

# 家畜抗菌剤研究会報

PROCEEDINGS OF THE JAPANESE  
SOCIETY OF ANTIMICROBIALS  
FOR ANIMALS

No. 9

March, 1988

家畜抗菌剤研究会

Japanese Society of Antimicrobials  
for Animals

# 目 次

## 特集：最近開発された産業家畜の細菌感 染症用抗菌性物質の基礎面と応用

はじめに	高橋 勇	1
1. セデカマイシンについて	生川 憲明	2
2. ゲンタマイシンについて	佐々木 滋	19
3. アプラマイシンについて	清水 良浩	28
4. ホスホマイシンについて	武田 植人	38
5. メシリナムについて	高橋 辰夫	40
6. アモキシシリンについて	松原 清夫	51
7. ジョサマイシンについて	横地 良正	63
8. ナナオマイシン A について	島田健次郎	74
抗菌性物質に関する情報		86
抗菌性物質に関する用語解説	吐山 豊秋	87
会務報告		90
動物用抗生物質・合成抗菌剤略号表（昭和 63 年増補・改正）		94

## 特集：最近開発された産業家畜の細菌感染症用 抗菌性物質の基礎面と応用面\*

はじめに

高橋 勇（日本獣医畜産大学）

本会では、会の目的の一つである抗菌性物質の家畜への応用上の技術・知識の普及と薬剤使用の適正化を計る、という観点から、先の第12回シンポジウム（昭和60年4月）では、その当時において新規開発された家畜の細菌性呼吸器病および消化器病用抗生物質の6種をとりあげて、その基礎と応用の両面に関し、各演者に講演をお願いして会員への知識普及を計り、多大の成果をあげた。またその内容要旨は会報第7号に掲載した。

ところが、その後の2年間において、新規に承認された抗菌性物質が相次ぎ、しかも産業家畜の主要感染症を対象としたものがほとんどである。そこで今回は、ふたたび上記標題のもとで、8種類の抗菌性物質をとりあげてシンポジウムを開催することとした。

今回とりあげたうち、7種の薬剤は前回と同様に産業家畜の細菌性の呼吸器病あるいは下痢症を対象としたものであり、現在も野外においては、この種の疾患への対策がいかに要求されているかを示すものと思われる。以上のほか今回はナナオマイシンを加えたが、本剤はわが国において動物用抗真菌剤として、はじめて登場したものであるので、それをとりあげることにしたわけである。

なお今回の場合にも、次の抗菌性物質は諸般の事情で対象外となったので、ご諒承をいただきたい。すなわち目下開発中や当局への承認申請中のもの（昭和62年1月現在）、最近承認されたものでも、成分（薬剤の原体）が既承認であるものや乳房炎および子宮・膣内投与剤、小動物用のもの、抗原虫剤などは除いた。これらについては必要と認められたときには、改めて取上げることも考慮している。

次に各演者による講演および本要旨の内容は、第12回シンポジウムのときと同様に、あくまでも学問的立場から、当薬品に関して基礎と応用の両面を紹介願うこととした。このようなことから、題名や講演あるいは本要旨中で用いる薬剤名は、製剤名でなく、一般名で発表するようお願いした。しかし今回の聴衆あるいは読者が、本シンポジウムの成果を実際応用面に移す場合の参考に供するために、各薬剤とも基礎面や応用面の成績を述べた後に承認事項（薬剤の名称、用法、用量、効能、使用上の注意等）に関する項を設定することとした。

（編集部注記）以下の各要旨の本文あるいは図表中における *Salmonella* の菌名の記載方法に関しては、編集委員会で協議の結果、日本獣医学会誌あるいは日本細菌学会誌においても、なお従前の例によっていることから、本誌でもあえて LeMinor が提案した記載法（1983）によらず、従来の方式で記載することとしたのでご了承いただきたい。

---

\*昭和62年4月1日開催された、本会の第14回シンポジウムの要旨

# 1. セデカマイシンについて

生 川 憲 明

(武田薬品・動物薬研究所)

Sedecamycin

Noriaki NARUKAWA

Research Laboratories, Animal Health Products Division,  
Takeda Chemical Industries, LTD.

## I. 開発の経緯

本抗生物質の研究は武田薬品醗酵生産物研究所が大阪府額田の土壌から分離した放線菌 *Streptomyces rochei* var. *volubilis* が「グラム陽性菌に対して抗菌力を有し、既知抗生物質と交叉耐性を示さず、低毒性で、経口投与でも有効な抗生物質」を産生することを発見した<sup>1,2,4)</sup> ことが端緒となった。

当初本抗生物質は生産菌の菌株番号 (No. T-2636) に因んで T-2636 のコード番号が付され、学術慣用名をランカシジン (lankacidin) と呼称して学会、誌上等に発表されたが、その後一般名としてセデカマイシン (sedecamycin) が登録された。

武田薬品ではかねてから世界各国で蔓延し、養豚業界で経済的損失の高い豚赤痢に対して有効な新薬の探索研究を目的に、in vitro 抗菌力試験、実験動物 (マウス) および対象動物での実験感染モデルなどに独自の薬効評価システムを設定し、その過程でセデカマイシンに顕著な抗豚赤痢作用のあることを見出した<sup>3)</sup>。

セデカマイシンは17員環の大環状ラクトン化合物で、広義にはマクロライド系抗生物質の範ちゅうに入る。本品の製品化研究、有効性、安全性、残留等の試験成績から動物用医薬品として

有用性があるものと判断し、これを動物専用抗生物質として開発すべく意思決定がなされた。幸いにして本抗生物質の開発研究は国の「動物用医薬品飼料添加物開発促進事業」の対象課題に採択され、(財) 畜産生物科学安全研究所で一連の毒性試験 (亜急性および慢性毒性試験、催奇形性試験、眼粘膜および皮膚刺激性試験等)、対象動物安全性および残留試験が実施された。

本品は昭和60年6月27日に動物用医薬品として承認され、同年10月より「タケラン」の商品名で上市された。

## II. 物 性

### 1. 本質

本品は *S. rochei* var. *volubilis* の培養によって得られるもの、またはその他の方法で得られるこれと同一の物質で、その主成分はセデカマイシン A である。

### 2. 化学名

(一) — (1S, 2R, 7S, 13S, 15R, 16R)  
— (3E, 5E, 9E, 11E) — 13 アセトキシ—7  
— ヒドロキシ—1, 4, 10, 16—テトラメチル—  
17—オキソ—2—ピルバミド—3, 5, 9, 11—シ  
クロヘプタデカテトラエン—1, 15—カルボラ

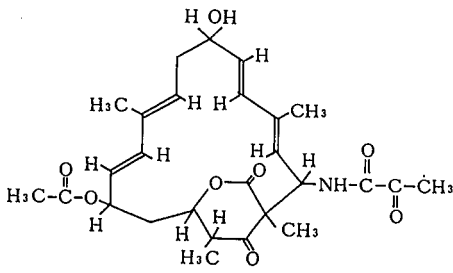
クロロホルムに溶けやすく、メタノールまたは無水エタノールにやや溶けにくく、水にはほとんど溶けない。

### III. 吸収・分布・排泄

#### 1. 血中濃度

セデカマイシンを豚に経口投与すると、加水分解、還元を受け、主としてセデカマイシンFに代謝されて血中に現われるが、同時に加水分解体(セデカマイシンC)、還元体(セデカマイシンD)も微量ながら血中より検出される(図2)。

これらの代謝物はいずれも本品と同等の抗*Treponema hyodysenteriae*活性を有することが、マウスまたは豚の実験感染系で確認されている(山崎俊幸ら, 生川憲明ら, 社内成績, 1984)。



分子式・分子量:  
C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>8</sub>: 501.58

図1 セデカマイシンの化学構造式, 分子式, 分子量

クトン

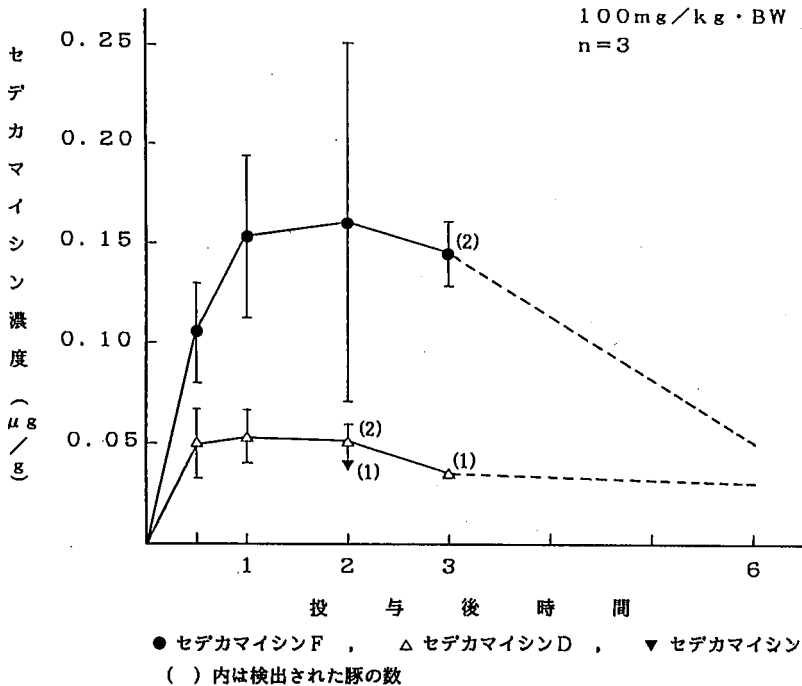
#### 3. 化学構造式, 分子式および分子量

図1に示した。

#### 4. 物理化学的性状

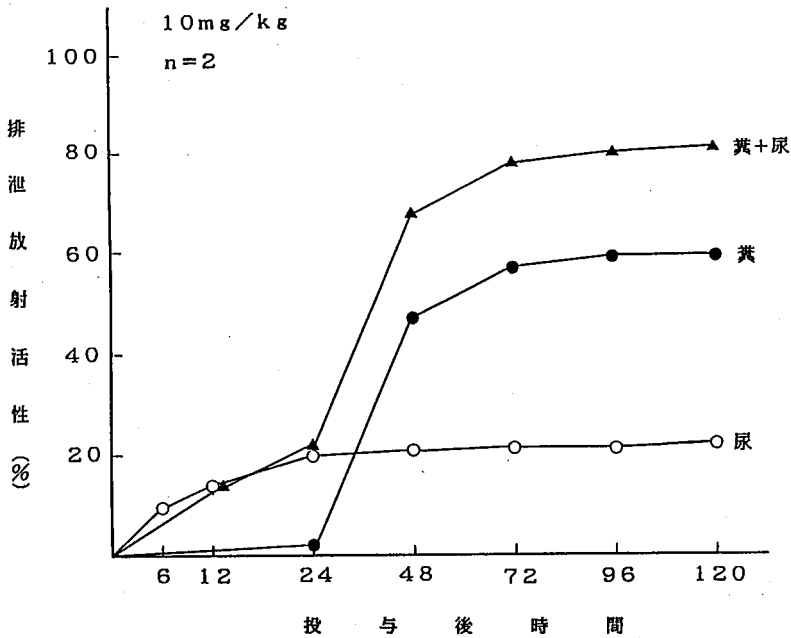
融点185~192°(分解)の白色結晶性粉末で、

#### 2. 体内分布



社内成績: 岡田惇也ら(1984)

図2 セデカマイシン経口投与後の豚血漿中濃度



未発表：長谷川 賢ら(第一化学)

図3 豚への<sup>14</sup>C-セデカマイシン経口投与後の糞および尿中排泄物放射能量

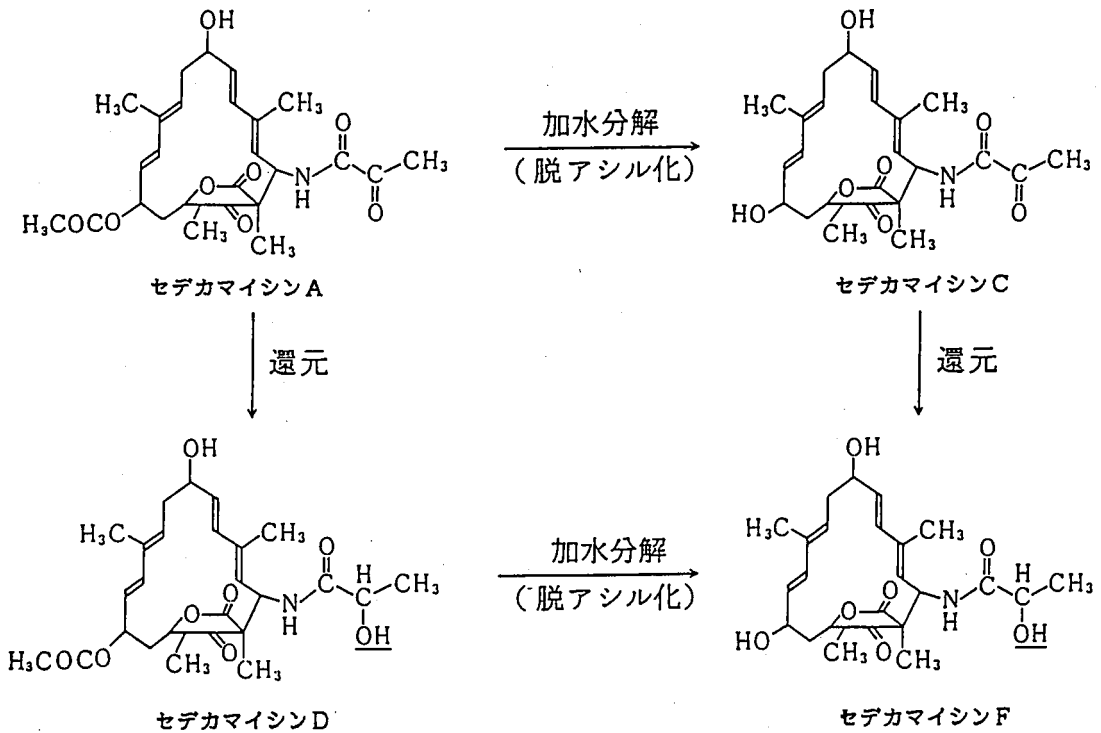


図4 セデカマイシンの生体内代謝

表1 セデカマイシンの抗菌スペクトラム

供試菌	MIC( $\mu\text{g/ml}$ )
<i>Staphylococcus aureus</i> FDA 209 P	12.5
<i>Streptococcus pyogenes</i> E-14	1.56
<i>Streptococcus faecium</i> IFO-3124	12.5
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> sp.	1.56
<i>Streptococcus uberis</i> sp.	1.56
<i>Corynebacterium pyogenes</i> 267	0.1
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	>100
<i>Proteus vulgaris</i> IFO 3988	>100
<i>Proteus morgani</i> IFO 3168	>100
<i>Proteus mirabilis</i> IFO 3849	>100
<i>Salmonella typhimurium</i> 6466	>100
<i>Salmonella enteritidis</i> 414	>100
<i>Klebsiella pneumoniae</i> DT	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> Kanagawa	>100
<i>Bordetella bronchiseptica</i> Sagami	>100
<i>Pasteurella multocida</i> 380	100
<i>Pasteurella multocida</i> 7517	12.5
<i>Pasteurella multocida</i> P-1059	50
<i>Pasteurella hemolyticus</i> P2-6	6.25
<i>Pasteurella hemolyticus</i> P2-7	6.25
<i>Haemophilus suis</i> H3-6	3.13
<i>Haemophilus parasuis</i> H4-6	3.13
<i>Haemophilus parasuis</i> H4-7	3.13
<i>Haemophilus somnus</i> H6-2	3.13
<i>Haemophilus somnus</i> H6-11	6.25
<i>Haemophilus pleuropneumoniae</i> Shope-4074	12.5
<i>Haemophilus pleuropneumoniae</i> N-5	6.25

$10^6$  CFU/ml

山崎俊幸ら, 9th Int. Pig Vet. Soc. Proc. p 178, (1986)

表2 マクロライド系抗生物質耐性 *Staphylococcus aureus* に対するセデカマイシンの抗菌活性

供試菌株	M I C ( $\mu\text{g/ml}$ )					
	セデカマイシン	エリスロマイシン	キタサマイシン	スピラマイシン	タイロシン	リンコマイシン
FDA 209 P*	12.5	0.39	0.78	1.56	0.78	0.78
FS 4020	12.5	>100	>100	>100	>100	>100
FS 4034	12.5	>100	>100	>100	>100	>100
FS 4057	12.5	>100	>100	>100	>100	>100
FS 4068	12.5	>100	>100	>100	>100	>100
FS 4086	12.5	>100	>100	>100	>100	>100
FS 4143	12.5	>100	>100	>100	>100	>100
FS 4634	12.5	>100	>100	>100	>100	>100

接種菌量:  $10^6$  CFU/ml \* : 標準株

ラットに $^{14}\text{C}$ -セデカマイシンを 10 mg/kg 経口投与し, 経時的に全身ラジオオートグラフィを撮るとともに組織内放射能濃度を測定した。

組織内放射能濃度は投与後 30 分に肝臓, 腎臓, 副腎などの実質臓器, 胃, 空腸, 回腸などの消化管組織に良く移行し, 他の組織にも放射能は広く分布した。投与後 6 時間では盲腸, 結腸中濃度が高く, このことは経胆管による移行を示唆するものである。その後放射は各組織から急速に消失した (長谷川賢ら, 第一化学, 1984)。

### 3. 糞・尿・胆汁中排泄

$^{14}\text{C}$ -セデカマイシンを豚に経口投与してその累積排泄率を調べると, 投与量に対して 120 時間までに糞中へ 59.1%, 尿中へ 22.1%, 合計 81.2% が体外へ排泄された (図 3)。ラットでの試験では, 120 時間後の総排泄率は 97.4% であったことから, 豚では排泄物を全量採材するのが困難であったため, 低い排泄率しか得られなかったと判断される。

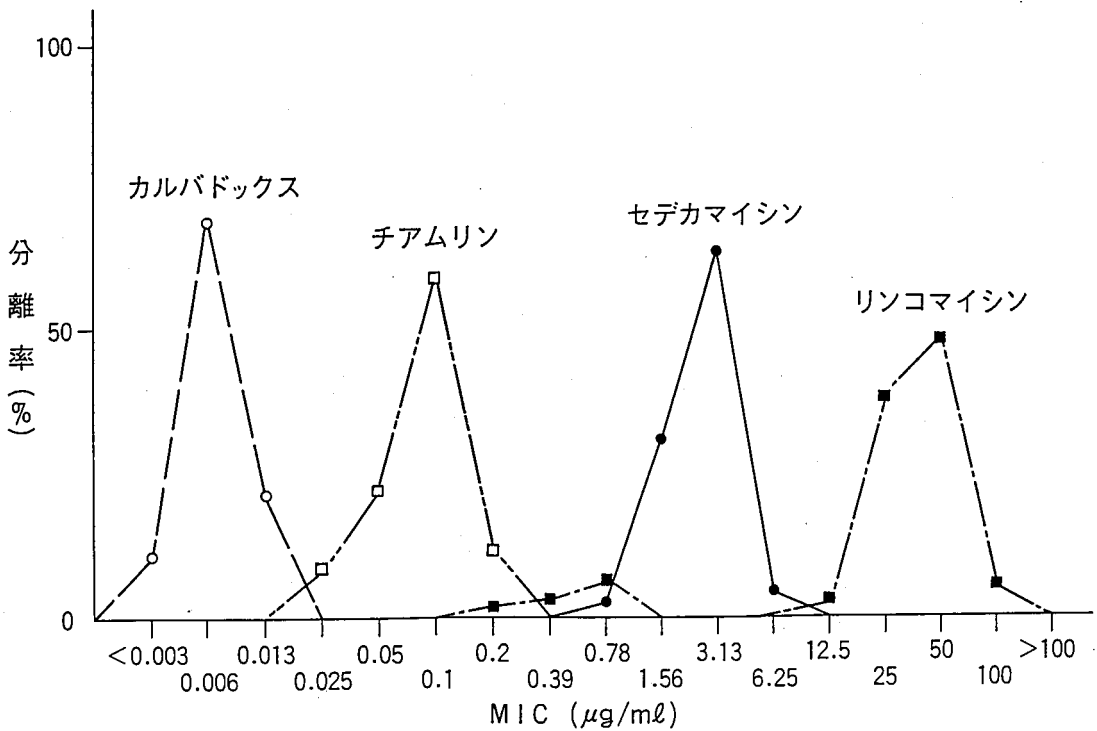
なお, セデカマイシンの代謝経路は図 4 のように推定され, 以後ラクトン環が開裂し, 抗菌活性をもたない代謝物にまで分解される。

表3 *T. hyodysenteriae* に対するセデカマイシンの抗菌活性

薬 劑	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )			
	C D I	DJ70PI	78/A	MK 2
セデカマイシン	6.25	6.25	3.13	3.13
カルバドックス	0.013	0.006	0.006	0.013
チアムリン	0.1	0.1	0.1	0.1
リンコマイシン	25	25	25	25

接種菌量 :  $10^6$  CFU/ml

山崎俊幸ら, 9th Int. Pig Vet. Soc. Proc. p 178; (1986)



山崎俊幸ら, 9th Int. Pig. Vet. Soc. Proc. p 178, (1986)

図5 *T. hyodysenteriae* 野外分離79株の感受性分布



IV. 試験管内抗菌力試験

1. 抗菌スペクトラム

セデカマイシンの抗菌スペクトラムを表1に示した。セデカマイシンはグラム陽性菌には抗菌力を示すが、グラム陰性の腸内細菌には抗菌力を示さず、呼吸器病に関係するバクテロイデスやヘモフィルスには抗菌力を示した。

2. 交叉耐性および作用機作

マクロライド系抗生物質耐性の *Staphylococcus aureus* に対してセデカマイシンは標準株と同じMICを示し(表2)、他のマクロライド系抗生物質との間に交叉耐性はなかった。

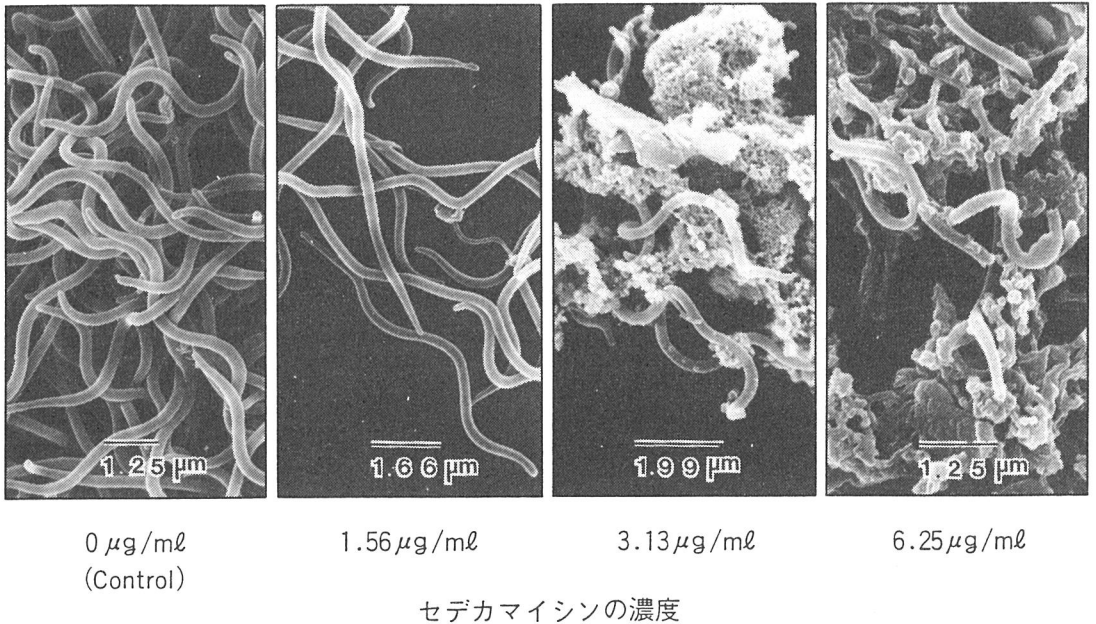
*S. aureus* に対してセデカマイシンは他のマクロライド系抗生物質と同様に蛋白合成阻害作用を示したが、リボゾーム結合様式において差異を認めた(今田哲ら, 社内成績, 1984)。

3. *T. hyodysenteriae* に対する抗菌力

表3に研究室保存の *T. hyodysenteriae* 4株に対するセデカマイシンおよび市販の抗豚赤痢剤のMICを血液寒天平板を用いて測定した成績を示した。セデカマイシンのMICは3.13~6.25  $\mu\text{g/ml}$ で、その値はカルバドックスやチアムリンより大きい、リンコマイシンよりは小さかった。

図5に各地の養豚場から分離した *T. hyodysenteriae* 79株の抗豚赤痢剤に対する感受性を調べた成績を示した。セデカマイシンのMICは0.78~12.5  $\mu\text{g/ml}$ に分布し、そのピークは3.13  $\mu\text{g/ml}$ に、カルバドックスでは0.006  $\mu\text{g/ml}$ 、チアムリンでは0.1  $\mu\text{g/ml}$ にそれぞれピークが見られた。リンコマイシンは二峰性の分布を示し、大部分の株は12.5~100  $\mu\text{g/ml}$ に含まれ、そのピークは50  $\mu\text{g/ml}$ であった。

液体培地を用いたセデカマイシンの *T.*



山崎俊幸ら, 9th Int. Pig Vet. Soc. Proc. p 178, (1986)

図6 セデカマイシンによる *T. hyodysenteriae* の形態変化

*hyodysenteriae* に対する MIC も血液寒天平板と近似の値であった。図 6 はセデカマイシンを加えた液体培地中での *T. hyodysenteriae* の形態を走査電子顕微鏡でみたもので、セデカマイシンの濃度が 1.56  $\mu\text{g/ml}$  までは無添加対照と変わらないが、3.13  $\mu\text{g/ml}$  以上の濃度では菌体の変形及び破壊像、菌体からの内容物の流出等の著明な形態的变化を認めた。

## V. 生体内効力試験

### 1. マウスの実験的 *T. hyodysenteriae* 感染におけるセデカマイシンの感染防御効果

マウスの実験的 *T. hyodysenteriae* 感染におけるセデカマイシンの感染防御効果を市販の抗豚赤痢剤のそれと比較した成績を表 4 に示した。すなわち CF #1 マウスに *T. hyodysente-*

表 4 マウスの実験的 *T. hyodysenteriae* 感染におけるセデカマイシンの感染防御効果

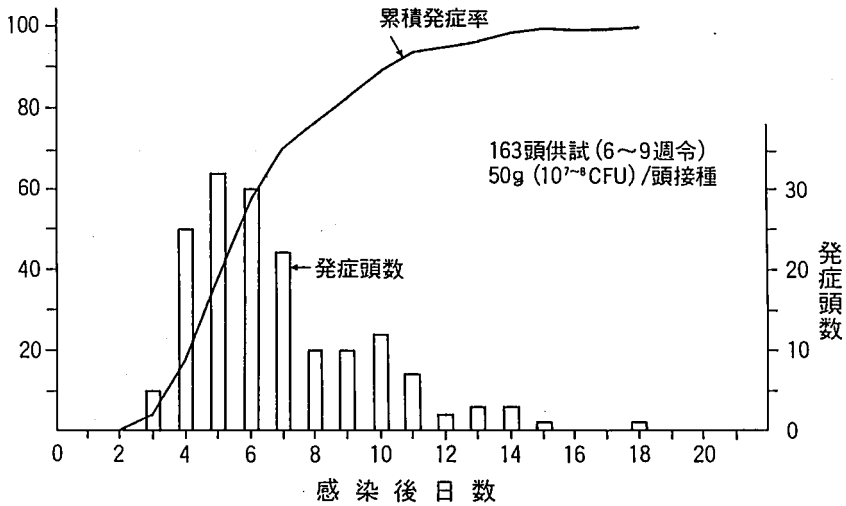
薬 剤	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	投与量 <sup>a)</sup> ( $\text{mg/Kg/day}$ )	陽性を示したマウス数/供試マウス数(%)	
			盲腸への定着	盲腸病変
セデカマイシン	6.25	2.5	15/15 (100)	5/15 (33)
		5.0	22/35 (63)	0/35 (0)
		10	10/30 (33)	0/30 (0)
		20	1/15 (7)	0/15 (0)
カルバドックス	0.006	2.5	10/10 (100)	5/10 (50)
		5	18/25 (72)	1/25 (4)
		10	12/30 (40)	0/30 (0)
		20	0/15 (0)	0/15 (0)
チアムリン	0.1	2.5	5/5 (100)	2/5 (40)
		5.0	18/20 (90)	4/20 (20)
		10	24/30 (80)	2/30 (7)
		20	10/30 (33)	0/30 (0)
		40	0/20 (0)	0/20 (0)
リンコマイシン	25	5.0	15/15 (100)	7/15 (47)
		10	23/30 (77)	4/30 (13)
		20	12/25 (22)	0/25 (0)
		40	11/35 (31)	0/35 (0)
		80	0/10 (0)	0/10 (0)
感染無投薬対照	—	—	152/152 (100)	127/152 (84)

感染後 7 日目のデータを示す

a : 感染後 1 日と 2 日目に各 1 回ずつ経口投与

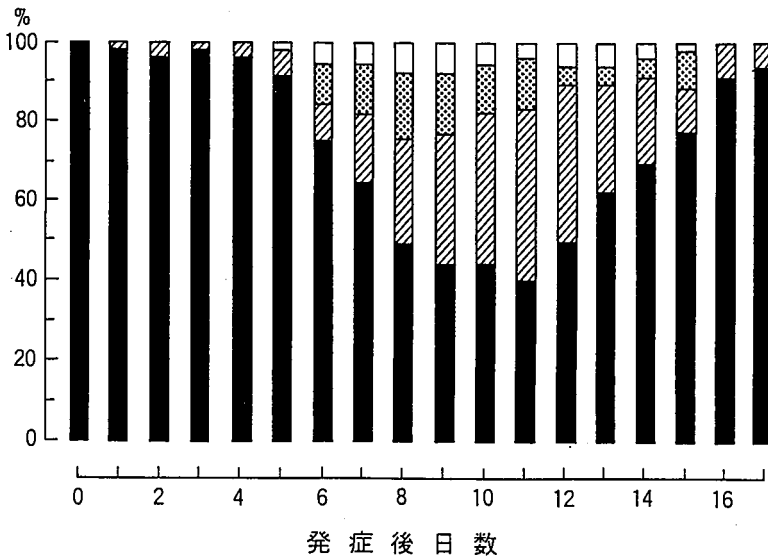
*riae* 10<sup>7</sup>CFU/匹を経口接種し、感染後1および2日に種々の濃度の薬剤を経口投与した。接種後

7日にマウスを致死させ、盲腸病変の出現の有無と培養によって盲腸への *T. hyodysenteriae*



生川憲明ら, 第97回日本獣医学会講演要旨, p154, (1984)

図7 豚赤痢実験感染豚における発症状況



■ : 粘血下痢便、 ▨ : 下痢便、 ▩ : 軟便、 □ : 正常便

57頭の観察、8日に2頭死亡。

生川憲明ら, 第97回日本獣医学会講演要旨, p154, (1984)

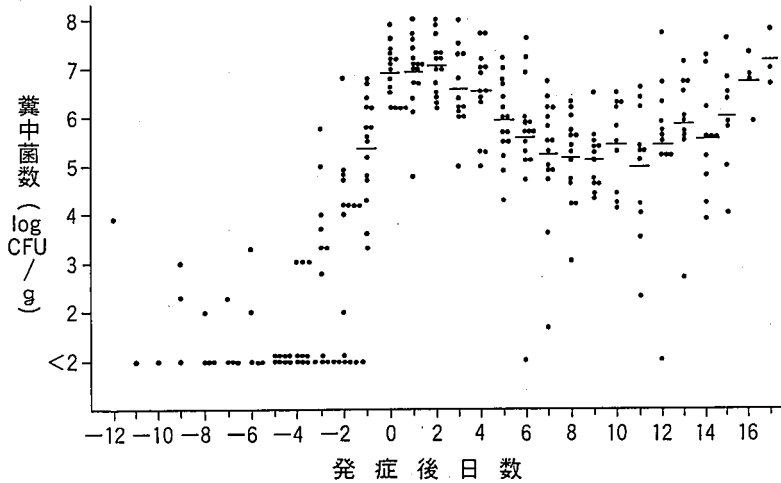
図8 豚赤痢発症後の糞便性状の推移

10 家畜抗菌会報 (1988)

の定着の有無を調べた。

セデカマイシンでは 20 mg/kg/day の投与で盲腸病変の出現を阻止し、盲腸への菌の定着も抑制した。同様な効果を示す他の薬剤の濃度

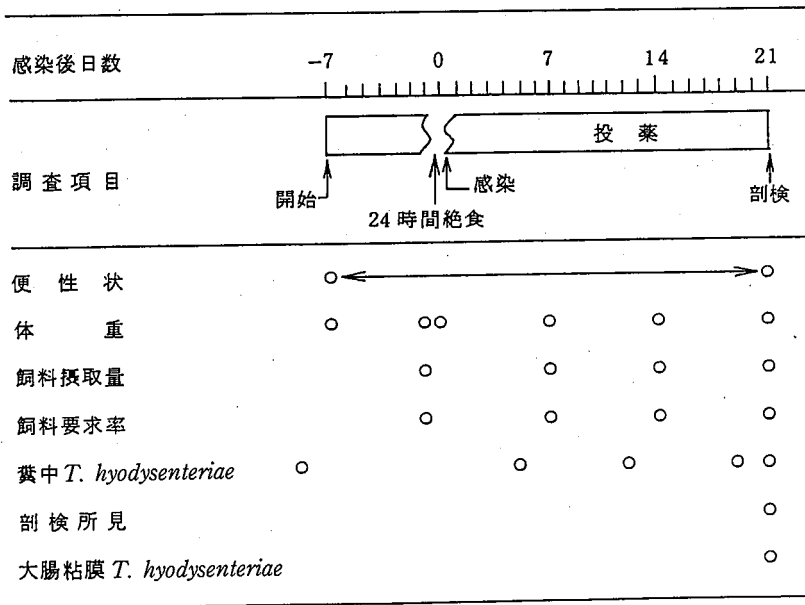
はカルバドックス 20 mg/kg/day, チアムリン 40 mg/kg/day, リンコマイシン 80 mg/kg/day で、セデカマイシンの感染防御効果はカルバドックスと同等、チアムリンおよびリン



注) 供試頭数15頭, 一印は平均菌数

生川憲明ら, 第97回日本獣医学会講演要旨, p154, (1984)

図9 豚赤痢発症前後の糞便中 *T. hyodysenteriae* の排菌状況



生川憲明ら, 第97回日本獣医学会講演要旨, p154, (1984)

図10 実験的豚赤痢における予防効果試験プロトコール

コマイシンより2~4倍優れていた。

2. 実験的豚赤痢におけるセデカマイシンの効果

1) 感染系の確立

①発症豚の作出

6~9週齢ランドレース種子豚に *T. hyodysenteriae* を1頭当たり  $10^{7-8}$ CFU 強制経口接種し、発症した豚から発症4日以内の粘血下痢便、大腸内容・粘膜を採取して、その混合物を1頭当たり50g (接種菌量:  $10^{7-8}$ CFU) 接種した成績を図7に示した。

供試した163頭は接種後7日以内に約70%が、18日までに全例が発症した。

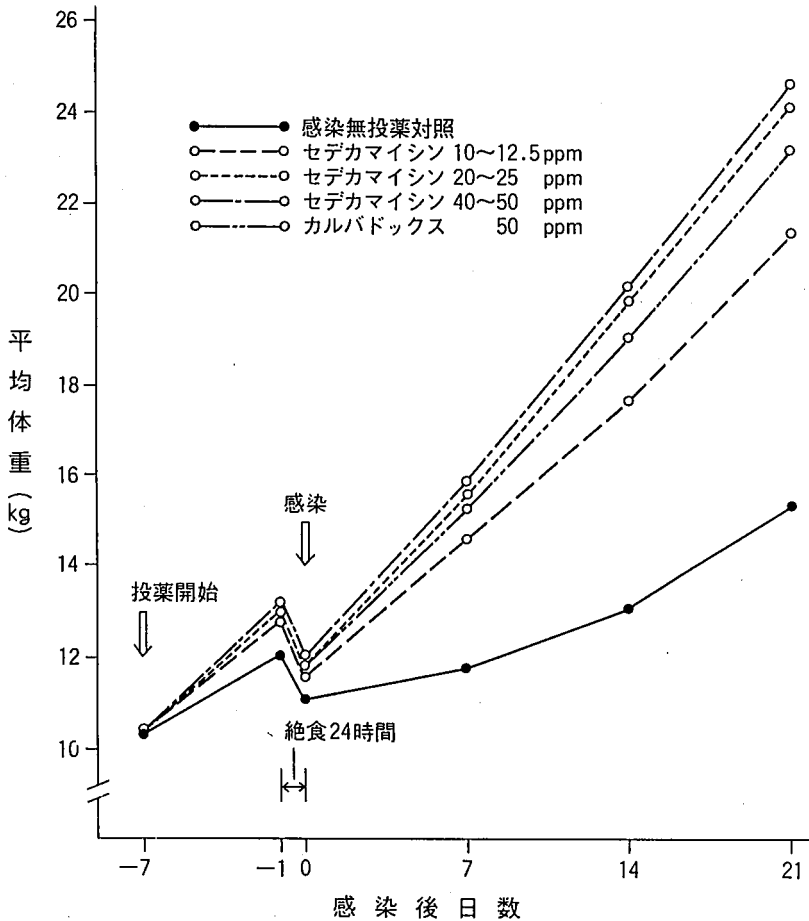
②臨床症状

豚赤痢発症後の糞便性状を毎日観察した成績を図8に示した。発症後約1週間を経過すると糞便から血液や粘液が消失して、通常の下痢便、軟便、時には正常便となる個体もあった。その後再び血液や粘液が認められる個体が増加した。このような経過を辿った個体は38/57頭(67%)を占めた。

また、発症豚は食欲が著しく低下し、毛づやが悪くなり、行動も不活発で腹部陥凹が目立ち、ヒネ豚となり死に至ることも希ではなかった。

③糞便への菌の排泄

感染後糞便中の菌数を毎日定量的に検索し



生川憲明ら,第97回日本獣医学会講演要旨,p154,(1984)

図11 豚赤痢予防試験における体重の推移

(15頭), 発症日を起点にプロットしたものを図9に示した。発症の前々日までには一定の傾向はみられなかったが, 発症の前日には全例から菌が検出され, 発症後2日にピークに達した後, 7日頃までゆるやかな減少, その後再び増加の傾向を示した。この排菌パターンは図8に示した粘血下痢便排泄パターンと近似していた。

④剖検所見

病変は大腸に局限しており, 腸管リンパ節を除いて他の臓器には波及しなかった。大腸でも特に結腸に強く現われた。内容物は血液・粘液に富みドロドロして不快な異臭を放った。粘膜の表面には血液やフィブリンを含んだ粘液塊が多量に付着し, 時に粘膜の壊死, 潰瘍も認められた。急性期を過ぎると, 内容は水様性で(血液・粘液は目立たない), 粘膜表面はのっぺりとした感じで腸管の襞もなく, 希には粘膜がほと

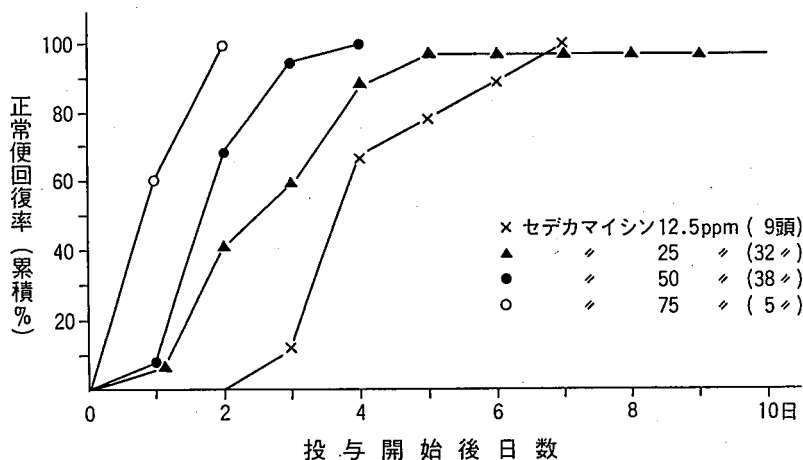
表5 セデカマイシンの豚赤痢予防効果

試験区分	供試頭数	粘血下痢便排泄頭数	感染後21日間の平均排泄日数		<i>T. hyodysenteriae</i> 陽性頭数		大腸病変陽性頭数	感染後21日間の飼育成績	
			粘血下痢便	下痢便	糞	大腸粘膜		増体重 (g)	飼料要求率
感染無投薬対照	12	12 <sup>a</sup>	12.7 <sup>a</sup>	16.2 <sup>a</sup>	12 <sup>a</sup>	12 <sup>a</sup>	12 <sup>a</sup>	199 <sup>a</sup> (37)	2.77 <sup>a</sup>
セデカマイシン10~12.5ppm	12	4 <sup>b</sup>	2.3 <sup>b</sup>	6.5 <sup>a,b</sup>	9 <sup>a</sup>	11 <sup>a</sup>	11 <sup>a</sup>	464 <sup>b</sup> (85)	1.91 <sup>b</sup>
セデカマイシン20~25ppm	12	0 <sup>c</sup>	0 <sup>b</sup>	1.9 <sup>b</sup>	3 <sup>b</sup>	2 <sup>b</sup>	2 <sup>b</sup>	598 <sup>c</sup> (110)	1.77 <sup>b</sup>
セデカマイシン40~50ppm	12	0 <sup>c</sup>	0 <sup>b</sup>	0.4 <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>	599 <sup>c</sup> (110)	1.76 <sup>b</sup>
カルバドックス50ppm	12	0 <sup>c</sup>	0 <sup>b</sup>	0.6 <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>	543 <sup>b,c</sup> (100)	1.82 <sup>b</sup>

注) ( ) 内の数字はカルバドックス50ppmを100とした指数

アルファベット異文字間に有意差あり (P<0.05)

生川憲明ら, 第97回日本獣医学会講演要旨, p154, (1984)



生川憲明ら, 第97回日本獣医学会講演要旨, p154, (1984)

図12 豚赤痢治療試験における正常便への復帰

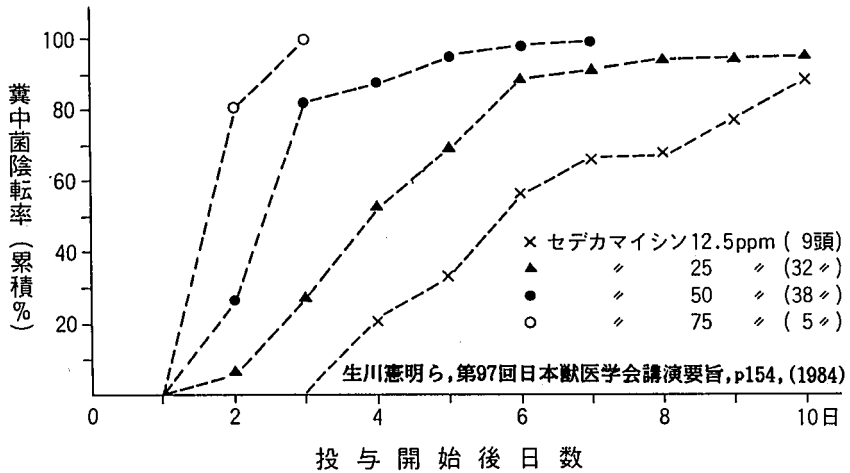


図 13 豚赤痢治療試験における糞便中 *T. hyodysenteriae* の消失

んどないような例もあった。

2) セデカマイシンの豚赤痢予防効果

感染系の検討結果から予防効果試験のプロトコルを図 11 のとおり設定した。

実験には 5~6 週齢の子豚を供試し、1 群 4 頭で 5 群を設け、3 回繰返し実施した。

平均体重の推移を図 11 に、試験成績の総括

を表 5 に、それぞれ示した。セデカマイシンの投与は用量相関をもって豚赤痢予防効果を示した。低用量 (10~12.5 ppm) 群では発症頭数、粘血下痢便排泄日数が有意に ( $P < 0.05$ ) 減少したが、排菌頭数、大腸病変陽性頭数は感染無投薬対照群と差がなかった。中用量 (20~25 ppm) 群では発症豚はみられなかったが、排菌

表 6 セデカマイシンの豚赤痢治療効果

セデカマイシン 飼料中濃度	供試 <sup>1)</sup> 頭数	正常便への復帰		糞中菌消失		剖検頭数 <sup>2)</sup>	大腸粘膜 菌陽性頭数	大腸病変 <sup>3)</sup> 出現頭数
		頭数	日数	頭数	日数			
12.5 ppm	9	9 (100)	4.6	8 (89)	6.4	9	4 (44)	7 (78)
25 "	32	31 (97)	2.6	30 (94)	4.4	27	4 (15)	3 (11)
50 "	38	38 (100)	2.3	38 (100)	3.1	30	0 (0)	0 (0)
75 "	5	5 (100)	1.4	5 (100)	2.2	5	0 (0)	0 (0)

1) 感染時 6~9 週令

2) 投与開始後 7~10 日に実施

3) 潰瘍瘢痕のみの頭数 (25ppm 2頭、50ppm 8頭) は除外した。

( ) 内は供試または剖検頭数に対する百分比を示す。

豚、大腸病変陽性豚が僅かながら存在した。高用量 (40~50 ppm) 群ではカルバドックス (50 ppm) 群と同様に評価パラメーターは全て陰性であった。飼育成績では感染無投薬対照群と比べ各投薬群は有意に ( $P < 0.05$ ) 増体、飼料要求率が改善された。セデカマイシンの中・高用量群ではカルバドックス群より高い増体を示し、飼料要求率では高用量群が最も優れていた。

### 3) セデカマイシンの豚赤痢治療効果

研究室保存株 (1株) および野外分離株 (2株) を用いて実験的に豚赤痢を発症させ、その後セデカマイシンを飼料中に 6.25, 12.5, 25, 50, 75 または 100 ppm 添加して連続投与により治療効果を検討した。

その結果、6.25 ppm では治療効果がほとんど認められず、12.5~75 ppm で用量に相関した効果を認め、100 ppm は 75 ppm と近似の成績であった。実験室保存株と野外分離株との間には薬効に大きな差はなかった。

12.5~75 ppm の濃度について、投与開始後の正常便への復帰頭数 (累積パーセント) を図 12 に、糞中菌陰転頭数 (累積パーセント) を図 13 に、更に剖検時成績を加えてまとめた総括を表 6 にそれぞれ示した。12.5 ppm (9 頭供試) は投与開始後 7 日まで (平均 4.6 日) には全例が正常便に復し、1 頭を除いて 10 日まで

(平均 6.4 日) には糞中の菌も陰転したが、剖検 (治療試験では投与開始後 7~10 日で実施) で 7 頭に大腸病変を認め 4 頭から菌が検出された。25 ppm (32 頭供試) では 1 頭を除いた全例が 5 日まで (平均 2.6 日) には正常便に復し、2 頭を除く全例が 8 日 (平均 4.4 日) には糞中の菌も陰転した。剖検には 27 頭を供したが 3 頭に大腸病変を認め、(潰瘍瘢痕のみの 2 頭は陽性頭数から除外) 4 頭から菌が検出された。50 ppm (38 頭供試) では全例が 4 日まで (平均 2.3 日) には正常便に復して 7 日まで (平均 3.1 日) には糞中の菌も陰転した。剖検には 30 頭を供したが、瘢痕化した潰瘍 (8 頭) 以外は病変が認められず、菌は全く検出されなかった。75 ppm (5 頭供試) は全例が 2 日まで (平均 1.4 日) に正常便に復して 3 日まで (平均 2.2 日) には糞中の菌も陰転し、剖検でも大腸病変は認められず菌も検出されなかった。

## VI. 残留試験

セデカマイシンを飼料に 50 ppm 添加し、14 日間給与した豚の可食部位におけるセデカマイシンおよびその活性代謝物の総量は休薬直後においても検出されなかった。

同様に 500 ppm 添加飼料を 14 日間給与した場合、休薬直後の肝臓、小腸および結腸にセデカマイシンおよびその活性代謝物を微量認めた個体もあったが、休薬 1 日後は全く検出されなかった (表 7)。これらの結果から休薬期間を 1 日と設定した。

表 7 セデカマイシン投与豚でのセデカマイシンとその代謝物の残留性

休薬日数	(ppm)						
	血清	肝臓	腎臓	筋肉	脂肪	小腸	結腸
0	ND	ND~ 0.06	ND	ND	ND	ND~ 0.63	ND~ 0.13
1	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
3	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
5	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
7	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

500ppm添加飼料を14日間投与、各3頭供試  
ND: 検出せず (検出限界0.04ppm)

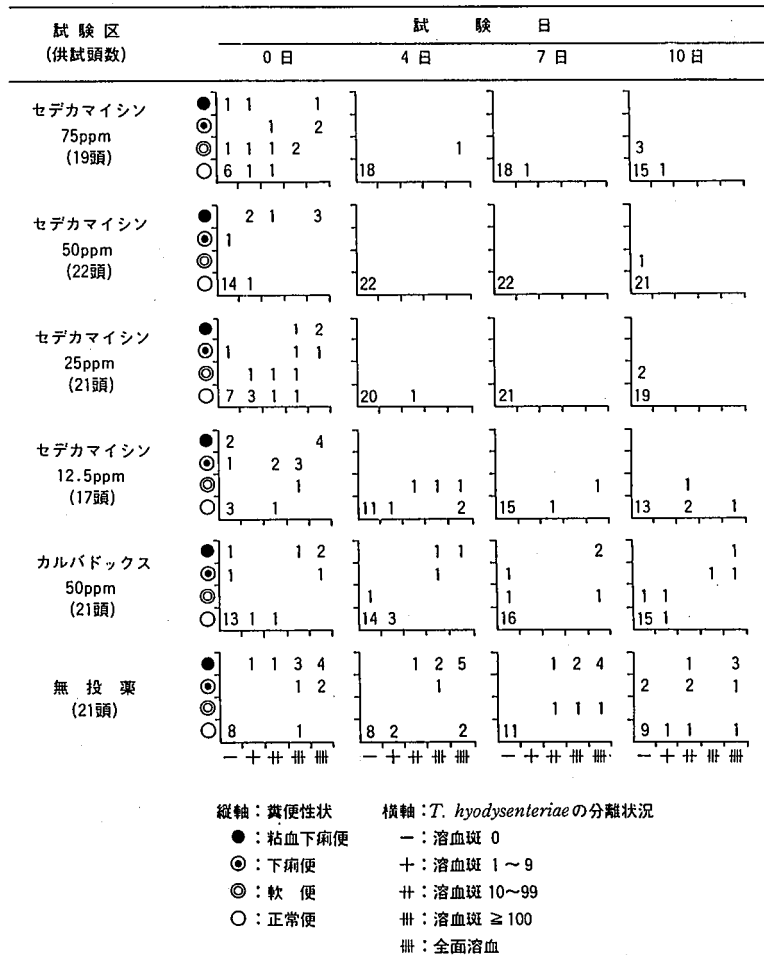
## VII. 臨床応用試験

### 1. 用量設定のための試験

前述の感染試験の成績をもとに、野外で自然発生豚赤痢に対する臨床試験を行った。

その1例の成績を図 14 に示した。本例は体重約 30 kg の子豚を導入し、常時約 1,000 頭を飼育している肥育専業養豚場で行ったものである。当養豚場の豚赤痢の発生は汚染農家から保





石川秀朗ら, S.59年度日本獣医畜産学会年次総会, p262, (1985)

図 14 臨床試験 (用量設定試験例)

菌豚を購入したことによるもので、肉豚用飼料に切り替えた50kg以上の豚で発生がみられた。

試験はセデカマイシンの12.5, 25, 50または75ppm添加飼料を発症豚房別に10日間連続給与して行い、対照としてカルバドックス50ppmおよび無投薬群を設けた(2豚房/群)。セデカマイシン投与群では投与量に応じ糞便性状および菌分離率の改善がみられた。一方、カルバドックスおよび無投薬群では顕著な改善がみられなかった。これらの成績は実験感染の成績と極めて近似しており、セデカマイシンの25~75ppm投与群の効果が顕著であった。

## 2. 臨床応用試験のまとめ

国内5カ所、延476頭の豚を用いた臨床応用試験のまとめを表8に示した。

セデカマイシンの飼料中12.5~100ppmの投与により用量に相関した粘血下痢便の改善と糞便中T. hyodysenteriaeの減少を認めた。セデカマイシン12.5ppm投与ではカルバドックス50ppm投与より優れた成績を示す例もあったが、投与期間中に新たなT. hyodysenteriaeの分離例があり不十分な用量と判断した。また、75ppm投与と100ppm投与との間には顕著な差を認めなかった。したがって投与用量は25

表 8 臨床試験における粘血下痢便と糞中 *T. hyodysenteriae* の推移 (まとめ)

試験区分	投 与 開 始 後 日 数			
	上段: 粘血下痢便 下段: 糞中 <i>T. hyo.</i>			
	0	4	7	10
無投薬対照	9/ 21( 42.9 )	8/ 21( 38.1 )	7/ 21( 33.3 )	4/ 21( 19.0 )
	13/ 21( 61.9 )	13/ 21( 61.9 )	10/ 21( 47.6 )	10/ 21( 47.6 )
セデカマイシン 12.5ppm	6/ 44( 13.6 )	0/ 44( 0 )*	0/ 44( 0 )*	0/ 34( 0 )
	11/ 44( 25.0 )	6/ 17( 35.2 )	2/ 44( 4.5 )*	4/ 17( 23.5 )
セデカマイシン 25ppm	7/ 85( 8.2 )	1/ 85( 1.2 )	1/ 85( 1.2 )	0/ 46( 0 )
	23/ 85( 27.1 )	1/ 21( 4.8 )*	3/ 85( 3.5 )**	0/ 21( 0 )*
セデカマイシン 50ppm	27/169( 16.0 )	3/169( 1.8 )**	2/169( 1.2 )**	0/115( 0 )**
	48/169( 28.4 )	0/ 22( 0 )**	6/169( 3.6 )**	1/ 67( 1.5 )**
セデカマイシン 75ppm	5/ 38( 13.2 )	0/ 38( 0 )	0/ 38( 0 )	0/ 19( 0 )
	14/ 38( 36.8 )	1/ 9( 5.3 )*	1/ 38( 2.6 )**	1/ 19( 5.3 )*
セデカマイシン 100ppm	5/ 22( 22.7 )	0/ 22( 0 )	0/ 22( 0 )	0/ 8( 0 )
	7/ 22( 31.8 )	-	0/ 22( 0 )*	-
カルバドックス 50ppm	9/ 97( 9.2 )	2/ 97( 2.1 )	2/ 97( 2.1 )	1/ 71( 1.4 )
	19/ 97( 19.6 )	6/ 21( 28.6 )	4/ 97( 4.1 )**	4/ 49( 8.1 )

注) 陽性頭数/検査頭数。( )は%。  
\* : p<0.05 , \*\* : p<0.01 (  $\chi^2$ 検定 )。 - は実施せず。

~75 ppm に設定した。

投与日数については、野外で発生する豚赤痢豚では食欲不振豚が目立ち、実験感染例と比べると治癒経過がやや遅れる例もあったことから、臨床試験成績をもとに5~10日間と設定した。

### VIII. 毒性および安全性

#### 1. 急性毒性

セデカマイシンのマウスおよびラットに対す

る急性毒性は極めて弱い (表 9)

#### 2. 4週間投与毒性

セデカマイシンを0, 100, 300, 1000, および3000 ppm 添加した飼料をラットに4週間投与した。試験期間中いずれの用量群においても死亡例を認めなかった。1000 ppm 投与群で血液の生化学的所見などに多少の変動が、3000 ppm 投与群で増体重の減少がみられたのみであった (乾純夫ら, 畜生安研, 1984)。

表 9 セデカマイシンの LD<sub>50</sub> 値 (g/kg)

投与経路	マウス		ラット	
	雄	雌	雄	雌
経口	>10	>10	>10	>10
皮下	>10	>10	>10	>10
腹腔内	>10	9.51	7.00	5.30

社内成績: 山本博日ら (1984)

#### 3. 13週間投与毒性

セデカマイシンを0, 80, 250, 700 および2000 ppm 添加した飼料をラットに13週間投与した。試験期間中にいずれの用量群においても死亡例を認めなかった。700 ppm 以下の投与群では血液検査などに多少の変動を認めたが、対照群を上廻る増体を示した。2000 ppm 投与群で増体重の減少などがみられた (乾純夫ら, 畜生安研, 1984)。

表 10 製剤名と承認事項および使用上の注意

製剤名	: タケラン10 , タケラン50
製造所名	: 武田薬品工業株式会社
成分含量	: タケラン10 ; 1kg中にセデカマイシン10g(力価)含有 タケラン50 ; 1kg中にセデカマイシン50g(力価)含有
用法用量	: 通常飼料1t当たりセデカマイシンとして下記の量を均一に 混ぜて5~10日間経口投与する。 豚 ; 25~75g(力価) タケラン10として2.5~7.5kg タケラン50として0.5~1.5kg
効能効果	: 有効菌種 ; トレボネーマ ハイオディセンテリー 適応症 ; 豚赤痢
使用上の注意	: 本剤投与後下記の期間は食用に供する目的で出荷を行わないこと。 豚 ; 1日

#### 4. 特殊毒性

催奇形性(米村寿男ら, 畜生安研, 1984), 変異原性(永藪治ら, 社内成績, 1984), 皮膚および眼粘膜刺激性(乾純夫ら, 畜生安研, 1984)を認めなかった。

#### 5. 豚に対する安全性

セデカマイシンを飼料に500 ppm添加し, 2カ月齢の豚に14日間連続投与したが, 一般臨床所見, 一般飼育成績に悪影響がみられず, 血液および尿検査, 剖検および病理組織所見においても投薬に伴った変状は認められなかった(早川龍雄ら, 畜生安研, 1984)。

なお, 250 ppm添加飼料を4週間給与した試験においても飼育成績等に何ら問題はなかった(岡田惇也ら, 社内成績, 1984)。

(参考)

#### 討 論 (座長: 柏崎 守・家衛試)

質問(阪野哲也・全農家衛研): 経口ルート以外では効果が得られないか。

答(生川憲明・武田薬品): 純末の油性懸濁液を5 mg/kg×3日の筋肉内投与で治療効果を認めている。

セデカマイシンの製剤名と承認事項および使用上の注意は表10のとおりである。

#### 文 献

- 1) Harada, S. et al.: Studies on T-2636 antibiotics. II Isolation and chemical properties of T-2636 antibiotics. J. Antibiotics 24: 13~22 (1971)
- 2) Higashide, E. et al.: Studies on T-2636 antibiotics. I Taxonomy of *Streptomyces rochei* var. *vulvabilis* and production of the antibiotics and an esterase. J. Antibiotics 24: 1~12 (1971)
- 3) 生川憲明ら: 豚用組成物, 公開特許公報, 昭57-91918 (1982)
- 4) Tsuchiya, K. et al.: Studies on T-2636 Antibiotics. IV In vitro and in vivo antibacterial activity of T-2636 antibiotics. J. Antibiotics 24: 29~41 (1971)

る。

質問(佐藤静夫・全農家衛研): 豚赤痢の発現あるいは排菌状況からみた場合, 無投薬群あるいは12.5 ppm投与群で7~10日後再発と思われる所見

18 家畜抗衛会報 (1988)

が示されたが、これはいわゆる再発か再感染か？

答 (生川憲明・武田薬品) : 野外で再発か再感染かを特定するのは極めて困難であるが、SCM 12.5 ppm 投与開始後 10 日での排菌は当該個体がそれまでの間 *T. hyo* 陰性であったことから初感染が成立したものと思われ、実験感染下での成績とも考えあわせ、12.5 ppm は無効量とした。

: 豚赤痢は病状として粘血下痢便の程度、糞中排菌数が日数の経過とともにゆるやかな波状パターンを取ってくり返すのではないかと考える。

質問 (山本孝史・東大・医・動物実験施設) : 1. *In vitro* の抗菌活性がさ程高くないにもかかわらず *in vivo* がきわめて有効な理由は？ 2. 経口投与した場合一度に吸収された SCM は腸管に排出されるか？

答 (生川憲明・武田薬品) : 1. 2~3 検討を試み

たが、まだ解明できていない。

- 1) MIC 測定について broth culture で検討した値は agar と近似、SCM 感作菌体を電顕でみたが MIC 未満の濃度では著変を認めなかった。
  - 2) 生体内代謝物を特定し、それらの *T. hyo* に対する MIC を測定、SCM の 1/2~1/4 の値を示すものもあったが、腸内濃度との関連で決定的ではなかった。
2. 体内に吸収された SCM は、加水分解、還元を受け SCM-F となり、胆汁を介して腸管内に高率に排泄される。
- 意見 (柏崎守・家衛試) : 抗菌剤の薬効における *in vitro* と *in vivo* の不一致については種々のこのが考えられる。従来 MIC 値が絶対視されてきたが、Sub-MIC 値という概念もある。

## 2. ゲンタマイシンについて

佐々木 滋

(塩野義製薬(株)動植薬開発部)

Gentamicin

Shigeru SASAKI

Plant and Animal Science Development, Shionogi Co., Ltd.

### 1. 開発の経緯

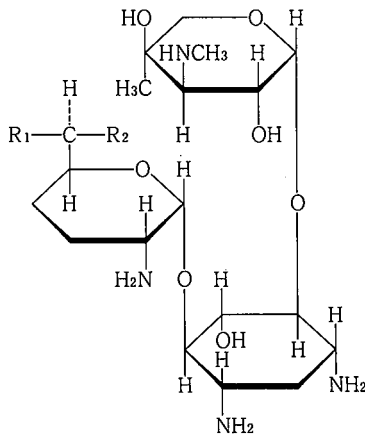
ゲンタマイシンは、シエリング社研究所の Weinstein らによって発見された広範囲のグラム陽性菌およびグラム陰性菌に抗菌力を示すアミノグリコシド系抗生物質である (図1)。

塩野義製薬(株)は、ゲンタマイシンが牛および豚由来の大腸菌および *Salmonella* に優れた抗

菌力を示し、既存の動物用抗菌剤と交差耐性を示さないことを確認し、子牛および子豚に多発する細菌性下痢症を対象に、経口投与剤として開発を進めてきた。

### 2. 物 性

本品は白色～帯黄かつ色の粉末で、臭気はない。本品は湿気を避けて室温に保存すれば安定



ゲンタマイシンC<sub>1</sub> : R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>

R<sub>2</sub> = NHCH<sub>3</sub>

ゲンタマイシンC<sub>2</sub> : R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>

R<sub>2</sub> = NH<sub>2</sub>

ゲンタマイシンC<sub>1a</sub> : R<sub>1</sub> = H

R<sub>2</sub> = NH<sub>2</sub>

ゲンタマイシンC<sub>1</sub> 分子式 C<sub>21</sub>H<sub>43</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub> 分子量 477.60

ゲンタマイシンC<sub>2</sub> 分子式 C<sub>20</sub>H<sub>41</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub> 分子量 463.57

ゲンタマイシンC<sub>1a</sub> 分子式 C<sub>19</sub>H<sub>39</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub> 分子量 449.55

図1 ゲンタマイシンの構造式

であるが、加湿に対しては不安定であり、外観の変化、力価の低下がみられる。本品を水に溶解した場合、力価は48時間後も変化しない。代用乳に溶解した場合、力価は24時間後に約5%低下する。

### 3. 吸収, 分布, 排泄

#### 1) 子牛

哺乳子牛3頭に20mg(力価)/kgを1回強制経口投与し、血中濃度の推移、尿中および糞中への排泄について観察した。

血中濃度は、3頭中2頭は投与1.5時間後、他の1頭は投与8時間後にピークを示し、約6時間の生物学的半減期で減衰した。

尿中には、投与後6~7日目でも低濃度が検

出され、投与7日後までに、投与量の4.6~16.0%が排泄された。

糞中には、投与7日後までに、投与量の66.4~91.2%が排泄された。

哺乳子牛に1, 2および10mg(力価)/kgを1日2回、7日間連続経口投与した時、休業0日目(最終投与3時間後)の主要臓器、組織内分布は表1のとおりである。腎臓に最も高濃度に、ついで小腸、肝臓に分布した。

#### 2) 子豚

離乳子豚3頭に10mg(力価)/kgを1回強制経口投与し、血中濃度の推移、尿中および糞中への排泄について観察した。

血中濃度は、投与1.5~2時間後にピークを示し、約3, 4時間の生物学的半減期で減衰した。

表1 ゲンタマイシンの臓器, 組織への分布 (子牛)

単位:  $\mu\text{g}$  (力価)/g

群	試料名	肝 臓	腎 臓	筋 肉	心 臓	脂 肪	小 腸
1mg(力価)/kg投与群		0.13	4.7	<0.05	<0.05	<0.05	0.42
		0.11	6.3	<0.05	<0.05	<0.05	0.10
		0.08	5.7	<0.05	<0.05	<0.05	0.23
	平均	0.11	5.6	<0.05	<0.05	<0.05	0.25
2mg(力価)/kg投与群		0.24	12.0	<0.05	<0.05	<0.05	2.3
		0.14	12.0	<0.05	<0.05	<0.05	0.49
		0.14	7.6	<0.05	<0.05	<0.05	0.68
	平均	0.17	10.5	<0.05	<0.05	<0.05	1.2
10mg(力価)/kg投与群		0.64	43.0	<0.05	<0.05	<0.05	7.0
		1.30	120.0	0.05	0.10	0.77	3.2
		0.84	39.0	<0.05	0.15	0.49	7.0
	平均	0.92	67.0	—	—	—	5.7

注) 未発表: 城戸靖雅ほか (畜安研)

表2 ゲンタマイシンの臓器, 組織への分布 (子豚)

単位:  $\mu\text{g}$  (力価)/g

群	試料名	肝 臓	腎 臓	筋 肉	脂 肪	小 腸
25mg(力価)/4l投与群		<0.05	0.56	<0.05	<0.05	<0.05
		<0.05	0.45	<0.05	<0.05	<0.05
		<0.05	0.36	<0.05	<0.05	<0.05
	平均	<0.05	0.46	<0.05	<0.05	<0.05
50mg(力価)/4l投与群		<0.05	0.63	<0.05	<0.05	<0.05
		<0.05	0.94	<0.05	<0.05	<0.05
		<0.05	0.59	<0.05	<0.05	<0.05
	平均	<0.05	0.72	<0.05	<0.05	<0.05
125mg(力価)/4l投与群		<0.05	2.20	<0.05	<0.05	0.37
		<0.05	2.34	<0.05	<0.05	0.21
		<0.05	2.02	<0.05	<0.05	0.20
	平均	<0.05	2.19	<0.05	<0.05	0.26

注) 未発表: 早川龍雄ほか (畜安研)

表3 ゲンタマイシンのLD<sub>50</sub> (小泉ほか<sup>2)</sup>)

投与方法	動物		マウス	ラット
	性			
経口	♂		5,000以上	5,000以上
	♀		5,000以上	5,000以上
静脈内	♂		91(74.6~111.0)	102(72.9~142.8)
	♀		75(60.0~93.8)	96(73.8~124.8)
腹腔内	♂		370(321.7~425.5)	660(578.9~752.4)
	♀		245(217.8~275.6)	1,450(734.6~2,827.5)
筋肉内	♂		335(299.1~375.2)	580(491.5~684.4)
	♀		250(211.9~295.5)	570(491.4~661.2)

注1. LD<sub>50</sub>(mg/kg)

注2. LD<sub>50</sub>値はLitchfield-Wilcoxon法により算出

注3. ( )内は95%の信頼限界

尿中には、投与48時間後までに投与量の約2~3%が排泄された。

糞中には、投与12時間後から急速に排泄が高まり、観察期間の48時間目に最高排泄を示し、48時間以降もさらに排泄が継続することが示唆された。

離乳子豚に25, 50および125 mg(力価)/4lの濃度で7日間自由飲水投与した時、休薬0日目(投与終了1時間後)の主要臓器、組織内分

布は表2のとおりである。腎臓に最も高濃度に分布したが、肝臓、筋肉、脂肪には検出されなかった。

#### 4. 毒性

##### 1) 急性毒性

マウスおよびラットの雌雄別、投与経路別のLD<sub>50</sub>は表3のとおりである。

表4 ゲンタマイシンの抗菌スペクトラム

菌種	株数	MIC(μg/ml)
<i>Staphylococcus</i>	5	0.2 ~1.56
<i>Streptococcus</i>	12	0.1 ~12.5
<i>Micrococcus luteus</i>	1	1.56
<i>Bacillus</i>	6	0.2 ~1.56
<i>Corynebacterium</i>	3	0.2 ~0.78
<i>Salmonella</i>	19	0.1 ~6.25
<i>Escherichia coli</i>	23	0.39~6.25
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	1.56
<i>Proteus</i>	3	0.78~3.13
<i>Serratia marcescense</i>	1	1.56
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	1.56
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	4	1.56~12.5
<i>Haemophilus influenzae</i>	7	1.56~6.25
<i>Pasturella multocida</i>	1	1.56

注) 未発表: 扇元敬司(東北大)

2) 亜急性毒性

ラットに400, 2,000, 10,000, および50,000 ppmの濃度で飼料混入し, 4週間経口投与した結果, 最大無作用量は雄では400 ppm, 雌では2,000 ppmであった。また, 雄では2,000 ppm以上, 雌では10,000 ppm以上で腎の皮質尿管上皮変性, 盲腸の粘膜上皮過形成が認められた。

3) 催奇形性試験

ラットおよびマウスを用いた催奇形性試験において催奇形性は認められなかった。

4) 変異原性試験

*Salmonella typhimurium* TA系菌株および

*Escherichia coli*菌株を用いた復帰変異原性試験において変異原性は認められなかった。

5. 抗菌作用

1) 抗菌スペクトラム

家畜由来のグラム陽性菌, 陰性菌に対する抗菌スペクトラムを表4に示す。広い菌種に対し, 強い抗菌力を示した。

2) 牛由来大腸菌および *Salmonella* に対する抗菌力

牛由来の大腸菌66株および *Salmonella* 63株に対する感受性試験の結果を表5および表6に示す。他剤耐性株に対しゲンタマイシンは優れた感受性を示した。

表5 牛由来の大腸菌に対する各種薬剤のMIC分布

薬 剤 名	MIC (μg/ml)										
	≤0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
ゲンタマイシン	0	0	2	60	4	0	0	0	0	0	0
アンピシリン	0	0	0	1	16	28	1	0	0	2	18
オキシテトラサイクリン	0	0	0	0	3	5	5	0	1	5	47
カナマイシン	0	0	1	0	5	42	1	1	0	0	16
コリスチン*	0	0	0	18	44	1	0	0	2	1	0

注) \*unit/ml 表中の数値は菌株数を示す。

注) 未発表: 佐藤儀平ほか (帯畜大)

表6 牛由来の *Salmonella* に対する各種薬剤のMIC分布

薬 剤 名	MIC (μg/ml)										
	≤0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
ゲンタマイシン	0	0	2	51	10	0	0	0	0	0	0
アンピシリン	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	63
オキシテトラサイクリン	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	57
カナマイシン	0	0	0	0	10	6	0	0	0	0	47
コリスチン*	0	0	0	0	6	57	0	0	0	0	0

注) \*unit/ml 表中の数値は菌株数を示す。

注) 未発表: 佐藤儀平ほか (帯畜大)



6. 残留試験成績

1) 子牛

①子牛に、1 mg(力価)/kg および 2 mg(力価)/kg を 1日 2回、7日間連続強制経口投与した結果を表 7-1 に示す。腎臓で最も長期の残留が認められ、休薬 30 日目にも残留が認められた。

②子牛に、常用量の 1 mg(力価)/kg を 1日 2回、3日間連続強制経口投与し、バイオプシー法により連続して腎組織を採取し、腎臓中の濃度の経時的推移を調べた結果を表 7-2 に示す。

その結果、休薬 20 日目および 30 日目では定量限界以下であった。

2) 子豚

子豚に、25 mg(力価)/4l および 50 mg(力価)/4l の濃度で溶かし、7日間自由飲水投与した結果を表 8 に示す。休薬 17 日目には常用量投与ではすべての臓器、組織において定量限界以下であった。

7. 臨床試験成績

1) 子牛

①2 カ月齢以下のホルスタイン種子牛で水様性または泥状の下痢便を排するものを対象に、1 mg(力価)/kg または 0.5 mg(力価)/kg を 1日 2回、最高 6 回連続経口投与した結果を図 2 に

表 7-1 子牛における残留試験成績

臓器・組織	定量限界 (ppm)	投与終了直後の残留濃度(ppm)		消 失 日 数	
		1 mg(力価)/kg	2 mg(力価)/kg	1 mg(力価)/kg	2 mg(力価)/kg
血 清	0.01	0.02	0.04	3日	7日
肝 臓	0.05	0.11	0.17	7日	14日
腎 臓	0.05	5.6	10.5	30日以上	40日以上
心 臓	0.05	<0.05	< 0.05	0日	0日
小 腸	0.05	0.25	1.2	7日	7日
筋 肉	0.05	<0.05	< 0.05	0日	0日
脂 肪	0.05	<0.05	< 0.05	0日	0日

注) 定量法は試験管固相法によるラジオイムノアッセイ法

注) 未発表：城戸靖雅ほか (畜安研)

表 7-2 子牛における残留試験成績

単位：ppm

個体番号	休 薬 日 数				
	0	7	14	20	30
1	0.61	0.32	0.14	<0.05	<0.05
2	1.37	0.42	0.10	<0.05	<0.05
3	1.54	0.69	0.30	——*	<0.05
平 均	1.17	0.48	0.18	——	<0.05

注) \*：採材ミス

定量法は試験管固相法によるラジオイムノアッセイ法。

注) 未発表：城戸靖雅 (畜安研)

表 8 子豚における残留試験成績

臓器・組織	定量限界 (ppm)	投与終了直後の残留濃度(ppm)		消 失 日 数	
		25mg(力価)/4l	50mg(力価)/4l	25mg(力価)/4l	50mg(力価)/4l
血 清	0.01	<0.01	<0.01	0日	0日
肝 臓	0.05	<0.05	<0.05	0日	0日
腎 臓	0.05	0.46	0.72	17日	21日
小 腸	0.05	— *	— *	3日	3日
筋 肉	0.05	<0.05	<0.05	0日	0日
脂 肪	0.05	<0.05	<0.05	0日	0日

注) \* : 定量限界以上のものと以下のものがあるため平均値算出不可。

定量法は試験管固相法によるラジオイムノアッセイ法。

注) 未発表: 早川龍雄ほか (畜安研)

示す。

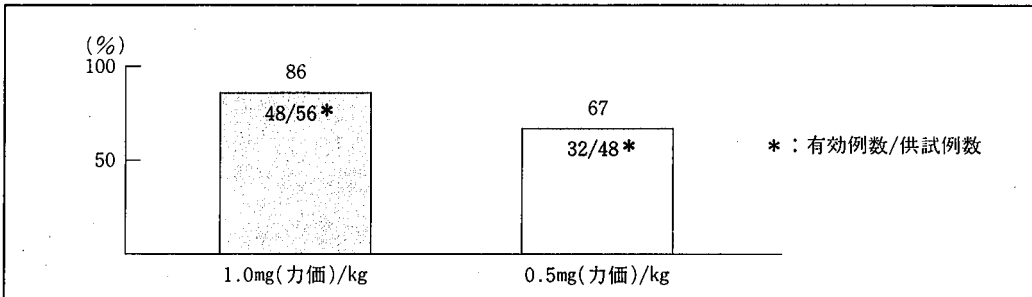
1 mg(力価)/kg 投与群の治癒率は 86% であり, 治癒したものの, 約半数は 2~4 回投与で, 約半数は 5~6 回投与で治癒した。

② 3 カ月齢以下の黒毛和種子牛で, 水様便, 粘

液便または軟便を排するものを対象に, 0.5 ~1.0 mg(力価)/kg を, 1 日 2 回, 最高 6 回連続経口投与し, 既存抗生物質投与と効果の比較を行った。その結果を図 3 に示す。

0.5~1.0 mg(力価)/kg 投与群の治癒率は 90

① 治癒率



注) 試験開始後 4 日目までに糞便性状の改善が認められた場合に有効と判定した。

試験開始後 2 週間以内に死亡した場合は糞便性状の改善が認められても無効と判定した。

② 治癒に要した投与回数

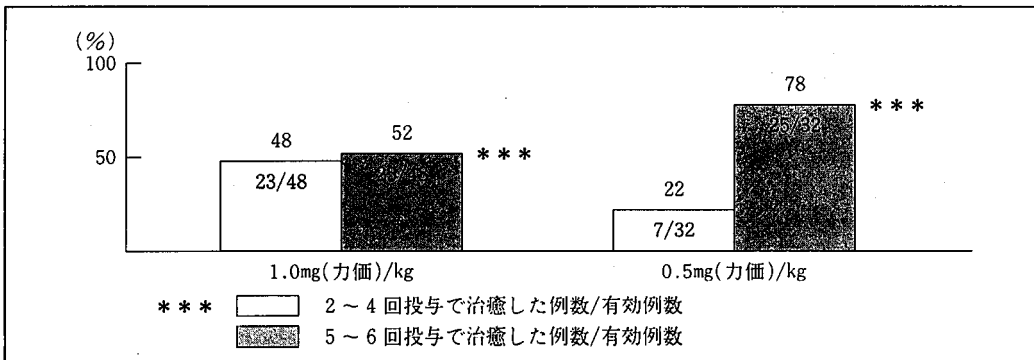
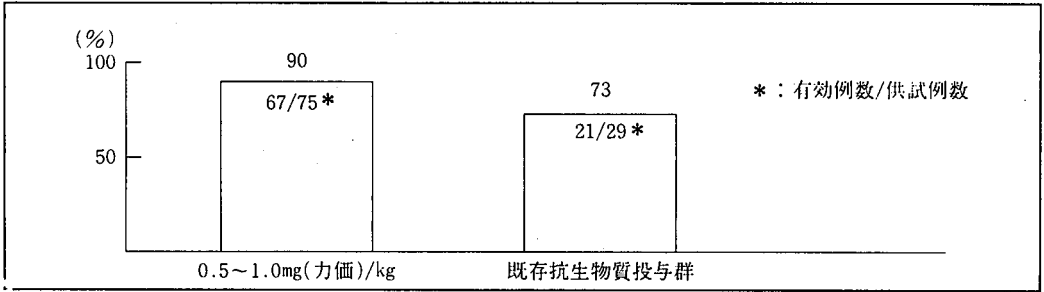


図 2 子牛における臨床試験成績 (更科ほか<sup>4)</sup>)

① 治癒率



注) 試験開始後4日目までに正常便となり、一般症状にも異常のない場合を有効と判定した。

② 治癒に要した投与回数

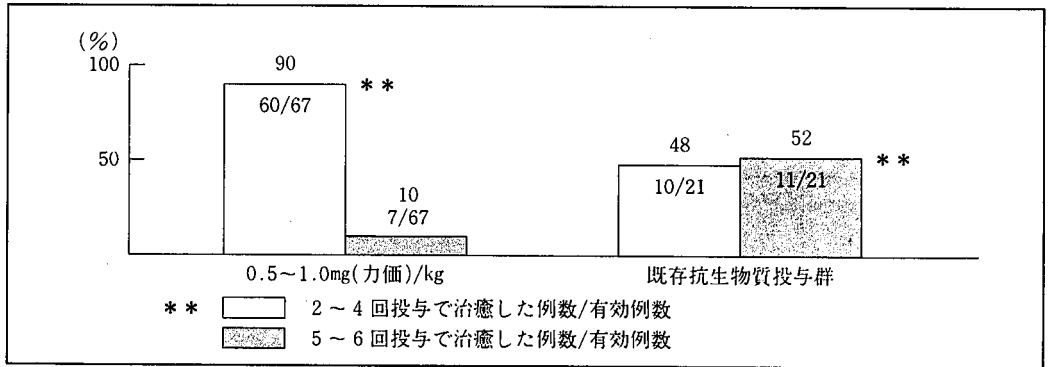
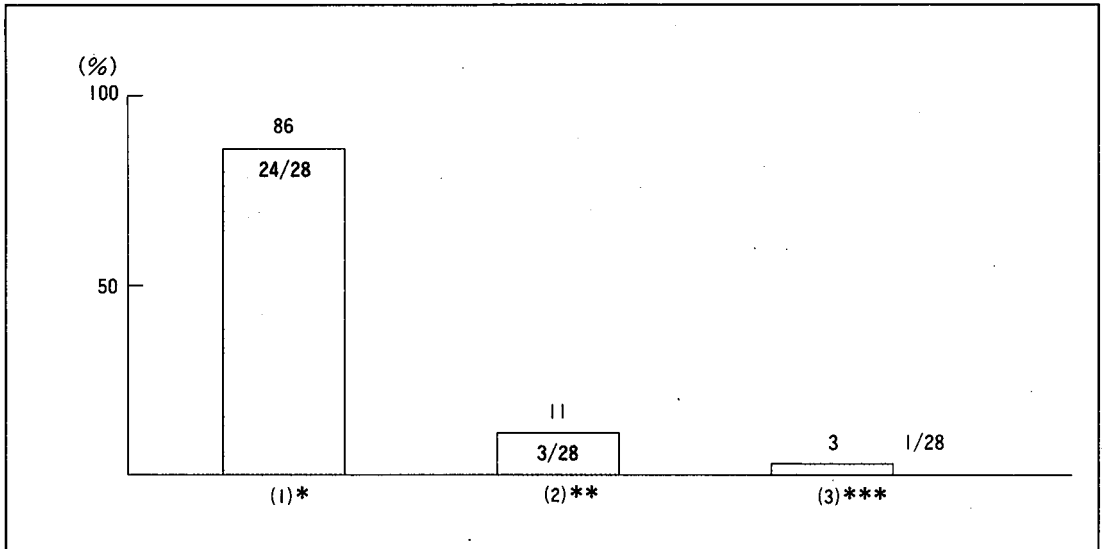


図3 子牛における臨床試験成績 (郡山ほか<sup>3)</sup>)



- (1)\* 試験開始4日目サルモネラ陰性例数/試験開始時サルモネラ陽性例数
- (2)\*\* 試験開始4日目サルモネラ陽性例数/試験開始時サルモネラ陽性例数
- (3)\*\*\* 死亡のため検査不能例数/試験開始時サルモネラ陽性例数

図4 糞便中の Salmonella の分離成績 (井上<sup>1)</sup>)

%であり、治癒したものの、約90%は2~4回投与で、約10%は5~6回投与で治癒した。

③ 18日齢以下のホルスタイン種子牛で水様性または泥状の下痢便を排するものを対象に、1mg(力価)/kgを、1日2回、最高6回連続経口投与した。試験開始時に46例中28例(61%)より *Salmonella* が分離されたが、これら27例(1例は死亡)中24例(89%)は試験開始後4日目には *Salmonella* は分離されず、*Salmonella* に対する抑制効果が優れていることが確認された(図4)。

2) 子豚

離乳時の子豚の下痢症に対し、25.0mg(力

価)/4lおよび12.5mg(力価)/4lの濃度で3日間連続自由飲水し、その効果を比較した。結果を図5に示す。

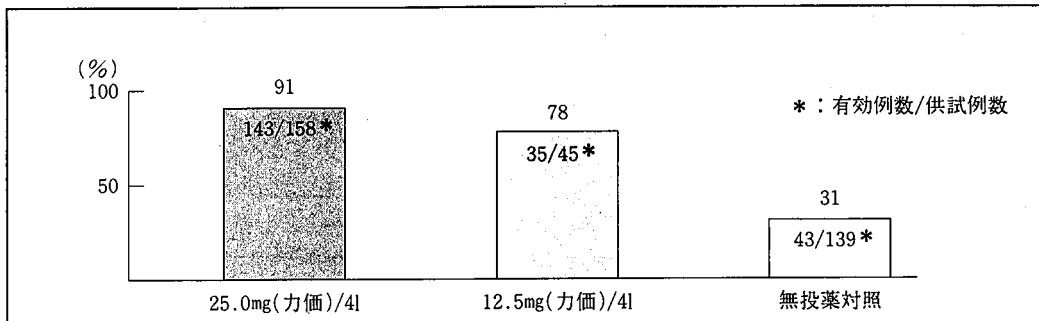
25.0mg(力価)/4l群の治癒率は91%と優れており、増体重においても優れていた。

8. 安全性、副作用

1) 子牛

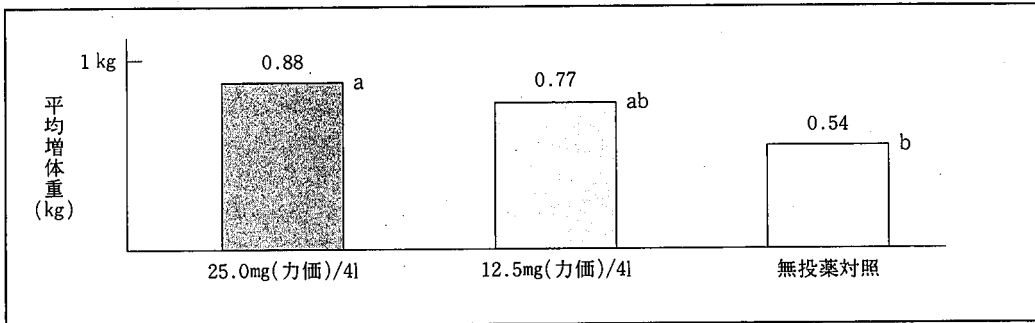
4~5週齢のホルスタイン種雄子牛に1, 2または10mg(力価)/kgを1日2回、7日間連続強制経口投与し、子牛におよぼす影響を調べた。その結果、いずれの投与群においても増体重、飼料摂取量は対照群との間に有意差はなく、一

① 治癒率



注) 試験開始後5日目までに正常便となった場合を有効と判定した。

② 増体重



注) 試験期間5日間の1頭当りの増体重を算出した。

アルファベット異符号間には5%水準で有意差あり。

注) (渡辺ほか<sup>5)</sup>)

未発表: 三船亮介ほか (南丹家保)

未発表: 山田義和 (岡山家保)

図5 子豚における臨床試験成績

般症状、血液学的検査、血清生化学的検査および尿検査も異常は認められなかった。

## 2) 子豚

30日齢の去勢豚に25, 50および125mg(力価)/4lを7日間連続給与し、子豚におよぼす影響を調べた。その結果、いずれの投与群においても増体重、飼料摂取量は対照群との間に有意差はなく、一般症状、血液学的検査、血清生化学的検査および尿検査も異常は認められなかった。

## (参考)

ゲンタマイシンの製剤名と承認事項および使用上の注意は表9のとおりである。

## 文 献

- 1) 井上侃：D-GMの子牛の下痢症に対する効果試験，獣医畜産新報，761:52 (1984)
- 2) 小泉治子ほか：Gentamicinの Maus, ラットにおける急性毒性試験，実中研・前臨床研究報，8:219 (1982)
- 3) 郡山不二夫ほか：D-GMの子牛の下痢症に対する治療試験，家畜診療，256:27 (1984)
- 4) 更科孝夫ほか：子牛の下痢症に対するゲンタマイシンの治療効果，日本獣医師会雑誌，38:235 (1985)

## 討 論 (座長：橋本和典・家衛試)

質問 (井上勇・日本大学)：① 野外試験で、サルモネラと E. coli の両種が混合感染していた例は。② 菌数と治療効果との関係は。

答 (佐々木滋・シオノギ製薬)：① サルモネラが特に問題となった野外試験ではサルモネラに注目したので、混合感染については不明である。② 試験開始時の下痢便の菌数に大きなバラツキがあった為、治療効果との間に明確な相関関係は得られなかった。

質問 (小野浩臣・日獣大)：医薬品として緑膿菌耐性と発言があったが、家畜由来株について耐性をみられたか。

答 (佐々木滋)：家畜由来株の緑膿菌の耐性に

表9 製剤名と承認事項および使用上の注意

製 剤 名：動物用ゲンタリン散
成分含量：1瓶 (60g) 中、粗硫酸ゲンタマイシン1g (力価) を含有する。
用法用量：牛：1回体重kg当たり本剤60mg(粗硫酸ゲンタマイシンとして1.0mg (力価)) を代用乳または水に溶かし、1日2回、3日間経口投与する。
豚：飲水4l当たり本剤を1.5g(粗硫酸ゲンタマイシンとして25.0mg (力価)) の割合に均一に溶かし、3日間経口投与する。
効能効果：有効菌種：大腸菌，サルモネラ
適 応 症：子牛の細菌性下痢症 子豚の細菌性下痢症
使用上の注意：・3カ月齢を超える牛および4カ月齢を超え豚：飲水 <sup>4</sup> 使用しないこと。
・本剤投与後下記の期間は食用に供する目的で出荷等を行わないこと。
牛：30日 豚：17日
・本品は定められた用法・用量を厳守して使用すること。
注意—獣医師の処方せん・指示により使用すること。

- 5) 渡辺光雄ほか：D-GMの子豚細菌性下痢症に対する治療効果試験，獣医畜産新報，758:48 (1984)

についてはみていないが、最近緑膿菌による乳房炎の発生がみられるということで乳房炎治療薬としての開発を検討したいと考えている。

質問 (橋本和典・家畜衛試)：細菌性下痢の治療効果の判定は仲々難しいと思う。菌の回収 (間隔、期間)、治療開始時期、混合感染の有無、その他臨床的事項等総合的に判定することが必要である。とくにサルモネラの病性などからみると再発の有無についての検討なども必要ではないか。なおこの問題は「ゲンタマイシン」のみでなく、細菌性下痢に対するすべての抗菌剤にあてはまるものと思う。

答 (佐々木滋)：今後の課題として検討することが必要と考える。

### 3. アプラマイシンについて

清水 良 浩

(日本イーライリリー株式会社)

Apramycin

Yoshihiro SHIMIZU

Eli Lilly Japan K.K.

#### 1. 開発の経緯

アプラマイシン (APM) は、1967年メキシコの土壌より、W. M. Stark ら (イーライリリー社, 米国) により分離された放線菌 *Streptomyces tenebrarius* が産生する一群のアミノサイクリトール系抗生物質ネブラマイシンの Factor 2 である<sup>2)</sup>。ネブラマイシンの Factor の中には、現在人体用に使用されているトブラマイシンも含まれる。

現在、我が国で子豚の育成上問題となる疾病としては下痢を主とする消化器病並びに肺炎を主とする呼吸器病があげられる。これらの疾病は、甚大な経済的損失を与える事が知られており、養豚業界が集約・省力化されるに伴い、こ

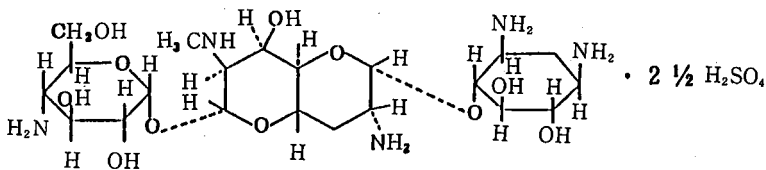
れらの疾病の対策がますます重要となってきた

いる。  
とりわけ子豚の細菌性下痢症には、これまで種々の抗菌性物質が使用されて相当の効果を挙げているが、その一方で大腸菌の多剤耐性化が大きな問題となってきた<sup>3)</sup>。このため、APM を動物専用医薬品として、子豚の細菌性下痢症に対して開発をすすめ、1985年6月に承認を得た。

また、APM は米国やヨーロッパをはじめとして世界 27 カ国以上で *Escherichia coli* (*E. coli*) および *Salmonella* による牛や豚の下痢症に対して販売されている。

#### 2. 物理・化学的性状

##### 1) 化学構造式



##### 2) 分子式及び分子量

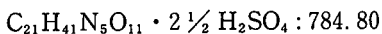


図1 化学構造式等

APMは、図1に示すように、化学構造的には二置換2-deoxystreptamineを有する従来のアミノサイクリトール系抗生物質(カナマイシン(KM)、フラジオマイシン(FRM))等と異なり、固定した二環性のoctadioseを含有する。この化学構造的な特異性から生物学的にも下記のような特長を有する。

a. 抗菌スペクトラムは幅広く、特にグラム陰性菌に対して強い抗菌作用を呈する。

b. 従来のアミノサイクリトール系抗生物質(KMやFRM等)耐性菌に対して強い抗菌力を示す。

c. 従来のアミノサイクリトール系抗生物質不活化酵素に対して安定である。

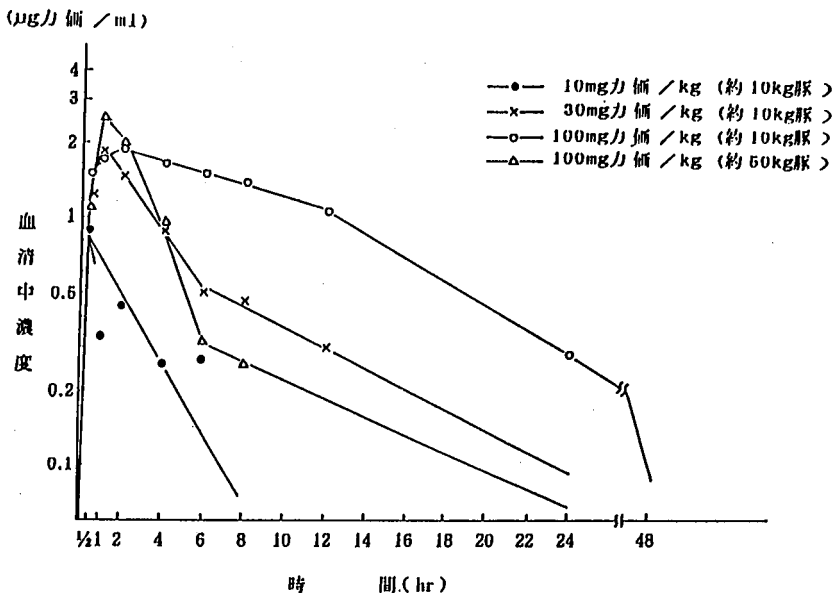
また、APMは硫酸アプラマイシンとして飼料添加剤並びに飲水投与剤の二剤型で製剤化されている(表5参照)。APMの融点は245~275°Cで、水には非常に良く溶け、低級アルコールには僅かに溶ける。

### 3. 体内吸収・分布・排泄

APMを10~100mg力価/kgで豚に単回強制投与した時の血清中濃度推移を図2に示す。

体重約10kgの豚では10mg力価/kg投与で投与0.5時間後に最高血中濃度0.89 $\mu$ g力価/mlを示し、8時間後には検出限界以下となった。また、30、100mg力価/kg投与ではそれぞれ1時間、2時間後に最高血中濃度(約1.9 $\mu$ g力価/ml)に達し、24時間後には検出限界以下となった。一方、体重約50kgの豚では、25mg力価/kg投与でAPMは血中に検出されず、100mg力価/kgでは投与1時間後に最高血中濃度2.6 $\mu$ g力価/mlを示し、その後生物学的半減期1.24時間で消失し、24時間後には検出限界以下となった。

また、体重約10kgの豚に<sup>14</sup>C-APMを5日間強制経口投与したところ、最高の放射能濃度を示した組織は腎臓で、次いで背脂肪、肝臓、筋肉の順であった。また、その際の糞中および尿中放射能の測定を行なった結果、放射能の殆どは糞中に排泄され、尿中には10%未満が排泄された。また、組織中、糞中および尿中の放射能性物質をカラムクロマトグラフィーで精製



(未発表; イーライリリー社、武田薬品)

図2 豚におけるAPM血清中濃度推移

し、オートラジオグラムおよびバイオオートグラムで分析したところ、肝臓では総放射能の2/3、腎臓では2/3、糞中および尿中ではいずれも3/4以上が未変化のAPMであった。このため、経口投与されたAPMの吸収は悪く、殆ど代謝を受けずに糞中に排泄されると考えられる。

4. 試験管内効力試験

APMの抗菌スペクトラムは表1に示すよう

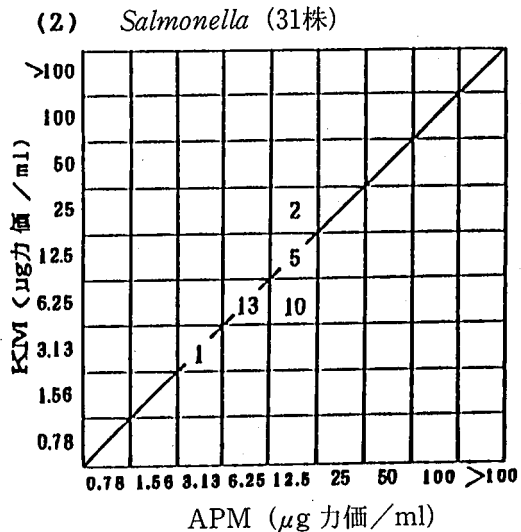
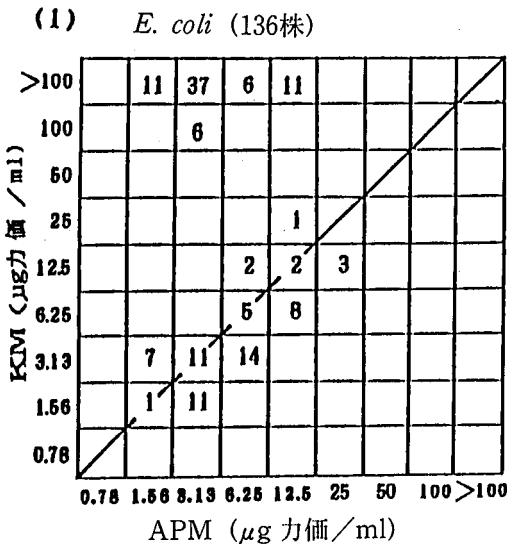
に幅広く、グラム陰性菌およびグラム陽性菌に対してKMと同様に優れた抗菌力を示した。また、他の同系の抗生物質と同様に嫌気性菌に対してはあまり効力を示さない。

また、我が国で豚から分離した *E. coli* 136株に対するAPMの最小発育阻止濃度(MIC)は、図3に示すように1.56~25  $\mu\text{g}$  力価/mlに分布し、ピークは3.13  $\mu\text{g}$  力価/mlにみられ、KMでは3.13  $\mu\text{g}$  力価/mlをピークとする1.56~12.5  $\mu\text{g}$  力価/mlに分布する群と $\geq 100 \mu\text{g}$  力価/mlのMIC値を示す群があり、二

表1 各細菌に対するアブラマイシンのMIC値 ( $\mu\text{g}$  力価/ml)

Gram-positive organisms		Gram-negative organisms	
<i>Staphylococcus aureus</i>	0.78	<i>Pasteurella multocida</i>	12.50
<i>Streptococcus uberis</i>	100.00	<i>Pasteurella hemolytica</i>	12.50
Group D streptococcus	32.00	<i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>	1.56
Group E streptococcus	25.00	<i>Proteus species</i>	6.25
		<i>Treponema hyodysenteriae</i>	10.00
		<i>Arizona paracolon</i>	6.25
		<i>Escherichia coli</i>	3.12
		<i>Salmonella species</i>	6.25
		<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0.78

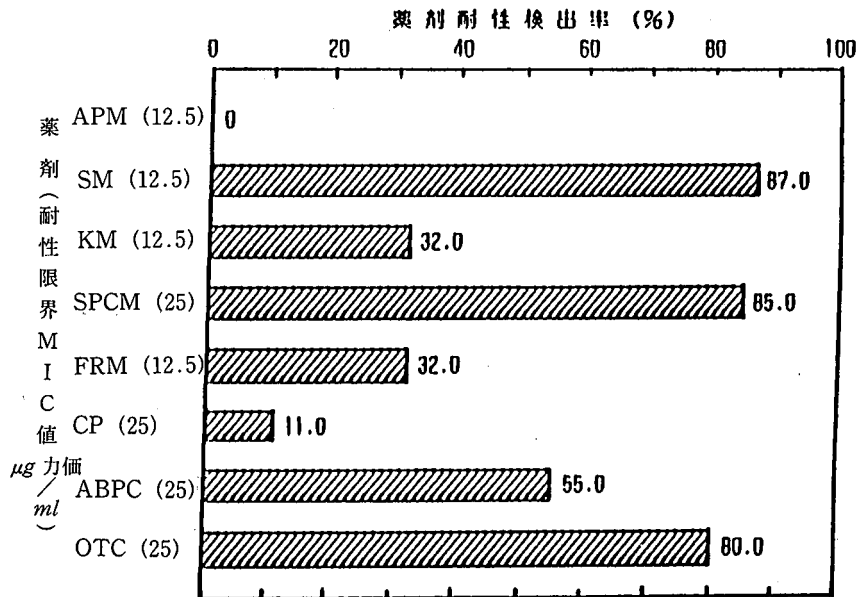
(未発表：イーライリリー社)



未発表：武田薬品  
佐藤品川 氏ら (帯広畜産大学)  
品川邦汎 氏ら (岩手大学)

図3 感受性相関





注 アブラマイシン (APM)、ストレプトマイシン (SM)、カナマイシン (KM)、スペクチノマイシン (SPCM)、フラジロシム (FRM)、クロラムフェニコール (CP)、アンピシリン (ABPC)、オキシテトラサイクリン (OTC)。

(未発表；全農家畜衛生研究所)

図4 子豚下痢便由来 E. coli 100 株の薬剤別耐性検出率

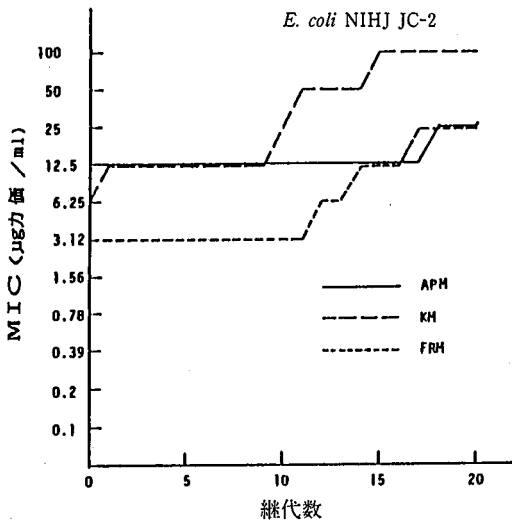
表2 Behavior of New Among Licosides Towards Inactivating Enzymes (米原<sup>1)</sup>)

	APH (3')-I	APH (3')-II	ANT (2")	AAC (2')	AAC (6')	AAC (3)-I	AAC (3)-II	AAC (3)-III	AAC (3)-IV	ANT (4')	APH (2")
SGM	-	-	+	+	-	+	+	+	+	-	+
SDM	+	-	-	+	+	+	NT*	NT*	NT*	-	-
FTM	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
K M	+	+	+	-	+	-	+	+	+	+	±
GM-C1a	-	-	+	+	+	+	+	+	+	-	+
TBM	-	-	+	+	+	-	+	+	+	+	±
AMK	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	±
APM	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-

\* NT: Not tested

Sagamicin (SGM), Seldomycin (SDM), Fortimicin (FTM), Kanamycin (KM), Gentamycin C1a (GM-C1a), Tobramycin (TBM), Amikacin (AMK), Apramycin (APM), Phosphotransferase (APH), Neucleotidyltransferase (ANT), Acetyltransferase (AAC)

<米原の原表を示す>



(未発表 ; 武田薬品)

図5 耐性獲得

峰性の分布がみられた。これまでのところ、我が国では APR 耐性の豚由来 *E. coli* の報告は

見あたらない。一方、豚由来の *Salmonella* 31 株に対する APM の MIC は、図 3 に示すように 3.13~12.5 μg 力価/ml に分布し、ピークは 12.5 μg 力価/ml にみられ、KM もほぼ同じ感受性分布を示した。

また、図 4 の例に示すように、アンピシリン (ABPC)、クロラムフェニコール (CP)、FRM、フラゾリドン (FZ)、ナリジクス酸 (NA)、KM、オキシテトラサイクリン (OTC)、サルファ剤 (SAs)、ストレプトマイシン (SM)、スペクチノマイシン (SPCM) 等による多剤耐性 *E. coli* に対して APM は交差耐性を示さなかった。

アミノサイクリトール系抗生物質に対しては、これまでいくつかの不活化酵素が知られているが、APM は既知の不活化酵素である O-リン酸転移酵素、O-アデニル転移酵素、N-アセチル転移酵素に対して安定であった。しかし、表 2 に示すように APR 耐性菌から分離した 3-N-アセチル転移酵素の 1 つである AAC(3)-IV

表 3 APM (飲水投与) の豚における残留性

臓器	投与量 mg/kg/日	最終投与後時間(日)					
		1/12	7	14	21	28	35
肝臓	12.5	ND <sup>1)</sup>	ND	ND	ND	ND	ND
	37.5	0.28 <sup>2)</sup>	ND	ND	ND	ND	ND
腎臓	12.5	0.62	0.10	ND	ND	ND	ND
	37.5	1.57	0.25	ND	ND	ND	ND
筋肉	12.5	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	37.5	ND	ND	ND	ND	ND	ND
脂肪	12.5	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	37.5	ND	ND	ND	ND	ND	ND
小腸	12.5	0.09	ND	ND	ND	ND	ND
	37.5	0.29	ND	ND	ND	ND	ND

<sup>1)</sup> 検出限界 (0.0625 ppm) 以下

<sup>2)</sup> 1 頭の値、他の 2 頭 ND

薬剤摂取量 : 12.5 mg/kg 群 ; 10 mg/kg/日, 37.5 mg/kg 群 ;  
29 mg/kg/日

(未発表 ; 畜産生物安全研究所)

のみに APM は不安定であった。この酵素は 2-deoxystreptamine の二置換体抗生物質 (FRM, KM 等) にも作用する<sup>1)</sup>。

耐性獲得については、増量継代培養法により APM, FRM および KM に対して *E. coli* を用いて検討したところ、APM の耐性獲得は FRM および KM よりも遅く、緩やかであった (図 5)。

### 5. 残留試験成績

#### a. 飲水投与剤

交雑種去勢豚に APM (40% 製剤; 表 5 参照) を 1 日当たり 12.5 および 37.5 mg 力価/kg (承認最高用量およびその 3 倍量) となるように添加した飲水を 7 日間給与し、残留試験を実施した。

その結果、APM は最終投与後 2 時間で 12.5 mg 力価/kg 群では腎臓と小腸に、37.5 mg 力価/kg 群では、肝臓、腎臓および小腸に残留し、また休薬 7 日目では両群とも腎臓から APM が

検出された。しかし、休薬 14 日目では採材したすべての試料から検出されなかった (表 3)。

#### b. 飼料添加剤

同様に、APM (10% 製剤; 表 5 参照) を 200 ppm または 600 ppm (承認用量の 2 倍と 6 倍量) で添加した飼料を 7 日間給与した。

その結果、APM は最終投与後 2 時間で 200 ppm 群では腎臓に、600 ppm 群では肝臓、腎臓および小腸に検出されたが、休薬 7 日目では採材したすべての試料から検出されなかった (表 4)。

以上の結果より、両剤型の休薬期間は 14 日間となった。

### 6. 臨床応用試験成績

#### a. 飲水投与剤

離乳子豚の細菌性下痢症を対象に APM (40% 製剤; 表 5 参照) の飲水投与による臨床応用試験を総計 859 頭を用いて行なった。病性鑑定

表 4 APM (飼料添加) の豚における残留性

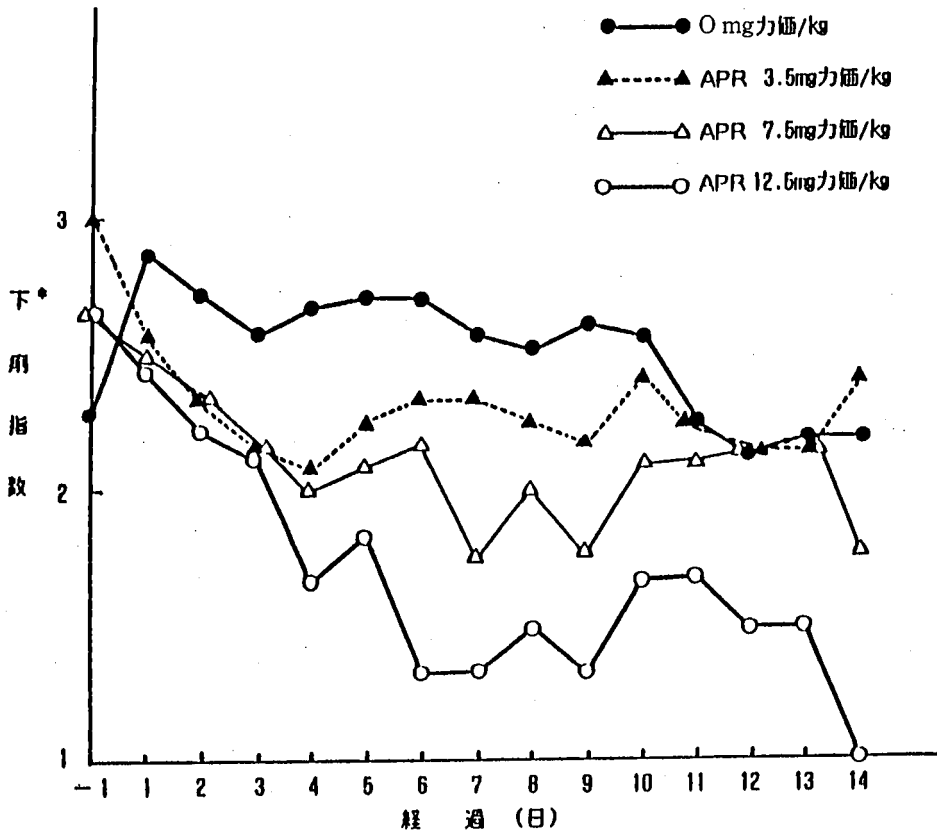
(n = 3, ppm)

臓器	投与量 %	最終投与後時間(日)					
		1/12	7	14	21	28	35
肝臓	0.02	ND <sup>1)</sup>	ND	ND	ND	ND	ND
	0.06	0.13 <sup>2)</sup>	ND	ND	ND	ND	ND
腎臓	0.02	0.45	ND	ND	ND	ND	ND
	0.06	1.24	ND	ND	ND	ND	ND
筋肉	0.02	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	0.06	ND	ND	ND	ND	ND	ND
脂肪	0.02	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	0.06	ND	ND	ND	ND	ND	ND
小腸	0.02	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	0.06	0.15	ND	ND	ND	ND	ND

<sup>1)</sup> 検出限界 (0.0625 ppm) 以下

<sup>2)</sup> 2 頭の値、他の 1 頭 ND

薬剤摂取量 : 0.02% 群 ; 12 mg/kg/日, 0.06% 群 ; 36 mg/kg/日



下痢指数の推移(飲水添加)

注 APMの投与は7日間(1~7日)。

• 1.0: 正常 2.0: 軽度の下痢 3.0: 中等度の下痢

未発表: 村上大蔵ら(岩手大学)  
渡辺大作ら(山形共済連)  
有馬尋(宮崎県開業)

図6 下痢指数の推移(飲水投与)

は、典型的な下痢症状を呈した子豚を鑑定殺し、腸管上部での *E. coli* の異常増殖を確認することにより行った。また、APM の治療効果は、下痢症状の程度を指数化して(正常; 1~重度の下痢; 4), その改善効果を市販薬剤と比較して判定した。

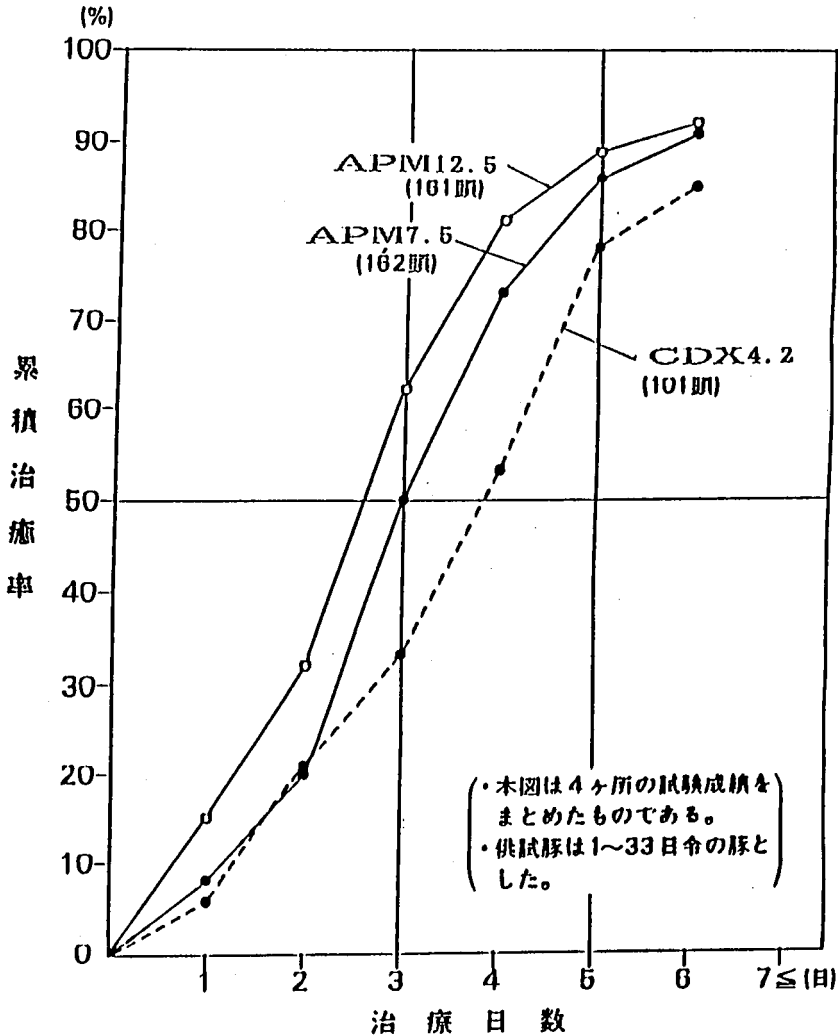
その結果、図6に示すように、下痢指数はAPM 7.5~12.5 mg 力価/kg 投与で有意に改善され、その効果は市販対照薬剤と比べて同等以上であった。また、その際の増体重はAPM

7.5~12.5 mg 力価/kg の投与で13.5~40.1%改善され、飼料要求率も16.5~22.5%改善され、これらの点も市販対照薬剤と比べて同等以上の効果であった。

また、APM を哺乳豚の細菌性下痢症に7.5~12.5 mg 力価/kg で強制経口投与したところ、同様に優れた治療効果を示した(図7)。

b. 飼料添加剤

APM (10%製剤; 表5参照) の飼料添加に



注 CDX:カルバドックス。薬剤名のあとの数字は投薬量を示す(mg/豚/kg)。

(未発表; 武田薬品)

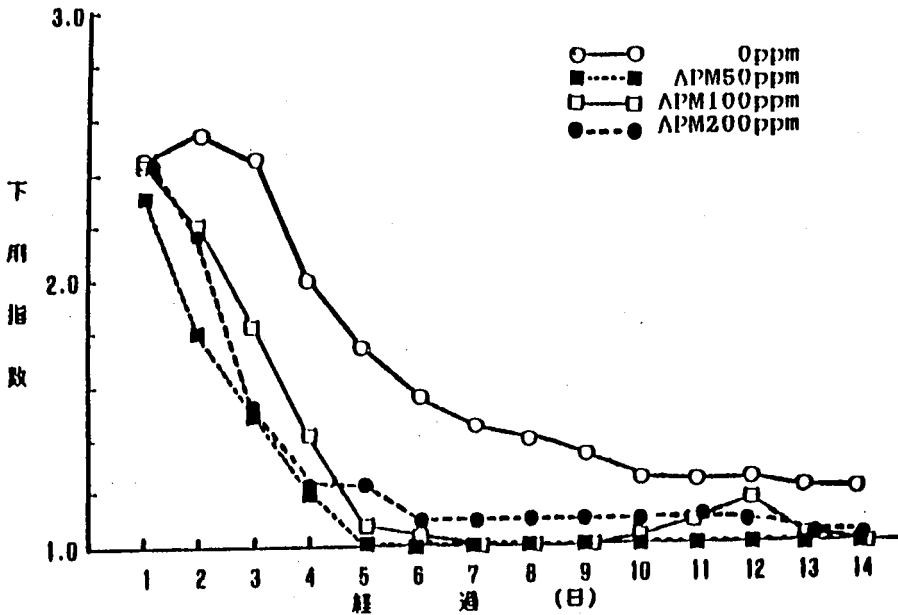
図7 強制経口投与試験

よる臨床応用試験も離乳子豚の細菌性下痢症を対象に総計844頭を用いて行った。病性鑑定および効果判定は飲水投与剤と同様に行った。

その結果、図8に示すようにAPMは100ppm以上の飼料添加で市販対照薬剤と同等以上の下痢指数の改善効果並びに発育成績に対する効果を示した。

## 7. 安全性

APM (40%製剤; 表5参照) を125mg/力価/kg/日 (飲水投与剤の承認最高用量の10倍量) の強制経口投与, 或いはAPM (10%製剤; 表3参照) の2,000ppm飼料添加 (承認用量の20倍量) の投与により, その安全性を検



注 APM の投薬は7日間 (1~7日)。

• 1.0: 正常 2.0: 軽度の下痢 3.0: 中等度の下痢

未発表 ; 波邊大 (山形共済連) 大淵真 (家畜飼養科) 山口真 (グリコ畜産) 宇野哲安 (大中の湖農協)

図8 下痢指数の推移 (飼料添加)

討したところ、血液一般検査、血液生化学検査、尿検査、糞便の潜血反応、剖検所見、消化管の病理組織学的所見では APM 投与に起因すると思われる変化は認めなかった。

また、豚に APM (10% 製剤: 表5 参照) を 100 ppm で飼料添加し、8 週間給与し、条件付回避反応により聴覚反応を調べたところ、APM の聴覚毒性は認めなかった。

### 8. 使用上の注意点

APM の使用に際しては、下記の二点について注意が必要である。

- a. 本剤の過剰にわたる連続投与を避けること。
- b. 本剤投与後、下記の期間は食用に供する目的で出荷等を行わないこと。

豚: 14 日

APM の承認事項等は表5 にまとめて示した。

### 文 献

- 1) 米原 弘編著: アミノグリコシド抗生物質, pp. 139-167, 抗生物質, 地球社, 東京 (1981)
- 2) 中村政幸, 大前憲一, 小枝鉄雄: 1976 年に分離した牛, 豚由来大腸菌の薬剤耐性および R プラヌミドの分布. 動薬検年報, 15: 21-27 (1978)
- 3) O'connor, S., Lam, L. K. T., Jones, N. D., and Chaney, M. O.: Apramycin, a Unique Aminocyclitol Antibiotic. J. Org. Chem., 41: 2087-2092 (1976)

表5 承認事項および使用上の注意等

剤 型	飲水投与剤	飼料添加剤
品 名	アプラランソリブル「タケダ」 アプラランソリブル	アプラランプレミックス「タケダ」 アプラランプレミックス
成分分量	1 Kg中 硫酸アプラマイシンを400mg(力価)含有する。	1 Kg中 粗硫酸アプラマイシンを400mg(力価)含有する。
効能効果	有効菌種：大腸菌 適応症：豚；細菌性下痢症	
用法用量	通常1日に体重1Kg当たりアプラマイシンを12.5mg(力価)投与する。	通常飼料17%当たりアプラマイシンを100g(力価)投与する。
使用上の注意	1. 本剤は週余にわたる連続投与を避けること。 2. 本剤は投与後下記の期間中は食用に供する目的で出荷等を行なわない豚；14日	
有効期間	製造後 36か月	
製造所名	イーライリリー社、リリーインダストリーズリミテッド スピーク、リバプール、英国	

注意 獣医師の処方箋・指示により使用すること。

討 論 (座長：高橋 勇・日獣大)

質問 (小野浩臣・日獣大)：アミノグリコシド系に属するとみて、アプラマイシンのR因子による耐性菌は如何。

答 (清水良浩・日本イーライリリー㈱)：現在のところ、アプラマイシンについては、不明である。

質問 (高橋勇・日獣大)：1) APM産生菌から同時にTOBも産生分離されるとのことであるが、APMとTOBとのMIC間にはどれぐらい差があるのか。 2) 哺乳期、離乳期の子豚の下痢症に有効とのことであるが、下痢症の原因菌(ある血清型

の大腸菌など)について検索されている例があったら教えてほしい。

答 (清水良浩)

- 1) TOBのMICはゲンタマイシンと同等であり、感受性菌のMIC値だけからは、TOBの方が低い。
- 2) 残念ながら、下痢症の原因菌である大腸菌の血清型などについては特に検索していない。臨床試験では、小腸上部の大腸菌の異常増殖により診断している。

## 4. ホスホマイシンについて

武 田 植 人  
(明治製菓株)

(原稿未提出のため、シンポジウム開催時の内容抄録のみ掲載)

ホスホマイシン (FOM) は、1967年スペインの土壌から分離された *Streptomyces fradiae* の培養によって産生される新規抗生物質であり、アメリカ MERCK 社およびスペイン CEPA 社によって共同開発されたものである。FOM の化学名は (-) - (1R, 2S) - (1, 2-epoxypropyl) phosphonic acid で、化学構造が極めて簡単であるため、現在は合成法によって製造されており、人体用医薬品としてその Ca 塩は経口用剤、Na 塩は注射用剤として用いられている。FOM は 1969 年 第 9 回 Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy で発表され、翌 1970 年に明治製菓株式会社に対して開発の許諾と試料の提供がなされ、直ちに基礎的な研究に入り充分な検討を重ね、人体用医薬品としての臨床試験に入り基礎および臨床面から多数の専門家により検討された。その結果、数多くの特徴を有することを見出し、特にグラム陽性菌およびグラム陰性菌感染症に有効で、腸内感染症に有効であることから医薬品として承認申請し、1980 年および 1981 年に医薬品輸入および製造承認を取得している。なお、FOM は世界各国で開発さ

れ、日、独、仏など 5 カ国で発売されている。

一方、動物薬としての開発は CEPA 社で Ca 塩は適応症：下痢症 (特に *E. coli* によるもの) として子牛、子豚に飲水、ミルクへの添加 (牛)、強制経口 (豚) の製剤が承認され、Na 塩はエリスロマイシンとの配合剤で用時溶解の乳房注入剤として承認されている。

明治製菓株式会社は、FOM が広範囲抗生物質で腸内感染症に有効であるとの医薬品での知見を基に、FOM の Ca 塩を動物薬として開発に着手した。近年、我が国の畜産物の嗜好、流通等の要因により、乳牛雄牛の肥育が活発に行われており、その際の問題点として導入時、大腸菌、サルモネラ等による細菌性下痢ならびに肺炎対策が挙げられており、これらによる損耗防止が肥育農家にとって重要課題である。当社はこれらの一因である細菌性下痢の対策 (大腸菌および *Salmonella* による) に対する応用を計画し、諸試験を実施した結果、本剤は動物用医薬品として有効性をはじめ安全性、残留性等各種の評価で極めて有用性の高い薬剤であると判断するに至ったので、その概要について述べる。

### 討 論 (座長：佐藤静夫・全農家衛研)

質問 (中根淑夫・科学飼料研究所)：野外の大腸菌症およびサルモネラ症はどのようにして診断するのか。

答 (武田植人・明治製菓薬品研)：大腸菌症で

は、下痢便の確認、一般臨床観察、細菌学的検査および分離菌の病原性確認によって診断する。細菌学的検査では、直腸便からの大腸菌の分離、同定および菌数の測定を行い  $10^6$  個/g 以上を陽性と



する。病原性確認は、耐熱性 (ST) 試験および易熱性 (LT) 試験による。

サルモネラ症では臨床的な下痢の発現、一般症状の観察、疫学的考察および細菌学的検査、即ち直腸便からのサルモネラ菌の分離、同定により確認する。

質問 (小野浩臣・日獣大) : FOM の R 因子耐性菌について検査されたか。

答 (武田植人) : 未検討であり、今後の検討課題としたい。

質問 (浅沼健太・畜産安全研) : 変異原性が無いと報告されたが、この種の抗菌活性物質は通常の Ams test は応用出来ないと思うので、いかなる方法で確認したのか知りたい。

答 (武田植人) : TA 株を用い FOM 接触後洗滌して Ams test を実施したが、極めて高濃度も

変異原性は認められていない。詳細は別途連絡する。

質問 (佐藤静夫・全農家衛研) : ①安定性試験条件で気密とは具体的にどのような条件か。 ②人工耐性株の病原性は原株に比してサルモネラの場合  $10^2 \sim 10^3$  ほど低下するようであるが、その理由について教えて欲しい。 ③使用条件として4日間以上の連投は禁ぜられているがその理由は毒性発現などによるのか。

答 (武田植人)

- ①空気を遮断した状態で外気の影響を受けない保存条件である。
- ②興味あるところであるので、今後の検討課題にしたいと思う。
- ③投薬開始後確実な臨床効果が得られるのは、3日以内であり、安全性とは関係がない。

## 5. メシリナムについて

高橋 辰夫

(武田薬品・畜産事業部・技術普及部)

Mecillinam

Tatsuo TAKAHASHI

Sales Promotion & Scientific Information Services Dept.,  
Animal Health Products Div., Takeda Chemical Industries, Ltd.

ペニシリンの基本骨格である6-アミノペニシラン酸のアミノ基の側鎖を変えることにより様々な特性を持つ合成ペニシリンを得る事ができ、アンピシリン、クロキサシリンなどが動物用医薬品として既に使用されている。

メシリナム (Mecillinam : MPC) は1972年にデンマークレオ社のLundら<sup>3)</sup>により合成されたペニシリン系抗生物質である。

MPCは牛、豚由来の大腸菌、豚由来のヘモフィルスに強い抗菌力を示し、アンピシリン耐性大腸菌にも強い抗菌力を示したことから、牛、豚の細菌性下痢症、豚のヘモフィルス性肺炎への応用を検討し、有効性、安全性に満足すべき結果が得られ、また筋肉内注射により血液中に良く移行し、全身に分布した後、速やかに排泄され、組織への残留が短く、有用性の高い薬剤と考えられる。

MPCの注射用製剤が1985年6月に動物用医薬品として承認され、1985年11月から上市された。

### 1. 物理化学的性状

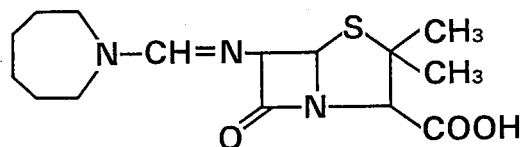
MPCは白色ないし淡黄白色の結晶または結晶性の粉末で、水に極めて溶けやすく、メタノールに溶けやすく、エタノールにやや溶けにくく、アセトン、エーテルにはほとんど溶けない。

なお、MPCの1gを水10mlに溶かした溶液のpHは約4.8とやや酸性である(長嶋英幸ら：社内資料)。

MPCの化学構造、分子式、分子量を図1に示した。ペニシラン酸の6位の位置にヘキサヒドロアゼピンがアシル結合ではなくアミノ結合しているのが特異である。

MPCを透明ガラス瓶に入れ、27~30カ月間室温保存した時の残存率は98%以上で、外観等にも変化は無く安定である。MPCを蒸留水または生理食塩液に溶かして、5°C、25°C、40°Cに保存した場合、90%以上の残存率を示すのは、5°Cでは5日、25°Cでは1日、40°Cでは5.7時間である(長嶋英幸ら：社内資料)。MPCの製剤は安定であるが溶解液は室温では1日、冷蔵庫に保存した場合5日以内に使いき

### メシリナム



$C_{15}H_{23}N_3O_3S$  : 325.43

図1 メシリナムの化学構造、分子式、分子量



表3 メシリナムの抗菌スペクトラム (グラム陰性菌)

Organisms	Medium	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )		
		MPC	ABPC	
<i>Escherichia coli</i>	NIHJ JC-2	I	0.39	6.25
<i>Escherichia coli</i>	TN 659	I	6.25	100
<i>Escherichia coli</i>	O-26	I	0.39	3.13
<i>Escherichia coli</i>	O-139	I	0.2	3.13
<i>Escherichia coli</i>	103	I	0.2	6.25
<i>Escherichia coli</i>	No. 22	I	0.1	1.56
<i>Proteus vulgaris</i>	IFO 3988	I	100	0.78
<i>Proteus vulgaris</i>	B 174	I	>100	100
<i>Proteus mirabilis</i>	IFO 3849	I	25	1.56
<i>Proteus mirabilis</i>	B 221	I	>100	0.78
<i>Proteus morgani</i>	IFO 3168	I	50	>100
<i>Salmonella typhimurium</i>	6466	I	0.39	1.56
<i>Salmonella typhimurium</i>	10	I	0.39	1.56
<i>Salmonella typhimurium</i>	1	I	0.2	1.56
<i>Salmonella enteritidis</i>	414	I	0.39	1.56
<i>Salmonella pullorum</i>	1064	I	0.39	1.56
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	DT	I	0.1	0.78
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	B 207	I	0.39	1.56
<i>Serratia marcescens</i>	B 205	I	0.78	6.25
<i>Serratia liquefaciens</i>	B 187	I	12.5	6.25
<i>Enterobacter cloacae</i>	B 214	I	1.56	3.13
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Kanagawa	I	>100	>100
<i>Acinetobacter anitratus</i>	TN 1140	I	25	12.5
<i>Citrobacter freundii</i>	TN 518	I	0.2	6.25
<i>Pasteurella multocida</i>	380	II	0.2	0.1
<i>Pasteurella multocida</i>	P-1059	II	0.2	0.1
<i>Haemophilus pleuropneumoniae</i>	Shope 4074	II	0.1	0.1
<i>Haemophilus pleuropneumoniae</i>	N-5	II	0.1	0.1
<i>Haemophilus somnus</i>	H6-9	III	0.39	<0.025
<i>Haemophilus somnus</i>	H6-13	III	0.39	<0.025
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	S-4651	II	>100	25
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Sagami	II	>100	25

Inoculum size:  $10^6$  CFU/ml

Medium: I Modified Mueller-Hinton agar (Nissui; MMHA) (山崎俊幸ら: 社内資料)

II MMHA supplemented with 5 % horse blood and 10  $\mu\text{g}$  of  $\beta$ -diphosphopyridine nucleotide per ml

III Heart infusion agar (Difco) supplemented with 5% Fildes enrich enrichment and 0.5 % yeast extract

*teurella*, *Haemophilus* にも強い抗菌力を示す。MPC はペニシリン系の抗生物質であるが、グラム陽性菌に強い抗菌力を示さず、グラム陰性菌に強い抗菌力を示すことが特異である。

## 2. 牛, 豚由来菌株に対する抗菌力

### (1) 牛由来大腸菌

牛由来大腸菌に対する MPC の MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) の分布をまとめ図2に示した。MPC では <0.2~12.5 に分布し、ピークは <0.2 と強い抗菌力を示す。MPC と ABPC, KM と MIC

の相関を図3, 4に示した。ABPC, KM に 100<であるそれぞれ2株, 3株に対し MPC はいずれも  $\leq 1.56$  である。

### (2) 豚由来大腸菌

豚由来大腸菌の MPC に対する MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) の分布をまとめ図5に示した。MPC では <0.2~3.13 に分布し、ピークは <0.2 である。MPC と ABPC, KM との MIC の相関を図6, 7に示した。ABPC, KM に 100 $\leq$ を示したそれぞれ42株, 78株に対して MPC は  $\leq 3.13$  である。

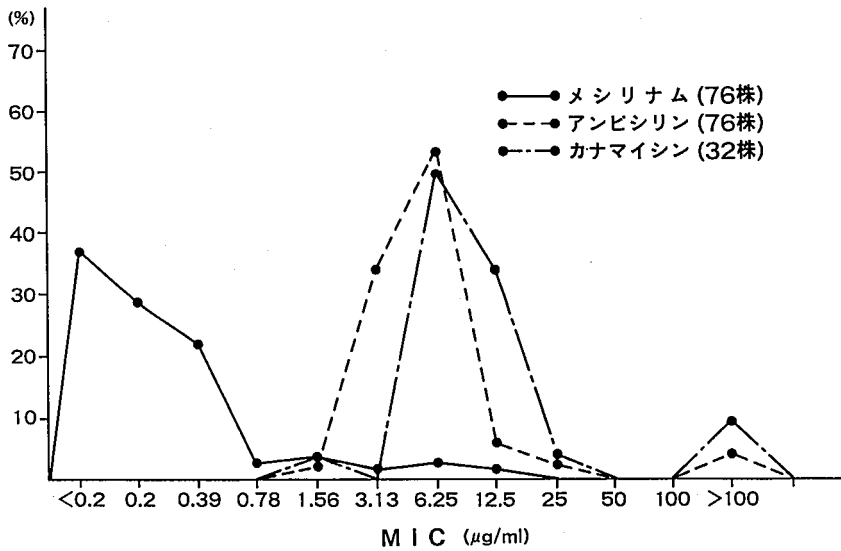


図2 牛由来大腸菌のMIC分布 (山崎俊幸ら：社内資料, 石黒直隆ら：帯畜大)

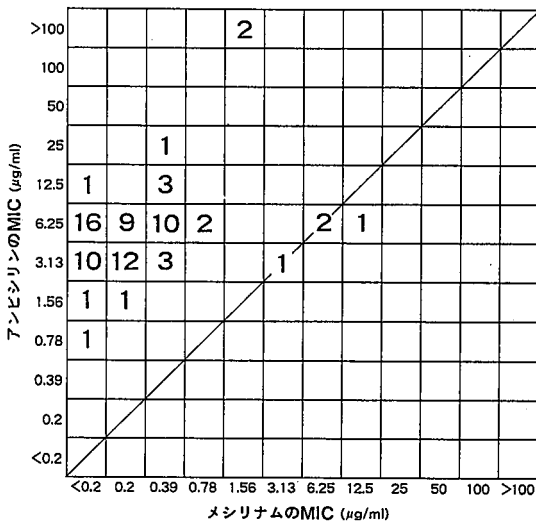


図3 牛由来大腸菌のメシリナムとアンピシリンに対する感受性相関 (76株)

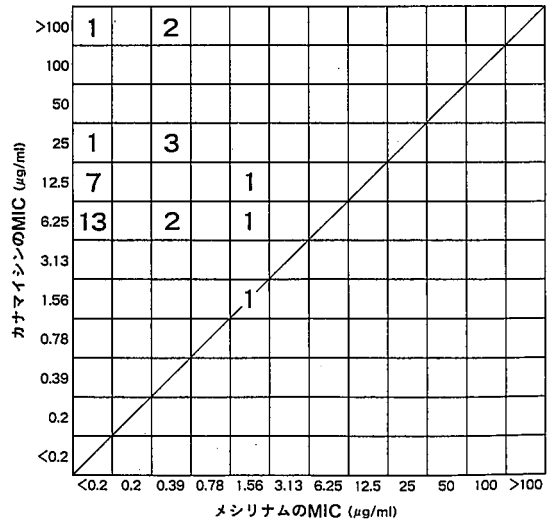


図4 牛由来大腸菌のメシリナムとカナマイシンに対する感受性相関 (32株)

ABPC, KM 耐性大腸菌に対して MPC は強い抗菌力を示す。

(3) 豚由来ヘモフィルス

豚由来の *Haemophilus pleuropneumoniae* に対する MPC, ABPC, KM, オキシテトラサイクリン (OTC), チアンフェニコール (TP) の MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) の分布をまとめ図8、

に示した。MPC の MIC のピークは 0.05 と強い抗菌力を示し, ABPC, OTC, TP, KM のピークはそれぞれ 0.1, 0.2, 0.39, 12.5 である。

3. その他

大腸菌の菌数  $10^4$ 個/ml で種々の濃度の MPC を作用させると, 0.78  $\mu\text{g/ml}$  で明らかな



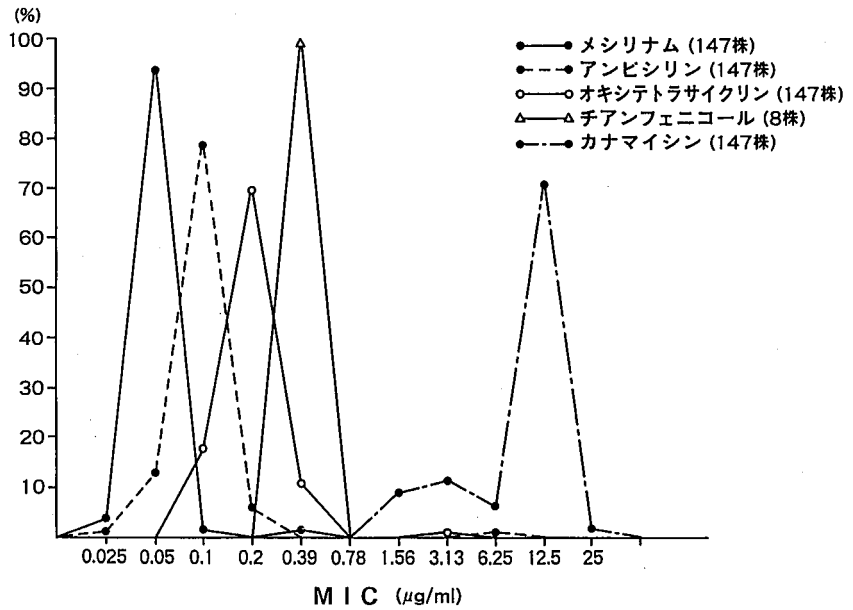


図8 豚由来 *Haemophilus pleuropneumoniae* の MIC 分布 (山崎俊幸ら：社内資料, 井上玲ら：岩手大)

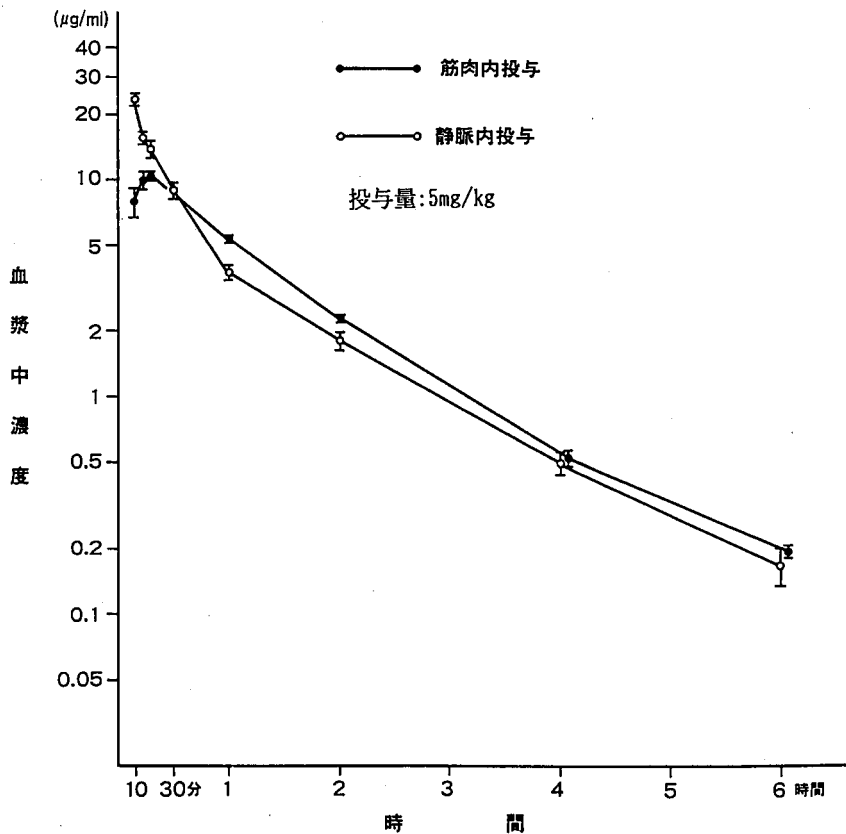


図9 牛におけるメシリナムの血中濃度推移 (中口武ら：社内資料)

大腸菌の細胞壁にはPCGと結合する蛋白質(PBP)が7種類(1A, 1B, 2, 3, 4, 5, 6)知られているが, MPCはPBP2に強く結合し<sup>1)</sup>, MPCを大腸菌に作用させると, 大腸菌はこん棒状~球形の変形形態をとる<sup>5)</sup>。

IV. 吸収・分布・代謝・排泄・残留

1. 吸収

平均51kgの子牛3頭ずつ, 平均37kgの子豚3頭ずつを用いて, MPCを体重1kg当たり5mgを筋肉内または静脈内に注射した場合の血液中MPC濃度の推移を検討した成績を図9, 10に示した。

牛, 豚共に, 両投与経路による血中濃度の推移に差は無く, 筋肉内注射でも静脈内注射時と同じように血液に良く移行する。筋肉内注射時の最高濃度は投与後15分の約10 $\mu\text{g/ml}$ で, その後は急速に濃度が低下し, 牛よりも豚で消失が速い傾向である。

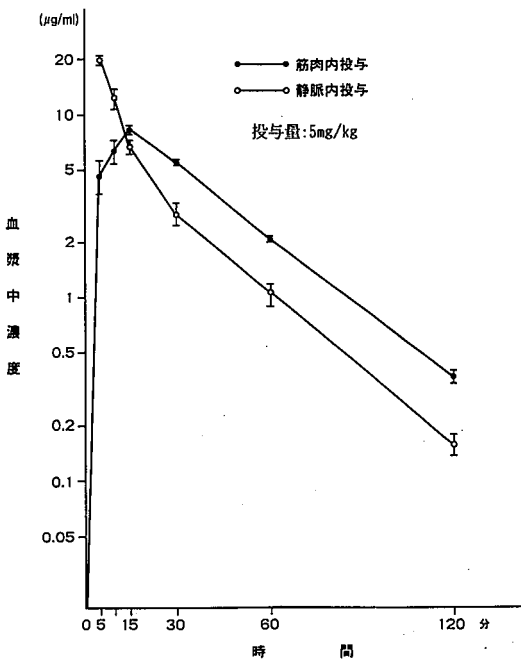


図10 豚におけるメシリナムの血中濃度推移 (中口武ら: 社内資料)

表4 牛におけるメシリナムの体内分布と残留性 (ppm)<sup>1)</sup>

臓器	最終投与後時間				
	2時間	6時間	1日	3日	7日
肝臓	2.35	0.37	ND <sup>2)</sup>	ND	ND
腎臓	6.30	0.54	ND	ND	ND
筋肉	0.55	0.13	ND	ND	ND
注射部位筋肉	10.0	1.51	0.08 <sup>3)</sup>	ND	ND
脂肪	0.26	0.13 <sup>3)</sup>	ND	ND	ND
血液	2.35	0.17	ND	ND	ND
胆汁	162.5	36.3	0.09 <sup>3)</sup>	ND	ND
心臓	0.73	0.13	ND	ND	ND
肺臓	0.65	0.16	ND	ND	ND
脾臓	0.65	0.16	— <sup>4)</sup>	—	—
膀胱	0.49	0.17	—	—	—
第四胃	1.25	0.18	—	—	—
十二指腸	2.12	0.23	—	—	—
空腸	2.68	0.36	ND	ND	ND
十二指腸内容物	16.5	1.68	—	—	—
盲腸内容物	ND	21.42	—	—	—

1) メシリナムを5mg/kg, 5日間筋肉内注射した2頭の平均値。  
 2) 検出限界 (0.05ppm) 以下。  
 3) 1頭の値, 他はND  
 4) 実施せず。 (山本博巳ら: 社内資料)

表5 豚におけるメシリナムの体内分布と残留性 (ppm)<sup>1)</sup>

臓物	最終投与後時間					
	0.5時間	2時間	1日	2日	3日	7日
肝臓	ND <sup>2)</sup>	ND	ND	ND	ND	— <sup>3)</sup>
腎臓	0.06 <sup>4)</sup>	ND	ND	ND	ND	—
筋肉	0.08 <sup>5)</sup>	0.05 <sup>4)</sup>	ND	ND	ND	—
注射部位筋肉	18.21	0.10 <sup>5)</sup>	ND	ND	ND	—
脂肪	0.26 <sup>5)</sup>	0.06 <sup>4)</sup>	ND	ND	ND	—
血液	2.85	0.12 <sup>4)</sup>	ND	ND	ND	—
胆汁	196.0	34.1	ND	ND	ND	—
尿	1840.0	396.0	ND	ND	ND	—
心臓	0.12 <sup>5)</sup>	0.05 <sup>4)</sup>	ND	ND	ND	—
肺臓	0.11 <sup>5)</sup>	ND	ND	ND	ND	—
脾臓	ND	ND	ND	ND	ND	—
膀胱	ND	ND	ND	ND	ND	—
胃	0.08 <sup>5)</sup>	0.06 <sup>5)</sup>	ND	ND	ND	—
小腸	0.06 <sup>5)</sup>	ND	ND	ND	ND	—
盲腸	ND	ND	ND	ND	ND	—
直腸	ND	ND	ND	ND	ND	—
胃内容物	0.06 <sup>5)</sup>	ND	ND	ND	ND	—
小腸内容物	0.61	ND	ND	ND	ND	—
盲腸内容物	ND	ND	ND	ND	ND	—
直腸内容物	ND	ND	ND	ND	ND	—

1) メシリナムを5mg/kg, 5日間筋肉内注射した3頭の平均値。  
 2) 検出限界 (0.05ppm) 以下。  
 3) 実施せず。 (早川龍雄ら: 畜生安研)  
 4) 1頭の値, 他の2頭はND。  
 5) 2頭の値, 他の1頭はND。



表6 メシリナムの牛乳汁中移行

試験時間	0	1	13	24	25	37	48	49	61	73	87	99
最終投与後時間								1	13	25	37	49
投 薬	○			○			○					
搾 乳		○	○		○	○		○	○	○	○	○
牛 No. 1		0.08	0.06		0.15	0.15		0.13	0.12	0.12	ND	ND
牛 No. 2		0.10	0.12		0.08	0.14		0.05	0.12	0.17	ND	ND
平 均		0.09	0.09		0.12	0.15		0.09	0.12	0.15	ND	ND

5mg/kg、3日間筋肉内注射

ND：検出限界 (0.05ppm) 以下

(城戸靖雅ら：畜生安研)

## 2. 体内分布・残留

平均49kgの子牛、平均20kgの子豚にMPCを体重1kg当たり5mg、1日1回、5日間、筋肉内注射した場合の体内分布を経時的に検討した成績をそれぞれ表4、5に示した。

牛では盲腸内容物以外ではすべて投与後2時間の最初の検査時点に最高濃度を示し、最も高いのは胆汁で、ついで十二指腸内容物、注射部位筋肉、腎臓、空腸、血漿、肝臓、十二指腸の順である。6時間後には盲腸内容物、胆汁に高濃度を認めるが、その他は低濃度で、3日以後には総ての検査部位から検出されていない。

豚では各部位共に最初の検査時点の投与後30分に最高濃度を認め、最も高いのは尿で、ついで胆汁、注射部位筋肉、血漿、小腸内容物で、その他はいずれも0.5ppm以下で、1日以後にはいずれの検査部位からも検出されていない。

ホルスタイン系雌成牛に体重1kg当たりMPC5mgを1日1回、3日間筋肉内注射した場合の乳汁中濃度を表6に示した。投与後1時間の乳汁中に0.09 $\mu$ g/mlを認め、最終投与後25時間まで0.09~0.15 $\mu$ g/mlを示し、37時間以後には検出されていない。

## 3. 代謝、排泄

牛、豚において、MPCはほとんど代謝されずに、そのまま尿と胆汁中に排泄される。牛では0~4時間の尿に投与量の5~12%を、豚では0~2時間の尿に60~66%が排泄される(中口武ら：社内資料)。

## V. 臨床試験成績

### 1. 牛の細菌性下痢症

牛の細菌性下痢症の治療にMPC、ABPCを応用した5カ所の試験成績をまとめ図11に示した。体重1kg当たりMPC2.5mgと5mgでは差が無く、75%前後の有効率を示し、ABPCの5mg、10mgよりも良好である。

### 2. 豚の細菌性下痢症

豚の細菌性下痢症の治療にMPC、ABPCを応用した2カ所の試験成績をまとめ図12に示した。体重1kg当たりMPC5mgの有効率が高く、MPC2.5mgとABPC5mgはほぼ同等である。

### 3. 豚の肺炎

豚の肺炎の治療にMPC、ABPCを応用した4カ所の試験成績をまとめ図13に示した。体

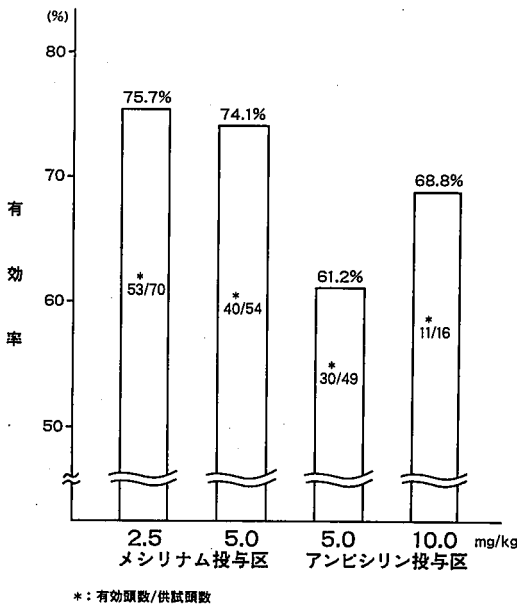


図 11 牛の細菌性下痢症に対するメシリナムの臨床応用成績 (小野齊ら: 帯畜大, 其田三夫ら: 酪農学園大, 澤向豊ら: 北海道農業共済, 吉田正明ら: 千葉県農業共済, 福島義信: 島根県農業共済)

重 1 kg 当たり MPC 5 mg が ABPC 5 mg より優っている。

呼吸器症状を示し, *Haemophilus pleuropneumoniae* に対する高い抗体価を有する豚に対する治療効果を見た成績を図 14 に示した。MPC は著効が 92%, 有効 8% と全例で有効であった。

## VI. 安全性, 副作用

平均 49 kg の子牛 3 頭, 平均 22 kg の子豚 6 頭ずつに MPC を体重 1 kg 当たり 5 mg (承認最大量), 25 mg (同 5 倍量) をいずれも 1 日 1 回, 5 日間, 筋肉内に注射した。一般臨床症状, 体温, 呼吸数, 体重, 尿検査所見, 血液の一般・生化学的検査所見, 剖検所見, 臓器重量に MPC 投与によると思われる異常所見を認めていない (山本博巳ら: 社内資料, 早川龍雄ら: 畜生安研)。

また, 臨床試験中に牛で一過性の軽度の局所

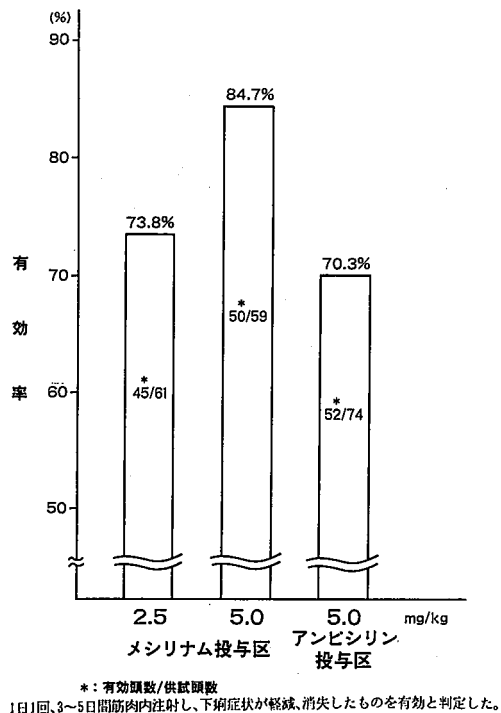


図 12 豚の細菌性下痢症に対するメシリナムの臨床応用成績 (山口真俊ら: グリコ畜産, 浅井孝康ら: 鳥取県中小家畜)

反応を約 2% で認めたが, ショック等の重篤な副作用は認めていない。

(参考)

MPC の製剤である注射用メタシリンの承認内容を表 7 に示した。

## 文 献

- 1) Brian, G. S. and Pardee, A. B. Penicillin-binding protein and cell shape in *E. coli*. *Nature*, 254: 516~517, (1975).
- 2) 小此木研二, 木田 誠, 土屋皖司, 米田雅彦: Mecillinam の *Escherichia coli* に対する抗菌力および  $\beta$ -lactamase に対する態度。 *Chemotherapy*, 25: 94~99 (1977)
- 3) Lund, F. and Tybring, L.  $6\beta$ -Amidino-penicillanic acids-a new group of antibiotics. *Nature New Biol.*, 236: 135-137 (1972)

表7 メシリナム製剤の承認内容

1. 品名  
注射用メタシリン\*
2. 成分・分量  
1 バイアル (容量 30ml) 中にメシリナムを 2.5 又は 0.5g (力価) 含有する。
3. 効能・効果  
有効菌種  
本剤感性 大腸菌、ヘモフィルス、パスツレラ  
適応症  
牛: 細菌性下痢症、肺炎  
豚: 細菌性下痢症、肺炎
4. 用法・用量  
本剤は、用時日本薬局方注射用蒸留水又は日本薬局方生理食塩液で溶解し、1ml 当たりメシリナムとして 25~100mg (力価) に調整して用いる。  
通常 1 日 1 回体重 1kg 当たりメシリナムとして下記の量を筋肉内に注射する。  
牛: 2.5~5.0mg (力価)  
豚: 2.5~5.0mg (力価)
5. 注意事項  
1) 使用上の注意  
(1) 本剤は過剰にわたる連続投与を避けること。  
(2) 本剤はときに局所反応が生じることがある。  
(3) 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、投与前に使用経歴や、反応の有無を調べ陽性動物には投与を避けること。  
(4) 本剤は使用時に調整し速やかに使用すること。  
(5) 本剤投与後下記の期間は食用に供する目的で出荷等を行わないこと。  
牛: 3 日  
牛乳: 48 時間  
豚: 1 日  
2) 注意 — 獣医師の処方せん・指示により使用すること。
6. 有効期間  
検定合格の翌月から 24 ヶ月

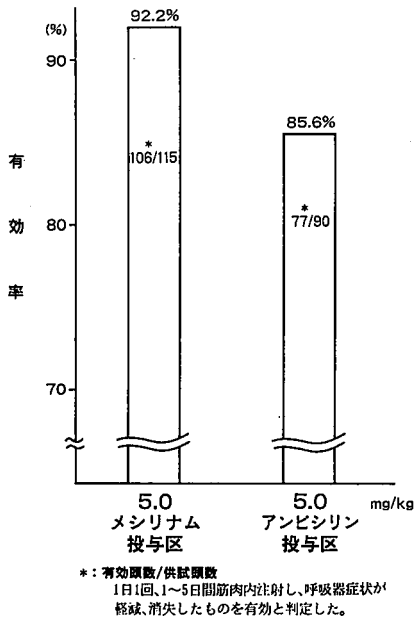


図13 豚の肺炎に対するメシリナムの臨床応用成績 (山口真俊ら: グリコ畜産, 岡本至ら: 三重県中勢家保, 野口哲夫ら: 鳥取県米子家保, 福島義信: 島根県農業共済)

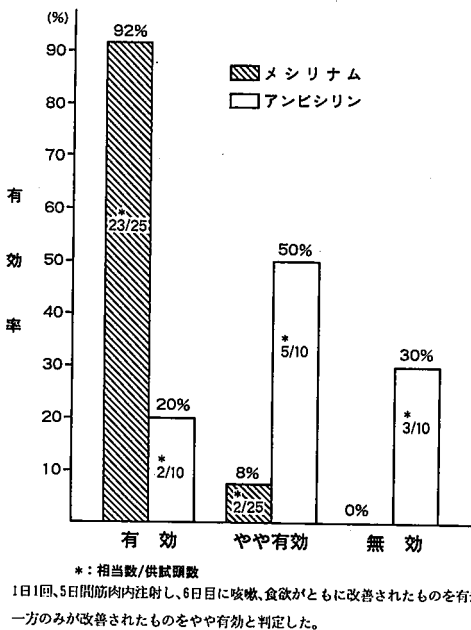


図14 豚へモフィルス性肺炎に対するメシリナムの臨床応用成績 (福島義信: 島根県農業共済)

- 4) 中尾雅文, 山崎俊幸, 土屋皖司: Mecillinam および Pivmecillinam の in vitro 抗菌作用について. Chemotherapy, 25: 61~86 (1977)
- 5) 中沢昭三, 西野武志, 山岸純一: 大腸菌に対する Mecillinam の抗菌像について. Chemotherapy, 25: 46~50 (1977)
- 6) 土屋皖司, 志甫理, 近藤正照: Mecillinam の免疫学的特異性について. Chemotherapy, 25: 100~104 (1977)

討 論 (座長：村田昌芳・広島大)

質問 (橋本和典・家衛試) : 適応症のひとつに細菌性下痢との記載があるが、どの範囲の細菌性の下痢が対象になるのか。

答 (高橋辰夫・武田薬品) : 大腸菌性の下痢である (有効菌種のうち下痢に関係のあるのは大腸菌のみであるため)。

質問 (井上勇・日本大学) : 豚のヘモフィルス性肺炎の野外試験実施の際、群の設定はどのようにされたか。

答 (坪田義治・武田薬品)

(島根共済の試験例：MPCとABPCを対比した例)

1. 発症例が得られる毎に交互に割りつけた。
2. 本フィールドではABPC耐性菌が高頻度に分離された。

質問 (小野浩臣・日獣大) : 1) メシリナムは動物専用の抗生物質となっているが、外国で医薬品として販売されていないか。 2) R因子によるメシリナム耐性菌は発現するか。

答 (高橋辰夫)

- 1) 外国 (ヨーロッパ, アメリカ) では医薬品として販売されている。
- 2) 調べていない。

## 6. アモキシシリンについて

松原清夫

(エーザイ株式会社動薬事業部)

Amoxicillin

Sugao MATSUBARA

Animal Health Product Division, Eisai Co., Ltd.

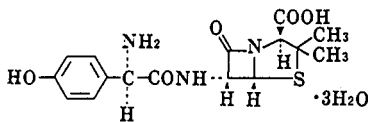
### 1. 開発の経緯

アモキシシリン (以下 AMPC と略) は 1968 年, 英国ビーチャム社によって開発された合成ペニシリン系抗生物質である。AMPC はアンピシリン (以下 ABPC と略) ときわめて類似の構造を有し, これら両薬剤には種々の性質に

一般名: アモキシシリン (Amoxicillin)

化学名: (2S, 5R, 6R)-6-((R)-(-)-2-Amino-2-(*p*-hydroxyphenyl) acetamido) -3, 3-dimethyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo [3.2.0] heptane-2-carboxylic acid trihydrate

化学構造:



$C_{16}H_{19}N_3O_5S \cdot 3H_2O : 419.46$

性状: 白色～淡黄色の結晶又は結晶性の粉末であり, 水又はメタノールに溶けにくく, エタノールに極めて溶けにくく, アセトン又はクロロホルムにはほとんど溶けない。

において共通点がみられる。しかし, AMPC が ABPC と大きく異なるのは, 経口投与後の吸収効率の面で AMPC が優れている点である。この特長にもとづき, 経口用ペニシリン剤として AMPC の医療用医薬品がわが国でも 1974 年に承認されている。一方, 欧米では 1970 年代にすでに AMPC が動物用として応用され始めたが, わが国では 1980 年代に入り, 牛, 豚および鶏の細菌性疾患に対する治験が実施され, 動物用医薬品としての有用性が確認された結果, 1986 年, 経口投与剤の製造が承認された。

### 2. 物理化学的性状

AMPC の一般名, 化学名, 化学構造および性状については図 1 に示すとおりである。AMPC は, 6 アミノペニシラン酸を基本骨格とし, ABPC の側鎖のベンゼン核のパラ位に水酸基を導入した構造を有する。

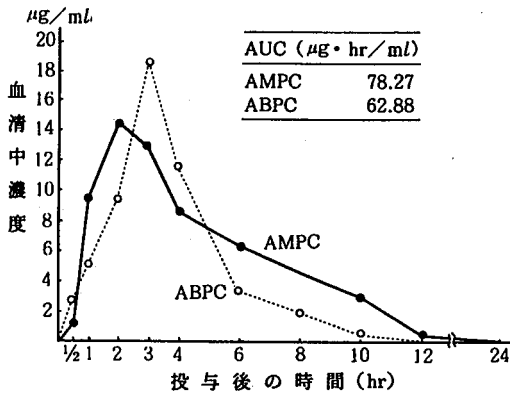
AMPC 製剤の安定性について検討した結果, 種々の条件下で 3 カ月間および室温で 3 年間保存しても安定であった。また, AMPC 0.05 % 水溶液の安定性を溶解後 40 時間まで調べた結果, 水温 10 °C の場合はほとんど分解されず, 水温 30 °C では溶解後 20 時間の AMPC 残存率は 95 % 以上であったが, その後も経時的に分解が進行した (社内資料: 柏野ら, 1982)。

図 1 化学構造および性状

3. 体内吸収・分布

1) 吸収

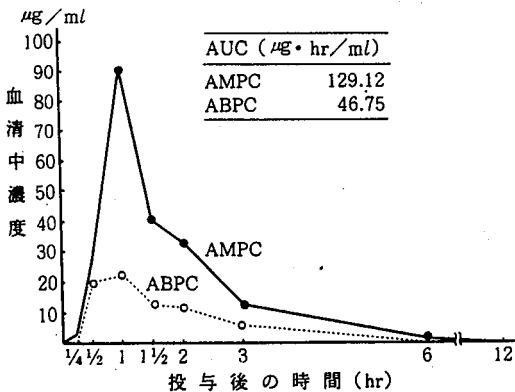
牛, 豚および鶏に AMPC 10% 製剤の水溶液を単一経口投与し, その後の血中濃度を, *Bacillus stearothermophilus* var. *calidolactis* C-953 を試験菌とするディスク法によって測定した。



注) 1. 50mg(力価)/kg, 1回強制経口投与  
2. 子牛(平均体重47kg)各3頭の平均値

図2 牛における吸収

(未発表: 畜安研 浅沼ら, 1984)

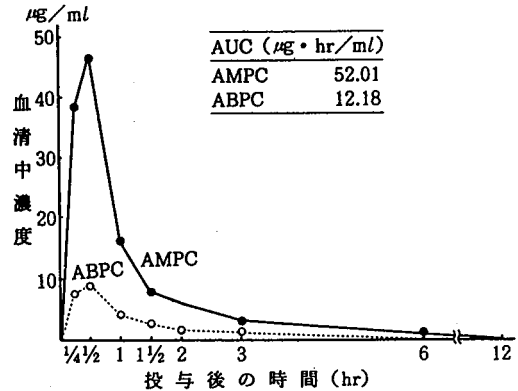


注) 1. 50mg(力価)/kg, 1回強制経口投与  
2. 子豚(平均体重31kg)各6頭の平均値

図3 豚における吸収

(未発表: 畜安研 中村ら, 1981)

牛における最高血中濃度は, AMPC では投与後2時間に, ABPC では投与後3時間に得られた。ピーク値は ABPC の方が若干高かったが, AMPC の方が持続時間が長く, ABPC より曲線下面積 (以下 AUC と略) の値は高かった (図2)。Ziv らは, AMPC を代用乳に混合して子牛に投与した場合の AUC 値は水か



注) 1. 50mg(力価)/kg, 1回強制経口投与  
2. プロイラー(8週令), 1分析試料は5羽分, 各6試料の平均値

図4 鶏における吸収

(未発表: 畜安研 中村ら, 1981)

表1 牛における体内分布

組織	AMPC濃度 (µg/g or ml)		
	1時間	6時間	12時間
肝臓	24.1	7.0	2.6
腎臓	19.7	14.9	4.9
脾臓	2.8	4.0	1.3
肺	12.8	5.4	0.9
心臓	14.0	2.4	0.9
筋肉	2.3	0.6	0.1
小腸	117.2	36.0	15.7
胆汁	209.7	299.3	160.4
血清	5.1	3.8	0.2

注) 1. 50mg(力価)/kg, 1回強制経口投与  
2. 子牛(平均体重48kg)各3頭の平均値

(未発表: 畜安研 浅沼ら, 1984)

ら投与した場合とはほぼ同等であり、いずれの場合も ABPC より約3倍以上高かったことを報告している。

豚では、AMPC、ABPCとも血中濃度は1時間後にピークに達した。ABPCに比較してAMPCの最高血中濃度は約4倍高く、また、AUCも約2.7倍高値が得られた(図3)。プロイラーでは両薬剤とも投与後30分ですでに血中濃度はピークに達し、最高濃度において約5倍、AUCにおいて約4倍、それぞれAMPCの方が高い値を示した(図4)。

以上のとおり、AMPCを家畜・家禽に経口投与した場合、実験動物やヒトの場合と同様、速やかに吸収され、その吸収率はABPCよりかなり高いことが確認された。

2) 分布

牛、豚および鶏にAMPCを経口投与して体

内分布を調べた。薬剤の投与方法およびAMPCの測定法は血中濃度の場合と同様である。

牛における成績を表1に示した。小腸における濃度がきわめて高く、また、肝臓、腎臓および肺へ比較的高濃度に移行し、これらの分布濃度はいずれの測定時においても血中濃度以上であった。一方、胆汁中濃度は投与後1時間からすでに顕著に高い値を示した。このことから、AMPCは経口投与後急速に吸収され、各臓器へ分布するとともに、肝-胆汁系を介して速やかに排泄され始めるものと推察された。すなわち、AMPCの排泄については、尿細管分泌により尿中へ排泄される経路と同時に、胆汁中排泄も重要な排泄経路であると考えられる。また、小腸において投与後12時間まで高濃度のAMPC分布がみられるのは、この胆汁中排泄の影響と考えられる。

表2 一般細菌に対する抗菌スペクトル(中沢ら<sup>3)</sup>)

a) グラム陽性菌 (MIC µg/ml)			b) グラム陰性菌 (MIC µg/ml)		
試験菌株	AMPC	ABPC	試験菌株	AMPC	ABPC
<i>Staphylococcus aureus</i> 209-P JC	0.1	0.1	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0.05	0.05
<i>Staphylococcus aureus</i> Smith	0.1	0.1	<i>Neisseria meningitidis</i>	0.1	0.1
<i>Staphylococcus aureus</i> Terajima	0.39	0.2	<i>Escherichia coli</i> NIH JC	6.25	6.25
<i>Staphylococcus aureus</i> Neumann	0.39	0.2	<i>Escherichia coli</i> NIH	1.56	1.56
<i>Staphylococcus aureus</i> E-40	0.2	0.1	<i>Escherichia coli</i> K-12	6.25	3.12
<i>Staphylococcus aureus</i> No. 80(PC-R)	>100	>100	<i>Enterobacter aerogenes</i>	50	25
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0.2	0.2	<i>Salmonella typhi</i>	0.39	0.78
<i>Streptococcus pyogenes</i> S <sub>23</sub>	0.013	0.013	<i>Salmonella paratyphi</i> A	0.2	0.2
<i>Streptococcus pyogenes</i> Cook	0.025	0.025	<i>Salmonella paratyphi</i> B	0.39	0.39
<i>Streptococcus faecalis</i>	1.56	1.56	<i>Salmonella enteritidis</i>	3.12	3.12
<i>Streptococcus viridans</i>	1.56	3.12	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0.78	0.78
<i>Diplococcus pneumoniae</i> type I	0.025	0.025	<i>Shigella dysenteriae</i> EW-7	6.25	3.12
<i>Diplococcus pneumoniae</i> type II	0.05	0.05	<i>Shigella flexneri</i> 2a	3.12	1.56
<i>Diplococcus pneumoniae</i> type III	0.05	0.05	<i>Shigella boydii</i> EW-28	12.5	6.25
<i>Sarcina lutea</i> PCI-1001	<0.013	<0.013	<i>Shigella sonnei</i> EW-33	1.56	1.56
<i>Bacillus subtilis</i> PCI-219	0.78	0.39	<i>Proteus vulgaris</i>	50	50
<i>Bacillus anthracis</i>	0.05	0.05	<i>Proteus mirabilis</i> 1287	3.12	3.12
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	0.39	0.78	<i>Proteus morgani</i> Kono	>100	100
<i>Clostridium tetani</i>	0.39	0.39	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> No. 12	>100	>100
<i>Clostridium perfringens</i>	0.39	0.39			

注) 1. 教室保存の標準菌種約40株を使用  
 2. 日本化学療法学会感受性測定法による

豚およびブロイラーにおける AMPC の体内分布状況も牛の場合と類似しており、胆汁、小腸、肝臓および腎臓に高い分布を示した。なお、ブロイラーでは卵巣へも比較的高濃度に移行した (未発表：畜安研中村ら, 1981)。

#### 4. 試験管内効力試験

##### 1) 抗菌スペクトル

表3 牛由来細菌に対する試験内抗菌力

試験菌	MIC (μg/ml)	報告者
<i>Staphylococcus aureus</i>	0.2	荒木ら
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0.39	荒木ら
<i>Staphylococcus sp.</i>	≤ 0.1 ~ 0.39	荒木ら
<i>Streptococcus bovis</i>	≤ 0.1	荒木ら
<i>Streptococcus agalactiae</i>	≤ 0.1	荒木ら
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	≤ 0.1	荒木ら
<i>Streptococcus uberis</i>	≤ 0.1	荒木ら
<i>Bacillus anthracis</i>	0.05	平井ら
<i>Corynebacterium bovis</i>	0.39	荒木ら
<i>Corynebacterium pyogenes</i>	≤ 0.1	荒木ら
<i>Corynebacterium renale</i>	0.1 ~ 0.4	平井ら
<i>Escherichia coli</i>	0.39 ~ 12.5	浜名ら
<i>Salmonella dublin</i>	1.56	平井ら
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	3.12	梅本ら
<i>Pasteurella multocida</i>	< 0.025 ~ 0.2	梅本ら
<i>Haemophilus sp.</i>	0.05 ~ 0.1	梅本ら
<i>Haemophilus somnus</i>	≤ 0.2	瀬能

(未発表：社内資料, 1987)

表4 豚由来細菌に対する試験管内抗菌力

試験菌	MIC (μg/ml)	報告者
<i>Staphylococcus sp.</i>	0.2	荒木
<i>Streptococcus R</i> 菌群	0.025 ~ 0.1	岡本ら
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	0.1 ~ 0.8	平井ら
<i>Corynebacterium pyogenes</i>	< 0.025	鈴木
<i>Escherichia coli</i>	0.05 ~ 6.25	梅本ら
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	1.56 ~ 3.12	平井ら
<i>Pasteurella multocida</i>	0.025 ~ 0.78	鈴木ら
<i>Pasteurella ureae</i>	0.2 ~ 1.56	鈴木
<i>Haemophilus pleuroneumoniae</i>	0.2	鈴木ら

(未発表：社内資料, 1987)

一般細菌に対する抗菌スペクトルを表2に示した。AMPCは多くのグラム陽性菌群および陰性菌群に抗菌活性を有し、これらすべての細菌に対する試験管内抗菌力は、ABPCとほぼ同程度である。抗菌力に及ぼす諸因子の影響については、培地 pH およびヒト血清添加によってほとんど影響されず、接種菌量については、AMPCおよびABPCとも10<sup>5</sup>個/ml以上で段階的に抗菌力が減弱することが認められている<sup>3)</sup>。

##### 2) 動物由来菌に対する抗菌力

表5 鶏由来細菌に対する試験管内抗菌力

試験菌	MIC (μg/ml)	報告者
<i>Staphylococcus aureus</i>	< 0.025 ~ 0.39	田口ら
<i>Escherichia coli</i>	1.56 ~ 3.13	田口ら
<i>Salmonella gallinarum</i>	3.13	平井ら
<i>Salmonella pullorum</i>	0.8 ~ 3.13	平井ら
<i>Salmonella bareilly</i>	1.56	平井ら
<i>Salmonella newington</i>	1.56	平井ら
<i>Salmonella potsdam</i>	1.56	平井ら
<i>Salmonella monteideo</i>	1.56	平井ら
<i>Salmonella thompson</i>	3.13	平井ら
<i>Salmonella infantis</i>	0.8 ~ 1.6	瀬能
<i>Salmonella blockley</i>	0.8 ~ 1.6	瀬能
<i>Haemophilus paragallinarum</i> A型菌	0.1 ~ 0.4	平井
<i>Haemophilus paragallinarum</i> C型菌	0.05 ~ 1.56	平井

(未発表：社内資料, 1987)

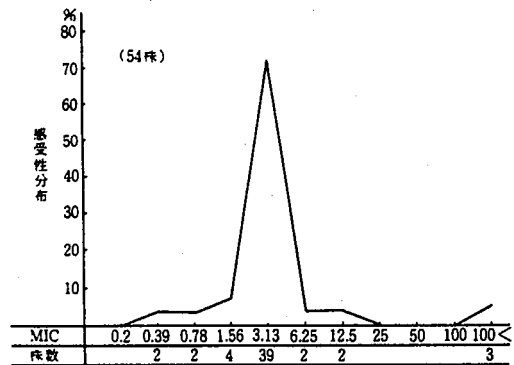


図5 牛由来 *E. coli* 野外分離株のAMPCに対する感受性分布

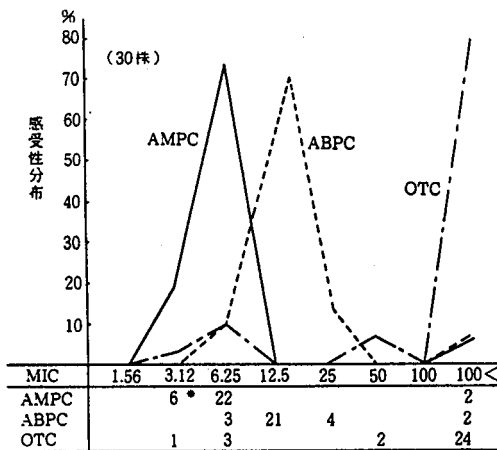
(未発表：鹿児島大学農学部 浜名ら, 1985)



牛、豚および鶏由来菌に対する AMPC の試験管内抗菌力を表 3、表 4 および表 5 に示した。*Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Corynebacterium*, *Escherichia coli* (大腸菌), *Salmonella*, *Bordetella*, *Pasteurella*, *Haemophilus* 等に強い抗菌活性を示した。

3) *E. coli* 野外分離株の AMPC に対する感受性分布

子牛の下痢便由来 *E. coli* の AMPC に対する感受性分布は、MIC 3.13  $\mu\text{g/ml}$  に高いピークを示し、供試株の 87% が MIC 3.13  $\mu\text{g/ml}$



注) 1. MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) は日本化学療法学会標準法により測定  
3. ●菌株数

図 6 豚由来 *E. coli* 野外分離株の薬剤感受性分布 (未発表: エーザイ 荒木, 1979)

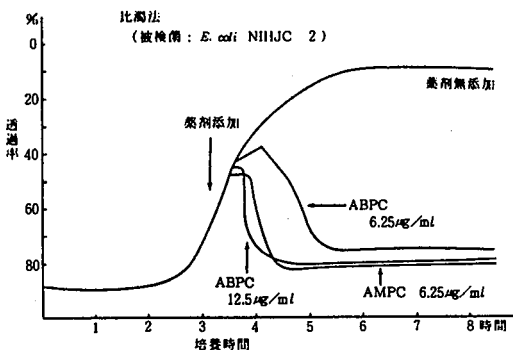


図 7 殺菌作用 (中沢ら<sup>3)</sup>)

以下に分布した (図 5)。また、病豚 (下痢症、敗血症) 由来の *E. coli* についての成績は図 6 に示すとおり、AMPC に対しては MIC 6.25  $\mu\text{g/ml}$  に感受性のピークを示し、供試株の 93% が MIC 6.25  $\mu\text{g/ml}$  以下に分布した。ABPC に対する感受性の分布カーブは AMPC の場合と類似の傾向を示したが、ピークは AMPC より 1 段階高い 12.5  $\mu\text{g/ml}$  にみられた。オキシテトラサイクリン (OTC) に対しては、80% が耐性株であった。

4) 殺菌作用

AMPC の作用機序は他のペニシリン系やセフェム系抗生物質と同様、細菌細胞壁の合成阻害であり、ペプチドグリカン架橋酵素を不活化することによって殺菌作用を示すといわれる。

AMPC の殺菌作用を比濁法によって検討した成績によると、菌の対数増殖期に AMPC を添加した結果、約 30 分後には菌の増殖が止まり、その後増殖曲線は急激に下降して、添加の 1 時間以降は一定となり、かつ、この効果は ABPC の約 2 倍強いことが認められている (図 7)。なお、生菌数測定法によっても同様の結果が得られている<sup>3)</sup>。

5. 生体内効力試験

マウス実験感染症に対する AMPC の効果を ABPC と比較した成績によると、両薬剤の MIC が等しい 6 種の菌株を用いたいずれの感染症においても AMPC の効果が有意 ( $P < 0.01$ ) にすぐれ、 $PD_{50}$  値が ABPC に比較して 2~3 倍低かったことが示されている (表 6)。生体内における AMPC の効力が ABPC より強い理由として、AMPC の経口投与による吸収効率が高いことに加えて、菌の形態学的変化の観察から、AMPC の溶菌作用は ABPC より速効的であることにもよると考えられている<sup>1)</sup>。

表6 マウス実験的感染症に対する効果 (Comberら<sup>2)</sup>)

接種菌株	PD <sub>50</sub> (mg/kg)		MIC (μg/ml)	
	AMPC	ABPC	AMPC	ABPC
<i>Escherichia coli</i> 8	30.5	77.9	5.0	5.0
<i>Salmonella typhimurium</i> 10	7.3	20.8	0.5	0.5
<i>Klebsiella aerogenes</i> 18	5.1	17.3	2.5	2.5
<i>Proteus mirabilis</i> 13	6.7	18.2	1.25	1.25
<i>Staphylococcus aureus</i> Smith	0.18	0.35	0.05	0.05
<i>Streptococcus pyogenes</i> CN10	0.15	0.55	0.01	0.01

- 注) 1. 菌は100~1,000LD<sub>50</sub>量を腹腔内に接種  
 2. PD<sub>50</sub>: 50%防御量(菌接種後4日目までの生存数から算出)  
 3. 薬剤の投与は菌接種直後に種々の濃度を1回経口投与

## 6. 臨床応用試験

### 1) 効果判定基準および有効率の計算式

牛および豚の下痢症および肺炎に対する臨床試験の実施に際しては、臨床症状の改善度により薬効の判定基準を設定した(表7, 表8)。また、供試頭数のうち著効および有効と判定された症例数の割合をもって有効率とし、やや有効および無効と判定された症例はいずれも無効

例として処理した。

### 2) 牛および豚の下痢症に対する試験成績

牛における試験は3カ所で実施した。表9に示す各用量のAMPCを投与した結果、平均93.6%の高い有効率を示し、用量間には有意の差はみられなかった。下痢症状の平均回復日数は3.5日であった。なお、初診時の病勢区分別

表7 下痢症に対する効果判定基準および有効率の計算式

(初診時病勢区分)

区分	臨床症状
軽症	元気・食欲正常。便状は軟便~水様便。
中症	元気・食欲軽度の不振。便状は軟便~水様便。
重症	元気・食欲重度の不振ないし廃絶。便状は水様便。

(効果判定基準)

区分	判定基準
著効	5日間以内の投薬で症例が改善され、5日以内に正常便に回復した症例
有効	5~7日間の投薬で、7日以内に正常便ないし軟便に改善された症例(追加治療の必要がない症例)
やや有効	7日間の投薬で、正常ないし軟便にまで改善されるのに7日以上を要した症例(追加治療を含む)
無効	便状の改善が全く認められず、他の薬剤に変更した症例および死亡症例

(有効率の計算式)

$$\text{有効率 (\%)} = \frac{\text{著効頭数} + \text{有効頭数}}{\text{供試頭数}} \times 100$$

表8 肺炎，気管支炎に対する効果判定基準および有効率の計算式

(初診時病勢区分)

区 分	患 畜 の 状 況
軽 症	臨床症状が全般的に軽微な症例
中 症	食欲不振，発熱，発咳，鼻汁などの症状が認められ，かつ特定の項目のみに強い症状を示す症例
重 症	食欲不振ないし廃絶および発熱，発咳，鼻汁などの症状が全般的に重度な症例

(効果判定基準)

区 分	判 定 基 準
著 効	5日間以内の投薬で症例が改善され，5日以内に症状が消失した症例
有 効	5～7日間の投薬で，7日以内に症状が消失ないし著しく改善された症例(追加治療の必要がない症例)
やや有効	7日間の投薬で，症状の改善に7日以上を要した症例(追加治療を含む)
無 効	症状の改善が全く認められず，他の薬剤に変更した症例および死亡症例

[有効率の計算式]

$$\text{有効率 (\%)} = \frac{\text{著効頭数} + \text{有効頭数}}{\text{供試頭数}} \times 100$$

に有効率を算出した結果，軽症例では100%，中症例では93.3%および重症例では87.5%となり，また，軽症例および中症例では重症例より回復日数が短縮した。

豚における試験は3カ所で実施し，表10に示すとおり，平均有効率は94.4%を示し，高い治療効果が認められた。10 mg/kg 群の供試豚はすべて重症例であり，このうち1腹11頭は水様便から軟便にまで回復したが，その後も他剤を継続投与したためやや有効（無効例として処理）と判定され，有効率は他の群より低い

結果になった。なお，投薬前に一部の病豚の直腸便から菌分離を行った結果，60%から *E. coli* が分離された。分離株の一部について行った薬剤感受性試験の結果を表11に示した。

3) 牛および豚の肺炎に対する試験成績

臨床的に肺炎もしくは気管支炎と診断された患者を供試し，牛では3カ所，豚では4カ所において臨床試験を実施した。投薬前に一部の供試動物の鼻腔から，*Pasteurella*，*Haemophilus* および *Bordetella* の分離を試みた結果，牛お

表9 子牛の下痢症に対する治療成績

投 与 量	供試頭数	効 果 判 定				有 効 率 (%)	平均回復 日数
		著 効	有 効	やや有効	無 効		
3mg(力価)/kg/日	5	1	3		1	80.0	6.0
5mg(力価)/kg/日	52	46	5		1	98.1	2.5
10mg(力価)/kg/日	21	10	8	2	1	85.7	5.0
計	78	57	16	2	3	93.6	3.5

注) 1. AMPC10%製剤を微温湯に溶解して1日1回，3～7日間経口投与  
 2. 供試牛は1～3カ月令を中心とする乳用雄子牛または黒毛和種  
 (未発表：日獣大内野ら，1984)

表10 豚の下痢症に対する治療成績

供試豚	投 与 量	供試 頭数	効 果 判 定				有効率 (%)
			著 効	有 効	やや有効	無 効	
哺乳豚	3mg (力価) / kg / 日	77	61	16			100
	5mg (力価) / kg / 日	22	22				100
	10mg (力価) / kg / 日	37	26		11		70.3
育成豚	5mg (力価) / kg / 日	60	60				100
合 計		196	169	16	11		94.4

- 注) 1. AMPC10%製剤を微温湯に溶解または少量の飼料に混合して1日1回, 3~6日間経口投与  
2. 供試豚は10~28日令の哺乳豚14腹136頭および3~4カ月令の育成豚60頭  
(未発表: 日獣大内野ら, 1984)

表11 豚の下痢便由来E. coliの薬剤感受性

株 No.	MIC ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )			
	AMPC	TC	KM	EM
(1)	0.05	>100	6.25	50
(2)	0.78	6.25	6.25	25
(3)	>100	>100	12.5	12.5
(4)	0.78	>100	12.5	12.5
(5)	1.56	25	12.5	100
(6)	>100	>100	12.5	100
(7)	1.56	100	3.12	100
(8)	0.78	>100	3.12	12.5

注) 日本化学療法学会感受性測定法による  
(未発表: 日獣大内野ら, 1984)

よび豚とも約60%からこれらの菌が単一または複合で分離され, これらのうち, *P. multocida*の分離頻度が最も高かった。

牛における成績を表12に, 豚における成績を表13に示した。それぞれの平均有効率は79.4%および96.6%であり, 両動物の場合とも用量間に有意の差は認められなかった。初診時に重症であった例における有効率は, 軽症例および中症例より低く, 牛, 豚ともやや有効および

無効と判定された症例はいずれも重症例の一部であった。このことから, 下痢症の場合と同様, 早期治療の重要性が示唆された。患畜から分離された細菌の薬剤感受性を調べた結果, いずれの分離株もAMPCに対して高い感受性を示した(表14)。

#### 4) 鶏大腸菌症に対する試験成績

翼の下垂, 鶏冠のチアノーゼと貧血および呼吸器症状を呈し, また, 細菌検索の結果大腸菌症と診断されたブロイラー鶏群を供試し, 表15に示す試験区分にしたがって試験を実施した。効果の判定は死亡羽数の推移によって行った。飲水投与の場合, いずれも投薬により, 臨床症状の改善とともに死亡率は速やかに減少した。10mg/kg群(症例3)は3日の投薬で治癒したが, これは投薬開始時の病勢が他の群に比較して弱かったためと考えられる。飼料に添加して投与した場合の回復経過は, 飲水投与の場合より緩慢であった。

25mg/kgおよび50mg/kgの飲水投与群を例にとり, 薬効の発現と経過について検討した。図8は, 投薬開始日を原点として投薬前後における累積死亡率の推移を示したものである。両群とも投薬後1日目は投薬前の病勢がそのま

表12 牛の肺炎，気管支炎に対する治療成績

投 与 量	供試 頭数	効 果 判 定				有 効 率 (%)
		著 効	有 効	やや有効	無 効	
3mg(力価)/kg/日	12	5	5	2		83.3
5mg(力価)/kg/日	25	8	11	5	1	76.0
10mg(力価)/kg/日	31	5	20	4	2	80.6
計	68	18	36	11	3	79.4

- 注) 1. AMPC10%製剤を微温湯に溶解して1日1回，2～7日間経口投与  
 2. 供試牛は1カ月令未満～5カ月令の乳用雄子牛  
 (未発表：日獣大内野ら，1984)

表13 豚の肺炎に対する治療成績

投 与 量	供試 頭数	効 果 判 定				有 効 率 (%)
		著 効	有 効	やや有効	無 効	
3mg(力価)/kg/日	10	10				100
5mg(力価)/kg/日	81	75	4	1	1	97.5
10mg(力価)/kg/日	28	24	2		2	92.9
計	119	109	6	1	3	96.6

- 注) 1. AMPC10%製剤を飲水に溶解または飼料に混合して1日1回，3～5日間経口投与  
 2. 供試豚は2～7カ月令の育成豚。  
 (未発表：日獣大内野ら，1984)

表14 牛および豚の肺炎由来細菌の薬剤感受性

分 離 菌	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )			
	AMPC	TC	KM	EM
<i>Pasteurella multocida</i> (13株)	< 0.025 ~ 0.2	$\leq$ 0.1 ~ 12.5	0.2 ~ 12.5	0.2 ~ 25
<i>Haemophilus</i> sp. (5株)	< 0.05 ~ 0.2	0.2 ~ 0.39	1.56 ~ 3.12	0.39 ~ 0.78
<i>Bordetella bronchiseptica</i> (5株)	3.12	1.56 ~ 6.25	6.26 ~ 12.5	6.25 ~ 12.5

- 注) 日本化学療法学会感受性測定法による  
 (未発表：日獣大内野ら，1984)

表15 鶏大腸菌症に対する治療試験

〔試験区分〕

試験No.	症例No.	供試羽数 (羽)	日 令 (日)	投 与 量 (mg(力価) / kg / 日)	投与日数 (日)	投 与 方法
I	1	6,000	33	25	5	飲 水
	2	3,000	33	50	5	飲 水
II	3	1,500	50	10	3	飲 水
	4	1,000	10	50	5	飲 水
III	5	3,000	23	12	7	飼 添

注) 症例1～4はAMPC10%製剤, 症例5はAMPC1.5%製剤を使用

〔試験結果: 死亡率の推移〕

症例 No.	経 過 日 数 (* 投薬開始)									
	1	2	3 *	4	5	6	7	8	9	10
1	0.38%	0.57	0.62	0.58	0.3	0.1	0.03	0.07	0	0
2	0.33	0.87	0.97	0.87	0.67	0.23	0	0.07	0	0
3	0.87	0.87	0.67	0.2	0					
4	0.8	0.7	0.8	0.2	0	0	0.1			
5	0.43	0.43	0.3	0.73	0.63	0.47	0.7	0.23	0.03	0

(未発表: 日獣大内野ら, 1984)

ま続いているが, 投薬開始後2～3日目にみられる曲線上の変曲点は薬効の発現を示しており, また, 5日目以降, 曲線は横軸に平行となり, 死亡の終息を示している。以上の結果, 鶏大腸菌症の治療にAMPCを投与した場合, 2～3日で薬効が発現し, 投与後5日目には治癒に至るものと判断された。

なお, 投薬前に一部の病鶏について菌分離を実施した結果, 全検査ヒナの種々の臓器から *E. coli* が分離された。これらの分離株に対するAMPCのMICを測定した結果, 試験株の85.7%に対して1.56～3.13  $\mu\text{g/ml}$ を示した。

## 7. 安全性および残留性試験

AMPCは選択毒性がすぐれ, 動物に対する毒性がきわめて低いことが認められている。AMPCの臨床最大用量(牛, 豚: 10 mg 力価/kg/日, 鶏: 50 mg 力価/kg/日)およびその5倍ないし10倍量を, 牛には代用乳に混合し, 豚およびブロイラーには飲水および飼料に混合してそれぞれ7日間連続投与を行い, 安全性について検討した。一般症状, 発育成績および投薬前後における血液学的検査, 生化学的検査, 病理学的検査, 尿検査の各所見を無投薬対照群と比較した結果, いずれの動物においても投薬にもとづく異常は認められなかった(未発表:

表16 製剤名と承認事項および使用上の注意

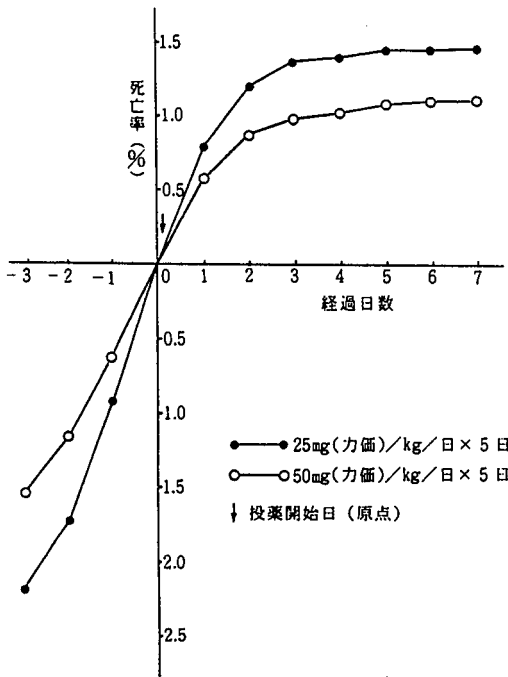


図8 鶏大腸菌症に対する治療成績  
(累積死亡率の推移)

帯広畜大 一条ら, 1983)。

同様の投与により, 牛, 豚およびブロイラーにおける残留性について調査した。肝臓, 腎臓, 筋肉, 脂肪および小腸における AMPC の残留濃度を *Bacillus stearothermophilus* var. *calidolactis* C-953 を試験菌とするディスク法によって測定した結果, これらの組織・臓器の全分析試料において AMPC 濃度が検出限界 (0.015 ppm) 以下になる日数は, 牛 5 日, 豚 1 日およびブロイラー 2 日であった (未発表: 畜安研 中村ら, 1983)。

以上の結果, AMPC は副作用および残留性の両面において安全性が高いことが確認された。

(参考)

AMPC の製剤名と承認事項および使用上の注意を表 16 に示した。

製剤名: アンキシン可溶散  
製造所名: エーザイ株式会社  
成分含量: 1g 中に日局アモキシシリン 100mg (力価) 含有。  
用法・用量: 通常, 体重 1kg あたりアモキシシリンとして下記の量を 1 日量とし, 飲水に溶かすかあるいは飼料に混合して, 1 日 1~2 回, 経口投与する。  
○牛 (5 か月令を超える牛を除く): 肺炎 3~10mg (力価), 大腸菌による下痢症 5~10mg (力価)。  
○豚: 3~10mg (力価)。  
○鶏 (産卵鶏を除く): 10~50mg (力価)。

効能・効果:

〔有効菌種〕

ブドウ球菌, 連鎖球菌, 大腸菌, ボルデテラ, パスツレラ, ヘモフィルス。

〔適応症〕

牛, 豚: 肺炎, 大腸菌による下痢症。鶏: 大腸菌症。

使用上の注意:

1. 本剤は週余にわたる連続投与を避けること。
2. 飲水投与の場合は用時調製すること。
3. 本剤投与後, 下記の期間は食用に供する目的で出荷等を行わないこと。

牛: 20 日, 豚: 15 日, 鶏: 5 日

有効期間: 国家検定合格の翌月から 3 年。

文献

- 1) Boon, R. J., and Comber, K. R.: Bactericidal effects of sodium amoxicillin and sodium ampicillin against gramnegative bacilli in vitro and in vivo and the morphological response in vivo. *curr. Ther. Res.* 30, 981-994 (1981)
- 2) Comber, K. R., Osborne, C. D., and Suther-

land, R.: Comparative effects of amoxicillin and ampicillin in the treatment of experimental mouse infections. Antimicrob. Agents Chemother. 7, 179-185 (1975)

- 3) 中沢昭三, 北中英良, 大槻雅子, 福井正憲:  
合成ペニシリン amoxicillin にかんする細菌学的

研究。Chemotherapy, 21, 1375-1382 (1973)

- 4) Ziv, G., Nouws, J. F. M., Groothuis, D. G., and van Miert, A. S. J. P. A. M.: Oral absorption and bioavailability of ampicillin derivatives in calves. Am. J. Vet. Res. 38, 1008-1013 (1977)

### 討 論 (座長: 井上 勇・日大)

質問 (佐藤静夫・全農家衛研): ①効果判定基準は「薬審」などで規定されたものか, あるいは社内的なものか。②もし可能なら下痢症, 肺炎などの効果判定規準, 試験法などが規定されていた方が良いと思われるか。

答 (松原清夫・エーザイ)

①社内的なものである。

②思う。(どちらかといえば)

質問 (井上勇・日本大学): AMPC と ABPC の吸収の差はどういう理由によるのか。

答 (松原清夫): AMPC の方が ABPC より脂溶性が高いためと考えられる。

質問 (中根淑夫・科学飼料研究所): 子豚の下痢症治療の際に経口補液剤を投与したものは無効とした事由は? 一般に下痢の治療は広く経口補液剤を用いられていると思う。

答 (松原清夫): 御指摘のとおり, 下痢症の治療には補液を用いることが多く, この場合, 有効とすべきと考える。ただし今回の試験では補液を含め

て他剤使用の場合は「やや有効」とし, 「やや有効」は無効例として処理するよう取り決めてあったためである。

質問 (赤井直利・明治製菓): ①残留データによれば, 牛, 豚, 鶏では AMPC は 3 日で消失している。一方, 承認された休薬期間は牛 20 日, 豚, 鶏 15 日となっており, データとかけはなれているが, どういう理由によるか。②FDA のデータは確認したか。

答 (松原清夫)

①FDA の承認内容との比較により残留調査会で指示されたものである。

②FDA の残留性データは入手していない。

質問 (武田植人・明治製菓・薬品研): 鶏大腸菌感染症で投薬量 1, 0.5, 0.25, 0.01% に表現しているが, mg(力価)/kg に換算するとどうなるか。

答 (松原清夫): 体重当たりの投与量として設定しなかったので明確ではないが, 0.25% で約 15 mg/kg 程度と考えられる。



## 7. ジョサマイシンについて

横 地 良 正

(山之内製薬株式会社)

Josamycin

Yoshimasa YOKOCHI

Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.

### 1. 開発の経緯

ジョサマイシンは微生物化学研究所の梅沢浜夫博士と山之内製薬との共同研究により高知県下で採取した土壌より分離された放線菌の変種 *Streptomyces narbonensis* var. *josamyceticus*

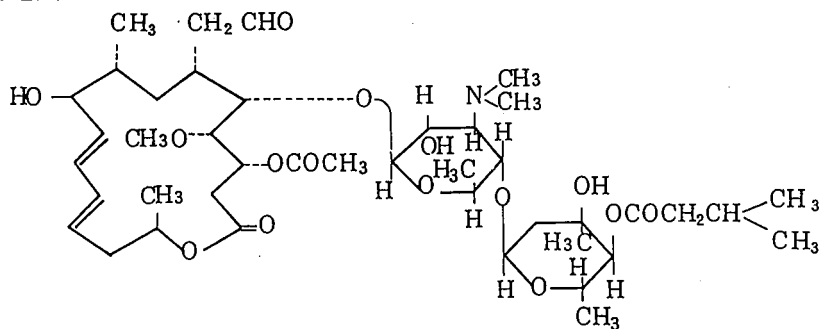
の培養ろ液から得られた国産のマクロライド系抗生物質で、ブドウ球菌、レンサ球菌等グラム陽性菌およびマイコプラズマに強い抗菌力を示し人体用としては1970年に発売され、1976年より日本薬局方に収載されている。

また、本品は外国にも輸出されヨーロッパを中心に世界各国において繁用されている。

一般名：ジョサマイシン (Josamycin)

化学名：8-formyl-4, 11-dihydroxy-5-methoxy-10, 17-dimethyl-2-oxooxacycloheptadeca-12, 14-dien-6-yl-3, 6-dideoxy-4-o-(2, 6-dideoxy-3-C-methyl- $\alpha$ -ribo-hexopyranosyl)-3-dimethylamino-3-D-glucopyranoside-4'-acetate-4'-isovalerate

構造式



分子式：C<sub>42</sub>H<sub>69</sub>NO<sub>15</sub>      分子量：828.00

図1 ジョサマイシンの構造式

マイコプラズマに対する抗菌力, ラット, マウス, 豚等に経口投与した時血漿, 肺臓によく分布することから豚流行性肺炎用薬として開発を進め, 有効性, 有用性が認められ, 1985年より発売されている。

## 2. 物理・化学

ジョサマイシン (以下JMと略) の一般名, 構造式, 分子式および分子量は図1に示す。

JMは白色~帯黄色の粉末で, においはなく, メタノール, エーテルに極めて溶けやすく, 水には極めて溶けにくく, 熱・光に対して安定な化合物である。

## 3. 毒性

JMの急性毒性について, ウィスター系ラット, ICRマウスをそれぞれ♂♀10匹ずつ用いて検討した (表1)。

臨床上の投与経路である経口投与では, ラット, マウスともLD<sub>50</sub>は体重1kg当たり7000mg以上であった (小谷ら: 社内資料)。

一般症状としては, 自発運動の低下がみられたが, 生存例では12時間後に回復した。また, ウィスター系ラットを用いて行った5週間亜急性毒性, および6カ月慢性毒性試験においても特記すべき変化はみられなかった<sup>2)</sup>。

催奇形作用について, ウィスター系ラット, ICR系マウスにJMを0.1gおよび3gを妊娠

7日目または8日目より1週間投与した。その結果, 胎児, 出産仔の外形, 内臓, 骨格について異常はみられなかった<sup>2)</sup>。

またJMの変異原性については修復試験, 小核試験, 復帰変異試験を実施した。

修復試験について *Bacillus. Subtilis* のM45株, H17株を用いて陰性対照の硫酸カナマイシン, 陽性対照にニトロフラゾンを用いてrec-assayを実施した。

ニトロフラゾンはDNA損傷性が認められたがJMは硫酸カナマイシンと同程度で, DNA損傷性は認められなかった。

次に小核試験は1群5匹のICRマウスにJMと陽性, 陰性対照化合物を投与して検討した。

JMを体重1kg当たり1g, 5gを1日1回2日間投与し, 多染性赤血球1000個当たりの小核をもつ細胞数の出現について調べた。その結果, ジョサマイシンは多染性赤血球1000個当たりの小核をもつ細胞数は溶媒対照と同程度であることから, 小核誘発作用はないものと思われた。

また, 大腸菌, サルモネラを用いた復帰変異試験においても復帰変異コロニーは溶媒対照と同程度の出現数であったことから遺伝子突然変異誘起性は認められなかった (大島稔: 社内資料)。

## 4. 安全性

子豚に対する安全性については, 生後1カ月

表1 ラットおよびマウスにおける急性毒性試験成績

(LD<sub>50</sub>)

動物 投与 経路	ラ ッ ト		マ ウ ス	
	♂	♀	♂	♀
経口	>7,000mg/kg	>7,000mg/kg	>7,000mg/kg	>7,000mg/kg
皮下	>3,000mg/kg	>3,000mg/kg	>3,000mg/kg	>3,000mg/kg
腹腔内	>3,000mg/kg	>3,000mg/kg	>3,000mg/kg	>3,000mg/kg

注) 未発表: 小谷ら (山之内)

表2 一般細菌に対する抗菌力-1 (大園ら<sup>1)</sup>) (JM と KT, SPM, EM の抗菌スペクトラム比較)

菌 株	MIC $\mu\text{g/ml}$			
	J M	K T	S P M	E M
<i>Bacillus megatherium</i> 10778	0.39	0.39	1.56	0.19
" A P F	0.39	0.39	1.56	0.19
<i>Bacillus cereus</i>	0.39	0.78	3.13	0.19
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	0.19	0.39	0.78	0.09
<i>Sarcina lutea</i> PCI 1001	0.04	0.04	0.09	0.04
<i>Micrococcus flavus</i>	0.09	0.19	0.19	0.39
<i>Staphylococcus citreus</i>	1.56	1.56	6.25	0.78
<i>Staphylococcus aureus</i> 寺島	1.56	1.56	6.25	0.78
" Smith	0.78	0.78	6.25	0.78
" FDA 209 P	1.56	1.56	6.25	0.78
" streptothricin 耐性	1.56	1.56	6.25	0.39
" amphomycin "	0.78	1.56	6.25	0.78
" penicillin "	1.56	1.56	6.25	0.78
" carbomycin "	>100	>100	>100	0.78
" telomycin "	0.78	1.56	6.25	0.78
<i>Torula utilis</i>	50	100	>100	50
<i>Mycobacterium</i> sp. 607	1.56	1.56	3.13	3.13
" phlei	1.56	3.13	3.13	0.78
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> Mac.	0.03			
<i>Mycoplasma</i> sp. Campo	0.1	0.3		10
<i>Mycoplasma gallisepticum</i> c 30 as	0.03	0.03	0.03	< 0.01

齢の子豚に JM を体重 1 kg 当たり 10, 20 mg の割合で 1 日 1 回, 14 日間連続して経口投与し安全性について検討した。

その結果, 一般症状, 増体量, 飼料摂取量, 血液, 病理検査において異常は認められなかった (財畜産安全研)。

また, 生後 3 カ月齢の子豚に JM をエサ 1 トン当たり 200, 600, 1000 ppm の割合に添加して 21 日間連続して投与した。その結果, 一般症状, 増体量, 飼料摂取量, 血液, 病理検査において異常は認められなかった (財畜産安全研)。

### 5. 試験管内抗菌力試験

一般細菌に対する抗菌力について, 日本化学療法学会最小発育阻止濃度測定法に準じて実施し, JM の最小発育阻止濃度 (以下 MIC と略) について, キタマイシン (KT), スピラマイシン (SPM), エリスロマイシン (EM) と比較検討を表 2 に示した。

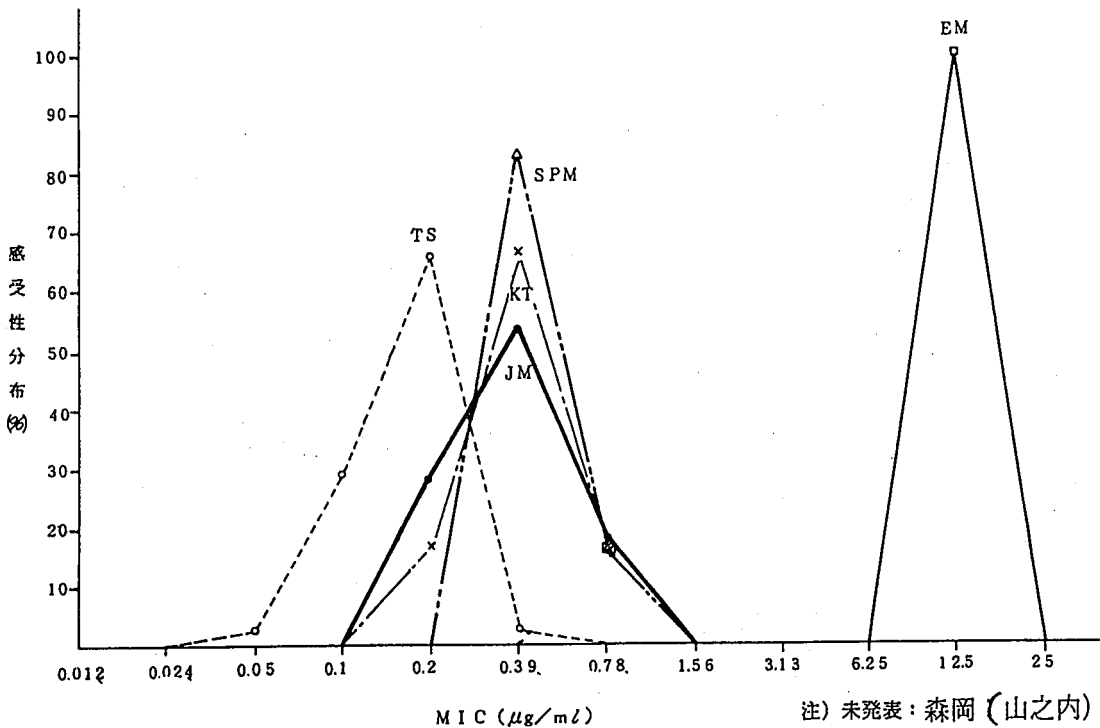
JM は *Bacillus* に対し 0.19~0.37  $\mu\text{g}$ , *Micrococcus* に対しては 0.09  $\mu\text{g}$ , *Staphylococcus* に対しては 0.78~1.56  $\mu\text{g}$ , *Mycoplasma* に対しては 0.03~0.1  $\mu\text{g}$  で他のマクロライド系抗生物質と同等の MIC を示していた<sup>1)</sup>。

また, JM とタイロシン (TS) の MIC の比較においても JM は *Streptococcus* に対し 0.02~1.56  $\mu\text{g}$ , *Bacillus* に対し 0.39  $\mu\text{g}$ , *Mi-*

表3 一般細菌に対する抗菌カー-2 (JM と TS の抗菌スペクトラム比較)

菌 株	MIC $\mu\text{g/ml}$	
	JM	TS
<i>Streptococcus pneumoniae</i> IID 552	$\leq 0.20$	$\leq 0.20$
<i>Streptococcus pneumoniae</i> IID 553	$\leq 0.20$	$\leq 0.20$
<i>Streptococcus pneumoniae</i> IID 554	$\leq 0.20$	$\leq 0.20$
<i>Streptococcus pyogenes</i> S-23	$\leq 0.20$	$\leq 0.20$
<i>Streptococcus pyogenes</i> Cook	$\leq 0.20$	$\leq 0.20$
<i>Streptococcus faecalis</i> IID 682	1.56	3.13
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	0.39	0.39
<i>Bacillus cereus</i>	0.39	0.39
<i>Corynebacterium xerosis</i>	0.79	0.78
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341	$\leq 0.20$	$\leq 0.20$
<i>Micrococcus flavus</i> ATCC 10240	$\leq 0.20$	$\leq 0.20$
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538P	0.78	0.78
<i>Staphylococcus aureus</i> Smith	0.78	0.78
<i>Staphylococcus aureus</i> Terajima	1.56	1.56
<i>Escherichia coli</i>	100	100
<i>Salmonella typhimurium</i>	100	100
<i>Salmonella cholerae-suis</i>	100	> 100

注) 未発表: 森岡ら (山之内)



注) 未発表: 森岡 (山之内)

図2 *Mycoplasma hyopneumoniae* に対する感受性分布

*crococcus* に対し  $0.02 \mu\text{g}$  以下, *Staphylococcus* に対し  $0.78 \mu\text{g}$  の MIC を示し TS と同等の MIC を示した (表 3)。

また山本らは 55 株の *Mycoplasma hyopneumoniae* (M. hyo) に対する各種抗生物質の MIC

について実施した結果, JM の MIC は  $0.04 \sim 0.32 \mu\text{g}$  で強い抗菌力を示していた<sup>3)</sup>。また, 森岡らが実施した M. hyo に対する MIC は図 2 に示すように,  $0.2 \sim 0.78 \mu\text{g}$  で強い抗菌力を示していた。

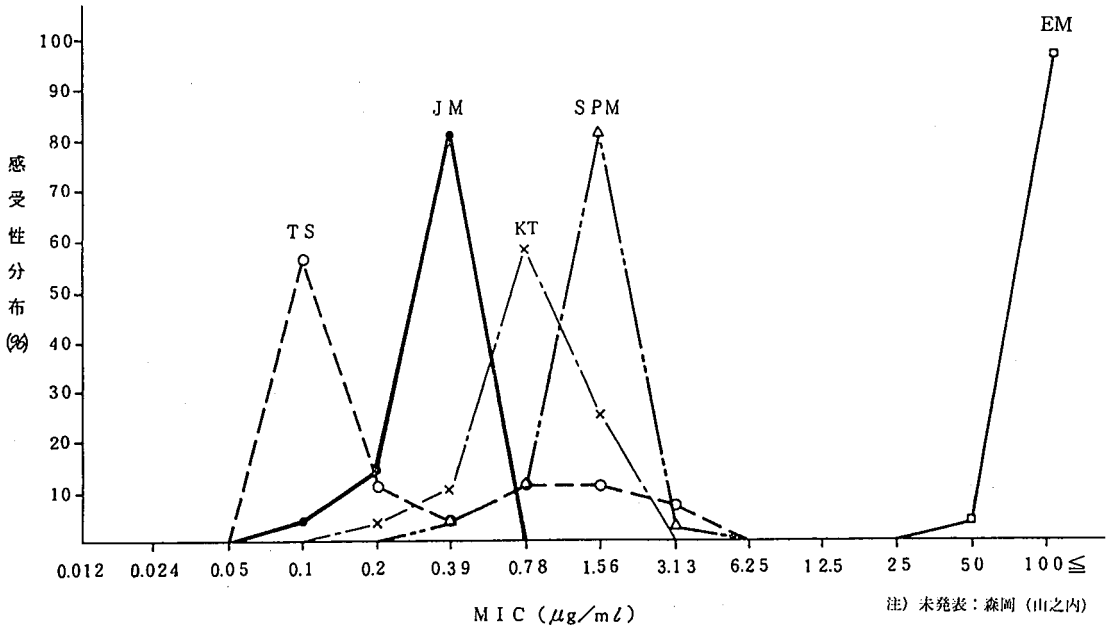


図 3 *Mycoplasma hyosynoviae* に対する感受性分布

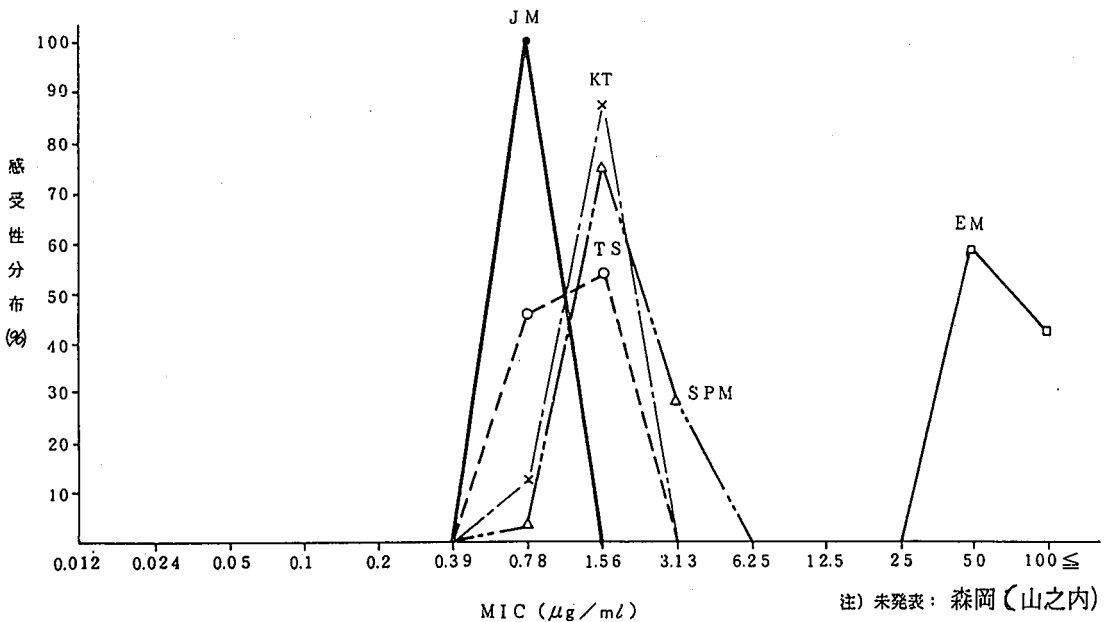


図 4 *Mycoplasma hyorhinis* に対する感受性分布

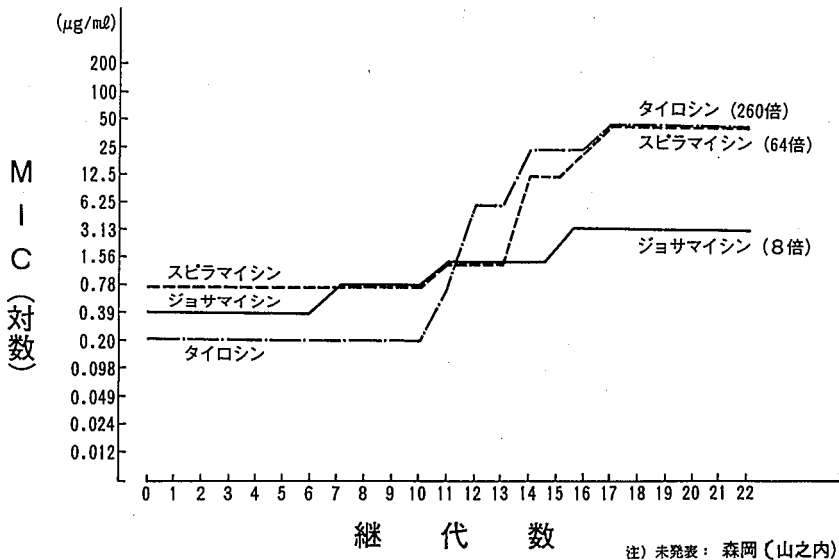


図5 *Mycoplasma hyopneumoniae* に対する耐性獲得

また, *M. hyosynoviae* に対する抗菌力について 27 株を用いて検討した。

その結果 27 株に対する JM の MIC は 0.1 ~ 0.39 µg と強い抗菌力を示していた (図 3)。

また, *M. hyorhinis* に対する抗菌力について 24 株を用いて検討した。

その結果, 24 株に対する JM の MIC は 0.78 µg で強い抗菌力を示していた (図 4)。

### 6. 試験管内耐性獲得

*M. hyopneumoniae* の標準株 J 株を用いて JM, TS, SPM について耐性試験を実施した。

17 代継代による耐性獲得率は JM で 0.39 µg/ml から 3.13 µg/ml と 8 倍, SPM で 0.78 µg/ml から 50 µg/ml と 64 倍, TS で 0.2 µg/ml から 5.0 µg/ml と 260 倍で, JM は耐性獲得され難い薬剤と思われた (図 5)。

### 7. 吸収・分布・排泄

JM を静脈内に 10 mg, また 20 mg を経口投与した時の血清中濃度を検討した。

その結果, JM は経口投与により速やかに血

清中に吸収され, 血清中濃度は投与後 2 時間で

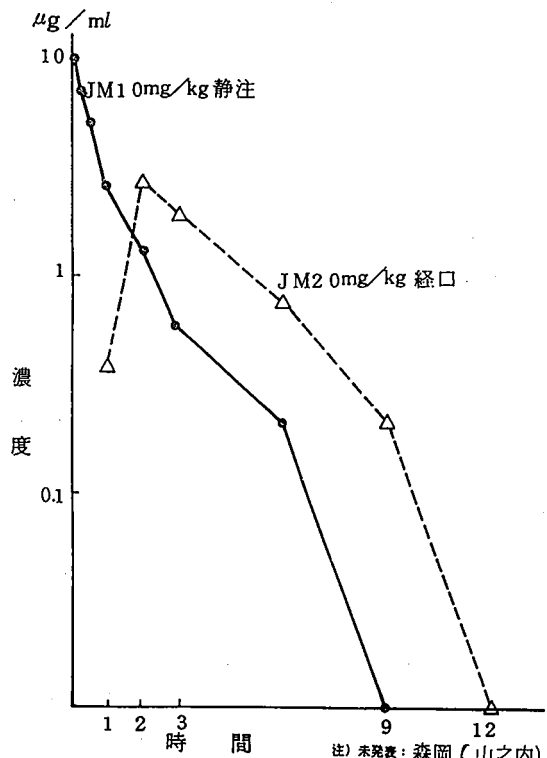


図6 ジョサマイシンを豚に静注, 経口投与した時の血清中濃度

最高に達し投与後9時間目まで検出された(図6)。

またJMをラットに、体重1kg当たり400mg1回経口投与した時の体内分布についてみると各組織とも投与後1時間後に最高濃度に達し、肺、脾、肝、腎、血漿の順によく分布していた(図7)。

さらに、JMとTSをマウスにそれぞれ体重1kg当たり200mgを1回経口投与し、血漿中、肺、における体内分布について比較検討を行った。

図8、9に示すようにJMはTSより血漿中、

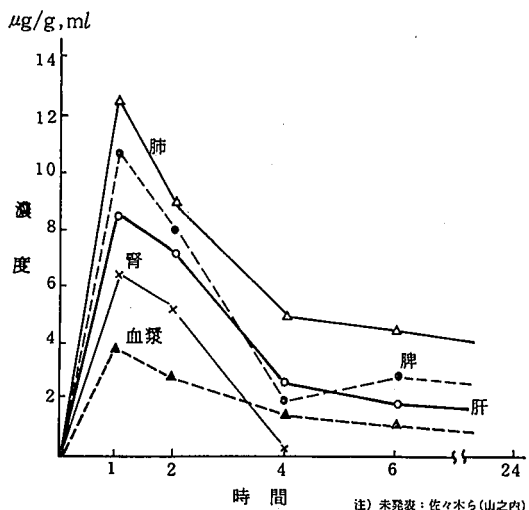


図7 ラットにおける臓器内濃度

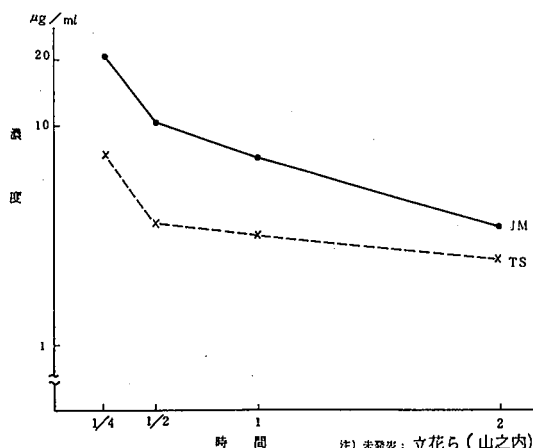


図8 ジョサマイシンとタイロシンをマウスに200mg/kg経口投与した時の血漿中濃度比較

肺臓中への移行が良好であった。特にJMの肺臓中濃度は血漿中濃度より高い値を示していた。

JMをラットに300mg/kg/経口投与した時の胆汁中排せつ量についてみると、3時間までに5.77%、24時間までに15.77%が胆汁中に排泄されていた。

尿中には24時間までに22.5%、糞中では24時間までに65.5%排泄されていた。

## 8. 豚流行性肺炎感染試験

山本らはSPF豚を用いて豚流行性肺炎(以下MPSと略)感染試験を行った。

28日齢のSPF豚30頭を一週間予備飼育した後、各区6頭ずつ5試験区とした。

薬剤の投与は*M. hyopneumoniae*を感染させる前日より行い、抗生物質無添加の飼料にJMを50~100ppm、3~7日間投与し、1区はJM無添加対照区とした。

接種は、*M. hyopneumoniae*のみを含む肺の乳剤 $5 \times 10^5$ ccu/mlを鼻腔内に5ml/日1回2日間注入した。

検査項目は、臨床症状、体重、飼料要求率、肺の肉眼病変、細菌検査について行い、肺の肉眼病変は屠殺時に肺全体の写真を撮影し、肺全体に対する病変部の面積比率を個体毎に測定して順位和検定を行った。

細菌学的検査は、屠殺時に肺の心葉又は尖葉の一部を採材し、一般細菌の分離には5%イーストエキス加血液寒天培地、マイコプラズマの分離には、m-Broth m-AgarおよびBHL-Brothを用い、いずれも10~20%乳剤を作製したのち10倍段階希釈し定量培養を行った。

屠殺・剖検は全頭とも2回目の乳剤接種後35日目に行った。

結果は表4に示すように肺全体に対する病変部の面積比率については、感染無投薬対照区で16.6%であったがJMの50ppm7日間投与では7.4%、100ppm5日間投与区では5.0%で、対照区に比べて有意または有意傾向で病変部が少なくなっていた<sup>4)</sup>。

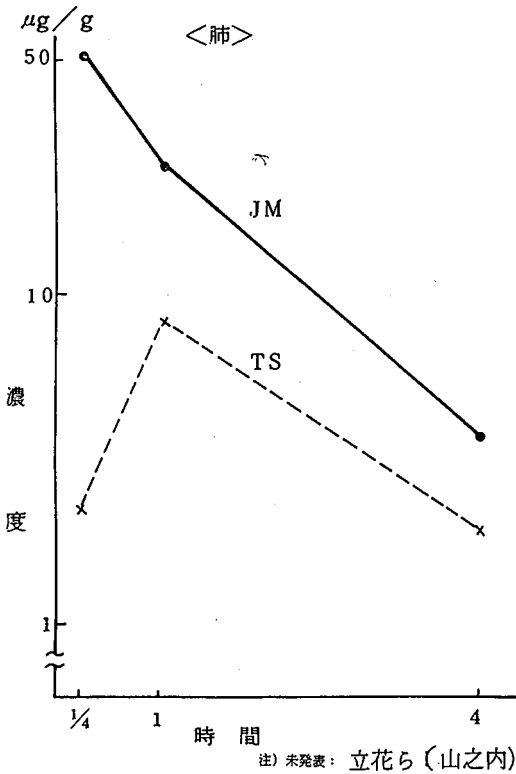


図9 ジョサマイシン、タイロシンをマウスに200 mg/kg 経口投与した時の体内分布比較—1

(注) 未発表: 立花ら(山之内)

## 9. 臨床試験

豚流行性肺炎に対するJMの臨床試験は、全国9カ所の家畜保健衛生所で300頭余りの子豚を使用して実施した。

まず試験項目および検査実施時期については表5に示すように、体重は離乳時、離乳後60日、120日目前後および出荷時に個体別に測定した。

飼料摂取量は各区ごとに全期間通して計量した。

肺の肉眼病変検査、細菌検査は離乳時、離乳後60日目前後、出荷時に検査し、一般症状、副作用については試験期間を通して観察した。

肺の肉眼病変および細菌検査は先のMPS感染試験と同様の方法で行った。

50~100 ppm 7日間投与した臨床成績は表6、表7に示したとおりである。

増体量では無添加対照区で94.1 kgであったがJM投与区では100.6~101.3 kgで増体効果が認められた。

飼料要求率では対照区で2.99であったが、JM投与区では2.63~2.77で飼料要求率の改善が認められた。

次に肺病変部面積比率においては対照区で10.7%であったがJM投与区では1.4~1.7%と低くまた、*M. hyopneumoniae*の分離率においては対照区で74.2%と高率であったがJM投与区では30~31%と低い分離率であった(横田博, 都城家保, 武田文雄他: 山形中央家保)。

## 10. 残留試験

子豚にJMを200, 400, 1000 ppm飼料に添加して21日間投与した時の残留性について検討した。分析はアーガーウエル法で行い、検定菌には*Micrococcus luteus* ATCC9341を用い、検出限界は血清で0.1 µg, 胆汁で0.3 µg, 各臓器で0.04 µgであった。

その結果胆汁中からは休薬72時間目まで検出され、肝、肺、小腸、血清からは8時間目まで検出され、24時間目以降は検出されなくなりJMの休薬期間は3日間が妥当であると判断された(財畜産安全研)。

### (参考)

ジョサマイシンの製剤名と承認事項および使用上の注意は表8のとおりである。

### 謝辞

本報告の終りに当たり、ジョサマイシンの研究開発にご協力賜わった試験研究機関の先生方に深甚なる謝意を表します。

### 文献

- 1) 大園卓ら (1969) : ジョサマイシンの研究第3報 Jpn. J. Antibiotics XXII-2 Apr. 159~172.
- 2) 羽里彦左衛門ら (1969) : Josamycinの研究 VIII Jpn. J. Antibiotics XXII-3 June. 242~253.



- 3) Yamamoto K. et al (1985) : Invitro susceptibility of *Mycoplasma hyopneumoniae* to antibiotics. Jpn. J. Vet. Sci., 48, 1-5.  
 4) Yamamoto K. et al (1986) : Evaluation of

the effect of Josamycin on *Mycoplasma pneumoniae* of swine Proc. 9th Int. Congr. Pig Vet. Soc. Barcelona, Spain, 288.

表4 MPS 感染試験成績 (山本ら<sup>3)</sup>)

区分	豚 No.	M. hyo-			一般細菌	肺病変部の面積比 (%) (平均)
		pneumoniae	rhinis	synoviae		
感染無投薬 対照区	5	++	-	-	-	17.8
	9	++	-	-	-	24.3
	13	++	-	-	-	18.9 (16.6)
	17	++	-	-	-	3.6
	22	++	-	-	-	12.8
	26	++	-	-	-	22.1
-----						
50 ppm 7日投与	4	++	-	-	-	22.6
	8	+	-	-	++	1.6
	12	++	-	-	-	4.4 (7.4*)
	16	++	-	-	-	13.6
	21	+	-	-	-	0
	30	+++	-	-	-	2.4
-----						
50 ppm 5日投与	3	++	-	-	+	14.2
	7	++	-	-	-	23.4
	11	++	-	-	-	12.0 (14.6)
	20	++	-	-	-	14.1
	25	++	-	-	-	4.1
	29	++	-	-	-	19.5
-----						
100 ppm 5日投与	2	++	-	-	-	5.2
	6	++	-	-	-	4.0
	15	++	-	-	-	0 (5.0**)
	19	++	-	-	-	0
	24	++	-	-	-	16.4
	28	++	-	-	-	4.3
-----						
100 ppm 3日投与	1	+++	-	-	-	5.1
	10	+++	-	-	-	20.8
	14	++	-	-	-	18.0 (12.3)
	18	++	-	-	-	3.3
	23	++	-	-	-	14.1

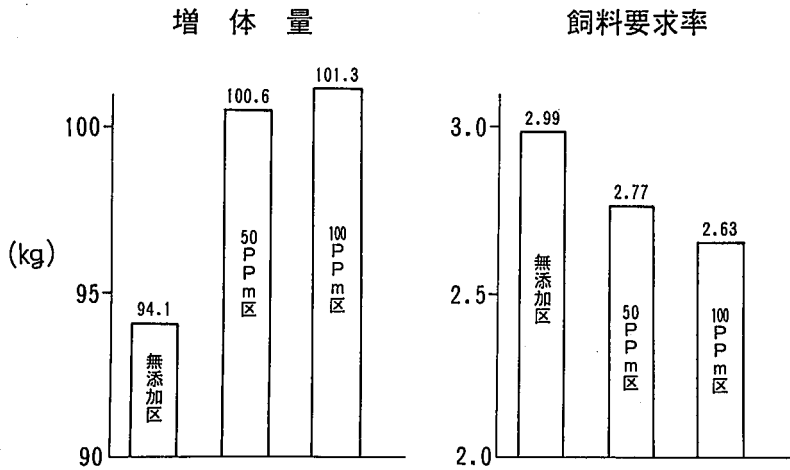
a) 菌量: +;  $10^{-1} \sim 10^{-2}$ まで陽性, ++;  $10^{-3} \sim 10^{-4}$ まで陽性, +++:  $10^{-5} \sim 10^{-6}$ まで陽性

\*  $p < 0.10$ , \*\*  $p < 0.05$

表5 試験項目および実施時期

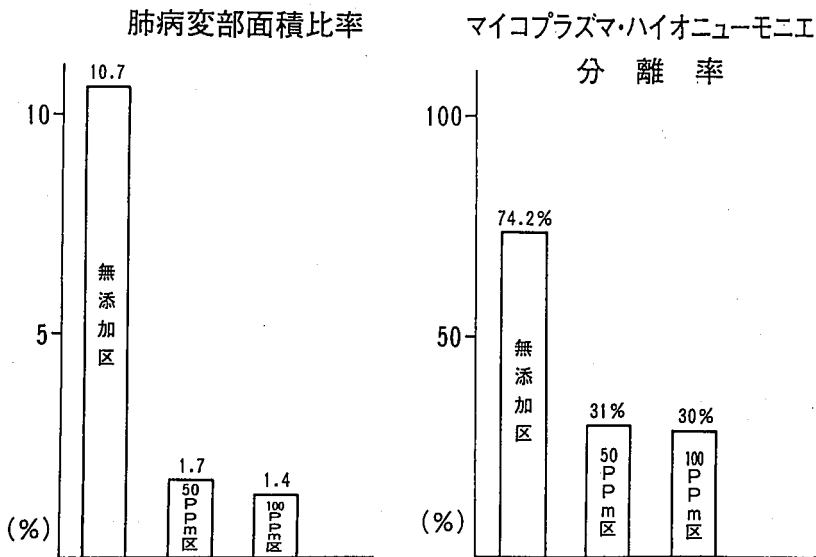
試験項目	実施時期				統計処理
	離乳時	離乳後60日目前後	120日目前後	出荷時	
体重	○	○	○	○	t検定
飼料摂取量	○	○	○	○	
肺肉眼検査	○	○		○	U検定 X <sup>2</sup> 検定
細菌検査	○	○		○	
一般症状	○	○	○	○	
副作用	○	○	○	○	

表6 臨床試験まとめ(1)



注) 未発表: 横田 (都城家保), 武田他 (山形中央家保)

表7 臨床試験まとめ(2)



注) 未発表: 横田 (都城家保), 武田ら (山形中央家保)

討 論 (座長: 山本孝史・東大)

質問 (中根淑夫・科学飼料研究所): 野外試験の際の供試豚および飼育方法についてどのように設定したか。

答 (横地良正・山之内製薬): 一豚房に♂11頭、♀11頭を入れ隣接した5豚房を使用した。

質問 (武田植人・明治製菓・薬品研): ①豚の実験的マイコプラズマ症で病変面積の求め方。②その病変部と病理組織所見との相関性。

答 (横地良正・山之内製薬) ①背面部の面積を求めて。

表 8 製剤名と承認事項および使用上の注意

	動物用ジョサマイシン20	動物用ジョサマイシン100
成分 分量	本品1g中 日局ジョサマイシン20mg(力価)を 含有する。	本品1g中 日局ジョサマイシン100mg(力価)を 含有する。
効能 効果	[有効菌種] マイコプラズマ ハイオニューモニエ マイコプラズマ ハイオシノピエ マイコプラズマ ハイオリニス [適応症] 豚：豚流行性肺炎	
用法 用量	通常飼料1t当たりジョサマイシンとして下記の量を均一に混じて7日間経口 投与する。 これを7～14日間の休薬期間をはさんでくり返し投与する。 豚：50～100g(力価)	
使用上の 注意	1. 本剤は週余にわたる連続投与を避けること。 2. 本剤投与後、下記の期間は食用に供する目的で出荷等を行なわないこと。 豚：3日 注意—獣医師の処方せん・指示により使用すること。	
貯法	室温保存	
有効期間	国家検定合格の翌月より24ヵ月	
包装	20kg袋入	

②一部において両者の相関はみられなかった。

質問(阪野哲也・全農家衛研)：本剤の適応症は豚流行性肺炎であり、有効菌種は①マイコプラズマ・ハイオニューモニエ、②マイコプラズマ・ハイオシノピエ、③マイコプラズマハイオリニスの3菌となっている。②、③の菌種も、豚流行性肺炎の原因とを考えておられるか？

答(横地良正・山之内製薬)：MPSの直接の原因菌はハイオニューモニエで、二次感染としてのハイオシノピエ、ハイオリニスに有効。

質問(佐藤静夫・全農家衛研)：①耐性獲得試験の方法について教えて欲しい。②混合感染群(野外試験で)における効果判定(肺病変部面積の算出)などはどのように取扱われたか。③また、実用的に混合感染群に対する提案プログラムを考えてお

られるか。

答(森岡保・山之内製薬)

①液体培地による増量的継代法により試験した。

②MPS病変のみを対象として判定した。

③実用的にはMPS対策とヘモフィルス、パスツレラ対策は別々に行う必要がある。

質問(橋本和典・家畜衛試)：①臨床応用試験のレイアウトが大変結構な実験と思う。細菌性下痢の効果判定についても、一部このようなdataのとり方を組み入れたいものと思う。②治療効果は投与時期により、かなりの影響をうけると思うが、この試験はすべて予防を目的としたものであると見られるが。

答(横地良正・山之内製薬)

②今回の試験は予防投与である。

## 8. ナナオマイシンAについて

島田 健次郎

(協和醗酵工業株式会社)

Nanaomycin A

Kenjiro SHIMADA

Reserch Laboratories for Biological Sciences Tsuchiura Plant  
Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.

### 1. 開発の経緯

ナナオマイシン (NNM) は、1974年北里研究所大村等<sup>2)</sup>により能登半島七尾市で得られた土壌から発見された放線菌 *Streptomyces rosa* var. *notoensis* が生産する新しいキノン系抗生物質で、主にグラム陽性菌、マイコプラズマおよび皮膚糸状菌に対して抗菌性である。

NNMには、構造式の異なる数種の異性体 (A, B, C, D, E) が知られている。これら

のうち A, B, C, Dには抗菌力があるが、Eには抗菌力がほとんどない。

協和醗酵工業(株)における、一連の応用研究によって抗酸化剤としてシステインを用いることによりナナオマイシン A (NNMA) は安定性が高く、皮膚糸状菌症に有効であることが判った。

獣医分野においては、*Trichophyton* (*T.*) *verrucosum* に起因する牛の皮膚糸状菌症 *M* (*M.*) *icrosporium canis* に起因する犬、猫の疾病等が各地で認められており、これらの疾病は

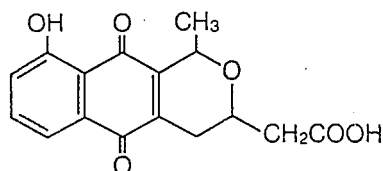
### 化学名

IS, 3R-3, 4, 5, 10-tetrahydro-9-hydroxy-1-methyl-5, 10-dioxo-1H-naphtho(2, 3-c)pyran-3-acetic acid.

### 一般名

Nanaomycin A (ナナオマイシン A)

### 構造式、分子式及び分子量



分子式：C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>O<sub>6</sub>

分子量：302.28

図1 ナナオマイシン A の構造式、分子式および分子量

人にも感染する人畜共通伝染病として公衆衛生上問題となっている。

最近、皮膚糸状菌症に対し2, 3の薬剤が大きな成果を上げているが、4~7日間連用しなければならず、牛飼養農家ではその労力が大きいため、1~2回の塗布で有効な薬剤の開発が望まれてきた。

NNMAは、これら実情に合致した薬剤で、

効果が優れ、安全性も高く、しかも残留性はほとんどないことから動物用として開発され、1985年に発売が開始された。

2. 物理化学的性状ならびに安定性

NNMAの化学名、一般名、構造式、分子式および分子量を図1に示した。

表1 急性毒性試験成績 (LD<sub>50</sub>: 14日間観察) (mg/kg)

動物	性	雄	雌
	投与法		
マウス	皮下	60.7(46.7~78.9)	51.0(43.8~59.4)
	腹腔内	41.0(36.2~46.4)	37.4(35.0~40.0)
	経口	142.5(125.5~161.9)	134.9(122.5~148.6)
ラット	皮下	29.5(25.2~34.6)	33.0(28.3~38.5)
	腹腔内	22.6(19.4~26.5)	23.7(20.9~26.9)
	経口	220.0(194.4~249.1)	165.0(142.0~191.7)

(社内成績: 花井陳雄ら)

Litchfield & Wilcoxon法

表2 ナナオマイシン油剤の牛に対する安全性試験

群牛	検査日	一般臨床検査				尿 検 査								血液 検 査				体重 (kg)	
		脈	眼結膜	食欲	糞便	体温	pH	比重	蛋白	糖	ケトン体	血色素	ウロビルノーゲン	ビリルビン	赤血球数 (万)	白血球数	ヘマトクリット値 (%)		総蛋白 (%)
1群	塗布2日前	74	正	正	正	39.0	7.5	1.010	-	-	-	-	-	-	ND	ND	ND	ND	265
	最終塗布2日後	76	正	正	正	39.0	7.5	1.015	-	-	-	-	-	ND	ND	ND	ND	270	
	最終塗布14日後	76	正	正	正	38.2	7.0	1.015	-	-	-	-	-	ND	ND	ND	ND	ND	
	塗布2日前	74	正	正	正	38.6	7.0	1.020	-	-	-	-	-	ND	ND	ND	ND	270	
	最終塗布2日後	68	正	正	正	39.1	6.8	1.015	-	-	-	-	-	ND	ND	ND	ND	276	
	最終塗布14日後	70	正	正	正	38.5	6.8	1.020	-	-	-	-	-	ND	ND	ND	ND	ND	
2群	塗布2日前	78	正	正	正	39.4	7.5	1.025	±	-	-	-	-	816	7700	39	7.0	260	
	塗布開始6日目	84	正	正	正	39.1	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	985	9800	35	6.4	ND	
	最終塗布2日後	72	正	正	正	38.8	6.0	1.025	±	-	-	-	±	950	5100	38	6.2	265	
	塗布2日前	102	正	正	正	39.2	8.0	1.015	±	-	-	-	-	774	9100	38	6.4	280	
	塗布開始6日目	84	正	正	正	38.7	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	842	8200	36	6.0	ND	
	最終塗布2日後	72	正	正	正	38.4	7.0	1.020	±	-	-	-	±	882	5400	32	5.6	ND	
最終塗布7日後	72	正	正	正	38.8	8.0	1.025	±	-	-	-	±	788	5900	31	5.8	280		

ND: 未検査  
 -: 検出せず  
 ±: 微量検出

<注> 薬剤塗布量 (10,000倍油剤)  
 1群: 10ml/日 7日連続投与  
 2群: 100ml/日 7日連続投与

未発表: 大脇直人ら (松本家保)

1) 性状

黄色～帯だいたい黄色の粉末で、においはない。

アセトンにやや溶けやすく、メタノール、酢酸エチルまたはクロロホルムにやや溶けにくく、エタノールまたはエーテルに溶けにくく、水または石油エーテルにほとんど溶けない。

2) 安定性

原末および製剤ともに温度、湿度および光に対し極めて安定であり、通常の保存条件下では少なくとも36カ月間は安定である。

3. 毒性及び安全性

マウス (ICR系)、ラット (Wistar系) を用いて、皮下、腹腔内、経口投与による急性毒性 (LD<sub>50</sub>) を求めた。

結果は表1に示すとおりで、これらの値から比較的毒性の高い薬剤であろうと考えられる。

また、ラットを用いたNNMAの3カ月間の毒性試験において、皮下投与では0.89 mg/kg以下の群では特記すべき異常は認められず、経口投与では最大安全量が5 mg/kgであった。

ラットによる催奇形性試験では、胎仔、新生仔に対して特に異常所見はみられなかった。

ウサギに対する皮膚および眼の刺激性試験では実用使用濃度において特に刺激性はみとめられなかった。

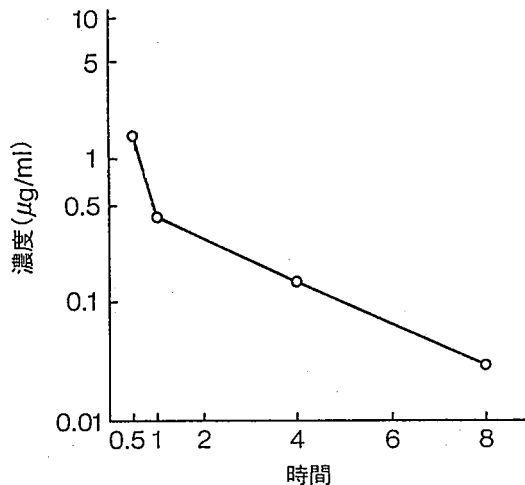
急性毒性の成績から比較的毒性の高い薬剤であろうと思われたが、牛4頭を用いてNNM油剤の牛に対する安全性試験ではその使用量は、通常最高塗布量でも1回100 cm<sup>2</sup>当たり1.0 mlであることから70倍である100 cm<sup>2</sup>当たり10 mlの7日連続投与をしたが、表2に示すとおり、一般臨床検査、尿検査、血液検査などに影響はまったく認められなかった。

4. 吸収、分布、排泄

NNMAをラットに体重kg当たり5 mg力

価を1回皮下投与したときの血清への経時的移行量を図2に示した。

血中には投与30分後にはすでに検出され、その後ゆっくりと減衰し、8時間後にはほとんど



(社内成績：井上顕信ら)

図2 血清中へのナノオマイシン A の移行量

表3 ナノオマイシン A の組織内分布

臓器	採取時間	ラット No.	臓器含量 (mg/g)	臓器含量 (mg/g) 平均値
肝臓	1時間目	1	370.9	} 361.1 ±
	1 "	2	351.2	
	8 "	15	±	
腎臓	1時間目	1	378.3	} 631.1 ±
	1 "	2	885.5	
	8 "	15	±	
胃	1時間目	1	128.5	} 105.4 ±
	1 "	2	82.2	
	8 "	15	±	
心臓	1時間目	1	140.6	} 167.3 -
	1 "	2	193.6	
	8 "	15	-	
脾臓	1時間目	1	33.9	} 38.8 -
	1 "	2	43.6	
	8 "	15	-	
脳	1時間目	1	52.4	} 46.4 -
	1 "	2	40.4	
	8 "	15	-	
肺	1時間目	1	270.8	} 229.9 ±
	1 "	2	189.0	
	8 "	15	±	

※ ±; 10mg/ml以下traceを表わす

-; 検出限界以下

<注> 社内成績：井上顕信ら

表4 ナノオマイシン A のラットにおける吸排試験成績 (臓器) (μg/g)

経過時間 (hr)	肝臓		腎臓		心臓		肺臓		筋肉		胃	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
1	0.88	2.0	1.1	1.6	0.17	0.77	0.17	0.58	0.090	0.20	62	90
3	0.72	0.63	0.49	0.39	0.06	0.11	0.084	0.14	<0.025	<0.025	40	43
6	0.59	0.78	0.36	0.35	—	0.091	0.059	0.096	<0.025	<0.025	23	22
24	<0.025	—	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	—	—	0.034	0.054

n=30 平均値

(注) 雄・雌とも10匹を1検体として、それぞれ3検体ずつサンプリングした。

(未発表: 荒木恵美子ら (日本食品分析センター) 大友昌夫ら (協和醸酵工業株式会社))

表5 ナノオマイシン A のラットにおける吸排試験成績 (血清および尿・糞)

経過時間 (hr)	血清 (μg/ml)		採取時間 (hr)	性別	尿 (μg/ml)	糞 (μg/g)
	雄	雌				
1	0.88	3.0	3	雄	1.35	9.86
3	0.43	0.56				
6	0.30	0.53	24	雌	2.09	9.90
12	0.14	0.16				
24	<0.025	<0.025				

n=6 平均値

(注) 投薬後3時間目から24時間後までの全尿、全糞を採取し3匹を1検体としてサンプリングし、2検体(6匹)の値を平均した。

(未発表: 荒木恵美子ら (日本食品分析センター) 大友昌夫ら (協和醸酵工業株式会社))

n=30 平均値

ど検出されず (26.7 ppb), 24 時間後には定量限界 (25 ppb) 以下となり検出されなかった。

同条件下における組織内分布を表3に示した。

投与1時間後には、肝臓、腎臓、胃、心臓など各部位から NNMA が検出されたが、8 時間後には各臓器からほとんど検出されなかった。

NNMA を体重 kg 当たり 20 mg 力価を1回強制経口投与したときの、肝臓、腎臓、心臓、肺臓、筋肉及び胃への経時的移行量を表4に示した。

その結果1時間後の値が最も高く、その後減少し、投与後24時間には胃を除き定量限界以下になった。

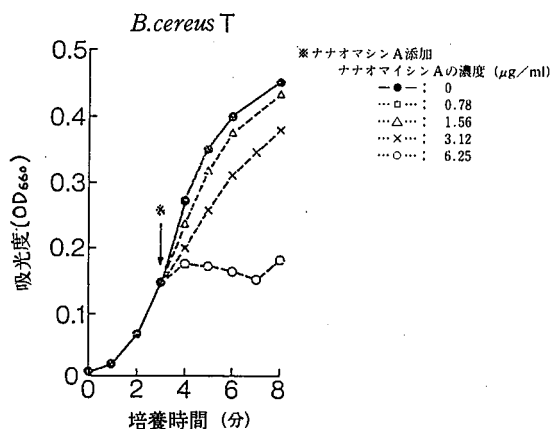
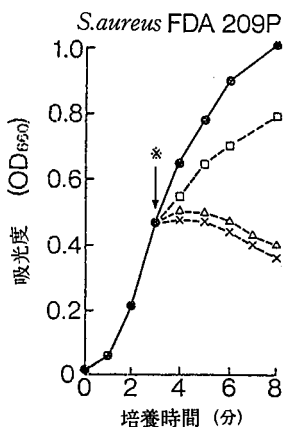


図3 *Staphylococcus aureus* FDA209P および *Bacillus cereus* T の発育に対するナノオマイシン A の効果 (丸茂ら<sup>4)</sup>)

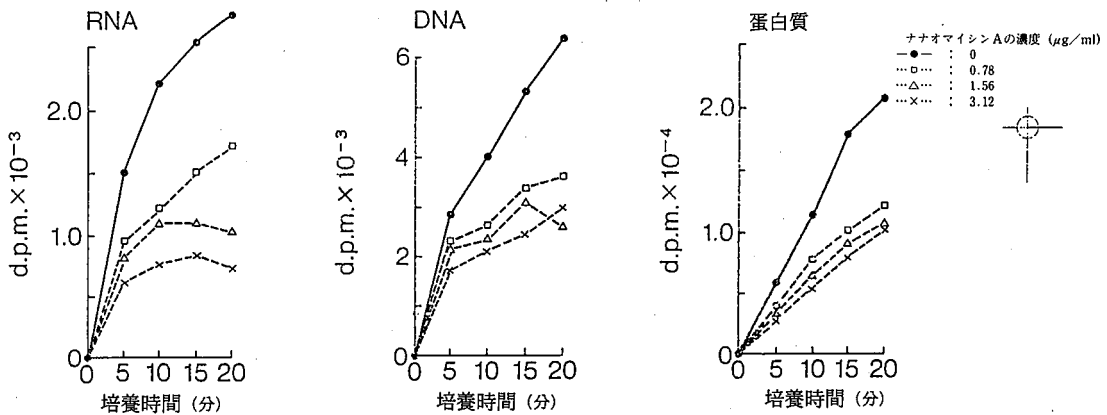


図4 *Staphylococcus aureus* FDA209P における核酸および蛋白質合成におよぼすナノマイシンAの効果 (丸茂ら<sup>4)</sup>)

同条件下における血清への経時的移行量と24時間後までの尿及び糞に移行した量を表5に示した。

血清では臓器と同様1時間後の値が最も高く、その後減少し投与24時間後には定量限界以下であった。

24時間後までに尿および糞にかなりの量のNNMAが検出され、排泄は速いと考えられた。また、NNMAの代謝物である類縁化合物NNMD, NNMEなどが尿中に検出された。

以上の成績から、吸収は速く、体内各部に移行されるが、体外への排泄も速いものと推察された。

なお、牛への塗布試験では、10,000倍油剤を毎日1頭当たり100mlあて7日間連続塗布し、血中への移行量を調べた結果、NNMAは血中にはほとんど吸収されず検出されなかった。

### 5. 抗菌作用機作

*Staphylococcus* (*S.*) *aureus*, *Bacillus* (*B.*) *cer-eus* に対する抗菌作用機作の検討をした。

薬剤濃度は、0, 0.78, 1.56, 3.12, 6.25 μg/mlで行った。

#### 1) 菌に対する発育阻害 (図3)<sup>4)</sup>

NNMAによる、細菌の対数増殖期における発育阻害を調べたところ、*S. aureus* FDA

209P および *B. cereus* T. の発育は、それぞれ、1.56 および 6.25 μg/ml の NNMA により抑制された。

#### 2) *S. aureus* に対する核酸および蛋白質合成への影響 (図4)<sup>4)</sup>

NNMA (1.56 μg/ml) は、5分間の培養で *S. aureus* におけるRNAおよびDNAの生合成を抑制し、同一濃度において蛋白合成をも抑制した。しかし、生合成は、20分間持続した。

#### 3) *B. cereus* の細胞膜のペプチドグリカン中の(3H)の結合 (図5)<sup>4)</sup>

*B. cereus* の細胞壁への<sup>3</sup>H) ジアミノピメリン酸の組み込みは、3.12 μg/ml の NNMA によって激しく抑制された。

#### 4) グルコース存在下における *S. aureus* の呼吸への影響 (図6)<sup>4)</sup>

NNMAは、濃度3.12 μg/mlでグルコースの存在下において呼吸を刺激し、その刺激は、NNMAを加えた直後明らかとなった。

以上の試験結果から抗菌機作は、核酸および蛋白の合成阻害と考えられる。

### 6. 試験管内抗菌力試験

田中等の試験成績は表6に示す通りで、*B.*



表 6 ナノオマイシン A, B, C, D および E の抗菌スペクトラム (田中ら<sup>5)</sup>)

供試菌株	ナノオマイシン(μg/ml)				
	A	B	C	D	E
<i>Bacillus subtilis</i> PCI 219	7.8	7.8	6.3	1.3	12.5
<i>Staphylococcus aureus</i> FDA 209P	3.9	3.9	6.3	0.8	25
<i>Staphylococcus aureus</i> FDA 209P(JC-1)	2.0	2.0	3.1	0.4	—*
<i>Sartina lutea</i> PCI 1001	2.0	2.0	25	1.6	25
<i>Mycobacterium smegmatis</i> ATCC 607	62.5	125	50	125	>125
<i>Escherichia coli</i> NIHJ	31.3	15.6	100	—	50
<i>Escherichia coli</i> NIHJ (JC-2)	>125	>125	>100	100	—
<i>Salmonella typhimurium</i>	62.5	62.5	>100	50	100
<i>Shigella flexneri</i>	31.5	62.5	>100	50	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	>125	>125	>100	>100	>100
<i>Candida albicans</i>	31.2	31.2	>100	100	>100
<i>Saccharomyces sake</i>	31.2	62.5	>100	100	>100
<i>Aspergillus niger</i> ATCC 6275	12.5	>100	>100	12.5	>100
<i>Piricularia oryzae</i>	7.8	15.6	100	0.8	100
<i>Microsporium gypsem</i> 704	0.8	12.5	100	<0.2	100
<i>Trichophyton asteroides</i>	1.6	12.5	—	<0.2	50
<i>Trichophyton interdigitale</i>	1.6	12.5	—	<0.2	50
<i>Trichophyton rubrum</i>	<0.1	3.1	—	<0.2	50
<i>Trichophyton schoenleinii</i>	0.2	3.1	—	<0.2	50
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	0.8	25	—	<0.2	50

\*未測定

それよりも弱い。真菌では *Piricularia oryzae*, *M. gypseum*, *Trichophyton* に対して A, B, D は抗菌力があり, 特に A および D は *Microsporium*, *Trichophyton* に対して強い抗菌力があるが E はほとんど持っていない。

北浦等が, 東京大学農学部附属家畜病院で分離した動物由来真菌 8 株に対する, NNMA の MIC 値について検討しているが, 表 7 に示す様に, *T. verrucosum*, *M. nanum*, *M. canis* に対する MIC 値は 0.1~0.2 μg/ml で有効であった。

牛皮膚糸状菌症発症牛により分離した, *T. verrucosum* に対する抗菌力は表 8 のようにどの分離株に対しても強い値を示した。

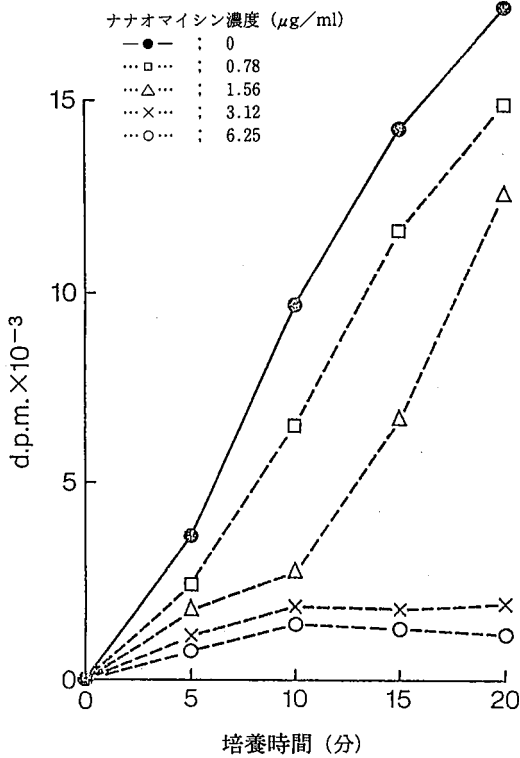


図 5 *Bacillus cereus* T における細胞壁ペプチドグリカンへの <sup>3</sup>H シアミノピメリン酸とり込みに対するナノオマイシン A の効果 (丸茂ら<sup>4)</sup>)

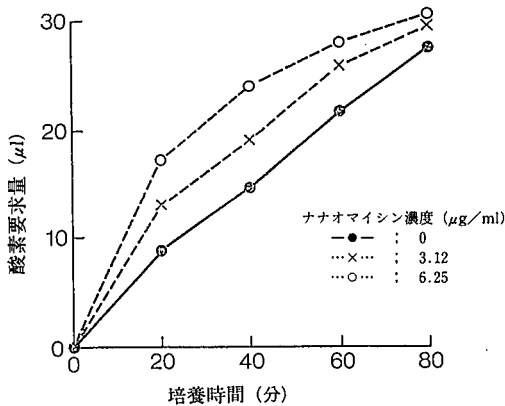


図 6 グルコース存在下における *Staphylococcus aureus* FDA209P の呼吸に対するナノオマイシン A の効果 (丸茂ら<sup>4)</sup>)

*subtilis*, *S. aureus*, *Sartina lutea* に対しては, A, B, C, D は抗菌力を持っているが, E は

表7 ナノオマイシン A の動物由来の真菌に対する MIC

菌 種	MIC(μg/ml)
<i>Trichophyton equinum</i> VUT-79045	1.56
<i>T. verrucosum</i> VUT-7019	0.1
<i>T. verrucosum</i> VUT-79026	0.1
<i>T. mentagrophytes</i>	0.2
<i>Microsporium nanam</i> VUT-4013	0.2
<i>M. nanum</i> VUT-70026	0.2
<i>M. gypseum</i> VUT-79004	1.56
<i>M. canis</i> VUT-79064	0.2

(社内成績：北浦皓三ら)

表8 *Trichophyton verrucosum* に対するナノオマイシン A の MIC

<i>T. verrucosum</i>	MIC (μg/ml)
松本株 -1	0.1
松本株 -2	0.2
松本株 -3	0.1
宮崎株 -1	0.4
宮崎株 -2	0.1
長崎株 -1	0.1
長崎株 -2	0.1
東大 VUT-7019	0.1
東大 VUT-79026	0.1

(社内成績：北浦皓三ら)

安里等<sup>1)</sup>は、牛乳房炎由来の真菌 16 株および人由来の真菌 6 株、合計 22 株に対する NNMA の MIC 値を検討した。

その結果、表 9 に示す様に、菌糸型の MIC 値の平均値は  $1.28 \pm 1.48 \mu\text{g/ml}$  で、酵母型は  $1.53 \pm 1.16 \mu\text{g/ml}$  であった。両者の MIC 値の平均値には差が認められなかった。

また、酵母様真菌に対して、NYS (菌糸型 35 株に対する MIC 値  $2.98 \pm 2.74 \mu\text{g/ml}$ ) と同等の抗菌力を有するものと考えられるので、真菌性牛乳房炎の治療応用が可能であろうと推察している。

池田等は、NNMA の各種病原菌に対する抗菌活性および *T. verrucosum* とそれ以外の皮膚糸状菌に対する代表的な抗真菌剤 8 薬剤の抗菌力を比較検討している。

表9 酵母様真菌に対するナノオマイシン A の最小発育阻止濃度 (MIC: μg/ml) (安里ら<sup>1)</sup>)

	菌 種	菌糸型	酵母型
牛	<i>Candida ethanolica</i>	4.62	5.00
	<i>Candida kefyi</i>	0.95	2.50
	<i>Candida krusei</i>	3.62	2.50
	<i>Candida pseudotropicalis</i>	0.87	1.25
	<i>Candida tropicalis</i>	N.T.**	1.25
	<i>Debaryomyces hansenii</i>	0.60	1.25
	<i>Kluyveromyces bulgaricus</i>	0.77	1.25
	<i>Kluyveromyces cicerisporus</i>	2.78	2.50
	<i>Pichia haplophila</i>	0.15	2.50
	<i>Pichia humboldtii</i>	0.33	0.16
	<i>Pichia norvegensis</i>	0.10	1.25
	由	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	0.79
<i>Saccharomyces cerevisiae*</i>		4.31	N.T.
<i>Torulopsis bovina</i>		N.T.	2.50
<i>Torulopsis glabrata</i>		2.21	2.50
<i>Torulopsis inconspicua</i>		0.17	0.63
来		<i>Candida albicans</i> type A	0.08
	<i>Candida parapsilosis</i>	0.14	0.15
	<i>Candida pseudotropicalis</i>	0.09	0.32
	<i>Candida tropicalis</i>	2.15	1.25
	<i>Cryptococcus neoformans</i>	0.08	0.15
	<i>Trichosporon beigelii</i>	0.75	1.25

\* 胞子未形成菌種 (系統) \*\*未検査

表10 各種酵母様真菌および細菌に対するナノオマイシン A の薬剤感受性

Organisms	MIC(μg/ml)
<i>Candida albicans</i>	
AM 7810	1.6
AM 7903	3.2
<i>Cryptococcus neoformans</i>	
Human	<0.05
Dog	0.4
<i>Malassezia pachydermatis</i>	0.4-3.2
<i>Escherichia coli</i>	50
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538 P	0.2
<i>Salmonella thyphimurium</i>	50
<i>Bacillus anthracis</i>	1.6
<i>Streptococcus faecalis</i> ATCC 8043	12.5
<i>Streptococcus</i> Group B	6.25
<i>Streptococcus</i> Group D	1.6
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1.6
<i>Mycoplasma gallisepticum</i>	<0.05

<注> 投稿中 池田輝雄ら (麻布大学)

表 10 には、NNMA の酵母様真菌および細菌に対する MIC 値を示した。

その結果、特に *Cryptococcus neoformans*,

表 11 牛皮膚糸状菌症由来 *Trichophyton verrucosum* の薬剤感受性

薬 剤	系 統					
	No. 1	No. 2	No. 4	82-32-1	82-32-6	T. ver.
クロトリマゾール	6.25*	1.6	6.25	6.25	1.6	0.05
グリセオフラビン	1.6	0.8	0.8	12.5	0.1	0.4
ハロプロマジン	25	25	12.5	12.5	12.5	3.2
トリナフテート	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
アンホテリシン B	>100	>100	>100	>100	1.6	<0.05
5-フルオロシトシン	>100	>100	100	>100	>100	50
ナイスタチン	6.25	1.6	1.6	6.25	1.6	0.2
ナナオマイシン A	3.2	0.05	3.2	3.2	<0.05	<0.05

※MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )

使用培地: 0.2 $\mu\text{g/ml}$ 塩酸チアミン添加 サブローテキストロース寒天培地  
投稿中: 池田輝雄ら (麻布大学)

表 12 哺乳動物由来の皮膚糸状菌 I に対する薬剤感受性

薬 剤	菌 株*															
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
クロトリマゾール	0.4**	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.8	1.6	0.8	0.4	0.4	0.8	0.4
グリセオフラビン	25	25	100	50	50	50	100	>100	100	100	>100	50	0.8	>100	>100	0.8
ハロプロマジン	12.5	12.5	12.5	12.5	25	12.5	25	12.5	25	25	12.5	25	12.5	25	25	12.5
トリナフテート	0.4	0.4	0.8	0.8	0.4	0.4	0.2	1.6	0.8	0.8	0.8	0.4	0.4	1.6	0.8	0.05
アンホテリシン B	50	12.5	12.5	12.5	50	50	12.5	50	25	>100	>100	>100	NT	50	100	NT
5-フルオロシトシン	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
ナイスタチン	6.25	6.25	50	50	50	25	6.25	12.5	25	50	50	50	6.25	6.25	6.25	6.25
ナナオマイシン A	1.6	1.6	3.2	1.6	3.2	3.2	6.25	3.2	3.2	6.25	3.2	1.6	0.05	3.2	1.6	0.4

Notes: \* 1: *Nautilia otae* (+), 2: *Nautilia otae* (-), 3: *Microsporum canis* AM 8212, 4: *Microsporum canis* AM 8303, 5: *Microsporum canis* 822-20, 6: *Microsporum canis* AM 8210, 7: *Microsporum canis* 622-1, 8: *Microsporum canis* AM 8303, 9: *Microsporum canis* AM 8301, 10: *Microsporum gypsum* AM 8219, 11: *Microsporum gypsum* S-207, 12: *Microsporum canis* 595-11, 13: *Microsporum equinum* 5267, 14: *Trichophyton mentagrophytes*, 15: *Trichophyton mentagrophytes* 76-AR-1, 16: *Trichophyton rubrum* VJ strain

\*\* MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )

使用培地: サブローテキストロース寒天培地 (投稿中: 池田輝雄ら (麻布大学))

*S. aureus*, *Mycoplasma gallisepticum* に対して NNMA は強い抗菌力を示した。また, *Candida albicans*, *Malassezia pachydermatis* に対しても有効であった。

表 11 には, 牛の皮膚糸状菌症の原因菌である *T. verrucosum* 6 株に対する代表的な抗真菌剤の抗菌力を比較した成績を示した。

その結果, トリナフテート ( $<0.05 \mu\text{g/ml}$ ) が最も有効で, NNMA ( $<0.05 \sim 3.2 \mu\text{g/ml}$ ) も, グリセオフルビン ( $0.1 \sim 12.5 \mu\text{g/ml}$ ) およびクロトリマゾール ( $0.05 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ ) と同様の強い抗真菌活性を示した。

表 12 に, *T. verrucosum* 以外の代表的皮膚糸状菌に対する抗真菌剤の効果を比較検討した

成績を示した。

やはり, *T. verrucosum* の場合と同様, トリナフテート ( $0.05 \sim 1.6 \mu\text{g/ml}$ ) が最も有効で, それに次いで, クロトリマゾール ( $0.4 \sim 1.6 \mu\text{g/ml}$ ), NNMA ( $0.05 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ ) の順であった。

以上のような試験管内効力試験の結果, NNMA は, グラム陽性菌, マイコプラズマ, 皮膚糸状菌, 特に *T. verrucosum* に対して, 強い MIC 値を示すことが明らかとなった。

## 7. 有効濃度設定試験

表 13 に, 早川等による牛の皮膚糸状菌症に

表 13 有効濃度設定試験

牛	薬剤塗布前の患部		※ 使用 薬剤 濃度	薬剤塗布後の観察結果	
	発生部位	患部の 大きさ (cm×cm)		5日目 (10月23日)	14日目 (11月1日)
ホル スタ イン 種	左 眼 下	10×5	A	好 転	治 ゆ
	左 耳 先	5×3	B	好 転	治 ゆ
	右 頸	3×2	C	好 転	治 ゆ
	右 頸	6×7	C	やや好転	好 転
	左 眼 横	2×3	D	無 効	無 効
黒毛 和 種	右 眼 上	4×3	A	やや好転	治 ゆ
	右 眼 上	3×2	B	好 転	治 ゆ
	左 眼 横	2×2	B	好 転	治 ゆ
	右前足付根	1×1 2ヶ所	C	やや好転	治 ゆ
	右 背 部	2×2	C	やや好転	治 ゆ
	右 背 部	3×3	C	やや好転	治 ゆ
	右 眼 下	3×2	D	やや好転	やや好転
	左 耳 下	3×4	E	無 効	無 効
	左 あご上	2×2	E	無 効	無 効
左 頸	2×2 4ヶ所	F	無 効	無 効	

(未発表：早川ら〈松本家畜保健衛生所病性鑑定室〉)

※ A：2000倍 B：5000倍 C：20000倍  
D：30000倍 E：40000倍 F：50000倍

(注) 薬剤の評価基準

無効：患部の良化が認められない場合  
やや好転：患部の変化が若干みられる場合  
好転：痂皮の一部が残っているが外見上発毛がみられる場合  
治ゆ：痂皮が取れ発毛がみられる場合

に対する NNM 油剤 (協和) の有効濃度設定試験成績を示した。

牛皮膚糸状菌症発症牛 15 頭に対して、NNM 油剤 2,000 倍、5,000 倍、20,000 倍、30,000 倍、40,000 倍、50,000 倍液を患部に 1 回塗布し、薬剤塗布後 5 日目と 14 日目の 2 回塗布部を観察し、基準を設けて薬剤の効果を判定した。

その結果

- 1) 40,000~50,000 倍油剤は無効である。
- 2) 30,000 倍油剤は効果が弱い。
- 3) 2,000~20,000 倍油剤は有効であったが、実際には 10,000 倍油剤が望ましい。などが明らかとなった。

表 14 牛の皮膚糸状菌症に対するナナオマイシンの臨床成績 (薬剤塗布後の経過)

試験者	頭数	判 定	塗布後の経過 (頭数)					
			1週	2週	3週	4週	5週	6週
松本家保	12	有 効	—*	2	—	12	—	—
		やや有効	—	10	—	0	—	—
		無 効	—	0	—	0	—	—
宮崎大	13	有 効	0	1	5	6	12	—
		やや有効	2	7	6	6	0	—
		無 効	11	5	2	1	1	—
山口大	30	有 効	—	0	—	20	—	28
		やや有効	—	25	—	10	—	2
		無 効	—	5	—	0	—	0
長崎家保	56	有 効	1	16	53	55	56	56
		やや有効	14	40	3	1	0	0
		無 効	41	0	0	0	0	0
茨城家保	9	有 効	—	0	—	4	—	—
		やや有効	—	9	—	5	—	—
		無 効	—	0	—	0	—	—
計	120	有 効		19		97		
		やや有効		91		22		
		無 効		10		1		

(注) 効果判定の基準

有効：完治又は治ゆしたもの  
完治：患部とその周囲との区別がつかないもの  
治ゆ：患部の発毛が進んでいるが周囲との区別がつかなくなるにはまだ数日を要するもの  
やや有効：塗布前よりも患部が良化しており発毛が初期のもの  
無 効：塗布前と患部の状態が変わらないもの

※：未調査

表 15 牛皮膚糸状菌症に対するナナオマイシン A の治療試験

供試牛 番 号	症 状		治療回数	回復期間(週)
	部位	程度		
1	頭頸部	中	2	3
2	頭頸部	中	1	3
3	頭頸部	中	1	3
4	顔 面	軽	1	1
5	顔 面	軽	1	1
6	顔 面	軽	1	1
7	顔 面	軽	1	1
8	顔 面	軽	1	1

投稿中：池田輝雄ら (麻布大学)

牛 8 頭 (ホルスタイン種) の治療試験成績を示した。

試験に用いた NNM 油剤は、原則的に 1 回塗布とし、効果判定は病変部の改善 (被毛の新生など) および逆培養を指標とし、3 週間観察した。

治療 1 週間には 1 例を除く 7 例は、いずれも症状が改善された。特に病変が軽度であった 5 例では、被毛の新生が認められ、病変部からの菌検出も陰性であった。しかしながら No. 2, No. 3 の 2 例からは菌が検出された。症状の改善が認められなかった No. 1 については、1 週後に再塗布を実施したところ、3 週間には被毛の新生を認め病変部からの菌も検出されなかった。

### 8. 臨床応用試験

松本家畜保健衛生所、宮崎大学<sup>3)</sup>、山口大学、長崎中央家畜保健衛生所・五島支所、茨城県北家畜保健衛生所の 5 カ所で総合計 120 頭の牛を用いて実施した。その総合試験成績を表 14 に示した。

NNM 油剤 10,000 倍液を塗布した場合の治療効果は、塗布 2 週間において 120 頭中、有効 19 頭 (15.8%)、やや有効 91 頭 (75.8%)、無効 10 頭 (8.4%) であったが、4 週間には、有効 97 頭 (80.8%)、やや有効 22 頭 (18.4%)、無効 1 頭 (0.8%) となった。

これらの結果から塗布後 4 週時点において塗布前よりも患部が軽快していれば、時間とともに治癒または完治するものと推察した。また、4 週時において無効なものはその後も効果はみられないと考えられた。

塗布回数は 1 回のみが、120 頭中 107 頭、1 週后再塗布したのは 7 頭 (山口大学 2 頭、長崎家畜保健衛生所 4 頭、茨城県北家畜保健衛生所 1 頭)、週 1 度計 4 回塗布したのは 6 頭 (宮崎大学) であった。

表 15 に、肥育中に皮膚糸状菌症を発症した

### 9. 残留試験成績

表 16 に NNM 油剤を和牛 4 頭、乳牛 2 頭に塗布した場合の残留状況を示した。

NNM 油剤を牛の体表に 7 日間連続塗布し、主要臓器および乳汁を採取し、高速液体クロマトグラフで分析し NNMA 濃度を調べた (定量限界 25 ppb)。

薬剤塗布量は、使用量の約 10 倍を 1 日 1 回

表 16 ナナオマイシン油剤塗布による残留試験成績

種類	和牛				乳牛								
	1		2		3								
年齢	7カ月♂	7カ月♂	7カ月♂	8カ月♂	2年♀				4年♀				
塗布部位	頭頸部	体側部	頭頸部	体側部	頭頸部				体側部				
面積 (cm <sup>2</sup> )	9×10	9×10	30×30	30×30	20×30				30×30				
塗布量	1回量/日 (mℓ)	10	10	100	100	100				100			
	期間 (日)	7	7	7	7	7				7			
	総量 (mℓ)	70	70	700	700	700				700			
最終塗布後の日数(日)	7	2	2	2	1	2	3	5	1	2	3	5	
部位	塗布直下筋肉	-*1	-	-	-	N.D.*2	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
	胸部筋肉	-	-	-	-	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
	肝臓	-	-	-	-	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
	腎臓	-	-	-	-	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
	腎脂肪	-	-	-	-	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
	血清	-	-	-	-	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
乳汁	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

\*1; 検出せず \*2; 未検査

未発表: 早川源水ら (松本家保) 小波蔵政弘ら (協和醗酵工業株式会社)

表 17 ナナオマイシン油剤経口投与における血清および臓器中残留試験成績

分析部位	分析値 (pp <sup>b</sup> )			
	無投薬牛	最終投薬 1 日目		5 日目
		牛 A	牛 B	牛 C
血清	—*	—	—	—
肝臓	—	—	—	—
腎臓	—	—	—	—
筋肉	—	—	—	—
第 4 胃	—	—	—	—
肺臓	—	—	—	—
心臓	—	—	—	—

\*: 検出せず  
(未発表: 武本宣教ら <協和醸酵工業株式会社>  
茨城県畜産試験場)

7 日間連用した。塗布部位は、頭頸部および体側部で塗布面積は 90 cm<sup>2</sup> と 900 cm<sup>2</sup> とした。

残留分析の結果、和牛では最終塗布 2 日後および 7 日後のどの部位からも NNMA は検出されず、乳牛においても最終塗布 1 日後より乳汁中には検出されなかった。

表 17 は残留試験の結果である NNM 油剤 2,000 倍液を体重 220 kg 前後のホルスタイン種雌牛 3 頭に 1 頭当たり 1 日 5 ml (50 mg 力価/100 ml) 当て 4 日間連続して飼料に添加して投与した。投与終了後、1 日目と 5 日目に屠殺し、血清および臓器について NNMA の残留

表 18 ナナオマイシン油剤経口投与における乳汁中残留試験成績

牛名	投薬前	投薬中(日目)				投薬後(日目)		
		1	2	3	4	1	2	3
		牛No.1	—*	—	—	—	—	—
牛No.2	—	—	—	—	—	—	—	
牛No.3	—	—	—	—	—	—	—	

\*: 検出せず  
(未発表: 武本宣教ら <協和醸酵工業株式会社>  
茨城県畜産試験場)

性を調べたところ、最終投与後 1 日目、5 日目のいずれにおいても血清および臓器からは検出できなかった。

表 18 は乳汁中への移行状況を示したものである。

NNM 油剤 2,000 倍液を、1 日当たりの泌乳量が 20 kg 程度で 2~4 産目の健康なホルスタイン種乳牛 3 頭に、1 頭当たり 1 日 10 ml 当て 4 日間連続して飼料に添加して投与し、投薬前、投薬中の 4 日間毎日、および投薬終了後 3 日間毎日一定の時間に搾乳した乳汁について検査した。

その結果、乳汁においても投薬中および投薬終了後 3 日間のいずれにおいても NNMA は検出されなかった。

表 19 製剤名と承認事項および使用上の注意

製剤名 : ナナオマイシン油剤協和  
製造所名: 協和醸酵工業株式会社富士工場  
用法・用量  
通常 1 回本剤を患部に 100cm<sup>2</sup> (10×10cm) 当たりナナオマイシン A として 0.05~0.1 重症の場合は、塗布 1 週間または 2 週間後に再塗布する。  
重症の場合は、塗布 1 週間又は 2 週間後に再塗布する。  
効能・効果  
有効菌種トリコフィートンベルコーザム  
適応症 牛: 皮膚糸状菌症

使用上の注意

1. 本剤が使用者の皮膚等に付いたときは、石けんを用いてよく洗い落とすこと。
2. 本剤は牛以外には使用しないこと。
3. 本剤は搾乳牛の乳房に塗布しないこと。

貯蔵方法

しゃ光した気密容器、室温保存

有効期間

製造後 36 カ月

(参考)

NNMA の製剤名と承認事項および使用上の注意は表 19 の通りである。

参考文献

- 1) 安里 章, 瀬尾昌克: 乳牛の乳汁中の真菌に関する研究。(7) 酵母様真菌の菌糸型と酵母型に対する Nanaomycin A の薬剤感受性。家畜診療, 282:41-43 (1986)
- 2) OMURA, S., TANAKA, H., KOYAMA, Y., et al.: Nanaomycin A and B, new antibiotics produced by a strain of streptomyces. J. Antibiot., 27:363-365 (1974)
- 3) 浜名克巳, 津田知幸, 椎 信義: 牛皮膚糸状菌症に対する Nanaomycin A の治療効果。獣医畜産新報, 697:468-471 (1979)
- 4) MRUMO, H., KITAMURA, K., MORI MOTO, M., et al.: The mode of Nanaomycin A in grampositive bacteria. J. Antibiot., 33:885-890 (1980)
- 5) TANAKA, H., KOYAMA, Y., AWAYA, J., et al. KATAGIRI, M., NAGAI, T., and OMURA, S.: Nanaomycins, new antibiotics produced by a strain of streptomyces. I. Taxonomy, isolation, characteraization and biological properties. J. Antibiot., 28:860-867 (1975)

討 論 (座長: 長谷川篤彦・東大)

質問 (高橋勇・日獣大): ①基剤として用いる油はどんなものか。 ②皮膚への浸透性がよい油なのか。 ③1回塗布で有効だという成績であるが、牛がなめたりこすりとれたりするような心配はないのか、(原因菌に抗菌力を発揮するまでの間との関係を考慮した場合)。

答 (島田健次郎・協和発酵)

- ①トリ (カプリル酸・カプリン酸) グリセリンである。
- ②浸透性よりも拡散性が高い。
- ③牛がなめても有効量は残存している (ごく微

量で有効なため)。

質問 (長谷川篤彦・東大): 1) 皮膚内濃度は? 2) 目への刺激性は? 3) 力価測定における血清や培地成分の影響は?

答 (島田健次郎)

- 1) 皮膚内濃度: 測定していない。
- 2) 目への刺激性: 兎を用いての成績では高濃度では一過性の炎症がみられるが、全く問題ないと考える。
- 3) ナナオマイシン A では全く問題ない。

● 抗菌性物質に関する情報 ●

最近認可された新しい抗生物質 (成分として新規に承認された薬剤の製剤のみを収載)

1. 乾乳期用セブラピン

輸入販売業者 新日本実業株式会社 (東京都)

成分分量 3g 中セファロニウム 250mg (力価),  
その他。

用法用量 乾乳期初期に 1 分房当たりセファロニウムとして 250mg (力価) を注入する。

効能効果 有効菌種: ブドウ球菌, レンサ球菌, コリネバクテリウム, 大腸菌, クレブシエラ

適応症: 牛 乾乳期乳房炎

(再審査期間 昭和 67 年 9 月 1 日まで)

2. セファメジン DC

製造所名 藤沢薬品工業株式会社 (大阪府)

成分分量 1 容器 (3g) 中セファゾリン 250mg (力価), その他。

用法用量 牛: 乾乳期初期に, 1 分房当たり 1 容器を注入する。

効能効果 有効菌種

ブドウ球菌, レンサ球菌, コリネバクテリウム, 大腸菌, クレブシエラ

適応症

牛: 乾乳期の乳房炎

(再審査期間 昭和 68 年 2 月 26 日まで)

3. セファメジン QR

製造所名 藤沢薬品工業株式会社 (大阪府)

成分分量 1 容器 (3g) 中セファゾリン 150mg (力価), その他

用法用量 牛: 1 日 1 回 1 分房当たり, 1 容器を注入する。

効能効果 セファメジン DC と同じ。

(再審査期間 昭和 68 年 2 月 26 日まで)



抗菌性物質に関する用語解説

半減期  $t_{1/2}$  と分布容 Vd

動物に薬物を投与すると吸収され、分布し、代謝・排泄される。代謝と排泄は合わせて消失と呼ぶ。これらの過程を扱う分野を薬物動態学と呼んでいる。つまり生体と薬物との相互作用の研究が薬理学であるが、薬物が生体とか寄生物に対する作用を薬理学 Pharmacodynamics, 生体が薬物に対する作用を薬物動態学 Pharmacokinetics と呼んでいる。半減期と分布容はいずれも体内における薬物の分布や消失を表わす重要な動態係数である。

半減期,  $t_{1/2}$

犬に硫酸カナマイシン 25 mg/kg を静注して 30 分後と 1 時間後から (時間ごとに採血し、血漿を分離してカナマイシン濃度を測定した結果を次に示す。

投与後時間	血漿中濃度 $\mu\text{g/ml}$
0.5	60
1	38
2	15
3	6.3
4	2.4
5	0.9

この数値を普通グラフにプロットすると図 1-a の様に指数関係と思われるようなグラフが得られる。もし指数関係であるなら縦軸 (血漿中濃度) を対数で表わせば直線になるはずである。図 1-b は片対数グラフにプロットした結果であり、直線と見做し得るグラフが得られる。つまり体内の薬物は多くの場合に指数関数的に消失してゆく。このために、どの部分を取っても薬物濃度が半分になる時間は同一になるので、その時間を半減期と呼んでおり、 $t_{1/2}$  で表わす。

実際にはデータを対数に変換して最小自乗法で直線にあてはめ、 $t_{1/2}$  を計算する。この例では  $t_{1/2}$  が 0.75 になるから、45 分ごとに半減してゆくことが分る。

個体差： 同一の犬で 1 週間ごとに実験して  $t_{1/2}$  を求めると多少の変動がみられる。多くの犬で同じ実験をして  $t_{1/2}$  を求めると 42 分から 58 分の間に分布する。変動係数は数%に過ぎないので個体差は比較的小さいと見てよいであろう。

動物種差： 牛で硫酸カナマイシンの  $t_{1/2}$  を求めると 1.5~1.7 時間程度になるから種差はかなり大きいといえる。図 2 にクロラムフェニコールの各家畜での静注後動態を図示した。この図から読めるよ

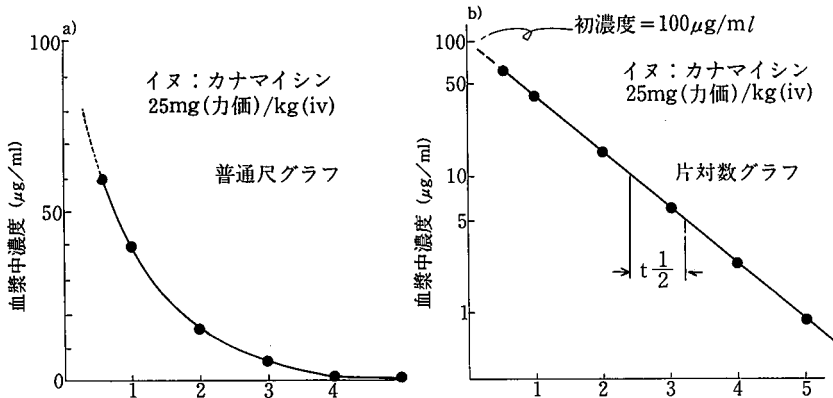


図 1 犬における静注カナマイシンの血漿中濃度時間曲線

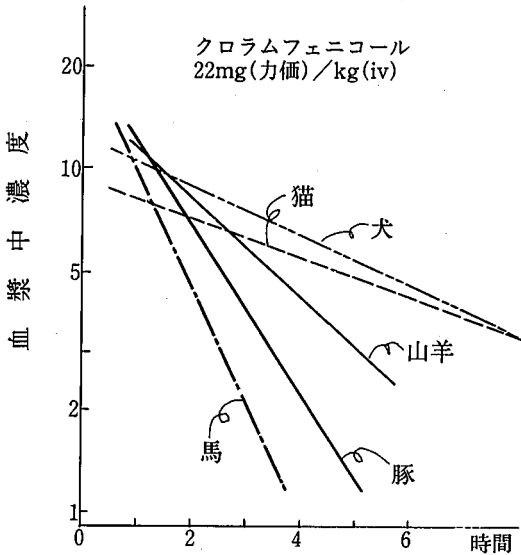


図2 クロラムフェニコールの各種家畜での動態

うに、馬の $t_{1/2}$ は0.9時間であり、猫の5.1時間との差は極めて大きい。つまり、 $t_{1/2}$ の種差は比較的大きく、特に代謝で消失するような薬物では著明である。

**分布容**

図1-bの直線を時間ゼロまで延長して縦軸との交点を求めると100  $\mu\text{g/ml}$  (または100  $\text{mg/l}$ ) の値が得られる。投与量の25  $\text{mg/kg}$ をこの外挿濃度値で割ると0.25  $\text{l/kg}$ の値が求められる。この値を分布容Vdという。

**分布容の意義：** 体内の水分は血液中に血漿水分として体重の5%程度が分布し、間質液に15%程度が分布する。つまり細胞外液が体重の20%を占める。また細胞内には体重の約40%の水分が分布するので、全身体重の水分は合計60%程度になる(図3)。

原則的には薬物はそれぞれの水分区分に分布する。もし静注された薬物が血漿だけに分布したとすれば、体重1kgあたりに投与された薬物が5%の水分だけに分布することになるから分布容は0.05  $\text{l/kg}$ になるはずである。エンスブルーはこの様な性格を持つ物質であるが、薬物としての利用価値はなく、専ら血中水分量の測定に用いられる。

もし薬物が細胞外液だけに分布するとしたら、そ

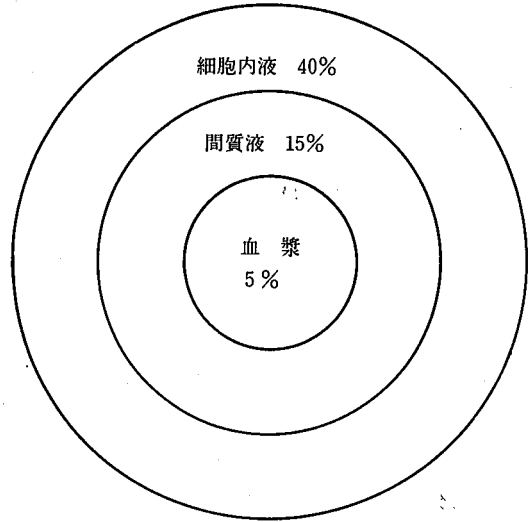


図3 体内水分の分布(体重比)

の分布容は0.2程度になるはずである。アミノ配糖体とかペニシリンGでは0.25の分布容が得られており、これらの薬物が主として血液と間質液に分布し、細胞内には殆ど入らないことを示している。

全身に均一に分布する様な薬物の分布容は0.6前後になるはずであり、サルファ剤などが相当する。

分布容が1とかそれ以上になる薬物は細胞内濃度が血漿中濃度より高くなると見てよい。テトラサイクリンのVdは1程度であり、マクロイドの分布容は3前後である。PCBとかDDTのような環境汚染物質では脂肪中への分布性が高いために血漿中濃度は極端に低くなり、数十とか数百といった高い分布容が計算されてくる。

**分布容の種差：** 図2からクロラムフェニコールの分布容を家畜ごとに計算してみると馬の1.03が最も小さく、猫の2.36が最も大きい。恐らく猫に血液毒性の出易い原因の一つになっていると思われる。しかし、 $t_{1/2}$ の種差に比べればVdの種差は小さい。

**投与計画**

抗菌性薬物によって感染症を治療する場合には血漿中濃度を原因菌に対するMIC以上に保持する必要がある。感受性試験の結果から薬物が選択され、MICの値がほぼ予想できるので、投与計画を立て

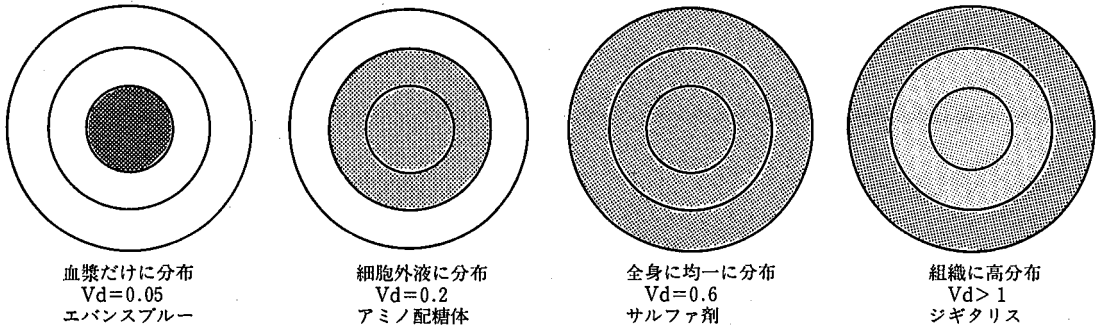


図4 Vdと体内分布状態を示す模式図

ることができる。まずその薬物のVdを知れば投与した時の最高血漿中濃度が計算できる。その濃度からMICの濃度になるまでの時間は $t_{1/2}$ から計算できる。大体、最高濃度がMICの10倍なら $t_{1/2}$ の3倍、100倍ならば6倍がMICになるまでの時間である。

それぞれの薬物のそれぞれの家畜における $t_{1/2}$ とかVdは薬剤の製造販売会社に聞けば分るので、これから大体の投与計画を立てることができる。

〔付図説明〕

図1 犬における静注カナマイシンの血漿中濃度時間曲線  
 硫酸カナマイシン 25 mg (力価)/kg を静注し、血漿中濃度を普通尺グラフ (左) と片対数グラフ (右) にとって時間経過を示した。

図2 クロラムフェニコールの各種家畜での動態

図3 体内水分の分布 (体重比)

図4 Vdと体内分布状態を示す模式図

(吐山 豊秋)

## 会 務 報 告

### 1. 昭和 62 年度総会の報告

昭和 62 年度定期総会は第 103 回日本獣医学  
会開催時を利用して 4 月 1 日午後 10 時から、  
日本獣医畜産大学で別記のシンポジウムに先だ  
って開催された。

まず最初に柴田重孝理事長より挨拶があり、  
慣例により同氏が議長となり、議事に入った。  
議事として以下の各案が順次提出され、執行部  
から説明があり、審議が行われた。

#### (1) 昭和 61 年度事業報告

61 年度内に次の事業が実施されたとの報告  
があった。1) 本会会報第 8 号の発行と会員へ  
の配布。2) 抗菌剤、耐性菌に関する参考資料  
の発行・配布 (動物由来菌の薬剤耐性関係欧文  
文献リスト、抗菌性物質の家畜感染症への有効  
性および残留性に関する国内および国外文献リ  
スト、魚病に関する資料)。3) 昭和 61 年度定  
期総会の開催。4) 第 14 回シンポジウムの開催  
(別記)。5) 動物用抗生物質・合成抗菌剤の略号  
表の増補・改訂。6) 家畜等における抗菌性物質  
の基礎と応用に関する情報収集、などである。

#### (2) 昭和 61 年度決算報告

別表 1 の通り決算報告が行われ、引続き監査  
報告があった。

以上 2 議案を一括審議の上、承認・可決。

#### (3) 昭和 62 年度事業計画

本年度事業計画は、ほぼ前年度の 1) ~6)  
と同様であるが、家畜由来菌の薬剤感受性試験  
法の基準等に関する検討も加え、実施したい旨  
の提案があった。

#### (4) 昭和 62 年度予算

執行部から別表 2 の予算が提出された。

以上 2 議案を一括審議の上、承認・可決。

### 2. 第 14 回シンポジウムの開催

以上に引続き、午前 10 時 30 分から同所で約  
70 名の参加者をえて、次のシンポジウムが行  
われた。

今回は「最近開発された産業家畜の細菌感染  
症用抗菌性物質の基礎面と応用面」のテーマの  
下で、5 時間半にわたり 8 種類の新薬剤につい  
て、8 名の演者がそれぞれ講演された。この講  
演の要旨は本号に特集として掲載した。

なお今回はシンポジウムの演題が多かったた  
め、例年行っている特別講演は割愛した。

### 3. 家畜の抗菌剤および耐性菌関係資料の会員 への配布

本年度の会員への配布は、本会報とあわせて  
①家畜由来菌の薬剤耐性菌関係文献リスト、②  
抗菌性物質の家畜への有効性と残留性に関する  
国内および欧文文献リスト、③その他、を配布  
する。

### 4. 梅沢浜夫日本抗生物質学術協議会理事長の 逝去

本会の発展のために種々ご支援とご協力をい  
ただいている、財団法人日本抗生物質学術協議  
会 (本邦の抗生物質関係を代表する学術機関)  
の理事長であられる梅沢浜夫先生は、昭和 61  
年 12 月 25 日に逝去された。大変遅れ馳せなが  
ら会員にお知らせしてご冥福をお祈り申し上げ  
ます。同先生は獣医学領域でも広く用いられて  
いるカナマイシンの発見者であり、さらにプレ  
オマイシン (抗癌剤) の発見者として世界的に  
知名度の高い研究者であり、また微生物化学研  
究所を創立され、わが国の抗生物質関係の基礎  
と応用面の発展に尽されたご指導とご功績は計

り知れないものがある。

本会としても献花をお供えし柴田理事長が葬儀に参列した。なお、同協議会の新理事長には前田謙二氏が就任され、引続き、本会にご支援をいただいている。また同協議会の常務理事であられる八木沢守正先生には本会の理事として、昭和58年以来、引続いて就任され、種々ご協力いただいていることを申し添えたい。

## 5. 本誌内容抄録が Chemical Abstract へ収載されることに決定

このほど本誌の内容抄録が、世界的な化学文献抄録誌である、Chemical Abstract に収載されることとなった旨、連絡をうけ、今後会報の発行時に同編集部へ送付する。これは同誌の国内担当者である大阪大学理学部千原秀昭教授の斡旋により、同誌編集部へ会報8号を送付した上で、以上の決定となったものである。

### 会員へのお願い

#### 1. 会員の拡充についてご協力をお願い

毎年お願いしているところであるが、本会の会員は総数が300名に満たず(賛助会員26社を含む)、しかもその内訳は、これまでのところ、家畜衛生や公衆衛生関係官公庁や製薬、飼料会社の勤務獣医師が大半であり、特に臨床関係者はあまり多くはない。

しかし、この5、6年本会の目的と運営方針が、抗菌性物質の適正利用の面に重点をおくようになったことから、牛、豚、鶏の臨床面や、小動物の臨床面にたずさわっている獣医師にも、入会をお願いして、抗菌性物質に関して、正しい認識をもち、適正な利用をされるように情報を提供することが会の使命として重要であると考え、これとともに、実際応用の面で生じている種々の問題点を提起していただくことが、今後の会の運営に大切であろうと思われる。

また会の財源は会費のみで賄われており、会員の増加による会費の増収なくして会の活動の拡充もありえない。このようなことから各会員は周囲の方々に入会を呼びかけていただき、会の活動をより活発なものとして行きたい。

なお入会手続は、はがきに住所(勤務先でも可)、氏名、年令、勤務先名と専門別(例:県職員、研究員、製薬会社学術担当、大動物臨床など)を明記の上、本会宛申込のこと。折返し会費納入用紙を送付する(会費年間3,000円)。

#### 2. 家畜由来菌の薬剤感受性や耐性菌、家畜への抗菌剤の応用、残留等関連事項の情報収集についてご協力のお願い

本会はこの数年来家畜への抗菌剤の応用面の問題を積極的に会の事業にとり入れていくこととしてきたが、会の情報収集能力には限度があるので、関係者の方々の一そうのご協力を願いたい。

また会員が上記の件に関し研究発表や総説等を発表されたときには、その別刷あるいはコピーを本会あてにお送りいただきたい。また、会員の周囲の方で本件に関して、発表された場合や関係文献等で目にふれた適当なものがあれば、ご一報いただきたい。これらを機会をみて会員に紹介してゆきたいと考える。

表 1

## 昭和 61 年度収支決算書

## 収入の部

科 目	予算額	決算額	比較増減		備 考
			増	減	
個人会費	600,000	506,000		94,000	60年度分47,000 61年度448,000 62年度分11,000
賛助会費	500,000	520,000	20,000		60年度分20,000 61年度分25社500,000
繰越金	180,464	180,464	0	0	
雑収入	120,000	98,744		21,256	シンポジウム参加費, その他
合 計	1,400,464	1,305,208		95,256	

## 支出の部

科 目	予算額	決算額	比較増減		備 考
			増	減	
事務費	208,000	161,578		46,422	
事務手当	100,000	66,000		34,000	
印刷費	35,000	24,750		10,250	コピー代, 封筒, 会費納入のお願い印刷
通信費	30,000	25,650		4,350	切手代
消耗品費	15,000	5,278		9,722	文具代
交通費	18,000	14,900		3,100	
雑費	10,000	25,000	15,000		杉浦邦紀氏, 梅沢浜夫氏香典花輪
会議費	70,000	33,071		36,929	
総会費	20,000	0		20,000	
役員会議費	30,000	33,071	3,071		
専門部会会議費	20,000	0		20,000	
事業費	1,030,000	852,800		177,200	
資料配布費	260,000	194,900		65,100	資料印刷代, 送料, 編集費
講演会費	140,000	98,200		41,800	講師謝礼, 抄録印刷, 運営費
会報発行費	550,000	547,700		2,300	印刷費, 編集費
資料収集費	60,000	12,000		48,000	文献収集費
その他の事業費	20,000	0		20,000	
雑費	10,000	0		10,000	
子備費	82,464	0		82,464	
(小)合計	1,400,464	1,047,449		353,015	
次年度へ繰越		257,759			
合 計		1,305,208			

繰越金内訳 257,759 { 郵便振替 95,000 銀行預金 148,620  
郵便貯金 3,258 現金 10,881

監査の結果以上の通り相違ありません。

昭和62年3月14日

監 事 大 熊 俊 一 ㊟  
監 事 黒 川 和 雄 ㊟

表 2

昭和 62 年度収支予算書 (案)

収入の部

科 目	昭和62年 度予算額	昭和61年 度予算額	比較増減		備 考
			増	減	
個人会費	560,000	600,000		40,000	3,000円×180名分
賛助会費	500,000	500,000	0	0	10,000円×45口分
繰越金	257,759	180,464	77,295		
雑収入	100,000	120,000		20,000	シンポジウム参加費等
合 計	1,417,759	1,400,464	17,295		

支出の部

科 目	昭和62年 度予算額	昭和61年 度予算額	比較増減		備 考
			増	減	
事務費	203,000	208,000		5,000	
事務手当	100,000	100,000	0	0	
印刷費	35,000	35,000	0	0	封筒印刷, コピー代等
通信費	30,000	30,000	0	0	
消耗品費	10,000	15,000		5,000	
交通費	18,000	18,000	0	0	
雑費	10,000	10,000	0	0	
会議費	55,000	70,000		15,000	
総会費	10,000	20,000		10,000	
役員会議費	30,000	30,000		0	
専門部会会議費	15,000	20,000		5,000	
事業費	1,110,000	1,030,000	80,000		
資料配布費	260,000	260,000	0	0	編集, 印刷, 発送料
講演会費	120,000	140,000		20,000	謝礼, アルバイト, 会場費
会報発行費	650,000	550,000	100,000		印刷, 編集, 発送料
資料収集費	60,000	60,000	0	0	文献, 資料収集費等
その他の事業費	20,000	20,000	0	0	
雑 費	20,000	10,000	10,000		
予 備 費	29,759	82,464		52,705	
合 計	1,417,759	1,400,464	17,295		

動物用抗生物質・合成抗菌剤略語表  
(飼料添加物を含む)

家畜抗菌剤研究会  
昭和63年3月(増補・改正)

## ANTIBIOTICS

GENERIC NAME	OTHER NAME	CITATION	ABBREVIATION
<b>PENICILLINS (PCs)</b>			
<i>Aminobenzylpenicillin</i>	see Ampicillin		
Amoxicillin		N,1,2,3	AMPC
Ampicillin	<i>Aminobenzylpenicillin</i>	N,1,2,3	ABPC
Benzylpenicillin	<i>Penicillin G</i>	N,1,2,3	PCG
Clavulanic acid		N,4	CVA
Cloxacillin	<i>Methylchlorophenylisoxazolylpenicillin</i>	N,1,2,3	MCIPC (CX)
Dicloxacillin	<i>Methyldichlorophenylisoxazolylpenicillin</i>	N,1,2	MDIPC(DCX)
<i>Ethoxynaphthylpenicillin</i>	see Nafcillin		
Hetacillin	<i>Isopropylidenaminobenzylpenicillin</i>	N,2	IPABPC
<i>Isopropylidenaminobenzylpenicillin</i>	see Hetacillin		
<u>Mecillinam</u>		1	MPC
<i>Methylchlorophenylisoxazolylpenicillin</i>	see Cloxacillin		
<i>Methyldichlorophenylisoxazolylpenicillin</i>	see Dicloxacillin		
<i>Methylphenylisoxazolylpenicillin</i>	see Oxacillin		
Nafcillin	<i>Ethoxynaphthylpenicillin</i>	1	NFPC
Oxacillin	<i>Methylphenylisoxazolylpenicillin</i>	N,4	MPIPC
<i>Penicillin G</i>	see Benzylpenicillin		
<i>Penicillin V</i>	see Phenoxymethylpenicillin		
Phenoxymethylpenicillin	<i>Penicillin V</i>	N,3	PCV
<b>CEPHEM ANTIBIOTICS (CEPs)</b>			
<i>Cefacetrile</i>	see Cephacetrile		
<i>Cefalexin</i>	see Cephalexin		
<i>Cefaloridine</i>	see Cefaloridine		
<i>Cefapirin</i>	see Cephapirin		
○ Cefazolin		N,1	CEZ
Cephacetrile	<i>Cefacetrile</i>	N,4	CEC
Cephalexin	<i>Cefalexin</i>	N,2	CEX
<u>Cephalonium</u>		1,2,3	CEL
Cefaloridine	<i>Cefaloridine</i>	N,2	CER
Cephapirin	<i>Cefapirin</i>	N,2	CEPR
Cephoxazole		3,4	CXZ
<b>AMINOGLYCOSIDES (AGs)</b>			
○ <i>Aminocidin</i>	see Paromomycin		
<u>Apramycin</u>		1,4	APM
<u>Destomycin A*</u>		1	DM-A
Dihydrostreptomycin		N,1,2	DSM
Fradiomycin*	<i>Neomycin, Framycetin</i>	N,1,2	FRM (FM)
<i>Framycetin</i>	see Fradiomycin		
Gentamicin		N,1,2	GM



GENERIC NAME	OTHER NAME	CITATION	ABBREVIATION
<b>(CONTINUED)</b>			
<u>Hygromycin B</u> *		1,2	HM-B
Kanamycin		N,1,2	KM
Neomycin	see Fradiomycin		
Paromomycin	Aminocidin	N,4	PRM
Spectinomycin		N,1,2,3	SPCM (SPCT)
Streptomycin		N,1,2,3	SM
<b>MACROLIDE ANTIBIOTICS (MLs)</b>			
Carbomycin		2	CRM
Detreomycin		4	DRM
Efrotomycin		4	ETM
Erythromycin		N,1,2	EM
Josamycin		N,1	JM
Kitasamycin*	Leucomycin	N,1	LM (KT)
Leucomycin	see Kitasamycin		
Mycinamicin		4	MNM
Oleandomycin*		N,1,2	OL (OM)
<u>Sedecamycin</u>		1	SCM
Spiramycin*		N,1	SPM (SP)
Turimycin		4	TUM
<u>Tylosin</u> *		1,2,3	TS
<b>LINCOMYCINS (LCMs)</b>			
Lincomycin		N,1,2,3	LCM
<b>POLYPEPTIDE ANTIBIOTICS (PTs)</b>			
<u>Avoparcin</u> *		1,3	AVP
Bacitracin*		N,1,2,3	BC
Bambermycin	see Flavophospholipol		
Colistin*		N,1	CL
<u>Enramycin</u> *		N,1	ER
Flavomycin	see Flavophospholipol		
<u>Flavophospholipol</u> *	Bambermycin, Flavomycin	1	FV
<u>Macarbomycin</u> *		1	MC (MCB)
<u>Nosiheptide</u> *		1,4,5	NHT
Polymyxin-B		N,2	PL (PM-B)
<u>Quebemycin</u>		1	QM
<u>Thiopeptin</u> *		1	TPT
<u>Virginiamycin</u> *		1,2,3	VGM
<b>POLYETHER ANTIBIOTICS (PEs)</b>			
<u>Lasalocid</u> *		1,2	LLC (LS)
Lonomycin		4	LNM
Methylsalinomycin	see Naracin		
<u>Monensin</u> *		1,2,3	MNS (MN)
Naracin	Methylsalinomycin	4	NRC
<u>Salinomycin</u> *		1	SNM (SLM)

GENERIC NAME	OTHER NAME	CITATION	ABBREVIATION
<b>TETRACYCLINES(TCs)</b>			
Chlortetracycline*		N,1,2,3	CTC
Doxycycline		N,1	DOXY
Methacycline		N,3	MTC
Oxytetracycline		N,1,2,3	OTC
Tetracycline		N,1,2,3	TC
<b>ANTIFUNGAL ANTIBIOTICS</b>			
Amphotericin-B		N,3	AMPH
Griseofulvin		N,1,2,3	GRF
<u>Nanaomycin</u>		1	NNM
Nystatin		N,1,2,3	NYS
Siccanin		N,1	SCN
<b>OTHER ANTIBIOTICS</b>			
<u>Bicozamycin*</u>	<i>Bicyclomycin</i>	1	BCM (BCZ)
<i>Bicyclomycin</i>	<i>see Bicozamycin</i>		
Chloramphenicol		N,1,3	CP (CM)
Fosfomycin		N,1	FOM
Fusidic acid		N,3	FA
<i>Nourseothricin</i>	<i>see Streptothricin</i>		
Novobiocin		N,1,2,3	NB
Rifampicin	<i>Rifampin</i>	N,4	RFP
<i>Rifampin</i>	<i>see Rifampicin</i>		
OStreptothricin	<i>Nourseothricin</i>	4	STR
<u>Tiamulin</u>		1,3	TML

## SYNTHETIC ANTIBACTERIAL AGENTS

GENERIC NAME	OTHER NAME	CITATION	ABBREVIATION
<b>SULFA DRUGS (SAs)</b>			
Acetylsulfamethoxazole		1'	Ac-SMX
Homosulfamine		1'	HS
Phthalylsulfacetamide		3	Ph-SAA
Phthalylsulfathiazole	<i>Sulfaphthalythiazole</i>	3	Ph-STZ
Succinylsulfathiazole			
Sulfachlorpyrazine	<i>Sulfaclozine</i>	2	SCPZ
Sulfachlorpyridazine		1,2,3	SCPZ
<i>Sulfaclozine</i>	<i>see Sulfachlorpyrazine</i>		
Sulfadiazine	<i>Sulfapyrimidine</i>	1',2,3	SDZ
Sulfadimethoxine	<i>Sulfadimethoxyprymidine</i>	1,1',2,3	SDMX
<i>Sulfadimethoxyprymidine</i>	<i>see Sulfadimethoxine</i>		
<i>Sulfadimethylprymidine</i>	<i>see Sulfadimidine</i>		
Sulfadimidine	<i>Sulfamethazine, Sulfadimethylprymidine</i>	1',2,3	SDD
Sulfadoxine	<i>Sulfomethoxine</i>	1',3	SDOX

GENERIC NAME	OTHER NAME	CITATION	ABBREVIATION
<b>(CONTINUED)</b>			
Sulfaethoxypyridazine		2	SEPD
<i>Sulfafurazole</i>	see Sulfisoxazole		
Sulfaguanidine		3	SGD
Sulfisomidine, Sulf(a)isomidine		1	SID
Sulfisoxazole, Suf(a)isoxazole	<i>Sulfafurazole</i>	2,3	SIX
Sulfisozole		1	SIZ
Sulfamerazine	<i>Sulfamethylpyrimidine</i>	1',2,3	SMR
<i>Sulfamethazine</i>	see Sulfadimidine		
<i>Sulfamethiazole</i>	see Sulfamethizole		
Sulfamethizole	<i>Sulfamethiazole, Sulfathiodiazole</i>	3	SMTZ
Sulfamethoxazole	<i>Sulfisomezole</i>	1	SMX
Sulfamethoxypyridazine		1,2,3	SMPD
<i>Sulfamethyloxazole</i>	see Sulfamoxole		
Sulfamethylphenazole		1	SMPZ
<i>Sulfamethylphenylpyrazole</i>	see Sulfapyrazole		
<i>Sulfamethylpyrimidine</i>	see Sulfamerazine		
<i>Sulfamine</i>	see Sulfanilamide		
Sulfamonomethoxine		1, 1'	SMMX
Sulfamoxole	<i>Sulfamethyloxazole</i>	4	SMOX
Sulfanilamide	<i>Sulfamine</i>	3	SA
Sulfanitran		2	SNT
<i>Sulfaphthallylthiazole</i>	see Phthalylsulfathiazole		
Sulfapyrazole	<i>Sulfamethylphenylpyrazole</i>	3	SPZ
Sulfapyridine		3	SPD
<i>Sulfapyrimidine</i>	see Sulfadiazine		
Sulfaquinoxaline*1		1',3	SQ
Sulfathiazole		1',2,3	STZ
<i>Sulfathiodiazole</i>	see Sulfamethizole		
<i>Sulfisomezole</i>	see Sulfamethoxazole		
<i>Sulfomethoxine</i>	see Sulfadoxine		
<b>FURAN DERIVATIVES</b>			
Difurazon	<i>Nitrovin, Panazon</i>	1,1',3	DFZ
Furaltadone		2,3	FTZ
Furazolidone		1,2,3	FZ
<i>Nitrofuracin</i>	see Nitrofurantoin		
<i>Nitrofural</i>	see Nitrofurazone		
Nitrofurantoin	<i>Nitrofuracin</i>	2,3	NFT
Nitrofurazone	<i>Nitrofural</i>	1,1',2	NFZ
<i>Nitrovin</i>	see Difurazon		
Nifurprazine		1	NPZ
Nifurstyrene		1	NFS
<i>Panazon</i>	see Difurazon		

GENERIC NAME	OTHER NAME	CITATION	ABBREVIATION
<b>ANTIPROTOZOAN AGENTS</b>			
Amprolium* <sup>1</sup>		1,3	APL
Arprinocid		3,4	APC (ARP)
Becliothiamine		1	BT
Clopidol*		1	CLP
Decoquinat*		1	DEC
Diminazene		1	DNZ
Dinitolumid	Zoalene	1	DTM (ZL)
Ethopabate		1 <sup>1</sup>	ETB
Glycarbylamide		1	GCA
Harofuginone		3	HFN (HFG)
Imidocarb		4	IDC
Nicarbazin*		1,3	NCZ
Obioactin		4	OAT
Pamaquine		1	PMQ
Parvaquone		4	PVQ
Primaquine		1	PRQ
Pyrimethamine		1 <sup>1</sup> ,3	PYR
Robenidine		1	RBD
Ronidazole		3	RDZ
Sulfamoil dapsone		1	SMD (SDDS)
Zoalene	see Dinitolumid		
<b>OTHERS</b>			
Carbadox		1,2,3,5	CDX (CBD)
Dimetridazole		2,3,5	DTZ
○Enrofloxacin		4	ERFX
Flumequine		4	FMQ
Halquinol		3	HQN
Ipronidazole		2,5	INZ
Miloxacin		1,4	MLX (MXC)
Nalidixic acid		1	NA
○Norfloxacin		4	NFLX
○Ofloxacin		4	OFLX
Olaquinox*		1,5	ODX (OQD)
Ormetoprim		1 <sup>1</sup> ,2	OMP
Oxolinic acid		1	OXA (OA)
Piromidic acid		1	PA (PMA)
Quindoxin		4	QDX
Thiamphenicol		1	TP
Trimethoprim		1 <sup>1</sup> ,2,3	TMP

- N : 日本抗生物質医薬品基準(1986)記載の医薬品 ただし塩の部分は省略。  
1 : わが国において現在承認されている動物用薬品ならびに飼料添加物。  
1' : 1のうち配合剤の成分。  
2 : 米国で承認されている動物用薬品 (FDA)。  
3 : 英国で市販されている動物用薬品。  
4 : 獣医・畜産関係等の学会報告、専門誌などに見られるもの。  
5 : 国外(ECなど)において承認されている飼料添加物。

アンダーライン: 動物専用抗生物質。

- \*、\*' : 飼料添加物、飼料添加物配合成分。  
( )内 : 慣用略号。  
○ : 新規に本表に収載されたもの。

(編集: 小野浩臣・高橋 勇、協力: 獣 日本抗生物質学術協議会)

- ☆ 本表に新しく収載された薬剤(○印)の略号について、今後3カ月以内(昭和63年6月末)に会員からのご異議がなければ、それ以後、本会制定の正式略号といたします。

## 家畜抗菌剤研究会報 第9号

昭和63年3月31日発行

発行所 家畜抗菌剤研究会

(〒180) 東京都武蔵野市境南町1-7-1

日本獣医畜産大学獣医微生物学教室内

電話 (0422) 31-4151

振替 東京4-145535

発行者 柴田重孝

佐藤 静夫 (全農家衛研) 橋本 和典 (農水省家衛試)

編集 井上 勇 (日大) 柏崎 守 (農水省家衛試)

委員 山本 孝史 (東大) 村田 昌芳 (広島大)

長谷川 篤彦 (東大) 高橋 勇 (日獣畜大)

製作 株式会社 近代出版

東京都渋谷区渋谷1-10-1

電話 (03) 499-5191



