

### 3. アスポキシシリンについて

乾 隆 志 (田辺製薬株式会社  
医薬開発研究所)

#### 1. 開発の経緯

アスポキシシリンは田辺製薬で創製されたペニシリン系抗生物質で、アモキシシリンの  $\alpha$ -アミノ基に N<sup>4</sup>-methyl-D-asparaginyll 基を導入した構造をし、抗菌活性および化学構造から抗緑膿菌作用を有するアシルウレイド型ペニシリンとして位置づけられる。本剤はヒト医療用「ドイル」注射用として 1987 年に認可を受け、呼吸器感染症等に高い臨床効果を認めている。その後、*Pasteurella haemolytica*, *Pasteurella multocida* および *Actinobacillus pleuropneumoniae* に強い抗菌力を有することを見だし、牛および豚の細菌性肺炎治療薬としての開発に着手した。各種開発試験を進め、「ドイル」の再審査期間終了後 1993 年 12 月に動物用「タナロキシシ注」として承認された。

#### 2. 物理化学的性質

アスポキシシリンの構造を図 1 に示した。

一般名：アスポキシシリン (asposicillin)

略号：ASPC

化学名：(2S, 5R, 6R)-6-[(2R)-2-[(2R)-2-amino-3-(N-methylcarbamoyl)propionamido]-2-(p-hydroxyphenyl)acetamido]-3,3-dimethyl

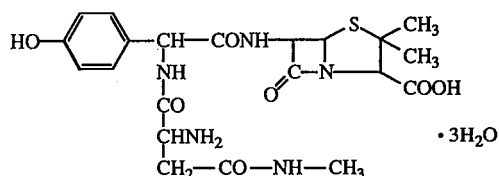


図 1 アスポキシシリンの構造式

yl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo [3. 2. 0] heptane-2-carboxylic acid trihydrate

分子式：C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>S · 3 H<sub>2</sub>O

分子量：547.58

ASPC (原体) は、白色の結晶または結晶性の粉末で、においはないか、またはわずかに特異なおいがある。水にやや溶けにくく、メタノール、エタノールまたはエーテルにほとんど溶けない。(社内資料：未発表)

#### 3. 安定性

注射用 ASPC 製剤は、長期保存試験および各種苛酷試験の結果から 2 年間の有効期間が保証された。また、5%濃度の ASPC 注射用溶液は溶解後 6 時間以内の力価残存率が 96~98%であった。このことから、本剤は用時調製後すみやかに使用することとした。(社内資料：未発表)

#### 4. 毒性

##### 1) 単回および反復投与毒性

マウスおよびラットを用いた急性毒性試験における 50%致死量は経口、皮下、腹腔内いずれの投与においても 8000 mg/kg 以上であり、静脈内投与では、マウスで約 8000 mg/kg、ラットで 8000 mg/kg 以上であった。反復投与試験における無影響量は、イヌにおける 1 カ月および 6 カ月間の静脈内投与で、いずれも 2000 mg/kg 以上、ラットにおける 1 カ月および 6 カ月間の腹腔内投与では、それぞれ 1000 mg/kg および 100 mg/kg であった。

## 2) 生殖に及ぼす影響

ラットにおける腹腔内投与による妊娠前、妊娠初期および器官形成期投与試験において2000 mg/kg/day, また周産期および授乳期投与試験において1000 mg/kg/dayで、いずれの場合も生殖能および次世代の発生ならびに発育に影響を認めなかった。

## 3) 抗原性

モルモットを用いたASPCの全身性アナフィラキシー反応, 受身皮膚アナフィラキシー反応, Schultz-Dale 反応およびゲル内沈降反応は、いずれも陰性であった。

## 4) その他の毒性

微生物を用いた修復試験および復帰変異試験, ならびにマウスを用いた小核試験の結果, ASPCに変異原性を認めなかった。また, ASPCの腎毒性は軽微で, 同系のピペラシリンと同等, セフェム系のセファロリジンより弱かった。

ウサギの外側広筋内にASPCの10%溶液を投与した場合の局所刺激性は微弱であった。(社内資料: 未発表)

## 5. 安全性

ASPCを子牛の静脈内および豚の筋肉内に、それぞれ50 mg/kgとなるよう1日1回3日間連続投与し安全性を検討した。その結果、牛および豚のいずれも投与開始から8日間の試験期間中に、一般状態、血液および血液生化学的所見、ならびに剖検所見においてASPCに起因する異常を認めなかった。

## 6. 薬理作用

### 1) 抗菌スペクトル

ASPCおよび対照薬剤の抗菌スペクトルを表1に示した。ASPCはアンピシリン(ABPC)と同様グラム陽性およびグラム陰性菌に広く抗菌力を示した。ASPCは *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae* および *Haemophilus influenzae* に対する抗菌力がABPCより強く, *Pseudomonas aeruginosa* に抗菌力を有することを特徴とする。しかし、ペニシリナーゼを産生する *Escherichia coli* ML-1410 RGN-823 および *Klebsiella pneumoniae* ATCC 10031 に対する抗菌力は弱か

表1 抗菌スペクトル

菌 株	ASPC	ABPC	SBPC <sup>a)</sup>	CBPC <sup>b)</sup>
<i>S. aureus</i> 209-P JC-1	0.39	0.03	0.78	0.39
<i>S. aureus</i> 199R	3.13	12.5	3.13	6.25
<i>S. epidermidis</i> Kawamura	1.56	0.05	1.56	0.39
<i>S. pneumoniae</i> IID-553	0.16	0.04	1.25	0.64
<i>N. meningitidis</i> 1307	≤0.01	0.03	0.03	0.03
<i>N. gonorrhoeae</i> T-1	≤0.01	0.03	0.03	0.03
<i>H. influenzae</i> 7521	≤0.05	0.2	0.39	0.2
<i>H. influenzae</i> 7554	0.39	6.25	0.78	0.78
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	3.13	3.13	6.25	6.25
<i>E. coli</i> ML-1410 RGN-823	>100	>100	>100	>100
<i>S. typhimurium</i>	0.39	0.2	0.78	0.78
<i>K. pneumoniae</i> ATCC 10031	100	50	>100	>100
<i>P. vulgaris</i> IID-874	0.2	0.2	0.39	0.39
<i>P. aeruginosa</i> PI-67	6.25	>100	6.25	12.5
<i>P. aeruginosa</i> 4098	0.78	>100	3.13	6.25

接種菌量を10<sup>6</sup>CFU/mlとする日本化学療法学会標準法<sup>2)</sup> (MIC; μg/ml)

<sup>a)</sup> sulbenicillin, <sup>b)</sup> carbenicillin, この他の薬剤名は動物用抗菌剤研究会制定の略語を使用した(以下, 同様)。(山口東太郎<sup>4)</sup>)

表 2 牛および豚肺炎起因菌に対する抗菌力

菌種	菌株	ASPC	ABPC	PCG	OA	OTC	KM
<i>P. haemolytica</i>	N791	6.25	25	12.5	0.39	100	6.25
	N811	12.5	25	50	0.39	1.56	6.25
<i>P. multocida</i>	No.6	0.05	0.2	0.1	0.39	0.78	3.13
	Köbe	0.05	0.2	0.1	0.2	0.78	1.56
	TS-8	0.05	0.2	0.1	0.2	0.78	3.13
<i>A. pleuropneumoniae</i>	NB001	0.006	0.1	0.2	0.2	0.78	6.25
	YN	0.006	0.1	0.2	0.2	0.78	6.25
	M-1	0.013	0.1	0.1	0.2	1.56	6.25
	O-223	0.013	0.1	0.1	0.2	3.13	6.25
	SHP-17	0.013	0.1	0.1	0.1	0.78	3.13
	CH-1	0.013	0.05	0.1	0.1	≤0.2	3.13
	CH-2	0.013	0.1	0.2	0.1	0.78	6.25
	Hi-1	0.006	0.05	0.1	0.2	25	6.25

(MIC;  $\mu\text{g/ml}$ )チョコレート寒天を用いる日本化学療法学会の定めた栄養要求の厳しい菌種のための方法<sup>2)</sup>接種菌量;  $10^6\text{CFU/ml}$ 

(社内資料: 未発表)

った。

## 2) 牛および豚肺炎起因菌に対する抗菌力

*P. haemolytica*, *P. multocida* および *A. pleuropneumoniae* に対する ASPC および対照薬剤の抗菌力を表 2 に示した。*P. haemolytica* に対する最小発育阻止濃度 (MIC) は、ペニシリン系薬剤では ASPC が最も低かったものの、オキシリン酸 (OA) より高かった。*P. multocida* および *A. pleuropneumoniae* に対しては供試薬剤中、最も強い抗菌力を示し、特に後者に対する MIC は  $0.006\sim 0.013\ \mu\text{g/ml}$  と著しく低かった。

## 3) 臨床分離株に対する抗菌力

牛由来 *P. haemolytica* (20 株) および *P. multocida* (79 株), ならびに豚由来 *A. pleuropneumoniae* (77 株) の ASPC および対照薬剤に対する感受性分布を表 3 に示した。

i) *P. haemolytica*

ペニシリン系薬剤およびオキシテトラサイクリン (OTC) に対する耐性が、それぞれ 15 株および 5 株存在した。しかし、ペニシリン G (PCG) の MIC が  $0.2\ \mu\text{g/ml}$  以下のペニシリン感受性 5 株に対する MIC は、供試薬剤中 ASPC が最も低く  $0.025\ \mu\text{g/ml}$  以下であった。

ii) *P. multocida*

ASPC の MIC は  $0.025\ \mu\text{g/ml}$  以下から  $0.2\ \mu\text{g/ml}$  に分布し、ピーク値が  $0.05\ \mu\text{g/ml}$  でペニシリン系薬剤中最も低く、OA に次いで ASPC は強い抗菌力を示した。メシリナム (MPC) および OTC の MIC 分布は 2 峰性を示し、これら薬剤に対する耐性株をそれぞれ 50 株および 19 株認めた。

iii) *A. pleuropneumoniae*

ASPC を含むペニシリン系薬剤の MIC は MPC を除いて 2 峰性に分布し、11 株がこれら薬剤に耐性を示した。一方、66 株の感受性菌に対する ASPC の MIC は  $0.025\ \mu\text{g/ml}$  以下をピークとして  $0.05\ \mu\text{g/ml}$  の範囲に分布し、ピーク値で ABPC の 4 倍以上の強い抗菌力を示した。

## 4) マウス肺感染モデルにおける治療効果

Cyclophosphamide 処置マウスに牛由来 *P. multocida* を経鼻接種し、パスツレラ肺炎の感染モデルを作出した。菌接種後 1 時間目に ASPC および対照薬剤を単回皮下投与し、10 日目の生存率から 50% 有効量 ( $\text{ED}_{50}$ ) を求め、表 4 に示した。ASPC は ABPC の約 6 倍、PCG の約 4 倍高い治療効果を示した。

表 3 臨床分離株の薬剤感受性分布

1) *P. haemolytica* (牛由来20株, 1979~1990年分離)

	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )									
	$\leq 0.025$	0.1	0.39	1.56	6.25	25	100			
	0.05	0.2	0.78	3.13	12.5	50	100<			
ASPC	5					5	7	2	1	
ABPC	1	1	2	1				11	3	1
PCG		2	2	1				9	6	
OA			6	13	1					
OTC			4	10	1					5
KM					1	12	7			

接種菌量を $10^6$  CFU/mlとしてチョコレート寒天培地を用いて測定<sup>2)</sup>2) *P. multocida* (牛由来79株, 1991~1992年分離)

	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )									
	$\leq 0.025$	0.1	0.39	1.56	6.25	25	100			
	0.05	0.2	0.78	3.13	12.5	50	100<			
ASPC	2	42	18	17						
ABPC			13	38	26	2				
PCG	1	11	39	28						
MPC		4	19	6		4	21	18		7
OA	34	17	16	11	1					
TP			3	41	35					
OTC			1	35	15	9			1	2
KM							5	6	27	36
									1	15
									5	

高橋らの方法<sup>3)</sup>に従い、接種菌量を $10^6$  CFU/mlとしてdextrose starch agarを用いて測定3) *A. pleuropneumoniae* (豚由来77株, 1985~1992年分離)

	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )									
	$\leq 0.025$	0.1	0.39	1.56	6.25	25	100			
	0.05	0.2	0.78	3.13	12.5	50	100<			
ASPC	65	1			2	1	3	5		
ABPC	2	5	57	1	1		1	1	4	4
PCG		3	21	39	3		1	1	4	5
MPC	8	20	5	3	4	8	4	4	6	10
OA		1	16	48	12					
TP			3	5	41	11				
OTC				5	16	29	3	2	3	3
KM					3	3	25	30		
									1	1
										14

接種菌量を $10^6$  CFU/mlとしてチョコレート寒天培地を用いて測定<sup>2)</sup>

(社内資料:未発表)

表 4 マウス実験的肺感染モデルにおける治療効果

感染菌株	薬剤 <sup>a)</sup>	ED <sub>50</sub> (mg/kg)	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )
<i>P. multocida</i> Pm204	ASPC	1.77	0.1
	ABPC	10.1	0.2
	PCG	7.12	0.1

<sup>a)</sup> 菌接種後1時間目に各薬剤を単回皮下投与(乾 隆志ら<sup>1)</sup>)

5) 実験的豚胸膜肺炎に対する治療効果

A. pleuropneumoniae 2型菌を50~60日齢のSPF豚に経鼻接種し、胸膜肺炎を惹起させた。1群3頭の発症豚に、菌接種後1日目よりASPCを1日1回2日間筋肉内投与し、臨床症状の観察および体重、体温ならびに血沈値の測定を行った。その結果、図2に示すように2.5および5 mg/kg投与により解熱し、体重減少および血沈値が改善した。また、菌接種後3日目に生存例を剖検したところ、表5に示すようにASPC投与による肺病巣形成の抑制および肺病巣における除菌を認められた。

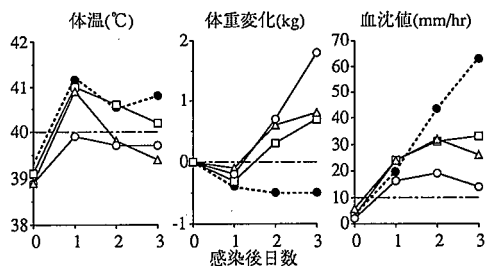


図2 実験的豚胸膜肺炎に対する治療効果  
 一体温、体重変化および血沈値—  
 ASPC投与量 (mg/kg/day)  
 ○—5, △—2.5, □—1.25, ●—0  
 感染後1および2日目に1日1回筋肉内投与  
 (社内資料：未発表)

表5 実験的豚胸膜肺炎に対する治療効果  
 一菌接種後3日目の剖検所見および除菌率—

ASPC投与量 (mg/kg/day)	肺病巣 <sup>a)</sup> (%)	肺重量 (g)	除菌率 <sup>b)</sup> (%)
5	3.0	139	86
2.5	5.1	122	81
1.25	14.4	150	57
0	26.8	177	0

<sup>a)</sup> 肺病巣部の占める面積の割合  
<sup>b)</sup>  $1 - \left( \frac{\text{投薬群の肺病巣内菌数}}{\text{無投薬群の肺病巣内菌数}} \right) \times 100$

(社内資料：未発表)

7. 吸収・分布・排泄

マウス、牛および豚にASPCを投与し、各種体液および臓器組織内濃度を微生物学的定量法により測定した。尚、マウスの体液および臓器組織試料は *Escherichia coli* ATCC 27166, 豚の胆汁および糞, ならびに牛の臓器組織および血漿は *Bacillus stearothermophilus* var. *calidolactis* C-953, 豚の臓器組織, 血漿および尿, ならびに牛の糞, 尿および胆汁は *Micrococcus luteus* ATCC 9341 を試験菌として用いた。

1) マウス

ASPCおよびABPCをマウスに20 mg/kg筋肉内投与した場合の血清および肺組織内濃度推移を表6に示した。ASPCの血清および肺組織内濃度はABPCより高く推移した。

2) 牛

ASPCを3~4ヵ月齢の雄牛に、10 mg/kg単回静脈内投与した場合の血漿中濃度推移および投与30分後の主要臓器組織内濃度を表7に示した。投与5分後の血漿中濃度は41.1 μg/mlで、以後約79分の生物学的半減期で減衰した。投与30分後の肺内濃度は5.12 μg/gで、主要排泄経路である腎臓および胆汁を除くと第四胃に次いで高濃度が肺に移行した。

投与48時間後までの尿中総排泄率は投与量の約25%で、糞中には抗菌活性体をほとんど検出できなかった。

表6 マウスに20mg/kg筋肉内投与した場合の血清および肺組織内濃度推移

組織	薬剤	投与後時間 (分)				
		15	30	60	120	240
血清	ASPC	18.5 <sup>a)</sup>	8.6	2.7	0.3	0.05
	ABPC	9.2	4.4	1.2	0.08	0.03
肺	ASPC	7.9	2.9	1.5	0.7	N.D. <sup>b)</sup>
	ABPC	4.2	2.1	0.8	0.09	0.03

<sup>a)</sup> 濃度; μg/ml (g) (山口東太郎<sup>5)</sup>)

<sup>b)</sup> N. D.; 検出されず

表 7 牛に10mg/kg 単回静脈内投与した場合の血漿中濃度推移および投与30分後の臓器組織内濃度

血漿中濃度 ( $\mu\text{g/ml}$ )	投与後時間 (分*, 時間)									
	5*	10*	15*	30*	1	2	4	8	12	
	41.1	40.5	36.1	18.5	10.5	4.35	0.96	0.14	N.D. <sup>a)</sup>	
臓器組織内濃度 ( $\mu\text{g/g}$ )	肺	肝臓	腎臓	筋肉	脂肪	第四胃	小腸	胆汁	心臓	
	5.12	3.80	85.0	1.69	4.05	5.16	3.21	348	4.25	

a) N. D.; 検出されず

((財) 畜産生物科学安全研究所: 未発表)

表 8 豚に10 mg/kg 単回筋肉投与した場合の血漿中濃度推移および投与30分後の臓器組織内濃度

血漿中濃度 ( $\mu\text{g/ml}$ )	投与後時間 (分*, 時間)									
	5*	10*	15*	30*	1	2	4	8	12	
	26.4	29.8	30.1	26.5	17.1	7.16	1.09	0.05	N.D. <sup>a)</sup>	
臓器組織内濃度 ( $\mu\text{g/g}$ )	肺	肝臓	腎臓	筋肉	脂肪	胃	小腸	胆汁	心臓	
	6.33	0.29	37.7	2.04	1.79	3.40	2.72	54.6	3.50	

a) N. D.; 検出されず

((財) 畜産生物科学安全研究所: 未発表)

表 9 臨床症状の評価基準

項 目	ス コ ア		
	0	1	2
体温 ( $^{\circ}\text{C}$ )	牛: 38.0~39.5 豚: 38.0~40.0	39.6~40.0 40.1以上	40.1以上又は38.0未満 38.0未満
呼吸数	正 常	やや促進	促 進
呼吸状態	正 常	やや困難	困 難
発 咳	無 し	やや多い	多 い
被毛状態	正 常	失 沢	立 毛
活 力	正 常	緩 慢	沈 鬱
食 欲	正 常	不 振	廃 絶

### 3) 豚

ASPC を約 60 日齢の去勢豚に 10 mg/kg 単回筋肉内投与した場合の、血漿中濃度推移および投与 30 分後の主要臓器組織内濃度を、表 8 に示した。投与 15 分後に最高血漿中濃度 30.1  $\mu\text{g/ml}$  に達し、以後生物学的半減期 46 分で減衰した。投与 30 分後の肺内濃度は 6.33  $\mu\text{g/g}$  で、被験臓器組織中、腎臓および胆汁に次いで高かった。

投与 48 時間後までの尿中に投与量の約 53 % が排泄され、牛と同様に糞中には抗菌活性体をほとんど認めなかった。

牛および豚いずれの場合も胆汁中に排泄された ASPC はその大部分が腸管内で分解されたものと推察された。

### 8. 臨床試験

*P. haemolytica* あるいは *P. multocida* を起因菌とする牛細菌性肺炎および *A. pleuropneumoniae* を起因菌とする豚胸膜肺炎に対する臨床試験を、ABPC あるいは OTC を成分とする注射剤を対照に用いて実施した。投薬は牛および豚のそれぞれ静脈内および筋肉内に 1 日 1 回、3 日間行い、試験期間を投薬開始日より 7 日間 (6 および 8 日間の場合を一部含む) とした。試験期間中、供試動物の臨床症状を表 9 に示した基準でスコア化し、治療効果は、各試験施設の担当獣医師の判定に従い、著効、有効および無効の 3 段階で判定し、著

効および有効例数の総和から有効率を求めた。

## 2) 牛

4道府県(5地区)において283例を対象に行った結果を表10に示した。ASPCの有効率は2.5, 5および10 mg/kg投与区がそれぞれ90, 88および82%で, これらとの間に統計学的有意差を認めなかったもののABPCの10 mg/kg投与区より高く, OTCの10 mg/kg投与区と同等以上の治療効果を認めた。さらにASPCの10 mg/kg投与区では, 著効率がABPCおよびOTCより高かった。

## 2) 豚

豚胸膜肺炎に対する臨床試験は, 5道府県(5地区)において337例を対象に実施し, 結果を表11に示した。ASPCの有効率は2.5, 5および10 mg/

kg投与がそれぞれ81, 82および89%で, ABPCの10 mg/kg投与区より高く, OTCの10 mg/kg投与区と同等以上で, ASPCの10 mg/kg投与区の効果はABPCおよびOTC投与区より有意に高かった。

## 9. 残留性

国内2試験施設において, 3~4カ月齢の子牛および4~6歳の泌乳牛, ならびに約3カ月齢の豚における残留性試験を行った。常用最高投与量(牛; 10 mg/kg, 豚; 5 mg/kg)およびその2倍量を投与する群を設定し, 牛には静脈内, 豚には筋肉内にいずれも1日1回, 3日間投与した。被験臓器組織は, 泌乳牛では乳汁, 子牛の場合は血漿, 背最長筋, 肝臓, 腎臓, 脂肪および小腸, 豚の場合は子牛と同じ組織に注射部位を中心とした筋肉

表10 牛細菌性肺炎の臨床試験成績

薬剤 <sup>a)</sup>	投与量 (mg/kg)	供試例数	効果判定 <sup>b)</sup> (例数)			有効率 <sup>c)</sup> (%)
			著効	有効	無効	
ASPC	2.5	10	3	6	1	90
	5	75	35	31	9	88
	10	109	70	19	20	82
ABPC	10	72	35	11	26	64
OTC	10	17	4	10	3	82

実施地域: 北海道, 岩手県, 千葉県, 京都府

<sup>a)</sup> 各薬剤は1日1回, 3日間連続して静脈内に投与した。

<sup>b)</sup> Kruskal-Wallisの順位検定およびScheffeの多重比較による統計学的解析を行った。各群間に有意差なし。

<sup>c)</sup> (著効例数+有効例数)/供試例数×100 (社内資料: 未発表)

表11 豚胸膜肺炎の臨床試験成績

薬剤 <sup>a)</sup>	投与量 (mg/kg)	供試例数	効果判定 <sup>b)</sup> (例数)			有効率 <sup>c)</sup> (%)
			著効	有効	無効	
ASPC	2.5	77	* 24	38	15	81
	5	95	47	31	17	82
	10	53	** 34	13	6	89
ABPC	10	75	* 28	22	25	67
OTC	10	37	* 6	24	7	81

実施地域: 千葉県, 群馬県, 京都府, 宮崎県, 鹿児島県

<sup>a)</sup> 各薬剤は1日1回, 3日間連続して筋肉内に投与した。

<sup>b)</sup> Kruskal-Wallisの順位検定およびScheffeの多重比較による統計学的解析を行った。\*と\*\*間に有意差あり(p<0.05)。

<sup>c)</sup> (著効例数+有効例数)/供試例数×100 (社内資料: 未発表)

表 12 製剤名, 承認事項および使用上の注意等

製剤名	タ ナ ロ キ シ ン 注
成分・分量	1バイアル中アスポキシシリンを2g(力価)含有する
効能・効果	有効菌種: 本剤感受性のパスツレラ・マルトシダ, パスツレラ・ヘモリチカ, アクチノバチルス・プルロニューモニエ 適応症: 牛; 細菌性肺炎, 豚; 胸膜肺炎
使用上の注意	1. 溶解後のアスポキシシリンは不安定であるため, 用時調製後すみやかに使用すること 2. 本剤はまれにショック症状やアレルギー症状を起こすことがあるので, 投与前に使用前歴や反応の有無を調べ, 陽性動物には投与を避けること
使用禁止期間	牛; 食用に供するためにと殺する前5日間または搾乳する前36時間 豚; 食用に供するためにと殺する前5日間

を加えた。濃度測定は *B. stearothermophilus* var. *calidolactis* C-953 を試験菌とするディスクを用いた微生物学的定量法によった。本法による検出限界値は  $0.05 \mu\text{g/ml}$  (g) であった。試験の結果, 全ての供試動物における被験臓器組織中に検出されなくなった投与終了後の時点は, 乳汁の場合は36時間目, 牛および豚の臓器組織においてはいずれも3日目であった。(財) 畜産生物科学安全研究所, (株) 京都動物検査センター: 未発表)

## 10. 参 考

ASPC の注射用製剤は, 溶解補助剤および安定剤としてそれぞれ NaOH および NaCl を添加し, HCl または NaOH を用いて pH を調整した凍結乾燥品である。白色～微黄色の粉末または塊で, においはないか, またはわずかに特異なにおいがある。水に極めて溶けやすく, 水溶液 (50 mg 力価/ml) は無色～微黄色澄明で pH は 6.8～7.8 であ

る。

動物用 ASPC の製剤名, 承認事項および使用上の注意等を表 12 に示した。

## 文 献

- 1) 乾 隆志, 遠藤俊夫, 伏見圭子ほか: 第116回日本獣医学会講演要旨集, 154 (1993)
- 2) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について. *Chemotherapy*, 29, 76-79 (1981)
- 3) 高橋 勇, 吉田孝治, 東出義弘ほか: 動物由来 *Pasteurella multocida* の ofloxacin と既存の 17 薬剤に対する感受性の比較. *Chemotherapy*, 37, 399-405 (1989)
- 4) 山口東太郎, 松下忠弘, 春日 修ほか: 半合成ペニシリン TA-058 の in vitro 抗菌作用. *Chemotherapy*, 32 S-2, 77-89 (1984)
- 5) 山口東太郎, 前澤 功, 吉田弘嗣ほか: 実験動物における TA-058 の体内動態. *Chemotherapy*, 32 S-2, 119-132 (1984)

## Aspoxicillin

Takashi INUI

Pharmaceutical Development Research Laboratory,  
TANABE SEIYAKU Co., LTD.  
2-2-50 Kawagishi, Toda, Saitama 335, Japan

Aspoxicillin (ASPC), a new semi-synthetic penicillin, has a broad spectrum of antimi-



icrobial activity against Gram-positive and Gram-negative bacteria including *Pseudomonas aeruginosa*.

The *in vitro* antimicrobial activities of ASPC against *Pasteurella haemolytica*, *Pasteurella multocida* and *Actinobacillus pleuropneumoniae* isolated from domesticated animals were superior to those of ampicillin and oxytetracycline.

The therapeutic efficacy of ASPC was evaluated in experimentally induced swine pleuropneumonia. Pigs were inoculated intranasally with *A. pleuropneumoniae*, and then intramuscularly administered different dosages of ASPC for 2 days. The rectal temperature and the erythrocyte sedimentation rate of the pigs were improved at a dose of 2.5 mg/kg.

When ASPC was administered intravenously to cattle and administered intramuscularly to pigs, ASPC distributed well into the lungs of both animals.

ASPC was evaluated in the treatment of acute bacterial pneumonia in housed cattle and pigs. These cattle and pigs were given ASPC by intravenous and intramuscular injection for 3 days, respectively. These treatments improved the clinical conditions of majority of the cases. The rate of efficacy in the cattle and the pigs administered at a dose of 2.5 mg/kg of ASPC were 90% and 81%, respectively.

In residual studies, ASPC was intravenously administered to cattle at a dose of 20 mg/kg for 3 days and intramuscularly administered to pigs at a dose of 10 mg/kg for 3 days. The concentrations of ASPC went below the limit of detection (0.05  $\mu\text{g/g}$ ) within 3 days in the edible sites of both animals and 36 hours in cow's milk.