

1. オフロキサシンについて

高 畠 俊 弘 (第一製薬株式会社
特薬開発部 特薬研究センター)*

1. 開発の経緯

1980年(昭和55年)に第一製薬株式会社中央研究所において新規に合成されたオフロキサシン(OFLX) [1] は、ニューキノロン系、又はピリドンカルボン酸系の合成抗菌剤である。

従来、このピリドンカルボン酸系化合物としては、ナリジクス酸、ピロミド酸、ピペミド酸、オキソリン酸等が知られており、主にグラム陰性菌をその対象抗菌スペクトルとしていた。しかし、OFLXになって、グラム陽性菌の他にマイコプラズマにも抗菌スペクトルが拡大され、しかもグラム陰性菌に対してはより強い抗菌力を示すように改良された [16, 17]。

OFLXはキノリン環の1位と8位でオキサジン環を形成することにより水溶性が高まり、生体内で代謝を受け難いという特性を保持し、N-メチルピペラジンの組み合わせで適度の脂溶性を付与することによる良好な腸管吸収性と、6位にフッ素を導入することによる抗菌力の増強と抗菌スペクトルの拡大を併せ持つことができたものである。OFLXとほぼ同時期に合成・開発されたエノキサシン、ノルフロキサシン、シプロフロキサシン等のニューキノロンはその化学構造にフッ素を含むことからフルオロキノロンとも称される。

OFLXはまず人体用医薬品としての開発が先行し、1985年(昭和60年)4月に承認を受け、錠剤(商品名タリビット)を上市している。

動物用医薬品としては、野外における疾病の発生時は直ちに、しかも必要量を投与することが容

易な、飲水に添加して使用する液剤、すなわちオキサリジン液をもって開発をすすめた。

2. 物理化学的性状

OFLXは微黄白色～淡黄白色の結晶性の粉末で、においはなく、味は苦い。水酢酸に溶けやすく、クロロホルムにやや溶けにくく、無水エタノール等にきわめて溶けにくい [10]。

一般名: オフロキサシン (ofloxacin)

化学名: (±)-9-fluoro-2, 3-dihydro-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-7H-pyrido-[1, 2, 3-de][1, 4] benzoxazine-6-carboxylic acid

構造式:

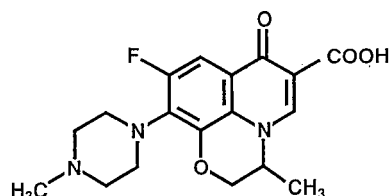


図1 オフロキサシン (OFLX) の化学構造

分子式: $C_{18}H_{20}FN_3O_4$

分子量: 361.37

オキサリジン液 [2] は、OFLXを5%に含有する液剤であり、通常の流通保存環境を想定した室温保存では3年間以上安定であった。さらに本剤をポリエチレン瓶中に入れて各種苛酷条件下における安定性を試験した結果、50°C 2カ月の高温保存、並びに500ルクス6カ月の室内散光に対しても安定であった。オキサリジン液は用時飲水に添加して使用するの、本剤の希釈後における経時

* 共同研究者: 桑野 昭, 谷川雅俊, 武井正和, 板鼻秀信, 坂下昭夫, 加藤正博

安定性を試験した結果、試験期間として設定した7日間に変化を認めず、通常の投薬期間は十分安定であると判断された。

3. 毒性試験

1) 急性毒性

マウス、ラット、イヌを用いての急性毒性試験[14]を実施し、表1に示すLD₅₀値を得た。高用量の経口投与時の毒性症状として、マウス、ラットでは自発運動低下、眼瞼下垂、呼吸抑制、痙攣、振戦が認められ、イヌでは嘔吐も観察された。死因は症状、剖検所見(肺のうっ血)等から呼吸抑制と推察された。

2) 亜急性毒性及び慢性毒性

ラットにOFLX 30, 90, 270, 810 mg/kgを4週間経口投与して亜急性毒性[13]を検討した。いずれの用量においても薬効に基づく腸内細菌叢の変動に起因する盲腸の拡張が認められた。270 mg/kg投与群では、流涎、軟便、粗毛、体重増加抑制、摂餌量増加、尿中イオンの低下が観察された。さらに、810 mg/kg投与群では血清Al-P上昇、関節軟骨表層部基質の粗しょう化が認められた。本実験条件下における最大無作用量は90 mg/kgと推定された。

ラットにOFLX 10, 30, 90, 270 mg/kgを6カ月間以上経口投与して慢性毒性[8]を検討した。10 mg/kg投与群では著変はみられず、30 mg/kg投与群では主薬効に基づく腸内細菌叢の変動に起因する盲腸の拡張以外の変化はなかった。90 mg/kg

投与群では流涎、盲腸拡張、および関節軟骨における空胞、びらん形成が認められた。270 mg/kg投与群ではこれらに加えて軟便、副腎束状帯細胞脂質の増加が観察された。30 mg/kg以下の用量では毒性上重視すべき変化が認められなかったことから、本実験条件下における最大無作用量は30 mg/kgと推定された。

高投与量でみられた上記の毒性所見は、OFLXの持つ本質的性質に関連づけることができる。すなわち、高用量を投与するとOFLXの苦味によりラットは流涎を示し、OFLXの中樞抑制作用により身づくろい低下、摂餌行動低下、摂餌量低下、体重増加が抑制されるようであった。OFLXの抗菌作用により、腸内細菌叢の変化、盲腸腫大(盲腸内水・電解質の貯留)、水・電解質平衡化適応、水分吸収活発化、摂水量増加、軟便等の変化があらわれるようであった。そして、OFLXの関節軟骨細胞障害作用により関節軟骨の空胞、びらんが形成され、さらに体重負荷によってそれが増悪されるようであった。

3) 特殊毒性

① 生殖に及ぼす影響

OFLXの経口投与による生殖に及ぼす影響についてラットを用いて検討した[25, 26]。妊娠前・妊娠初期投与試験(10, 60, 360 mg/kg投与)の結果、親動物の生殖能力に対する影響は認められなかった。また、胎子に対しても影響は認められなかった。胎子の器官形成期投与試験(10, 90, 810 mg/kg投与)の結果、親動物に対する最大無作用量は90 mg/kgであり、胎子に対しては810 mg/kg

表1 OFLXの急性毒性試験

動物	投与経路	LD ₅₀ [95% 信頼限界] (mg/kg)	
		♂	♀
マウス	po	5,450 [3,240~9,140]	5,290 [4,030~6,960]
	sc	>10,000	>10,000
ラット	po	3,590 [2,950~4,360]	3,750 [3,190~4,410]
	sc	7,070 [6,460~7,730]	9,000 [7,070~11,500]
イヌ	po	>200	>200
	iv	>70	>70

kg で胎子死亡吸収率の増加がみられたが、薬物に起因する外表異常、内臓異常、及び骨格異常は認められなかった。したがって、OFLX の 810 mg/kg 投与まで催奇形性作用は有さないと考えられた。

② 抗原性試験

OFLX は抗原性をもたないと考えられた [24]。すなわち、モルモットおよびウサギを用いての OFLX のみ、またはフロイド・アジュバンドと共に感作した感作血清についてモルモットの受身アナフィラキシー (PCA) 反応、受身赤血球凝集反応、及び寒天ゲル内沈降反応で OFLX に対する抗体は検出されなかった。また、感作モルモットについては、OFLX 誘発投与による全身アナフィラキシー反応発来性は陰性であった。水酸化アルミニウムゲル・アジュバンドとともに感作したマウスの感作血清についてのラットを用いた PCA 反応では抗体 (IgE) 陰性であった。

③ 変異原性試験

OFLX は変異原性及び遺伝毒性をもたないことが推察された [22]。*Bacillus subtilis* を用いての Rec-assay では陽性の成績が得られたが、これはキノロン系抗菌剤の作用機序である DNA 合成阻害作用によるもので、感受性菌に対する特異的作用である。チャイニーズハムスター線維芽細胞とヒト末梢血リンパ球を用いての姉妹染色分体交換試験、並びにヒト線維芽細胞を用いた不定期 DNA 合成試験ではいずれも陰性の成績が得られ、哺乳動物細胞に対しては DNA 損傷作用をもたないことが明らかであった。また、*Salmonella typhimurium* 及び *Escherichia coli* を用いた復帰変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* と *in vivo* の染色体異常試験、マウス小核試験、さらにはマウス優性致死試験のいずれの試験においても陽性の結果は得られず、OFLX は突然変異誘発作用を全く示さなかった。

④ 関節毒性試験

OFLX の関節毒性をラットを用いて検討した [12]。4 週齢のラットに OFLX を 7 日間投薬し

た結果、100 mg/kg 以下の用量では異常は認められなかったが、300 mg/kg 以上の用量では関節軟骨に水泡、またはびらん形成が認められた。この関節軟骨における毒性発現には週齢差があり、同様の変化は 6 週齢のラットに 900 mg/kg を投与した際にも認められたが、8 週齢及び 10 週齢のラットでは変化は認められなかった [9]。

なお、本剤の対象動物である鶏に対しては、安全性試験 (OFLX として 60 mg/kg を 10 日間投与) において関節軟骨への影響のないことが確認されている [3]。

4. 安全性試験

OFLX を 5% 含有する液剤、オキサリジン液の鶏に対する安全性を検討した [3]。

53 日齢の SPF 鶏に OFLX として 500 ppm を飲水に添加して 10 日間投与した結果、体重の推移、飲水量、飼料摂取量、血液学的・血清生化学的検査成績、並びに病理学的検査成績において投薬に関連する変化は認められなかった。

245 日齢の種鶏に OFLX を投与して産卵率と孵化成績 (受精率、中止率、死ごもり率、孵化率) 等を調べた結果、いずれの項目にも投薬に起因する変化は認められなかった [15]。臨床試験においても種鶏の孵化成績が検討されており、本剤に起因する影響は認められなかった。なお、種鶏の安全性試験で採取した種卵中の OFLX 濃度は図 2 に示すとおりである [18]。OFLX を飲水中 200

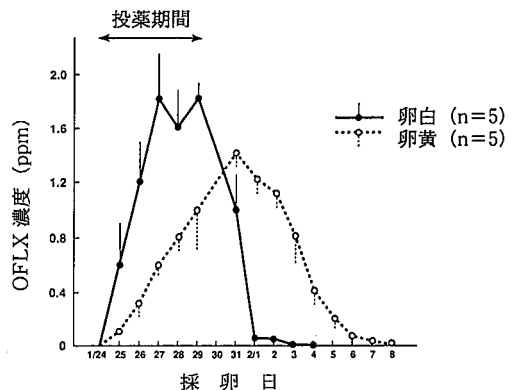


図 2 種鶏投与時の卵中 OFLX 濃度

ppm 濃度に添加し、5日間連続投与した時の卵黄中濃度は投与期間中ほぼ直線的に増加し、投与終了後2日目にピーク濃度 1.4 ppm に達した。その後は減少して、投与終了後10日目に定量限界(0.02 ppm)以下になった。卵白中濃度は投与開始3日目にほぼ最大濃度に達し、このときの値は 1.8 ppm で、以後投与期間中この濃度を持続し、投与終了後は速やかに減少し、投与終了後6日目に定量限界以下になった。

5. 吸収, 分布, 排泄及び代謝

OFLX を 25 mg/kg, 1 回経口投与後経時的に体内濃度の推移を検討した [19]。図 3 に示した様に、ピークは筋肉が投与の2時間後、他は1時間後にあり、この時の濃度は腎臓と肝臓が特に高く、それぞれ 44.7 $\mu\text{g/g}$, 37.6 $\mu\text{g/g}$ であり、続いて脾臓 10.7 $\mu\text{g/g}$, 筋肉 9.4 $\mu\text{g/g}$, 肺 8.8 $\mu\text{g/g}$, 心臓 6.9 $\mu\text{g/g}$, 血清 5.1 $\mu\text{g/g}$ であった。また気管、肺、気嚢の呼吸器系組織では、図 4 に示したように気管が投与の30分後、他は1時間後にピークに達し、この時の濃度は気管 30.2 $\mu\text{g/g}$, 肺 11.4 $\mu\text{g/g}$, そして気嚢 8.1 $\mu\text{g/g}$ であって、特に気管の濃度が高かった。以上の様に、組織中 OFLX 濃度はいずれも血清中濃度より高く、組織移行性が高いことが明らかにされた。

OFLX を経口投与した鶏から尿を採取し、HPLC と薄層クロマトグラフィーによる分析の結果、代謝物として N-脱メチル体 (図 5) が検出された。この N-脱メチル体の濃度はきわめて低く、定量値から求めた未変化の OFLX との比は 1:0.0029 以下であった。すなわち、N-脱メチル体の生成量は 0.3% 以下であった。

6. 抗菌活性

1) 鶏由来病原細菌に対する抗菌活性 [4, 5]

鶏由来 *S. typhimurium* (計 22 株), *Haemophilus paragallinarum* (計 23 株), *Staphylococcus aureus* (計 30 株) に対する OFLX の抗菌活性を図 6 に示した。

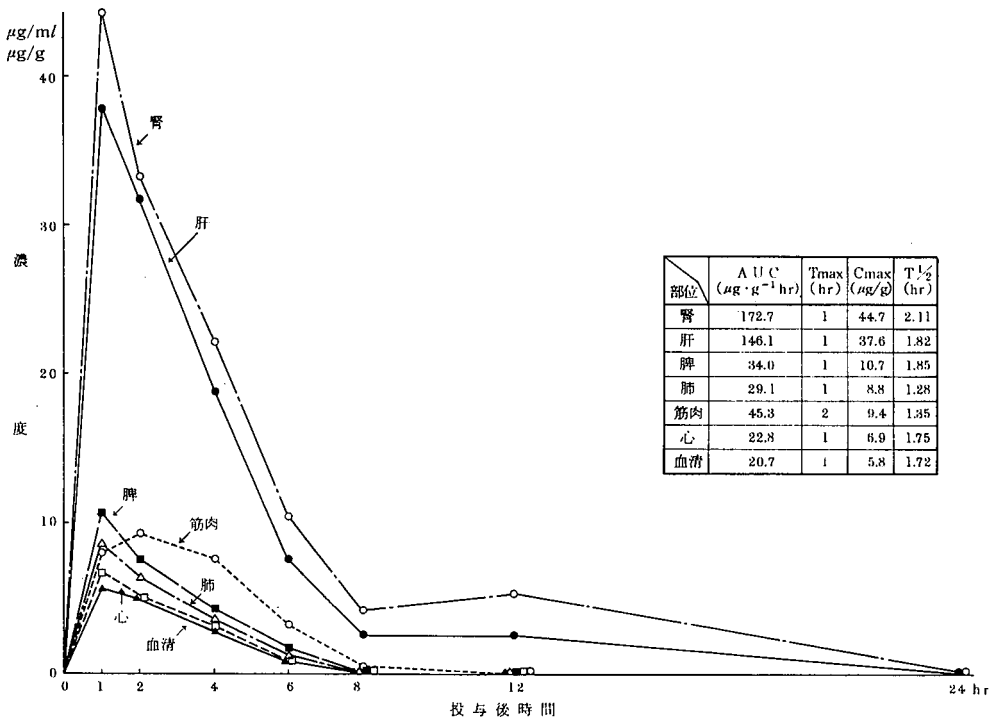


図 3 OFLX 経口投与 (25 mg/kg) 後の鶏主要臓器, 組織内濃度の経時的推移

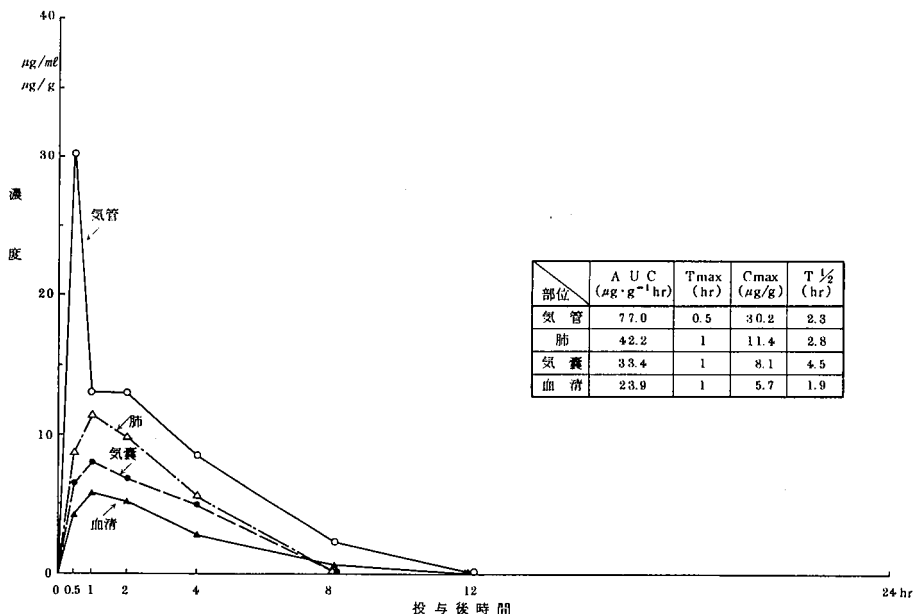


図 4 OFLX 経口投与 (25 mg/kg) 後の鶏気道系ならびに血清中濃度の経時的推移

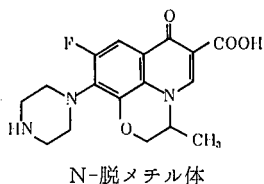
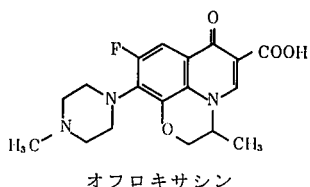


図 5 N-脱メチル体の化学構造

2) *Mycoplasma gallisepticum* (MG) に対する抗菌活性 [6, 11, 23]

鶏のマイコプラズマ感染症は、呼吸器性マイコプラズマ病の原因菌である MG が重要視されている。1984~1990 年に日本の各地から分離された MG (計 133 株) に対する OFLX の抗菌活性を図 7 に示した。OFLX は、0.025~0.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の高い活性を示し、0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ をピークとする 1 峰性であった。対照のマクロライド系抗生物質 (TS, SPM) は 0.0125~100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の範囲の MIC

を示し、両薬剤に対して供試 MG は 2 峰性に分布していることから明らかに耐性株の存在が認められた。OFLX に対する耐性株は認められず、抗生物質耐性株に対しても強い活性を示し、他剤からの交差は受けないと考えられた。

3) *E. coli* に対する抗菌活性 [4]

E. coli の感染によって引き起こされる鶏の大腸菌症は、近年のプロイラー産業に多大な損害を与えている。鶏大腸菌症から分離された *E. coli* (計 361 株) に対する OFLX の抗菌活性を図 8 に示した。OFLX は 0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ をピークとする活性を示した。OA のピークは 0.39 $\mu\text{g}/\text{ml}$, AMPC・ABPC のピークは 3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。AMPC, ABPC, SPCM, DOXY 等には 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の耐性菌が高頻度に認められた。

7. 生体内効力試験 (実験的感染鶏に対する投薬試験)

1) MG, 並びに *E. coli* 感染後の解剖時肉眼病変 [7]

MG 又は *E. coli* の単独感染, あるいはそれら

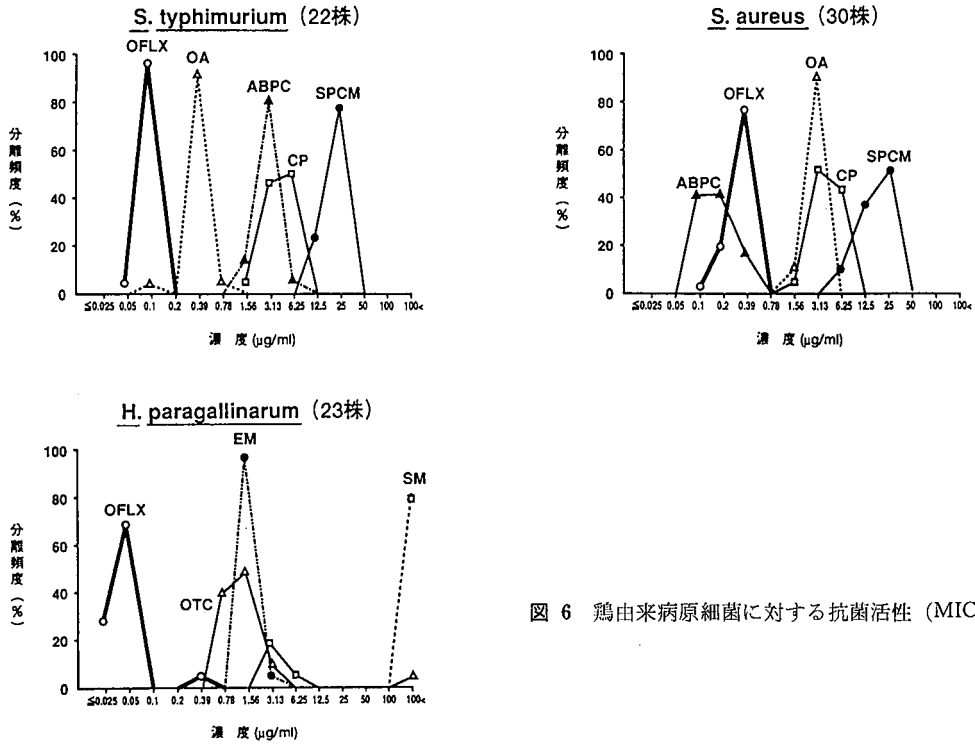


図 6 鶏由来病原細菌に対する抗菌活性 (MIC)

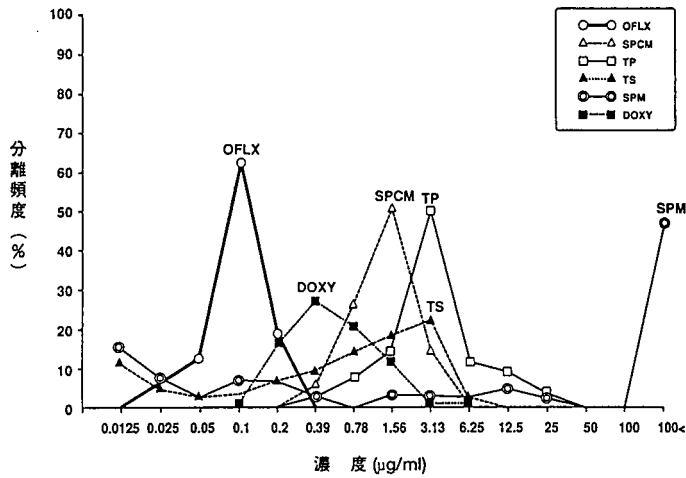


図 7 *M. gallisepticum* (133 株) に対する最小発育阻止濃度 (MIC)

の混合感染後における供試鶏の解剖時の肉眼病変としては、MG の単独感染では主に気嚢炎が認められた。すなわち、気嚢は濁濁、肥厚し、黄色の軟らかいチーズ様滲出物を認めた。心臓、肝臓には特に著変を認めなかった。*E. coli* の単独感染

では、心嚢は濁濁、肥厚し、膿様性滲出物が附着し、心嚢液は増量して線維素性心嚢炎が認められた。肝包膜は白濁肥厚して線維素性滲出物を附着する肝包膜炎を呈することが多かった。また重度の気嚢炎を呈し、腹腔内で癒着している例も認め

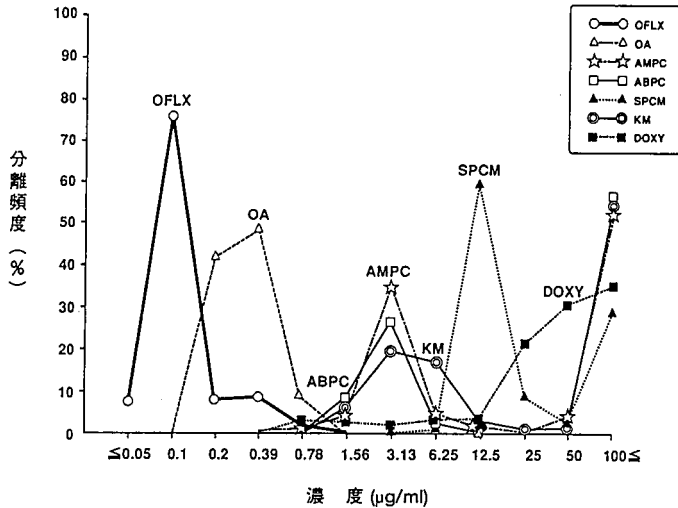


図 8 *E. coli* (361 株) に対する最小発育阻止濃度 (MIC)

られた。MG と *E. coli* の混合感染ではこのような諸病変はさらに重篤であった。供試鶏の死亡率は高まり、死亡鶏の剖検では心臓、肝臓、気嚢はそれぞれ癒着しており、黄色の滲出物が気嚢、肝臓に多量に付着していた。

2) MG 実験感染鶏に対する投薬試験 [7]

MG 9・34N 株の培養菌液 0.2 ml (1.4×10^8 colony forming units (CFU)/ml) を供試鶏の気管内に接種し、翌日から OFLX を飲水に添加して 5 日間投与した。投薬終了後は薬剤無添加の飲水を与えた。接種後 10 日目に解剖して気嚢病変観察

後気管、肺、気嚢の MG を定量的に検索した。結果は図 9 に示した。OFLX の飲水中 50 ppm 濃度で気嚢病変陰性、75 ppm で MG 分離陰性の成績を得た。対照薬剤は最高濃度以上を投薬しても気嚢病変陽性、MG 分離陽性であった。IC (感染無投薬対照群) も気嚢病変・MG 分離共に陽性であった。

3) *E. coli* 実験感染鶏に対する投薬試験 [7]

E. coli S6W 株培養菌液 0.2 ml (1.2×10^9 CFU/ml) を供試鶏に接種し、直ちに OFLX を飲水に添加して感染直後から 5 日間投与した。*E.*

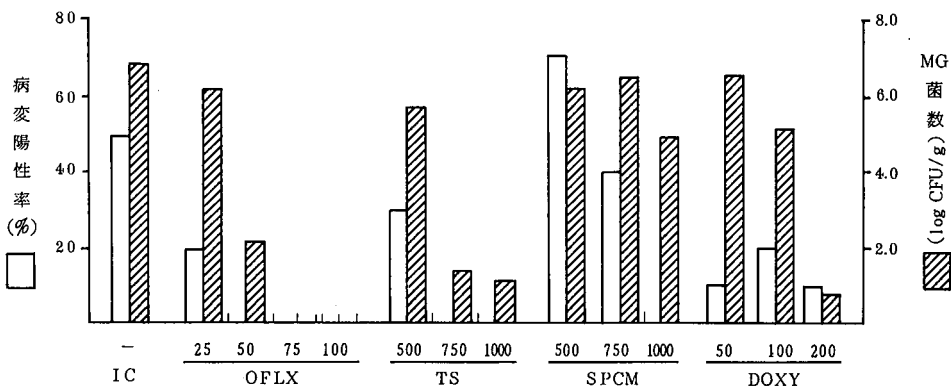


図 9 実験的 *M. gallisepticum* 感染症に対する OFLX の治療効果

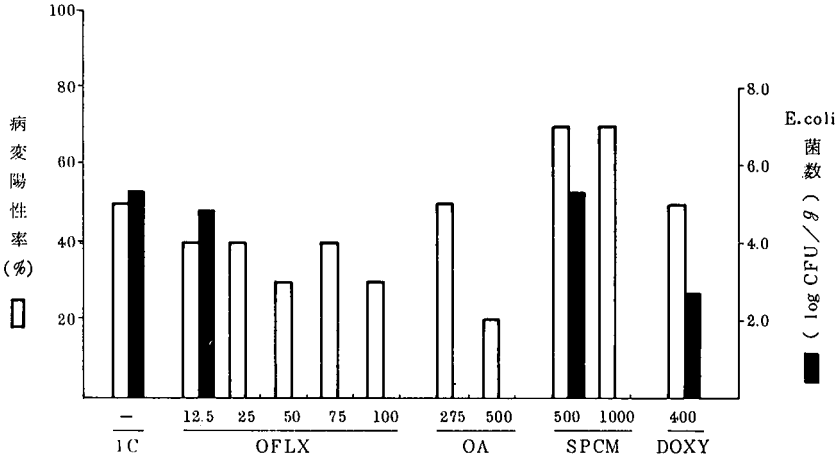


図 10 実験的 *E. coli* 感染症に対する OFLX の治療効果

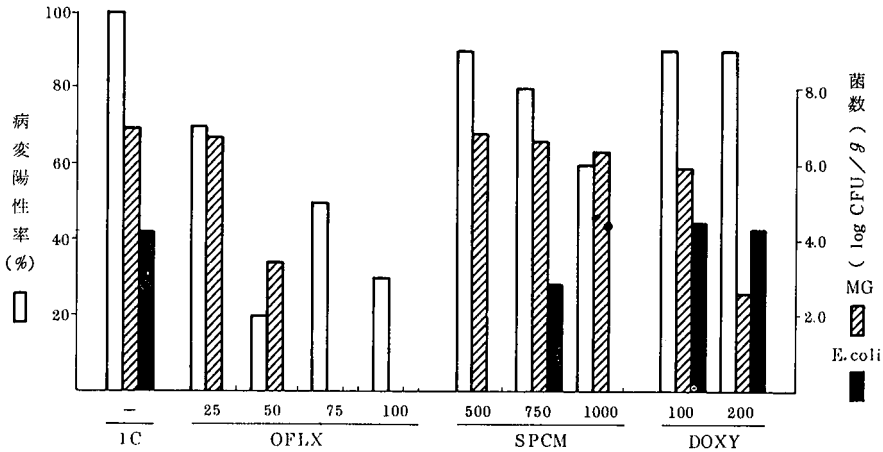


図 11 実験的 *M. gallisepticum* · *E. coli* 混合感染症に対する OFLX の治療効果

coli 接種後 10 日目に解剖して病変観察後各臓器から *E. coli* を定量的に検索した。結果は図 10 に示した。いずれの薬剤でも肉眼病変は陰性にならなかった。*E. coli* の分離については、OFLX では 25 ppm 以上の飲水添加投与で陰性であった。

4) MG と *E. coli* の混合感染に対する投薬試験 [7]

MG と *E. coli* のそれぞれの培養菌液 0.1 ml ずつを供試鶏に接種した後、直ちに OFLX を飲水に添加して感染直後から 5 日間投与して有効性を検討した。その結果は図 11 に示すとおり、それぞれの単独感染症に対する成績とほぼ同様に OFLX

の 75 ppm で MG は陰性、25 ppm で *E. coli* は陰性であった。

8. 臨床試験

臨床試験の開始に先立って、剖検時の肉眼病変（気嚢炎、心嚢炎、肝包膜炎等）の程度、細菌検査として病変部又は好発部位からの MG, *E. coli* の分離、MG 急速凝集抗体の有無、そして肉用鶏では死亡鶏の極大な増加等の状況をもって呼吸器性マイコプラズマ病、大腸菌症、あるいは複合型慢性呼吸器病と診断した。臨床試験における有効性の基準は、MG, *E. coli* 分離率の低下、並びに

死亡率の低下とした。

1) 呼吸器性マイコプラズマ病に対する臨床試験

MG 分離率は次のとおりであった。すなわち、OFLX の 2.5~20 mg/kg 投与では 6.5%, そのうち OFLX の 5~10 mg/kg 投与では 3.9% の分離率であった。いっぽう、対照薬剤の抗生物質投与群における MG 分離率は 60~100% であった。したがって、オキサリジン液は呼吸器性マイコプラズマ病に優れた有効性を有するものと判断された。

図 12 にはプロイラー種鶏場での OFLX 投与試験成績の 1 例を示した。各鶏舎にはおよそ雄 1,000 羽、雌 8,000 羽を飼育しており、呼吸器性マイコプラズマ病の浸潤調査のため定期的にマイコプラズマ・ガリセプチカム急速凝集反応検査を実施していた。Y 農場 A 棟では 32 週齢で陽性反応が出現し、DOXY, TS を投与したがその後も疑陽性、あるいは陽性反応が出現したので、OFLX を 5 mg/kg, 3 日間投与することにより以後は終息した。B 棟では抗体陽性率が急激に高まった段階で OFLX を投与 (10 mg/kg, 5 日間、ならびに 5 mg/kg, 3 日間) し、以後はほぼ終息した。N 農

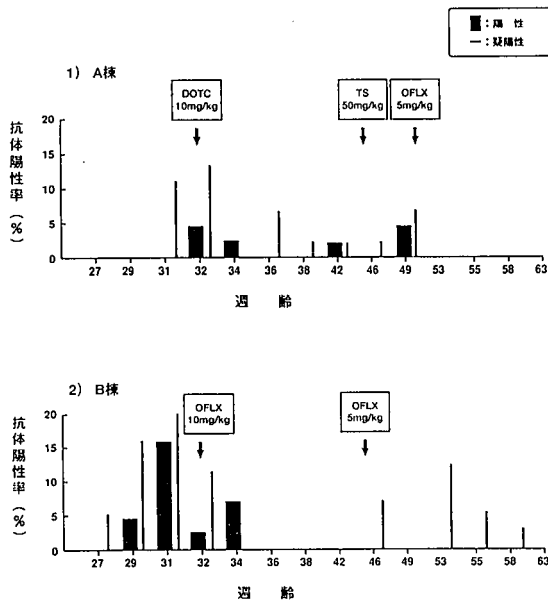
場 A 棟では DOXY 投与後再度陽転したが、OFLX の投与 (15 mg/kg, 5 日間) により終息した。B 棟では 24 週齢以降 OFLX の 2 回投与 (10 mg/kg, 3 日間と 15 mg/kg, 3 日間) により以後は抗体陰性で推移した。

2) 大腸菌症、複合型慢性呼吸器病に対する臨床試験

E. coli 単独の感染による大腸菌症、MG がベースに感染してさらに *E. coli* が重感染し著しく死亡率の高い複合型慢性呼吸器病に、OFLX を 5~20 mg/kg 投与することにより著しい死亡率の低下を認めた。OFLX は、MG と *E. coli* の両方にきわめて強い抗菌活性を示すため良好な有効性が得られた。OA では治療できなかった大腸菌症に対しても OFLX の 10 mg/kg 投与により著効が認められた。OFLX の 5~10 mg/kg 投与後の *E. coli* 分離率 10.9% は対照薬剤の *E. coli* 分離率 35.0% に比べて有意に低かった。

図 13 には鶏大腸菌症に対する OFLX の投与試験成績の 1 例を示した。35~45 週齢のプロイラーに発生した大腸菌症に OFLX の 5, 10, 20 mg/kg を 3 日間投与した。OFLX の投与によりいずれも

Y 農場の抗体陽性率の推移



N 農場の抗体陽性率の推移

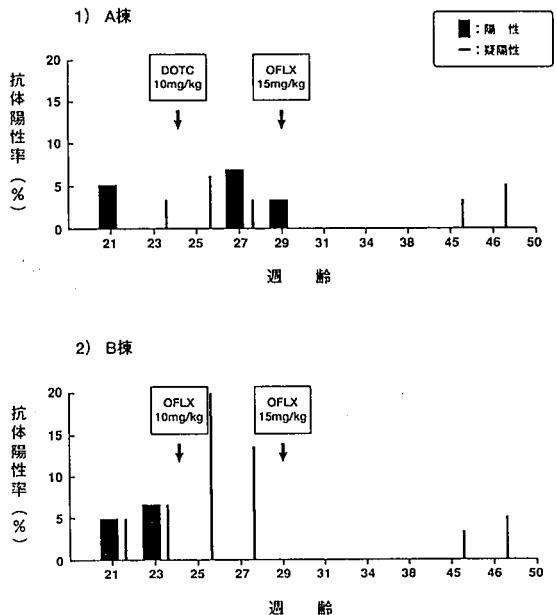


図 12 プロイラー種鶏場における投与試験

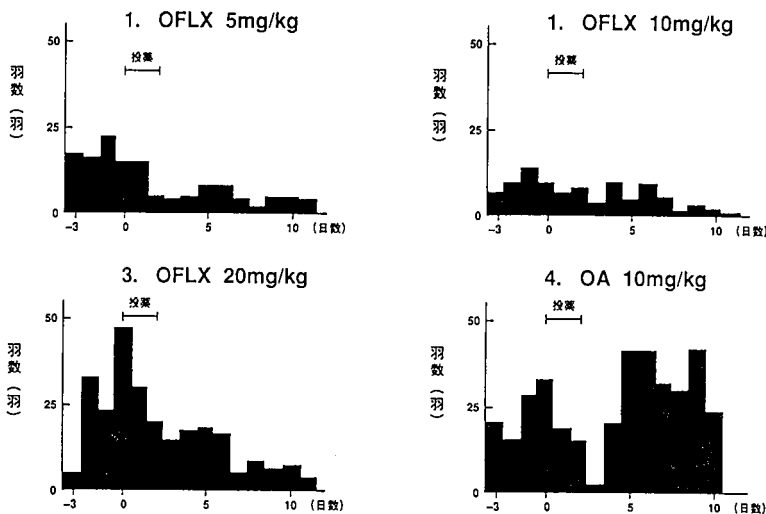


図 13 鶏大腸菌症に対する投与試験

死亡率は低下した。OFLX 20 mg/kg は急激に死亡率の高まったケースに投与したが、良好な効果が得られた。

9. 残留 [2, 21]

OFLX として 200 ppm 濃度に飲水に添加して 7 日間投与し、投薬終了後の筋肉、肝臓、腎臓、脂肪、皮膚、血清中の OFLX の残留濃度を経時的に蛍光法、あるいは HPLC 法で定量した。定量限界はそれぞれ 0.02 ppm, 0.05 ppm であった。残留性試験は 2 回実施し、試験 I では蛍光法、また試験 II では HPLC 法で行った。なお、OFLX 投与後における代謝物としては N-脱メチル体が認められたが、その生成量は未変化の OFLX に比較してきわめて少なく 0.3% 以下であるため残留性試験は OFLX のみ定量した。

結果は表 2 に示すとおり、投薬終了後 5 日目に検査したすべての臓器・組織で OFLX 濃度は定量限界以下に減少した。この時の飲水量から換算した薬剤摂取量は、30 mg/kg/日であった。以上の様に、本剤の最高投与量の 2 倍以上投与しても投薬終了後 5 日目で OFLX は鶏体内から消失することが明らかになり、したがって休薬期間は 7 日間に設定された。

10. 参考

本剤の申請経緯、ならびに承認事項は次のとおりである。1986 年 (昭和 61 年) 9 月に動物用医薬品として申請後、1989 年 (平成元年) 5 月に新動物用抗菌性物質製剤の承認申請についての農林水産省畜産局薬事室長通知が明らかにされた。それによれば、新キノロン系合成抗菌剤等は人の医療上きわめて重要なものとして評価されているので、人体用として既承認 (申請中、申請予定を含む) の成分の場合は再審査期間が終了した後に動物用医薬品としての承認申請を受け付けること、人体用として既承認でない成分の場合は原則として当該成分と同じ系の成分の再審査が終了した後に承認申請を受け付けることになった。このため、同年 8 月、動物用医薬品としての申請は取り下げた。

1991 年 (平成 3 年) 4 月人体用医薬品の再審査期間が終了したことから、鶏の呼吸器性マイコプラズマ病と大腸菌症に対する動物用医薬品として申請した。1929 年 (平成 4 年) 3 月動物用抗菌性物質製剤調査会、4 月動物用医薬品残留問題調査会、5 月動物用医薬品等特別部会、6 月中央薬事審議会常任部会を経て、7 月動物用医薬品として承認された。

表 2 OFLX 投与後の残留

部位 残留試験 投薬終了後	筋 肉		肝		腎	
	I	II	I	II	I	II
直 後	5.3±2.6	4.8±3.1	10.6±5.6	6.5±2.5	12.9±7.3	5.5±1.2
1 日	0.07±0.02	<0.05~0.05	1.0±0.1	0.08±0.01	0.12±0.06	0.08±0.03
2 日	—	<0.05	—	<0.05	—	<0.05
3 日	<0.02~0.02	<0.05	0.04±0.00	<0.05	0.05±0.01	<0.05
5 日	<0.02	—	<0.02	—	<0.02	—
7 日	<0.02	—	<0.02	—	<0.02	—

部位 残留試験 投薬終了後	脂 肪		皮 膚		血 清	
	I	II	I	II	I	II
直 後	0.6±0.2	0.54±0.19	2.4±1.1	0.40±0.17	2.0±0.9	0.95±0.26
1 日	<0.02~0.04	0.11±0.02	0.09±0.02	<0.05	0.06±0.02	<0.05
2 日	—	<0.05~0.10	—	<0.05~0.13	—	<0.05
3 日	<0.02	<0.05	0.05±0.00	<0.05	0.03±0.01	—
5 日	<0.02	<0.05	<0.02	<0.05	<0.02	—
7 日	—	—	<0.02	—	<0.02	—

表 3 承認事項および使用上の注意

製 剤 名; オキサリジン液

成分・分量; 100 ml 中にオフロキサシンを 5.0 g 含有する。

効能・効果; 鶏: 呼吸器性マイコプラズマ病, 大腸菌症。

用法・用量; 通常, 飲水 1 l 当たり下記の量を飲水に溶かして 3~5 日間経口投与する。

1~2 ml (オフロキサシンとして 50~100 mg)。

通常, 体重 1 kg 当たり下記の量を飲水に均一に溶かして 3~5 日間経口投与する。

0.1~0.2 ml (オフロキサシンとして 5~10 mg)。

使用上の注意; 1. 本剤は, 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) には使用しないこと。

2. 本剤の投与にあたっては, 病鶏の状態をよく観察して慎重に投与すること。

3. 本剤は第一選択薬が無効の症例にのみ使用すること。

* 要指示薬: 獣医師の処方せん・指示により使用すること。

使用基準の定めるところにより使用すること。

使用基準の内容

・本剤は薬事法第 83 条の 2 の規定に基づき上記の用法および用量を含めて使用者が遵守すべき基準が定められた医薬品であるから, 使用対象動物, 鶏 (産卵鶏を除く) について上記の用法および用量, ならびに次の使用禁止期間を遵守すること。

・鶏 (産卵鶏を除く): 食用に供するために屠殺する前 7 日間。

文 献

- 1) 早川勇男, 新子省悟, 横浜秀一ほか: ピリドベンゾキサジン誘導体. 公開特許公報, 昭 62-252790, 879-887 (1987)
- 2) 片岡捷夫, 森田正美, 三輪美英子: オキサリジン液の規格及び検査方法設定に関する資料 (未発表)
- 3) 加藤正博, 山田明甫, 高島俊弘ほか: DP-1764 液剤の鶏に対する安全性試験 (未発表)
- 4) 加藤正博, 高島俊弘, 武井正和ほか: 鶏由来病原細菌に対する DP-1764 (ofloxacin) の抗菌活性 (未発表)
- 5) 加藤正博, 高島俊弘, 武井正和ほか: *Haemophilus paragallinarum* に対する DP-1764 (ofloxacin) の抗菌活性 (未発表)
- 6) 加藤正博, 高島俊弘, 武井正和ほか: DP-1764 (ofloxacin) の *Mycoplasma gallisepticum* に対する *in vitro* 抗菌活性と殺菌力 (未発表)
- 7) 加藤正博, 高島俊弘, 武井正和ほか: DP-1764 液剤のマイコプラズマ・ガリセプチカムおよび大腸菌感染症に対する有効性 (未発表)
- 8) 加藤道幸, 大野広志, 吉田貢由ほか: 合成抗菌剤 DL-8280 のラットにおける 26 週経口慢性毒性. *Chemotherapy*, 32 S-1, 1122-1141 (1984)
- 9) 加藤道幸, 古濱和久, 鈴木則男ほか: DL-8280 のラット関節軟骨に及ぼす影響 (未発表)
- 10) 諸井黎明, 山崎憲一, 広田豊彦: オフロキサシンの化学 (未発表)
- 11) 村田昌芳: Ofloxacin に対する *Mycoplasma gallisepticum* の *in vitro* での感受性 (未発表)
- 12) 小野承行, 相原 清: DL-8280 のラット経口 7 日間関節毒性試験 (未発表)
- 13) 小野寺威, 稲毛富士郎, 吉田貢由ほか: 合成抗菌剤 DL-8280 のラットにおける 4 週経口亜急性毒性. *Chemotherapy*, 32 S-1, 1091-1104 (1984)
- 14) 大野広志, 稲毛富士郎, 赤羽浩一ほか: 合成抗菌剤 DL-8280 のマウス, ラット, イヌおよびサルにおける急性毒性. *Chemotherapy*, PY, 32 S-1, 1084-1090 (1984)
- 15) 太田正熙, 造田高市, 河田三徳ほか: DP-1764 液剤の産卵率等に及ぼす影響に関する検討 (未発表)
- 16) 長田恭明, 采 孟, 池内澄ほか: DL-8280 の細菌学的評価. *Chemotherapy*, 32 S-1, 90-98, (1984)
- 17) Osada, Y. and Ogawa, H.: Antimycoplasmal activity of ofloxacin (DL-8280). *Antimicrob. Agents Chemother.*, 23, 509-511 (1983)
- 18) 坂下昭夫, 長崎 浩, 平岡英一ほか: オキサリジン液投与鶏の卵中 ofloxacin 濃度 (未発表)
- 19) 坂下昭夫, 高島俊弘, 武井正和ほか: DP-1764 (ofloxacin) の鶏吸収排泄分布ならびに代謝物に関する試験 (未発表)
- 20) 坂下昭夫, 高島俊弘, 武井正和ほか: DP-1764 (液) の鶏残留性試験 (その 1) (未発表)
- 21) 坂下昭夫, 大滝浩靖, 菅景 成ほか: DP-1764 (液) の鶏残留性試験 (その 2) (未発表)
- 22) 島田弘康, 恵比根 豊, 黒沢裕美子ほか: 新合成抗菌剤 DL-8280 の変異原性に関する検討. *Chemotherapy*, 32 S-1, 1162-1170 (1984)
- 23) 高島俊弘, 谷川雅俊, 金沢 亨ほか: *Mycoplasma gallisepticum* に対する ofloxacin の抗菌力と殺菌力について (未発表)
- 24) 高見光孝, 和賀井信彦, 服部浩之ほか: 新合成抗菌剤 DL-8280 の抗原性に関する検討. *Chemotherapy*, 32 S-1, 1171-1178 (1984)
- 25) 高山 敏, 渡辺敏樹, 山下登ほか: DL-8280 の生殖試験—ラットにおける妊娠前および妊娠初期投与試験—(未発表)
- 26) 高山 敏, 渡辺敏樹, 持田一夫ほか: DL-8280 の生殖試験—ラットにおける胎児器官形成期投与試験—(未発表)

Ofloxacin as an Ingredient of a New Veterinary Drug

Toshihiro TAKAHATA

*Research Center of Animal Health Products and Chemicals,
Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.,
16-13 Kitakasai 1-chome, Edogawa-ku, Tokyo 134, Japan*

Ofloxacin is a new quinolone or pyridonecarboxylic acid antibacterial, which was synthesized in 1980 and developed as a human chemotherapeutic agent in 1985 (launched as Tarivid by Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.).

Ofloxacin for a veterinary drug was investigated by determining *in vitro* antibacterial activities against various avian pathogens, and then *in vivo* effectiveness against experimental infections with *Mycoplasma gallisepticum* and/or *Escherichia coli* in chickens. Liquid preparation has been developed to add in the drinking water, since it seems to be easy to give chickens the necessary dose immediately when the disease occurs on farms. Liquid preparation was proved to be highly safe for chickens when administered in the drinking water and the chickens liked the taste of this liquid preparation. High blood concentration and good distribution of ofloxacin in the chicken body, especially in respiratory tracts like the trachea, lung and air sac, were noticed. Clinical trials were performed against mycoplasmosis and colibacillosis in chickens. Excellent efficacy was obtained with ofloxacin liquid preparation, better than with antibiotics as control drugs, although ofloxacin liquid preparation was used for the treatment of severe diseased chickens. No ofloxacin was detected at a level of 20 ppb after 5 days of post administration as a result of tissue residue tests in chickens.

Since new quinolones have been generally considered to be very important for human use, special concerns were paid to an interest between public health and animal health by using ofloxacin liquid preparation for the treatment of diseased chickens. Application for approval was done in April 1991 after the expiration date of human medicine (Tarivid) reexamination period.

Ofloxacin liquid preparation for a veterinary drug was approved in July 1992 as follows.

Trade name: oxaldin liquid.

Indications: avian mycoplasmosis and colibacillosis.

Dosage: 5~10 mg of ofloxacin per kg of body weight is administered orally in the drinking water for 3~5 consecutive days to diseased chickens (except for the laying hen).

Withdrawal period: 7 days after administration of drug.

Warning: The drug should not be used for the hen which is laying eggs for commercial use.

討 論（座長：佐藤静夫，全農家衛研）

質問（橋本和典，日本全薬中研）

Salmonella spp. に対する MIC が $0.20 \mu\text{g/ml}$ と拝見しました。適応症にサルモネラ症が入っていないですが，この程度の MIC では十分でないとお考えですか。

答（高島俊弘）

サルモネラに対する MIC_{90} は $0.1 \mu\text{g/ml}$ です。適応症にサルモネラ症が入っていないのはサルモネラ症に対する臨床試験を実施していないからです。今後の検討課題です。

質問（中村政幸，動薬検）

ヒトに薬剤を使用してその選択作用があれば，家畜由来大腸菌がヒトに移るのではないかと。

答（高島俊弘）

特定のケースについては検討していないので判断が難しい面があるが，ニューキノロン耐性は R 因子によらないのでヒトへ移るといったことはないと考えている。

質問（高橋 勇）

スライド中に鶏に OFLX を投与した後の耐性菌の出現の有無をみたデータがあったが，投薬量は？

答（高島俊弘）

オフロキサシンの投与以前にオキソリン酸製剤を使用して効果のなかった症例に対してオフロキサシンを $2.5 \sim 10 \text{ mg/kg}$ 使用した症例から大腸菌を分離しました。良好な効果が認められました。

質問（佐藤静夫，全農家衛研）

タイロシンの MG に対する MIC がかなり高い菌株が多いようにみられたが，使用された菌株の分離時期（年度）はいつ頃ですか。

答（高島俊弘）

標準株を除いて，1984（昭和 59）年から 1990（平成 2）年に日本各地で分離された菌株を供試しました。