

4. スルファモノメトキシンとオルメトプリムの 合剤について

高 島 俊 弘

(第一製薬株式会社・中央研究所)

Study about an usefulness of the combination of sulfamonomethoxine and ormetoprim

Toshihiro TAKAHATA

Research Institute, Daiichi Seiyaku Co., Ltd.

1. 開発の経緯

1) サルファ剤とピリミジン系化合物について
スルファモノメトキシン (SMM, 図1) は広範囲の抗菌力, 抗原虫力を示し, 安全性の優れた代表的サルファ剤の1つで, 獣医畜産分野で広く使用されている。サルファ剤はp-Aminobenzoic acid (PABA) の拮抗剤として作用するので, 細菌にたいするサルファ剤の試験管内抗菌力を測定する場合, 培地中にPABAが含まれていると抗菌活性が低下する。このため, 臨床的には明らかに治療効果が認められるにもかかわらず, 耐性と判定される臨床分離細菌が多く, 臨床効果との一致を欠く症例が報告されている。しかし, R因子のように薬剤耐性が菌から菌に伝達される事実からみても耐性菌は確実に増加しているようであり, これらの耐性菌に対する有効物質の探索がなされてきた。

合成抗菌剤, 抗生物質等種々の有効物質の中で, オルメトプリム (OMP, 図1) やトリメトプリムのようなピリミジン系化合物は, 葉酸拮抗作用を有することからサルファ剤との併用によって効力が増強されることが明らかにされた⁴⁾。

2) 作用機序について

サルファ剤はPABAの拮抗剤として作用し, dihydrofolate誘導体の生合成を抑制する。一方, OMPはdihydrofolateからtetrahydrofolateに関与する酵素 dihydrofolate reductase の働きを阻害することにより, 葉酸系補酵素の産生を抑制し, 結果的にはサルファ剤の場合と同じく, 蛋白質及び核酸の生合成阻害がおこり細菌・原虫の増殖が阻害される。このようにサルファ剤とOMPは同一代謝系の異なる代謝点を阻害する (図2) ので, その作用は相乗的である。また2剤を併用するとき, 同時に2剤には耐性になり難いことが一般に知られている。

3) SMMとOMPの合剤について

OMPはサルファ剤の抗菌力, 抗原虫力強化物質としての特許を取得しており, これらの合剤は鶏コクシジウム病に対して高い有効性を示した。本合剤は, 鶏コクシジウム病に対する飼料添加型の予防・治療剤としてすでに昭和56年に承認を受けている。

一般養鶏農家で鶏コクシジウム病の予防・治療のため本合剤を使用しているとき, 付随的に発生があった鶏伝染性コリーザの治療が認められ, 本病に対する治療剤としての可能性が示唆されたことから, 鶏伝染性コリーザに対する有効性について種々検討した。

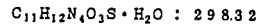
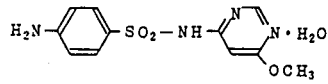
(研究協力者)

武井正和, 桑野昭, 大原英治, 坂下昭夫, 加藤正博
(Masakazu TAKEI, Akira KUWANO, Eiji OHARA,
Akio SAKASHITA, and Masahiro KATO)

表1 SMMとOMPの一般性状

項目	S M M	O M P
融点(℃)	204~206	233~234
色	白色	白色
臭い	無臭	無臭
味	なし	苦味
吸湿性	なし	なし
溶解性		
アセトン	やや溶けやすい	溶けにくい
メタノール	溶けにくい	"
エタノール	"	"
エーテル	きわめて溶けにくい	やや溶けにくい
水	ほとんど溶けない	きわめて溶けにくい
希塩酸	やや溶けやすい	やや溶けにくい
水酸化ナトリウム試液	溶けやすい	きわめて溶けにくい

スルファモノメトキシシン (S M M)



オルメトプリム (O M P)

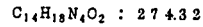
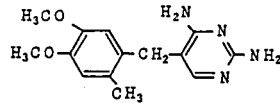


図1 SMMとOMPの構造式

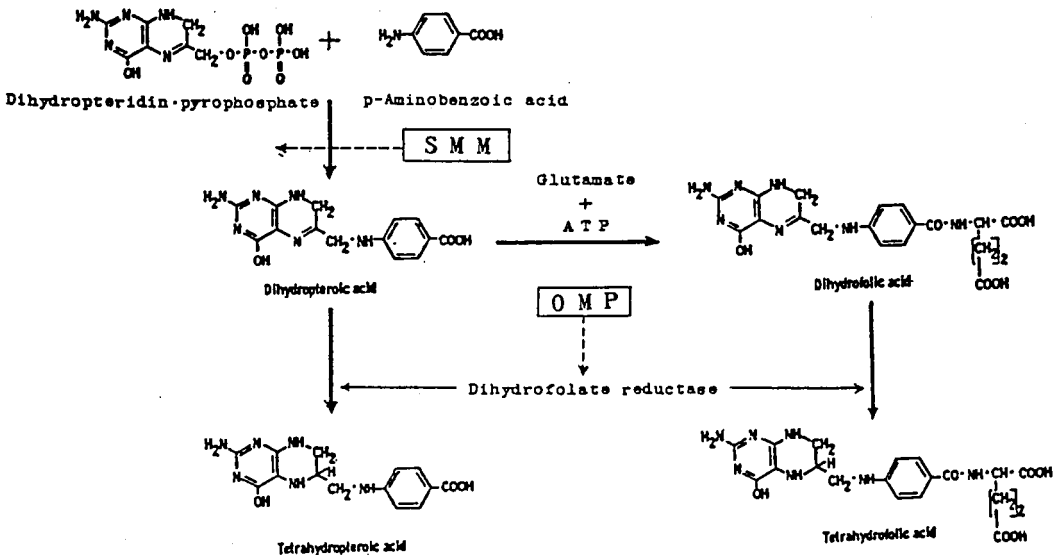


図2 SMMとOMPの作用機序

2. 一般性状

SMMとOMPの合剤は飼料添加型の経口投与剤として商品化された。表1に示すとおり、SMMとOMPは種々の溶媒に対する溶解性が異なるので両剤を液剤にすることは難しいが、農場によっては飼料添加よりも飲水添加の液剤のほうが使い易いところもあるので、この点については現在検討中である。

3. 配合化

合剤の併用効果を検討する場合、Gaddumの方法³⁾が用いられることが多いが、これによれば単独投与時の50%有効量 (ED₅₀) を結ぶ直線の外側に合剤のED₅₀がプロットされるときは拮抗作用、この直線上に載るときは相加作用、そして直線の内側に合剤のED₅₀がプロットされるときは相乗作用である。

SMMとOMPの合剤の最適配合比の決定

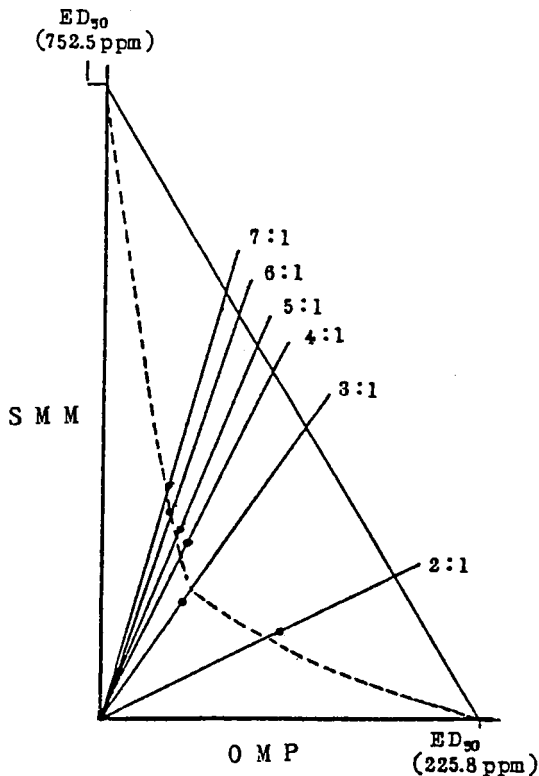


図3 鶏コクシジウム病におけるSMMとOMPの併用効果⁶⁾

供試鶏：採卵用ヒナ（雄，11日齢），1群10羽

感 染：*E. tenella* のオーシスト 4.3×10^4 個／羽を味のう内に接種

投 薬：感染48時間後からSMM，OMP単独およびその各種配合比の合剤を種々の濃度に飼料に添加し，3日間連続投与

判 定：死亡率，血便排泄度，腸管病変度および糞便1g当たりのオーシスト排泄数を観察し，これらの実測値から治療係数を求めた。この治療係数を基に，Lichfield-Wilcoxon法によりED₅₀を求めた。

表2 SMM・OMP合剤の試験管内抗菌力¹³⁾

菌 種	供試株数	MIC (μg/ml)	
		範 囲	最頻値
鶏			
<i>E. coli</i>	23	0.2～12.5	0.78
<i>S. typhimurium</i>	22	0.78～3.13	1.56
<i>Sta. aureus</i>	21	0.39～1.56	0.39
<i>H. paragallinarum</i>	23	≤0.05～0.78	0.1
<i>M. gallisepticum</i>	2	50	50
豚			
<i>E. coli</i>	8	0.78～12.5	0.78
<i>Bord. bronchiseptica</i>	44	≤0.05～25	0.1
<i>Past. multocida</i>	27	0.2～0.78	0.2
<i>H. pleuropneumoniae</i>	2	1.56	1.56
<i>Trepo. hyodysenteriae</i>	2	>50	>50
牛			
<i>E. coli</i>	28	0.39～3.13	1.56
<i>H. somnus</i>	3	1.56	1.56

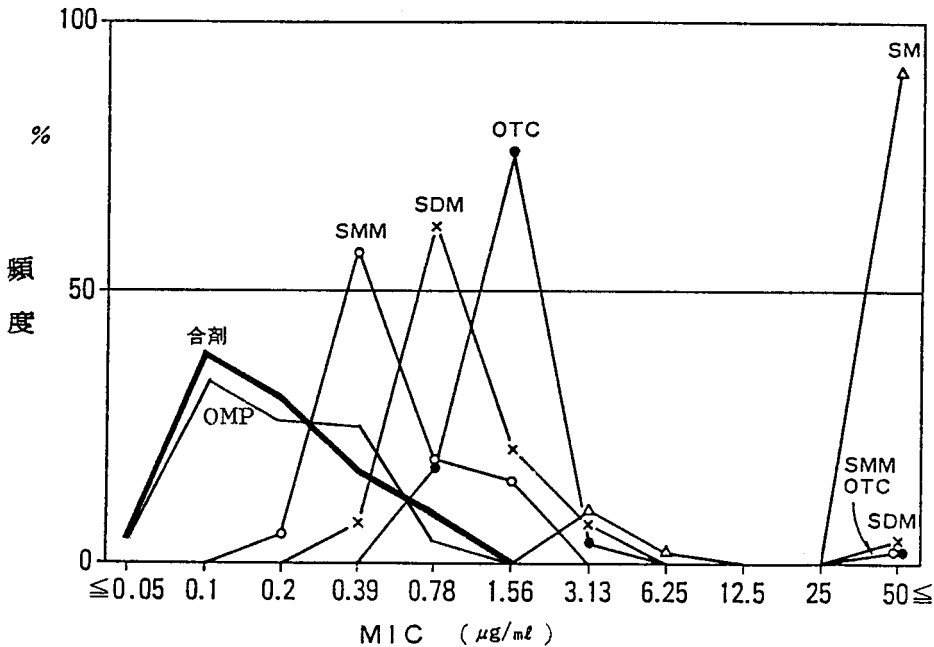


図4 SMM・OMP合剤の *H. paragallinarum* に対する抗菌力 (MIC)

は、Gaddumの方法により *Eimeria tenella* を用いた鶏コクシジウム病で検討した⁶⁾。図3に示すようにSMMとOMPの2:1~7:1の組み合わせの各合剤のED₅₀は単剤のED₅₀を結ぶ直線の内側にプロットされたことから、これらの合剤は相乗的に作用することが確認された。またSMMとOMPを3:1の比率に配合したときのED₅₀が最も小さく、相乗効果が最も強かったことから、SMMとOMPの配合比率は3:1に決定した。単剤のEDの比率も3:1に近く、最適配合比が3:1であることを裏付けている。

なおSMMとOMPの3:1の合剤をもって鶏コクシジウム病に対する予防・治療剤としての承認を受けていること、並びにこの配合比率の合剤は鶏、豚、牛由来病原細菌に対して強い抗菌活性を示し(表2)、相乗的に作用した¹³⁾ことから、この配合比率を変更することなく、3:1の合剤をもって鶏伝染性コリーザに対する有効性について種々検討した。

4. *Haemophilus paragallinarum*に対する活性¹³⁾

1) 試験管内抗菌力

H. paragallinarum 計27株(血清型A, C)に対する本合剤のMICは、OMP単剤と同様に0.1 μg/ml (ピーク)を示し、鶏伝染性コリーザに効能を有するSMMのほかスルファジメトキシン(SDM)、オキシテトラサイクリン(OTC)あるいはストレプトマイシン(SM)より優れた抗菌力を示した(図4)。

2) *in vitro*での併用効果

FIC (Fractional inhibitory concentration) は薬物aと別の薬物bを併用したときの配合効果を表現する指数としてElion, G.B. ら¹⁾が最初に用いたもので、*in vitro*における併用効果を多くの株について表示する方法として一般に用いられている。FIC indexは表3注に示したように、薬物aと薬物bのFICを加算したもので、1より小さいときは相乗作用である。

表3から、*H. paragallinarum* No.221株に対するSMM・OMP合剤のFIC indexは1より小さいことから、相乗作用であると判定され

表3 SMMとOMPの協力作用¹³⁾

— *in vitro* 抗菌力について —

血清型	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)				FIC		FIC Index	
	SMM 単独	合剤中の SMM	OMP 単独	合剤中の OMP	SMM	OMP		
A型菌	No. 221	0.39	0.15	0.1	0.05	0.375	0.5	0.875
	他に計8株	0.39~0.78	0.075~0.15	0.1	0.025~0.05	0.094~0.375	0.25~0.5	0.344~0.875
C型菌	計14株	0.2 ~1.56	0.0375~0.6	0.2~0.78	0.0125~0.2	0.094~0.375	0.063~0.5	0.11~0.875

注1) SMM の FIC = $\frac{ac}{a_0}$, OMP の FIC = $\frac{bc}{b_0}$

注2) FIC index = $\frac{ac}{a_0} + \frac{bc}{b_0}$

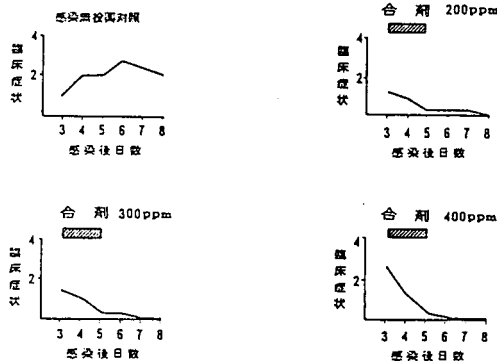


図5 SMM・OMP合剤の3日間投薬後の臨床症状の推移¹³⁾ (; 投薬期間)

注) 眼窩下洞の腫張の度合を、全く認められないもの(−)、僅かに認められるもの(+), 明瞭に認められるもの(++)、著しく腫れているもの(+++)として判定した。

鼻汁は、全く認められないもの(−)、少しでも認められるもの(+)として判定した。

腫張および鼻汁の肉眼判定を(−)は0点,(+)は1点,(++)は2点,(+++)は4点と点数化し、その総計を供試羽数で除して毎日の臨床症状を点数により表示した。

る。その他のA型菌8株およびC型菌14株計22株に対しても、FIC indexは0.11~0.875であることから、同様に相乗作用であると判定された。

3) *in vivo*での有効性

H. paragallinarum No. 221株の培養菌液 ($6.9 \times 10^7 \text{CFU}/\text{ml}$) の0.1mlを鶏の鼻腔内に接種して鶏伝染性コリーザを実験的に作り出し、本合剤(以後SO合剤と略名で示すことがある)を200, 300, 400 ppmの割合に飼料に添加して3日間投与した(1群5羽)。図5注のごとく、眼窩下洞の浮腫性腫張の度合と鼻汁の有無を点数化して臨床症状の強さを示した。

感染無投薬対照群では、8日間の観察期間中、激しい症状が持続したが、本合剤の200, 300, 400 ppm投与群では、投薬直後から症状の消失が認められた。投薬終了日には弱い症状が残存

していたが、投薬終了後3日目にはいずれの投薬群でも症状は完全に消失した。投薬終了後3日目に眼窩下洞における*H. paragallinarum*の有無を検索した結果、感染無投薬対照群では陰性率0%, 合剤の200ppm投薬群の陰性率80%,そして300, 400 ppm投薬群の陰性率は100%であった(表4)。

4) *in vivo*での併用効果

*H. paragallinarum*の接種による鶏伝染性コリーザに対し、SMM・OMPの各単独およびその合剤を種々の濃度に飼料に添加して、5日間投与した。SMMの投薬濃度は150, 300, 500, 1000, 1500および2000 ppmで、OMMは25, 50, 100, 200および400 ppmとした。合剤は50, 100, 150, 175および200 ppmの投薬濃度で試験した。投薬終了後3日目に眼窩下洞にお

表4 SO合剤の3日間投薬後の菌回収成績¹³⁾

群	飼料中濃度 (ppm)	羽数	回収成績				陰性率 (%)
			-	+	++	+++	
感染無投薬 対照	—	3	0*	0	0	6	0
SO合剤 投薬	200	5	8	0	0	2	80.0
	300	5	10	0	0	0	100
	400	5	10	0	0	0	100

* ; 眼窩下洞数

ける *H. paragallinarum* の有無を検索し、陰性率を指標としてプロビット法により ED₅₀ を求めた。

SMM 単独投与時の ED₅₀ は 406.1 ppm, OMP の単独投与時の ED₅₀ は 63.8 ppm であったのに対し、合剤の ED₅₀ は 130.5 ppm であった (表5)。この中に含まれる SMM, OMP はそれぞれ 97.875, 32.625 ppm で、これはそれ

注) 放血屠殺した後左右の眼窩下洞を切開し、内部を滅菌綿棒で充分こすり、鶏血清加鶏肉汁寒天平板に塗布。5% CO₂ 濃度下に培養後における *H. paragallinarum* の発育が全く認められないもの (-), わずかに認められるもの (+), 明瞭に認められるもの (++) , 塗布面全面に認められるもの (+++) の4段階で判定。

表5 SMM, OMP および合剤の ED₅₀¹³⁾

薬剤	ED ₅₀ (95%信頼限界)	SMM : OMP
SMM	406.1(302.4~545.2)	406.1 : 0
OMP	63.8(36.7~111.2)	0 : 63.8
合剤	130.5(114.0~149.4)	97.875 : 32.625

ED₅₀ : 50% 有効飼料混合濃度 ppm

算出法は本文参照

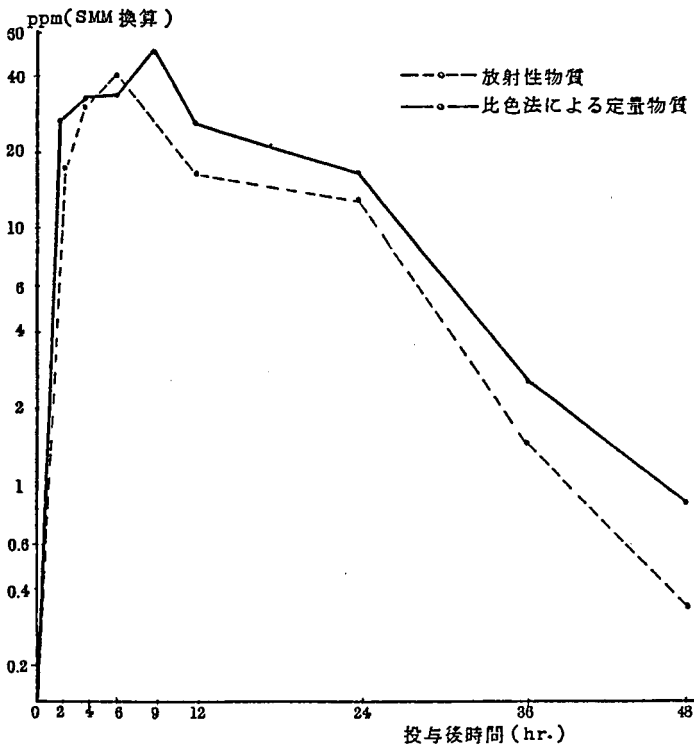


図6 合剤投与後の血中SMM濃度

供試鶏：ブロイラー (45日齢, 雄) 6羽

投薬量：合剤として80mg/kg (鶏体重) を1回投与 (SMMとして60mg/kg, OMPとして20mg/kg)

(社内成績：坂下昭夫ら (1978))

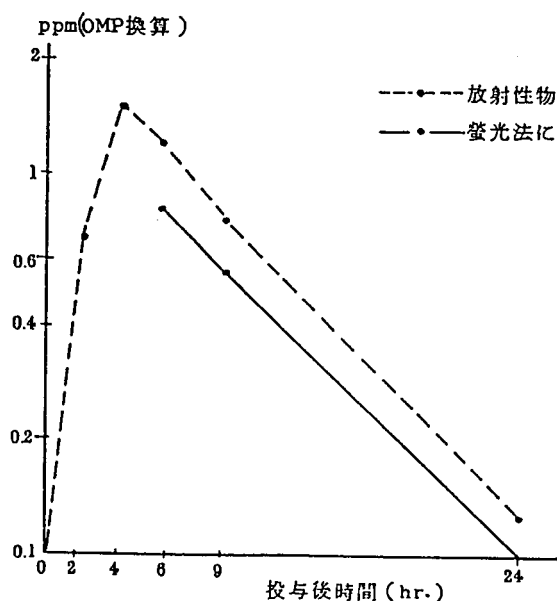


図7 合剤投与後の血中OMP濃度

供試鶏：ブロイラー（45日齢，雄）6羽
 投薬量：合剤として80mg/kg（鶏体重）を1回投与
 （OMPとして20mg/kg，SMMとして
 60mg/kg）

（社内成績：坂下昭夫ら（1978））

それぞれの単独投与時のED₅₀の1/2～1/3である。したがって鶏伝染性コリザに対する治療効果は、SMMとOMPを併用することにより、それぞれ単独使用時に比べて2～4倍の効力の増強が認められた。

5. 血中濃度

S O合剤（放射性SMMと放射性OMPをそれぞれ使用）として鶏体重1kg当たり80mgを1回強制経口投与し、その後の血中濃度を化学定量法（SMMはTishler, F.ら¹⁴⁾の変法による比色法、OMPはFellig, J. I.ら²⁾の蛍光法による）とRI定量法で比較した。

SMMの血中濃度は投与後6～9時間にピークを示し、以後、直線的に減少した（図6）。OMPは投与後4時間にピークを示し、以後の減少においては放射性OMPの濃度が蛍光法による定量値よりも高いので、代謝物の生成が推定されたが、2つの定量法による濃度曲線の傾斜には差が認められないことから、代謝物の排泄は未変化体と等しい速さと考えられた。いずれの定量法でも、投与後24時間で定量限界以下になった（図7）。

6. 体内分布および残留性

SMM・OMP合剤を飼料に600ppm濃度に添加して、鶏に5日間投与した。投薬終了直後（0時間）から72時間まで経時的に解剖してSMM、OMPの濃度を化学定量法（SMMは比色法、OMPは蛍光法による）で求め、鶏体内分布および残留性について検討した（図8）。投薬終了直後におけるSMMは腎で最も高い濃度を示し、ついで血清・筋肉・肝・脂肪の順であった。投薬終了直後におけるOMPは腎と肝で最も高い濃度を示し、ついで血清・筋肉・脂肪の順に分布した¹²⁾。

また同実験でSMM、OMPはいずれも投薬終了後速やかに体内から消失し、48時間後にはいずれの部位からも検出されなかった（図8）。

なお産卵鶏に本合剤を400ppm濃度に飼料に添加して5日間投薬し、卵への移行について検討した結果（図9）、投薬終了後7日目以降の産出卵からはSMM、OMPともに検出されなかった¹²⁾。このとき、産卵率の減少は認められなかった¹¹⁾。

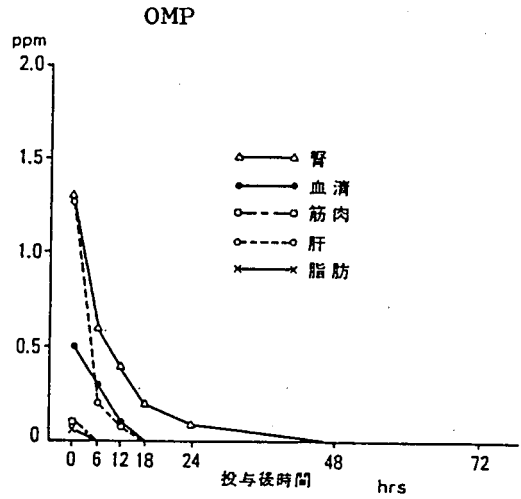
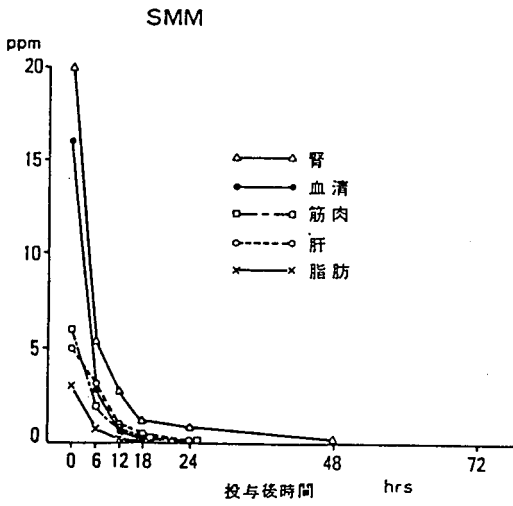


図8 SMM・OMP合剤の鶏体内分布¹²⁾

供試鶏：ブロイラー（40日齢，雄）1群8羽
 投薬量：合剤を600ppmの濃度に，飼料に添加して5日間連続投与（SMMとして400ppm，OMPとして200ppm）

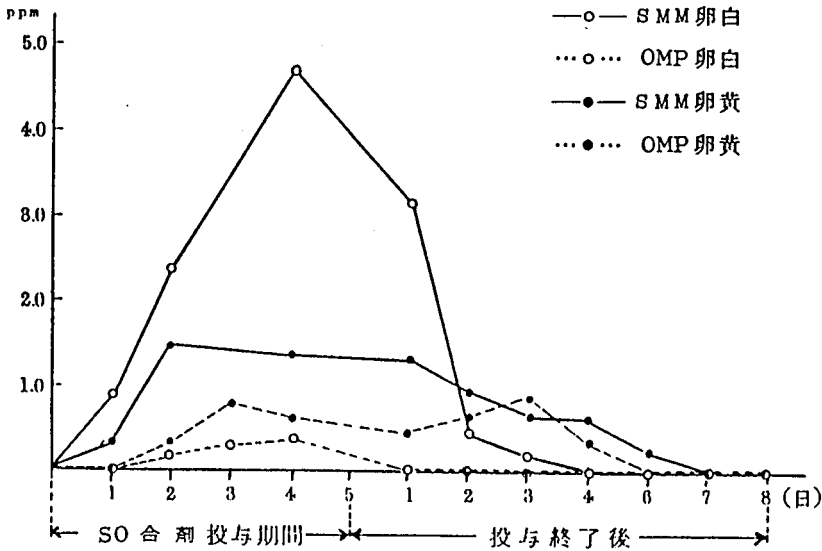


図9 SO合剤投与期間中および投与終了後の卵中SMM・OMP濃度¹²⁾

供試鶏：採卵用鶏（208日齢）30羽
 投薬量：合剤として400ppm（SMM300ppm，OMP100ppm）の割合で飼料に添加して連続5日間投与。

採卵：投与開始後1，2，3，4日および投与終了後1，2，3，4，6，7，8日の定時に集卵して定量に供した。

7. 鶏伝染性コリーザに対する臨床試験

現在、*H. paragallinarum* 血清型A, Cを抗原とするワクチンの開発により、鶏伝染性コリーザの予防はかなり成功しているが、死菌ワクチンの通性として、並びに野外ではワクチンタイプの不一致のため完全には抑制できない場合がある。本病がいったん発生すると、育生中のヒナでは発育不良や産卵開始の遅れがみられるほか、ときに無産鶏ともなり、依然としてその被害は大きい。このためワクチンによる予防のほか種々の薬剤による早期治療がなされている。これまで述べてきたSMMとOMPの3:1の合剤を用いての種々の検討から、鶏伝染性コリーザに対する治療剤としての可能性が明確にされたので、本病に対する臨床試験を実施した。

試験は7ヵ所の養鶏場で、臨床上眼窩下洞の浮腫性腫張と鼻汁排泄がみられ、菌検索と抗体検査を実施して伝染性コリーザと診断した鶏群を対象として用いた。これらの鶏群に対し、SO合剤を100~400ppm飼料に添加して3~5日間投与した。効果判定は、投薬前の発症率に対する投薬後の発症率とを比較して有効率を算出した(表6)。

その結果、400ppm投薬群は高い有効率が安定して得られたが、200ppm以下の投薬群は有

効率にバラツキがみられた。

以上の治験対象となった鶏群について、SO合剤投薬前に菌検査および抗体調査を実施したところ、伝染性コリーザ単独感染のほか、伝染性気管支炎、マイコプラズマ、ブドウ球菌、大腸菌等の複合感染が認められた。これらのうちで、伝染性コリーザ単独感染の発生例の場合有効率が高い(図10)のに対し、複合感染の場合には高い投薬量でも有効率が低かったり、あるいは投薬量と有効率に相関性が認められない症例もあった(図11)。したがって、単独感染症に対しては低い投薬量でも高い有効率を示すことがある反面、複合感染症には高い投薬量でも有効率が低くなるのが考えられるので、複合感染例に本合剤を使用して十分な治療効果が得られないときには、関与している病原体(例マイコプラズマ)に有効な薬剤を適切に使用して

表6 7ヵ所の養鶏場での臨床試験の総括成績(鶏伝染性コリーザ)

投薬濃度 (ppm)	対象羽数	投薬期間 (日)	治療効果 (%)
200	2,250	5	41.7
400	200	3	72.0
"	2,820	4	99.2

(注) 投薬前の発症率に対する投薬終了後の発症率の比較により有効率(治療効果)を求めた。

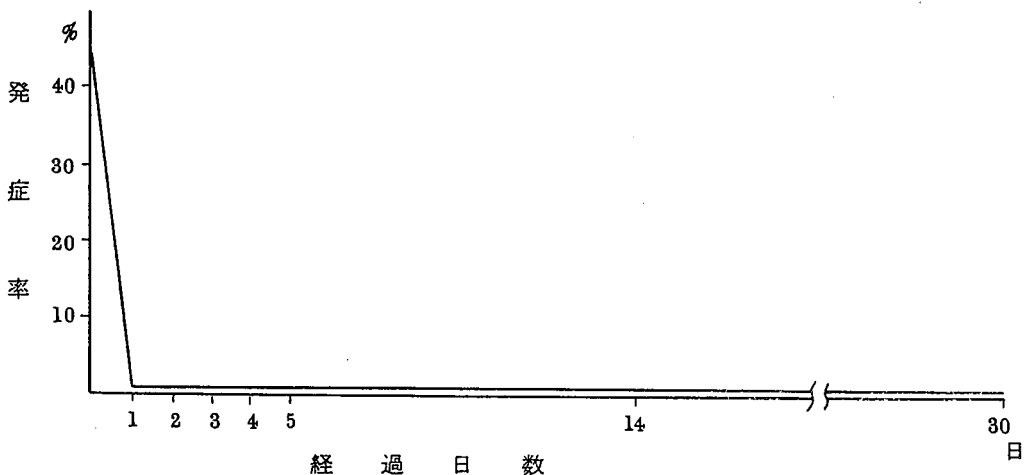


図10 SO合剤400ppm 4日間投薬後の発症率の推移

(未発表: 加藤宏光 (1983))

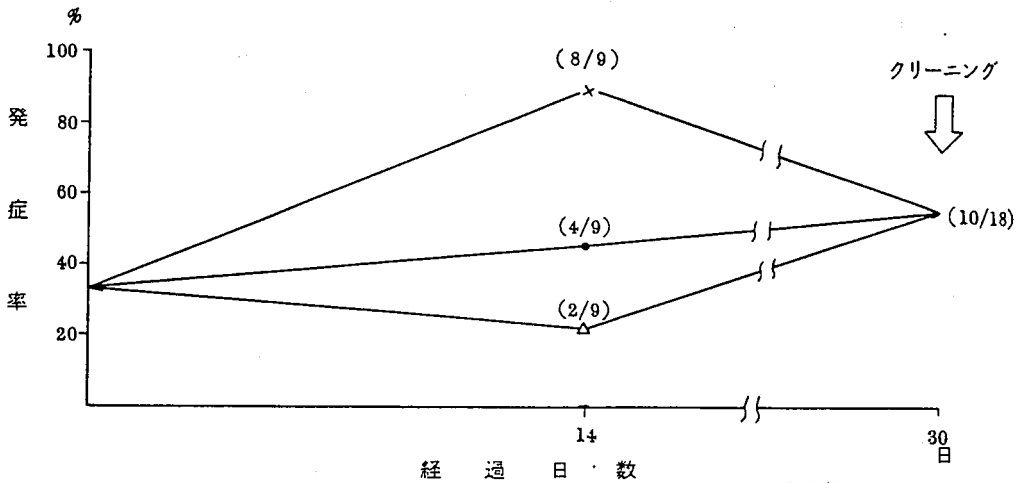


図11 S O合剤 5日間投薬後の発症率の推移

●— S O合剤 400 ppm
 ×— " 200 ppm
 △— " 100 ppm

(未発表：加藤宏光 (1983))

クリーニングしなければならない。

(参考)

本剤の鶏伝染性コリーザに対する承認事項は次項に示した。

SMMとOMP合剤の製剤名と承認事項および使用上の注意は表7のとおりである。

表7 製剤名と承認事項および使用上の注意

製剤名	承認事項	使用上の注意
製剤名：エクテシン エクテシン散		ppm)し、3～4日間投与する。
製造所名：第一製薬株式会社 静岡工場 静岡県榛原郡金谷町金谷河原588番地		エクテシン散 コクシジウム病
成分含量：エクテシンは製剤100g中SMM30g、OMP10gを含有する。 エクテシン散は製剤100g中SMM3g、OMP1gを含有する。		予防 飼料中に本剤を0.5～0.75%の割合で均一に混合(主薬として200～300ppm)し、3～5日間連続または間歇的に投与する。 治療 飼料中に本剤を0.5～1%の割合で均一に混合(主薬として200～400ppm)し、3～5日間連続または間歇的に投与する。
用法・用量：エクテシン コクシジウム病		伝染性コリーザ
予防 飼料中に本剤を0.05～0.075%の割合で均一に混合(主薬として200～300ppm)し、3～5日間連続または間歇的に投与する。		治療 飼料中に本剤を1%の割合で均一に混合(主薬として400ppm)し、3～4日間投与する。
治療 飼料中に本剤を0.05～0.1%の割合で均一に混合(主薬として200～400ppm)し、3～5日間連続または間歇的に投与する。	効能・効果：鶏コクシジウム病の予防および治療 伝染性コリーザの治療	
伝染性コリーザ	使用上の注意：1) 産卵鶏(食用に供するために出荷する卵を産卵している鶏をいう)には本剤を投与しないこと。 2) 本剤を投与する場合は用法および用量を厳守すること。	
治療 飼料中に本剤を0.1%の割合で均一に混合(主薬として400		

文 献

- 1) Elion, G. B., S. Singen, and G. H. Hitchings: Antagonists of nucleic acid derivatives. VIII Synergism in combination of biochemically related antimetabolites. *J. Biol. Chem.*, 208 : 477-488 (1954)
- 2) Fellig, J., J. Westheimer, M. J. Walsh, and R. A. Saperstein : Determination of ormetoprim in animal tissues. *J. Agr. Food Chem.*, 19 : 1261-1263 (1971)
- 3) Gaddum, J. H. : *Pharmacology*, 5th ed., Oxford Univ. Press, London (1959)
- 4) Havas, L., B. Hamza, M. Fernex, and W. Rehm : Combination of folic acid and folinic acid antagonists in human and veterinary medicine. *Chemotherapy*, 19 : 179-195 (1973)
- 5) 石山俊次 : 持続性サルファ剤と外科. 診断と治療, 48 : 861-868 (1960)
- 6) 加藤正博, 大原英治, 武井正和, 傍士和彦 : *Eimeria tenella* に対する Sulfamonomethoxine と Ormetoprim の併用効果について. 家禽会誌 (春季大会号), 18 : 39 (1981)
- 7) マックス・ホッファー : ピリミジン化合物の製法, 特許出願公告. 昭43-3316 (1968)
- 8) マックス・ホッファー, ミラン・ミトロビック : 家禽飼料, 特許出願公告. 昭43-21572 (1968)
- 9) 三辺武右衛門 : 耳鼻科と持続性サルファ剤. 診断と治療, 48 : 869-876 (1960)
- 10) 大原英治, 桑野昭, 加藤正博, 角田清 : スルファモノメトキシンとオルメトプリムとの合剤の抗鶏コクシジウム活性について. 家禽会誌 (春季大会号), 18 : 42 (1981)
- 11) 大原英治, 桑野昭, 武井正和, 加藤正博 : スルファモノメトキシンとオルメトプリム合剤の採卵用鶏におよぼす影響. 家禽会誌 (秋季大会号), 18 : 13 (1981)
- 12) 坂下昭夫, 井上進一, 浅野利郎, 稲葉美代志 : スルファモノメトキシンとオルメトプリムの合剤の残留に関する研究. 家禽会誌 (秋季大会号), 18 : 12 (1981)
- 13) 高島俊弘, 桑野昭, 武井正和, 加藤正博 : DG-5459 の鶏伝染性コリーザに対する有効性. 家禽会誌 (春季大会号), 20 : 17 (1983)
- 14) Tishler, F., J. L. Sutter, J. N. Bathish, and H. E. Hagman : Improved method for determination of sulfonamides in milk and tissues. *J. Agr. Food Chem.*, 16 : 50-53 (1968)

討 論 (座長 : 井上 勇・日大)

質問 (井上勇・日大) : 1. *H. paragallinarum* の C 型菌に対しても有効なのか?

2. 剤型として飲水のものはあるのか?

3. 400 ppm は/kg で換算するとどのくらいになるのか?

答 : 1. 有効である。A 型菌の場合とはほぼ同等である。

2. 現在検討中である。

3. 実験条件により違うが、一般的には 40 mg/kg に相当すると思う。

質問 (佐藤静夫・全農家衛研) : スルファモノメトキシン単剤の場合, 200 ppm で 5 日間程度投与すると産卵低下がみられるが, 合剤にした場合にその影響はどうか。

答 : 実際の採卵養鶏農家では使用していない。小規模の試験では問題ない成績を得ている。

質問 (星野利明・田辺製薬) : 卵への残留における SMM と OMP の定量限界値は?

答 : 投薬期間中は 0.1 ppm, 投薬期間終了後の低い濃度のときは, 0.01 ppm である。