

家畜抗菌剤研究会報

PROCEEDINGS OF THE JAPANESE
SOCIETY OF ANTIMICROBIALS
FOR ANIMALS

No. 12

March, 1991

家畜抗菌剤研究会

Japanese Society of Antimicrobials
for Animals

目 次

特集：最近開発されたセフェム系およびマクロライド系抗生物質の基礎と応用面

はじめに.....	高橋 勇	1
1. 第1～第3世代のセフェム抗生物質の抗菌力の特徴.....	八木澤守正	2
2. セファロニウムについて.....	遠藤 俊夫	8
3. セファゾリンについて.....	小松 孝義	17
4. ミロサマイシンについて.....	渡辺 典夫	29
5. アセチルイソバレリルタイロシン.....	奥山 大策	44
会務報告		59
動物用抗生物質・合成抗菌剤略号表(系統別及びアルファベット別)		63

特集：最近開発されたセフェム系およびマクロライド系 抗生物質の基礎と応用面¹⁾

A Symposium: The Nature and Clinical Application of New Cephem and Macrolide Antibiotics for Animal Use

はじめに

高橋 勇 (日本獣医畜産大学)

今回のシンポジウムでは、この数年の間に成分として新規に、承認された抗菌性物質、すなわちセフェム系抗生物質 (CEPs)²⁾ に属するセファロニウム及びセファゾリンの2品目 (いずれも乳房内注入剤) ならびにマクロライド系抗生物質 (MLs) に属するミロサマイシン及びアセチルイソバレルリルタイロシンの2品目 (飼料添加剤及び飲水投与剤) をとりあげることとした。

以上のうちで、前者の2品目は、わが国の動物用医薬品で CEPs として承認された最初のものである。そこで以下に述べる趣旨から、各薬剤の講演に入る前に、CEPs に関する概説を、日本抗生物質学術協議会の八木沢守正先生にお願いすることとした。

すなわち、同氏の講演中にもあるように、医薬品として用いられている CEPs の種類はセファログリシンの登場 (1965) 以来、現在までに36品目の多数に及んでおり、それぞれが特性をそなえているが、あまりにも数が多いので、それらの特性を理解するのは容易でない。このため、主として抗菌スペクトルと抗菌力の違いによって、一応第1～第2世代に分類されているが、同氏はさらに一歩すすめた合理的分類法を採用されている。なお、今回とりあげた CEPs の2品目は、いずれも第1世代に属し、乳房内注入剤として開発されたものであるが、あまり遠くない将来には動物用としても本系統の注射剤や経口剤が発場する可能性があるし、さらに第2、第3世代のものも開発されるであろう。ところが、一方では家畜への応用に伴う人畜共通感染症の病原菌の CEPs 耐性菌の出現、増加に対する公衆衛生上の懸念も示されている。

以上のことからこの機会にわれわれ獣医学領域の者も CEPs の全体像と特性に関して概略を把握しておく必要があるという趣旨から、今回のシンポジウムでは第1～第3世代の CEPs の特性に重点をおいた講演を八木沢先生にお願いすることになった次第である。

次に MLs の2品目についてであるが、本系統の薬剤は、*Mycoplasma* 属の菌に対する抗菌力がすぐれており、このため鶏の呼吸器性マイコプラズマ病や豚の流行性肺炎に広く応用されてきたが、近年になって特に *M. gallisepticum* の場合には、本系薬剤に対する感受性の低下が起っている。そこで、より抗菌力の強いものを、という要求に沿って開発されたものがこの2品目である。

以上各薬剤に関する講演にあたり、各演者には、あくまでも学問的立場から、基礎的な面と臨床応用面に関する成績を介していただくこととした。したがって各演題の標題及び講演及び要旨中における薬剤名も製剤名ではなく、一般名で標示するようにお願いした。なお、各薬剤の要旨の最後には、承認事項を掲載し、実際の応用の場合の参考に供することとした。

¹⁾ 1990年4月4日に開催された本会の第17回シンポジウムの講演要旨。

²⁾ セフェム系抗生物質とは、セファロsporin系及びセファマイシン系の抗生物質の総称。両者間の共通点としてセフェム環という基本構造をもつため、この名称でよばれる。その抗菌作用は細胞壁合成阻害による。

1. 第1～第3世代のセフェム系抗生物質の抗菌力の特徴

八木澤 守 正 (日本抗生物質学術協議会)

1. 緒 言

近年のセフェム系抗生物質の開発研究には極めて目覚ましいものがあり、医薬用として現用されている36品目のうち、28品目までが1980年代に入ってから臨床使用され始めたものである。これら既存の品目に加えて、現在臨床試験が進められつつあるものが14品目あり、数年のうちにはセフェム系（オキサセファマイシン及びカルバセファロsporinを含む）だけで50品目に達することとなる。表1に示すように、現用の抗菌性抗生物質、抗真菌性抗生物質、合成抗菌薬を合わせて134品目、数年後の総数が164品目と予想しても、その約1/3をセフェム系抗生物質が占めることとなる。

今回のシンポジウムでは、既存及び開発中のセフェム系抗生物質50品目を表1の11グループに分類して、その化学構造を概観し、臨床上で重要な14種の病原菌に対する抗菌力と承認されている有効菌種を比較し、経口剤と注射剤との体内動態の相違を検討し、承認されている適応症を比較検討して概論を試みた。医薬用のセフェム系抗生物質の概論であるので、直接は家畜の化学療法に結び付かない内容ではあるが、医薬用のセファゾリンは既に動物での使用が承認されており、動物専用として開発されたセファロニウムは医薬用のセファロリジンと類似している。更に、動物用の第3世代セファロsporin注射剤として、セフトオフルやセフキノムの開発が話題となりつつある。セフェム系抗生物質の動物に対する使用が、人畜共通の病原菌における耐性菌の淘汰と蔓延をおこすと懸念されている現在、家畜に対する化学療法の基礎知識として、医薬用のセフェム系抗生物質の概

表1 各種抗菌剤の臨床応用年代別一覧

抗菌剤のグループ	1980年 代まで	1990年 代以後
ペニシリン系抗生物質 24品目		
天然ペニシリン	2	0
半合成ペニシリン(経口吸収性)	2	0
// (耐性ブドウ球菌用)	4	0
// (広範囲スペクトル)	10	0
// (抗緑膿菌性)	6	0
セフェム系抗生物質 50品目		
第1世代セファロsporin経口剤	7	1
第2世代 //	1	1
第3世代 //	3	5
カルバセファロsporin経口剤	0	1
第1世代セファロsporin注射剤	5	0
第2世代 //	3	0
第3世代 //	5	5
抗緑膿菌性セファロsporin注射剤	5	1
第2世代セファマイシン注射剤	2	0
第3世代 //	3	0
オキサセファマイシン注射剤	2	0
新規β-ラクタム系抗生物質 10品目		
モノバクタム系注射剤	2	0
カルバペネム系注射剤	1	2
β-ラクタマーゼ阻害剤	3	2
アミノグリコシド系抗生物質 17品目		
天然アミノグリコシド	12	0
半合成アミノグリコシド(耐性菌用)	4	1
マクロライド系抗生物質 10品目		
天然マクロライド	5	0
半合成マクロライド(経口吸収性改善)	3	2
テトラサイクリン系抗生物質 5品目		
天然テトラサイクリン	3	0
半合成テトラサイクリン(強活性)	2	0
合成抗菌薬 22品目		
サルファ剤	8	0
キノロン系抗菌薬	8	6
その他の抗菌性抗生物質 13品目		
	12	1
抗真菌薬 13品目		
	11	2
合 計	134	30

況を把握することも必要かと思われる。

2. セフェム系抗生物質の分類と整理

セフェム系抗生物質のように、基本的な化学構造が類似している一群の医薬品がこのような膨大な数に達することは、歴史的にも始めてのことであろうし、表1中でグループにも分割して示せる程に作用対象や生体内での挙動が異なるのも、他の医薬品では類を見ない。余程の要領の良い分類・整理法を用いないと、品目毎の特徴を理解することは難しいが、幸いなことに総てのセフェム系抗生物質医薬品は、ヒトが合成手段を用いて作り出したものであるので、その着眼点を理解すれば比較的たやすく系統的に覚え込むことができる。

それら開発上の着眼点を解析してみると、

- 1) 化学合成では、素性の知れた置換基を導入する
 - 2) 抗菌スペクトルの拡張が計られる
 - 3) 临床上問題である特定の病原菌に対する活性強化が計られる
 - 4) 耐性菌および非感受性菌への有効性が追求される
 - 5) 患者での体内動態の改善が計られる
 - 6) 患者への投与法の拡大が計られる
- ことなどが挙げられるが、それぞれの着眼点を解析してみると、いずれもが知識の積み重ねに基づいていることに気が付く。完全に新規な置換基が導入されることは稀であり、それなりの理由がある。抗菌スペクトルの拡張も、無方向に行われて

表2 セフェム系抗生物質の分類

() は略号、太字は開発中の品目を示す

経口剤	
1. セファロスポリン系：18品目	
第1世代：セファログリシン (CEG), セファレキシン (CEX), セファクロル (CCL), セファドロキシル (CDX), セファトリジン (CFT), セフラジン (CED), セフロキサジン (CXD), [BMY-28100]	
第2世代：セフロキシム アキセチル (CXM-AX), セフォチアム ヘキセチル (CTM-HE)	
第3世代：セフテラム ピボキシル (CFTM-PI), セフィキシム (CFIX), セフポドキシム プロキセチル (CPDX-PR), [セフチブテン (7432-S)], [セフジニル (FK482)], [セフェタメット ピボキシル (Ro15-8075)], [ME-1207], [S-1108]	
2. カルバセファロスポリン系：1品目	
第1世代：[ロラカルベフ (KT-3777)]	
注射剤	
1. セファロスポリン系：24品目	
第1世代：セファロチン (CET), セファロリジン (CER), セファゾリン (CEZ), セフテゾール (CTZ), セファピリン (CEPR)	
第2世代：セフロキシム (CXM), セフォチアム (CTM), セファマンドール (CMD)	
第3世代：セフォタキシム (CTX), セフチゾキシム (CZX), セフメノキシム (CMX), セフトリアキソン (CTRX), セフゾナム (CZON), セフォジジム (CDZM), [セフピロム (HR-810)], [セフェピム (BMY-28142)], [DQ-2556], [SCE-2787]	
抗緑膿菌：セフスロジン (CFS), セフォペラゾン (CPZ), セフピラミド (CPM), セフピミゾール (CPIZ), セフタジジム (CAZ), [E-1040]	
2. セファマイシン系：5品目	
第2世代：セフォキシチン (CFX), セフメタゾール (CMZ)	
第3世代：セフォタタン (CTT), セフミノクス (CMNX), セフブペラゾン (CBPZ)	
3. オキサセファマイシン系：2品目	
第3世代：ラタモキシセフ (LMOX), フロモキシセフ (FMOX)	

4 家畜抗菌会報 (1991)

きたのではなく、感染症の変貌に沿って行われてきている。感染症の変遷と、起因菌の推移や耐性化の傾向を知れば、50種にも及ぶセフェム系抗生物質は比較的合理的に整理して記憶することができると思われる。

表2にはセフェム系抗生物質の分類を記述したが、便宜上、一般に用いられている世代分類を取り入れている。しかし、経口剤と注射剤を区別し、更に注射剤では抗緑膿菌活性を有するものとセファマイシン系の物質を区別しているの、通常の世代分類とは大幅に異なる厳密な分類となっている。上述した開発上の着眼点を反映するためには、この程度の細かい分類法が必要かと思われる。

3. 各種セフェム系抗生物質の抗菌力

一般的に用いられているセフェム系抗生物質の世代分類の定義は、国内外や提案している研究者によって多少の相違があるために混乱を招いているが、下記のような定義が大方のコンセンサスの得られているところであると思われる。

第1世代：セフェム母核自体の性質による抗菌スペクトルと抗菌力に基づいており、主としてブドウ球菌と連鎖球菌などのグラム陽性球菌に対して作用し、グラム陰性桿菌では大腸菌と肺炎桿菌に対して作用するが、プロテウス属やインフルエンザ菌に対する作用は弱い

第2世代：7位または3位の置換基の効果により、グラム陽性球菌に対する抗菌力を保持したまま、グラム陰性桿菌のうちプロテウス・ミラビリスやインフルエンザ菌に対する抗菌力が強化されたもの

第3世代：第2世代の特徴に加えて、プロテウス・ブルガリス、エンテロバクター属、シトロバクター属、セラチア属などのグラム陰性桿菌やバクテロイデス・フラギリスなどの嫌気性菌に対しても作用する広い抗菌スペクトルと強い抗菌力が付与されたが、全般的にブドウ球菌に対する抗菌力の低下したものの

表3は、これらの抗菌スペクトルと抗菌力の特徴を示しているが、代表的な14種の病原菌に対するMIC₈₀（臨床分離株の80%を生育阻害する最小濃度）に基づき強弱を判定している。ただし、

表3 セフェム系抗生物質の抗菌力

	グラム陽性球菌				グラム陰性桿菌									
	SAU	SPY	SPN	EFA	HIN	ECO	KPN	PMI	PVU	ECL	CFR	SMA	PAE	BFR
経口剤														
第1世代	+	++	+	±	±	+	+	±	-	-	-	-	-	-
第2世代	++	+++	+++	-	+	++	++	+	-	±	-	-	-	-
第3世代	-/+	+++	+++	-	+++	++	+++	++	++	-	-	+	-	+
注射剤														
セファロsporin系														
第1世代	+++	+++	+++	±	±	+	+	±	-	-	-	-	-	-
第2世代	++	+++	+++	-	+	+	+	±	-	-	±	-	-	-
第3世代	+	+++	+++	-	+++	+++	+++	+++	++	+	+	++	±	+
抗緑膿菌性														
	±	++	++	-	++	++	++	++	++	+	+	+	+	±
セファマイシン系														
第2世代	++	++	++	-	±	+	+	±	+	-	-	-	-	+
第3世代	+	+	+	-	++	+++	++	++	++	+	+	+	-	++

菌名略号: SAU *S. aureus*, SPY *S. pyogenes*, SPN *S. pneumoniae*, EFA *E. faecalis*, HIN *H. influenzae*
 ECO *E. coli*, KPN *K. pneumoniae*, PMI *P. mirabilis*, PVU *P. vulgaris*, ECL *E. cloacae*,
 CFR *C. freundii*, SMA *S. marcescens*, PAE *P. aeruginosa*, BFR *B. fragilis*

菌種によって、他の系統に属する有力な抗菌剤の有無を勘案しているの、同じ +++ 記号の表す最小阻止濃度は、菌種ごとに異なっている。即ち、この表の意味するところは、臨床において起因菌が判明した場合に、セフェム系抗生物質を用いるべきであるか否かの判断を行い、用いるならば、どのグループにすべきかの選択を行うための概念と考えられる。

4. 生体内動態の勘案

同じ世代に分類されるセフェム系抗生物質であっても、置換基の性質によって各薬剤の生体内動態は大きく相違する。特に経口剤においてはその経口吸収性の相違は大きく、注射剤においては血中濃度半減期で大きな相違が認められる。

平均的な1回投与量をみると、経口剤では従来は250mgであったものが、最近では100mgにまで減量の傾向にある。これは、新しい経口剤の抗菌力が強められてきたことの反映であって、抗菌力が2倍になった場合、経口吸収性が同じであれば、当然のことながら投与量を半減して従来と同じ臨床効果が得られることとなる。注射剤では、投与量は1gであり変化はないが、筋注や静注から点滴投与に代わってきている。半減期の長

い物質を長時間の点滴で投与すれば、血中には常に高濃度の抗生物質が存在することとなり、臓器への良好な移行が期待できる上に、起因菌を徹底的に叩くことも可能である。更に、最近のセフェム系注射剤の抗菌力の増強は目覚ましいことから、数十 $\mu\text{g/ml}$ という血中濃度に達すれば、多くの起因菌に対する最小生育阻止濃度の100倍を超えることとなる。

ここで、投与時の最高血中濃度を表す C_{\max} ($\mu\text{g/ml}$) と、血中濃度半減期を表す $T^{1/2}$ (hr) 及びその両者を勘案できる AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$) の3種のパラメーターを概観すると、表4に示すように、経口剤の C_{\max} は1~11, $T^{1/2}$ は0.8~3.8, AUC は6~22となる。特に第1世代では C_{\max} が高く $T^{1/2}$ の短いものが多く、第3世代では逆に C_{\max} が低く $T^{1/2}$ の長いものが多い。一方、注射剤では C_{\max} は32~210, $T^{1/2}$ は0.4~7.0, AUC は53~1,027となる。単純に計算すると、注射剤の投与により、経口剤と比較して C_{\max} では3~210倍、 AUC では2~170倍の値が得られることとなる。当然のことながら、外来の軽症~中等症の治療には経口剤を投与し、入院の重症患者は注射剤による化学療法が行われることが理解できよう。

表4 セフェム系抗生物質の体内動態

	常用投与量		C_{\max} ($\mu\text{g/ml}$)	$T^{1/2}$ (hr)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$)	尿中排泄 (%)	蛋白結合 (%)
	1回量	回数					
経口剤							
第1世代	250~500mg	2~4	1.1~10.9	0.8~1.4	19~22	34~>90	6~62
第2世代	100~250mg	2~3	2.3~3.1	0.8~1.3	6~12	38~47	8~35
第3世代	50~250mg	2~3	1.1~4.1	1.0~3.8	6~22	20~71	25~79
注射剤							
セファロsporin系							
第1世代	0.25~1g	1~6	32~210	0.5~1.9	340 (CEZ)	64~>90	30~87
第2世代	0.25~1g	2~4	32~65	0.4~1.1	53 (CTM)	77~100	35~71
第3世代	0.25~2g	1~4	46~156	0.9~7.0	83~1,027	47~80	31~93
抗緑膿菌性	0.25~1g	2~4	63~154	1.3~3.2	67~797	23~78	14~96
セファマイシン系							
第2世代	0.5~2g	2~3	35~76	0.5~1.2	108 (CMZ)	88~92	55~85
第3世代	0.5~1g	2	43~98	0.9~6.9	68~512	78~85	35~92

表 5 セフェム系抗生物質の臨床適用

	敗血症	髄膜炎	皮膚感 染	急性気 道感染	慢性気 道感染	肺 炎	尿路感 染	胆道感 染	外科感 染	腹膜炎	婦人科 感染	耳鼻 口腔 眼科
経口剤												
第 1 世代	±	-	+++	+++	++	+	++	±	+	±	+	++
第 2 世代	-	-	+++	+++	+++	+	++	+	+	-	-	++
第 3 世代	-	-	++	+++	+++	+	++	+	±	+	+	++
注射剤												
セファロsporin系												
第 1 世代	+	±	++	++	++	+++	+++	+	+	+	++	+
第 2 世代	+	+	±	+	++	+++	++	++	+	+	++	+
第 3 世代	+	+	±	++	+++	+++	++	+++	+	+	+++	+
抗緑膿菌性	+	+	±	++	+++	+++	++	++	+	+	+++	±
セフェマイシン系												
第 2 世代	+	-	-	±	++	++	++	++	-	+	++	±
第 3 世代	+	±	-	++	+++	+++	++	++	±	+	+++	-

臨床適用： +++ 広範， ++ 中程度， + 限定， ± 極めて限定， - 適用外

5. 有効菌種と適応疾患

抗菌剤が他のカテゴリーの医薬品と区別される理由の1つとして、その臨床適用の限定されていることが挙げられる。抗菌剤においては、肺炎球菌による肺炎とか大腸菌による膀胱炎などと、起因菌と疾患が組み合わされて臨床適用が定められている。単に高血圧とか胃潰瘍などと規定されているものと異なる。更に、疾患の内容も詳しく規定されており、気管支炎や尿路感染症では急性の慢性の区別が行われており、皮膚・軟部感染症では組織病理的に15種類もの疾患名で区別されている。それぞれの抗菌剤の有効菌種と適応疾患は、臨床開発試験研究における有効性を基礎にして個別に定められるので、臨床試験の成績によっては、同一のカテゴリーに属すると考えられる2種の医薬品の適用範囲が異なることとなる。

各グループのセフェム系抗生物質の臨床適用は表5に要約した通りであるが、上述したような抗菌スペクトルと抗菌力や生体内動態の特徴に基づいて、当然対象と考えられる疾患であっても、適応疾患として定められていなければ当該抗菌剤を適用することはできない。必然的に、一般病院の

常備薬としては有効菌種が多く適応疾患の範囲の大きい抗菌剤を採用することとなり、そのようなものを汎用抗菌剤と考えがちである。しかし、留意しなければならないことは、広範囲の適用のあるものが必ずしも最良の抗菌剤であるとは言えない場合が多いことであり、無効症例の増加や耐性菌の蔓延を招いていることである。起因菌が証明され疾患が限定されたならば、抗菌力と生体内動態を勘案して最適な抗菌剤が処方されるべきであるが、必ずしも理想的な化学療法が行われていないのが実情である。

6. 結 語

最近の発展の目覚ましいセフェム系抗生物質について、その化学構造上の特徴、抗菌スペクトルと抗菌力、生体内動態、臨床適用について概観した。一般的に世代分類が行われているが、それぞれの医薬品には独自の性質があり、一般論として特徴を述べることは難しく誤解も招きやすい。特に臨床適用を考えると、女性の急性膀胱炎であれば起因菌としては大腸菌が絶対的に多いし、少数例では表皮ブドウ球菌とプロテウス・ミラピリスが考えられるので、経口剤として第1世代のセ

ファクロールを与えれば十分であろうし、多少とも症状が激しければ第2世代のセフォチアムヘキセチルで対応すれば良いであろう。ところが高齢の男性の慢性複雑性膀胱炎では起因菌として、まず緑膿菌、その他としてセラチア・マルセッセンス、大腸菌、インドール陽性プロテウス、エンテロバクター・クロアカを考えなければならず、当然ながら注射用のセフトジジムなどの適用とな

る。このように、対象患者と疾患に応じて選択される抗菌剤が大きく相違することを念頭に置きながら、各病院においては常備の抗菌剤を選定し臨床の現場からの要求に応えられることが望ましいし、臨床の現場で疾患を診断し抗菌剤を決定する医師も、常に新しいセフェム系抗生物質の個別の特徴と最適な使用法を習得していることが必要であろうと考える。

討 論（座長：春田三佐夫）

質問（小野浩臣，日獣大）

動物用セフェム系製剤のわが国における承認の将来について、個人的な御意見をお聞かせ下さい。

抗生物質の規制に厳しい英国では、泌乳成牛用の筋注用セファレキシンが市販されている。乳汁中に残留しない特性と泌乳牛用抗菌剤が極めて少ないためとされています。経口的に重点をおかれている医薬用を考慮しても、第一世代は動物用に考慮されてしかるべきと思われます。

答（八木澤守，正抗生物質学協）

医療用重要な抗菌剤を動物用に用いると耐性菌の増加による医療上の問題が起るとの意見があり、使用できない薬が多い。飼料添加とは違って、獣医師が用いる治療薬では乱用されることはなく、耐性菌増加は起らないと

思う。新しい薬が必要となるような畜獣の疾患も問題化しており、積極的に採用されるべきと思われる。ただ、残留の少ないものを検討すべきだろうと考える。

質問（佐藤静夫，全農家衛研）：多種類の薬剤が年代的に開発されているが、例えば1970年代以前の薬剤でも現在使用できる状況にありますか。

答（八木澤守正，抗生物質学協）：連鎖球菌感染症では、今でもベンジルペニシリンが最も有効的な場合が多く、好んで使用している臨床家もいる。ところが、薬価が安いために病院薬剤部や問屋に在庫していない場合が多く、他剤が使われることがある。日本では、比較的古い薬も薬価基準に残されているので、原則的には使えたと考えて良い。

2. セファロニウムについて

遠藤 俊夫 (田辺製薬株式会社・生物研究所)

1. 開発の経緯

1966年にセファロチンから合成された Cefalonium⁸⁾ は 7-アミノセファロスポラン酸を母核とするセファロスポリン系抗生物質で、英国グラクソ社はその優れた抗菌活性ならびに物理的・化学的性質に着目して乾乳期乳房炎の治療および予防を目的とする乳房注入剤¹⁾を開発し、1976年に英国で発売した。本剤はペニシリン耐性を含む *Staphylococcus aureus*, streptococci および *Corynebacterium* などのグラム陽性菌のみならず *Escherichia coli* および *Klebsiella* などのグラム陰性菌にも強い抗菌力を有するため、多様化した乳房炎の起因菌に対応しうることが期待され、日本グラクソと田辺製薬が共同開発し、わが国の動物用医薬品として初めて承認されたセファロスポリン系抗生物質である。

2. 各種名称

一般名：セファロニウム (略号 CEL)

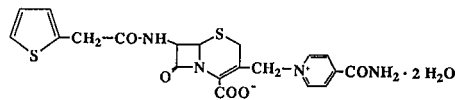
商品名：乾乳期用セプラビン

化学名：(-)-(6R, 7R)-3-(4-carbamoyl-1-pyridiniummethyl)-8-oxo-7-(2-thienylacetamido)-5-thia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-ene-2-carboxylate dihydrate

3. 物理的・化学的性状

CEL の構造、分子式および分子量を図 1 に示した。主な物理的・化学的性状は次の通りである。

構造式



分子式

$C_{20}H_{18}N_4O_5S_2 \cdot 2H_2O$

分子量

494.54 (無水物; 458.51)

図 1 CEL の化学構造

白色～淡黄色の結晶性粉末で水酢酸に溶解易く、ジメチルスルホキシドにやや溶解易く、水およびメタノールに極めて溶解にくく、エタノールおよびエーテルにはほとんど溶解しない。

4. 毒性試験

1) 急性毒性

マウスおよびラットにおける CEL の急性毒性は弱く、各投与経路での LD₅₀ は表 1 に示すように、マウスおよびラットにおいて経口投与で 12 g/kg 以上、皮下投与で 2 g/kg 以上であり、腹腔内投与ではマウスにおいて雄が 4 g/kg 以上、雌が 3.4 g/kg、ラットにおいて雄が 3.6 g/kg、

表 1 急性毒性

動物種	性	LD ₅₀ (g/kg)		
		経口	皮下	腹腔内
マウス	♂	>12.0	>2.0	>4.0
	♀	>12.0	>2.0	3.4(2.9-4.0)*
ラット	♂	>12.0	>2.0	3.6
	♀	>12.0	>2.0	2.7(2.3-3.1)*

* 95%信頼限界

(伊藤義彦ら⁹⁾)

雌が 2.7 g/kg であった。また、一般状態や体重の推移においても CEL 投与による明らかな変化を認めなかった⁶⁾。

2) 亜急性および慢性毒性

ラットに対する亜急性毒性を調べるため CEL を 4 週間混餌経口投与した結果、死亡例がなく、順調な発育を示し、かつ血液、血清、尿および臓器組織の諸検査で薬物の投与に関連すると考えられる異常所見も認められなかった。最大無作用量は、雄が 6000 mg/kg/日以上、雌が 5800 mg/kg/日以上と判断された³⁾。

ラットに対する慢性毒性を調べるために 13 週間 CEL を混餌経口投与した結果、亜急性毒性と同様に異常所見を認めなかった。最大無作用量は雄が 4400 mg/kg/日以上、雌が 4600 mg/kg/日以上と推察された⁴⁾。これらの成績から CEL は毒性の弱い薬物と考えられる。

3) 変異原性試験

修復試験および復帰変異試験（浅沼健太ら、畜安研：未発表）、染色体異常試験（山本誠二ら、畜安研：未発表）ならびに小核試験（武田 憲三ら、日本グラクソ：未発表）の成績から総合的に判断して CEL は変異原性を持たない化合物と結論された。

4) 催奇形性試験

胎児器官形成期の妊娠ラットに CEL を 20~200 mg/kg/日、11 日間経口投与したところ、妊娠動物および胎児に対して顕著な悪影響は認められず、胎児毒性ならびに催奇形性は陰性であった。

5. 細菌学的検討

1) 抗菌スペクトラム

CEL および対照薬剤の抗菌スペクトラムを表 2 に示した。CEL はセファゾリン (CEZ) と同様にグラム陽性菌およびグラム陰性菌に広い抗菌スペクトルを示す。グラム陽性菌についてみると CEL は *S. aureus*, *Micrococcus luteus* および *Bacillus subtilis* に強い抗菌力を有するものの、*Enterococcus faecalis* に対しては強い抗菌力を示さない。グラム陰性菌についてみると *E. coli*, *K. pneumoniae* および *Proteus mirabilis* には強い抗菌力を有するものの、*Citrobacter*, *Enterobacter*, *Serratia* および *Pseudomonas aeruginosa* には CEZ と同様に抗菌力を持たない²⁾。

2) 臨床分離株に対する抗菌力

牛乳房炎由来株に対する CEL の抗菌力を MIC の範囲および MIC₉₀ で表 3 に示した。CEL はグラム陽性菌においては、*E. faecalis* を除く *S.*

表 2 CEL および対照薬剤の抗菌スペクトラム

菌 株	MIC (μg/ml)						
	CEL	CEZ	PCG	MCIPC	CP	OTC	KM
<i>S. aureus</i> 209P JC-1	0.05	0.2	0.05	0.2	3.13	0.39	0.78
<i>S. aureus</i> 199 R	0.1	0.2	3.13	0.2	3.13	>100	3.13
<i>E. faecalis</i> CN-478	25	25	1.56	25	3.13	0.39	50
<i>M. luteus</i> ATCC 9341	0.2	0.2	≤0.025	0.39	3.13	0.39	0.78
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	0.1	0.39	≤0.025	0.2	0.78	0.39	6.25
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	1.56	0.78	50	>100	6.25	0.39	3.13
<i>E. coli</i> ML-1410 RGN-823	100	12.5	>100	>100	>100	>100	>100
<i>E. coli</i> ML-1410 RGN-238	1.56	0.78	>100	>100	>100	>100	3.13
<i>K. pneumoniae</i> PCI-602	3.13	0.78	50	>100	3.13	0.78	3.13
<i>P. mirabilis</i> IFO 3849	3.13	6.25	3.13	>100	6.25	100	3.13
<i>C. freundii</i> GN-346	>100	>100	>100	>100	>100	>100	3.13
<i>E. aerogenes</i> ATCC 13048	>100	>100	>100	>100	3.13	6.25	6.25
<i>S. marcescens</i> IAM 1184	100	>100	>100	>100	50	12.5	1.56
<i>P. aeruginosa</i> PAO 1	>100	>100	>100	>100	100	25	100

供試薬剤の略号は本会制定の略号によった（以下の各図表も同じ）。（遠藤俊夫ら²⁾）

表 3 牛乳汁由来菌に対する CEL の抗菌活性

菌種	株数	MIC (μg/ml)		
		最小	最大	MIC ₉₀
<i>S. aureus</i>	370	≤0.006	1.56	0.09
CNS	1235	≤0.006	>100	0.09
<i>S. dysgalactiae</i>	10	≤0.006	0.02	0.01
<i>S. uberis</i>	63	≤0.006	0.39	0.07
<i>S. acidominimus</i>	13	≤0.006	0.39	0.31
<i>E. faecalis</i>	62	≤0.006	50	41.39
<i>A. viridans</i>	17	0.1	1.56	0.90
<i>C. bovis</i>	237	0.013	0.39	0.09
<i>E. coli</i>	24	0.78	25	1.54
<i>P. mirabilis</i>	10	3.13	3.13	3.13
<i>Pseudomonas</i> spp.	25	50	>100	>100

(遠藤俊夫ら, 社内資料)

aureus, coagulase-negative staphylococci(CNS), *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus uberis*, *Aerococcus viridans* および *Corynebacterium* に対して MIC₉₀ が 0.9 μg/ml 以下, また, グラム陰性菌においては *Pseudomonas* を除く *E. coli* および *P. mirabilis* に対して MIC₉₀ が 3.13 μg/ml 以下で強い抗菌力を有した。

乳房炎の primary pathogen である *S. aureus* ならびに *E. coli* に対する CEL およびペニシリン G (PCG) を始めとする対照薬剤の抗菌活性を図 2 および 3 にそれぞれ示した。CEL の *S. aureus* 370株に対する MIC は 0.05 μg/ml をピークに ≤0.006 から 1.5 μg/ml に分布し, 供試薬剤の内でも最も高い抗菌活性を示した。また, 同

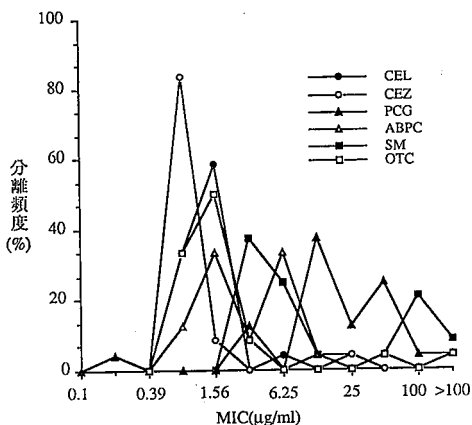


図 3 乳汁由来 *E. coli* に対する各種薬剤の MIC 分布 (遠藤俊夫ら, 社内資料)

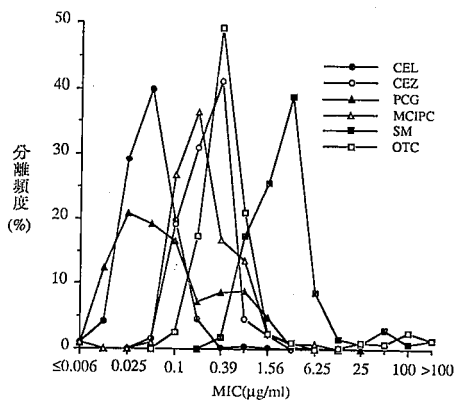


図 2 乳汁由来 *S. aureus* に対する各種薬剤の MIC 分布 (遠藤俊夫ら, 社内資料)

じセファロスポリン系薬剤であるセファゾリン (CEZ) の MIC は 0.39 μg/ml をピークに 0.05 から 6.25 μg/ml に分布した。ペニシリン系薬剤のうち, PCG の MIC は ≤0.006 から 12.5 μg/ml に分布したものの, 0.2 μg/ml 以上の株が 31%を占めた。

E. coli 24株に対する各種薬剤の抗菌力は, セファロスポリン系の CEL および CEZ が供試薬剤の内でも最も強く, 次にオキシテトラサイクリン (OTC), アンピシリン (ABPC) の順で, ストレプトマイシン (SM) に対しては24株中8株が耐性と考えられた。なお, CEL の MIC は供試株の 92% が 0.78 および 1.56 μg/ml に分布

表 4 CEL と対照薬剤の β -ラクタマーゼに対する安定性

酵素産生菌株	型	相対的加水分解速度			
		PCG	CER	CEL	CEZ
<i>S. aureus</i> 150	PCase V	100	ND	<1.7	<2.4
<i>E. coli</i> ML-1410 RGN-823	PCase I	100	ND	10.6	2
<i>E. coli</i> ML-1410 RGN-238	PCase II	100	ND	15	11
<i>P. vulgaris</i> GN-76/C-1	CXase	ND	100	89.7	194.4
<i>P. rettgeri</i> GN-624	CSase	ND	100	25.6	91.6
<i>C. freundii</i> GN-346	CSase	ND	100	80.3	65.8

ND: 測定せず

(遠藤俊夫ら²⁾)

した(遠藤俊夫ら, 社内資料)。

3) β -ラクタマーゼに対する安定性

CEL は表 4 に示すように, *S. aureus* 150 の産生する V 型ペニシリナーゼ PCase に CEZ と同様安定であったものの, *E. coli* ML-1410 RGN-823 の産生する I 型 PCase によって PCG の約 1/10 の速度で, また *E. coli* ML-1410 RGN-238 の産生する II 型 PCase によって PCG の約 1/7 の速度で加水分解された。一方, グラム陰性菌の産生するセファロスポリナーゼ (CSase) およびオキシミノセファロスポリナーゼ (CXase) には CEZ と同様に不安定であった²⁾。

6. 吸収・分布・排泄

吸収・分布・排泄試験および 8. の項で述べる残留試験における体組織および体液内濃度の測定は *Bacillus stearothermophilus* var. *calidolactis* C-953 を試験菌とするディスク法によった。

1) 血中濃度と生物学的半減期

去勢仔牛に CEL を 0.5 mg/kg となるよう点滴静注後 5 分目の血清中濃度は 0.49 $\mu\text{g/ml}$ で, 以後約 43 分の生物学的半減期で減少し, 5 時間目には検出限界 (0.01 $\mu\text{g/ml}$) 以下となった(浅沼健太ら, 畜安研: 未発表)。

2) 体組織および体液への移行性

0.5 mg/kg 点滴静注後の去勢仔牛における CEL の体内分布を表 5 に示した。主要臓器組織内濃度は, 投与後 0.5 時間目において腎臓で最も高く, 次いで肝臓=第 4 胃, 次に肺=心臓=筋肉=空腸=盲腸で, その他の組織は検出限界 (0.01

表 5 0.5 mg/kg 点滴静注した去勢仔牛における CEL の体内分布 ($\mu\text{g/g}$)

部 位	経過時間 (hr)		
	0.5	4	120
肝 臓	0.03	0.01	*
脾 臓	—	*	*
腎 臓	0.32	0.04	*
肺 臓	—	*	*
肺	0.02	—	*
心 臓	0.02	*	*
筋 肉	0.02	*	*
脂 肪	*	*	*
リンパ節	—	*	*
第 1 胃	*	*	*
第 2 胃	*	*	*
第 3 胃	*	*	*
第 4 胃	0.03	—	*
十二指腸	—	*	*
空 腸	0.02	—	*
盲 腸	0.02	*	*
結 腸	—	—	*
胆 汁	0.16	0.13	*
血 清	0.18	0.01	*
尿	142.54	9.39	*

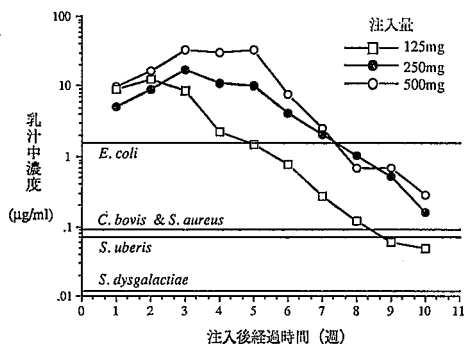
* 検出限界以下 — 測定せず

(浅沼健太ら, 畜安研)

$\mu\text{g/g}$, 但し, 胆汁における検出限界は 0.3 $\mu\text{g/ml}$ 以下であった。また, 何れの組織においても 120 時間目に検出限界以下となった。

尿中濃度は投与後 0.5 時間目に 142.5 $\mu\text{g/ml}$ の高濃度で, 4 時間目には 9.4 $\mu\text{g/ml}$ に減少し, 胆汁中濃度は 0.5 時間目に 0.16 $\mu\text{g/ml}$, 4 時間目に 0.13 $\mu\text{g/ml}$ で, とともに 120 時間目には検出限界以下となった。

このように尿中濃度が胆汁中濃度に比べて著し



(注) 横線はそれぞれの菌種に対する MIC₉₀ を表わす

図 4 乳汁中濃度と乳汁由来菌に対する CEL の MIC₉₀ (鶴谷春夫ら, 帯広大)

く高かったこと, および腎臓中濃度が高いことから本剤の主排泄経路は腎臓で, 極めて急速に尿中から排泄されると考えられた(浅沼健太ら, 畜安研:未発表)。

3) 乳汁中濃度

乾乳前の最終搾乳後に1分房当り125, 250および500mgのCELを全分房に注入した場合における乳汁中濃度の推移と乳汁由来菌種に対するCELのMIC₉₀との関係を図4に示した。なお, 薬剤感受性試験に供試した菌種と菌株数は, それぞれ *S. aureus* 370株, *S. dysgalactiae* 10株, *S. uberis* 63株, *C. bovis* 237株および *E. coli* 24株であった。

乳汁中濃度は注入後2~3週目で最も高く, 最高濃度は125mg注入が12.7 μg/ml, 250mg注入が17.2 μg/ml, 500mg注入が33.7 μg/mlで, 以後何れも生物学的半減期0.9週で減少した。*S. dysgalactiae*, *S. uberis*, *C. bovis* および *S. aureus* に対しては125mg以上の注入で, *E. coli* に対しては250mg以上の注入でMIC₉₀以上の乳汁中濃度が, それぞれ最適乾乳日数と言われる55~60日を超えて, あるいはそれに近い期間で維持された(鶴谷春夫ら, 帯広大:未発表)。

4) 排泄

ラットに静注後24時間の尿中回収率は67~69%で, その約80%が投与後2時間以内に排泄された(前沢功ら, 社内資料)。

7. 臨床試験

臨床試験は帯広畜産大学⁹⁾, 北海道農業共済組合連合会家畜臨床講習所⁷⁾, 千葉県農業共済組合連合会家畜臨床研修所¹¹⁾でそれぞれ実施された。注入量は1分房当りCEL 250mg, 注入時期は乾乳前の最終搾乳後とした。供試頭数は157頭, 治療試験の供試分房数は304分房, 予防試験の供試分房数は303分房, 計607分房を試験に供試した。なお, 最終搾乳後に行った細菌検査によって, 乳汁中の細菌数が250 CFU/ml以上の場合には治療試験とし, 250 CFU/ml未満の場合は感染予防試験とした。

1) 薬効評価基準

薬剤注入前の乳汁中菌数が1菌種当り250 CFU/ml以上の分房を感染分房と判定し, この分房については日本化学療法学会のUTI薬効評価基準¹⁰⁾を参考に作成した表6に示す薬効評価基準に

表 6 薬効評価基準

1) 細菌学的効果判定基準

		交代菌	
		<250*	≥250
残存する 注入前分離菌	<250	消失	菌交代
	≥250	不変	不変

* 乳汁中細菌数; CFU/ml

2) CMT 変法による判定基準

		分娩後			
		乳房炎	疑い	再検査	陰性
注 入 前	乳房炎	不変	不変	改善	正常化
	疑い	不変	不変	不変	正常化
	再検査	不変	不変	不変	不変
	陰性	不変	不変	不変	不変

3) 臨床効果の判定基準

		CMT 変法による評価		
		正常化	改善	不変
細菌学的効果	消失	著効	有効	有効
	菌交代	有効	有効	無効
	不変	無効	無効	無効

従い、薬剤注入前と分娩後に行った細菌検査および CMT 変法による乳汁検査結果を比較して細菌学的効果および臨床効果を判定した。また、薬剤注入前の乳汁中菌数が 250 CFU/ml 未満の分房については先に述べたように予防効果を判定した。すなわち、分娩後の採材時に新たに 250CFU/ml 以上の菌が分離された場合を新たな感染、250 CFU/ml 未満であった場合を予防効果ありと判定した。

2) 臨床成績

臨床試験成績を表 7 に示した。最終搾乳時（薬剤注入前）に感染分房であった供試 304 分房における細菌学的効果は菌消失が 221 分房、菌交代が 48 分房、不変が 35 分房で、菌消失率は 88.5% であった。次に、これら 304 分房のうち、細菌学的効果と CMT 変法による評価の判定が可能であった 300 分房における臨床効果は、著効が 122 分房、有効が 116 分房、無効が 62 分房で、有効率が 79.3% であった。

最終搾乳時（薬剤注入前）に非感染分房であっ

表 7 臨床成績
細菌学的効果

供試数	菌消失	菌交代	不変	消失率(%)
304*	221	48	35	88.5
臨床効果				
供試数	著効	有効	無効	有効率(%)
300	122	116	62	79.3
予防効果				
供試数	感染	非感染	有効率(%)	
303	59	244	80.5	

* 分房数

(佐藤輝夫⁷⁾, 鶴谷春夫⁹⁾, 吉田正明¹¹⁾)

表 8 主要起因菌に対する CEL の細菌学的効果

菌種	株数	菌消失	存続	消失率(%)
<i>S. aureus</i>	56	52	4	92.9
CNS	148	123	25	83.1
<i>S. uberis</i>	20	20	0	100.0
<i>C. bovis</i>	73	71	2	97.3

(佐藤輝夫⁷⁾, 鶴谷春夫⁹⁾, 吉田正明¹¹⁾)

た 303 分房において、新たな感染が 59 分房、非感染のままが 244 分房で、予防効果の有効率は 80.5% であった。

臨床試験における起因菌の菌種別消失率を主要起因菌に限って表 8 に示した。消失率は *S. aureus* が 92.9%, CNS が 83.1%, *S. uberis* が 100%, *C. bovis* が 97.3% であった。

これらの症例の一部は無投与群を対照に行われ、その成績は次の通りであった。すなわち、臨床効果は、CEL が供試 84 分房中、著効 35 分房、有効 30 分房で有効率 77.4%, 無投与が供試 15 分房中、著効 3 分房、有効 2 分房で有効率 33.3%, 予防効果は、CEL が供試 42 分房中、有効 37 分房で有効率 88.1%, 無投与が供試 9 分中、有効 5 分房で有効率 55.6% であり、臨床効果および予防効果の有効率は無投与群と比べて CEL 投与群が高かった。

8. 残留試験

1) 臓器組織内濃度

CEL を全分房に 500 mg 1 回注入した乾乳牛の注入後 26~35 日目における臓器組織内濃度は乳房を除いて何れも検出限界 (0.01 μg/g) 以下で、吸収された CEL は特定の臓器組織に長期間残留しないと結論された (中村晃ら, 畜安研: 未発表)。

2) 分娩後の乳汁中残留

乾乳前の最終搾乳後に CEL 250 mg を妊娠中の乳用牛 74 頭の全分房に 1 回注入し、分娩後、分

表 9 250 mg 注入した場合の分娩後における CEL の乳汁中残留

乾乳日数	分娩後経過日数			
	0-3	5-6	7-10	14-15
≤32	1/4*	1/4	0/4	0/4
37	3/8	0/7	0/8	0/8
40-60	13/84	1**/82	0/84	0/84
≥61	8/162	0/161	1**/160	0/163

* CEL 残留が認められた分房/全検査分房

** 前回の検査では検出されず、1 時点のみ微量検出された分房 (鶴谷春夫ら, 帯広大)

房毎に乳汁中濃度を測定して調べた残留性を表 9 に示した。乾乳日数が32日以下の場合、分娩後 5～6日目に4分房中1分房に残留が認められたが、注入後の乾乳日数が37日以上の場合、分娩後 5日目以降において CEL が残留する可能性は殆どないと考えられた。また、分娩後の乳汁中濃度は乳量などに影響されると考えられるものの、乾乳日数にも強く影響されることが明らかとなった(鶴谷春夫ら、帯広大：未発表)。

9. 安全性試験

泌乳牛の乳房内に CEL 製剤を 3g (常用量、

CEL として 250 mg) 注入して乳房の臨床所見、乳汁検査所見および乳量をを指標に乳房に対する刺激性を、また、乾乳牛の乳房内に CEL 製剤を 3g 及び 6g 注入して一般性状ならびに血液学的、血清生化学的および尿検査所見を指標に全身の影響を調べたところ、本剤に起因する異常は認められなかった(中尾敏彦ら、酪農学園大：未発表)。

10. 参 考

CEL の製剤名と承認事項および使用上の注意は表10に示す通りである。

表 10 製剤名、承認事項および使用上の注意

製剤名	乾乳期用セプラビン
製造所名	ピットマン・ムーア社
成 分	1容器 (3g) 中 セファロニウム 250 mg (力価) 食用青色1号 25 mg
効 能	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
効 果	適応症; 牛 乾乳期乳房炎
用法、用量	乾乳期初期に1分房当りセファロニウムとして 250 mg (力価) (本剤1容器分)を注入する。
使用上の注意	1. 注入ノズルは無菌的に取り扱うこと。 2. 本剤を注入するときは乳頭を十分に消毒すること。 3. 本剤は泌乳期の乳牛には使用しないこと。 4. 本剤は分娩予定40日前からは使用しないこと。 5. 休業期間; 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。牛; 30日
有効期間	製造後36カ月

文 献

1) Curtis, R. et al. 1977: A cerate containing cephalonium for the prophylaxis of dry udder infections in dairy cows. Vet. Rec., 100, 557-560.
2) 遠藤俊夫ら. 1985: 乳房炎治療用セファロsporin「セファロニウム」の細菌学的検討. 獣医畜産新報, No. 767, 10-14.
3) 橋詰昌美ら. 1984: Cephalonium のラットにおける亜急性毒性試験. 月刊動薬, 4 (12), 1-10.
4) 橋詰昌美ら. 1984: Cephalonium のラットにおける

慢性毒性試験. 月刊動薬, 4 (12), 11-20.
5) 橋詰良一ら. 1985: Cephalonium のラットにおける催奇形性試験. 月刊動薬, 5 (2), 1-9.
6) 伊藤義彦ら. 1984: Cephalonium のマウス及びラットにおける急性毒性試験. 月刊動薬, 4 (11), 1-5.
7) 佐藤輝夫ら. 1986: セファロsporin系抗生物質セファロニウムによる乾乳期の牛乳房炎の治療および予防. 獣医畜産新報, No. 778, 17-22.
8) Spencer, J. L. et al.: Chemistry of cephalosporin antibiotics VIII. Synthesis and structure-

- activity relationships of chephaloridine analogues. Antimicrob. Agents and Chemotherap.-1966, 1967. 573-580.
- 9) 鶴谷春夫ら. 1985: 乾乳期における牛乳房炎の予防ならびに治療に関する研究, 北獣会誌, 29, 246
- 10) UTI 研究会. 1986: UTI 薬効評価基準. Chemotherapy. 34, 408-441.
- 11) 吉田正明ら. 1986: SN-403 による乾乳期牛乳房炎の治療および予防. 家畜診療, No. 273, 26-32.

Cefalonium

Toshio ENDO

(Biological Research Laboratory, Tanabe Seiyaku, Co., Ltd.)

The first cephalosporin antibiotic to be licensed as a drug for animals in Japan, cefalonium, was formulated as a long-active intramammary cerate for the infusion of dairy cows at the beginning of the dry period.

This antibiotic was found to be very potent *in vitro* against a wide variety of Gram-positive and Gram-negative bacteria including penicillin-resistant and penicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*, streptococci and *Escherichia coli* isolated from cow's milk. It showed rapid bacteriocidal effects and its stability to bacterial β -lactamase was nearly equivalent to that of cefazolin.

For 8 weeks after the infusion cefalonium persisted in udder secretions over the MIC₉₀ values against various bacteria isolated from cow's milk.

Three hundred and four quaters of 157 cows infected with *S. aureus*, coagulase-negative staphylococci, *Streptococcus uberis*, *Corynebacterium bovis* and others were infused with cefalonium after the last milking of lactation. These pathogens were eradicated from 269 quaters and the eradication rate was 88.5%. Clinical evaluations were made in 300 quaters according to the modified Japanese UTI Committee's criteria. The therapeutic effect of cefalonium in mastitis was excellent in 122 quaters (40.7%) and moderate in 116 quaters (38.7%).

Two hundred and forty-four quaters of 304 uninfected ones at drying off were free from infection after calving.

The antibiotic was not detected in 252/254 quater samples at the fifth and sixth day after calving.

討 論 (座長：松浦健二)

質問 (鈴木 昭, 北里大学): 乾乳期以外の乳房炎 (*S. aureus*) に対して効果はどうか。

答 (遠藤俊夫, 田辺製薬): 効果はあると考えます。

基剤の関係で本剤は泌乳期に用いられる場合, 乳汁中の残留がかなり長いと考えます。

質問 (松浦健二, 麻布大): セファロニウムの泌乳期

用を製造しないか

答 (遠藤俊夫, 田辺製薬): 泌乳期用に適当な排泄の早い基剤では CEL の製剤化が難しいために製造されない。

答 (大島 慧, 田辺製薬): CEL は排出の早い泌乳

期用注入剤向きの基剤では製剤化しにくいために、泌乳期用製剤は作られていません。

既存の泌乳期用製剤が無効な泌乳期乳房炎に CEL 製剤を臨床応用している例があるが、その場合には奏効するか、残留期間がやや長いことを覚悟する必要がある。

3. セファゾリンについて

小 松 孝 義 (藤沢薬品工業株式会社・特薬事業部)

1. 開発の経緯

セファゾリン (CEZ) は、藤沢薬品工業(株)中央研究所で合成された第一世代の注射用セフェム系の半合成抗生物質である。

CEZ の抗菌スペクトルは広範囲で、*Staphylococcus*, *Streptococcus* 等のグラム陽性菌及び *E. coli*, *Klebsiella* 等のグラム陰性菌に抗菌活性を有している⁶⁾。また殺菌作用を示し⁵⁾、ペニシリンナーゼに対して安定である⁸⁾。

なお、抗菌活性は乳汁の存在下においてもほとんど影響を受けず (原俊彦ら、藤沢薬品、1985、未発表)、種々の媒体中でも安定した効果を発揮する¹⁾⁵⁾。

これらの特長を生かし、近年増加の兆しを見ているペニシリン (PCG) 耐性 *Staphylococcus* 及びグラム陰性菌による牛の乳房炎治療用途に、乾乳期用乳房注入剤 (CEZ DC) 及び泌乳期用乳房注入剤 (CEZ QR) を開発し、1987年に動物用医薬品製造承認を取得した。

2. 物 性

CEZ は、*Cephalosporium acremonium* が産生する Cephalosporin C から得られる 7-ACA (7-Aminocephalosporanic Acid) を母核とする半合成の物質である (図 1)。

本品は、日本薬局方「セファゾリンナトリウム」の遊離酸であり、白色～淡黄白色の結晶性の粉末である。

なお、安定性は極めて良好で、原体、製剤とも

(6R,7R)-3-[(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thio]-methyl-8-oxo-7-[2-(1H-tetrazol-1-yl)acetamido]-5-thia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-ene-2-carboxylic acid

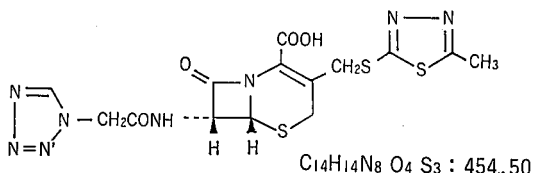


図 1 セファゾリン

に 36 カ月まで安定である (森本行洋ら、藤沢薬品、1987、未発表)。

3. 安 全 性

1) 一般毒性

表 1 に示すように、急性毒性試験 (マウス及びラット)⁹⁾、(森田茂ら、大阪市立環境科学研究所、1985、未発表) 及び亜急性・慢性毒性試験 (ラット及びイヌ)⁹⁾ の結果、いずれも可及的最大量を投与しても死亡例は認められず、安全性の高いことが確認された。

2) 特殊毒性

表 2 に示すように、催奇形性⁸⁾、変異原性 (藤井登志之ら、藤沢薬品、1985、1986、未発表)、粘膜刺激性 (上谷利治ら、藤沢薬品、1980、未発表) 及び腎毒性試験⁹⁾ の結果、いずれも薬剤によると考えられる異常所見は認められなかった。

3) ウシに対する安全性

ウシの乳房に、CEZ DC を臨床常用量 (250 mg) 投与したところ、一般状態、乳量、乳汁検査及び血液検査等に薬剤によると考えられる異常

表 1 安全性：一般毒性 (渡辺ら⁸⁾)

急性毒性 (LD ₅₀ g/kg)	静脈内		腹腔内		皮下		経口		経口 (free)**	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
マウス	5.4	5.0	6.2	6.2	7.6	9.0	>11*	>11*	>10*	>10*
ラット	3.3	3.0	7.4	7.6	11	10	>11*	>11*	>10*	>10*

* 死亡例なし

試験の種類	試験方法	試験結果
亜急性毒性 慢性毒性	ラット：0.25, 0.5, 1, 2, 4 g/kg	皮下投与 いずれの試験においても投与局所障害及びこれに随伴する血液系に変化が見られたが、これは投与液が高張であったことによるものでこれらの所見は投与中止により回復することが確認されている。 静脈内投与 投与局所・血液系などを含め異常所見なし。
	ラット：0.25, 0.5, 1, 2 g/kg	
	イヌ：0.25, 0.5, 1 g/kg	
	イヌ：0.125, 0.25, 0.5 g/kg	
	イヌ：0.064, 0.125, 0.25, 0.5 g/kg	1カ月間静脈内投与

**注) 未発表：森田茂ら (大阪市立環境科学研究所)

表 2 安全性：特殊毒性 (渡辺ら⁹⁾)

試験の種類	試験方法	試験結果
催奇形性	マウス：0.5, 1, 2, 4 g/kg	いずれの試験でも異常所見なし。
	マウス：0.25, 0.5, 1 g/kg	
	ラット：0.25, 0.5, 1, 2 g/kg	
	ウサギ：0.064, 0.125 g/kg	
変異原性	細菌での復帰変異試験* マウス (赤血球) での小核試験**	いずれの試験でも異常所見なし。
粘膜刺激性***	ウサギ点眼：18%・32% 液	異常所見なし。
腎毒性	ウサギ 1回投与ー7日間観察	尿蛋白・尿糖・血中尿素窒素量, 剖検, 病理所見 最大無影響量 皮下投与 CEZ: 0.25 g/kg CER: 0.064 g/kg 静脈内投与 CEZ: 0.125 g/kg CER: <0.064 g/kg
	皮下投与	
	CEZ: 0.064, 0.125, 0.25, 0.5, 1, 2 g/kg	
	CER: 同上	

* 注 1) 社内成績：藤井登志之ら (1985)

** 注 2) 社内成績：藤井登志之ら (1986)

*** 注 3) 社内成績：上谷 利治ら (1980)

所見は認められなかった (佐藤邦忠ら, 帯広畜産大学, 1985, 未発表)。

CEZ QR でも常用量 (150 mg) の4倍にあたる 600 mg を注入したが、一般状態、乳量、乳汁検査、血液検査及び解剖所見等に薬剤によると考えられる異常所見は認められなかった (小野齊ら, 帯広畜産大学, 1985, 未発表)。

4. 薬効

1) 作用機序

抗生物質の作用機序には細胞壁合成阻害、細胞質膜阻害、リボソームでの蛋白合成阻害及び核酸合成阻害の4タイプが存在することが知られており⁴⁾、CEZ の作用はその内の細胞壁合成阻害で

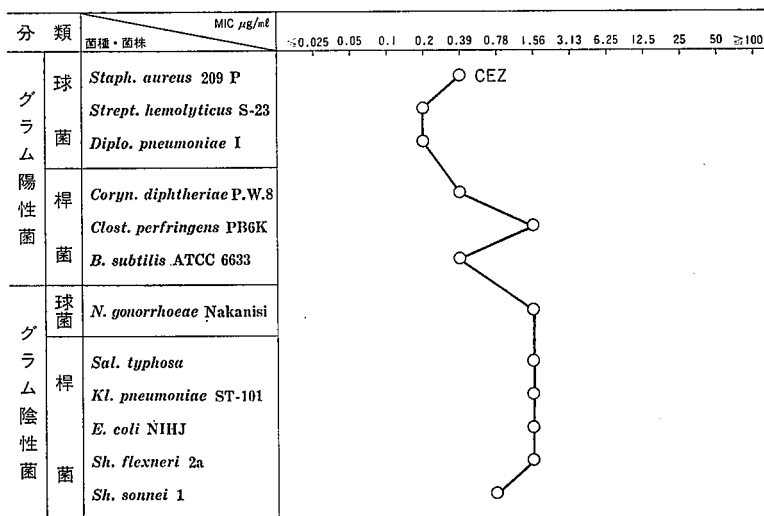


図 2 抗菌スペクトル (西田ら²⁾)

ある²⁾。

CEZ は、殺菌的な効果を発揮し、かつ宿主の動物細胞には悪影響を及ぼさず、選択毒性に優れた抗生物質である。

2) 抗菌スペクトル

CEZ の各種参照菌株に対する抗菌スペクトルと抗菌力を図 2 に示した。

CEZ は、グラム陽性菌では、*Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Diplococcus*, *Corynebacterium* 及び *Clostridium* 等、グラム陰性菌では *E. coli*, *Klebsiella* 及び *Salmonella* 等に広範囲な抗菌スペクトルを示した。

CEZ の最小発育阻止濃度 (MIC) は、これら

表 3 ペニシリン分解酵素に対する安定性(高乗ら³⁾) (PCG の分解速度を 100 とする相対値)*

薬剤	ペニシリナーゼのタイプ				
	II	III	IV	V	<i>Staph. aureus</i> No. 35
CEZ	0.1	4.5	15.2	0.8	3.8
CER	0.4	18.3	32.6	6.7	4.5
PCG	100	100	100	100	100

* 分光光度法による：薬剤濃度 50 µg/ml

ペニシリナーゼ分離株：

II : *P. mirabilis* No. 133, III : *E. coli*, IV : *K. pneumoniae* No. 134, V : *Ps. aeruginosa* No. 47

のグラム陽性菌及び陰性菌に対し、いずれも 0.2 ~ 1.56 µg/ml の狭い範囲に分布していた。

3) ペニシリン分解酵素に対する安定性

表 3 に各種ペニシリン分解酵素に対する CEZ の安定性を、PCG の分解速度を 100 とした時の相対値で示した。

CEZ は各タイプのペニシリン分解酵素に対し安定であるが、タイプ IV のようにセフェム剤も分解できるような特殊なペニシリン分解酵素にはやや不安定である³⁾。

表 4 乳汁存在下での抗菌力

(MIC: µg/ml)

菌種	CEZ		
	乳汁無添加	乳汁80%添加	
グラム陽性菌	<i>S. aureus</i> 209P JC-1	0.1	0.05
	<i>S. aureus</i> 3*	0.2	0.05
	<i>S. aureus</i> 244**	0.39	0.2
	<i>S. epidermidis</i> 1*	0.05	0.05
	<i>S. agalactiae</i> 1*	0.1	0.1
	<i>Corynebacterium</i> sp.**	0.1	0.05
グラム陰性菌	<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	1.56	1.56
	<i>E. coli</i> 324**	1.56	1.56
	<i>Klebsiella</i> 427**	1.56	1.56

* 乳房炎由来株

** ヒト由来株 (*S. aureus* は PCG 耐性株)

注) 社内成績：原俊彦ら (1985)

4) 乳汁存在下での CEZ の抗菌力

乳汁の存在下での CEZ の抗菌力の変化を表 4 に示した。

乳汁を 80% 添加した培地中でも CEZ の抗菌力は変化せず、乳房炎治療に安定した効果を発揮することが示唆された(原 俊彦ら, 藤沢薬品, 1985, 未発表)。

5. 残留性

1) 乳汁中移行

CEZ の乳房内での分散は良好であるが、血液中之への移行はほとんど認められない(佐藤邦忠,

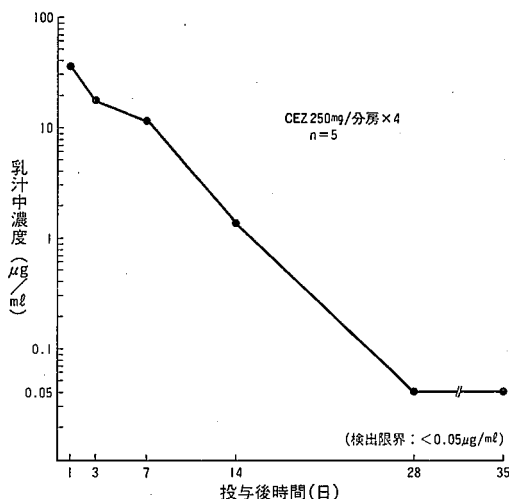


図 3 CEZ DC 投与後の乳汁中濃度

注) 未発表: 山田耕司ら (京都動物検査センター)

小野齊ら, 帯広畜産大学, 浦重義ら, 京都動物検査センター, 1985, 未発表)。

CEZ DC を乾乳開始時に 1 回分房に注入した時の CEZ の乳汁中濃度の推移を図 3 に示した。

乳汁中の CEZ 濃度は徐々に減少し, 28 日目には検出されなくなった(山田耕司ら, 京都動物検査センター, 1985, 未発表)。

CEZ QR を泌乳期の牛に投与した時の CEZ の乳汁中濃度を表 5 に示した。

CEZ QR の常用量を 3 日間注入した後の分房乳と合乳を調べた結果, 乳汁中の CEZ は最終注入後 60 時間目に痕跡を認める程度になり, 72 時間以後には検出されなくなった(山田耕司ら, 京都動物検査センター, 1985, 未発表)。

2) 臓器内残留

CEZ DC 及び CEZ QR の臓器内残留を表 6 に示した。

CEZ DC の常用量を 1 回注入した後, 血漿及び脂肪を除いて注入 3 日目まで CEZ が検出されたが, 15 日目になると乳房のみに検出され, 30 日目以後には全ての臓器から検出されなくなった(佐藤邦忠ら, 帯広畜産大学, 1985, 未発表)。

常用量を 3 日間注入した CEZ QR では, 最終注入の 2 日目までの乳房に CEZ が検出されただけで, 3 日目以後には全ての臓器から検出されなくなった(小野齊ら, 帯広畜産大学, 1985, 未発表)。

以上の結果から, CEZ DC は牛で 30 日間, CEZ QR では牛で 3 日間, また牛乳では 72 時間と休業期間が設定されている。

表 5 CEZ QR 投与後の乳汁中濃度

注入量	例数	測定時点 (注入後: 時間)	所見
1 容器 [CEZ 150 mg (力価)]/ 1 分房 1 日 1 回 2 分房 (左後・ 右前) 3 日間注入	3 (分房乳)	12, 24, 36, 48 60, 72, 84, 96 108, 120, 132	注入期間中及び最終注入後 36 時間までは各分房から 0.5~84 μg/ml の範囲で CEZ を検出。最終注入後 60 時間には 1 分房のみに痕跡, 72 時間以降は検出せず。未注入分房からは検出せず。
1 容器 [CEZ 150 mg (力価)]/ 1 分房 1 日 1 回 4 分房 3 日間 注入	5 (合乳)	12, 24, 36, 48 60, 72, 84, 96 108, 120, 132	注入期間中及び最終注入後 36 時間までは各頭から 0.5~33 μg/ml の範囲で CEZ を検出。最終注入後 60 時間には 2 頭のみに検出。72 時間以降は検出せず。

注) 未発表: 山田耕司ら (京都動物検査センター)

表 6 臓器内残留

CEZ DC				
注入量	例数	測定時点 (注入後: 日)	検 体	所 見
1 容器 [CEZ 250 mg (力価)]/ 1 分房 乾乳開始時 1 回 4 分 房に注入	5	3, 15, 30 40, 60	血液, 腎臓 小腸, 肝臓 心臓, 筋肉 脂肪, 乳房	注入後 3 日目には血漿及び脂肪 を除いて CEZ を検出。15 日後 には乳房のみに検出されるが 30 日以降は検出せず。

注) 未発表: 佐藤邦忠 (帯広畜産大学)

CEZ QR				
注入量	例数	測定時点 (注入後: 日)	検 体	所 見
1 容器 [CEZ 150 mg (力価)]/ 1 分房 1 日 1 回 4 分房 3 日間注入	5	1, 2, 3, 4 5	血液, 腎臓 小腸, 肝臓 心臓, 筋肉 脂肪, 乳房	最終注入後 2 日目までの乳房の みに CEZ を検出。その他の臓 器からは検出せず。

注) 未発表: 小野齊 (帯広畜産大学)

6. 臨床応用試験

1) 試験方法

供試分房数は表 7 に示したように, CEZ DC では 873 分房, CEZ QR では 235 分房であった。臨床試験での用法・用量は, CEZ DC では乾

乳開始時に 1 分房当たり CEZ として 250 mg を 1 回注入, CEZ QR では 1 日 1 回 1 分房当たり 150 mg を 3 日間注入した。

なお, 対照薬剤としては, クロキサシリン (MCIPC), ジクロキサシリン (MDIPC), ペニシリン (PCG) 及びブストレプトマイシン (SM) の合剂等, 通常汎用されているものを使用した。

2) 乳房炎の診断基準及び効果判定方法

表 8 に臨床試験における検査項目とその判定方法を示したが, 原則として「家畜共済における特殊疾病の診療指針」に従った。

乳房の熱感, 腫脹及びブツの有無等の臨床所見の記録, CMT 変法による検査及び細菌検査を実施し, それぞれ表 9 の基準に従い (+) あるいは (-) の判定を行い, 表 9 に示したように乳房

表 7 試験区及び供試分房数

	乾乳期	泌乳期
CEZ	635 (685)	149 (179)
薬剤対照	226 (288)	47 (109)
無投薬対照	12 (12)	39 (44)
合計	873 (985)	235 (332)

(): 細菌検査未実施分房を含む

表 8 検査項目と判定

検査項目	検査方法	判 定
臨床検査	触診により乳房の熱感, 腫脹, 硬結, 疼痛の有無を確認	臨床 (+): 一つ以上の症状を認める 臨床 (-): いずれの症状も認めない
乳汁検査	ストリップカップ法によりブツの有無を確認	
CMT 変法	PL テスターにより乳汁の凝集及び色調を調べる	PL テスターの判定により ++, +, ±, - に区分
細菌学的検査	寒天平板に乳汁を塗抹, 培養後, 集落数を計測, 同定	細菌 (+): 細菌数 250 個/ml 以上 細菌 (-): 細菌数 250 個/ml 未満

表 9 診断基準

臨床	CMT 変法	細菌	診断
+	*	*	臨床型
	++	+	潜在型
	+	+	
	++	-	非特異性
	+	-	
-	±	+	乳汁感染
	-	+	
	±	-	正常
	-	-	

* 検査結果を考慮しない

炎を臨床型, 潜在型, 非特異性, 乳汁感染, 正常の5つの型に分類した。

効果の判定は, 原則として臨床症状の改善, 凝集及び細菌の消失が認められたものを有効としたが, それぞれの型にあわせ, これらの検査結果を総合して判定を行った。

3) 試験成績

(1) CEZ DC の臨床試験成績

表 10 に乾乳期用剤の試験成績を示した。

薬剤の効果は, 臨床型, 潜在型及び非特異性乳房炎と診断された分房に対する効果を「治療効果」, 乳汁感染及び正常分房と診断された分房に対する効果を「予防効果」として判定した。

これらに対する治療効果は, CEZ DC 群で 93%, 薬剤対照群で 92% と両群とも高い有効率を示した。なお, 無投薬対照群は 1 例のみであり, 治癒しなかった。

一方, 予防効果も, CEZ DC 群で 83%, 薬剤対照群で 81% と高い有効率を示し, 無投薬対照群では 36% であった。

治療効果及び予防効果の総計では, CEZ DC で 88%, 薬剤対照群で 86% となり, 両群とも無投薬対照群の有効率 33% との間に 1% の危険率で有意差が認められた。

(2) CEZ QR の臨床試験成績

表 11 に CEZ QR の試験成績を示した。有効率は, CEZ QR 群で 79%, 薬剤対照群では 66% で, 無投薬対照群 38% に対し, それぞれ危険率 1% で有意差が認められた。

(3) 臨床試験における細菌学的効果

図 4 に CEZ DC 試験群では乾乳時, CEZ QR 試験群では注入前に採取した乳汁の細菌学的検査成績を示した。

CEZ DC 試験群では, *Staphylococcus* 等のグラム陽性菌が全体の 92%, *E. coli* 等のグラム陰性菌が 7% を占めていた。

CEZ QR 試験群では, グラム陽性菌が 78%, グラム陰性菌が 20% を占めており, グラム陰性菌による乳房炎の増加が示唆された。

表 10 乾乳期用剤の試験成績

	診断	CEZ DC	薬剤対照	無投薬対照
治療効果	臨床型	25/34 (74)	9/11 (82)	
	潜在型	111/121 (92)	37/43 (86)	0/1 (0)
	非特異性	141/144 (98)	51/52 (98)	
果	小計	277/299 (93)	97/106 (92)	0/1 (0)
予防効果	乳汁感染	122/149 (82)	29/42 (69)	1/7 (14)
	正常	158/187 (84)	68/78 (87)	3/4 (75)
	小計	280/336 (83)	97/120 (81)	4/11 (36)
	合計	557/635 (88) ^{a)}	194/226 (86) ^{b)}	4/12 (33) ^{a)b)}

有効例数/例数 (有効率%) a), b) $p < 0.01$

分離された主要細菌の CEZ DC 及び CEZ QR 注入後の除菌率を図 5 に示した。

CEZ DC 及び CEZ QR ともに、90% 以上の除菌率を示し、ペニシリン耐性を含む *Staphylococcus*, *Streptococcus* 及び *Corynebacterium* 等のグラム陽性菌及び *E. coli* 及び *Klebsiella* 等のグラム陰性菌に対し優れた効果を示した。

(4) 臨床試験成績のまとめ

上記の結果をまとめると、図 6 に示したように、CEZ DC, CEZ QR ともに乳房炎に対し、優れた臨床効果と細菌抑制効果が確認された。

なお、この臨床試験期間を通じて本剤の注入によると思われる副作用は認められなかった。

表 11 泌乳期用剤の試験成績

診断	CEZ QR	薬剤対照	無投薬対照
治療効果	70/ 92 (76)	13/23 (57)	0/23 (0)
	34/ 42 (81)	15/21 (71)	10/11 (91)
	13/ 15 (87)	3/ 3 (100)	5/ 5 (100)
果 合 計	117/149 (79) ^{a)}	31/47 (66) ^{b)}	15/39 (38) ^{a)b)}

有効例数/例数 (有効率%) a), b) $p < 0.01$

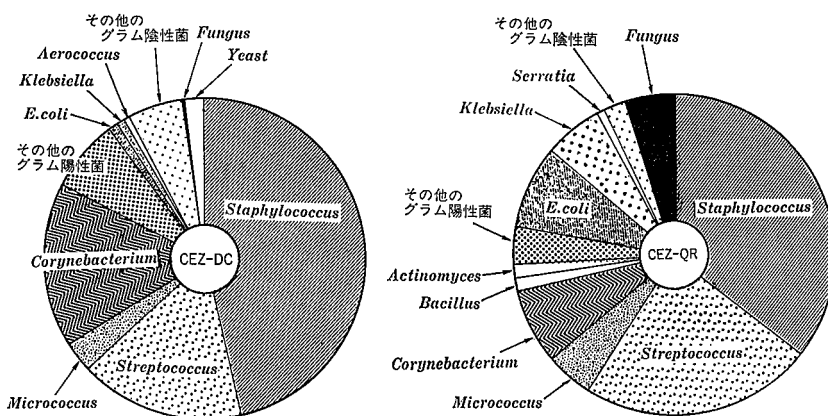


図 4 細菌の分離状況

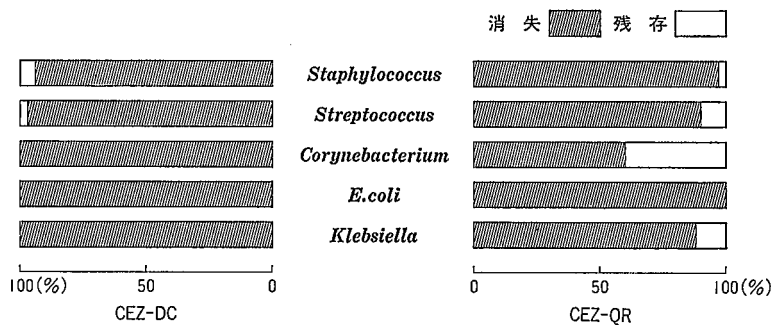


図 5 主要細菌に対する効果

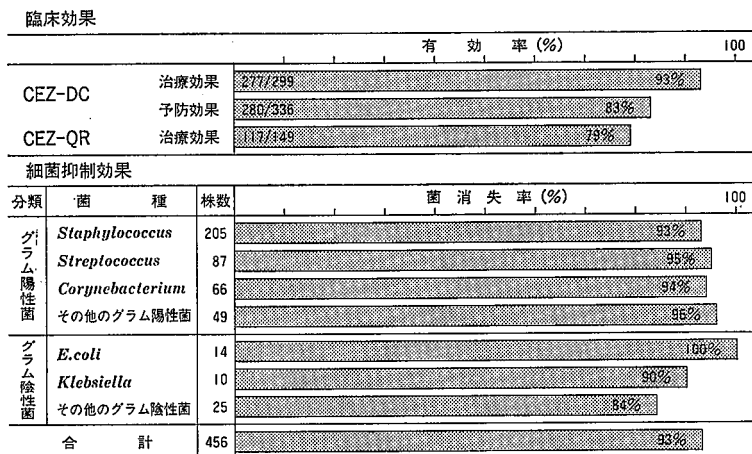


図 6 臨床効果と細菌抑制効果

7. 乳房炎起因菌の検出動向及び耐性菌出現状況

これまで CEZ の基礎とその応用について述べてきたが、さらに乳房炎防除対策の一助として乳房炎起因菌の検出動向及び最近の耐性菌の出現状況について述べる。

1) 乳房炎起因菌の検出動向

乳房炎の起因菌の検出率から見ると、従来は大

部分が *Staphylococcus* 等のグラム陽性菌で占められていたようであるが、最近はグラム陽性菌の検出頻度が低下し、*E. coli* 等のグラム陰性菌の検出頻度が上昇してきている。

図 7 に乳房炎起因菌の検出率とその推移について示した。

前述の臨床試験においても、泌乳期の乳房炎ではグラム陰性菌が約 20% 検出されたが、野村らの報告⁷⁾でも1978年には検出菌の実に 95% が

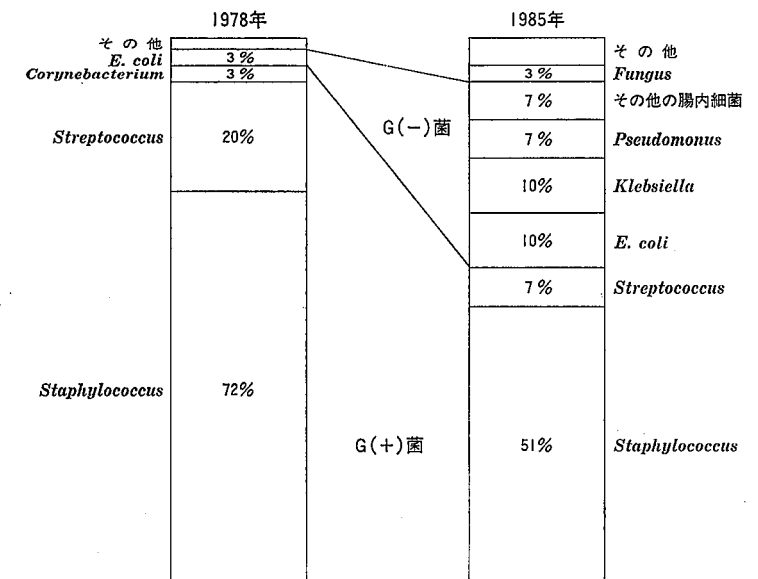


図 7 臨床型乳房炎起因菌の検出率とその推移 (野村⁷⁾)

Staphylococcus spp.

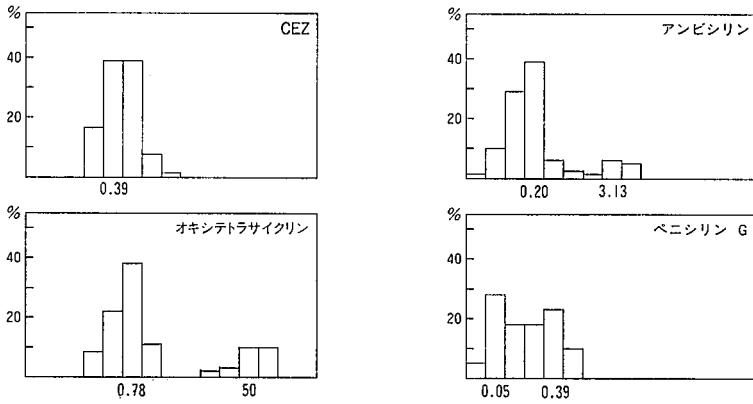


図 8 最近(1989年)の野外分離菌の各種薬剤に対する感受性
注)社内成績:小松孝義ら(1989)

E. coli

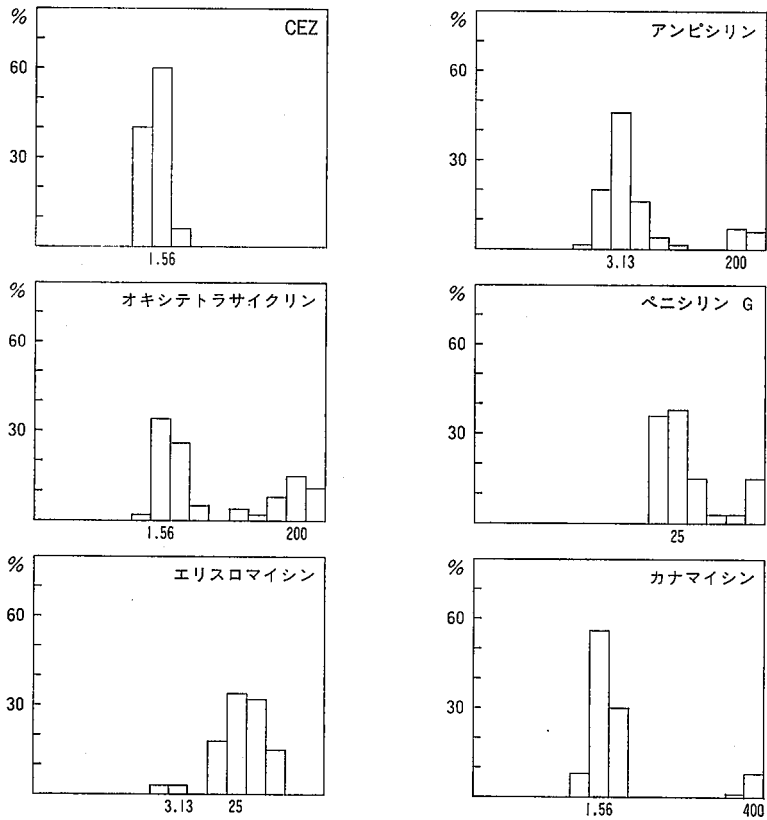


図 9 最近(1989年)の野外分離菌の各種薬剤に対する感受性
注)社内成績:小松孝義ら(1989)

ラム陽性菌で占められていたが、1985年には約60%に後退し、*E. coli* 等のグラム陰性菌が34%と大幅に上昇している。

2) 耐性菌出現状況

図8及び図9に1989年度に乳汁から分離された *Staphylococcus* 及び *E. coli* の各薬剤に対する感受性の分布を示した。

Staphylococcus に対する CEZ の MIC は、0.39 µg/ml を中心とした非常に狭い範囲に分布しており、耐性菌は認められなかった。

しかし他の薬剤では MIC 分布が広く、特にオキシテトラサイクリン (OTC) では2峰性の様相を示していた。

E. coli に対しても CEZ の MIC は 1.56 µg/ml を中心に狭い範囲に分布しており耐性菌は認められなかった。しかし、他の薬剤ではかなり耐性側に広がりを見せており、それぞれ高度耐性株の存在が認められた。

以上のことから、*Staphylococcus* に代表される他剤耐性のグラム陽性菌や *E. coli* に代表されるグラム陰性菌による乳房炎が増加しつつある現在、従来の薬剤で以って乳房炎に対応していくのは限界点に近づいてきていると考えられる。

CEZ は、第一世代のセフェム系抗生物質の中でもグラム陰性菌に対して作用が最も強い薬剤である⁵⁾。

今後の乳房炎防除対策の中で、CEZ は耐性菌が出現していないことから、グラム陽性菌のみならず、グラム陰性菌対策においても有用な薬剤になると考えられる。

(参 考)

最後に CEZ の動物用医薬品承認内容を表12に示す。

表 12 製剤名と承認事項及び使用上の注意

製剤名	セファメジン DC	セファメジン QR
製造所名	藤沢薬品工業株式会社	藤沢薬品工業株式会社
成分含量	1容器(3g)中にセファゾリン 250 mg (力価)を含有する	1容器(3g)中にセファゾリン 150 mg (力価)を含有する
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: 牛一乾乳期の乳房炎	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: 牛一泌乳期の乳房炎
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	牛: 1日1回1分房当たり1容器を注入する
使用上の注意	1. 本剤は泌乳期の牛には使用しないこと。 2. 本剤は、出産予定1カ月前からは使用しないこと。 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: 30日	1. 本剤は、過剰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わないこと。 牛: 3日 牛乳: 72時間

参考文献

1) Bornstein, M., et al.. 1974. Stability of solution of cefazolin sodium. Am. J. Hosp. Pharm. 31: 296-298.
2) Izaki, K., et al.. 1968. Biosynthesis of the peptidoglycan of bacterial cell walls. xiii. J. Biol.

Chem. 243: 3180-3192.

3) 高乗 仁, 西田 実. 1980. 新しい cephalosporin 誘導体 Cefprozime (CZX) の R-plasmid 保有及び染色体由来耐性菌に対する抗菌活性と β-lactamase に対する安定性, Chemotherapy, 28: 98-103.
4) 中沢昭三. 1981. 抗生物質の基礎知識, 第10版,

- 南山堂, 東京: 55-61.
- 5) Nishida, M., et al.. 1970. Cefazolin, a new semisynthetic cephalosporin antibiotic. II. J. Antibiotics, 23: 137-148.
- 6) 西田 実ら. 1976. 新しい Cephalosporin 誘導体, Ceftezole の基礎評価, Chemotherapy, 24: 600-618.
- 7) 野村 武. 1986. グラム陰性菌による牛の甚急性乳房炎の実態とその治療, 家畜診療, 282: 21-40.
- 8) 渡辺信夫ら. 1970. Cefazolin sodium の毒性および胎仔への影響, Chemotherapy, 18, 5: 528-543.

Cefazolin

Takayoshi KOMATSU

(Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd. Chemicals Group)

Cefazolin (CEZ) is a first generation semisynthetic cephalosporin antibiotic developed by Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.. CEZ is the broad-spectrum antibiotic and also effective against penicillinase-producing bacteria. Its activity is apparently bactericidal and not affected by presence of milk. For the treatment of bovine mastitis caused by penicillin resistant microorganisms, which is increasing recently, Cefamezin DC (CEZ 250 mg potency /3 g syringe) for dry cow and Cefamezin QR (CEZ 150 mg potency/3 g syringe) for lactating cow have been developed and approved by MAFF in 1987.

The susceptibility of bacteria, isolated from milk in 1985 or before, to antibiotics were compared with that in 1989. MICs of CEZ were not changed but other antibiotics showed higher MICs in 1989 than before. Cefamezin DC and QR were infused into 635 and 149 of diseased udders in fields and 88 and 79% of quarters were cured, respectively.

It was concluded that CEZ seems to give the effective results to bovine mastitis as a new therapeutic agent, because it was considered that generic antibiotics do not present high performance in the treatment.

討 論 (座長: 松浦健二)

質問 (井上 勇, 日本大学)

1. 注入時期は乾乳時のいつがよいのか。
2. 乳房は4本すべてに注入する必要があるのか。

答 (小松孝義, 藤沢薬品工業㈱)

1. 乾乳開始時に注入するのが, 確実な予防効果を期待する上では最も良いと考える。
2. 乾乳開始時に正常な分房でも, 乾乳期中に乳房炎にかかる可能性があり, 予防面から4分房全てに注入すべきだと考える。

質問 (永田 正, 武田薬品工業㈱)

1. 投与後の乳房内分布について調査したか。
2. 乾乳牛の乳汁中濃度の測定は同一個体, 同一分房で追跡しているのか。

答 (小松孝義, 藤沢薬品工業㈱)

1. 投与後剖検し, 乳房内に均一に分布していることを確認している。
2. 乾乳期の採材は, 同一個体, 同一分房で行っている。原則として, 乾乳開始時に全部搾りきることになっているが, 実際上は不可能で, 乳は一部残っている。従って乾乳開始後も同一個体, 分房で採材でき

る。

質問 (某氏): 乾乳期間中の採材法について。

答 (嶺 和正, 藤沢薬品工業(株)): 乾乳後経時的に同一乳房より少量の乳清を採取, 分析に供した。

質問 (小野浩臣, 日獣大獣医衛生): 抗生物質の生体防御機能への影響が最近云々されているが, CEZ はどのような影響を与えるか (乳牛)。乳汁中の好中球内に CEZ は浸透するかどうか。乳房内投与が不適正である場合, 好中球が食菌した, 例えば, ブドウ球菌が乳房炎再発のもとになるとの文献がある。(多くのセフェム系抗生物質は, 好中球内に透過しないものが多いといわれる)。

答 (小松孝義, 藤沢薬品工業(株)): 未調査のため回答

不能。調査後何らかの回答を示したい。

質問 (佐藤静夫, 全農家衛研): 非特異性乳房炎は菌が分離されないにもかかわらず薬剤は良く効くとのことであるが, 菌検索の方法にもよると思うが, 例えばマイコプラズマなどの関与する場合があると思われませんか。

答 (遠藤俊夫, 田辺製薬(株)): CEL に関しての臨床効果判定症例には非特異性 (菌が分離されない例) は含んでおりません。

なお, 乳汁の細菌検査において乳汁中菌数を 250 以下と判定した症例 (乳汁) に, マイコプラズマが存在していた可能性は否定できません。

(小松孝義, 藤沢薬品工業(株)): 上記と同様, 可能性は否定できない。

4. ミロサマイシン (別称, ミポラマイシン) について

渡辺 典夫 (東洋醸造(株)・動物薬品開発部)

1. 開発の経緯

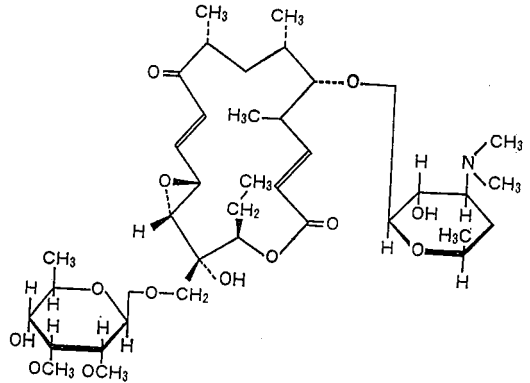
ミロサマイシンは1978年東洋醸造(株)研究所で *Micromonospora griseorubida* の培養液から発見された新規のマクロライド系抗生物質 (MLs) である¹⁾。これまで一般的名称は厚生省で承認された Japanese accepted name (JAN) であるミポラマイシン (MP) を使用してきたが、昨年 (1989年) 末に WHO により INN (国際一般的名称) がミロサマイシンに変更され、また1990年1月に JAN もミロサマイシン (MRM) に変更された。

MRM はマイコプラズマ、グラム陽性菌およびヘモフィルスのような一部のグラム陰性菌に抗菌力を示し¹⁾、また、鶏に投与すると高い体内利用率を有することが認められ、さらに残留性も少ないことが判明した。そこで、まず、世界各国で養鶏業界に大きな経済的被害をもたらしている鶏呼吸器性マイコプラズマ病 (CRD) および伝染性コリーザ (IC) の治療薬として開発を始め、1988年に飼料添加剤および飲水投与剤が承認、許可されて、飼料添加剤は「マイプラビン® プレミックス」、飲水投与剤は「マイプラビン® 散」の商品名で販売されている。

2. 理化学的性状

MRM の分子式は $C_{37}H_{61}NO_{13}$ 、分子量 727.9 である。その化学構造は図1に示すように16員環のラクトン部にマイシノースとデソサミンの2つの糖が結合しており、他の16員環 MLs と比べラクトン環の6位のアルデヒド基がメチル基になっている特徴を有している^{2,11)}。その性状は白色～

構造式



分子式 $C_{37}H_{61}NO_{13}$ 分子量 727.9

図1 ミロサマイシン (ミポラマイシン) の化学構造

帯黄白色の粉末で、においはない。メタノール、エタノール、アセトンまたはクロロホルムに極めて溶けやすく、酢酸エチルに溶けやすく、水に溶けにくく、n-ヘキサンにほとんど溶けない。

3. 安定性

飼料中の安定性は表1に示すように、各種鶏用飼料に MRM を常用量である 100 ppm 添加し、

表1 ミロサマイシンの各種鶏用飼料中での安定性試験成績 (室温保存)

鶏用配合飼料 ^{a)}	開始時	2週目	4週目
幼雛育成用	100 ^{b)}	98	97
中雛育成用	100	100	100
大雛育成用	100	101	97
ブロイラー肥育前期用	100	102	97
ブロイラー肥育後期用	100	96	93
成鶏飼育用	100	98	96
レイヤー種鶏飼育用	100	99	95
ブロイラー種鶏飼育用	100	99	98

^{a)} 飼料中の添加量は 100 ppm, ^{b)} 表中数字は%
注) 未発表: 東洋醸造 1986

室温で4週間保存した。その結果、いずれの飼料においても力価の低下は認められず、MRMの各種飼料中における安定性は良好であった。水溶液中の安定性はMRMを常用量である50および100 ppmになるように水に溶解し、40°Cで7日間保存した。その結果、7日目においても力価の低下は認められず、MRMは水溶液中でも安定であった。

また、MRMの飼料添加剤および飲水投与剤とともに室温39カ月保存しても力価の低下は認められず、また、薄層クロマトグラフィー (TLC) により分解物の検索を行ったが、変化は認められなかった。したがって、動物用医薬品としての有効期間は両製剤とも36カ月間と設定された。

4. 毒 性

急性毒性試験は、MRMを0.5% Carboxymethylcellulose (CMC) に懸濁しマウスおよびラットに強制経口投与して実施した。その結果、経口投与限界量であるマウス2,500 mg/kg、ラット2,000 mg/kgにおいても死亡が認められず、したがって、LD₅₀値はそれぞれ2,500 mg/kg以上および2,000 mg/kg以上であり、性差も認められなかった¹⁰⁾。

亜急性毒性試験はラットにMRMを28日間連続混餌投与し、その毒性を検討した。投与濃度は混餌可能最大濃度である50,000 ppmを最高投与濃度として、以下、20,000, 8,000, 3,200 ppmを設定した。その結果、各投与群とも死亡例はみられなかったが、50,000 ppm群で採食量低下による栄養性病変が観察されたため、無影響量は20,000 ppmと推定された⁷⁾。

慢性毒性試験はラットにMRMを6カ月間連続混餌投与し、投与濃度を1,280, 3,200, 8,000, 20,000 ppmとした。その結果、各投与群とも死亡例および異常所見は認められず、無影響量は20,000 ppmと推定された⁸⁾。

特殊毒性試験は、催奇形性、変異原性、および抗原性について検討した。

催奇形性はラットおよびウサギを用い胎子の器官形成期投与試験を実施した。その結果、MRM

の無影響量はラットにおいて母動物では40 mg/kg、胎仔では40 mg/kg、出生仔では1,000 mg/kgであり¹⁾、ウサギにおいて母動物および胎仔とも100 mg/kgであった⁴⁾。

変異原性は細菌を用いる復帰変異試験、哺乳類の培養細胞を用いる染色体異常試験およびげっ歯類を用いる小核試験を行った。その結果、MRMはいずれの試験においても陰性であった¹²⁾。

抗原性はモルモットにおける能動性全身性アナフィラキシー反応および同種受動的皮膚アナフィラキシー反応 (PCA)、マウスにおける異種受動的皮膚アナフィラキシー反応を実施した。その結果、MRMはモルモットおよびマウスに対する抗原性ならびにモルモットに対する皮膚感作性を示さなかった⁹⁾。

5. 安 全 性

鶏に対する安全性試験はMRM飼料添加および飲水添加とも最高常用量100 ppmの2~10倍量を2倍期間である6日間投与して増体量、飼料摂取量および臨床症状について検査した。その結果を表2に示した。いずれの場合においても異常は認められなかった⁹⁾。なお、プロイラー後期試験においては病理組織学的検査および血清生化学検査も実施したが、MRM投与群は無投薬対照群と同等で異常は認められなかった。また、種鶏においても、MRMを常用量の2倍量(200 ppm)で2倍の期間(6日間)飼料添加投与しても産卵率、孵化率等すべての検査項目で異常は認められなかった³⁾。

MRMの飼料添加または飲水添加とポリエーテル系抗生物質飼料添加と併用して鶏に投与した結果、常用量の10倍量(1,000 ppm)のMRM飼料添加および飲水添加と飼料添加物であるモネンシン80 ppm飼料添加投与を6日間併用しても異常は認められなかった⁸⁾。したがって、MRMはポリエーテル系抗生物質と併用してもチアムリンのような副作用⁶⁾は示さないことが判明した。

植物に対する安全性試験は、双子葉植物である小松菜と単子葉植物である大麦に、MRMを200 ppm添加した飼料を給与した鶏の糞を最高2.5%

表 2 ミロサマイシンの各種安全性試験成績

(Hattori et al.³⁾, 鎌田ほか³⁾)

鶏種 ^{a)}	時期	最高投与量および期間		検査項目	結果
		飼料添加剤	飲水投与剤		
ブロイラー	前期	1,000 ppm 6日間	1,000 ppm (0.1%) 6日間	臨床症状, 体重, 増体量, 飼料摂取量, 飲水量	異常なし
	後期	1,000 ppm 6日間	1,000 ppm (0.1%) 6日間	臨床症状, 体重, 増体量, 飼料 摂取量, 飲水量, 血液・血清生 化学的検査, 病理解剖, 病理組 織学的検査	異常なし
レイヤー	幼雛	1,000 ppm 6日間	1,000 ppm (0.1%) 6日間	臨床症状, 体重, 増体量, 飼料摂取量, 飲水量	異常なし
	中雛	1,000 ppm 6日間	1,000 ppm (0.1%) 6日間	臨床症状, 体重, 増体量, 飼料摂取量, 飲水量	異常なし
	大雛	1,000 ppm 6日間	1,000 ppm (0.1%) 6日間	臨床症状, 体重, 増体量, 飼料摂取量, 飲水量	異常なし
	成鶏 (産卵鶏)	1,000 ppm 6日間	— (実施せず)	臨床症状, 体重, 飼料摂取量, 飲水量, 産卵率, 卵重量, 卵形態	異常なし
	種鶏 (産卵鶏)	2,000 ppm 6日間	— (実施せず)	臨床症状, 飼料摂取量, 産卵数, ヘンディ産卵率, 卵重量, 正常 卵数, 異常卵数, 孵化数, 孵化率	異常なし

^{a)} 供試羽数: ブロイラー前期, 後期…………… n=20
 レイヤー 幼雛, 中雛, 大雛…………… n=20
 レイヤー 成鶏 (産卵鶏) …………… n= 8
 種鶏 成鶏 (産卵鶏) …………… n=平均 雌 130, 雄 10

土壌中に添加し, 発育に対する影響を調査した。その結果, 両植物の発育に対する悪影響は全く認められなかった。

6. 抗菌力

1) スペクトル

抗菌スペクトルを表 3 に示した。MRM はブドウ球菌, レンサ球菌などのグラム陽性菌に優れた抗菌力を認めた。また, 誘導型耐性菌である *Staphylococcus aureus* MS15009/PMS98 および *S. aureus* MS15028 も 0.05 µg/ml と高い感受性を示し, さらに *Haemophilus paragallinarum* (HPG), *Pasteurella multocida* および *Fusobacterium necrophorum* のような一部のグラム陰性菌に対しても優れた抗菌力を示した³⁾。

また, 表 4 に示すとおり, MRM は鶏の呼吸器性マイコプラズマ病 (CRD) の原因菌である *Mycoplasma gallisepticum* (MG) や原因菌の一種といわれている *Mycoplasma synoviae* (MS) に対して優れた抗菌力を有していた³⁾。MRM は MG に対して感受性株および耐性株ともに供試した他の MLs に比べ最も優れた抗菌力を示し, また MRM は MS に対しても良好な抗菌力を示した。

2) MG, MS, および HPG 野外分離株に対する抗菌力

CRD および伝染性コリーザ (IC) 罹患鶏を用いた野外臨床試験において分離同定された MG, MS および HPG に対する MRM の最小発育阻止濃度 (MIC) を表 5~7 に示した。

MG は 227 株が分離され, 供試した MLs に

表 3 ミロサマイシンの一般細菌に対する抗菌スペクトル

(Hattori et al.³⁾, 鎌田ほか⁵⁾, Sato et al.¹¹⁾)

分類	菌種	菌株	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$) ^{a)}			
			MRM	TS	EM	SPM
グ ラ ム 陽 性 菌	<i>Staphylococcus aureus</i>	MS353	0.10	0.39	0.10	1.56
		MS15009/PMS98	≤ 0.05	0.20	>100	0.10
		MS15028	≤ 0.05	0.39	>100	0.20
		Smith	0.20	0.78	0.10	6.25
グ ラ ム 陰 性 菌	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	sp-al-1	0.10	0.20	0.10	0.78
		ATCC27626	0.10	0.78	0.10	0.78
グ ラ ム 陰 性 菌	<i>Streptococcus pyogenes</i>	N.Y. 5	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	0.20
		S 23	≤ 0.05	0.10	≤ 0.05	0.20
	<i>Streptococcus agalactiae</i>	1020	≤ 0.05	0.10	≤ 0.05	0.39
	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	P.W. 8	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05	≤ 0.05
	<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	N-7	0.0125	0.10	0.10	0.78
	<i>Clostridium perfringens</i>	D-1	0.39	0.39	0.78	3.13
グ ラ ム 陰 性 菌	<i>Haemophilus paragallinarum</i>	YK-1	1.56	6.25	3.13	25
	<i>Pasteurella multocida</i>	Pm-198	0.78	12.5	0.78	25
	<i>Fusobacterium necrophorum</i>	Fn-69	0.20	1.56	6.25	12.5

^{a)} MRM: ミロサマイシン, TS: タイロシン, EM: エリスロマイシン, SPM: スピラマイシン

表 4 ミロサマイシンの鶏由来のマイコプラズマに対する抗菌力

(Hattori et al.³⁾, 鎌田ほか⁵⁾)

菌種	菌株	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)			
		MRM	TS	EM	SPM
<i>Mycoplasma gallisepticum</i>	KP-13	0.0032	0.025	0.025	0.10
	S-6	0.0032	0.025	0.025	0.39
	396-S	0.0032	0.0125	0.0125	0.20
	3196-S*	0.39	0.78	50	25
	S-11-P*	0.39	0.78	>100	25
	C5PT*	0.78	1.56	>100	100
<i>Mycoplasma synoviae</i>	N15-1-2	≤ 0.1	≤ 0.1	50	0.39
	N39-3	≤ 0.1	≤ 0.1	25	0.2
	N45-3	≤ 0.1	≤ 0.1	25	0.1

* マクロライド耐性株

表 5 ミロサマイシンの野外分離 *M. gallisepticum* (227株: 1985~1987年分離) に対する MIC 分布(鎌田ほか⁵⁾, Yamamoto et al.¹³⁾)

薬剤	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)																
	0.0016	0.0032	0.0063	0.0125	0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	>100
ミロサマイシン	2 ^{a)}	97	40	4	1			3	8	34	30	8					
タイロシン				7	96	40	1		4	10	51	13	4	1			
エリスロマイシン				1	23	63	55	1	1								83
スピラマイシン						2	17	66	56	3							83

^{a)} 数字は分離株数

表 6 ミロサマイシンの野外分離 *M. synoviae* (139株: 1985~1987年分離) に対する MIC 分布

(鎌田ほか⁵⁾, Yamamoto et al.¹³⁾

薬 剤	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	>50
ミロサマイシン		2 ^{a)}	6	32	82	17							
タイロシン	50	72	15	2									
エリスロマイシン											20	77	42
スピラマイシン			9	14	50	65	1						

^{a)} 数字は分離株数

表 7 ミロサマイシンの野外分離 *H. paragallinarum* (49株: 1985~1987年分離) に対する MIC 分布

(鎌田ほか⁵⁾, Yamamoto et al.¹³⁾

薬 剤	MIC ($\mu\text{g/ml}$)							
	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
ミロサマイシン	28 ^{a)}	18	3					
タイロシン				20	26	3		
エリスロマイシン	13	30	6					
スピラマイシン					2	19	24	4

^{a)} 数字は分離株数

対して二峰性の分布であった。MRM は 0.0016 から 0.025 $\mu\text{g/ml}$ と 0.20 $\mu\text{g/ml}$ から 3.13 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、エリスロマイシンやスピラマイシンのような高度耐性菌は認められず、供試した MLs の中では感受性菌ならびに耐性菌ともに最も優れた抗菌力を示した^{5,13)}。

MS は 139 株が分離され、供試した MLs に対して一峰性の分布であった。MRM は 0.05 $\mu\text{g/ml}$ から 0.78 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、良好な抗菌力を示した^{5,13)}。

HPG は 49 株が分離され、供試した MLs に対して一峰性の分布を示し MRM は 1.56 $\mu\text{g/ml}$ から 6.25 $\mu\text{g/ml}$ に分布し、最も優れた抗菌力を示した^{5,13)}。

3) 殺菌作用および作用機序

MG KP-13株を用いて、1 MIC 濃度を添加した培地での菌数の推移を経時的に調査し、その結果を図 2 に示した。MRM は対照薬剤であるタイロシン (TS) に比べ低濃度 (0.0032 $\mu\text{g/ml}$) でかつ短時間 (44時間) で検出限界以下となり、強い増殖抑制効果を示し、MG に対し殺菌的作用を有していた⁸⁾。

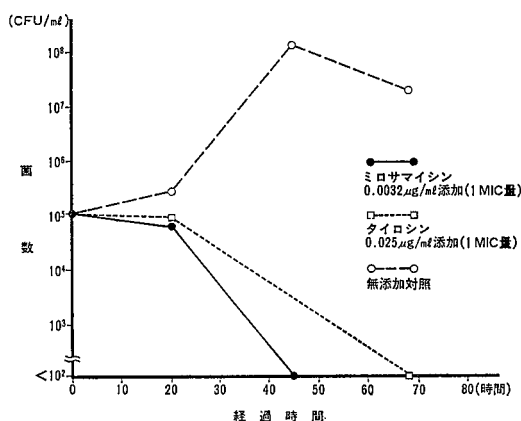


図 2 ミロサマイシンの *M. gallisepticum* に対する増殖抑制効果 (Hattori et al.⁸⁾, 鎌田ほか⁵⁾)

MRM の細菌に対する作用機序を調査するために、ポリウリジル酸依存ポリフェニルアラニン合成無細胞合成系を使用し MRM の蛋白質合成阻害を検討したところ、MRM がアミノ酸のポリペプチドへの取込み阻害効果を示した。このことから MRM の作用機序は他の MLs と同様に蛋白質合成阻害によると考えられた。

表 8 ミロサマイシンのマウス実験感染治療効果試験成績
(Hattori et al.³⁾, 鎌田ほか⁵⁾)

菌 株	薬 剤 名	ED ₅₀ (50%有効量: mg/kg)
<i>Staphylococcus aureus</i> Smith	ミロサマイシン	40.6
	タイロシン	263.0
<i>Streptococcus pyogenes</i> S23	ミロサマイシン	37.8
	タイロシン	246.0

4) マウス実験感染における感染防御効果

感染菌株は *S. aureus* Smith, *Streptococcus pyogenes* S23 を使用し, マウス 腹腔内に前者は 5×10^5 CFU/マウス, 後者は 2×10^8 CFU/マウスを投与し, 感染7日後の生存マウス数より Van der Waerden 法で ED₅₀ を算出した。その結果を表 8 に示した。MRM の ED₅₀ 値は *S. aureus* を感染菌にした場合, 40.6 mg/kg であり, また, *S. pyogenes* を感染菌にした場合, 37.8 mg/kg であり, 対照薬剤として用いた TS に比べいづれも約 1/6 量で有効であり, 優れた治療効果を認めた³⁾。

5) 耐性獲得

MRM は *S. aureus* の誘導型耐性菌 B 型および C 型菌に対して耐性誘導能は有していなかった。また, 試験管内継代法により *S. aureus*, *S. pyogenes*, MG および MS について MRM に対する耐性獲得試験を実施した。その結果, MRM はいずれの菌株に対しても高度な耐性獲得率は示さなかった。

7. 吸収, 分布, 代謝, 排泄

1) 吸 収

ブロイラーに MRM および TS を 50 mg/kg・体重経口投与し, 経時的に採血を行い血漿中の薬剤濃度を測定した。図 3 に示すように MRM および TS 投与とも投与後1時間目に最高濃度に達した。各測定時間において MRM 血漿中濃度は TS に比べ高い濃度で推移し, いずれの時間においても 5% 以下 (*t*-検定) の危険率で有意差が認められた。また, 血漿中濃度時間曲線下面積 (AUC) において MRM 投与は TS 投与の約 5

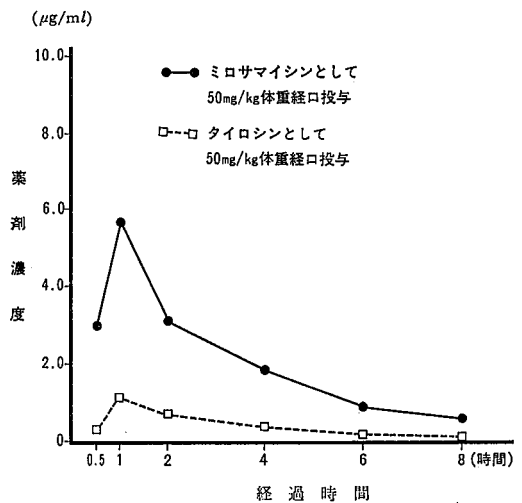


図 3 ミロサマイシンと酒石酸タイロシンの鶏血中濃度の比較 (Hattori et al.³⁾)

倍の値であり, AUC においても 5% 以下の危険率で有意差が認められた³⁾。

2) 分 布

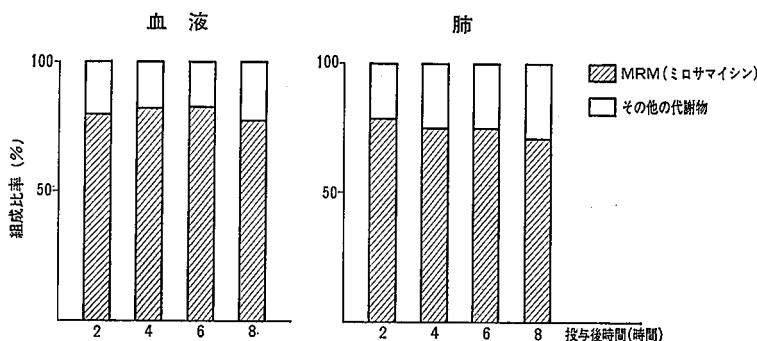
ブロイラーに MRM および TS を 50 mg/kg・体重経口投与し, 投与1時間後の血清ならびに臓器内の薬剤濃度を測定した。表 9 に示すように MRM は TS に比較し高い濃度で鶏体内に分布しており, その比率は血清で 6.5 倍, 肺で 4.0 倍, 肝臓で 2.1 倍, 腎臓で 2.8 倍と高く, いずれの臓器も 5% 以下の危険率で有意差が認められた³⁾。

以上の吸収, 分布試験の結果から鶏に対する MRM の体内利用性は良好であり, また血清中濃度より肺濃度が明らかに高いことから, CRD や IC のような呼吸器病に対して有用な薬剤であることが判明した。

表 9 ミロサマイシンならびにタイロシンの経口投与鶏^{a)}における臓器内濃度の比較 (投与1時間後)
(Hattori et al.³⁾)

供試薬剤	臓器内濃度 ($\mu\text{g/ml}$ or g)					
	血清	心臓	肺臓	肝臓	腎臓	脾臓
ミロサマイシンとして 50 mg/kg 体重経口投与	4.24*	7.25*	9.40*	27.87*	21.01*	13.56*
タイロシンとして 50 mg/kg 体重経口投与	0.65	3.57	2.35	13.23	7.49	2.36
ミロサマイシン/タイロシン濃度比	6.5	2.0	4.0	2.1	2.8	5.7

* 5% 以下の危険率で有意差あり

^{a)} 供試鶏: プロイラー, 8週齢, $n=5$ 図 4 鶏^{a)}の生体内での MRM の組成比の経時的推移 (HPLC 法)^{a)} 供試鶏: プロイラー, 8週齢, $n=3$

投与方法: 20 mg (重量)/kg 体重 強制経口投与

(注) 未発表: 東洋醸造 (1986)

3) 代謝

プロイラーに MRM を 20 mg/kg・体重 経口投与し、血液および肺の MRM ならびに代謝物を高速液体クロマトグラフ法 (HPLC 法) で経時的に測定した。図 4 に示すように測定したいずれの時間においても、血液および肺ともに約 80% の高い割合で未変化体の MRM が主成分として存在していた。したがって、MRM は鶏体内ではほとんど代謝されないことが判明した。一般的に MLs 薬剤は体内で代謝され易いとされているが、MRM は代謝を受けにくいと体内で抗菌力を減ずることなく優れた効果を発揮できると考えられた。

4) 排泄

排泄試験は人工肛門設着鶏に胆管瘻管を装着し、MRM を 10 mg/kg・体重 となるように静脈内投与し実施した。その結果、吸収された MRM は主に胆汁と尿を介して速やかに排泄されること

が判明した。

8. 臨床試験

1) MG 人工感染治療試験

MRM 飼料添加剤および飲水投与剤の 2 製剤で実施した。感染菌は飼料添加剤は MG KP-13 株、飲水添加剤は MG S6 株を用い、菌量は 10^8 CFU/ml を伝染性気管支炎 (IB) 生ワクチンとともに鼻腔内に接種した。投薬は接種後直ちに開始し、接種後 1 週および 2 週に臨床症状、気嚢病変を観察し、気管、気嚢、肺から MG を分離した。また、MG および MS 凝集診断液を用い抗体価も測定した。効果判定は各検査項目の 1 週および 2 週目の成績を合計し、統計的に総合判定した。

表 10 に飼料添加剤の試験結果を示した。MRM 100 ppm および 200 ppm 投薬区は検査したすべての項目で無投薬対照区と 1% の危険率で有意差

表 10 *M. gallisepticum* (MG) 人工感染鶏に対するミロサマイシン飼料添加剤の治療効果
(Yamamoto et al.¹³⁾)

試験区	菌接種後 1 週および 2 週目の成績				
	有効成分投薬量 および投薬日数	臨床症状 保有羽数	気嚢病変 保有羽数	気嚢病変値	MG 分離
ミロサマイシン飼料添加剤投与区	100 ppm, 5 日間	0/40 ^{**a)}	0/20 ^{**}	0.0 ^{**}	1/20 ^{**}
	200 ppm, 5 日間	0/40 ^{**}	0/20 ^{**}	0.0 ^{**}	0/20 ^{**}
タイロシン飼料添加剤投与区	550 ppm, 5 日間	2/40 ^{**}	4/20 [*]	0.25 ^{**}	3/20 ^{**}
無投薬対照区	—	21/40	13/20	1.1	17/20
非感染対照区	—	0/40 ^{**}	0/20 ^{**}	0.0 ^{**}	0/20 ^{**}

a) 陽性羽数/検査羽数

* 無投薬対照区に対して 5% 以下の危険率で有意差あり。

** 無投薬対照区に対して 1% 以下の危険率で有意差あり。

表 11 *M. gallisepticum* (MG) 人工感染鶏に対するミロサマイシン飲水投与剤の治療効果(Yamamoto et al.¹³⁾)

試験区	菌接種後 1 週および 2 週目の成績				
	有効成分投薬量 および投薬日数	臨床症状 保有羽数	気嚢病変 保有羽数	気嚢病変値	MG 分離
ミロサマイシン飲水投与剤投与区	50 ppm, 3 日間	0/20 ^{**a)}	2/20 ^{**}	0.1 ^{**}	2/20 ^{**}
	100 ppm, 3 日間	0/20 ^{**}	0/20 ^{**}	0.0 ^{**}	0/20 ^{**}
タイロシン飲水投与剤投与区	500 ppm, 3 日間	3/20 ^{**}	5/20 [*]	0.3 ^{**}	3/20 ^{**}
無投薬対照区	—	14/20	15/20	1.8	18/20
非感染対照区	—	0/20 ^{**}	0/20 ^{**}	0.0 ^{**}	0/20 ^{**}

a) 陽性羽数/検査羽数

* 無投薬対照区に対して 5% 以下の危険率で有意差あり。

** 無投薬対照区に対して 1% 以下の危険率で有意差あり。

を認め、優れた治療効果を示した。また MRM 投薬区は対照薬剤である TS550 ppm 投薬区に比べ、各検査項目とも陽性羽数は少なく効果は優れていた¹³⁾。

表11に飲水投与剤の試験結果を示した。いずれの投薬区も各検査項目で無投薬対照区との間で統計的に有意差があり、治療効果を認めた。特に MRM 100 ppm 投薬区はすべての検査項目で陽性鶏を認めず、TS 500 ppm 投薬区より優れた治療効果を示した。なお、両試験ともに、MG および MS 急速凝集抗体価においても投薬区は陽性鶏を認めず、無投薬対照区との間で有意差を認めた⁵⁾。

2) 野外臨床試験

臨床試験は CRD および IC 罹患鶏を用い、MRM 飼料添加剤は日本国内 5 カ所、MRM 飲水投与剤は 3 カ所で実施した。

試験方法は、まず、疫学調査で鶏群を選定し、

臨床症状、MG、MS 急速凝集反応、菌分離および剖検を行い、マイコプラズマ感染群であることを診断し、試験群を決定した。投薬は診断の翌日より開始し、投薬開始 1 週後および 2 週後に MG 人工感染試験と同じ検査を実施し、効果判定も同様に統計的に処理して総合判定した。なお、飼料添加剤の試験は MRM として 100 および 200 ppm、ならびに TS として 550 ppm となるように飼料添加して 3 日間給与した。また飲水投与剤の試験は MRM として 50 および 100 ppm、ならびに TS として 500 ppm となるように飲水添加して 3 日間給与した。

表 12 は、5 カ所の機関で総数 7,970 羽を用いて実施された飼料添加剤による治療試験の総合成績である。それらの感染様式は MG 単独感染 1 カ所、MS 単独感染 1 カ所、MG、MS 混合感染 1 カ所ならびに MG、MS、HPG 混合感染 2 カ所であった。総合成績において、MRM 100 ppm

表 12 ミロサマイシン飼料添加剤の臨床試験総合成績（総供試羽数：7,970羽）

(Yamamoto et al.¹³²)

供 試 薬 剤		ミロサマイシン 飼料添加剤投与区	タイロシン 飼料添加剤投与区	無投薬対照区
有効成分投薬量および投薬日数		100 ppm, 3日間	550 ppm, 3日間	—
臨床症状保有率	投 薬 前		58.3%	
	投薬開始後1および2週	4.0%*	19.0%	78.0%
気嚢病変保有率	投 薬 前		84.4%	
	投薬開始後1および2週	11.1%*	35.6%	95.6%
平均気嚢病変値	投 薬 前		1.14	
	投薬開始後1および2週	0.10*	0.41	1.81
マイコプラズマ菌分離率	投 薬 前		57.8%	
	投薬開始後1および2週	11.1%*	30.0%	75.6%
<i>H. paragallinarum</i> 分離率	投 薬 前		20%	
	投薬開始後1および2週	7.5%*	25.0%	42.5%

* ミロサマイシン飼料添加剤投与区はタイロシン飼料添加剤投与区および無投薬対照区に対して1%以下の危険率で有意差あり。

表 13 ミロサマイシン飼料添加剤の臨床試験（*M. synoviae* 感染例）

供 試 薬 剤		ミロサマイシン 飼料添加剤投与区	タイロシン 飼料添加剤投与区	無投薬対照区
有効成分投薬量および投薬日数		100 ppm, 3日間	550 ppm, 3日間	—
臨床症状保有率	投 薬 前		65%	
	投薬開始後1および2週	0%**	30%*	70%
気嚢病変保有率	投 薬 前		85%	
	投薬開始後1および2週	20%**	55%**	100%
平均気嚢病変値	投 薬 前		0.95	
	投薬開始後1および2週	0.2%**	0.6%**	0.75
マイコプラズマ菌分離率	投 薬 前		35%	
	投薬開始後1および2週	10%*	15%*	50%

* 無投薬対照区に対して5%以下の危険率で有意差あり。

** 無投薬対照区に対して1%以下の危険率で有意差あり。

(注) 未発表, 宮崎大学, 1986

投薬区はすべての項目で無投薬対照区および TS 550 ppm 投薬区と1%の危険率で有意差を認め、CRD および IC の治療に有効であった。一方、TS 550 ppm 投薬区は CRD には有効であったが、HPG 分離羽数で無投薬対照区と有意差を認めず、IC には無効であった¹³²。

表13はMS感染症に対する飼料添加による治療成績であり、MSに対してMRM 100 ppm 投薬区はTS 550 ppm 投薬区よりすべての検査項目で低い値を示し、治療効果は優れていた。ま

た、その他の症例においても、MRM 100 ppm 投薬区はTS 550 ppm 投薬区よりいずれも優れた治療効果を示した。

表14は3カ所の機関で総数6,957羽を用いて実施された飲水投与剤による治療試験の総合成績である。それらの感染様式は、MG, MS 混合感染1カ所、MG, HPG 混合感染1カ所、MG, MS, HPG 混合感染1カ所であった。総合成績においてMRM 50 ppm および100 ppm 投薬区はすべての検査項目で無投薬対照区と有意差を認め、

表 14 ミロサマイシン飲水投与剤の臨床試験総合成績 (総供試羽数: 6,957羽)

(鎌田ほか⁵⁾)

供 試 薬 剤		ミロサマイシン 飲水投与剤投与区	タイロシン 飲水投与剤投与区	無 投 薬 対 照 区	
有効成分投薬量および投薬日数		50 ppm 3 日間	100 ppm 3 日間	500 ppm 3 日間	—
臨床症状保有率	投 薬 前	82.5%			
	投薬開始後1および2週	33.3%	8.3%	55.0%	91.7%
気嚢病変保有率	投 薬 前	83.3%			
	投薬開始後1および2週	45.0%	15.0%	50.0%	100%
平均気嚢病変値	投 薬 前	1.57			
	投薬開始後1および2週	0.68	0.15	1.10	2.53
マイコプラズマ菌分離率	投 薬 前	63.3%			
	投薬開始後1および2週	37.5%	7.5%	45.0%	100.0%
<i>H. paragallinarum</i> 分離率	投 薬 前	45.0%			
	投薬開始後1および2週	30.0%	3.3%	53.3%	80.0%

- (注) 1. ミロサマイシン 50 ppm および 100 ppm 投与区は無投薬対照区に比較して1%以下の危険率で有意差あり。
 2. ミロサマイシン 100 ppm 投与区はタイロシン飲水添加剤投与区に比較して1%以下の危険率で有意差あり。
 3. ミロサマイシン 50 ppm 投与区はタイロシン飲水添加剤投与区に比較して臨床症状において5%以下の危険率で有意差あり。

表 15 ミロサマイシン飲水投与剤の臨床試験 (*M. gallisepticum* および *H. paragallinarum* 混合感染症例)

供 試 薬 剤		ミロサマイシン 飲水投与剤投与区	タイロシン 飲水投与剤投与区	無 投 薬 対 照 区	
有効成分投薬量および投薬日数		50 ppm 3 日間	100 ppm 3 日間	500 ppm 3 日間	—
臨床症状保有率	投 薬 前	80%			
	投薬開始後1および2週	15%**	15%**	75%	100%
気嚢病変保有率	投 薬 前	80%			
	投薬開始後1および2週	30%**	20%**	80%	100%
平均気嚢病変値	投 薬 前	2.1			
	投薬開始後1および2週	0.5**	0.2**	1.9*	3.1
マイコプラズマ菌分離率	投 薬 前	50%			
	投薬開始後1および2週	20%**	10%**	30%	100%
<i>H. paragallinarum</i> 分離率	投 薬 前	50%			
	投薬開始後1および2週	20%**	0%**	70%	90%

* 無投薬対照区に対して5%以下の危険率で有意差あり

** 無投薬対照区に対して1%以下の危険率で有意差あり (注) 未発表, 宮崎大学 1987

CRD および IC の治療に有効と判定された。特に MRM 100 ppm 投薬区はすべての検査項目で TS 500 ppm 投薬区との間に有意差を認め、より優れた治療効果を示した⁵⁾。

表15は MG および HPG 混合感染症に対する治療成績である。この症例は CRD と IC の合併

症のため、投薬前の臨床症状保有率が80%と高く、かつ激しい症状であった。MRM 50 ppm および 100 ppm 投薬区は臨床症状、HPG 菌分離において投薬前と比べ顕著な減少を示し、無投薬対照区および TS 500 ppm 投薬区との間で有意差を認め、IC に対して有効であった。また、その

他の検査項目でも無投薬対照区と有意差を認め、CRDにも明らかに有効であった。一方、TS 500 ppm 投薬区は臨床症状、HPG 菌分離で無投薬対照区と有意差を認めず、ICには無効であった。また、その他の症例においてもMRM 50および100 ppm 投薬区は良好な治療効果を示した。

9. 残留性試験

MRM 飼料添加剤における残留性試験は、4週齢のブロイラーにMRMとして常用量である100 ppm, その2倍量である200 ppmを飼料添加して5日間連続投与した後、経時的にと殺し、生物学的検定法で分析した。その結果を表16に示した。休薬後、肝臓、小腸、腎臓で残留が認められ、最も残留が長く認められた肝臓においても常用量では休薬3日目に、2倍量では休薬5日目には検出限界以下となった⁹⁾。

MRM 飲水投与剤における残留性試験は6週齢のブロイラーにMRMとして最高常用量である100 ppm, その2倍量である200 ppmを飲水添加して3日間連続投与した後、経時的にと殺し、生

表 16 ミロサマイシン飼料添加剤の残留試験成績 (5日間投薬) (Hattori et al.⁹⁾)

試料	投与量 ^{a)} (ppm)	休薬後の日数					
		0	1	3	5	7	10
肝臓	100	+ ^{b)}	+	-	-	-	-
	200	+	+	+	-	-	-
腎臓	100	+	-	-	-	-	-
	200	+	+	-	-	-	-
筋肉	100	-	-	-	-	-	-
	200	-	-	-	-	-	-
脂肪	100	-	-	-	-	-	-
	200	-	-	-	-	-	-
皮膚	100	-	-	-	-	-	-
	200	-	-	-	-	-	-
小腸	100	+	-	-	-	-	-
	200	+	+	-	-	-	-
血液	100	-	-	-	-	-	-
	200	-	-	-	-	-	-

^{a)} 100 ppm : 常用量, 200 ppm : 2倍量

^{b)} + : 検出, - : 検出限界以下
 検出限界 : 0.04 μg/g または ml
 空欄 : 実施せず

表 17 ミロサマイシン飲水投与剤の残留試験成績 (6日間投薬) (鎌田ほか⁵⁾)

試料	投与量 ^{a)} (ppm)	休薬後の日数					
		0	1	3	5	7	10
肝臓	100	+ ^{b)}	+	+	-	-	-
	200	+	+	+	+	-	-
腎臓	100	+	+	-	-	-	-
	200	+	+	+	-	-	-
筋肉	100	-	-	-	-	-	-
	200	-	-	-	-	-	-
脂肪	100	-	-	-	-	-	-
	200	-	-	-	-	-	-
小腸	100	+	+	-	-	-	-
	200	+	+	-	-	-	-
血液	100	-	-	-	-	-	-
	200	+	-	-	-	-	-

^{a)} 100 ppm : 最高常用量, 200 ppm : 2倍量

^{b)} + : 検出, - : 検出限界以下
 検出限界 : 0.04 μg/g または ml

物学的検定法で分析した。その結果を表17に示した。休薬後、肝臓、小腸、腎臓で残留が認められ、最も残留が長く認められた肝臓においても常用量では休薬7日目には検出限界以下となった⁵⁾。

(参考)

MRMの製剤名と承認事項および使用上の注意は表18の通りである。

文 献

- 1) 古橋忠和ほか. 1989. Miporamycinのラットにおける胎仔の器官形成期投与試験. Jap. J. Antibiot. 42: 2472-2487.
- 2) Hayashi, M. et al. 1980. Structures of mycinamycin. J.C.S., chem. Commun: 119-121.
- 3) Hattori, Y., et al. 1988. Myplabin® (miporamycin) A New Macrolide Antibiotic I. Antimicrobial Activity, Safety and Bioavailability of Chickens, Proceedings XVIII World's Poultry Congress: 1259-1261.
- 4) Hazelden, K. P. et al. 1989. Miporamycinのウサギにおける胎仔の器官形成期経口投与試験. Jap. J. Antibiot., 42: 2488-2499.

表 18 製剤名と承認事項および使用上の注意等

剤 型	飼 料 添 加 剤	飲 水 投 与 剤
製 剤 名	マイプラビン® プレミックス20	マイプラビン® 散
製造所名	東 洋 醸 造 株 式 有 限 公 司	
成分・含量	本品は1g中, ミロサマイシン(ミポラマイシン) 20mg(力価)含有する。	本品は1g中, ミロサマイシン(ミポラマイシン) 100mg(力価)を含有するオレンジ色の散剤である。
効能・効果	[有効菌種] マイコプラズマ, ヘモフィルス・パラガリナルム 本剤感性の次の菌種: ブドウ球菌, レンサ球菌 [適応症] 鶏: 呼吸器性マイコプラズマ病, 伝染性コリーザ	
用法・用量	通常, 飼料1t 当りミロサマイシン(ミポラマイシン)として下記の量を均一に混じて3日間経口投与する。 鶏(産卵鶏を除く): 100g(力価) [本品として5kg]	通常, 飲水1ℓ 当りミロサマイシン(ミポラマイシン)として下記の量を均一に混じて3日間経口投与する。 鶏(産卵鶏を除く): 50mg~100mg(力価) [本品として0.5g~1.0g] ※本剤50gを50ℓ~100ℓの飲水に溶解すれば上記の用量になる。
使用上の注意	1. 本剤は定められた用法・用量を厳守すること。 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わないこと。 鶏: 5日間 3. 本剤は産卵鶏(食用に供するために出荷する卵を産卵している鶏をいう)には使用しないこと。 注意—獣医師の処方せん指示により使用すること。	1. 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。 鶏: 7日間 2. 本剤は産卵鶏(食用に供するために出荷する卵を産卵している鶏をいう)には使用しないこと。 注意—獣医師の処方せん・指示により使用すること。
取扱い上の注意	1. 本剤の使用に際しては, 手袋, マスク等を使用すること。	1. 本剤の使用に際しては, 手袋, マスク等を使用すること。 2. 水に溶解後, 直射日光下での使用は避けること。 3. 開封後は吸湿しないように, 出来るだけ早く使用すること。
有効期間	国家検定合格の翌月から36か月(室温保存)	

- 5) 鎌田信一ほか. 1989. 新マクロライド系抗生物質ミポラマイシン飲水添加剤の鶏呼吸器性マイコプラズマ病および伝染性コリーザに対する治療効果. 第107回日本獣医学会講演要旨, 172.
- 6) Laber, G. and Schütze, E. 1979. Tiamulinein neues Antibiotikum beim Geflügel. Wien. Tierärztl. Monatschr. 66: 111-116.
- 7) 本山径子ほか. 1989. Miporamycin のラットにお

- ける28日間混餌投与と亜急性毒性試験. Jap. J. Antibiot., 42: 2422-2446.
- 8) 本山径子ほか. 1989. Miporamycin のラットにおける6か月間混餌投与と慢性毒性試験. Jap. J. Antibiot., 42: 2447-2471.
- 9) 中野雄司ほか. 1989. Miporamycin の抗原性及び皮膚感作性試験. Jap. J. Antibiot., 42: 2500-2505.

- 10) 佐々木真敬ほか. 1989. Miporamycin 及びその分解物，代謝物のマウス，ラットにおける急性毒性試験。Jap. J. Antibiot., 42 : 2412-2421.
- 11) Sato, S. et al. 1980. Mycinamicins new macrolide antibiotics. I. Taxonomy, production, isolation, characterization and properties. J. Antibiotics, 33, 364~376.
- 12) 園明ほか. 1989. Miporamycin の変異原性試験。Jap. J. Antibiot., 42 : 2506-2512.
- 13) Yamamoto, K. et al. 1988. Myplabin® (miporamycin), A New Macrolide Antibiotic II. Clinical Effects of Myplabin® Premix against Respiratory Mycoplasmosis and Infectious Coryza in Chickens, Proceedings XVIII World's Poultry Congress, 1256-1258.

Mirosamicin (Syn. Miporamycin)

Norio WATANABE

(TOYO JOZO Co., Ltd)

Mirosamicin (MRM), a new macrolide antibiotic, discovered in 1978 from filtrates of cultures of *Micromonospora griseorubida* sp. nov. at Research Laboratories of Toyo Jozo Co., Ltd.

World Health Organization recommended international nonproprietary name for the active substance of the drug as Mirosamicin, which had been used as generic name, Miporamycin given as Japanese Accepted Name (JAN) until the recommendation sequently, JAN changed the generic name to Mirosamicin on January 1990 as well.

MRM was shown to be active against Gram-positive bacteria and against *Mycoplasma*, particularly with profound activity against *Mycoplasma gallisepticum* (MG). The effect was bactericidal.

The 50% lethal dose (LD₅₀) of MRM was >2,500 mg/kg for male and female mice, and >2,000 mg/kg for male and female rats. Rats were dosed P.O. with MRM at concentration of 20,000 ppm in feed for 28 days and 6 months. There were no signs of toxic reactions to treatment or any adverse toxicologic findings among males and females.

Teratogenicity tests, mutagenicity, antigenicity and local irritation showed no effect of MRM. Safety tests of MRM on broiler, layer replacement chickens, flocks of laying hen, flocks of breeding stock were given MRM alone or in combination with a polyether antibiotic (monensin) in feed and water. This result on chickens reveal no adverse effects.

The bioavailability of MRM was compared with that of tylosin (TS) in chickens at equal dose levels. Plasma MRM concentration data revealed the peak plasma concentration (C_{max}) and area under the curve (AUC) values more than five times as great as those of TS, and yielded high drug concentration in the lungs and other tissues as well as in the plasma. Absorbed MRM was scarcely metabolized, and eliminated chiefly via bile and urine. MRM produced greater therapeutic effects than TS in mice experimentally infected with *Staphylococcus aureus* or *Streptococcus pyogenes* and in chickens artificially infected with MG.

Clinical trials of MRM in feed at five institutions and in water at three institutions were performed to assess its therapeutic usefulness in mycoplasmosis (CPD) and infectious coryza (IC) of chicken.

Therapeutic responses to the treatment were rated according to incidence of bird with clinical signs, number of birds with positive MG or *Haemophilus paragallinarum* (HPG) isolation, and incidence of birds with air-sac lesions. Integrated evaluation of the efficacy of the drug was made by statistical analysis. The treatment with MRM at 100 ppm for 3 days in feed and with at 50 ppm for 3 days in water were obviously effective against CRD and also against IC.

Tests for drug residue in chicken performed at 100 ppm (usual dosage) of MRM in feed and in water orally for 3 days revealed that the concentration of drug in tissue became lower than the assay limit ($<0.04 \mu\text{g/ml}$) after withdrawal period of 3 days for in feed and of 5 days for in water.

討 論 (座長: 佐藤静夫・全農家衛研)

質問 (井上 勇, 日本大学): AIV と病原菌に対する抗菌力がほぼ同程度なのに投与量がなぜ異なるのか, 見解を聞きたい。

答 (渡辺典夫, 東洋醸造(株)): 一般にマクロライド系抗生物質は体内で代謝されやすい。ミノサマイシンはスライドで示しましたように体内でほとんど代謝を受けない性質を有しています。代謝物は一般的に抗菌力が低下するため, 代謝されやすい薬剤は必然的に投薬量が多くなります。

ミノサマイシンは生体内で代謝を受けにくいいため, TS や AIV より少ない投薬量で有効であったのだと考えています。

質問 (吉村昌吾)

ミノサマイシンの臨床試験において3日間投与後の菌の消長について完全に殺滅するものかどうか。

答 (渡辺典夫, 東洋醸造(株)): ミノサマイシンの臨床試験においては投薬後2週目において菌をほぼ殺滅しています。一般に野外の *Mycoplasma* および *Haemophilus* の常在・汚染農場では投薬による菌殺滅後に再び水平感染がおこりうる可能性も考えられるため, 間歇投薬プログラムが必要と考えられるが水平感染の可能性がない農場では確実におさえることができると考えています。

質問 (橋本信之, 山之内製薬(株)): 飼料添加と飲水投与との濃度変化の設定, 理由は何を基準としているのか。

答 (渡辺典夫, 東洋醸造(株)): 投薬量は, まず適応疾

病の原因菌に対する人工感染試験で効果が期待できる用量, 日数を設定します。そしてその期待できる用量, 日数を基準に用量, 日数を段階的に変えた試験区をいくつか設定し, 野外臨床例を用いて, 投与量設定試験を実施し決定します。

飼料添加と飲水投与の投薬量の違いは飼料摂取量はほとんど季節を問わず一定であるが, 飲水量は季節, 温度変化により変動するので幅があります。

質問 (井上 勇, 日本大学): MG 標準株に対する AIV の MIC 値を測定していれば教えてほしい。

答 (渡辺典夫, 東洋醸造(株)): 感受性株, 耐性株とも AIV とその代謝物である 3-ATS について実施しており, その MIC 値は以下の通りです。

M. gallisepticum に対する抗菌力

菌株	MIC ($\mu\text{g/ml}$) ^{a)}				
	MRM	TS	AIV	3-ATS	EM
KP-13	0.0032	0.0125	0.025	0.0125	0.025
S-6	0.0032	0.025	0.025	0.0125	0.025
C5PT	0.78	1.56	0.2	3.13	>100
S-11-P	0.39	0.78	0.2	3.13	>100

^{a)} MRM: ミノサマイシン, TS: タイロシン, AIV: 酒石酸酢酸イソ吉草酸タイロシン, 3-ATS: 3-アセチルタイロシン, EM: エリスロマイシン

質問 (井上 勇, 日本大学): 野外試験で Secondary agent の検索はされていますか。

答（渡辺典夫，東洋醸造㈱）：血液加寒天培地，DHL寒天培地を用い，*Mycoplasma* や *Haemophilus* 以外の一般細菌の分離を試みました。8カ所すべての症例で一定の傾向が認められた訳ではありませんが *Staphylococcus* や *Streptococcus* のようなグラム陽性菌の減少が認められました。

また *Haemophilus paragallinarum* との混合感染例では一部グラム陰性菌の減少も認められました。

質問（佐藤静夫，全農家衛研）：今年からMGのワクチンが日本でも使用できる見込みである。この新しい情勢に対して薬剤の使用はどのような影響がありますか。

答（渡辺典夫，東洋醸造㈱）：発売されるMGワクチンは産卵鶏の産卵率低下の防止を目的としたもので，MGの感染を完全に防御するものではありません。さらに当然ながらMS感染に対しては効果を発揮することはありません。従って，種鶏のマイコプラズマ対策には不十分な面があると考えられます。また，呼吸器病は，*Mycoplasma* だけでなく *Haemophilus* などの細菌が複合的に感染して発症します。このような疾病を予防，治療するためには，*Mycoplasma* ばかりでなく他の細菌にも抗菌力があるミロサマイシンのような薬剤は不可欠だと認識しています。

5. アセチルイソバレリルタイロシン

(日本語名：酢酸イソ吉草酸タイロシン)

奥山大策 (メルシャン(株)開発部)*

エリスロマイシン、キタサマイシン、タイロシン等はマクロライド系抗生物質と呼ばれる一群の抗生物質で、グラム陽性菌並びにマイコプラズマの感染症に有効な動物用医薬品として既に汎用されており、高い評価を得ている。酒石酸アセチルイソバレリルタイロシン (以下 AIV と略) はタイロシンを微生物交換する事により得られる物質の酒石酸塩で、1971年にメルシャン株式会社において発見された新規物質^{1),2)} でメルシャン株式会社のほか、株式会社科学飼料研究所、武田薬品工業株式会社が共同開発した動物用医薬品である。AIVはマイコプラズマ及び各種グラム陽性細菌に高い抗菌性を示すだけでなく、タイロシンに対して感受性が低下したマイコプラズマに対しても抗菌性を示した³⁾ ことから、鶏の呼吸器性マイコプラズマ病、豚の流行性肺炎への応用を検討し、有効性、安全性に良好な結果が得られた。また、経口投与によってタイロシンより高い血中濃度が得られ、肺、気管等の呼吸器系の臓器・組織に良好な分布を示し、速やかに排泄され、組織への残留

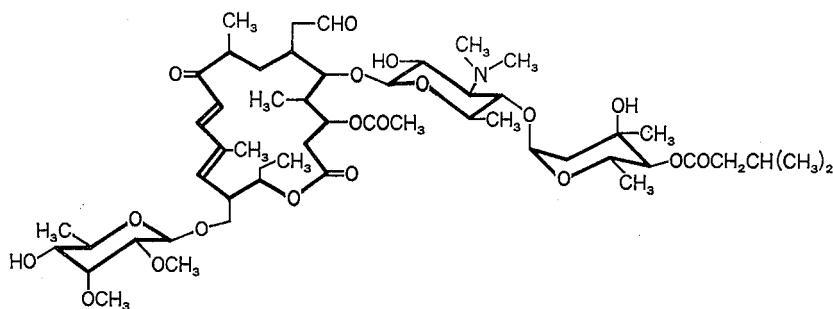
性が短いことが確認され、排泄物の分解性も良いことから、環境に放出された場合に悪影響を及ぼさない薬剤であると考えられた。

AIV の鶏に対する飲水投与剤は 1989 年 4 月に動物用医薬品として承認され、1989年11月に上市された。また、鶏及び豚に対する飼料添加剤は 1990年2月に承認を受け、同年中の上市を予定している。

1. 物理化学的性状

AIV はアセチルイソバレリルタイロシンの酒石酸塩であり、白色ないしは淡黄色の粉末で僅かに特異な匂いを有し、水、メタノール、エタノール、アセトン、クロロホルムに対して溶けやすく、酢酸エチルにやや溶けやすく、エーテルに溶けにくく、ヘキサンにほとんど溶けない。AIV の水に対する溶解性は最大約 800 mg (力価)/l であり、分散性、溶解性が良い。AIV の 25 mg を 1 ml の水に溶解した時の pH は 3.73~4.01 であった

構造式



分子式 $C_{55}H_{87}NO_{19}$ 分子量 1042.27

図 1 AIV の構造式, 分子式, 分子量

* 協力者 坂本 匡

(メルシャン)。

AIV の化学構造, 分子式, 分子量は図 1 に示した通りである。AIV はタイロシンの 3 位にアセチル基, 4'' 位にイソバレリル基が結合した物質である。AIV をポリエチレン袋, またはアルミ袋に密閉して, 室温で 39 か月保存した時, 力価及びその他の試験項目について殆ど変化が認められず, 安定である。40°C, 相対湿度 75% で 6 か月間保存しても力価の低下は 7% 以下である。AIV の溶解液は 25°C, 室内散乱光下に 7 日間保存した場合, 100 mg/ml の濃度では力価として 90 mg 以上の残存が認められている。(土方ら:メルシャン, 科学飼料研究所)

2. 毒性

1. 急性毒性

マウス, ラットにおける LD₅₀ 値を表 1 に示した。経口投与では体重 1 kg 当りマウスで約 800 mg, ラットで 3 g 以上であり, 皮下投与ではマウスで約 7 g 以上, ラットで約 3 g 以上である。静脈内注射では 48 mg~133.9 mg であり, 比較的低い値を示した。

表 1 AIV の急性毒性試験 [LD₅₀ 値 (mg/kg)]

投与経路	性別	マウス	ラット
静脈内	雄	121.0	58.2
	雌	133.9	48.1
皮下	雄	>6793	>2900
	雌	>6793	>2900
経口	雄	758.4	>3016
	雌	819.1	>3016

(井口博史ら:メルシャン:未発表)

2. 亜急性毒性, 慢性毒性

AIV 400, 2,000, 10,000, 50,000 ppm を餌に混ぜ, ラットに 4 週間経口投与した場合の最大無作用量は 2,000 ppm である。これは AIV をラットの体重 1 kg 当り 200 mg 与えたことに相当する。ラットに 13 週間混餌経口投与した慢性毒性試験でも最大無作用量は 2,000 ppm である。(伊

藤義彦ら:畜生安研)

3. その他の毒性

AIV の変異原性は Ames 法と Rec assay (吉本明弘ら:メルシャン), 催奇形性はラット(橋詰良一ら:畜生安研)を用いて検討したが, いずれも異常を認めない。ウサギを用いた局所刺激性(平野伸一ら:メルシャン)は 10% 濃度の AIV 溶液に軽度の刺激性が認められたが, 1.0% (常用濃度の 40 倍) 以下では刺激性は認められなかった。

3. 抗菌活性

1. 抗菌スペクトラム

グラム陽性菌及びグラム陰性菌に対する AIV の抗菌スペクトラムを表 2 に示した。AIV はグラム陽性菌に対して酒石酸タイロシンとほぼ同等の強い抗菌力を示すが, グラム陰性菌に対しては殆ど抗菌力を示さない。

2. マイコプラズマに対する抗菌力

(1) 鶏のマイコプラズマ

AIV の *Mycoplasma gallisepticum* に対する抗菌力を表 3 に, *Mycoplasma synoviae* に対する抗菌力を表 4 に示した。*Mycoplasma gallisepticum* に対しては AIV は試験した他のマクロライド系の抗生物質より優れた抗菌活性を示し, 特にマクロライド系抗生物質耐性株に比較的強い抗菌力を示した。*Mycoplasma synoviae* に対しては AIV の MIC は $\leq 0.008 \sim 0.2 \mu\text{g}$ (力価)/ml であり, タイロシンと同様の強い抗菌力を示すが, 試験した他の薬剤の抗菌力は遙かに弱かった。

また, 最近野外から分離された *Mycoplasma gallisepticum* に対する各抗生物質の MIC を表 5 に示す。MIC の値が $0.78 \mu\text{g}$ (力価)/ml 以下を感受性ゾーンとみなすと, 各抗生物質の感受性ゾーンは図 2 のようになり, AIV は 9 割以上の野外分離株に有効であるのに対し, 他の抗生物質は半分以下である。

同様に, 最近分離された *Mycoplasma synoviae*

表 2 AIV の抗菌スペクトラム

最小発育阻止濃度 (MIC) [μg (力価)/ mL]

菌 株 名	AIV	酒石酸タイロシン
<i>Staphylococcus aureus</i> 209P	0.78	0.78
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC12228	0.78	0.39
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC9341	<0.05	>0.05
<i>Microbacterium flavum</i> ATCC10340	<0.05	0.10
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC6633	0.49	0.20
<i>Bacillus circulans</i> ATCC9966	<0.05	0.10
<i>Bacillus licheniformis</i> ATCC25972	0.39	0.39
<i>Corynebacterium diphtheriae</i> ATCC11913	<0.05	0.10
<i>Corynebacterium equi</i> IMA1038	0.20	1.56
<i>Aerococcus catalasicus</i> NCIB9642	0.39	0.78
<i>Arthrobacter atrocyaneus</i> ATCC13752	>100	100
<i>Arthrobacter viscosus</i> ATCC15294	0.39	0.73
<i>Streptococcus pyogenes</i> NY-5*	0.39	0.39
<i>Escherichia coli</i> NIHJ	100	100
<i>Escherichia coli</i> K-12	>100	>100
<i>Serratia marcescens</i> IFO3736	>100	>100
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC10031	>100	>100
<i>Proteus vulgaris</i> OXKUS	>100	>100
<i>Salmonella enteritidis</i> B1431	>100	>100
<i>Salmonella gallinarum</i> ATCC9184	>100	>100
<i>Salmonella typhi</i> T-287	>100	>100
<i>Shigella sonnei</i> EW33	>100	>100
<i>Alcaligenes faecalis</i> ATCC8750	>100	>100
<i>Alcaligenes viscolactis</i> ATCC9036	0.78	0.73
<i>Comamonas terrigena</i> IFO12685	25	25
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC10490	>100	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IFO3445	>100	>100
<i>Pseudomonas fluorescens</i> SOC	>100	>100

* ブレインハートインフュージョン寒天培地 (10%馬血液添加), 他はハートインフュージョン寒天培地 (坂本道子ら:メルシャン:未発表)

表 3 *Mycoplasma gallisepticum* に対する AIV の抗菌力

菌 株	最小発育阻止濃度 [μg (力価)/ mL]				
	AIV	タイロシン	キタサ マイシン	エリスロ マイシン	ミボラ マイシン
S-6	0.05	0.05	0.2	0.1	—
KP-13	≤ 0.003	0.006	0.05	0.05	—
SAS*	0.025	0.1	—	—	0.025
1 RF	0.012	0.012	0.1	0.1	—
2276	0.2	6.25	>100	>100	—
12T	0.1	3.13	>100	>100	—
y-12*	0.2	0.39	—	—	0.39
滋賀 1-8*	0.2	0.78	—	—	3.13
K-3-9-2-1*	0.39	3.13	—	—	6.25
30 AS*	0.78	6.25	—	—	12.5

* Agar dilution method, 他は broth dilution method (森嶋克己ら:武田薬品工業:未発表)

表 4 *Mycoplasma synoviae* に対する AIV の最小発育阻止濃度 (MIC)

[μg (力価)/ml]

菌 株	AIV	タイロシン	キタサ マイシン	エリスロ マイシン	ミボラ マイシン
3 SH	≤ 0.003	0.006	1.56	100	—
2 TU	0.025	0.05	0.78	>100	—
5 N	≤ 0.003	0.012	0.78	100	—
6 TL	0.006	0.012	1.56	100	—
WVU-18.3	0.012	0.025	0.05	—	—
KU-3-3-5*	0.1	0.1	—	—	3.13
KU-3-3-6*	0.1	0.1	—	—	1.56
K-1-9-3-2*	0.025	0.05	—	—	1.56
R-2-1*	0.025	0.1	—	—	1.56
1 N*	0.1	0.1	—	—	1.56

* Agar dilution method, 他は broth dilution method (西武ら: 武田薬品工業: 未発表)

表 5 1988~1989年に野外から分離された35株の *Mycoplasma gallisepticum* に対する各抗生物質の MIC 分布

抗生物質名	MIC [μg (力価)/ml]								
	≤ 0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	≥ 25
AIV	8	8	11	5	1			2	
タイロシン	14			2	3	10	4		2
ミボラマイシン	14		2			10	5	2	2
オレアンドマイシン			9	4		1			21
キタサマイシン	4	9	1					2	19
スピラマイシン		5	4	4	1				21
エリスロマイシン	12	1	1						21

Agar dilution method

(武田薬品工業: 未発表)

表 6 1988~1989年に野外から分離された26株の *Mycoplasma synoviae* に対する各抗生物質の MIC 分布

抗生物質名	MIC [μg (力価)/ml]								
	≤ 0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	≥ 25
AIV	7	19							
タイロシン	24	2							
ミボラマイシン		1	8	14	3				
オレアンドマイシン									26
スピラマイシン			1	19	5	4			

Agar dilution method

(武田薬品工業: 未発表)

に対する各抗生物質の MIC を表 6 に示す。AIV とタイロシンは全て $0.2 \mu\text{g}$ (力価)/ml 以下であったのに対し、他の抗生物質に対しては感受性が低かった。

(2) 豚のマイコプラズマ

AIV の *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Mycoplasma hyosynoviae*, 及び *Mycoplasma hyorhinis* に対する抗菌力を表 7, 8 及び 9 に示す。

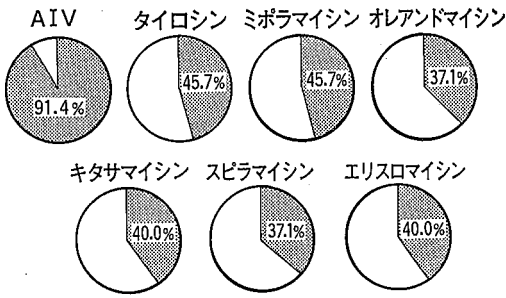


図 2 1988~1989年に野外から分離された *Mycoplasma gallisepticum* に対する各薬剤の MIC 0.78 µg (力価)/ml 以下の割合 (武田薬品工業: 未発表)

Mycoplasma hyopneumoniae に対して AIV は供試薬剤中最も強い抗菌力を示し, MIC は 0.006~0.05 µg (力価)/ml で, タイロシンの MIC の 1/2~1/8 である。*Mycoplasma hyopneumoniae* に対してタイロシンは二峰性のピークを示し, 低

感受性株が存在したが, AIV に対してはいずれも高い感受性を示し, MIC は $\leq 0.0125 \sim 0.2$ µg (力価)/ml である。*Mycoplasma hyorhinis* に対して AIV はタイロシンより強い抗菌力を示し, MIC は 0.05~0.10 µg (力価)/ml である。

表 7 *Mycoplasma hyopneumoniae* に対する AIV の抗菌力

菌 株	最小発育阻止濃度 [µg (力価)/ml]			
	AIV	タイロシン	エリスロマイシン	キタサマイシン
J	0.012	0.1	25	1.56
201	0.025	0.2	25	3.13
205	0.006	0.05	12.5	0.78
211	0.012	0.05	12.5	1.56
Y 02	0.012	0.1	12.5	1.56
Y 21	0.05	0.1	25	6.25
Y 27	0.012	0.1	25	1.56

(西武ら: 武田薬品工業: 未発表)

表 8 *Mycoplasma hyosynoviae* に対する抗菌力

薬 剤	最小発育阻止濃度 [µg (力価)/ml]								
	≤ 0.0125	0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13
AIV	20	4	1	1	1				
タイロシン			13	4		2	5	1	2

下線は基準株 S16 が含まれていることを示す。 (東大: 山本孝史, 現家衛試: 未発表)

表 9 *Mycoplasma hyorhinis* に対する抗菌力

薬 剤	最小発育阻止濃度 [µg (力価)/ml]							
	0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13
AIV		5	20					
タイロシン				10	15			

下線は基準株 BTS7 が含まれていることを示す。 (東大: 山本孝史, 現家衛試: 未発表)

表 10 1988年に分離された *Mycoplasma hyopneumoniae* に対する各抗生物質 MIC 分布

供試薬剤	最小発育阻止濃度 [µg (力価)/ml]					
	≤ 0.013	0.025	0.05	0.10	0.20	0.39
AIV	54	13	1			
タイロシン	7	9	27	23	2	
ジョサマイシン	1	2	3	12	39	11
リンコマイシン	2	1	15	34	16	

(東大: 山本孝史, 現家衛試: 未発表)

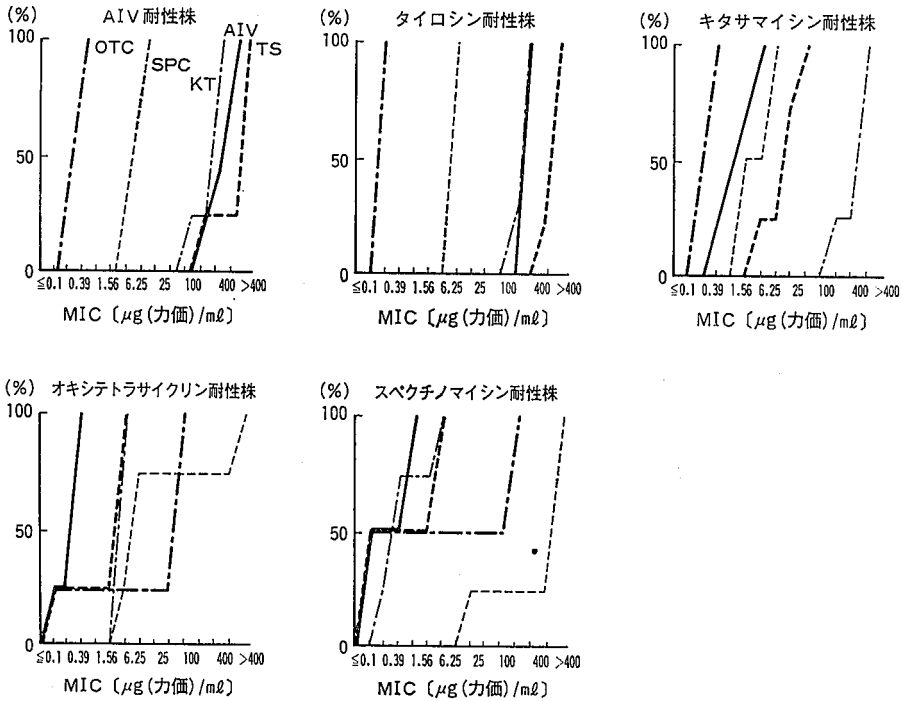


図3 各種薬剤耐性 *Mycoplasma gallisepticum* の AIV 及び各種薬剤に対する感受性分布 (酒匂幹雄ら：科学飼料研究所：未発表)

また、1988年に全国各地のマイコプラズマ性肺炎発生農場の豚から分離された計68株の *Mycoplasma hyopneumoniae* に対する AIV の MIC を表10に示す。AIV の臨床分離株に対する MIC は $\leq 0.013 \mu\text{g (力価)}/\text{ml}$ の高い感受性を示す分離株が約 80% を占め、他の供試薬剤より優れた MIC を示している。

3. 交差耐性

各種抗菌剤に対して試験管内で耐性を獲得した *Mycoplasma gallisepticum* を用いて交差耐性を検討した結果を図3に示す。AIV は他のマクロライド系抗生物質とは不完全な交差耐性を示し、マクロライド系以外の薬剤とは全く交差耐性を示さない。

4. 吸収・分布・代謝・排泄・残留

1. 吸収

鶏または豚に AIV を 50 mg (力価)/kg を 1

回それぞれ経口投与した場合の血漿中抗菌活性濃度を検討した結果を図4に示す。AIV の血中濃度は鶏、豚共にタイロシンより高く、最高血中濃度はいずれも約2倍、曲線下面積 (AUC) は約3倍に達する。

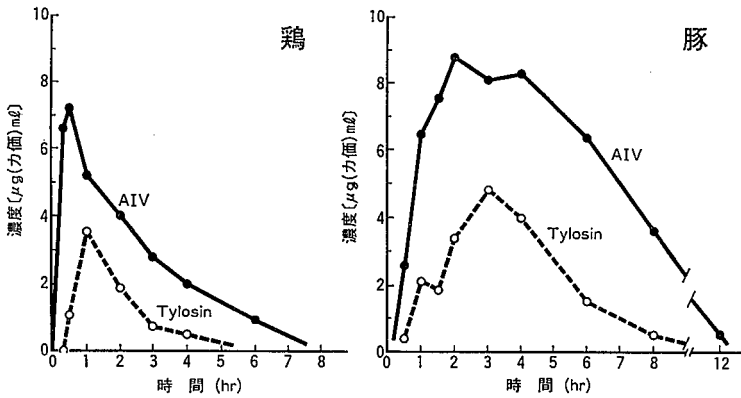
2. 体内分布・残留

(1) 体内分布

鶏または豚に AIV を 50 mg (力価)/kg を 1 回それぞれ経口投与した後、2時間後の体内分布を図5に示す。鶏、豚共に、AIV は胆汁中に特に高い濃度が検出され、AIV が胆汁経由で糞便中に排泄される可能性が高いことを示している。次いで、肝臓、腎臓、小腸に高い濃度の分布が見られる。鶏の肺、気管、気嚢及び豚の肺には筋肉、心臓、血液内より高い濃度が検出され、AIV が呼吸器系の感染症に使用される事を考慮に入ると興味深いものがある。

(2) 残留

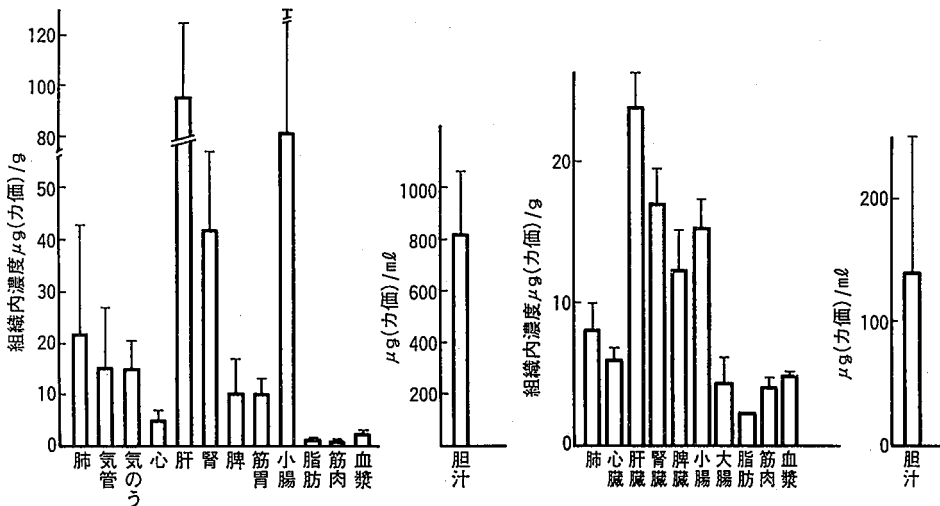
表11 に鶏及び豚における AIV の残留性を示



鶏：ブロイラー（雌，8.5週齢）
 投与量：AIV または 酒石酸タイロシン 50 mg
 (力価)/kg (経口投与，n=5)

豚：LWD 系（雌，体重 15 kg）
 投与量：AIV または リン酸タイロシン 50 mg
 (力価)/kg (経口投与，n=8)
 (栗原真人ら：科学飼料研究所：未発表)

図 4 鶏と豚の血中濃度



鶏：ブロイラー（雌，7週齢）
 投与量：AIV 50 mg (力価)/kg 経口投与
 棒グラフは平均値と S.D. を示す。(n=5)

豚：去勢 LD 系 (体重約 26 kg)
 投与量：AIV 50 mg (力価)/kg (経口投与)
 棒グラフは平均値と S.D. を示す (n=3)
 (浅野妃美ら：畜生安研：未発表)

図 5 鶏と豚の体内分布 (投与後 2 時間)

す。AIV は鶏では小腸，胆汁に休薬 3 日目まで検出限界付近の極めて僅かな残留が認められる。豚では残留は非常に少なく，休薬 3 日目には全ての臓器・組織共に検出限界以下となり，残留性の低い薬剤である。

3. 代謝・排泄

AIV は鶏，豚共に比較的速やかに代謝され，代謝物として 3-AT (3-Acetyltylosin) が認められる。鶏及び豚での AIV 及び代謝物の糞尿中濃度と供試サンプル採取時間までの累積排泄率を表 12 に示した。鶏では初めの 4 時間までは，主とし

表 11 鶏及び豚での残留性試験

鶏 飼料中に 500 ppm 7日間投与				豚 飼料中に 50 ppm 7日間投与			
臓器・組織名	休薬後経過日数			臓器・組織名	休薬後経過日数		
	1日	3日	5日		1日	3日	5日
肝臓	0.18	<0.04	<0.04	肝臓	0.07	<0.04	<0.04
脾臓	0.12	<0.04	<0.04	脾臓	<0.04	<0.04	<0.04
腎臓	0.05	<0.04	<0.04	腎臓	<0.04	<0.04	<0.04
筋胃	<0.04	<0.04	<0.04	心臓	<0.04	<0.04	<0.04
小腸	0.26	0.06	<0.04	小腸	0.04	<0.04	<0.04
筋肉	<0.04	<0.04	<0.04	筋肉	<0.04	<0.04	<0.04
脂肪	<0.04	<0.04	<0.04	脂肪	<0.04	<0.04	<0.04
血清	<0.04	<0.04	<0.04	血清	<0.04	<0.04	<0.04

1) 3羽(頭)の平均値
2) 検出限界 0.04 ppm

(栗原真人ら：科学飼料研究所：未発表)

表 12 鶏及び豚における AIV 及び代謝物の糞尿中濃度

時間	鶏の糞尿中濃度			豚の尿中濃度			豚の糞中濃度		
	AIV	3-AT	排泄率	AIV	3-AT	排泄率	AIV	3-AT	排泄率
0~4	181.8	48.1	5.94	80.1	96.3	1.14	N.D.	0.12	<0.01
4~8	166.0	238.3	8.72	30.4	56.3	1.12	1.1	2.9	0.08
8~24	21.0	27.2	4.06	13.1	34.0	1.03	2.6	29.8	0.81
24~48	3.2	6.1	0.66	N.D.	3.4	0.27	2.5	40.5	1.76
48~72	0.73	3.1	0.68	N.D.	N.D.	0.03	N.D.	14.1	0.47

1) 50 mg/kg を経口投与, n=3 の平均値 2) N.D.: 検出限界 (0.1 µg/g) 以下
3) 排泄率は 3-AT を AIV として算出した % の値 (井口博史ら：メルジャン：未発表)

て AIV として排泄され、その後時間経過と共に排泄物の 3-AT としての割合が増加し、代謝が進行している。経口投与後72時間までの総排泄率は約 20% である。豚でも鶏とほぼ同様に時間経過と共に尿中、糞中における代謝物の割合が増加し、48時間以降は AIV としての排泄は見られない。経口投与後 72 時間までの総排泄率は尿中に 3.6%、糞中に 3.1% である。

薬剤が糞、尿として環境中に放出された場合の安全性を検討するために、鶏の糞尿中及び豚の糞中における AIV 及び代謝物の分解性を検討した。薬剤を投与していない鶏及び豚より採取した糞に一定量の AIV 及び 3-AT を加え、室温における残存薬剤量を経時的に測定する。最初の24時間で鶏の糞中で約60%、豚の糞中で約 90% が分解される。分解物に UV 吸収が認められないことから16員環が開裂していることが推測される。

AIV 及び 3-AT がこのように糞尿中で容易に分解を受けることから、排泄物が環境に悪影響を及ぼさない事が推測される。更に、この事は鶏及び豚で排泄率が低い値であった事と関係があると考えられる。

5. 臨床試験成績

1. 実験感染試験

(1) 鶏における試験

a) 単回投与

鶏の右胸気嚢内に *Mycoplasma gallisepticum* SAS 株を接種し、感染させ、AIV 溶液を感染直後に1回、そのう内に強制投与し、8日目に剖検して病変陽性率と抗体陽性率を検討した。結果を表13に示すが、病変陽性率から計算した ED₅₀ の値は AIV が 10.9 mg/kg、酒石酸タイロシンは

表 13 鶏における *Mycoplasma gallisepticum* の実験感染に対する AIV の感染防御効果

薬 剤	投薬量 (mg/kg) ^{a)}	病変陽性率	病変スコア	抗体陽性率	ED ₅₀ (mg/kg)
AIV	50	0/10 ^{b)}	0	0/10	10.9
	25	0/10	0	0/10	
	12.5	3/5	1.7	2/5	
	6.25	4/5	2.3	3/5	
	3.13	4/5	2.5	3/5	
酒石酸タイロシン	200	0/5	0	0/5	46.9
	100	1/10	1.0	0/10	
	50	5/10	2.4	4/10	
	25	8/10	1.9	6/10	
	12.5	5/5	2.4	5/5	
感染非投薬群		10/10	2.9	9/10	
非感染非投薬群		0/10	0	0/10	

a) mg (力価)/kg, b) 陽性羽数/供試羽数 (西武ら: 武田薬品工業: 未発表)

46.9 mg/kg である。

b) 飲水投与

鶏の右胸気嚢内に *Mycoplasma gallisepticum* SAS 株を接種し, AIV 感染させ, AIV を飲水に溶解して感染 2 日前から感染 3 日後までの 5 日間投与し, 感染 8 日目に剖検して病変陽性率と抗体陽性率を検討した。表14に示すように病変陽性率から計算した ED₅₀ の値は AIV で 112 ppm, 酒石酸タイロシンで 344 ppm であり, AIV は酒石酸タイロシンより優れた, 感染防御効果を示している。

表 14 鶏における *Mycoplasma gallisepticum* 実験感染に対する AIV の飲水投与による感染防御効果

薬 剤	飲水中濃度 (ppm)	陽性率 ^{a)}		ED ₅₀ (ppm)
		病変	抗体	
AIV	100	3/5	1/5	112
	200	0/5	0/5	
	400	0/5	0/5	
酒石酸タイロシン	100	5/5	4/5	344
	200	3/5	1/5	
	400	3/5	0/5	
感染非投薬群		5/5	5/5	
非感染非投薬群		0/5	0/5	

a) 陽性羽数/供試羽数

(西武ら: 武田薬品工業: 未発表)

c) 飼料添加投与

鶏の右胸気嚢内に *Mycoplasma gallisepticum* SAS 株を接種し, 感染させ, AIV を飼料に添加し, 感染 2 日前から感染 8 日後までの 10 日間投与し, 感染 8 日後に剖検して, 病変の有無, *Mycoplasma gallisepticum* 分離率を検討した。表15に結果を示しているように, AIV の ED₅₀ の値は同時に試験を行った酒石酸タイロシンより優れ, ミボラマイシンとはほぼ同等の感染防御効果を示している。

d) 飲水投与によるタイロシン低感受性 *Mycoplasma gallisepticum* 感染試験

Agar dilution method による MIC の値が酒石酸タイロシンで 0.78 µg (力価)/ml, AIV で 0.2 µg (力価)/ml である *Mycoplasma gallisepticum* 滋 1-8 株を点鼻接種し, 感染させ, AIV を飲水に溶解して投与した。表16に示すように抗体陽性率から ED₅₀ を計算した。

e) *Mycoplasma synoviae* 感染試験

Agar dilution method による MIC の値が酒石酸タイロシンで 0.1 µg (力価)/ml, AIV で 0.2 µg (力価)/ml である *Mycoplasma synoviae* 5U 株を点鼻接種し, 感染させ, AIV を飲水に溶解して投与した。表17に示すように菌の分離率から ED₅₀ を算出した。MIC の値が高い AIV の方が逆に低い ED₅₀ を示している。

表 15 鶏における *Mycoplasma gallisepticum* 実験感染に対する AIV の飼料添加投与による感染防御効果

薬 剤	飼料中濃度 (ppm)	陽 性 率 ^{a)}				
		病変	ED ₅₀ (ppm)	菌分離	ED ₅₀ (ppm)	抗体
AIV	25	3/5		3/5		3/5
	50	2/5	45	3/5	75	2/5
	100	1/5		3/5		1/5
	200	1/5		1/5		0/5
リン酸タイロシン	100	3/5		3/5		3/5
	200	0/5	112	2/5	178	0/5
	400	0/5		2/5		0/5
	800	0/5		0/5		0/5
ミポラマイシン	25	5/5		5/5		3/5
	50	3/5	56	5/5	89	1/5
	100	0/5		5/5		1/5
	200	0/5		0/5		0/5
感染非投薬群		5/5		5/5		5/5
非感染非投薬群		0/5		0/5		0/5

a) 陽性羽数/供試羽数森

(森嶋克己ら：武田薬品工業：未発表)

表 16 タイロシン低感受性 Mg 感染試験：Mg・滋1-8株の点鼻接種

薬 剤 (MIC)	飲水中濃度 (ppm)	感染 2 週後の陽性率 ^{a)}		
		病変	抗体	ED ₅₀ (ppm)
AIV (0.2)	100	0/5	1/5	
	200	0/5	2/5	<100
	400	0/5	1/5	
タイロシン (0.78)	100	0/5	4/5	
	200	0/5	3/5	223
	400	0/5	1/5	
感染対照		0/5	5/5	
非感染対照		0/5	0/5	

a) 陽性羽数/供試羽数 (武田薬品工業：未発表)

(2) 豚における試験

SPF 豚の鼻腔内に *Mycoplasma hyopneumoniae* を接種し、感染させ、AIV を飼料に添加して感染 3 日後から 10 日後までの 7 日間投与し、感染 4 週後に剖検した。肺病変が肺全体に占める割合（肺病変面積率）を検討した結果、表 18 に示すように AIV 200 ppm 以上の試験区で優れた感染防御効果を示した。

表 17 Ms 感染試験 Ms・5 N 株の点鼻接種

薬 剤 (MIC)	飲水中濃度 (ppm)	感染 2 週後の陽性率*			
		病変	抗体	Ms 分離	
				鼻甲介	ED ₅₀ (ppm)
AIV (0.2)	50	0/5	—	5/5	
	100	0/5	—	4/5	238
	200	0/5	—	4/5	
タイロシン (0.1)	400	0/5	—	0/5	
	50	0/5	—	5/5	
	100	0/5	—	5/5	>400
非感染対照	200	0/5	—	3/5	
	400	0/5	—	4/5	
感染対照		0/5	0/5	5/5	
非感染対照		0/5	0/5	0/5	

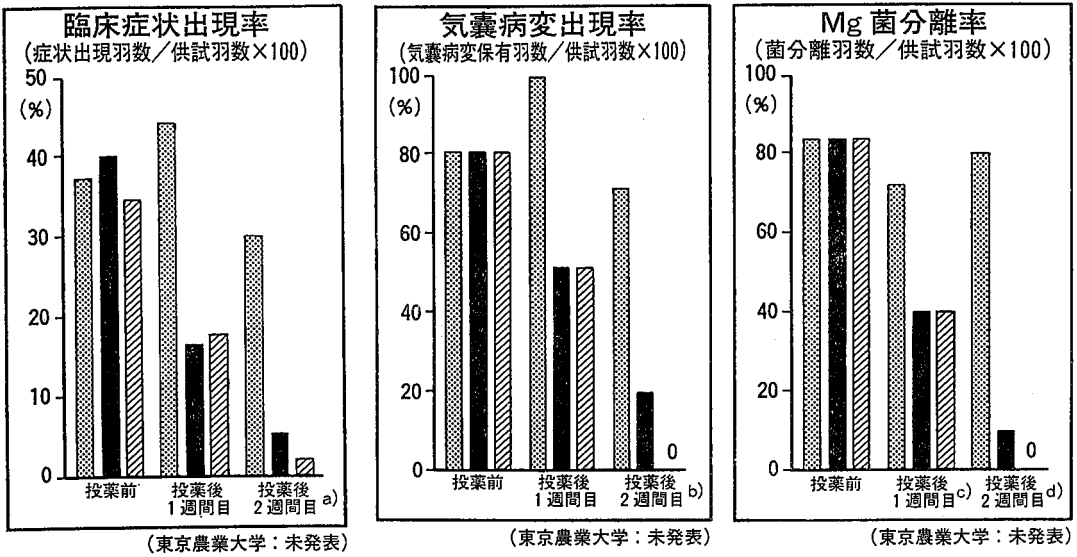
*：陽性羽数/供試羽数 (武田薬品工業：未発表)

2. 野外臨床試験

(1) 鶏における試験

野外で行った飲水投与による臨床試験の代表例を図 6 に示す。AIV を飲水に 200 ppm, 250 ppm 5 日間連続投与した試験区は臨床症状の出現率、*Mycoplasma gallisepticum* 気嚢病変出現率、分離率のいずれも優れた成績を示している。

飼料に AIV を混じて投与した場合でもへい死



供試鶏: 白色レグホン
111日齢

無投薬対照区
200 ppm 区
250 ppm 区

- a) 投薬後 1, 2 週間目共に無投薬対照との間に有意差あり ($p < 0.01$)
- b) // 2 週間目と // // // ($p < 0.01$)
- c) // 1 週間目と // // // ($p < 0.05$)
- d) // 2 週間目と // // // ($p < 0.01$)

図 6 鶏における AIV の野外臨床試験

表 18 *Mycoplasma hyopneumoniae* の実験感染に対する AIV の感染防御効果

薬剤名	飼料中濃度 (ppm)	肺病変面積率 (%)	感染 4 週後の抗体価 (倍)
AIV	10	8.5	24.3
	20	2.2*	32
	50	2.3*	32
	100	1.2*	26.9
リン酸タイロシン	110	3.5*	64
感染非投与群	—	16.1	42.2
非感染非投薬群	—	—	<4

4~6頭/試験区の平均値

* 感染・非感染群との間に有意差あり ($p \leq 0.05$)
(阪野哲也ら: 全農家衛研: 未発表)

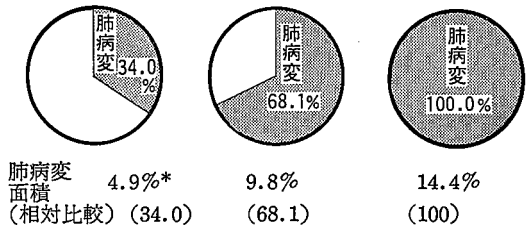
率の減少, 気嚢病変の軽減, 抗体陽転の顕著な遅延, 菌分離率の減少等の効果が認められている。

(2) 豚における試験

AIV のマイコプラズマ性肺炎 (MPS) の汚染が明らかである養豚場での野外臨床試験の代表例を図 7 に示す。

AIV を飼料中に 50 ppm, 離乳から隔週で 7 日

AIV 50ppm タイロシン 110ppm 無投薬区



* 無投薬区に対して有意差あり ($p < 0.05$)。
(樫本卓也ら: 北和家保)

図 7 MPS 豚に対する薬剤の投与効果 肺病変面積の割合

間づつ 3 回投与し, 豚舎移動後に 1 回 7 日間投与した結果, 肺病変面積は無投薬区を 100.0% とすると AIV 投薬区は 34%, リン酸タイロシン投薬区の 68.1% と比較しても優れた感染防御効果を示している。

6. ま と め

1. AIV は微生物変換によって得られた新規

表 19 AIV 製剤の承認内容

製剤名・ 製造所名	アイブロシン水溶散 (メルシャン) アシルシン水溶散 (科学飼料研)	アイブロシン-10 (メルシャン) アシルシン 1% 散 (科学飼料研) アイブロシンプレミックス10 (武田薬品)
成分・ 分量	1g 中に酒石酸酢酸イソ吉草酸 タイロシンとして 850 mg (力価)	1g 中に酒石酸酢酸イソ吉草酸 タイロシンとして 10 mg (力価)
用法・ 用量	通常、飲水 1ℓ 当たり酒石酸酢酸イソ吉草酸として下記の量を均一に溶かした 3～5 日間経口投与する。 鶏 (産卵鶏を除く): 200～250 mg (力価)	通常、飼料 1t 当たり酒石酸酢酸イソ吉草酸として下記の量を均一に混じて経口投与する。 豚 : 20～50 g (力価) 鶏 (産卵鶏を除く): 200～500 g (力価)
効能・ 効果	[有効菌種] マイコプラズマ [適応症] 鶏: 呼吸器性マイコプラズマ病	[有効菌種] マイコプラズマ [適応症] 豚: 流行性肺炎 鶏: 呼吸器性マイコプラズマ病
使用上の 注意	(1) 本剤は軽度の刺激性があるので、取扱いに際しては目や皮膚に付着しないよう注意すること。 (2) 本剤は産卵鶏食用に供するために出荷する卵を産卵している鶏をいう。には使用しないこと。 (3) 本剤を溶かした飲水はすみやかに使用すること。 (4) 本剤は薬事法第83条の2項の規定により使用者が遵守すべき基準が定められた動物用医薬品である。	(1) 本剤は軽度の刺激性があるので、取扱いに際しては目や皮膚に付着しないよう注意すること。 (2) 本剤は産卵鶏 (食用に供するために出荷する卵を産卵している鶏をいう)。には使用しないこと。 (3) 本剤を溶かした飲水はすみやかに使用すること。 (4) 本剤は薬事法第83条の2項の規定により使用者が遵守すべき基準が定められた動物用医薬品である。
有効期間	国家検定の翌月から36カ月	国家検定の翌月から2年

なマクロライド系抗生物質である。

2. AIV は水に対する溶解性が高い。
3. AIV はマイコプラズマに対し、幅の広い抗菌性を有している。
4. AIV は実験感染試験、野外臨床試験で効果を認めた。
5. AIV は他のマクロライド耐性菌に対して強い抗菌力を示す。

他にアイブロシン-50 (メルシャン)、アシルシン 5% 散 (科学飼料) 及びアイブロシンプレミックス50 (武田薬品) が飼料添加剤として承認されているが、承認内容はアイブロシン-10 と同様であるので省略してある。

本剤の研究に当っては当初から微生物化学研究

所の諸先生方のご指導をいただいた。

文 献

- 1) Okamoto, R. et al. 1980. Physico-Chemical Properties of new Acyl Derivative of Tylosin Produced by Microbial Transformation. J. Antibiotics 33, 1300.
- 2) Okamoto, R. et al. 1980. Biological Properties of new Acyl Derivative of Tylosin. J. Antibiotics 33, 1309.
- 3) Skelly, B. J. et al. 1986. Prophylactic Efficacy of 3-Acetyl-4''-Isovaleryl Tylosin in a *Mycoplasma gallisepticum*-induced Airsacculitis Infection. Avian Dis. 30, 505.

Acetyl isovaleryl tylosin, a new animal remedy

Daisaku OKUYAMA

(Planning and Development Dept. Mercian Corporation)

Tylosin acetate isovalerate is a new derivative of tylosin, which is obtained by microbial conversion of tylosin, with acetylation of position 3 and isovaleration of position 4'. Mercian Corporation has studied this compound, 3-O-acetyl-4'-O-isovaleryl tylosin, under guidance of the Institute of Microbial Chemistry, and it was shown that the compound has strong antibacterial activity against *Mycoplasma* and various bacteria. Development as an animal drug was proceeded and the studies such as pharmaceuticals, various basic studies, infection treatment studies, etc., were performed in collaboration with Synthetic Feed Laboratory Co., LTD and Takeda Chemical Industries, LTD. The approval was obtained in April of 1989 as water soluble dispersion for chicken and as feed additive for chicken and swine in February of 1990. In an *in vitro* test, this compound shows strong antimycoplasmal activity against *Mycoplasma gallisepticum* and *Mycoplasma synoviae*. In particular, it shows good activity against macrolide-resistant strains of *Mycoplasma gallisepticum* which is known as pathogen of poultry mycoplasmosis. In addition, it shows better activity than tylosin tartrate against *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Mycoplasma hyosynoviae*, *Mycoplasma hyorhinitis* which are known to be pathogenic to swine. In experimental infections of *Mycoplasma gallisepticum* in chicken, it showed superior protective activity than that of tylosin tartrate, when administered through drinking water or by addition to feed.

Moreover, in experimental infections in pigs, it was superior in reducing the extent of pneumonic lesions than tylosin. These activity was also demonstrated in fields trials. The compound had slight irritation, but no apparent toxicological problems was shown in acute, subacute, and chronic toxicology studies. In the safety studies using chickens or swine, no problems arising from administration of the drug was found. In tissue residue studies, no appreciable amount was found in any organs or tissues after withdrawal periods of 5 days or longer for chickens and 3 days or longer in swine. When it was administered to chickens or swine, the absorption speed, blood concentration, and blood area under concentration were all higher than those of tylosin tartrate. Thus, the compound is a drug that shows high absorption and preferred tissue concentration. Like the case of tylosin, the compound and its metabolites excreted in the feces of chickens and swine readily decomposed and disappeared and would not cause any adverse effect to the environment.

討 論 (座長：佐藤静夫)

質問 (高橋 勇, 日獣大): ① AIV のマクロライド系の交差耐性の成績を示されたが, 人工耐性株か。

② 人工耐性株はどのようにして作ったか。元株の何倍ぐらいに耐性が上昇したのか?

③ 人工耐性株とすれば, 先に示された野外分離株に関する交差耐性の成績とは若干異っているように思うが, その点を詳しく検討していただきたい。

答 (奥山大策, メルシャン㈱): ①試験管内耐性株である。②30代以上の継代培養を行い作成し, 5000倍程度耐性を上昇させた。

③タイロシンを除いた他のマクロライド耐性株は AIV に感受性を示し, タイロシンに高度耐性株に対して無効であるが, 弱い耐性株は感受性を示す点で, 矛盾がないと考えられる。

質問 (小野浩臣, 日獣大): AIV-TS の代謝物に抗菌活性がありますか。

答 (奥山大策, メルシャン㈱): 代謝物である 3-AT はタイロシンと同等の活性を示す。

質問 (井上 勇, 日本大学): 3種の薬剤の使用量の

差はどのようにしてなのか。

答 (奥山大策, メルシャン㈱): 冬季の飲水量の減少, 夏季の増大を考慮に入れると水溶散と飼料添加剤との使用量の差は大きな違いがあると考えられない。使用量に一定の範囲があるのは耐性菌汚染を考慮している。

質問 (井上 勇, 日本大学): タイロシンの3-4倍とはどういう意味か?

答 (奥山大策, メルシャン㈱): 実験感染試験で得られた ED₅₀ より算出した数値である。

質問 (折坂金弘, バイエルジャパン): 動物用医薬品の開発 (抗菌性物質) におけるバイオ技術の使用と将来の夢について。

答 (奥山大策, メルシャン㈱): 現在は bioconversion を用いているため新しいバイオ技術を利用している訳ではないが, 当該酵素をクローニングし, プラスミッドを用いて生産菌に導入する試みを検討し, 1989年の農芸化学会で発表している。今後同様の手法を用いて新規な抗生物質の作出が期待される。

会 務 報 告

1. 平成2年度定期総会の報告

平成2年度定期総会は第109回日本獣医学会の終了翌日の4月4日午後1時から日本獣医畜産大学312講義室を会場として、後述の第17回シンポジウムとあわせて開催された。

まず最初に柴田理事長から挨拶が行われ、次いで恒例により同氏が議長となり議長に入った。以下の各議案が執行部から逐次提出され、それぞれの審議が行われた。

(1) 平成元年度事業報告

この年度内に次の事業が実施されたと執行部から報告された。1) 会報号の発行・配布。2) 抗菌性物質に関する参考資料の発行配布を行った。その内容は①動物由来菌の薬剤耐性菌関係文献リスト、②抗菌性物質の家畜感染症への有効性および残留性に関する国内と国外の文献リスト、③抗菌性物質に関する参考資料2点である。3) 平成元年度定期総会の開催(元年4月5日)。4) 第16回シンポジウムの開催(前記総会当日引続いて実施し、その内容は会報第11号に掲載済)。特別講演として「食肉中の抗菌性物質の残留問題について」(小野浩臣先生)を併せ実施。5) 動物用抗菌性物質・合成抗菌剤略号表の増補・改訂(会報11号掲載)。6) 事業の拡大と会員の拡充に関し検討を行った。7) 家畜に対する抗菌剤の基礎と応用に関する情報、資料収集、などである。

(2) 平成元年度収支決算報告

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) 平成2年度事業計画

平成2年度の事業計画は、上記の平成元年度の事業の(1)~(7)を継承し、本年度は特に事業の拡充については、魚病関係者への参加呼びかけに力を注いで行きたいと執行部からの説明があり、このため後の(5)の議題の通り、執行部で会名の変更と会則の一部改正を考慮していると補足され

た。

(4) 平成2年度収支予算

別表2の予算案が執行部から提出され、説明があった。

以上2議案を一括審議の上、承認可決。

(5) 会則の一部改正について

前述のように、魚病関係者への参加の呼びかけには、会則中次の諸点の改正を考慮していると、執行部から説明があった。

すなわち、以下の文でアンダーラインの部分で改正点で、まず第1条の会名を「家畜抗菌剤研究会」から「動物用抗菌剤研究会」へ変更。第2条の目的で「家畜用抗菌剤の……」を「動物用抗菌剤……」へ変更すること。また第3条の事業の項目中、第3項の「家畜用抗菌剤……」を「動物用抗菌剤……」へ変更。第2項に「家畜、家きん、魚類等の耐性菌……」を、第5項に「抗菌剤の畜産物・水産物への残留……」を、それぞれ追加すること。さらに第4条の会員に「……、魚病、……水産……に関する技術者……」を加えること。以上の諸点が改正点である。この改正案について、柴田理事長からの提案として、「現時点で直ちに改正の上、実施するには、一般状況から、尚早だと思われるので、この総会では、一応、この案を承認いただいております、実施時期については役員会にご一任願ひ、客観状況が熟した時点で決定したいが」と説明があり、さらに佐藤理事から、水産関係者の実態と今後の呼びかけ方法に関する補足説明があり、本件を承認。

2. 第17回シンポジウムの開催

上記の総会に引続いて、同所において、13時30分から、第17回シンポジウムが「最近開発されたセフェム系およびマクロライド系抗生物質の基礎と応用」のテーマのもとで開催され、50名の演者による講演と討論があった。その要旨は本号に掲載されている。

会員へのお願い

1. 会員の拡充についてのお願い

毎年お願いしているところであるが、本会の会員の内訳は、これまでのところ、家畜衛生や公衆衛生関係官公庁や製菓、飼料会社の勤務獣医師が大半であり、臨床関係者や水産関係者はあまり多くはない。

しかし、近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られる。またこれとともに、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。さらに、水産関係者の抗菌性物質の応用上の問題点や残留ならびに耐性菌などの問題に対する関心も高まっており、本会の使命として、水産、魚病関係への事業拡張も計りつつある。このようなことから水産関係者の本会への参加もみられるようになってきた。そこで、各会員へのお願いとして、周囲の方々に入会を呼びかけてい

ただいて、会の活動をより活発なものとしていきたい。

なお入会手続は、はがきに住所（勤務先でも可）、氏名、年齢、勤務先名と専門別（例：県職員、研究員、製菓会社学術担当、大動物臨床など）を明記の上、本会宛申込のこと。折返し会費納入用振替用紙を発送する。

（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お願いしたい。

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。

(別表1)

平成元年度収支決算書

収入の部

科 目	予算額	決算額	比較増減		備 考
			増	減	
個人会費	550,000	552,000	2,000		3,000円×184名 10,000円×57口分 (28社)
賛助会費	590,000	570,000		20,000	
繰越金	793,647	793,647			シンポジウム参加費, 利息等
雑収入	100,000	100,927	927		
合 計	2,033,647	2,016,574		17,073	

支出の部

科 目	予算額	決算額	比較増減		備 考
			増	減	
事務費	275,000	168,303		106,697	会費納入願いの印刷費等 切手代 宛名ラベル, 他消耗品代 通勤, 都内交通費 香典(原氏)等
事務手当	150,000	92,200		57,800	
印刷費	40,000	10,800		29,200	
通信費	35,000	23,795		11,205	
消耗品費	10,000	5,748		4,252	
交通費	30,000	19,410		10,590	
雑費	10,000	16,350	6,350		
会議費	70,000	35,353		34,647	
総会費	10,000	12,750	2,750		
役員会議費	30,000	14,450		15,550	
専門部会会議費	30,000	8,153		21,847	
事業費	1,360,000	1,083,209		276,791	印刷, 編集費, 送料 謝礼, 運営費 印刷費, 送料 文献, 資料収集費 測定基準小委員会費等
資料配布費	280,000	242,500		37,500	
講演会費	180,000	125,810		54,190	
会報発行費	800,000	628,907		171,093	
資料収集費	50,000	69,610	19,610		
その他の事業費	50,000	16,382		33,618	
雑・費	10,000	0		10,000	
予備費	318,647	0		318,647	
(小) 合計		1,286,865			
次年度へ繰越		729,709			
合 計	2,033,647	2,016,574			

繰越金内訳 { 郵便振替 0 銀行貯金 502,673
郵便預金 159,754 現金 67,282

監査の結果以上の通り相違ありません。

平成2年3月23日

監 事 大 熊 俊 一 ㊟
監 事 小 野 浩 臣 ㊟

(別表2)

平成元年度収支予算書

収入の部

科 目	平成2年 度予算額	平成元年 度予算額	比較増減		備 考
			増	減	
個人会費	600,000	550,000	55,000		10,000×61口分 シンポジウム参加費, 利子等
賛助会費	610,000	590,000	20,000		
繰越金	729,709	793,647		63,938	
雑収入	100,000	100,000			
合 計	2,039,709	2,033,647		6,062	

支出の部

科 目	平成2年 度予算額	平成元年 度予算額	比較増減		備 考
			増	減	
事務費	275,000	275,000			封筒印刷, コピー代 切手代 事務用品 事務員通勤費
事務手当	150,000	150,000			
印刷費	40,000	40,000			
通信費	35,000	35,000			
消耕品費	10,000	10,000			
交通費	30,000	30,000			
雑費	10,000	10,000			
会議費	70,000	70,000			印刷代
総会費	10,000	10,000			
役員会議費	30,000	30,000			
専門部会会議費	30,000	30,000			
事業費	1,460,000	1,360,000	100,000		印刷, 編集費, 送料 謝礼, アルバイト料, 会場費 印刷費, 編集, 発送料 文献, 資料収集費等 協議会開催費等
資料配布費	250,000	280,000		30,000	
講演会費	150,000	180,000		30,000	
会報発行費	900,000	800,000	100,000		
資料収集費	60,000	50,000	10,000		
その他の事業費	100,000	50,000	50,000		
雑費	10,000	10,000			
予備費	224,709	318,647		93,938	
合 計	2,039,709	2,033,647		43,938	

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
平成3年3月(増補・改正)

ANTIBIOTICS

GENERIC NAME	OTHER NAME	CITATION	ABBREVIATION
PENICILLIN ANTIBIOTICS (PCs)			
<i>Aminobenzylpenicillin</i>	<i>see Ampicillin</i>		
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>Methylchlorophenylisoxazolympenicillin</i>	N,1,2,3	MCIPC(CX)
Dicloxacillin	<i>Methyldichlorophenylisoxazolympenicillin</i>	N,1,2	MDIPC(DCX)
<i>Ethoxynaphthylpenicillin</i>	<i>see Nafcillin</i>		
Hetacillin	<i>Isopropylidenaminobenzylpenicillin</i>	N,2	IPABPC
<i>Isopropylidenaminobenzylpenicillin</i>	<i>see Hetacillin</i>		
<u>Mecillinam</u>		1	MPC
<i>Methylchlorophenylisoxazolympenicillin</i>	<i>see Cloxacillin</i>		
<i>Methyldichlorophenylisoxazolympenicillin</i>	<i>see Dicloxacillin</i>		
<i>Methylphenylisoxazolympenicillin</i>	<i>see Oxacillin</i>		
Nafcillin	<i>Ethoxynaphthylpenicillin</i>	1	NFPC
Oxacillin	<i>Methylphenylisoxazolympenicillin</i>	N,4	MPIPC
<i>Penicillin G</i>	<i>see Benzylpenicillin</i>		
<i>Penicillin V</i>	<i>see Phenoxymethylpenicillin</i>		
Phenoxymethylpenicillin	<i>Penicillin V</i>	N,3	PCV
CEPHEM ANTIBIOTICS (CEPs)			
<i>Cefacetrile</i>	<i>see Cefacetrile</i>		
<i>Cefalexin</i>	<i>see Cephalixin</i>		
<i>Cefaloridine</i>	<i>see Cephaloridine</i>		
<i>Cefapirin</i>	<i>see Cephapirin</i>		
Ceftiofur		2	CTF
Cefivitril		4	CEVR
Cefoxitin		N,4	CFX
Cefazolin		N,1	CEZ
Cefacetrile	<i>Cefacetrile</i>	N,4	CEC
Cephalixin	<i>Cefalexin</i>	N,2,3	CEX
<u>Cephalonium</u>		1,2,3	CEL
Cephaloridine	<i>Cefaloridine</i>	N,2	CER
Cephapirin	<i>Cefapirin</i>	N,2	CEPR
Cephoxazole		3,4	CXZ
Latamoxef	<i>Moxalactam</i>	N,4	LMOX
<i>Moxalactam</i>	<i>see Latamoxef</i>		

GENERIC NAME	OTHER NAME	CITATION	ABBREVIATION
AMINOGLYCOSIDE ANTIBIOTICS (AGs)			
<i>Aminocidin</i>	see Paromomycin	1,4	APM
<u>Apramycin</u>		1	DM-A
<u>Destomycin A</u> *		N,1,2	DSM
Dihydrostreptomycin		N,1,2	FRM(FM, NM)
Fradiomycin	<i>Neomycin, Framycetin</i>		
<i>Framycetin</i>	see Fradiomycin		
Gentamicin		N,1,2	GM
<u>Hygromycin B</u> *		1,2	HM-B
Kanamycin		N,1,2	KM
<i>Neomycin</i>	see Fradiomycin		
Paromomycin	<i>Aminocidin</i>	N,4	PRM
Spectinomycin		N,1,2,3	SPCM(SPCT)
Streptomycin		N,1,2,3	SM
MACROLIDE ANTIBIOTICS (MLs)			
<u>Acetylisovaleryltylosin</u>		1	AIV-TS
Carbomycin		2	CRM
Detreomycin		4	DRM
Erythromycin		N,1,2	EM
Josamycin		N,1	JM
Kitasamycin*	<i>Leucomycin</i>	N,1	LM(KT)
<i>Leucomycin</i>	see Kitasamycin		
<i>Miporamycin</i>	see Mirosamicin		
<u>Mirosamicin</u>	<i>Miporamycin</i>	1	MRM
Mycinamicin		4	MNM
Oleandomycin*		N,1,2	OL(OM)
<u>Sedecamycin</u> *		1	SCM
<u>Spiramycin</u> *		N,1	SPM(SP)
Tilmicosin		4	TMS
Turimycin		4	TUM
<u>Tylosin</u> *		1,2,3	TS
LINCOSAMINID ANTIBIOTICS (LCMs)			
Lincomycin		N,1,2,3	LCM
PEPTIDE ANTIBIOTICS (PTs)			
<u>Avoparcin</u> *		1,3	AVP
Bacitracin*		N,1,2,3	BC
<i>Bambermycin</i>	see Flavophospholipol		
Colistin*		N,1	CL
<u>Enramycin</u> *		N,1	ER
<i>Flavomycin</i>	see Flavophospholipol		
<u>Flavophospholipol</u> *	<i>Bambermycin, Flavomycin</i>	1	FV
Macarbomycin		(1)	MC(MCB)
<u>Nosiheptide</u> *		1,4,5	NHT
Polymyxin-B	<i>Sulfomycin</i>	N,2	PL(PM-B)

GENERIC NAME	OTHER NAME	CITATION	ABBREVIATION
(CONTINUED)			
Quebemycin <i>Sulfomyxin</i> <i>Thiopeptin</i> * <i>Virginiamycin</i> *	<i>see</i> Polymyxin-B	(1) 1 1,2,3	QM TPT VGM
POLYETHER ANTIBIOTICS (PEs)			
<i>Lasalocid</i> * Lonomycin Lysocellin Maduramicin <i>Methylsalinomycin</i> <i>Monensin</i> * Naracin <i>Salinomycin</i> * Tetronasin	<i>see</i> Naracin <i>Methylsalinomycin</i>	1,2 4 4 4 1,2,3 2,4 1 4	LLC(LS) LNM LSC MDRM MNS(MN) NRC SNM(SLM) TNS
TETRACYCLINE ANTIBIOTICS (TCs)			
Chlortetracycline* Doxycycline Methacycline Oxytetracycline* Tetracycline		N,1,2,3 N,1 N,3 N,1,2,3 N,1,2,3	CTC DOXY MTC OTC TC
ANTIFUNGAL ANTIBIOTICS			
Amphotericin-B Griseofulvin <i>Nanaomycin</i> Nystatin Siccanin		N,3 N,1,2,3 1 N,1,2,3 N,1	AMPH GRF NNM NYS SCN
OTHER ANTIBIOTICS			
Avilamycin <i>Bicozamycin</i> * <i>Bicyclomycin</i> Chloramphenicol Efrotomycin Fosfomycin Fusidic acid <i>Nourseothricin</i> Novobiocin Perimycin Rifampicin <i>Rifampin</i> Streptothricin <i>Tiamulin</i> Tyrothricin Vancomycin	<i>Bicyclomycin</i> <i>see</i> Bicozamycin <i>see</i> Streptothricin <i>Rifampin</i> <i>see</i> Rifampicin <i>Nourseothricin</i>	4 1 N,1,3 4 N,1 N,3 N,1',2,3 4 N,4 4 1,3 4 4	AVM BCM(BCZ) CP(CM) EFM FOM FA NB PRIM RFP STR TML TTC VCM

SYNTHETIC ANTIBACTERIAL AGENTS

GENERIC NAME	OTHER NAME	CITATION	ABBREVIATION
SULFA DRUGS (SAs)			
Acetylsulfamethoxazole		1'	Ac-SMX
Homosulfamine		1'	HS
Phthalylsulfacetamide		3	Ph-SAA
Phthalylsulfathiazole	<i>Sulfaphthalythiazole</i>	3	Ph-STZ
Succinylsulfathiazole		4	Sc-STZ
Sulfabromomethazine		2	SBM
Sulfachloropyrazine	<i>Sulfaclozine</i>	2	SCPZ
Sulfachloropyridazine		1,2,3	SCPD
<i>Sulfaclozine</i>	<i>see Sulfachloropyrazine</i>		
Sulfadiazine	<i>Sulfapyrimidine</i>	1',2,3	SDZ
Sulfadimethoxine	<i>Sulfadimethoxyypyrimidine</i>	1,1',2,3	SDMX
<i>Sulfadimethoxyypyrimidine</i>	<i>see Sulfadimethoxine</i>		
<i>Sulfadimethylpyrimidine</i>	<i>see Sulfadimidine</i>		
Sulfadimidine	<i>Sulfamethazine, Sulfadimethylpyrimidine</i>	1',2,3	SDD
Sulfadoxine	<i>Sulfomethoxine</i>	1',3	SDOX
Sulfaethoxyypyridazine		2	SEPD
<i>Sulfafurazole</i>	<i>see Sulfisoxazole</i>		
Sulfaguanidine		3	SGD
Sulfisomidine, Sulf(a)isomidine		1	SID
Sulfisoxazole, Sulf(a)isoxazole	<i>Sulfafurazole</i>	2,3	SIX
Sulfisozole		1	SIZ
Sulfamerazine	<i>Sulfamethylpyrimidine</i>	1',2,3	SMR
<i>Sulfamethazine</i>	<i>see Sulfadimidine</i>		
<i>Sulfamethiazole</i>	<i>see Sulfamethizole</i>		
Sulfamethizole	<i>Sulfamethiazole, Sulfathiodiazole</i>	3	SMTZ
Sulfamethoxazole	<i>Sulfisomezole</i>	1	SMX
Sulfamethoxyypyridazine		1,2,3	SMPD
<i>Sulfamethyloxazole</i>	<i>see Sulfamoxole</i>		
Sulfamethylphenazole		1	SMPZ
<i>Sulfamethylphenylpyrazole</i>	<i>see Sulfapyrazole</i>		
<i>Sulfamethylpyrimidine</i>	<i>see Sulfamerazine</i>		
<i>Sulfamine</i>	<i>see Sulfanilamide</i>		
Sulfamonomethoxine		1,1'	SMMX
Sulfamoxole	<i>Sulfamethyloxazole</i>	4	SMOX
Sulfanilamide	<i>Sulfamine</i>	3	SA
Sulfanitran		2	SNT
Sulfaphenazole		4	SPHZ
<i>Sulfaphthalythiazole</i>	<i>see Phthalylsulfathiazole</i>		
Sulfapyrazole	<i>Sulfamethylphenylpyrazole</i>	3	SPZ
Sulfapyridine		3	SPD
<i>Sulfapyrimidine</i>	<i>see Sulfadiazine</i>		
Sulfaquinoxaline*		1',3	SQ
Sulfathiazole		1',2,3	STZ
Sulfathiodiazole	<i>see Sulfamethizole</i>		
<i>Sulfisomezole</i>	<i>see Sulfamethoxazole</i>		
<i>Sulfomethoxine</i>	<i>see Sulfadoxine</i>		

GENERIC NAME	OTHER NAME	CITATION	ABBREVIATION
FURAN DERIVATIVES			
Difurazon	<i>Nitrovin, Panazon</i>	1,1',3	DFZ
Furaltadone		2,3	FTZ
Furazolidone		1,2,3	FZ
<i>Nitrofuracin</i>	<i>see Nitrofurantoin</i>		
<i>Nitrofuraf</i>	<i>see Nitrofurazone</i>		
Nitrofurantoin	<i>Nitrofuracin</i>	2,3	NFT
Nitrofurazone	<i>Nitrofuraf</i>	1,1',2	NFZ
<i>Nitrovin</i>	<i>see Difrazon</i>		
Nifurprazine		1	NPZ
Nifurstyrene		1	NFS
<i>Panazon</i>	<i>see Difurazon</i>		
PYRIDONECARBOXYLIC ACID (PCAs)			
Apiroxacin	<i>see Esafloxacin</i>		
○Bifloxacin		4	BNFX
Cinoxacin		4	CINX
Ciprofloxacin		4	CPFx
Danofloxacin		4	DNFX
○Difloxacin		4	DFLX
Enrofloxacin		4	ERFX
Enoxacin		4	ENX
Esafloxacin		4	ESFX
Fleroxacin		4	FLRX
○Ibafloxacin		4	IBFX
Miloxacin		1,4	MLX(MXC)
Nalidixic acid		1	NA
Norfloxacin		4	NFLX
Ofloxacin		4	OFLX
Oxolinic acid		1	OXA(OA)
Pefloxacin		4	PFLX
Pipemidic acid		4	PPA
Piromidic acid		1	PA(PMA)
Rosoxacin		4	RSX
ANTIPROTOZOAN AGENTS			
Amprolium* ¹		1',3	APL
Arprinocid		3,4	APC(ARP)
Beclorhiamine		1	BT
Clopidol*		1	CLP
Decoquinat*		1	DEC
Diclazuril		4	DLZ(DZR)
Diminazene		1	DNZ
Dinitolumid	<i>Zoalene</i>	1	DTM(ZL)
Ethopabate* ¹		1'	ETB
Glycarbylamide		1	GCA
Harofuginone*		3	HFN(HFG)
Imidocarb		4	IDC
Isometamidium		4	ITD
Nicarbazin*		1,3	NCZ

GENERIC NAME	OTHER NAME	CITATION	ABBREVIATION
(CONTINUED)			
Obioactin		4	OAT
Pamaquine		1	PMQ
Parvaquone		4	PVQ
Primaquine		1	PRQ
Pyrimethamine		1',3	PYR
Quinapyramine		4	QPM
Robenidine		(1)	RBD
Ronidazole		3	RDZ
Sulfamoildapsone		4	SMD(SDDS)
Toltrazuril		4	TTZ
Zoalene	see Dinitolumid		
OTHERS			
Carbadox		1,2,3,5	CDX(CBD)
Dimetridazole		2,3,5	DTZ
Florfenicol		4	FFC(FP)
Flumequine		4	FMQ
Halquinol		3	HQN
Ipronidazole		2,5	INZ
Metronidazole		4	MNZ
Olaquinox*		1,5	ODX(OQD)
Ormetoprim		1',2	OMP
Quinoxin		4	QDX
Thiamphenicol		1	TP
Trimethoprim		1',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。

○ : 新規に本表に記載されたもの。

(編集: 小野浩臣・高橋 勇、協力: 獣 日本抗生物質学術協議会)

☆ 本表に新しく記載された薬剤 (○印) の略号について、今後3カ月以内 (平成3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。

Antibiotics (alphabetical order)

GENERIC NAME	ABBREVIATION	OTHER NAME
Acetylisovaleryltylosin(MLs)	AIV-TS	
Amoxicillin (PCs)	AMPC	
Amphotericin-B(AFAs)	AMPH	
Ampicillin(PCs)	ABPC	Aminobenzylpenicillin
Apramycin(AGs)	APM	
Avilamycin(Etc)	AVM	
Avoparacin(PTs)	AVP	
Bacitracin(PTs)	BC	
Benzylpenicillin(PCs)	PCG	Penicillin G
Bicozamycin(Etc)	BCM(BCZ)	Bicyclonycin
Carbomycin(MLs)	CRM	
Cefazolin(CEPs)	CEZ	
Cefivitril(CEPs)	CEVR	
Cefoxitin(CEPs)	CFX	
Ceftiofur(CEPs)	CTF	
Cephacetrile(CEPs)	CEC	Cefacetrile
Cephalexin(CEPs)	CEX	Cefalexin
Cephalonium(CEPs)	CEL	
Cephaloridine(CEPs)	CER	Cefaloridine
Cephapirin(CEPs)	CEPR	Cefapirin
Cephoxazole(CEPs)	CXZ	
Chloramphenicol(Etc)	CP(CM)	
Chlortetracycline(TCs)	CTC	
Clavulanic acid(PCs)	CVA	
Cloxacillin(PCs)	MCIPC(CX)	Methylchlorophenylisoxazolylpenicillin
Colistin(PTs)	CL	
Destomycin A(AGs)	DM-A	
Detreomycin(MLs)	DRM	
Dicloxacillin(PCs)	MDIPC(DCX)	Methyldichlorophenylisoxazolylpenicillin
Dihydrostreptomycin(AGs)	DSM	
Doxycyline(TCs)	DOXY	
Efrotomycin(Etc)	EFM	
Enramycin(PTs)	ER	
Erythromycin(MLs)	EM	
Flavophospholipol(PTs)	FV	Bambermycin, Flavomycin
Fosfomycin(Etc)	FOM	
Fradiomycin(AGs)	FRM(FM, NM)	Neomycin, Framycetin
Fusidic acid(Etc)	FA	
Gentamicin(AGs)	GM	
Griseofulvin(AFAs)	GRF	
Netacillin(PCs)	IPABPC	Isopropylidenaminobenzylpenicillin
Hygromycin B(AGs)	HM-B	

GENERIC NAME	ABBREVIATION	OTHER NAME
Lasalocid (PEs)	LLC (LS)	
Latamoxef (CEPs)	LMOX	Moxalactam
Lincomycin (LCMs)	LCM	
Josamycin (MLs)	JM	
Kanamycin (AGs)	KM	
Kitasamycin (MLs)	LM (KT)	Leucomycin
Lonomycin (PEs)	LNM	
Lysoceillin (PEs)	LSC	
Macarbomycin (PTs)	MC (MCB)	
Maduramicin (PEs)	MDRM	
Mecillinam (PCs)	MPC	
Methacycline (TCs)	MTC	
Mirosamicin (MLs)	MRM	Miporamycin
Monensin (PEs)	MNS (MN)	
Mycinamicin (MLs)	MNM	
Nafcillin (PSc)	NFPC	Ethoxynaphthylpenicillin
Nanaomycin (AFAs)	NNM	
Naracin (PEs)	NRC	Methylsalinomycin
Nosiheptide (PTs)	NHT	
Novobiocin (Etc)	NB	
Nystatin (AFAs)	NYS	
Oleandomycin (MLs)	OL (OM)	
Oxacillin (PCs)	MPIPC	Methylphenylisoxazolylpenicillin
Oxytetracycline (TCs)	OTC	
Paromomycin (AGs)	PRM	Aminocidin
Penicillin V (PCs)	PCV	Phenoxymethylpenicillin
Perimycin (Etc)	PRIM	
Polymyxin-B (PTs)	PL (PM-B)	Sulfomyxin
Quebemycin (PTs)	QM	
Rifampicin (Etc)	RFP	Rifampin
Salinomycin (PEs)	SNM (SLM)	
Sedecamycin (MLs)	SCM	
Siccanin (AFAs)	SCN	
Spectinomycin (AGs)	SPCM (SPCT)	
Spiramycin (MLs)	SPM (SP)	
Streptomycin (AGs)	SM	
Streptothricin (Etc)	STR	Mouseothricin
Tetracycline (TCs)	TC	
Tetronasin (PEs)	TNS	
Thiopeptin (PTs)	TPT	
Tiamulin (Etc)	TML	
Tilmicosin (MLs)	TMS	
Turimycin (MLs)	TUM	
Tylosin (MLs)	TS	
Tyrothricin (Etc)	TTC	
Vancomycin (Etc)	VCM	
Virginiamycin (PTs)	VGM	

Synthetic antibacterial agents (alphabetical order)

	GENERIC NAME	ABBREVIATION	OTHER NAME
	Acetylsulfamethoxazole (SAs)	Ac-SMX	
	Amprolium (APA ts)	APL	
	Arprinocid (APA ts)	APC (ARP)	
	Beclothiamine (APA ts)	BT	
○	Binfloracin (PCAs)	BNFX	
	Carbadox (Etc)	CDX (CBD)	
	Cinoxacin (PCAs)	CINX	
	Ciprofloxacin (PCAs)	CPFx	
	Clopidol (APA ts)	CLP	
○	Danofloxacin (PCAs)	DNFX	
	Decoquinatc (APA ts)	DEC	
	Diclazuril (APA ts)	DLZ (DZR)	
	Difloxacin (PCAs)	DFLX	
	Difurazon (FDs)	DFZ	Nitrovin, Panazon
	Dimetridazole (Etc)	DTZ	
	Diminazene (APA ts)	DNZ	
	Dinitolimid (APA ts)	DTM (ZL)	Zalene
	Enoxacin (PCAs)	ENX	
	Enrofloxacin (PCAs)	ERFX	
	Esafloxacin (PCAs)	ESFX	Esafloxacin
	Ethopabate (APA ts)	ETB	
	Fleroxacin (PCAs)	FLX	
	Florfenicol (Etc)	FFC (FP)	
	Flumequine (Etc)	FMQ	
	Fural tadone (FDs)	FTZ	
	Furazolidone (FDs)	FZ	
	Glycarbylamide (APA ts)	GCA	
	Halquinol (Etc)	HGN	
	Harofuginone (APA ts)	HFN (HFG)	
	Homosulfamine (SAs)	HS	
○	Ibafloxacin (PCAs)	IBFX	
	Imidocarb (APA ts)	IDC	
	Ipronidazole (Etc)	INZ	
	Isometamidium (APA ts)	ITD	
	Metronidazole (Etc)	MNZ	
	Miloxacin (PCAs)	MLX (MXC)	
	Nalidixic acid (PCAs)	NA	
	Nicarbazin (APA ts)	NCZ	
	Nifurprazine (FDs)	NPZ	
	Nifurstyrene (FDs)	NFS	
	Nitrofurantoin (FDs)	NFT	Nitrofuracin
	Nitrofurazone (FDs)	NFZ	Nitrofuracil
	Norfloxacin (PCAs)	NFLX	
	Obioactin (APA ts)	OAT	
	Ofloracin (PCAs)	OFLX	
	Olaquinox (Etc)	ODX (OQD)	

GENERIC NAME	ABBREVIATION	OTHER NAME
Ormetoprim (Etc)	OMP	
Oxolinic acid (PCAs)	OXA (OA)	
Pamaquine (APAts)	PMQ	
Parvaquone (APAts)	PVQ	
Pefloxacin (PCAs)	PRLX	
Phthalylsulfacetamide (SAs)	Ph-SAA	
Phthalylsulfathiazole (SAs)	Ph-STZ	Sulfaphthalythiazole
Pipemidic acid (PCAs)	PPA	
Piromidic acid (PCAs)	PA (PMA)	
Primaquine (APAts)	PRQ	
Pyrimethamine (APAts)	PVR	
Quinapyramine (APAts)	QPM	
Quindoxin (Etc)	QDX	
Robenidin (APAts)	RBD	
Ronidazole (APAts)	RDZ	
Rosoxacin (PCAs)	RSX	
Succinylsulfathiazole (SAs)	Sc-STZ	
Sulfamonomethoxine (SAs)	SMMX	
Sulfabromomethazine (SAs)	SBM	
Sulfachloropyrazine (SAs)	SCPZ	Sulfaclozine
Sulfachlorpyridazine (SAs)	SCPD	
Sulfadiazine (SAs)	SDZ	Sulfapyrimidine
Sulfadimethoxine (SAs)	SDMX	Sulfadimethoxypyrimidine
Sulfadimidine (SAs)	SDD	Sulfamethazine, Sulfadimethylpyrimidine
Sulfadoxine (SAs)	SDOX	Sulfformethoxine
Sulfaethoxypyridazine (SAs)	SEPD	
Sulfaguandine (SAs)	SGD	
Sulfamerazine (SAs)	SNR	Sulfamethylpyrimidine
Sulfamethizole (SAs)	SMTZ	Sulfamethiazole, Sulfathiodiazole
Sulfamethoxazole (SAs)	SMX	Sulfisomezole
Sulfamethoxyypyridazine (SAs)	SMPD	
Sulfamethylphenazole (SAs)	SMPZ	
Sulfamoidapson (APAts)	SMD (SDDS)	
Sulfamoxole (SAs)	SMOX	Sulfamethyloxazole
Sulfanilamide (SAs)	SA	Sulfamie
Sulfaniltran (SAs)	SNT	
Sulfaphenazole (SAs)	SPHZ	
Sulfapyrazole (SAs)	SPZ	Sulfamethylphenylpyrazole
Sulfapyridine (SAs)	SPD	
Sulfaquinoxaline (SAs)	SQ	
Sulfathiazole (FDs)	STZ	
Sulfisomidine, Sulf (a) isomidine (SAs)	SID	
Sulfisoxazole, Sulf (a) isoxazole (SAs)	SIX	Sulfafurazole
Sulfisozole (SAs)	STZ	
Thiamphenicol (Etc)	TP	
Toltrazuril (APAts)	TTZ	
Trimethoprim (Etc)	TMP	

家畜抗菌剤研究会報 第12号

1991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 (内線 253)

振替 東京 4-145535

発行者 柴田重孝

編集委員 佐藤静夫(全農家衛研) 橋本和典(日本全薬中研)

井上勇(日大) 柏崎守(農水省家衛試) 八木沢守正

(抗生学協) 山本孝史(農水省家衛試) 高橋勇(日獣畜大)

製作 有限会社 学術製版

東京都港区東新橋2-9-11

電話 (03) 3434-5818

