキサシンの染色体異常誘発能は陽性であったが、320 μ g/mL以下の濃度での出現頻度は溶媒対照と同程度であった。代謝活性化法では、いずれの濃度(585~4680 μ g/mL)においても溶媒対照の出現頻度と差はなかった。

③ *in vitro* 小核試験

Jcl:ICR系雄マウスに4日間腹腔内投与し、最終投与24時間後の骨髓細胞を用いて、小核誘発能を検討した。

いずれの用量においても溶媒対照での小核出現頻度と差はなく、小核誘発能は認められなかった。

8 毒性試験

遺伝子損傷の型	試験項目	試験系	S9 mix 添加の有無	用量	結果
遺伝子突然変異	復帰変異試験 (プレート法)	ネズミチフス菌 ¹⁾	無 有	0.008~0.5 μ g/plate 0.008~0.5 μ g/plate	陰性 陰性
		大腸菌 ²⁾	無 有	0.016~1.0 μ g/plate 0.016~1.0 μ g/plate	陰性 陰性
	復帰変異試験 (IMF法)	ネズミチフス菌 ³⁾	無 有	0.0063~0.1 μ g/mL 0.0063~0.1 μ g/mL	陰性 陰性
		大腸菌 ²⁾	無 有	0.032~0.5 μ g/mL 0.032~0.5 μ g/mL	陰性 陰性
染色体異常	<i>in vitro</i> 染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来細胞(CHL/IU)	無	160~320 μ g/mL 640 μ g/mL	陰性 陽性
			有	585~4680 μ g/mL	陰性
	<i>in vivo</i> 小核試験	マウス骨髄細胞		100~400mg/kg (単回腹腔内投与) 100mg/kg (4日間腹腔内投与)	陰性 陰性

1) TA100,TA1535,TA98,TA1537株 2) WP2 *uvrA*株 3) TA100,TA98株

9 一般薬理作用

(1) 一般症状・体温に対する作用

オルビフロキサシンはマウスに対する100mg/kgおよび犬に対する15mg/kgの筋肉内投与において、一般症状に変化は認められなかった。しかし、犬に対する30mg/kgの筋肉内投与では軽度の振せんならびに嘔吐が発現した。対照薬剤Eも同じ30mg/kgの筋肉内投与で嘔吐を発現する例が認められた。体温に対しては、ラットおよび犬で作用を示さなかった。

(2) 循環器系に対する作用

オルビフロキサシンは犬に対する15および30mg/kgの筋肉内投与で血圧、心拍数および心電図に変化が認められなかった。

(3) 摘出回腸のアセチルコリンおよびヒスタミンによる収縮に対する作用

オルビフロキサシンはモルモット摘出回腸標本のアセチルコリンおよびヒスタミンによる収縮に対して作用を示さなかった。

(4) 消化器系に対する作用

オルビフロキサシンは30および100mg/kgの筋肉内投与でマウスの小腸炭末輸送能や幽門結紮ラットの胃液量ならびに胃酸分泌に対して作用を示さなかった。

(5) 血液系および腎機能に対する作用

オルビフロキサシンはモルモットでのADP誘発血小板凝集に対して、高濃度の 10^{-4} g/mLで軽度な抑制作用を示したが、血液凝固には作用を示さなかった。

オルビフロキサシンは30mg/kg以上の筋肉内投与で生食負荷ラットの尿量および Na^+ 、 Cl^- の尿中排泄量を減少させ、 K^+ の尿中排泄量を増加させた。対照薬剤Eも100mg/kgの筋肉内投与でオルビフロキサシンと同様の作用を示した。



DSファーマアニマルヘルス株式会社

〒553-0001 大阪市福島区海老江1-5-51

<http://animal.ds-pharma.co.jp>

 お客様相談窓口 ※携帯電話・PHSからご利用いただけます。

 0120-511022 (平日: 9:00~17:00)