

5. アセチルイソバレリルタイロシン

(日本語名：酢酸イソ吉草酸タイロシン)

奥山大策 (メルシャン(株)開発部)*

エリスロマイシン、キタサマイシン、タイロシン等はマクロライド系抗生物質と呼ばれる一群の抗生物質で、グラム陽性菌並びにマイコプラズマの感染症に有効な動物用医薬品として既に汎用されており、高い評価を得ている。酒石酸アセチルイソバレリルタイロシン (以下 AIV と略) はタイロシンを微生物交換する事により得られる物質の酒石酸塩で、1971年にメルシャン株式会社において発見された新規物質^{1),2)} でメルシャン株式会社のほか、株式会社科学飼料研究所、武田薬品工業株式会社が共同開発した動物用医薬品である。AIVはマイコプラズマ及び各種グラム陽性細菌に高い抗菌性を示すだけでなく、タイロシンに対して感受性が低下したマイコプラズマに対しても抗菌性を示した³⁾ ことから、鶏の呼吸器性マイコプラズマ病、豚の流行性肺炎への応用を検討し、有効性、安全性に良好な結果が得られた。また、経口投与によってタイロシンより高い血中濃度が得られ、肺、気管等の呼吸器系の臓器・組織に良好な分布を示し、速やかに排泄され、組織への残留

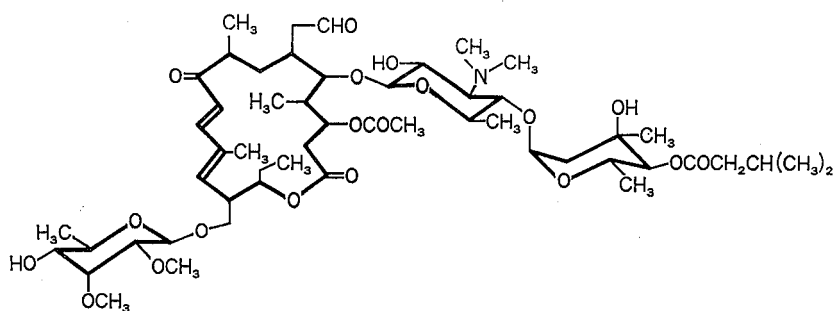
性が短いことが確認され、排泄物の分解性も良いことから、環境に放出された場合に悪影響を及ぼさない薬剤であると考えられた。

AIV の鶏に対する飲水投与剤は 1989 年 4 月に動物用医薬品として承認され、1989年11月に上市された。また、鶏及び豚に対する飼料添加剤は 1990年2月に承認を受け、同年中の上市を予定している。

1. 物理化学的性状

AIV はアセチルイソバレリルタイロシンの酒石酸塩であり、白色ないしは淡黄色の粉末で僅かに特異な匂いを有し、水、メタノール、エタノール、アセトン、クロロホルムに対して溶けやすく、酢酸エチルにやや溶けやすく、エーテルに溶けにくく、ヘキサンにほとんど溶けない。AIV の水に対する溶解性は最大約 800 mg (力価)/l であり、分散性、溶解性が良い。AIV の 25 mg を 1 ml の水に溶解した時の pH は 3.73~4.01 であった

構造式



分子式 $C_{55}H_{87}NO_{19}$ 分子量 1042.27

図 1 AIV の構造式, 分子式, 分子量

* 協力者 坂本 匡

(メルシャン)。

AIV の化学構造, 分子式, 分子量は図 1 に示した通りである。AIV はタイロシンの 3 位にアセチル基, 4'' 位にイソバレリル基が結合した物質である。AIV をポリエチレン袋, またはアルミ袋に密閉して, 室温で 39 か月保存した時, 力価及びその他の試験項目について殆ど変化が認められず, 安定である。40°C, 相対湿度 75% で 6 か月間保存しても力価の低下は 7% 以下である。AIV の溶解液は 25°C, 室内散乱光下に 7 日間保存した場合, 100 mg/ml の濃度では力価として 90 mg 以上の残存が認められている。(土方ら:メルシャン, 科学飼料研究所)

2. 毒性

1. 急性毒性

マウス, ラットにおける LD₅₀ 値を表 1 に示した。経口投与では体重 1 kg 当りマウスで約 800 mg, ラットで 3 g 以上であり, 皮下投与ではマウスで約 7 g 以上, ラットで約 3 g 以上である。静脈内注射では 48 mg~133.9 mg であり, 比較的低い値を示した。

表 1 AIV の急性毒性試験 [LD₅₀ 値 (mg/kg)]

投与経路	性別	マウス	ラット
静脈内	雄	121.0	58.2
	雌	133.9	48.1
皮下	雄	>6793	>2900
	雌	>6793	>2900
経口	雄	758.4	>3016
	雌	819.1	>3016

(井口博史ら:メルシャン:未発表)

2. 亜急性毒性, 慢性毒性

AIV 400, 2,000, 10,000, 50,000 ppm を餌に混ぜ, ラットに 4 週間経口投与した場合の最大無作用量は 2,000 ppm である。これは AIV をラットの体重 1 kg 当り 200 mg 与えたことに相当する。ラットに 13 週間混餌経口投与した慢性毒性試験でも最大無作用量は 2,000 ppm である。(伊

藤義彦ら:畜生安研)

3. その他の毒性

AIV の変異原性は Ames 法と Rec assay (吉本明弘ら:メルシャン), 催奇形性はラット(橋詰良一ら:畜生安研)を用いて検討したが, いずれも異常を認めない。ウサギを用いた局所刺激性(平野伸一ら:メルシャン)は 10% 濃度の AIV 溶液に軽度の刺激性が認められたが, 1.0% (常用濃度の 40 倍) 以下では刺激性は認められなかった。

3. 抗菌活性

1. 抗菌スペクトラム

グラム陽性菌及びグラム陰性菌に対する AIV の抗菌スペクトラムを表 2 に示した。AIV はグラム陽性菌に対して酒石酸タイロシンとほぼ同等の強い抗菌力を示すが, グラム陰性菌に対しては殆ど抗菌力を示さない。

2. マイコプラズマに対する抗菌力

(1) 鶏のマイコプラズマ

AIV の *Mycoplasma gallisepticum* に対する抗菌力を表 3 に, *Mycoplasma synoviae* に対する抗菌力を表 4 に示した。*Mycoplasma gallisepticum* に対しては AIV は試験した他のマクロライド系の抗生物質より優れた抗菌活性を示し, 特にマクロライド系抗生物質耐性株に比較的強い抗菌力を示した。*Mycoplasma synoviae* に対しては AIV の MIC は $\leq 0.008 \sim 0.2 \mu\text{g}$ (力価)/ml であり, タイロシンと同様の強い抗菌力を示すが, 試験した他の薬剤の抗菌力は遙かに弱かった。

また, 最近野外から分離された *Mycoplasma gallisepticum* に対する各抗生物質の MIC を表 5 に示す。MIC の値が $0.78 \mu\text{g}$ (力価)/ml 以下を感受性ゾーンとみなすと, 各抗生物質の感受性ゾーンは図 2 のようになり, AIV は 9 割以上の野外分離株に有効であるのに対し, 他の抗生物質は半分以下である。

同様に, 最近分離された *Mycoplasma synoviae*

表 2 AIV の抗菌スペクトラム

最小発育阻止濃度 (MIC) [μg (力価)/ mL]

菌 株 名	AIV	酒石酸タイロシン
<i>Staphylococcus aureus</i> 209P	0.78	0.78
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC12228	0.78	0.39
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC9341	<0.05	>0.05
<i>Microbacterium flavum</i> ATCC10340	<0.05	0.10
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC6633	0.49	0.20
<i>Bacillus circulans</i> ATCC9966	<0.05	0.10
<i>Bacillus licheniformis</i> ATCC25972	0.39	0.39
<i>Corynebacterium diphtheriae</i> ATCC11913	<0.05	0.10
<i>Corynebacterium equi</i> IMA1038	0.20	1.56
<i>Aerococcus catalasicus</i> NCIB9642	0.39	0.78
<i>Arthrobacter atrocyaneus</i> ATCC13752	>100	100
<i>Arthrobacter viscosus</i> ATCC15294	0.39	0.73
<i>Streptococcus pyogenes</i> NY-5*	0.39	0.39
<i>Escherichia coli</i> NIHJ	100	100
<i>Escherichia coli</i> K-12	>100	>100
<i>Serratia marcescens</i> IFO3736	>100	>100
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC10031	>100	>100
<i>Proteus vulgaris</i> OXKUS	>100	>100
<i>Salmonella enteritidis</i> B1431	>100	>100
<i>Salmonella gallinarum</i> ATCC9184	>100	>100
<i>Salmonella typhi</i> T-287	>100	>100
<i>Shigella sonnei</i> EW33	>100	>100
<i>Alcaligenes faecalis</i> ATCC8750	>100	>100
<i>Alcaligenes viscolactis</i> ATCC9036	0.78	0.73
<i>Comamonas terrigena</i> IFO12685	25	25
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC10490	>100	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IFO3445	>100	>100
<i>Pseudomonas fluorescens</i> SOC	>100	>100

* ブレインハートインフュージョン寒天培地 (10%馬血液添加), 他はハートインフュージョン寒天培地 (坂本道子ら:メルシャン:未発表)

表 3 *Mycoplasma gallisepticum* に対する AIV の抗菌力

菌 株	最小発育阻止濃度 [μg (力価)/ mL]				
	AIV	タイロシン	キタサ マイシン	エリスロ マイシン	ミボラ マイシン
S-6	0.05	0.05	0.2	0.1	—
KP-13	≤ 0.003	0.006	0.05	0.05	—
SAS*	0.025	0.1	—	—	0.025
1 RF	0.012	0.012	0.1	0.1	—
2276	0.2	6.25	>100	>100	—
12T	0.1	3.13	>100	>100	—
y-12*	0.2	0.39	—	—	0.39
滋賀 1-8*	0.2	0.78	—	—	3.13
K-3-9-2-1*	0.39	3.13	—	—	6.25
30 AS*	0.78	6.25	—	—	12.5

* Agar dilution method, 他は broth dilution method (森嶋克己ら:武田薬品工業:未発表)

表 4 *Mycoplasma synoviae* に対する AIV の最小発育阻止濃度 (MIC)

[μg (力価)/ml]

菌 株	AIV	タイロシン	キタサ マイシン	エリスロ マイシン	ミボラ マイシン
3 SH	≤ 0.003	0.006	1.56	100	—
2 TU	0.025	0.05	0.78	>100	—
5 N	≤ 0.003	0.012	0.78	100	—
6 TL	0.006	0.012	1.56	100	—
WVU-18.3	0.012	0.025	0.05	—	—
KU-3-3-5*	0.1	0.1	—	—	3.13
KU-3-3-6*	0.1	0.1	—	—	1.56
K-1-9-3-2*	0.025	0.05	—	—	1.56
R-2-1*	0.025	0.1	—	—	1.56
1 N*	0.1	0.1	—	—	1.56

* Agar dilution method, 他は broth dilution method (西武ら: 武田薬品工業: 未発表)

表 5 1988~1989年に野外から分離された35株の *Mycoplasma gallisepticum* に対する各抗生物質の MIC 分布

抗生物質名	MIC [μg (力価)/ml]								
	≤ 0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	≥ 25
AIV	8	8	11	5	1			2	
タイロシン	14			2	3	10	4		2
ミボラマイシン	14		2			10	5	2	2
オレアンドマイシン			9	4		1			21
キタサマイシン	4	9	1					2	19
スピラマイシン		5	4	4	1				21
エリスロマイシン	12	1	1						21

Agar dilution method

(武田薬品工業: 未発表)

表 6 1988~1989年に野外から分離された26株の *Mycoplasma synoviae* に対する各抗生物質の MIC 分布

抗生物質名	MIC [μg (力価)/ml]								
	≤ 0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	≥ 25
AIV	7	19							
タイロシン	24	2							
ミボラマイシン		1	8	14	3				
オレアンドマイシン									26
スピラマイシン			1	19	5	4			

Agar dilution method

(武田薬品工業: 未発表)

に対する各抗生物質の MIC を表 6 に示す。AIV とタイロシンは全て $0.2 \mu\text{g}$ (力価)/ml 以下であったのに対し、他の抗生物質に対しては感受性が低かった。

(2) 豚のマイコプラズマ

AIV の *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Mycoplasma hyosynoviae*, 及び *Mycoplasma hyorhinis* に対する抗菌力を表 7, 8 及び 9 に示す。

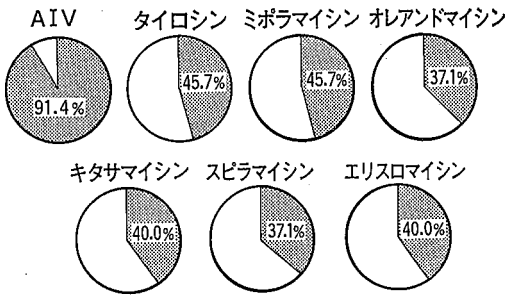


図 2 1988~1989年に野外から分離された *Mycoplasma gallisepticum* に対する各薬剤の MIC 0.78 µg (力価)/ml 以下の割合 (武田薬品工業: 未発表)

Mycoplasma hyopneumoniae に対して AIV は供試薬剤中最も強い抗菌力を示し, MIC は 0.006~0.05 µg (力価)/ml で, タイロシンの MIC の 1/2~1/8 である。*Mycoplasma hyopneumoniae* に対してタイロシンは二峰性のピークを示し, 低

感受性株が存在したが, AIV に対してはいずれも高い感受性を示し, MIC は $\leq 0.0125 \sim 0.2$ µg (力価)/ml である。*Mycoplasma hyorhinis* に対して AIV はタイロシンより強い抗菌力を示し, MIC は 0.05~0.10 µg (力価)/ml である。

表 7 *Mycoplasma hyopneumoniae* に対する AIV の抗菌力

菌 株	最小発育阻止濃度 [µg (力価)/ml]			
	AIV	タイロシン	エリスロマイシン	キタサマイシン
J	0.012	0.1	25	1.56
201	0.025	0.2	25	3.13
205	0.006	0.05	12.5	0.78
211	0.012	0.05	12.5	1.56
Y 02	0.012	0.1	12.5	1.56
Y 21	0.05	0.1	25	6.25
Y 27	0.012	0.1	25	1.56

(西武ら: 武田薬品工業: 未発表)

表 8 *Mycoplasma hyosynoviae* に対する抗菌力

薬 剤	最小発育阻止濃度 [µg (力価)/ml]								
	≤ 0.0125	0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13
AIV	<u>20</u>	4	1	1	1				
タイロシン			13	<u>4</u>		2	5	1	2

下線は基準株 S16 が含まれていることを示す。(東大: 山本孝史, 現家衛試: 未発表)

表 9 *Mycoplasma hyorhinis* に対する抗菌力

薬 剤	最小発育阻止濃度 [µg (力価)/ml]							
	0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13
AIV		5	<u>20</u>					
タイロシン				10	<u>15</u>			

下線は基準株 BTS7 が含まれていることを示す。(東大: 山本孝史, 現家衛試: 未発表)

表 10 1988年に分離された *Mycoplasma hyopneumoniae* に対する各抗生物質 MIC 分布

供試薬剤	最小発育阻止濃度 [µg (力価)/ml]					
	≤ 0.013	0.025	0.05	0.10	0.20	0.39
AIV	54	13	1			
タイロシン	7	9	27	23	2	
ジョサマイシン	1	2	3	12	39	11
リンコマイシン	2	1	15	34	16	

(東大: 山本孝史, 現家衛試: 未発表)

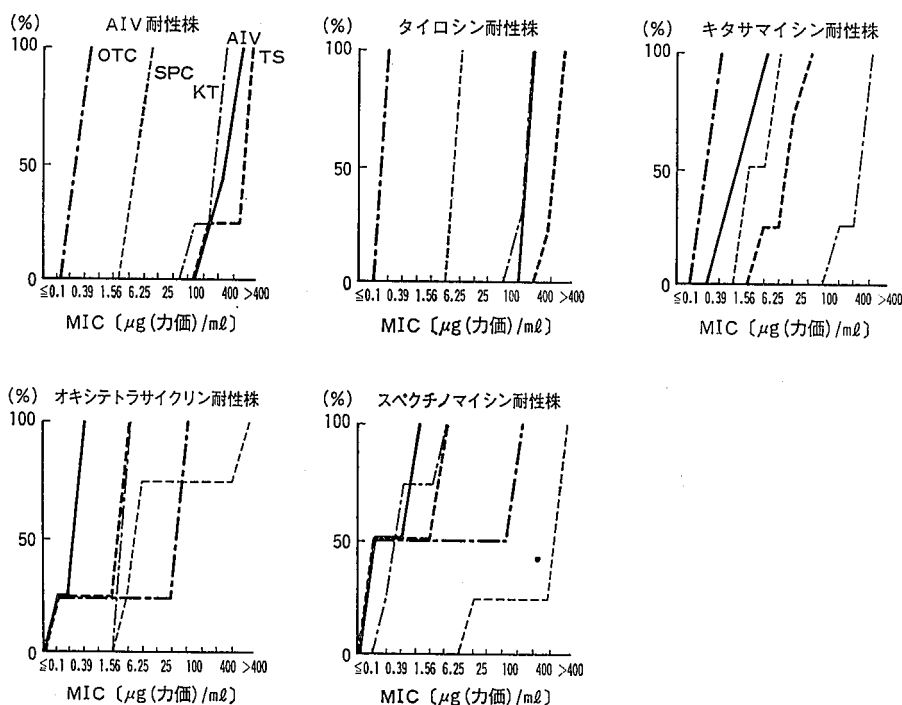


図3 各種薬剤耐性 *Mycoplasma gallisepticum* の AIV 及び各種薬剤に対する感受性分布
(酒匂幹雄ら：科学飼料研究所：未発表)

また、1988年に全国各地のマイコプラズマ性肺炎発生農場の豚から分離された計68株の *Mycoplasma hyopneumoniae* に対する AIV の MIC を表10に示す。AIV の臨床分離株に対する MIC は $\leq 0.013 \mu\text{g (力価)}/\text{ml}$ の高い感受性を示す分離株が約 80% を占め、他の供試薬剤より優れた MIC を示している。

3. 交差耐性

各種抗菌剤に対して試験管内で耐性を獲得した *Mycoplasma gallisepticum* を用いて交差耐性を検討した結果を図3に示す。AIV は他のマクロライド系抗生物質とは不完全な交差耐性を示し、マクロライド系以外の薬剤とは全く交差耐性を示さない。

4. 吸収・分布・代謝・排泄・残留

1. 吸収

鶏または豚に AIV を 50 mg (力価)/kg を 1

回それぞれ経口投与した場合の血漿中抗菌活性濃度を検討した結果を図4に示す。AIV の血中濃度は鶏、豚共にタイロシンより高く、最高血中濃度はいずれも約2倍、曲線下面積 (AUC) は約3倍に達する。

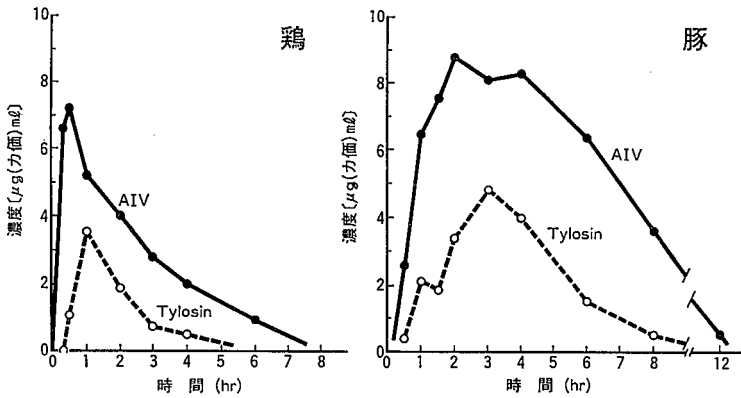
2. 体内分布・残留

(1) 体内分布

鶏または豚に AIV を 50 mg (力価)/kg を 1 回それぞれ経口投与した後、2時間後の体内分布を図5に示す。鶏、豚共に、AIV は胆汁中に特に高い濃度が検出され、AIV が胆汁経由で糞便中に排泄される可能性が高いことを示している。次いで、肝臓、腎臓、小腸に高い濃度の分布が見られる。鶏の肺、気管、気嚢及び豚の肺には筋肉、心臓、血液内より高い濃度が検出され、AIV が呼吸器系の感染症に使用される事を考慮に入ると興味深いものがある。

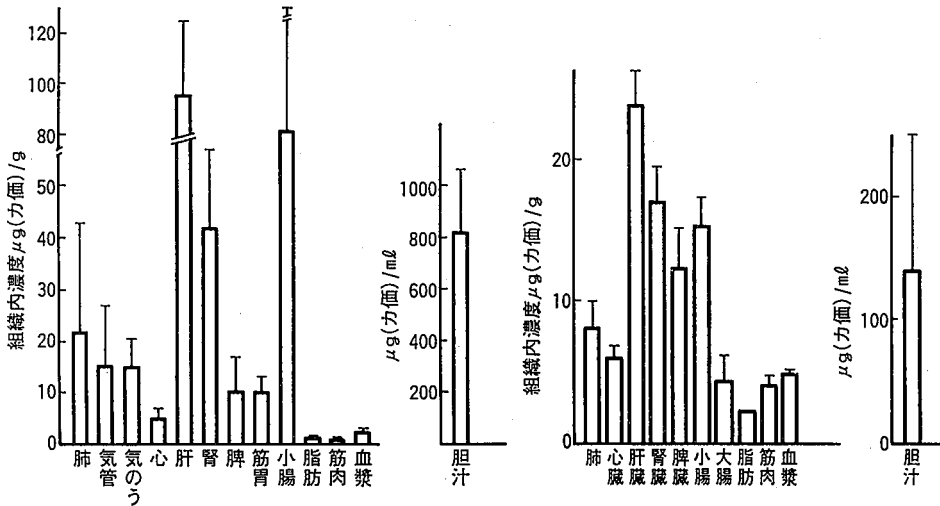
(2) 残留

表11 に鶏及び豚における AIV の残留性を示



鶏：ブロイラー（雌，8.5週齢）
 投与量：AIV または 酒石酸タイロシン 50 mg (力価)/kg (経口投与，n=5)
 豚：LWD 系（雌，体重 15 kg）
 投与量：AIV または リン酸タイロシン 50 mg (力価)/kg (経口投与，n=8)
 (栗原真人ら：科学飼料研究所：未発表)

図 4 鶏と豚の血中濃度



鶏：ブロイラー（雌，7週齢）
 投与量：AIV 50 mg (力価)/kg (経口投与)
 棒グラフは平均値と S.D. を示す。(n=5)
 豚：去勢 LD 系 (体重約 26 kg)
 投与量：AIV 50 mg (力価)/kg (経口投与)
 棒グラフは平均値と S.D. を示す (n=3)
 (浅野妃美ら：畜生安研：未発表)

図 5 鶏と豚の体内分布 (投与後 2 時間)

す。AIV は鶏では小腸，胆汁に休薬 3 日目まで検出限界付近の極めて僅かな残留が認められる。豚では残留は非常に少なく，休薬 3 日目には全ての臓器・組織共に検出限界以下となり，残留性の低い薬剤である。

3. 代謝・排泄

AIV は鶏，豚共に比較的速やかに代謝され，代謝物として 3-AT (3-Acetyltylosin) が認められる。鶏及び豚での AIV 及び代謝物の糞尿中濃度と供試サンプル採取時間までの累積排泄率を表 12 に示した。鶏では初めの 4 時間までは，主とし

表 11 鶏及び豚での残留性試験

鶏 飼料中に 500 ppm 7日間投与				豚 飼料中に 50 ppm 7日間投与			
臓器・組織名	休薬後経過日数			臓器・組織名	休薬後経過日数		
	1日	3日	5日		1日	3日	5日
肝臓	0.18	<0.04	<0.04	肝臓	0.07	<0.04	<0.04
脾臓	0.12	<0.04	<0.04	脾臓	<0.04	<0.04	<0.04
腎臓	0.05	<0.04	<0.04	腎臓	<0.04	<0.04	<0.04
筋胃	<0.04	<0.04	<0.04	心臓	<0.04	<0.04	<0.04
小腸	0.26	0.06	<0.04	小腸	0.04	<0.04	<0.04
筋肉	<0.04	<0.04	<0.04	筋肉	<0.04	<0.04	<0.04
脂肪	<0.04	<0.04	<0.04	脂肪	<0.04	<0.04	<0.04
血清	<0.04	<0.04	<0.04	血清	<0.04	<0.04	<0.04

1) 3羽(頭)の平均値
2) 検出限界 0.04 ppm

(栗原真人ら：科学飼料研究所：未発表)

表 12 鶏及び豚における AIV 及び代謝物の糞尿中濃度

時間	鶏の糞尿中濃度			豚の尿中濃度			豚の糞中濃度		
	AIV	3-AT	排泄率	AIV	3-AT	排泄率	AIV	3-AT	排泄率
0~4	181.8	48.1	5.94	80.1	96.3	1.14	N.D.	0.12	<0.01
4~8	166.0	238.3	8.72	30.4	56.3	1.12	1.1	2.9	0.08
8~24	21.0	27.2	4.06	13.1	34.0	1.03	2.6	29.8	0.81
24~48	3.2	6.1	0.66	N.D.	3.4	0.27	2.5	40.5	1.76
48~72	0.73	3.1	0.68	N.D.	N.D.	0.03	N.D.	14.1	0.47

1) 50 mg/kg を経口投与, n=3 の平均値 2) N.D.: 検出限界 (0.1 µg/g) 以下
3) 排泄率は 3-AT を AIV として算出した % の値 (井口博史ら：メルジャン：未発表)

て AIV として排泄され、その後時間経過と共に排泄物の 3-AT としての割合が増加し、代謝が進行している。経口投与後72時間までの総排泄率は約 20% である。豚でも鶏とほぼ同様に時間経過と共に尿中、糞中における代謝物の割合が増加し、48時間以降は AIV としての排泄は見られない。経口投与後 72 時間までの総排泄率は尿中に 3.6%、糞中に 3.1% である。

薬剤が糞、尿として環境中に放出された場合の安全性を検討するために、鶏の糞尿中及び豚の糞中における AIV 及び代謝物の分解性を検討した。薬剤を投与していない鶏及び豚より採取した糞に一定量の AIV 及び 3-AT を加え、室温における残存薬剤量を経時的に測定する。最初の24時間で鶏の糞中で約60%、豚の糞中で約 90% が分解される。分解物に UV 吸収が認められない事から16員環が開裂していることが推測される。

AIV 及び 3-AT がこのように糞尿中で容易に分解を受けることから、排泄物が環境に悪影響を及ぼさない事が推測される。更に、この事は鶏及び豚で排泄率が低い値であった事と関係があると考えられる。

5. 臨床試験成績

1. 実験感染試験

(1) 鶏における試験

a) 単回投与

鶏の右胸気嚢内に *Mycoplasma gallisepticum* SAS 株を接種し、感染させ、AIV 溶液を感染直後に1回、そのう内に強制投与し、8日目に剖検して病変陽性率と抗体陽性率を検討した。結果を表13に示すが、病変陽性率から計算した ED₅₀ の値は AIV が 10.9 mg/kg、酒石酸タイロシンは

表 13 鶏における *Mycoplasma gallisepticum* の実験感染に対する AIV の感染防御効果

薬 剤	投薬量 (mg/kg) ^{a)}	病 変 陽性率	病 変 スコア	抗 体 陽性率	ED ₅₀ (mg/kg)
AIV	50	0/10 ^{b)}	0	0/10	10.9
	25	0/10	0	0/10	
	12.5	3/ 5	1.7	2/ 5	
	6.25	4/ 5	2.3	3/ 5	
	3.13	4/ 5	2.5	3/ 5	
酒石酸タイロシン	200	0/ 5	0	0/ 5	46.9
	100	1/10	1.0	0/10	
	50	5/10	2.4	4/10	
	25	8/10	1.9	6/10	
	12.5	5/ 5	2.4	5/ 5	
感染非投薬群		10/10	2.9	9/10	
非感染非投薬群		0/10	0	0/10	

a) mg (力価)/kg, b) 陽性羽数/供試羽数 (西武ら: 武田薬品工業: 未発表)

46.9 mg/kg である。

b) 飲水投与

鶏の右胸気嚢内に *Mycoplasma gallisepticum* SAS 株を接種し, AIV 感染させ, AIV を飲水に溶解して感染 2 日前から感染 3 日後までの 5 日間投与し, 感染 8 日目に剖検して病変陽性率と抗体陽性率を検討した。表14に示すように病変陽性率から計算した ED₅₀ の値は AIV で 112 ppm, 酒石酸タイロシンで 344 ppm であり, AIV は酒石酸タイロシンより優れた, 感染防御効果を示している。

表 14 鶏における *Mycoplasma gallisepticum* 実験感染に対する AIV の飲水投与による感染防御効果

薬 剤	飲水中濃度 (ppm)	陽性率 ^{a)}		ED ₅₀ (ppm)
		病変	抗体	
AIV	100	3/5	1/5	112
	200	0/5	0/5	
	400	0/5	0/5	
酒石酸タイロシン	100	5/5	4/5	344
	200	3/5	1/5	
	400	3/5	0/5	
感染非投薬群		5/5	5/5	
非感染非投薬群		0/5	0/5	

a) 陽性羽数/供試羽数

(西武ら: 武田薬品工業: 未発表)

c) 飼料添加投与

鶏の右胸気嚢内に *Mycoplasma gallisepticum* SAS 株を接種し, 感染させ, AIV を飼料に添加し, 感染 2 日前から感染 8 日後までの 10 日間投与し, 感染 8 日後に剖検して, 病変の有無, *Mycoplasma gallisepticum* 分離率を検討した。表15に結果を示しているように, AIV の ED₅₀ の値は同時に試験を行った酒石酸タイロシンより優れ, ミボラマイシンとはほぼ同等の感染防御効果を示している。

d) 飲水投与によるタイロシン低感受性 *Mycoplasma gallisepticum* 感染試験

Agar dilution method による MIC の値が酒石酸タイロシンで 0.78 µg (力価)/ml, AIV で 0.2 µg (力価)/ml である *Mycoplasma gallisepticum* 滋 1-8 株を点鼻接種し, 感染させ, AIV を飲水に溶解して投与した。表16に示すように抗体陽性率から ED₅₀ を計算した。

e) *Mycoplasma synoviae* 感染試験

Agar dilution method による MIC の値が酒石酸タイロシンで 0.1 µg (力価)/ml, AIV で 0.2 µg (力価)/ml である *Mycoplasma synoviae* 5U 株を点鼻接種し, 感染させ, AIV を飲水に溶解して投与した。表17に示すように菌の分離率から ED₅₀ を算出した。MIC の値が高い AIV の方が逆に低い ED₅₀ を示している。

表 15 鶏における *Mycoplasma gallisepticum* 実験感染に対する AIV の飼料添加投与による感染防御効果

薬 剤	飼料中濃度 (ppm)	陽 性 率 ^{a)}				
		病変	ED ₅₀ (ppm)	菌分離	ED ₅₀ (ppm)	抗体
AIV	25	3/5		3/5		3/5
	50	2/5	45	3/5	75	2/5
	100	1/5		3/5		1/5
	200	1/5		1/5		0/5
リン酸タイロシン	100	3/5		3/5		3/5
	200	0/5	112	2/5	178	0/5
	400	0/5		2/5		0/5
	800	0/5		0/5		0/5
ミポラマイシン	25	5/5		5/5		3/5
	50	3/5	56	5/5	89	1/5
	100	0/5		5/5		1/5
	200	0/5		0/5		0/5
感染非投薬群		5/5		5/5		5/5
非感染非投薬群		0/5		0/5		0/5

a) 陽性羽数/供試羽数森

(森嶋克己ら：武田薬品工業：未発表)

表 16 タイロシン低感受性 Mg 感染試験：Mg・滋1-8株の点鼻接種

薬 剤 (MIC)	飲水中濃度 (ppm)	感染 2 週後の陽性率 ^{a)}		
		病変	抗体	ED ₅₀ (ppm)
AIV (0.2)	100	0/5	1/5	
	200	0/5	2/5	<100
	400	0/5	1/5	
タイロシン (0.78)	100	0/5	4/5	
	200	0/5	3/5	223
	400	0/5	1/5	
感染対照		0/5	5/5	
非感染対照		0/5	0/5	

a) 陽性羽数/供試羽数 (武田薬品工業：未発表)

(2) 豚における試験

SPF 豚の鼻腔内に *Mycoplasma hyopneumoniae* を接種し、感染させ、AIV を飼料に添加して感染 3 日後から 10 日後までの 7 日間投与し、感染 4 週後に剖検した。肺病変が肺全体に占める割合（肺病変面積率）を検討した結果、表 18 に示すように AIV 200 ppm 以上の試験区で優れた感染防御効果を示した。

表 17 Ms 感染試験 Ms・5 N 株の点鼻接種

薬 剤 (MIC)	飲水中濃度 (ppm)	感染 2 週後の陽性率*			
		病変	抗体	Ms 分離	
				鼻甲介	ED ₅₀ (ppm)
AIV (0.2)	50	0/5	—	5/5	
	100	0/5	—	4/5	238
	200	0/5	—	4/5	
タイロシン (0.1)	400	0/5	—	0/5	
	50	0/5	—	5/5	
	100	0/5	—	5/5	>400
非感染対照	200	0/5	—	3/5	
	400	0/5	—	4/5	
感染対照		0/5	0/5	5/5	
非感染対照		0/5	0/5	0/5	

*：陽性羽数/供試羽数 (武田薬品工業：未発表)

2. 野外臨床試験

(1) 鶏における試験

野外で行った飲水投与による臨床試験の代表例を図 6 に示す。AIV を飲水に 200 ppm, 250 ppm 5 日間連続投与した試験区は臨床症状の出現率、*Mycoplasma gallisepticum* 気嚢病変出現率、分離率のいずれも優れた成績を示している。

飼料に AIV を混じて投与した場合でもへい死

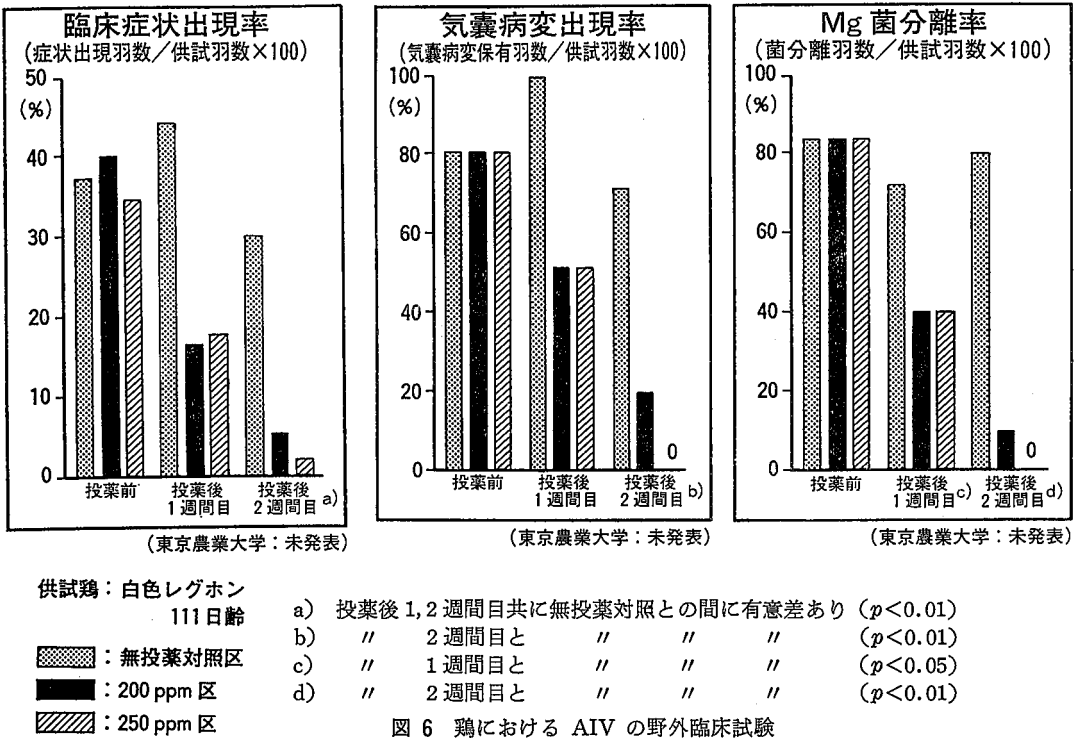


図 6 鶏における AIV の野外臨床試験

表 18 *Mycoplasma hyopneumoniae* の実験感染に対する AIV の感染防御効果

薬剤名	飼料中濃度 (ppm)	肺病変面積率 (%)	感染 4 週後の抗体価 (倍)
AIV	10	8.5	24.3
	20	2.2*	32
	50	2.3*	32
	100	1.2*	26.9
リン酸タイロシン	110	3.5*	64
感染非投与群	—	16.1	42.2
非感染非投薬群	—	—	<4

4~6頭/試験区の平均値

* 感染・非感染群との間に有意差あり ($p \leq 0.05$)
(阪野哲也ら: 全農家衛研: 未発表)

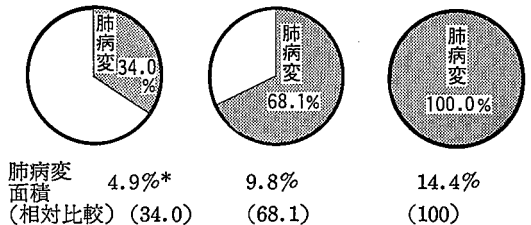
率の減少, 気嚢病変の軽減, 抗体陽転の顕著な遅延, 菌分離率の減少等の効果が認められている。

(2) 豚における試験

AIV のマイコプラズマ性肺炎 (MPS) の汚染が明らかである養豚場での野外臨床試験の代表例を図 7 に示す。

AIV を飼料中に 50 ppm, 離乳から隔週で 7 日

AIV 50ppm タイロシン 110ppm 無投薬区



* 無投薬区に対して有意差あり ($p < 0.05$)。
(樫本卓也ら: 北和家保)

図 7 MPS 豚に対する薬剤の投与効果 肺病変面積の割合

間づつ 3 回投与し, 豚舎移動後に 1 回 7 日間投与した結果, 肺病変面積は無投薬区を 100.0% とすると AIV 投薬区は 34%, リン酸タイロシン投薬区の 68.1% と比較しても優れた感染防御効果を示している。

6. ま と め

1. AIV は微生物変換によって得られた新規

表 19 AIV 製剤の承認内容

製剤名・ 製造所名	アイブロシン水溶散 (メルシャン) アシルシン水溶散 (科学飼料研)	アイブロシン-10 (メルシャン) アシルシン 1%散 (科学飼料研) アイブロシンプレミックス10 (武田薬品)
成分・ 分量	1g 中に酒石酸酢酸イソ吉草酸 タイロシンとして 850 mg (力価)	1g 中に酒石酸酢酸イソ吉草酸 タイロシンとして 10 mg (力価)
用法・ 用量	通常、飲水 1ℓ 当たり酒石酸酢酸イソ吉草酸として下記の量を均一に溶かした 3～5 日間経口投与する。 鶏 (産卵鶏を除く): 200～250 mg (力価)	通常、飼料 1t 当たり酒石酸酢酸イソ吉草酸として下記の量を均一に混じて経口投与する。 豚 : 20～50 g (力価) 鶏 (産卵鶏を除く): 200～500 g (力価)
効能・ 効果	〔有効菌種〕 マイコプラズマ 〔適応症〕 鶏: 呼吸器性マイコプラズマ病	〔有効菌種〕 マイコプラズマ 〔適応症〕 豚: 流行性肺炎 鶏: 呼吸器性マイコプラズマ病
使用上の 注意	(1) 本剤は軽度の刺激性があるので、取扱いに際しては目や皮膚に付着しないよう注意すること。 (2) 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をいう。には使用しないこと。 (3) 本剤を溶かした飲水はすみやかに使用すること。 (4) 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。	(1) 本剤は軽度の刺激性があるので、取扱いに際しては目や皮膚に付着しないよう注意すること。 (2) 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をいう)。には使用しないこと。 (3) 本剤を溶かした飲水はすみやかに使用すること。 (4) 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。
有効期間	国家検定の翌月から36カ月	国家検定の翌月から2年

なマクロライド系抗生物質である。

2. AIV は水に対する溶解性が高い。
3. AIV はマイコプラズマに対し、幅の広い抗菌性を有している。
4. AIV は実験感染試験、野外臨床試験で効果を認めた。
5. AIV は他のマクロライド耐性菌に対して強い抗菌力を示す。

他にアイブロシン-50 (メルシャン)、アシルシン 5% 散 (科学飼料) 及びアイブロシンプレミックス50 (武田薬品) が飼料添加剤として承認されているが、承認内容はアイブロシン-10 と同様であるので省略してある。

本剤の研究に当っては当初から微生物化学研究

所の諸先生方のご指導をいただいた。

文 献

- 1) Okamoto, R. et al. 1980. Physico-Chemical Properties of new Acyl Derivative of Tylosin Produced by Microbial Transformation. J. Antibiotics 33, 1300.
- 2) Okamoto, R. et al. 1980. Biological Properties of new Acyl Derivative of Tylosin. J. Antibiotics 33, 1309.
- 3) Skelly, B. J. et al. 1986. Prophylactic Efficacy of 3-Acetyl-4''-Isovaleryl Tylosin in a *Mycoplasma gallisepticum*-induced Airsacculitis Infection. Avian Dis. 30, 505.

Acetyl isovaleryl tylosin, a new animal remedy

Daisaku OKUYAMA

(Planning and Development Dept. Mercian Corporation)

Tylosin acetate isovalerate is a new derivative of tylosin, which is obtained by microbial conversion of tylosin, with acetylation of position 3 and isovaleration of position 4'. Mercian Corporation has studied this compound, 3-O-acetyl-4'-O-isovaleryl tylosin, under guidance of the Institute of Microbial Chemistry, and it was shown that the compound has strong antibacterial activity against *Mycoplasma* and various bacteria. Development as an animal drug was proceeded and the studies such as pharmaceuticals, various basic studies, infection treatment studies, etc., were performed in collaboration with Synthetic Feed Laboratory Co., LTD and Takeda Chemical Industries, LTD. The approval was obtained in April of 1989 as water soluble dispersion for chicken and as feed additive for chicken and swine in February of 1990. In an *in vitro* test, this compound shows strong antimycoplasmal activity against *Mycoplasma gallisepticum* and *Mycoplasma synoviae*. In particular, it shows good activity against macrolide-resistant strains of *Mycoplasma gallisepticum* which is known as pathogen of poultry mycoplasmosis. In addition, it shows better activity than tylosin tartrate against *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Mycoplasma hyosynoviae*, *Mycoplasma hyorhinitis* which are known to be pathogenic to swine. In experimental infections of *Mycoplasma gallisepticum* in chicken, it showed superior protective activity than that of tylosin tartrate, when administered through drinking water or by addition to feed.

Moreover, in experimental infections in pigs, it was superior in reducing the extent of pneumonic lesions than tylosin. These activity was also demonstrated in fields trials. The compound had slight irritation, but no apparent toxicological problems was shown in acute, subacute, and chronic toxicology studies. In the safety studies using chickens or swine, no problems arising from administration of the drug was found. In tissue residue studies, no appreciable amount was found in any organs or tissues after withdrawal periods of 5 days or longer for chickens and 3 days or longer in swine. When it was administered to chickens or swine, the absorption speed, blood concentration, and blood area under concentration were all higher than those of tylosin tartrate. Thus, the compound is a drug that shows high absorption and preferred tissue concentration. Like the case of tylosin, the compound and its metabolites excreted in the feces of chickens and swine readily decomposed and disappeared and would not cause any adverse effect to the environment.

討 論 (座長：佐藤静夫)

質問 (高橋 勇, 日獣大): ① AIV のマクロライド系の交差耐性の成績を示されたが, 人工耐性株か。

② 人工耐性株はどのようにして作ったか。元株の何倍ぐらいに耐性が上昇したのか?

③ 人工耐性株とすれば, 先に示された野外分離株に関する交差耐性の成績とは若干異っているように思うが, その点を詳しく検討していただきたい。

答 (奥山大策, メルシャン㈱): ①試験管内耐性株である。②30代以上の継代培養を行い作成し, 5000倍程度耐性を上昇させた。

③タイロシンを除いた他のマクロライド耐性株は AIV に感受性を示し, タイロシンに高度耐性株に対して無効であるが, 弱い耐性株は感受性を示す点で, 矛盾がないと考えられる。

質問 (小野浩臣, 日獣大): AIV-TS の代謝物に抗菌活性がありますか。

答 (奥山大策, メルシャン㈱): 代謝物である 3-AT はタイロシンと同等の活性を示す。

質問 (井上 勇, 日本大学): 3種の薬剤の使用量の

差はどうしてなのか。

答 (奥山大策, メルシャン㈱): 冬季の飲水量の減少, 夏季の増大を考慮に入れると水溶散と飼料添加剤との使用量の差は大きな違いがあると考えられない。使用量に一定の範囲があるのは耐性菌汚染を考慮している。

質問 (井上 勇, 日本大学): タイロシンの3-4倍とはどういう意味か?

答 (奥山大策, メルシャン㈱): 実験感染試験で得られた ED₅₀ より算出した数値である。

質問 (折坂金弘, バイエルジャパン): 動物用医薬品の開発 (抗菌性物質) におけるバイオ技術の使用と将来の夢について。

答 (奥山大策, メルシャン㈱): 現在は bioconversion を用いているため新しいバイオ技術を利用している訳ではないが, 当該酵素をクローニングし, プラスミッドを用いて生産菌に導入する試みを検討し, 1989年の農芸化学会で発表している。今後同様の手法を用いて新規な抗生物質の作出が期待される。