セフチオフルについて

岩隈昭裕

ファイザー株式会社農産事業部（〒151-8589　東京都渋谷区代々木3丁目22-7）

1．開発の経緯

セフチオフル（Ceftiofur，以下CTF）は米国アップジョン社（現ファイザー社）が1980年初頭より動物専用として製剤化に着手したセファロスポリン系抗生物質である。当初，ナトリウム塩の製剤化に着手し，同剤は注射用水にて用時溶解して用いる粉末剤として，1988年米国，カナダなどにて上市された。現在，CTFはナトリウム塩および溶解済みである塩酸塩の各注射剤および注入剤が世界数十カ国にて牛，豚，馬，羊，山羊，鶏，七面鳥，犬などへ応用されている。注射剤としてのナトリウム塩と塩酸塩では製剤構成成分が異なるが，種々の薬物動態学的パラメーターの比較においては極めて近似しており（図1）[1]，臨床効果も同等であるとされている。1990年代にはCrystalline Free Acid（結晶CTF）を用いた持続型製剤の開発に成功し，2004年に上市された。国内においては1996年にナトリウム塩が牛の肺炎および豚胸膜肺炎の適応症にて承認されている。以下，本文中に紹介する成績はすべてナトリウム塩を用いたものである。

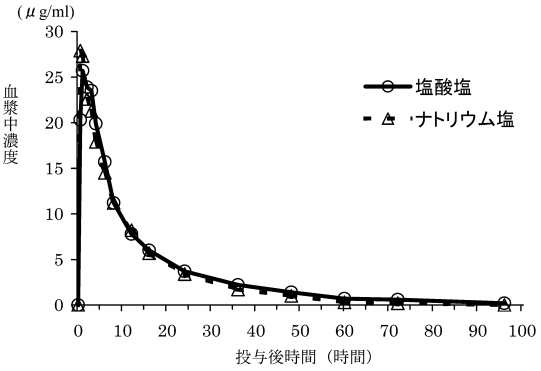

図1　CTFの塩酸塩およびナトリウム塩をそれぞれ豚に5mg/kg筋肉内注射した後の血漿中濃度の推移　（Brownら［1］）

2．物理化学的性状

図2にCTFの化学構造式を示した。分子式は$C_{19}H_{16}N_5NaO_7S_3$，分子量は545.55である。本剤は人体用の第3世代セファロスポリン系抗生物質であるセフォタキシムと化学構造上近縁である。

＜性状＞白色～微黄褐色の粉末または塊で水に溶けやすい。pHは5.6～6.0である。

＜安定性＞原体は熱にやや不安定，光に安定であり，溶液中では中性付近で最も安定である。室温保存において24カ月規格値を保持した。また，溶解後の1日当たりの力価減少量は冷蔵保存（5℃±2℃）で約0.23%，室温保存で約2.1%である（図3および4）（黒崎雄一郎ら，社内資料，1995。清水利恵子ら，社内資料，1995）。

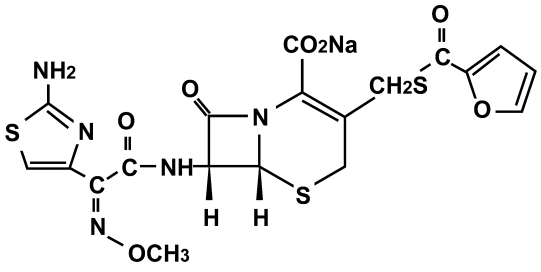

図2　CTFの化学構造式

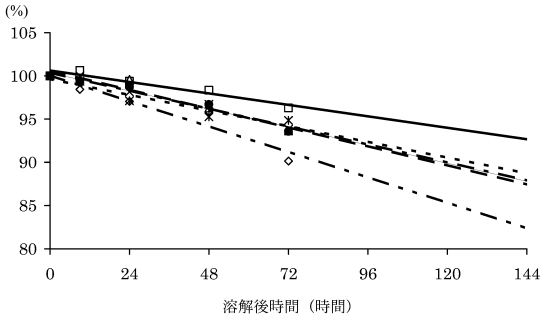

図 3　CTF の溶解後力価の推移（室温保存）
（社内成績：Hahn DA ら）

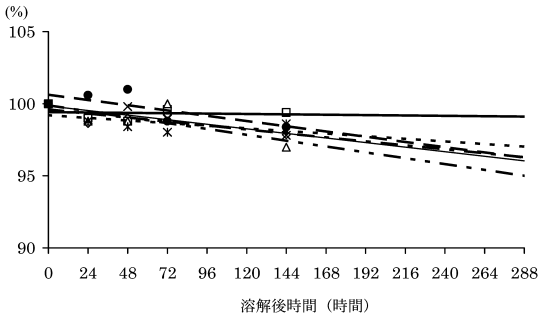

図 4　CTF の溶解後力価の推移（5℃ ± 2℃ 保存）
（社内成績：Hahn DA ら）

3．毒　性

1）急性毒性

経口投与によるマウスおよびラットを用いた急性毒性試験における LD_{50} 値はマウスで雌雄とも 2,000mg/kg 以上，ラットでは 7,760mg/kg 以上であった。皮下投与ではマウス雄：2,993mg/kg，雌：2,190mg/kg，ラット雄：2,146mg/kg，雌：1,680mg/kg であり，CTF の安全域は広い（Cole SL ら，社内資料，1985。山本　譲ら，畜安研，1994；未発表）。

2）亜急性毒性および慢性毒性

ラットを用いた 21 日間皮下投与による試験の結果，無毒性量は 30mg/kg，最小中毒量は 150mg/kg，中毒量は 700mg/kg であった。一方，ラットを用いた 90 日間経口投与による試験の結果，無毒性量は 100mg/kg，300mg/kg で軽微な毒性，1,000mg/kg で中等度の毒性，3,000mg/kg で重度の毒性の発現が認められた（Kakuk TJ ら，社内資料，1985。伊藤義彦ら，畜安研，1994；未発表）。

3）特殊毒性

代謝産物も含めた遺伝子突然変異誘発性，染色体異常誘発性，催奇形性，吸入毒性の各試験において CTF は陰性あるいは有害な影響をもたらさないと結論された（Show CI ら，社内資料，1985。野田　篤ら，畜安研，1994;未発表。小熊義弘ら，㈱ビー・エム・エル，1994；未発表。Mazurek JH ら，社内資料，1985。 Harbach PR ら，社内資料，1983。Zimmer DM ら，社内資料，1985。McEnaney S ら，社内資料，1991。Marshall RR ら，社内資料，1991。Gudi R ら，社内資料，1992。Sorg RM ら，社内資料，1991。Basil KJ ら，社内資料，1985）。

4．安全性

1）牛

CTF を常用量最高投与量である 2mg/kg および 2 倍量である 4mg/kg の用量にて 1 日 1 回 5 日間筋肉内投与した結果，全身性への影響を示唆する変化はなく，投与局所においても肉眼的に腫脹や硬結は認められず，顕鏡下にて針の刺入による組織学的に極めて軽度な変化しか認められなかった。また，この部位は 7 日以内に治癒傾向が認められた（山本　譲ら，畜安研，1994；未発表）。米国において，常用量最高投与量，3，5 および 10 倍量に相当する，それぞれ 2.2，6.6，11 および 22mg/kg を 1 日 1 回 15 日間連続筋肉内投与したが，極めて僅かな筋肉刺激性が一過性にあることが示唆された以外，何ら異常は認められなかった（Kakuk TJ ら，社内資料，1985）。

2）豚

CTF を常用量最高投与量である 3mg/kg および 2 倍量である 6mg/kg の用量にて 1 日 1 回 3 日間筋肉内投与した結果，全身性への影響を示唆する変化はなく，投与局所においても肉眼的に腫脹や硬結は認められず，牛の場合と同様に，顕鏡下にて極めて軽度な変化しか認められなかった（中村　寛ら，畜安研，1994；未発表）。また，米国において 5（最高常用投与量の 1.6 倍量），15（同 5 倍

量）および 25mg/kg（同 8.3 倍量）を 1 日 1 回 15 日間連続筋肉内投与したが，極めて僅かな筋肉刺激性が一過性にあることが示唆された以外，何ら異常は認められなかった（Elliot GA ら，社内資料，1989）。

5．吸収・分布・代謝・排泄

CTF は体内に投与されると極めて速やかにチオエステル結合が切断され，一次代謝産物である Desfuroylceftiofur（DFC）に変化し，その後さらに二次代謝産物であるジスルフィド体として Desfuroylceftiofur cysteine disulfide（DCD），3, 3'-desfuroylceftiofur disulfide（DFC-Dimer），Ceftiofur sulfoxide cysteine thioester（CSCT），Desfuroylceftiofur-protein（DFC-P）などに変化する。蛋白結合型代謝産物も含めてジスルフィド体代謝産物は DFC と可逆的な反応を起こすことが推定されている［3］。このことから，CTF 関連代謝産物の測定には遊離型と結合型の DFC および CTF の未変化体を定量する必要があるため，ジチオエリスリトールを含む溶媒で処理して DFC を生成し，さらに Desfuroylceftiofur acetamide（DCA）に誘導体化して定量する方法を確立した。

1）牛

約 3 カ月齢の牛に CTF 4mg/kg を単回筋肉内投与したところ，0.5 ～ 1 時間で最高血中濃度に達し，その後減衰した（青木葉一ら，畜安研，1995；未発表）。また，約 1 カ月齢の牛に CTF 1mg/kg を単回筋肉内または静脈内投与した場合も，最高血中濃度を除き，薬物動態に差は認められず，本剤は極めて吸収されやすいことが推察された（図 5）。また，24 時間間隔で 5 回筋肉内に反復投与しても蓄積性が無いことが明らかになった（Banting A ら，社内資料，1989）。

約 3 カ月齢の牛に CTF 4mg/kg を単回筋肉内投与後 1 時間目における体内分布は，胆汁中に最高濃度が検出され，次いで血漿中，腎臓，肝臓，心臓，脂肪，肺，小腸，脾臓，筋肉の順に分布した（図 6）。

子牛に CTF 4mg/kg を単回筋肉内投与し，尿および糞中排泄を経時的に追跡したところ，尿中には投与後 0 ～ 6 時間帯に最高排泄量が観察され，投与後 96 時間までに約 43％が排泄されたが，糞中排泄は腸内細菌により CTF の分解が起こる［2］ことから微量に止まった（Johnson DB ら，社内資料，1986。Jaglan PS ら，社内資料，1989。青木葉一ら，畜安研，1995；未発表）。

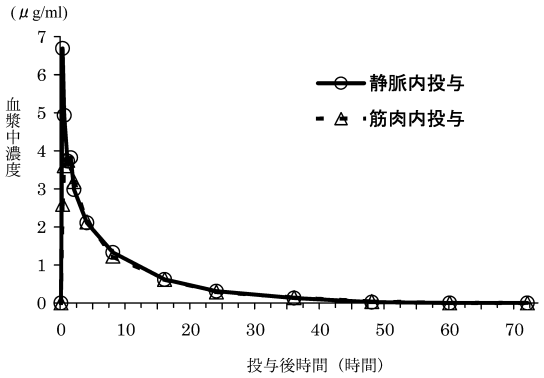

図 5　CTF 1mg/kg を子牛に単回筋肉内あるいは静脈内投与した際の血漿中濃度の推移

（社内成績：Banting A ら）

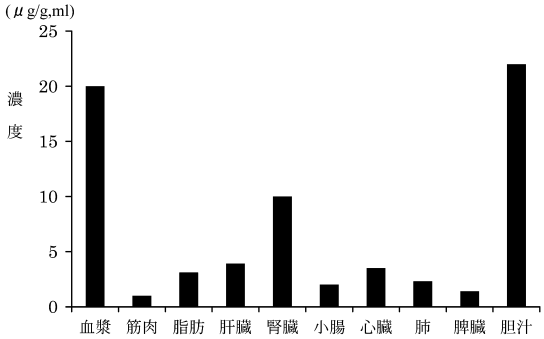

図 6　CTF 4mg/kg を子牛に単回筋肉内投与 1 時間後の主要組織内濃度

（未発表：青木葉一ら（畜安研））

2）豚

約 2 カ月齢の豚に CTF 6mg/kg を単回筋肉内投与したところ，0.5 時間で最高血中濃度に達し，その後減衰した（青木葉一ら，畜安研，1995；未発表）。また，24 時間間隔で 3 回筋肉内に反復投与しても蓄積性が無いことが明らかになった（Yein FS ら，社内資料，1990）。

約 2 カ月齢の豚に CTF 6mg/kg を単回筋肉内投

与1時間後における体内分布は，血漿，胆汁，腎臓，肺，心臓，肝臓，小腸，脾臓，脂肪，筋肉の順に多く分布した（図7）。

子豚にCTF 6mg/kgを単回筋肉内投与し，尿および糞中排泄を経時的に追跡したところ，尿中には投与後0～6時間帯に最高排泄量が観察され，投与後120時間までに約47%が排泄されたが，糞中排泄は腸内細菌によりCTFの分解が起こる[2]ことから観察されなかった（青木葉一ら，畜安研，1995；未発表）。

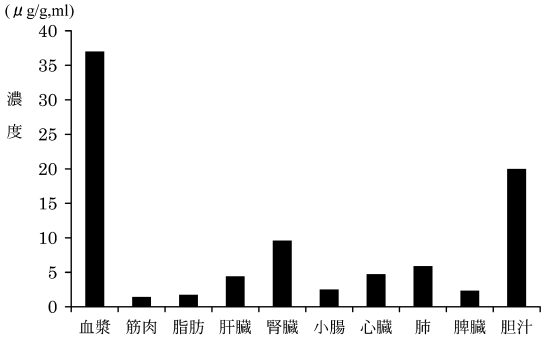

図7　CTF 6mg/kgを子豚に単回筋肉内投与1時間後の主要組織内濃度

（未発表：青木葉一ら（畜安研））

6．抗菌活性

1）各種動物の主要疾病由来菌に対する抗菌スペクトル

家畜由来の各種細菌65株に対するCTFの抗菌スペクトルについて検討した（表1，2，3）。その結果，CTFはグラム陽性菌およびグラム陰性菌の各菌に対して高い抗菌活性を示した。しかし，作用点のない*Mycoplasma*属あるいは腸球菌に対しては低い抗菌活性を示した。

表1　グラム陽性菌に対するCTFの最小発育阻止濃度（MIC）

菌　　種	株　名	由来	MIC (μg/ml)
Staphylococcus aureus	KK-103	牛	0.78
Staphylococcus xylosus	KK-105	牛	0.39
Staphylococcus cohnii	KK-106	牛	0.39
Staphylococcus haemolyticus	KK-107	牛	0.39
Staphylococcus epidermidis	KK-108	牛	0.39
Staphylococcus hyicus subsp. *hyicus*	KK-109	豚	0.78
Staphylococcus sciuri subsp. *lentus*	KK-110	豚	0.39
Streptococcus agalactiae	埼 55-Ⅰ-1	牛	0.025
Streptococcus bovis	埼 8-Ⅲ-7	牛	≦ 0.0125
Streptococcus dysgalactiae	埼 63-Ⅰ-3	牛	0.20
Streptococcus uberis	埼 29-Ⅰ-7	牛	0.78
Streptococcus wquisimilis	3384	豚	≦ 0.0125
Streptococcus pyogenes	福島	豚	0.025
Streptococcus suis	S-9	豚	≦ 0.0125
Enterococcus faecalis	香川	鶏	25
Enterococcus faecium	58-58E1	豚	＞ 100
Erysipelothrix rhusiopathiae	NF 4-E1	豚	0.05
Bacillus anthracis	Ⅱ苗 H	牛	1.56
Bacillus cereus	AC-7	牛	3.13
Clostridium chauvoei	沖縄	牛	≦ 0.0125
Clostridium perfringens A	CP-23	牛	0.10
Clostridium perfringens C	CP-46	牛	0.05
Clostridium septicum	44	牛	≦ 0.0125
Clostridium perfringens A	W-1	鶏	0.05
Clostridium novyi	1025	羊	≦ 0.0125
Clostridium perfringens B	CPB-01	豚	0.10
Eubacterium suis	54001	豚	12.5

（未発表：奥村　融ら（京動検））

表 2　グラム陰性菌に対する CTF の最小発育阻止濃度（MIC）

菌　　種	株　名	由来	MIC（μg/ml）
Actinobacillus pleuropneumoniae 1	NB001	豚	0.025
Actinobacillus pleuropneumoniae 2	SHP-17	豚	≦ 0.0125
Actinobacillus pleuropneumoniae 3	Shop1421	豚	≦ 0.0125
Actinobacillus pleuropneumoniae 5	Hi-1	豚	≦ 0.0125
Haemophilus paragallinarum (A 型)	221	鶏	≦ 0.0125
Haemophilus paragallinarum (C 型)	HK-1	鶏	0.025
Haemophilus parasuis	HS-2	豚	0.39
Haemophilus somnus	23N2359	牛	≦ 0.0125
Mannheimia haemolytica	N791	牛	≦ 0.0125
Mannheimia haemolytica	S801	鶏	≦ 0.0125
Pasteurella multocida	PMC-458	牛	≦ 0.0125
Pasteurella multocida	TS-8	豚	0.39
Bordetella bronchiseptica	A-19	豚	25
Moraxella bovis	65L	牛	0.05
Escherichia coli (K-99 陽性)	B-41	牛	0.20
Escherichia coli (O-8)	I-01	牛	0.39
Escherichia coli (O-2)	K-1	鶏	0.20
Escherichia coli (O-78)	K-2	鶏	0.39
Escherichia coli	E-10	豚	0.39
Escherichia coli (K-88 陽性)	G1253	豚	0.39
Salmonella Dublin	L-775	牛	0.20
Salmonella Enteritidis	S-48	牛	0.78
Salmonella Typhimurium	SIC-8401	牛	0.78
Salmonella Choleraesuis	L-97	豚	0.78
Salmonella Derby	L-688	豚	0.39
Salmonella Enteritidis	L-47	豚	0.10
Salmonella Sofia	L-65	豚	1.56
Salmonella Typhimurium	L-748	豚	0.78

（未発表：奥村　融ら（京動検））

表 3　マイコプラズマおよびスピロヘータに対する CTF の最小発育阻止濃度（MIC）

菌　　種	株　名	由来	MIC（μg/ml）
Mycoplasma arginini	G-230	牛	＞100
Mycoplasma bovigenitalium	PG11	牛	＞100
Mycoplasma bovirhinis	PG43	牛	＞100
Mycoplasma bovis	Donetta	牛	＞100
Mycoplasma dispar	462/2	牛	＞100
Mycoplasma gallisepticum	KP-13	鶏	＞100
Mycoplasma hyopneumoniae	J	豚	＞100
Mycoplasma hyorhinis	BTS-7	豚	＞100
Brachyspira hyodysenteriae	S-5	豚	0.78
Brachyspira innocens	P-27	豚	0.39

（未発表：奥村　融ら（京動検））

2）β－ラクタマーゼに対する安定性

標準株およびヒト由来臨床分離株 57 株を用いて検討した結果，CTF は β－ラクタマーゼに対してほぼ安定であった（出口浩一ら，東京総臨検セ，1995；未発表）。

3）牛由来 *Mannheimia (Pasteurella) haemolytica, Pasteurella multocida* および豚由来 *Actinobacillus pleuropneumoniae, Pasteurella multocida* に対する抗菌力

国内において 1985 年から 1992 年の間に肺炎症

状を示す牛の鼻汁および肺から分離された *M. haemolytica*，*P. multocida* 各60株および1988年から1993年の間に斃死豚の肺から分離された *A. pleuropneumoniae* 1，2，5型および *P. multocida* 各30株に対するCTFの抗菌力を各種抗菌剤と比較検討した（表4，5）。その結果，CTFはいずれの菌種においても強い抗菌力を有していた。牛の *M. haemolytica* に対するMIC値の範囲は0.0125以下～0.20 μg/mlの範囲にあり，そのピークは0.0125 μg/ml以下であった。牛の *P. multocida* に対しては0.0125以下～0.39 μg/mlの範囲にあり，そのピークは0.05 μg/mlであった。一方，豚の *A. pleuropneumoniae* 1，2，5型および *P. multocida* に対しては全て0.025 μg/ml以下であった。また，国内において，上市後2004年までの7年間，前述の菌種における耐性の報告はない。

4）耐性獲得および消失試験

牛由来 *M. haemolytica*，*P. multocida* および豚由

表4　牛由来 *M. haemolytica* および *P. Multocida* 各60株に対するCTFの最小発育阻止濃度（MIC）

菌種	薬剤	MIC (μg/ml)														
		≦0.0125	0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	MIC_{90}
M. haemolytica	CTF	23	8	17	11	1										0.10
	ERFX		15	35	9	1										0.10
	ABPC			7	24	23	2		3						1	0.39
	CEZ					2	9	15	20	10	4					3.13
P. multocida	CTF	6	12	19	12	7	4									0.20
	ERFX	5	11	19	15	10										0.20
	ABPC		1	22	11	13	7	6								0.78
	CEZ						3	11	29	13	4					3.13

CTF: セフチオフル　ERFX: エンロフロキサシン　ABPC: アンピシリン　CEZ: セファゾリン

（未発表：奥村　融ら（京動検））

表5　豚由来 *A. pleuropneumoniae* 1, 2, 5型および *P. multocida* 各30株に対するCTFの最小発育阻止濃度（MIC）

菌種	薬剤	MIC (μg/ml)													
		≦0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	>50	MIC_{90}
A. pleuropneumoniae 1型	CTF	30													≦0.025
	ERFX	26	4												0.05
	ABPC				11	14	1	1			1		2		1.56
	SMX+OMP					1	2	3	11	10	3				12.5
A. pleuropneumoniae 2型	CTF	30													≦0.025
	ERFX	26	4												0.05
	ABPC				3	26	1								0.39
	SMX+OMP					2	20	7		1					1.56
A. pleuropneumoniae 5型	CTF	30													≦0.025
	ERFX	25	5												0.05
	ABPC			1	18	11									0.39
	SMX+OMP						17	9	4						3.13
P. multocida	CTF	30													≦0.025
	ERFX	30													≦0.025
	ABPC			8	21	1									0.20
	SMX+OMP						1	2	5	11	5	1	2	3	>50

CTF: セフチオフル　ERFX: エンロフロキサシン　ABPC: アンピシリン　SMX+OMP: スルファメトキサゾール十オルメトプリム

（未発表：菊入鉄大ら（日清製粉㈱ 検査センター））

来 *A. pleuropneumoniae*，*P. multocida* の CTF に対する耐性獲得および耐性消失の程度をエンロフロキサシン（ERFX），セファゾリン（CEZ）およびカナマイシン（KM）と試験管内において比較検討した（図 8）。その結果，供試菌の耐性獲得状況は極めて緩慢であり，その後の耐性消失試験において段階的に耐性の消失を認めた。また，交差耐性の検討において，CTF は CEZ 耐性菌に対しても優れた抗菌力を発揮することが認められた（奥村融ら，京動検，1995）。

一方，CTF が一般臨床現場で使用され始めてから既に 10 数年経過する米国・カナダにおいても，継続的に耐性モニタリング調査を実施しているが，前述のいずれの菌種においても MIC_{90} に変化はなく，CTF は強い抗菌力を維持していることがわかる（表 6）。また，その他の菌種においても同様のことが判明している。これは，CTF が腸内細菌により分解される［2］ことや，一般の飼養管理形態では尿と糞が環境中に一定時間混在するため，尿中に排泄された CTF も環境中で極めて速やかに分解されることも耐性菌が生じにくい一因ではないかと推察できる。

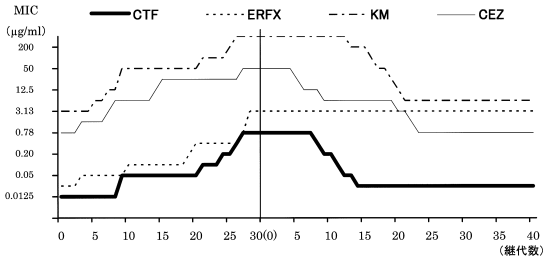

図 8　*A. pleuropneumoniae* 1 型（NB001 株）の各種抗菌剤に対する耐性獲得（左）及び耐性消失（右）試験成績

CTF：セフチオフル　ERFX：エンロフロキサシン
KM：カナマイシン　CEZ：セファゾリン
（未発表：奥村　融ら（京動検））

7．残　留

前述のように，CTF の二次代謝産物であるジスルフィド体は，蛋白結合型代謝産物も含めて DFC と可逆的反応を起こすこと，遊離型代謝産物は原体とほぼ同等の抗菌作用があること（Yancey Jr. RJ ら，社内資料，1986），さらに，蛋白結合型代謝産物は遊離型代謝産物としても排泄されることから，残留分析法として微生物学的分析法ではなく，関連化合物を誘導体化した DCA について高速クロマトグラフ法を用いて分析した。

1）牛

CTF を常用量最高投与量である 2mg/kg および

表 6　有効菌種（臨床分離株）の CTF に対する耐性モニタリング調査成績

菌　　種	由来	調査年	供試株数	MIC_{90}（μg/ml）
M. haemolytica	牛	1988-1992	461	0.06
		1997-1998	110	0.06
		1998-1999	139	≦ 0.03
		2000	209	≦ 0.03
		2001	189	≦ 0.03
P. multocida	牛	1988-1992	318	0.06
		1997-1998	107	≦ 0.03
		1998-1999	181	≦ 0.03
		2000	208	≦ 0.03
		2001	259	≦ 0.03
A. pleuropneumoniae	豚	1988-1993	30	≦ 0.03
		1999	97	≦ 0.03
		2000	126	≦ 0.03
P. multocida	豚	1988-1993	30	≦ 0.03
		1999	114	≦ 0.03
		2000	173	≦ 0.03

（社内成績）

2倍量である4mg/kgの用量にて1日1回5日間筋肉内投与した。その結果，常用量最高投与量群においては投与終了後15日目に全試料が検出限界（0.05μg/g，mL）以下となった（青木葉一ら，畜安研，1995；未発表）。

また，搾乳牛を用いてCTFを1日1回5日間投与する乳汁中残留試験を実施した結果，常用量最高投与量群は各投与回の投与後24時間目には全試料で検出限界以下となり，2倍量投与群においてもほぼ同様の成績が得られた（内田一成ら，畜安研，1996；未発表）。

2）豚

CTFを常用量最高投与量である3 mg/kgおよび2倍量である6mg/kgの用量にて1日1回3日間筋肉内投与した。その結果，常用量最高投与量群においては投与終了後7日目に全試料が検出限界以下となった（青木葉一ら，畜安研，1995；未発表）。

8．臨床応用

1）牛

野外臨床試験は全国4カ所の試験施設にて実施した。また，他剤無効症例に対する野外臨床試験を1カ所の試験施設において実施した。

39.6℃以上の発熱，咳，鼻汁漏出，呼吸速迫および異常呼吸音を呈し，臨床的に肺炎と診断された牛651頭に対してCTFを0.25，0.5，1，2および3mg/kgにて1日1回3～5日間筋肉内投与した。生理食塩液を投与する生食群および既に国内において肺炎に対して認可されているベンジルペニシリンプロカインと硫酸ジヒドロストレプトマイシンの合剤（PCG＋DSM，それぞれ1万単位/kgおよび12.5mg/kg），KM（10mg/kg）あるいはERFX（5mg/kg）の各注射剤の対照薬群を設定し，CTF投与群と治療効果を比較検討した。なお，効果判定は臨床症状（体温，元気，食欲，呼吸数，呼吸音，発咳）の程度をスコア化し，試験開始前後におけるスコアの改善率にて実施した。すなわち，試験開始後3日目に80%以上のスコアの改善が認められた症例を著効，試験開始後5日目に80%以上の改善が認められた症例を有効，それ以外は無効とした。供試牛に対しては試験開始前後の鼻汁および斃死牛の肺からの細菌学的検査および類症鑑別として各種ウイルス抗体価による血清学的検査を並行して実施した。

その結果，斃死牛の肺からは*M. haemolytica*，*P. multocida*あるいは*Mycoplasma*属が分離された。CTF投与により，臨床スコアは試験開始後3日以内に生食群に比べて早期に臨床症状を改善することが明らかとなった。また，CTF1mg/kg以上の用量群において有効以上と判定された症例の割合は対照薬群より有意に高かった（図9左，$P<0.05$）。

また，PCG＋DSMあるいはオキシテトラサイクリン（OTC）注射剤にて加療されたが，症状が改善されず，無効と判定された他剤無効症例に対してCTF 2mg/kgを1日1回3日間投与した結果，70%に有効以上の効果が認められた。

2）豚

野外臨床試験は全国5カ所の試験施設にて実施した。また，他剤無効症例に対する野外臨床試験を1カ所の試験施設において実施した。

試験開始前の斃死豚の剖検結果から，肺より*A. pleuropneumoniae*が分離された豚と同一豚群において，40℃以上の発熱，元気・食欲の消失，発咳などの呼吸器症状が認められた豚509頭を供試した。供試豚に対してCTFを0.5，1，3および5mg/kgにて1日1回3日間筋肉内投与し，生理食塩液を投与した生食群あるいは既に国内において豚の肺炎あるいは胸膜肺炎に対して認可されているアンピシリン（ABPC，10mg/kg）あるいはERFX（5mg/kg）の各注射剤の対照薬群と治療効果を比較検討した。なお，効果判定は臨床症状（体温，元気，食欲，被毛状態，呼吸状態，呼吸数，発咳）の程度をスコア化し，試験開始前後におけるスコアの改善率にて実施した。すなわち，試験開始後3日目に80%以上のスコア改善が認められた症例を著効，試験開始7日目に80%以上の改善が認められた症例を有効，それ以外は無効とした。供試豚のうち，一部は*A. pleuropneumoniae*の感染を確認する目的で試験終了後に剖検し，細菌学的検査に供した。

その結果，剖検した豚からは*A. pleuropneumoniae*

1，2あるいは5型が分離された。CTF投与により，臨床スコアはCTF 1mg/kg以上の用量群において早期に改善され，有効以上と判定された症例の割合も対照薬群より有意に高かった（図9右，P<0.05）。

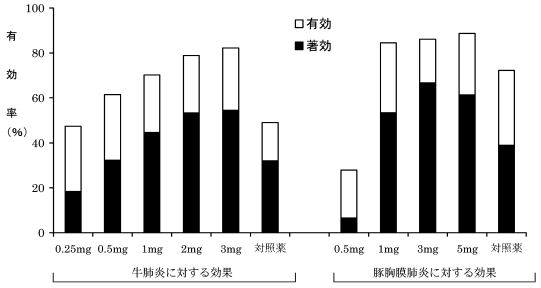

図9　CTFの牛肺炎および豚胸膜肺炎に対する野外臨床試験成績まとめ　（社内成績）

また，斃死豚から*A. pleuropneumoniae*2型が分離された豚群において，ABPC注射剤10mg/kgにて2日間加療されたが症状の改善が認められず，無効と判定された症例に対してCTF 3mg/kgを1日1回3日間投与した結果，全ての供試豚が有効以上と判定された。

以上，CTFは牛の肺炎および豚胸膜肺炎に対して対照の既存薬剤より優れた効果を有する薬剤であると判断された。

10. 参　考

CTFの製剤名と承認事項および使用上の注意は表7の通りである。

表7　CTF（ナトリウム塩）の製剤名と承認事項および使用上の注意

製 剤 名：エクセネル注
製造所名：ファイザー株式会社
成分分量：1バイアル（20mL容器）中にセフチオフルナトリウム1g（力価）を含有する。
　　1バイアル（80mL容器）中にセフチオフルナトリウム4g（力価）を含有する。
効能効果：適 応 症：牛：肺炎　豚：豚胸膜肺炎
　　有効菌種：パスツレラ ヘモリチカ，パスツレラ マルトシダ，アクチノバチルス プルロニューモニエ
　　用法用量：本剤は，表示力価に従い1mL当たり50mg（力価）となるよう注射用水で溶解して用いる。
　　通常1日1回体重1kg当たりセフチオフルとして下記のとおり筋肉内に注射する。
　　牛：1～2 mg（力価），3～5日間　豚：1～3 mg（力価），3日間
使用上の注意：［一般的注意］
　　(1) 本剤は定められた用法・用量を厳守すること。なお，用法・用量に定められた期間以内の投与であってもそれを反復する投与は避けること。
　　(2) 本剤の使用に当たっては，耐性菌の発現等を防ぐため，原則として感受性を確認し，適応症の治療上必要な最小限の期間の投与に止めること。
　　(3) 本剤は第一次選択薬が無効の症例のみに限り使用すること。
　　(4) 本剤は効能・効果において定められた適応症の治療にのみ使用すること。
　　(5) 本剤は「使用基準」の定めるところにより使用すること。
　　(6) 本剤は要指示医薬品であるので獣医師の処方せん・指示により使用すること。
　　［対象動物に対する注意］
　　1．副作用
　　本剤は，まれに過敏症反応を起こすことが考えられるので，観察を十分に行い，症状があらわれた場合は投与を中止し，適切な処置を行うこと。
　　2．適用上の注意
　　本剤を投与する時，同一部位に連続投与しないこと。
　　［取扱上の注意］
　　本剤の溶解後，室温保存の場合は12時間以内に，冷蔵保存の場合には7日以内に使用すること。
注意：獣医師の処方せん・指示により使用すること
注意：使用基準の定めるところにより使用すること
注意：本剤は薬事法第83条の4の規定に基づき上記の用法及び用量を含めて使用者が遵守すべき基準が定められた医薬品ですので，使用対象動物（牛，豚）について上記の用法及び用量並びに次の使用禁止期間を遵守して下さい。
　　牛：食用に供するためにと殺する前20日間，又は食用に供するために搾乳する前24時間
　　豚：食用に供するためにと殺する前10日間

参考文献

1）Brown SA, Hanson BJ, Mignot A, et al.: Comparison of plasma pharmacokinetics and bioavailability of ceftiofur sodium and ceftiofur hydrochloride in pigs after a single intramuscular injection. J Vet Pharmacol Ther 22, 35-40 (1999)

2）Gilbertson TJ, Hornish RE, Jaglan PS, et al.: Environmental fate of Ceftiofur sodium, a cephalosporin antibiotic. Role of animal excreta in its decomposition. J Agric Food Chem, 38, 890-894 (1990)

3）Jaglan PS, Kubicek MF, Arnold TS, et al.: Metabolism of Ceftiofur. The nature of urinary and plasma metabolites in rats and cattle. J Agri Food Chem, 37, 1112-1118 (1989)

Ceftiofur

Akihiro IWAKUMA

Pfizer Animal Health, Pfizer Japan Inc., 3-22-7, Yoyogi, Shibuya-ku, Tokyo 151-8589, Japan

Ceftiofur (CTF) is a new broad spectrum veterinary cephalosporin, and the development was started in the early 1980s by The Upjohn Company (present Pfizer Inc.). In 1988, its sodium salt preparation was launched in the USA, Canada and other several countries. In 1996, the product was approved for treatment of the bovine pneumonia and pleuropneumonia of swine in Japan. At present, its sodium salt and hydrochloride salt are available in dozens of countries in the world for cattle, swine, horse, sheep, chicken, dog and other species.

CTF is closely related with cefotaxime, the 3rd generation cephalosporin for human use, however the activity and spectrum of CTF are considered to be more or equal. CTF has powerful activity against Gram-positive and Gram-negative bacterial pathogens and shows resistance against bacterial ß-lactamase. CTF is metabolized rapidly to several substances and also absorbed and distributed to organs speedily after injection intramuscularly. The main excretion route is in urine and the activity is devitalized by intestinal microflora. Bacterial resistance against CTF is acquired very slowly and no *in vitro* resistance of targeted bacteria, such as *Mannheimia haemolytica, Pasteurella multocida, Haemophilus somnus* or *Actinobacillus pleuropneumoniae*, has been reported since its launch. CTF has no systemic toxic effect when injected intramuscularly into cattle and pig at ten times of the standard dosage for consecutive 15 days injection, therefore CTF has a wide margin of safety.

In the field clinical studies for both bovine pneumonia and pleuropneumonia of swine, CTF has shown statistically excellent results compared with general present drugs and also has shown good efficacy against no effective case treated by other antimicrobials. The withdrawal period for beef, milk and pork are required for 20 days, 24 hours and 10 days respectively.

討　論（座長：澤田拓士，日獣大）

質問（松本修治，大日本製薬）

溶解した薬剤の安定性を示しておられたが，紫外線の影響は受けないか。

答（岩隈昭裕）

日光による影響はほとんど受けない。示したデーターにおける紫外線の量は不明です。