

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。

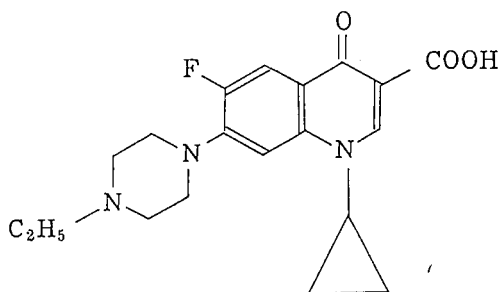
日本国内では1984年より開発を開始し、国内初の動物用ニューキノロンとして1991年11月に鶏、牛用の経口液が、1992年6月には牛、豚用注射液が承認された。

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

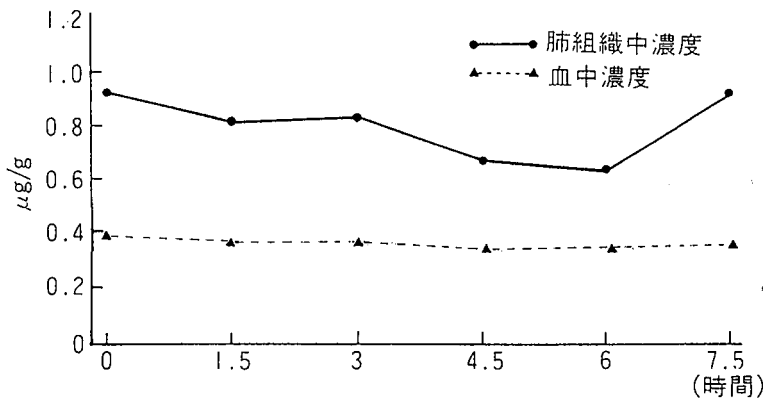
(n=6)

$1.5 \mu\text{g/ml}$ 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。

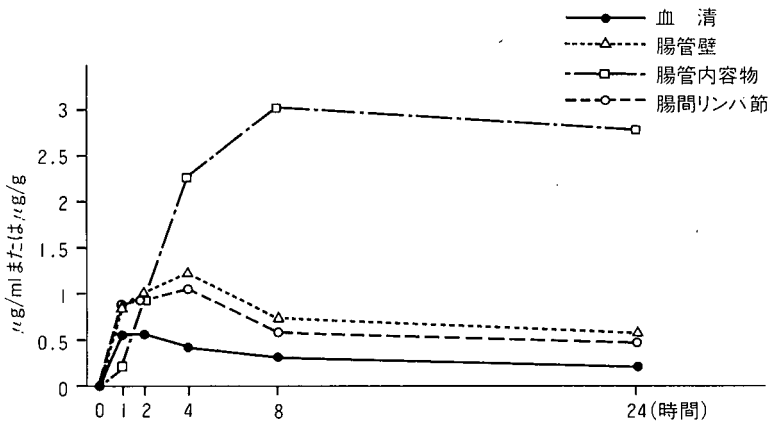
ERFX は各種家畜由来株に高い抗菌力を示し, 他剤に高度耐性の大腸菌, 血清型 1 型の *Actinobacillus pleuropneumoniae* に対しても優れた抗菌力を示した (図 12)。

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

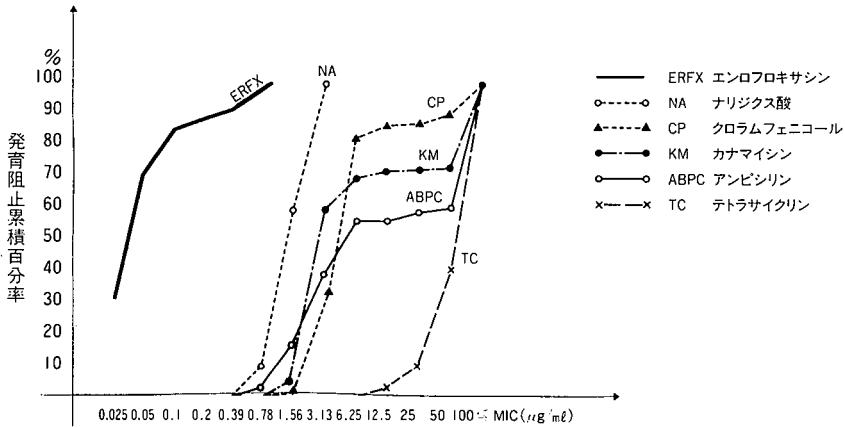
表 5 エンロフロキサシンの抗菌スペクトラム (バイエル株式会社⁶⁾)

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

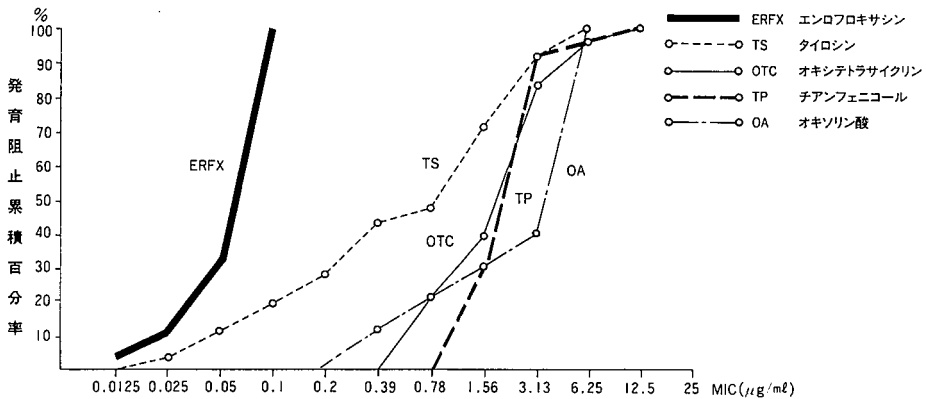
好氣的条件下では 24 時間培養, 嫌氣的条件下では 48 時間培養。

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



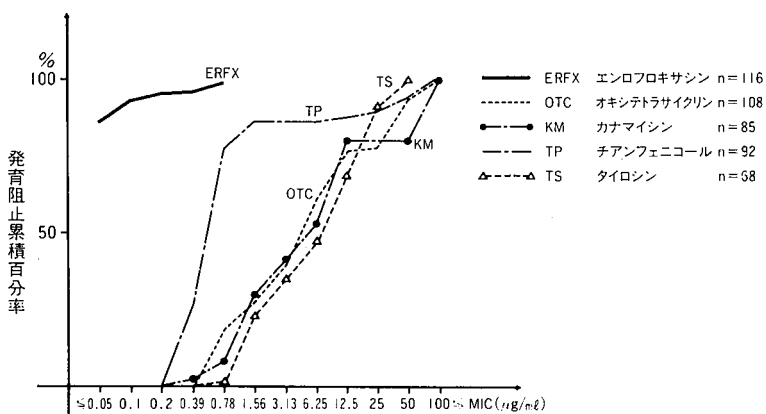
(注) 未発表: 渡辺忠男(東京農業大学)ほか
 参照データ: 群馬県下でプロイラーより分離された大腸菌 100 株の各種抗菌剤に対する感受性分布(金井 久⁸⁾)

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

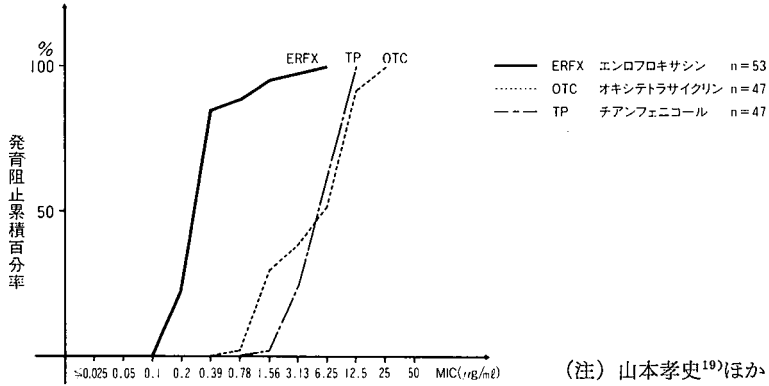


図 7 山形県下 (1986~1987), 千葉県下 (1990), 北海道 (1992) で牛より分離された *M. bovis* 53 株の薬剤感受性分布 (注) 山本孝史¹⁹⁾ほか

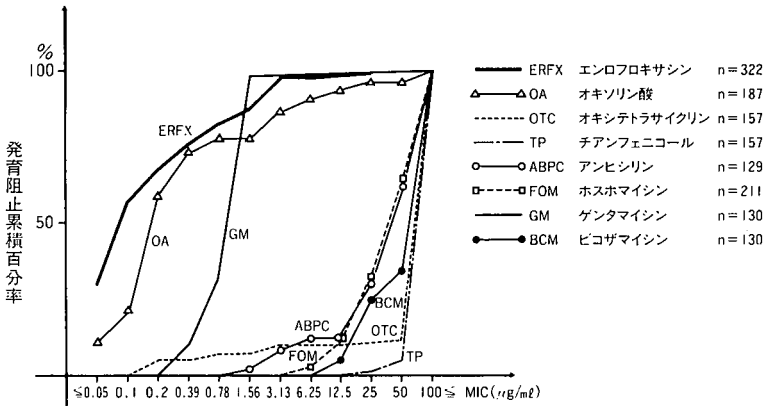


図 8 山形県下 (1986~1987), 千葉県下 (1987), 栃木県下 (1989), 岡山県下 (1990), 宮崎・栃木・兵庫・大阪 (1992) で牛より分離された大腸菌 322 株の薬剤感受性分布 (注) 未発表: 高橋 勇 (日本獣医畜産大学) ほか

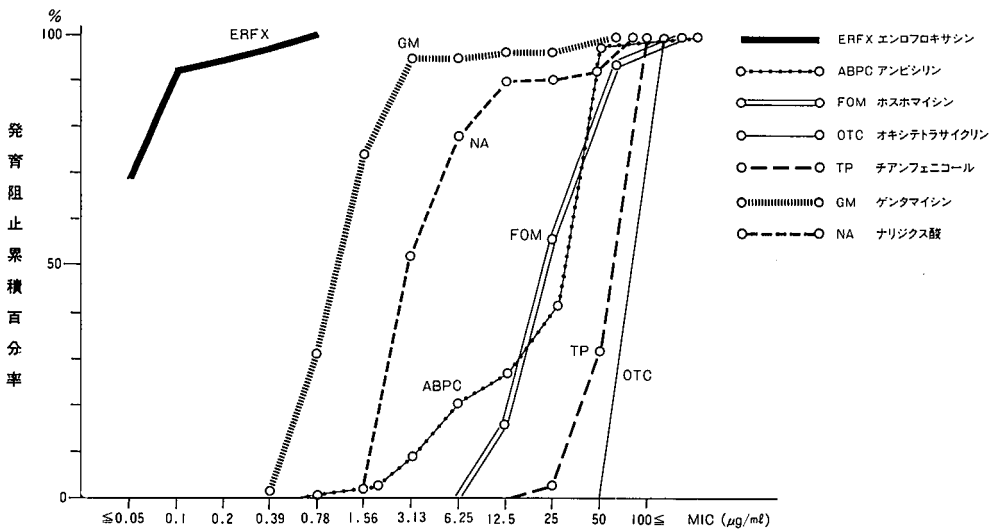


図 9 千葉県下で豚より分離された大腸菌 102 株の薬剤感受性分布 (注) 未発表: 山本輝次 (千葉県農業共済組合連合会)

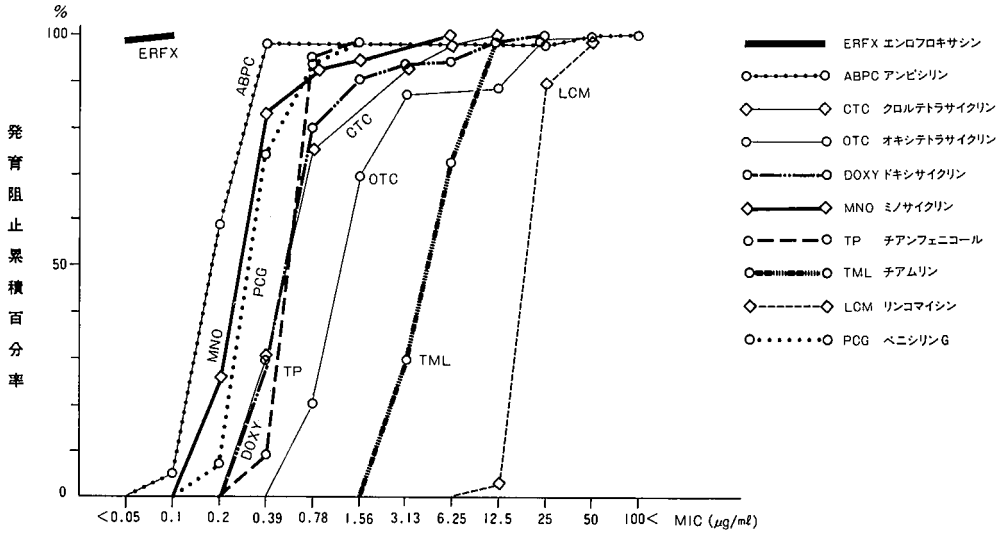


図 10 日本全国で豚より分離された *A. pleuropneumoniae* 204 株の薬剤感受性分布 (山本孝史¹⁸⁾)

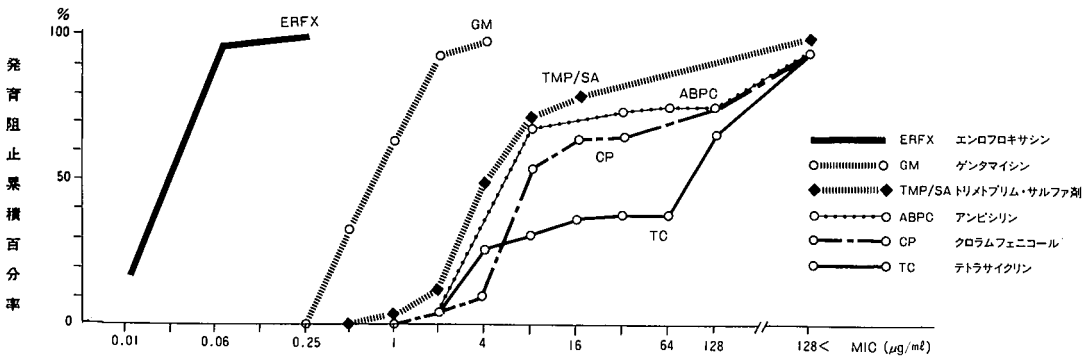


図 11 ヨーロッパで動物より分離された大腸菌 75 株の薬剤感受性分布 (Scheer, M.¹⁹⁾)

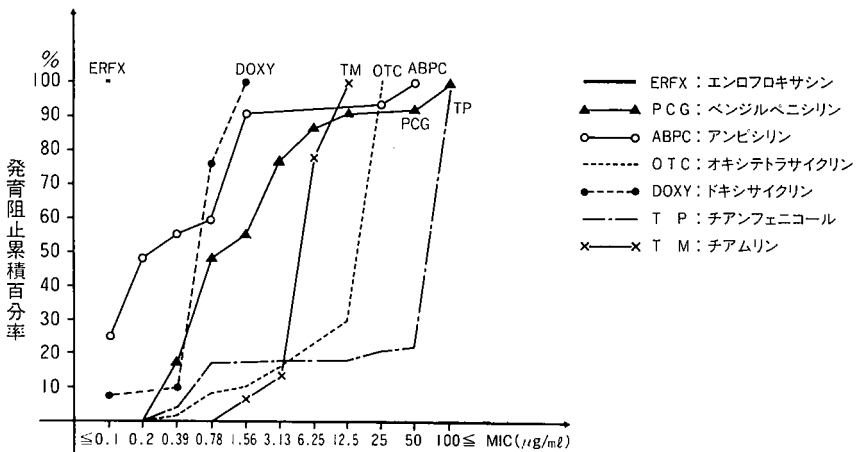
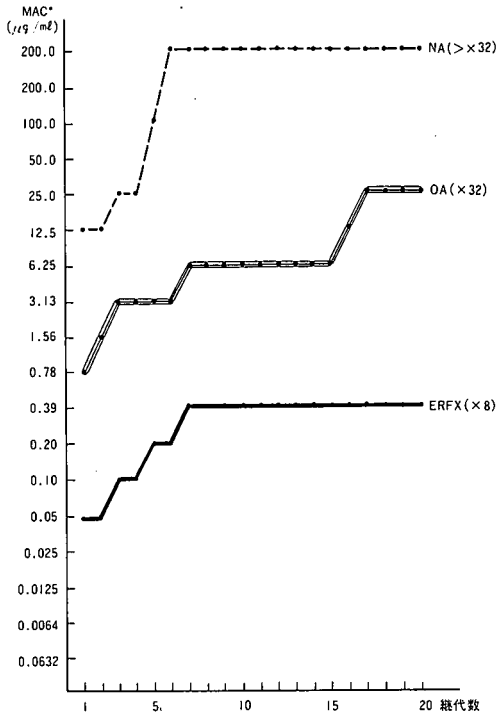


図 12 日本全国で豚から分離された *A. pleuropneumoniae* 血清型 1 型 71 株の薬剤感受性分布 (山本孝史¹⁹⁾)



* 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

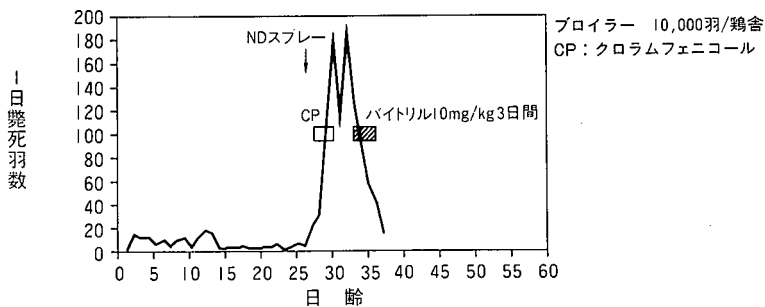


図 14 南九州の某ブロイラー農場で発生した大腸菌症に対する治療効果 (中村曉美ら¹¹⁾)

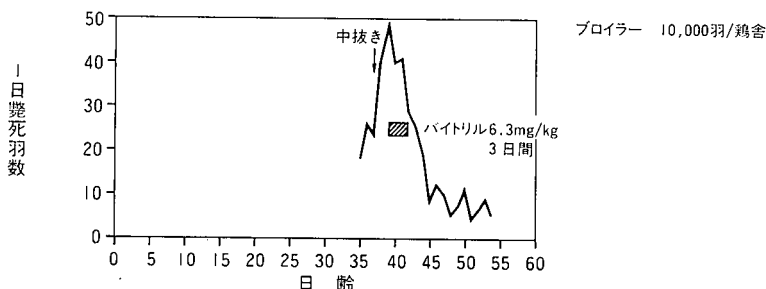


図 15 東北地方の某ブロイラー農場で発生した大腸菌症に対する治療効果 (中村曉美ら¹⁴⁾)

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 2.5~5 mg, 3~5 日間 大腸菌性下痢症 2.5 mg, 3 日間 肺炎に對して、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 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 牛の肺炎に對して、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: 本剤に感性的の下記菌種 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 合: 呼吸器性マイコプラズマ病、大腸菌症	有効菌種: 本剤に感性的の下記菌種 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 合: 肺炎、大腸菌性下痢症 牛: 肺炎、大腸菌性下痢症	有効菌種: 本剤に感性的の下記菌種 大腸菌、パストラズマ・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エ、マイコプラズマ・ボビス、ウレアラ・マルトシダ 適応症: 第一選択薬が無効の場合の下記適応症 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. 使用者に對する注意 (1) 本剤は強いアレルギー性であるので、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、効果が減弱するものとが望ましい。 (2) 類似化合物との併用により、まれに痙攣が現れることがある。 4. 適用上の注意 本剤は定められた用法・用量を厳守すること。	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要すること。 (2) 本剤は 1 回の投与量が多い場合は連続投与を要すること。 (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對して効力を示すが、フルオロキノロン耐性株に對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) に對し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。