

# 1. セデカマイシンについて

生 川 憲 明

(武田薬品・動物薬研究所)

Sedecamycin

Noriaki NARUKAWA

Research Laboratories, Animal Health Products Division,  
Takeda Chemical Industries, LTD.

## I. 開発の経緯

本抗生物質の研究は武田薬品醗酵生産物研究所が大阪府額田の土壌から分離した放線菌 *Streptomyces rochei* var. *volubilis* が「グラム陽性菌に対して抗菌力を有し、既知抗生物質と交叉耐性を示さず、低毒性で、経口投与でも有効な抗生物質」を産生することを発見した<sup>1,2,4)</sup> ことが端緒となった。

当初本抗生物質は生産菌の菌株番号 (No. T-2636) に因んで T-2636 のコード番号が付され、学術慣用名をランカシジン (lankacidin) と呼称して学会、誌上等に発表されたが、その後一般名としてセデカマイシン (sedecamycin) が登録された。

武田薬品ではかねてから世界各国で蔓延し、養豚業界で経済的損失の高い豚赤痢に対して有効な新薬の探索研究を目的に、in vitro 抗菌力試験、実験動物 (マウス) および対象動物での実験感染モデルなどに独自の薬効評価システムを設定し、その過程でセデカマイシンに顕著な抗豚赤痢作用のあることを見出した<sup>3)</sup>。

セデカマイシンは17員環の大環状ラクトン化合物で、広義にはマクロライド系抗生物質の範ちゅうに入る。本品の製品化研究、有効性、安全性、残留等の試験成績から動物用医薬品として

有用性があるものと判断し、これを動物専用抗生物質として開発すべく意思決定がなされた。幸いにして本抗生物質の開発研究は国の「動物用医薬品飼料添加物開発促進事業」の対象課題に採択され、(財) 畜産生物科学安全研究所で一連の毒性試験 (亜急性および慢性毒性試験、催奇形性試験、眼粘膜および皮膚刺激性試験等)、対象動物安全性および残留試験が実施された。

本品は昭和60年6月27日に動物用医薬品として承認され、同年10月より「タケラン」の商品名で上市された。

## II. 物 性

### 1. 本質

本品は *S. rochei* var. *volubilis* の培養によって得られるもの、またはその他の方法で得られるこれと同一の物質で、その主成分はセデカマイシン A である。

### 2. 化学名

(一) — (1S, 2R, 7S, 13S, 15R, 16R)  
— (3E, 5E, 9E, 11E) —13 アセトキシ—7  
—ヒドロキシ—1, 4, 10, 16—テトラメチル—  
17—オキソ—2—ピルバミド—3, 5, 9, 11—シ  
クロヘプタデカテトラエン—1, 15—カルボラ

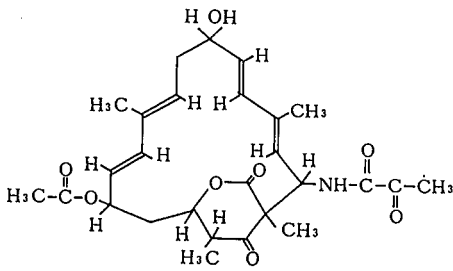
クロロホルムに溶けやすく、メタノールまたは無水エタノールにやや溶けにくく、水にはほとんど溶けない。

### III. 吸収・分布・排泄

#### 1. 血中濃度

セデカマイシンを豚に経口投与すると、加水分解、還元を受け、主としてセデカマイシンFに代謝されて血中に現われるが、同時に加水分解体(セデカマイシンC)、還元体(セデカマイシンD)も微量ながら血中より検出される(図2)。

これらの代謝物はいずれも本品と同等の抗*Treponema hyodysenteriae* 活性を有することが、マウスまたは豚の実験感染系で確認されている(山崎俊幸ら, 生川憲明ら, 社内成績, 1984)。



分子式・分子量:  
C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>8</sub>: 501.58

図1 セデカマイシンの化学構造式, 分子式, 分子量

クトン

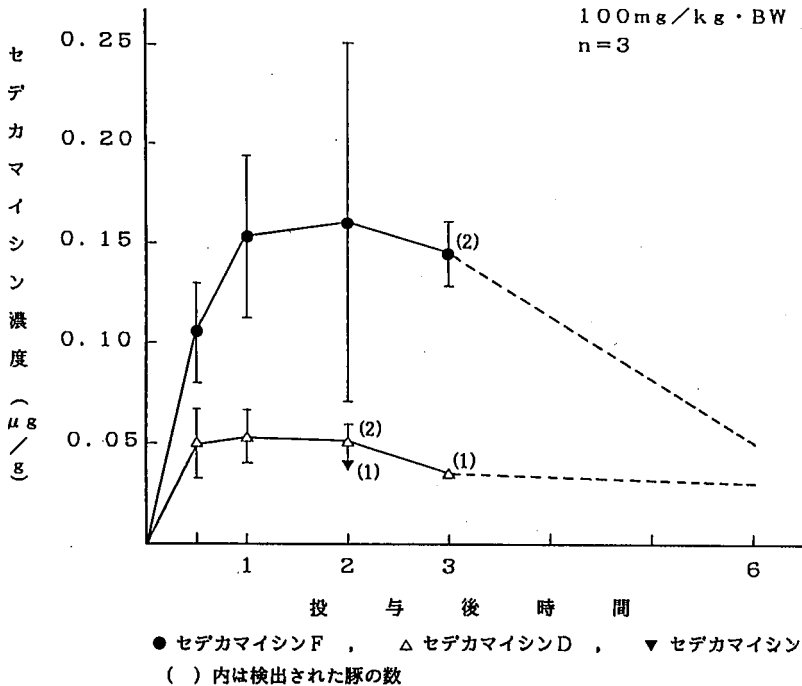
#### 3. 化学構造式, 分子式および分子量

図1に示した。

#### 4. 物理化学的性状

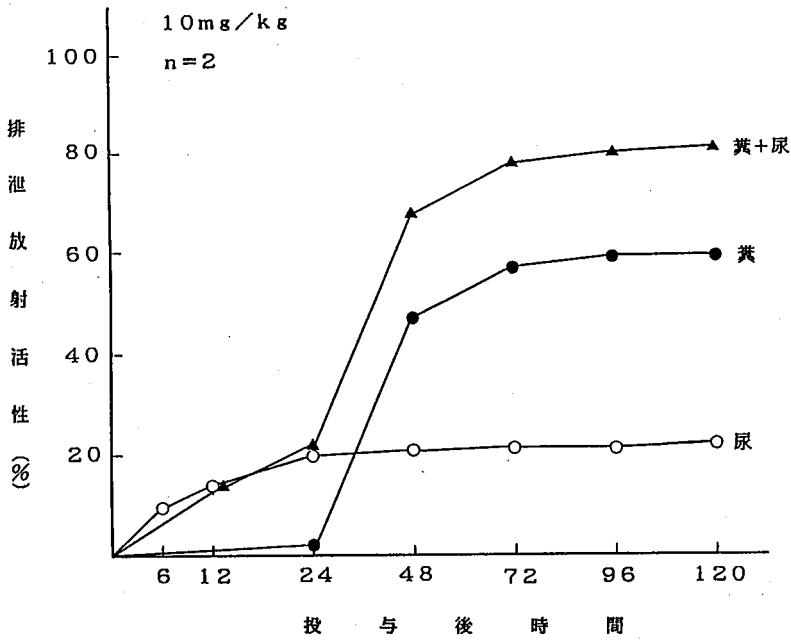
融点 185~192° (分解) の白色結晶性粉末で、

#### 2. 体内分布



社内成績: 岡田惇也ら(1984)

図2 セデカマイシン経口投与後の豚血漿中濃度



未発表：長谷川 賢ら(第一化学)

図3 豚への<sup>14</sup>C-セデカマイシン経口投与後の糞および尿中排泄物放射能量

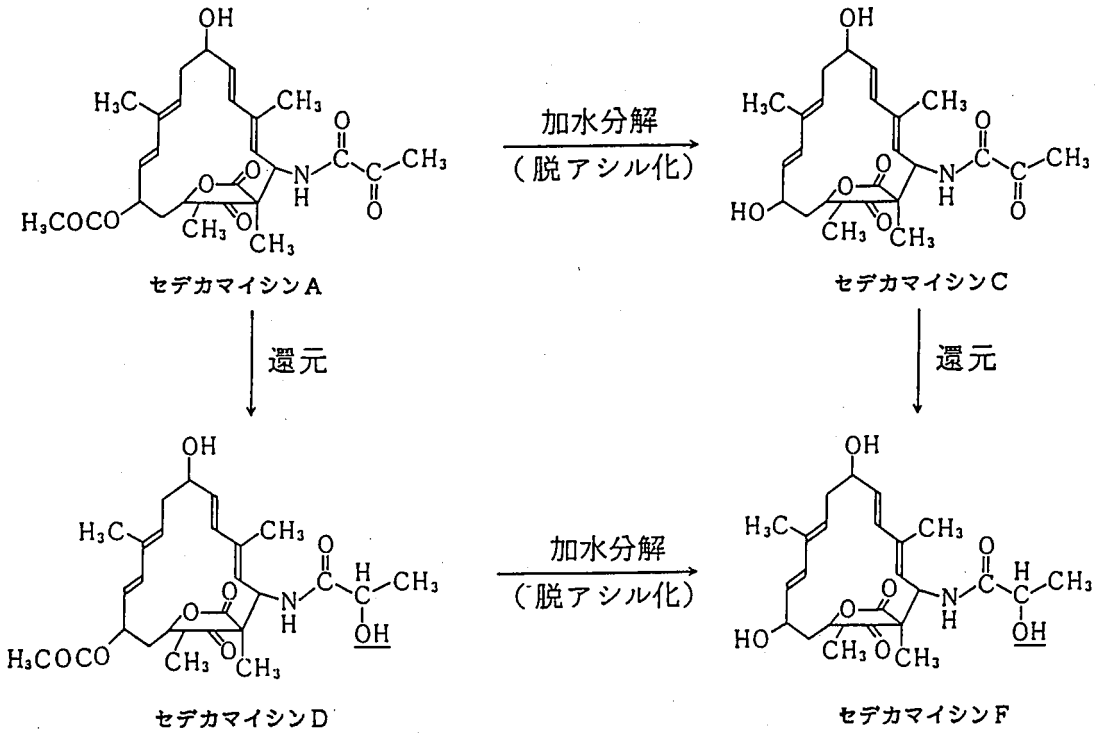


図4 セデカマイシンの生体内代謝

表1 セデカマイシンの抗菌スペクトラム

供試菌	MIC( $\mu\text{g/ml}$ )
<i>Staphylococcus aureus</i> FDA 209 P	12.5
<i>Streptococcus pyogenes</i> E-14	1.56
<i>Streptococcus faecium</i> IFO-3124	12.5
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> sp.	1.56
<i>Streptococcus uberis</i> sp.	1.56
<i>Corynebacterium pyogenes</i> 267	0.1
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	>100
<i>Proteus vulgaris</i> IFO 3988	>100
<i>Proteus morgani</i> IFO 3168	>100
<i>Proteus mirabilis</i> IFO 3849	>100
<i>Salmonella typhimurium</i> 6466	>100
<i>Salmonella enteritidis</i> 414	>100
<i>Klebsiella pneumoniae</i> DT	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> Kanagawa	>100
<i>Bordetella bronchiseptica</i> Sagami	>100
<i>Pasteurella multocida</i> 380	100
<i>Pasteurella multocida</i> 7517	12.5
<i>Pasteurella multocida</i> P-1059	50
<i>Pasteurella hemolyticus</i> P2-6	6.25
<i>Pasteurella hemolyticus</i> P2-7	6.25
<i>Haemophilus suis</i> H3-6	3.13
<i>Haemophilus parasuis</i> H4-6	3.13
<i>Haemophilus parasuis</i> H4-7	3.13
<i>Haemophilus somnus</i> H6-2	3.13
<i>Haemophilus somnus</i> H6-11	6.25
<i>Haemophilus pleuropneumoniae</i> Shope-4074	12.5
<i>Haemophilus pleuropneumoniae</i> N-5	6.25

$10^6$  CFU/ml

山崎俊幸ら, 9th Int. Pig Vet. Soc. Proc. p 178, (1986)

表2 マクロライド系抗生物質耐性 *Staphylococcus aureus* に対するセデカマイシンの抗菌活性

供試菌株	M I C ( $\mu\text{g/ml}$ )					
	セデカマイシン	エリスロマイシン	キタサマイシン	スピラマイシン	タイロシン	リンコマイシン
FDA 209 P*	12.5	0.39	0.78	1.56	0.78	0.78
FS 4020	12.5	>100	>100	>100	>100	>100
FS 4034	12.5	>100	>100	>100	>100	>100
FS 4057	12.5	>100	>100	>100	>100	>100
FS 4068	12.5	>100	>100	>100	>100	>100
FS 4086	12.5	>100	>100	>100	>100	>100
FS 4143	12.5	>100	>100	>100	>100	>100
FS 4634	12.5	>100	>100	>100	>100	>100

接種菌量:  $10^6$  CFU/ml \* : 標準株

ラットに $^{14}\text{C}$ -セデカマイシンを10 mg/kg 経口投与し, 経時的に全身ラジオオートグラフィを撮るとともに組織内放射能濃度を測定した。

組織内放射能濃度は投与後30分に肝臓, 腎臓, 副腎などの実質臓器, 胃, 空腸, 回腸などの消化管組織に良く移行し, 他の組織にも放射能は広く分布した。投与後6時間では盲腸, 結腸中濃度が高く, このことは経胆管による移行を示唆するものである。その後放射は各組織から急速に消失した(長谷川賢ら, 第一化学, 1984)。

### 3. 糞・尿・胆汁中排泄

$^{14}\text{C}$ -セデカマイシンを豚に経口投与してその累積排泄率を調べると, 投与量に対して120時間までに糞中へ59.1%, 尿中へ22.1%, 合計81.2%が体外へ排泄された(図3)。ラットでの試験では, 120時間後の総排泄率は97.4%であったことから, 豚では排泄物を全量採材するのが困難であったため, 低い排泄率しか得られなかったと判断される。

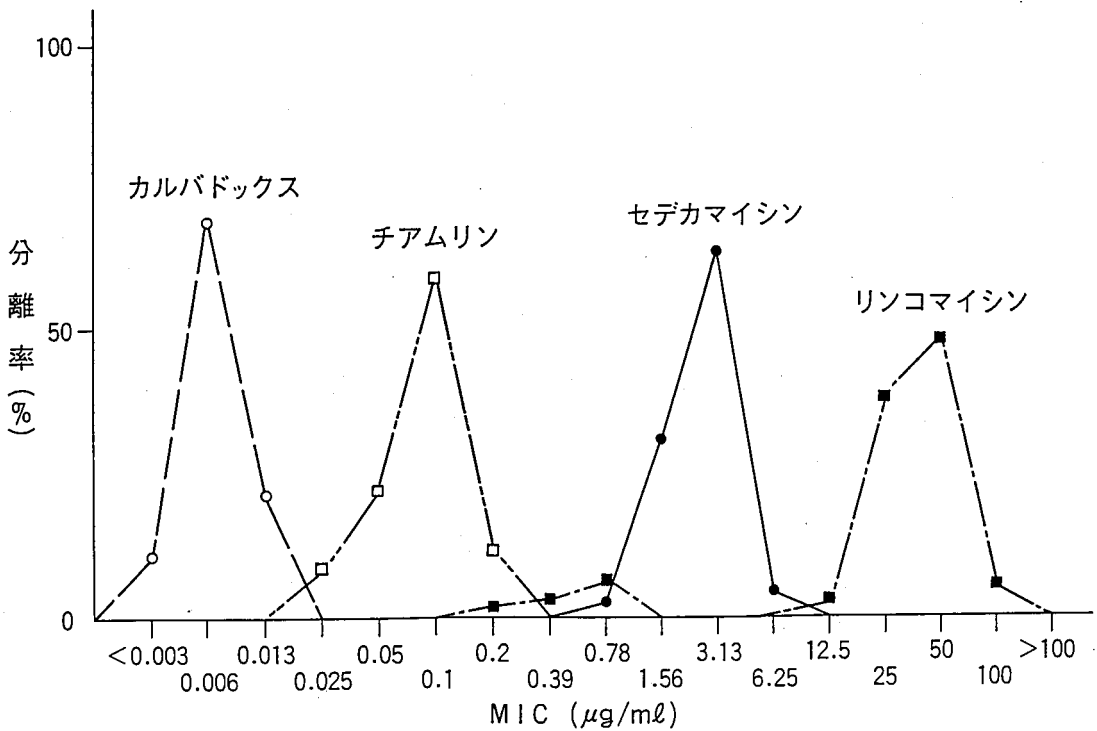
なお, セデカマイシンの代謝経路は図4のように推定され, 以後ラクトン環が開裂し, 抗菌活性をもたない代謝物にまで分解される。

表3 *T. hyodysenteriae* に対するセデカマイシンの抗菌活性

薬 劑	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )			
	C D I	DJ70PI	78/A	MK 2
セデカマイシン	6.25	6.25	3.13	3.13
カルバドックス	0.013	0.006	0.006	0.013
チアムリン	0.1	0.1	0.1	0.1
リンコマイシン	25	25	25	25

接種菌量 :  $10^6$  CFU/ml

山崎俊幸ら, 9th Int. Pig Vet. Soc. Proc. p 178; (1986)



山崎俊幸ら, 9th Int. Pig. Vet. Soc. Proc. p 178, (1986)

図5 *T. hyodysenteriae* 野外分離79株の感受性分布

IV. 試験管内抗菌力試験

1. 抗菌スペクトラム

セデカマイシンの抗菌スペクトラムを表1に示した。セデカマイシンはグラム陽性菌には抗菌力を示すが、グラム陰性の腸内細菌には抗菌力を示さず、呼吸器病に関係するパスツレラやヘモフィルスには抗菌力を示した。

2. 交叉耐性および作用機作

マクロライド系抗生物質耐性の *Staphylococcus aureus* に対してセデカマイシンは標準株と同じMICを示し(表2)、他のマクロライド系抗生物質との間に交叉耐性はなかった。

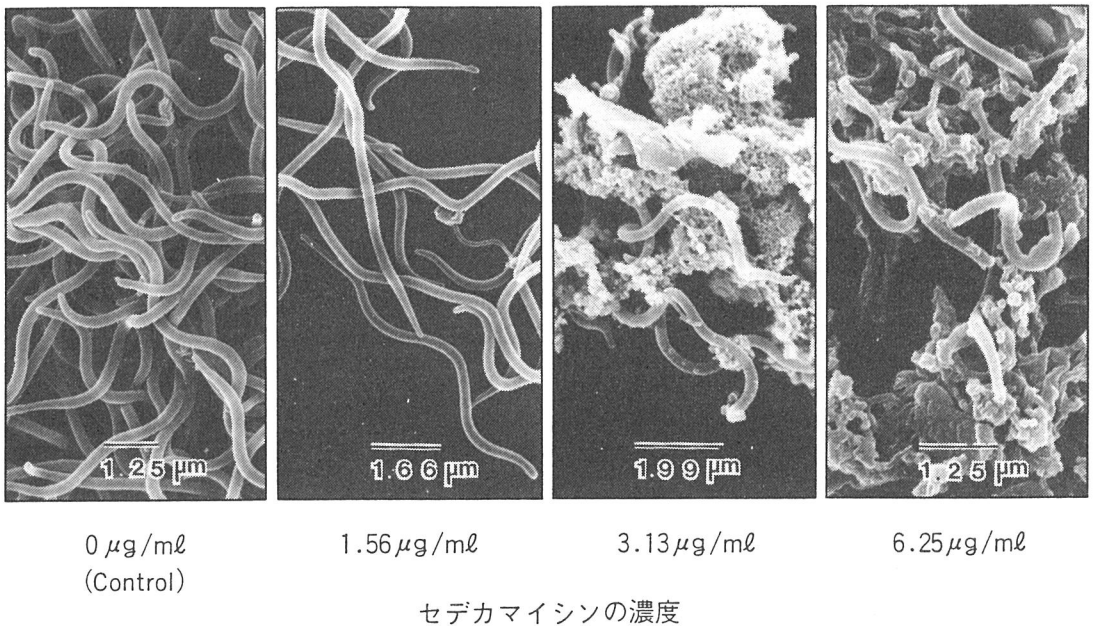
*S. aureus* に対してセデカマイシンは他のマクロライド系抗生物質と同様に蛋白合成阻害作用を示したが、リボゾーム結合様式において差異を認めた(今田哲ら, 社内成績, 1984)。

3. *T. hyodysenteriae* に対する抗菌力

表3に研究室保存の *T. hyodysenteriae* 4株に対するセデカマイシンおよび市販の抗豚赤痢剤のMICを血液寒天平板を用いて測定した成績を示した。セデカマイシンのMICは3.13~6.25  $\mu\text{g/ml}$ で、その値はカルバドックスやチアムリンより大きい、リンコマイシンよりは小さかった。

図5に各地の養豚場から分離した *T. hyodysenteriae* 79株の抗豚赤痢剤に対する感受性を調べた成績を示した。セデカマイシンのMICは0.78~12.5  $\mu\text{g/ml}$ に分布し、そのピークは3.13  $\mu\text{g/ml}$ に、カルバドックスでは0.006  $\mu\text{g/ml}$ 、チアムリンでは0.1  $\mu\text{g/ml}$ にそれぞれピークが見られた。リンコマイシンは二峰性の分布を示し、大部分の株は12.5~100  $\mu\text{g/ml}$ に含まれ、そのピークは50  $\mu\text{g/ml}$ であった。

液体培地を用いたセデカマイシンの *T.*



山崎俊幸ら, 9th Int. Pig Vet. Soc. Proc. p 178, (1986)

図6 セデカマイシンによる *T. hyodysenteriae* の形態変化

*hyodysenteriae* に対する MIC も血液寒天平板と近似の値であった。図 6 はセデカマイシンを加えた液体培地中での *T. hyodysenteriae* の形態を走査電子顕微鏡でみたもので、セデカマイシンの濃度が 1.56  $\mu\text{g/ml}$  までは無添加対照と変わらないが、3.13  $\mu\text{g/ml}$  以上の濃度では菌体の変形及び破壊像、菌体からの内容物の流出等の著明な形態的变化を認めた。

## V. 生体内効力試験

### 1. マウスの実験的 *T. hyodysenteriae* 感染におけるセデカマイシンの感染防御効果

マウスの実験的 *T. hyodysenteriae* 感染におけるセデカマイシンの感染防御効果を市販の抗豚赤痢剤のそれと比較した成績を表 4 に示した。すなわち CF #1 マウスに *T. hyodysente-*

表 4 マウスの実験的 *T. hyodysenteriae* 感染におけるセデカマイシンの感染防御効果

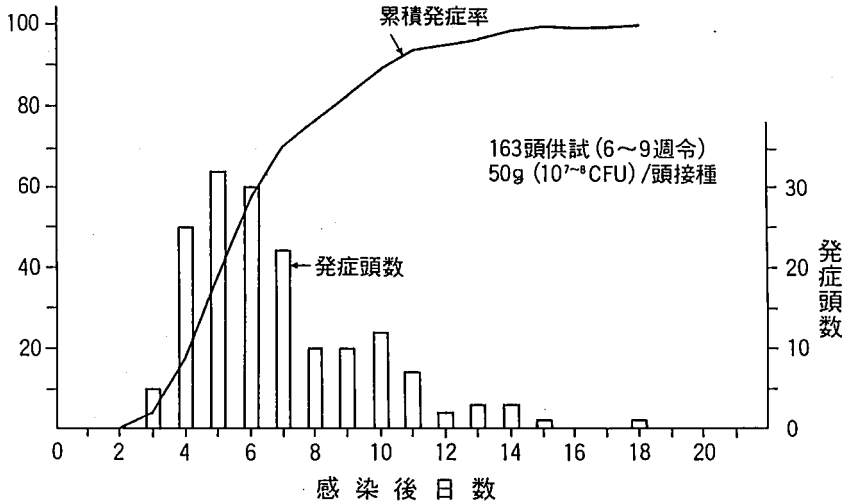
薬 剤	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	投与量 <sup>a)</sup> ( $\text{mg/Kg/day}$ )	陽性を示したマウス数/供試マウス数(%)	
			盲腸への定着	盲腸病変
セデカマイシン	6.25	2.5	15/15 (100)	5/15 (33)
		5.0	22/35 (63)	0/35 (0)
		10	10/30 (33)	0/30 (0)
		20	1/15 (7)	0/15 (0)
カルバドックス	0.006	2.5	10/10 (100)	5/10 (50)
		5	18/25 (72)	1/25 (4)
		10	12/30 (40)	0/30 (0)
		20	0/15 (0)	0/15 (0)
チアムリン	0.1	2.5	5/5 (100)	2/5 (40)
		5.0	18/20 (90)	4/20 (20)
		10	24/30 (80)	2/30 (7)
		20	10/30 (33)	0/30 (0)
		40	0/20 (0)	0/20 (0)
		5.0	15/15 (100)	7/15 (47)
		10	23/30 (77)	4/30 (13)
		20	12/25 (22)	0/25 (0)
リンコマイシン	25	40	11/35 (31)	0/35 (0)
		80	0/10 (0)	0/10 (0)
		—	—	—
感染無投薬対照	—	—	152/152 (100)	127/152 (84)

感染後 7 日目のデータを示す

a : 感染後 1 日と 2 日目に各 1 回ずつ経口投与

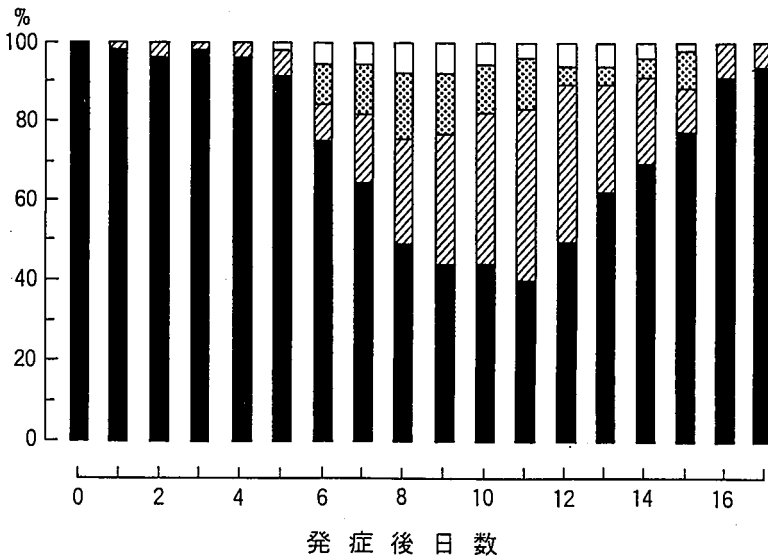
*riae* 10<sup>7</sup>CFU/匹を経口接種し、感染後1および2日に種々の濃度の薬剤を経口投与した。接種後

7日にマウスを致死させ、盲腸病変の出現の有無と培養によって盲腸への *T. hyodysenteriae*



生川憲明ら, 第97回日本獣医学会講演要旨, p154, (1984)

図7 豚赤痢実験感染豚における発症状況



■ : 粘血下痢便、 ▨ : 下痢便、 ▩ : 軟便、 □ : 正常便

57頭の観察、8日に2頭死亡。

生川憲明ら, 第97回日本獣医学会講演要旨, p154, (1984)

図8 豚赤痢発症後の糞便性状の推移

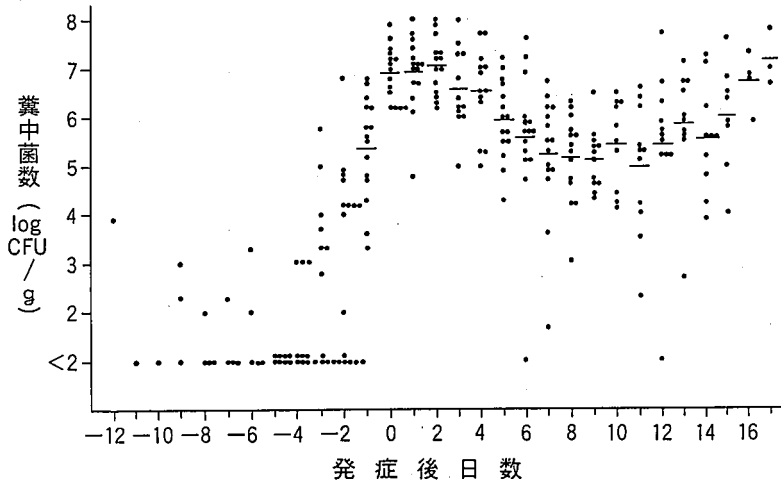


10 家畜抗菌会報 (1988)

の定着の有無を調べた。

セデカマイシンでは 20 mg/kg/day の投与で盲腸病変の出現を阻止し、盲腸への菌の定着も抑制した。同様な効果を示す他の薬剤の濃度

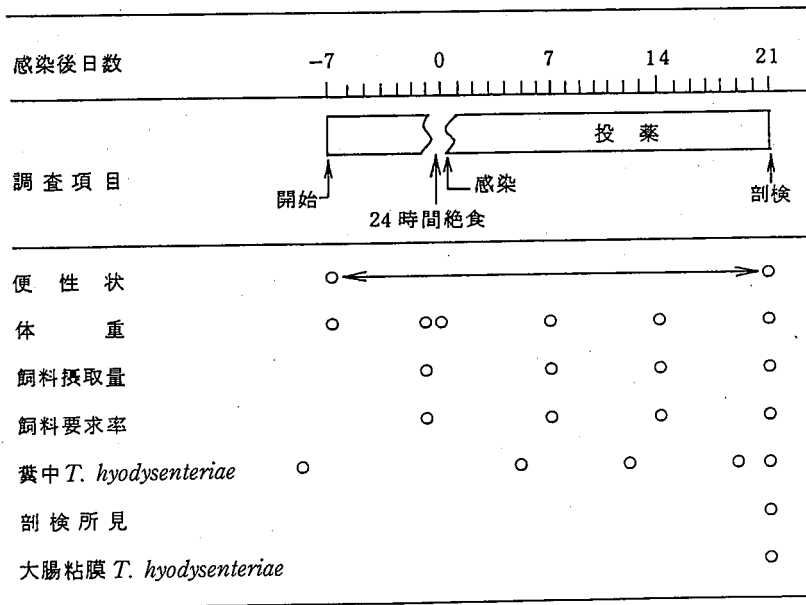
はカルバドックス 20 mg/kg/day, チアムリン 40 mg/kg/day, リンコマイシン 80 mg/kg/day で、セデカマイシンの感染防御効果はカルバドックスと同等、チアムリンおよびリン



注) 供試頭数15頭, 一印は平均菌数

生川憲明ら, 第97回日本獣医学会講演要旨, p154, (1984)

図9 豚赤痢発症前後の糞便中 *T. hyodysenteriae* の排菌状況



生川憲明ら, 第97回日本獣医学会講演要旨, p154, (1984)

図10 実験的豚赤痢における予防効果試験プロトコール

コマイシンより2~4倍優れていた。

2. 実験的豚赤痢におけるセデカマイシンの効果

1) 感染系の確立

①発症豚の作出

6~9週齢ランドレース種子豚に *T. hyodysenteriae* を1頭当たり  $10^{7-8}$ CFU 強制経口接種し、発症した豚から発症4日以内の粘血下痢便、大腸内容・粘膜を採取して、その混合物を1頭当たり50g (接種菌量:  $10^{7-8}$ CFU) 接種した成績を図7に示した。

供試した163頭は接種後7日以内に約70%が、18日までに全例が発症した。

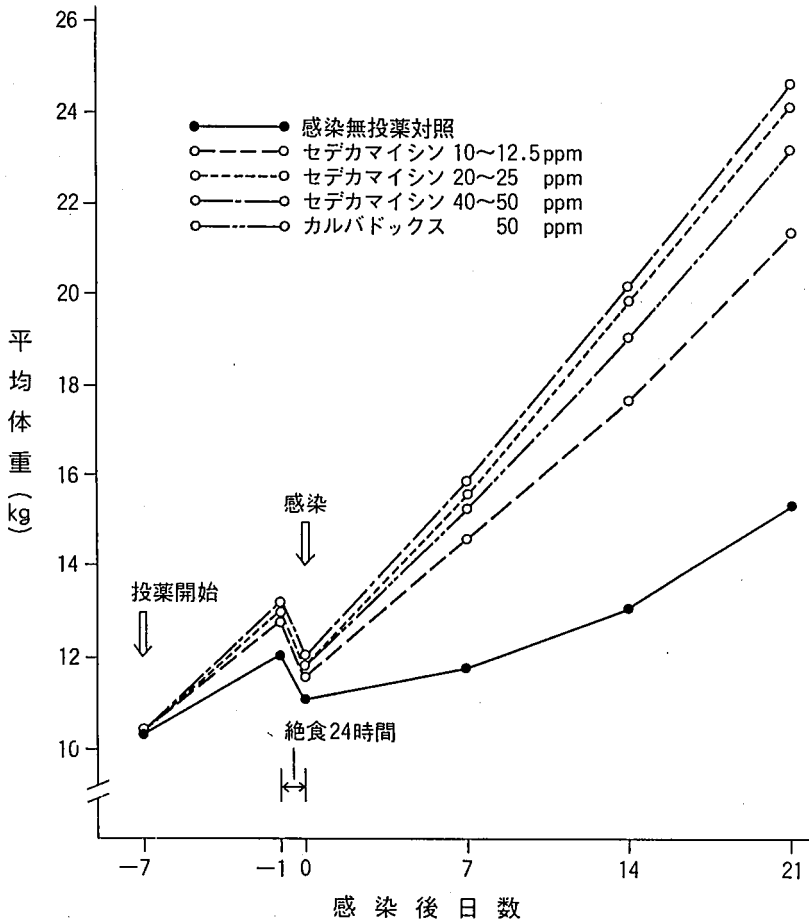
②臨床症状

豚赤痢発症後の糞便性状を毎日観察した成績を図8に示した。発症後約1週間を経過すると糞便から血液や粘液が消失して、通常の下痢便、軟便、時には正常便となる個体もあった。その後再び血液や粘液が認められる個体が増加した。このような経過を辿った個体は38/57頭(67%)を占めた。

また、発症豚は食欲が著しく低下し、毛づやが悪くなり、行動も不活発で腹部陥凹が目立ち、ヒネ豚となり死に至ることも希ではなかった。

③糞便への菌の排泄

感染後糞便中の菌数を毎日定量的に検索し



生川憲明ら,第97回日本獣医学会講演要旨,p154,(1984)

図11 豚赤痢予防試験における体重の推移

(15頭), 発症日を起点にプロットしたものを図9に示した。発症の前々日までには一定の傾向はみられなかったが, 発症の前日には全例から菌が検出され, 発症後2日にピークに達した後, 7日頃までゆるやかな減少, その後再び増加の傾向を示した。この排菌パターンは図8に示した粘血下痢便排泄パターンと近似していた。

④剖検所見

病変は大腸に局限しており, 腸管リンパ節を除いて他の臓器には波及しなかった。大腸でも特に結腸に強く現われた。内容物は血液・粘液に富みドロドロして不快な異臭を放った。粘膜の表面には血液やフィブリンを含んだ粘液塊が多量に付着し, 時に粘膜の壊死, 潰瘍も認められた。急性期を過ぎると, 内容は水様性で(血液・粘液は目立たない), 粘膜表面はのっぺりとした感じで腸管の襞もなく, 希には粘膜がほと

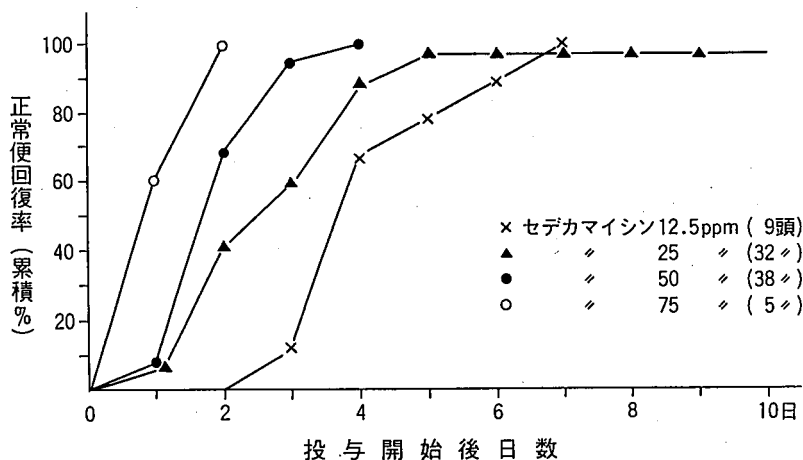
表5 セデカマイシンの豚赤痢予防効果

試験区分	供試頭数	粘血下痢便排泄頭数	感染後21日間の平均排泄日数		<i>T. hyodysenteriae</i> 陽性頭数		大腸病変陽性頭数	感染後21日間の飼育成績	
			粘血下痢便	下痢便	糞	大腸粘膜		増体重 (g)	飼料要求率
感染無投薬対照	12	12 <sup>a</sup>	12.7 <sup>a</sup>	16.2 <sup>a</sup>	12 <sup>a</sup>	12 <sup>a</sup>	12 <sup>a</sup>	199 <sup>a</sup> (37)	2.77 <sup>a</sup>
セデカマイシン10~12.5ppm	12	4 <sup>b</sup>	2.3 <sup>b</sup>	6.5 <sup>a,b</sup>	9 <sup>a</sup>	11 <sup>a</sup>	11 <sup>a</sup>	464 <sup>b</sup> (85)	1.91 <sup>b</sup>
セデカマイシン20~25ppm	12	0 <sup>c</sup>	0 <sup>b</sup>	1.9 <sup>b</sup>	3 <sup>b</sup>	2 <sup>b</sup>	2 <sup>b</sup>	598 <sup>c</sup> (110)	1.77 <sup>b</sup>
セデカマイシン40~50ppm	12	0 <sup>c</sup>	0 <sup>b</sup>	0.4 <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>	599 <sup>c</sup> (110)	1.76 <sup>b</sup>
カルバドックス50ppm	12	0 <sup>c</sup>	0 <sup>b</sup>	0.6 <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>	0 <sup>b</sup>	543 <sup>b,c</sup> (100)	1.82 <sup>b</sup>

注) ( ) 内の数字はカルバドックス50ppmを100とした指数

アルファベット異文字間に有意差あり (P<0.05)

生川憲明ら, 第97回日本獣医学会講演要旨, p154, (1984)



生川憲明ら, 第97回日本獣医学会講演要旨, p154, (1984)

図12 豚赤痢治療試験における正常便への復帰

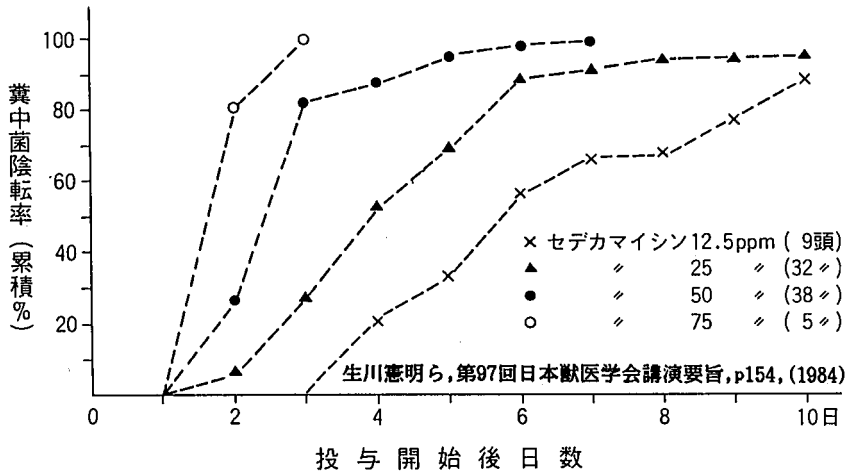


図 13 豚赤痢治療試験における糞便中 *T. hyodysenteriae* の消失

んどないような例もあった。

2) セデカマイシンの豚赤痢予防効果

感染系の検討結果から予防効果試験のプロトコルを図 11 のとおり設定した。

実験には 5~6 週齢の子豚を供試し、1 群 4 頭で 5 群を設け、3 回繰返し実施した。

平均体重の推移を図 11 に、試験成績の総括

を表 5 に、それぞれ示した。セデカマイシンの投与は用量相関をもって豚赤痢予防効果を示した。低用量 (10~12.5 ppm) 群では発症頭数、粘血下痢便排泄日数が有意に ( $P < 0.05$ ) 減少したが、排菌頭数、大腸病変陽性頭数は感染無投薬対照群と差がなかった。中用量 (20~25 ppm) 群では発症豚はみられなかったが、排菌

表 6 セデカマイシンの豚赤痢治療効果

セデカマイシン 飼料中濃度	供試 <sup>1)</sup> 頭数	正常便への復帰		糞中菌消失		剖検頭数 <sup>2)</sup>	大腸粘膜 菌陽性頭数	大腸病変 <sup>3)</sup> 出現頭数
		頭数	日数	頭数	日数			
12.5 ppm	9	9 (100)	4.6	8 (89)	6.4	9	4 (44)	7 (78)
25 "	32	31 (97)	2.6	30 (94)	4.4	27	4 (15)	3 (11)
50 "	38	38 (100)	2.3	38 (100)	3.1	30	0 (0)	0 (0)
75 "	5	5 (100)	1.4	5 (100)	2.2	5	0 (0)	0 (0)

1) 感染時 6~9 週令

2) 投与開始後 7~10 日に実施

3) 潰瘍瘢痕のみの頭数 (25ppm 2頭、50ppm 8頭) は除外した。

( ) 内は供試または剖検頭数に対する百分比を示す。

豚、大腸病変陽性豚が僅かながら存在した。高用量 (40~50 ppm) 群ではカルバドックス (50 ppm) 群と同様に評価パラメーターは全て陰性であった。飼育成績では感染無投薬対照群と比べ各投薬群は有意に ( $P < 0.05$ ) 増体、飼料要求率が改善された。セデカマイシンの中・高用量群ではカルバドックス群より高い増体を示し、飼料要求率では高用量群が最も優れていた。

### 3) セデカマイシンの豚赤痢治療効果

研究室保存株 (1株) および野外分離株 (2株) を用いて実験的に豚赤痢を発症させ、その後セデカマイシンを飼料中に 6.25, 12.5, 25, 50, 75 または 100 ppm 添加して連続投与により治療効果を検討した。

その結果、6.25 ppm では治療効果がほとんど認められず、12.5~75 ppm で用量に相関した効果を認め、100 ppm は 75 ppm と近似の成績であった。実験室保存株と野外分離株との間には薬効に大きな差はなかった。

12.5~75 ppm の濃度について、投与開始後の正常便への復帰頭数 (累積パーセント) を図 12 に、糞中菌陰転頭数 (累積パーセント) を図 13 に、更に剖検時成績を加えてまとめた総括を表 6 にそれぞれ示した。12.5 ppm (9 頭供試) は投与開始後 7 日まで (平均 4.6 日) には全例が正常便に復し、1 頭を除いて 10 日まで

(平均 6.4 日) には糞中の菌も陰転したが、剖検 (治療試験では投与開始後 7~10 日で実施) で 7 頭に大腸病変を認め 4 頭から菌が検出された。25 ppm (32 頭供試) では 1 頭を除いた全例が 5 日まで (平均 2.6 日) には正常便に復し、2 頭を除く全例が 8 日 (平均 4.4 日) には糞中の菌も陰転した。剖検には 27 頭を供したが 3 頭に大腸病変を認め、(潰瘍瘢痕のみの 2 頭は陽性頭数から除外) 4 頭から菌が検出された。50 ppm (38 頭供試) では全例が 4 日まで (平均 2.3 日) には正常便に復して 7 日まで (平均 3.1 日) には糞中の菌も陰転した。剖検には 30 頭を供したが、瘢痕化した潰瘍 (8 頭) 以外は病変が認められず、菌は全く検出されなかった。75 ppm (5 頭供試) は全例が 2 日まで (平均 1.4 日) に正常便に復して 3 日まで (平均 2.2 日) には糞中の菌も陰転し、剖検でも大腸病変は認められず菌も検出されなかった。

## VI. 残留試験

セデカマイシンを飼料に 50 ppm 添加し、14 日間給与した豚の可食部位におけるセデカマイシンおよびその活性代謝物の総量は休薬直後においても検出されなかった。

同様に 500 ppm 添加飼料を 14 日間給与した場合、休薬直後の肝臓、小腸および結腸にセデカマイシンおよびその活性代謝物を微量認めた個体もあったが、休薬 1 日後は全く検出されなかった (表 7)。これらの結果から休薬期間を 1 日と設定した。

表 7 セデカマイシン投与豚でのセデカマイシンとその代謝物の残留性

休薬日数	(ppm)						
	血清	肝臓	腎臓	筋肉	脂肪	小腸	結腸
0	ND	ND~ 0.06	ND	ND	ND	ND~ 0.63	ND~ 0.13
1	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
3	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
5	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
7	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

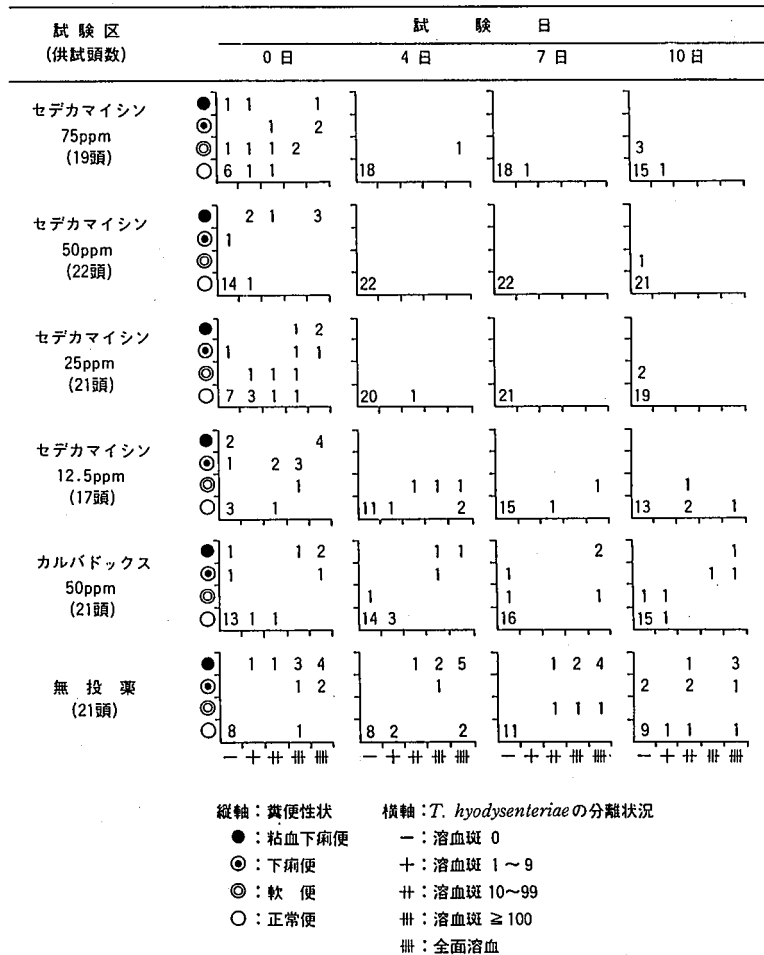
500ppm添加飼料を14日間投与、各3頭供試  
ND: 検出せず (検出限界0.04ppm)

## VII. 臨床応用試験

### 1. 用量設定のための試験

前述の感染試験の成績をもとに、野外で自然発生豚赤痢に対する臨床試験を行った。

その1例の成績を図 14 に示した。本例は体重約 30 kg の子豚を導入し、常時約 1,000 頭を飼育している肥育專業養豚場で行ったものである。当養豚場の豚赤痢の発生は汚染農家から保



石川秀朗ら, S.59年度日本獣医畜産学会年次総会, p262, (1985)

図 14 臨床試験 (用量設定試験例)

菌豚を購入したことによるもので、肉豚用飼料に切り替えた50 kg以上の豚で発生がみられた。

試験はセデカマイシンの12.5, 25, 50または75 ppm添加飼料を発症豚房別に10日間連続給与して行い、対照としてカルバドックス50 ppmおよび無投薬群を設けた(2豚房/群)。セデカマイシン投与群では投与量に応じ糞便性状および菌分離率の改善がみられた。一方、カルバドックスおよび無投薬群では顕著な改善がみられなかった。これらの成績は実験感染の成績と極めて近似しており、セデカマイシンの25~75 ppm投与群の効果が顕著であった。

## 2. 臨床応用試験のまとめ

国内5カ所、延476頭の豚を用いた臨床応用試験のまとめを表8に示した。

セデカマイシンの飼料中12.5~100 ppmの投与により用量に相関した粘血下痢便の改善と糞便中T. hyodysenteriaeの減少を認めた。セデカマイシン12.5 ppm投与ではカルバドックス50 ppm投与より優れた成績を示す例もあったが、投与期間中に新たなT. hyodysenteriaeの分離例があり不十分な用量と判断した。また、75 ppm投与と100 ppm投与との間には顕著な差を認めなかった。したがって投与用量は25

表 8 臨床試験における粘血下痢便と糞中 *T. hyodysenteriae* の推移 (まとめ)

試験区分	投 与 開 始 後 日 数			
	上段: 粘血下痢便 下段: 糞中 <i>T. hyo.</i>			
	0	4	7	10
無投薬対照	9/ 21( 42.9 )	8/ 21( 38.1 )	7/ 21( 33.3 )	4/ 21( 19.0 )
	13/ 21( 61.9 )	13/ 21( 61.9 )	10/ 21( 47.6 )	10/ 21( 47.6 )
セデカマイシン 12.5ppm	6/ 44( 13.6 )	0/ 44( 0 )*	0/ 44( 0 )*	0/ 34( 0 )
	11/ 44( 25.0 )	6/ 17( 35.2 )	2/ 44( 4.5 )*	4/ 17( 23.5 )
セデカマイシン 25ppm	7/ 85( 8.2 )	1/ 85( 1.2 )	1/ 85( 1.2 )	0/ 46( 0 )
	23/ 85( 27.1 )	1/ 21( 4.8 )*	3/ 85( 3.5 )**	0/ 21( 0 )*
セデカマイシン 50ppm	27/169( 16.0 )	3/169( 1.8 )**	2/169( 1.2 )**	0/115( 0 )**
	48/169( 28.4 )	0/ 22( 0 )**	6/169( 3.6 )**	1/ 67( 1.5 )**
セデカマイシン 75ppm	5/ 38( 13.2 )	0/ 38( 0 )	0/ 38( 0 )	0/ 19( 0 )
	14/ 38( 36.8 )	1/ 9( 5.3 )*	1/ 38( 2.6 )**	1/ 19( 5.3 )*
セデカマイシン 100ppm	5/ 22( 22.7 )	0/ 22( 0 )	0/ 22( 0 )	0/ 8( 0 )
	7/ 22( 31.8 )	-	0/ 22( 0 )*	-
カルバドックス 50ppm	9/ 97( 9.2 )	2/ 97( 2.1 )	2/ 97( 2.1 )	1/ 71( 1.4 )
	19/ 97( 19.6 )	6/ 21( 28.6 )	4/ 97( 4.1 )**	4/ 49( 8.1 )

注) 陽性頭数/検査頭数。( )は%。  
\* : p<0.05 , \*\* : p<0.01 (  $\chi^2$ 検定 )。 - は実施せず。

~75 ppm に設定した。

投与日数については、野外で発生する豚赤痢豚では食欲不振豚が目立ち、実験感染例と比べると治癒経過がやや遅れる例もあったことから、臨床試験成績をもとに5~10日間と設定した。

### VIII. 毒性および安全性

#### 1. 急性毒性

セデカマイシンのマウスおよびラットに対す

る急性毒性は極めて弱い (表 9)

#### 2. 4週間投与毒性

セデカマイシンを0, 100, 300, 1000, および3000 ppm 添加した飼料をラットに4週間投与した。試験期間中いずれの用量群においても死亡例を認めなかった。1000 ppm 投与群で血液の生化学的所見などに多少の変動が、3000 ppm 投与群で増体重の減少がみられたのみであった (乾純夫ら, 畜生安研, 1984)。

表 9 セデカマイシンの LD<sub>50</sub> 値 (g/kg)

投与経路	マウス		ラット	
	雄	雌	雄	雌
経口	>10	>10	>10	>10
皮下	>10	>10	>10	>10
腹腔内	>10	9.51	7.00	5.30

社内成績: 山本博日ら (1984)

#### 3. 13週間投与毒性

セデカマイシンを0, 80, 250, 700 および2000 ppm 添加した飼料をラットに13週間投与した。試験期間中にいずれの用量群においても死亡例を認めなかった。700 ppm 以下の投与群では血液検査などに多少の変動を認めたが、対照群を上廻る増体を示した。2000 ppm 投与群で増体重の減少などがみられた (乾純夫ら, 畜生安研, 1984)。

表 10 製剤名と承認事項および使用上の注意

製剤名	: タケラン10 , タケラン50
製造所名	: 武田薬品工業株式会社
成分含量	: タケラン10 ; 1kg中にセデカマイシン10g(力価)含有 タケラン50 ; 1kg中にセデカマイシン50g(力価)含有
用法用量	: 通常飼料1t当たりセデカマイシンとして下記の量を均一に 混ぜて5~10日間経口投与する。 豚 ; 25~75g(力価) タケラン10として2.5~7.5kg タケラン50として0.5~1.5kg
効能効果	: 有効菌種 ; トレボネーマ ハイオディセンテリー 適応症 ; 豚赤痢
使用上の注意	: 本剤投与後下記の期間は食用に供する目的で出荷を行わないこと。 豚 ; 1日

## 4. 特殊毒性

催奇形性(米村寿男ら, 畜生安研, 1984), 変異原性(永藪治ら, 社内成績, 1984), 皮膚および眼粘膜刺激性(乾純夫ら, 畜生安研, 1984)を認めなかった。

## 5. 豚に対する安全性

セデカマイシンを飼料に500ppm添加し, 2カ月齢の豚に14日間連続投与したが, 一般臨床所見, 一般飼育成績に悪影響がみられず, 血液および尿検査, 剖検および病理組織所見においても投薬に伴った変状は認められなかった(早川龍雄ら, 畜生安研, 1984)。

なお, 250ppm添加飼料を4週間給与した試験においても飼育成績等に何ら問題はなかった(岡田惇也ら, 社内成績, 1984)。

(参考)

## 討 論 (座長: 柏崎 守・家衛試)

質問(阪野哲也・全農家衛研): 経口ルート以外では効果が得られないか。

答(生川憲明・武田薬品): 純末の油性懸濁液を5mg/kg×3日の筋肉内投与で治療効果を認めている。

セデカマイシンの製剤名と承認事項および使用上の注意は表10のとおりである。

## 文 献

- 1) Harada, S. et al.: Studies on T-2636 antibiotics. II Isolation and chemical properties of T-2636 antibiotics. J. Antibiotics 24: 13~22 (1971)
- 2) Higashide, E. et al.: Studies on T-2636 antibiotics. I Taxonomy of *Streptomyces rochei* var. *volubilis* and production of the antibiotics and an esterase. J. Antibiotics 24: 1~12 (1971)
- 3) 生川憲明ら: 豚用組成物, 公開特許公報, 昭57-91918 (1982)
- 4) Tsuchiya, K. et al.: Studies on T-2636 Antibiotics. IV In vitro and in vivo antibacterial activity of T-2636 antibiotics. J. Antibiotics 24: 29~41 (1971)

質問(佐藤静夫・全農家衛研): 豚赤痢の発現あるいは排菌状況からみた場合, 無投薬群あるいは12.5ppm投与群で7~10日後再発と思われる所見



18 家畜抗衛会報 (1988)

が示されたが、これはいわゆる再発か再感染か？

答 (生川憲明・武田薬品) : 野外で再発か再感染かを特定するのは極めて困難であるが, SCM 12.5 ppm 投与開始後 10 日での排菌は当該個体がそれまでの間 *T. hyo* 陰性であったことから初感染が成立したものと思われ, 実験感染下での成績とも考えあわせ, 12.5 ppm は無効量とした。

: 豚赤痢は病状として粘血下痢便の程度, 糞中排菌数が日数の経過とともにゆるやかな波状パターンを取ってくり返すのではないかと考える。

質問 (山本孝史・東大・医・動物実験施設) : 1. *In vitro* の抗菌活性がさ程高くないにもかかわらず *in vivo* がきわめて有効な理由は? 2. 経口投与した場合一度に吸収された SCM は腸管に排出されるか?

答 (生川憲明・武田薬品) : 1. 2~3 検討を試み

たが, まだ解明できていない。

1) MIC 測定について broth culture で検討した値は agar と近似, SCM 感作菌体を電顕でみたが MIC 未満の濃度では著変を認めなかった。

2) 生体内代謝物を特定し, それらの *T. hyo* に対する MIC を測定, SCM の 1/2~1/4 の値を示すものもあったが, 腸内濃度との関連で決定的ではなかった。

2. 体内に吸収された SCM は, 加水分解, 還元を受け SCM-F となり, 胆汁を介して腸管内に高率に排泄される。

意見 (柏崎守・家衛試) : 抗菌剤の薬効における *in vitro* と *in vivo* の不一致については種々のこのが考えられる。従来 MIC 値が絶対視されてきたが, Sub-MIC 値という概念もある。