

セフォベシン（効能追加）

野谷あずさ

ファイザー株式会社アニマルヘルス事業部門（〒151-8589 東京都渋谷区代々木3丁目22-7）

1. 開発の経緯

セフォベシンナトリウム（以下、セフォベシン；CFV）は、 β -ラクタマーゼに安定で、広い抗菌スペクトルを有する動物専用セフェム系抗生物質である。CFVを主成分とするコンベニア注は、2007年5月18日付で、適応症として「犬、猫：細菌性皮膚感染症」、有効菌種として *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus intermedius*, *Staphylococcus simulans*, *Proteus mirabilis*, *Pasteurella multocida* について日本において承認を取得、同年8月より販売されている。

本稿では、2009年7月7日付で新たに追加承認された「犬：細菌性尿路感染症」の適応症についての成績を紹介する。

2. 追加適応症の概要

細菌性尿路感染症（UTI）は、細菌の尿中あるいは尿路組織中への侵入・増殖に起因して起こる尿路系の炎症であり、臨床症状としては頻尿、血尿もしくは不適切な排尿がみられ、排尿痛が認められることもある [1, 4, 9, 10]。原因菌として、犬では *Escherichia coli*, *Staphylococcus* 属, *Proteus* 属, *Klebsiella* 属及び *Streptococcus* 属があげられ、中でも最も高い頻度で分離されるのは *Escherichia coli* であるとされている [1, 9, 10]。また、カリフォルニア大学デイビス校付属動物病院において1969年から1995年にかけてUTIと診断された8,354頭のイヌ

についての調査 [8] では、尿から分離された微生物の割合は主要7菌種で約90% (*Escherichia coli* 44.1%, *Staphylococcus* 属 11.6%, *Proteus* 属 9.3%, *Klebsiella* 属 9.1%, 腸球菌属 8.0%, *Streptococcus* 属 5.4%, *Pseudomonas* 属 3.0%) を占めていた。

犬ではその一生の間におよそ14%がUTIに罹患すると推定されている [2, 6-7]。犬のUTIにおける抗菌性物質を用いた治療期間は急性、慢性あるいは再発等により異なるが、一般に初発の場合は10～14日間、慢性の場合は少なくとも4～6週間、それぞれ治療を続けることが推奨されている [1, 5, 9, 10]。

3. 抗菌活性

(1) 欧州での犬猫由来臨床分離株に対する抗菌活性

イギリス、フランス及びドイツの犬・猫のUTI症例からの分離株について、NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards, 現 CLSI) ガイドライン [11] の微量液体希釈法に準拠し、CFVの最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。

その結果、最も高頻度で分離された原因菌は *Escherichia coli* であり、この133株に対するCFVのMIC₉₀は1 mg/Lであった (表1)。その他の細菌に対するMIC₉₀は、*Staphylococcus intermedius* 29株に対しては8 mg/L, *Proteus* 属 24株に対しては0.5 mg/L, コアグララーゼ陽性ブドウ球菌10株に対しては0.5 mg/Lであった。*S. intermedius*

に対するMIC₉₀は8 mg/Lとやや高かったものの、MIC値の分布は0.12 mg/Lが16株、0.25 mg/Lが8株、1 mg/Lが1株、8 mg/Lが4株であり、最頻値は0.12 mg/Lであった。また、10株未満の分離菌において、溶血性レンサ球菌9株での最頻値は0.06 mg/L (8株)、*Klebsiella*属5株においては0.25 mg/L (3株)と低く、どちらの菌種も全ての株で1 mg/L以下を示した (表1)。

(2) 国内での犬由来臨床分離株に対する抗菌活性

国内におけるUTIの臨床試験 (後述) で犬83症例から分離されたUTI原因菌143株 (1検体から各菌種1株) について、動物用抗菌剤研究会報「動物由来細菌に対する抗菌性物質の最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法」の寒天平板希釈法 [3] に準拠し、CFVのMICを測定し、10株以上分離されたものについてはMIC₉₀を求めた。またMICが二峰性を示した場合、感受性菌と耐性菌のピークの間値を微生物学的耐性限界値として設定した。

この結果を表2に示す。最も高頻度に分離された原因菌は*Escherichia coli*であり、この46株に対するCFVのMIC₉₀は2 mg/Lであった。その他の菌に対するMIC₉₀は、*Staphylococcus*属28株

に対して2 mg/L、レンサ球菌属18株に対しては1 mg/L、*Proteus mirabilis*12株に対しては0.25 mg/L、腸球菌属16株及び*S. intermedius*15株に対しては>512 mg/Lであった。*S. intermedius*では耐性菌と考えられる3株を除いた12株のMIC値の分布は≤0.125 mg/Lが2株、0.25 mg/Lが6株、0.5 mg/L、1 mg/Lが1株、4 mg/Lが2株で、最頻値は0.25 mg/L (6株)と低かった。また、10株未満の分離菌において、シュードモナス属8株の最頻値は>512 mg/L (4株)と高かった。耐性率は*S. intermedius*では20%、レンサ球菌で6%、またシュードモナス属では75%であった。

4. 用量設定

CFVとして8 mg/kg (製品名は表7参照) を皮下投与したときの犬の尿中CFV濃度を液体クロマトグラフ / タンデム質量分析装置 (LC-MS/MS, 定量限界値0.05 mg/L) を用いて測定した結果、尿中のCFV濃度は投与後2日で最大 (32.6 mg/L) に達し、徐々に減少するものの、投与後14日の時点でも2.88 mg/Lであった (表3)。

また、[¹⁴C]-CFVの8 mg/kgを単回皮下投与

表1 欧州野外分離株に対するCFVの発育阻止濃度 (MIC)

菌種	株数	MIC (mg/L)										MIC ₉₀ ¹⁾	
		≤0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32		>32
<i>Escherichia coli</i>	133		1	17	68	39	3	1	1	1	1	1	1
<i>Staphylococcus intermedius</i>	29		16	8		1			4				8
<i>Proteus</i> 属 ²⁾	24		11	9	2	1			1				0.5
腸球菌属 ³⁾	23	1	1		1	2		1	2	2		13	>32
コアグラーゼ陽性ブドウ球菌 ⁴⁾	10		1	7	1							1	0.5
溶血性レンサ球菌 ⁵⁾	9	8	1										NC
非溶血性レンサ球菌 ⁶⁾	6	2										4	NC
<i>Klebsiella</i> 属 ⁷⁾	5			3	1	1							NC

1) MIC₉₀は10株未満の菌については算出しなかった (NC)。
 2) *Proteus mirabilis* (22株) 及び *Proteus* spp. (2株)
 3) 菌種名まで同定せず。
 4) *Staphylococcus simulans* (5株)、*S. xylosus* (3株) 及び *Staphylococcus* spp. (2株)
 5) α-溶血性レンサ球菌 (1株) 及びβ-溶血性レンサ球菌 (8株)
 6) 菌種名まで同定せず。
 7) *Klebsiella pneumoniae*, (3株) 及び *Klebsiella* spp. (2株)

表2 国内野外分離株に対するCFVの発育阻止濃度（MIC）

菌種	株数	MIC (mg/L)											MIC ₉₀ ¹⁾	耐性 限界値	耐性率 (%)			
		≤0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128				256	512	>512
<i>Escherichia coli</i>	46		3	26	12	3	1	1								2	-	-
<i>Staphylococcus intermedius</i>	15	2	6	1	1		2								3	> 512	32	20
<i>Proteus mirabilis</i>	12	3	9													0.25	-	-
<i>Staphylococcus</i> 属 ²⁾	28	3	7	5	7	4	1	1								2	-	-
<i>Streptococcus</i> 属 ³⁾	18	12	2	1	2		1									1	2	6
腸球菌属 ⁴⁾	16											1	1	14		> 512	-	-
<i>Pseudomonas</i> 属 ⁵⁾	8	1			1							1		1	4	NC	8	75

1) MIC₉₀は10株未満の菌については算出しなかった（NC）。

2) *Staphylococcus xylosus* (8株), *S. sciuri* (6株), *S. simulans* (6株), *S. choromogenes* (4株), *S. epidermidis* (2株) 及び *S. warneri* (2株)

3) *Streptococcus canis* (14株), *S. mitis* (3株) 及び *S. bovis* (1株)

4) *Enterococcus faecalis* (12株) 及び *E. faecium* (4株)

5) *Pseudomonas aeruginosa* (5株), *P. fluorescens* (2株) 及び *P. luteola* (1株)

(ファイザー社 社内成績 (2008))

表3 CFV 8 mg/kg を単回皮下投与後のイヌにおけるセフォペシンの尿中濃度

投与後日数	尿中濃度 ^{a)}		
投与前	0.05 ^{b)}	±	0
1日	19.7	±	13.4
2日	32.6	±	14.3
3日	25.3	±	20.1
4日	24.8	±	14.5
5日	21.1	±	9.42
10日	2.70	±	5.02
14日	2.88	±	1.55
22日	0.818	±	0.992
32日	0.247	±	0.361
46日	0.0678	±	0.107
60日	0.05 ^{b)}	±	0
74日	0.05 ^{b)}	±	0

a) 尿中濃度：幾何平均±SD, mg/L

b) 定量限界値未満, SD：標準偏差

(ファイザー社 社内成績 (2002))

したときの犬の臓器・組織内放射能濃度を、液体シンチレーションカウンタを用いて測定したところ、¹⁴C]-CFVは全身に広く分布していたが、膀胱で3.52 µg eq./g、腎臓皮質で3.29 µg eq./g、髄質でも2.81 µg eq./gと高い濃度を示し、CFVは尿路組織への移行が高い傾向を示した（表4）。

表4 [¹⁴C]-CFVの8 mg/kgを単回皮下投与後の犬における臓器・組織中濃度（µg eq./g）

臓器・組織	投与後6時間の 平均値	投与後14日の 平均値
血漿	48.93	8.58
膀胱	20.11	3.52
腎臓：髄質	15.89	2.81
：皮質	15.76	3.29
皮膚	33.62	1.58
胆汁	16.73	0.81
肺：気管	7.54	1.22
：肺胞	10.71	3.11
眼：右	5.27	1.71
：左	5.93	1.79
骨：大腿骨	2.65	0.74
脳	2.41	0.11
骨格筋	2.87	0.46
心臓	6.35	1.32
肝臓	8.37	1.82
唾液腺	53.57	19.25
子宮	11.28	1.61
歯肉組織	8.57	2.08
前立腺	9.20	1.18
空腸	7.63	1.55

(ファイザー社 社内成績 (2004))

一方、表 2 で示したように、国内で UTI と診断された犬由来原因菌に対する CFV の MIC₉₀ は、*Escherichia coli* 及び *Staphylococcus* 属で 2 mg/L、*Streptococcus* 属では 1 mg/L であり、投与後 14 日における尿中 CFV 濃度はこれらを上回る値を示した。*S. intermedius* についても耐性菌と考えられる 3 株 (> 512 mg/L) を除く 12 株に対する MIC はほとんどが尿中 CFV 濃度を下回っていた。また、*P. mirabilis* の全株に対して CFV の MIC は 0.25 mg/L 以下であった。

したがって、CFV として 8 mg/kg の用量は犬での UTI の治療に有効であると考えられ、臨床試験ではこの用量を選択した。

5. 有効性

2007 年 11 月から 2008 年 6 月にかけて国内 22 の動物病院において犬での UTI を対象とした CFV の臨床試験を実施した。本試験は、動物用抗菌剤研究会作成の「イヌの細菌性尿路感染症を適応とする動物用抗菌性物質製剤の臨床試験実施基準 [4]」に準拠し、動物病院への来院犬のうち

臨床症状として頻尿、血尿もしくは不適切な排尿があり、尿検査で膿尿が認められ、かつ尿の細菌培養検査で一定数 (10³ CFU/mL) 以上の細菌が検出された症例 83 頭を供試した。供試症例は CFV 群及び対照群に無作為に割り付け、CFV 群には試験 0 日に CFV 8 mg/kg (製品名は表 7 参照) を単回皮下投与し、対照群には試験 0 日にオルピフロキサシン (OBFX) 5.0 mg/kg を単回皮下投与した後、1 日 1 回 6 日間経口投与して、試験 0、7、14 及び 21 日に臨床評価を、また試験 0 及び 14 日に尿試料を採取し、膿尿スコア評価を、それぞれ実施した (表 5)。有効性の評価は、各個体についてスコア改善率 (臨床スコア及び膿尿スコアの合計スコア) を求め、著効例数と有効例数の合算である有効率について、CFV 群で 70% 以上であって、かつ CFV 群が対照群に比べ同等以上である場合は有効と判定した (表 6)。

その結果、有効性評価可能であった 78 頭 (CFV 群 50 頭、対照群 28 頭) における薬剤の有効率は、試験 14 日で CFV 群 80.0%、対照群 60.7% であり、試験 21 日は CFV 群 93.8%、対照群 81.5%、と CFV 群の有効率は 70% 以上かつ対照群と同等

表 5 臨床及び膿尿スコア

項目	スコア				
	0	1	2	3	4
頻尿 (1 日当たり)	3 回未満	3 回	4 ~ 6 回	7 ~ 9 回	10 回以上
不適切な排尿*	なし	あり			
排尿痛	なし	あり			
血尿	検査紙	陰性	± ~ +	++	+++
	肉眼	陰性	陰性	陰性	薄ピンク色
膿尿 (WBCs/hpf)	0 ~ 2	3 ~ 4	5 ~ 9	10 ~ 15	≥ 16

* : 通常トイレとして使用している場所以外の不適切な場所での排尿

表 6 有効性評価基準

$$\text{スコア改善率 (\%)} = \frac{\text{開始時の合計スコア} - \text{終了時の合計スコア}}{\text{開始時の合計スコア}} \times 100$$

スコア改善率が 85% 以上となった場合を「著効」、85% 未満 70% 以上となった場合を「有効」、70% 未満となった場合を「無効」とした。

$$\text{有効率 (\%)} = (\text{著効例数} + \text{有効例数}) / (\text{判定可能な例数}) \times 100$$

以上であった。したがって、犬のUTIに対するCFV 8 mg/kgの投与は有効であると判定された。

6. 要約

CFVはグラム陽性菌・陰性菌に対して強い抗菌力を有し、 β -ラクタマーゼに安定な動物用のセフェム系抗生物質であり、犬及び猫用の注射剤として日本、欧州及び米国で使用されている。

わが国では、これまで犬・猫の細菌性皮膚感染症の適応症について2007年5月18日付で承認を取得していたが、2009年7月7日付で犬の細菌性尿路感染症（UTI）について追加承認された。

国内で分離されたUTI原因菌である*Escherichia coli*及び*Staphylococcus*属に対するCFVのMIC₉₀は2 mg/L、*Streptococcus*属では1 mg/Lであったが、CFV 8 mg/kg（表7参照）投与後14日における尿中CFV濃度はこれを上回る値を示した。

国内臨床試験におけるCFV 8 mg/kg（製品名は表7参照）投与の有効率は試験14日で80.0%、試験21日で93.8%といずれも70%以上で、また対照群（それぞれ60.7%、81.5%）と比較して同等以上であり、CFVの有効性が認められた。

7. 参考

CFVの製剤名と承認事項等は表7の通りである。

参考文献

- 1) Barsanti JA: Genitourinary infections. In: Infectious Diseases of the Dog and Cat, Greene CE (ed), 626-646, WB Saunders, Philadelphia (1998)
- 2) Bartges JW: Diagnosis of urinary tract infections. *Vet Clin Small Anim*, 34, 923-933 (2004)

- 3) 動物用抗菌剤研究会 MIC 測定法標準化委員会：動物由来細菌に対する抗菌性物質の最小発育阻止濃度（MIC）測定法. *動物抗菌剤会報*, 26, 52-61 (2004)
- 4) 動物用抗菌剤研究会：犬の細菌性尿路感染症を適応症とする動物用抗菌性物質製剤の臨床試験実施基準. *動物抗菌剤会報*, 29 (増刊号), 9-13 (2008)
- 5) Dunning M, Stonehewer J: Urinary tract infections in small animals: pathophysiology and diagnosis. *In Practice*, 24, 418-432 (2002)
- 6) Dunning M, Stonehewer J: Urinary tract infections in small animals: therapeutic options and management of problem cases. *In Practice*, 24, 518-527 (2002)
- 7) Ling GV: Therapeutic strategies involving antimicrobial treatment of the canine urinary tract. *J Am Vet Med Assoc.*, 185, 1162-1164 (1984)
- 8) Ling GV, Norris CR, Franti CE, Franti CE, Eisele PH, Johnson DL, Ruby AL, Jang SS: Interrelations of organism prevalence, specimen collection method, and host age, sex, and breed among 8,354 canine urinary tract infections (1969-1995). *J Vet Intern Med*, 15, 341-347 (2001)
- 9) Lulich JP, Osborne CA: Bacterial infections of the urinary tract. In: *Textbook of veterinary internal medicine*, Ettinger SJ, Feldman EC (ed), the 4th edition, 1775-1788, WB Saunders, Philadelphia (1999)
- 10) 武藤 眞, 渡辺俊文, 小林吉幸訳：尿路感染症. *小動物の腎・泌尿器疾患マニュアル* 第1版, 129-153, 文永堂出版, 東京 (1994)
- 11) National Committee for Clinical Laboratory Standards: Performance standards for antimicrobial disk and dilution susceptibility tests for bacteria isolated from animals; Approved standard. Document M31-A, (2002)

表7 CFVの製剤名と承認事項及び使用上の注意

製剤名：コンベニア注

製造所名：ファイザー株式会社

成分分量：1バイアル（20 mL 容器）中にセフォベシナトリウム 852.0 mg（力価）を含有する。

効能効果：

適応症：犬：細菌性皮膚感染症，細菌性尿路感染症
猫：細菌性皮膚感染症

有効菌種：スタフィロコッカス・アウレウス，スタフィロコッカス・インターメディウス，スタフィロコッカス・シムランス，プロテウス・ミラビリス，パストツレラ・ムルトシダ，大腸菌，本剤感受性のその他のブドウ球菌属およびレンサ球菌属

用法用量：本剤は，表示力価に従い1 mL 当たり 80 mg（力価）となるように注射用水で溶解して用いる。
体重 1 kg 当たりセフォベシンとして下記のとおり皮下に 1 回注射する。
犬：8 mg（力価）
猫：8 mg（力価）

使用上の注意：

【一般的注意】

- (1) 本剤は要指示医薬品であるので獣医師等の処方せん・指示により使用すること。
- (2) 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。
- (3) 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。
- (4) 本剤は定められた用法・用量を厳守し，反復投与は避けること。
- (5) 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場合のみ投与すること。

【使用者に対する注意】

- (1) 誤って注射された者は，直ちに医師の診察を受けること。
- (2) ペニシリン系及びセファロスポリン系薬剤に過敏反応を示したことがある人は，皮膚炎等のアレルギー症状を起こすことがあるため，皮膚に付着した場合は直ちに洗い流すこと。

【犬及び猫に対する注意】

1. 制限事項

- (1) 犬及び猫以外の動物には投与しないこと。
- (2) ペニシリン系及びセファロスポリン系薬剤に過敏反応を示したことがある犬及び猫には投与しないこと。
- (3) 8 週齢未満の犬及び猫には，安全性が確認されていないため，投与しないこと。
- (4) 本剤の繁殖に及ぼす影響は確認されていないため，妊娠中及び授乳中の動物には投与しないこと。

2. 副作用

ペニシリン系及びセファロスポリン系薬剤では，まれに過敏症を起こすことが知られているので，観察を十分に行い，症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

3. 相互作用

本剤は血漿蛋白結合能が高く，他の蛋白結合能の高い薬物を併用すると血漿蛋白との結合において競合し，他の薬物の血漿中遊離体の濃度が変化して単独投与の場合より高くあるいは低くなることもある。したがって，他の薬物の有効性及び安全性に変化が起きる可能性があるため，他の蛋白結合能の高い薬物との併用には十分注意すること。

4. 適用上の注意

- (1) 注射器具は滅菌されたものを使用すること。
- (2) 本剤は1回皮下投与により感受性菌に対して有効な血中・組織内濃度が約14日間持続するため、本剤投与後14日間は再投与する必要はない。

【取扱い上の注意】

- (1) 本剤は1容器当たり10 mLの注射用水で溶解（80 mg（力価）/mL）して用いること。
- (2) 本剤の溶解後はバイアルの入っていた箱に戻し、しゃ光して2～8℃で保存し、4週間以内に使用すること。また、バイアルおよび箱の所定の場所に溶解日を記載すること。
- (3) 本剤を複数回使用する場合は、汚染菌の混入を防止するよう細心の注意を払うこと。
- (4) 使用済みの容器は、地方公共団体条例等に従い処分すること。
- (5) 本剤を廃棄する際は、環境や水系を汚染しないように注意し、地方公共団体条例等に従い処分すること。
- (6) 使用済みの注射針は、針回収用の専用容器に入れること。針回収用の容器の廃棄は、産業廃棄物収集運搬業者及び産業廃棄物処分業の許可を有した業者に委託すること。

【保管上の注意】

- (1) 小児の手の届かないところに保管すること。
- (2) 2～8℃に保存すること。

【その他の注意】

- (1) 本剤の溶解液は時間の経過と共に、帯黄色～帯赤色に変化する。
- (2) 本剤を、室温・散光条件下で4週間保存した場合に、力価は溶解時に比べ約20%低下し、また、in vitroの試験系において細胞毒性がみられたという成績がある。

Cefovecin

Azusa NOTANI

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

Cefovecin (CFV) is cephalosporin antibiotic, which has broad spectrum with resistance to β -lactamase. CFV is registered as an injectable solution for dogs and cats in Japan, Europe and United States.

In Japan, this drug was approved for the treatment of skin infections in dogs and cats on May 18th, 2007 and for the treatment of urinary tract infections in dogs on July 7th, 2009.

The MIC₉₀ for *E. coli* and Staphylococci isolated from dogs enrolled in a Japanese clinical study were 2 mg/L both, and the MIC₉₀ for Streptococci was 1 mg/L. Compared to these MIC₉₀, the concentration of CFV in urine at 14 days after the treatment of CFV, the dose of 8 mg/kg, showed higher value.

In the clinical study, dogs were administered with CFV at the dose of 8 mg/kg as a single subcutaneous injection. The efficacy rates of this drug were over 70% (80.0% at 14 days after the treatment and 93.8% at 21 days after the treatment, respectively). Compared to the efficacy rates in positive control group (60.7% and 81.5%, respectively), administered with OBFX at the dose of 5.0 mg/kg for seven days, the efficacy was not inferior. In conclusion, CFV is an efficacious antibiotic for the treatment of urinary tract infections in dogs.

討 論 (座長：片岡 康, 日本獣医生命科学大学)

質問 (藤本修平, 東海大学)

示されたデータを見るとグラム陽性, 陰性菌でも腸内細菌科, ブドウ糖非発酵菌など非常にスペクトラムが広いので, 環境に対する影響が心配されるがどうなのか。

また, 実際にスペクトラムは広いのか, 他の菌種についてはどうか。

答 (野谷あずさ)

動物用医薬品として発売後の調査で耐性菌が増え

ているということはない。また, 他の菌種については調べていない。

質問 (浅井鉄夫, 動物医薬品検査所)

S. intermedius の陰性化率が良くなかった理由は?

答 (野谷あずさ)

S. intermedius の検体数が少なく, MIC が高いものがあり, その影響が疑える。

また, 再同定したところ 95%以上が *S. pseudointermedius* に該当するものでした。