

4. オルビフロキサシンについて

松 本 修 治 (大日本製薬 (株))
アニマルサイエンス部 研究開発部)

1. 開発の経緯

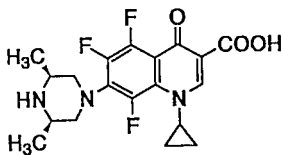
オルビフロキサシン(OBFX)は大日本製薬(株)で新規(1986年)に合成され、ピクタス注射液5%の商品名で市販されている動物用フルオロキノロン(ニューキノロン)系注射剤である。本剤は従来のニューキノロンの持つ強い抗菌作用、良好な組織移行性に加え、投与部位筋肉に対する低傷害性、眼粘膜・皮膚に対する低刺激性が確認され、動物専用に世界各国で開発中である。わが国では、1993年に牛・豚の肺炎及び下痢症を効能・効果として承認され、特に豚マイコプラズマ性肺炎の適応症の取得と、搾乳牛への使用が初めて認められたニューキノロンであることから臨床の場で広く使用されている。

2. 物理化学的性状

OBFXの構造式を図1に示す。

原体は白色～微黄色の結晶または結晶性の粉末

構造式：



一般的名称：orbifloxacin (オルビフロキサシン)
化学名：1-cyclopropyl-5, 6, 8-trifluoro-1, 4-dihydro-7-(*cis*-3, 5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-oxoquinoline-3-carboxylic acid
分子式：C₁₉H₂₀F₃N₃O₃ 分子量：395.38

図1 オルビフロキサシンの構造式

で、においはない。温度に対しきわめて安定であり、光照射によりわずかに色調変化が認められるものの、OBFX含量にはほとんど変化が認められない。

OBFX 5%注射液は微黄色～淡黄色澄明の酸性に調整された液剤である。また、バイアル中では通常の保存条件下のみならず、熱、光照射等の苛酷条件下においてもOBFX含量に変化は認められず安定な製剤である(延原好文ら、社内資料、1992)。

3. 毒性

1) 急性毒性(表1)

表1 急性毒性 LD₅₀

動物種	投与経路	(mg/kg)	
		♂	♀
マウス	経口	>2000	>2000
	筋肉内	>500	>500
	静脈内	250	283
ラット	経口	>2000	>2000
	筋肉内	>200	>200
	静脈内	233	270

(西村信雄, 社内資料, 1991)

2) 亜急性毒性

ラットに、OBFXの50, 250および750 mg/kgを4週間連続強制経口投与した結果、無毒性量は50 mg/kg/日、最小中毒量は250 mg/kg/日、确实中毒量は750 mg/kg/日であった(西村信雄, 社内資料, 1991)。

3) 慢性毒性

ラットに、OBFX の 50, 150 および 500 mg/kg を 13 週間連続強制経口投与した結果、無毒性量は 50 mg/kg/日、最小中毒量は 500 mg/kg/日であった (西村信雄, 社内資料, 1991)。

4) 特殊毒性

ラットおよびウサギにおける催奇形性試験 (石田茂ら, 社内資料, 1991, 1992), 各種変異原性試験 (松岡信男, 社内資料, 1991, 1992) の結果、OBFX による問題となる変化は認められなかった。また、ウサギにおける眼粘膜および皮膚一次刺激性試験の結果、OBFX の影響は全く見られなかった (伊東義彦, 社内資料, 1993)。

5) 一般薬理

一般症状 (一般行動)・体温に対する作用, 循環器系に対する作用, 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, 消化器系に対する作用, 血液および腎機能に対する作用を *in vivo* および *in vitro* の系を用いて検討した。その結果、OBFX は臨床用量で特に問題となる作用を示さないものと考えられる (中辻勝義, 社内資料, 1990)。

4. 安全性

1) 豚

OBFX 5% 注射液を子豚 (1.5 ヶ月齢) の筋肉内に 1 日 1 回, 5 日間反復投与する安全性試験は OBFX として 5 mg/kg, 10 mg/kg および 25 mg/kg で検討した。その結果、投与部位に硬結, 腫脹および発赤などは観察されなかったが、いずれの投与群においても投与部位筋肉の一過性・回復性の傷害 (変性・壊死) がわずかにみられた。25 mg/kg 投与群で、糞便の硬化, 尿 pH の上昇および血清中リン脂質量の増加の所見がみられたが、一過性もしくは 1 週間の休薬により回復するもので、関節に対する異常も認められなかった (橋爪昌美, 社内資料, 1992)。

2) 牛

本剤を臀部および大腿部筋肉内に投与した子牛 (3~4 ヶ月齢) における安全性試験は OBFX として 5 mg/kg, 10 mg/kg および 25 mg/kg を 1 日 1 回, 5 日間反復投与で検討した。その結果、投与部位筋肉の一過性・回復性の傷害 (変性・壊死) がみられた。投与部位筋肉の傷害にともなう血中酵素活性値の変動が認められたが、1 週間の休薬により正常値に回復した。また、関節に対する異常も認められなかった (橋爪昌美, 社内資料, 1992)。

5. 吸収・分布・排泄

1) 血漿中濃度^{4,5)}

OBFX を 5 mg/kg, 1 回筋肉内投与した時の豚および牛における OBFX の血漿中濃度はいずれも投与後 1 時間でピークに達し、ピーク濃度は豚で 2.77 $\mu\text{g/ml}$, 牛で 2.04 $\mu\text{g/ml}$ であった (図 2, 3)。マウス, ラット, ネコ, イヌにおいて OBFX を 5 mg/kg, 1 回筋肉内投与した時の薬動学的パラメーターを求めた場合、 T_{\max} は、0.5~1.7 時間であった。 C_{\max} は、2.01~2.85 $\mu\text{g/ml}$ で、イヌ>ネコ>ラット>マウスの順に高かったが、動物種の違いによる差異はわずかであった。 $T_{1/2}$ はネコ, イヌでは 3~6 時間で、イヌで長い傾向に

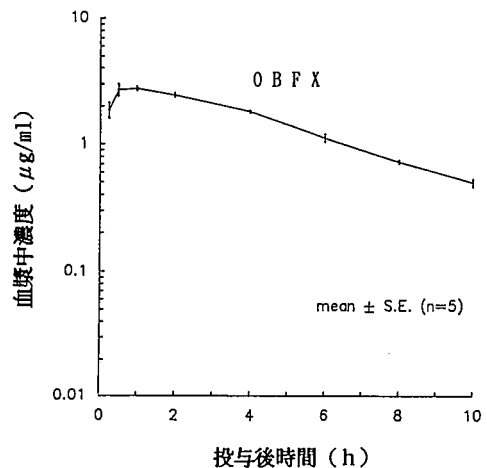


図 2 豚に OBFX 5 mg/kg 1 回筋肉内投与後の血漿濃度

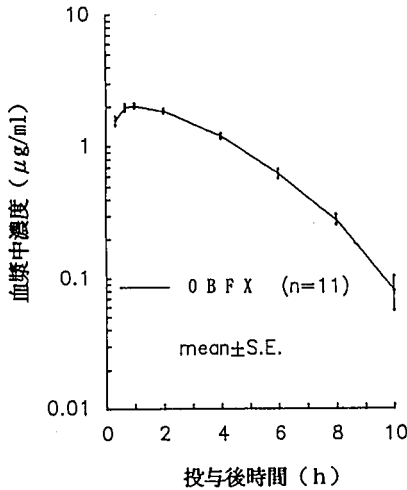


図 3 牛に OFBX 5 mg/kg 1 回筋肉投与後の血漿中濃度

あった。また、イヌおよびネコに OFBX を 5 mg/kg, 1 回経口投与した時の T_{max} は、0.9~1.1 時間であり、 C_{max} は、2.49~3.30 $\mu\text{g/ml}$ であった(表 2)。

2) 組織中濃度および組織分布^{1,2)}

(1) 豚

OFBX を 5 mg/kg, 1 回筋肉内投与し、豚の血漿中および組織中濃度の推移を調べた。その結果、血漿を含む各組織の平均濃度のピークは 1~3 時間に見られ、腎臓を最高濃度として、次いで小腸内容物、肝臓、肺、気管、鼻粘膜および小腸の順であった。脳および脂肪を除く組織では、血漿中濃度より高濃度もしくはほぼ同等の濃度の移行が認められた。脳および脂肪中濃度はそれぞれ血漿

表 2 各種動物における OFBX 5 mg/kg 1 回投与後の血漿中濃度の薬動学的パラメーター

動物種	投与経路 (動物数)	薬動学的パラメーター			
		T_{max}	C_{max}	$T_{1/2}$	AUC_{0-24}
マウス	筋肉内 (5)	NC	2.01	0.613	2.52
ラット	筋肉内 (5)	0.5	2.49	1.15	5.14
ネコ	筋肉内 (3)	NC	2.63	3.36	11.8
	皮下 (5)	1.6	3.03	3.70	21.9
	経口 (4)	0.9	2.49	4.03	20.0
イヌ	筋肉内 (3)	1.7	2.85	5.84	26.3
	皮下 (5)	1.6	3.37	8.88	46.8
	経口 (4)	1.1	3.30	7.20	45.9

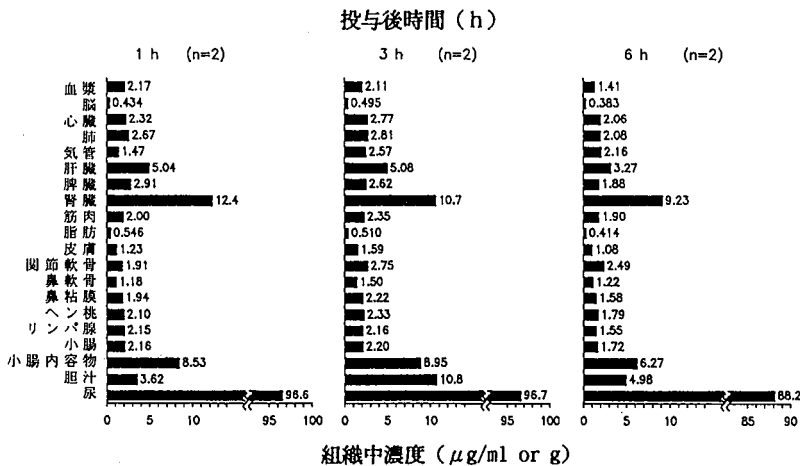


図 4 豚に OFBX 5 mg/kg 1 回筋肉内投与後 1, 3, 6 時間における組織中濃度

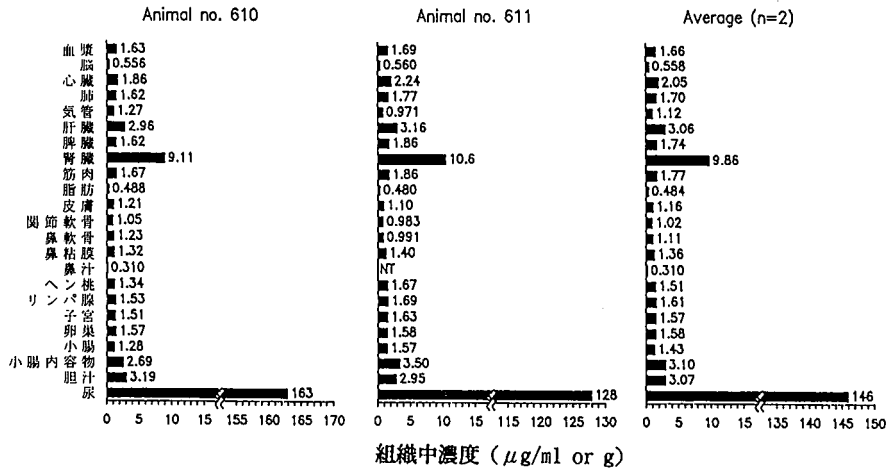


図 5 牛に OBFX 5 mg/kg 1 回筋肉内投与後 1 時間における組織中濃度

表 3 オルビフロキサシンの抗菌スペクトラム

菌名	最小発育阻止濃度 (MIC: µg/ml)						
	OBFX	OTC	KM	ABPC	TS	TP	
グラム陽性菌	<i>Staphylococcus aureus</i> 209P JC-1	0.39	0.39	0.2	0.05	0.39	6.25
	<i>Staphylococcus epidermidis</i> 8	0.39	1.56	0.1	1.56	0.2	6.25
	<i>Streptococcus pyogenes</i> A 65	3.13	1.56	25	0.0125	0.1	6.25
	<i>Enterococcus faecalis</i> 2473	3.13	100	50	1.56	>100	>100
	<i>Bacillus subtilis</i> PCI 219	0.1	0.39	0.39	0.05	0.78	12.5
	<i>Corynebacterium renale</i> strain 115	1.56	0.39	0.78	0.025	0.2	1.56
	<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i> Fujisawa	0.2	0.2	>100	0.05	0.05	3.13
グラム陰性菌	<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	0.05	1.56	1.56	3.13	>100	>100
	<i>Escherichia coli</i> P-5101	0.025	1.56	3.13	3.13	>100	25
	<i>Salmonella enteritidis</i> 1891	0.025	1.56	0.78	0.2	100	12.5
	<i>Salmonella typhimurium</i> S-9	0.05	1.56	3.13	0.39	>100	12.5
	<i>Klebsiella pneumoniae</i> 13	0.2	>100	1.56	25	>100	>100
	<i>Proteus vulgaris</i> OX19	0.05	12.5	1.56	1.56	>100	3.13
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> Tsuchijima	1.56	3.13	100	>100	>100	12.5
	<i>Bordetella bronchiseptica</i> A-59	1.56	0.78	6.25	50	>100	25
	<i>Pasteurella multocida</i> TS-8	0.025	0.39	12.5	0.1	25	0.78
	<i>Pasteurella haemolytica</i> N-881	0.05	1.56	3.13	25	25	1.56
	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> NB-001	0.025	0.2	6.25	0.2	25	0.78
	<i>Haemophilus parasuis</i> HS-2	0.025	0.39	3.13	0.2	12.5	0.78
	<i>Haemophilus somnus</i> 23 N2359	0.025	0.2	25	0.025	1.56	0.39
<i>Campylobacter jejuni</i> 10	0.1	0.78	>100	0.78	>100	12.5	
マイコプラズマ	<i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> J	0.2	0.39	12.5	>100	0.1	3.13
	<i>Mycoplasma hyorhinis</i> BST-7	1.56	0.1	3.13	>100	0.78	3.13
	<i>Mycoplasma hyosynoviae</i> E-1	1.56	0.1	3.13	>100	0.78	3.13
	<i>Mycoplasma bovis</i> PG-45	0.1	0.78	6.25	>100	0.78	6.25
	<i>Mycoplasma bovirhinis</i> PG-43	0.1	0.39	6.25	>100	0.39	3.13
	<i>Mycoplasma bovigenitalium</i> PG-11	0.1	0.2	6.25	>100	0.1	3.13
	<i>Mycoplasma disper</i> 462/2	0.05	0.0125	6.25	>100	0.39	0.78

抗菌剤名は動物用抗菌剤研究会制定の略号で示した。

中濃度の1/4~1/5と低かった(図4)。

(2) 牛

子牛にOBFXを5mg/kg, 1回筋肉内投与し,

投与1時間後の組織中濃度を調べた結果, 濃度は腎臓がもっとも高く, 次いで肝臓, 肺, 気管, 鼻粘膜, 筋肉および小腸の順であった。脳および脂

表4 豚および牛由来野外分離株の薬剤感受性(1990~1992年分離)

菌種	薬剤	供試株数	MIC (μg/ml)										MIC ₅₀ **	MIC ₉₀ **					
			0.0063	0.0125	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13			6.25	12.5	25	50	100
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> (豚)	OBFX	45		11*	29	5												0.05	0.1
	OTC	45					7	24	13	1								0.39	0.78
	TP	45					4	30	8	3								0.39	0.78
	KM	45								24	4		6	11				0.78	25
	ABPC	45		4	8	22	10	1										0.1	0.2
	BCM	45										7	37	1				6.25	6.25
<i>Pasteurella multocida</i> (豚)	OBFX	79	4	70	5													0.0125	0.0125
	OTC	79					5	32	30	8		3					1	1.56	3.13
	TP	79					20	35	5			1	2	4	12			0.78	>100
	KM	79							4	6	21	6	31	11				25	50
	ABPC	79	3	1	18	38	10			2	6	1						0.1	3.13
	BCM	79							26	47	3	2	1					3.13	3.13
<i>Haemophilus parasuis</i> (豚)	OBFX	29	3	10	16													0.025	0.025
	OTC	29						2	3	6	14	4						6.25	12.5
	TP	29					10	6	2	3	2				1	5		0.78	>100
	KM	29								1	5	21	2					12.5	12.5
	ABPC	29		4	1	1	8	9	5			1						0.39	0.78
	BCM	29							1	5	20	1	2					3.13	6.25
<i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> (豚)	OBFX	27		4	10	12	1											0.05	0.1
	OTC	27	3	1	1	8	13	1										0.2	0.2
	TS	27	3	2	11	11												0.05	0.1
	TML	27	3	2		13	9											0.1	0.2
	TP	27					5	1	19	2								0.78	0.78
	KM	27							5		3	19						6.25	6.25
<i>Escherichia coli</i> (豚)	OBFX	1200			182	666	332	16	4									0.1	0.2
	OA	1200				16	721	426	36	1								0.2	0.39
	OTC	1200						2	54	124	9	1		4	25	981	>100	>100	>100
	KM	1200							63	144	24	4		6	959	>100	>100	>100	>100
	ABPC	1200							1	121	308	124	6	4	39	597	100	>100	>100
	BCM	1200										37	481	484	11	187	50	>100	>100
<i>Pasteurella multocida</i> (牛)	OBFX	116	47	28	22	18	1											0.0125	0.05
	OTC	116					2	9	38	35	13	2		2	10	5		0.78	100
	TP	116					2	5	33	57	4	1		1	13			0.78	100
	KM	116							5	5	7	8	14	39	38			25	50
	ABPC	116		3	4	11	38	40	17	3								0.2	0.39
	BCM	116						2	14	40	48	12						3.13	6.25
<i>Pasteurella haemolytica</i> (牛)	OBFX	42	1	5	14	19	3											0.05	0.05
	OTC	42					1	4	5	15	4	1	1		6	5		0.78	>100
	TP	42					1	1	3	12	15	9	1					1.56	3.13
	KM	42								2	10	3		23	4			25	25
	ABPC	42		1	5	4	7	1			1	3	12	5	1	2		6.25	25
	BCM	42								2	22	17			1			3.13	6.25
<i>Escherichia coli</i> (牛)	OBFX	600		8	153	370	34	12	19	1	3							0.1	0.2
	OA	600				58	314	188	4		13	13	5		3	2		0.2	0.39
	OTC	600								20	71	87	3	19	20	40	340	>100	>100
	KM	600							26	297	127	8	1	1	2	138		1.56	>100
	ABPC	600							3	78	295	41	4	1	7	22	149	3.13	>100
	BCM	600										112	436	46	1	5	25	25	25

*分離株数, **供試菌株の50または90%を抑制するMIC値
 抗菌剤名は動物用抗菌剤研究会制定の略語で示した。

肪を除く組織では、血漿中濃度より高濃度もしくは、ほぼ同等に濃度移行し、脳および脂肪はそれぞれ血漿中濃度の約 1/3~2/7 であった (図 5)。

3) 代謝^{1,2)}

OBFX は生体内で代謝を受け難く、豚では尿中代謝物は約 7% 認められ、OBFX のグルクロン酸抱合体であった。牛の尿中代謝物は OBFX のグルクロン酸抱合体および 7 位ジメチルピペラジニル基の 4-ヒドロキシ体 (N-ヒドロキシ体) が同定され、それぞれ約 1%, 5% 認められた。

4) 排泄^{4,5)}

OBFX および [¹⁴C]OBFX を豚に筋肉内投与した 72 時間後の尿中および糞中排泄はそれぞれ投与量の 71.1~82.5% および 9.12~8.3% 認められた。また、牛に OBFX を筋肉内投与した時の尿中排泄は、投与 72 時間後では投与量の 37.3% であり、糞中排泄は 5.46% であった。

6. 抗菌活性^{7,8)}

1) 抗菌スペクトル

OBFX は広い抗菌スペクトルを示し、グラム陰性菌、グラム陽性菌およびマイコプラズマ属に対して強い抗菌作用を示した (表 3)。

2) 野外分離株の薬剤感受性

(1) 豚肺炎・下痢由来菌

豚由来の *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Haemophilus parasuis*, *Mycoplasma hyopneumoniae* および *Escherichia coli* に対する OBFX の MIC₉₀ は 0.025~0.2 μg/ml で、OBFX の耐性菌株は認められなかった (表 4)。

(2) 牛肺炎・下痢由来菌

牛肺炎由来の *P. multocida* および *Pasteurella haemolytica* に対する OBFX の MIC₉₀ はいずれの菌株においても 0.05 μg/ml であり、OBFX に耐性を示す株は認められなかった。下痢由来の *E. coli* に対する MIC₅₀ および MIC₉₀ はそれぞれ 0.1

表 5 代表的な他の抗菌性物質耐性菌に対する抗菌作用

菌名	MIC (μg/ml)						
	OBFX	OA	OTC	TS	TP	KM	ABPC
<i>Staphylococcus hyicus</i> subsp. <i>hyicus</i> SO-5	0.39	1.56	>100	>100	>100	1.56	3.13
<i>Staphylococcus epidermidis</i> KK-108	0.39	3.13	100	0.78	6.25	0.39	0.2
<i>Staphylococcus xylosum</i> KK-105	0.78	6.25	25	>100	50	>100	>100
<i>Streptococcus suis</i> SZ 72	1.56	50	>100	>100	3.13	12.5	0.0125
<i>Streptococcus suis</i> SZ 73	1.56	50	100	>100	3.13	25	0.1
<i>Escherichia coli</i> SE-34	0.1	0.2	>100	>100	100	>100	3.13
<i>Escherichia coli</i> EC-11	0.1	0.2	>100	>100	100	>100	3.13
<i>Escherichia coli</i> SG-10	0.1	0.39	>100	>100	100	>100	3.13
<i>Escherichia coli</i> CE-27	0.05	0.2	>100	>100	100	100	>100
<i>Escherichia coli</i> CE-32	0.05	0.2	>100	>100	100	100	>100
<i>Salmonella infantis</i> S-1	0.1	0.39	>100	>100	>100	>100	>100
<i>Salmonella typhimurium</i> S-5	0.1	0.39	>100	>100	>100	>100	>100
<i>Salmonella typhimurium</i> 2862	0.1	0.39	>100	>100	>100	>100	>100
<i>Salmonella typhimurium</i> C-1	0.1	0.39	>100	>100	50	>100	>100
<i>Pasteurella multocida</i> PM-297	0.0125	0.1	0.78	25	>100	3.13	0.1
<i>Pasteurella haemolytica</i> PH-52	0.1	0.2	100	12.5	>100	0.78	0.78
<i>Pasteurella haemolytica</i> PH-53	0.1	0.2	100	12.5	>100	0.78	0.78
<i>Pasteurella haemolytica</i> KG-674	0.025	0.2	50	12.5	1.56	12.5	25
<i>Pasteurella haemolytica</i> NG-12	0.025	0.2	50	12.5	0.78	6.25	12.5
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> AH-2	0.025	0.2	6.25	50	>100	>100	0.1
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> KG-568	0.0125	0.2	6.25	50	100	>100	3.13

抗菌剤名は動物用抗菌剤研究会制定の略語で示した。

μg/ml, 0.2 μg/mlであった(表4)。

3) 他の抗菌性物質およびキノロン耐性菌に対する抗菌力

OBFXは種々の抗生物質耐性菌に感受性菌と同様強い抗菌力を示し、また、オキソリン酸およびナリジクス酸などのいわゆるオールドキノロン系抗菌剤に中等度または高度耐性を示す菌株にも強い抗菌力を示した(表5, 6)。

4) マウス実験的感染症に対する感染防御効果

E. coli SZ-51, *Salmonella typhimurium* SL-28, *S. typhimurium* S-5(テトラサイクリン, カナマイシン, アンピシリン耐性菌)および *P. multocida* NG-1感染症に対するOBFXのED₅₀値は筋肉内投与で0.465~1.10 mg/kg/回であり、これらの値はエンロフロキサシンの1/2~1/3, 他の抗生物質の1/6~1/400であった。テトラサイクリン, カナマイシン, アンピシリン耐性菌による感染症においてもOBFXの高い有効性が示唆された(表7)。

表6 NA耐性菌に対する抗菌作用

菌名	MIC (μg/ml)		
	OBFX	OA	NA
<i>Escherichia coli</i> KL-16	0.05	0.39	3.13
<i>Escherichia coli</i> GN14181	3.13	12.5	800
<i>Escherichia coli</i> 174	1.56	6.25	200
<i>Escherichia coli</i> 1764a	1.56	6.25	400
<i>Escherichia coli</i> P-51208	3.13	6.25	800

抗菌剤名は動物用抗菌剤研究会制定の略号で示した。

表7 マウス全身感染症に対する感染防御効果

菌名	接種菌量 (CFU/mouse)	薬剤	MIC (μg/ml)	ED ₅₀ (mg/kg/dose)	
				i. m.	p. o.
<i>Escherichia coli</i> SZ-51	8.0×10 ⁷ [46 LD ₅₀]	OBFX	0.1	0.656 (NC)	0.892 (0.576-2.77)
		ERFX	0.025	1.10 (NC)	1.79 (1.15-2.77)
		OTC	3.13	7.28 (4.31-12.3)	168 (NC)
		KM	1.56	4.06 (NC)	130 (91.6-184)
		ABPC	25	>400	>400
<i>Salmonella typhimurium</i> SL-28	2.9×10 ⁵ [67 LD ₅₀]	OBFX	0.1	1.10 (NC)	0.928 (NC)
		ERFX	0.05	1.86 (NC)	1.70 (NC)
		OTC	3.13	14.3 (9.22-22.2)	172 (74.4-398)
		KM	1.56	8.27 (5.03-13.6)	367 (NC)
		ABPC	1.56	32.5 (16.7-63.6)	19.6 (9.08-42.1)
<i>Salmonella typhimurium</i> S-5	4.8×10 ⁵ [545 LD ₅₀]	OBFX	0.1	1.00 (0.514-1.96)	0.568 (0.323-0.999)
		ERFX	0.05	1.88 (1.14-3.11)	1.73 (1.02-2.95)
		OTC	>100	>400	>400
		KM	>100	>400	>400
		ABPC	>100	>400	>400
<i>Pasteurella multocida</i> NG-1	2.2×10 ² [138 LD ₅₀]	OBFX	0.025	0.465 (NC)	0.433 (NC)
		ERFX	0.0125	1.31 (NC)	1.10 (NC)
		OTC	0.78	29.8 (11.9-74.1)	>400
		KM	12.5	13.2 (8.51-20.5)	>400
		ABPC	0.05	6.46 (2.47-16.9)	5.72 (2.23-14.7)

抗菌剤名は動物用抗菌剤研究会制定の略号で示した。

i. m., 筋肉内投与; p. o., 経口投与; (), 95%信頼限界; NC, 計算できず

5) その他の検討成績

本剤は DNA ジャーレース阻害作用により殺菌的に作用し、自然耐性菌の出現は認められなかった。また、OBFX の MIC 値は、培地の pH および培地への胆汁酸添加の影響を受けなかった。豚・牛の腸内細菌叢に及ぼす影響の検討により、OBFX は *Enterobacteriaceae* 以外の腸内細菌叢に影響を与えなかった。

7. 臨床試験

臨床試験の効果判定は、臨床症状（肺炎の評価方法：表 8, 9, 下痢症の評価方法：表 10）および細菌学的検査結果に基づいて行った。

1) 豚

(1) 肺炎⁹⁾

P. multocida および *M. hyopneumoniae* との混合感染を含む豚の胸膜肺炎 112 頭に対し、OBFX

表 8 細菌性肺炎における臨床症状の判定項目

項目	評価点数		
	0	1	2
体温 (°C)	39.5未満	39.5~39.9	40.0以上
呼吸状態	正常	やや困難	困難
発咳	なし	散発	頻発
ラッセル音	なし	若干あり	あり
鼻汁	なし	若干あり	あり
食欲	正常	不振	廃絶

表 9 臨床改善値*による判定基準

臨床改善値	判定
1 以下, 0.9 以上	著効
0.9 未満, 0.5 以上	有効
0.5 未満	無効

* 臨床改善値 = (投薬前臨床スコア - 投薬後臨床スコア) ÷ 投薬前臨床スコア

表 10 細菌性下痢症における判定基準

便性状が正常に回復するの に要した日数	判定
3 日以内	著効
5 日以内	有効
6 日以上	無効

5%注射液を OBFX として 1.25~5 mg/kg/日、1 日 1 回、3~5 日間筋肉内投与した。その結果、OBFX の臨床効果は用量依存的に高くなり、2.5 および 5 mg/kg/日の投与ではいずれも 100% で、対照薬剤のオキシテトラサイクリンとの間に有意差 (p<0.05) が認められた。一方、OBFX 1.25 mg/kg/日投与の有効率は 60.0% であった。

アンプシリン無効の豚の胸膜肺炎 15 頭に対し、OBFX を 2.5 mg/kg/日、1 日 1 回、3~5 日間筋肉内投与した結果、100% の有効率を示した。

豚のマイコプラズマ性肺炎 60 頭に対し、OBFX を 2.5~5 mg/kg/日、1 日 1 回、3~5 日間筋肉内投与した。その結果、OBFX 2.5 および 5 mg/kg/日の投与により、肺からの *M. hyopneumoniae* 分離率を 0%あるいは 13.3% に低下させ、有効性を示した。

(2) 下痢症^{1,3)}

121 頭の子豚の大腸菌性下痢症に対し、OBFX を 1.25~5 mg/kg/日、1 日 1 回、3~5 日間筋肉内投与した。その結果、OBFX 2.5 および 5 mg/kg/日の投与によりそれぞれ 92.5%, 95.1% の有効率を示し、対照薬剤のオキシテトラサイクリンとの間に有意差 (p<0.01) が認められた。一方、1.25 mg/kg/日投与の有効率は 55.0% であった。

オキシテトラサイクリン無効の大腸菌性下痢症 15 頭に対し、OBFX を 2.5 および 5 mg/kg/日、1 日 1 回、3~5 日間筋肉内投与した結果、100% の有効率を示した。

2) 牛

(1) 肺炎^{2,6)}

牛の *Pasteurella* spp.による細菌性肺炎 145 頭に対し、OBFX を 1.25~5 mg/kg/日、1 日 1 回、2~5 日間筋肉内投与した。その結果、OBFX 2.5 および 5 mg/kg/日の投与によりそれぞれ 90.2%, 92.9% の有効率を示し、対照薬剤のカナマイシンおよびペニシリン-ストレプトマイシン合剤との間に有意差 (p<0.05, p<0.01) が認められた。一方、1.25 mg/kg/日投与の有効率は 40.0% であった。

カナマイシンおよびペニシリン-ストレプトマイシン合剤無効の *Pasteurella* spp.による細菌性肺

炎 19 頭に対し、OBFX を 2.5 mg/kg/日、1 日 1 回、2～5 日間筋肉内投与した結果、94.7% の有効率を示した。

また、ペニシリン-ストレプトマシン合剤およびオキシテトラサイクリン無効の *Pasteurella* spp. および *Mycoplasma bovirhinis* による細菌性肺炎 6 頭に対し、OBFX を 2.5 mg/kg/日、1 日 1 回、3 日間筋肉内投与した結果、83.3% の有効率を示した。

(2) 下痢症²⁾

73 頭の子牛の大腸菌性下痢症に対し、OBFX を 1.25～5 mg/kg/日、1 日 1 回、3～5 日間筋肉内投与した。その結果、OBFX 2.5 および 5 mg/kg/日の投与によりそれぞれ 94.7%、88.9% の有効率を示した。一方、1.25 mg/kg/日投与の有効率は 11.1% であった。

アンピシリン、カナマイシンおよびペニシリン-ストレプトマシン合剤無効の子牛大腸菌性下痢症 14 頭に対し、OBFX を 2.5 mg/kg/日、1 日 1 回、3 日間筋肉内投与した結果、100% の有効率を示した。

8. 残留性

1) 豚

豚に OBFX として体重 1 kg あたり 5 mg および 10 mg 相当量の OBFX 5% 注射液を 1 日 1 回、5 日間筋肉内に反復投与した結果、5 mg/kg 投与群では最終投与後 7 日目、10 mg/kg 投与群では最終投与後 10 日目に全ての臓器および組織で検出限界 (0.02 μg/g or ml) 未満となった (畠野尚仁, 社内資料, 1992; 山田耕二, 社内資料, 1991)。

2) 牛

牛に OBFX として体重 1 kg あたり 5 mg および 10 mg 相当量の OBFX 5% 注射液を 1 日 1 回、5 日間筋肉内に反復投与した結果、5 mg/kg 投与群および 10 mg/kg 投与群ともに最終投与後 14 日目には全ての臓器および組織で検出限界 (0.02 μg/g or ml) 未満となった (青木葉一, 社内資料, 1991; 清水敬政, 社内資料, 1991)。

3) 牛乳

搾乳牛に OBFX として体重 1 kg あたり 5 mg および 10 mg 相当量の OBFX 5% 注射液を 1 日 1 回、5 日間筋肉内反復投与した結果、最終投与後 54～57 時間 (2 日以内) 目に、全例で検出限界 (0.02 μg/g) 未満となった (青木葉一, 社内資料, 1991)。

9. 製剤名および承認事項

1) 製剤名

ビクタス注射液 5%

2) 製造販売元

大日本製薬株式会社

3) 成分含量

本剤 100 ml 中に 5 g 含有する

4) 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、パスツレラ・マルトシダ、パスツレラ・ヘモリチカ、マイコプラズマ・ハイオニューモニエ、マイコプラズマ・ポビライニス、大腸菌

適応症：豚；胸膜肺炎

マイコプラズマ性肺炎

大腸菌性下痢症

牛；細菌性肺炎

大腸菌性下痢症

5) 用法・用量

通常、1 日 1 回、体重 1 kg 当たり OBFX として下記の量を筋肉内に注射する。

豚；胸膜肺炎	2.5～5 mg	3～5 日間
マイコプラズマ性肺炎		
	2.5～5 mg	3～5 日間
大腸菌性下痢症	2.5～5 mg	3～5 日間
牛；細菌性肺炎	2.5～5 mg	3～5 日間
大腸菌性下痢症	2.5～5 mg	3～5 日間

6) 使用上の注意

- 1 : 本剤は第一選択薬が無効の症例にのみ使用すること。
- 2 : 本剤は用法・用量を厳守し、過量の使用は行わないこと。
- 3 : 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。
- 4 : 本剤は1回の投与量が多い場合、または連続投与する場合は注射部位を変えること。
- 5 : 本剤は注射部位で硬結を起こすことがある。
- 6 : 本剤は頸部前方の筋肉に投与した場合、一過性の歩様不全が観察されることがある。

7) 使用禁止期間

牛：食用に供するためにと殺する前 21 日間

豚：食用に供するためにと殺する前 14 日間

牛乳：食用に供するために出荷する前 72 時間

参考文献

- 1) 浜名盛浩, 関根文雄, 宮原雅教: 哺乳豚の新生期下痢に対する注射用ニューキノロン系抗菌剤オルピフロキサシン(AT-4526)の治療効果。東北家畜臨床研究会誌, 17, 8-16 (1994)
- 2) Kagota, K., Hakogi, E., Koiwa, M. et al.: AT-4526, A New Quinolone Derivative: Its Clinical Evaluation on Bacterial Respiratory Disease and Diarrhea in Calves. World Buiatrics Congress XVII (Abstract) (1992)
- 3) 河原崎達雄, 藤田 巧, 服部篤臣, 伊東祐孝ほか: 豚の大腸菌性下痢症に対するニューキノロン系抗菌剤 AT-4526 の効果。日本獣医師会雑誌, 47, 469-473 (1994)
- 4) 河野 薫, 阪口雄三, 中井正博, 松本修治ほか: 新キノロン系抗菌剤 AT-4526 のブタ, ウシにおける吸収・分布及び排泄。第 111 回日本獣医学会講演要旨集, 62 (1991)
- 5) Kouno, K., Sakaguti, Y., Matsumoto, S. et al.: AT-4526, A New Quinolone Derivative; Its Pharmacokinetics in Cats, Dogs, Pigs and Calves. World Buiatrics Congress XVII (Abstract) (1992)
- 6) 中川睦介, 岸本昌久, 若竹修一ほか: 牛の呼吸器感染症における鼻腔内の細菌学的検討および AT-4526 の治療効果。家畜診療, 348, 5-11 (1992)
- 7) 阪口雄三, 河野 薫, 松本修治, 中井正博ほか: 新キノロン系抗菌剤 AT-4526 の *in vitro* および *in vivo* 抗菌活性。第 111 回日本獣医学会講演要旨集, 108 (1991)
- 8) Sakaguti, Y., Kouno, K., Nakai, M., Matsumoto, S. et al.: AT-4526, A New Quinolone Derivative; Its *In Vitro* and *In Vivo* Antibacterial Activity as a Veterinary Medicine. World Buiatrics Congress XVII (Abstract) (1992)
- 9) 関根文雄, 浜名盛浩, 宮原雅教: 豚の細菌性呼吸器感染症に対する新キノロン系抗菌剤 AT-4526 の治療効果。家畜診療, 348, 5-11 (1992)

Orbifloxacin

Shuji MATSUMOTO

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

1. History of development: Orbifloxacin (OBFX) was synthesized by Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd. in 1986. OBFX is a new quinolone and has been on the market in Japan under the product name of "Victas". OBFX is characterized by giving little stimulation to the skin and the injection site in addition to its broad spectrum and high bioavailability. OBFX is now being developed exclusively for animal use in many countries in the world. In 1993, OBFX was approved of application for mycoplasmal pneumonia of swine and of administration to milking cattle in addition to that for bacterial pneumonia and bacterial diarrhea in swine and cattle in Japan.