

3. メシル酸ダノフロキサシンについて

内 田 幸 治 (ファイザー製薬株式会社・農産開発部)

1. 開発の経緯

メシル酸ダノフロキサシンは、1985年、米国ファイザー社が発見した動物専用のフルオロキノロン系合成抗菌剤である。ファイザー社は数種類の同系統の候補物質中から抗菌活性、組織移行性、安定性を考慮しダノフロキサシン(DNFX)を選出した。その後、種々の基礎試験で家畜・家禽の呼吸器病に対する有効性が示唆され、世界的規模で開発が始められた。わが国では、1987年から基礎試験が、1989年から鶏における臨床試験が進められ、1992年7月10日、原体ならびに鶏向け製剤(飲水添加剤)が承認された。

2. 物理化学的性状

メシル酸ダノフロキサシンの化学構造式は図1のとおり、フルオロキノロン母核の第1位にシクロプロピル基、7位にピシクロアミンを導入した。メシル酸にすることにより溶解性が改善され、安定な化合物となった。分子式は $C_{19}H_{20}FN_3O_3 \cdot CH_3SO_3H \cdot H_2O$ 、分子量は471.51である。

〈性状〉 白色～淡黄白色の結晶性の粉末で、水に溶けやすいが、メタノール、ジメチルホルムアミドに溶けにくく、エタノール、エーテルにはほ

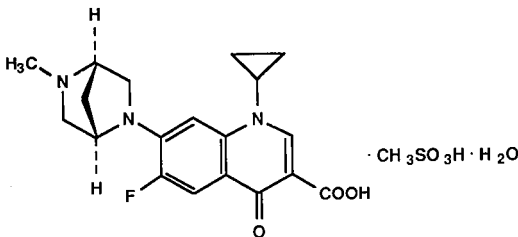


図1 メシル酸ダノフロキサシンの化学構造式

とんど溶けない。

〈安定性〉 原体は室温、遮光保存条件下で、製剤は貼合せアルミ箔の袋で保存したとき24カ月安定である。製剤の高濃度液(5,000 $\mu\text{g}/\text{ml}$)を透明ポリスチレン瓶に入れ72時間後では、40°C、室温、蛍光灯、遮光いずれの保存条件でも安定であった。低濃度液(25 $\mu\text{g}/\text{ml}$)の72時間後では、40°Cの加熱条件で若干の力価低下(88~90%)が認められたが、室温では安定であった(Cohen, M. J. ら, 社内資料, 1991)。

3. 毒性

1) 急性毒性

マウスおよびラットを用いた経口急性毒性試験では、LD₅₀値はそれぞれ雌雄とも2,000 mg/kg以上であった(飯島護丈ら, 社内資料, 1991)。

2) 亜急性毒性および慢性毒性

ラット経口3週間毒性試験では、無毒性量は、100 mg/kg/日、中毒量は1,000 mg/kg/日であった。ラット経口3カ月毒性試験では、無毒性量は、6.25 mg/kg/日、中毒量は150 mg/kg/日であった(高津暁志ら, 社内資料, 1991)。

4. 安全性

DNFXの飲水添加剤をDNFXとして5, 15または25 mg/kg/日(常用量の1, 3または5倍)の用量で3日間、あるいは5 mg/kg/日の用量で9日間(常用期間の3倍)、21日齢のプロイラーに飲水投与した安全性試験において、肉眼的変化および臨床症状、血液学的検査所見、病理組織学的検査所見には投与に起因する異常は認められな

った (Risk, J. E. ら, 社内資料, 1991)。

5. 吸収・分布・排泄

18日齢のブロイラー(雄)にDNFXを5mg/kg/日の用量で連続3日間飲水投与し、休薬後18時間まで、経時的に血漿および肺組織内のDNFXの濃度を測定した。血漿中のDNFXの濃度は投薬開始後12時間ですでに定常状態(0.21 μ g/ml)となり、休薬後は半減期7.4時間で減衰し、休薬12時間後には検出限界(0.05 μ g/ml)以下となった。肺組織内濃度は投薬開始後12時間ですでに定常状態(0.43 μ g/g)となり、休薬後は半減期5.8時間で減衰し、休薬12時間目には0.05 μ g/g、休薬18時間では検出限界(0.05 μ g/g)以下となった(図2)。定常状態の肺組織内濃度は血漿中濃度の約2倍であった(Chappel, L. R. ら, 社内資料, 1991)。

トリチウム(³H)標識したDNFXを飲水添加剤として、22日齢のブロイラー(雌雄各12羽)に5mg/kg/日の用量で5日間連続投与し、投与終了後の可食部組織内放射能濃度を経時的に測定した。DNFXは投与終了後6時間で肝臓(0.612 μ g/g)、腎臓(0.406 μ g/g)および他の組織に分布し、

以降経時的に減衰した。同じく排泄物を、投薬開始から24時間ごとに採取し、排泄物中の放射能濃度を測定した。その結果、DNFXは排泄物を介し速やかに排泄されるものと考えられた(Wittenau, M. S. ら, 社内資料, 1991)。

6. 抗菌活性

1) 各種動物の主要疾病由来菌に対する抗菌スペクトル

牛・豚・鶏の主要疾病由来の好気性10菌種27株、嫌気性3菌種4株およびマイコプラズマ6菌種11株の計19菌種42株ならびに対照として3菌種3株を用い、DNFXおよびオキシリン酸(OXA)に対する感受性試験を行った。*Mycoplasma hyopneumoniae*のMICの測定は液体培養法で、他の菌株の測定は、寒天平板希釈法で行った。DNFXは、グラム陽性菌やグラム陰性菌およびマイコプラズマにも強い抗菌力を示した。また、DNFXはOXAと比較し、同等もしくは1/128倍までの低いMICを示し、OXAよりも強い抗菌力が認められた(表1, 2)(内田幸治ら, 社内資料, 1991)。

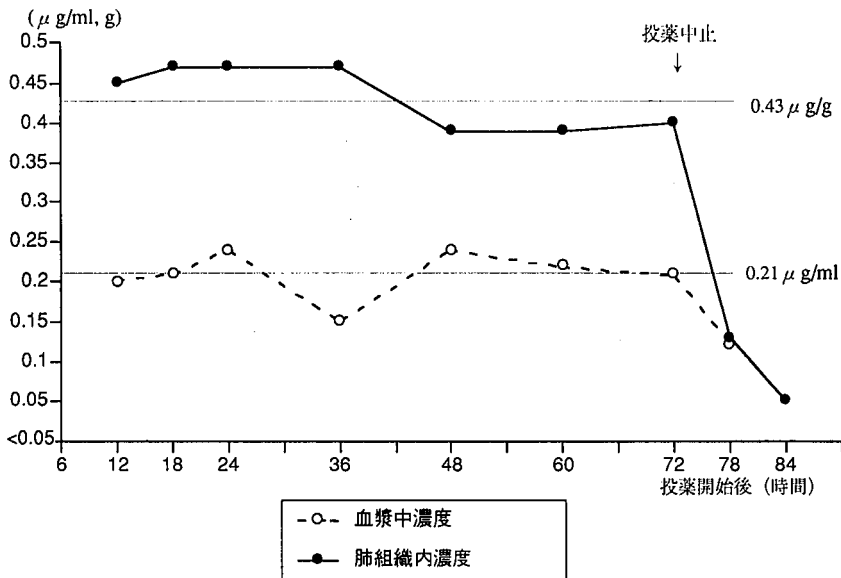


図2 ダノフロキサシンを5mg/kg/日の用量で3日間飲水投与時の鶏の血漿中および肺組織内濃度

(注) 社内成績: Chappel, L. R. ら (1991)

表 1 家畜・家禽由来各種菌株の DNFx および OXA に対する感受性 (好気性菌)

菌 種	株 名	血清型	由来	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	
				DNFX	OXA
<i>Staphylococcus aureus</i>	209-P			0.20	3.13
<i>Escherichia coli</i>	NIHJ JC-2			0.05	0.20
<i>Staphylococcus aureus</i>	G001		鶏	0.20	1.56
<i>Escherichia coli</i>	TK18-A	O2	鶏	0.10	0.78
<i>Escherichia coli</i>	No7	O1	鶏	0.05	0.39
<i>Escherichia coli</i>	No77	O78	鶏	0.05	0.39
<i>Escherichia coli</i>	B1183		豚	0.05	0.39
<i>Escherichia coli</i>	B1300		豚	0.10	0.39
<i>Escherichia coli</i>	B1521		豚	0.10	0.39
<i>Salmonella</i> sp.	L-36		豚	0.20	0.78
<i>Salmonella</i> sp.	L-61		豚	0.10	0.39
<i>Salmonella</i> sp.	L-71		豚	0.20	0.78
<i>Haemophilus paragallinarum</i>	221	A	鶏	0.20	0.20
<i>Haemophilus parasuis</i>	石川		豚	0.10	0.39
<i>Haemophilus parasuis</i>	岡山		豚	0.10	0.20
<i>Haemophilus somnus</i>	#308		牛	0.025	0.10
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	HPF10	1	豚	0.10	0.20
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	HPF28	2	豚	0.10	0.20
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	HPF13	5	豚	0.10	0.20
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	HPF25	6	豚	0.10	0.20
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	HPF17	7	豚	0.10	0.20
<i>Pasteurella multocida</i>	Kobe5	A	豚	0.025	0.10
<i>Pasteurella multocida</i>	Kobe6	D	豚	0.0125	0.05
<i>Pasteurella multocida</i>	5901		牛	0.05	0.10
<i>Pasteurella haemolytica</i>	5903		牛	0.10	0.10
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	I-52		豚	1.56	6.25
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	I-53		豚	1.56	6.25
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	O-16		豚	1.56	1.56
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	A-60		豚	3.13	6.25

(注) 社内成績: 内田幸治ら (1991)

2) 病鶏由来 *Escherichia coli* (*E. coli*) および *Mycoplasma gallisepticum* (MG) に対する抗菌活性

1986年から1990年の5年間に病鶏から分離した *E. coli* 110株およびMG 52株について、DNFX および既存18薬剤に対する感受性を測定した。MICの測定は寒天平板希釈法で行った。

DNFXの *E. coli* に対するMICは $0.05 \mu\text{g/ml}$ をピークとした一峰性分布を示し、MIC₉₀は $0.20 \mu\text{g/ml}$ であり、供試薬剤中もっとも強い抗菌力を示した。また、他薬剤に対する多数の低感受性～耐性株に対しても、DNFXはすべて $0.78 \mu\text{g/ml}$ 以下の濃度で発育を阻害した⁴⁾ (表3)。DNFXのMGに対するMICは $0.10 \mu\text{g/ml}$ をピークとした一峰性分布を示し、MIC₉₀は $0.20 \mu\text{g/ml}$ であり、

供試薬剤中もっとも強い抗菌力を示した。また、他薬剤に対する多数の低感受性耐性株に対しても、DNFXはすべて $0.20 \mu\text{g/ml}$ 以下の濃度で発育を阻害した⁴⁾ (表4)。

3) 耐性発現に関する試験

鶏由来 *E. coli* のDNFXに対する試験管内継代耐性を検討した。被験菌液をDNFXあるいはOXA添加培地の希釈列に接種し、 37°C 、24時間培養後、混濁が認められたものを陽性とし、1代目のMICを求めた。以後、 $1/4$ MICの管に発育した菌液 0.01 ml を、同様に接種し、連続して20日間、20代にわたって繰り返す、継代によるMICの変動を毎日観察した。その結果、DNFX添加培地でのMICの上昇は小さく、一方、OXA添加

表 2 家畜・家禽由来各種菌株の DNFx および OXA に対する感受性
(嫌気性菌・マイコプラズマ)

菌 種	株 名	血清型	由来	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	
				DNFX	OXA
<i>Clostridium perfringens</i>	NC7C3181	C		0.39	1.56
<i>Clostridium perfringens</i>	5790		鶏	1.56	3.13
<i>Clostridium septicum</i>	5881		牛	0.78	3.13
<i>Treponema hyodysenteriae</i>	S73/2		豚	6.25	100
<i>Treponema hyodysenteriae</i>	DJ70		豚	6.25	50
<i>Mycoplasma gallisepticum</i>	PG-31		鶏	0.10	6.25
<i>Mycoplasma gallisepticum</i>	KP-13		鶏	0.05	1.56
<i>Mycoplasma gallisepticum</i>	1RF		鶏	0.10	12.5
<i>Mycoplasma gallisepticum</i>	S4A		鶏	0.10	12.5
<i>Mycoplasma synoviae</i>	WVU1853		鶏	1.56	50
<i>Mycoplasma synoviae</i>	TSUNO		鶏	1.56	50
<i>Mycoplasma synoviae</i>	1-3SN		鶏	1.56	50
<i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>	J		豚	0.05	1.56
<i>Mycoplasma bovis</i>	Donetta		牛	0.78	25
<i>Mycoplasma bovigenitalium</i>	PG11		牛	0.78	12.5
<i>Mycoplasma bovirhinis</i>	PG43		牛	1.56	100

(注) 社内成績: 内田幸治ら (1991)

表 3 鶏由来 *E. coli* 110 株の薬剤感受性 (内田ら⁴⁾)

薬 剤	MIC ($\mu\text{g/ml}$)													MIC ₉₀		
	0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100		>100	
DNFX	1*	50	41	8	7	3										0.20
OXA			4	68	26	2	3	7								0.78
ABPC						1	2	50	14	6	3	1		33		>100
SM							11	11	6	11	11	21	24	15		>100
KM						3	31	19				5	10	42		>100
FRM						3	31	19		3	9	24	19	2		100
SPCM								1	34	20	5	13	16	21		>100
OTC							6	1	11	1	2	3	12	74		>100
DOXY						2	6	11	7	14	24	42	4			100
EM										3	74	27	2	4		50
OL													9	101		>100
TS														110		>100
AIV-TS														110		>100
MRM													17	93		>100
LCM														110		>100
CP									14	40	42				14	>100
TP								2	2	2		1	3	84	16	>100
CL			2	94	14											0.78
SDMX										1	1			108		>100

*: 株数を示す

表 4 *M. gallisepticum* 25 株の薬剤感受性 (内田ら⁴⁾)

薬 剤	MIC ($\mu\text{g/ml}$)															MIC ₉₀
	0.013	0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	
DNFX			3*	26	23											0.20
OXA									2	20	30					12.5
ABPC															52	>100
SM									26	2	4	2			18	>100
KM													3	13	36	>100
FRM															52	>100
SPCM							1	18	33							3.13
OTC						2	23	25	2							1.56
DOXY				7	23	22										0.39
EM			9	4	3	1									35	>100
OL				2	2	13									35	>100
TS				1		2	5	16	7	4	1					3.13
AIV-TS	4	3	13	6	7	24	3									0.20
MRM		8	8	1												6.25
LCM					8	7	1	1	1	33	1					6.25
CP								5	5	42						6.25
TP							2	3	15	27	5					12.5
CL															52	>100
SDMX															52	>100

*: 株数を示す

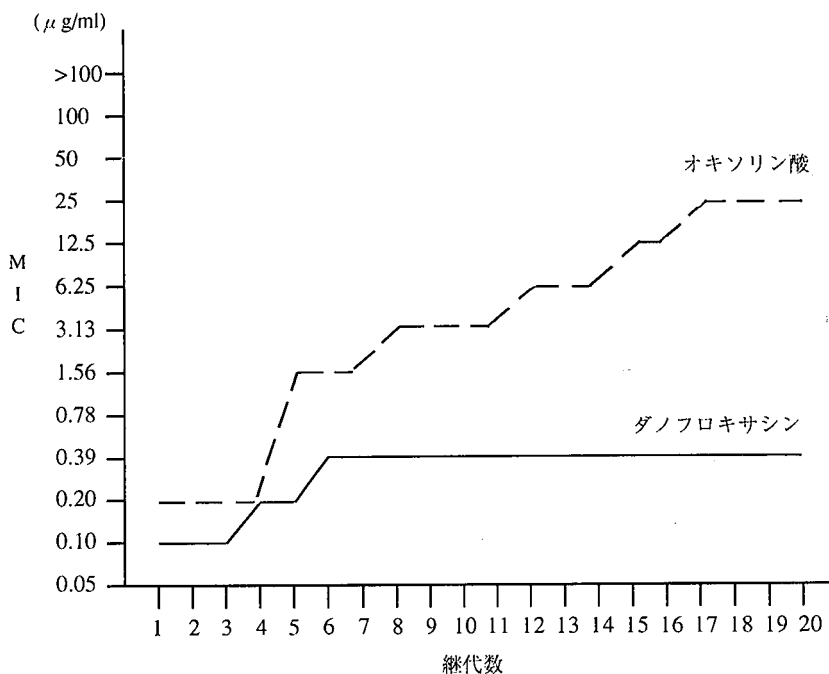


図 3 継代に伴う各薬剤に対する *E. coli* の感受性の変化
(注) 社内成績: 藤井 武ら (1991)

培地での MIC の上昇は大きかった (図 3) (藤井武ら, 社内資料, 1991)。

また、鶏由来 *E. coli* の DNFx に対する自然耐性菌誘発能を検討したところ、DNFX の自然耐性菌出現頻度は低く、ノルフロキサシンと同程度であり、OXA より低頻度であった³⁾。

7. 生体内効力試験

1) *E. coli* および MG 混合実験感染に対する DNFx の治療効果

ブローラーにおいて実験的に作出された *E. coli* および MG 混合感染に対する効果を、DNFX 5 mg/kg/日の3日間および5日間、ならびに他1薬剤の5日間飲水投与と比較検討した。感染方法は1日齢時、MG S 6 株に感染させ、14日齢時、伝染性気管支炎ウイルス H 52 株およびニコカッフル病ウイルス B 1 株の生ワクチンと *E. coli* F 84/87 株 (血清型 O78) を同時に噴霧接種した。投薬は *E. coli* 感染2時間後から開始し、20日齢時に効果を判定した。

DNFX 投薬群では、死亡率および生残鶏の増体量は無投薬区および他薬剤区と比較して有意に優れていた。また、DNEX の3日間および5日間投薬区との間には有意な差は認められなかった (表 5) (Giles, C. J. ら, 社内資料, 1991)。

2) *E. coli* 実験感染鶏に対する DNFx の治療効果

14日齢ひな (136羽, 1群8羽を用い、DNFX の実験的鶏大腸菌症に対する予防・治療効果を検討した。感染は *E. coli* 32007 株 (血清型 O 78) を培養後 PBS で希釈し、胸筋内に1羽当たり0.1

ml (10⁵ あるいは 10⁶ CFU/羽) を接種する方法を用いた。投薬は、体重 1 kg 当たり 2.5, 5 および 10 mg の用量で、感染後、0, 12 あるいは 24 時間後から1日1回、計3日間、経口投与した。感染後7日間の臨床症状および増体量、ならびにへい死鶏と7日目の生残鶏の病変・菌回収成績から、効果を判定した。

感染と同時に投薬の試験では、5 および 10 mg 区では症状はまったく認められず増体量も非感染無投薬区より若干高かった³⁾。

感染後、12 あるいは 24 時間目から投薬した試験では、投薬時間が遅れると薬剤の効果も減じる傾向であった。また、投薬量に依存した差が認められた。感染12時間後投薬の5 および 10 mg 区では症状陽性検体が1日目に認められたのみで、その後速やかに回復し、大腸菌症陽性鶏 (心または肝に病変が認められ、かつ、病変部から *E. coli* が回収された鶏) は認められなかった。感染24時間後投薬の5 および 10 mg 区でも大腸菌症陽性鶏は少なく、感染無投薬区と有意差が認められた³⁾ (表 6)。

8. 残留

DNFX の飲水添加剤を常用量 (5 mg/kg/日) および5倍用量 (25 mg/kg/日) で、4週齢のブローラー雌に3日間連続して飲水投与した。経時的に3羽ずつと殺し、各個体より採材後、高速液体クロマトグラフ法により実施した。DNFX は、常用量群では投与終了後48時間目に、また5倍用量群では96時間目に全試料が検出限界 (0.05 μg/g, ml) 以下となった (表 7) (畜安研, 1991)。

表 5 *E. coli* および *M. gallisepticum* の混合実験感染に対する治療効果

試 験 区	投薬量 (mg/kg)	投与日数	供試羽数	へい死率 (%) (15~21日齢)	生残鶏の増体量 (g)
無投薬	—	—	150	10.3 ^a	106 ^a
ダノフロキサシン	5	3	150	0.0 ^b	200 ^c
ダノフロキサシン	5	5	150	2.7 ^b	214 ^c
リンコマイシン/スペクトノマイシン	160	5	150	8.0 ^a	148 ^b

a, b, c: 異文字間有意差あり (p ≤ 0.05)

(注) 社内成績: Giles, C. J. ら (1991)

表 6 *E. coli* 実験感染鶏に対する DNF_X の治療効果 (内田ら²⁾)

区	接種菌数 (CFU/羽)	投薬開始 時期 (感染後)	ダノフロ キサシン 投薬量 (mg/kg)	臨床症状の推移 (生残鶏平均スコア)						生残鶏 の平均 増体量 (g)	死亡羽数 (死亡率)	大腸菌症 陽性羽数 ²⁾ (陽性率)
				0	1	2	3	4	7日目			
T1	—	—	—	0/8 ¹⁾	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8	264.1 ^a	0 ^a	0 ^a
T2	2.5×10 ⁶	—	—	0/8	8/8 (1.63)	8/8 (1.50)	5/5 (1.20)	4/5 (0.63)	2/4 (0.75)	30.8 ^a	4 ^b (50%)	8 ^c (100%)
T3	"	12時間後	2.5	0/8	4/8 (0.75)	2/8 (0.25)	1/8 (0.13)	0/8	0/8	213.0 ^{bc}	0 ^a	1 ^{ab} (12.5)
T4	"	"	5.0	0/8	2/8 (0.25)	0/8	0/8	0/8	0/8	195.9 ^{bc}	0 ^a	0 ^a
T5	"	"	10.0	0/8	1/8 (0.13)	0/8	0/8	0/8	0/8	216.6 ^{bc}	0 ^a	0 ^a
T6	"	24時間後	2.5	0/8	8/8 (1.25)	3/8 (0.50)	3/8 (0.50)	2/8 (0.25)	0/7	142.9 ^{db}	1 ^{ab} (12.5)	5 ^{ac} (62.5)
T7	"	"	5.0	0/8	8/8 (1.13)	2/8 (0.50)	2/8 (0.38)	2/8 (0.50)	0/7	183.0 ^{bed}	1 ^{ab} (12.5)	2 ^{ab} (25)
T8	"	"	10.0	0/8	8/8 (1.50)	2/8 (0.50)	2/8 (0.25)	0/8	0/8	159.0 ^{bd}	0 ^a	0 ^a

a, b, c, d, e: 異文字間に有意差を認める (p<0.05)

1) 陽性羽数/検査羽数

2) 心囊炎または肝包膜炎が認められ、かつ、心または肝から大腸菌が回収されたもの

表 7 DNF_X 飲水添加剤を3日間連続投与後の
残留試験成績

試料	投与量 (mg/kg)	休薬後の日数				
		1	2	3	4	5
血清	5	—	—	—	—	—
	25	—	—	—	—	—
皮膚	5	—	—	—	—	—
	25	+ ¹⁾	—	—	—	—
筋肉	5	—	—	—	—	—
	25	+ ¹⁾	—	—	—	—
肝臓	5	+	—	—	—	—
	25	+	+	+ ¹⁾	—	—
腎臓	5	+	—	—	—	—
	25	+	+	+ ²⁾	—	—
脂肪	5	—	—	—	—	—
	25	—	—	—	—	—
筋胃	5	—	—	—	—	—
	25	+	—	—	—	—
小腸	5	—	—	—	—	—
	25	+	+ ²⁾	—	—	—

+ : 検出, — : 検出限界 (0.05 µg/ml, g) 以下, 空欄: 未分析

1) 3 検体中 1 検体が検出限界以下

2) 3 検体中 2 検体が検出限界以下

(注) 未発表: 畜安研

9. 臨床応用

臨床試験は、鶏の大腸菌症あるいは呼吸器性マイコプラズマ病の発症の認められた全国9カ所の農場で統一した方法に従って実施された(国安主税ら, アドボシン水溶散研究会, 1991)。大腸菌症は19~38日齢のブロイラー総計114,838羽を用い、5県7農場で、10試験、呼吸器性マイコプラズマ病は68~69日齢の採卵育成鶏、総計2,627羽を用い、2県2農場で、2試験を実施した。DNF_Xの飲水添加剤を体重1kg当たりDNF_Xとして5mgを1日1回、1~2時間で飲みきる量の飲水にとかし3日間連続投与した。大腸菌症に対しては、対照飲水添加剤としてOXA(10mg:3試験)、スペクチノマイシン(SPCM)(44mg, 54mg:2試験)およびオキシテトラサイクリン(OTC)(30mg:5試験)の製剤を、ならびに呼吸器性マイコプラズマ病に対してはOTC(30mg:2試験)の製剤を用いDNF_Xと同じ方法で3日間投与した。

検査は各区の呼吸器症状を呈するものの中から

抽出した臨床観察鶏 10~20 羽および解剖鶏 5~6 羽について実施した。臨床観察鶏はその程度により、異常呼吸 (0~1), 鼻汁漏出 (0~3), 顔面腫脹 (0~3) および流涙 (0~1) の 2~4 段階にスコア判定し、体重測定を実施した。解剖鶏はその程度により、気管炎 (0~1), 気嚢炎 (0~3), 心嚢炎 (0~3) および肝包膜炎 (0~3) の 2~4 段階にスコア判定し、さらに菌分離を行った。その他に、プロイラーでは餌付けから出荷までのへい死亡率、育成率ならびに 1 日当たりの平均増体量を調査した。これらの成績を総合的に評価した。

なお、試験開始前日にへい死例について病性鑑定のため、肉眼病変の確認ならびに菌検索を実施した。

1) 大腸菌症に対する成績¹⁾

(1) 臨床症状

臨床症状は異常呼吸のみ認められ、投薬直前(0 日目)で 100% であった。投薬開始後、DNFX 区の陽性率の低下はいずれの対照薬区と比較して、投薬開始後 3 日目および 7 日目とも顕著で、OTC との試験の 3 日目を除き有意差が認められた。DNFX 区の 0 から 7 日、および 0 から 21 日の平均増体量は、いずれの対照薬区よりも多く、有意差が認められた。また、DNFX 区の投薬開始から 7 日目および出荷までのへい死亡率はいずれの対照薬区より低率であった。餌付けから出荷までの育成率および平均増体量も同様に DNFX 区がいずれの対照薬区よりも優れていた (表 8)。

(2) 病理解剖学的検査成績

DNFX 区の 7 日目の病変値および *E. coli* 分離では 0 日目と比較し有意な低下が認められた。さらに両区の 7 日目の比較では、DNFX 区は OTC

表 8 鶏大腸菌症の野外治療試験成績 (藤井ら¹⁾)

試験区	異常呼吸陽性率 ¹⁾ (%)			増体量 ¹⁾ g/羽		平均増体量 ²⁾ (g/日/羽)	へい死亡率 (%)		育成率 ²⁾ (%)
	0 日目	3 日目	7 日目	0~7 日目	0~21 日目		0~7 日目	0~21 日目	
DNFX	100	40.0 ^a	8.5 ^a	511.8 ^a	1491.2 ^a	52.0	1.1	2.1	93.5
OXA	100	60.0 ^b	37.3 ^b	454.4 ^b	1372.9 ^b	50.1	1.5	3.1	90.9
DNFX	100	35.9 ^a	0.0 ^a	530.0 ^a	1477.5 ^a	49.5	1.6	3.2	92.4
SPCM	100	80.0 ^b	26.3 ^b	460.8 ^b	1352.0 ^b	48.3	2.0	4.7	90.9
DNFX	100	66.7 ^a	32.2 ^a	432.7 ^a	1254.1 ^a	46.2	2.1	3.7	92.5
OTC	100	84.3 ^a	56.6 ^b	371.6 ^b	1114.9 ^b	44.8	4.8	8.2	87.2

a, b: 同一試験群, 同一列内で異文字間に有意差あり (p<0.05)

1) 供試数: DNFX・OXA 各 60, DNFX・SPCM 各 40, DNFX・OTC 各 90

2) 餌付けから出荷までの成績

表 9 鶏大腸菌症野外治療試験の病理学および大腸菌分離検査成績 (藤井ら¹⁾)

試験区	供試数	病 変 値 ¹⁾		大腸菌分離率 ²⁾ (%)	
		0 日目	7 日目	0 日目	7 日目
DNFX	18		0.06 ^b		0.0 ^b
OXA	18	4.00 ^a	1.56 ^c	56.0 ^a	26.0 ^c
DNFX	12		0.00 ^b		0.0 ^b
SPCM	12	3.21 ^a	3.33 ^a	51.4 ^a	50.0 ^a
DNFX	30		0.83 ^b		21.1 ^b
OTC	30	2.22 ^a	1.83 ^{ab}	51.7 ^a	37.8 ^c

a, b, c: 同一試験群, 同一検査項目内で異文字間に有意差あり (p<0.05)

1) 気管炎, 気嚢炎, 心嚢炎および肝包膜炎の合計スコア/供試数

2) 気管, 心臓および肝臓からの合計分離陽性数/合計検体数

表 10 呼吸器性マイコプラズマ病の野外治療試験成績

試験区	供試数	症 状 値 ¹⁾			増体量 (g/羽)
		0 日目	3 日目	7 日目	0~21 日目
DNFX	20	1.30 ^a	0.06 ^a	0.00 ^a	296.8 ^a
OTC	20	1.10 ^a	0.60 ^b	0.18 ^b	239.8 ^a

a, b: 同一列内で異文字間に有意差あり ($p < 0.05$)

1) 異常呼吸, 鼻汁漏出, 顔面腫脹および流涙の合計スコア/供試数

(注) 未発表: 国安主税ら (家畜試)

表 11 呼吸器性マイコプラズマ病野外治療試験の病理学のおよび MG 検査成績

試験区	供試数	病 変 値 ¹⁾		<i>M. gallisepticum</i> 分離率 ²⁾ (%)	
		0 日目	7 日目	0 日目	7 日目
DNFX	10	3.40 ^a	0.05 ^b	47.5 ^a	20.0 ^b
OTC	10		0.20 ^b		35.0 ^{ab}

a, b: 同一検査項目内で異文字間に有意差あり ($p < 0.05$)

1) 気管炎, 気嚢炎, 心嚢炎および肝包膜炎の合計スコア/供試数

2) 気管および気嚢からの合計分離陽性数/合計検体数

(注) 未発表: 国安主税ら (家畜試)

との試験の病変値を除き有意差が認められた (表 9)。

2) 鶏の呼吸器性マイコプラズマ病に対する成績

(1) 臨床症状

DNFX 区の症状値の低下は対照薬区と比較し, 投薬開始後 3 日目および 7 日目とも顕著で, 有意差が認められた。DNFX 区の 0 から 7 日, および 0 から 21 日の平均増体量は, 対照薬区よりも多かった (表 10)。

(2) 病理解剖学的検査成績

DNFX 区の 7 日目の病変値および MG 分離では 0 日目と比較し有意な低下が認められた。さらに両区の 7 日目の比較では, DNFX 区は対照薬区に比較し低率であった (表 11)。

以上, DNFX は鶏の大腸菌症および呼吸器性マイコプラズマ病に対して, 対照の既存薬剤より高い効果を有する薬剤と判断された。

10. 参 考

DNFX の製剤名と承認事項および使用上の注意は表 12 のとおりである。

表 12 ダノフロキサシンの製剤名と承認事項および使用上の注意

製 剤 名:	アドボシン水溶散
製 造 所 名:	ファイザー製薬
成分・分量:	1 g 中, メシル酸ダノフロキサシンをダノフロキサシンとして 167 mg 含有する。
効能・効果:	
適 応 症:	鶏: 大腸菌症, 呼吸器性マイコプラズマ病
有 効 菌 種:	大腸菌, マイコプラズマ・ガリセプチカム
用法・用量:	通常 1 日 1 回体重 1 kg 当たり, ダノフロキサシンとして下記の量を飲水に溶かして 3 日間経口投与する。 鶏 (産卵鶏を除く): 5.0 mg
使用上の注意:	
①	投薬前 2 時間断水すること。
②	1 日量を 1~2 時間で確実に飲みきれる量の飲水に溶解して投与すること。
③	本剤は, 第一次選択薬が無効の症例のみに使用すること。
その他:	
注意:	獣医師の処方せん・指示により使用すること。
注意:	使用基準の定めるところにより使用すること。
注意:	本剤は薬事法第 83 条の 2 の規定に基づき使用者が遵守すべき基準が定められた動物用医薬品である。下記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と殺する前 5 日間

参考文献

- 1) 藤井 武, 村山以道, 内田幸治ほか: アドボシン水溶液の野外における鶏大腸菌症に対する治療効果. 第115回日本獣医学会講演要旨集, 198 (1993)
- 2) 鎌田信一, 吉田辰巳, 松永敏幸ほか: 家畜用新規キノロン系抗菌剤 danofloxacin の自然耐性菌出現頻度. 家畜研報, 33, 1-3 (1991)
- 3) 内田幸治, 藤井 武, 高山公一ほか: プロイラーにおける実験的大腸菌症に対するダノフロキサシンの治療効果および用量設定試験. 家畜研報, 33, 19-24 (1991)
- 4) 内田幸治, 藤井 武, 高山公一ほか: ピリドンカルボン酸系抗菌剤ダノフロキサシンに対する鶏呼吸器病由来4菌種の薬剤感受性. 第112回日本獣医学会講演要旨集, 139 (1991)

Danofloxacin Mesilate

Koji UCHIDA

*Product Development Department, Animal Health Division, Pfizer Pharmaceuticals Inc.,
1-1 Nishishinjuku 2-chome, Shinjuku-ku, Tokyo 163-04, Japan*

Danofloxacin (DNFX) mesilate, a new fluoroquinolone for veterinary medicine, was discovered in 1985 by Pfizer Inc., USA.

DNFX has broad-spectrum effects *in vitro* against a wide range of laboratory strains including animal health pathogens. It has also proven effective against field-isolated strains of *Escherichia coli* and *Mycoplasma gallisepticum* (MIC₉₀ are 0.20 µg/ml) regardless of their level of resistance to other antibiotics.

The pharmacokinetic of DNFX, at 5 mg/kg via drinking water for 3 days, was examined in broiler chickens, and the result of which the mean steady-state concentrations for plasma and lung were 0.21 µg/ml and 0.43 µg/g respectively, an amount which is far in excess of that necessary to kill most isolates of *E. coli* and *M. gallisepticum*.

On the experimental challenge tests in broiler chickens with *E. coli* and *M. gallisepticum*, DNFX medication at 5 mg/kg for 3 days via drinking water proved effective. On field trials, efficacy of DNFX in the treatment of colibacillosis and respiratory mycoplasmosis was verified with 19~38 day-old chickens on 10 broiler farms and with 68~69 day-old chickens on 2 growing layer farms respectively. Responses of the treatment with DNFX (5 mg/kg for 3 days) turn out to be better than those treated with oxolinic acid (10 mg), spectinomycin (44, 54 mg) or oxytetracycline (30 mg).

No substantial toxicological effects were seen in chickens overdosed with regimens up to 25 mg/kg for 3 days or 5 mg/kg for 9 days.

Residues in edible tissues of chickens that had been administered DNFX at 5 mg/kg for 3 days were determined by HPLC assays. Concentration of the drug in all tissues became lower than the assay limit (<0.05 µg/ml) at 2 days after ceasing medication.

討 論 (座長: 中村政幸, 動薬検)

質問 (高橋 勇, 日獣畜大)

示された成績の中で, 薬剤の各投薬群から分離された大腸菌の感受性の値で DNFX 投与群の場合, MIC が $0.025 \sim 0.78 \mu\text{g}$ と大分幅があったが, 低感受性株 (数値の大きな株) は投薬による影響か?

答 (内田幸治)

現在の農場ではこのくらいの MIC の幅が認められる。投薬前後での MIC の差は認められなかった。

質問 (谷口 格, エーザイ(株))

OTC, SPCM, OXA 製剤との野外臨床比較試験において試験区の最終的な利益性はどの程度であったのか。対照区との比較で教えていただきたい。

答 (内田幸治)

鶏肉市場と薬剤の価格によって異なるので, 臨床試験では正確に計算しておりません。OXA 製剤を対照薬とした 3 試験の成績では生産指数で 13% 上まわり, 収益差もかなりあると考えております。