

トビシリンについて

井上喜久治

武田シェリング・プラウアニマルヘルス株式会社（〒541-0046 大阪市中央区平野町 2-3-7）

ブリの養殖業において甚大な被害を与える魚病として類結節症とレンサ球菌症が挙げられる。ブリのレンサ球菌症の起因菌である α 溶血型の *Lactococcus garvieae*（以下 *L. garvieae*）は Kusuda らの報告（1974）[1] 以降、*Streptococcus* 属に分類されてきたが、1991 年に *Enterococcus seriolicida*、1996 年に *L. garvieae* のジュニア・シノニムであると報告され、現在に至っている [2-4]。

レンサ球菌症の治療には、マクロライド系抗生物質、リンコマイシンおよびフロルフェニコール製剤が用いられるが、マクロライド系抗生物質に耐性化した *L. garvieae* が分離されるようになり、治療効果が得られにくい状況にあった。養殖現場からはマクロライド系抗生物質の耐性菌に有効な新規薬剤の上市が切望されていた。

このような状況を踏まえ、トビシリン（以下 TBPC）をブリのレンサ球菌症に対する新しい治療薬として開発することで養殖業に貢献できると考えて開発検討を開始し、2001 年に商品名フジペニン 40 でスズキ目魚類のレンサ球菌症を対象とした動物用医薬品として承認された。

1. TBPC の性状

TBPC はペニシリン G（以下 PCG）のプロドラッグ化を目的に、1991 年に藤沢薬品工業株式会社の特薬研究所で創製された新規化合物で、PCG のカリウム塩と 3-hydroxybenzyl isobutyrate をエステル縮合させることにより合成された。1996 年 7 月 31 日の医薬品名称調査会で、一般的名称が以下のように決定された。

JAN（日本名）トビシリン（英名）tobicillin

日本名：(+)-3-イソブチリルオキシメチルフェニル (2*S*,5*R*,6*R*)-3,3-ジメチル-7-オキソ-6-(2-フェニルアセトアミド)-4-チア-1-アザビシクロ [3.2.0] ヘプタン-2-カルボキシレート

英名：(+)-3-isobutyryloxymethylphenyl (2*S*,5*R*,6*R*)-3,3-dimethyl-7-oxo-6-(2-phenylacetamido)-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylate

CAS No. 151287-22-8

分子量：510.61

TBPC の重量と単位：TBPC 1mg=1163 単位

TBPC の特長は、親化合物の PCG に比べ、脂溶性が著しく増大しており、水にほとんど溶けず、広範囲の pH の水溶液に対し安定で、生体への吸収性も高められている点にある。生物学的特徴は、抗菌活性を有さず、吸収の際にエステラーゼなどの酵素により加水分解を受け、PCG として抗菌活性を発現する点である。

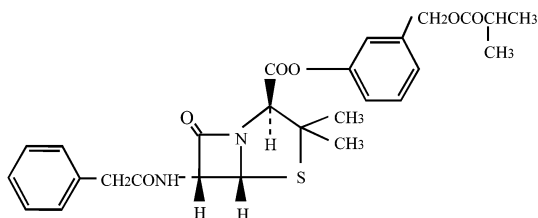


図 1 TBPC の構造

2. TBPC の毒性

1) 急性毒性

ICR 系 (Crj: CD-1) SPF マウスおよび SD 系

(Crj:CD) SPF ラットに TBPC を経口、皮下および腹腔内に投与したが、2,000mg/kg の投与でも死亡例はなかった。

2) 亜急性毒性

1 群当たり、雌雄各 10 匹の SD 系 (Crj:CD) ラットに TBPC の 200, 650 および 2,000mg/kg を 1 日 1 回、28 日間反復経口投与した結果では、2,000mg/kg 投与でも死亡例はなく、抗菌性物質の投与で一般的に観察される変化以外には、毒性変化は認められなかった。

3) 慢性毒性

1 群当たり、雌雄各 10 匹の SD 系 (Crj:CD) ラットに TBPC の 200, 650 および 2,000mg/kg を 1 日 1 回、3 カ月間反復経口投与した。2,000mg/kg 投与でも死亡例はなく、亜急性毒性試験で得られた所見と同様に、抗菌性物質の投与で一般的に観察される変化以外には、毒性変化は認められず、また、これらの変化の程度の増強も認められなかった。

4) 催奇形性

ア. ラット

SD 系 (Crj:CD) 妊娠ラットに TBPC の 200, 650 および 2,000mg/kg を胎子の器官形成期に相当する妊娠 7 日から 17 日まで 1 日 1 回経口投与し、母動物および胎子におよぼす影響について検討した。

母動物について、一般状態では、200mg/kg 以上の投与群で軟便および摂餌量の減少が認められた。また、2,000mg/kg 投与群で、投与期間中の体重増加抑制が認められた。解剖所見では、用量相関的に盲腸の拡張が認められたが、その他には母動物の一般状態、生産能力および胎子に対して、TBPC によると思われる異常は認めなかった。

以上の結果より、TBPC の母動物および胎子に対する一般毒性学的な毒性変化からみた無影響量は 2,000mg/kg であると推察された。

イ. ウサギ

ニュージーランドホワイト種 (Kbl: NZW) 妊娠ウサギで、母動物および胎子に及ぼす影響について検討した。

母動物ではウサギへの抗菌性物質の投与で一

般的に認められる薬効的な変化以外に毒性変化は認められなかった。しかし、10mg/kg 以上の投与群で早産および流産が認められ、TBPC の母動物の妊娠維持に対する毒性変化からみた無影響量は 3.3mg/kg、一般毒性学的な毒性変化からみた無影響量は、30mg/kg、また、胎子に対する一般毒性学的な毒性変化からみた無影響量は 30mg/kg であると推察された。

5) 細菌を用いる復帰変異試験

試験菌に *Salmonella* Typhimurium TA100, TA1535, TA98 および TA1537 ならびに *Escherichia coli* WP2 *uvrA* 株を用いて、ブレインキューベーション法により、非代謝活性化系 (S9 mix 無添加) および代謝活性化系 (S9 mix 添加) で検討した。その結果、変異コロニー数の顕著な増加は認められず、細菌に対する変異原性は有しないと判断されたことから、TBPC の遺伝子突然誘発作用は極めて少ないと予測された。

6) 哺乳類の培養細胞を用いる染色体異常試験

チャイニーズハムスター肺由来の繊維芽細胞株 (CHL/IU) を用いて、哺乳類の培養細胞に対する染色体異常誘発性を直接法および代謝活性化法 (S9 mix 添加、無添加) で検討した。その結果、直接法および代謝活性化法ともに、顕著な染色体異常構造を有する細胞の増加は認められず、TBPC の哺乳類の培養細胞に対する染色体異常誘発性は、極めて少ないと判断された。

7) マウスを用いる小核試験

雄の ICR 系 (Crj:CD-1) マウスを用いて骨髓細胞における小核試験により、小核誘発性を検討した結果では、TBPC は小核誘発性を認めないと判断された。

3. 吸収・排泄・分布・代謝

TBPC の薬物動態学的検討および生体内運命の検討をラットで詳細に行い、得られた知見をブリーで確認した。

なお、吸収挙動の検討の結果、TBPC 自体は生体内に移行しないことが確認されたため、吸収・分布および生物学的同等性の検討は、血液あるいは組織中の PCG 濃度を指標に行った。

1) TBPCのラットおよびブリでの消化管における吸収挙動

ラットにおける検討で、TBPCは消化管内から血液中に移行する際に、分子構造中のエステルが加水分解され、門脈血液中にはTBPCとして移行しないことが確認された。同時にTBPCの構成化合物である3-ヒドロキシベンジルイソブチレートも血液中には検出されず、3-ヒドロキシベンジルイソブチレートがさらに加水分解されたm-ヒドロキシベンジルアルコールが血液中に移行していることが確認された(図2)。

また、TBPCのラットにおける亜急性毒性試験の中で、TBPCの2,000mg/kg量を28日間連続投与した翌日の各種臓器(肝臓、腎臓、筋肉および脂肪)中のTBPCおよびPCG濃度を測定したが、いずれの臓器でもTBPCは検出されず、PCGのみが検出された。

このため、TBPCの吸収挙動は、既知のバカンピシリンなどのエステル誘導体と類似であり、消化管粘膜を通過時にはエステル部位が加水分解され、血液中にはTBPCを構成するPCG、m-ヒドロキシベンジルアルコールおよびイソ酪酸として移行するものと考えられた(図3)。

ブリにおける検討では、肝門脈血中にTBPCが検出されず、PCGが検出されることを確認し、ブリにおいてもラットと同様の吸収挙動を示すものと考えられた。

また、ブリにTBPCの乳糖散剤(20万単位/g)で100万単位/kgを投与し、心臓から採取した血中のTBPCおよびPCG濃度を経時的に調べたが、いずれの時点でもTBPCは検出されず、PCGのみが検出されている。

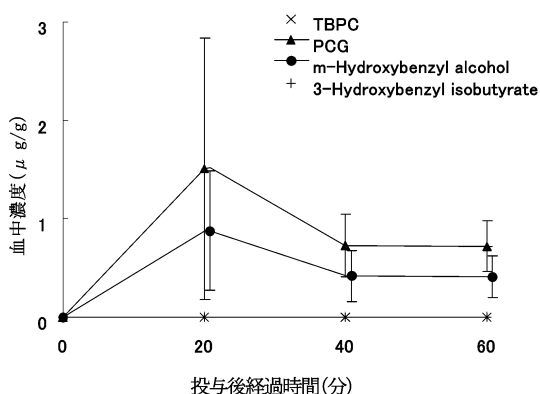


図2 TBPC 172mg (20万単位)/kgを投与した時のラット門脈血中のTBPC、PCGおよびm-ヒドロキシベンジルアルコール濃度の推移

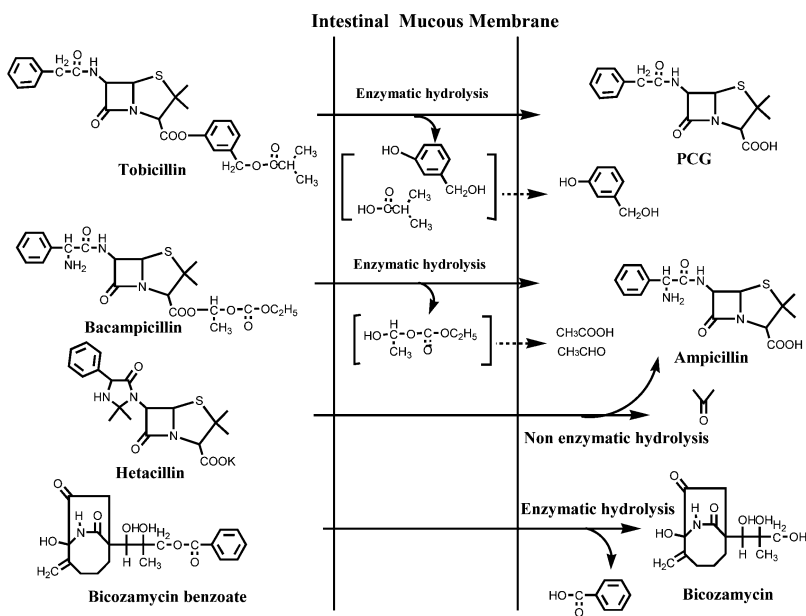


図3 TBPC および他のプロドラッグの吸収挙動

2) TBPC のラットおよびブリでの吸収

TBPC をラットに 20 万単位 (172mg) /kg を強制経口投与した時の、血中 PCG の最高濃度到達時間 (Tmax) は投与後 1 時間、最高到達濃度 (Cmax) は $0.47 \mu\text{g/g}$ であった。投与後 24 時間には、10 例中 2 例で PCG が検出された ($0.11 \mu\text{g/g}$ および $0.09 \mu\text{g/g}$) が、その他の個体では定量下限 ($<0.05 \mu\text{g/g}$) を下回った (図 4)。

ラットと同量の TBPC を、海水温が異なる時期 (26℃ と 21℃) に飼育されたブリに混餌投与した時、Tmax はいずれの時期も投与後 3 時間で、Cmax は高水温期の方が高く、 $1.02 \mu\text{g/g}$ であった。低水温期の Cmax は、 $0.65 \mu\text{g/g}$ であった。投与後 24 時間には、低水温期の 10 例中 3 例で PCG が検出されたが ($0.10 \sim 0.11 \mu\text{g/g}$)、その他の個体では定量下限 ($<0.05 \mu\text{g/g}$) を下回った (図 5)。

3) TBPC の代謝

TBPC は経口投与されると PCG, m- ヒドロキ

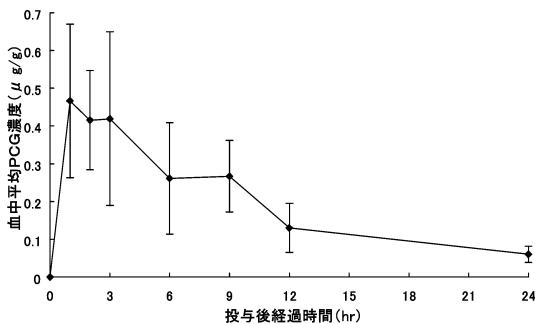


図 4 ラットに TBPC 20 万単位 (172mg) /kg を経口投与した血中 PCG 濃度の推移

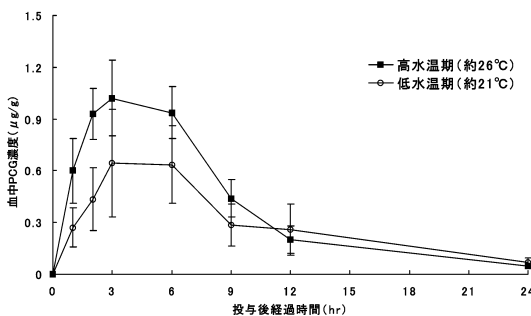


図 5 海水温の異なる時期に TBPC 20 万単位 (172mg) /kg を経口投与したブリの血中 PCG 濃度の推移

シベンジルアルコールおよびイソ酪酸として血中に移行すると考えられるため、代謝の検討ではこれらの各化合物毎の代謝についての既知情報を整理し、未知の部分が多かった m- ヒドロキシベンジルアルコールの代謝経路の確認を行った上で、TBPC の代謝経路の全貌について検討した。TBPC は経口投与されると、消化管粘膜通過時に PCG, m- ヒドロキシベンジルアルコールおよびイソ酪酸まで分解されて血液に移行し (図 6), PCG は図 7 に示した経路で [5], イソ酪酸は図 8 に示した経路で、m- ヒドロキシベンジルアルコールは図 9 に示した経路を経て代謝され、体外に排泄されていくものと考えられた。

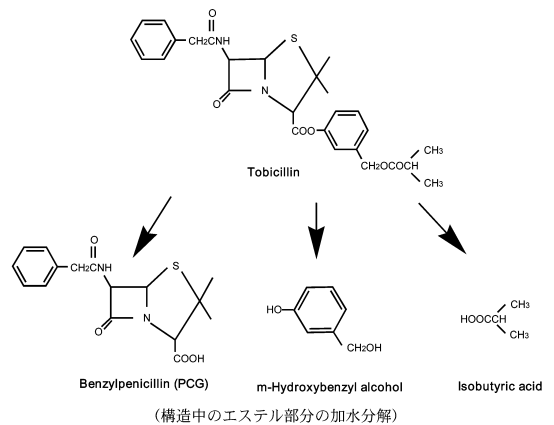


図 6 TBPC の一次代謝 (腸管粘膜内での変換)

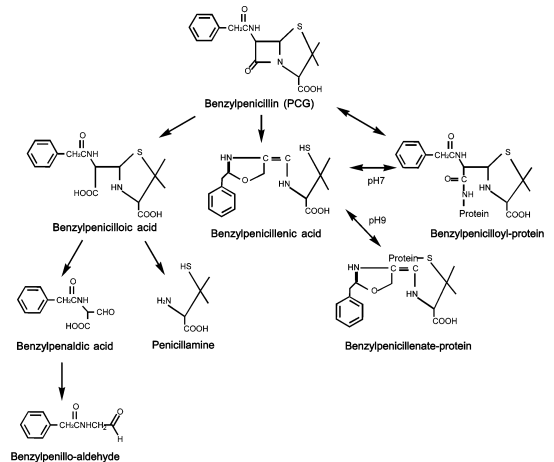


図 7 PCG の生体内での代謝 (清水 1970) [5]

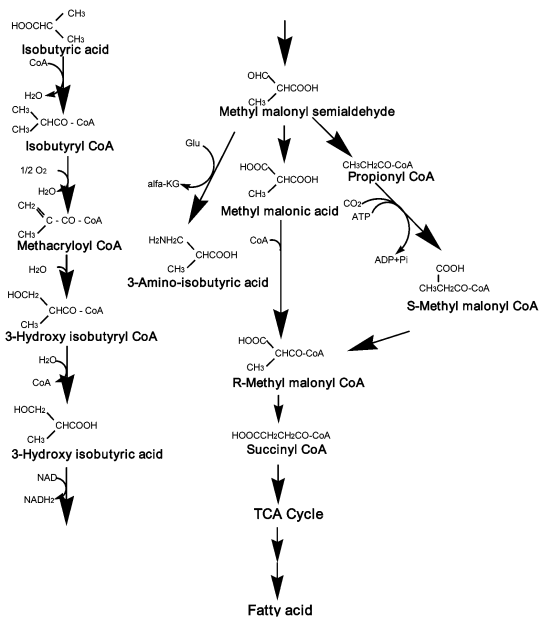


図 8 イソ酪酸の生体内での代謝
(細胞機能と代謝マップ。細胞の代謝・物質の動態
社団法人 東京化学同人編 1997)

4. 残 留

TBPC の残留性に関する検討は、投薬・採材 2
施設、分析 1 施設に委託し、2 試験を実施した。
試験期間中の水温および供試魚の群分け時の平
均体重は以下の通りであった。

	水 温	魚体重
試験 A	20.9 ～ 23.3℃	163g
試験 B	18.5 ～ 22.9℃	1120g

いずれの試験も、養殖ブリに TBPC の乳糖散剤
(20 万単位 /g) を、臨床予定最高用量の 2 倍量
である 40 万単位 /kg (魚体重) となるように餌料
に混合し、1 日 1 回、5 日間連続で自由摂餌により
投薬した。最終投薬終了後経時 (日) 的に採取し
た血液、筋肉、肝臓および腎臓中の PCG 濃度を
高速液体クロマトグラフ法で測定した。
なお、分析対象を PCG とした根拠は、TBPC の
吸収挙動の検討により、生体内には TBPC として
は吸収されず、PCG として吸収されることが判
明しているからである。

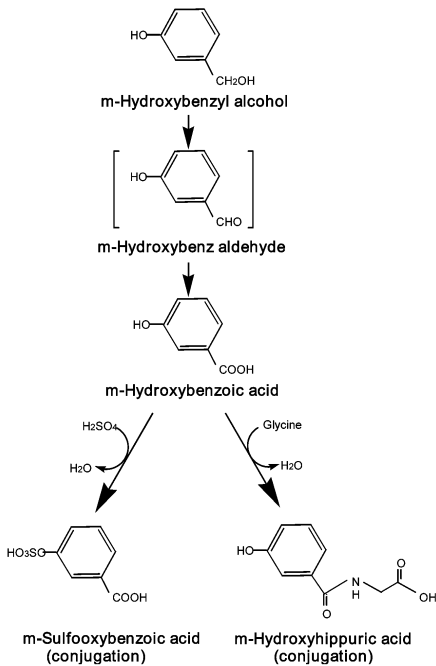


図 9 m- ヒドロキシベンジルアルコールの代謝経路

試験 A では、最終投薬後 1 日目の腎臓 (1 検体)
で PCG が検出されたが、3 日後以降は全ての組
織・臓器で検出限界 (0.05 μ g/g) 未満となった。
試験 B では、最終投薬後 1 日目の腎臓 (1 検体)
および肝臓 (2 検体) で検出されたが、2 日後以降
は全ての組織・臓器で検出限界未満となった。

5. 薬 理

1) TBPC および PCG の抗菌活性

TBPC の抗菌活性を調べるため、グラム陽性菌
4 株、グラム陰性菌 5 株を供試して、TBPC およ
び PCG と、それぞれの豚肝臓エステラーゼ加水
分解物に対する阻止円形成の有無を見た結果、
TBPC は菌の生育を阻害せず、TBPC の豚肝臓エ
ステラーゼ加水分解物では阻止円が形成された
(表 1)。
また、TBPC の豚肝臓エステラーゼ加水分解物
および PCG カリウムをバイオオートグラフィー
により比較した結果、TBPC の豚肝臓エステラー
ゼ加水分解物では、PCG の R_f 値にほぼ対応する
位置に阻止円が認められた。

これらのことから、TBPC 自体は抗菌活性を持たず、加水分解を受けた結果として PCG を生成し、PCG として抗菌活性を発揮すると考えられた。また、TBPC の加水分解物の中で抗菌活性を有するものは、PCG のみであった。

このため、TBPC の一般細菌および魚病菌に対する抗菌活性は、PCG カリウムを用いて測定したが、一般細菌ではグラム陽性菌および一部のグラム陰性菌、魚病菌では *L. garvieae* および *Pasteurella piscicida* に対して強い抗菌活性を示した。(表 2 ～ 4)。また、エリスロマイシン耐性の *L. garvieae* は、PCG に感受性を示したが、アンピシリン耐性の *P. piscicida* は交差耐性を示した。

6. 臨 床

1) 検討方法

TBPC の乳糖散剤 (20 万単位 /g) を用いた治験は、5 カ所の治験機関、12 施設で実施した。治験実施施設の所在地域は、愛媛県、大分県、長崎県、熊本県、宮崎県および鹿児島県の 6 県であった。治験の期間は 1996 年から 1998 年の 3 年間であった。

疾病の診断は、「疾病診断マニュアル」[(財)日本水産資源保護協会]に準拠して実施した。但し、同マニュアルで確定診断の根拠とされている免疫組織学的検査は実施していない。

供試薬剤は、モイストペレットに混合、または

表 1 TBPC および TBPC の豚肝臓エステラーゼ加水分解物の抗菌活性

供試菌株	阻止円径 (mm)			
	PCG	TBPC	PCG + エステラーゼ*	TBPC + エステラーゼ*
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC29213	27	—	22	20
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC12228	24	—	21	19
<i>Streptococcus faecalis</i> ATCC29212	30	—	27	25
<i>Streptococcus faecium</i> ATCC19434	33	—	29	27
<i>Escherichia coli</i> ATCC27166	35	—	29	28
<i>Salmonella Typhimurium</i> 1406	34	—	26	22
<i>Salmonella Enteritidis</i> 1891	32	—	27	23
<i>Shigella dysenteriae</i> FP49	25	—	23	22
<i>Shigella sonnei</i> JEW-33	22	—	20	18

—：阻止円を認めず。

*：薬剤 10mg に豚肝臓エステラーゼ (約 500 単位 / mL) 5mL を加え、30℃、60 分間反応させ、反応後同量のメタノールで反応を中止し、遠心分離 (3,000rpm, 10 分間) した上澄液を用いた。

(注) PCG をエステラーゼ処理した例で、阻止円径が未処理のものに比較して小さくなる傾向があるが、処理過程での分解によるものと考えられた (豚肝臓エステラーゼとは結合していないことを確認した)。

表 2 PCG の一般細菌 (グラム陽性菌) に対する抗菌活性

菌 株	MIC (μ g/mL)
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC29213	0.20
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC12228	0.20
<i>Staphylococcus saprophyticus</i> ATCC15305	0.10
<i>Staphylococcus sciuri</i> ss <i>sciuri</i> ATCC29062	0.10
<i>Streptococcus agalactiae</i> 126	0.025
<i>Streptococcus mitis</i> ATCC9811	0.10
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC6305	0.025
<i>Streptococcus pyogenes</i> ATCC8668	$\leq$ 0.0125
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC9341	$\leq$ 0.0125
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC6633	0.025

表3 PCGの一般細菌(グラム陰性菌)に対する抗菌活性

菌 株	MIC (μ g/mL)
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	3.13
<i>Escherichia coli</i> ATCC25922	25
<i>Salmonella</i> Typhi T287	0.39
<i>Enterococcus cloacae</i> ATCC 13047	>100
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC49247	12.5
<i>Klebsiella pneumoniae</i> JCM1662	50
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC27853	>100
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> ATCC49226	0.20

表4 魚病菌に対する抗菌活性

菌 株	MIC (μ g/mL)	
	PCG	エリスロマイシン
<i>Lactococcus garvieae</i>		
EH8632*	0.78	>100
NUF545*	0.78	>100
TRM-2*	0.78	>100
HY89038r	0.78	0.20
<i>Pasteurella piscicida</i>		
SP93-184**	>100	6.25
P90052**	>100	12.5
NG8325	0.10	6.25
H82084	0.10	6.25
<i>Vibrio anguillarum</i>		
A-80081**	>100	100
PT-8341**	>100	100
H-83061	100	12.5
SHA8325	50	12.5
<i>Edwardsiella tarda</i>		
U-81015	3.13	25
U-81017	1.56	12.5
MOS9233	6.25	25

*: エリスロマイシン耐性株

**: アンピシリン耐性株

ドライペレットに展着させて、自由摂餌で5日間連続、経口投与した。

効果の判定は、投薬5日前から投薬終了後5日目までの日間死亡尾数を指標に行った。投薬5日前から投薬3日目までの期間(前期)と、投薬3日目から投薬終了後5日目までの期間(後期)に区分し、前期の死亡尾数から求められる直線回帰の傾きから有効性評価に採用するか否かの妥当性を検討し、後期の死亡尾数から求められる直線回

帰式から有効性の判定を行った。

前期の直線回帰の傾きが負(−)記号の場合は、投薬開始時点ではすでに死亡尾数が減少局面にあり、その後の死亡尾数が減少しても薬剤の効果が自然治癒かが判別できないために“判定不能”例とし、有効性検討には採用しなかった。但し、前期の直線回帰の傾きが負(−)記号の場合で、後期の直線回帰の傾きが正(+)記号の場合は、薬剤の効果がなかったか悪化したものと判断し、“無効”例とした。

後期の死亡尾数から求めた直線回帰の傾きが正(+)記号、即ちその後の死亡尾数に増加傾向がうかがえる場合は“無効”例とした。また、後期の直線回帰式の傾きが負(−)記号であっても、この式から死亡尾数が0($Y=0$)になる時点($Y=0$ を代入して求められるXの値)が14より大きい場合は“無効”とした。

今回採用した判定基準により“有効”と判定されるものは、前期の死亡尾数が増加傾向にあり、且つ、後期の死亡尾数の推移から投薬3日目以降14日以内で死亡尾数が0になると予測される症例のみである。

統計処理は、「2つの比率の差の検定」で行い、症例数により「 χ^2 検定」(枠内度数が全て5以上のとき)、「 χ^2 検定 Yatesの補正付き」(枠内度数のどれか1つが5未満のとき)または、「Fisherの直接確率計算法」(枠内度数の2つ以上が5未満のとき)を使い分けた。なお、危険率はいずれも5%で計算した。

2) 検討結果

今回の治験では、いずれの症例も本品を餌料に混合して経口投与されたため、用法の検討は行わ

ず、用量のみの検討とした。

本品の用量は、魚体重 1kg 当たり 1 回量として、5 万単位から 20 万単位の範囲で設定し、投与期間はいずれも 5 日間であった。このため、用量毎の有効率を算出し、対照薬の有効率との比較あるいは用量間の比較を行った。

薬剤毎・用量別の有効率のまとめを表 5 に示した。用量別の対照薬剤との比較では、TBPC はいずれの用量でも対照薬剤あるいは用量間で統計的な差（危険率 5%）はなく、5 万単位 /kg ～ 20 万単位 /kg の範囲で対照薬と同等の効果を示した。

7. 結 び

以上、新規抗生物質 TBPC の、ブリのレンサ球菌症への応用について述べてきたが、水産養殖における各種疾病は避けて通れない関門になっている。近年、ワクチンの普及が広まりつつあり、治療から予防への意識が高まりつつある。安定した養殖事業の運営には望ましい傾向であり、今後、ワクチンと治療薬との併用でますます水産養殖が

発展することに少しでも役に立てることが出来れば幸いである。

（参考）TBPC の製剤名と承認事項および使用上の注意は表 6 の通りである。

参考文献

- 1) Kusuda R, Kawai K, Toyoshima T, Komatu I: A new pathogenic bacterium belonging to the genus *Streptococcus*, isolated from an epizootic of cultured yellowtail. Bull. Jpn. Soc. Sci. Fish., 42 (12), 1345-1352 (1976)
- 2) Kusuda R, Kawai K, Salati F, Banner CR, Fryer F: *Enterococcus seriolicida* sp. Nov., a fish pathogen. Int. J. syst. Bacteriol., 41 (3), 406-409 (1991)
- 3) Teixeira LM, Merquior VLC, Dac M, Vianni E, Fracalanza SEL, Steigerwalt AG, Brenner DJ, Facklam RR: Phenotypic and genotypic characterization of atypical *Lactococcus garvieae* strains isolated from water buffalos with subclinical mastitis and

表 5 用法および用量の検討（用量別の有効率のまとめ）

薬剤名	投薬量	有効率 (有効例数 / 投与例数)	判定不能例数
TBPC	5 万単位 /kg	60.0% (3/ 5)	1
	10 万単位 /kg	84.6% (11/13)	3
	15 万単位 /kg	0% (0/ 1)	0
	20 万単位 /kg	81.8% (9/11)	2
対照薬剤	—	55.6% (5/ 9)	1

表 6 製剤名と承認事項および使用上の注意

製 剤 名：水産用フジペニン 40

製 造 元：セラケム株式会社

販 売 元：武田シェリング・プラウアニマルヘルス株式会社

成分分量：1g 中、トピシリン 40 万単位、安定剤ブチルヒドロキシアニソール 1mg を含有する。

効能効果：ベンジルペニシリン感受性菌に起因する下記疾病魚類の死亡率の低下

スズキ目魚類：レンサ球菌症

用法・用量：魚体重 1kg 当たり、1 日量トピシリンとして下記量を餌料に均一に混ぜて 5 日間投与する。

スズキ目魚類：10 万単位（本剤として 0.25g）

使用上の注意：使用説明書を参照のこと。休薬期間 スズキ目魚類（ぶり、まだい、まあじ、ティラピアを除く）：4 日

有効期間：3 年

注意：「使用基準」の定めるところにより使用すること。使用禁止期間 ぶり、まだい、まあじ、ティラピア：4 日

confirmation of *L. garvieae* as a senior subjective synonym of *Enterococcus seriolicida*. Int. J. syst. Bacteriol., 46 (3), 664-668 (1996)

- 4) Eldar A, Ghittino C, Asanta L, Bozzetta E, Gorla M, Prearo M, Bercovier H: *Enterococcus seriolicida*

is a junior synonym of *Lactococcus garvieae*, a causative agent of septicemia and meningoencephalitis in fish. Curr. Microbiol., 32, 85-88 (1996)

- 5) 清水喜八郎：抗生物質の生体内代謝。代謝，7(4)，246-254 (1970)

Tobicillin

Kikuzi INOUE

Takeda Schering-Plough Animal Health K.K., 2-3-7, Hiranomachi, Chuo-ku, Osaka 541-0046, Japan

Enterococcosis in yellowtail *Seriola quinqueradiata*, a bacterial infection caused by *Lactococcus garvieae* is a major problem of Japanese marine fish farm. Macrolides such as erythromycin and spiramycin have been used as chemotherapeutic agents for the treatment of enterococcosis. However, in recent years, these antibiotics have become ineffective against *Lactococcus garvieae*. Therefore, the development of a new drug having a different mechanism of action from macrolides has been awaited. Tobicillin, an ester derivative of penicillin G, was examined as a treatment for enterococcosis in yellowtail. The results indicated that tobicillin will be one of the effective antibiotics for the treatment of enterococcosis in yellowtail.

討 論 (座長：澤田拓士，日獣大)

質問 (佐藤静夫，全農家衛研)

- ① PCG でなくドキシリンとして開発された理由は。
② 脂溶性であるが，残留の心配は。

答 (井上喜久治)

- ① 水産用治療薬としては，経口投与で効果を発揮することが重要な条件になる。PCG を飼料に混合して投与した場合，PCG では効果が不十分であり，より有効な TBPC を開発した。
② ブリに用量の 4 倍量を 5 日間連続で経口投与した試験では，2 日目以降で肝臓を含む全ての測定臓器で検出限界 ($0.05 \mu\text{g/g}$) 以下であった。

質問 (小久江栄一，農工大)

- ① 経口投与において吸収される割合は何%位か。
② VICH では環境毒性が大きな問題とされている。吸収されずに海水中に排泄されるが，海水中での分解は。

答 (井上喜久治)

- ① ブリでの吸収%に関しては厳密な測定はしていない。
② TBPC は 1 日後，PCG は 9 日後にほぼ分解する。また，TBPC の分解産物は 10 日までに分解する。なお，TBPC および PCG 以外に抗菌活性を有する物質は検出されていない。

質問 (福本一夫，日本イーライリリー)

現在，食の安全性から残留に関し，今度，MRL が規定されるといわれている。水産薬に関しわが国における取り組みの現状は。

答 (井上喜久治)

MRL に関しては，現在厚労省がパブリックコメントを募集しているので，自社の製品について，MRL 値が妥当か否か検討して，問題があれば，厚労省へコメントする予定である。