

## 6. ビコザマイシンについて

岡 野 圭 介

(藤沢薬品工業株式会社・特薬事業部)

### Bicozamycin

Keisuke OKANO

Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd. Chemicals Group

ビコザマイシンは、昭和46年藤沢薬品工業(株)中央研究所で発見された放線菌 *Streptomyces sapporonensis* が生産するまったく新しい構造を有する抗生物質で、グラム陰性菌に有効である。

本品は当初ビシクロマイシン (Bicyclomycin) として発表されたが、その後国際一般名はビコザマイシン (Bicozamycin) と定められた。

本品は *in vitro* での抗菌活性 (MIC) に比べて *in vivo* で優れた効果を発揮するユニークな性質をもち、かつ安全性の高い化合物である。

マウス、サルにおける腸内細菌の感染症に有効なことから、初め人の赤痢、サルモネラ症、Travelers Diarrhea用治療剤として広く国内外で検討が進められた。しかし近年の世界的な消化器感染症の減少で、十分な需要が見込めず人体薬としての開発は断念した。

一方、畜産分野では、多発する子牛、子豚の大腸菌、サルモネラによる下痢症の治療にTC系薬剤、CP、ABPC等人畜共通抗生物質が繁用されてきたため、多剤耐性菌が大きな問題になっている。また飼料添加用抗菌剤の長期使用が、腸内細菌の耐性化を著しく助長することが問題視されている。

さらに、畜産物を介して摂取した薬剤の人体への影響あるいは耐性菌出現と耐性伝達による医療への悪影響が懸念され、いわゆる人畜分離

の立場から動物専用の抗生物質の開発が望まれてきた。

昭和50年には「飼料の品質改善に関する法律」が「飼料の安全性確保および品質の改善に関する法律 (飼料安全法)」に抜本的に改正され、引き続き飼料添加物が見直され、安全性が重視・評価されるようになってきた。

ビコザマイシンは動物専用として開発され、既存の医療用抗菌剤と交差耐性がなく、かつ効果が優れ、安全性も高いので、動物用抗菌剤として最適の薬剤の一つといえる。

以下にビコザマイシンの諸性質、成績の概要を報告する。

#### 1. 物 性

ビコザマイシンは、ロイシンとイソロイシンが複合環を形成し、他に類を見ない化学構造を有する比較的低分子 (分子量302.28) の化合物である (図1)。

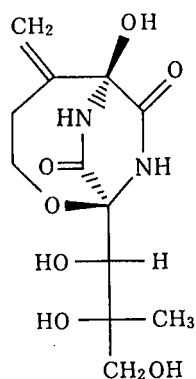
本品は水に易溶の無色の結晶または粉末で、有機溶媒には一般に難溶～不溶である。

原末は、温度、湿度および光に対して安定で、5年間経日してもほとんど力価の低下を認めない。

#### 2. 生物学的性質

##### 1) 抗菌スペクトラム

一般細菌に対する抗菌活性は、表1のとおり



6-hydroxy-5-methylene-1-(*threo*-1,2,3-trihydroxy-2-methylpropyl)-2-oxa-7,9-diazabicyclo[4.2.2.]decane-8,10-dione

$C_{12}H_{18}O_7N_2$  302.28

図1 ビコザマイシン (Bicozamycin)

表1 一般細菌に対する抗菌活性 (Nishidaら<sup>10)</sup>) グラム陰性菌

細菌名	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )		
	ビコザマイシン	SM	ABPC
<i>Escherichia coli</i> JC-2	25	6.25	12.5
<i>Klebsiella pneumoniae</i> NCTC-418	100	3.13	50
<i>Shigella flexneri</i> 1a EW-8	25	3.13	3.13
<i>S. flexneri</i> 1b Showa 15	12.5	6.25	1.56
" " 2a EW-10	12.5	3.13	3.13
" " 2a Komagome BIII	12.5	3.13	1.56
" " 3a EW-14	12.5	3.13	3.13
" " 4a Saigon-Arai	12.5	0.78	1.56
" " 5 Komagome A	25	3.13	3.13
<i>S. sonnei</i> 1 EW-33	50	6.25	3.13
" " Ohara	12.5	3.13	3.13
<i>Salmonella typhosa</i> T-287	25	25	1.56
<i>S. typhosa</i> O-901	25	50	1.56
<i>S. paratyphi</i> A 1015	25	50	1.56
" " B 8006	25	100	6.25
<i>S. typhimurium</i> 1406	25	25	0.39
<i>S. enteritidis</i> 1891	12.5	3.13	0.39
<i>Proteus vulgaris</i> IAM-1095	>800	50	100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IAM-1095	>800	50	>100
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> Matuura	25	1.56	<0.05
<i>N. meningitidis</i> 68	>800	6.25	<0.05

表2 動物由来細菌に対する抗菌活性

細菌名	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )		
	ビコザマイシン	ABPC	TS
<i>Escherichia coli</i> K-1	25	3.13	>100
<i>E. coli</i> K-2	25	25	>100
" " WE-8202	50	6.25	>100
" " WE-8203	25	6.25	>100
<i>Salmonella typhimurium</i>	25	0.39	>100
<i>S. typhimurium</i> SB-1020	25	6.25	>100
<i>S. infantis</i> D49 301	25	1.56	>100
<i>S. sofia</i>	25	1.56	>100
<i>Pasteurella haemolytica</i> P0102 M 871	3.13	25	50
<i>P. haemolytica</i> P0102 S 801	6.25	0.78	50
<i>P. multocida</i> P0302 No 6	3.13	0.2	50
<i>Haemophilus somnus</i> 23N, 2359	1.56	$\leq 0.1$	6.25
<i>H. parasuis</i> CCM 5111	1.56	6.25	50
<i>H. pleuroneumoniae</i> SHOPE 4074	12.5	0.39	25
" " SHP-17	6.25	0.39	50
<i>H. paragallinarum</i> HK-1	1.56	$\leq 0.1$	6.25
<i>H. influenzae</i> 46	6.25	0.39	0.78
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	>100	>100	100
<i>F. necrophorum</i>	>100	100	12.5
<i>Bacteroides fragilis</i> SSW-7	50	3.13	0.39

未発表：櫻田清彦，高木洋文（藤沢薬品）

で、グラム陰性菌のなかでも大腸菌，赤痢菌，サルモネラ等に有効である。

動物由来細菌に対するMICは表2のとおりで、腸内細菌群のほか、パストレラ，ヘモフィルスにも有効である<sup>10)</sup>。

## 2) 動物由来大腸菌およびサルモネラの感受性分布

野外より分離した大腸菌232株，サルモネラ93株の感受性分布を図2に示した。

ビコザマイシンのMICは、いずれの菌種においても12.5~100  $\mu\text{g/ml}$ の範囲にあるが、対照薬としたABPC，KMには、耐性株が多く、大腸菌では25.4%，43.0%，サルモネラでは3.3%，2.4%が耐性株であった。CLには耐性株はなかった。

## 3) 耐性獲得

試験管内における耐性の獲得は段階的である。また実験室内の基礎試験で、大腸菌の本品に対

する耐性マーカーはR-plasmidに取り込まれる危険性のほとんどないことが確かめられている<sup>1)</sup>。

金井ら<sup>5)</sup>は、TC系薬剤，SA，PCG等常用薬剤の多用で、既存の抗菌剤による治療が困難になった農家で発生した子豚の大腸菌症に、ビコザマイシンを10~20 mg/kg，3~4日間経口投与し、下痢の治療試験と大腸菌の耐性出現状況を調べ、次のように報告している。

すなわち、ビコザマイシンの投薬により、下痢は完全に治癒した。検出された大腸菌の薬剤耐性試験によると投薬前の分離株はすべて常用薬剤の1種以上に耐性を示していたが、投薬後には、耐性株の占める割合は82%に減少した。また試験開始当初、耐性株のうちR-plasmid保有株が46%を占めていたが、1ヵ月後には36%に減少していた。

飼料安全法に係る「試験の手引き」V. 耐性菌出現に関する試験に基づき、プロイラーにビ

コザマイシンの5または20 ppm添加飼料を60日間給与し、糞便中大腸菌の耐性株率を調べたが、増加の傾向は認められなかった。

またビコザマイシン添加飼料で飼育した豚(0～4週：40 ppm, 4～8週：20 ppm添加)の糞便中大腸菌の感受性の変化を2週間間隔で定期的に調べたが、本剤耐性大腸菌は出現せず、かつOTC, KM, ABPC, CPの耐性大腸菌は減少していた。

以上の結果から、本品は耐性菌の出現しにくい薬剤であるといえる。

### 3. 毒性および一般薬理

#### 1) 急性毒性

マウス、ラット、イヌおよび鶏におけるビコザマイシンの急性毒性試験の結果は表3のとおりで、いずれも可及的最大量の投与で死亡例はなく、非常に毒性の低い化合物である。

#### 2) 亜急性・慢性毒性

ラットに3ヵ月および6ヵ月間、イヌに1ヵ月および6ヵ月間ビコザマイシンを経口投与し毒性を調べたところ、最大投与群(2g/kg)では通常抗菌剤の毒性試験でもみられる軟便～下痢と盲腸の肥大を認めたのみで、体重、飼料摂取量、一般状態、血液・尿の諸検査、剖検、病理検査等で本品に起因すると思われる異常所見はみられなかった。

#### 3) 催奇形性

妊娠マウス、ラットにビコザマイシンを経口投与し、胎仔および新生仔の異常を調べたが、特に本品に起因すると思われる所見はみられなかった。

#### 4) 遺伝的安全性

本品は、*Bacillus subtilis* のDNA組換え修復欠損株を用いる Rec-assay で、DNAの損傷性を認めなかった。

また変異原に感受性を有する *Salmonella typhimurium* および *Eschevichia coli* を用い復帰変異性を調べたが、いずれも誘発されなかった。更にAmes試験によっても復帰変異は誘発されなかった。

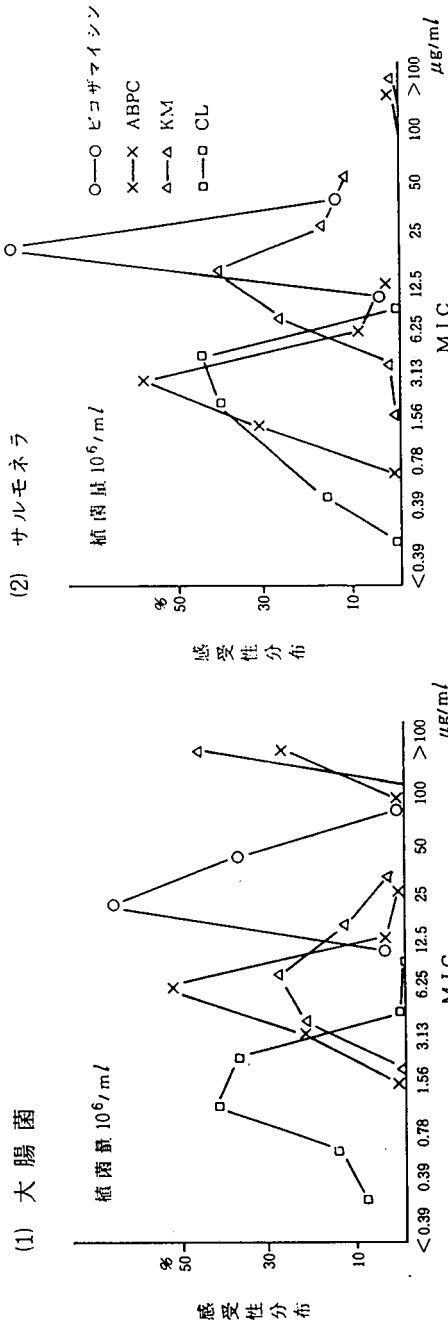


図2 ビコザマイシンに対する動物由来菌の感受性分布  
 (注) 菌株数：ビコザマイシン、ABPC及びCLは93株、KMは83株  
 (注) 菌株数：ビコザマイシン、ABPC及びCLは232株、KMは230株  
 社内成績：峯靖弘、横田好子、高乘仁、西田実、1977

表3 ビコザマイシンの急性毒性

動物種	品 種	観察期間	1群当り動物数	投与方法	LD <sub>50</sub> (mg/kg)
マウス	JCL-ICR	7日	雄10	静脈内	>4,000
				腹腔内	>4,000
			雌10	皮下	>4,000
				経口	>4,000
ラット	JCL-Sprague -Dawley	7日	雄10	静脈内	>2,000
				腹腔内	>4,000
			雌10	皮下	>4,000
				経口	>4,000
イヌ	雑	7日	雄3 雌3	経口	>1,000
鶏	アーバーエーカー	7日	雄10 雌10	経口	>3,200

注) 社内成績: 福原幸輝, 渡辺信夫, 荒川皓ら

以上の事実から本品は変異原性はないと判断できる。

#### 5) 一般薬理

実験動物を用いた一般薬理試験は、中枢神経系、循環器系、自律神経系、呼吸および胃運動等に対して一定した作用を示さず、急性の副作用、異常を認めなかった。

#### 4. 生体内分布

##### 1) ラットにおける吸収・排泄・体内分布

ビコザマイシンを50 mg/kg 1回筋肉内投与したときの血清中濃度および尿中排泄は図3のとおりで、投薬30分後で最高血清中濃度に達し、投薬3時間後には、定量限界(0.6 μg/ml)以下となった。また尿中へは、最初の3時間で投薬量の約86%が活性型のまま移行・排泄された。

また50 mg/kg 及び100 mg/kg 筋肉内投与30分後の生体内分布は表4のように、各組織への移行は良好で、特に腎に多く、次いで肝、肺に高濃度に分布していた<sup>11)</sup>。

##### 2) 家畜における成績

表5に新生子豚にビコザマイシンを10 mg/kg および50 mg/kg 経口投与したときの血中濃度の推移を示したが、投薬4~6時間後に最高血中濃度に達した。

ビコザマイシンは成豚では経口吸収はあまり良好ではないが、新生子豚では、消化管からよく吸収されるので、敗血症を伴う早発性大腸菌症の予防・治療に応用できる。

下痢を伴う遅発性大腸菌症の子豚にビコザマイシンを10 mg/kg 経口投与したときの消化管内の通過時間は約6時間であったが、各部位での最高濃度は、100~500 μg/ml と高い濃度であった(表6)。これらの濃度は、動物由来大腸菌、サルモネラに対するMICの数倍~数十倍と高い値であり、本品の消化管内感染症への有効性を裏付けている。

鶏にビコザマイシンを500 mg/kg 経口投与したときの臓器中濃度は表7のとおりで、血清中濃度、各組織中濃度とも投与4時間後に最高となり、腎>肝臓>血清>血液の順に高い値を示した。

#### 5. 薬効薬理

##### 1) 実験動物における感染試験

マウスにおける大腸菌の実験的感染症に対するビコザマイシンの予防効果を表8に示した。

1群10匹のマウスに1昼夜培養した人の疾病由来大腸菌を腹腔内に接種し、1時間後に各種抗生物質を1回皮下投与し、ED<sub>50</sub>を求めた。

大腸菌 336, 312, 324, 323 株では、ビコザ

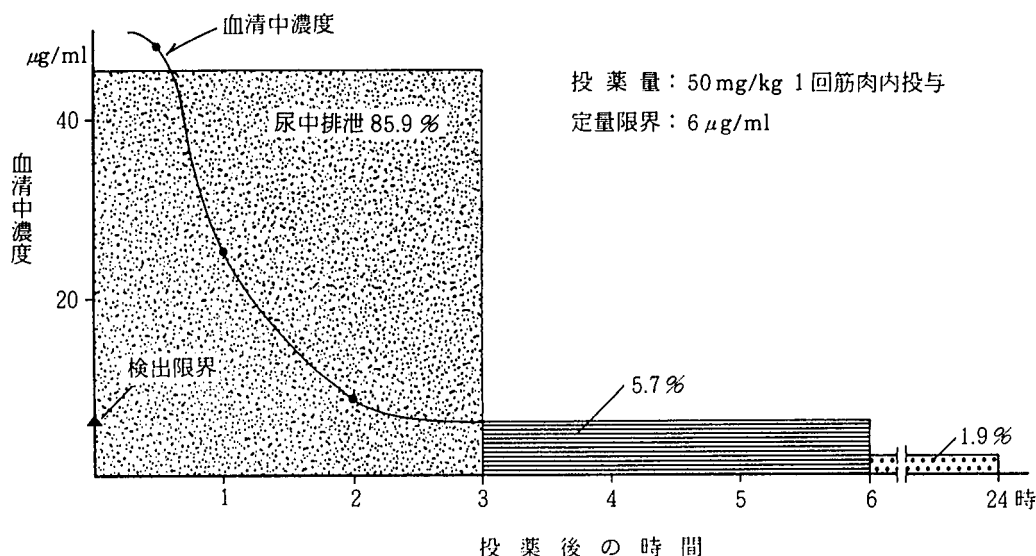


図3 ラットにおけるビコザマイシンの吸収・排泄 (Nishida ら<sup>11)</sup>)

マイシンのMICは、ABPCの4~8倍であるにもかかわらず、感染予防効果(ED<sub>50</sub>)は、ABPCに匹敵している。大腸菌312, 324, 323, 320株は、それぞれCP, TC, ABPCとKM, SMの耐性株であるが、これらの菌株に対しても有効であった<sup>10)</sup>。

このようにビコザマイシンは、*in vivo*でも他剤耐性株に有効であり、かつ*in vitro*の抗菌力に比べ、*in vivo*での効果が非常に優れ、ABPCに匹敵する極めて特殊な抗生物質である。

表4 ラットにおけるビコザマイシンの体内分布 (Nishida ら<sup>11)</sup>)

組 織	50 mg/kg	100 mg/kg
肺	21.6	42.0
肝 臓	23.4	62.4
腎 臓	144.0	403.5
脾 臓	< 16.0	22.8
心 臓	< 16.0	26.1
血 清	41.4	93.0

投薬量：50 mg/kgまたは100 mg/kg 1回筋肉内投与  
と殺時点：投与30分後  
単位：μg/g (ml)

表5 新生子豚におけるビコザマイシンの血中濃度

投 薬 量 mg/kg	投 与 終 了 後 ( 時 間 )					
	1	2	4	6	12	24
10	1.1	2.3	3.7	3.2	1.3	-
50	8.0	13.0	15.5	18.0	8.2	2.0

投薬量：10 mg/kgまたは50 mg/kg 1回経口投与  
単位：μg/ml  
-：定量限界(0.6 μg/ml)以下

未発表：波岡茂郎, 村田英雄 (北海道大学), 荒川 皓 (大阪府立大学),  
櫻田清彦, 岡野圭介, 大島健雄 (藤沢薬品)

表6 ビコザマイシン10mg/kgを下痢豚に1回経口投与した時の腸内通過濃度

投薬後の時間	豚番号	ビコザマイシンの濃度 ( $\mu\text{g/g}$ )						
		十二指腸	空腸	回腸	盲腸	結腸	直腸	胆のう <sup>e</sup>
1 h	1 A(4) <sup>a</sup>	32	18	0 <sup>b</sup>	0	0	0	41
	1 B(4)	315	0	0	0	0	0	110
	1 C(5)	200	81	0	0	0	0	112
	1 D(3)	0	15	0	14	0	0	85
3 h	3 A(5)	29	55	476	188	0	0	78
	3 B( $\times$ ) <sup>c</sup>	27	64	310	196	0	0	59
	3 C(4)	31	42	n. m. <sup>d</sup>	166	17	0	81
	3 D(5)	18	41	89	200	160	0	24
6 h	6 A(3)	0	0	0	47	98	126	29
	6 B(5)	15	0	0	0	353	484	60
	6 C( $\times$ )	18	0	0	15	310	162	26
	6 D(5)	0	0	0	0	454	n. m.	n. m.
12 h	12 A(5)	20	28	45	188	194	0	66
	12 B(4)	20	22	n. m.	149	211	55	23
	12 C(4)	0	14	27	47	301	419	28
	12 D(3)	42	14	54	277	0	0	77

a : 糞便の性状の肉眼的所見 : (1)硬い便, (2)湿った便 (正常), (3)軟便, (4)水様便, (5)完全水様便

b : 検出感度以下 ( $< 12 \mu\text{g/ml}$ )

c : ( $\times$ ) = 糞便の硬度観察ができなかった。

d : n. m. = 十分な検体量がとれなかった。

e : 胆のう欄の数値は, ビコザマイシン単独ではなく胆汁自体の持つ高い抗菌活性を含む。

未発表 : E. Batt, W. Sackmann ら (Ciba-Geigy Limited)

図4にサルを用いた赤痢の実験感染症の治療経過を示した<sup>12)</sup>。

1群5~7頭のアカゲザルに *Shigella flexneri* 2a 5503 のブイヨン培養を10ml ( $1 \times 10^{10}$  CFU/ml) 直腸内接種により感染させ, 24時間後よりビコザマイシンまたはKMを1日1回40mg/kg 5日間経口投与した。

KM投薬群(5頭)では, 赤痢症により1頭死亡したが, ビコザマイシン投薬群(7頭)では死亡例はなかった。

またビコザマイシン投薬群では粘液性血便が正常便に回復するまでの期間が, KM投薬群に比べ平均で約 $\frac{1}{2}$ に短縮し, 排菌も約2日早く消失した。さらに試験開始20日後に消化管内から

赤痢菌の回収を試みたところ, KM群では斃死例と生存例の1例の消化管より菌を検出したが, ビコザマイシン投薬群では赤痢菌はまったく検出されなかった。

## 2) 家畜における感染試験

初乳を飲んでいない新生子豚にビコザマイシンを50mg/kg 1回経口投与したのち病原性大腸菌を経口接種した。無投与対照豚2頭は, 発症時の血液から大腸菌が分離されたのに対して, 投与していた豚3頭は, 発症せず, 実質臓器からも菌は回収されなかった。

またエンテロトキシン産生性の溶血性大腸菌を経口感染させ, 発症した下痢豚を2群に分け, 試験群に本品10mg/kgを6時間間隔で7回経

表7 鶏におけるビコザマイシンの血液、組織および臓器中濃度

組 織	投与終了後 (時間)			
	1	4	8	24
血 液*	10.3	16.5	4.0	-
血 清	12.5	19.2	4.2	-
肝 臓	10.6	20.0	5.1	-
腎 臓	14.7	24.9	6.0	-
筋 肉	0.7	1.6	1.1	-
脂 肪	-	1.0	-	-

投薬量：500 mg/kg 1回経口投与

単 位： $\mu\text{g/g}$  ( $\text{ml}$ )

\*：全血を処理して測定

-：定量限界以下 血液、血清は $1.25 \mu\text{g/ml}$ 以下  
他は $0.62 \mu\text{g/g}$ 以下

未発表：大江 治，作本妙子，櫻田清彦（藤沢薬品）

表8 ビコザマイシンによるマウスの大腸菌感染予防効果 (Nishida ら<sup>10)</sup>)

大 腸 菌*	抗 生 物 質**	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	ED <sub>50</sub> (mg/mouse)
336	ビコザマイシン	25	0.95
	アンピシリン	3.13	0.55
312	ビコザマイシン	25	3.05
	アンピシリン	6.25	0.63
	クロラムフェニコール	>100	>28
324	ビコザマイシン	25	0.69
	アンピシリン	6.25	0.63
	テトラサイクリン	>100	>28
323	ビコザマイシン	25	4.05
	アンピシリン	>100	>28
	カナマイシン	>100	>28
320	ビコザマイシン	25	0.87
	ストレプトマイシン	>100	17.09
335	ビコザマイシン	50	0.88
	ナリジキシン酸	12.5	0.54

\* 各群10匹のマウス(ICR系27~30g)に1昼夜培養液0.5 mlを腹腔内注射した。

\*\* 感染1時間後1回皮下に抗生物質を投与した。

口投与し、対照豚(プラセボ投与)との下痢の持続期間および糞便からの菌の回収を比較した(図5)。ビコザマイシン治療区では下痢の持続期間は対照区の1/2に短縮し、感染させた大腸菌の消失も早かった。

ビコザマイシン添加飼料を給与しているヒナに *Salmonella typhimurium* を経口投与

し、経時的に糞便中への排菌を調べてサルモネラの消化管への定着阻止試験を実施した。

ビコザマイシンの5 ppm 添加では、若干の定着阻止の傾向を示し、10~20 ppmでは、無添加区より1~2週間菌の消失が早くなり、80 ppmでは糞便への排菌が認められなかった。

したがってビコザマイシンの飼料添加は、サ



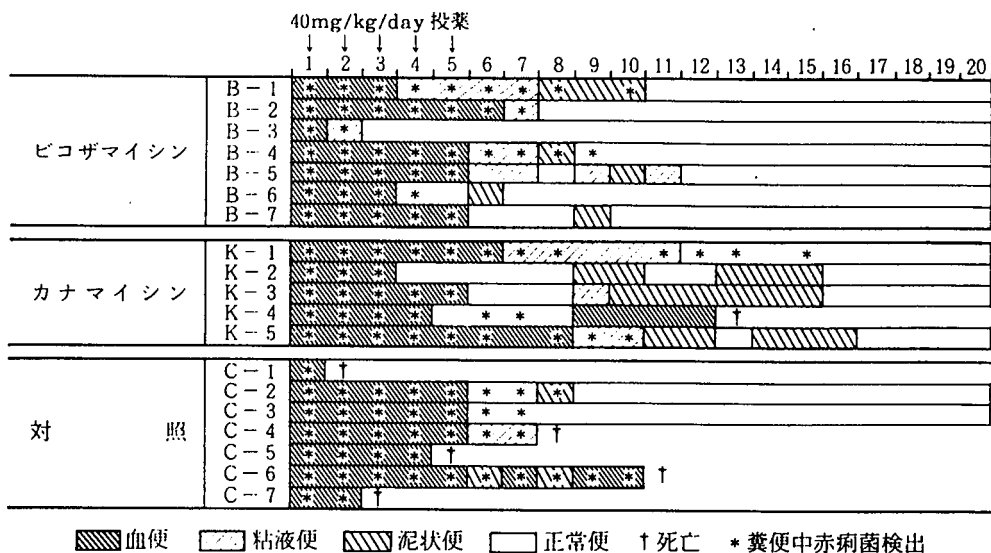
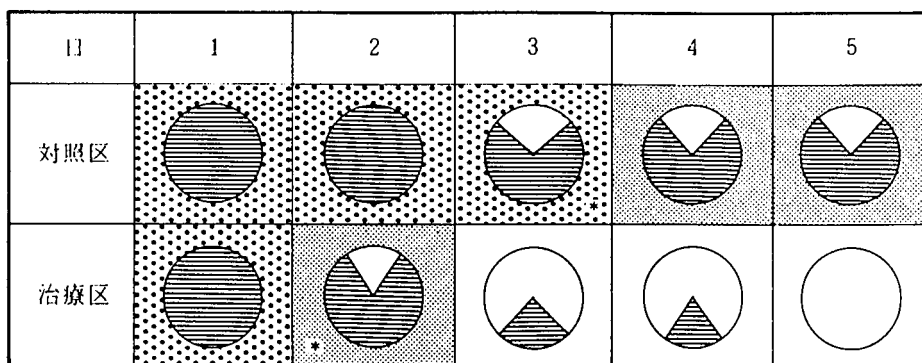


図4 ビコザマイシンのサルに於ける赤痢菌感染治療効果 (Nishida ら<sup>12)</sup>)



大腸菌：O-149, K-88, E-65

投薬量：10 mg/kg 6時間間隔で7回経口投与

使用頭数：各区17頭

● 40%以上下痢 ● 10%以上下痢 ○ 菌分離頻度 \* 平均下痢持続期間

未発表：M. Maurer, K. Vosbeck, (Ciba-Geigy Limited)

図5 ビコザマイシンの豚の大腸菌性下痢症感染治療効果

ルモノラの消化管への定着・増殖の防止に有効であった。

### 3) 腸内細菌叢への影響

健康なサルにビコザマイシンの20 mg/kg 1日2回25日間連続経口投与し、小腸上部、下部、盲腸、結腸および直腸の生菌数および細菌叢を調べたが、著明な変化はみられなかった。しか

しKMの20 mg/kg投与では下痢を起こし、*Bacteroides* sp., *Fusobacterium* sp.が、いずれの部位からも激減した。

約1ヵ月齢の豚を8週間ビコザマイシン添加飼料(0~4週：40 ppm, 4~8週：20 ppm添加)で飼育し、直腸便中の腸内細菌数の推移を調べた。

表9 ビコザマイシンによる豚の腸内菌叢の推移

菌種	無添加対照区			ビコザマイシン添加区**		
	0週	4週	8週	0週	4週	8週
<i>Bacteroidaceae</i>	9.4	10.2	10.5	9.2	10.2	10.1
<i>Bifidobacteria</i> sp.	8.2	9.1	8.8	8.8	8.9	8.7
<i>Catenabacteria</i>	8.7	8.9	7.9	9.3	8.7	7.6
Peptostreptococci	9.1	9.5	9.0	9.0	9.4	9.1
Lactobacilli	9.7	9.9	9.9	9.7	10.0	9.9
Streptococci	9.7	10.1	10.3	9.5	10.1	9.2
<i>Enterobacteriaceae</i>	6.6	5.3	7.3	6.7	3.9	4.3
Staphylococci	4.0	2.9	3.5	3.9	3.0	2.9
<i>Bacillus</i> sp.	4.0	3.0	—	3.8	3.1	—
Yeasts	2.7	4.5	4.0	2.6	3.5	3.2
Moulds	3.8	4.4	4.0	3.6	4.3	3.8
Curved rods	8.9	9.5	9.4	8.8	9.7	9.5
Megasphaera	8.4	9.5	9.9	8.9	9.3	9.3
Anaerobes	8.9	9.2	9.4	7.7	9.2	9.3
TOTAL	10.3	10.8	10.9	10.3	10.8	10.5
DHL*	5.1	5.3	6.1	5.1	3.9	4.3

\* DHL寒天平板上に生育した菌(好気培養)を計算した。

(単位: log/g)

\*\* 0-4週40ppm添加飼料給与

4-8週20 "

未発表: 金井久, 五十嵐丈人(群馬県家畜病鑑)

寺田厚, 内田和夫(日本獣医畜産大学)

大島健雄, 澤田純一ら(藤沢薬品)

結果は表9に示したように総菌数は無添加とほとんど差がなく, *Enterobacteriaceae*のみが著しく減少していた。しかし有用菌といわれている *Bacteroidaceae*, *Bifidobacteria* sp. 等嫌気性菌にはまったく影響を与えず, 糞便も正常であった。

## 6. 安全性

牛, 豚に100 mg/kg 3日間経口投与した安全性試験では, 一般状態, 血液学的検査および血液の臨床学的検査で何ら異常を認めなかった。

また生後1, 7, 14日齢の哺乳豚に80 mg/kg 3日間経口投与したが, 一般状態, 糞便等に何ら影響を与えず, 初生豚に投与しても安全で

あった。

ビコザマイシンを20, 100, 500 ppm 飼料に添加して子豚を13週間飼育したが, 一般状態, 血液検査, 尿検査, 剖検等において何ら異常を認めなかった。なお飼料摂取量から算出した薬剤の摂取量は, 1日体重1 kg当たりそれぞれ0.91, 4.25, 22.06 mgに相当した。

## 7. 残留

組織中のビコザマイシンは, 抽出, 除蛋白後精製し, 大腸菌ATCC 27166からの変異株である大腸菌BS-10を用いて, 測定した。本菌の感度限界は0.2 μg/ml であるが, 本試験での定量限界は0.1 mg/g (ml)であった。

表10 牛におけるピコザマイシンの残留

組 織	投薬後の経過時間 (時間)				
	2	8	24	48	72
血 液	0.3	0.6	-	-	-
心 臓	0.56	2.5	0.6	-	-
肝 臓	1.0	2.6	-	-	-
腎 臓	4.4	10.0	0.17	0.22	-
筋 肉	0.2	1.0	0.1	-	-
胃	4.6	1.5	0.1	0.1	-
小 腸	3.0	9.0	0.22	0.22	-
大 腸	1.0	30.0	0.5	0.36	-

投薬量: 100 mg/kg 1回経口投与

単 位:  $\mu\text{g/g}$  ( $\text{ml}$ )- : 定量限界 ( $0.1 \mu\text{g/ml}$ ) 以下

未発表: 向阪正信, 櫻田清彦ら (藤沢薬品),

水上清, 宮沢壽廣, 中野栄 (和歌山県畜試)

子牛および豚に100 mg/kg 1回経口投与し、経時的に屠殺、主要組織中での残留を調べた結果、子牛では24時間後においては、血液、肝臓から、48時間後においては、心臓、筋肉からピコザマイシンは消失し、72時間後ではいずれの組織にも残留を認めなかった (表10)。

豚においては、24時間後の検体はすべて残留を認めたが、48時間後には血液、胃、小腸から消失し、72時間後にはすべての組織からピコザマイシンは検出されなかった (表11)。

## 8. 臨床応用試験

### 1) 牛の大腸菌性下痢症の治療

下痢発症牛8頭にピコザマイシンを10 mg/kg 3日間経口投与した。投薬前、投薬終了後4日目の直腸便中の総菌数および大腸菌数を測定し、併せて正常牛3頭についても検査した。下痢牛は全頭3日以内に治癒した。総菌数は下痢発症牛の投薬前後、正常牛ともほとんど同じであったが、大腸菌数は投薬後減少し、総菌数に占める比率も投薬前の9.77%に比べ、2.67%と低下し、正常牛の2.88%に近い値となった (図6)。

また1群14~15頭の下痢発症子牛 (体重約50 kg) に、1頭当たり125, 250, 500 mg 3日間経口投与し、有効性を調べた。500 mg区では、1回の投薬でいずれも軟便~正常便に復し、投薬終了後1日目では、125 mg区の2頭を除き、他はすべて治癒し、投薬量と有効性の間にはほぼ正の相関性があった (表12)。

### 2) 豚の大腸菌性下痢症の治療

遅発性大腸菌症の子豚をピコザマイシンで治療し、同一群のなかから下痢豚、治癒豚および正常豚各3頭を屠殺し、小腸上部内容物および直腸便中の大腸菌数、総菌数を比較測定した。下痢豚では、小腸上部に大腸菌が $10^{6.1}$  個/gと増殖していたが、治癒豚では $10^{2.7}$  個/gと著しく減少し、正常豚の菌数 $10^{2.6}$  個/gとほぼ同じで、Kashiwazakiら<sup>6)</sup>の報告と同様の結果であった。また糞便中の総菌数はいずれの豚もほとんど同じであったが、大腸菌数は治癒豚では少なく、総菌数に占める比率も $2.5 \times 10^{-3}$  %と下痢豚の約1/160の値であった (図7)。

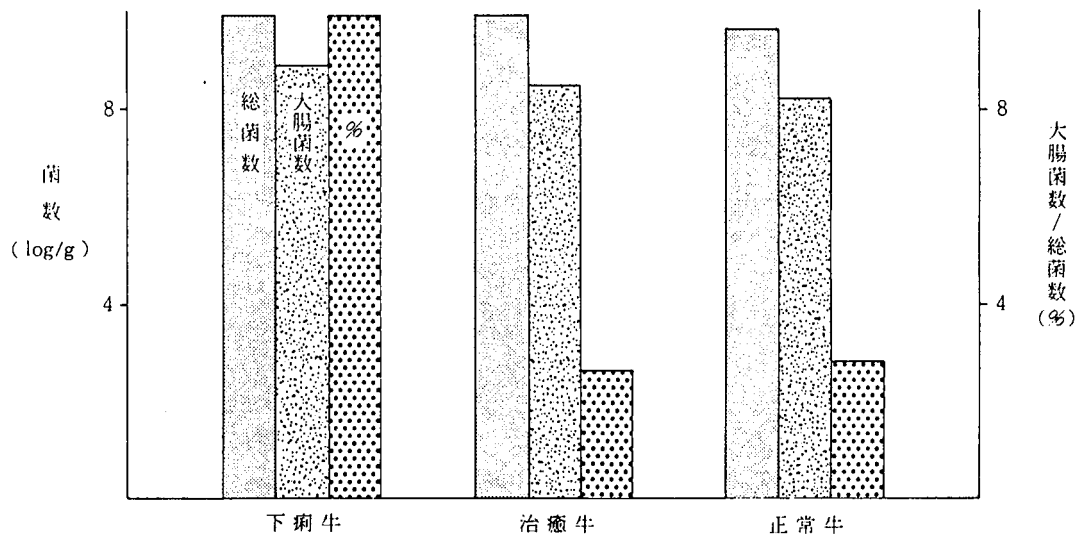
遅発性大腸菌症の子豚384頭を用い、ピコザマイシンを5~20 mg/kg 3日間経口投与して投与量と治癒率を調べた。下痢の治癒率は無投与対照区の2.7%に比べ、5 mg/kg区86.8%、

表11 豚におけるビコザマイシンの残留

組 織	投薬後の経過時間 (時間)				
	2	8	24	48	72
血 液	0.8	1.2	0.2	-	-
心 臓	0.8	0.4	0.4	0.2	-
肝 臓	3.5	3.4	0.5	0.2	-
腎 臓	11.6	26.0	1.4	0.5	-
筋 肉	-	0.5	0.2	-	-
胃	60.0	2.5	0.4	-	-
小 腸	15.0	13.0	0.2	-	-
大 腸	0.7	1.3	4.0	0.2	-

投薬量：100 mg/kg 1回経口投与  
 単 位：μg/g (ml)  
 - : 定量限界 (0.1 μg/ml) 以下

未発表：田阪正信，櫻田清彦ら（藤沢薬品），  
 水上清，宮沢壽廣，中野栄（和歌山県畜試）



注) 未発表：田島久嗣，山口公二，山田徹，福井佐一（豊橋市酪農協）  
 番馬久雄，海沼敏彦，谷口清水（愛知県西三河家保）

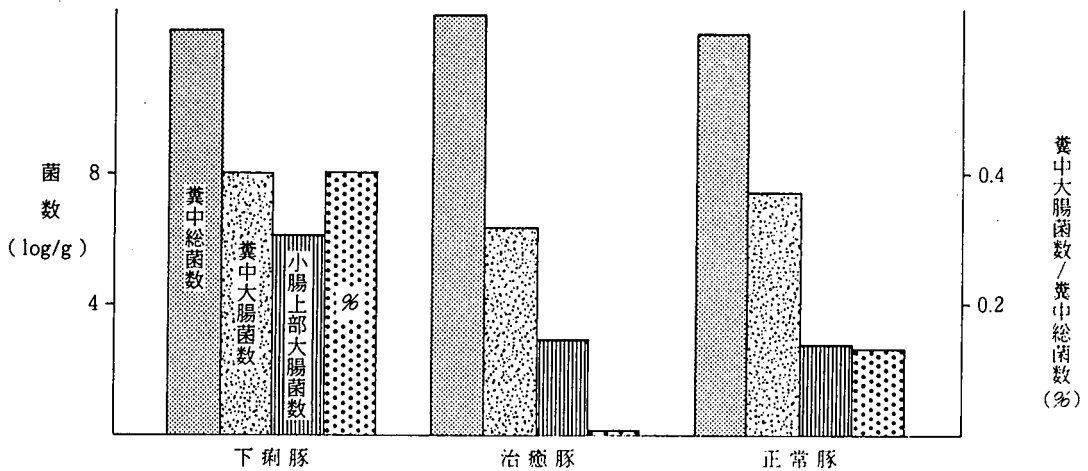
図6 牛における糞便中の菌数比較

表12 ビコザマイシンによる牛の大腸菌性下痢症の治療試験成績

経過	投薬 効果	125 mg/頭			250 mg/頭			500 mg/頭		
		下痢便	軟便	正常便	下痢便	軟便	正常便	下痢便	軟便	正常便
治療経過	発症日*	13**	2		14			14		
	2日目*	8	6	1	4	9	1	1	11	2
	3日目*	3	6	6	1	4	9		2	12
	4日目	1	1	13			14			14
合計		14/15(93.3)			14/14(100.0)			14/14(100.0)		

\* : 観察後投薬  
 \*\* : 例数  
 有効例数 / 例数 (有効率%)

未発表 : 山口佳男, 成田修司 (北海道中札内村共済)



未発表 : 浦重義, 寺田厚, 内田和夫 (日本獣医畜産大学)

図7 豚における菌数比較

10 mg/kg区 87.6%, 20 mg/kg区 94.4%と優れた治療効果を示し, 投与量が多いほうが好結果であった。

3) 牛のサルモネラ性下痢症の治療

野外で発生した *Salmonella typhimurium* による子牛の下痢症にビコザマイシンを5日間経口投与したときの成績は, 表13のとおりで, 下痢は20例中18例が治癒した (治療率90%)。

細菌検査により, 投薬後敷料からサルモネラの検出されなかった10 mg/kg区の牛の糞便からは菌はまったく検出されなかった。しかし敷料が汚染していた5 mg/kg区および20 mg/kg区では, 直接培養ではサルモネラは分離されなかったが, 糞便の増菌培養で検出され, 完全消失には至らなかった。したがってサルモネラ対策としては, ビコザマイシンによる適確な治療の他畜舎環境の浄化が必要であることが示唆さ

表13 ピコザマイシンによる子牛のサルモネラ症治療試験成績

区	治療効果 有効例/例数(有効率%)	サルモネラの検出(陽性/検査数)						
		投薬前	3日後	4週後	5週後	6週後	敷料	
投薬区	5 mg/kg	2/3 (66.7)	1/2	実施せず	1/3	1/2	2/2	+
	10 mg/kg	2/2 (100.0)	1/2	実施せず	0/2	0/2	0/2	-
	20 mg/kg	14/15 (93.3)	4/4	4/4	2/7	1/2	1/4	+
	合計	18/20 (90.0)	6/8	4/4	3/12	2/6	3/8	
対照区	1/4 (25.0)	2/2	2/2	1/2	2/2	1/2	+	

\* : 5日間経口投与    + : サルモネラ陽性    - : サルモネラ陰性

未発表 : 渡辺甲子男, 小松崎政男, 矢田谷健 (栃木県氏家保)

表14 サルモネラ汚染農家における月間斃死頭数とピコザマイシンの効果

区分	月	4	5	6	7	8	9	10	11
導入頭数 (頭)		56	52	120	106	125	75	83	112
斃死数 (頭)		22	9	13	13	28	4	5	11
斃死率 (%)		39.3	17.3	10.8	12.3	22.4	5.3	6.0	9.8

—— : ピコザマイシン投薬 (10 mg/kg 3日間)

未発表 : 岩代尚行 (阿蘇牧場), 宮本義幸, 勝田守博 (熊本県阿蘇家保)

表15 ピコザマイシンの臨床試験成績

家畜	区	大腸菌性下痢	サルモネラ性下痢	その他下痢	合計
牛	投薬	142/151(94.0)	84/107(78.5)	67/71 (94.4)	293/329(89.1)
	無投薬	0/11 (0.0)	1/4 (25.0)	0/2 (0.0)	1/17 (5.9)
豚	投薬	469/509(92.1)	7/9 (77.8)	228/238(95.8)	704/756(93.1)
	無投薬	2/78 (2.6)	-	21/75 (28.0)	23/153(15.0)

牛 : 10 試験機関の合計

豚 : 9 試験機関の合計

有効例数 / 例数 (有効率%)

未発表 : 藤沢薬品

れた。

表14は典型的なサルモネラ汚染肥育農家の治療例である。この農家は生後1週齢前後の乳用雄子牛を毎月定期的に導入しているが、サルモネラ症が継続的に発生し、ひどい月には導入牛の40%近くが死亡していた。そこで9月および10月の導入牛のうち下痢を発症したものに、本品10 mg/kgを3日間経口投与し治療を進めたところ、斃死率は5~6%に激減した。

#### 4) 臨床試験のまとめ

表15に牛(10試験機関)329例(無投薬対照区17例), 豚(9試験機関)756例(同153例)の大腸菌, サルモネラなどによる細菌性下痢症等に対するピコザマイシンの投薬成績を示した。

無投薬対照区其自然治癒率は, 牛で5.9%, 豚で15%であったが, 投薬区の治癒率は, それぞれ89.1%, 93.1%といずれも高い治療効果を示した。

表16 鶏におけるビコザマイシンの飼料添加効果

項目	対 照 <sup>1)</sup>	効果指数 <sup>2)</sup> (ビコザマイシン濃度 ppm)					
		対 照	2.5	5	10	20	40
増 体 重	2,049 g	100	102	103*	104**	105**	105**
飼料摂取量	4,678 g	100	99	101	100	100	100
飼料要求率	2.29	100	97	97	96	95**	95*

1) : 5 試験機関の平均

試験期間 : 8 週間

2) : 対照を100とした場合の比率

\* : P &lt; 0.05

\*\* : P &lt; 0.01

未発表 : 藤沢薬品

表17 豚におけるビコザマイシンの飼料添加効果

項目	対 照 <sup>1)</sup>	効果指数 <sup>2)</sup> (ビコザマイシン濃度 ppm)					
		対 照	2.5	5	10	20	40
増 体 重	45.0 kg	100	103	107**	107**	107**	109**
飼料摂取量	109.0 kg	100	102	103	103	104	105*
飼料要求率	2.42	100	99	97**	96**	97*	97**

1) : 5 試験機関の平均

試験期間 : 12 週間

2) : 対照を100とした場合の比率

\* : P &lt; 0.05

\*\* : P &lt; 0.01

未発表 : 藤沢薬品

## 5) 成長促進効果

本品は、飼料安全法により鶏、豚用の飼料添加物として第4欄に指定されている。

表16および17に鶏および豚の飼料添加による成長促進試験の成績を示したが、いずれも5 ppm以上の添加で、優れた成長促進効果および飼料効率改善効果が得られ、統計的にも有意差を認めた。また、本品を添加した飼料で飼育した豚は、被毛、体色がよくなるという報告もみられた。

## (参考)

最後にビコザマイシンの動物用医薬品および飼料添加物の承認・指定の内容を表18に示す。

## 参考文献

- 1) 深田志計実, 横田 健 : グラム陰性桿菌の Bicyclomycin 耐性と R 因子. *Chemotherapy*, 24 : 493~497 (1976)
- 2) Harford, P.S., Murray, B.E., Du pont, H.L., and Ericsson, C.D. : Bacteriological studies of the enteric flora of patients treated with bicozamycin (CGP3543/E) for acute non-parasitic diarrhea. *Antimicrob., Agents Chemother.*, 23 : 630~633 (1983)
- 3) Kamiya, T., Maeno, S., Hashimoto, M., and Mine, Y. : Bicyclomycin, A new antibiotic II. Structural Elucidation and acyl derivatives. *J. Antibiotics*, 25 : 576~581 (1972)
- 4) 金井 久 : 同一集団の下痢症子牛糞便由来大腸菌の各種化学療法剤感受性とバクテロン散投与による治療のころみ. *畜産の研究*, 36 : 1251~1254 (1982)
- 5) 金井 久, 岸 利男, 金岡五男, 斉藤喜代司, 藤原之寿, 五十嵐丈人, 清水 健 : Bicozamycin 投与による子豚白痢の治療と耐性大腸菌の推移. *日獣会誌*, 36 : 524~528 (1983)

表18-1 ビコザマイシンの動物用医療品としての承認事項及び使用上の注意

製剤名：バクテロン散5%、バクテロン散10%  
 製造所名：藤沢薬品工業株式会社  
 成分含量：バクテロン散5%—100g中にビコザマイシンを5g(力価)含有する。  
 バクテロン散10%—100g中にビコザマイシンを10g(力価)含有する。  
 用法用量：通常1日1回、体重1kg当たり、ビコザマイシンとして下記の量を強制的に経口投与するか、又は飲水に溶かして若しくは飼料に均一に混じて経口投与する。  
 牛(3か月齢を超える牛を除く)：5~10mg(力価)  
 豚(5か月齢を超える豚を除く)：5~10mg(力価)  
 ただし、重症例には上記量を1日2回又は上記量の倍量まで増量する。  
 効能効果：有効菌種 大腸菌、サルモネラ  
 適応症 細菌性下痢症  
 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等を行わないこと。  
 牛：3日  
 豚：3日

表18-2 ビコザマイシンの飼料添加物としての指定内容

対象品名称：ビコザマイシン

用途及び用量：

適応— 飼料が含有している栄養成分の有効な利用の促進(ブロイラー及び豚の成長促進並びに大腸菌、サルモネラ等の病原菌の経口感染の抑制)

対象飼料	添加量
ブロイラー肥育前期用	5~20 g(力価)/トン
ブロイラー肥育後期用	5~20
は乳期子豚育成用	10~40
子豚育成用	5~20

休業期間：ブロイラー：7日

豚：7日

6) Kashiwazaki, M., Namioka, S., Watanabe, H., and Fujiwara, H. : Analytical studies on reproduction of hypersensitivity by hysterectomy-produced colostrum-deprived (HPCD-piglets with special reference to pig

scours. Cornell Vet., 59 : 622~634 (1969)

7) 峯 靖弘, 浅野英夫, 野々山重男, 西田実, 五島嵯智子, 桑原章吾: サルの腸内細菌叢に対するBicyclomycinの影響. Chemotherapy, 23 : 2585~2588 (1975)



- 8) Mine, Y., Nonoyama, S., Nishida, M., Goto, S., Kuwahara, S. : Antigenicity of bicyclomycin and its cross-reactivity with benzylpenicillin. Jap. J. Antibiot., 27:456 ~ 462 (1974)
- 9) Miyoshi, T., Miyairi, N., Aoki, H., Kohsaka, M., Sakai, H., and Imanaka, H. : Bicyclomycin, A new antibiotic I. Taxonomy, isolation and characterization. J. Antibiotics, 25 : 569~575 (1972)
- 10) Nishida, M., Mine, Y., and Matsubara, T. : Bicyclomycin, A new antibiotic III. *in vitro* and *in vivo* antimicrobial activity. J. Antibiotics, 25:582~593(1972)
- 11) Nishida, M., Mine, Y., and Matsubara, T. : Bicyclomycin, A new antibiotic IV. Absorption, excretion and tissue distribution. J. Antibiotics, 25:594~601(1972)
- 12) Nishida, M., Mine, Nonoyama, S., Kamimura, T., and Fukada, S. : Therapeutic efficacy of bicyclomycin for shigellosis experimentally induced in rhesus monkeys. J. Antibiotics, 27:976~983(1974)
- 13) Oku, T., Nishino, T., and Tanino, T. : A study on antibacterial action of bicyclomycin on *Escherichia coli*. Jap. J. Bacteriol., 34: 191, 52nd meet. Jap. Soc. Bacteriol. Apr/4 ~ 6 (1979)
- 14) Someya, A., Iseki, M., and Tanaka, N. : Binding of bicyclomycin to inner membrane proteins of *Escherichia coli*. J. Antibiot., 31 : 712~718 (1978)
- 15) Someya, A., Iseki, M., and Tanaka, N. : Morphological changes of *Escherichia coli*. induced by bicyclomycin. Antimicrob. Agents Chemother. 16 : 87~91(1979)
- 16) Sugimoto, C., Mitani, K., Nakazawa, M., Sekizaki, T., Terakado, N., and Isayama, Y. : *In vitro* susceptibility *Haemophilus somnus* to 33 antimicrobial agents. Antimicrob., Agents Chemother., 23 : 163~165 (1983)
- 17) Tanaka, N., Iseki, M., Miyoshi, T., and Imanaka, H. : Mechanism of action of bicyclomycin. J. Antibiot., 29 : 155 ~ 168 (1976)
- 18) Tanaka, N., Iseki, M., Miyoshi, T., and Imanaka, H. : A study on action mechanism of bicyclomycin. Jap. J. Antibiot., 31:163 (1976)
- 19) Wang, C. T., and Namioka, S. : Effects of bicyclomycin on piglet diarrhea (*E. coli*). J. chin. Soc. Vet. Sci., 9 : 177~186(1983)
- 20) Watt, B., and Brown, F. V. : The activity of bicyclomycin against anaerobic bacteria of clinical interest. J. Antimicrob. Chemother., 12 : 549~553(1983)

#### 討 論 (座長：橋本和典・家衛試)

質問 (平井輝生・台糖ファイザー) : 1. 「薬剤耐性が伝達されない」ということは、耐性を支配する遺伝子はChromosome上にあるということですか、あるいは非伝達性のPlasmid上にあるのですか?

2. 薬剤耐性の機構は分かっているのでしょうか?

3. 残留試験で検出限界が0.2 µg/ml となっていました、これ以下は測定できないのですか?

答 : 1. 不明です。

2. 不明です。

3. 本品の検定菌は *E. coli* BS-10 (*E. coli* ATCC 27166の変異株) でかるうじて測定できる程度です。抽出倍率によって、もう少し低濃度まで測定可能です。

質問 (佐藤静夫・全農家衛試) : ビコザマイシンはMICからみると、12.5~25 µg/ml と、かなり通常の薬剤の場合の耐性限界に近い薬剤と思われるが、生体

ではかなり有効であるとの成績を示されている。生体内での本剤の作用機構について、抗菌活性以外に何か生体側の防衛機転との関連する成績があったら教えてほしい。

答：本品は殺菌作用で、細胞壁の合成阻害です。しかし、MICに比べ *in vivo* の効果が優れている点についての作用機作は不明です。

質問（中根淑夫）：牛の下痢症の治療の際は代用乳や全乳を中止してからビコザマイシンを投与しているのか。それとも代用乳や全乳にビコザマイシンを混ぜてやったのか。

答：今回の試験におきましては、代用乳に混合・溶解して投与しました。

質問（村田昌芳・広島大）：牛（？）の臨床的サルモネラ下痢におけるサルモネラの血清型はどういうものがありましたか？

答： *Salmonella typhimurium* です。

（座長：橋本和典）：BCZの動物専用抗生物質、飼料添加剤としての特徴、有用性等について述べられたわけですが、*in vitro* のMICの数値と *in vivo*

における有効性、並びにPlasmidについて若干さらにdataを重ねて戴くことを期待します。野外試験をおやりになった群馬の金井先生、何かコメントをお願いします。

答（群馬県・金井 久）：本薬剤は市販常用薬剤に比較して決してMICが優れているとは言えず、私もはじめて本剤の試験依頼を受けたころは大分ちゅうちょした。しかし当時から多剤耐性菌が多く、その対策について模索していたので、とりあえず臨床試験に応用してみたところ、かなり有効であることが明らかとなった。牛、豚の症例に応用したがいずれの例でも効果を認めた。

本薬剤の耐性機構についてはまだ明らかでなく今後の研究にまっところ大であり、*in vitro* よりも *in vivo* で著効を示す点についても同様である。

私は本薬剤について、① 人畜分離型薬剤である。② Rプラスミドの支配を受けない。③ 多剤耐性菌に有効である。④ 排泄がすみやかである、等の点から獣医畜産領域への導入は意義あるものと思量する。