

4. ホスホマイシンについて

武 田 植 人
(明治製菓株)

(原稿未提出のため、シンポジウム開催時の内容抄録のみ掲載)

ホスホマイシン (FOM) は、1967年スペインの土壌から分離された *Streptomyces fradiae* の培養によって産生される新規抗生物質であり、アメリカ MERCK 社およびスペイン CEPA 社によって共同開発されたものである。FOM の化学名は (-) - (1R, 2S) - (1, 2-epoxypropyl) phosphonic acid で、化学構造が極めて簡単であるため、現在は合成法によって製造されており、人体用医薬品としてその Ca 塩は経口用剤、Na 塩は注射用剤として用いられている。FOM は 1969 年 第 9 回 Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy で発表され、翌 1970 年に明治製菓株式会社に対して開発の許諾と試料の提供がなされ、直ちに基礎的な研究に入り充分な検討を重ね、人体用医薬品としての臨床試験に入り基礎および臨床面から多数の専門家により検討された。その結果、数多くの特徴を有することを見出し、特にグラム陽性菌およびグラム陰性菌感染症に有効で、腸内感染症に有効であることから医薬品として承認申請し、1980 年および 1981 年に医薬品輸入および製造承認を取得している。なお、FOM は世界各国で開発さ

れ、日、独、仏など 5 カ国で発売されている。

一方、動物薬としての開発は CEPA 社で Ca 塩は適応症：下痢症 (特に *E. coli* によるもの) として子牛、子豚に飲水、ミルクへの添加 (牛)、強制経口 (豚) の製剤が承認され、Na 塩はエリスロマイシンとの配合剤で用時溶解の乳房注入剤として承認されている。

明治製菓株式会社は、FOM が広範囲抗生物質で腸内感染症に有効であるとの医薬品での知見を基に、FOM の Ca 塩を動物薬として開発に着手した。近年、我が国の畜産物の嗜好、流通等の要因により、乳牛雄牛の肥育が活発に行われており、その際の問題点として導入時、大腸菌、サルモネラ等による細菌性下痢ならびに肺炎対策が挙げられており、これらによる損耗防止が肥育農家にとって重要課題である。当社はこれらの一因である細菌性下痢の対策 (大腸菌および *Salmonella* による) に対する応用を計画し、諸試験を実施した結果、本剤は動物用医薬品として有効性をはじめ安全性、残留性等各種の評価で極めて有用性の高い薬剤であると判断するに至ったので、その概要について述べる。

討 論 (座長：佐藤静夫・全農家衛研)

質問 (中根淑夫・科学飼料研究所)：野外の大腸菌症およびサルモネラ症はどのようにして診断するのか。

答 (武田植人・明治製菓薬品研)：大腸菌症で

は、下痢便の確認、一般臨床観察、細菌学的検査および分離菌の病原性確認によって診断する。細菌学的検査では、直腸便からの大腸菌の分離、同定および菌数の測定を行い 10^6 個/g 以上を陽性と

する。病原性確認は、耐熱性 (ST) 試験および易熱性 (LT) 試験による。

サルモネラ症では臨床的な下痢の発現、一般症状の観察、疫学的考察および細菌学的検査、即ち直腸便からのサルモネラ菌の分離、同定により確認する。

質問 (小野浩臣・日獣大) : FOM の R 因子耐性菌について検査されたか。

答 (武田植人) : 未検討であり、今後の検討課題としたい。

質問 (浅沼健太・畜産安全研) : 変異原性が無いと報告されたが、この種の抗菌活性物質は通常の Ams test は応用出来ないと思うので、いかなる方法で確認したのか知りたい。

答 (武田植人) : TA 株を用い FOM 接触後洗滌して Ams test を実施したが、極めて高濃度も

変異原性は認められていない。詳細は別途連絡する。

質問 (佐藤静夫・全農家衛研) : ①安定性試験条件で気密とは具体的にどのような条件か。 ②人工耐性株の病原性は原株に比してサルモネラの場合 $10^2 \sim 10^3$ ほど低下するようであるが、その理由について教えて欲しい。 ③使用条件として4日間以上の連投は禁ぜられているがその理由は毒性発現などによるのか。

答 (武田植人)

- ①空気を遮断した状態で外気の影響を受けない保存条件である。
- ②興味あるところであるので、今後の検討課題にしたいと思う。
- ③投薬開始後確実な臨床効果が得られるのは、3日以内であり、安全性とは関係がない。