

セファレキシン

伊東由紀子

株式会社ビルバックジャパン (〒 541-0047 大阪市中央区淡路町 1-3-14)

1. 開発の経緯

セファレキシン (cephalexin, 以下 CEX) は、1970 年代より人体用として広く用いられている第一世代のセファロスポリン系抗生物質である。CEX は多くのグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して優れた抗菌活性を示し、細菌の細胞壁の合成を阻害し、殺菌的に作用する。海外においては犬および猫用の錠剤として、細菌性皮膚感染症および尿路感染症に 1980 年代より用いられており、イギリス、フランス、ドイツなどヨーロッパ諸国をはじめとする世界 20 カ国以上で販売されている。国内においては 2004 年に犬の細菌性皮膚感染症の適応症にて 75mg 錠、300mg 錠および 600mg 錠が承認されている。

2. 物理化学的性状

CEX の構造式は図 1 のとおりである。

一般名：セファレキシン

分子式： $C_{16}H_{17}N_3O_4S$

分子量：347.39

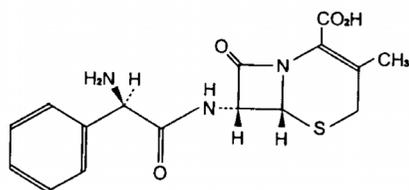


図 1 セファレキシン構造式

原体は白色～淡黄白色の結晶または結晶性の粉末で、水にやや溶けにくく、エタノールに極めて溶けにくく、エーテルにほとんど溶けない。なお、国内で承認されている製剤は室温で 2 年間 (27 ヶ月間) 安定であることが確認されている (社内資料, 1998)。

3. 毒性

1) 急性毒性

ICR-JCL 系マウスでの LD_{50} 値は、経口投与では雄 4,000mg/kg, 雌 2,600mg/kg, 皮下投与では雄 1,600mg/kg, 雌 1,200mg/kg, 腹腔内投与では雌雄とも 800mg/kg であった。SD-JCL 系ラットにおいては、経口投与では雌雄とも 20,000mg/kg 以上、皮下投与では雄 7,900mg/kg, 雌が 6,100mg/kg, 腹腔内投与では雄 4,100mg/kg, 雌が 4,000mg/kg であった [1]。

2) 亜急性毒性

SD-JCL 系ラットを用いて 35 日間の経口投与による亜急性毒性試験の結果、無毒性量 (NOAEL) は 800mg/kg/日, 最小中毒量は 2,000mg/kg/日, 中毒量は 5,000mg/kg/日であった [1]。

3) 慢性毒性

ラットを用いて 3 ヶ月間の経口投与により慢性毒性試験を実施した。ラットに対する NOAEL は 400mg/kg/日と結論された [1]。

4) 特殊毒性

Ames 試験, マウスの小核試験 (社内資料: 未

発表) およびラットにおける催奇形性試験 [2] の結果, CEX による毒性は認められなかった。

4. 安全性

CEX 錠剤を, CEX として 15mg/kg (1 倍量), 45mg/kg (3 倍量) または 75mg/kg (5 倍量) を 1 日 2 回, 6 週間にわたり犬に経口投与した安全性試験では, いずれの用量においても, 薬剤の投与に起因すると思われる有害事象は観察されなかった。このことから, 本剤は犬に安全に使用できる薬剤であると思われた (社内資料: 未発表)。

5. 抗菌活性

犬の細菌性皮膚感染症由来菌の薬剤感受性
Staphylococcus intermedius の薬剤感受性

国内において犬の細菌性皮膚感染症由来の 31 株について, CEX の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定したところ, CEX の MIC₅₀, MIC₉₀ はいずれも 1.56 μg/mL であり, MIC の範囲は 1.56 ~ 3.13 μg/mL であった (社内資料: 未発表)。

6. 薬物動態

1) 犬での CEX の血漿中および皮膚における薬物動態

雌雄ビーグル犬に CEX 錠剤を 7 日間経口投与し, CEX の血漿中および皮膚の薬物動態を検討

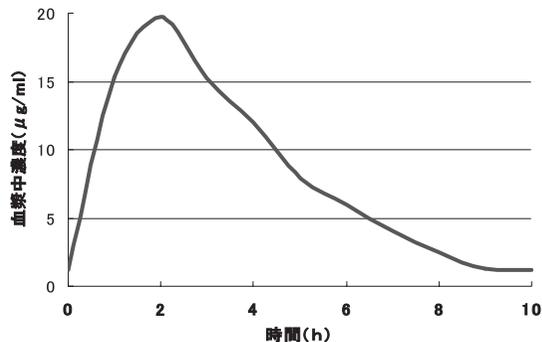


図 2 3 日目の平均血漿中セファレキシン濃度の推移

した。ビーグル犬雌雄各 3 頭に CEX 錠剤を 1 回 CEX として 15mg/kg の投与量で 1 日 2 回 7 日間経口投与した (1 日 2 回の投与間隔は約 10 時間)。血液を投与 3 日目と 7 日目に経時的に採取し, CEX 濃度を測定した。さらに, 皮膚も投与 1 日目と 7 日目に経時的に採取した。CEX の経口投与後の血漿中薬物動態を図 2 および表 1 に示した。

これらの結果より, 3 または 7 日間経口投与後, 血漿中 CEX 濃度は投与約 2 時間後に最高値, 平均約 20 μg/mL に達することが示された。また, 投薬の約 10 時間後でも CEX は血漿中に存在していた (平均濃度 1 ~ 2 μg/mL)。血漿中薬物動態に性差および検体採取日による差は認められなかった。

皮膚における CEX の最高濃度は投薬後 1 ~ 2 時間に観察された (表 2)。7 日目の 1 回目の投与 8 時間後でも 1.26 ± 0.92 μg/g の濃度で CEX が全頭の皮膚から検出されたが, 投与 10 時間後には

表 1 犬における経口投与後の血漿中薬物動態パラメータ

測定日	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (h)	AUC _(0-inf) (μg·h/mL)	T _{1/2} (h)
3	21.3 ± 5.2	1.83 ± 0.75	88.6 ± 11.6	1.77 ± 0.52
7	20.2 ± 2.6	1.67 ± 0.52	81.7 ± 9.5	1.74 ± 0.35

表 2 犬における経口投与後の皮膚のセファレキシン濃度

測定日	皮膚のセファレキシン濃度 (μg/g)		
	最高濃度	投与 8 時間後	投与 10 時間後
1	5.84 ± 2.19 (投与 2 時間後)	測定せず	測定せず
7	6.64 ± 0.99 (投与 1 ~ 2 時間後)	1.26 ± 0.92	検出限界*以下

*検出限界: 0.5 μg/g

全頭で検出限界 ($0.5 \mu\text{g/g}$) 以下であった。性差および検体採取日による差は認められなかった。

以上のように、犬の細菌性皮膚感染症の主な起因菌である *S. intermedius* に対する MIC_{90} が $1.56 \mu\text{g/mL}$ であったことから、血漿中および皮膚中の CEX 濃度はそれを上回る十分高い濃度が維持されると考えられた。

7. 臨床試験

犬の細菌性皮膚感染症に対する CEX の臨床試験を 5 施設で実施した。毛包を原発とする皮膚病変 (発赤, 膿胞, 丘疹) が認められ、患部塗抹標本の検査によって細菌 (球菌) が確認された犬 67 例を供試した。なお、病変部試料の培養により、*Staphylococcus* 属菌が分離されなかった症例については、有効性の評価から除外した。CEX 錠剤投与群およびアモキシシリン (AMPC) 錠剤投与群の 2 群に無作為に分け、CEX 群は 15mg/kg , 1日2回7日間, AMPC 群は承認内容に従い、 20mg/kg , 1日2回5日間経口投与した。ただし、2回の投与間隔はともに 10 時間以上とした。両群とも治療薬以外の殺菌消毒剤, 抗菌剤, 抗真菌剤および抗炎症剤の併用を禁止した。試験に組み入れた被験動物の背景因子を表 3 に示した。

全症例 67 例中 66 例 (98.5%) から *Staphylococcus* 属の 7 菌種が検出され、計 69 菌株が分離された。それらのうち *S. intermedius* の検出頻度が最も高く、約 90% であった (図 3)。

有効性の評価は、総臨床評価値 (発赤, 膿胞, 丘疹および掻痒の臨床評価値の合計) の改善率お

よび有効率 (改善率が 70% 以上であった症例) を群間で比較した (図 4)。また、有害事象および臨床検査値から薬剤の安全性を評価した。その結果、CEX 群の有効率は 73.5% であり、対照群と比較し有意に高かった (図 5)。安全性の評価では、CEX 群の 2 例に嘔吐がみられたもののいずれも軽度であった。臨床検査においては、投薬との因果関係が疑われる異常は認められなかった。従って、CEX 錠剤は犬の細菌性皮膚感染症の治療に有効で、安全性も高いものと結論された (社内資料)。

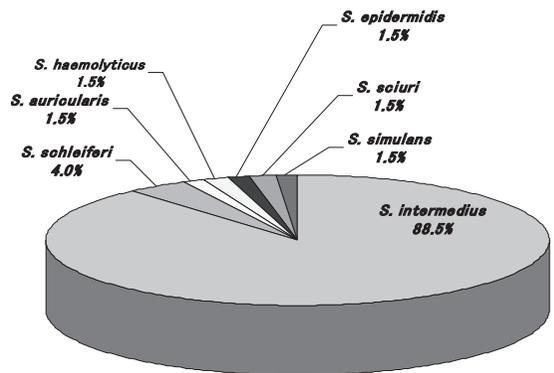


図 3 *Staphylococcus* 属菌の検出状況

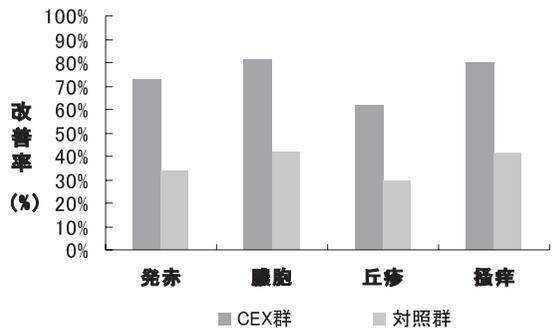


図 4 スコアの改善率 (%)

表 3 被験動物の背景因子

項目	目	CEX 錠剤	対照錠剤
		n=35	n=32
月 齢	範 囲	4 ~ 189	3 ~ 146
	平 均	62.7	58.3
体 重 (kg)	範 囲	1.7 ~ 58.5	2.6 ~ 41.6
	平 均	14.9	12.3
性 別	雄	17 (48.6%)	17 (53.1%)
	雌	18 (51.4%)	15 (46.9%)

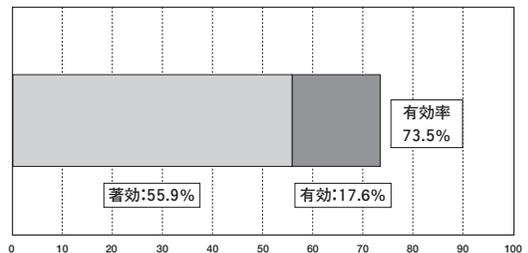


図 5 セファレキシリン群の有効率 (%)

引用文献

(参考) CEX の製剤名と承認事項および使用上の注意は表 4 のとおりである。

- 1) 峰下鍬雄ら：Clinical Report. 3, 390-416 (1969)
- 2) 青山卓夫ら：応用薬理. 3, 249-263 (1969)
- 3) 中沢昭三ら：Jpn J Antibiotics. 22, 267-275 ((1969))

表 4 製剤名と承認事項および使用上の注意

製 剤 名：	リレキシペット錠 75 リレキシペット錠 300 リレキシペット錠 600
製 造 販 売 元：	株式会社ビルバックジャパン
製 造 元：	ビルバック社 (フランス)
成 分 分 量：	リレキシペット錠 75, リレキシペット錠 300 およびリレキシペット錠 600 は 1 錠中, セファレキシシンをそれぞれ 75mg (力価), 300mg (力価), 600mg (力価) 含有する。
効 能 効 果：	犬：有効菌種：本剤感受性のブドウ球菌 適応症：細菌性皮膚感染症
用 法 用 量：	1 回体重 1kg あたりセファレキシシンとして 15mg (力価) を 1 日 2 回 7 日間経口投与する。ただし, 2 回の投与間隔を最低 10 時間とする。
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の処方せん・指示により使用すること。 (2) 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。 (3) 本剤は定められた用法・用量を遵守すること。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。 (4) 本剤の使用にあたっては, 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。 【使用者に対する注意】 (1) 本剤の成分またはセファロsporin系抗生物質に対する過敏症を有する人は本剤を取り扱わないこと。 (2) 本剤を取り扱った際, 皮膚の発赤などの過敏症の症状が現れたときは, 医師の診察を受けること。 【対象動物に対する注意】 1 制限事項 (1) 本剤の成分またはセファロsporin系抗生物質ならびにペニシリン系抗生物質に対する過敏症を有する動物には投与しないこと。 (2) 腎機能に高度な障害がある場合には本剤の体内残留時間が長くなる可能性があるため, 慎重に投与すること。 2 副作用 本剤の投与により, 一過性の嘔吐, 食欲不振がみられることがある。 【保管上の注意】 小児の手の届かないところに保管すること。

Cephalexin

Yukiko ITO

Virbac Japan Co., Ltd. 1-3-14, Amaji-machi, Chuo-ku, Osaka, 541-0047, Japan

Cephalexin (CEX) is a first generation cephalosporin antibiotic developed by the former Glaxo (present Glaxo SmithKline) and Eli-Lilly in 1967. CEX has broad spectrum activity against Gram-positive and Gram-negative bacteria. It has bactericidal efficacy due to inhibition of a peptidoglycan involved in the synthesis of bacterial cell wall. It has been used in human medicine for long time since 1970, and Rilexipet tablet is the first approved product, in 2004, for veterinary use. CEX acts strongly against *Staphylococcus* species which are the major pathogens in skin infections associated with susceptible bacteria. The dosage and usage of this product is “an oral dose of 15mg of CEX per kg body weight, administered twice a day with, an interval of 10 hours or more, for 7 days”. The indication is “The treatment of bacterial skin infections in dogs against Staphylococci susceptible to CEX”.

In dog, CEX is rapidly absorbed after oral administration at the recommended dose. After 2 hours, the plasma and skin levels of CEX reach higher concentrations than MIC₉₀ which is 1.56 μ g/mL. Safety of CEX was confirmed in dogs up to 5 times of recommended dosage for 6 weeks. Local clinical studies have demonstrated the efficacy against dog's skin infections caused by *Staphylococcus* species. According to the results, CEX showed statistically excellent efficacy in comparison with positive control product and also no severe adverse effect; only 2 cases of light and transient emesis were confirmed.

討 論 (座長：片岡 康 日獣大)

質問 (小久江栄一, 農工大)

1日2回投与するのは結構大変と思えるので、15mgを1日2回ではなくて30mgの1日1回投与では駄目なのですか？

答 (伊東由紀子)

キノロン系とか他の抗生物質で1日1回投与というものが多くありますし、1日2回を飼い主さんが定期的にするのも大変なので、同様の問い合わせもいただいております。実際、ご紹介できるほどのデータではありませんが、30mg/kgで1日1回でも、臨床的には全く問題なく細菌性皮膚感染症にお使いいただけることは、私どもの方で確認できております。

質問 (小久江栄一, 農工大)

フランスではどれくらい使っているのですか？

答 (伊東由紀子)

フランスで30mg/kgの1日1回投与で使われることもあるとは思いますが、同国での承認は15mg/kgを1日2回投与です。

発言 (小久江栄一, 農工大)

血中濃度の成績を見てもみると、1回投与で完全に無くなりませんよね、MIC近い値になってますの

で、恐らく、2倍量投与すAUCは倍になるはずですから、1日1回でもいけるのではとの気がしました。

質問 (鎌田 寛, 日大)

私は*S. intermedius*とか*S. aureus*による皮膚感染症に良く遭遇しますが、*S. aureus*によるものにも同様に有効ですか？

答 (伊東由紀子)

今日、資料を持ち合わせておりませんので。

発言 (片岡 康, 日獣大)

今示された成績では、*S. aureus*が1例も有りませんでした。私も皮膚から分離を行っていますが、*S. intermedius*は確かに4～5割分離されますが、*S. aureus*も2～3割とれます。従って、*S. intermedius*の中に*S. aureus*も含まれているのかと思っていました。*S. intermedius*とされているものを詳しく調べると、その内の2～3割は*S. aureus*でした。皮膚の常在菌に*S. aureus*もいますので、もう少し詳細に調べられるとよいと思います。

答 (伊東由紀子)

ありがとうございます。