

動物用抗菌剤研究会報

PROCEEDINGS OF THE JAPANESE SOCIETY OF ANTIMICROBIALS FOR ANIMALS

No. 28

December, 2006

動物用抗菌剤研究会

Japanese Society of Antimicrobials
for Animals

<http://www.jantianim.jp/>

目 次

今回の特別講演・シンポジウム開催にあたって	澤田拓士	1
特別寄稿：		
1. 抗菌剤耐性菌を巡る国際情勢	大島 慧	2
特 集：		
1. 薬剤耐性菌の耐性メカニズムの最近の知見	野口雅久	7
2. ポジティブリスト制に伴う動物用医薬品暫定使用禁止期間	小久江栄一	16
3. 新規に開発された伴侶動物用抗菌剤の基礎と応用		
1) セファレキシン	伊東由紀子	23
2) ロメフロキサシン	守先真由美・牛尾和道	28
原 著：		
数理モデルに基づく薬剤耐性菌に対するリスク管理の検討	濱本修一	35
動物用抗菌剤研究会会則		41
動物用抗菌剤研究会報投稿規程		43
会務報告		45
動物用抗生物質・合成抗菌剤略語表（系統別およびアルファベット別）		53

今回の特別講演・シンポジウム開催にあたって

澤田拓士（動物用抗菌剤研究会 理事長）

この度、2000年度より2期6年の任期を満了された小久江前理事長の後任を仰せつかりました。何卒よろしくお願ひ致します。また、会員の皆様には本会の運営に一層のご協力を賜りますようお願い申し上げます。

さて、今回のシンポジウムにおける演題は本年1月末に開かれたシンポジウム委員会で、これまでと同様に小久江座長の下で行われた熱心な討論の末決定されたものである。最近の国会シンポジウムでの演題も考慮しつつ提案されたのはやはり薬剤耐性菌関連が最も多く、内容的には多岐にわたるものの、いずれも重要でインパクトが強いと思われた。そこで、特別講演として2題を、シンポジウムとしてI、II、IIIを設定することによってできるだけ幅広い要望に応えようとした。

特別講演1は、国内外での関心が非常に高い「畜産食品由来薬剤耐性菌が人の健康に及ぼす影響を評価する」ことについて食品安全委員会の専門委員で北里大学医学部の井上先生をお願いした。特

別講演2は、第25回（平成10年）以来ほぼ毎回のように取り上げてきたもう一つの関心事である「耐性菌を巡る最新の国際情勢」について、日本動物用医薬品協会の大島先生をお願いした。

シンポジウムIでは近年研究の進展がめざましい薬剤耐性機構に関して東京薬科大学薬学部の野口先生に最近の知見の紹介をお願いした。また、シンポジウムIIは、前回の特別講演「ポジティブリスト制度」に関連し、その導入によって生じる「動物用医薬品使用禁止期間」の問題について小久江前理事長をお願いした。シンポジウムIIIでは本シンポジウムのポジティブなテーマとして、今回も新規に開発された伴侶動物用抗菌剤2剤についてそれぞれ（株）ビルバックジャパンの伊東先生と千寿製薬（株）の守先先生に紹介して頂いた。

いずれのご講演も難しい課題を解りやすく説明して頂いたことと関心の高さから、講演後の討論も大変活発であった。演者の先生方のご協力に深謝する次第である。

抗菌剤耐性菌を巡る国際情勢

大島 慧

社団法人 日本動物用医薬品協会 (〒 103-0023 東京都中央区日本橋本町 4-6-10)

1998年 [11] と1999年 [12] に同じ話題を紹介したので、今回はその後の動きを述べる。さまざまな国際的な動きと並行して、同じ菌種でも動物種ごとに違いがあって、必ずしもヒトの腸管内に入ったからといってコロニーを形成するわけでもないことが明らかになり、動物の耐性菌とヒトのそれは遺伝子が違うことが解明されてきたり、またヒトで問題になっている耐性菌の多くが、動物に抗菌剤を投与することに起因するものとは考えられない菌であることが分かってきて、動物における抗菌剤の使用に対する風当たりが変わってきた感じがする。

1. ヨーロッパの動き

1999年7月から、ヒトで使用しているのと同じ系統の抗菌性物質4種（スピラマイシン、タイロシン、バシトラシン、バージニアマイシン）を成長促進の目的で使用することを禁止し、その結果は“動物の健康に害あって、ヒトに益なし”といわれたが、2006年1月から残っていた4種（アピラマイシン、フラボフォスフォリポール、モネンシン、サリノマイシン）の成長促進目的での使用も禁止した。後2者の抗コクシジウム剤としての使用は残されている。

この使用禁止の理由は、耐性菌問題ではなく、2004年4月に東欧の10ヵ国が加盟して25ヵ国になった新EUの農業事情にあるらしい。耐性菌問題による最初の4種抗菌性成長促進剤の禁止は、工場生産的畜産を嫌って1986年に成長促進剤の使用を禁止したスウェーデンを始めとする北欧諸国が主導したが、新EUは人口が20%増に対して農

業人口は60%増で、豚の飼養頭数は2倍近くになるといわれ、畜産物も飼料用穀物も十分であり、成長促進剤を使用してまで増産する必要はなく、北欧に倣ってということであろうかと推察される。肥育ホルモンや遺伝子操作穀物を嫌うのも同じ考え方であろう。

2. 米国の動き

米国で特記すべき出来事は、エンロフロキサシンの家禽に対する承認をFDAが取り消したことである。FDAは2000年10月に、ヒトのカンピロバクター症の主たる感染源が鶏肉であり、鶏にエンロフロキサシンを投与して*Campylobacter*がフルオロキノロン(FQ)耐性になったら、ヒト患者の入院日数が延びたり、下痢の激しさが増す可能性があるから、家禽への使用を取り消すという提案[5]をした。翌月、バイエル社がヒアリングを要請し、米国獣医師会や米国動物薬協会(AHI)も関連するコメントをFDAに提出した。2004年3月に取り消しの決定がなされ、バイエル社が異議申し立てをしたが、2005年7月にFDA長官が最終決定書に署名をして、家禽に対する承認は取り消された[8]。

FDAとバイエル社およびコメントを提出した機関の見解の相違は、①主な感染源が鶏肉か（海外旅行、外食、海水浴、豚、牛などが疑われる）、②リスクアセスメントの手法がおかしい（国立科学アカデミーのモデルに準拠していない、リスク/ベネフィット分析がない）、③ブレイクポイントがないといった点であった。結局、バイエル社は承認条件で家禽に使用して“安全”であることを

示せなかったから承認を取り消すということであるが、“リスクがない”ことの証明はどうすればよいのであろうか。

2003年3月に、欧州委員会保健・消費者保護局が、2005年9月に欧州医薬品局の動物薬諮問委員会 [4] が米国の動きに対して、FQ 剤は獣医療にも重要であり、ヒトのカンピロバクター症はほとんど抗菌剤治療の対象ではなく、治療するとしても第一選択薬はエリスロマイシンであるとし、獣医師からこの薬剤を取り上げたら、ヒトにも有害かもしれないと述べている。

米国FDAは2000年4月に、バージニアマイシンを動物に使用すると、ヒトの健康に影響するというデータやコメントを募集した [6] が、応募がなかったという。

米国FDAは抗菌剤の承認申請資料にヒトの健康に対するリスクアセスメントを提出させることとし、1998年11月にガイダンス案 (#78) を提案したが、適切ではないとされ、4年近く経過した

2002年9月に決定版として (#152) [7] が公表された。これは耐性菌の発生、ヒトの曝露、曝露の結果について、リスクを定性的に高い、中位、低いに分け、これらを総合して全体的なリスクを推定するというものである (図1)。この際にヒトに重要な薬剤のリストが作られた。さらに、全体的なリスクを規制に反映させる。リスクの高い薬剤は処方薬になり、承認外使用も制限され、耐性のモニタリングが必要である (表1)。これで審査された第1号はニューマクロライド系抗生物質のツラスロマイシン (ファイザー社) であった。

3. 他の諸国の動き

オーストラリアでは1999年9月に政府の諮問委員会が耐性菌問題の報告書をまとめた [10]。これには成長促進剤のベネフィットも記載されている。注目すべきは、動物薬と農薬の企業団体であるAVCAREが、2003年5月にオーストラリアで

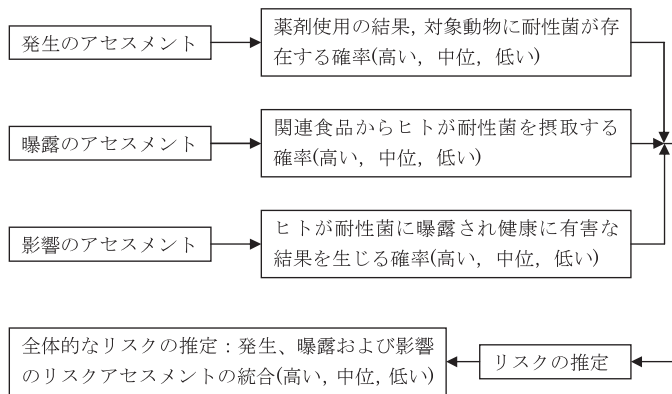


図1 米国の新抗菌剤承認申請に必要な定性的リスクアセスメント (#152)

表1 米国のリスクアセスメントによる規制 (#152)

承認条件 (ヒト医療における重要性)	カテゴリー1 (高い)	カテゴリー2 (中位)	カテゴリー3 (低い)
販売条件	処方のみ	処方 / 飼料指令	処方 / 薬局 / 飼料指令
承認外使用	制限	一部制限	制限なし
使用の程度*	低い	低い～中位	低い～高い
承認後モニタリング (NARMS)	必要	必要	特定の場合 必要
諮問委員会	必要	特定の場合 必要	不要

*投薬期間や投薬方法 (個体又は群投与) など許容される使用の程度・範囲

使用されている成長促進剤の有用性について、2,000 を超える文献を集めて総説したことである [2]。

カナダも 2002 年 6 月に政府の諮問委員会が報告書を作成した [9]。

4. 国際機関の動き

日米欧の承認申請資料の技術的部分を調和させようとする活動 (VICH) では、薬剤耐性の視点に立った動物用抗菌剤の承認基準に関する情報のガイドラインを 2003 年 12 月にまとめた。このガイドライン [15] は基本情報と追加情報に分けて、後者はオプションとしたのが特徴である。

世界保健機関 (WHO) は、EU が最初の成長促進剤 4 種を使用禁止にするきっかけとなった 1997 年のベルリン会議以降、頑固にヒトの耐性菌は動物に抗菌剤を使用することに起因するという説を曲げずに動いている。2000 年 6 月にジュネーブで世界的な抗菌剤耐性封じ込めの原則を作るための会議を開催した [17]。Codex Alimentarius の残留動物用医薬品規格部会 (CCRVDF) も抗菌剤耐性に関する検討を開始している。

一方、国際獣疫事務局 (OIE) は、特別作業部会を組織して抗菌剤に関する 5 つの一連のガイドラインを作成した [13]。

2003 年 12 月にはジュネーブで、FAO/OIE/WHO の専門家ワークショップが開かれ、ヒト以外の使用で生じた耐性菌がヒトの健康を損なうと結論し、それにもとづいてヒト以外の使用を管理する選択肢を討議する WHO の会議が 2004 年 3 月にオスローで行われた。さらに、ヒト以外の使用を管理するにはヒトに重要な抗菌剤のランクリストが必要であるとして、それを作る WHO の会議が 2005 年 2 月にキャンベラで開催された。

他方、OIE は加盟国の情報から獣医療に重要な抗菌剤のリスト作りを開始し、本年 5 月の OIE 総会で承認される予定である。

5. 文献に見る国際情勢

最近では、確たる証拠なしにヒトの耐性菌は動物

に抗菌剤を投与することから生じると主張する文献がほとんど見られなくなった。成長促進剤 4 種の使用を禁止してから 3 年間に動物とヒトに何が起きたかをみた Casewell ら [3] の論文は、この禁止が動物に害があり、ヒトに益がなかったことを示している。

Phillips ら [14] は、抗菌剤の使用によって動物からヒトに耐性菌が伝達されるリスクはきわめて少なく、かなりの事例でゼロであるとし、定量的アセスメントを欠く法的または政治的行動は危険であると警告している。FQ 耐性 *Campylobacter* に汚染した牛肉を食べてカンピロバクター症に罹患し、FQ による治療に失敗して死に至る確率を計算した Anderson ら [1] の論文は、リスクが天文学的に少ないことを示した。Wassenar ら [16] は、動物における抗菌剤の使用がなぜヒト耐性菌問題の原因であると間違っていると非難されるかを論じた総説を著し、動物で選択される耐性菌はヒトの健康に重大なリスクではないと結論している。

おわりに

リスクアセスメントの手法が向上し、ヒトと動物の耐性菌モニタリングがあちこちで行われるようになって、ヒトの耐性菌問題は動物に抗菌剤を使用する結果であると盲目的に信じているヒトはほとんどいなくなったと思われる。しかし、耐性菌は医療にも、獣医療にも大きな問題であるから、慎重に、賢明に使用する必要があることはいうまでもない。

要約

1. EU は、抗コクシジウム剤を除く、すべての成長促進飼料添加抗生物質を 2006 年 1 月 1 日から使用禁止にした。
2. 米国で特記すべき出来事は、家禽に対するエンロフロキサシンの承認を取り消したことで、これは 2000 年 10 月に FDA が提案し、2005 年 7 月に決定された。米国 FDA は、食用動物に使う新抗菌剤の承認申請に先だって、ヒトの健康に対するリスクアセスメントの提出を決め、

2003年10月に企業のためのガイダンスを発売した。

3. オーストラリアとカナダはそれぞれの政府が組織した専門家委員会による抗菌剤耐性問題の報告書を1999年9月と2002年6月に公表した。オーストラリアの農薬と動物薬のメーカー団体であるAVCAREは成長促進飼料添加抗生物質のベネフィットに関する総説を2003年5月に公表した。
4. WHOとOIEはそれぞれヒトと動物にきわめて重要な抗菌剤のランクリストを作成した。

文 献

- 1) Anderson SA, Yeaton Woo RW, Crawford LM: Risk assessment of the impact on human health of resistant from *Campylobacter jejuni* from fluoroquinolone use in beef cattle. Food Control, 12, 13-25 (2001)
- 2) Avcare: The role of enteric antibiotics in livestock production. (<http://www.avcare.org.au>). (2003)
- 3) Casewell M, Friis F, Marso E, et al.: The European ban on growth-promoting antibiotics and emerging consequences for human and animal health. J Antimicrobial Chemotherapy, 52, 159-161 (2003)
- 4) EMEA/CVMP: Reflection paper on the use of fluoroquinolones in food-producing animals in the European union: Development of resistance and impact on human and animal health. (2006)
- 5) FDA: Enrofloxacin for Poultry; Opportunity For Hearing. Federal Register, 65, 64954-64965 (2000)
- 6) FDA: Risk assessment of the public health impact of streptogramin resistance in *Enterococcus faecium* attributable to the use of streptogramins in animal; Request for comments and for scientific data and information. Federal Register 65, 20992-20995 (2000)
- 7) FDA: Guidance for Industry; Evaluating the safety of antimicrobial new animal drugs with regard to their microbiological effects on bacteria of human health concern. 48 pp. (2002)
- 8) FDA: Final decision of the commissioner; Withdrawal of approval of the new animal drug application for enrofloxacin in poultry. Docket No.2000N-1571, 126 pp. (2005)
- 9) Health Canada: Use of antimicrobials in food animals in Canada: Impact on resistance and human Health. 165 pp. (2002)
- 10) JETACAR: The use of antibiotics in food-producing animals: antibiotic-resistant bacteria in animals and humans. 238 pp. (1999)
- 11) 大島 慧：動物用抗菌剤をめぐる国際的な動き，動物用抗菌剤研究会報，20, 9-13 (1999)
- 12) 大島 慧：動物用抗菌剤をめぐる最近の国際的な動き，動物用抗菌剤研究会報，21, 1-5 (2000)
- 13) OIE: OIE guidelines for antimicrobial resistance, Rev sci tech, Off Int Epiz, 20, 811-827, 829-839, 841-847, 849-858, 859-870 (2001)
- 14) Philipps I, Casewell M, Cox T, et al.: Does the use of antibiotics in food animals pose a risk to human health? A critical review of published data. J Antimicrobial Chemotherapy, 53, 28-52 (2004)
- 15) VICH: GL 27-Guidance on pre-approval information for registration of new veterinary medicinal products for food producing animals with respect to antimicrobial resistance (<http://vich.eudra.org>). (2003)
- 16) Wassenaar TM: Use of antimicrobial agents in veterinary medicine and implications for human health: Critical Review in Microbiology 31, 155-169 (2005)
- 17) WHO: WHO global strategy for the containment of antimicrobial resistance. (2000)

Updates on the Antimicrobial Resistance Issues
in Major Countries/Region and Organizations

Satoshi OHSHIMA

Japan Veterinary Products Association, 4-6-10 Nihonbashi-honcho, Chuo-ku, Tokyo 103-0023, Japan

1. In EU, in-feed antibiotics for growth promotion have all been prohibited since January 1, 2006 except anticoccidials.
2. In USA, it is noteworthy that the withdrawal of approval of enrofloxacin for poultry, which had been proposed in October 2000 and decided in July 2005 by FDA. US FDA decided to submit the risk assessment on human health prior to application for approval of new antimicrobial for food animals and issued the guidance for industry in October 2003.
3. Australia and Canada each published a report on the antimicrobial resistance problems in each country by expert committees organized by each governments in September 1999 and in June 2002. AVCARE, Australian association of pesticides and animal health manufacturers published a review on the benefit of growth promoter feed additive antibiotics in May 2003.
4. WHO and OIE each made rank lists of critically important antimicrobials for human and for animals.

薬剤耐性菌の耐性メカニズムの最近の知見

野口雅久

東京薬科大学薬学部病原微生物学教室 (〒 192-0392 東京都八王子市堀之内 1432-1)

1. はじめに

抗菌薬の開発によりさまざまな感染症の予防や治療が可能となった。ところが、最近、新たに院内感染や日和見感染などの感染症が大きな問題となっている。これらの感染症の主たる原因は、従来の薬剤耐性菌とは異なる新たな多剤耐性菌の出現である。このような薬剤耐性菌の出現と流行は、ヒトのみならず動物の医療においても問題となっている。薬剤耐性の基本メカニズムとしては、薬剤の不活性化、薬剤標的部位の変化および薬剤の標的部位到達の障害があげられる。これらの基本的耐性化メカニズムに沿って、最近の薬剤耐性菌の耐性化機構および耐性菌出現機構を紹介し、その対策を考察する。

2. 薬剤の不活性化

薬剤の不活性化には、薬剤の分解と修飾の二つの機構がある。修飾としては、アミノグリコシドのリン酸化、アセチル化とアデニル化やクロラムフェニコールのアセチル化が古くからよく知られている。分解では、 β -ラクタマーゼによる β -ラクタム薬の加水分解が非常によく知られている。最近では、マクロライドのラクトン環を分解するエリスロマシンエステラーゼが発見されている。これらの反応を触媒する酵素は、いずれも基質特異性が高く、酵素の標的となる部位や薬剤が限られている。そのため、産生する酵素の種類によっては耐性菌に有効な薬剤が見いだされる。

β -ラクタマーゼは図1のように活性中心の構

造からセリン型とメタロ型に分類され、セリン型は、さらに、クラス A, C と D に分類されている。クラス A は主にペニシリンを分解するペニシリナーゼで、その遺伝子がプラスミド上に存在し、種々の細菌に広く分布している。クラス D はペニシナーゼ抵抗性のオキサシリンを分解するペニシリナーゼである。クラス A と D は、第3世代セフェム薬やモノバクタム系薬は分解できない。ところが、アミノ酸置換を伴う変異を繰り返すことにより、ペニシリンだけでなく第3世代セフェムやモノバクタムをも分解できるように基質が拡張した extended spectrum β -lactamase (ESBL) を産生する大腸菌や肺炎桿菌などのグラム陰性桿菌が出現した。ESBL は TEM, SHV, CTX など 100 種以上が知られており、特に、欧州では ESBL による β -ラクタム耐性菌の流行が問題となっている。現在のところ、ESBL は、セファマイシン系、カルバペネム系とクラブラン酸は分解できない [1]。

クラス C は、第1世代セフェムを分解するセファロsporinナーゼで、染色体上に遺伝子 (*ampC*) があり、一部の菌しか産生しなかったが、プラスミド上に転移し、大腸菌や肺炎桿菌でも見いだされている。最近のプラスミド型の AmpC は基質が拡張し、第3世代セフェムからモノバクタムまでも分解する。さらに、AmpC 型 β -ラクタマーゼは誘導型酵素であったが、量的変異を生じ、構成的に産生され高度耐性化している株が存在する。

活性中心に亜鉛を持つクラス B の酵素は、ペニシリンからカルバペネムまでを分解するメタロ- β -ラクタマーゼで、染色体上に遺伝子があるこ

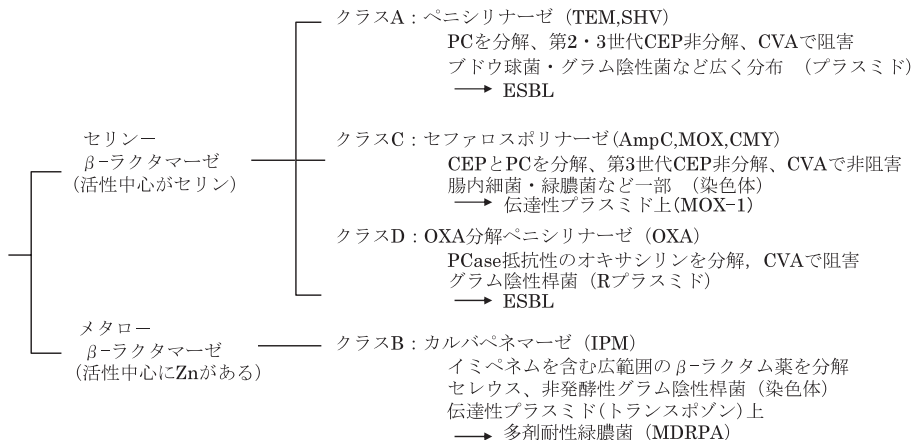


図1 β-ラクタマーゼの分類と耐性菌

とや産生菌が臨床上重要ではなかったため、問題視されていなかった。ところが、トランスポゾンとして伝達性プラスミド上に乗り移り、臨床上重要な緑膿菌やセラチア属菌から検出されている。日本ではメタロー-β-ラクタマーゼ(カルバペネマーゼ)を有する多剤耐性緑膿菌が増加し、院内感染において問題となっている [16]。

3. 薬剤作用点の変化

作用点が修飾あるいは変異することにより、抗菌薬が作用点に結合できなくなり、結果として、耐性化するメカニズムである。細菌は約35億年かけて現在の細胞に進化した。抗菌薬の作用点は、細胞の生育に重要な代謝系であり、その部位を変化させることは細胞にとっては相当のリスクを伴う。しかし、作用点の変化は、標的部位が同じ複数の薬剤に対して感受性の低下あるいは耐性を同時に引き起こす。

β-ラクタム薬は、細胞壁であるペプチドグリカンに架橋する酵素群ペニシリン結合タンパク(PBP)に結合して、細胞壁合成を阻害する。耐性菌は、ペニシリンが結合できない変異PBPまたは新規PBPの獲得によって、β-ラクタム薬存在下でもペプチドグリカンの架橋ができる。代表として、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: MRSA)、ペニシリン耐性肺炎球菌(penicillin-resistant *Streptococcus*

pneumoniae: PRSP)やβ-ラクタマーゼを産生しないアンピシリン耐性インフルエンザ菌(β-lactamase-negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae*: BLNAR)などがある [14]。

β-ラクタム薬と同様に細胞壁合成を阻害するバンコマイシンは、ペプチドグリカンのアラニルアラニンの末端部位に薬剤が結合して、PBPによる架橋反応を阻害する。バンコマイシン耐性腸球菌(vancomycin-resistant enterococci: VRE)は末端を lactose や serine に変え、バンコマイシンが結合できなくなり、架橋反応が進行する [4]。MRSAのメチシリン耐性は容易に伝播しないが、高度のバンコマイシン耐性を示す遺伝子 *vanA* は伝達性プラスミド上に存在するため、バンコマイシン耐性が高頻度で伝播する。2003年には、米国でバンコマイシン耐性が移ったバンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌(VRSA)が出現した [2]。

キノロンおよびフルオロキノロンの標的部位は、グラム陰性菌ではDNAジャイレースであるが、グラム陽性球菌ではデカテネーションを起こすDNAトポイソメラーゼIVが第1標的で、DNAジャイレースは第2標的部位である。いずれもDNAジャイレースやトポイソメラーゼIVのAサブユニットに結合してその機能を阻害する。このキノロン耐性は、グラム陰性菌よりもグラム陽性菌であるMRSAで、急速に増加している。MRSAでは、順次 *grlA* と *gyrA* に変異が導入することで、耐性レベルが上昇し、*grlA* と *gyrA* に

2つずつの変異が入ると、dual actionであるガチフロキサシンやモキシフロキサシンにも高度耐性を示す [7]。キノロン耐性は、染色体上の遺伝子の変異であるため、伝達しないと考えられていた。ところが、グラム陰性菌において伝達性プラスミド上にキノロン耐性遺伝子 *qnrA* が見つかった。QnrA タンパクは、DNA ジャイレースに結合して、キノロンの結合を阻害する。これは、薬剤の標的部位を保護することによる耐性機構と考えられている [11]。現在のところ、QnrA による耐性発現レベルは低いようである。

テトラサイクリン耐性に関与する TetM や TetO もテトラサイクリンの標的部位である 30S リボソームの保護によってテトラサイクリンの結合を阻害する [10]。

マクロライドやアミノグリコシドは、各々、リボソームの 50S あるいは 30S サブユニット内の rRNA の特異的部位に結合して、タンパク合成を阻害する。よく知られているマクロライド耐性遺伝子 *erm* のコードする 23S rRNA メチラーゼは、23S rRNA の domain V 内の特異的なアデニンをメチル化して、薬剤の結合を阻害する。胃潰瘍の原因となる *Helicobacter pylori* や肺炎を起こすマイコプラズマのマクロライド耐性は、アデニンのメチル化ではなく、薬剤の標的部位であるアデニンがグアニンまたはシトシンに変異することで耐性化する [3]。*H. pylori* の除菌にはクラリスロマシンが使用されているが、この変異によるクラリスロマシン耐性株が増加し、除菌療法の失敗が問題

となっている [9]。一方、アミノグリコシドにおいては、16S rRNA に結合する薬剤のアミノ基や水酸基をリン酸化などに修飾することで耐性化することは古くから知られている。そこで、修飾部位を変換し、修飾されないアミカシンやアルベカシンを開発することで、耐性菌に有効な薬剤が開発された。ところが、アミノグリコシドが結合する部位をメチル化する 16S rRNA メチラーゼを産生する緑膿菌やセラチアが発見された [12]。これらの菌は、作用部位が異なるストレプトマイシン以外のアルベカシンを初めとするほとんどのアミノグリコシドに高度耐性を示す。

4. 薬剤の排出

プラスミド性のテトラサイクリン耐性機構は、排出であることがよく知られている。最近では、マクロライドの排出タンパクをコードする遺伝子が同定されている。これらは、特定の薬剤のみを排出する。ゲノム解析の進歩により、細胞は複数の排出様タンパクを持つことが明らかとなった。排出タンパクとしては、図2のように大別される [8]。多くは、プロトンの逆輸送によって、薬剤を菌体外に排出する。染色体性の薬剤排出タンパクは、種々の化学物質を排出し、細菌の薬剤感受性に大きく関与している。染色体性の薬剤排出タンパク遺伝子による薬剤耐性は、調節遺伝子やプロモーターの変異による排出タンパク遺伝子の発現亢進とされている。

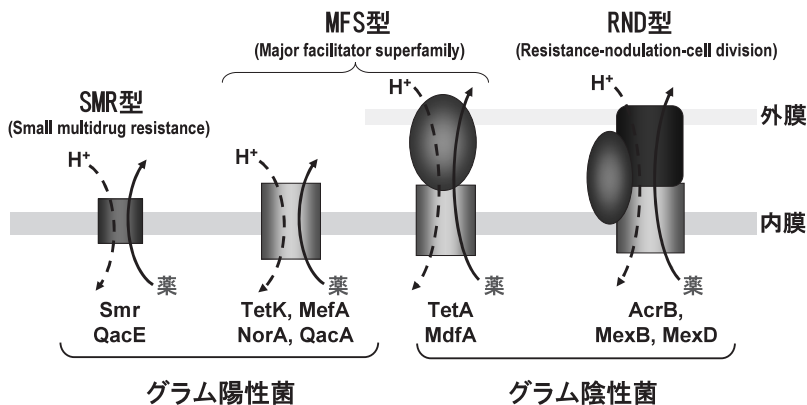


図2 薬剤の排出による耐性機構

院内感染で問題となっている MRSA においては、染色体性の消毒薬排出タンパク遺伝子 *norA* 以外にプラスミド性の *qacA/B*, *smr* が見つまっている。*norA* による耐性はプロモーターの変異であるが [6], プラスミド性の消毒薬耐性遺伝子による耐性は獲得耐性である。*qacA/B* と *smr* は動物由来のブドウ球菌からも検出されている。特に、*qacA/B* を持つ MRSA は、MRSA の院内感染が問題となった 1990 年以降、急速に伝播・拡大し、50% 近くまで達している。アジアにおいても、日本、韓国、シンガポールなどの先進国では *qacA/B* 保有 MRSA が多く分布している [5]。消毒薬の大量使用が *qacA/B* の MRSA への伝播に関与していると考えられている。

5. 多剤耐性化と耐性の伝播

古典的な耐性は、個々の薬剤耐性遺伝子を複数獲得することで多剤耐性化していた。最近では、ESBL のように従来の薬剤耐性遺伝子の変異して基質特異性の拡張を引き起こしたり、MRSA や PRSP のように薬剤標的部位が変化したり、あるいは複数の薬剤を一度に排出して多剤耐性化している。すなわち、細菌は少ない遺伝子で効率よく多剤耐性菌に進化している。

さらに、可動化する遺伝子とリンクすることにより、薬剤耐性遺伝子は移動・伝播し、さらに集積化を引き起こしている。薬剤耐性菌の出現と伝播を図 3 にまとめた。他の細菌の DNA は、形質転換あるいはバクテリオファージを介した形質導入によって取り込まれ、組み換えによって染色体やプラスミドに挿入される。さらに、トランスポゾンやインテグロンにより、薬剤耐性遺伝子が染色体から伝達性プラスミドへ転移して伝達性の多剤耐性プラスミドが生じる。そして、接合伝達によりプラスミドが伝達され、耐性が拡大する。一部では、耐性遺伝子がプラスミドから染色体へ逆転移して、薬剤耐性が安定化する。最近の MRSA では、薬剤耐性プラスミドが検出されなくなっている。また、病院内に流行していた MRSA が、市中のヒトの鼻腔からも分離され、この市中型 MRSA は、さらに、ヒトからペットである動物に伝播している。

6. 最後に

抗菌薬の不適切な使用は、薬剤耐性菌を出現させ、流行を拡大させる。したがって、薬剤耐性菌の出現と流行を防止するためには、先ず、薬剤耐性菌の動向を調査するサーベイランスを行い、そ

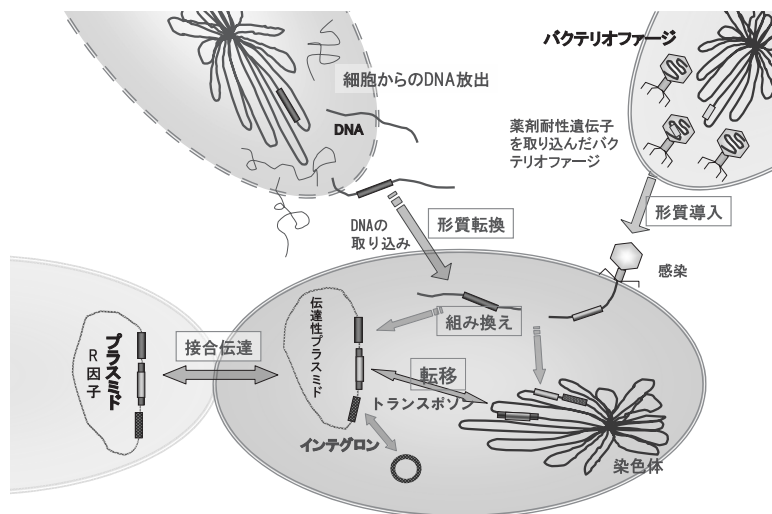


図 3 薬剤耐性遺伝子の獲得・蓄積と伝播様式
 ■■■ 薬剤耐性遺伝子

のサーベイランス情報に基づいて、抗菌薬を適正に使用することが必要である。この薬剤の適正使用には、患者に対する使用と医療施設全体での使用制御に大別できる。

患者個々に対する適正使用としては、感染症とその原因菌に適した薬剤の選択と使用量、投与方法さらに使用期間の決定が重要となる。抗菌薬の選択には原因菌の薬剤感受性情報が重要な手がかりとなる。適正な使用が難しい薬剤の使用量や投与方法を予測する方法として、抗菌薬の薬物動態 (PK) と薬剤の作用効果である薬力学 (PD) を考慮した適正使用が注目されている [13]。PK/PD のパラメーターを表 1 に示した。 β -ラクタムは、薬剤の最大量より最小発育阻止濃度 (MIC) 以上の薬剤濃度を保つことが重要である。一方、アミノグリコシド、マクロライドおよびバンコマシでは、MIC 以下でも菌の増殖を抑制する post-antibiotic effect (PAE) が認められるため、全体の投与量あるいは最大投与量が重要となる。PK/PD によって、適切な用量と用法を予測できるため、結果として、全体の薬剤使用量の低減・患者の負担など、治療の改善が期待できる。

多くの施設では、カルバペネムやバンコマイシンなどの過剰使用による多剤耐性緑膿菌や MRSA などの多剤耐性菌の増加が問題となっている。そこで、特定抗菌薬の過剰使用を制限する目的で、許可制や届出制が検討されている。また、施設全

体で薬剤耐性菌の出現と流行を抑制する目的で、3 ヶ月毎に作用機序や耐性機序の異なる薬剤に変えてゆくサイクリング療法や作用機序や耐性機序の異なる複数の薬剤を使い分けることで、耐性菌を抑制するミキシング方法が考案されている [15]。これらの方法については、各施設で、さらに検討する必要がある。

要 約

再興感染症の原因菌として多剤耐性菌の流行が深刻な問題となっている。第 3 世代セフェム耐性グラム陰性菌は基質特異性が拡張したペニシリナーゼを、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌は新規のペニシリン結合タンパクを産生する。ペニシリン耐性肺炎球菌、バンコマイシン耐性腸球菌およびクラリスロマイシン耐性ヘリコバクターなどは薬剤の標的部位の変異によって耐性を獲得した。アミノグリコシドの標的部位を修飾する酵素 16S rRNA メチラーゼを産生する緑膿菌はゲンタマイシンやアルベカシンなどのアミノグリコシドに高度耐性を示す。また、消毒薬を含む構造的に関連性ない抗菌薬を排出するタンパクをコードする遺伝子 *qacA/B* が MRSA の中で伝播している。薬剤耐性遺伝子はトランスポゾンやインテグロンのような動く遺伝子によって移動が可能であり、その結果として、薬剤耐性菌の流行が拡大している。

表 1 PK/PD パラメータ

抗菌効果	PK/PD パラメータ	抗菌薬
濃度依存性殺菌作用 長い持続性	AUC/MIC or peak/MIC (1 日の投与量が重要)	キノロン系 アミノグリコシド系
時間依存性殺菌作用 短い持続性	time above MIC (分割投与が重要)	β -ラクタム系
時間依存性殺菌作用 長い持続性	AUC/MIC 半減期が長い or PAE が長い (1 日の投与が重要)	マクロライド系 テトラサイクリン系 バンコマイシン

AUC : area under the curve, peak : peak concentration,
MIC : minimum inhibitory concentration, PAE : post-antibiotic effect

このような薬剤耐性菌の流行を制御するためには、薬剤耐性菌のサーベイランスと薬剤の適正な使用が重要である。

参考文献

- 1) Bradford PA: Clin Microbiol Rev. 14, 933-951 (2001)
- 2) Chang S, Sievert DM, Hageman JC, Boulton ML, Tenover FC, Downes FP, Shah S, Rudrik JT, Pupp GR, Brown WJ, Cardo D, Fridkin SK: N Engl J Med. 348, 1342-1347 (2003)
- 3) Leclercq R, Courvalin P: Antimicrob Agents Chemother. 35, 1267-1272 (1991)
- 4) Murray BE: Am J Med. 102, 284-293 (1997)
- 5) Noguchi N, Hase M, Kitta M, Sasatsu M, Deguchi K, Kono M: FEMS Microbiol Lett. 172, 247-253 (1999)
- 6) Noguchi N, Okada H, Narui K, Sasatsu M: Microb Drug Resist. 10, 197-203 (2004)
- 7) Noguchi N, Okihara T, Namiki Y, Kumaki Y, Yamanaka Y, Koyama M, Wakasugi K, Sasatsu M: Int J Antimicrob Agents. 25, 374-379 (2005)
- 8) Putman M, van Veen HW, Konings W N: Microbiol Mol Biol Rev. 64, 672-693 (2000)
- 9) Rimbara E, Noguchi N, Tanabe M, Kawai T, Matsumoto Y, Sasatsu M: Clin Microbiol Infect. 11, 307-311 (2005)
- 10) Roberts MC: FEMS Microbiol Lett. 245, 195-203 (2005)
- 11) Tran JH, Jacoby GA: Proc Natl Acad Sci U S A. 99, 5638-5642 (2002)
- 12) Yokoyama K, Doi Y, Yamane K, Kurokawa H, Shibata N, Shibayama K, Yagi T, Kato H, Arakawa Y: Lancet. 362, 1888-1893 (2003)
- 13) 宮崎修一：化学療法の領域. 20, 1791-1796 (2004)
- 14) 千葉菜穂子, 生方公子：化学療法の領域. 21, 1247-1252 (2005)
- 15) 竹末芳生：化学療法の領域. 22, 210-213 (2006)
- 16) 堀井俊伸：INFECTION CONTROL. 9, 435-440 (2000)

Mechanisms of Bacterial Drug Resistance

Norihisa NOGUCHI

*Department of Microbiology, School of Pharmacy, Tokyo University of Pharmacy and Life Science
1432-1 Horinouchi, Hachioji, Tokyo 192-0392, Japan*

The prevalence of multidrug-resistant bacteria has become a serious problem. This review focuses on the recent mechanisms of multidrug resistance in bacteria. Third-generation cepheims resistant gram-negative bacilli and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), are capable of producing extended spectrum β -lactamase (ESBL) and a new penicillin-binding protein, respectively. Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* (PRSP), vancomycin-resistant enterococci (VRE), and clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* acquired the resistance by the mutation of target sites of drugs. The gene for 16S rRNA methylase, which is a modification enzyme of the target site of aminoglycosides, was found from *Pseudomonas aeruginosa*, exhibiting high-level resistance to aminoglycosides such as gentamicin and arbekacin. Drug-efflux gene *qacA*, which encodes the pump, a variety of structurally diverse antimicrobial agents including antiseptics, is also widely spread among MRSA. In addition, drug resistance genes are able to be transferred by mobile elements such as transposon and integron, and as a result, the prevalence of drug-resistant bacteria have spread. These data suggest that surveillance of multidrug-resistant bacteria and appropriate uses of antimicrobial agents are important to control the prevalence of drug-resistant bacteria.

討 論 (座長：澤田拓士 日獣大, 高橋敏雄 動薬検)

質問 (浅井鉄夫, 動薬検)

サイクリング療法に係わることでありますが、季節性がある動物の病気にサイクリング療法を取り入れる場合、例えば4薬剤を使うときに治療効果に差がある様に思えますが、そのときのやり方というのはどういったイメージでしょうか？

答 (野口雅久)

サイクリング療法はまだ検討されている段階で、例えば外科領域ですと予防薬として常に使っている薬を3ヵ月毎に変えたりするとことを検討しています。ご質問のようなケースについてはこれから検討しなければならぬと思います。サイクリング療法は必ずしも他の薬剤は使わないというわけではなく、感染症に適したものは常に取っておく。ただ、メインとして使うのはそういった薬剤である。臨機応変に対応しないと、抗菌スペクトルや菌の耐性化の問題もあり、まだ検討すべき内容が多くある。これはまだ実験段階、議論の最中である。ただ新しい使用方法ということで、今回紹介させて頂いた。

質問 (佐藤静夫, 全農家畜衛研)

耐性機構の中の排出機構において、例に挙げられたグラム陰性菌が例えばペニシリンに感受性に成り得ると、大腸菌がペニシリンに効かなくなるよと言うのは排出機構によるのでしょうか？

答 (野口雅久)

特に緑膿菌などでは、Nex-ABという蛋白によるそのような機構が知られていますが、この蛋白をノックアウトすると β -ラクタム系抗菌薬に対して感受性になると言われています。最近複数の排泄蛋白が若干基質特異性があるというのが分かってきました。ただ酵素のように絶対的に β -ラクタム薬だけだとかいうわけではなく、比較的マイルドな部分もあります。

質問 (佐藤静夫, 全農家畜衛研)

40年ぐらい前に野外から分離されたサルモネラ (*Salmonella Purolum*) ですが、普通のサルモネラに比べるとABPCに対して1,000倍も感受性の高い株が見つかりましたが、その菌株の薬剤感受性を調べてみると、グラム陽性菌の発育を抑制するような胆汁酸や色素類にも高い感受性を示すことがわかりました。このような現象のメカニズムの解析まではできま

せんで、恐らく細胞膜の透過性の違いと片付けていたのですが、最近の耐性機構を当てはめて解析したらどうなるのでしょうか？

答 (野口雅久)

私たちはブドウ球菌で主に排泄機構を調べていますが、アクリフラビンのような色素は良く排泄します。消毒薬でも何でもありませんが、こういった排泄を調べることによって、色素はマーカになりますので、良く色素を使って排泄を調べることをしています。もしかしたら、そういうことがあるかも知れません。

質問 (佐藤静夫, 全農家畜衛研)

一般に腸内細菌分離用の選択培地ではグラム陽性菌の抑制剤として胆汁酸やクリスタルバイオレットなどの色素が使用されています。これらの薬剤に高感受性のサルモネラ菌株は、食中毒菌の検査などに広く使用されている腸内細菌選択培地では発育せず、診断上からも問題が生ずるので、当時、国立感染症研究所の先生方が興味を持たれて、私から菌株を分与したことがあるのですが、高感受性のメカニズムに関しては報告がないので、そのままになっています。

答 (野口雅久)

アクリフラビンを排泄するものはクリスタルバイオレットも入っているんですね。

質問 (高橋敏雄, 動薬検)

先生は消毒薬の排出ポンプ系を専門にしておられますが、先程もでしたMRSAの排出ポンプ系の中で、特に最近、その様な消毒薬耐性遺伝子がかかなり広がってきているのでしょうか。

答 (野口雅久)

私達も調べていますが、90年代から2000年までの間に急激に増えています。ただ最近は落ち着いているような感じがします。その遺伝子もまた変わり始めたというか、落ち着いたのですがその遺伝子自体がまた微妙に変わり始めて、ちょっと違うようになってきたようです。言い忘れましたが、最近、動物由来のブドウ球菌が検出されてきています。乳房炎を起こす黄色ブドウ球菌にも、この消毒薬耐性の遺伝子が検出されたという報告があり、それ以外には*qacA/B*と*smrJ*とか*K*とかあるのですが、これらはほとんど動物か食品由来です。ヒトの方は今、ADとSMRがメインで

すが、動物は結構変わった亜種のようなものがたくさん出ています。

質問 (高橋敏雄, 動薬検)

BSBL, MRSA, 更には VRSA と、様々な耐性菌のお話がありましたが、特にヒトの医療上、今最もコントロールしなければいけないような耐性菌は何なのでしょうか？

答 (野口雅久)

薬としては安全性が高く、非常に使いやすいβ-ラクタム系抗菌薬の耐性が最も問題になるのではないかと思います。非常に切れもよく、安全性も高い、場合によっては瀕死の場合に大量投与も出来ます。β-ラクタム系抗菌薬については、ここでは述べていませんが更に新しい抗菌薬が必要です。あるいは、ペニシリン阻害薬を入れた複合剤を使用する、他の薬剤との併用など使い方を上手く変える必要があります。今回、併用療法などについては述べておりませんが、いずれにしろ使いやすいのはβ-ラクタム系抗菌薬であり、それに対する耐性が最も問題になると思われまます。あとは、キノロン剤です。最近、キノロンの使用が非常に増えており、特にフルオロキノロンの耐性がこれからはますます問題になってくると思います。

質問 (高橋敏雄, 動薬検)

お話にありました様に、MRSA の約 80% がキノロン耐性だとその感染症対策にそれが使えず、さらに一部の国ではアミカシンなどにもかなり耐性菌が出てきています。まだ出現率が比較的低い日本や、いわゆる途上国など耐性菌の少ない地域に、その様な耐性菌が侵入してくると MRSA 感染症の治療も難しくなるのでしょうか？

答 (野口雅久)

今、MRSA に対してはバンコマイシン一辺倒ですので、先ほど言いましたバンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌が出現しないかを皆が非常に気にしています。その代わりとして今、リネゾリドなどの薬が開発されていますが、耐性菌も既に見つかっています。抗菌剤を上手く選択して使っていないと、また MRSA の様に院内感染が再発する可能性が十分にあると思います。

質問 (高橋敏雄, 動薬検)

我々は畜産獣医分野における VRE に関するモニタリングを 6~7 年やっております。先ほど、井上先生からお話がありましたように、アボパルシンについて

は一時期飼料添加物として使用されてきました。1997 年、その国内での使用が禁止された以降、VRE が残っていた時期もありますが、今現在は、ほとんど分離されないのが現状です。ヒトの医療分野で一番問題となっている VRE の現状はいかかですか？

答 (野口雅久)

耐性菌は一度出てしまうとそれをなくすことが非常に困難です。その抗生物質を産生する菌は存在するわけです。即ち、抗菌薬を使わなくても、世界の土壌とかの環境中には抗生物質を産生する菌が生存しており、環境の中には抗生物質は存在しているので、医療とかで使わなくても、常に環境内にあるのですから、なかなか一度出現した耐性菌を消滅させるのは非常に難しいと思います。

発言 (井上松久, 北里大学医)

今のディスカッションに割り込むつもりはなかったのですが、最近、うちの大学病院での入院期間は非常に短縮されています。昔ですと 24~25 日、最近は 14 日そこそこです。そうしますと、入院患者さんからの MRSA 分離率がかつては 65% 位であったものが、今は 50% を切り出しました。ということは、入院期間が短くなると、院内感染の確率が下りだし、MRSA もこれから減る傾向にあるような気がします。

質問 (小久江栄一, 農工大)

MRSA は有機物として生きていくために必要なこと以外に余分なことをやっているような気がします。そのため、病原性というのは低いのでは？ 一般的に耐性菌の病原性はいかがでしょうか？

答 (野口雅久)

MRSA が出現した当初、MRSA の増殖は非常に遅く、普通の菌は数時間で増殖してしまうのですが、MRSA は 8 時間くらい経ってやっと増殖するような状況でしたが、今は普通の菌とまったく区別が出来ないくらいの増殖性になっています。

質問 (小久江栄一, 農工大)

ということは、感染力もそれなりに強く、普通の免疫能力のヒトでも感染する可能性があるということですか？

答 (野口雅久)

今、市中感染型の MRSA が一般のヒトからそれほど高い頻度ではありませんが検出されています。2002 年のアメリカの大規模調査では、0.8% の一般のヒト

から MRSA が分離されたとのデータがあります。ただ、院内の株に比べると薬剤感受性で、 β -ラクタム系抗菌薬は耐性ですが、他の薬剤には比較的感受性であり、病原性は強いような傾向があります。

質問 (安田 賢, 日獣大・学生)

ある動物病院内の犬に *Staphylococcus intermedius* が常在しており、*mecA* 遺伝子を持つ耐性菌が検出されているそうです。当然メチシリン耐性なので β -ラクタム系は効きません。まだアウトブレイクまでには至っていないのですが、蔓延しつつあるようなのです。今後、獣医師として考えられる問題点、対策などを教えて下さい。

答 (野口雅久)

今は、MRSA のみならず黄色ブドウ球菌以外のブドウ球菌にも *mecA* 遺伝子が広がっており、結構普通のヒトからも分離されます。私どもも学生の鼻腔の検査をやるのですが、MRSA は分離されませんが、メチシリン耐性のコアグララーゼ非産生ブドウ球菌、*S. intermedius* もコアグララーゼを産生するかもしれませんが、多く検出されます。むしろ MRSA よりも MRCNS の方が多く広がっているのが実情です。病原性の観点からはそれほど注目されていませんが、結構存在しています。もしかすると、*S. intermedius* は本来動物にいますと思いますが、MRSA の *mecA* 遺伝子はそういった菌から由来しているのではという実験データや考えもあります。それが黄色ブドウ球菌に入って、黄色ブドウ球菌は非常に病原性が強いので大問題となったという歴史もあります。従って、ヒトの場合では日

和見感染というかコンプロマイズド宿主では黄色ブドウ球菌だけでなく CNS も重要になってくると思います。決して *mecA* 遺伝子が黄色ブドウ球菌だけに存在する遺伝子ではありません。

質問 (片岡 康, 日獣大)

最後の方のスライドで、個人の臨床医に PK/PD を考えた投与方法、あるいはサイクリング療法などを考えていってもらいたいとのことでした。我々も、いかにして臨床獣医師に抗菌薬を適正に使用していただくかということが大きな課題です。教育の面において、人間の大病院であれば病院全体での抑制というのは可能かもしれませんが、個人病院を含めて医学関係ではどのようにしてこの抗菌剤の適正使用を伝えておられる、あるいは伝えていくべきなのかを教えていただけると、我々もこれからの参考にできると思います。良いアイデアがありましたらお教え下さい。

答 (野口雅久)

非常に難しいご質問です。私が病院の院内感染の対策で外部委員をやっているのですが、そこで良くやるのがエビデンスを示すことです。データも何もなく、この薬剤を使わずにこちらを使えとか、これ効かないからこれに変えろと言っても、やはり変え難い。そして薬の良いところばかりをいっても駄目で、もう一つ、医療経済学的にすぐメリットがあるとか、患者や動物にとってもメリットがあるということなどをエビデンスとして出していく必要があると思います。そうしますと、ドクターにも結構納得して頂け、協力していただける姿勢が見られるようになります。

ポジティブリスト制に伴う動物用医薬品暫定使用禁止期間

小久江栄一

東京農工大学名誉教授 (〒 185-0022 東京都国分寺市東元町 1-14-8)

「動物用医薬品の使用の規制に関する省令の一部を改正する省令」(平成 18 年 4 月 10 日農林水産省第 32 号) が、平成 18 年 5 月 29 日から施行され、動物用医薬品 100 品目の暫定使用禁止期間が制定された [1]。この新たな規制を見ていくつもの問題点を感じた。また、昨年の本研究会シンポジウムの特別講演で厚労省の近藤氏からポジティブリスト制についての話を伺った経緯もある [2]。そこで平成 18 年度の本研究会シンポジウムで、表記タイトルのお話させていただいた。この記載はその内容に沿ったものである。

1. ポジティブリスト制について

これからは食用動物に使う全ての動物用医薬品を「残留規制の対象にする」というのがポジティブリスト制である。食品に残留する化合物で規制のあるものと無いものがあるのは不合理である。ポジティブリスト制の総論に反対はない。

さらに残留規制についても、従来の「無残留」から 1 日摂取許容量 (ADI) と最大残留限界 (MRL) の考え方に変えるということであるが、ADI / MRL については人類が四半世紀以上の歳月をかけて検討を重ねた科学的残留規制法である。積極的に利用して恩恵をこうむるべきであると思っている。

—— ADI と MRL と使用禁止期間 ——

〔ADI: 一日摂取許容量〕動物実験により人間が生涯食べても有害な作用が出ない薬量 (最大無作用量) を求め、それに安全性を担保する意味で安全係数 (通常は 1/100) をかけたものが ADI (mg/kg 体重 / 日)

である。

・ADI が例えば 1mg となったら、体重 60 キログラムの人が 1 日に 60 mg まで生涯食べ続けても健康に害はないということになる。

〔MRL: 最大残留限界値〕一つの動物用医薬品が 1 種類の食用動物にだけ使われることは稀である。複数の動物種に使われるのが通常である。従って、複数の畜産物に残留して人体に摂取される可能性のある薬物合計量が ADI 値を越えないようにしなければならない。そのために畜産物ごと決めた許容濃度が MRL である。

$$ADI > \sum_{i=1}^n (MRL_i \times \text{平均的食事量}_i)$$

〔使用禁止期間〕牛肉の MRL が 1ppm と決められたら、牛に投薬した後、筋肉中の残留濃度が 1ppm 以下になるまで食肉処理場に牛を出荷できない。これが使用禁止期間である。

2. 一律基準値 MRL 0.01 ppm について

残留基準の元となる ADI / MRL を決めるには長い時間がかかる。そこで、国際基準の無い多くの化合物については、基準が決まるまでは一律基準 0.01 ppm を MRL とすることになった。

しかし、国際的には一律基準は厳しすぎて、ただでさえも不足している使える動物薬がさらに足りなくなってしまうという不満が出た。そこで国際基準が決まるまでの間、各国の事情に応じて暫定的な基準を設けそれに応じた暫定使用禁止期間を設けることでまとまった。EU に追随して日本もそのように決めたが、米国はまだ認めていない。

—— 一律基準 0.01 ppm の由来 ——

農薬や香料のような化学物質は1日摂取量 $1.5 \mu\text{g}$ に満たなければ安全とされている。そこでこの $1.5 \mu\text{g}$ を国民栄養調査結果の食品摂取量から算出したものが 0.01 ppm で、「絶対的安全基準値」として国際的なコンセンサスを得ている。

3. 一律基準値と従来の日本の無残留規制との比較

厳しいと言われる一律基準を日本の従来からの「無残留」基準とを比較した。日本の規制の場合、無残留と称していたが科学的に「無」を証明することは出来ないので、「絶対的安全基準値 0.01ppm」を目指して、常用量の2倍用量を動物に投薬し測定可能な 0.05ppm を検出限界とし、それ以下になる日数とさらに日を置いて2回の無検出を確認（検出限界以下・×・×）してきた。

図1に示すように、先輩たちの考案したこの「検出限界以下・×・×」による休業期間は一律基準 0.01ppm とほぼ同等の残留基準であることが分かる。こうして日本人は世界で最も厳しい残留規制基準の中で暮らしてきた。

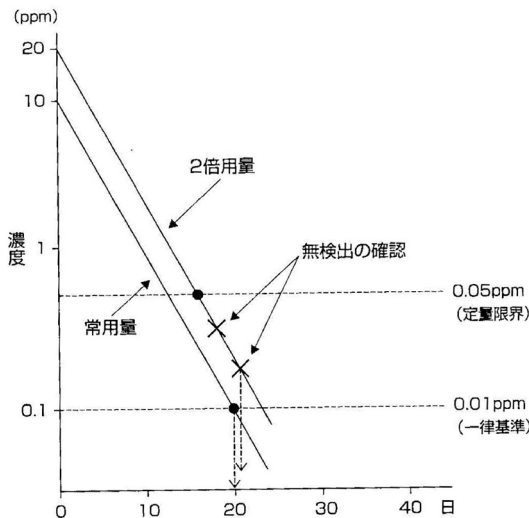


図1 一律基準と無残留規制（チクサン出版社『臨床獣医』06年5月号より転載）

4. 暫定基準について

諸外国では、一律基準 MRL 0.01ppm にすると使用禁止期間が大幅に延長され、使えない動物薬が出て生産・流通に大きな混乱が生じることが懸念されてきた。そこで各国で暫定的な基準を設けることとなった。日本での暫定基準は近藤氏の講演 [2] にもあるように、「国際基準と同等の評価の MRL 値」、つまり EU または米国の MRL 値を参考にして決めることになっている。その他薬事法に基づく承認時の定量限界値も参考にするという記載 [2] も見るが、これはその数値を下回った MRL 値を設定した場合残留モニタリングができなくなるから、参考にせざるを得ないということだと個人的には解釈をしてきた。

—— 暫定使用禁止期間の設定法 ——

日本での暫定使用禁止期間の設定は、厚労省が暫定基準を設け、その値に基づいて農水省が各社の手持ち資料や追加試験で実際の日数を決めるという役割分担である。

5. 発表された暫定使用禁止期間

今回制定された動物用製剤の暫定基準の使用禁止期間について、筆者は動物用医薬品用具要覧（2004年版）を参照しながら、その日数を旧来の休業期間と品目ごとに比較したところ、従来の休業期間と同じ使用禁止期間の品目が45点、延長されるものが15品目あった（表1）。

一律基準とほぼ匹敵する厳しい休業期間であったにもかかわらず、従来の休業期間よりも長い使用禁止期間が設けられたことは問題である。中には、暫定基準または暫定使用禁止期間設定の線引

表1 今回制定された暫定使用禁止期間と従来の休業期間の比較¹⁾

同等	延長	短縮 ²⁾	追加
45 ³⁾	15	4	11

- 1) 動物用医薬品用具要覧参照
- 2) メーカーの自主努力により短い使用禁止期間を獲得したようである
- 3) 品目数

きの問題で長い使用禁止期間を課せられた可能性のあるものがある。

6. 従来よりも長い暫定使用禁止期間になった原因

1) 暫定 MRL 基準について

定量限界が暫定基準になった化合物がかなりある [1]。これは理論的ではない。定量限界は測定器の性能を表すパラメーターで、人の健康とは関係のない値である。このために使用禁止期間が休薬期間よりも長くなった動物用医薬品がある可能性がある。

MRL 値を低く設定し過ぎていることも考えられる。例えば、使用禁止期間を現在検討中のチルミコシンの場合、ADI 値は米国が 25 μg/kg 体重/日で、日本が採用した ADI 値は 40 μg/kg 体重/日となっている。ということは、日本の使用禁止期間は米国よりも短くてしかるべきなのに、実際には日本の方が長い。牛と豚の使用禁止期間がそれぞれ 91 日と 21 日にされている。これに対して米国ではそれぞれ 28 日と 7 日である。その原因は ADI 比 0.064 と MRL を低く抑えすぎていることが原因であろう。

—— ADI 比 ——

$$\text{ADI 比} = \frac{\sum_{i=1}^n (\text{MRL}_i \times \text{平均的食量}_i)}{\text{ADI}}$$

・途轍もない大食漢がいるかもしれないから、MRL 設定に当って ADI 比は 0.8 までに抑えることになっている。

2) 動物実験精度は十分なのか

厚労省が設定した暫定 MRL 基準に基づき、農水省が既存のデータまたは新たな動物実験により統計処理をして暫定使用禁止期間を決めたということである。この場合、もし動物実験データにバラツキが多く標準偏差が大きくなると使用禁止期間は延びる (図 2-A, B)。薬の動態的性格とは関係なく試験精度により薬剤の使用禁止期間が左右されるのは問題である。どのような精度の試験であったかは公表するべきであろう。

7. 長すぎる使用禁止期間の問題点

1) 使えない動物薬が出てくる

過剰に厳しい残留規制を設ければ使えなくなる動物用医薬品が出る。事実今回の規制案では、古くから使われてきた有用で安価な動物薬のいくつかが使えなくなる恐れがある。代わりに高価な動

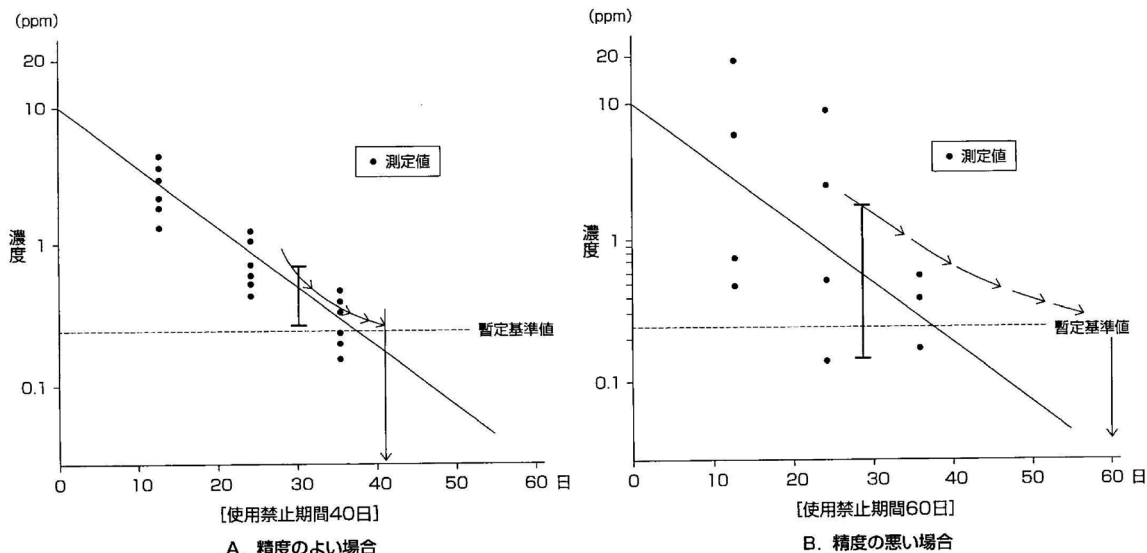


図 2 試験精度による使用禁止期間の変動 (チクサン出版社『臨床獣医』06年5月号より転載)

物薬を使えば、結果として国産畜産物価格の高騰が予想される。これは生産者にとっても消費者にとってもありがたくない。あるいは不健康な動物由来の畜産物が氾濫することになり消費者の安全を脅かすかもしれない。

2) 国産畜産物と輸入品とのダブルスタンダードは禁物

従来もそうであったが、日本の暫定使用禁止期間はEUや米国やオーストラリアなどに比べて長い。前述のチルミコシンの場合のようにADIを低く設定している国よりも使用禁止期間が長いことについては理解に苦しむ。また、ジヒドロストレプトマイシン筋注剤の使用禁止期間は、数年前は日米共に30日だったのが90日に延長された。米国より60日も長い。

輸入畜産物が約50%を超えようとしている時代に、外国と異なる残留規制をすること自体が疑問だし新たな貿易摩擦の恐れを感じる。長くするなら国際間の話し合いに耐える科学的根拠を明確にしておくべきである。

8. まとめ

動物薬の使用禁止期間はいたずらに長くすることは、有用な動物薬の使用を制限し、不健康な動物由来の畜産物を氾濫させ、消費者への安全な畜産物の供給を不能にする恐れがある。これは「食の安全」に逆行するものである。ということで、ここに以下のような提案をしたい。

1) 欧米に同一薬剤が動物用医薬品としてある場合は、使用禁止期間は欧米と同じにする。それが出来ない場合は、長い使用禁止期間の科学的根拠を世界に公表する。

2) 日本にしかない動物用医薬品の場合は、従来の休業期間を暫定使用禁止期間とし、無いものについては、「検出限界以下・×・×」の従来の方法で暫定使用禁止期間を決める。

要約

1. 農作物や畜産動物に使用する農薬や動物薬

に、残留規制のあるものと無いものがあるのは不合理である。全てに規制をかけるポジティブリスト制は当然のことと思う。また新たな残留規制は、従来の「無残留」から一日摂取許容量(ADI)と最大残留限界(MRL)の考え方で行うが、この方が科学的であると思う。ADI/MRLは人類が四半世紀以上の歳月をかけて検討を重ねた農薬や動物薬の安全基準である。積極的に利用して恩恵を受けなければならない。

2. しかし、平成18年5月29日に発表された暫定基準と動物薬の使用基準には問題が多い。問題点を列記すると以下ようになる。

- ・暫定基準として定量限界がMRL代わりに使われている化合物がかなりあるが、これは間違いである。定量限界は測定器と測定技術の性能を表すパラメーターで、人の健康とは関係がない。

- ・MRL値を低く設定し過ぎていたケースがある。例えばチルミコシンで、MRLを低く抑えすぎたことが原因である。理論摂取量がADIの6.4%にしかならない。「ADIの80%までは使おう」というのが世界的合意である。

- ・暫定MRL基準(厚労省設定)に基づき農水省が新たな動物実験により暫定使用禁止期間を決めたが、動物実験精度が粗いために使用禁止期間が伸びてしまったケースがあるように聞く。どのような精度の試験であったか公表するべきであると思う。

- ・注射部位残留濃度の限界を筋肉残留許容濃度と同じにしているが、これは間違いである。ポジティブリスト制は、食品中に残留し日常的に摂取する可能性のある化合物の害を防ぐために制定された。注射部位の残留薬物などめったに口に入るものではない。欧米と同じように注射部位許容濃度は筋肉残留基準より高くするべきである。

3. 従来からそうであるが、海外の基準に比べて日本の残留基準は厳しい。厳しすぎる残留規制のおかげで使えなくなった動物用医薬品が出てくる。結果として、不健康な動物由来の畜産物が氾濫することになり消費者の安全を脅かすかもしれない。動物用医薬品は動物の健康を守り安全な畜産物を作るためのものである。また、輸入畜産物が50%を超えている時代に、輸入国と異なる残留

基準をもつこと自体が疑問である。

今回の暫定基準は3年間かけて見直すそうである。日本の畜産のために合理的な暫定基準が設定されるように、畜産物生産に関わる者は声を上げるべきである。

参考文献

- 1) 動物用医薬品の使用の規制に関する省令：
<http://www.nval.go.jp/hourei/syorei.htm>
- 2) 近藤卓也：動物用抗菌剤研究会報, 27, 2-3 (2005)

On the Japanese New Standard for Veterinary Drug Usage Corresponding to the Positive List System

Eiichi KOKUE

Emeritus-Professor of Tokyo University of Agriculture and Technology, 3-5-8 Saiwai-cho, Fuchu-shi, Tokyo 185-0022, Japan

討 論 (座長：澤田拓士 日獣大, 高橋敏雄 動薬検)

質問 (五十君静信, 国立医薬食品衛研)

行政側にいる人間にとっては非常に示唆深いというか、非常に頭の痛い御指摘を頂いたかと思います。それで、まず以前の行政的な通知などにおける問題点として、専門家が非公開な会議で議論して、パブリックコメントを充分求めないで規制値を設けるということが多かったと思います。最近はかなり状況が変わってきていると思います。一つ確認したいのは、この規制値を出す段階に学会などか、あるいは一般にむけてのパブコメが充分に行われたでしょうか、そしてコメントなどは出ましたでしょうか？

答 (小久江栄一)

パブリックコメントは実施しているということを知った記憶があります。

発言 (浅井鉄夫, 動薬検)

1月には出していると思います。

発言 (五十君静信, 国立医薬食品衛研)

現在、規制値を設定する時に、科学的な根拠を基にさらにどの様な考え方を盛り込むかですが、一つは国際的なハーモナイゼーションを考慮し、日本独自の状況やデータも配慮し規制値を決めるといったことで基本的には動いていると思います。一方、議論に関与できる人達は少ないわけですから、もっと広く指摘を受けるという意味で、多くの場合、ある程度データがまとまってきたときに、パブリックコメントの形でデータの考察の仕方などに問題ないかなどのご意見

をお伺いしているかと思います。出来ればその段階で、何らかの形で狼煙を上げていただきますと、状況はもう少し変わったかなという思いがいたします。

発言 (小久江栄一)

以前、地方で講演させていただいたときに、非常に意識の高い獣医師でもポジティブリスト制について何も知らない。それは知らない方が悪いと言われればそれまでですが、浸透度が悪過ぎるではと思います。牛関係の方々はかなり詳しいのですが、豚関係の方はほとんど御存じない状況でした。牛関係の方は、牛乳を出荷するときにチェックシートに記入するようにプロパガンダされているなどで比較的意識が高いのですが、豚関係の方はほとんど知らない。このようなことから、浸透度に問題があると感じられます。

発言 (平山紀夫, 畜安研)

このデータのいくつかの部分は私の研究所で出したデータでありますので、コメントさせて下さい。1点目は、牛と豚で残留基準値 (MRL) が違うということですが、おそらく開発された時期が異なっていたために、それぞれの時点での検出限界値が異なっていたという事情があったかと思います。2点目は、国際基準があるものをそのまま日本は受け入れればいいのではないかのご意見には、私は若干同意しかねます。動物医薬品の MRL はその残留が想定される様々な畜水産食品について決めていきますので、日本と欧米との食生活の違いから MRL が異なる場合ができて

ます。3点目は、アメリカやEUではあまり気にしていないことを、日本では非常に大きな問題としていることです。その一つは、注射部位残留で、恐らく、使用禁止期間が長く伸びたものは注射薬だと思います。当然注射部位は、他の筋肉部位より残留が長くなります。注射部位の残留がなくなる時点を統計学的に推定する試験法で実施すると、200日、300日という数字がでできます。最後の点ですが、先生がご指摘になられた試験の精度であります。通常、残留試験では一時点で採材する個体数は3～4頭ですので、個体差が大きく影響します。個体差をなくするためには各時点での頭数を多く用いればよいわけですが、とても動物薬の開発ではそのようにできないという事情もあります。従って、より良い残留試験法の開発が必要と思っております。

発言 (小久江栄一)

大変やんわりとお叱りを頂いたように思いますが、何故、日本はこんなに神経質なのでしょう。私が小学校の時、斜め後ろの子が突然来なくなり、餓死してしまったというような実体験がありますもので。

今までの畜産行政、残留規制で何か問題があったのでしょうか、何にも問題がなかったと思います。私、少なくとも健康を害されたという記憶は全くありません。そこで、厚労省および農水省にお願いしたいのは、もっとサイエンスを国民に知らせて欲しいということです。安全というのは基準が設けられますが、安心というのは神様の世界じゃないですか。それをサイエンスで網羅しようとするのは、厚労省、農水省が国民への教育を怠っていると思います。即ち、こういう問題を通して国民のサイエンスに対する感覚を鋭くしてもらいたいとサイエンスの省庁である厚労省も農水省にお願いしたいと思っております。

発言 (浅井鉄夫、動薬検)

ポジティブリスト制度は、食品の規格が変わるという話です。この制度導入に対応する動物医薬品の使用基準についてのパブリックコメントの募集は、平成18年1月12日～平成18年2月10日に行っています。

発言 (小久江栄一)

定量限界というのは、今の一律基準です。それに等しい値であるということを言ったまでです。

発言 (浅井鉄夫、動薬検)

コーデックス基準がある動物医薬品はその基準が

残留基準として採用され、コーデックス基準がないもので国内承認のあるものは、これまでの管理と同じとすることで承認申請時の残留試験の定量限界が残留基準として採用され、国内承認がないものについては、EUやアメリカの残留基準を平均とするなどして残留基準が設定されています。それ以外のものが、一律基準として0.01ppmを適用するとされています。

発言 (小久江栄一)

15年前から0.01ppmが絶対安全基準ということが出来上がってきたので、我々の先輩が2倍用量投薬群において定量限界0.5ppmが採材時点の2時点で連続した際の後の時点を休薬期間とするということをやって何とかそこをクリアーした。そういった意味で一律基準0.01ppmのところをもっていけば、何とか国民のコンセンサスが得られるだろう。それを無残留と称したのです。ですから昔の話を蒸し返しているではありません。

質問 (澤田拓士、日獣大)

例えば200日というのも全く非現実的な話ですし、例えば90日といえど3ヵ月は使用できない。出荷前3ヵ月の間にかかる病気も多くあるわけですから、どの様に対応すれば良いのでしょうか？

答 (小久江栄一)

現場から農水省に問題提起をどんどん行えばと思います。暫定基準はこれからも出てくると思われまして、お互いに良くしようと思ってやっていることなので、聞く耳を持たぬということではないのでは。もっと規制官庁に声を上げていくというのが大事だと思うのです。非常に意識の高い豚の先生に「ポジティブリスト制がいぶん早いですね」と今年2月に言われました。しょっちゅう中央に来られる先生が「ポジティブリスト制、唐突ですね」という状況です。もっともっと教えなければ、プロパガンダしなければいけないという気がしています。

発言 (高橋敏雄、動薬検)

例えば、日本獣医師会雑誌にもポジティブリスト制についてかなり分かりやすい解説を厚労省と農水省の担当課長補佐が書いております(59, 230-232と233-237, 2006)。また、色々な普及誌にも書いていますので、決して何も隠れてこそこそやっているわけではありません。もう1つ、約1,000種類位の成分がMRLの設定の対象ですが、食品衛生法改正が平成15年、3

年の猶予期間で18年5月末に施行でということ、その3年間の中でこれら全成分のMRLあるいは暫定MRLを設定しなければならないという状況下で、確かに100%完全なものができたとは個人的にも思いません。ただ、これから5年間かけて暫定MRLの検証作業を行うとされていますので、その中で、今、小久江先生や平山先生が言われたことなどを踏まえた見直しもありうると思います。

発言 (佐藤静夫, 全農家畜衛研)

非常に分かりやすく解説していただいて分かりました、可食部位のことですが、ヨーロッパのヒト方が気にしないというのは、例えば注射部位は捨ててしまうからで、日本では商品化するから問題になる。むしろ注射部位は除くことと前提とすれば良いのではと思います。また、食生活が違うのでトータルの残留が違うという話ですが、例えばヨーロッパでは60日で、日本では90日や200日になる理由は、日本人は豚肉とお米を食べて、欧米人よりお米を食べるからこうなるのだというような解析が、公的機関から出してもらえば、なるほどと納得できるのですが、それらに関係するデータはあるのでしょうか、そこら辺が小久江先生から指摘された疑問点と、平山先生の食生活が違うから使用禁止期間が違って当然だという説明を理解する上で問題と思います。私はもっと単純に考えて、豚に注射した薬剤の体内分布を調べた成績から、使用禁止期間を設定したのではと考えていましたが、そうではなかったんですか？

発言 (高橋敏雄, 動薬検)

最も重要なことは、そういう啓蒙活動ですね。例えば、対獣医師だけではなく、対生産者なりの様々な関係者に理解していただくことをやりつつあると思います。先ほど言いましたように日本獣医師会雑誌でも

そうですし、それ以外の普及誌でもいい、まだ全部見ているわけではありませんが、出来るだけ解説書的なもの、あるいはQ & Aというようなものを厚労省と農水省は出しにくいのではないかと考えております。

発言 (佐藤静夫, 全農家畜衛研)

注射部位を取り除いたと体としての流通に不利がなければ生産者も文句を言わないと思うのですが。

発言 (澤田拓士, 日獣大)

と畜場法あるいはその下の規則が改正され、例えば部分的に残留部位を取り除いてしまえば、そのと体の価値は落ちると思われ、そのことが問題になると思います。決して啓蒙活動をやっていないというわけではなく、これからもやるはずです。国内では、いわゆる国際基準(コーデックス基準)のMRLが設定されていれば当然それを使いますし、そうでないものについては当然暫定的なMRLを欧米のMRLを参考にはしているはずで、当然、それに優先してやはり承認申請データなりあるいは再評価申請データなどを基にして、MRLを決めていけばいいと思います。ただ完全に欧米と日本と同じ製剤が、どれだけあるのかも1つ問題となっています。

発言 (澤田拓士, 日獣大)

まだまだ御意見があると思いますが、小久江先生も全国を回ってディスカスを重ねていただき、また農水省、厚労省との話し合い、あるいは農水省、厚労省自体の会議の場でもご意見を参考に検討を進めていただければと思います。

発言 (小久江栄一)

色々な先生からご意見を頂きまして、また私の中でミキシングしまして、より良い全国行脚をしたいと思っております。宜しくお願いいたします。

セファレキシン

伊東由紀子

株式会社ビルバックジャパン (〒 541-0047 大阪市中央区淡路町 1-3-14)

1. 開発の経緯

セファレキシン (cephalexin, 以下 CEX) は、1970 年代より人体用として広く用いられている第一世代のセファロスポリン系抗生物質である。CEX は多くのグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して優れた抗菌活性を示し、細菌の細胞壁の合成を阻害し、殺菌的に作用する。海外においては犬および猫用の錠剤として、細菌性皮膚感染症および尿路感染症に 1980 年代より用いられており、イギリス、フランス、ドイツなどヨーロッパ諸国をはじめとする世界 20 カ国以上で販売されている。国内においては 2004 年に犬の細菌性皮膚感染症の適応症にて 75mg 錠、300mg 錠および 600mg 錠が承認されている。

2. 物理化学的性状

CEX の構造式は図 1 のとおりである。

一般名：セファレキシン

分子式： $C_{16}H_{17}N_3O_4S$

分子量：347.39

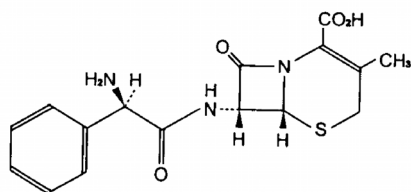


図 1 セファレキシン構造式

原体は白色～淡黄白色の結晶または結晶性の粉末で、水にやや溶けにくく、エタノールに極めて溶けにくく、エーテルにほとんど溶けない。なお、国内で承認されている製剤は室温で 2 年間 (27 ヶ月間) 安定であることが確認されている (社内資料, 1998)。

3. 毒性

1) 急性毒性

ICR-JCL 系マウスでの LD_{50} 値は、経口投与では雄 4,000mg/kg, 雌 2,600mg/kg, 皮下投与では雄 1,600mg/kg, 雌 1,200mg/kg, 腹腔内投与では雌雄とも 800mg/kg であった。SD-JCL 系ラットにおいては、経口投与では雌雄とも 20,000mg/kg 以上、皮下投与では雄 7,900mg/kg, 雌が 6,100mg/kg, 腹腔内投与では雄 4,100mg/kg, 雌が 4,000mg/kg であった [1]。

2) 亜急性毒性

SD-JCL 系ラットを用いて 35 日間の経口投与による亜急性毒性試験の結果、無毒性量 (NOAEL) は 800mg/kg/日, 最小中毒量は 2,000mg/kg/日, 中毒量は 5,000mg/kg/日であった [1]。

3) 慢性毒性

ラットを用いて 3 ヶ月間の経口投与により慢性毒性試験を実施した。ラットに対する NOAEL は 400mg/kg/日と結論された [1]。

4) 特殊毒性

Ames 試験, マウスの小核試験 (社内資料: 未

発表) およびラットにおける催奇形性試験 [2] の結果, CEX による毒性は認められなかった。

4. 安全性

CEX 錠剤を, CEX として 15mg/kg (1 倍量), 45mg/kg (3 倍量) または 75mg/kg (5 倍量) を 1 日 2 回, 6 週間にわたり犬に経口投与した安全性試験では, いずれの用量においても, 薬剤の投与に起因すると思われる有害事象は観察されなかった。このことから, 本剤は犬に安全に使用できる薬剤であると思われた (社内資料: 未発表)。

5. 抗菌活性

犬の細菌性皮膚感染症由来菌の薬剤感受性
Staphylococcus intermedius の薬剤感受性

国内において犬の細菌性皮膚感染症由来の 31 株について, CEX の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定したところ, CEX の MIC₅₀, MIC₉₀ はいずれも 1.56 μg/mL であり, MIC の範囲は 1.56 ~ 3.13 μg/mL であった (社内資料: 未発表)。

6. 薬物動態

1) 犬での CEX の血漿中および皮膚における薬物動態

雌雄ビーグル犬に CEX 錠剤を 7 日間経口投与し, CEX の血漿中および皮膚の薬物動態を検討

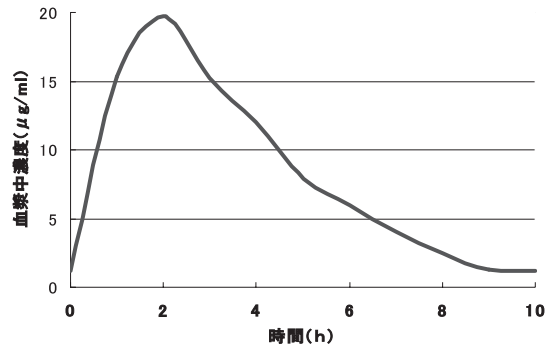


図 2 3 日目の平均血漿中セファレキシン濃度の推移

した。ビーグル犬雌雄各 3 頭に CEX 錠剤を 1 回 CEX として 15mg/kg の投与量で 1 日 2 回 7 日間経口投与した (1 日 2 回の投与間隔は約 10 時間)。血液を投与 3 日目と 7 日目に経時的に採取し, CEX 濃度を測定した。さらに, 皮膚も投与 1 日目と 7 日目に経時的に採取した。CEX の経口投与後の血漿中薬物動態を図 2 および表 1 に示した。

これらの結果より, 3 または 7 日間経口投与後, 血漿中 CEX 濃度は投与約 2 時間後に最高値, 平均約 20 μg/mL に達することが示された。また, 投薬の約 10 時間後でも CEX は血漿中に存在していた (平均濃度 1 ~ 2 μg/mL)。血漿中薬物動態に性差および検体採取日による差は認められなかった。

皮膚における CEX の最高濃度は投薬後 1 ~ 2 時間に観察された (表 2)。7 日目の 1 回目の投与 8 時間後でも 1.26 ± 0.92 μg/g の濃度で CEX が全頭の皮膚から検出されたが, 投与 10 時間後には

表 1 犬における経口投与後の血漿中薬物動態パラメータ

測定日	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (h)	AUC _(0-inf) (μg.h/mL)	T _{1/2} (h)
3	21.3 ± 5.2	1.83 ± 0.75	88.6 ± 11.6	1.77 ± 0.52
7	20.2 ± 2.6	1.67 ± 0.52	81.7 ± 9.5	1.74 ± 0.35

表 2 犬における経口投与後の皮膚のセファレキシン濃度

測定日	皮膚のセファレキシン濃度 (μg/g)		
	最高濃度	投与 8 時間後	投与 10 時間後
1	5.84 ± 2.19 (投与 2 時間後)	測定せず	測定せず
7	6.64 ± 0.99 (投与 1 ~ 2 時間後)	1.26 ± 0.92	検出限界*以下

*検出限界: 0.5 μg/g

全頭で検出限界 ($0.5 \mu\text{g/g}$) 以下であった。性差および検体採取日による差は認められなかった。

以上のように、犬の細菌性皮膚感染症の主な起因菌である *S. intermedius* に対する MIC_{90} が $1.56 \mu\text{g/mL}$ であったことから、血漿中および皮膚中の CEX 濃度はそれを上回る十分高い濃度が維持されると考えられた。

7. 臨床試験

犬の細菌性皮膚感染症に対する CEX の臨床試験を 5 施設で実施した。毛包を原発とする皮膚病変 (発赤, 膿胞, 丘疹) が認められ, 患部塗抹標本の検査によって細菌 (球菌) が確認された犬 67 例を供試した。なお, 病変部試料の培養により, *Staphylococcus* 属菌が分離されなかった症例については, 有効性の評価から除外した。CEX 錠剤投与群およびアモキシシリン (AMPC) 錠剤投与群の 2 群に無作為に分け, CEX 群は 15mg/kg , 1日2回7日間, AMPC 群は承認内容に従い, 20mg/kg , 1日2回5日間経口投与した。ただし, 2回の投与間隔はともに 10 時間以上とした。両群とも治療薬以外の殺菌消毒剤, 抗菌剤, 抗真菌剤および抗炎症剤の併用を禁止した。試験に組み入れた被験動物の背景因子を表 3 に示した。

全症例 67 例中 66 例 (98.5%) から *Staphylococcus* 属の 7 菌種が検出され, 計 69 菌株が分離された。それらのうち *S. intermedius* の検出頻度が最も高く, 約 90% であった (図 3)。

有効性の評価は, 総臨床評価値 (発赤, 膿胞, 丘疹および掻痒の臨床評価値の合計) の改善率お

よび有効率 (改善率が 70% 以上であった症例) を群間で比較した (図 4)。また, 有害事象および臨床検査値から薬剤の安全性を評価した。その結果, CEX 群の有効率は 73.5% であり, 対照群と比較し有意に高かった (図 5)。安全性の評価では, CEX 群の 2 例に嘔吐がみられたもののいずれも軽度であった。臨床検査においては, 投薬との因果関係が疑われる異常は認められなかった。従って, CEX 錠剤は犬の細菌性皮膚感染症の治療に有効で, 安全性も高いものと結論された (社内資料)。

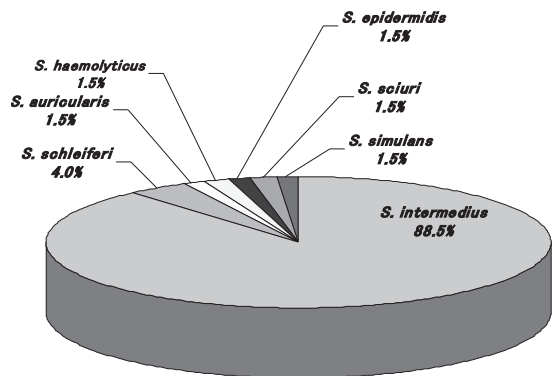


図 3 *Staphylococcus* 属菌の検出状況

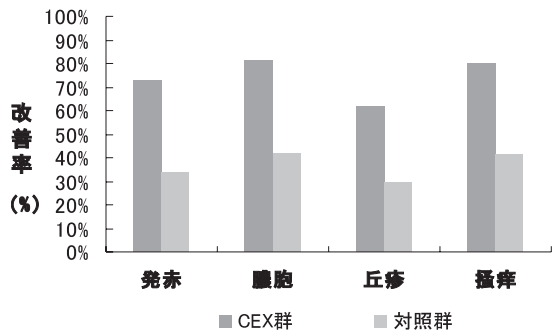


図 4 スコアの改善率 (%)

表 3 被験動物の背景因子

項目	CEX 錠剤	対照錠剤	
	n=35	n=32	
月 齢	範 囲	4 ~ 189	3 ~ 146
	平 均	62.7	58.3
体 重 (kg)	範 囲	1.7 ~ 58.5	2.6 ~ 41.6
	平 均	14.9	12.3
性 別	雄	17 (48.6%)	17 (53.1%)
	雌	18 (51.4%)	15 (46.9%)

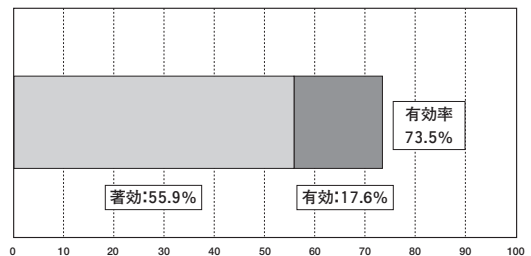


図 5 セファレキシリン群の有効率 (%)

引用文献

(参考) CEX の製剤名と承認事項および使用上の注意は表 4 のとおりである。

- 1) 峰下鍬雄ら：Clinical Report. 3, 390-416 (1969)
- 2) 青山卓夫ら：応用薬理. 3, 249-263 (1969)
- 3) 中沢昭三ら：Jpn J Antibiotics. 22, 267-275 ((1969))

表 4 製剤名と承認事項および使用上の注意

製 剤 名：	リレキシペット錠 75 リレキシペット錠 300 リレキシペット錠 600
製 造 販 売 元：	株式会社ビルバックジャパン
製 造 元：	ビルバック社 (フランス)
成 分 分 量：	リレキシペット錠 75, リレキシペット錠 300 およびリレキシペット錠 600 は 1 錠中, セファレキシンをそれぞれ 75mg (力価), 300mg (力価), 600mg (力価) 含有する。
効 能 効 果：	犬：有効菌種：本剤感受性のブドウ球菌 適応症：細菌性皮膚感染症
用 法 用 量：	1 回体重 1kg あたりセファレキシンとして 15mg (力価) を 1 日 2 回 7 日間経口投与する。ただし, 2 回の投与間隔を最低 10 時間とする。
使用上の注意：	【一般的注意】 (1) 本剤は要指示医薬品であるので獣医師の処方せん・指示により使用すること。 (2) 本剤は効能・効果において定められた適応症の治療にのみ使用すること。 (3) 本剤は定められた用法・用量を遵守すること。なお, 用法・用量に定められた期間以内の投与であってもそれを反復する投与は避けること。 (4) 本剤の使用にあたっては, 適応症の治療上必要な最小限の期間の投与に止めること。 【使用者に対する注意】 (1) 本剤の成分またはセファロsporin系抗生物質に対する過敏症を有する人は本剤を取り扱わないこと。 (2) 本剤を取り扱った際, 皮膚の発赤などの過敏症の症状が現れたときは, 医師の診察を受けること。 【対象動物に対する注意】 1 制限事項 (1) 本剤の成分またはセファロsporin系抗生物質ならびにペニシリン系抗生物質に対する過敏症を有する動物には投与しないこと。 (2) 腎機能に高度な障害がある場合には本剤の体内残留時間が長くなる可能性があるため, 慎重に投与すること。 2 副作用 本剤の投与により, 一過性の嘔吐, 食欲不振がみられることがある。 【保管上の注意】 小児の手の届かないところに保管すること。

Cephalexin

Yukiko ITO

Virbac Japan Co., Ltd. 1-3-14, Amaji-machi, Chuo-ku, Osaka, 541-0047, Japan

Cephalexin (CEX) is a first generation cephalosporin antibiotic developed by the former Glaxo (present Glaxo SmithKline) and Eli-Lilly in 1967. CEX has broad spectrum activity against Gram-positive and Gram-negative bacteria. It has bactericidal efficacy due to inhibition of a peptidoglycan involved in the synthesis of bacterial cell wall. It has been used in human medicine for long time since 1970, and Rilexipet tablet is the first approved product, in 2004, for veterinary use. CEX acts strongly against *Staphylococcus* species which are the major pathogens in skin infections associated with susceptible bacteria. The dosage and usage of this product is “an oral dose of 15mg of CEX per kg body weight, administered twice a day with, an interval of 10 hours or more, for 7 days”. The indication is “The treatment of bacterial skin infections in dogs against Staphylococci susceptible to CEX”.

In dog, CEX is rapidly absorbed after oral administration at the recommended dose. After 2 hours, the plasma and skin levels of CEX reach higher concentrations than MIC₉₀ which is 1.56 μg/mL. Safety of CEX was confirmed in dogs up to 5 times of recommended dosage for 6 weeks. Local clinical studies have demonstrated the efficacy against dog's skin infections caused by *Staphylococcus* species. According to the results, CEX showed statistically excellent efficacy in comparison with positive control product and also no severe adverse effect; only 2 cases of light and transient emesis were confirmed.

討 論 (座長：片岡 康 日獣大)

質問 (小久江栄一, 農工大)

1日2回投与するのは結構大変と思えるので、15mgを1日2回ではなくて30mgの1日1回投与では駄目なのですか？

答 (伊東由紀子)

キノロン系とか他の抗生物質で1日1回投与というものが多くありますし、1日2回を飼い主さんが定期的にするのも大変なので、同様の問い合わせもいただいております。実際、ご紹介できるほどのデータではありませんが、30mg/kgで1日1回でも、臨床的には全く問題なく細菌性皮膚感染症にお使いいただけることは、私どもの方で確認できております。

質問 (小久江栄一, 農工大)

フランスではどれくらい使っているのですか？

答 (伊東由紀子)

フランスで30mg/kgの1日1回投与で使われることもあるとは思いますが、同国での承認は15mg/kgを1日2回投与です。

発言 (小久江栄一, 農工大)

血中濃度の成績を見てもみると、1回投与で完全に無くなりませんよね、MIC近い値になってますの

で、恐らく、2倍量投与すAUCは倍になるはずですから、1日1回でもいけるのではとの気がしました。

質問 (鎌田 寛, 日大)

私は*S. intermedius*とか*S. aureus*による皮膚感染症に良く遭遇しますが、*S. aureus*によるものにも同様に有効ですか？

答 (伊東由紀子)

今日、資料を持ち合わせておりませんので。

発言 (片岡 康, 日獣大)

今示された成績では、*S. aureus*が1例も有りませんでした。私も皮膚から分離を行っていますが、*S. intermedius*は確かに4～5割分離されますが、*S. aureus*も2～3割とれます。従って、*S. intermedius*の中に*S. aureus*も含まれているのかと思っていました。*S. intermedius*とされているものを詳しく調べると、その内の2～3割は*S. aureus*でした。皮膚の常在菌に*S. aureus*もいますので、もう少し詳細に調べられるとよいと思います。

答 (伊東由紀子)

ありがとうございます。

ロメフロキサシン

守先眞由美・牛尾和道

千寿製薬株式会社 事業開発部 (〒 541-0046 大阪市中央区平野町 2 丁目 4 番 9 号 大和平野町ビル 7F)

1. 開発の経緯

ロメフロキサシン (一般名: 塩酸ロメフロキサシン, 略号: LFLX) は北陸製薬株式会社 (現アボット ジャパン株式会社) で開発されたキノロン系合成抗菌剤であり (図 1), 細菌の DNA ジャイレースに作用して DNA 合成を阻害することにより抗菌作用を示す [1]。グラム陽性菌, グラム陰性菌および一部の嫌気性菌に抗菌力 [2, 3] を示し, 最小殺菌濃度は最小発育阻止濃度とほぼ一致している [1]。

LFLX は, 1990 年 1 月 23 日に人体用医薬品として承認されて以降, 内用剤, 眼科用剤, 耳科用剤が市販され, 人の医療現場において感染症治療薬として有効性と安全性が確認されている。動物用医薬品としては 2005 年 8 月 19 日に承認された。犬の細菌性眼感染症は細菌感染に伴う炎症を主な症状とし, 急性に発症するのが特徴である。比較的進行が早いことから, 抗菌力が強力な幅広い抗菌スペクトルを有し, 眼内移行性が良く, しかも毒性の少ない抗菌剤が要求される。また, 内服薬および注射剤に比べ低濃度で高い治療効果をあげ

ることができ, 全身的な副作用が少ない点眼剤が望まれている。LFLX は, ウサギを用いた点眼による結膜嚢内滞留性試験 [4] および眼内移行性試験 [4] において, 良好な結膜嚢内滞留性と角膜および眼瞼への高い移行性が確認され, 犬を用いた点眼による血中移行性試験では血中移行量はわずかであり, 全身的な影響は少ないと考えられた (表 1)。

このことから, 犬の細菌性結膜炎, 角膜炎, 眼瞼炎, 麦粒腫治療剤として, 1mL 中塩酸ロメフロキサシン 3.31mg (ロメフロキサシンとして 3mg) を含有する無色澄明の点眼液, 「ロメワン[®]」(以下, 本剤) を開発した。

2. 安全性

ビーグル犬の両眼に本剤を 1 回 0.1mL (2 滴に相当), 1.5 時間間隔で 1 日 6 回または 30 分間隔で 1 日 20 回, 対照として生理食塩液を 30 分間隔で 1 日 20 回, 4 週間連続点眼し, 眼および全身に及ぼす影響を検討した。眼科学的検査としては前眼部刺激症状, 角膜上皮障害性, 中間透光体および眼底検査を行い, 全身的検査としては一般状態, 体重, 尿検査, 血液学的検査, 血液化学的検査および剖検を実施した。

その結果, すべての観察項目において特記すべき所見は認められなかったことから, 本剤は犬への臨床応用において, 安全性に問題はないと判断した。

3. 薬理試験

ビーグル犬の角膜実質内に犬の眼感染症由来

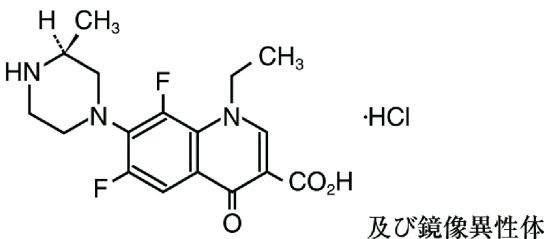


図 1 構造式

表1 単回点眼時における血漿中ロメフロキサシン濃度の時間的推移

項目	点眼後の(時間)						
	0	1	3	6	8	12	24
血漿中 LFLX 濃度 (ng/mL)	N.D.	3.8	3.6	2.7	1.7	1.4	N.D.

0.3%LFLX 点眼液 1 回 2 滴点眼 (n=3), N.D.: 定量限界 (1ng/mL) 以下

表2 *Staphylococcus intermedius* 実験感染犬における治療効果
(角膜感染症採点基準 [5] に従って臨床症状を採点評価した成績)

投与開始後日数	0		1		2		3		4	
菌接種後の時間	8		24		48		72		96	
観察時期	II	I	II	I	II	I	II	I	II	
本剤 (n = 5)	0.2	2.2 *	2.0 **	2.7 **	2.7 ***	2.2 *	1.8 **	0.9 **	0.8 **	
基剤 (n = 5)	0.5	4.7	6.8	8.9	8.1	7.6	6.6	6.2	5.4	
生理食塩液	0.4	7.2	9.3	8.8	9.3	8.5	6.3	5.9	4.9	

I: 当日 1 回目の投与前, II: 当日 3 回目の投与前

: 生理食塩液群に対しての検定結果, 有意差あり (: p < 0.05, **: p < 0.01)

#: 基剤群に対しての検定結果, 有意差あり (#: p < 0.05)

Staphylococcus intermedius の菌液 (10^4 CFU/mL), 50 μ L を注入して角膜感染症を惹起し, 菌接種 4 時間後と 8 時間後, 菌接種翌日からは 4 時間間隔で 1 日 3 回, 1 回 1 滴 4 日間, 本剤, 基剤 (本剤から LFLX を抜いたもの) または生理食塩液を点眼した。観察は, 菌接種後 8 時間, 接種翌日以後は毎日 2 回 (1 回目および 3 回目投与前), 角膜, 虹彩および結膜の感染症状を肉眼的に観察し, 角膜感染症採点基準 [5] に従って採点評価した。

その結果, 菌接種後 24 時間以後のすべての観察ポイントにおいて本剤投与前群では生理食塩液投与前群に比べ臨床症状の採点合計で有意な低値を示し, 2 日目からは基剤群に対し有意な低値を示した。また, 生理食塩液群と基剤群の間に有意差は認められなかった。このことから, 本剤は *S. intermedius* による眼感染症に抑制効果があると判断した (表 2)。

4. 臨床試験

犬の細菌性結膜炎, 角膜炎, 眼瞼炎および麦粒腫に対する本剤の有効性, 細菌学的効果および安全性を調査する目的で, 2001 年 1 月 ~ 2001 年 9 月にかけて 34 施設において臨床試験を実施した。

細菌性結膜炎, 角膜炎, 眼瞼炎および麦粒腫と診断された犬を対象に本剤を 1 回 1 ~ 2 滴, 1 日 3 回, 7 日間連続点眼投与前し, 投与前日 (0 日目), 投与前 3 (2 ~ 4) 日目, 投与前 7 (5 ~ 7) 日目に流涙, 羞明, 眼痛, 眼分泌物, 球結膜充血, 球結膜浮腫, 眼瞼結膜充血, 眼瞼結膜浮腫, 角膜混濁, 角膜潰瘍について観察し, その症状をスコア化して投与前日のスコア合計 (S_0) と投与前終了日のスコア合計 (S_1) から臨床スコア改善率 [臨床スコア改善率 (%) = $(S_0 - S_1) / S_0 \times 100$] を求め, 有効性判定基準 (表 3) に従い有効性を判定した。更に, 観察日には細菌検査を実施した。また, 本剤の評価に影響を及ぼすと考えられた本剤以外の抗菌剤, 消炎鎮痛剤, 副腎皮質ステロイド, 消炎酵素剤, 抗アレルギー剤等の全身ならびに局所投与前の併用は禁止した。

臨床試験では細菌性結膜炎, 角膜炎, 眼瞼炎, 麦粒腫と診断された犬 106 例のうち, 91 例 [有効

表3 有効性判定基準

有効性	臨床スコア改善率
著効	85%以上
有効	85%未満 70%以上
やや有効	70%未満 50%以上
無効	50%未満

率 85.8% (有効以上)] に臨床効果が認められ (表 4), 初診時に *S. intermedius*, *Streptococcus canis*, *Pseudomonas aeruginosa* が検出された 78 症例中, 70 例 [有効率 89.7% (有効以上)] に臨床効果が認められた (表 5)。また, 初診時に検出された *S. intermedius*, *S. canis*, *P. aeruginosa* に対する LFLX の MIC₉₀ は, それぞれ 1 μg/mL, 8 μg/mL および 4 μg/mL であった (表 6)。

臨床試験における総症例 146 例の調査では, 副作用は認められなかった。

5. 参考

本剤の承認事項および使用上の注意を表 7 に示した。

要 約

LFLX は北陸製薬株式会社 (現アボット ジャパン株式会社) で開発されたキノリン系合成抗菌剤である。ロメワン® は 1mL 中に塩酸ロメフロキサシンを 3.31 mg (ロメフロキサシンとして 3 mg)

表 4 疾患別有効率

疾患名	全症例数	有効性別症例数				有効率 (%) (有効以上)
		著効	有効	やや有効	無効	
結膜炎	80	44 (55.0)	24 (30.0)	9	3	85.0 (68 / 80)
角膜炎	17	11 (64.7)	4 (23.5)	1	1	88.2 (15 / 17)
眼瞼炎	4	2 (50.0)	1 (25.0)	0	1	75.0 (3 / 4)
麦粒腫	5	1 (20.0)	4 (80.0)	0	0	100.0 (5 / 5)
合 計	106	58 (54.7)	33 (31.1)	10	5	85.8 (91 / 106)

() : 有効率 (%) = 有効性別症例数 / 全症例数 × 100

表 5 有効菌種別有効率

有効菌種	初診時に検出された 全症例数	有効性別症例数				有効率 (%) (有効以上)
		著効	有効	やや有効	無効	
<i>Staphylococcus intermedius</i>	51	26	20	3	2	90.2 (46 / 51)
<i>Streptococcus canis</i>	18	10	6	1	1	88.9 (16 / 18)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9	2	6	1	0	88.9 (8 / 9)
合 計	78	38	32	5	3	89.7 (70 / 78)

表 6 初診時に検出された有効菌種に対する抗菌力 (接種菌量: 10⁶ CFU/mL)

有効菌種	測定菌株数	MIC 範囲 (μg/mL)	MIC ₉₀ (μg/mL)
<i>Staphylococcus intermedius</i>	90	0.5 ~ 16	1
<i>Streptococcus canis</i>	31	4 ~ 16	8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	15	0.25 ~ 8	4

表7 ロメフロキサシン製剤の承認事項および使用上の注意

-
- 1) 製 剤 名：ロメワン[®]
- 2) 製造販売元：千寿製薬株式会社
- 3) 販 売 元：大日本住友製薬株式会社
- 4) 提 携：アボット ジャパン株式会社
- 5) 組成・性状：
本剤は、1mL 中塩酸ロメフロキサシン 3.31 mg (ロメフロキサシンとして 3 mg) を含有する無色澄明の水
性点眼液で、無菌製剤である。また、添加物として濃グリセリン、エデト酸ナトリウム、塩化ベンザルコニ
ウムを含有する。
pH：4.5～5.7
- 6) 用法・用量：1回1～2滴、1日3回点眼する。
- 7) 効能・効果：
有効菌種；本剤感性の *Staphylococcus intermedius*, *Streptococcus canis*, *Pseudomonas aeruginosa*
適 応 症；犬：細菌性の結膜炎、角膜炎、眼瞼炎及び麦粒腫
- 8) 使用上の注意：
【一般的注意】
- (1) 本剤は要指示医薬品であるので獣医師等の処方せん・指示により使用すること。
 - (2) 本剤は第一次選択薬が無効の症例のみに限り使用すること。
 - (3) 本剤は効能・効果において定められた適応症の治療にのみ使用すること。
なお、症状の改善がみられない場合には、他の治療に切り替えること。
 - (4) 本剤は定められた用法・用量を厳守すること。
 - (5) 本剤の使用に当たっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認すること。
 - (6) 本剤の使用に当たっては、適応症の治療上必要な最小限の期間の投与に止め、必要最低限の量を処方す
ることとし、週余にわたる連続投与は行わないこと。
- 【対象動物に対する注意】
1. 制限事項
 - (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある犬には投与しないこと。
 - (2) 類似化合物(キノロン系抗菌剤)に対し過敏症の既往歴のある犬に投与する場合には慎重に投与す
ること。
 - (3) 6ヵ月齢未満の犬には投与しないこと。(安全性が確立されていない)
 2. 適用上の注意
 - (1) 点眼用のみ使用すること。
 - (2) 点眼のとき、容器の先端が直接眼に触れないように注意すること。
 - (3) 点眼のとき、眼から本剤がこぼれた場合、拭き取ること。(罹患犬または同居犬が本剤を舐める可能
性があるため)
 3. その他の注意
経口投与により、幼若犬、幼若ラットで関節異常がみられたとの報告がある。
- 【取扱い上の注意】
- (1) 本剤は、外箱に表示の使用期限内に使用すること。
 - (2) 外箱に表示の使用期限内であっても、開封後は速やかに使用すること。
- 【保管上の注意】
- (1) 本剤は室温で保存すること。
 - (2) 小児の手の届かないところに保管すること。

を含有する無色澄明の点眼剤である。ビーグル犬を用いた安全性試験では1回0.1mL(2滴に相当)を30分間隔で1日20回、4週間連続点眼を行ったが、一般状態、体重、尿検査、血液検査、眼科学的検査において特記すべき所見は認められなかった。また、ウサギを用いた薬物動態試験では、LFLXの良好な眼組織移行性と結膜嚢内滞留性が認められ、イヌを用いた薬物動態試験では、血漿中への移行はほとんど認められなかった。イヌを用いた薬効試験では*Staphylococcus intermedius*による角膜感染症状に対してすぐれた抑制効果を示した。更に、細菌性結膜炎、角膜炎、眼瞼炎、麦粒腫と診断された犬106例についての臨床試験では、1回1~2滴、1日3回、1週間の投与により91例[有効率85.8%(有効以上)]に臨床効果が認められ、初診時*S. intermedius*, *Streptococcus canis*, *Pseudomonas aeruginosa*が検出された78症

例中70例[有効率89.7%(有効以上)]に臨床効果が認められた。臨床試験における総症例106例の調査では、副作用は認められなかった。

以上のことから、本剤は犬の細菌性結膜炎、角膜炎、眼瞼炎、麦粒腫に対しすぐれた治療効果を示し、有用性の高い薬剤であると考えられた。

参考文献

- 1) 廣瀬 徹ら：Chemotherapy, 36 (S-2), 1-24 (1988)
- 2) 西野武志ら：Chemotherapy, 36 (S-2), 57-74 (1988)
- 3) 桶崎英一ら：NY-198の細菌学的評価—*in vitro*および*in vivo*抗菌作用—, Chemotherapy, 36 (S-2), 99-110 (1988)
- 4) 大石正夫ら：日本眼科学雑誌, 92, 1825-1832 (1988)
- 5) 栗山 裕ら：日本眼科紀要, 44, 434-444 (1993)

Lomefloxacin

Mayumi MORISAKI and Kazumiti USHIO

Senju Pharmaceutical Co. Ltd., 2-4-9, Hiranomachi, Chuo-ku, Osaka 541-0046, Japan

Lomefloxacin hydrochloride (LFLX) is the antibacterial ophthalmic agent for animal use. LFLX is a synthesized quinolone type antibacterial drug developed by Hokuriku Pharmaceutical Co. Ltd., (at present Abot Japan Co., Ltd.) and possesses fluorine in the 6th and 8th position as well as 3-methylpiperadiny group in the 7th position of its quinoline ring. It is a colorless and clear ophthalmic solution that contains 3.31 mg of LFLX (3 mg as lomefloxacin) in 1 mL. In safety test in which 0.1 mL (corresponding to 2 drops) of 0.3%LFLX was instilled into both eyes of beagle dogs 20 times a day with an interval of 30 minutes for 4 weeks, no noteworthy finding was obtained in ophthalmologic test, the general conditions, weight, urinalysis, blood test. LFLX demonstrated the favorable migration into the eye tissue and retention in conjunctival sac in pharmacokinetics test in which 0.3%LFLX was instilled into rabbit eye. LFLX migrated hardly into the plasma in pharmacokinetics test in which 0.3%LFLX was instilled into dog eye. 0.3%LFLX inhibited on experimental corneal infection symptom by *Staphylococcus intermedius* in dog. In the clinical study, in which 1 to 2 drops are dropped 3 times a day for 7 days, the clinical effects of 0.3%LFLX were obtained in 91 of the 106 dogs (85.8%) which were diagnosed to have bacterial conjunctivitis, keratitis, blepharitis and hordeolum and they were also observed in 70 of the 78 dogs (89.7%) which were detected of the target bacteria (*S. intermedius*, *Streptococcus canis* and *Pseudomonas aeruginosa*) at first visit. No adverse drug reaction occurred in the total 146 dogs investigated in the clinical study.

The results indicate that 0.3%LFLX is clinically effective against bacterial conjunctivitis, keratitis, blepharitis and hordeolum in dog.

討 論 (座長：片岡 康 日獣大)

質問 (内田幸治, ファイザー)

それぞれの結膜炎や麦粒腫で、どのように有効性を判断されたのですか？

答 (守先眞由美)

有効性は、薬効試験のところでお示ししました判定基準で一応スコア付けをします。そしてスコア点数の70%以上を改善したものを有効としました。

質問 (内田幸治, ファイザー)

それぞれ結膜炎とか麦粒腫とか全部違うわけですか？

答 (守先眞由美)

はい、先ほどお示ししましたように、結膜炎は非常に多いです。しかし、角膜炎や麦粒腫は少ないです。付随する病気ということで一応例数が少なくとも許可を得ています。

質問 (内田幸治, ファイザー)

この製剤は人体用のものと同じですか？

答 (守先眞由美)

はい、そうです。

質問 (内田幸治, ファイザー)

用量も同じですか？

答 (守先眞由美)

はい、同じです。

質問 (内田幸治, ファイザー)

そうしますと、人体用を動物用にした場合、動物用と人体用の差別化で、何かご苦労ございますか？

答 (守先眞由美)

今、人体用で販売していますロメロキサシン点眼液は防腐剤を含んでいませんが、動物用として販売しています製品には防腐剤を含んでいます。以前は、人体

用にも防腐剤が含まれていたのですが、人体用では他にも抗菌点眼薬が多くあることから、患者さんに渡すケースよりも手術時に使用されるケースが多くなってきたため、防腐剤を抜くようになったのです。しかし、動物用では飼い主さんに渡すケースが多いということで、使用時における2次汚染を防止する目的で、防腐剤を入れています。

質問 (内田幸治, ファイザー)

そこで差別化されているのですね?

答 (守先眞由美)

はい、そうです。

質問 (小久江栄一, 農工大)

調査会は何回ありましたか?

答 (守先眞由美)

2回です。

質問 (小久江栄一, 農工大)

耐性菌に関する議論はありましたか?

答 (守先眞由美)

耐性菌についての質問はありませんでした。

質問 (小久江栄一, 農工大)

眼からの漏れによる環境汚染についてはいかがでしたか?

答 (守先眞由美)

ヒアリングにおいて詳しい記載を指導されましたが、調査会では質問はありませんでした。

質問 (澤田拓士, 日獣大)

眼の感染症の原因菌における耐性菌の出現状況について、本薬剤以外の薬剤については分かっているのでしょうか?

答 (守先眞由美)

今のところ、耐性菌については論文からしか分かりません。これからの市販後調査で調べるところです。

質問 (澤田拓士, 日獣大)

眼というのは、我々人間もそうですが、何回も同じ菌に感染しますので質問しました。今後の調査を期待します。

答 (守先眞由美)

ヒトでは点眼により菌が消失するのが普通です。そこで、菌の消失効果を基に承認を得ることが出来ますので、菌消失を臨床試験の評価に入れられるのですが、犬においては菌消失が無かったことが一つ驚きました。従って、菌交代が非常に多くみられますが、症状が悪化しているということはありません。症状で有効性を判断しており、菌の消失は評価しておりません。即ち、治癒しても交代した菌がいますので、最初いた菌が病原菌と考えております。

質問 (片岡 康, 日獣大)

人体用としては、内服用の錠剤があるとのことですが、将来的には他の適応症での承認を得られる考えですか?

答 (守先眞由美)

そうです。耳疾患の適応症を考えております。

質問 (片岡 康, 日獣大)

尿路感染症はどうでしょうか? キノロン系薬剤は膀胱炎に非常に有効な薬剤として使われていますが?

答 (守先眞由美)

今は考えておりません。

数理モデルに基づく薬剤耐性菌に対するリスク管理の検討

濱本修一

独立行政法人肥飼料検査所大阪事務所 (〒 540-0008 大阪市中央区大手前 4-1-67)

1. 緒 言

動物用医薬品および飼料添加物として家畜に使用される抗菌剤に起因する薬剤耐性菌が家畜疾病の治療を困難にするとともに、食品を通じて人に伝達し医療に影響を及ぼすことが懸念されている。現在、薬剤耐性菌に対するリスク管理のために、OIE 抗菌剤耐性ガイドラインが示されており [1]、これを踏まえてわが国においても家畜由来細菌の抗菌剤感受性実態調査（以下：実態調査）や家畜などに使用される抗菌剤の量の調査が実施されている [2, 3]。さらに、内閣府食品安全委員会において、薬剤耐性菌に対するリスク評価が進められているところである [4]。

一方で、薬剤耐性菌に対するリスク管理方法を評価する手法が開発されていないため、具体的にどのようなリスク管理を行うべきか、検討が必要となっている。

医療分野においては、薬剤耐性菌のリスク管理の方法として、院内感染対策が進められており [5]、動態解析に基づき、医療施設などにおける薬剤耐性菌の消長を予測する数理モデルが開発されている [6, 7]。しかしながら、実態調査に対応する、全国レベルでの薬剤耐性菌のリスク管理に資する数理モデルは見られない。

今般、薬剤耐性菌の出現を再現する数理モデルを用いて、全国レベルでの薬剤耐性菌に対するリスク管理方法の検討を行ったので報告する。

2. 数理モデル

薬剤感受性菌の MIC 分布を正規分布とし、また、動物用抗菌剤が使用された場合、細菌の存在環境における抗菌剤の濃度にばらつきがあることを踏まえて [8]、抗菌剤の選択圧を累積正規分布とし、これらに乗じて、MIC 分布の変化を求める (1) の数式を作成した。なお、この際、選択圧を決定する変数として、選択圧の最大値を最大選択圧 L とし、選択圧の変曲点にあたる MIC を選択 MIC B とし、選択圧のかたむきを選択精度 D とした。さらに、MIC 分布における細菌数を比率で評価するため (2) の数式を作成し、抗菌剤の使用に伴う選択圧の負荷による薬剤耐性菌の出現を評価する数理モデルとして用いた。なお、数理モデルにおいて、MIC および選択 MIC は、すべて 2 を底とする対数としたものを用いた。

$$T(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi} \sigma} e^{-\frac{x^2}{2\sigma^2}} \times \left[(1-L) + L \int_{-\infty}^x \frac{1}{\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{(t-B)^2}{2}} dt \right]^n \quad \dots (1)$$

(MIC 分布) (選択圧)

(EXCEL 形式)

$$T(x) = \text{NORMDIST}(x, 0, \sigma, \text{FALSE}) * (\text{NORMSDIST}(D * (x - B)) * L + (1 - L))^n$$

$$y = T(x) / \int_0^{\infty} T(x) \quad \dots (2)$$

y : 細菌数 (総菌数を 1 とした場合の比率)

表1 変数の定義

変数	名称	変数の定義	変数を構成する要因
L	最大選択圧	抗菌剤に暴露される細菌の比率	抗菌剤が投与された家畜の比率 抗菌剤が投与された期間など
B	選択 MIC	最大選択圧の半分が作用する細菌の MIC	抗菌剤の平均使用濃度など
D	選択精度	細菌の MIC に対する選択圧の変化の程度	抗菌剤の使用濃度のばらつき 抗菌剤の濃度分布のばらつき 抗菌作用の用量反応曲線など
n	選択回数	抗菌剤が細菌に作用する回数	抗菌剤の使用期間など

x : MIC

σ : MIC 分布の標準偏差

D : 選択精度

B : 選択 MIC

L : 最大選択圧

n : 選択回数

なお、数理モデルの対象を畜産分野の特定の細菌とした場合、変数の定義などは表1のとおりである。

3. 数理モデルと実態調査結果との比較

数理モデルと実態調査の結果を比較するため、実態調査の対象となる細菌の存在環境における抗菌剤濃度が抗菌剤の投与量と最も近似できる抗菌剤と細菌の組み合わせとして、腸管からの吸収性が低く [8]、そのほとんどが実態調査の対象家畜の飼料に添加して使用されるストレプトマイシン (SM) と大腸菌の組み合わせを選択した。

平成 12 年家畜由来細菌の抗菌剤感受性調査成績の概要 (以下:モニタリング結果) [10] に基づき、SM に感受性の $E. coli$ の MIC を 2 を底とする対数に変換し標準偏差を求め、MIC 分布の標準偏差 $\sigma = 1$ とし、平均を 0 とした。さらに、家畜に使用される抗菌剤の量の調査 [3] に基づく SM の年間販売量 40t、SM の飼料への添加量の中央値 90g (力価) /t から SM 添加飼料の総量を 44 万 t を求め、飼料の年間総給与量約 3000 万 t [9] で除して最大選択圧 $L=0.015$ とした。また、SM の飼料への添加量の中央値 90g (力価) /t を大腸菌の存在環境における平均 SM 濃度として用い、SM 感受性 $E. coli$ の MIC 分布平均 $6.7 \mu\text{g} /\text{mL}$

で除した値を底を 2 とする対数に変換し選択 MIC

$B=3.7$ とした。さらに、SM の用量に基づく飼料への添加量 30 ~ 270g (力価) /t の濃度範囲が選択圧のシグモイド曲線部分に含まれるように、選択精度 $D=1$ とした (図 1)。

選択回数 $n=830$ とした場合、数理モデルによる MIC 分布の予測は、モニタリング結果における大腸菌の SM に対する MIC 分布とよく近似した (図 2, 3)。

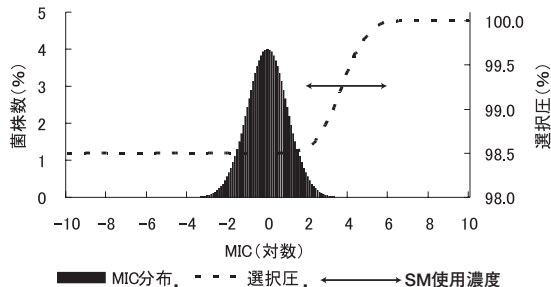


図1 MIC 分布 (対数正規化) と選択圧

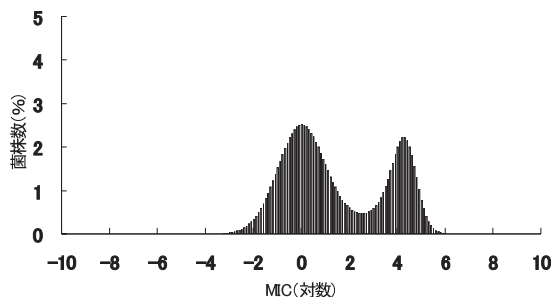


図2 選択圧負荷後の MIC 分布の予測 (選択回数 ; 830)

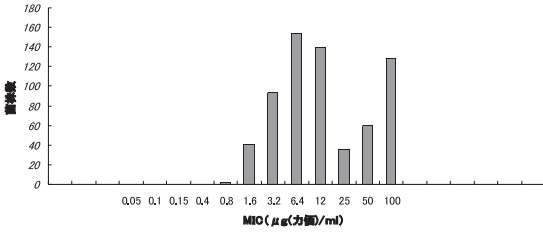


図3 大腸菌のSMに対するMIC分布 [10]

4. 薬剤耐性菌のリスク管理方法の検討

薬剤耐性菌のリスク管理方法を検討するに当たって、薬剤耐性菌の比率が薬剤感受性菌の比率を上回るまでの選択回数（以下「耐性化時間」）を指標とし、各変数の影響を検討した。なお、数式の変数は $\sigma = 1$, $D = 1$, $B = 4$, $L = 0.01$ を基準として検討を行った。

1) 抗菌剤の最大選択圧と耐性化時間

最大選択圧を0.1から0.0001まで減少させると、耐性化時間は、ほぼ反比例して増加した（図4）。

2) 抗菌剤の選択MICと耐性化時間

選択MICを3から7まで増加させると、耐性化時間はほぼ比例して増加した（図5）。なお、この際、薬剤耐性菌のMIC分布平均は選択MICにほぼ比例して増加した。また、2以下の選択MICでは、二峰性のMIC分布は認められなかった。

3) MIC分布の標準偏差と耐性化時間

MIC分布の標準偏差を1.4から0.6まで減少させると、耐性化時間が顕著に増加した（図6）。

4) 抗菌剤の選択精度と耐性化時間

選択精度を1.4から0.6まで減少させても、耐性化時間はほとんど変化しなかった（図7）。なお、0.5以下の選択精度では、二峰性のMIC分布は認

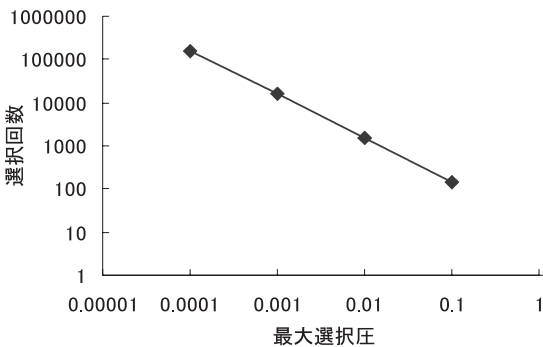


図4 最大選択圧と耐性化時間

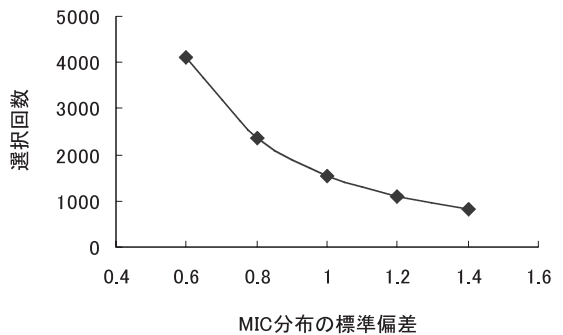


図6 MIC分布の標準偏差と耐性化時間

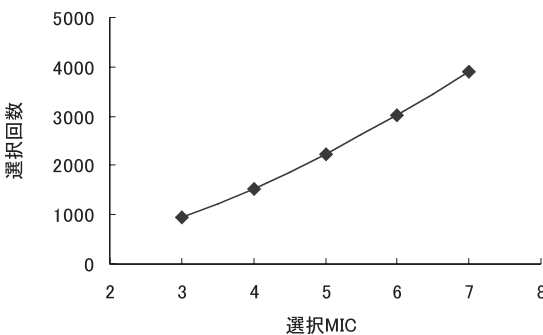


図5 選択MICと耐性化時間

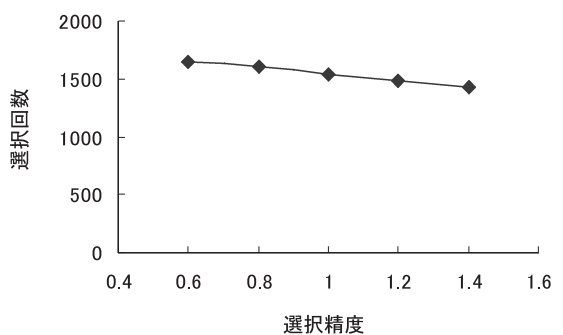


図7 選択精度と耐性化時間

められなかった。

5) 細菌の MIC 分布の低下

数式の変数を $\sigma = 1$, $D=-1$, $B=-4$, $L= 0.01$ として MIC 分布を含む高濃度側に選択圧を負荷し、選択回数を 0 から 2000 まで増加させた場合、元の MIC 分布より低濃度側に新たな MIC 分布が出現し、選択回数の増加に伴い、元の MIC 分布が減少し、低濃度側の MIC 分布が増加することが認められた (図 8, 9)。

5. 考 察

薬剤耐性菌に対するリスク管理のための具体的方法として、抗菌性飼料添加物の見直しや動物用医薬品の適正使用の推進が図られているが、具体的にどのようなリスク管理を行うべきか数理モデルを用いて検討を行った。

数理モデルに基づけば、薬剤耐性菌の出現を遅延させる方法として、最大選択圧を低下させることが最も効果的であった。最大選択圧は、抗菌剤に暴露される細菌の比率であり、具体的には、抗

菌剤の使用頻度に該当し、これを減らすことが、薬剤耐性菌の出現を遅らせるのに最も効果的であることを示している。

また、選択 MIC を高く設定することにより薬剤耐性菌の出現が遅延することが示された。選択 MIC は抗菌剤の使用濃度に関連することから、抗菌剤を高濃度で使用することにより薬剤耐性菌の出現を遅らせることができることが示された。ただし、この場合、使用濃度に応じた高度耐性菌が出現することに留意する必要がある。

さらに、細菌の MIC 分布の標準偏差が小さい場合は、薬剤耐性菌の出現が遅延することが期待できる。MIC 分布の標準偏差は、抗菌剤とその対象となる細菌に起因することから、抗菌剤の開発段階で MIC 分布の標準偏差が小さいものを選択することにより、薬剤耐性菌の出現に時間を要するものを開発することができると考えられる。

薬剤耐性菌の出現を遅延させるためのリスク管理として、①抗菌剤の開発段階で対象となる細菌の MIC 分布がより狭い抗菌剤を選択し、さらに②使用時にその頻度を管理することが有効であることが示された。

実態調査においては、多くの抗菌剤に対して既に薬剤耐性菌の出現が認められており [2]、薬剤耐性菌に対するリスク管理として、これらの減少を図ることが求められている。医療施設のように、他の集団との細菌の出入りがある場合は、動態解析に基づく数理モデルが作成されており、抗菌剤の使用中止による薬剤耐性菌の減少が理論付けられている [6, 7]。今回用いた数理モデルは、細菌の出入りに基づく動態が考慮されておらず、抗菌剤の使用を中止しても薬剤耐性菌の減少は見られない。現実には獣医療現場において、抗菌剤の使用中止による薬剤耐性菌の減少が報告されており [11, 12]、医療施設などの限定された集団を取り扱う数理モデルの適用を検討する余地がある。一方で、今回の数理モデルに基づけば、MIC 分布を含む高濃度側に選択圧を負荷することにより、新たに低濃度側に MIC 分布が出現し高濃度側から低濃度側に分布が移動することが見られたが、この選択圧は、細菌の有する薬剤耐性そのものが菌の生存に不利となる条件を負荷することを

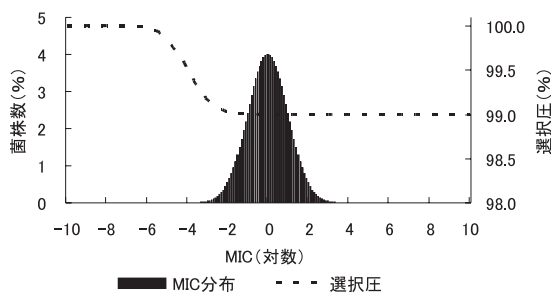


図 8 MIC 分布と高濃度側に負荷した選択圧

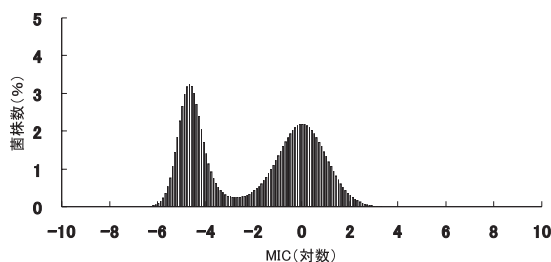


図 9 高濃度側に選択圧を負荷した場合の MIC 分布の予測 (選択回数; 1500)

意味しており、このような条件が負荷されているとすれば、抗菌剤の使用中止による獣医療現場での薬剤耐性菌の減少を本数理モデルで説明できる可能性があると考えられる。

さらに、薬剤耐性そのものが菌の生存に不利となる条件を負荷するものとして、負相関交差耐性を有する農業用殺菌剤があり、これを使用することによる薬剤耐性菌の減少が報告されている[13,14]。薬剤耐性菌にのみ選択圧を負荷する抗菌剤を開発することにより薬剤耐性菌のリスク管理を行えることが示唆された。

最後に、今回の数理モデルでは、①他の集団との細菌の出入りがない、②細菌は抗菌剤の選択圧の影響のみを受けるなどの前提があり、これらから大きく逸脱する場合には、数理モデルの適用に十分な注意が必要である。

また、本数理モデルは、現実の時間との関係が不明であるほか、薬剤耐性菌の出現後に抗菌剤の使用を継続した場合、薬剤感受性菌が速やかに消失することを予測し、実態調査との乖離があると考えられ、今後の検討が必要である。

要 約

薬剤耐性菌に対するリスク管理手法について、数理モデルを用いて検討を行った。薬剤耐性菌の出現を遅延させるためには、抗菌剤の使用頻度を少なくすることが最も効果的な方法と考えられた。また、抗菌剤の開発段階で、対象となる細菌のMIC分布が狭いものを商品化することも有効と考えられた。また、薬剤耐性菌にのみ選択圧を負荷することにより、その減少を図ることが示された。

参考文献

- 1) Anthony F, Acar J, Franklin A, et al.: Antimicrobial resistance: responsible and prudent use of antimicrobial agents in veterinary medicine, *Rev sci tech Off int Epiz*, 20, 829-839 (2001)
- 2) 高橋敏雄, 浅井鉄夫, 田村 豊, 他: 家畜由来細菌の抗菌剤感受性実態調査. *動薬検年報*, 1, 63-67 (2004)
- 3) 田村 豊: 動物用抗菌剤の使用動向と薬剤耐性菌対策—特に臨床獣医師の果たす役割について—, *日獣会誌*, 56, 685-691 (2003)
- 4) 農林水産省: 食品健康影響評価について(平成15年12月8日, 15消安第3979号), http://www.maff.go.jp/www/press/cont/20031208press_3b1.pdf
- 5) 厚生労働省: 医療施設における院内感染の防止について(平成17年2月1日, 医政指発第0201004号), <http://www.mhlw.go.jp/topics/2005/02/tp0202-1.html>
- 6) Lipsitch M, Bergstorm C, Levin BR: The relationship between the volume of antimicrobial consumption in human communities and the frequency of resistance, *Proc Natl Acad Sci*, 96, 1152-1156 (1999)
- 7) D'Agenta EC, Webb G, Horn M: A mathematical model quantifying the impact of antibiotic exposure and other interventions on the endemic prevalence of vancomycin-resistant enterococci, *J Infec Dis*, 192, 2004-2011 (2005)
- 8) 米沢昭一, 中村 久, 畦地速見ら: 抗生物質の体内分布に関する研究, *動薬検年報*, 7, 65-71 (1970)
- 9) 農林統計協会: 流通飼料便覧, (2002)
- 10) 動物医薬品検査所: 平成12年度動物用医薬品危機管理対策に係る薬剤耐性菌の発現状況検査結果について <http://nval.go.jp/taisei/12taisei/12seiseki.htm>
- 11) 浅井鉄夫: JVARMにおける抗菌剤の使用と耐性との関係解析について, *動物用抗菌剤研究会報*, 27, 10-16 (2005)
- 12) Danish Institute for Food and Veterinary Research, et al.: DANMAP 2005 - Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, foods and humans in Denmark. (2005)
- 13) 藤村 真: ベンズイミダゾール耐性菌に対する「負相関交差耐性剤」の創製, *植物防疫*, 47, 222-225 (1993)
- 14) 矢野和孝, 倉田宗良, 古谷真二, 他: ベンズイミダゾール系薬剤耐性菌が負相関交差耐性を示す薬剤によるナス灰色カビ病の防除効果, *高知県農林技術研究所研究報告*, 19, 9-18 (1987)

Investigation on Risk Management of Antimicrobial Resistant by Mathematical Model

Shuichi HAMAMOTO

*Incorporated Administrative Agency Fertilizer and Feed Inspection Services Osaka
Office, 4-1-67, Otemae, Chuo-ku, Osaka-shi, 540-0008, Japan*

Risk management of antimicrobial resistant was investigated by mathematical model. It was shown that reducing the frequency of antimicrobial usage is most effective to delay the appearance of antimicrobial resistant. And it was also effective to delay the appearance of antimicrobial resistant that to develop antimicrobials which has narrow bacterial MIC distribution. In addition, possibility to decrease antimicrobial resistant was indicated to burden selective pressure only to antimicrobial resistant.

動物用抗菌剤研究会会則

第1章 総 則

(名 称)

第1条 本会は「動物用抗菌剤研究会」と称する。

(目 的)

第2条 本会は動物用抗菌剤（抗菌性物質）の基礎面と応用面並びに薬剤耐性菌（以下耐性菌と略称）に関する研究調査、知識および技術の普及を行い、動物の衛生ならびに公衆衛生上の問題点を検討し、もって薬剤使用の適正化をはかり、畜・水産振興に寄与することを目的とする。

(事 業)

第3条 本会は前条の目的を達成するため次号の事業を行う。

1. 動物の抗菌剤の基礎的並びに応用上の問題点に関する検討および文献、情報の収集。
2. 家畜・家禽・魚類等の耐性菌の実態調査ならびに耐性菌出現機序およびその防止策の検討。
3. 細菌の薬剤感受性および耐性菌に関する文献、情報および菌株の収集。
4. 細菌の薬剤感受性および耐性菌に関する検査技術基準の作成。
5. 抗菌剤の畜・水産物への残留に関する文献、情報の収集。
6. 関連学会および専門家との交流。
7. 上記各号における事業の成果については講演会、研究発表会の開催および参考資料の配布等を行い、その知識技術の普及をはかる。
8. その他本会の目的を達成するために必要な事業。

第2章 会 員

(会 員)

第4条 本会会員は次の者で構成する。

1. 個人会員
家畜衛生、臨床、魚病、畜・水産、飼料および動物医薬品等に関する技術者その他本会の趣旨に賛同する者。
2. 賛助会員
法人もしくは団体であって、本会の趣旨に賛同する者。
3. 名誉会員
本会の発展に顕著な功績があった者は総会において名誉会員に推挙することができる。

(入 会)

第5条 本会に入会しようとする者は入会申込書によって申し込むものとする。

(会 費)

第6条 個人会員および賛助会員は総会で定められた個人会費あるいは賛助会費を納入しなければならない。但し名誉会員は会費を免除する。

(会員の資格の喪失)

第7条 会員は次の事項に該当するときは会員の資格を失うものとする。

1. 会員の意思による退会。
2. 会員の死亡または解散。
3. 会費未納の場合。
4. 理事会が会員として不相当と認めた場合。

第3章 役 員

(役 員)

第8条 本会に次の役員をおく。

理 事 長 1名

副理事長 1名
理事 30名以内
監事 2名

(役員を選出)

第9条 役員を選任は次の各号による。

1. 理事長、副理事長は理事の互選により決定する。
2. 理事、監事は会員の中から選出する。

(役員に任務)

第10条 役員に任務は次の各号による。

1. 理事長は本会を代表し、会務を統合する。
2. 副理事長は理事長を補佐し、事故あるときはその職務を代行する。
3. 理事は理事会を組織して会務を審議する。
4. 監事は本会の会計監査にあたる。

第4章 会の運営

(総会)

第11条 総会は通常総会および臨時総会とする。

1. 通常総会は年1回開催し、次の次項について議決する。
 - ア. 事業計画および収支予算の決定。
 - イ. 事業報告および収支決算の承認。
 - ウ. 会費および賛助会費等の経費の決定。
 - エ. 会則の変更。
 - オ. 理事および監事を選出。
2. 臨時総会は理事会が特に必要と認めるときに開催する。

3. 総会の議決は出席者の過半数できめる。

(組織)

第12条 本会に理事会、専門部会、事務局をおく。

1. (理事会)

理事会は理事長が招集し、本会の目的達成のために必要な運営方針の決定、事業計画の立案およびその実施にあたる。

2. (専門部会)

専門部会は理事長が委嘱する研究者およびこれに準ずる者若干名で構成し、専門事項に関し、理事会に意見を具申し、理事会の指示にもとづき、調査研究をおこなう。

3. (事務局)

事務局は理事会の指定する場所におき、理事会の指示にもとづき本会の庶務を担当する。

第5章 経理

(経費)

第13条 本会の経費は会費、賛助会費、補助金およびその他の収入をもってあてる。

(会計年度)

第14条 本会の会計年度は毎年4月1日に始まり翌年3月31日をもって終わるものとする。

附 則

(附 則)

本会則は平成4年4月1日より実施する。

平成13年11月24日制定

1. 投稿区分

(1) 解説・総説

すでに認められた業績・技術あるいは情報などについての総説で、編集委員会が依頼したもの。

(2) 研究論文

当研究会の趣旨に沿った内容で他の学術誌に未発表な知見を含む学術論文として投稿された原著論文。

(3) 特別寄稿

当該年度のシンポジウムに合わせて実施した特別講演内容について記述された論文。

(4) 特集

当該年度のシンポジウム内容について記述された論文。

(5) 参考資料

- ①当研究会の事業として検討した課題に関する報告。
- ②当研究会の趣旨に沿う、学術情報、技術資料、調査資料、統計資料、通達などで理事会又は編集委員会において掲載が望ましいと判断されたもの。
- ③新薬等についての学術的総説等で編集委員会から依頼、または投稿されたもの。
- ④編集委員会において掲載が望ましいと判断された解説など。

2. 執筆要領

(1) 著者

「特別寄稿」および「特集」の著者は原則として特別講演・シンポジウムでの演者とするが、必要により若干の共著者を加えることができる。

(2) 「研究論文」については、次の要領で執筆する。

- ①原稿は原則としてワードプロセッサで作成し、A4版に印刷し、正と副（写真・図表はコピー可）の2部とフロッピーディスクを提

出する。

- ②原稿は本文、図表等を含め原則として刷り上がり10頁以内とする。
- ③第1頁目は表紙とし、標題、著者名（全員）、所属機関名及び所在地（郵便番号を含む）、和文で記載する。表題が20字を超える場合は20以内のランニングヘッドを記載する。最下段に連絡責任者の電話・FAX・Eメールアドレスを記載する。
- ④第2頁目は和文要約とし、論文内容を360字以内に要約し明確に述べる。
- ⑤第3頁目は英文SUMMARYとし、英文の標題、著者名、筆頭著者の所属機関名および所在地（郵便番号を含む）を記載し、次いで論文内容を260語以内の英文SUMMARYを記載する。
- ⑥第4頁以降は本文とし、緒言、材料および方法、成績、考察、引用文献、謝辞（必要な場合のみ）の順に記載する。図、表、写真はそれぞれ1点ずつ1枚の用紙に作成する。これらについての具体的な要領は「日本産業動物獣医学会誌投稿規程」に従う。
- ⑦文中の薬剤・抗菌剤名は成分名とし、商品名は使用しない（主成分及びその含有濃度等で記載）。抗菌剤の略語は本会制定に従う。なお、本文中に初出の薬剤名の一般名はフルネームに併せて略語を括弧内に記載し、以降、略語で記述する。図表のみに記述される抗菌剤名は略語のみを記載し、脚注に「本会制定の略号」に従った旨を記載する。
- ⑧上記以外の執筆要領は「日本産業動物獣医学会誌投稿規程」を準用する。
- (3) 「特別寄稿」、「特集」および「参考資料」
 - ③の執筆要領は原則として「研究論文」に準ずるが、本文の記載方法等について著者の判断による若干の変更を認める。

3. 審査等

- (1) 「特別寄稿」, 「特集」, 「解説・総説」, 「参考資料」については編集委員会および編集委員会が委嘱した査読委員により確認し, 用語, 構成等で不都合な事項について修正を求める。
- (2) 「研究論文」については編集委員を含む2名が審査し, 編集委員長が採否を決定する。
- (3) 動物の取扱いに倫理上の問題がある場合は採用しない。

4. 費用負担

原則として無料とするが, 下記のものについては著者負担とする。

- (1) 本規定の制限ページを超過したとき, 1ペー

ジ当たり 5,000 円。

- (2) 別冊の実費。
- (3) カラー印刷など, 印刷に高額な費用を要するものについてはその実費。

5. 原稿の送付先

別途指示する編集委員会宛とする。

但し, 「研究論文」の投稿先は本会事務局とする。

〒 180-8602 東京都武蔵野市境南町 1-7-1
日本獣医生命科学大学獣医微生物学教室内
動物用抗菌剤研究会
TEL 0422-31-4151 (内線 253 ~ 255)
FAX 0422-31-4560

1. 平成 18 年度総会次第

平成 18 年度定期総会は、平成 18 年 4 月 22 日(土) 午前 10 時から日本獣医生命科学大学 312 講義室において、後述の第 33 回シンポジウムに先立って行われた。

最初に小久江理事長から挨拶の後、恒例に従って同氏が議長となり、執行部から提案された以下の議案について審議が行われた。

(1) 平成 17 年度事業報告

年度内に次の事業が実施されたことの報告がなされた。

1) 会報第 27 号 (78 頁) を発行・配布した。

特集として、「抗菌剤の使用と耐性菌の出現との関係—慎重使用に向けて—」と「新規に開発された伴侶動物用抗菌剤の基礎と応用」を掲載した。

2) 平成 17 年度定期総会の開催

平成 17 年 4 月 23 日(土)に開催した。

3) 第 32 回シンポジウムの開催(上記定期総会に引き続き)

特別講演として、厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課の近藤卓也先生に「食品中に残留する動物用医薬品等へのポジティブリスト制の導入について」、国立医薬品食品衛生研究所食品部の村山三徳先生に「MRL(残留基準)設定に対応する抗菌性物質の新たな分析・サンプリング手法の確立について」について講演をいただいた。

続いてシンポジウム I では、「抗菌剤の使用と耐性菌の出現との関係—慎重使用に向けて—」をテーマとして、農林水産省動物医薬品検査所の浅井鉄夫先生に「JVARM における抗菌剤の使用と耐性との関係解析について」、埼玉県川越家畜保健衛生所の吉田輝美先生に「管内農場における抗菌性物質使用歴と耐性大腸菌の定点観測」、日本大学の鎌田 寛先生

に「小動物における薬剤耐性菌の動向」について講演していただいた。続いて、シンポジウム II として、「新規に開発された伴侶動物用抗菌剤の基礎と応用」をテーマとして、ファイザー(株)の根津 潤先生に「マルボフロキサシン」、明治製菓(株)の村松浩明先生に「オフロキサシン」について講演していただいた。

4) 事業報告

① 魚類用抗菌剤耐性菌と公衆衛生の検討事業

委員会(青木委員長、畑井、廣野各委員)迅速な薬剤耐性菌の検出法および適切な有効薬剤の選択法の開発が望まれていることを踏まえ、本事業ではマイクロアレイによる薬剤耐性菌の検出技法の開発を行った。DNA データバンクに登録されている各薬剤耐性遺伝子の特異的な領域を選び、70mer のオリゴ DNA をデザインした。CP 耐性遺伝子、フロルフェニコール耐性遺伝子、KM 耐性遺伝子、SM 耐性遺伝子、PC 耐性遺伝子、EM 耐性遺伝子、LIM 耐性遺伝子、SA 耐性遺伝子および TMP 耐性遺伝子計 153 耐性遺伝子特異的オリゴ DNA を用い、マイクロアレイを作製した。

本アレイで、培養菌液あるいは病原菌感染組織から抽出した RNA を用いて、多剤耐性遺伝子を一度に検出することが可能であった。

② 小動物における臨床試験評価基準の検討事業

委員会(岩崎委員長、深田、浅井、澤田、桑野、内田、片岡各委員)

第 10 回委員会を平成 17 年 6 月 4 日、第 11 回委員会を平成 17 年 9 月 10 日にそれぞれ開催し、以下の事項について検討した。

ア. 細菌性膿皮症に対する臨床試験ガイドライン

イ. 細菌性尿路感染症に対する臨床試験ガイドライン

③第2回日本獣医内科学アカデミーにおける教育講演

平成17年8月21日(日)に、日本大学の鎌田 寛先生に「小動物における耐性菌の動向と対策」について教育講演をしていただいた。

④獣医療上重要な抗菌性物質についてのOIEの調査について

委員会(田村委員長, 澤田, 阪野, 大島, 西沢, 福本, 内田各委員)

平成17年10月15日(土)に委員会を開催し、動物用抗菌剤研究会としての意見を下記の通りにまとめ、農林水産省へ提出した。

ア. 抗菌性飼料添加物については、日本の実態を説明すると共に、ランキング表には、実際の対象となる疾病の重要度と、添加物の役割、効果を勘案してランク付けすべきと思われる。即ち、抗コクシジウム剤、抗線虫薬、抗下痢薬的作用を示す飼料添加物については、最終目的は、飼料中の栄養成分の有効利用であるものの、それを達成するためのメカニズムとして、それぞれの疾病予防としての役割に基づく評価が必要と思われる。

イ. 日本では、動物の耐性菌発現を防止するための複数の対策がとられており、抗菌剤の適正使用に向けた様々な取り組みがなされている点は明記すべきであると思われる。

ウ. ランク表については、CIAとその代替薬について、さらに整備が必要と思われる。

⑦各家畜毎の重要疾病の整備

⑧各疾病に対するCIAについて、状況に応じて同系統の複数の薬剤を示すなど、実態に合わせた整備が望まれ

ます。

⑨各疾病のCIA代替薬については、実態に合わせてまとめ、また、重複や誤記などについても整備すべきと思われる。

⑩各疾病の斃死率、経済的影響、発生頻度なども実態に合わせて整備すべきと思われる。

⑪これらの整備には、可能な限り臨床獣医師、家畜共済など現場の意見も反映させるべきと思われる。

⑤シンポジウム委員会の開催

委員会(小久江委員長, 佐藤, 澤田, 高橋, 阪野, 内田, 桑野, 鎌田, 片岡各委員)

平成18年1月21日(土)に委員会を開催し、第33回シンポジウムの内容、演者について検討した。

(2)平成17年度決算報告

別表1のとおり決算報告があり、引き続き監査報告が行われた。

以上2議案が一括審議され、可決・承認された。

(3)平成18年度事業計画

基本方針として、動物(魚類を含む)における化学療法の基礎および応用面に関する問題点ならびに動物の耐性菌に関する問題点を取り上げるとともに、薬剤感受性試験方法の国際標準化ならびに抗菌剤ごとの耐性限界値の制定を行う。併せて、会の事業拡大と会員の増加を計ることが提案された。

平成18年度の事業計画として、上記の平成17年度事業をほぼ承継・発展させる観点から、下記の事項が提案された。

1) 抗菌性物質及び耐性菌に対する技術・知識の普及

会報第28号の発行・配布

2) 魚類用抗菌剤耐性菌と公衆衛生の検討事業

3) 小動物における臨床試験評価基準の検討事業

4) 第3回日本獣医内科学アカデミーにおける教育講演

平成18年8月12日(土)、13日(日)に開催予定の第3回日本獣医内科学アカデミー

において、2コマの教育講演を予定。

5) 新規事業

①動物用抗菌剤の臨床試験実施基準（試案）の改訂検討委員会を左向委員を中心として組織し、検討する。

6) 平成18年度定期総会の開催

7) その他本会の目的達成に必要な事項の検討

(4) 平成18年度予算

別表2の予算案が執行部から提案され、補足説明が行われた。

以上2議案が一括審議され、可決・承認された。

(5) 役員改選

役員任期（3年）は本年3月で満了となったので、改選が行われた。執行部から理事候補29名（前期役員のうち退任5名、新任5名、留任24名）および監事候補2名（前期監事のうち退任1名、新任1名、留任1名）が提案され、承認された。そして、理事長に澤田拓士氏、副理事長に平山紀夫氏が新任され、事務局担当理事に片岡康氏が再任された。

2. 第33回シンポジウムの開催

特別講演として、「家畜等に由来する薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価について」と題して北里大学医学部の井上松久先生に、「抗菌剤耐性菌を巡る国際情勢」についてを（社）日本動物用医薬品協会の大島慧先生に講演をいただいた。

続いてシンポジウムⅠでは、「薬剤耐性菌の耐性メカニズムの最近の知見」というテーマで東京薬科大学薬学部の野口雅久先生に、シンポジウムⅡでは「ポジティブリスト制に伴う動物用医薬品暫定使用禁止期間」というテーマで本研究会前理事長の小久江栄一先生に講演していただいた。

続いてシンポジウムⅢでは、「新規に開発された伴侶動物用抗菌剤の基礎と応用」というテーマで、「セファレキシム」についてビルバックジャパン（株）の伊東由紀子先生に、「ロメフロキサシン」について千寿製薬（株）の守先眞由美先生に講演していただいた。

いずれの演題も抗菌剤の適正使用、最近の薬事行政に係わる知識・情報として貴重な内容であり、討論も終始活発で大変有意義であった。

これらの内容は本号に特別寄稿ならびに特集として掲載されている。

(別表1) 平成17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	489,000	526,000	37,000		3,000 × 176 名分
賛助会費	550,000	410,000		140,000	10,000 × 41 口分
繰越金	1,368,118	1,368,118			
雑収入	200,000	219,432	19,432		シンポジウム, 抗菌剤マニュアル販売・印税
合 計	2,607,118	2,523,550		83,568	

支出の部

科 目	予算額	決算額	比較増減		備 考
			増	減	
事務費	530,000	331,869		198,131	
事務手当	50,000	43,600		64,000	
印刷費	15,000	0		15,000	印刷代, コピー代
通信費	40,000	7,250		32,750	切手代, はがき代
消耗品費	25,000	5,699		19,301	事務用品
交通費	60,000	25,200		34,800	通勤費, 都内交通費
HP維持費	330,000	239,700		90,300	プロバイダー料金・端末1台
雑費	10,000	10,420	420		
会議費	325,000	134,892		190,108	
総会費	50,000	22,110		27,890	総会資料印刷代
役員会議費	75,000	23,082		51,918	会場使用料, 交通費等
専門部会会議費	200,000	89,700		110,300	会場使用料, 交通費等
事業費	1,220,000	742,211		477,789	
資料配布費	40,000	1,060		38,940	封筒印刷代, タックシール代
講演会費	300,000	163,211		136,789	謝礼, 要旨印刷等
会報発行費	400,000	338,080		61,920	編集・印刷費, 送料等
資料収集費	20,000	9,500		10,500	文献・資料収集費
調査事業費	450,000	230,360		219,640	新規事業費を含む
雑費	10,000	0		10,000	
予備費	332,112	0		332,112	
特別事業費等積立金	200,000	200,000		0	特別事業費等
小 計		1,408,972			
次年度繰越		1,114,578			
合 計	2,607,112	2,523,550			

繰越金 1,114,578 円 東京三菱銀行普通預金 846,554 円 郵便振替 0 円
 郵便貯金 247,135 円 現金 20,889 円
 特別事業費等積立金 東京三菱銀行普通預金 600,003 円

監査の結果, 以上の通り相違ありません

平成 18 年 4 月 8 日

監事 小野浩臣 (印)
 監事 佐藤静夫 (印)

(別表2)

平成18年度収支予算書

収入の部

科 目	18年度 予算額	17年度 予算額	比較増減		備 考
			増	減	
個人会費	480,000	489,000		9,000	3,000 × 160名分
賛助会費	410,000	550,000		140,000	10,000 × 41口分
繰越金	1,114,578	1,368,118		253,540	(28会員)
雑収入	200,000	200,000			シンポジウム(70+20名)
合 計	2,204,578	2,607,118		402,540	

支出の部

科 目	18年度 予算額	17年度 予算額	比較増減		備 考
			増	減	
事務費	260,000	530,000		270,000	印刷代, コピー代 切手代, はがき代 事務用品 通勤費, 都内交通費 プロバイダー料金
事務手当	50,000	50,000			
印刷費	15,000	15,000			
通信費	40,000	40,000			
消耗品費	25,000	25,000			
交通費	60,000	60,000			
HP維持費	60,000	330,000		270,000	
雑費	10,000	10,000			
会議費	325,000	325,000			総会資料印刷代 会場使用料, 交通費等 会場使用料, 交通費等
総会費	50,000	50,000			
役員会議費	75,000	75,000			
専門部会会議費	200,000	200,000			
事業費	1,220,000	1,220,000			封筒印刷代, タックシール代 謝礼, 要旨印刷等 編集・印刷費, 送料等 文献・資料収集費 新規事業費を含む
資料配布費	40,000	40,000			
講演会費	300,000	300,000			
会報発行費	400,000	400,000			
資料収集費	20,000	20,000			
調査事業費	450,000	450,000			
雑費	10,000	10,000			
予備費	199,578	332,112		132,534	
特別事業費等 積立金支出	200,000	200,000			特別事業費等
合 計	2,204,578	2,607,112		402,540	

役員および所属 (平成 18 年 4 月～平成 21 年 3 月)

顧問	柴田 重孝	麻布大学名誉教授	理事	鎌田 寛	日本大学
顧問	高橋 勇	日本獣医生命科学大学名誉教授	理事	熊谷 進	東京大学
顧問	鈴木 昭	元北里大学	理事	桑野 昭	第一製薬(株)
理事長	澤田 拓士	日本獣医生命科学大学	理事	阪野 哲也	(株)科学飼料研究所
副理事長	* 平山 紀夫	(財)畜産生物科学安全研究所	理事	桜井 健一	埼玉県中央家畜保健衛生所
事務局担当理事			理事	左向 敏紀	日本獣医生命科学大学
	片岡 康	日本獣医生命科学大学	理事	神保 勝彦	町田予防衛生研究所
監事	* 小久江栄一	東京農工大学名誉教授	理事	田村 豊	酪農学園大学
監事	佐藤 静夫	全農家畜衛生研究所	理事	高橋 敏雄	農林水産省動物医薬品検査所
理事	青木 宙	東京海洋大学	理事	西沢 耕治	明治製薬(株)
理事	五十君静信	国立医薬品食品衛生研究所	理事	* 中澤 宗生	(独)動物衛生研究所
理事	* 岩崎 利郎	東京農工大学	理事	中田 勝久	千寿製薬(株)
理事	内田 幸治	ファイザー(株)	理事	中村 政幸	北里大学
理事	岡野 圭介	シェリングプラウアニマルヘルス(株)	理事	畑井喜司雄	日本獣医生命科学大学
理事	加地 祥文	厚生労働省横浜検疫所	理事	* 宮尾 陽子	東京都市場衛生検査所
理事	金井 久	群馬県中部家畜保健衛生所	理事	福安 嗣昭	麻布大学
理事	金子 一幸	麻布大学	理事	* 矢ヶ崎忠夫	(社)日本動物用医薬品協会
			理事	八木澤守正	国際化学療法学会執行役員

*：新任理事・監事

賛 助 会 員

旭ファーマ株式会社 製造部研究課
〒 059-0913 北海道白老郡白老町緑町 724-1

ノバルティス アニマルヘルス株式会社
〒 105-6137 東京都港区浜松町 2-4-1
世界貿易センタービル 37階

株式会社科学飼料研究所
〒 101-0047 東京都千代田区内神田 2-1-2
第5中央ビル

バイエル・メディカル株式会社
〒 108-0074 東京都港区高輪 4-10-8

共立製薬株式会社 薬事事業部
〒 102-0073 東京都千代田区九段北 1-12-4
徳海屋ビル 1F

ファイザー製薬株式会社 農産開発部
〒 160-0490 東京都新宿区西新宿 2-1-1
新宿三井ビル私書箱 226

コーキン化学株式会社 開発部
〒 579-8014 大阪府東大阪市石切町 3-7-49

フォート・ダッジ株式会社
〒 104-0031 東京都中央区京橋 1-10-3
服部ビル 9F

三共ライフテック株式会社
〒 113-0033 東京都文京区本郷 4-23-14

フジタ製薬株式会社 東京研究所臨床センター
〒 193-0942 東京都八王子市柵田町 1211

シェリング・プラウ アニマルヘルス株式会社
事業企画本部マーケティング部
〒 163-1033 東京都新宿区西新宿 3-7-1
パークタワー S棟 33階

ベーリンガーインゲルハイム
ベトメディカジャパン株式会社 開発事業部
〒 666-0193 兵庫県川西市矢間 3-10-1

第一製薬株式会社 特薬マーケティング部
〒 104-8369 東京都中央区京橋 2-16-1
京橋清水ビル

川崎三鷹製薬株式会社
〒 210-0818 神奈川県川崎市川崎区中瀬 3-19-11

大日本製薬株式会社 動物薬品部
〒 541-0045 大阪府中央区道修町 2-6-8

明治製菓株式会社 動薬飼料部開発グループ
〒 104-0031 東京都中央区京橋 2-4-16

デンカ製薬株式会社 開発企画部
〒 210-0818 神奈川県川崎市川崎区中瀬 3-19-11

全農飼料畜産中央研究所
〒 300-4204 茨城県つくば市作谷 1708-2

日本イーライリリー株式会社
エランコアニマルヘルス事業部
〒 651-0086 兵庫県神戸市中央区磯上通 7-1-5
三宮プラザビル

全農家畜衛生研究所
〒 285-0043 千葉県佐倉市大蛇町 7

(財)日本抗生物質学術協議会
〒 141-0032 東京都品川区上大崎 2-20-8

日本全薬工業株式会社
〒 963-0196 福島県郡山市安積町笹川字平ノ上 1-1

(財)日本動物用医薬品協会
〒 103-0023 東京都中央区日本橋本町 4-6-10
サトービル 6F

会員の拡充・投稿論文募集のお願い

会員の拡充については毎年お願いしているところであり、これまでのところ本研究会々員の内訳をみると、家畜衛生や公衆衛生関係の官公庁、製薬や飼料会社などの勤務獣医師が大半で、臨床関係者や水産関係者はあまり多くありません。

近年、本研究会では薬剤耐性菌問題や抗菌剤の適正使用に係わる内容に重点をおいた運営を行っています。特に、重要な課題については専門家による委員会を設置し、検討を重ねております。今まで以上に牛、豚、鶏のみならず伴侶動物の臨床獣医師にも役立つ抗菌剤の適正使用に関する情報の提供ができると考えております。また、水産・魚病関係における抗菌剤の使用、残留や耐性菌に対する関心も高まっており、本研究会もこれら分野への事業の拡充を図りつ

つあります。

そこで、本研究会の活動をより活発なものとするため、各会員の周囲におられる方々に積極的に入会を呼びかけて下さい。

また、会報のさらなる充実を図るため、本研究会の主旨に合致した研究論文の投稿を広く受け付けております。投稿規定を本号および本研究会ホームページ (<http://www.jantianim.jp/>) に掲載しておりますので、積極的な投稿をお願い致します。

入会希望者は、本研究会ホームページ (<http://www.jantianim.jp/>) の入会フォームまたは葉書に住所（会報等の送付先）、氏名、年齢、勤務先を明記し、本研究会事務局に連絡して下さい（年会費 3,000 円）。

動物用抗生物質・合成抗菌剤略語表
(飼料添加物を含む)

動物用抗菌剤研究会
2005年9月

ANTIBIOTICS (抗生物質)

GENERIC NAME	OTHER NAME	CITATION	ABBREVIATION
PENICILLIN ANTIBIOTICS (PCs) : ペニシリン系抗生物質			
<i>Aminobenzylpenicillin</i>	<i>see Ampicillin</i>		
Amoxicillin		N,D,1,2,3	AMPC
Ampicillin	<i>Aminobenzylpenicillin</i>	N,D,1,2,3	ABPC
Aspoxicillin		N,1	ASPC
Benzylpenicillin	<i>Penicillin G</i>	N,D,1,2,3	PCG
Clavulanic acid		N,4	CVA
Cloxacillin	<i>Methylchlorophenylisoxazolylpenicillin</i>	N,D,1,2,3	MCIPC(CX)
Dicloxacillin	<i>Methyldichlorophenylisoxazolylpenicillin</i>	N,D,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>		D,1	MPC
<i>Methylchlorophenylisoxazolylpenicillin</i>	<i>see Cloxacillin</i>		
<i>Methyldichlorophenylisoxazolylpenicillin</i>	<i>see Dicloxacillin</i>		
<i>Methylphenylisoxazolylpenicillin</i>	<i>see Oxacillin</i>		
Nafcillin	<i>Ethoxynaphthylpenicillin</i>	D,1	NFPC
Oxacillin	<i>Methylphenylisoxazolylpenicillin</i>	N,4	MPIPC
<i>Penicillin G</i>	<i>see Benzylpenicillin</i>		
Ticarcillin		N,2	TIPC
△ <u>Tobicillin</u>		D,1	TBPC
CEPHEM ANTIBIOTICS (CEPs) : セフェム系抗生物質			
Cefaclor		N,2	CCL
<i>Cefacetrile</i>	<i>see Cephacetrile</i>		
Cefadroxil		N,2	CDX
<i>Cefalexin</i>	<i>see Cephalixin</i>		
<i>Cefaloridine</i>	<i>see Cephaloridine</i>		
<i>Cefapirin</i>	<i>see Cephapirin</i>		
Cefixime		N,2	CFIX
Cefotaxime		N,2	CTX
△ <u>Ceftiofur</u>		D,1,2	CTF
Cefivitril		4	CEVR
Cefotetan		N,2	CTT
Cefoxitin		N,4	CFX
Cefuroxime		N,D,1	CXM
△ <u>Cefquinome</u>		D,1,4	CQN
Cefazolin		N,D,1	CEZ
Cephacetrile	<i>Cefacetrile</i>	N,4	CEC
Cephalixin	<i>Cefalexin</i>	N,2,3	CEX
<u>Cephalonium</u>		D,1,2,3	CEL
Cephaloridine	<i>Cefaloridine</i>	N,2	CER

GENERIC NAME	OTHER NAME	CITATION	ABBREVIATION
(CONTINUED)			
Cephalothin		N,2	CET
Cephapirin	<i>Cefapirin</i>	N,D,1,2	CEPR
Cephoxazole		4	CXZ
Cephradine		N,2	CED
Latamoxef	<i>Moxalactam</i>	N,4	LMOX
<i>Moxalactam</i>	<i>see</i> Latamoxef		
AMINOGLYCOSIDE ANTIBIOTICS (AGs) : アミノグリコシド系抗生物質			
Amikacin		N,3	AMK
<i>Aminocidin</i>	<i>see</i> Paromomycin		
△ <u>Apramycin</u>		D,(1),4	APM
<u>Destomvcin A</u> **,**		1	DM-A
△ <u>Dihydrostreptomycin</u>		D,1,2,3	DSM
Fradiomycin	<i>Neomycin, Framycetin</i>	N,D,1,2,3	FRM(FM,NM)
<i>Framycetin</i>	<i>see</i> Fradiomycin		
Gentamicin		N,D,1,2,3	GM
<u>Hygromycin B</u> **,**		D,1,2	HM-B
Kanamycin		N,D,1,2	KM
<i>Neomycin</i>	<i>see</i> Fradiomycin		
Paromomycin	<i>Aminocidin</i>	N,4	PRM
Spectinomycin		N,D,1,2,3	SPCM(SPCT)
Streptomycin		N,D,1,2,3	SM
Tobramycin		N,4	TOB
MACROLIDE ANTIBIOTICS (MLs) : マクロライド系抗生物質			
<u>Acetylisovaleryltylosin</u>		D,1	AIV-TS
△Azithromycin		N,4	AZM
Carbomycin	<i>Magnamycin</i>	2	CRM
Clarithromycin		N,4	CAM
Erythromycin		N,D,1,2,3	EM
Josamycin		N,D,1	JM
Kitasamycin*	<i>Leucomycin</i>	N,D,1	LM(KT)
<i>Leucomycin</i>	<i>see</i> Kitasamycin		
<i>Magnamycin</i>	<i>see</i> Carbomycin		
<i>Miporamycin</i>	<i>see</i> Mirosamicin		
△ <u>Mirosamicin</u>	<i>Miporamycin, Mycinamicin</i>	D,1,4	MRM
<i>Mycinamicin</i>	<i>see</i> Mirosamicin		
Oleandomycin		D,1',2	OL(OM)
Roxithromycin		N,4	RXM
<u>Sedecamvcin</u> *		D,1	SCM
Spiramycin		N,D,1	SPM(SP)
<u>Terdecamvcin</u>		D,(1)	TDM
<u>Tilmicosin</u>		D,1,3	TMS
Turimycin		4	TUM
<u>Tvlosin</u> *		D,1,2,3	TS
LINCOSAMINID ANTIBIOTICS (LCMs) : リンコマイシン系抗生物質			
Clindamycin		N,2	CLDM
Lincomycin**		N,D,1,2,3	LCM

GENERIC NAME	OTHER NAME	CITATION	ABBREVIATION
ANTIFUNGAL ANTIBIOTICS (AFAs) : 抗真菌性抗生物質			
Amphotericin-B		N,3	AMPH
Griseofulvin		N,D,1,2,3	GRF
Miconazole		N,2	MCZ
<u>Nanafrocin</u>		D,1	NNF
Nystatin**		N,D,1,2,3	NYS
Perimycin		4	PRIM
Siccanin		N,1	SCN
OTHER ANTIBIOTICS (Etc) : その他の抗生物質			
Ardacin		4	ADC
<u>Avilamycin*</u>		1,4	AVM
<u>Bicozamycin*</u>	<i>Bicyclomycin</i>	D,1	BCM(BCZ)
<i>Bicyclomycin</i>	<i>see Bicozamycin</i>		
Chloramphenicol		N,1,3	CP(CM)
<u>Efrotomycin*</u>		1,2,3,4	EFM
Fosfomycin		N,D,1	FOM
Fusidic acid		N,4	FA
Nisin		1	NS
<i>Nourseothricin</i>	<i>see Streptothricin</i>		
Novobiocin**		D,1',2,3	NB
<u>Polynactin*</u>		1	PNT
Rifampicin	<i>Rifampin</i>	N,4	RFP
<i>Rifampin</i>	<i>see Rifampicin</i>		
Streptothricin	<i>Nourseothricin</i>	4	STR
<u>Tiamulin**</u>		D,1,3	TML
Tyrothricin		4	TTC
△ <u>Valnemulin**</u>		1,4	VML

SYNTHETIC ANTIBACTERIAL AGENTS (合成抗生薬)

GENERIC NAME	OTHER NAME	CITATION	ABBREVIATION
SULFA DRUGS (SAs) : サルファ剤			
Acetylsulfamethoxazole		1'	Ac-SMX
Homosulfamine		1'	HS
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>Sulfadimethoxyprymidine</i>	1,1',2,3	SDMX
<i>Sulfadimethoxyprymidine</i>	<i>see Sulfadimethoxine</i>		
<i>Sulfadimethylprymidine</i>	<i>see Sulfadimidine</i>		
Sulfadimidine**	<i>Sulfamethazine, Sulfadimethylprymidine</i>	1',2,3	SDD
Sulfadoxine	<i>Sulfomethoxine</i>	1',3	SDOX

GENERIC NAME	OTHER NAME	CITATION	ABBREVIATION
(CONTINUED)			
Sulfaethoxypyridazine		2	SEPD
<i>Sulfafurazole</i>	<i>see</i> Sulfisoxazole		
Sulfisomidine, Sulf(a)isomidine		1	SID
Sulfisoxazole, Sulf(a)isoxazole	<i>Sulfafurazole</i>	N,(1),2	SIX
Sulfisozole		1	SIZ
Sulfamerazine	<i>Sulfamethylpyrimidine</i>	1,3	SMR
<i>Sulfamethazine</i>	<i>see</i> Sulfadimidine		
<i>Sulfamethiazole</i>	<i>see</i> Sulfamethizole		
Sulfamethizole	<i>Sulfamethiazole, Sulfathiodiazole</i>	N,3'	SMTZ
Sulfamethoxazole	<i>Sulfisomezole</i>	N,1	SMX
Sulfamethoxyypyridazine		1,2,3	SMPD
<i>Sulfamethyloxazole</i>	<i>see</i> Sulfamoxole		
Sulfamethylphenazole			SMPZ
<i>Sulfamethylphenylpyrazole</i>	<i>see</i> Sulfapyrazole		
<i>Sulfamethylpyrimidine</i>	<i>see</i> Sulfamerazine		
<i>Sulfamine</i>	<i>see</i> Sulfanilamide		
Sulfamoildapsone		1	SMD(SDDS)
Sulfamonomethoxine		N,1	SMMX
Sulfamoxole	<i>Sulfamethyloxazole</i>	N,4	SMOX
Sulfanilamide	<i>Sulfamine</i>	3	SA
Sulfanitran		2'	SNT
Sulfaphenazole		1	SPHZ
Sulfapyrazole	<i>Sulfamethylphenylpyrazole</i>		SPZ
Sulfapyridine			SPD
<i>Sulfapyrimidine</i>	<i>see</i> Sulfadiazine		
Sulfaquinoxaline*		1',3	SQ
Sulfasalazine		2	SSZ
Sulfathiazole		1,3'	STZ
<i>Sulfathiodiazole</i>	<i>see</i> Sulfamethizole		
<i>Sulfisomezole</i>	<i>see</i> Sulfamethoxazole		
Sulfomyxin		2	SFMX
<i>Sulformethoxine</i>	<i>see</i> Sulfadoxine		
FURAN DERIVATIVES (FDs) : フラン誘導体			
Difurazon	<i>Nitrovin, Panazon</i>	1,1'	DFZ
Furaltadone		4	FTZ
Furazolidone		1,2,3	FZ
<i>Nitrofuracin</i>	<i>see</i> Nitrofurantoin		
<i>Nitrofural</i>	<i>see</i> Nitrofurazone		
Nitrofurantoin	<i>Nitrofuracin</i>	2,3	NFT
Nitrofurazone	<i>Nitrofural</i>	1,1',2	NFZ
<i>Nitrovin</i>	<i>see</i> Difrazon		
Nifurstyrene		1	NFS
<i>Panazon</i>	<i>see</i> Difurazon		
PYRIDONECARBOXYLIC ACID (PCAs) : ピリドンカルボン酸系 (ニューキノロン系)			
<i>Apixacin</i>	<i>see</i> Esafloxacin	(1)	BFLX
Benofloxacin	<i>see</i> Vebufloxacin	4	BNFX
Binofloxacin		4	CINX
Cinoxacin		4	

GENERIC NAME	OTHER NAME	CITATION	ABBREVIATION
(CONTINUED)			
Ciprofloxacin		4	CPFX
Danofloxacin		1,4	DNFX
△Difloxacin		1,2,4	DFLX
Enrofloxacin		1,2,3,4	ERFX
Enoxacin		N,4	ENX
Esafloxacin	<i>Apiroxacin</i>	4	ESFX
Fleroxacin		4	FLRX
Ibafloxacin		4	IBFX
Marbofloxacin		4	MBFX
Miloxacin		1,4	MLX(MXC)
Nalidixic acid		N,1	NA
Norfloxacin		N,4	NFLX
Ofloxacin		N,1	OFLX
Orbifloxacin		1,2	OBFX
Oxolinic acid		1	OXA(OA)
Pefloxacin		4	PFLX
Pipemidic acid		N,4	PPA
Piromidic acid		1	PA(PMA)
Rosoxacin		4	RSX
Sarafloxacin		1,2,4	SRFX
Sparfloxacin		4	SPFX
Tosufloxacin		4	TFLX
<i>Vebufloxacin</i>	<i>see Benfloxacin</i>	1	VBFX
ANTIPROTOZOAN AGENTS			
Amprolium* ¹ ,**		1,3	APL
Arprinocid		3,4	APC(ARP)
Beclothiamine		(1)	BT
Buparvaquone		4	BPVQ
Clopidol		(1)	CLP
Decoquinat* ¹ ,**		1,2,3	DEC
Diclazuril		4	DLZ(DZR)
Diminazene		1	DNZ
Dinitolmide	<i>Zoalene</i>	(1)	DTM(ZL)
Ethopabate* ¹ ,**		(1)	ETB
Glycarbylamide		(1)	GCA
Halofuginone* ¹ ,**		1,2	HFN(HFG)
Imidocarb		2,4	IDC
Isometamidium		4	ITD
Nicarbazin* ¹ ,**		1,3	NCZ
Obioactin		4	OAT
Pamaquine		1	PMQ
Parvaquone		4	PVQ
Primaquine		1	PRQ
Pyrimethamine		1	PYR
Quinapyramine		4	QPM
Robenidine**		(1)	RBD
Ronidazole		4	RDZ
Toltrazuril		4	TTZ
<i>Zoalene</i>	<i>see Dinitolmid</i>		

GENERIC NAME	OTHER NAME	CITATION	ABBREVIATION
OTHERS (Etc) :			
その他の合成抗菌薬			
Baquiloprim		4	BLP
Carbadox**		1,2,3,5	CDX(CBD)
Dimetridazole			DTZ
Florfenicol		1,2	FFC(FF)
Flumequine		1,4	FMQ
Halquinol		4	HQN
Ipronidazole		5	INZ
Metronidazole		N,4	MNZ
Olaquinox*		1,5	ODX(OQD)
Ormetoprim**		1',2	OMP
Quinoxin		4	QDX
Thiamphenicol		1	TP
Trimethoprim		1',3'	TMP

N : 第十四改正日本薬局方、第十四改正日本薬局方第一追補及び第二追補に記載の医薬品 ただし塩の部分は省略。

D : 動物用抗生物質医薬品基準

1 : わが国において現在承認、ならびに指定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。

(1) : 現在は承認および指定が取り消されている。

2 : 米国で承認されている動物用薬品、飼料添加物 (FDA)。

3 : 米国で市販されている動物用薬品、飼料添加物。

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 (日本)。

、´ : 飼料添加物、飼料添加物配合成分 (日本)、**、**´ (米国)。

○ : 新規に本表に記載されたもの。

△ : 訂正されたもの

() 内 : 慣用語。

参考資料 : 日本動物薬事協会編 (2002) : 動物用薬品用量要覧

Code of Fed. Reg.(U.S.A.) (1996)、Feed Additive Compendium (1997)。

厚生労働省 : 第十四改正日本薬局方 (平成 13 年 3 月 30 日厚生労働省告示第 111 号)

厚生労働省 : 第十四改正日本薬局方第一追補 (平成 14 年 12 月 27 日厚生労働省告示第 395 号)

厚生労働省 : 第十四改正日本薬局方第二追補 (平成 16 年 12 月 28 日厚生労働省告示第 461 号)

厚生労働省 : 日本薬局方外医薬品規格第四部 (抗生物質医薬品) (平成 11 年 9 月 22 日医薬発第 1117 号)

農林水産省 : 動物用抗生物質医薬品基準 (平成 11 年 8 月 30 日農林水産省告示第 1123 号)

American Academy of Veterinary Pharmacology and Therapeutics : Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics
Vol.26 Suppl.2, 2003

Gigi Davidson Donald C. Plumb 編 (2003) : Veterinary Drug Handbook Client Information Edition

(編集 : 小野浩臣・八木澤守正)

Antibiotics (alphabetical order)

GENERIC NAME	ABBREVIATION	OTHER NAME
Acetylisovaleryltylosin(MLs)	AIV-TS	
Aibellin(PTs)	ABL	
Amikacin(AGs)	AMK	
Amoxicillin(PCs)	AMPC	
Amphotericin-B(AFAs)	AMPH	
Ampicillin(PCs)	ABPC	Aminobenzylpenicillin
△Apramycin(AGs)	APM	
Ardacin(Etc)	ADC	
Aspoxicillin(PCs)	ASPC	
Avilamycin(Etc)	AVM	
△Avoparcin(PTs)	AVP	
△Azithromycin(MLs)	AZM	
Bacitracin(PTs)	BC	
Benzylpenicillin(PCs)	PCG	Penicillin G
Bicozamycin(Etc)	BCM(BCZ)	Bicyclomycin
Carbomycin(MLs)	CRM	Magnamycin
Cefaclor(CEPs)	CCL	
Cefadroxil(CEPs)	CDX	
Cefazolin(CEPs)	CEZ	
Cefivitril(CEPs)	CEVR	
Cefixime(CEPs)	CFIX	
Cefotaxime(CEPs)	CTX	
Cefotetan(CEPs)	CTT	
Cefoxitin(CEPs)	CFX	
△Cefquinome(CEPs)	CQN	
Cefuroxime(CEPs)	CXM	
△Ceftiofur(CEPs)	CTF	
Cephacetrile(CEPs)	CEC	Cefacetrile
Cephalexin(CEPs)	CEX	Cefalexin
Cephalonium(CEPs)	CEL	
Cephalothin(CEPs)	CET	
Cephaloridine(CEPs)	CER	Cefaloridine
Cephapirin(CEPs)	CEPR	Cefapirin
Cephoxazole(CEPs)	CXZ	
Cephradine(CEPs)	CED	
Chloramphenicol(Etc)	CP(CM)	
△Chlortetracycline(TCs)	CTC	
Clarithromycin(MLs)	CAM	
Clavulanic acid(PCs)	CVA	
Clindamycin(LCMs)	CLDM	
Cloxacillin(PCs)	MCIPC(CX)	Methylchlorophenylisoxazolylpenicillin
Colistin(PTs)	CL	
Destomycin A(AGs)	DM-A	
Dicloxacillin(PCs)	MDIPC(DCX)	Methyldichlorophenylisoxazolylpenicillin
△Dihydrostreptomycin (AGs)	DSM	
Doxycycline(TCs)	DOXY	
Efrotomycin(Etc)	EFM	
△Enramycin(PTs)	ER	
Erythromycin(MLs)	EM	
Flavophospholipol(PTs)	FV	Bambermycin, Flavomycin, Moenomycin
Fosfomycin(Etc)	FOM	
Fradiomycin(AGs)	FRM(FM,NM)	Neomycin, Framycetin, Moenomycin

GENERIC NAME	ABBREVIATION	OTHER NAME
Framycetin(AGs)		Neomycin·B
Fusidic acid(Etc)	FA	
Gentamicin (AGs)	GM	
Griseofulvin (AFAs)	GRF	
Hetacillin(PCs)	IPABPC	Isopropylidenaminobenzylpenicillin
Hygromycin B(AGs)	HM·B	
Josamycin(MLs)	JM	
Kanamycin(AGs)	KM	
Kitasamycin(MLs)	LM(KT)	Leucomycin
Laidlomycin(Etc)	LDM	
Lasalocid(PEs)	LLC(LS)	
Latomoxef(CEPs)	LMOX	Moxalactam
Lincomycin(LCMs)	LCM	
Lonomycin(PEs)	LNM	
Lysoceillin(PEs)	LSC	
Macarbomycin(PTs)	MC(MCB)	
Maduramicin(PEs)	MDRM	
Magnamycin(MLs)		Carbomycin
Mecillinam(PCs)	MPC	
Miconazole(AFAs)	MCZ	
Minocycline(TCs)	MINO	
△Mirosamicin(MLs)	MRM	Miporamycin
Monensin(PEs)	MNS(MN)	
Mycinamicin(MLs)	MNM	
Nafcillin(PCs)	NFPC	Ethoxynaphthylpenicillin
Nanafrocin(AFAs)	NNF	Nanaomycin
Narasin(PEs)	NRS	Methylsalinomycin
Neomycin(AGs)		Fradiomycin
Nisin(Etc)	NS	
Nosiheptide(PTs)	NHT	
Novobiocin(Etc)	NB	
Nystatin(AFAs)	NYS	
Oleandomycin(MLs)	OL(OM)	
Orienticin(PTs)	OET	
Oxacillin(PCs)	MPIPC	Methylphenylisoxazolylicillin
Oxytetracycline(TCs)	OTC	
Paromomycin(AGs)	PRM	Aminocidin
Perimycin(AFAs)	PRIM	
Pirlimycin(LCMs)	PLM	
Polymyxin·B(PTs)	PL(PM·B)	Sulfomyxin
Polynactin(Etc)	PNT	
Quebemycin(PTs)	QM	
Rifampicin(Etc)	RFP	Rifampin
Roxithromycin(MLs)	RXM	
Salinomycin(PEs)	SNM(SLM)	
Sedecamycin(MLs)	SCM	
Semduramicin(PEs)	SDRM	
Siccanin(AFAs)	SCN	
Spectinomycin(AGs)	SPCM(SPCT)	
Spiramycin(MLs)	SPM(SP)	
Streptomycin(AGs)	SM	
Streptothricin(Etc)	STR	Nouseothricin
Teicoplanin(PTs)	TEIC	
Terdecamycin(MLs)	TDM	

GENERIC NAME	ABBREVIATION	OTHER NAME
Tetracycline(TCs)	TC	
Tetronasin(PEs)	TNS	
Thiopeptin(PTs)	TPT	
Thiostrepton(PTs)	TST	
Tiamulin(Etc)	TML	
Ticarcillin(PCs)	TIPC	
Tilmicosin(MLs)	TMS	
△Tobicillin(PCs)	TBPC	
Tobramycin(AGs)	TOB	
Turimycin(MLs)	TUM	
Tylosin(MLs)	TS	
Tyrothricin(PTs)	TTC	
△Valnemulin(Etc)	VML	
Vancomycin(Pts)	VCM	
Virginiamycin(PTs)	VGM	

Synthetic antibacterial agents (alphabetical order)

GENERIC NAME	ABBREVIATION	OTHER NAME
Acetylsulfamethoxazole(SAs)	Ac-SMX	
Amprolium(APAts)	APL	
Arprinocid(APAts)	APC(ARP)	
Baquiloprim(Etc)	BLP	
Beclothiamine(APAts)	BT	
Benofloxacin(PCAs)	BFLX	Vebufloxacin
Binfloxacin(PCAs)	BNFX	
Buparvaquone(APAts)	BPVQ	
Carbadox(Etc)	CDX(CBD)	
Cinoxacin(PCAs)	CINX	
Ciprofloxacin(PCAs)	CPFX	
Clopidol(APAts)	CLP	
Danofloxacin(PCAs)	DNFX	
Decoquinatate(APAts)	DEC	
Diclazuril(APAts)	DLZ(DZR)	
△Difloxacin(PCAs)	DFLX	
Difurazon(FDs)	DFZ	Nitrovin, Panazon
Dimetridazole(Etc)	DTZ	
Diminazene(APAts)	DNZ	
Dinitolmide(APAts)	DTM(ZL)	Zoalene
Enoxacin(PCAs)	ENX	
Enrofloxacin(PCAs)	ERFX	
Esafloxacin(PCAs)	ESFX	Apiroxacin
Ethopabate(APAts)	ETB	
Fleroxacin(PCAs)	FLRX	
Florfenicol(Etc)	FFC(FF)	
Flumequine(Etc)	FMQ	
Furaltadone(FDs)	FTZ	
Furazolidone(FDs)	FZ	
Glycarbylamide(APAts)	GCA	
Halquinol(Etc)	HQN	
Halofuginone(APAts)	HFN(HFG)	
Homosulfamine(SAs)	HS	

GENERIC NAME	ABBREVIATION	OTHER NAME
Ibafloxacin(PCAs)	IBFX	
Imidocarb(APAts)	IDC	
Iprnidazole(Etc)	INZ	
Isometamidium(APAts)	ITD	
Marbofloxacin(PCAs)	MBFX	
Metronidazole(Etc)	MNZ	
Miloxacin(PCAs)	MLX(MXC)	
Nalidixic acid(PCAs)	NA	
Nicarbazin(APAts)	NCZ	
Nifurstyrene(FDs)	NFS	
Nitrofurantoin(FDs)	NFT	Nitrofuracin
Nitrofurazone(FDs)	NFZ	Nitrofurural
Norfloxacin(PCAs)	NFLX	
Obioactin(APAts)	OAT	
Ofloxacin(PCAs)	OFLX	
Olaquinox(Etc)	ODX(OQD)	
Orbifloxacin(PCAs)	OBFX	
Ormetoprim(Etc)	OMP	
Oxolinic acid(PCAs)	OXA(OA)	
Pamaquine(APAts)	PMQ	
Parvaquone(APAts)	PVQ	
Pefloxacin(PCAs)	PFLX	
Pipemidic acid(PCAs)	PPA	
Piromidic acid(PCAs)	PA(PMA)	
Primaquine(APAts)	PRQ	
Pyrimethamine(APAts)	PYR	
Quinapyramine(APAts)	QPM	
Quinoxin(Etc)	QDX	
Robenidine(APAts)	RBD	
Ronidazole(APAts)	RDZ	
Rosoxacin(PCAs)	RSX	
Sarafloxacin(PCAs)	SRFX	
Sparfloxacin(PCAs)	SPFX	
Succinylsulfathiazole(SAs)	Sc-STZ	
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	Sulfomethoxine
Sulfaethoxypyridazine(SAs)	SEPD	
Sulfafurazole(SAs)	SFRZ	
Sulfamerazine(SAs)	SMR	Sulfamethylpyrimidine
Sulfamethizole(SAs)	SMTZ	Sulfamethiazole, Sulfathiodiazole
Sulfamethoxazole(SAs)	SMX	Sulfisomezole
Sulfamethoxypyridazine(SAs)	SMPD	
Sulfamethylphenazole(SAs)	SMPZ	
Sulfamoildapsone(SAs)	SMD(SDDS)	
Sulfamonomethoxine(SAs)	SMMX	
Sulfamoxole(SAs)	SMOX	Sulfamethyloxazole
Sulfanilamide(SAs)	SA	Sulfamine
Sulfanitran(SAs)	SNT	

GENERIC NAME	ABBREVIATION	OTHER NAME
Sulfaphenazole(SAs)	SPHZ	
Sulfapyrazole(SAs)	SPZ	Sulfamethylphenylpyrazole
Sulfapyridine(SAs)	SPD	
Sulfaquinoxaline(SAs)	SQ	
Sulfasalazine(SAs)	SSZ	
Sulfathiazole(SAs)	STZ	
Sulfisomidine, Sulf(a)isomidine(SAs)	SID	
Sulfisoxazole, Sulf(a)isoxazole(SAs)	SIX	Sulfafurazole
Sulfisozole(SAs)	SIZ	
Sulfomyxin(SAs)	SFMX	
Thiamphenicol(Etc)	TP	
Toltrazuril(APAts)	TTZ	
Tosufloxacin(PCAs)	TFLX	
Trimethoprim(Etc)	TMP	
Vebufloxacin(PCAs)	VBFX	Benofloxacin

動物用抗菌剤研究会報 第28号

2006年12月25日発行

発行所 動物用抗菌剤研究会

〒180-8602 東京都武蔵野市境南町1-7-1

日本獣医生命科学大学獣医微生物教室

電話 0422-31-4151(内線253~255)

FAX 0422-31-4560

HPアドレス(URL) : <http://www.jantianim.jp/>

メールアドレス : info@jantianim.jp

振替 00140-0-145535

発行者 澤田拓士

編集委員 阪野哲也, 桜井健一, 高橋敏雄, 鎌田 寛, 金子一幸

査読委員 春日文字子, 筒井俊之, 澤田拓士, 片岡 康

製作 佐藤印刷(株) 〒305-0051 茨城県つくば市二の宮4-4-21