

# ジフロキサシンについて

松本修治

大日本製薬株式会社アニマルサイエンス部 (〒 541-0045 大阪市中央区道修町 2-6-8)

## 1. 開発の経緯

ジフロキサシン (Difloxacin; DFLX) は 1984 年にアボット社 (米国) で合成されたニューキノロン (NQ) 系抗菌剤であり、豚の細菌性肺炎の治療薬としてベテキノン可溶散 25% の製品名で大日本製薬により販売されている。DFLX は、他の NQ 同様に以下に示すような優れた特長を有している。

- ① グラム陽性菌、グラム陰性菌 (アクチノバシラス・プルロニューモニエ、パストツレラ・ムルトシダ)、マイコプラズマなどに広い抗菌スペクトルと強い抗菌作用を示し、その作用は殺菌的である。
- ② 主要な臓器に血漿中濃度より高い濃度移行する。
- ③ 豚に対する安全性が高く、休薬期間も動物用 NQ の中で最短 (7 日間) である。

本剤は、飲水添加用の製剤として承認を取得し 1996 年からわが国で販売されている。

## 2. 製剤名、成分及び承認事項

製剤名：ベテキノン可溶散 25% (100g × 5: アルミ袋入)

成分：1g 中に塩酸ジフロキサシン 272.8mg (DFLX として 250mg 相当量) を含有する。

効能効果：有効菌種；アクチノバシラス・プルロニューモニエ、パストツレラ・ムルトシダ

適応症；豚 細菌性肺炎

用法用量：1日1回、(豚の) 体重 1kg 当たり、ジフロキサシンとして 2.5 ~ 5.0mg (本剤として 10 ~ 20mg) を飲水に均一に溶かして 3 日間経口投与する。

## 3. 飲水添加投与のメリット

- ① 肺炎罹患時には飼料摂取量が低下する可能性があるが、水は通常通り飲むため、病豚にも確実な投薬ができる。
- ② 飼料添加剤と異なり、投与の開始および中止が容易にできるため、休薬期間遵守の観点からも適している。
- ③ 注射剤に比べて投薬が簡便であり、豚に対するストレス負荷が少なく、注射痕の問題も起さない。

## 4. 抗菌活性

### 1) 抗菌スペクトル

DFLX は広い抗菌スペクトルを有し、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して強い抗菌作用を示した (表 1, 2)。

### 2) 豚呼吸器感染症由来菌の薬剤感受性

豚呼吸器感染症由来のアクチノバシラス・プルロニューモニエ、パストツレラ・ムルトシダおよびマイコプラズマ・ハイオニューモニエに対する DFLX の MIC は、それぞれ 0.025 ~ 0.05, 0.013 ~ 0.025 および 0.2  $\mu$ g/mL で、概して DFLX の MIC が他系統の抗菌剤の値より小さい値であった (表 3)。

表1 ジフロキサシンと関連薬剤の抗菌スペクトル (グラム陽性菌)

供 試 菌	DFLX	ERFX	OFLX	OA
<i>Staphylococcus aureus</i> 209P JC-1	0.39*	0.1	0.39	3.13
<i>Staphylococcus aureus</i> Terajima	0.78	0.2	0.39	3.13
<i>Staphylococcus aureus</i> Smith	0.2	0.1	0.2	3.13
<i>Staphylococcus aureus</i> 252R	0.39	0.2	0.39	3.13
<i>Staphylococcus aureus</i> 199R	0.2	0.1	0.39	3.13
<i>Staphylococcus epidermidis</i> Kawamura	0.2	0.1	0.39	6.25
<i>Enterococcus faecalis</i> CN-478	3.13	0.78	1.56	25
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	0.1	0.05	0.1	0.2

DFLX: ジフロキサシン, ERFX: エンロフロキサシン, OFLX: オフロキサシン,  
OA: オキシリン酸

\*MIC:  $\mu\text{g/ml}$

表2 ジフロキサシンと関連薬剤の抗菌スペクトル (グラム陰性菌)

供 試 菌	DFLX	ERFX	OFLX	OA
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	0.39*	0.05	0.1	0.39
<i>Escherichia coli</i> KC-14	0.1	0.025	0.1	0.2
<i>Salmonella</i> Typhi T-58	0.39	0.1	0.1	0.39
<i>Salmonella</i> Typhimurium S-9	0.39	0.05	0.05	0.2
<i>Shigella sonnei</i> EW 33	0.2	0.05	0.1	0.2
<i>Klebsiella pneumoniae</i> PCI-602	0.78	0.2	0.2	0.78
<i>Klebsiella pneumoniae</i> 5038	0.39	0.1	0.2	0.78
<i>Proteus mirabilis</i> TU-1698	0.78	0.1	0.1	0.1
<i>Morganella morganii</i> Kono	0.78	0.1	0.1	0.2
<i>Citrobacter freundii</i> GN-346	0.2	0.1	0.1	0.39
<i>Enterobacter cloacae</i> TU-680	0.2	0.1	0.1	0.78
<i>Serratia marcescens</i> OU-29	1.56	0.39	0.39	0.39
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> TU-408	0.78	0.78	0.78	3.13
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 4098	0.78	0.78	0.78	6.25

DFLX: ジフロキサシン, ERFX: エンロフロキサシン, OFLX: オフロキサシン,  
OA: オキシリン酸

\*MIC:  $\mu\text{g/ml}$

表3 ジフロキサシンと関連薬剤の抗菌スペクトル (豚呼吸器感染症起因菌)

供 試 菌	DFLX*	OA	AMPC	OTC	LCM	TS
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> s-1536 (2型)	0.05**	0.1	0.05	0.39	NT	NT
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> CH-1 (2型)	0.025	0.1	0.05	0.39	NT	NT
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> NB001 (1型)	0.05	0.2	0.1	1.56	NT	NT
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> YN (1)	0.05	0.2	0.1	1.56	NT	NT
<i>Pasteurella multocida</i> Kobe	0.013	0.05	0.2	0.39	NT	NT
<i>Pasteurella multocida</i> TS-8	0.025	0.05	0.2	0.39	NT	NT
<i>Pasteurella multocida</i> Pm204	0.013	0.1	0.2	0.78	NT	NT
<i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> J 24	0.2	6.25	NT	0.2	0.2	0.1

\*DFLX: ジフロキサシン, OA: オキシリン酸, AMPC: アモキシシリン,  
OTC: オキシテトラサイクリン, LCM: リンコマイシン, TS: タイロシン

\*\*MIC:  $\mu\text{g/mL}$ , NT: not tested

## 5. 吸収・分布・代謝・排泄

### 1) 血漿中濃度

<sup>14</sup>C-DFLX の 5 あるいは 10 mg/kg/ 日を 3 日間、連続飲水投与し、豚における DFLX の血漿中濃度の推移を検討した。その結果、DFLX の血漿中濃度は投与開始直後より徐々に増加し、投与開始 72 時間後にピークに達し、その濃度は 5 および 10 mg/kg/ 日の用量でそれぞれ 0.26, 0.53 μg/mL であった。

主要な起因菌であるアクチノバシラス・プルロニューモニエおよびパスツレラ・ムルトシダに対する MIC (表 3) が 0.013 ~ 0.05 μg/mL であったことから、これらの MIC 濃度以上の血漿中濃度が、投与開始より約 80 時間持続している。この高濃度に達した血漿中の薬剤は、休薬後、約 30 時間で血漿から消失した (図 1)。

次に、<sup>14</sup>C-DFLX の 10mg/kg を 1 回静脈内あるいは経口投与してラットとイヌにおける血漿中濃度の薬動学的パラメーターを算出した。その結果、いずれの動物種においても静脈内および経口投与で得られた半減期 (t1/2) および血中濃度時間曲線下面積 (AUC) に投与ルートの違いによる差は認められなかった (表 4)。

したがって、本剤は、経口投与後の腸管からの吸収が非常に良く、また、肝臓における代謝を受け難い事が推察された。

### 2) 組織中濃度

DFLX の 10mg/kg を強制経口投与し、その 2 時間後の豚における組織中濃度を測定した。その結

果、胆汁が最高濃度 (50.7 μg/g) を示し、次いで胃、肝臓、小腸、腎臓、脾臓の順であり、その濃度はそれぞれ 17.0, 15.3, 11.3, 10.8 および 10.8 μg/g であった。脂肪以外の組織では、血漿中濃度より高濃度の薬剤移行が認められた (図 2)。

### 3) 代謝及び排泄

<sup>14</sup>C-DFLX の 10mg/kg を強制経口投与した犬の尿および糞における未変化体と各代謝物の放射能活性を調べ、投与量 (投与放射能活性) に占める測定値の比率を求め、尿、糞およびその合計 (尿糞計) の値を表 5 に示した。

尿と糞の総放射能活性合計を見た場合、それぞれ、14.0% および 79.2% であり、糞の値の方が尿よりも 5.7 倍大きい値であった。尿糞計を見ると、未変化体が 64.5% で最も多く、次に、グルクロン酸抱合体 (12.4%) と N- デスマethylジフロキサシン (11.6%) の代謝物が続いた (表 5)。

## 6. 臨床試験

アクチノバシラス・プルロニューモニエによる胸膜肺炎罹患豚 60 頭 (一群各 20 頭) に対して

表 4 ラットとイヌに DFLX を投与した時の薬動学的パラメーター

動物種	薬動学的パラメーター	静脈内投与	経口投与
ラット	t1/2 (hr)	5.2*	4.7
	AUC (μg·hr/ml)	21.8	20.1
イヌ	t1/2 (hr)	8.1	8.3
	AUC (μg·hr/ml)	33.7	34.2

\* 平均値 (n = 4)

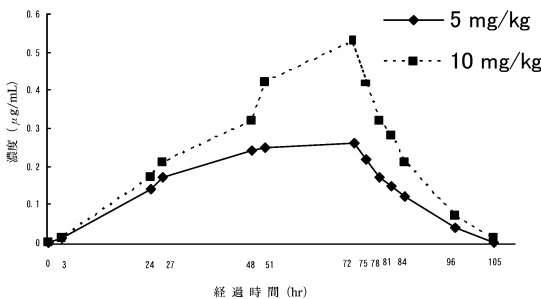


図 1 豚にジフロキサシン飲水投与後の血漿中濃度 (n = 3) (投与期間: 投与開始 0 ~ 72 時間)

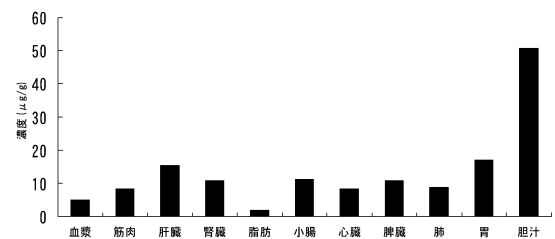


図 2 豚におけるジフロキサシン 1 回経口投与 2 時間後の組織中濃度 (10mg/kg, n = 3)

表5 <sup>14</sup>C-ジフロキサシンをイヌに経口投与(10mg/kg)した時の尿および糞中の未変化体と代謝物の割合(n=4)

	未変化体及び代謝物の割合(%)		
	尿	糞	尿糞計
未変化体	2.8 ± 1.1*	61.7 ± 4.7	64.5
N-oxide-ジフロキサシン	2.0 ± 0.6	ND	2
未同定代謝物	0.5 ± 0.1	2.1 ± 1.3	2.6
N-デスマチルジフロキサシン	5.9 ± 2.3	5.7 ± 4.9	11.6
3'-oxo-ジフロキサシン	0.1 ± 0.1	0.1 ± 0.2	0.2
グルクロン酸抱合体	2.8 ± 1.0	9.6 ± 3.6	12.4
合計	14.0 ± 3.5	79.2 ± 4.3	93.2

\* mean ± S.D.

DFLXの2.5, 5.0mg/kg/日あるいはアモキシシリン(AMPC)10mg/kg/日を3日間飲水投与した。その結果, DFLXの2.5および5.0mg/kg/日の投与により, いずれも100%の有効率(全体に占める著効例と有効例の合計の比率)が得られ, 対照薬(AMPC)の有効率40%との間に有意差(p<0.01)が認められた(図3, 表6)。

以上の様に, DFLX投与によりAMPCよりも高い臨床効果が得られた。

### 7. 残留性

DFLXの5あるいは10mg/kg/日を3日間連続飲水投与し, 豚における血漿中濃度および組織(筋肉, 肝臓, 腎臓, 脂肪, 小腸, 肺)中濃度を測定した。その結果, 5mg/kg/日投与群では, 腎臓の残留濃度が最も高い傾向が見られたが, 投与終了後5日目には, 調査した全組織(全検体)で検出限界以下となった。10mg/kg/日投与群では, 腎

臓および小腸の残留濃度が高い傾向が見られたが, 投与終了後5日目には, 調査した全組織で検出限界以下となった。以上の結果より, 休薬期間は7日間と設定された。

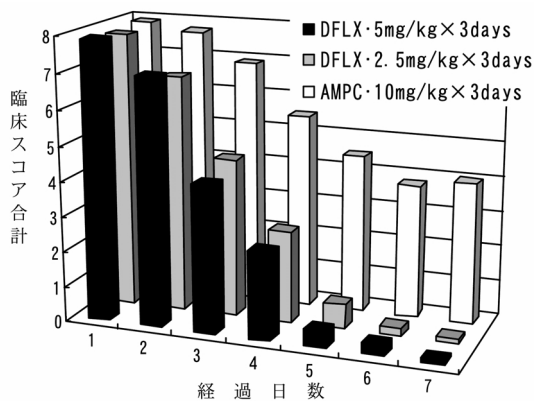


図3 臨床スコアによるジフロキサシンの薬効評価(診断名: 豚胸膜肺炎)

表6 臨床試験効果判定のまとめ

試験群	供試頭数	著効	有効	無効	有効率(%)
5mg/kg	20頭	9(45)*	11(55)	0(0)	100**
2.5mg/kg	20頭	9(45)	11(55)	0(0)	100**
AMPC 10mg/kg	20頭	1(5)	7(35)	12(60)	40

\*頭数(割合;%), \*\*AMPC投与群との間に有意差有り(p<0.01)  
 有効率(%) = (著効例+有効例)/供試例数×100

## Difloxacin

Shuji MATSUMOTO

*Animal Science Division of Dainippon Pharmaceutical Co. Ltd., 6-8, Doshomachi 2-chome, Chuo-ku, Osaka, Japan*

Difloxacin (DFLX) was synthesized by Abbott Laboratories Inc. in 1984. DFLX is a new quinolone and has been on the market in Japan under the product name of "Vetequinon". DFLX is characterized by its broad spectrum and high bioavailability. DFLX is now being developed exclusively for animal use in some countries in the world. In 1996, DFLX was approved of application for bacterial pneumonia of swine in Japan.

The good pharmacokinetic property of DFLX was proved in swine administered by drinking water at 3-day dose of 5 mg/kg/day. As a result of this test, the Cmax value in the plasma was 0.26  $\mu$ g/mL. The tissue levels of DFLX were equal to or higher than the plasma level. In swine, DFLX is excreted 14.0 % in urine and 79.2 % in feces.

In the residual study, the excretory periods were established at 7 days for swine. No drug-related toxicological effect was noted in swine treated with DFLX in 2 to 10 times higher doses than those required for actual therapy.

DFLX has a broad antibacterial spectrum. The good efficacy of DFLX was demonstrated against bacterial pneumonia in swine.

## 討 論 (座長：澤田拓士，日獣大)

質問 (関 誠，川崎製薬)

静脈内投与と経口投与で血中濃度がほぼ同等とのことであるが、これは肝腸循環することによると考えてよいか。

答 (松本修治)

重要なポイントは、ニューキノロン共通の特徴である「腸管(おそらく腸管上部)からの吸収が、非常に優れていること」加えて「腸管から吸収された場合、薬剤は大半が肝臓を通過する。その際、本剤はほとんど代謝を受けないこと」この2点が、最も関係していると考えられる。

質問 (福本一夫，日本イーライリリー)

飲水添加において「苦み」により飲水量の低下はないか。

答 (松本修治)

発売当初心配されていましたが、実際の用量および濃度では飲水量および飲水欲の低下は認められていません。

質問 (佐藤静夫，全農家衛研)

光線による失活が早いとのことであるが、開放豚舎等での使用に問題がないか。

答 (松本修治)

人工光を直接当てた場合、30分以内に薬液中の薬剤の80%が分解された。他の動物用ニューキノロン(類似NQ剤)の水溶液を直射日光に当てたところ、やはり短期間で、分解した。ただし、実際に、直射日光の当たらない養豚場の屋根の下あるいは養豚場内に類似NQ剤の水溶液を放置した結果、24時間の放置でもほとんど分解されなかった。よって、ジフロキサシン溶液でも、直射日光に当てないで、養豚場(現在は薄暗い養豚場が多い)内に薬液を置いておけば直射日光や光線による分解等の問題は避けられると考ええる。

質問 (藤倉孝夫，日本シルバーボランティアズ)

豚の肺炎(細菌性，マイコプラズマ性)に対する評価試験において、臨床所見以外に肺病変についても観察されたか。

答 (松本修治)

確定診断のために、投薬前に病豚の剖検所見、肺の病変所見の検討および起因菌の分離同定を実施したが、投薬開始後における病理解剖は実施しなかった。診断確定後は、細菌性肺炎に特徴的な調査項目(咳、

鼻汁、体温他)を毎日調査し、投与終了後4日目の臨床スコアを投薬前のスコア合計と比較して薬効を判定した。

質問 (金井 久, 群馬県)

注射による投与では全頭に一律に投与されるが、飲水投与では発病中の豚では飲水量が減少するなど

による問題はないか。

答 (松本修治)

重篤発病な豚、飲水の戦いに敗れた豚では飲水量が減少する場合がある。この様な豚には別途投与や隔離などの手当を指導している。