

セフトオフル（効能追加）

岩隈昭裕・野谷あずさ・森 研一

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

1. 開発の経緯

セフトオフル（ceftiofur, 以下 CTF と略）は米国アップジョン社（現ファイザー社）により、動物専用薬として製剤化に着手したセファロsporin系抗生物質であり、その抗菌範囲は広く、グラム陽性菌・陰性菌に対して強い抗菌力を有し、β-ラクタマーゼにほぼ安定である。当初、ナトリウム塩の製剤化に着手し、同剤は注射用蒸留水にて用時溶解して用いる凍結乾燥製剤として、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、溶解済み剤型である塩酸塩およびCrystalline Free Acid（結晶CTF）の注射剤および乳房炎用注入剤（塩酸塩）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。本剤は米国においては市販開始後、既に20年を超えた製品であるが、ターゲットとする細菌の耐性化傾向は現在のところ報告されていない。

一方、国内においては1996年にCTFの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、翌年には搾乳牛における使用が承認された。その後、2004年には乳における使用禁止期間がそれまでの出荷前36時間から24時間への短縮が認められ、国内における動物用抗菌性物質注射剤の中において最短の使用禁止期間（2009年4月現在）を有する製剤となった。さらに、趾間フレグモーネ（趾間ふらん）（本稿では以下、「趾間フレグモーネ」という。）および産褥熱の適応症がそれぞれ2006年および2007年に追加承認され、また、2008年には肉における使用禁止期

間について豚：3日、牛：7日へ短縮が認められたことにより、生産者の利益確保および疾病対策はもとより、獣医師の効率良い診療に一層の貢献が可能となった。

本稿では新たに追加承認された適応症である、趾間フレグモーネおよび産褥熱についての成績概要を紹介する。なお、製剤の詳細については既報[6]を参照されたい。

2. 追加適応症概要

(1) 趾間フレグモーネ

ア. 疾病概要

趾間フレグモーネは趾間隙の炎症と壊死を特徴とする細菌感染症であり、発熱、疼痛による跛行、泌乳量の低下や空胎期間の延長などの繁殖成績の低下を引き起こし、経営に多大な損失を与えることが知られている[1, 3, 4, 7, 17, 24, 28, 29]。原因は趾間隙皮膚の微小損傷や外傷から侵入した*Fusobacterium necrophorum*がエンドトキシンとともに、白血球を殺滅する外毒素ロイコトキシンを産生することによる[16, 31]。また、*F. necrophorum*は、膿瘍形成や白血球の貪食阻止などに働く*Porphyromonas asaccharolytica*と共力関係にあり、双方が発病に関わっていると考えられている[16, 31]。

一方、本剤の開発段階において、趾間フレグモーネの適応症を有する抗菌注射剤は持続型オキシテトラサイクリン製剤しか存在せず、当該製剤は搾乳牛には使用できないことから、事実上、趾間フレグモーネを発症した搾乳牛に対しては承認の範囲内で使用できる抗菌剤は存在しなかった。

このことから、CTFの趾間フレグモーネへの開発および適応症取得の意義は大きいといえる。

イ. 抗菌活性

国内臨床試験および2008年に終了した製造販売後使用成績調査において分離された *F. necrophorum* および *P. asaccharolytica* に対するCTFの最小発育阻止濃度は、それぞれ $\leq 0.063 \sim 4$ mg/L および $\leq 0.063 \sim 16$ mg/Lの範囲にあり、MIC₉₀はそれぞれ、0.5 ~ 2 mg/L および1 ~ 4 mg/Lの範囲にあった(表1)。

ウ. 有効性

国内15施設にて計94頭の趾間フレグモーネ罹患牛を供試し、セフトオフルとして1mg/kgあるいは2mg/kgの用量にて1日1回3日間筋肉内注射する野外臨床試験を実施し、有効性を評価した。評価は跛行、腫脹および病変の程度を表2に示した基準に基づきスコアリングし、試験開始当日(0日目)に対する試験開始6日目の総臨床スコアの改善率が85%以上であった症例を著効、70%以上85%未満を有効、70%未満を無効とした。その結果、CTF 1mg/kgの有効率は72.1%、2mg/kgでは76.3%となり、投与群間で有意差は検出できなかったが、いずれも有効率は高く、CTFが奏功したことが認められた。試験開始時の臨床スコアが10以上の重症例のみの跛行スコアを図1に示した。重症例においては、試験開始翌日より2mg/kg投与群が無投与群に比べて有意にスコアを改善したことから、1mg/kg投与群より早期に跛行を改善させていることが認められた。

以上のことから、CTFは趾間フレグモーネに対して有効であることが認められた。ただし、臨床現場において、治療効果は牛床の状態や蹄の管理などに左右されると考えられる。上記因子は細菌感染以外の二次的な誘引因子ではあるものの、期待される治療効果を得るためにはこれらの十分な衛生管理が望まれるため、使用上の注意に追記した(表5)。

また、本試験の詳細は佐野ら[19]により報告されているので参照されたい。

(2) 産褥熱

ア. 疾病概要

産褥熱は産褥期の子宮および膣などの産道損傷部位への細菌感染を原因とする熱性疾患の総称で、発熱、食欲不振～廃絶、泌乳量低下、頻脈、呼吸促迫、結膜充血、鼻鏡乾燥を呈する[20-21, 26]。産褥熱の原因疾患として、産褥性子宮炎および産褥性膣炎があるが、臨床現場にて遭遇する産褥熱は産褥性子宮炎を原因疾患とする場合が一般的である。一方で、産褥熱は食欲不振～食欲廃絶の一因となることから、二次的に泌乳量低下を引き起こすことになる[11, 22]。また、産褥性子宮炎は、より重篤な子宮内膜炎および子宮蓄膿症へ病態移行することが報告されている[11]。すなわち、加療により解熱はしても、悪露性状の回復ないし正常化には時間がかかる。細菌の子宮内感染は黄体形成ホルモンの分泌低下、卵胞の発育阻害および排卵障害の原因となり[13-15,

表1 追加有効菌種に対するセフトオフルの最小発育阻止濃度(MIC: mg/L)

菌種	試験の種類	株数	範囲	MIC ₉₀
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	臨床 ¹⁾	20	$\leq 0.063 - 4$	2.0
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	製造販売後 ²⁾	9	$\leq 0.063 - 0.5$	0.5
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	臨床 ³⁾	29	$\leq 0.06 - 0.125$	≤ 0.06
<i>Porphyromonas asaccharolytica</i>	臨床 ¹⁾	33	$\leq 0.063 - 8$	4.0
<i>Porphyromonas asaccharolytica</i>	製造販売後 ²⁾	21	$\leq 0.063 - 16$	1.0
<i>Arcanobacterium pyogenes</i>	臨床 ³⁾	151	$\leq 0.06 - 0.25$	≤ 0.06
<i>Escherichia coli</i>	臨床 ³⁾	168	$\leq 0.06 - >128$	1.0

1) 趾間フレグモーネ適応症申請のための臨床試験

2) 趾間フレグモーネ製造販売後使用成績調査

3) 産褥熱適応症申請のための臨床試験

(社内成績)

表2 趾間フレグモーネ野外臨床試験に用いた評価項目および基準

跛行スコア：

- 0 = 正常： 起立時，歩行時とも背は水平で，歩様に異常は認められない。
- 1 = 軽度の跛行： 起立時に異常はみられないが，歩行時に背弯姿勢をとることがある。歩様に異常は認められない。
- 2 = 中等度の跛行： 起立時及び歩行時に明瞭な背弯姿勢をとる。歩様には若干の影響がみられ，患肢の歩幅が短縮する。
- 3 = 明瞭な跛行： 常に明瞭な背弯姿勢をとり，一步を踏み出すのに時間がかかる。患肢あるいは他の肢を気にするが，部分的な負重は可能である。
- 4 = 重度の跛行： 患肢への負重を全くしない，あるいは極端に嫌がる。起立動作に困難を生じており，自発的な歩行は認められない。

腫脹スコア：

- 0 = 腫脹はみられない
- 1 = 趾間隙の開放（内外蹄の離開）はないが，趾間部から繫に軽度の腫脹が認められる。
- 2 = 内外蹄の軽度の離開があり，趾間部から繫に軽度の腫脹が認められる。
- 3 = 内外蹄の軽度の離開があり，趾間部から繫に軽度から中等度の腫脹が認められる。
- 4 = 内外蹄の明らかな離開があり，趾間部から繫に中等度の腫脹が認められる。
- 5 = 内外蹄の明らかな離開があり，蹄冠，趾間部から繫に重度の腫脹が認められる。

病変スコア：

- 0 = 病変はない。または痂皮あるいは治癒した病変がある。
- 1 = 趾間隙に小さな亀裂がある。
- 2 = 趾間隙に浅い亀裂があり，滲出液を排する。
- 3 = 趾間隙に浅い亀裂と壊死があり，滲出液を排する。
- 4 = 趾間隙に深い亀裂と壊死があり，滲出液を排し，壊死臭がある。
- 5 = 趾間隙に深い亀裂と壊死があり，過剰な肉芽組織が形成される。

臨床スコア改善率算出式：

$$\text{合計臨床スコア改善率} = \frac{\text{投薬前スコア合計点} - \text{投薬後スコア合計点}}{\text{投薬前スコア合計点}} \times 100$$

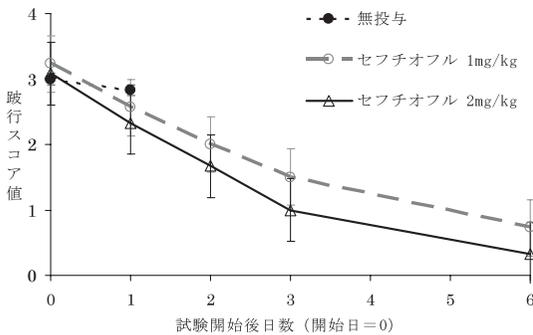


図1 趾間フレグモーネ重症例¹⁾におけるセフチオフルナトリウム投与後の跛行スコアの推移
合計臨床スコアが10以上の症例 (社内成績)

23], 空胎期間の延長, 受胎率の低下, 不受胎など繁殖成績の低下となることも報告されており [2, 5, 10, 25], 飼養者への経済的影響は病名から受ける印象以上にはるかに大きいといえる。

産褥期における子宮感染症の主要原因菌は *Escherichia coli*, *F. necrophorum*, *Arcanobacterium pyogenes* および *Prevotella melaninogenica* の4菌種と考えられていることから [30], 産褥期における産褥性子宮炎による産褥熱の主要原因菌もこれら4菌種とみなすことができる。また産褥性腔炎の原因菌としては *E.coli*, *A. pyogenes* が知られている [8-9, 27]。

以上のことから, 産褥熱発症牛の早期発見は, 分娩後の母牛管理として極めて重要であるにも関わらず, その一番の方法と思われる体温測定がそれほど実施されていない状況があるのも事実であ

る。分娩後 10 日間体温をモニターした我々の複数の調査成績では、20 ~ 30% の牛が分娩後 10 日間の間に 39.5℃ 以上の発熱を呈した（社内資料, 1999, 2000, 2001）。また、産道を損傷あるいは感染を助長する事例、すなわち、難産や分娩介助、双子や死産、胎盤停滞、子宮脱の修復などの分娩時あるいは事後経過があると、産褥熱の発生リスクが高くなることが報告されている [18, 32]。さらには、我々の調査において、これらの分娩時あるいは分娩後に何らかの経過を伴った牛のうち、10 日間の体温モニタリング中に 39.5℃ 以上の発熱が観察された牛は、特に搾乳牛では乳量の大幅な減少が観察された（社内資料, 図 2）。したがって、分娩後の母牛管理においてはハイリスク牛のモニターと早期発見のために、基本管理の一つである体温測定の重要性をあらためて認識

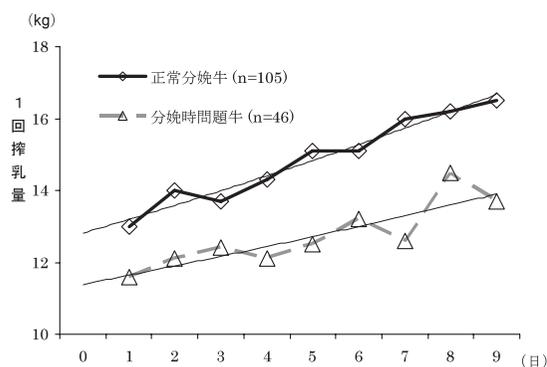


図 2 分娩後 10 日間の体温モニターにおいて 39.5℃ 以上の体温が計測された牛（正常分娩牛あるいは分娩時間問題牛¹⁾）における翌日（発熱日=0）からの乳量変化（細線はそれぞれの近似曲線）
1) 分娩時/分娩後に難産、介助、胎盤停滞、双子、死産等の経過があった牛（社内成績）

し、啓蒙すべきであると考え。

イ. 抗菌活性

国内臨床試験において分離された *F. necrophorum*, *A. pyogenes* および *E. coli* に対する CTF の最小発育阻止濃度は、それぞれ $\leq 0.063 \sim 0.125$ mg/L, $\leq 0.06 \sim 0.25$ mg/L および $\leq 0.06 \sim >128$ mg/L の範囲にあり、MIC₉₀ はそれぞれ ≤ 0.06 mg/L, ≤ 0.06 mg/L および 1.0 mg/L の範囲にあった（表 1）。なお、*P. melaninogenica* は本試験においては分離されなかった。また、上記菌種に対する MIC₅₀ および MIC₉₀ についてセファゾリンおよびアンピシリンとの比較を表 3 に示した。CTF はこれら 2 種の抗生物質と同等かそれ以上の強い抗菌力を有していることが認められた。

ウ. 子宮粘膜、悪露などへの移行

CTF の塩酸塩製剤を用い、牛に CTF として 1mg/kg を単回皮下注射した後の血漿、子宮粘膜、子宮小宮および悪露中の CTF 濃度推移の成績が報告されている（図 3） [12]。CTF は子宮粘膜において、*F. necrophorum*, *A. pyogenes* および *E. coli* に対する MIC₉₀ 以上の濃度を 24 時間維持可能であることが認められた。

エ. 有効性

国内 25 施設の 175 頭を供試し、CTF として 1mg/kg あるいは 2mg/kg の用量にて 1 日 1 回 5 日間筋肉内注射する野外臨床試験を実施して有効性を評価した。供試牛の臨床評価は初回投与日（投薬前、試験 0 日目）および試験 1, 2, 3, 4, 5 および 14 ± 1 日目の計 7 回実施した。なお、供試牛は悪露スコアが 3 以上、且つ、直腸体温が 39.5℃ 以上の牛とした。評価および有効率の算定方法は表 4 に示したとおりであり、試験開始 5

表 3 産褥熱罹患牛の子宮から分離された 3 種類の細菌に対する各種抗生物質の抗菌力 (MIC₅₀ および MIC₉₀)

菌種	<i>Arcanobacterium pyogenes</i>		<i>Fusobacterium necrophorum</i>		<i>Escherichia coli</i>	
	株数		株数		株数	
	151		29		168	
薬物	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₅₀	MIC ₉₀
セフトオフル	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	0.5	1.0
セファゾリン	0.25	1.0	≤ 0.06	≤ 0.125	2.0	4.0
アンピシリン	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.125	2.0	64.0

単位: mg/L

(社内成績)

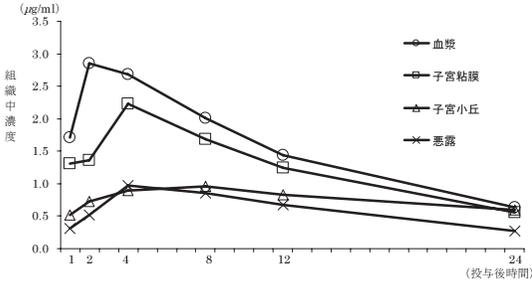


図3 牛に塩酸セフトチオフルをセフトチオフルとして1mg/kg 単回皮下投与した後の血漿、子宮粘膜、子宮小宮および悪露中におけるセフトチオフル濃度推移 (Okker ら, 2002)

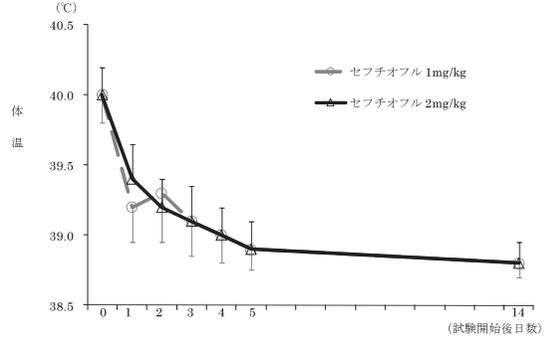


図4 産褥熱発症牛におけるセフトチオフルナトリウム投与後の体温推移 (社内成績)

表4 産褥熱野外臨床試験に用いた評価項目および有効率算定方法

悪露スコア：

- 0 = 悪露はない、または悪臭を伴わない悪露 (粘性あり)
- 1 = 悪臭を伴わない悪露：粘液性
- 2 = 悪臭を伴わない悪露：膿性または粘液膿性。
- 3 = 悪臭を伴う悪露：漿液または水様で壊死組織を含む場合あり。

(1) 試験5日目の有効率

$$\text{試験5日目における有効率} = \frac{\text{直腸体温が } 39.5^{\circ}\text{C 未満へ低下した症例数}}{\text{試験5日目における評価可能症例数 (治療無効症例数を含む)}} \times 100$$

(2) 試験14日目の有効率

$$\text{試験 } 14 \pm 1 \text{ 日目における有効率} = \frac{\text{直腸体温が } 39.5^{\circ}\text{C 未満へ低下かつ悪露スコアが } 1 \text{ 以上減少した症例数}}{\text{試験 } 14 \pm 1 \text{ 日目における評価可能症例数 (治療無効症例数を含む)}} \times 100$$

日目および試験 14 ± 1 日目において、有効率が 70% 以上の場合に CTF は産褥熱に対して有効であると判定した。その結果、試験 5 日目に体温が 39.5°C 未満へ下降した牛は 1mg/kg 群で 90.0%、2mg/kg 群で 89.6% であった (図 6)。また、悪露性状の回復は徐々に認められ (図 5)、試験 14 ± 1 日目に体温が 39.5°C 未満へ下降し、悪露の悪臭が消失した牛は 1mg/kg 群で 81.3%、2mg/kg 群で 91.2% であった (図 6)。

また、他剤無効例に対する効果を確認するため、本臨床試験と同一の判定基準を用いてアンピシリンあるいはアンピシリンとクロキサシリンナトリウムの合剤による治療にて無効と判断された症例 11 例に対し、CTF 2mg/kg 5 日間投与による有効

性を調査したところ、試験 5 日目および 14 日目の両日とも有効率 100% であった。

以上のことから、CTF は産褥熱発症牛に対して有効であることが認められた。

3. 要約

セフトチオフル (ceftiofur; CTF) はグラム陽性菌・陰性菌に対して強い抗菌力を有し、β-ラクタマーゼにほぼ安定な動物専用のセファロスポリン系抗生物質である。現在、CTF は注射剤および乳房炎用注入剤として世界数十カ国にて使用されている。本剤は米国では市販開始後、既に 20 年を超えた製品であるが、ターゲットとする細菌の耐性

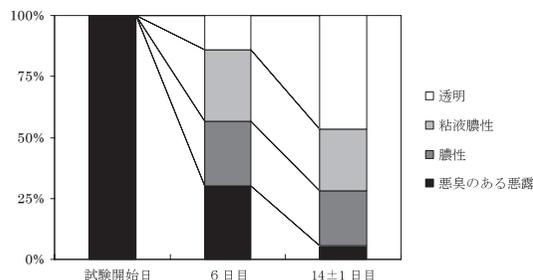


図5 産褥熱発症牛におけるセフトオフルナトリウム投与後の悪露性状の変化 (社内資料)

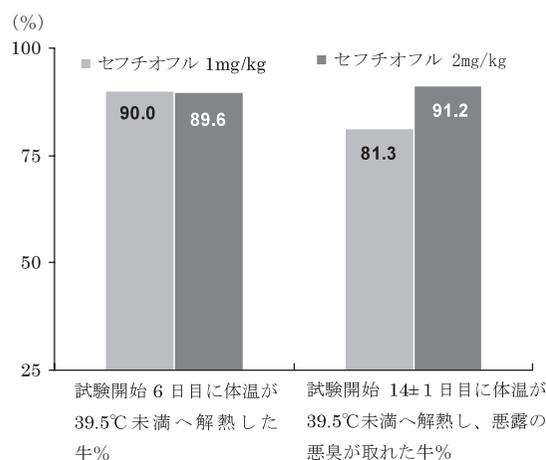


図6 産褥熱発症牛にセフトオフルナトリウム 1mg/kg あるいは 2mg/kg を 5日間投与した試験成績

化傾向は現在のところ報告されていない。

国内においては牛の肺炎および豚胸膜肺炎の適応症にて 1996 年に承認を得、その後、搾乳牛への適応拡大が認められている。CTF は乳における使用禁止期間が国内における動物用抗菌性物質注射剤の中で最短 (2009 年 4 月現在) である 24 時間を有する製剤であり、肉においても使用禁止期間は豚で 3 日、牛で 7 日と短い。2006 年に牛の趾間フレグモーネ (趾間ふらん) および 2007 年に産褥熱の適応症が追加承認された。

趾間フレグモーネ (趾間ふらん) の原因菌である *F. necrophorum* および *P. asaccharolytica* に対する CTF の MIC₉₀ はそれぞれ 0.5 ~ 2 mg/L および 1 ~ 4 mg/L の範囲にあり、国内 15 施設にて実施

した野外臨床試験において、CTF は 1mg/kg あるいは 2mg/kg 1 日 1 回 3 日間筋肉内注射することで、それぞれ 72.1% および 76.3% の有効率が得られ、CTF の有効性が認められた。

一方、産褥熱の原因菌である *F. necrophorum*, *A. pyogenes* および *E. coli* に対する CTF の MIC₉₀ はそれぞれ ≤ 0.06 mg/L, ≤ 0.06 mg/L および 1.0 mg/L の範囲にあった。国内 25 施設にて実施した野外臨床試験では、CTF 1mg/kg あるいは 2mg/kg の用量にて 1 日 1 回 5 日間筋肉内注射することにより、試験 5 日目に、体温が 39.5°C 未滿へ下降した牛は、それぞれ 90.0% および 89.6% となった。悪露性状の回復は徐々に認められ、試験 14 ± 1 日目に体温が 39.5°C 未滿へ下降し、悪露の悪臭が消失した牛はそれぞれ 81.3% および 91.2% であった。また、他剤無効例 11 例に対し、CTF 2mg/kg 5 日間投与による有効性を調査したところ、試験 5 日目および 14 日目共に有効率 100% であった。以上のことから、CTF は産褥熱発症牛に対しても有効であることが認められた。

4. 参考

CTF の製剤名と承認事項および使用上の注意は表 5 の通りである。

参考文献

- 1) Berg JN, Loan RW: *Fusobacterium necrophorum* and *Bacteroides melaninogenicus* as etiological agents of foot rot in cattle. *Am J Vet Res*, 36, 1115-1122 (1975)
- 2) Borsberry S, Dobson H: Periparturient diseases and their effect on reproductive performance in five dairy herds. *Vet Rec*, 124, 217-219 (1989)
- 3) Hernandez J, Shearer JK, Webb DW: Effect of lameness on the calving-to-conception in dairy cows. *J Am Vet Med Assoc*, 218, 1611-1614 (2001)
- 4) Hernandez J, Shearer JK, Webb DW: Effect of lameness on milk yield in dairy cows. *J Am Vet Med Assoc*, 220, 640-644 (2002)
- 5) Hirvonen J, Huszenicza G, Kulcsár M, Pyörälä

表5 セフトオフルナトリウム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（20 mL 容器）中にセフトオフルナトリウム 1 g（力価）を含有する。 1バイアル（80 mL 容器）中にセフトオフルナトリウム 4 g（力価）を含有する。
効能効果：
適応症：牛：肺炎，趾間フレグモーネ（趾間ふらん），産褥熱 豚：豚胸膜炎
有効菌種：マンヘミア（パスツレラ）ヘモリチカ，パスツレラ ムルトシダ，アクチノバチルス プルロニューモニエ，フソバクテリウム ネクロフォーラム，ボルフィロモナス アサッカロリチカ（バクテロイデス メラニノジェニカス），アルカノバクテリウム ピオゲネス，本剤感受性の大腸菌
用法用量：本剤は，表示力価に従い 1 mL 当たり 50 mg（力価）となるよう注射用水で溶解して用いる。 1日1回体重 1 kg 当たりセフトオフルとして下記のとおり筋肉内に注射する。 牛：肺炎：1～2 mg（力価），3～5 日間 趾間フレグモーネ（趾間ふらん）：1～2 mg（力価），3 日間 産褥熱：1～2 mg（力価），5 日間 豚：1～3 mg（力価），3 日間
使用上の注意：（特に今回の追加適応症に関係する項目のみ記載する） [牛及び豚に対する注意]
3. 適応上の注意
(3) 趾間フレグモーネの治療に際しては，治療効果を上げるため牛床の衛生管理とともに，敷料の使用等により牛蹄の負担を和らげること，患部を乾燥した状態に保つこと等の牛蹄の衛生管理についても留意すること。
(4) 趾間フレグモーネの治療に際しては，患部の汚物除去及び洗浄を行うこと。必要な場合には，局所治療を併用すること。
その他：
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 7 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 3 日間

S: Acute-phase response in dairy cows with acute postpartum metritis. *Theriogenology*, 51, 1071-1083 (1999)

- 6) 岩隈昭裕：セフトオフルについて。動物抗菌会報，26, 21-30 (2004)
- 7) Johnson DW, Dommert AR, Kinger DG: Clinical investigations of infectious foot rot of cattle. *J Am Vet Med Assoc*, 155, 1886-1891 (1969)
- 8) 加茂前秀夫：雌の繁殖障害。獣医繁殖学，森 純一，金川弘司，浜名克己 編，第 2 版，274, 文英堂出版，東京 (1995)
- 9) 金田義宏，小笠 晃：雌畜の繁殖障害。最新家畜臨床繁殖学，山内 亮 監修，231-232, 朝倉書店，東京 (1998)

- 10) Leblanc SJ, Duffield TF, Leslie KE, Bateman KG, Keefe GP, Walton JS, Johnson WH: Defining and diagnosing postpartum clinical endometritis and its impact on reproductive performance in dairy cows. *J Dairy Sci*, 85, 2223-2236 (2002)
- 11) 中尾敏彦：牛子宮内膜炎の診断と治療。家畜診療，48, 717-725 (2001)
- 12) Okker H, Shmitt EJ, Vos PL, Scherpenisse P, Bergwerff AA, Jonker FH: Pharmacokinetics of ceftiofur in plasma and uterine secretions and tissues after subcutaneous postpartum administration in lactating dairy cows. *J Vet Pharmacol Therap*, 25, 33-38 (2002)
- 13) Opsomer G, Grsomer, Hertl J, Coryn M, Deluyker

- H, de Kruif A: Risk factors for post partum ovarian dysfunction in high producing dairy cows in Belgium. *Theriogenology*, 53, 841-857 (2000)
- 14) Peter AT, Bosu WTK: Relationship of uterine infections and folliculogenesis in dairy cows during early puerperium. *Theriogenology*, 30, 1045-1051 (1988)
 - 15) Peter AT, Bosu WTK, DeDecker RJ: Suppression of preovulatory luteinizing hormone surges in heifers after intrauterine infusions of *Escherichia coli* endotoxin. *Am J Vet Res*, 50: 368-373 (1989)
 - 16) Radostits OM, Blood DC, Gay CC: *In: Veterinary Medicine: a textbook of cattle, sheep, pigs, goats, and horses*. 9th ed. London, Bailliere Tindall, 867-870, (2000)
 - 17) Radostits OM, Blood DC, Gray CC: Diseases caused by bacteria-V. *In: Veterinary Medicine: a textbook of cattle, sheep, pigs, goats, and horses*. 9th ed. London, Bailliere Tindall, 948-950 (2000)
 - 18) Risco CA, Hernandez J: Comparison of ceftiofur hydrochloride and estradiol cypionate for metritis prevention in dairy cows affected with retained fetal membranes. *Theriogenology*, 60: 47-58 (2003)
 - 19) 佐野公洋, 田口 清, 丸山賀子, 野谷あずさ, 藤井 武: 牛の趾間フレグモーネに対するセフトオフル筋肉内投与の有効性. *獣畜新報*, 60, 203-208 (2007)
 - 20) 澤向 豊: 産褥熱. 新版 主要症状を基礎にした牛の臨床, 前出吉光, 小岩政照 監修, 637-639, デーリーマン社, 札幌 (2003)
 - 21) 澤向 豊, 中尾敏彦: 周産期の異常. *獣医繁殖学*, 森 純一, 金川弘司, 浜名克己 編, 第2版, 380-384, 文英堂出版, 東京 (1995)
 - 22) Sheldon IM, Lewis GS, LeBlanc S, Gilbert RO: Defining postpartum uterine disease in cattle. *Theriogenology*, 65, 1516-1530 (2006)
 - 23) Sheldon IM, Noakes DE, Rycroft AN, Pfeiffer DU, Dobson H: Influence of uterine bacterial contamination after parturition on ovarian dominant follicle selection and follicle growth and function in cattle. *Reproduction*, 123, 837-845 (2002)
 - 24) Sparrow DGS, Gard S, Buret A, Ceri H, Olson M, Morck DW: Expression of tumor necrosis factor-alpha (TNF α) and granulocyte macrophage colony stimulation factor (GM-CSF) by bovine endothelial cells *in vitro*. *Clin Infect Dis*, 25, S178-S179 (1997)
 - 25) Studer E, Morrow DA: Postpartum evaluation of bovine reproductive potential, comparison of findings from genital tract examination per rectum, uterine culture, and endometrial biopsy. *J Am Vet Med Assoc*, 172: 489-494 (1978)
 - 26) 鈴木善祐, 中原達夫 監修: 新繁殖学辞典 (家畜繁殖学会編), 165-166, 文英堂出版, 東京 (1992)
 - 27) 鈴木善祐, 中原達夫 監修: 新繁殖学辞典 (家畜繁殖学会編), 353, 文英堂出版, 東京 (1992)
 - 28) 田口 清: 蹄疾患. 生産衛生向上飼養管理技術の開発—牛の疾患発生状況調査実績報告書. 日本獣医学会編 (2002)
 - 29) Warnick LD, Janssen D, Guard CL, Gröhn YT: The effect of lameness on milk production in dairy cows. *J Dairy Sci*, 84, 1988-1997 (2001)
 - 30) Williams EJ, Fischer DP, Pfeiffer DU, England GC, Noakes DE, Dobson H, Sheldon IM: Clinical evaluation of postpartum vaginal mucus reflects uterine bacterial infection and the immune response in cattle. *Theriogenology*, 63, 102-117 (2005)
 - 31) 全国農業共済会: 家畜共済の診療指針 I. 平成14年4月 (2002)
 - 32) Zhou C, Boucher JF, Dame KJ, et al: Multilocation trial of ceftiofur for treatment of postpartum cows with fever. *J Am Vet Med Assoc*, 219, 805-808 (2001)

Ceftiofur (New indication)

Akihiro IWAKUMA, Azusa NOTANI and Kenichi MORI

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

Ceftiofur (CTF) is an animal-specific broad spectrum cephalosporin with resistance for β -lactamase. Over 20 years have been passed from the first launch in the world; however, there is no official report on tendency of resistant against targeted bacteria. In 1996, the product was approved for treatment of bovine pneumonia and pleuropneumonia of swine in Japan. Then, claim extensions i.e., usage in lactating cow in 1997, the shortest withholding period in milk in the antimicrobial injectable products in Japan at 24 hours in 2004, foot rot in 2006, puerperal fever in 2007 and shortened withholding period in meat in 2008 were approved in turn.

MIC₉₀ of CTF against causative bacteria of foot rot in cattle, *Fusobacterium necrophorum* and *Porphyromonas asaccharolytica* were ranged 0.5-2 mg/L and 1-4 mg/L, respectively. In the clinical studies using 94 cows at 15 locations, CTF 1 mg/kg or 2 mg/kg once per day for 3 days of intramuscular injection against cattle with foot rot resulted in 72.1% and 76.3% of efficacy rate, respectively.

On the other hand, MIC₉₀ of CTF against causative bacteria of puerperal fever in cattle, *F. necrophorum*, *Arcanobacterium pyogenes* and *Escherichia coli* were ≤ 0.06 mg/L, ≤ 0.06 mg/L and 1.0 mg/L, respectively. From the results of the clinical studies that were conducted using 175 cows at 25 locations, CTF 1 mg/kg or 2 mg/kg once per day for 5 days of intramuscular injection showed 90.0% and 89.6% of efficacy rate on day 6 when evaluating fever, respectively. The efficacy rate on day 14 ± 1 when evaluating both fever and disappeared bad smell of lochia were 81.3% and 91.2%, respectively. In addition, efficacy rate of CTF 2mg/kg for 5 days administration for 11 cows which were not cured by ampicillin alone or combined with cloxacillin treatment, were 100%.

In conclusion, CTF is an efficacious antimicrobial agent against not only respiratory disease but also foot rot and puerperal fever in cattle.

討 論 (座長：片岡 康 日獣大)

質問 (大西 守, 根室地区 NOSAI)

上市された後は臨床獣医師の使い方次第ですが、エクセネルが多用されすぎると、CTX-M2, CTX-M9, CMY-2 型耐性大腸菌を拡散させる可能性が高いと思われるのがいかがでしょうか。

答 (岩隈昭裕)

日米で分離された第3世代セファロsporin耐性大腸菌の型が異なっており、セフトオフル使用との因果関係ははっきりしていません。また、本剤は米国においては第一次選択薬として使用できますが、日本においては第二次選択薬として規制されておりますので、ご留意願いたい。