

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

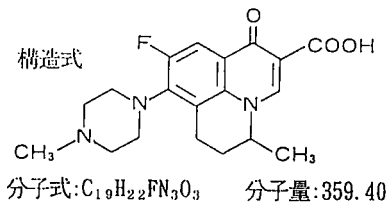


図 1 ベノフロキサシン (BFLX) の化学構造

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

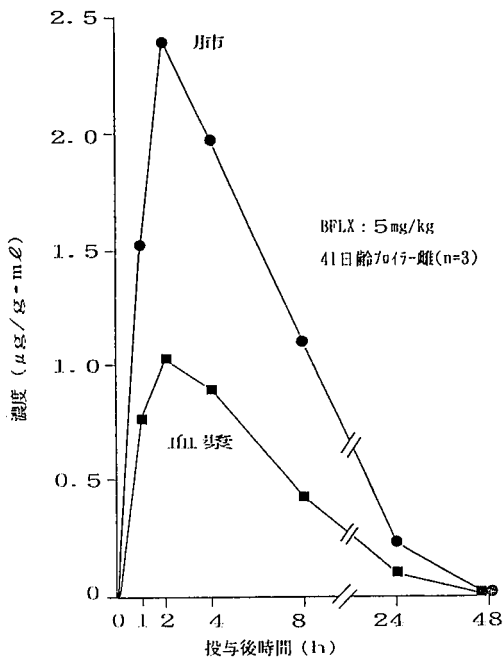


図 2 鶏に BFLX を経口投与した時の血漿中および肺濃度の推移
(注) 未発表: 日本食品分析センター

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日齢の白レグ雄雉の右胸気嚢内に *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日齢の白レグ雄雉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	5/10		
		25	10/10	12.5	3.1
	飼料添加	50	10/10		
		12.5	0/10		
OXA (0.39)	飲水添加	25	3/10		
		50	10/10	29.7	4.7
		100	10/10		
ABPC (3.13)	飲水添加	25	0/10		
		50	3/10	64.8	16.2
		100	10/10		
		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 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)

(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 1 mg/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			0	0	0	30*** ²⁾	0/5
2 mg/kg	57	5	13	9	8	30	0	0	27*
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

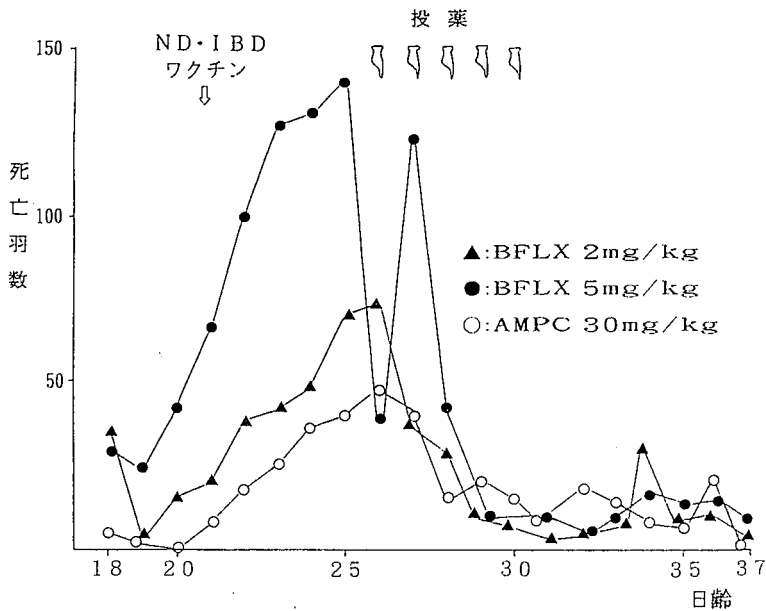


図 3 鶏大腸菌症に対する BFLX の飲水添加投与の治療効果

(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

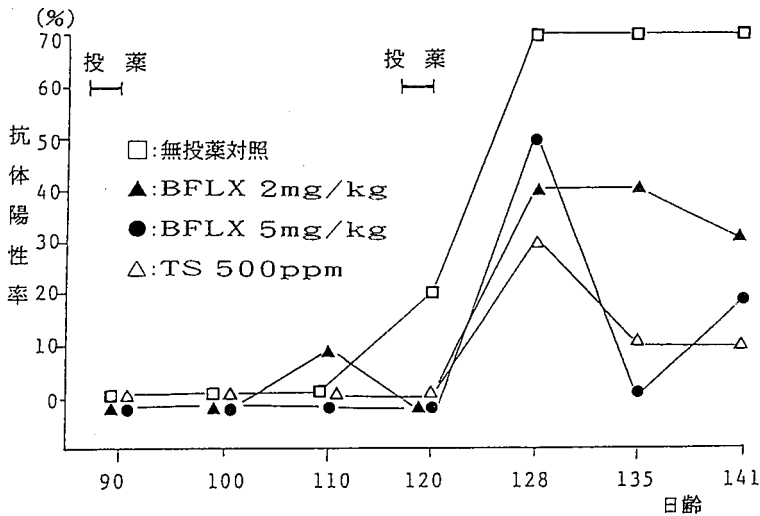


図 4 鶏マイコプラズマ病に対する BFLX の飼料添加投与の予防効果

(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 50 mg 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 1 kg 当たりベノフロキサシンとして 2~5 mg 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。