

動物用抗菌剤研究会報

PROCEEDINGS OF THE JAPANESE
SOCIETY OF ANTIMICROBIALS
FOR ANIMALS

No. 15

March, 1994

動物用抗菌剤研究会

Japanese Society of Antimicrobials
for Animals

目 次

特別寄稿：ヒト医療用ニューキノロンの展開	八木澤守正	1
特集：最近動物用として開発された新キノロン系合成抗菌剤の基礎と臨床		
今回のシンポジウムにあたって	高橋 勇	8
1. オフロキサシンについて	高島 俊弘	10
2. エンロフロキサシンについて	中村 暁美	24
3. メシル酸ダノフロキサシンについて	内田 幸治	38
4. ベノフロキサシンについて	末永 格	49
総合討論		59
(補遺) 追加あるいは新規承認された動物用新キノロン剤		61
会務報告		63
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)		67

特 別 寄 稿

ヒト医療用ニューキノロンの展開

八木澤 守 正 (日本抗生物質学術協議会)

一般にキノロン系と呼ばれるピリドンカルボン酸系抗菌薬は、近年の細菌感染症の変貌に伴って急速な発展を遂げてきた一群の医薬品であり、その適応はグラム陽性球菌やグラム陰性桿菌にとどまらずクラミジア感染症にまで拡大されており、さらにマイコプラズマや非定型抗酸菌感染症への適応も広範に検討されるなど、興味深い展開がみられている。

1. 構造と名称

この系統の医薬品の先駆的な物質は1962年に発表されたナリジクス酸であるが、その母核はナフチリジンであるので正確にはキノロンと呼称することはできない。1966年にキノリン母核を有するオキシリン酸が発表されたが、同じ母核を有するミロキサシンやフルメキン（いずれも魚類用に現用されている）を経て、いわゆるニューキノロンの最初の物質であるノルフロキサシンが1980年に発表された。それまでのピリドンカルボン酸系抗菌薬では得られなかったような優れた臨床効果が認められ、高く評価されたことに伴って、後続の同系統の医薬品は全てニューキノロンと呼ばれるようになったが、それと同時に、既存の同系の物質は纏めてオールドキノロンと総称されるようになった。オールドキノロンには、ピリドピリミジン母核のピロミド酸及びピペミド酸やシンノリンを母核とするシノキサシンなどが含まれており、正確にはキノロンと称することはできないのであるが、時代の流れには逆らえず、オールドキノロンが通称となってしまった。

一方、ニューキノロンと総称される医薬品にもナフチリジン母核を有するエノキサシンやトスフ

ロキサシンが含まれており、化学的な命名法からは逸脱した呼称ではあるが、世界的に便宜的な名称としてキノロンが通用しており、ニューキノロンの用語も一般的に使用されている。便利な用語は、科学的には不合理なものであっても短期間に普及するものであり、抗菌薬においてはセフェム系抗生物質の世代分類などがその典型と言えるであろうと思われる。本稿では、ノルフロキサシン以後のピリドンカルボン酸系抗菌薬という意味でニューキノロンの用語を用いることとする。

2. 構造—活性相関

ノルフロキサシンに始まったニューキノロンの開発研究を俯瞰すると、開発研究が進むにつれてキノリン母核を有する物質に焦点が絞られてきていることが理解できる。既に国内で臨床使用されているオフロキサシン、シプロフロキサシン及びロメフロキサシンや欧米で使用されているペフロキサシン及びテマフロキサシン（既に撤退）はいずれもキノリン母核の物質であり、後述するように、現在臨床試験が進められている物質も全てキノリン母核を有している。動物用に開発されたベノフロキサシン、エンロフロキサシン、ダノフロキサシンのいずれもがキノリン母核の物質であることも興味深い。

ニューキノロンは薬化学 (medicinal chemistry) の領域では、最も実践的な対象であると言われており、極めて効率良く有用物質が得られてきている。既発表の母核と置換基を組み合わせると、光学異性体を除いて約7万種類の化合物がデザインされるが、既に臨床的に使用されている物質と開発研究中のものを合わせると25種程が有用

物質ということになり、その効率は約 0.3% であって極めて高率である。分子量が 350~400 と手頃であり、比較的コンピューターによるデザインが容易なためかも知れない。

ドラッグデザインにおいて母核をキノリンに固定すると、抗菌力と抗菌スペクトルの点からは 3 位のカルボン酸、4 位のオキノ及び 6 位のフッ素は触ることができない必須の要素であると考えられている。1 位の窒素には、直鎖、分岐鎖、環状など各種のアルキル基及びそれらの置換体を導入することができるが、芳香環でも優れた活性が期待できる。シプロフロキサシンが端緒となり、グラム陽性球菌及びグラム陰性桿菌に対する全般的な抗菌力を強めるために、シクロプロピル基の導入が好んで行われているが、経口吸収性や安全性を重んじる場合には、オフロキサシン型の 8 位との環状構造の形成も行われている。7 位には塩基性の置換基を含むことが必要と考えられているが、そのサイズはシクロプロピルの 3 員環からアゼビシクロの 9 員環まで許容性があり、さらに別のヘテロ環を付加しても抗菌活性には悪影響は認められない。

ニューキノロンは別名でフルオロキノロンとも呼ばれるように、6 位にフッ素を有することが特徴である。当然の発想ではあるが、フッ素の数を増加させたり、塩素など別のハロゲン原子を導入することが行われている。それらのハロゲン原子の導入箇所は、1 位の置換基上と 8 位の炭素であり、既に臨床使用されているナフチリジン系のトスフロキサシンでは、1 位にジフルオロフェニル基が導入されていて、分子内に 3 個のフッ素を含有している。フレロキサシンやスパルフロキサシンでは 8 位にフッ素、開発中の DU-6859 や BAY y3118 では塩素が導入されている。複数のハロゲン原子の導入は、グラム陽性球菌に対する抗菌力の増強という好影響を与えている。

3. 体内動態と副作用

抗菌力、特にグラム陽性球菌に対する活性を強化するための構造-活性相関研究が旺盛に進められる一方では、経口吸収性の改善や生体内代謝の

軽減などの体内動態に関する検討が進められている。7 位の塩基性の置換基としてはピロリジンとピペラジンが好んで選択されており、抗菌活性からすればグラム陽性球菌にはピロリジン、緑膿菌にはピペラジンが優れているが、体内動態からはそれぞれに問題点がありメチル基やアミノ基の置換による改善が試みられている。7 位の置換基が体内動態に及ぼす影響については詳細に検討されているが、それに加えて 1 位の側鎖の種類と 5 位及び 8 位の置換の有無による影響もあり、構造と体内動態の相関にはかなり複雑な要因を考慮する必要がある。

さらに、ニューキノロンにみられる幾つかの特有で好ましくない薬理作用の回避のための構造研究が進められている。ナリジクス酸の時点から知られていた幼若動物の関節への影響や中枢神経系への作用、エノキサシンで知られた非ステロイド系鎮痛消炎剤との相互作用、皮膚組織や眼組織への移行とメラニンに対する親和性、光線に対する反応性と安定性、染色体に対する影響など、活性の強い化合物であるだけに検討を必要とする項目は多く、体内動態の改善と副作用の回避に関する薬化学研究には目覚ましいものがある。

4. ニューキノロンの臨床適応

オールドキノロンでは有効菌種の幅の狭さと経口吸収性及び組織移行性の限界から、臨床適応は尿路感染症と腸管感染症に限られており、ピロミド酸などの胆汁中移行が良好な物質には胆道感染症の適応が加えられているだけである。一方、ニューキノロンは黄色ブドウ球菌から緑膿菌に至る幅広い抗菌スペクトルを有しており、経口吸収性と組織移行性に優れた物質が開発されてきていて、その臨床適応は極めて広範なものとなっている。現用のニューキノロンの中で最も適応範囲の広いものはオフロキサシンであり、浅在性化膿性疾患のほか、外科系、呼吸器、尿路、胆道、腸管、産婦人科系、耳鼻咽喉科系、眼科系、歯科・口腔外科系の感染症など殆どの領域をカバーしており、さらに淋菌性及びクラミジアによる非淋菌性尿道炎の適応も承認されている。グラム陽性球

菌に対する抗菌力が増強されたトスフロキサシンも広範囲な適応の承認を受けている。経口剤として外来で処方されることが多いニューキノロンでは、このような広範囲の適応があれば充分であり、短期間に急速に臨床使用量が増加したことがうなずけると思われる。

ニューキノロンはインフルエンザ菌に対する抗菌力に優れる特徴を有しており、近年増加しているアンピシリン耐性のインフルエンザ菌に対しても有効である。この優れた特徴は、臨床的にも好ましい現象として如実に現れている。最近では外来患者に慢性気道感染症が激減しており、新薬の臨床試験において対象患者としての慢性気道感染症例を探すのに苦労している程である。かつては1年に数回の外来治療、時には入院治療も必要であったような慢性気道感染症を再発する高齢患者が、ニューキノロンによる治療により来院する機会が減り、咳嗽や喀痰などの症状が抑えられており、クオリティー・オブ・ライフの上昇が認められている。この臨床的な一般現象に基づいて、インフルエンザ菌の慢性気道感染症への関与が、逆に証明されたという見方もある。

5. ニューキノロンの臨床使用量

ニューキノロンの先駆的な物質としてノルフロキサシンが1984年に発売され、その翌年にオフロキサシンが発売された。正確な臨床使用量を把握することはできないが、1985年のニューキノロンの市場は245億円と推定されており、既に全抗菌薬市場の3.3%に相当している。その後のエノキサシン、シプロフロキサシンの発売で臨床使用量は急激に増加し、1989年には1000億円を超えて、全抗菌薬の13%を占める程の増加がみられている。使用量のピークは1991年で、推定で1240億円、約17%に達している。

極めて大ざっぱな計算ではあるが、ニューキノロンの1日の投与量を600mgと仮定し、平均の投与期間を10日間とする。現行の薬価基準では、それらのニューキノロンの1日薬価が850～950円に相当するので、1症例あたりの金額は8500円から9500円ということになる。上記の1240億円と

いう推定市場は、患者数にすると1300～1400万人という極めて大きな数字になる。国民の8人から9人に1人が、平均して1年間に10日間のニューキノロンによる治療を受けたことになる。この概算を医薬品の重量に換算してみると、10日分の6gを1300～1400万症例分であるから、78～84トンに相当する。セフェム系抗生物質が最盛期であった1985年の、経口用セフェム系の使用量が約300トンであったことに比較して、重量的には少ないが、ニューキノロンが小児科では殆ど使用されていないことを考慮すると、成人領域特に高齢者の感染症治療において、極めて大量に臨床使用されていることが理解できる。

6. ニューキノロンの新展開

1984年のノルフロキサシンから1993年のレボフロキサシンまで、6品目のニューキノロンが次々と臨床の現場に導入されてきた。次世代のニューキノロン候補物質として、既に2品目は臨床試験が殆ど終了して申請の段階にあり、3品目では比較試験が進行中であり、2品目ではオープン試験が進められている最中である。さらに、1品目は臨床第1相試験を終えて治験の準備中、1品目が前臨床試験の段階にある。国内の状況を概観しただけでも9品目の開発研究が進められており、未だに優れたニューキノロンが求められているのが現状である。

次世代のニューキノロンに求められている特徴とは如何なるものであろうか。その回答は当然のことながら、現在までの臨床使用において指摘されてきたニューキノロンの弱点を補うものということになる。現用の9品目には、それぞれの長所と弱点があるので一概に述べることはできないが、究極のニューキノロンとしては次のような長所を備えた物質が求められていると言えよう。

1) 抗菌スペクトルと抗菌力

グラム陽性球菌では黄色ブドウ球菌、特にMRSA、そしてレンサ球菌と肺炎球菌に対する優れた活性が求められ、グラム陰性桿菌では緑膿菌に対する活性の強化が求められる。バクテロイデスなどの嫌気性菌に対する活性も強化されている

4 動物抗菌会報 (1994)

必要がある, クラミジアやマイコプラズマなどに対する活性の強化も求められており, その代表的な病原細菌に対しては, 既に十分に達成されている活性を減弱させないことが必要である。望ましくは, それら全ての病原菌に対する抗菌力が MIC_{90} で $1 \mu\text{g/ml}$ 以下であること。

2) 作用機序と耐性出現

作用の主要な標的が DNA ジャイレースの阻害であることを変えることは不可能であろうが, 菌体内への取り込み速度が早く, 排泄される速度の遅い物質が望まれる。望ましくは, 菌体内に積極的に蓄積されるような物質であり, 組織内濃度が MIC 以下であっても抗菌力が発揮される物質の開発が望ましい。耐性菌では, 標的の変化と細胞膜の透過性の変化が知られているが, 耐性の度合いは比較的低いので, 本来の抗菌力が強く菌体内への蓄積が高ければ, 耐性菌を抑圧することが可能である。

3) 体内動態

経口吸収性に優れ, 吸収が金属イオンや他剤の影響を受けないことが望まれる。100 mg の服用で $1 \mu\text{g/ml}$ 程度の血中濃度が得られ, 半減期は 7~8 時間程度の適度な持続性を有していること。排泄経路は主として腎排泄で, 尿中には 48 時間までに投与量の 85% 程度が代謝を受けずに排泄されることが望ましい。喀痰中移行に優れ, $3 \mu\text{g/ml}$ 程度の濃度に達し, 胆汁中移行も $10 \mu\text{g/ml}$ 程度に達することが望ましい。皮膚組織への移行に優れるものが好ましいが, 蛋白やメラニンとの結合性の弱い物質であることが必要である。

4) 安全性

染色体への影響が無いこと。中枢神経系への作用が無く, 他の薬剤と併用しても増強作用が認められないこと。望ましくは, 血中濃度が $10 \mu\text{g/ml}$ 以上に達しても十分な安全性が保障されること。光線に対して安定であり, 汗や皮膚組織に移行しても光線による変化や分解を受けないこと。胆・肝・腸の循環が起こりにくく, 腸内細菌叢への影響が少ないこと。

7. おわりに

1980 年の米国の ICAAC 学会でノルフロキサシンが華々しくデビューし, ニューキノロンという新しい用語が使用され始めた。興味深いことに, 第三世代のセファロスポリンという用語も同じ学会で初めて使用されている。

いずれの用語も新しいカテゴリーの抗菌薬の誕生を謳ったものであるが, 臨床的にはセフェム系抗生物質の方が先行して 1982 年から 1986 年に至る全盛時代があった。日和見感染症と呼ばれるグラム陰性桿菌感染症の克服の時期である。注射剤が主流であり, 背景因子が劣悪な高齢者や悪性腫瘍患者における感染症の治療に多大な恩恵を施し, 敗血症や髄膜炎という致命的な感染症の治療が功を奏し, かなり複雑な汚染手術でも術後感染症が激減した。入院中の注射剤治療から経口剤治療への切り替えのための経口用第三世代セフェム系抗生物質が次々と開発され, 高齢者の慢性感染症では在宅の治療も可能になった。しかし, β -ラクタム系抗生物質では抑圧することができない感染症も多く, 慢性感染症の治療後の再発も多かった。

ニューキノロンの登場は, β -ラクタム系抗生物質の弱点を補う意味において, 臨床サイドの求めに応じたものであり, 1984 年のノルフロキサシン, 1985 年のオフロキサシンと相次いで新薬が臨床使用され始めた。経口吸収性の悪さや, 目眩や不眠などの中枢神経系の副作用などの弱点が指摘されながらも, 全般的には優れた臨床効果が得られてきており, それらの使用量は急激に増加してきた。1988 年にシプロフロキサシンが使用され始めた時点で, ニューキノロン開発の第 1 段階は完了し, 第 2 段階に入ったと考えられている。1990 年に吸収性が改善されたロメフロキサシンと, グラム陽性球菌に対する抗菌力が改善されたトスフロキサシンが臨床使用され始め, 第 2 段階は完了した。

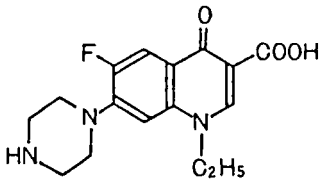
第 3 段階として, 現在までに臨床使用が承認された新薬のうち, レボフロキサシンは副作用の面での改善が図られ, フレロキサシンは経口吸収性

の改善と持続性，スパルフロキサシンは抗菌力の増強と持続性が図られている。第4段階としては，開発研究の途中にある T-3761 は抗菌力よりも安全性に着目して，血中濃度を $10 \mu\text{g}/\text{ml}$ 程度まで上昇させても十分に安全性が保証できることを確認し，静注投与による治療の道を模索している候補物質である。同じく Q-35 は，ニューキノロンで知られている各種の副作用が予測できるような実験系を組み，いずれの試験でも好ましい結果であった複数の候補物質の中から選択されたものである。また，現在臨床第2相試験を終了した段階にある DU-6859 も，各種の安全性の検討をパスしており，本来の抗菌力に優れているので今

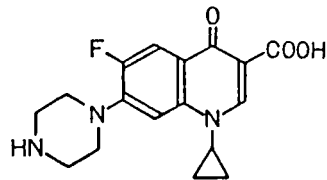
後の展開が楽しみである。

ニューキノロンの開発を概観してみると，上述したように臨床使用に基づき指摘された弱点を補う形で，段階を経て新薬開発が進められてきていることが明らかである。その期間は1980年から数えて，僅かに13年余りである。このような急速な医療用ニューキノロンの展開の足跡を辿ると，細菌学，薬理学，病理学などを含めた感染症に対する化学療法学の進歩と薬化学の発展を目の当たりにしてきた感があり，「ニューキノロン学」と称することが相応しいような大きな研究領域であると感じている。

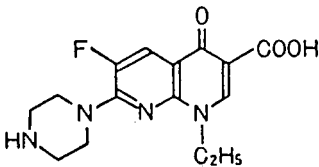
主要ニューキノロンの構造式



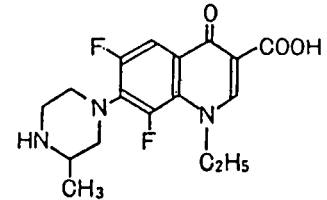
ノルフロキサシン



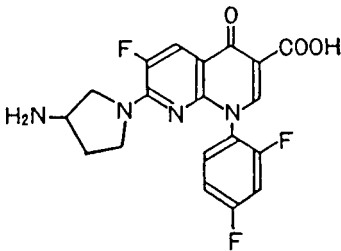
シプロフロキサシン



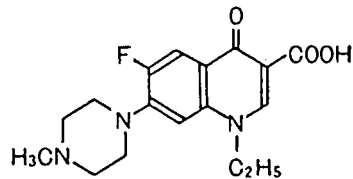
エノキサシン



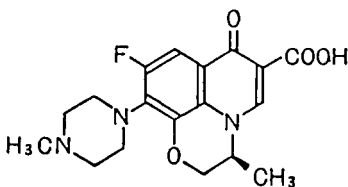
ロメフロキサシン



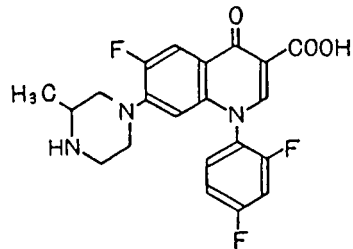
トスフロキサシン



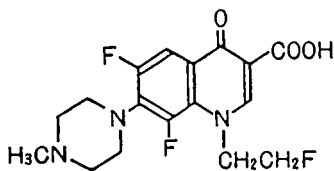
ペフロキサシン



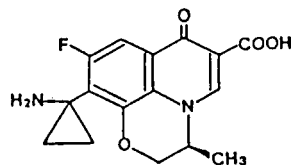
レボフロキサシン



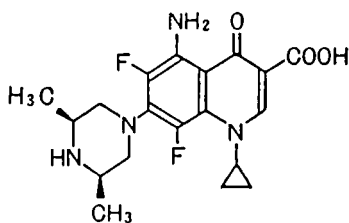
テマフロキサシン



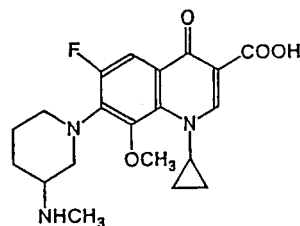
フレロキサシン



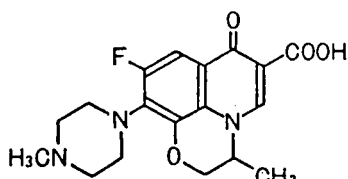
T-3761



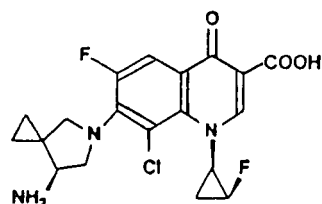
スパルフロキサシン



Q-35



オフロキサシン



DU-6859

Development of New Quinolone Antibacterials for Human Chemotherapy

Morimasa YAGISAWA

*Japan Antibiotics Research Association,
20-8 Kamiyohsaki 2-chome, Shinagawa-ku, Tokyo 141, Japan*

Following the discovery of norfloxacin, the first so-called new quinolone antibacterials, in 1980, a rapid development on this category of drugs has been noted. By means of the computer-assisted drug design, 70,000 derivatives or so had appeared on the screen and hundreds of them have really been synthesized. Nine of them were successfully introduced in clinics since 1984, and the clinical usage of those new quinolones is extremely extensive.

After the introduction of ofloxacin in 1985, enoxacin in 1986, and ciprofloxacin in 1988, prescription of this particular class of drugs has markedly increased to reach as high as 17% of the whole market of anti-infectives in 1991. It is estimated that the size of the market was 124 billion yen equivalent to 13 to 14 million cases receiving 600 mg a day for 10 days.

New quinolone could be classified into four groups based on their period of development. The first group, norfloxacin to ciprofloxacin, had been introduced with big expectations in clinical efficacy and without detail informations in side effects in human—those are thought to be the prototypes of new quinolones. The second group, lomefloxacin and tosufloxacin, are improved new models either in oral absorbability or in activity against Gram-positive

cocci, respectively. In the third group, levofloxacin (the L-isomer of ofloxacin) is much more improved in safety, fleroxacin shows higher oral absorbability and longer half-life in serum, and sparfloxacin is found to penetrate into bacterial cells effectively and to persist in infected tissues for long period. The fourth group, T-3761, Q-35 and DU-6859, are now under mid stage of development. All of them have been selected by several safety screenings, in which potential side effects in human are extensively examined, from dozens of candidate compounds.

In conclusion, the new quinolone antibacterials have been thought to be the ideal subject in medicinal chemistry in inventing useful drugs showing higher activities, better pharmacokinetics, and lower toxicities. Our knowledge in infectious diseases and chemotherapy have made such inventions possible for this decade.

特集：最近動物用として開発された新キノロン系合成抗菌剤の 基礎と臨床*

A Symposium: The Nature and Clinical Application of Fluoroquinolones for Animal Use

今回のシンポジウムにあたって

高 橋 勇 (日本獣医畜産大学)

今回のシンポジウムでは、最近になって相次いで承認された4種の動物用新キノロン系合成抗菌剤(ニューキノロン)を取り上げた。

ニューキノロンが、わが国で動物薬として承認されたのは、今回が初めてである。このためそれぞれのニューキノロンについての講演に入る前に、ニューキノロンとはどのようなものか、どのような一般的特性を具えているのか、さらに医学領域におけるこれまでの応用状況はどうか、などに関する全体像をあらかじめ会員に把握しておいていただく必要があると考えた。そこで八木澤守正先生(日本抗生物質学術協議会)にこれらについて特別講演で解説をお願いすることとした。

なお、ここで会員の参考のために、ニューキノロンが医薬及び動物薬として登場するに至った経緯を以下に若干紹介しておくこととする。

抗菌性物質として、最も早く登場したのはサルファ剤であるが、その後ペニシリンの発見を機会として、抗生物質が主役を占めるに至り、これまでにおよびたしい種類のものが開発・実用化されてきたのは周知の通りである。しかし、一方では合成抗菌剤の開発も地道にすすめられてきた。いわゆるキノロン系(正式の化学名はピリドンカルボン酸系)の薬剤の場合には、ナリジクス酸を出発点として、その基本骨格にさまざまな化学的修飾を施すことにより、抗菌剤として求められる諸性状の改善が試みられ、20年余間にいくつかの薬剤が次々と開発された。それらの基盤の上に立って、1980年代以降になると、ついにノルフロキサシンをはじめとする多くのニューキノロンが登場するに至ったわけである。

ニューキノロンは、八木澤先生の講演でも述べられるように、医学領域では登場以来、その優れた特性から、各種の感染症に広範に応用されており、さらに新しいものが続々開発・実用化されつつある。一方、獣医学領域でも1980年代中頃にドイツでエンロフロキサシンが動物用ニューキノロンとして開発され、以後ヨーロッパはじめ世界各国で次第に応用されるようになった。わが国では、若干遅れて最近に至り4種のニューキノロンが相次いで承認されたが、現在のところ、その有効菌種や適応症などは、以下の各演題で述べられる通り、まだ限定されている。しかしながら、その広範な抗菌域と強い抗菌力ならびに優れた体内分布性などの特色

* 本特集は1993年4月5日に開催された第20回シンポジウムの講演要旨である。

から、いずれは適応症や対象動物の範囲が広がられてゆくものと思われる。

この優れた特性を具えたニューキノロンを家畜に応用するにあたり、臨床家はこれを乱用することなく、その特性を十分理解した上で適正に使い、家畜の感染症の治療効果をあげ、しかも本剤耐性菌の出現・増加を防いで、その有効性を将来とも長く保たせなければならない。

最後に、本シンポジウムの開催にあたって、ご多忙中にもかかわらず講演を快諾していただいた5名の先生方に厚く御礼申し上げます。

(追記) 本稿を編集・印刷作業中に動物用新キノロン系薬剤の注射剤(適用は牛、豚用)の2品目が追加あるいは新規承認されたので、会員の参考に供するため、補遺としてシンポジウムの追加討論の頁の後にこれら製剤の承認事項を掲載することとした。

1. オフロキサシンについて

高 畠 俊 弘 (第一製薬株式会社
特薬開発部 特薬研究センター)*

1. 開発の経緯

1980年(昭和55年)に第一製薬株式会社中央研究所において新規に合成されたオフロキサシン(OFLX) [1] は、ニューキノロン系、又はピリドンカルボン酸系の合成抗菌剤である。

従来、このピリドンカルボン酸系化合物としては、ナリジクス酸、ピロミド酸、ピペミド酸、オキソリン酸等が知られており、主にグラム陰性菌をその対象抗菌スペクトルとしていた。しかし、OFLXになって、グラム陽性菌の他にマイコプラズマにも抗菌スペクトルが拡大され、しかもグラム陰性菌に対してはより強い抗菌力を示すように改良された [16, 17]。

OFLXはキノリン環の1位と8位でオキサジン環を形成することにより水溶性が高まり、生体内で代謝を受け難いという特性を保持し、N-メチルピペラジンとの組み合わせで適度の脂溶性を付与することによる良好な腸管吸収性と、6位にフッ素を導入することによる抗菌力の増強と抗菌スペクトルの拡大を併せ持つことができたものである。OFLXとほぼ同時期に合成・開発されたエノキサシン、ノルフロキサシン、シプロフロキサシン等のニューキノロンはその化学構造にフッ素を含むことからフルオロキノロンとも称される。

OFLXはまず人体用医薬品としての開発が先行し、1985年(昭和60年)4月に承認を受け、錠剤(商品名タリビット)を上市している。

動物用医薬品としては、野外における疾病の発生時は直ちに、しかも必要量を投与することが容

易な、飲水に添加して使用する液剤、すなわちオキサリジン液をもって開発をすすめた。

2. 物理化学的性状

OFLXは微黄白色～淡黄白色の結晶性の粉末で、においはなく、味は苦い。水酢酸に溶けやすく、クロロホルムにやや溶けにくく、無水エタノール等にきわめて溶けにくい [10]。

一般名: オフロキサシン (ofloxacin)

化学名: (±)-9-fluoro-2, 3-dihydro-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-7H-pyrido-[1, 2, 3-de][1, 4] benzoxazine-6-carboxylic acid

構造式:

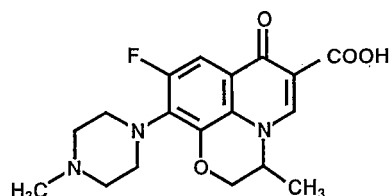


図1 オフロキサシン (OFLX) の化学構造

分子式: $C_{18}H_{20}FN_5O_4$

分子量: 361.37

オキサリジン液 [2] は、OFLXを5%に含有する液剤であり、通常の流通保存環境を想定した室温保存では3年間以上安定であった。さらに本剤をポリエチレン瓶中に入れて各種苛酷条件下における安定性を試験した結果、50°C 2カ月の高温保存、並びに500ルクス6カ月の室内散光に対しても安定であった。オキサリジン液は用時飲水に添加して使用するの、本剤の希釈後における経時

* 共同研究者: 桑野 昭, 谷川雅俊, 武井正和, 板鼻秀信, 坂下昭夫, 加藤正博

安定性を試験した結果、試験期間として設定した7日間に変化を認めず、通常の投薬期間は十分安定であると判断された。

3. 毒性試験

1) 急性毒性

マウス、ラット、イヌを用いての急性毒性試験[14]を実施し、表1に示すLD₅₀値を得た。高用量の経口投与時の毒性症状として、マウス、ラットでは自発運動低下、眼瞼下垂、呼吸抑制、痙攣、振戦が認められ、イヌでは嘔吐も観察された。死因は症状、剖検所見(肺のうっ血)等から呼吸抑制と推察された。

2) 亜急性毒性及び慢性毒性

ラットにOFLX 30, 90, 270, 810 mg/kgを4週間経口投与して亜急性毒性[13]を検討した。いずれの用量においても薬効に基づく腸内細菌叢の変動に起因する盲腸の拡張が認められた。270 mg/kg投与群では、流涎、軟便、粗毛、体重増加抑制、摂餌量増加、尿中イオンの低下が観察された。さらに、810 mg/kg投与群では血清Al-P上昇、関節軟骨表層部基質の粗しょう化が認められた。本実験条件下における最大無作用量は90 mg/kgと推定された。

ラットにOFLX 10, 30, 90, 270 mg/kgを6カ月間以上経口投与して慢性毒性[8]を検討した。10 mg/kg投与群では著変はみられず、30 mg/kg投与群では主薬効に基づく腸内細菌叢の変動に起因する盲腸の拡張以外の変化はなかった。90 mg/kg

投与群では流涎、盲腸拡張、および関節軟骨における空胞、びらん形成が認められた。270 mg/kg投与群ではこれらに加えて軟便、副腎束状帯細胞脂質の増加が観察された。30 mg/kg以下の用量では毒性上重視すべき変化が認められなかったことから、本実験条件下における最大無作用量は30 mg/kgと推定された。

高投与量でみられた上記の毒性所見は、OFLXの持つ本質的性質に関連づけることができる。すなわち、高用量を投与するとOFLXの苦味によりラットは流涎を示し、OFLXの中樞抑制作用により身づくろい低下、摂餌行動低下、摂餌量低下、体重増加が抑制されるようであった。OFLXの抗菌作用により、腸内細菌叢の変化、盲腸腫大(盲腸内水・電解質の貯留)、水・電解質平衡化適応、水分吸収活発化、摂水量増加、軟便等の変化があらわれるようであった。そして、OFLXの関節軟骨細胞障害作用により関節軟骨の空胞、びらんが形成され、さらに体重負荷によってそれが増悪されるようであった。

3) 特殊毒性

① 生殖に及ぼす影響

OFLXの経口投与による生殖に及ぼす影響についてラットを用いて検討した[25, 26]。妊娠前・妊娠初期投与試験(10, 60, 360 mg/kg投与)の結果、親動物の生殖能力に対する影響は認められなかった。また、胎子に対しても影響は認められなかった。胎子の器官形成期投与試験(10, 90, 810 mg/kg投与)の結果、親動物に対する最大無作用量は90 mg/kgであり、胎子に対しては810 mg/kg

表1 OFLXの急性毒性試験

動物	投与経路	LD ₅₀ [95% 信頼限界] (mg/kg)	
		♂	♀
マウス	po	5,450 [3,240~9,140]	5,290 [4,030~6,960]
	sc	>10,000	>10,000
ラット	po	3,590 [2,950~4,360]	3,750 [3,190~4,410]
	sc	7,070 [6,460~7,730]	9,000 [7,070~11,500]
イヌ	po	>200	>200
	iv	>70	>70

kg で胎子死亡吸収率の増加がみられたが、薬物に起因する外表異常、内臓異常、及び骨格異常は認められなかった。したがって、OFLX の 810 mg/kg 投与まで催奇形性作用は有さないと考えられた。

② 抗原性試験

OFLX は抗原性をもたないと考えられた [24]。すなわち、モルモットおよびウサギを用いての OFLX のみ、またはフロイド・アジュバンドと共に感作した感作血清についてモルモットの受身アナフィラキシー (PCA) 反応、受身赤血球凝集反応、及び寒天ゲル内沈降反応で OFLX に対する抗体は検出されなかった。また、感作モルモットについては、OFLX 誘発投与による全身アナフィラキシー反応発来性は陰性であった。水酸化アルミニウムゲル・アジュバンドとともに感作したマウスの感作血清についてのラットを用いた PCA 反応では抗体 (IgE) 陰性であった。

③ 変異原性試験

OFLX は変異原性及び遺伝毒性をもたないことが推察された [22]。*Bacillus subtilis* を用いての Rec-assay では陽性の成績が得られたが、これはキノロン系抗菌剤の作用機序である DNA 合成阻害作用によるもので、感受性菌に対する特異的作用である。チャイニーズハムスター線維芽細胞とヒト末梢血リンパ球を用いての姉妹染色分体交換試験、並びにヒト線維芽細胞を用いた不定期 DNA 合成試験ではいずれも陰性の成績が得られ、哺乳動物細胞に対しては DNA 損傷作用をもたないことが明らかであった。また、*Salmonella typhimurium* 及び *Escherichia coli* を用いた復帰変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* と *in vivo* の染色体異常試験、マウス小核試験、さらにはマウス優性致死試験のいずれの試験においても陽性の結果は得られず、OFLX は突然変異誘発作用を全く示さなかった。

④ 関節毒性試験

OFLX の関節毒性をラットを用いて検討した [12]。4 週齢のラットに OFLX を 7 日間投薬し

た結果、100 mg/kg 以下の用量では異常は認められなかったが、300 mg/kg 以上の用量では関節軟骨に水泡、またはびらん形成が認められた。この関節軟骨における毒性発現には週齢差があり、同様の変化は 6 週齢のラットに 900 mg/kg を投与した際にも認められたが、8 週齢及び 10 週齢のラットでは変化は認められなかった [9]。

なお、本剤の対象動物である鶏に対しては、安全性試験 (OFLX として 60 mg/kg を 10 日間投与) において関節軟骨への影響のないことが確認されている [3]。

4. 安全性試験

OFLX を 5% 含有する液剤、オキサリジン液の鶏に対する安全性を検討した [3]。

53 日齢の SPF 鶏に OFLX として 500 ppm を飲水に添加して 10 日間投与した結果、体重の推移、飲水量、飼料摂取量、血液学的・血清生化学的検査成績、並びに病理学的検査成績において投薬に関連する変化は認められなかった。

245 日齢の種鶏に OFLX を投与して産卵率と孵化成績 (受精率、中止率、死ごもり率、孵化率) 等を調べた結果、いずれの項目にも投薬に起因する変化は認められなかった [15]。臨床試験においても種鶏の孵化成績が検討されており、本剤に起因する影響は認められなかった。なお、種鶏の安全性試験で採取した種卵中の OFLX 濃度は図 2 に示すとおりである [18]。OFLX を飲水中 200

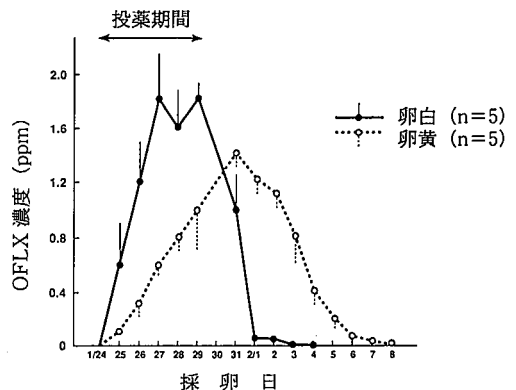


図 2 種鶏投与時の卵中 OFLX 濃度

ppm 濃度に添加し、5日間連続投与した時の卵黄中濃度は投与期間中ほぼ直線的に増加し、投与終了後2日目にピーク濃度 1.4 ppm に達した。その後は減少して、投与終了後10日目に定量限界(0.02 ppm)以下になった。卵白中濃度は投与開始3日目にほぼ最大濃度に達し、このときの値は1.8 ppm で、以後投与期間中この濃度を持続し、投与終了後は速やかに減少し、投与終了後6日目に定量限界以下になった。

5. 吸収, 分布, 排泄及び代謝

OFLX を 25 mg/kg, 1 回経口投与後経時的に体内濃度の推移を検討した [19]。図 3 に示した様に、ピークは筋肉が投与の2時間後、他は1時間後にあり、この時の濃度は腎臓と肝臓が特に高く、それぞれ 44.7 $\mu\text{g/g}$, 37.6 $\mu\text{g/g}$ であり、続いて脾臓 10.7 $\mu\text{g/g}$, 筋肉 9.4 $\mu\text{g/g}$, 肺 8.8 $\mu\text{g/g}$, 心臓 6.9 $\mu\text{g/g}$, 血清 5.1 $\mu\text{g/g}$ であった。また気管、肺、気嚢の呼吸器系組織では、図 4 に示したように気管が投与の30分後、他は1時間後にピークに達し、この時の濃度は気管 30.2 $\mu\text{g/g}$, 肺 11.4 $\mu\text{g/g}$, そして気嚢 8.1 $\mu\text{g/g}$ であって、特に気管の濃度が高かった。以上の様に、組織中 OFLX 濃度はいずれも血清中濃度より高く、組織移行性が高いことが明らかにされた。

OFLX を経口投与した鶏から尿を採取し、HPLC と薄層クロマトグラフィーによる分析の結果、代謝物として N-脱メチル体 (図 5) が検出された。この N-脱メチル体の濃度はきわめて低く、定量値から求めた未変化の OFLX との比は 1:0.0029 以下であった。すなわち、N-脱メチル体の生成量は 0.3% 以下であった。

6. 抗菌活性

1) 鶏由来病原細菌に対する抗菌活性 [4, 5]

鶏由来 *S. typhimurium* (計 22 株), *Haemophilus paragallinarum* (計 23 株), *Staphylococcus aureus* (計 30 株) に対する OFLX の抗菌活性を図 6 に示した。

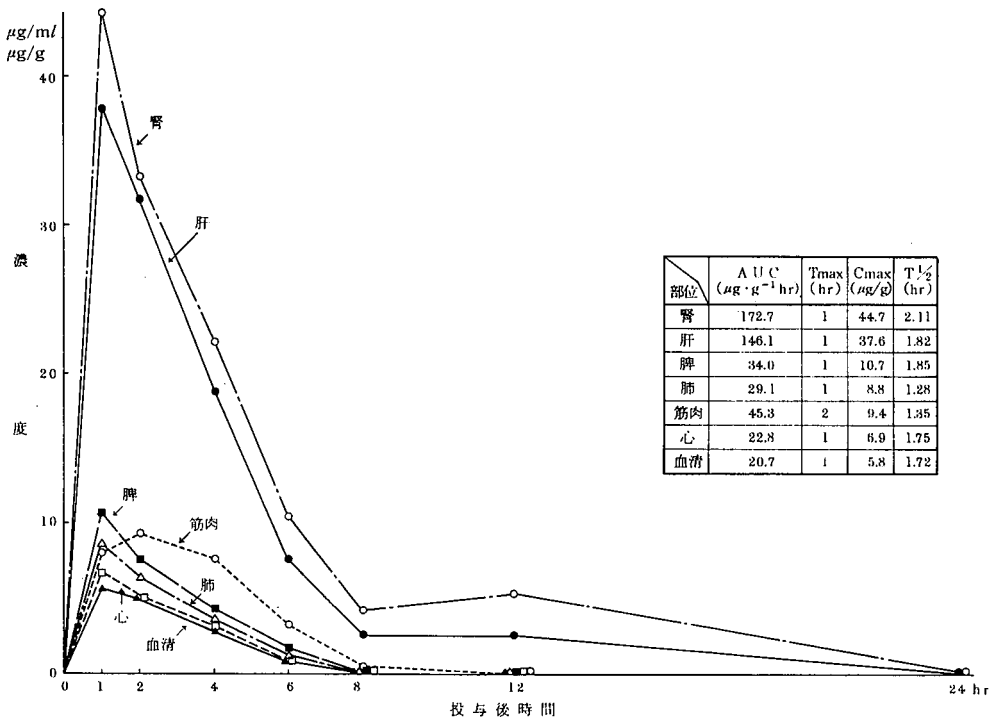


図 3 OFLX 経口投与 (25 mg/kg) 後の鶏主要臓器, 組織内濃度の経時的推移

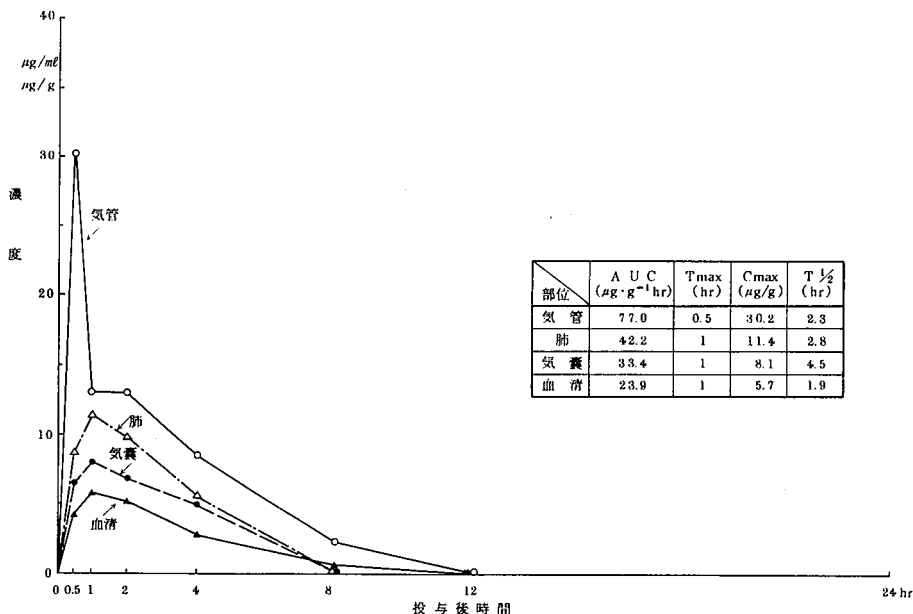


図 4 OFLX 経口投与 (25 mg/kg) 後の鶏気道系ならびに血清中濃度の経時的推移

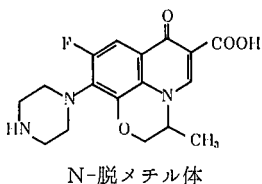
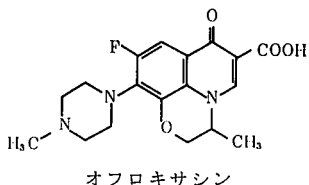


図 5 N-脱メチル体の化学構造

2) *Mycoplasma gallisepticum* (MG) に対する抗菌活性 [6, 11, 23]

鶏のマイコプラズマ感染症は、呼吸器性マイコプラズマ病の原因菌である MG が重要視されている。1984~1990 年に日本の各地から分離された MG (計 133 株) に対する OFLX の抗菌活性を図 7 に示した。OFLX は、0.025~0.2 µg/ml の高い活性を示し、0.1 µg/ml をピークとする 1 峰性であった。対照のマクロライド系抗生物質 (TS, SPM) は 0.0125~100 µg/ml 以上の範囲の MIC

を示し、両薬剤に対して供試 MG は 2 峰性に分布していることから明らかに耐性株の存在が認められた。OFLX に対する耐性株は認められず、抗生物質耐性株に対しても強い活性を示し、他剤からの交差は受けないと考えられた。

3) *E. coli* に対する抗菌活性 [4]

E. coli の感染によって引き起こされる鶏の大腸菌症は、近年のプロイラー産業に多大な損害を与えている。鶏大腸菌症から分離された *E. coli* (計 361 株) に対する OFLX の抗菌活性を図 8 に示した。OFLX は 0.1 µg/ml をピークとする活性を示した。OA のピークは 0.39 µg/ml, AMPC・ABPC のピークは 3.13 µg/ml であった。AMPC, ABPC, SPCM, DOXY 等には 100 µg/ml 以上の耐性菌が高頻度に認められた。

7. 生体内効力試験 (実験的感染鶏に対する投薬試験)

1) MG, 並びに *E. coli* 感染後の解剖時肉眼病変 [7]

MG 又は *E. coli* の単独感染, あるいはそれら

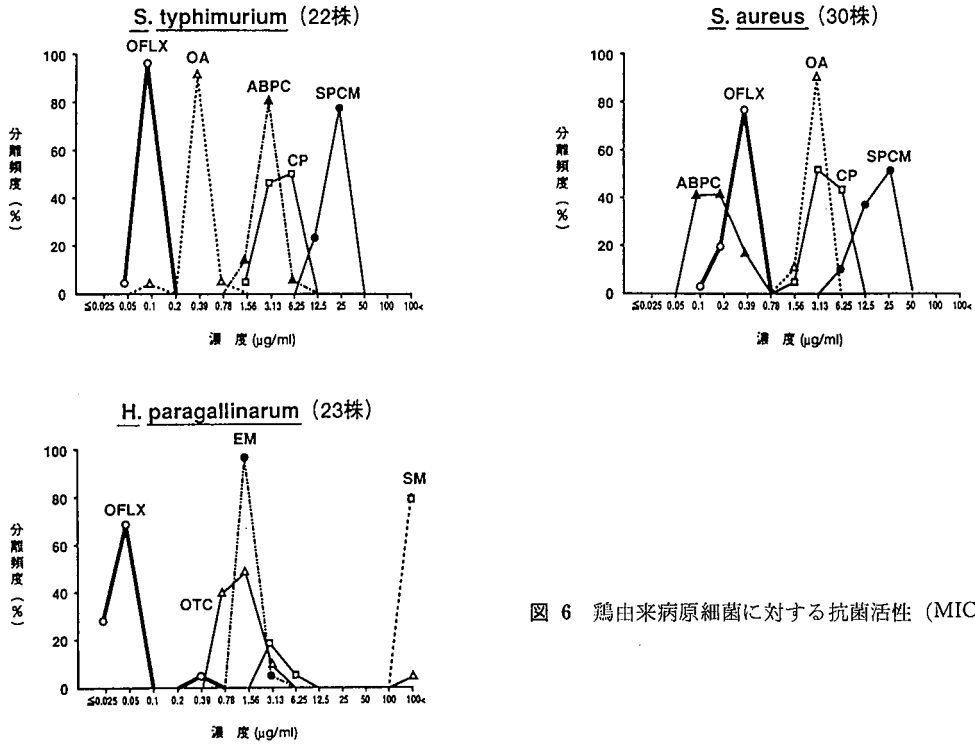


図 6 鶏由来病原細菌に対する抗菌活性 (MIC)

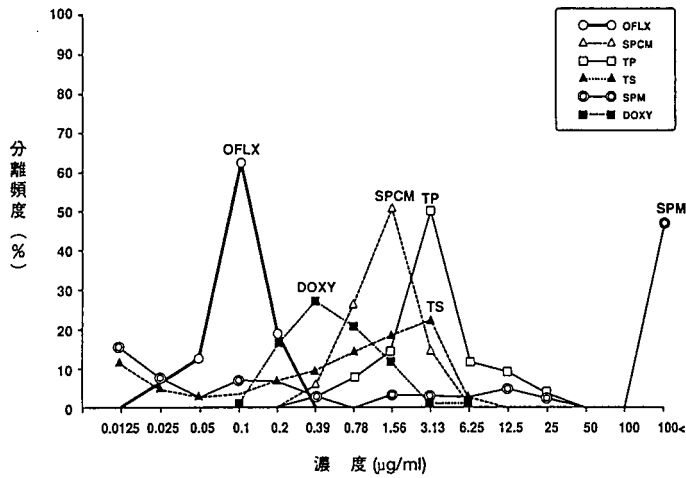


図 7 *M. gallisepticum* (133 株) に対する最小発育阻止濃度 (MIC)

の混合感染後における供試鶏の解剖時の肉眼病変としては、MG の単独感染では主に気嚢炎が認められた。すなわち、気嚢は濁濁、肥厚し、黄色の軟らかいチーズ様滲出物を認めた。心臓、肝臓には特に著変を認めなかった。*E. coli* の単独感染

では、心嚢は濁濁、肥厚し、膿様性滲出物が附着し、心嚢液は増量して線維素性心嚢炎が認められた。肝包膜は白濁肥厚して線維素性滲出物を附着する肝包膜炎を呈することが多かった。また重度の気嚢炎を呈し、腹腔内で癒着している例も認め

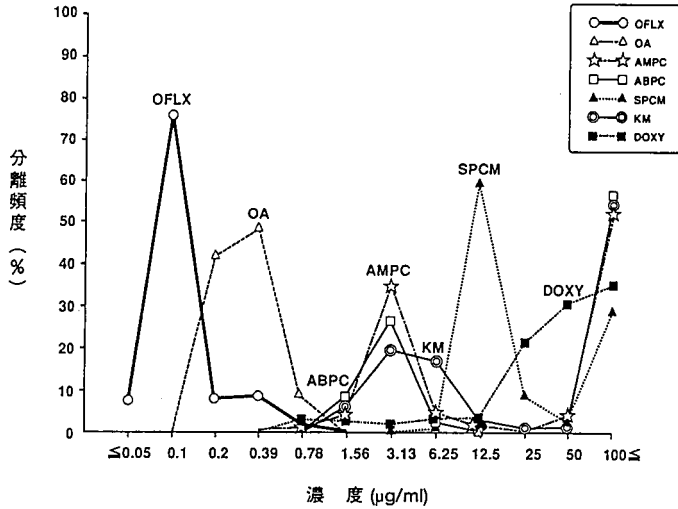


図 8 *E. coli* (361 株) に対する最小発育阻止濃度 (MIC)

られた。MG と *E. coli* の混合感染ではこのような諸病変はさらに重篤であった。供試鶏の死亡率は高まり、死亡鶏の剖検では心臓、肝臓、気嚢はそれぞれ癒着しており、黄色の滲出物が気嚢、肝臓に多量に付着していた。

2) MG 実験感染鶏に対する投薬試験 [7]

MG 9・34N 株の培養菌液 0.2 ml (1.4×10^8 colony forming units (CFU)/ml) を供試鶏の気管内に接種し、翌日から OFLX を飲水に添加して 5 日間投与した。投薬終了後は薬剤無添加の飲水を与えた。接種後 10 日目に解剖して気嚢病変観察

後気管、肺、気嚢の MG を定量的に検索した。結果は図 9 に示した。OFLX の飲水中 50 ppm 濃度で気嚢病変陰性、75 ppm で MG 分離陰性の成績を得た。対照薬剤は最高濃度以上を投薬しても気嚢病変陽性、MG 分離陽性であった。IC (感染無投薬対照群) も気嚢病変・MG 分離共に陽性であった。

3) *E. coli* 実験感染鶏に対する投薬試験 [7]

E. coli S6W 株培養菌液 0.2 ml (1.2×10^9 CFU/ml) を供試鶏に接種し、直ちに OFLX を飲水に添加して感染直後から 5 日間投与した。*E.*

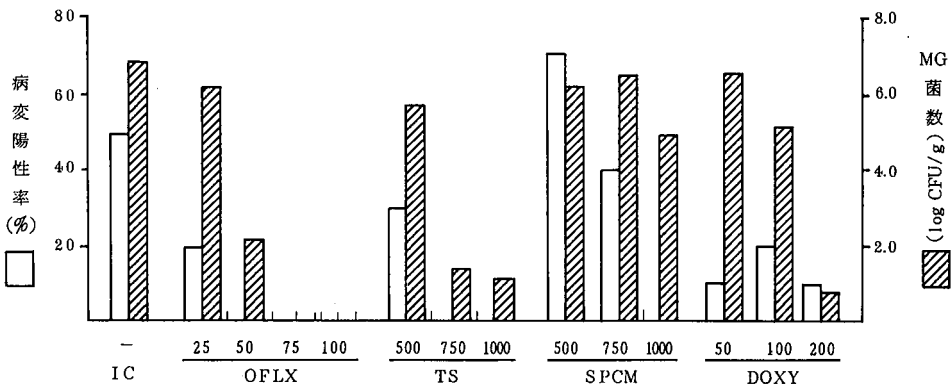


図 9 実験的 *M. gallisepticum* 感染症に対する OFLX の治療効果

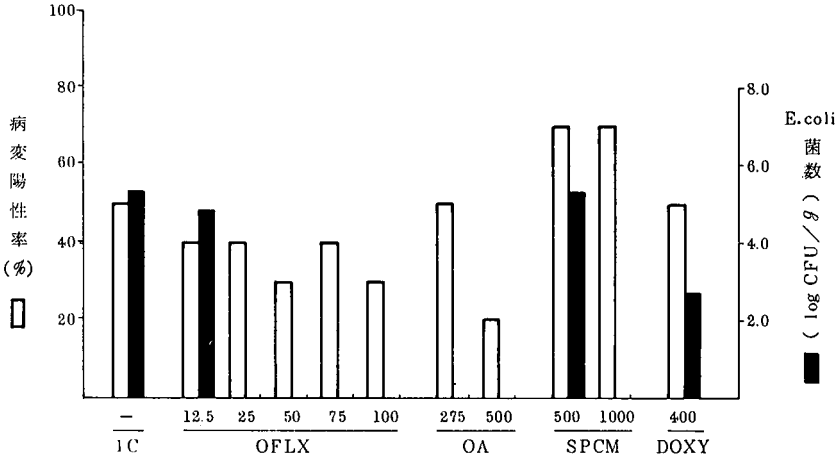


図 10 実験的 *E. coli* 感染症に対する OFLX の治療効果

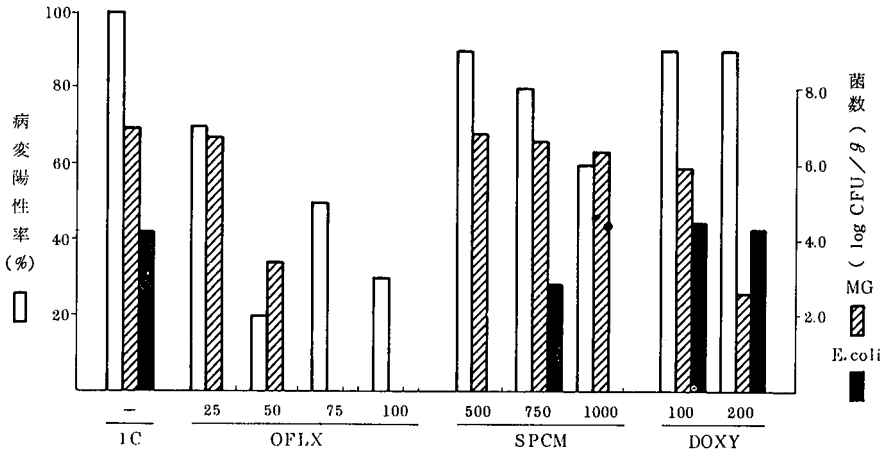


図 11 実験的 *M. gallisepticum* · *E. coli* 混合感染症に対する OFLX の治療効果

coli 接種後 10 日目に解剖して病変観察後各臓器から *E. coli* を定量的に検索した。結果は図 10 に示した。いずれの薬剤でも肉眼病変は陰性にならなかった。*E. coli* の分離については、OFLX では 25 ppm 以上の飲水添加投与で陰性であった。

4) MG と *E. coli* の混合感染に対する投薬試験 [7]

MG と *E. coli* のそれぞれの培養菌液 0.1 ml ずつを供試鶏に接種した後、直ちに OFLX を飲水に添加して感染直後から 5 日間投与して有効性を検討した。その結果は図 11 に示すとおり、それぞれの単独感染症に対する成績とほぼ同様に OFLX

の 75 ppm で MG は陰性、25 ppm で *E. coli* は陰性であった。

8. 臨床試験

臨床試験の開始に先立って、剖検時の肉眼病変（気嚢炎、心嚢炎、肝包膜炎等）の程度、細菌検査として病変部又は好発部位からの MG, *E. coli* の分離、MG 急速凝集抗体の有無、そして肉用鶏では死亡鶏の極大な増加等の状況をもって呼吸器性マイコプラズマ病、大腸菌症、あるいは複合型慢性呼吸器病と診断した。臨床試験における有効性の基準は、MG, *E. coli* 分離率の低下、並びに

死亡率の低下とした。

1) 呼吸器性マイコプラズマ病に対する臨床試験

MG 分離率は次のとおりであった。すなわち、OFLX の 2.5~20 mg/kg 投与では 6.5%, そのうち OFLX の 5~10 mg/kg 投与では 3.9% の分離率であった。いっぽう、対照薬剤の抗生物質投与群における MG 分離率は 60~100% であった。したがって、オキサリジン液は呼吸器性マイコプラズマ病に優れた有効性を有するものと判断された。

図 12 にはプロイラー種鶏場での OFLX 投与試験成績の 1 例を示した。各鶏舎にはおよそ雄 1,000 羽、雌 8,000 羽を飼育しており、呼吸器性マイコプラズマ病の浸潤調査のため定期的にマイコプラズマ・ガリセプチカム急速凝集反応検査を実施していた。Y 農場 A 棟では 32 週齢で陽性反応が出現し、DOXY, TS を投与したがその後も疑陽性、あるいは陽性反応が出現したので、OFLX を 5 mg/kg, 3 日間投与することにより以後は終息した。B 棟では抗体陽性率が急激に高まった段階で OFLX を投与 (10 mg/kg, 5 日間、ならびに 5 mg/kg, 3 日間) し、以後はほぼ終息した。N 農

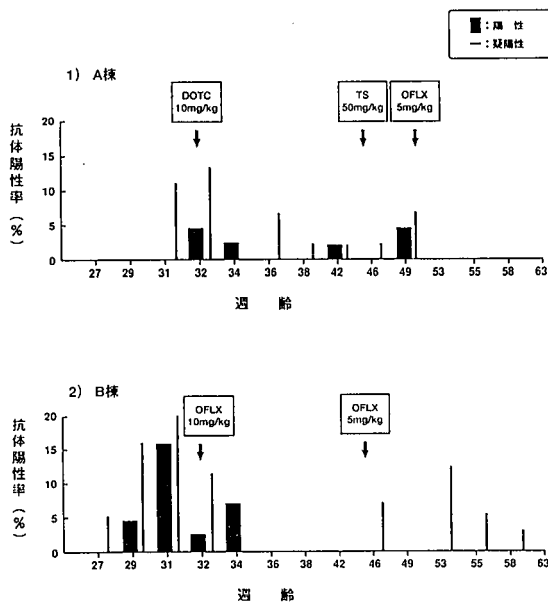
場 A 棟では DOXY 投与後再度陽転したが、OFLX の投与 (15 mg/kg, 5 日間) により終息した。B 棟では 24 週齢以降 OFLX の 2 回投与 (10 mg/kg, 3 日間と 15 mg/kg, 3 日間) により以後は抗体陰性で推移した。

2) 大腸菌症、複合型慢性呼吸器病に対する臨床試験

E. coli 単独の感染による大腸菌症、MG がベースに感染してさらに *E. coli* が重感染し著しく死亡率の高い複合型慢性呼吸器病に、OFLX を 5~20 mg/kg 投与することにより著しい死亡率の低下を認めた。OFLX は、MG と *E. coli* の両方にきわめて強い抗菌活性を示すため良好な有効性が得られた。OA では治療できなかった大腸菌症に対しても OFLX の 10 mg/kg 投与により著効が認められた。OFLX の 5~10 mg/kg 投与後の *E. coli* 分離率 10.9% は対照薬剤の *E. coli* 分離率 35.0% に比べて有意に低かった。

図 13 には鶏大腸菌症に対する OFLX の投与試験成績の 1 例を示した。35~45 週齢のプロイラーに発生した大腸菌症に OFLX の 5, 10, 20 mg/kg を 3 日間投与した。OFLX の投与によりいずれも

Y 農場の抗体陽性率の推移



N 農場の抗体陽性率の推移

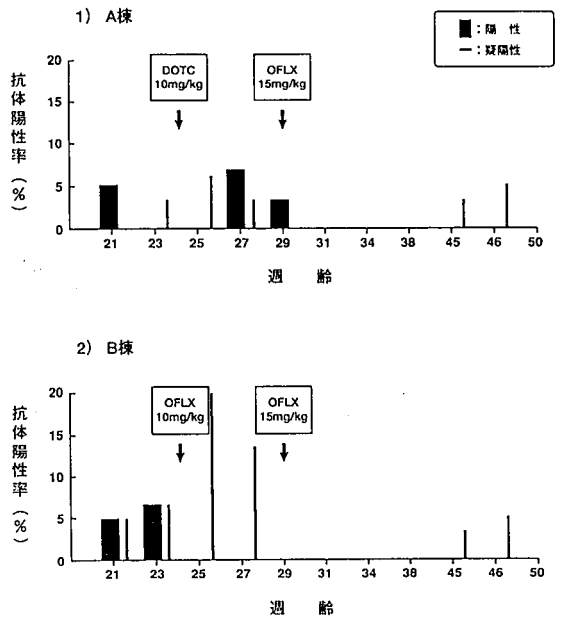


図 12 プロイラー種鶏場における投与試験

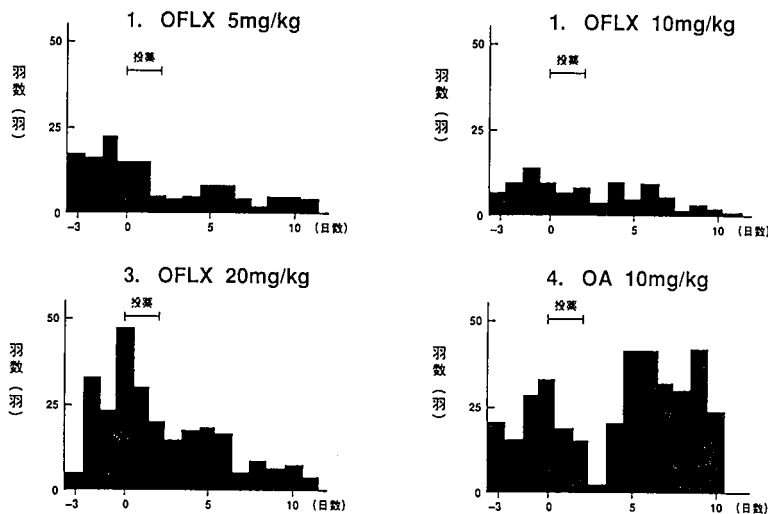


図 13 鶏大腸菌症に対する投与試験

死亡率は低下した。OFLX 20 mg/kg は急激に死亡率の高まったケースに投与したが、良好な効果が得られた。

9. 残留 [2, 21]

OFLX として 200 ppm 濃度に飲水に添加して 7 日間投与し、投薬終了後の筋肉、肝臓、腎臓、脂肪、皮膚、血清中の OFLX の残留濃度を経時的に蛍光法、あるいは HPLC 法で定量した。定量限界はそれぞれ 0.02 ppm, 0.05 ppm であった。残留性試験は 2 回実施し、試験 I では蛍光法、また試験 II では HPLC 法で行った。なお、OFLX 投与後における代謝物としては N-脱メチル体が認められたが、その生成量は未変化の OFLX に比較してきわめて少なく 0.3% 以下であるため残留性試験は OFLX のみ定量した。

結果は表 2 に示すとおり、投薬終了後 5 日目に検査したすべての臓器・組織で OFLX 濃度は定量限界以下に減少した。この時の飲水量から換算した薬剤摂取量は、30 mg/kg/日であった。以上の様に、本剤の最高投与量の 2 倍以上投与しても投薬終了後 5 日目で OFLX は鶏体内から消失することが明らかになり、したがって休薬期間は 7 日間に設定された。

10. 参考

本剤の申請経緯、ならびに承認事項は次のとおりである。1986 年 (昭和 61 年) 9 月に動物用医薬品として申請後、1989 年 (平成元年) 5 月に新動物用抗菌性物質製剤の承認申請についての農林水産省畜産局薬事室長通知が明らかにされた。それによれば、新キノロン系合成抗菌剤等は人の医療上きわめて重要なものとして評価されているので、人体用として既承認 (申請中、申請予定を含む) の成分の場合は再審査期間が終了した後に動物用医薬品としての承認申請を受け付けること、人体用として既承認でない成分の場合は原則として当該成分と同じ系の成分の再審査が終了した後に承認申請を受け付けることになった。このため、同年 8 月、動物用医薬品としての申請は取り下げた。

1991 年 (平成 3 年) 4 月人体用医薬品の再審査期間が終了したことから、鶏の呼吸器性マイコプラズマ病と大腸菌症に対する動物用医薬品として申請した。1929 年 (平成 4 年) 3 月動物用抗菌性物質製剤調査会、4 月動物用医薬品残留問題調査会、5 月動物用医薬品等特別部会、6 月中央薬事審議会常任部会を経て、7 月動物用医薬品として承認された。

表 2 OFLX 投与後の残留

部位 残留試験 投薬終了後	筋 肉		肝		腎	
	I	II	I	II	I	II
直 後	5.3±2.6	4.8±3.1	10.6±5.6	6.5±2.5	12.9±7.3	5.5±1.2
1 日	0.07±0.02	<0.05~0.05	1.0±0.1	0.08±0.01	0.12±0.06	0.08±0.03
2 日	—	<0.05	—	<0.05	—	<0.05
3 日	<0.02~0.02	<0.05	0.04±0.00	<0.05	0.05±0.01	<0.05
5 日	<0.02	—	<0.02	—	<0.02	—
7 日	<0.02	—	<0.02	—	<0.02	—

部位 残留試験 投薬終了後	脂 肪		皮 膚		血 清	
	I	II	I	II	I	II
直 後	0.6±0.2	0.54±0.19	2.4±1.1	0.40±0.17	2.0±0.9	0.95±0.26
1 日	<0.02~0.04	0.11±0.02	0.09±0.02	<0.05	0.06±0.02	<0.05
2 日	—	<0.05~0.10	—	<0.05~0.13	—	<0.05
3 日	<0.02	<0.05	0.05±0.00	<0.05	0.03±0.01	—
5 日	<0.02	<0.05	<0.02	<0.05	<0.02	—
7 日	—	—	<0.02	—	<0.02	—

表 3 承認事項および使用上の注意

製 剤 名; オキサリジン液

成分・分量; 100 ml 中にオフロキサシンを 5.0 g 含有する。

効能・効果; 鶏: 呼吸器性マイコプラズマ病, 大腸菌症。

用法・用量; 通常, 飲水 1 l 当たり下記の量を飲水に溶かして 3~5 日間経口投与する。

1~2 ml (オフロキサシンとして 50~100 mg)。

通常, 体重 1 kg 当たり下記の量を飲水に均一に溶かして 3~5 日間経口投与する。

0.1~0.2 ml (オフロキサシンとして 5~10 mg)。

使用上の注意; 1. 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。

2. 本剤の投与にあたっては, 病鶏の状態をよく観察して慎重に投与すること。

3. 本剤は第一選択薬が無効の症例にのみ使用すること。

* 要指示薬: 獣医師の処方せん・指示により使用すること。

使用基準の定めるところにより使用すること。

使用基準の内容

・本剤は薬事法第 83 条の 2 の規定に基づき上記の用法および用量を含めて使用者が遵守すべき基準が定められた医薬品であるから, 使用対象動物, 鶏 (産卵鶏を除く) について上記の用法および用量, ならびに次の使用禁止期間を遵守すること。

・鶏 (産卵鶏を除く): 食用に供するために屠殺する前 7 日間。

文 献

- 1) 早川勇男, 新子省悟, 横浜秀一ほか: ピリドベンゾオキサジン誘導体. 公開特許公報, 昭 62-252790, 879-887 (1987)
- 2) 片岡捷夫, 森田正美, 三輪美英子: オキサリジン液の規格及び検査方法設定に関する資料 (未発表)
- 3) 加藤正博, 山田明甫, 高島俊弘ほか: DP-1764 液剤の鶏に対する安全性試験 (未発表)
- 4) 加藤正博, 高島俊弘, 武井正和ほか: 鶏由来病原細菌に対する DP-1764 (ofloxacin) の抗菌活性 (未発表)
- 5) 加藤正博, 高島俊弘, 武井正和ほか: *Haemophilus paragallinarum* に対する DP-1764 (ofloxacin) の抗菌活性 (未発表)
- 6) 加藤正博, 高島俊弘, 武井正和ほか: DP-1764 (ofloxacin) の *Mycoplasma gallisepticum* に対する *in vitro* 抗菌活性と殺菌力 (未発表)
- 7) 加藤正博, 高島俊弘, 武井正和ほか: DP-1764 液剤のマイコプラズマ・ガリセプチカムおよび大腸菌感染症に対する有効性 (未発表)
- 8) 加藤道幸, 大野広志, 吉田貢由ほか: 合成抗菌剤 DL-8280 のラットにおける 26 週経口慢性毒性. *Chemotherapy*, 32 S-1, 1122-1141 (1984)
- 9) 加藤道幸, 古濱和久, 鈴木則男ほか: DL-8280 のラット関節軟骨に及ぼす影響 (未発表)
- 10) 諸井黎明, 山崎憲一, 広田豊彦: オフロキサシンの化学 (未発表)
- 11) 村田昌芳: Ofloxacin に対する *Mycoplasma gallisepticum* の *in vitro* での感受性 (未発表)
- 12) 小野承行, 相原 清: DL-8280 のラット経口 7 日間関節毒性試験 (未発表)
- 13) 小野寺威, 稲毛富士郎, 吉田貢由ほか: 合成抗菌剤 DL-8280 のラットにおける 4 週経口亜急性毒性. *Chemotherapy*, 32 S-1, 1091-1104 (1984)
- 14) 大野広志, 稲毛富士郎, 赤羽浩一ほか: 合成抗菌剤 DL-8280 のマウス, ラット, イヌおよびサルにおける急性毒性. *Chemotherapy*, PY, 32 S-1, 1084-1090 (1984)
- 15) 太田正熙, 造田高市, 河田三徳ほか: DP-1764 液剤の産卵率等に及ぼす影響に関する検討 (未発表)
- 16) 長田恭明, 采 孟, 池内澄ほか: DL-8280 の細菌学的評価. *Chemotherapy*, 32 S-1, 90-98, (1984)
- 17) Osada, Y. and Ogawa, H.: Antimycoplasmal activity of ofloxacin (DL-8280). *Antimicrob. Agents Chemother.*, 23, 509-511 (1983)
- 18) 坂下昭夫, 長崎 浩, 平岡英一ほか: オキサリジン液投与鶏の卵中 ofloxacin 濃度 (未発表)
- 19) 坂下昭夫, 高島俊弘, 武井正和ほか: DP-1764 (ofloxacin) の鶏吸収排泄分布ならびに代謝物に関する試験 (未発表)
- 20) 坂下昭夫, 高島俊弘, 武井正和ほか: DP-1764 (液) の鶏残留性試験 (その 1) (未発表)
- 21) 坂下昭夫, 大滝浩靖, 菅景 成ほか: DP-1764 (液) の鶏残留性試験 (その 2) (未発表)
- 22) 島田弘康, 恵比根 豊, 黒沢裕美子ほか: 新合成抗菌剤 DL-8280 の変異原性に関する検討. *Chemotherapy*, 32 S-1, 1162-1170 (1984)
- 23) 高島俊弘, 谷川雅俊, 金沢 亨ほか: *Mycoplasma gallisepticum* に対する ofloxacin の抗菌力と殺菌力について (未発表)
- 24) 高見光孝, 和賀井信彦, 服部浩之ほか: 新合成抗菌剤 DL-8280 の抗原性に関する検討. *Chemotherapy*, 32 S-1, 1171-1178 (1984)
- 25) 高山 敏, 渡辺敏樹, 山下登ほか: DL-8280 の生殖試験—ラットにおける妊娠前および妊娠初期投与試験—(未発表)
- 26) 高山 敏, 渡辺敏樹, 持田一夫ほか: DL-8280 の生殖試験—ラットにおける胎児器官形成期投与試験—(未発表)

Ofloxacin as an Ingredient of a New Veterinary Drug

Toshihiro TAKAHATA

*Research Center of Animal Health Products and Chemicals,
Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.,
16-13 Kitakasai 1-chome, Edogawa-ku, Tokyo 134, Japan*

Ofloxacin is a new quinolone or pyridonecarboxylic acid antibacterial, which was synthesized in 1980 and developed as a human chemotherapeutic agent in 1985 (launched as Tarivid by Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.).

Ofloxacin for a veterinary drug was investigated by determining *in vitro* antibacterial activities against various avian pathogens, and then *in vivo* effectiveness against experimental infections with *Mycoplasma gallisepticum* and/or *Escherichia coli* in chickens. Liquid preparation has been developed to add in the drinking water, since it seems to be easy to give chickens the necessary dose immediately when the disease occurs on farms. Liquid preparation was proved to be highly safe for chickens when administered in the drinking water and the chickens liked the taste of this liquid preparation. High blood concentration and good distribution of ofloxacin in the chicken body, especially in respiratory tracts like the trachea, lung and air sac, were noticed. Clinical trials were performed against mycoplasmosis and colibacillosis in chickens. Excellent efficacy was obtained with ofloxacin liquid preparation, better than with antibiotics as control drugs, although ofloxacin liquid preparation was used for the treatment of severe diseased chickens. No ofloxacin was detected at a level of 20 ppb after 5 days of post administration as a result of tissue residue tests in chickens.

Since new quinolones have been generally considered to be very important for human use, special concerns were paid to an interest between public health and animal health by using ofloxacin liquid preparation for the treatment of diseased chickens. Application for approval was done in April 1991 after the expiration date of human medicine (Tarivid) reexamination period.

Ofloxacin liquid preparation for a veterinary drug was approved in July 1992 as follows.

Trade name: oxaldin liquid.

Indications: avian mycoplasmosis and colibacillosis.

Dosage: 5~10 mg of ofloxacin per kg of body weight is administered orally in the drinking water for 3~5 consecutive days to diseased chickens (except for the laying hen).

Withdrawal period: 7 days after administration of drug.

Warning: The drug should not be used for the hen which is laying eggs for commercial use.

討 論（座長：佐藤静夫，全農家衛研）

質問（橋本和典，日本全薬中研）

Salmonella spp. に対する MIC が $0.20 \mu\text{g/ml}$ と拝見しました。適応症にサルモネラ症が入っていないですが，この程度の MIC では十分でないとお考えですか。

答（高島俊弘）

サルモネラに対する MIC_{90} は $0.1 \mu\text{g/ml}$ です。適応症にサルモネラ症が入っていないのはサルモネラ症に対する臨床試験を実施していないからです。今後の検討課題です。

質問（中村政幸，動薬検）

ヒトに薬剤を使用してその選択作用があれば，家畜由来大腸菌がヒトに移るのではないかと。

答（高島俊弘）

特定のケースについては検討していないので判断が難しい面があるが，ニューキノロン耐性は R 因子によらないのでヒトへ移るといったことはないと考えている。

質問（高橋 勇）

スライド中に鶏に OFLX を投与した後の耐性菌の出現の有無をみたデータがあったが，投薬量は？

答（高島俊弘）

オフロキサシンの投与以前にオキソリン酸製剤を使用して効果のなかった症例に対してオフロキサシンを $2.5 \sim 10 \text{ mg/kg}$ 使用した症例から大腸菌を分離しました。良好な効果が認められました。

質問（佐藤静夫，全農家衛研）

タイロシンの MG に対する MIC がかなり高い菌株が多いようにみられたが，使用された菌株の分離時期（年度）はいつ頃ですか。

答（高島俊弘）

標準株を除いて，1984（昭和 59）年から 1990（平成 2）年に日本各地で分離された菌株を供試しました。

2. エンロフロキサシンについて

中 村 暁 美 (バイエル (株) 動物用薬品事業部)

1. 開発の経緯

ドイツ・Bayer社のGrohe/Zeilerは、1979年にノルフロキサシンの1位のエチル基をシクロピピル基に置換した一連の化合物を合成し、既存のフルオロキノロンより数倍強い抗菌力を有することを見出だした。その後の研究により、同時期に合成された人体用のシプロフロキサシン(CPFX)の7位のピペラジニル基の4位の水素をエチル基で置換したエンロフロキサシン(ERFX)は、動物での体内動態が著しく優れるなど動物用として有用性がきわめて高いことが明らかとなったため、1983年より専ら動物用として開発が進められ、1986年にはBaytril(バイトリル)の名称で世界初の動物専用ニューキノロンとして発売された。現在ドイツ、アメリカ合衆国など約60カ国で鶏、牛、豚、小動物用に様々な剤形が販売されている。

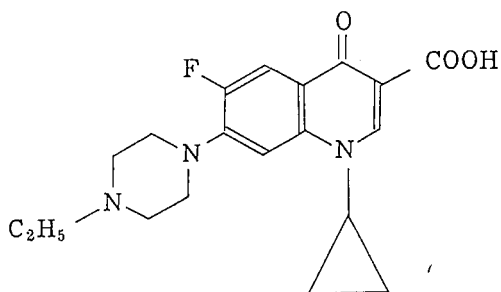
日本国内では1984年より開発を開始し、国内初の動物用ニューキノロンとして1991年11月に鶏、牛用の経口液が、1992年6月には牛、豚用注射液が承認された。

2. 物理化学的性状

ERFXの構造を図1に示す。

原体は微黄色～淡黄色の結晶性粉末で、クロロホルムに溶けやすく、メタノール、アセトンに溶けにくく、水、エーテルにほとんど溶けない。温度、湿度に対しきわめて安定であり、光照射により色調に変化が認められるものの、ERFX含量にはほとんど変化が認められない。

製剤は鶏用ERFX 10% 飲水添加液(以下10% 経口液)、子牛用粘稠性2.5% 経口液(以下2.5%



一般名: エンロフロキサシン(enrofloxacin)

留名: ERFX

化学名: 1-Cyclopropyl-7-(4-ethyl-1-piperazinyl)-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoline carboxylic acid

分子式: $C_{19}H_{22}FN_3O_3$ 分子量: 359.40

図1 エンロフロキサシンの構造式

HV液)、牛・豚用2.5%・5%・10%注射液の5剤が販売されている(表1)。いずれの製剤も無色～淡黄色のアルカリ性に調製された液剤である。また通常の保存条件下のみならず、熱、光照射等の苛酷条件下においてもERFX含量に変化は認められず、いずれも安定な製剤である。

3. 毒性

1) 急性毒性(表1)

表1 急性毒性 LD₅₀

投経	与路	性	LD ₅₀ (mg/kg)	
			ラット(Wistar系)	マウス(ICR系)
経口	雄		>5000	>5000
	雌		>5000	>5000
皮下	雄		>3000	>3000
	雌		>3000	>3000
筋肉内	雄		>1000	>1000
	雌		>1000	>1000
静脈内	雄		233.2	136.0
	雌		210.0	143.9

2) 亜急性毒性¹⁾

ラットに、125, 500, 2,000, 7,500 ppm の濃度で13週間混餌投与した成績では、一般全身状態や臓器重量、飼料摂取量に関しては何ら毒性学的に有意な影響は認められなかった。

12~13カ月齢ビーグル犬に、320, 800, 2,000 ppm の濃度で13週間混餌投与した成績では、何ら毒性は認められなかった(アメリカ合衆国・Miles Laboratories 社, 1984)。

3) 特殊毒性¹⁾

ラットおよびウサギにおける催奇形性試験(アメリカ合衆国・Miles Laboratories 社, 1984, スイス・RCC 社, 1987), 各種変異原性試験(オランダ・Hazleton Biotechnologies 社, 1986, イギリス・Life Science Research 社, 1986), モルモットを用いた皮膚感作性試験(アメリカ合衆国・Miles Laboratories 社, 1986)において、ERFX による影響は認められなかった。

4) 一般薬理¹⁾

マウス, ラット, イヌ, モルモット, ウサギを用い、*in vivo* および *in vitro* の系にて中枢神経系, 呼吸・循環系, 消化器系, 自律神経系, 泌尿・生殖器系等に対する作用を検討した。その結果、すでに報告されているキノロンカルボン酸系誘導体と同様な中枢神経に対する影響が、83 mg/kg 以上の用量でみられた以外には、特記すべき薬理作用は認められなかった(中条真二郎ら, 日本獣医畜産大学, 1987, ドイツ・Regensburg 毒性研究所, 1985 ほか)。

4. 安全性

1) 鶏

35日齢のアーバーエーカー種鶏に、10% 経口液をERFXとして50, 150, 250 ppmの濃度に飲水に添加して3日間連続投与したとき、何ら副作用は認められなかった(畜産生物科学安全研究所, 1987)。また、ローマン種鶏を用いた単回投与試験で、LD₅₀は2,000~2,500 mg/kgと推定された(ドイツ・Bayer 社, 1984)。

3~5日齢のブロイラー(ローマン種)に濃度50 ppmにて飲水添加しモネンシン, サリノマイシン, ハロフジノン等の抗コクシジウム剤と併用投与したとき、増体率および飼料要求率に対する相互作用は認められなかった³⁾。

2) 牛

2~3週齢のホルスタイン種子牛に、2.5% HV液をERFXとして5, 15, 25 mg/kg, 1日1回5日間連続経口投与したとき、薬剤に起因すると考えられる異常は認められなかった(畜産生物科学安全研究所, 1987)。

1カ月齢のホルスタイン種子牛に、10%注射液をERFXとして5, 15, 25 mg/kg, 1日1回5日間連続皮下投与したとき、注射部位に用量に依存した変性・壊死が認められたが、休薬22日目にはほぼ癒痕化した。また、25 mg/kg/日ではキノロン系薬剤に特有の関節病変を認めたが、10 mg/kg/日までの用量では問題となる所見は認められなかった(畜産生物科学安全研究所, 1991)。

3) 豚

45日齢のLW系豚に、5%注射液をERFXとして5, 15, 45 mg/kg, 1日1回, 5日間連続筋肉内投与したとき、何ら問題となる所見は認められなかった(畜産生物科学安全研究所, 1991)。

5. 体内分布

1) ラット

ラット(SD系)に標識ERFX 5 mg/kgを経口投与したとき、血中濃度は投与1時間以内に最高値570 µg/mlに達し、生物学的利用率は75.3%、半減期は11.7時間であった。投与後24時間までに胆汁中に39.5%が排泄され、残りは尿中に排泄された。尿中からは未変化体およびそのグルクロン酸抱合体として約60%、主要代謝産物脱エチル体として20~30%が回収された(アメリカ合衆国・Mobay 社, 1986)。

2) 鶏

鶏に非標識ERFX 5 mg/kgを単回強制経口投

表 2 プロイラーに 10 mg/kg 単回経口投与後の体内分布 (Scheer, M.¹⁷⁾)

組 織	平均濃度 ($\mu\text{g/ml}$ or $\mu\text{g/g}$)					
	0.5	1	2	4	6	24時間
血 清	1.0	1.1	1.4	1.0	0.7	0.02
肺	1.0	1.8	2.4	1.6	1.1	<0.02
心 臓	1.6	2.2	2.8	1.9	1.0	0.02
肝 臓	3.1	4.2	4.6	4.6	3.5	0.1
脾 臓	1.3	1.7	2.5	2.0	1.1	0.05
腎 臓	2.0	3.0	3.1	2.7	2.0	0.06
筋 肉	1.1	1.8	2.0	1.3	1.0	<0.02
皮 膚	0.8	1.1	1.1	0.9	0.6	0.05
脳	0.6	0.8	1.1	0.7	0.5	<0.02

(n=21)

与したとき、2時間後に最高血中濃度 $1.55 \mu\text{g/ml}$ に達し、半減期は 14.9 時間、生物学的利用率は 84.5% であった (アメリカ合衆国・Mobay 社, 1986)。また、10% 経口液として 10 mg/kg 投与したとき、2時間後の組織内濃度は表 2 に示したとおりであった。

また、高濃度を得ることが一般に困難である飲水添加による持続投与によっても、高い血中および組織中濃度を得ることができる。図 2 はプロイラーに 10% 経口液を濃度 50 ppm にて飲水添加投与したときの持続投与 3 日目の血中および肺組織中濃度を示したものである。

3) 牛

子牛に 2.5% HV 液を ERFX として 2.5 mg/kg 単回強制経口投与したとき、1時間後に最高値

表 3 子牛に 2.5 mg/kg 単回筋肉注射後の体内分布 (Sheer, M.¹⁷⁾)

組 織	平均濃度 ($\mu\text{g/ml}$ or $\mu\text{g/g}$)		
	1	4	12時間
血 清	0.9	0.7	0.08
胆 汁	15.9	6.9	2.4
尿	7.1	40.6	8.8
肺	1.4	0.9	0.1
腎 臓	3.2	2.4	0.4
肝 臓	3.4	3.1	0.4
脾 臓	1.1	0.8	0.1
皮 膚	0.5	0.5	0.1
脂 肪	0.6	0.3	0.1
筋 肉	0.8	0.8	0.1
脳	0.3	0.2	0.1
肋 骨	0.3	0.3	0.1
腸間リンパ節	1.0	0.7	0.1
咽背リンパ節	0.9	0.6	0.1
心 臓	1.9	0.9	0.1
卵巣/精巣	0.6	0.7	0.1
子 宮	0.6	0.6	0.1
腸管壁	1.1	0.8	0.1

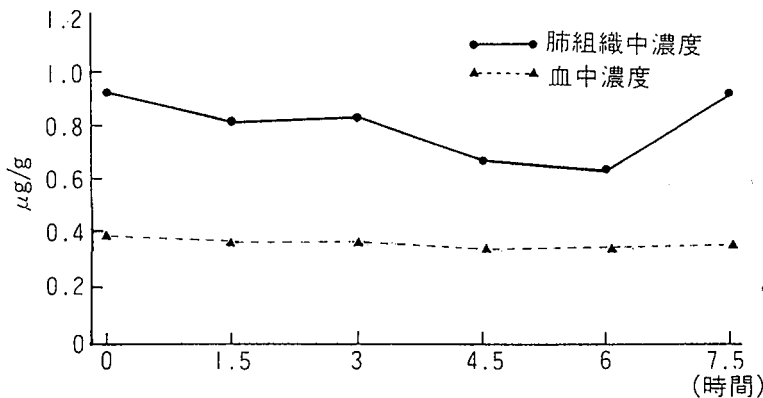
(n=6)

$1.5 \mu\text{g/ml}$ に達し、その後緩やかに減少して 24 時間後に $0.2 \mu\text{g/ml}$ となった¹⁷⁾。

また、子牛に注射液を 2.5 mg/kg 単回筋肉内注射したとき、1時間後の体内分布は表 3 のとおりであった¹⁷⁾。

4) 豚

豚 (体重 20~45 kg) に注射液を 2.5 mg/kg 単回筋肉内注射したとき、1時間後の体内分布は表 4 のとおりであった。また、投与 24 時間目までの



(注) ドイツ・Bayer 社 社内成績: Scheer, M. (1992)

図 2 プロイラーにおける 50 ppm 飲水添加投与後の体内動態

表 4 豚に 2.5 mg/kg 単回筋注後の体内分布 (Scheer, M.¹⁷⁾)

組 織	平均濃度 (μml or $\mu\text{g/g}$)					24時間
	1	2	4	6	8	
血 清	0.8	0.6	0.4	0.3	0.2	0.03
胆 汁	3.9	5.1	4.0	6.6	3.1	0.5
尿	11.5	8.8	10.7	15.7	4.5	0.6
心 臓	1.9	1.1	0.7	0.6	0.2	0.04
肺	2.7	1.7	1.0	0.9	0.4	0.08
肝 臓	1.7	1.1	0.7	0.7	0.4	0.05
脾 臓	1.8	1.0	0.6	0.6	0.4	0.07
腎 臓	2.6	1.7	1.1	1.1	0.6	0.09
筋 肉	2.0	1.3	0.7	0.7	0.3	0.04
脂 肪	1.1	0.6	0.3	0.4	0.1	<0.02
皮 膚	1.1	0.7	0.5	0.5	0.2	0.05
骨	1.9	0.7	0.7	0.4	0.1	<0.02
鼻軟骨	1.1	1.2	1.2	0.4	0.3	0.08
鼻粘膜	1.8	2.0	1.5	0.9	0.7	0.3
扁桃腺	2.2	2.2	1.7	0.9	0.2	0.2
リンパ節	4.1	4.8	1.2	0.8	0.3	0.1
脳	1.1	0.3	0.2	0.2	0.08	<0.02
子宮/卵巣	1.4/1.7	—	0.5/0.7	—	0.2/0.2	—
精 巢		1.6		0.9		0.07

(n=12)

血中および腸管内濃度推移は図 3 に示した。

6. 抗菌活性

1) 抗菌スペクトラム

グラム陽性・陰性細菌, マイコプラズマに殺菌

的に作用する。表 5 に標準菌株に対する抗菌力を, 同系統のピペミド酸 (PPA) および他系薬剤を対照として比較検討した結果を示した。

2) 野外分離株に対する抗菌力

日本国内の鶏由来 (図 4~5), 牛由来 (図 6~8), 豚由来 (図 9~10) 各種野外分離株, ならびにヨーロッパで動物より分離された大腸菌 (図 11) の ERFX に対する感受性分布を以下に示した。

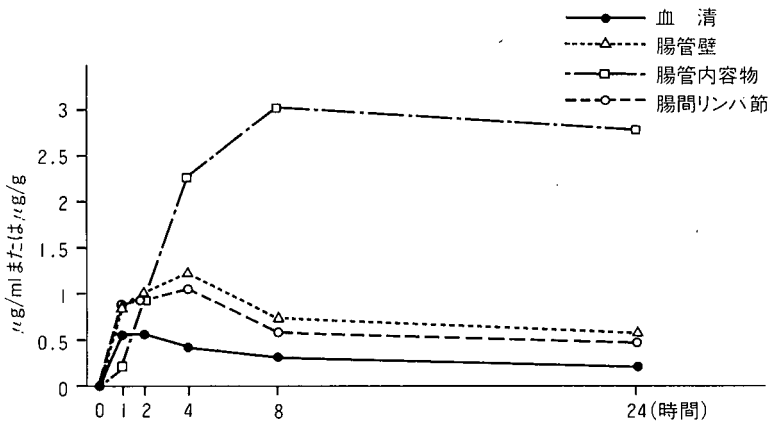
ERFX は各種家畜由来株に高い抗菌力を示し, 他剤に高度耐性の大腸菌, 血清型 1 型の *Actinobacillus pleuropneumoniae* に対しても優れた抗菌力を示した (図 12)。

3) 耐性獲得

増量継代法により各種動物由来株について同系薬剤との耐性獲得状況を比較検討した。その結果, ERFX の耐性度上昇はオールドキノロンに比べ低かった (図 13)。

7. 生体内効力試験

大腸菌を実験感染させたマウスに対し ERFX を皮下投与して治療を行い, ED₅₀ ならびに ED₉₅ を算出し他剤と比較し良好な成績を得た (表 6)。



(注) ドイツ・Bayer 社 社内成績: Scheer, M. (1992)

図 3 豚に 2.5 mg/kg 単回筋注後の腸管内濃度推移

Mycoplasma gallisepticum および大腸菌の実験的混合感染症についても、ERFX は 25, 50, 100 ppm の用量で、対照としたドキシサイクリン 200 ppm, またはスペクチノマイシン 500 ppm に比して良好な治療効果を示した (村田昌芳, 広島大学, 1986, 渡辺忠男, 東京農業大学, 1987)。

8. 臨床応用

1) 鶏

鶏における承認申請時までの野外試験 (1986~1987年) では大腸菌症及び呼吸器性マイコプラズ

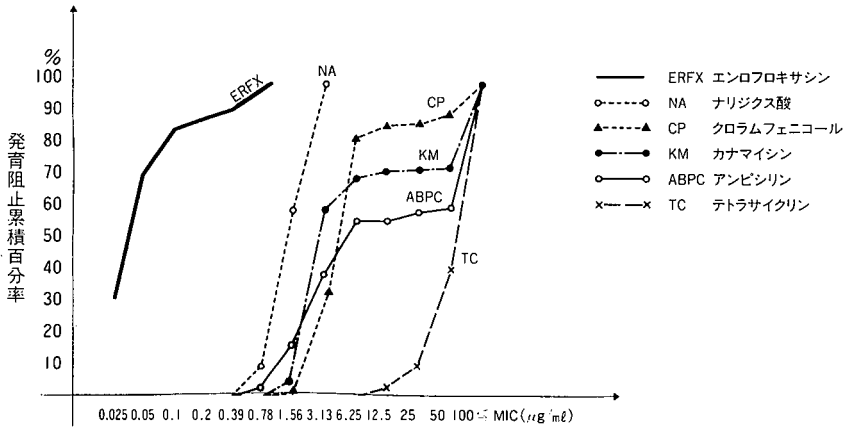
表 5 エンロフロキサシンの抗菌スペクトラム (バイエル株式会社⁶⁾)

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

菌 株	供 試 薬 剤						
	ERFX	PPA	ABPC	AMK	CEX	EM	MINO
<i>Staphylococcus aureus</i> 209P	0.10	25	0.80	1.60	1.60	0.10	0.10
<i>S. epidermidis</i> ATCC 12228	0.20	25	3.13	1.60	6.25	0.40	0.20
<i>Streptococcus pyogenes</i> D 58	0.40	200	0.10	12.5	1.60	0.05	0.10
<i>S. faecalis</i> ATCC 19433	1.60	400	12.5	200	200	25	0.40
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 9327	0.10	3.13	1.60	12.5	1.60	0.40	0.40
<i>Bordetella bronchiseptica</i> ATCC 4617	0.80	50	50	25	50	12.5	0.40
<i>Pasteurella multocida</i> B-48	0.80	12.5	0.80	25	0.80	0.80	0.05
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	0.80	12.5	50	6.25	50	0.10	0.20
<i>Escherichia coli</i> NIHJ	0.10	3.13	1.60	1.60	6.25	25	0.40
<i>Klebsiella pneumoniae</i> 501	0.20	12.5	>800	3.13	12.5	200	3.13
<i>Shigella flexneri</i> 2a 5503	0.10	6.25	6.25	12.5	6.25	50	1.60
<i>Citrobacter freundii</i> IID 976	0.10	3.13	50	1.60	12.5	400	1.60
<i>Salmonella typhimurium</i> LT-2	0.4.	12.5	6.25	12.5	12.5	200	1.60
<i>Enterobacter cloacae</i> 12001	0.10	3.13	50	1.60	200	>400	3.13
<i>Proteus mirabilis</i> IFO3849	0.20	3.13	25	6.25	25	400	6.25
<i>Serratia marcescens</i> 13001	0.80	12.5	800	6.25	>800	>400	12.5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 2063	3.13	50	200	12.5	200	>400	12.5
<i>Vibrio parahaemolyticus</i> X2129	0.20	6.25	200	1.60	50	200	3.13
<i>Aeromonas hydrophila</i> A-1	0.20	6.25	50	3.13	200	400	3.13
<i>Campylobacter jejuni</i> CPIH-2	0.10	12.5	6.25	50	6.25	50	25
<i>C. coli</i> CPIH-1	0.05	12.5	6.25	3.13	6.25	1.60	0.10
<i>Peptococcus asaccharolyticus</i> V-23	0.40	200	1.60	200	1.60	0.10	0.0125
<i>Peptostreptococcus</i> spp. I-2	0.40	200	1.60	400	1.60	0.10	0.10
<i>Veillonella parvula</i> V-75	0.40	50	0.40	200	0.40	3.13	0.10
<i>Clostridium perfringens</i> T-1	0.20	50	0.40	800	0.40	1.60	0.05
<i>C. difficile</i> V-6	6.25	100	3.13	100	3.13	0.80	0.05
<i>Bifidobacterium bifidum</i> IV-2	1.60	400	0.40	400	0.40	0.10	0.80
<i>Eubacterium lentum</i> V-21	0.10	100	3.13	100	3.13	<0.05	0.20
<i>Bacteroides fragilis</i> T-2	0.80	400	50	>800	50	3.13	0.10
<i>Fusobacterium necrogenes</i> V-80	3.13	400	1.60	>800	1.60	12.5	0.40

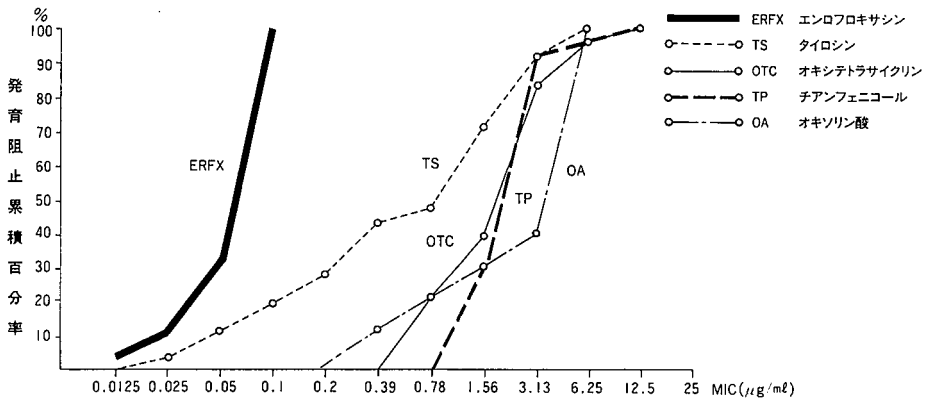
好氣的条件下では 24 時間培養, 嫌氣的条件下では 48 時間培養。

略号: ERFX エンロフロキサシン, PPA ピペミド酸, ABPC アンピシリン, AMK アミカシン, CEX セファレキシン, EM エリスロマイシン, MINO ミノサイクリン



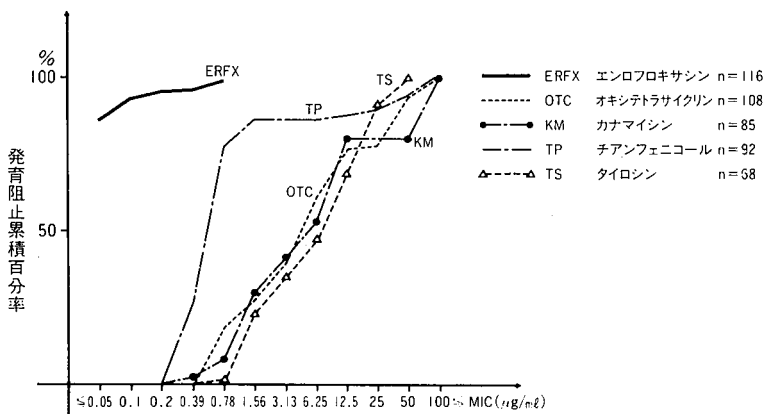
(注) 未発表: 渡辺忠男(東京農業大学)ほか
 参照データ: 群馬県下でプロイラーより分離された大腸菌 100 株の各種抗菌剤に対する感受性分布(金井 久⁸⁾)

図 4 日本全国で鶏より分離された大腸菌 46 株の薬剤感受性分布



(注) 未発表: 村田昌芳(広島大学)

図 5 日本全国で鶏より分離された *M. gallisepticum* 37 株の薬剤感受性分布



(注) 未発表: 高橋長一郎(山形大学)ほか

図 6 山形県下(1986~1987, 1989~1990), 九州(1986), 埼玉県下(1989~1990), 北海道・兵庫県下(1992)で牛より分離された *P. multocida* 116 株の薬剤感受性分布

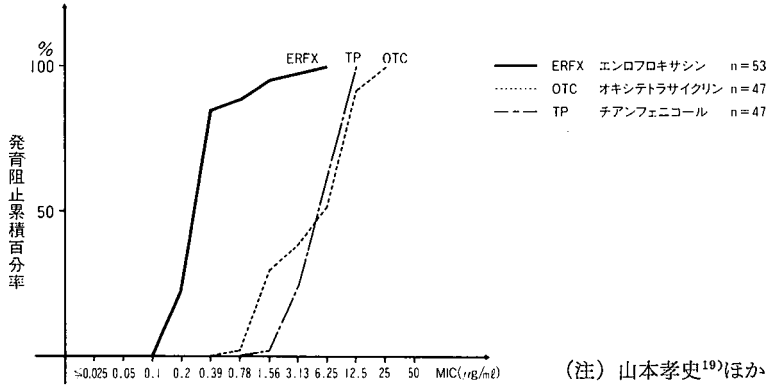


図 7 山形県下 (1986~1987), 千葉県下 (1990), 北海道 (1992) で牛より分離された *M. bovis* 53 株の薬剤感受性分布 (注) 山本孝史¹⁹⁾ほか

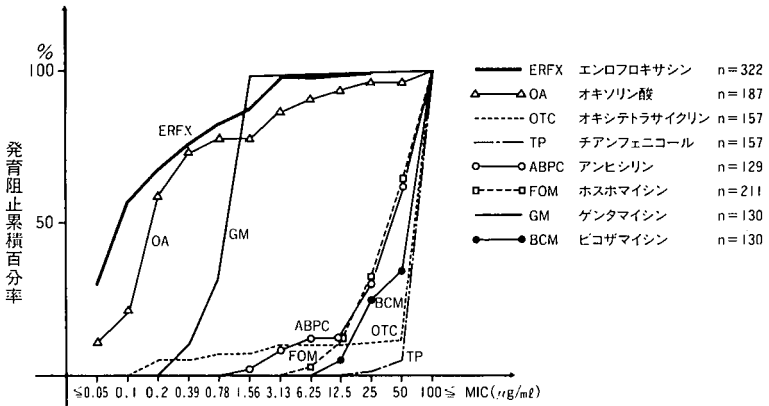


図 8 山形県下 (1986~1987), 千葉県下 (1987), 栃木県下 (1989), 岡山県下 (1990), 宮崎・栃木・兵庫・大阪 (1992) で牛より分離された大腸菌 322 株の薬剤感受性分布 (注) 未発表: 高橋 勇 (日本獣医畜産大学) ほか

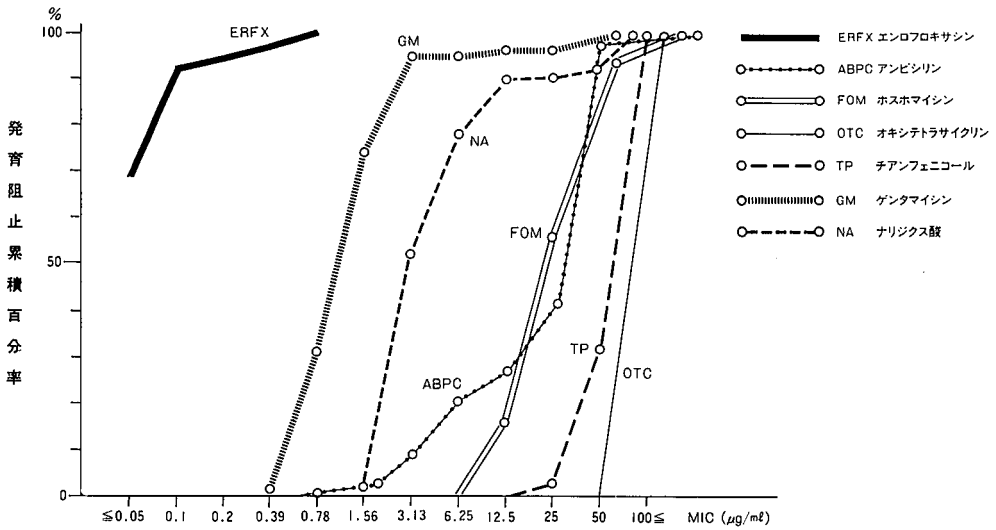


図 9 千葉県下で豚より分離された大腸菌 102 株の薬剤感受性分布 (注) 未発表: 山本輝次 (千葉県農業共済組合連合会)

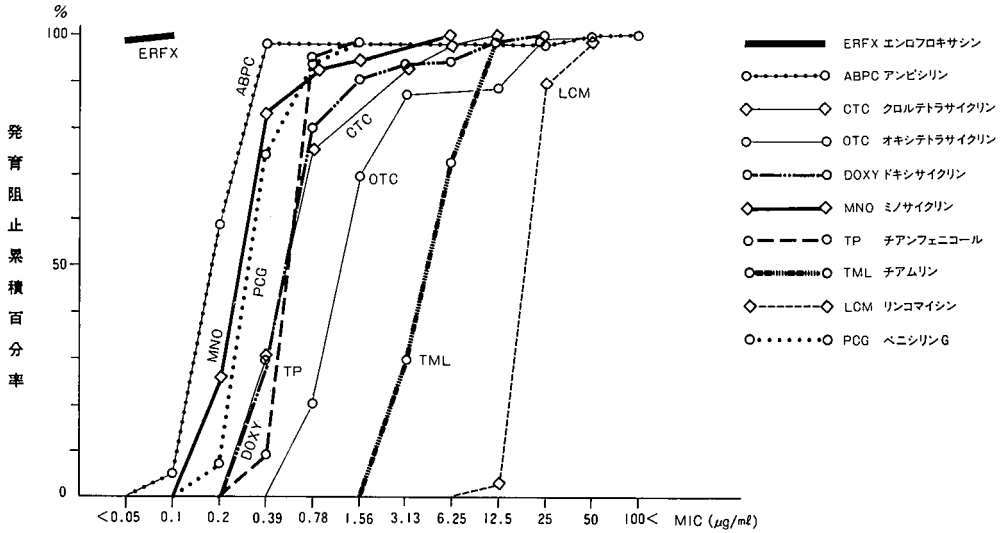


図 10 日本全国で豚より分離された *A. pleuropneumoniae* 204 株の薬剤感受性分布 (山本孝史¹⁸⁾)

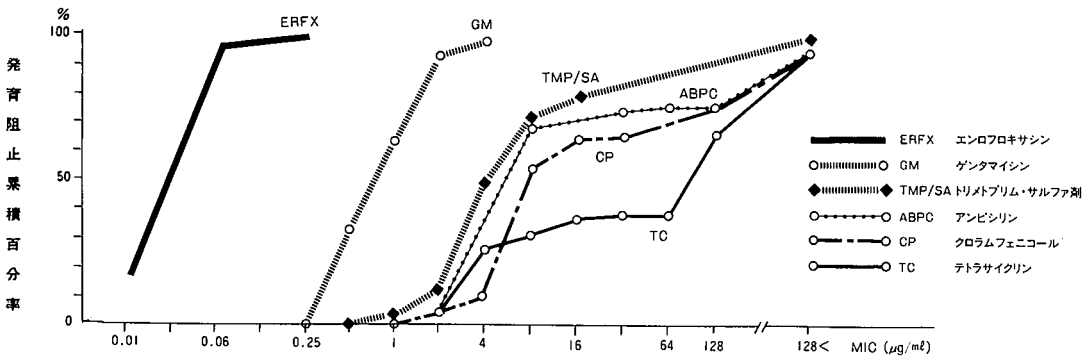


図 11 ヨーロッパで動物より分離された大腸菌 75 株の薬剤感受性分布 (Scheer, M.¹⁹⁾)

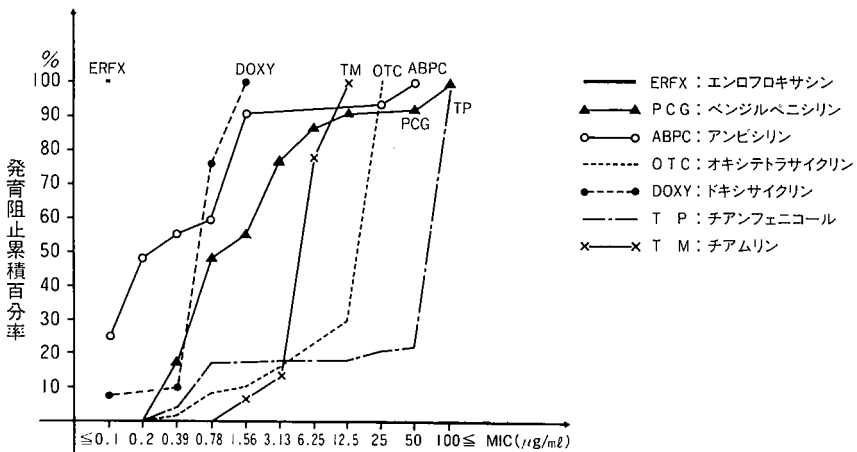
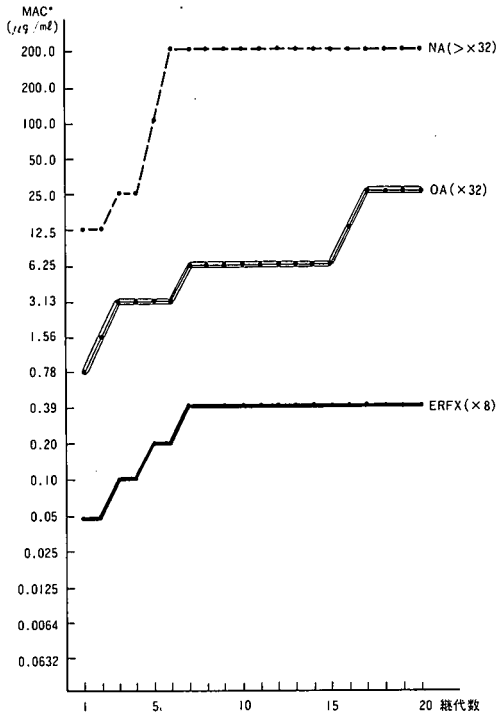


図 12 日本全国で豚から分離された *A. pleuropneumoniae* 血清型 1 型 71 株の薬剤感受性分布 (山本孝史¹⁹⁾)



* MAC=Maximum Acceptable Concentration 最大発育許容濃度
 略号 ERFX エンロフロキサシン, NA ナリジクス酸, OA オキシリン酸
 (注) 未発表: 小川益男 (東京農工大学)

図 13 鶏由来 *S. aureus* KY-89 のエンロフロキサシンおよび同型 2 薬剤に対する耐性獲得状況の比較

マ病を対象とし、国内 6 農場のブロイラーまたは採卵育成鶏において実施された。ERFX はいずれの試験においても、対照としたスペクチノマイシンまたはアンピシリンより優れた成績を示したが^{6,14)}、試験実施当時からすでに数年を経ている

表 6 実験的大腸菌感染マウスに対する治療効果試験

供試薬剤	投与経路	ED ₅₀ (mg/kg)	ED ₉₅ (mg/kg)
ERFX	皮下	0.15	0.9
FMQ	皮下	7.4	480
GM	皮下	0.3	8.9
TC	皮下	0.9	45
CP	皮下	7.9	143

略号: ERFX エンロフロキサシン
 FMQ フルメキン
 GM ゲンタマイシン
 TC テトラサイクリン
 CP クロラムフェニコール
 (注) ドイツ・Bayer 社 社内成績: Scheer, M. (1986)

ため、今回は市販後に実施されたブロイラーにおける野外試験成績について報告する。

図 14 は南九州で、1991 年 12 月に入雛し、26 日齢に実施された 3 回目の ND ワクチンスプレー後に大腸菌症を発症した約 10,000 羽の鶏群の斃死状況を示したものである。感受性を示したクロラムフェニコール製剤を投与したがまったく効果なく、1 日斃死羽数が 200 羽に近づくに及び、33 日齢より ERFX 10% 経口液の投与を開始した。1 鶏舎当たり 1 日 1 l (ERFX として約 10 mg/kg 相当) を 3 日間飲水添加投与したところ、2 日目より斃死数が劇的に減少した。

図 15 は東北地方で 4 分の 1 を中抜き出荷し、平均育成率が常に 80% 台と苦労している農場での成績である。チアンフェニコールの飼料添加、ND ワクチン投与後にドキシサイクリンの飲水添加を行っていたにもかかわらず、37 日齢に中抜き出荷後大腸菌症による斃死が急増し、1 日 50 羽となったため、ERFX 10% 経口液を 1 鶏舎当たり

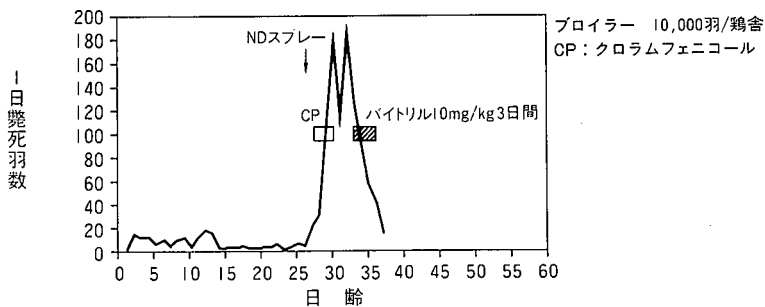


図 14 南九州の某ブロイラー農場で発生した大腸菌症に対する治療効果 (中村曉美ら¹¹⁾)

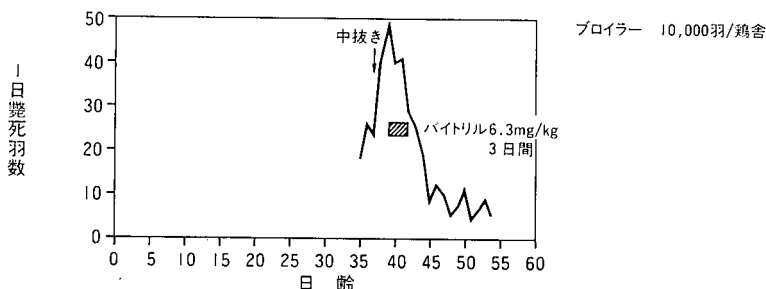


図 15 東北地方の某ブロイラー農場で発生した大腸菌症に対する治療効果 (中村曉美ら¹⁴⁾)

1日1l (ERFX として約 6.3 mg/kg 相当) 3日間飲水添加投与した。投与終了後斃死数は著明に減少し、育成率は 97% と他のロットと比較してすぐれた治療効果がみられた。

2) 牛

経口液の野外試験は、国内 3 試験施設において肺炎と診断された 127 頭、ならびに国内 3 試験施設において大腸菌性下痢症と診断された 160 頭の子牛を対象として実施した。効果は臨床症状 (表 7, 8 に示す評価点数に基づく) および細菌学的検査結果 (糞便中大腸菌数の推移ならびに分離株の MIC 測定) に基づいて判定した。その結果、肺炎における有効率は 2.5 mg/kg 1日1回3日間投与では 78.0%, 5.0 mg/kg の3~5日間投与で 83.7% と、対照としたオキシテトラサイクリン (筋注) の 58.8% より有意に優れた成績であった。また、大腸菌性下痢症に対しては、2.5 mg/kg および 5.0 mg/kg の3日間投与でそれぞれ、89.6%, 86.0% の有効率を示し、対照としたホスホマイシンの 66.0% より有意に優れた成績を示した^{6,12,15)}。

表 7 牛大腸菌性下痢症における臨床症状判定項目

項目	評価点数		
	0	1	2
元 気	正 常	緩 慢	沈 鬱
食 欲	正 常	不 振	廃 絶
脱 水	無	軽 度	中度/重度
糞便性状	正常/軟便	下 痢	水様/粘血

表 8 牛肺炎における臨床症状判定項目

項目	評価点数		
	0	1	2
元 気	正 常	緩 慢	沈 鬱
食 欲	正 常	不 振	廃 絶
鼻 汁	無	やや多	多
発 咳	無	やや多	多
呼吸回数	正 常	やや促迫	促 迫
呼吸状態	正 常	やや困難	困 難
発 熱	正 常	やや発熱	発 熱

注射液の野外試験は、国内 4 試験施設 12 農場において肺炎と診断された 149 頭、ならびに 4 試験施設 13 農場に大腸菌性下痢症と診断された 171 頭の子牛を対象として実施した。効果は経口液同様臨床症状および細菌学的検査結果に基づいて判定した。

その結果、肺炎における有効率は 2.5 mg/kg 1日1回2~5日間 (平均 2.8 日) 投与で 88.2%, 5 mg/kg 1日1回2~5日間 (平均 3.1 日) 投与で 94.6% と、対照としたオキシテトラサイクリンの 55.6% より有意に優れた成績であった。また、大腸菌性下痢症に対しては、2.5 mg/kg 1日1回1~5日間 (平均 2.5 日) 投与で 88.2%, 5.0 mg/kg 1日1回1~5日間 (平均 2.4 日) 投与で 93.3% と、対照としたオキシテトラサイクリンの 61.4% より有意に優れた成績を示した^{7,9,10,13)}。

3) 豚

国内 3 試験施設 6 農場において、発熱、異常呼吸、発咳を主徴とする、胸膜肺炎と診断された

表 9 豚胸膜炎における臨床症状判定項目

項 目	評 価 点 数		
	0	1	2
体 温	正 常 <39.5	やや発熱 39.5≤	発 熱 ≥40.0
元気・活力	正 常	緩 慢	沈 鬱
食 欲	正 常	不 振	廢 絶
鼻 汁	正 常	やや多	多
発 咳	無	やや多	多
呼 吸 状 態	正 常	やや困難	困 難

表 10 豚大腸菌性下痢症における臨床症状判定項目

項 目	評 価 点 数			
	0	1	2	3
元気・活力	正常	緩慢	沈鬱	—
哺 乳 力	正常	不振	廢絶	—
被 毛 状 態	正常	失沢	立毛	—
糞 便 性 状	正常	軟便	泥状便	水様便

142 頭、ならびに国内 4 試験施設 7 農場において下痢便を排泄し、大腸菌性下痢症と診断された 274 頭の豚を対象として野外試験を実施した。効果は臨床症状 (表 9, 10 に示す評価点数に基づく) および細菌学的検査結果 (糞便中大腸菌の推移ならびに分離菌株の MIC 測定) に基づいて判定した。

その結果、胸膜肺炎に対しバイトリル注射液を、1.25, 2.5, 5.0, 10.0 mg/kg の 4 用量で 1 日 1 回、1~3 日間投与した場合の有効率は、それぞれ 42.8%, 100%, 100%, 100% であり、2.5 mg/kg 以上の用量では対照としたオキシテトラサイクリンの 66.7%, アンピシリンの 92.0% に比して優れた成績を示した^{10,20,21)}。

また、大腸菌性下痢症に対し 1.25, 2.5, 5.0 mg/kg の 3 用量で 1 日 1 回、1~3 日間投与した場合の有効率は、それぞれ 82.3%, 95.8%, 96.5% であり、対照としたオキシテトラサイクリンの 69.9% より有意に優れた成績を示した¹⁰⁾。

9. 残 留

1) 鶏

10% 経口液を、ERFX として 50 ppm の飲水添加によりプロイラーに 3 日間連続投与後、3 日目に全分析対象で 20 ppb 以下に、4 日目には検出限界 (10 ppb) 以下となった (畜産生物科学安全研究所, 1993, 日本科学飼料協会, 1993)。

2) 牛

2.5% HV 液を、ERFX として 5 mg/kg の用量で子牛に 5 日間連続投与後、7 日目には肝臓を除く分析対象で 40 ppb 以下に、21 日目に全分析対象において検出限界以下となった (畜産生物科学安全研究所, 1987, 日本科学飼料協会, 1987)。

また、10% 注射液を、5 mg/kg の用量で子牛に 5 日間連続皮下投与後、7 日目に最終投与部位を除く分析対象で、14 日目に全分析対象において検出限界以下となった (畜産生物科学安全研究所, 1990, 日本科学飼料協会, 1990)。

3) 豚

約 1 カ月齢の LW 系豚に 5% 注射液を ERFX として 5 mg/kg の用量で 5 日間連続筋肉投与したとき、7 日目には肝臓を除く分析対象で、14 日目には全分析対象において検出限界以下となった (畜産生物科学安全研究所, 1990, 日本科学飼料協会, 1990)。

10. 参 考

ERFX の製剤名と承認事項および使用上の注意は表 11 のとおりである。

文 献

- 1) Altreuther, P.: Data on chemistry and toxicology of Baytril. Vet. Med. Rev., 2/87, 87-89 (1987)
- 2) Bauditz, R.: Results of clinical studies with Baytril in calves and pigs. Vet. Med. Rev., 2/87, 122-129 (1987)
- 3) Bauditz, R.: Results of clinical studies with

表 11 製剤名と承認事項および使用上の注意

製 剤 名	バイトリル 10% 液	バイトリル 2.5% HV 液	バイトリル 2.5% 注射液	バイトリル 5% 注射液	バイトリル 10% 注射液
輸入・販売元	バイエル株式会社				
成 分 含 量	100ml 中にエンロフロキサシンとして 10g	100 ml 中に 2.5 g	100 ml 中に 2.5 g	100 ml 中に 5 g	100 ml 中に 10 g
用 法 ・ 用 量	通常、飲水 1ℓ 当たりエンロフロキサシンとして下記の量を均等に混和して 3 日間経口投与する。 鶏 (産卵鶏を除く): 50 mg	1 日 1 回、体重 1kg 当たりエンロフロキサシンとして下記のとおり強制経口投与する。 牛 (3 カ月齢を超える牛を除く): 肺炎菌性下痢症 2.5~5 mg, 3~5 日間 大腸菌性下痢症 2.5 mg, 3 日間 肺炎に対して、投与 3 日以内に臨床的に好転が見られない場合には、他の治療法への変更を検討すること。	通常 1 日 1 回、体重 1kg 当たりエンロフロキサシンとして下記の量を牛では頸部皮下に、豚では頸部筋肉内に注射する。 牛 (搾乳牛を除く): 肺炎菌性下痢症 2.5~5 mg, 3~5 日間 大腸菌性下痢症 2.5 mg, 3 日間 豚 胸膜炎 2.5~5 mg, 3 日間 大腸菌性下痢症 1.25~2.5 mg, 1~3 日間 牛の肺炎に対して、投与 3 日以内に臨床的に好転が見られない場合には、他の治療法への変更を検討すること。		
効 能 ・ 効 果	有効菌種: 本剤に感性的な下記菌種 マイコプラズマ・ガリセプテマイカム、大腸菌 適応症: 第一選択薬が無効の場合の下記適応症 場 鶏: 呼吸器性マイコプラズマ病、大腸菌症	有効菌種: 本剤に感性的な下記菌種 マイコプラズマ・ボビス、ウレアラ・マルトシダ、大腸菌 適応症: 第一選択薬が無効の場合の下記適応症 場 牛: 肺炎、大腸菌性下痢症	有効菌種: 本剤に感性的な下記菌種 大腸菌、パストツラズマ・ボビス、ウレアラ・マルトシダ、アクチノバシラス・プルトロニューモニ 適応症: 第一選択薬が無効の場合の下記適応症 場 牛: 肺炎、大腸菌性下痢症 豚: 胸膜炎、大腸菌性下痢症		
使用上の注意	1. 使用者に対する注意 (1) 本剤は強いアルカリ性であるので、皮膚、飲食物については速やかに水洗すること。 (2) 本剤が目に入った場合には多量の流水 (水道水) で十分に洗った後、医師に相談すること。 2. 本剤は第一選択薬が無効の症例にのみ使用すること。 3. 相互作用 類似化合物で、非ステロイド性消炎鎮痛剤との併用に上より、まれに痙攣が現れることがある。 4. 適用上の注意 (1) 本剤は定められた用法・用量を厳守すること。 (2) 本剤を投与できる限り使用直前に飲水に混和して投与すること。	3. 相互作用 類似化合物で、マグネシウム又はアルミニウム含有の制酸剤との併用により、効果が減弱するおそれがある。併用は避けること。 4. 適用上の注意 (1) 本剤は定められた用法・用量を厳守すること。 (2) 本剤は 1 回の投与量が多い場合は連続投与を避けること。 (3) 本剤は注射部位で硬結を起こすことがある。	3. 相互作用 類似化合物で、非ステロイド性消炎鎮痛剤との併用により、まれに痙攣が現れることがある。 4. 適用上の注意 (1) 本剤は 1 回の投与量が多い場合は連続投与を避けること。 (2) 本剤は 1 回の投与量が多い場合は連続投与を避けること。 (3) 本剤は注射部位で硬結を起こすことがある。		
規制区分使用基準	5. その他の注意 ナリジクス酸耐性株に対して効力を示すが、フルオロキノロン耐性株に対しては交差耐性を示す。 注意 一獣医師の処方せん・指示により使用すること。注意 使用基準の定めるところにより使用すること。 注意 本剤は薬事法第 83 条の 2 の規定に基づき上記の用法及び用量を含めて使用者が遵守すべき基準が定められた医薬品ですので、使用対象動物 (鶏、牛、豚) について上記の用法及び用量並びに次の使用禁止期間を遵守して下さい。 鶏 (産卵鶏を除く): 食用に供する前 7 日間 牛 (3 カ月齢を超える牛を除く): 食用に供する前 30 日間 豚 牛 (搾乳牛を除く): 食用に供するためにと殺す前 21 日間 豚 食用に供するためにと殺す前 20 日間				

- Baytril in poultry. *Vet. Med. Rev.*, 2/87, 130-136 (1987)
- 4) Bauditz, R.: バイトリルの家禽における野外試験成績. *動薬研究*, 45, 10-15 (1992)
 - 5) Bauditz, R.: バイトリルの子牛および豚における臨床試験成績. *動薬研究*, 46, 1-7 (1992)
 - 6) バイエル株式会社編: *動薬研究*, 45, 1-9 (1992)
 - 7) 星 欽弥, 小野和弘, 吉村博文ほか: 乳用雄子牛に発生した細菌性肺炎に対するバイトリル注射液の治療効果試験. *動薬研究*, 46, 37-45 (1992)
 - 8) 金井 久: 健康ブロイラー直腸便由来大腸菌の主要抗菌剤に対する感受性. *畜産の研究*, 45, 296-304 (1991)
 - 9) 黒瀬浩平, 山川まり子, 藤原三男ほか: 乳用子牛下痢症に対するバイトリル注射液の治療試験. *動薬研究*, 46, 28-35 (1992)
 - 10) 中村曉美: エンロフロキサシン注射液の野外試験. *臨床獣医*, 10, 42-46 (1992)
 - 11) 中村曉美, 阿部英雄: ブロイラーの大腸菌症に対するバイトリルの効果. *動薬研究*, 47, 17-24 (1993)
 - 12) 中根 崇, 山下秀幸, 芦沢尚義ほか: 子牛の大腸菌性下痢症およびマイコプラズマ性肺炎に対するキノロン系剤 enrofloxacin の投与試験. *日獣会誌*, 43 (Suppl.), 57 (1990)
 - 13) 酒井淳一: 肥育用素牛に発生した細菌性肺炎に対する BAY Vp 2674 注射液の治療効果試験. *東北家畜臨床研究会報*, 16, 5-12 (1993)
 - 14) 坂井利夫, 鈴木達郎, 岡崎好子ほか: 育成鶏における *Mycoplasma gallisepticum* と *Haemophilus paragallinarum* の混合感染症例に対するバイトリルの治療効果. *動薬研究*, 45, 28-34 (1992)
 - 15) 佐藤淳一, 渡辺栄次, 加藤敏英ほか: 新しいキノロン系抗菌剤バイトリルの治療試験. *動薬研究*, 45, 16-27 (1992)
 - 16) Scheer, M.: Studies on the antibacterial activity of Baytril. *Vet. Med. Rev.*, 2/87, 90-99 (1987)
 - 17) Scheer, M.: Concentrations of active ingredient in the serum and in tissues after oral and parenteral administration of Baytril. *Vet. Med. Rev.*, 2/87, 104-118 (1987)
 - 18) 山本孝史: 最近分離された *Haemophilus (Actinobacillus) pleuropneumoniae* の血清型と薬剤感受性. *家畜抗菌剤研究会報*, 10, 16-20 (1989)
 - 19) 山本孝史: ウシおよびブタの呼吸器病原性菌に対するバイトリルの抗菌活性. *動薬研究*, 46, 18-27 (1992)
 - 20) 山本輝次, 渡辺一夫, 堀北哲也ほか: 豚胸膜肺炎に対するエンロフロキサシンの治療効果. *家畜診療*, 352, 19-27 (1992)
 - 21) 山本輝次, 渡辺一夫, 堀北哲也ほか: 豚胸膜肺炎に対するエンロフロキサシン (バイトリル) 注射液の治療効果. *動薬研究*, 46, 8-17 (1992)

Enrofloxacin

Akemi NAKAMURA

*Animal Health Division of Bayer Ltd., 10-8 Takanaawa 4-chome,
Minato-ku, Tokyo 108, Japan*

1. History of development: Enrofloxacin was synthesized by researchers of Bayer Germany in 1979. This substance possesses a similar antibacterial efficacy to cyprofloxacin which was developed for human use but has a superior pharmacokinetic profile in many animal species. Thus enrofloxacin was developed exclusively for animal use from the beginning and launched in 1986 as the first animal new quinolone in the world under product name of "Baytril". Since then it has been introduced to over 60 countries. In Japan, the oral formulations for poultry and cattle was approved in November, 1991, and the injectable formulation for cattle and swine in June, 1992.

2. Efficacy: Enrofloxacin has a broad antibacterial spectrum, and shows bactericidal and mycoplasmacidal activity.

3. Pharmacokinetics: It is well absorbed after parenteral and oral application with high bioavailability in body fluids and organs of various animal species. It is excreted 60% in urine as the mother compound, glucuronic conjugate and de-ethylate, while remaining 40% is excreted in bile.

4. Safety and residue: Enrofloxacin is well tolerated by all animal species tested by using dose levels 5 to 9 times higher than those required for therapy. Residue analysis was conducted at a detection level of 10 ppb and withdrawal periods were established as 7 days for poultry, 30 and 21 days for cattle oral and s.c. inj., and 20 days for swine.

5. Field trials: The efficacy of enrofloxacin was demonstrated against colibacillosis and mycoplasmosis in poultry, bovine pneumonia, swine pleuropneumonia, and diarrhoea in cattle and swine.

討 論 (座長: 佐藤静夫, 全農家衛研)

質問 (中村好一, 第一製薬(株))

1. 筋肉注射時に腸内容物で高い値を示していますが, その内容物とは何か。
2. その内容物の中で値がどういうメカニズムで高くなるのか。

答 (中村曉美)

1. 腸管内容物は食物と消化液などです。
2. エンロフロキサシンはオフロキサシンと異なり, 胆汁排泄率が大変高いので腸管内の濃度が高くなると考えられます。

質問 (能田忠人, 能田家畜医院)

1. 薬剤の残留について (1) 筋肉注射と皮下注射での差 (2) 注射局所での残留
2. 薬剤の pH について

答 (中村曉美)

1. (1) 血中濃度の推移からみて差はないと考えられる。(2) 残留期間は牛では注射部位皮下で最も長く, 豚では注射部位より肝臓で最も高い。
2. 安定させるために必要。

質問 (金井 久, 群馬県)

全国各地で分離された動物由来株の MIC 値は TC, KM, ABPC 等広く使用経験のあるものと思われる。パイトリルも3年ほど経過してから, またデータを見せたい。

答 (中村曉美)

オールドキノロンに比して耐性獲得は遅く, 低い。野外でもおそらく類似した成績になると思われる。

3. メシル酸ダノフロキサシンについて

内 田 幸 治 (ファイザー製薬株式会社・農産開発部)

1. 開発の経緯

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

2. 物理化学的性状

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

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

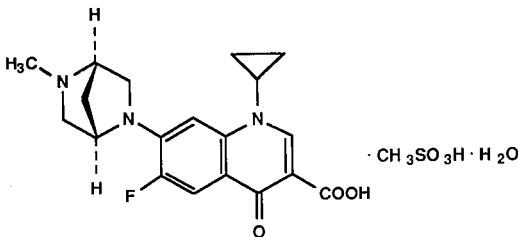


図1 メシル酸ダノフロキサシンの化学構造式

とんど溶けない。

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

3. 毒性

1) 急性毒性

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

2) 亜急性毒性および慢性毒性

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

4. 安全性

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

った (Risk, J. E. ら, 社内資料, 1991)。

5. 吸収・分布・排泄

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

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

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

6. 抗菌活性

1) 各種動物の主要疾病由来菌に対する抗菌スペクトル

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

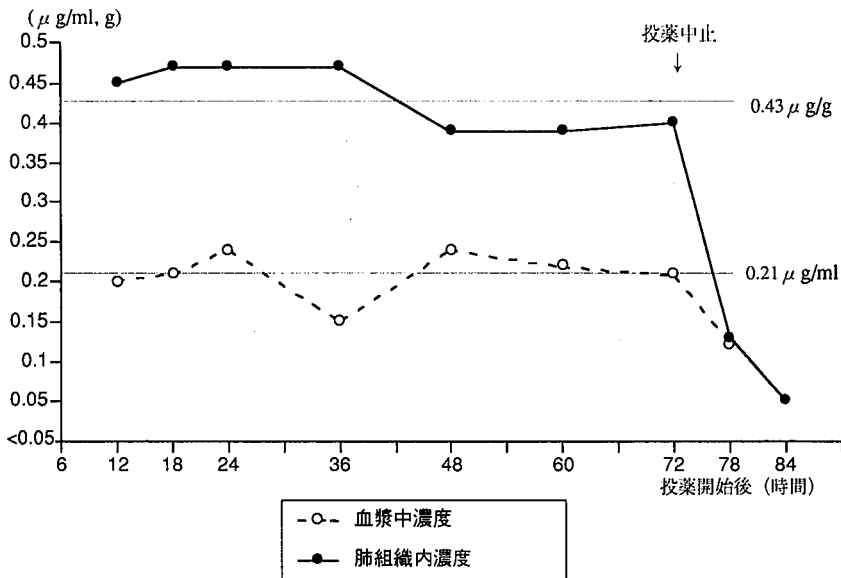


図2 ダノフロキサシンを 5 mg/kg/日の用量で3日間飲水投与時の鶏の血漿中および肺組織内濃度

(注) 社内成績: Chappel, L. R. ら (1991)

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

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

(注) 社内成績: 内田幸治ら (1991)

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

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

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

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

3) 耐性発現に関する試験

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

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

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

(注) 社内成績: 内田幸治ら (1991)

表 3 鶏由来 *E. coli* 110 株の薬剤感受性 (内田ら⁴⁾)

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

*: 株数を示す

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

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

*: 株数を示す

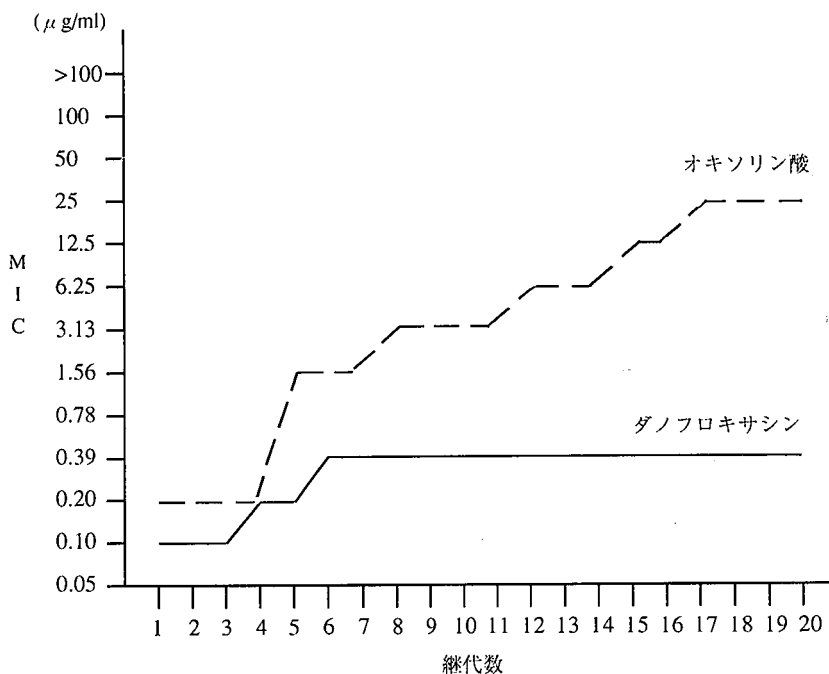


図 3 継代に伴う各薬剤に対する *E. coli* の感受性の変化
(注) 社内成績: 藤井 武ら (1991)

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

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

7. 生体内効力試験

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

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

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

2) *E. coli* 実験感染鶏に対する DNFx の治療効果

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

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

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

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

8. 残留

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

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

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

a, b, c: 異文字間有意差あり (p ≤ 0.05)

(注) 社内成績: Giles, C. J. ら (1991)

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

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

a, b, c, d, e: 異文字間に有意差を認める (p<0.05)

1) 陽性羽数/検査羽数

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

表 7 DNF_X 飲水添加剤を3日間連続投与後の
残留試験成績

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

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

1) 3 検体中 1 検体が検出限界以下

2) 3 検体中 2 検体が検出限界以下

(注) 未発表: 畜安研

9. 臨床応用

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

検査は各区の呼吸器症状を呈するものの中から

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

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

1) 大腸菌症に対する成績¹⁾

(1) 臨床症状

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

(2) 病理解剖学的検査成績

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

表 8 鶏大腸菌症の野外治療試験成績 (藤井ら¹⁾)

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

a, b: 同一試験群, 同一列内で異文字間に有意差あり (p<0.05)

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

2) 餌付けから出荷までの成績

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

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

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

1) 気管炎, 気嚢炎, 心嚢炎および肝包膜炎の合計スコア/供試数

2) 気管, 心臓および肝臓からの合計分離陽性数/合計検体数

表 10 呼吸器性マイコプラズマ病の野外治療試験成績

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

a, b: 同一列内で異文字間に有意差あり ($p < 0.05$)

1) 異常呼吸, 鼻汁漏出, 顔面腫脹および流涙の合計スコア/供試数

(注) 未発表: 国安主税ら (家畜試)

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

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

a, b: 同一検査項目内で異文字間に有意差あり ($p < 0.05$)

1) 気管炎, 気嚢炎, 心嚢炎および肝包膜炎の合計スコア/供試数

2) 気管および気嚢からの合計分離陽性数/合計検体数

(注) 未発表: 国安主税ら (家畜試)

との試験の病変値を除き有意差が認められた (表 9)。

2) 鶏の呼吸器性マイコプラズマ病に対する成績

(1) 臨床症状

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

(2) 病理解剖学的検査成績

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

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

10. 参 考

DNFX の製剤名と承認事項および使用上の注意は表 12 のとおりである。

表 12 ダノフロキサシンの製剤名と承認事項および使用上の注意

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

参考文献

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

Danofloxacin Mesilate

Koji UCHIDA

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

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

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

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

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

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

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

討 論 (座長: 中村政幸, 動薬検)

質問 (高橋 勇, 日獣畜大)

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

答 (内田幸治)

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

質問 (谷口 格, エーザイ(株))

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

答 (内田幸治)

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

4. ベノフロキサシンについて

末 永 格 (武田薬品工業株式会社 動物薬研究所)

1. 開発の経緯

ベノフロキサシン (benofloxacin, BFLX) は 1979 年に大塚製薬株式会社において合成された新規のニューキノロン系合成抗菌剤である¹⁾。BFLX は広い抗菌スペクトルを有しており、動物由来のグラム陽性菌、グラム陰性菌及びマイコプラズマに対して強い *in vitro* 抗菌活性を示し、*in vivo* (鶏) においても *Escherichia coli* (*E. coli*) 及び *Mycoplasma gallisepticum* (MG) の実験的単独又は混合感染に対して優れた効果を発揮する。ペニシリン系抗生物質耐性 *E. coli* やマクロライド系抗生物質耐性 MG の増加により、鶏の大腸菌症および呼吸器性マイコプラズマ病の対策に有効な新薬の開発が望まれている現状を鑑み、武田薬品は大塚製薬と共同で本剤を有効成分とする飲水及び飼料添加剤の開発を行い、1992 年 7 月に動物用医薬品として承認され、1993 年 2 月に「ピピロシン」の製品名で上市した。

2. 物理化学的性状

BFLX の化学構造はベンゾ [ij] キノリジンを基本骨格とし、8 位に N-メチルピペラジン、9 位にフッ素を有することを特徴としており (図 1)、そ

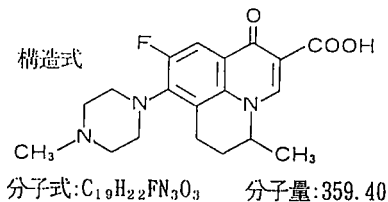


図 1 ベノフロキサシン (BFLX) の化学構造

の分子式は $C_{19}H_{22}FN_3O_3$ 、分子量は 359.40 である。BFLX は白色～微黄白色の粉末で、無臭である。氷酢酸、クロロホルムに溶けやすく、メタノール、水に溶けにくい。

3. 毒性

1) 急性毒性

5 週齢の ICR 系マウス及び SD 系ラットでの経口投与による LD_{50} はそれぞれ 810 (雌)~891 (雄) mg/kg 及び 2,474 (雌)~2,515 (雄) mg/kg、静脈内投与による LD_{50} はそれぞれ 117.4 (雄)~126.6 (雌) mg/kg 及び 149.1 (雄)~150.5 (雌) mg/kg であった。

2) 亜急性毒性

ラット (SD 系, 5 週齢) 及び犬 (ビーグル, 11 カ月齢) での 5 週間連続強制経口投与による最大無作用量はそれぞれ 50 及び 10 mg/kg と推定された。

3) 慢性毒性

犬 (ビーグル, 9 カ月齢) での 6 カ月間連続強制経口投与による最大無作用量は 7.5 mg/kg と推定された。

4) 特殊毒性

変異原性を Ames 法及び *in vivo* (マウス) 小核試験で、催奇形性を妊娠ラット及びウサギで検討したところいずれも陰性であった。

4. 安全性

鶏 (ブロイラー, 16 日齢) に対する安全性を 25 ppm (5 mg/kg 相当量: 最大用量), 100 ppm (20 mg/kg 相当量: 最大用量の 4 倍) 及び 400 ppm (80 mg/kg 相当量: 最大用量の 16 倍) の 7 日間

連続飲水添加投与で検討した。いずれの投与群においても一般症状や血液生化学的及び病理組織学的検査では特記すべき異常は認められなかったが、400 ppm 群では高濃度投与に伴う嗜好性の低下が見られた。

5. 吸収, 分布, 排泄

鶏に BFLX 5 mg/kg を 1 回強制経口投与した

表 1 鶏における BFLX の吸収・分布

臓器・組織	最高濃度	
	到達時間 (h)	値 ($\mu\text{g}/\text{ml}\cdot\text{g}$)
血漿	2	1.03
筋肉	2	1.10
肺	2	2.40
腎臓	2	4.23
肝臓	0.5	4.77
脂肪	0.5	0.23
皮膚	0.5	0.70
胆汁	4	26.6

供試鶏: 41 日齢ブロイラー
投薬: 5 mg/kg, 1 回強制経口投与
(注) 未発表: 武田薬品

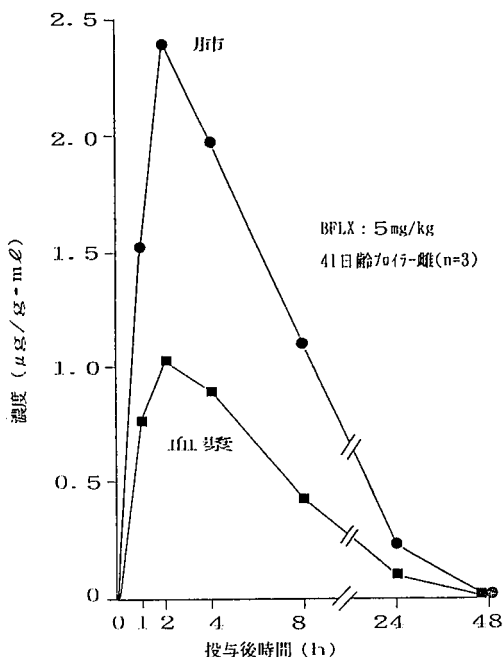


図 2 鶏に BFLX を経口投与した時の血漿中および肺濃度の推移

(注) 未発表: 日本食品分析センター

時の血液及び各組織中の BFLX を測定した (表 1)。BFLX 濃度は投与後速やかに上昇し、ほとんどの組織において 0.5~2 時間で最高値に達した。図 2 に血漿中及び肺の BFLX 濃度の推移を示すが、いずれの時点においても肺濃度は血漿中濃度より 2 倍以上高かった。

人工肛門装着鶏に BFLX 5 mg/kg を 1 回強制経口投与した時、BFLX のほとんどが未変化体として排泄され、投与後 72 時間までの BFLX 及びその代謝物の糞尿中総回収率は 64.0% で、総排泄量の 78.4% が糞中に、残りが尿中に排泄された。

6. 抗菌活性

1) 抗菌スペクトル

BFLX はグラム陽性菌及びグラム陰性菌からマイコプラズマに及ぶ広範囲の細菌に強い抗菌活性を示したが、腸内菌叢を構成する一部の嫌気性菌に対する抗菌活性は弱かった (表 2)。

2) 鶏由来 *E. coli* に対する抗菌力

鶏から分離した 52~62 株の *E. coli* に対する BFLX 及びオキシリン酸 (OXA) の MIC はいずれも 0.2~0.78 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に分布したが、ペニシリン系及びテトラサイクリン系抗生物質の MIC は 2 峰性分布を示し、かなりの株が耐性であった (表 3)。

3) 鶏由来マイコプラズマに対する抗菌力

MG: 採卵鶏から分離した 38 株に対する BFLX の MIC は OXA に比べて著しく低かった (表 4)。マクロライド系抗生物質であるタイロシン (TS) やミノサマイシン (MRM) の MIC は 2 峰性の分布を示し、多くの耐性株が認められた。

M. synoviae: 採卵鶏から分離した 26~32 株に対する BFLX 及び OXA の MIC は、MG に対するこれらの MIC に比べるとかなり高かった (表 5)。

4) *In vitro* 耐性獲得

MG KP-13 株及び *E. coli* NIHJ JC-2 株を用いて検討した。20 代継代によっていずれの株に対しても BFLX の MIC が 32 倍に上昇したが、OXA の *E. coli* に対する MIC は 20 代で 128 倍に、アンピシリン (ABPC) のそれは 9 代で 128 倍以上

表 2 BFLX の抗菌スペクトル

菌	株	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			
		BFLX	OXA	ABPC	DOXY
<i>Staphylococcus aureus</i>	FDA 209P	1.56	3.13	0.2	0.78
<i>Streptococcus agalactiae</i>	KT1	1.56	50	≤ 0.05	0.39
<i>Streptococcus pyogenes</i>	E-14	3.13	100	≤ 0.05	0.78
<i>Bifidobacterium thermophilum</i>	PNA-1-24	100	>100	≤ 0.05	1.56
<i>Lactobacillus fermentum</i>	III-XVII-J	25	>100	0.39	12.5
<i>Clostridium perfringens</i>	PB6K	1.56	6.25	≤ 0.05	0.1
<i>Escherichia coli</i>	NIHJ JC-2	0.39	0.39	6.25	6.25
<i>Salmonella</i>	Typhimurium 6466	0.39	0.39	3.13	6.25
<i>Pasteurella multocida</i>	380	0.1	0.1	0.2	0.78
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	ATCC 4617	1.56	3.13	12.5	0.39
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	Shope 4074	0.1	0.2	0.2	0.39
<i>Bacteroides fragilis</i>	ATCC 2509	3.13	>100	0.78	0.39
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	VPI 2891	6.25	50	0.1	≤ 0.05
<i>Mycoplasma gallisepticum</i>	SAS	0.2	6.25	—	0.1
<i>Mycoplasma synoviae</i>	1N	1.56	12.5	—	0.2

寒天平板希釈法^{2),3)} (接種菌量: 10^6 CFU/ml)

(注) 未発表: 武田薬品

表 3 1981~1989 年に野外鶏から分離された *E. coli* の薬剤感受性分布

薬 剤	供試株数	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										
		0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
BFLX	62	20	<u>37</u>	5								
OXA	52	20	<u>31</u>	1								
AMPC	52				5	7	17	<u>7</u>		3		13
ABPC	62				5	12	17	<u>3</u>	2	2		21
OTC	52						1	<u>2</u>				49

下線は参照株 NIHJ JC-2 の MIC を示す。

寒天平板希釈法²⁾ (接種菌量: 10^6 CFU/ml)

(注) 未発表: 武田薬品

表 4 1988~1989 年に採卵鶏から分離された *M. gallisepticum* 38 株の薬剤感受性分布

薬 剤	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												
	0.012	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	≥ 25	
BFLX					<u>35</u>	3							
OXA									2	<u>30</u>	6		
TS			<u>4</u>	11			2	4	11	<u>4</u>		2	
MRM	<u>3</u>	8	<u>3</u>	1		2			11	6	2	2	
OTC				1	<u>7</u>	9	5	13	2	1			
DOXY			1	<u>11</u>	23	2	1						
SPCM								15	<u>23</u>				

下線は参照株 SAS の MIC を示す。

寒天平板希釈法³⁾ (接種菌量: 10^6 CFU/ml)

(注) 未発表: 武田薬品

表 5 1988~1989 年に採卵鶏から分離された *M. synoviae* の薬剤感受性分布

薬 剤	供試株数	MIC ($\mu\text{g/ml}$)										
		0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50
BFLX	32						<u>5</u>	20	7			
OXA	26										11	<u>15</u>
TS	32	9	<u>20</u>	3								
MRM	32			1	10	<u>18</u>	3					
OTC	26		2	<u>18</u>	3	2	1					
DOXY	32		9	<u>15</u>	6	1	1					
SPCM	26					2	8	<u>15</u>	1			

下線は参照株 WVU-1853 の MIC を示す。
 寒天平板希釈法³⁾ (接種菌量: 10^6 CFU/ml)
 (注) 未発表: 武田薬品

に上昇しており, BFLX への耐性獲得性は高くなかった。

7. 生体内効力試験

1) *E. coli* 実験感染試験

10日齢の白レグ雄雛の右胸気嚢内に *E. coli* No. 71 株を 10^6 CFU/羽 (0.2 ml) 接種し, 薬剤を感

染直後から3日間連続して飲水又は飼料添加投与し, 感染後7日間の鶏の死亡阻止効果を調べた(表6)。BFLX 飲水添加の効果は飼料添加より勝る傾向が見られ, OXA の飲水添加に比べると約1/5の薬用量で同等の効果が認められた。

2) MG 実験感染試験

15日齢の白レグ雄雛の右胸気嚢内にマクロライド系抗生物質感受性の MG SAS 株を 10^5 CFU/羽

表 6 鶏の実験的 *E. coli* 気嚢内感染に対する BFLX の飲水及び飼料添加投与の効果

試験群	投与方法	投与濃度 (ppm)	生存率	生 存	
				ED ₅₀	
				ppm	mg/kg ¹⁾
非感染対照	—	—	5/5 ²⁾	—	—
感染対照	—	—	0/10	—	—
BFLX (0.2) ³⁾	飲水添加	6.25	0/5	12.5	3.1
		12.5	5/10		
		25	10/10		
		50	10/10		
	飼料添加	12.5	0/10	29.7	4.7
25	3/10				
50	10/10				
100	10/10				
OXA (0.39)	飲水添加	25	0/10	64.8	16.2
		50	3/10		
		100	10/10		
ABPC (3.13)	飲水添加	400	0/10	>400	>100

¹⁾ 体重当たりの換算値 (供試鶏の平均飲水量又は飼料摂取量及び体重より算出)

²⁾ 生存羽数/供試羽数 ³⁾ 感染菌株に対する MIC ($\mu\text{g/ml}$)

(注) 未発表: 武田薬品

(0.25 ml) 接種し、薬剤を感染 2 日前から 3 日後までの 5 日間連続飲水添加投与した。感染 8 日後に剖検して気管、気嚢の病変及び MG 凝集抗体(血清急速平板凝集反応)の有無を検査した(表 7)。BFLX はドキシサイクリン(DOXY)の約 1/3,

TS の約 1/16 以下の薬用量で同等の感染防御効果を示した。

また、マクロライド系抗生物質耐性の MG 30 AS 株 (10^6 CFU/羽) を同様の方法で 8 日齢雛に接種し飲水投与したところ、BFLX 及び DOXY

表 7 鶏の実験的 *M. gallisepticum* 気嚢内感染に対する BFLX の飲水添加投与の効果

試験群	投与濃度 (ppm)	病 変		抗 体	
		陽性率	ED ₅₀ (ppm)	陽性率	ED ₅₀ (ppm)
非感染対照	—	0/5 ¹⁾		0/5	
感染対照	—	5/5		5/5	
BFLX (0.2) ²⁾	6.25	5/5		5/5	
	12.5	4/5	17.7	4/5	17.7
	25	1/5	[3.5] ³⁾	1/5	[3.5]
	50	0/5		0/5	
DOXY (0.1)	25	5/5	56.1	4/5	50.0
	50	3/5	[11.2]	3/5	[10.0]
	100	0/5		0/5	
TS (0.05)	100	5/5		4/5	
	200	2/5	481	2/5	283
	400	4/5	[96.2]	3/5	[56.6]
	800	2/5		1/5	

¹⁾ 陽性羽数/供試羽数 ²⁾ 感染菌株に対する MIC ($\mu\text{g/ml}$)

³⁾ 体重当たりの換算値 (mg/kg: 供試鶏の平均飲水量及び体重より算出)

(注) 未発表: 武田薬品

表 8 鶏の実験的マクロライド耐性 *M. gallisepticum* 気嚢内感染に対する BFLX の飲水添加投与の効果

試験群	投与濃度 (ppm)	病 変		抗 体	
		陽性率	ED ₅₀ (ppm)	陽性率	ED ₅₀ (ppm)
非感染対照	—	0/5 ¹⁾		0/5	
感染対照	—	5/5		5/5	
BFLX (0.2) ²⁾	6.25	5/5		5/5	
	12.5	4/5	18	4/5	16
	25	1/5	[3.6] ³⁾	0/5	[3.2]
	50	0/5		0/5	
DOXY (0.2)	12.5	5/5		3/5	
	25	4/5	35	3/5	21
	50	1/5	[7.0]	0/5	[4.2]
	100	0/5		0/5	
MRM (12.5)	800	5/5	—	5/5	—
TS (6.25)	800	5/5	—	5/5	—

¹⁾ 陽性羽数/供試羽数 ²⁾ 感染菌株に対する MIC ($\mu\text{g/ml}$)

³⁾ 体重当たりの換算値 (mg/kg: 供試鶏の平均飲水量及び体重より算出)

(注) 未発表: 武田薬品

表 9 鶏の *M. gallisepticum* 及び *E. coli* 混合気嚢内感染に対する BFLX の飲水添加投与の効果

試 験 群	投与濃度 (ppm)	病 変		<i>M. gallisepticum</i> 分離			<i>E. coli</i> 分離 陽性率	
		陽性率	ED ₅₀		陽性率	ED ₅₀		
			ppm	mg/kg ¹⁾		ppm		mg/kg
<i>M. gallisepticum</i> 単独感染	—	4/5 ²⁾			5/5		0/5	
<i>E. coli</i> 単独感染	—	4/5			0/5		2/5	
<i>M. g.</i> , <i>E. coli</i> 混合感染対照	—	5/5			5/5		2/5	
BFLX	6.25	5/5			5/5		2/5	
(<i>M. g.</i> : 0.2) ³⁾	12.5	5/5	18	4.2	5/5	19	4.5	
(<i>E. coli</i> : 0.2)	25	0/5			1/5			
	50	0/5			0/5			
DOXY	25	5/5			5/5		2/5	
(<i>M. g.</i> : 0.1)	50	3/5	56	13.2	5/5	141	33.3	
(<i>E. coli</i> : 6.25)	100	0/5			5/5			
	200	0/5			0/5			
OXA					5/5		0/5	
(<i>M. g.</i> : 6.25, <i>E. coli</i> : 0.39)	100	5/5						
SPCM					5/5		2/5	
(<i>M. g.</i> : 3.13, <i>E. coli</i> : 50)	800	5/5						

¹⁾ 体重当たりの換算値 (mg/kg: 供試鶏の平均飲水量及び体重より算出) ²⁾ 陽性羽数/供試羽数

³⁾ 感染菌株に対する MIC ($\mu\text{g/ml}$)

(注) 未発表: 武田薬品

は SAS 株に対すると同等の効果を示した (表 8)。

3) *E. coli* 及び MG 混合感染試験

10日齢の白レグ雄雛の右胸気嚢内に *E. coli* No. 71 株 10^8 CFU/羽 (0.1 ml) と MG SAS 株 10^4 CFU/羽 (0.1 ml) を同時に接種し、単独感染はそれぞれの同一菌数を 1羽当たり 0.2 ml 接種した。薬剤は感染直後から 5日間連続して飲水添加投与した。感染 8日後に剖検して気管、気嚢、心臓及び肝臓の病変検査と気管、気嚢からの MG 及び心臓、肝臓からの *E. coli* の分離を行った (表 9)。BFLX は DOXY の 1/3 の薬用量で同等の効果を示した。

8. 臨床応用

鶏の大腸菌症及びマイコプラズマ病に対する BFLX の飲水又は飼料添加投与による臨床効果を確認するために、各疾病につき 3カ所の試験機関で試験を実施した。ここではそれぞれ代表的な 2例について報告する。

1) 鶏大腸菌症の治療試験

症例 1: 大腸菌症の発生した 34日齢の約 10,000

羽のブロイラー鶏群から、臨床的に大腸菌症と診断された 352羽の鶏を 57羽ずつ 6群に分け、薬剤は 5日間連続飲水添加投与した。残りの 10羽は投薬開始時の病変確認と *E. coli* 分離に供した (表 10)。投薬終了後 10日目の BFLX 1mg/kg 以上投与群では DOXY 投与群と同様に重度な病変は見られず、有意な治療効果が認められた。

症例 2: 21日齢時の ND・IBD ワクチン噴霧接種前後より死亡羽数が増加し始め、臨床症状及び剖検所見から大腸菌症と診断されたブロイラー鶏群 (各群 11,400羽の鶏舎) に対して、26日齢から薬剤を 5日間連続飲水添加投与した (図 3)。BFLX 投与群の死亡羽数はアモキシシリン (AMPC) 投与群と同様に減少し、投薬終了後 7日目 (37日齢時) の投薬開始時に対する病変減少率 (各群 10羽剖検) は BFLX 投与群で有意であった。

2) 鶏マイコプラズマ病の治療試験

マイコプラズマ感染ブロイラー鶏群: 6日齢のブロイラーに TS 耐性 MG (30 AS 株) を人工感染させた鶏を同居させ、被同居群の凝集抗体が約 10% に陽転した 26日齢から、60羽ずつの 6試験群 2反復を設定し、薬剤は 5日間連続飲水添加投

表 10 鶏大腸菌症に対する BFLX の飲水添加投与の治療効果

試験区分	供試羽数	投薬開始から15日間のへい死数	病変保有状況 ¹⁾				<i>E. coli</i> 分離						
			投薬開始時		投薬終了後10日		投薬開始時	投薬終了後10日					
			卍	卍 + -	卍	卍 + -							
無投薬対照	57	5			4	3	6	17	1/5				
BFLX													
0.5 mg/kg	57	7			1	3	1	25	0/5				
1 mg/kg	57	2	} 13	} 9	} 8	} 30	0	0	0	30*** ²⁾	} 8/10 ³⁾	} 0/5	
2 mg/kg	57	5					0	0	3	27*			0/5
5 mg/kg	57	4					0	0	1	29***			0/5
DOXY													
24 mg/kg	57	2			0	0	1	29***	0/5				

¹⁾ 各剖検鶏について気管, 胸気嚢, 腹気嚢, 心外膜, 肝包膜, 腹水の6部位の病変程度をそれぞれ一~卍の4段階で評価した(10羽=延60部位, 5羽=延30部位)

²⁾ 無投薬対照との間に有意差あり (*: p<0.05, ***: p<0.01)

³⁾ 陽性羽数/供試羽数

(注) 未発表: 武田薬品

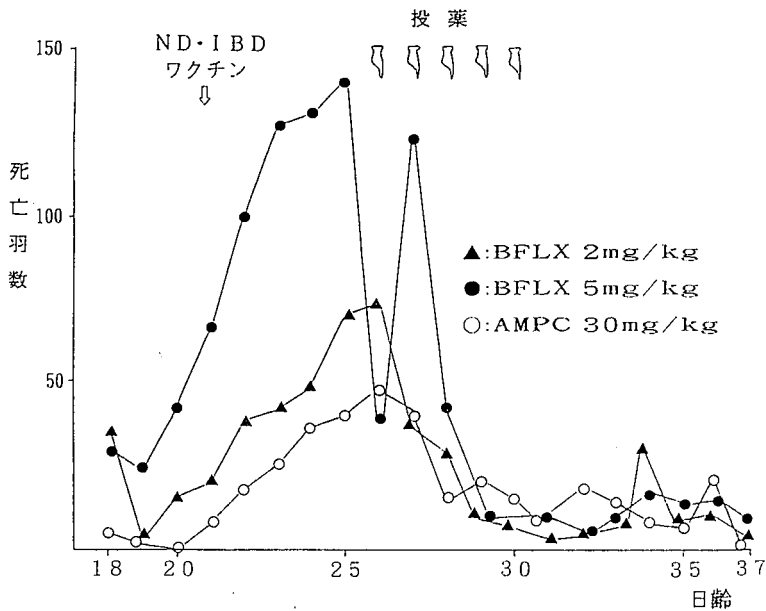


図 3 鶏大腸菌症に対する BFLX の飲水添加投与の治療効果

(注) 未発表: 秋田鶏病中央研究所

与した(表 11)。BFLX 投与群の MG 分離率および抗体陽性率はそれぞれ投薬開始後 2 週目および 3 週目にはいずれも無投薬対照群より有意に低かったが, 総合的に判断すると BFLX の有効用量は 2 mg/kg 以上と推定された。

マイコプラズマ汚染レイヤー鶏群: MG 汚染農

場において, 感染が予測される採卵育成鶏に成鶏舎への移動直後の 90 日齢および移動 1 カ月後の 118 日齢からそれぞれ 3 日間飼料添加による投薬(各群 100 羽)を行った(図 4)。BFLX 2 及び 5 mg/kg 投与群では MG 抗体の陽転遅延および陽転率上昇抑制がみられ, 予防効果が確認された。

表 11 鶏呼吸器性マイコプラズマ病に対する BFLX の飲水添加投与の治療効果

試験区分	<i>M. gallisepticum</i> 抗体			気管・気嚢病変			<i>M. gallisepticum</i> 分離			
	投薬開始時	開始後1週目	開始後2週目	開始後3週目	投薬開始時	開始後1週目	開始後2週目	投薬開始時	開始後1週目	開始後2週目
無投薬対照		3/20	11/20 ^A	20/20 ^A		1/10	2/10		2/10	9/10 ^A
BFLX	6/40	1/20	0/20 ^B	11/20 ^B	1/20	0/10	1/10	1/20	0/10	3/10 ^B
1 mg/kg		1/20	2/20 ^B	1/20 ^C		0/10	0/10		0/10	0/10 ^B
2 mg/kg		4/20	2/20 ^B	0/20 ^C		2/10	0/10		0/10	0/10 ^B
5 mg/kg		3/20	0/20 ^B	0/20 ^C		0/10	1/10		0/10	0/10 ^B
10 mg/kg										
TS										
100 mg/kg		5/20	2/20 ^B	17/20 ^A		1/10	2/10		0/10	8/10 ^A

縦列アルファベット異文字間に有意差あり (p<0.01).

(注) 未発表: 滋賀県立短大

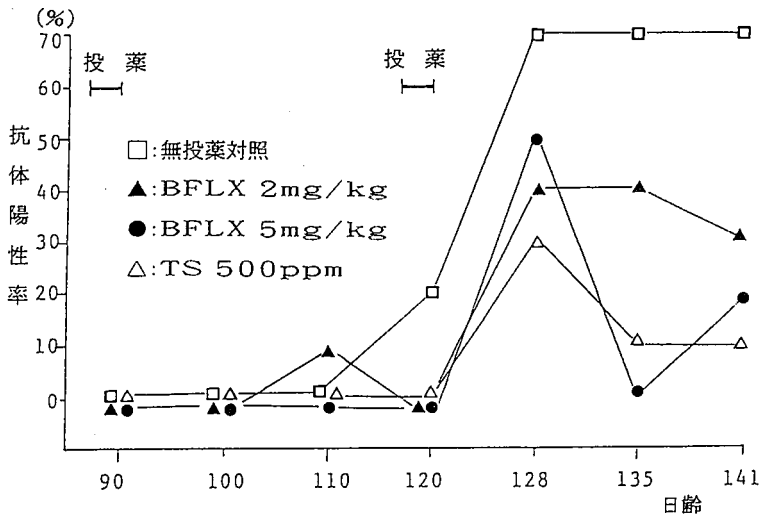


図 4 鶏マイコプラズマ病に対する BFLX の飼料添加投与の予防効果

(注) 未発表: 奈良県畜試

9. 残留

鶏に BFLX の最大用量である 5 mg/kg/日及びその 3 倍量の 15 mg/kg/日を 7 日間連続飲水添加投与した後、各組織中の BFLX 含量を TLC バイオオートグラフ法で測定した。5 mg/kg/日投与では休薬 3 日目にはいずれの組織においても検出限界 (0.025 µg/g) 以下となった (表 12)。15 mg/kg/日投与では休薬 3 日目には肝臓および腎臓に痕跡程度の残留が認められたが、5 日目にはいずれの組織においても検出限界以下となった (表 13)。

表 12 鶏での BFLX の残留性 (5 mg/kg/日)¹⁾

組織	臓器	休薬後の日数			
		0	1	3	5
筋	肉	1.00 ²⁾	0.09	—	—
肝	臓	1.86	0.22	—	—
腎	臓	1.07	0.19	—	—
脂	肪	0.09	—	—	ND
皮	膚	0.65	T~—	—	—

¹⁾ 供試鶏: 31 日齢ブロイラー

²⁾ µg/g (3 データの平均値: n=9, 3 羽ずつをプールして分析)

—: 検出せず (検出限界: 0.025 µg/g)

T: 痕跡 (0.025~0.05 µg/g)

ND: 測定せず

(注) 未発表: 畜生安研

表 13 鶏での BFLX の残留性 (15 mg/kg/日)¹⁾

組織 臓器	休薬後の日数			
	0	1	3	5
筋肉	3.08 ²⁾	0.20	—	—
肝臓	5.29	0.41	T	—
腎臓	3.48	0.53	T~—	—
脂肪	0.22	—	—	ND
皮膚	1.01	0.12	—	—

¹⁾ 供試鶏: 31 日齢ブロイラー

²⁾ $\mu\text{g/g}$ (3 データの平均値: $n=9$, 3 羽ずつをプールして分析)

—: 検出せず (検出限界: $0.025 \mu\text{g/g}$)

T: 痕跡 ($0.025 \sim 0.05 \mu\text{g/g}$)

ND: 測定せず.

(注) 未発表: 畜生安研

10. 参 考

BFLX の製剤名と承認事項及び使用上の注意は表 14 のとおりである。

文 献

- 1) Ishikawa, H. et al.: Studies on antibacterial agents. I. Synthesis of substituted 6, 7-dihydro-1-oxo-1H, 5H-benzo[*i, j*]-quinolizine-2-carboxylic acids. Chem. Pharm. Bull., 37, 2103-2108 (1989)
- 2) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改定について. Chemotherapy, 29, 76-79 (1981)

表 14 製剤名と承認事項及び使用上の注意

製 剤 名	ピピロシン
製 造 所 名	武田薬品工業株式会社
成分・分量	本品 1g 中にベノフロキサシン 50mg を含有する発泡性の細粒剤である。
用法・用量	通常 1 日 1 回, 鶏 (産卵鶏を除く) の体重 1kg 当たりベノフロキサシンとして 2~5mg を飲水に溶かして, もしくは飼料に均一に混ぜて 3~5 日間経口投与する。
効能・効果	[有効菌種] 大腸菌, マイコプラズマ ガリセプチカム, マイコプラズマ シノビエ [適応症] 鶏: 大腸菌症, 呼吸器性 マイコプラズマ病
使用上の注意	(1) 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) には使用しないこと。 (2) 本剤は, 第一選択薬剤が無効の症例にのみ使用すること。 (3) 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。 [使用禁止期間] 鶏 (産卵鶏を除く): 食用に供するためにと殺する前 7 日間

- 3) 村田昌芳: 鶏由来マイコプラズマの薬剤感受性測定法について. 家畜抗菌剤研究会報, 6, 14-18 (1985)

Benofloxacin

Itaru SUENAGA

*Animal Health Research Laboratories, Takeda Chemical Industries, Ltd.
17-85 Juso-honmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka 532, Japan*

Benofloxacin (BFLX) is a novel new quinolone carboxylic acid compound synthesized by Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd. The compound showed a broad and potent *in vitro* activity against Gram-positive and Gram-negative bacteria and mycoplasmas including *Escherichia coli*, *Mycoplasma gallisepticum* and *Mycoplasma synoviae*. It also exhibited potent activity against penicillins- and tetracyclines-resistant *E. coli* and macrolides-resistant *M. gallisepticum*.

The development of BFLX as a veterinary drug to counteract chicken respiratory

mycoplasmosis and colibacillosis was performed through the collaboration of Otsuka Pharm. Co., Ltd. and Takeda Chem. Ind., Ltd. The approvals were obtained in July of 1992.

The excellent protective effect of BFLX against experimental single or mixed infections with *E. coli* and/or *M. gallisepticum* in chickens was obtained. In the field trials, BFLX proved effective against chicken respiratory mycoplasmosis and colibacillosis at doses of 2-5 mg/kg/day for 3-5 days of water or feed medication.

When BFLX was administered orally in chickens, the compound was rapidly absorbed and distributed in tissues, and reached a peak concentration at 0.5-2 hours after dosing. No detectable amount of BFLX was found 3 days after final administration in any organ and tissue of chickens given 5 mg/kg/day of BFLX for 7 days.

討 論 (座長: 中村政幸, 動薬検)

質問 (八木澤守正, 抗生物質学協)

試験管内耐性獲得試験に用いたのは K12 株などの標準株か? ニワトリ由来の株か? 一度耐性になった株を薬剤フリーの培地で継代して耐性は脱落するか?

答 (末永 格)

使用株は日本化学療法学会が MIC 測定時の対照菌株として指定している *E. coli* NIHJ JC-2 である。耐性脱落の試験は行っていない。

質問 (中村好一, 第一製薬(株))

1. 発泡性製剤の基剤は? 2. 本剤飼料添加時の嚔囊への影響は? 3. 飲水ならびに飼料添加時の生物学的利用率の違いによる効果の差はみられなかったのでしょうか。

答 (末永 格)

1. 発泡性入浴剤と同様の原理のものである。2. 飼料への添加量 (0.1% 以下) はわずかであり、影響は認められていない。3. 感染試験での成績でみる限り、両者の効果に有意な差は認められていない。

質問 (中村政幸)

耐性獲得試験 (*in vitro*) で、MIC の上昇が大きいと思われるが、如何ですか。

答 (末永 格)

耐性獲得データは試験の都度、または試験の方法によってかなり異なることを経験しており、BFLX の MIC 上昇が必ずしも高いとは思わない。

総 合 討 論

(座長：佐藤静夫，中村政幸)

発言 (佐藤静夫)

野外応用の問題についてご質問・ご意見を願います。

質問 (橋本和典，日本全葉中研)

(1) 他剤を使用してあまり有効でなかった野外例でニューキノロンが使われた野外試験例のデータをお話されると本剤の野外での切れ味がわかるのではないかと。(2) 本剤が第一次選択剤として認められない理由は？

答 (中村暁美，バイエル(株))

(1) 他剤無効の事例はスライドでお示したもののうち特に CP 無効のものが明らかですが、他の事例もすべて他剤使用後死亡率が増加したケースでの使用です。(2) 第一次選択薬として認められない理由は科学的というわけではなく、むしろ政治的なものです。他剤でも治療可能なものにはニューキノロンは使用せずに乱用を避けることが目的です。

答 (内田幸治，ファイザー製薬(株))

(1) 野外治療試験を実施した農場において、対照薬が無効と考えられる症例(生産指数が150を切るなど)ほどダノフロキサシン区との差が大きく認められました。(2) 本系統の抗菌剤は医薬品の有効成分としてヒトの医療にきわめて重要なものとされているところから、第一次選択薬剤が無効の症例のみに使用することになっております。

答 (末永 格，武田薬品工業(株))

(2) 承認過程において当局の指導により使用上の注意に記載することになったものである。

質問 (吉村昌吾，コーキン化学(株))

薬剤投与したとき、実際には切れ味が悪い(再発、または経過が長い)ことが多いが、大腸菌症等の発病経過と薬剤の応用の手段を聞きたい。

答 (内田幸治)

用量設定試験成績(本文表6)でお示したように、早期発見・早期治療が原則と考えます。今回の大腸菌症に対する野外治療試験でもこの原則

にのっとり実施致しました。投薬のタイミングとして通常の死亡率が倍、倍と増えた時(例えば死亡率0.2%以上が2日続いた時など)を目安としております。また、大腸菌症発症の環境誘因に対しても同時に改善することが重要と考えております。

答 (末永 格)

大腸菌の感染によって症状の発現した個体では、すでに敗血症が進行しており、食欲の減退が認められることから、経口投与剤による治療は十分な効果を期待できない。そこで、経口投与剤の応用はより早期に発症を察知し、症状の軽い個体や未発症個体の治療を行うと同時に、未感染個体への感染を予防することにある。

質問 (阪野哲也，全農家衛研)

(1) 野外での薬剤使用による経済効果を示していただければと思います。(2) 薬剤感受性試験に必要な純末(またはディスク)を各社とも提供可能な状況にしていきたい。

答 (高皇俊弘，第一製薬(株))

(1) 経費-利益という直接的経済効果はみられません。しかし、死亡率が急激に増加している症例に対して本剤を使用し、その後は通常のレベルで推移していることから、経済的にみても十分効果はあると考えられます。(2) 感受性測定用ディスクは市販されています。

答 (中村暁美)

(1) 現在の状況では大変難しい問題ですが、検討させていただきます。(2) 研究用として5 μ gの1濃度ディスクを提供させていただきます。

答 (内田幸治)

(1) 出荷までの生産成績で判断していただければと思います。(2) Difco 社から「ダノフロキサシン5 μ g」のディスクが米国で市販されております。数に限りがありますが、ご要望に応じ提供させていただきます。

答 (末永 格)

(2) 各社とも「少なくともディクスの提供は行う」と明言していたと思います。

質問 (八木澤守正, 抗生物質学協)

ニワトリのマイコプラズマ症, 大腸菌症などで, この系統の薬剤の臨床的な切れ味について比較した他の系統の薬剤に比べて効果発現までの日数が短いなどの知見が得られた例を持っておられる会社がありましたらお教え下さい。

答 なし

質問 (某氏)

鶏での関節障害の可能性は?

答 (中村曉美)

関節毒性には種差があり, また, 体重との相互作用がある。鶏では関節への影響はないが, 子牛では大量投与で関節障害が認められる。

発言 (金井 久, 群馬県)

複数菌感染に対する化学療法について留意しながら新薬の開発を願いたい。

答 (内田幸治)

牛・豚の細菌性呼吸器病の場合など原因菌が単一とは限らない場合, 効能・効果を肺炎として大きくとらえて新薬の開発を進めています。

質問 (鈴木 昭, 茨城大)

ブイラーの体表に汚染している大腸菌 (*E. coli*) に対して抗生剤 (治療中) による耐性化への影響はないかお教え願います。

答 (内田幸治)

体表の大腸菌については実施していませんが, 直腸内の大腸菌群について検査した結果, ダノフロキサシン投与による耐性化の傾向は認められていません。

結語 (佐藤静夫)

獣医畜産分野で待望のニューキノロン系合成抗菌剤として, この度4薬剤が認可されたが, これら薬剤の野外応用に当たっては, 本日お話し頂いたような本剤の特徴を踏まえて適正に使用されることが期待される。なお, 欧米では現在, 食中毒の多発で大きな問題になっている鶏のサルモネラ対策にもニューキノロン剤が応用されているが, ヒトの医療面との関係でその妥当性も今後の問題になるかと思われる。これら薬剤の野外応用成績の集積を待って, もう一度本研究会の話題とすることが望ましい。

(補遺) 追加あるいは新規承認された動物用新キノロン剤

今回のシンポジウム開催後において、以下の2品目の新キノロン剤の注射剤(牛、豚用)が承認されたので、参考のために以下に承認事項のみを掲載することとした。

なお、ダノフロキサシンは経口投与剤が承認済で、本文中(p. 38~48)に掲載されており、またオルビフロキサシン注射剤は新規に承認されたものである。

ダノフロキサシン注射液の承認事項および使用上の注意事項

製 剤 名:	アボドシン注射液
製 造 所 名:	ファイザー製薬株式会社
成 分・分 量:	1 ml 中、メシル酸ダノフロキサシンをダノフロキサシンとして 25 mg 含有する。
効 能・効 果:	適応症 豚・牛: 肺炎 有効菌種: 豚: アクチノバチルス・プルロニューモニエ, パストツレラ・マルトシダ, ヘモフィルス・パラスイス 牛: パストツレラ・マルトシダ, パストツレラ・ヘモリチカ, マイコプラズマ・ボビス, マイコプラズマ・ボビライニス
用 法・用 量:	通常, 1日1回体重1 kg 当たり, ダノフロキサシンとして下記の量を3日間筋肉内に注射する。 豚: 1.25 mg (製剤として 0.05 ml) 牛(搾乳牛を除く): 1.25 mg (製剤として 0.05 ml)
使用上の注意:	① 本剤は搾乳牛(食用に供するために出荷する乳を泌乳している牛をいう)には使用しないこと。 ② 本剤は注射部位において, ときに疼痛・硬結をおこすことがある。 ③ 本剤の投与によって, 牛で一過性の元気減退がとにきみられることがある。 本剤は, 第一次選択薬が無効の症例のみに使用すること。
そ の 他:	注意: 獣医師の処方せん・指示により使用すること。 注意: 使用基準の定めるところにより使用すること。 本剤は薬事法第83条の2の規定に基づき使用者が遵守すべき基準が定められた動物用医薬品である。下記の使用禁止期間を遵守すること。 豚: 食用に供するためにと殺する前25日間 牛(搾乳牛を除く): 食用に供するためにと殺する前5日間 なお, 注射液量が1カ所20 mlを越える場合(400 kg以上の牛)は, 注射部位を変えて投与するのが望ましい。

(編集委員会注) 本剤の詳細はファイザー製薬(株)の技術資料を参照のこと。

オルビフロキサシン注射液の承認事項および使用上の注意

製 剤 名:	ビクタス注射液 5%
製 造 所 名:	大日本製薬株式会社
成 分・分 量:	1 ml 中オルビフロキサシン 50 mg を含有する。なお、添加物として 1 ml 中リドカイン 20 mg, ベンジルアルコール 20 mg を含有する。
効 能・効 果:	有効菌種 パスツレラ・マルトシダ, パスツレラ・ヘモリチカ, アクチノバシラス・プルロニューモニエ, マイコプラズマ・ボビライニス, マイコプラズマ・ハイオニューモニエ, 大腸菌 適応症 牛: 細菌性肺炎, 大腸菌性下痢症 豚: 胸膜肺炎, マイコプラズマ性肺炎, 大腸菌性下痢症
用 法・用 量:	通常 1日1回, 体重 1kg 当たりオルビフロキサシンとして下記の量を牛および豚の筋肉内に注射する。 牛: 細菌性肺炎 } 2.5~5 mg [製剤として 0.05~0.1 ml], 3~5 日間 大腸菌性下痢症 } 豚: 胸膜肺炎 } 2.5~5 mg [製剤として 0.05~0.1 ml], 3~5 日間 マイコプラズマ性肺炎 } 大腸菌性下痢症 }
使用上の注意:	1. 本剤は第一選択薬が無効の症例にのみ使用すること。 2. 本剤は用法・用量を厳守し, 過量の使用は行わないこと。 3. 本剤の投与にあたっては, 病気の状態を良く観察して慎重に投与すること。 4. 本剤は1回の投与量が多い場合, または連続投与する場合は注射部位を変えること。 5. 本剤は注射部位で硬結を起こすことがある。 6. 本剤は頸部前方の筋肉に投与した場合, 一過性の歩様不全が観察されることがある。
そ の 他:	注意—獣医師の処方せん・指示により使用すること。 注意—使用基準の定めるところにより使用すること。 本剤は薬事法第 83 条の 2 の規定に基づき上記の用法及び用量を含めて使用者が遵守すべき基準が定められた医薬品ですので, 使用対象動物 (牛・豚) について上記の用法及び用量並びに次の使用禁止期間を遵守して下さい。 牛: 食用に供するために殺する前 21 日間 又は食用に供するために搾乳する前 72 時間 豚: 食用に供するために殺する前 14 日間

(編集委員会注) 本剤の詳細は月刊動薬 1994 年 2 月号 p. 37~40 に新動物用医薬品の紹介として記載されているので参照のこと。

会 務 報 告

1. 平成5年度定期総会の報告

平成5年度定期総会は第115回日本獣医学会の開催期の後日、平成5年4月5日(月)午後1時から日本獣医畜産大学の312講義室において、後述の第20回シンポジウムに先立って行われた。

まず最初に高橋 勇理事長から挨拶の後、恒例に従って同氏が議長となり、執行部から提出された以下の各議案について審議が行われた。

(1) 平成4年度事業報告

年度内に次の事業が実施されたとの報告があった。1) 会報14号(約50頁)を発行・配布。2) 抗

菌性物質に関する参考資料の発行・配布。内容は①動物由来菌の薬剤耐性菌関係文献リスト(欧文)、②抗菌性物質の動物感染症への有効性及び残留性に関する国外及び国内文献リスト(以上2点は1991~1992年分)、③抗菌性物質に関する参考資料(3点合本)、以上3点であった。3) 平成4年度定期総会開催(平成4年4月5日)。第19回シンポジウム開催(前記総会に引き続き実施)。その内容は会報14号に掲載済。5) 動物用抗生物質・合成抗菌剤略号表の増補・改訂を実施(会報第14号末尾に掲載)。6) 事業の拡大と会員の拡

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薬、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、製薬会社学術担当、大動物臨床など)を明記の上、本会宛申込のこと。折返し会費納入用振替用紙を発送する。

(会費年間3,000円)

2. 動物由来菌の薬剤感受性や耐性菌、動物への抗菌剤の応用、残留等関連事項の情報収集についてご協力をお願い

本会はこの数年来動物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、関係者の方々の一層のご協力をお願いしたい。

すなわち会員が標題の件に関し、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。

充に関し検討を行った。7) 上記の2)に関連して資料、情報の収集を実施。などであった、と報告された。

(2) 平成4年度収支決算報告

別表1の通り、決算報告があり、引き続き監査報告が行われた。

以上2議案を一括審議の上、可決承認。

(3) 平成5年度事業計画

平成5年度事業計画は、上記平成4年度の事業の1)~7)をほぼ継承するが、幅広く動物(魚類を含む)における化学療法の基礎及び応用面に関する問題点並びに動物(魚類を含む)由来の耐性菌に関する問題点を取り上げて行く方針であることと。動物由来菌の薬剤感受性試験および抗菌剤の生体内効力試験法に関する検討と基準の設定に取組むことがつけ加えられた。

(4) 平成5年度予算

別表2の予算案が執行部から提出され、補足説

明が行われた。

以上2議案を一括審議の上、可決承認。

最後に高橋理事長から会員の一層のご支援をお願いしたい旨の挨拶があり、総会を閉じた。

2. 第20回シンポジウムの開催

上記の総会に引き続き、4月5日午後1時30分から同所において第20回シンポジウムが行われた。特別講演として、八木澤守正先生(日本抗生物質学術協議会)が「ヒト医療用ニューキノロンの展開」と題してピリドンカルボン酸系抗菌薬の開発の経緯と現状を大変判りやすく、詳細に1時間にわたって講演され、大変有益であった。次いで「最近動物用として開発された新キノロン系合成抗菌剤の基礎と臨床」のテーマで4名の演者により講演が行われたが、討論も活発で、実りの多い催しとなった。これらの要旨は本号に特別寄稿並びに特集として掲載されている。

(別表1)

平成4年度収支決算書

収入の部

科 目	予算額	決算額	比較増減		備 考
			増	減	
個人会費	600,000	560,000		40,000	3,000円×186 2,000円×1
賛助会費	590,000	600,000	10,000		30,000円×5社 20,000円×20社
繰越金	672,843	672,843			10,000円×5社
雑収入	100,000	150,344	50,344		シンポジウム参加費, 利子
合 計	1,962,843	1,983,187	20,344		

支出の部

科 目	予算額	決算額	比較増減		備 考
			増	減	
事務費	265,000	164,775		100,225	
事務手当	150,000	67,200		82,800	
印刷費	40,000	20,200		19,800	会費納入願, コピー代
通信費	30,000	5,212		24,788	切手代
消耗品費	10,000	58,863	48,863		印, 事務用品
交通費	25,000	13,300		11,700	通勤, 都内交通費
雑費	10,000	0		10,000	
会議費	60,000	38,026		21,974	
総会費	10,000	10,240	240		総会通知印刷代等
役員会議費	30,000	27,786		2,214	
専門部会会議費	20,000	0		20,000	
事業費	1,410,000	997,204		412,796	
資料配布費	250,000	135,260		114,740	文献リスト等印刷送付
講演会費	150,000	107,729		42,271	謝礼, 要旨印刷費
会報発行費	850,000	691,881		158,119	編集, 印刷費, 発送等
資料収集費	60,000	62,334	2,334		文献資料収集費
その他の事業費	100,000	0		100,000	
雑費	10,000	0		10,000	
予備費	217,843	0		217,843	
(小) 合計		1,200,005			
次年度へ繰越		783,182			
合 計	1,962,843	1,983,187			

繰越金 783,182 { 郵便振替 0 三菱銀行普通貯金 360,446
 (内訳) { 郵便預金 352,512 現 金 70,224

監査の結果, 以上の通り相違ありません。

平成5年3月27日

監事 伊佐山康郎 ㊟
 監事 小野浩臣 ㊟

(別表2)

平成5年度収支予算書(案)

収入の部

科 目	平成5年 度予算額	平成4年 度予算額	比較増減		備 考
			増	減	
個人会費	600,000	600,000			3,000円×200名分 10,000×56口分
賛助会費	560,000	590,000		30,000	
繰越金	783,182	672,843	110,339		シンポジウム参加費, 利子等
雑収入	150,000	100,000	50,000		
合 計	2,093,183	1,962,843	130,339		

支出の部

科 目	平成5年 度予算額	平成4年 度予算額	比較増減		備 考
			増	減	
事務費	305,000	265,000			印刷代, コピー代 切手代 事務用品 通勤費, 都内交通費
事務手当	150,000	150,000			
印刷費	40,000	40,000			
通信費	30,000	30,000			
消耗品費	50,000	10,000	40,000		
交通費	25,000	25,000			
雑費	10,000	10,000			
会議費	60,000	60,000			総会資料印刷代
総会費	10,000	10,000			
役員会議費	30,000	30,000			
専門部会会議費	20,000	20,000			
事業費	1,500,000	1,410,000	90,000		編集, 印刷, 発送 謝礼, 要旨印刷等 編集・印刷費, 送料等 文献・資料収集費 事業拡充対策費
資料配布費	250,000	250,000			
講演会費	170,000	150,000	20,000		
会報発行費	900,000	850,000	50,000		
資料収集費	80,000	60,000	20,000		
その他の事業費	100,000	100,000			
雑 費	10,000	10,000			
予備費	218,182	217,843	339		
合 計	2,093,182	1,962,843	130,339		

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
1994年3月 (増補・改正)

ANTIBIOTICS

GENERIC NAME	OTHER NAME	CITATION	ABBREVIATION
PENICILLIN ANTIBIOTICS (PCs)			
<i>Aminobenzylpenicillin</i>	see Ampicillin		
Amoxicillin		N,1,2,3	AMPC
Ampicillin	<i>Aminobenzylpenicillin</i>	N,1,2,3	ABPC
Benzylpenicillin	<i>Penicillin G</i>	N,1,2,3	PCG
Clavulanic acid		N,4	CVA
Cloxacillin	<i>Methylchlorophenylisoxazolylpenicillin</i>	N,1,2,3	MCIPC(CX)
Dicloxacillin	<i>Methyldichlorophenylisoxazolylpenicillin</i>	N,1,2	MDIPC(DCX)
<i>Ethoxynaphthylpenicillin</i>	see Nafcillin		
Hetacillin	<i>Isopropylidenaminobenzylpenicillin</i>	N,2	IPABPC
<i>Isopropylidenaminobenzylpenicillin</i>	see Hetacillin		
<u>Mecillinam</u>		1	MPC
<i>Methylchlorophenylisoxazolylpenicillin</i>	see Cloxacillin		
<i>Methyldichlorophenylisoxazolylpenicillin</i>	see Dicloxacillin		
<i>Methylphenylisoxazolylpenicillin</i>	see Oxacillin		
Nafcillin	<i>Ethoxynaphthylpenicillin</i>	1	NFPC
Oxacillin	<i>Methylphenylisoxazolylpenicillin</i>	N,4	MPIPC
<i>Penicillin G</i>	see Benzylpenicillin		
CEPHEM ANTIBIOTICS (CEPs)			
<i>Cefacetrile</i>	see Cephacetrile		
<i>Cefalexin</i>	see Cephalexin		
<i>Cefaloridine</i>	see Cephaloridine		
<i>Cefapirin</i>	see Cephapirin		
Ceftiofur		2	CTF
Cefivitril		4	CEVR
Cefoxitin		N,4	CFX
Cefuroxime		N,1	CXM
Cefquinone		4	CQN
Cefazolin		N,1	CEZ
Cephacetrile	<i>Cefacetrile</i>	N,4	CEC
Cephalexin	<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>	see Latamoxef		

GENERIC NAME	OTHER NAME	CITATION	ABBREVIATION
AMINOGLYCOSIDE ANTIBIOTICS (AGs)			
<i>Aminocidin</i>	<i>see</i> 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>	<i>see</i> Fradiomycin		
Gentamicin		N,1,2	GM
<u>Hygromycin B*</u>		1,2	HM-B
Kanamycin		N,1,2	KM
<i>Neomycin</i>	<i>see</i> 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>Acetylisovalerylytylosin</u>		1	AIV-TS
Carbomycin		2	CRM
Detreomycin		4	DRM
Erythromycin		N,1,2	EM
Josamycin		N,1	JM
Kitasamycin*		N,1	LM(KT)
<i>Leucomycin</i>	<i>Leucomycin</i>		
	<i>see</i> Kitasamycin		
	<i>see</i> Mirosamicin		
<u>Miporamycin</u>	<i>Miporamycin</i>	1	MRM
<u>Mirosamicin</u>		4	MNM
Mycinamicin		N,1,2	OL(OM)
Oleandomycin*		1	SCM
<u>Sedecamycin</u>		N,1	SPM(SP)
Spiramycin*		1	TDM
Terdecamycin		4	TMS
Tilmicosin		4	TUM
Turimycin		1,2,3	TS
<u>Tylosin*</u>			
LINCOSAMINID ANTIBIOTICS (LCMs)			
Lincomycin		N,1,2,3	LCM
○Pirlimycin		2	PLM
PEPTIDE ANTIBIOTICS (PTs)			
Ardacin		4	ADC
<u>Avoparcin*</u>		1,3	AVP
Bacitracin*		N,1,2,3	BC
<i>Bambermycin</i>	<i>see</i> Flavophospholipol		
Colistin*		N,1	CL
<u>Enramycin*</u>		N,1	ER
<i>Flavomycin</i>	<i>see</i> Flavophospholipol		
<u>Flavophospholipol*</u>	<i>Bambermycin, Flavomycin</i>	1	FV
Macarbomycin		(1)	MC(MCB)
<u>Nosiheptide*</u>		1,4,5	NHT
Polymyxin-B	<i>Sulfomyxin</i>	N,2	PL(PM-B)
Quebemycin		(1)	QM

GENERIC NAME	OTHER NAME	CITATION	ABBREVIATION
(CONTINUED)			
<i>Sulfomycin</i> <u>Thiopeptin*</u> <u>Virginiamycin*</u>	<i>see Polymyxin-B</i>	1 1,2,3	TPT VGM
POLYETHER ANTIBIOTICS (PEs)			
○Laidromycin <u>Lasalacid*</u> Lonomycin Lysocellin Maduramicin <i>Methylsalinomycin</i> <u>Monensin*</u> Naracin <u>Salinomycin*</u> Semduramicin Tetronasin	<i>see Naracin</i> <i>Methylsalinomycin</i>	4 1,2 4 4 4 1,2,3 2,4 1 4 4	LDM LLC(LS) LNM LSC MDRM MNS(MN) NRC SNM(SLM) SDRM 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 <u>Nanaomycin</u> Nystatin Siccanin		N,3 N,1,2,3 1 N,1,2,3 N,1	AMPH GRF NNM NYS SCN
OTHER ANTIBIOTICS			
Avilamycin <u>Bicozamycin*</u> <i>Bicyclomycin</i> Chloramphenicol Efrotomycin Fosfomycin Fusidic acid <i>Nourseothricin</i> Novobiocin Perimycin Polynactin Rifampicin <i>Rifampin</i> Streptothricin <u>Tiamulin</u> Tyrothricin Vancomycin	<i>Bicyclomycin</i> <i>see Bicozamycin</i> <i>see Streptothricin</i> <i>Rifampin</i> <i>see Rifampicin</i> <i>Nourseothricin</i>	4 1 N,1,3 4 N,1 N,3 N,1',2,3 4 N,1 N,4 4 1,3 4 4	AVM BCM(BCZ) CP(CM) EFM FOM FA NB PRIM PNT 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>Sulfaphthalthiazole</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 Sulfoxazole</i>		
Sulfaguandine		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>Sulfaphthalthiazole</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
<i>Sulfathiodiazole</i>	<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>Nitrofurural</i>	<i>see Nitrofurazone</i>		
Nitrofurantoin	<i>Nitrofuracin</i>	2,3	NFT
Nitrofurazone	<i>Nitrofurural</i>	1,1',2	NFZ
<i>Nitrovin</i>	<i>see Difurazon</i>		
Nifurprazine		1	NPZ
Nifurstyrene		1	NFS
<i>Panazon</i>	<i>see Difurazon</i>		
PYRIDONECARBOXYLIC ACID (PCAs)			
<i>Apiroxacin</i>	<i>see Esafloxacin</i>		
Benofloxacin		1	BFLX
Binofloxacin		4	BNFX
Cinoxacin		4	CINX
Ciprofloxacin		4	CPFX
Danofloxacin		1,4	DNFX
Difloxacin		4	DFLX
Enrofloxacin		1,4	ERFX
Enoxacin		4	ENX
Esafloxacin	<i>Apiroxacin</i>	4	ESFX
Fleroxacin		4	FLRX
Ibafloxacin		4	IBFX
Miloxacin		1,4	MLX(MXC)
Nalidixic acid		1	NA
Norofloxacin		4	NFLX
Ofloxacin		4	OFLX
Orbifloxacin		1	OBFX
Oxolinic acid		1	OXA(OA)
Pefloxacin		4	PFLX
Pipemidic acid		4	PPA
Piromidic acid		1	PA(PMA)
Rosoxacin		4	RSX
Sarafloxacin		4	SRFX
ANTIPROTOZOAN AGENTS			
Amprolium*		1',3	APL
Arprinocid		3,4	APC(ARP)
Beclothiamine		(1)	BT
Buparvaquone		4	BPVQ
Clopidol*		(1)	CLP
Decoquinat*		1	DEC
Diclazuril		4	DLZ(DZR)
Diminazene		(1)	DNZ
Dinitolmide	<i>Zoalene</i>	(1)	DTM(ZL)
Ethopabate*		(1')	ETB
Glycarbamide		1	GCA
Halofuginone*		1	HFN(HFG)

GENERIC NAME	OTHER NAME	CITATION	ABBREVIATION
(CONTINUED)			
Imidocarb		4	IDC
Isometamidium		4	ITD
Nicarbazin*		1,3	NCZ
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
Sulfamoildapsonc		4	SMD(SDDS)
Toltrazuril		4	TTZ
Zoalene	see Dinitolumid		
OTHERS			
Baquiloprim		4	BLP
Carbadox		1,2,3,5	CDX(CBD)
Dimetridazole		2,3,5	DTZ
Florfenicol		1	FFC(FP)
Flumequine		4	FMQ
Halquinol		3	HQN
Iprnidazole		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) 収載の医薬品 ただし塩の部分は省略。

1 : わが国において現在承認、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) : 現在は承認および指定が取り消されている。

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 : 米国で市販されている動物用薬品。

4 : 獣医・畜産関係等の学会報告、専門誌などに見られるもの。

5 : 国外 (ECなど) において承認されている飼料添加物。

アンダーライン : 動物専用抗生物質。

、' : 飼料添加物、飼料添加物配合成分。

() 内 : 慣用略号。

○ : 新規に本表に収載されたもの。

(編集: 小野浩臣・高橋 勇、協力: 獣日本抗生物質学術協議会)

☆ 本表に新しく収載された薬剤 (○印) の略号について、今後3ヶ月以内 (1994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	
Ardacin(PTs)	ADC	
Avilamycin(Etc)	AVM	
Avoparcin(PTs)	AVP	
Bacitracin(PTs)	BC	
Benzylpenicillin(PCs)	PCG	Penicillin G
Bicozamycin(Etc)	BCM(BCZ)	Bicyclomycin
Carbomycin(MLs)	CRM	
Cefazolin(CEPs)	CEZ	
Cefivitril(CEPs)	CEVR	
Cefoxitin(CEPs)	CFX	
Cefquinone(CEPs)	CQN	
Cefuroxime(CEPs)	CXM	
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	
Doxycyclin(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
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	

GENERIC NAME	ABBREVIATION	OTHER NAME
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	
Mecillinam(PCs)	MPC	
Methacycline(TCs)	MTC	
Mirosamicin(MLs)	MRM	Miporamycin
Monensin(PEs)	MNS(MN)	
Mycinamicin(MLs)	MNM	
Nafcillin(PCs)	NFPC	Ethoxynaphthylpenicillin
Nanaomycin(AFAs)	NNM	
Naracin(PEs)	NRC	Methylsalinomycin
Neomycin		Fradiomycin
Nosiheptide(PTs)	NHT	
Novobiocin(Etc)	NB	
Nystatin(AFAs)	NYS	
Oleandomycin(MLs)	OL(OM)	
Oxacillin(PCs)	MPIPC	Methylphenylisoxazolylicillin
Oxytetracycline(TCs)	OTC	
Paromomycin(AGs)	PRM	Aminocidin
Perimycin(Etc)	PRIM	
Pirlimycin(LCMs)	PLM	
Polymyxin-B(PTs)	PL(PM-B)	Sulfomyxin
Polynactin(Etc)	PNT	
Quebemycin(PTs)	QM	
Rifampicin(Etc)	RFP	Rifampin
Salinomycin(PEs)	SNM(SLM)	
Sedecamycin(MLs)	SCM	
Senduramicin(PEs)	SDRM	
Siccanin(AFAs)	SCN	
Spectinomycin(AGs)	SPCM(SPCT)	
Spiramycin(MLs)	SPM(SP)	
Streptomycin(AGs)	SM	
Streptothricin(Etc)	STR	Nouseothricin
Terdecamycin(MLs)	TDM	
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(APAts)	APL	
Arprinocid(APAts)	APC(ARP)	
Baquitoprim(Etc)	BLP	
Beclothiamine(APAts)	BT	
Benofloxacin(PCAs)	BFLX	
Binfloxacin(PCAs)	BNFX	
Buparvaquone(APAts)	BPVQ	
Carbadox(Etc)	CDX(CBD)	
Cinoxacin(PCAs)	CINX	
Ciprofloxacin(PCAs)	CPFX	
Clopidol(APAts)	CLP	
Danofloxacin(PCAs)	DNFX	
Decoquinatone(APAts)	DEC	
Diclazuril(APAts)	DLZ(DZR)	
Difloxacin(PCAs)	DFLX	
Difurazon(FDs)	DFZ	Nitrovin, Panazon
Dimetridazole(Etc)	DTZ	
Diminazene(APAts)	DNZ	
Dinitolimid(APAts)	DTM(ZL)	Zoalene
Enoxacin(PCAs)	ENX	
Enrofloxacin(PCAs)	ERFX	
Esafloxacin(PCAs)	ESFX	Apiroxacin
Ethopabate(APAts)	ETB	
Fleroxacin(PCAs)	FLRX	
Florfenicol(Etc)	FFC(FP)	
Flumequine(Etc)	FMQ	
Furaladone(FDs)	FTZ	
Furazolidone(FDs)	FZ	
Glycarbylamide(APAts)	GCA	
Halquinol(Etc)	HQN	
Harofuginone(APAts)	HFN(HFG)	
Homosulfamine(SAs)	HS	
Ibafloxacin(PCAs)	IBFX	
Imidocarb(APAts)	IDC	
Ipronidazole(Etc)	INZ	
Isometamidium(APAts)	ITD	
Metronidazole(Etc)	MNZ	
Miloxacin(PCAs)	MLX(MXC)	
Nalidixic acid(PCAs)	NA	
Nicarbazin(APAts)	NCZ	
Nifurprazine(FDs)	NPZ	
Nifurstyrene(FDs)	NFS	
Nitrofurantoin(FDs)	NFT	Nitrofuracin
Nitrofurazone(FDs)	NFZ	Nitrofurat
Norfloxacin(PCAs)	NFLX	
Obioactin(APAts)	OAT	
Oflloxacin(PCAs)	OFLX	

GENERIC NAME	ABBREVIATION	OTHER NAME
Olaquinox(Etc)	ODX(OQD)	
○Orbifloxacin(PCAs)	OBFX	
Ormetoprim(Etc)	OMP	
Oxolinic acid(PCAs)	OXA(OA)	
Pamaquine(APAts)	PMQ	
Parvaquone(APAts)	PVQ	
Pefloxacin(PCAs)	PFLX	
Phthalylsulfacetamide(SAs)	Ph-SAA	
Phthalylsulfathiazole(SAs)	Ph-STZ	Sulfaphthalythiazole
Pipemidic acid(PCAs)	PPA	
Piromidic acid(PCAs)	PA(PMA)	
Primaquine(APAts)	PRQ	
Pyrimethamine(APAts)	PYR	
Quinapyramine(APAts)	QPM	
Quindoxin(Etc)	QDX	
Robenidine(APAts)	RBD	
Ronidazole(APAts)	RDZ	
Rosoxacin(PCAs)	RSX	
Sarafloxacin(PCAs)	SRFX	
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	
Sulfaguandine(SAs)	SGD	
Sulfamerazine(SAs)	SMR	Sulfamethylpyrimidine
Sulfamethizole(SAs)	SMTZ	Sulfamethiazole,Sulfathiodiazole
Sulfamethoxazole(SAs)	SMX	Sulfisomezole
Sulfamethoxy-pyridazine(SAs)	SMPD	
Sulfamethylphenazole(SAs)	SMPZ	
Sulfamoidapsonc(APAts)	SMD(SDDS)	
Sulfamonomethoxine(SAs)	SMMX	
Sulfamoxole(SAs)	SMOX	Sulfamethyloxazole
Sulfanilamide(SAs)	SA	Sulfamine
Sulfanitran(SAs)	SNT	
Sulfaphenazole(SAs)	SPHZ	
Sulfapyrazole(SAs)	SPZ	Sulfamethylphenylpyrazole
Sulfapyridine(SAs)	SPD	
Sulfaquinoxaline(SAs)	SQ	
Sulfathiazole(SAs)	STZ	
Sulfisomidine,Sulf(a)isomidine(SAs)	SID	
Sulfisoxazole,Sulf(a)isoxazole(SAs)	SIX	Sulfafurazole
Sulfisozole(SAs)	SIZ	
Thiamphenicol(Etc)	TP	
Toltrazuril(APAts)	TTZ	
Trimethoprim(Etc)	TMP	

動物用抗菌剤研究会報 第15号

1994年3月31日発行

発行所 動物用抗菌剤研究会

(〒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 高橋 勇

編集委員 井上 勇 (日本大学) 佐藤静夫 (全農家衛研) 沢田

拓士 (日獣畜大) 高橋 勇 (日獣畜大) 中村政幸 (動薬

検)

製作 有限会社 啓文堂松本印刷

東京都新宿区早稲田鶴巻町 565-12

電話 (03) 3203-4131

