

注射用セフォベシンナトリウム

香川尚徳・高津暁志

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

セフォベシンナトリウム (cefovecin; 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第3世代のセファロスポリン系の抗菌薬である。CFVを有効成分とする凍結乾燥製剤である注射剤は、国内では2007年5月に犬、猫の細菌性皮膚感染症の治療薬として承認され、同年8月よりコンベニア®注の商標で販売されている。用法・用量は、注射用水で溶解し、犬、猫とも体重1 kg 当たり CFV として8 mg (力価) を皮下に1回投与する。

2. 物理化学的性状

CFVは、分子式 $C_{17}H_{18}N_5NaO_6S_2$ および分子量 475.47 で β -ラクタム環に隣接した7-アミノセファロスポリン酸の基本化学構造を有している (図1)。

(1) 性状

有効成分の性状は、白色から微黄色の粉末であり、水にやや溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、ジメチルアセトアミドに溶けにくく、エタノールには極めて溶けにくい。また、製剤溶解時 (注射液) の性状は、淡黄色から赤褐色の液体であり pH は 6.2 ~ 7.5 である。

(2) 安定性

溶解前の製剤における 5℃、60% RH で 24 ヶ月間の安定性ならびに上記条件で 24 ヶ月間保存

された製剤を注射用水 10 mL で溶解し、4 週間冷蔵庫に保存したときの安定性が確認されている。これにより、本製剤 (溶解前) は、冷蔵条件に保存するとき、24 ヶ月間の品質を、また、本製剤を注射用水 10 mL で溶解した液を冷蔵保存し、通常の手扱いをするとき、4 週間の品質を保証できると考えられた。なお、製剤は冷蔵条件下で、4 週間保存された場合でも帯赤褐色となるが、これはセフェム系抗菌剤が有する特性であり、有効性ならびに安全性の確認がなされている。

3. 製品概要

(1) 成分・分量

1 バイアル中に CFV 852 mg (力価) を含有する (10 mL の注射用水で溶解した時 80mg/mL となる)。

(2) 効能・効果

[有効菌種]

Staphylococcus aureus, *Staphylococcus intermedius*, *Staphylococcus simulans*, *Proteus mirabilis*, *Pasteurella multocida*

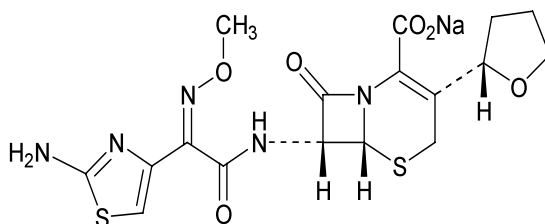


図1 CFVの化学構造式

〔適応症〕

犬，猫：細菌性皮膚感染症

(3) 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）

(4) 使用上の注意

主な使用上の注意は以下のとおりである（使用上の注意抜粋）。

- ・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。
- ・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。
- ・ペニシリン系およ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、皮膚炎など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。
- ・ペニシリン系およ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および猫に

は投与しないこと。

- ・8 週齢未満の犬および猫には、安全性が確認されていないため、投与しないこと。
- ・本剤の繁殖に及ぼす影響は確認されていないため、妊娠中および授乳中の動物には投与しないこと。
- ・ペニシリン系およびセファロスポリン系薬剤では、まれに過敏反応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。
- ・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。
- ・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。
- ・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。
- ・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。

なお、国内における CFV 製剤の承認事項および使用上の注意については、表 1 を参照されたい。

表 1 CFV 製剤の承認事項および使用上の注意について

製剤名	コンベニア®注
製造販売（輸入）	ファイザー株式会社
成分・分量	コンベニア注は、白色～淡黄色の粉末または塊で、注射用水で溶解して用いる。1 バイアル（20 mL 容器）中にセフォベシンナトリウム 852mg（力価）を含有する。
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）
効能効果	〔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 〔適応症〕 犬，猫：細菌性皮膚感染症
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。
使用上の注意	(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。
使用上の注意	〔使用者に対する注意〕
	(1) 誤って人に注射した場合には、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) 本剤の投与前には健康状態について検査し、異常を認めた場合は投与しないこと。
- (3) 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の犬及び猫には投与しないこと。
- (4) 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。
- (5) 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、まれに過敏反応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可能性がある。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。

使用上の注意

[取り扱い上の注意]

- (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。

注意—獣医師等の処方せん・指示により使用すること

4. 吸収・分布・代謝・排泄

犬(雄雌各6頭)にCFVを8 mg/kg単回皮下もしくは静脈内投与し、薬物動態学ならびに薬学的特性を調査した。その結果、単回皮下投与における平均最大血漿中濃度到達時間(T_{max})は、6.2 ± 3.0時間、平均最大血漿中濃度(C_{max})は、121 ± 51 µg/mL、平均血中薬物濃度—時間曲線下面

積(AUC)は10,400 ± 1,900 µg · h/mL(第I相)、平均消失半減期($t_{1/2}$)は133 ± 16h(約5.5日)であった[1](表2)。また、CFVの生物学的利用率は約99%、血漿タンパク結合率は96.0%から98.7%で、約70%が腎臓から排泄された[1]。

図2は犬に8 mg/kg単回皮下投与した時のCFVの血漿中濃度の推移を示す。血漿中濃度は、14日間、CFVの*Staphylococcus intermedius*に対するMIC₉₀の0.125 mg/L(表2)を上回る血漿

表2 CFVの薬物動態パラメータ

対象動物	投与経路	投与量(mg/kg)	例数(n)	T_{max} (h)	C_{max} (µg/kg)	AUC/第1相(µg · h/kg)	$t_{1/2}$ (h)
犬	皮下	8	12	6.2 ± 3.0	121 ± 51	10400 ± 1900	133 ± 16
猫	皮下	8	12	2.0 ± 2.0	141 ± 12	22700 ± 3450	166 ± 18

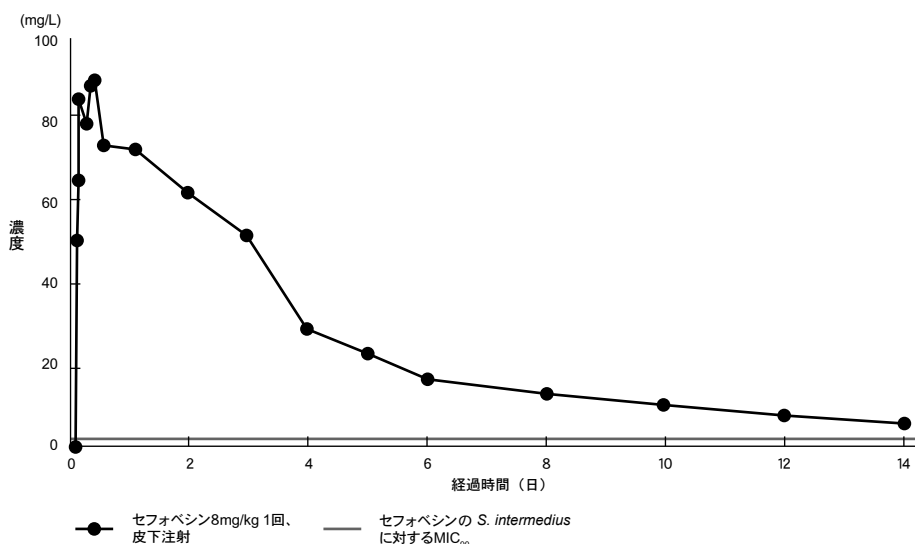


図2 CFV 8mg/kg を犬に単回皮下投与時の血漿中濃度の推移

中濃度で推移し、比較的治療経過の長い犬の細菌性皮膚感染症の治療薬に適した動態を示した。このように CFV の血漿中濃度が長期持続する主な理由としては、CFV の高い血漿タンパク結合率が挙げられ、その他に尿細管での活発な再吸収についても考えられている [1]。また、組織ケージを用いた試験において活性型である遊離 CFV の濃度が濾出液ならびに滲出液において、14 日間、CFV の *S. intermedius* に対する MIC₉₀ の 0.125mg/L を上回ることも確認されている [1] (図 3)。

一方、猫 (雄雌各 6 頭) においても犬と同様に CFV を 8 mg/kg 単回皮下もしくは静脈内投与し、薬物動態学ならびに薬力学特性を調査した。猫の単回皮下投与における平均最大血漿中濃度到達時間 (T_{max}) は 2.0 ± 2.0 時間、平均最大血漿中濃度 (C_{max}) は 141 ± 12 μg/mL、平均血中薬物濃度-時間曲線下面積 (AUC) は 22700 ± 3450 μg · h/mL (第 I 相)、平均消失半減期 (t_{1/2}) は 166 ± 18h (約 6.9 日) であった [2] (表 2)。CFV の猫での生物学的利用率は約 99%、血漿タンパク結合率は 99.5% から 99.8% で約 50% が腎臓から排泄された [2]。また、血漿中ならびに濾出液中の遊離 CFV の濃度が、14 日間、CFV の *Pasteurella multocida* に対する MIC₉₀ の 0.125mg/L (表 3) を上回る濃度で推移することが確認さ

れている [2]。

犬ならびに猫における CFV の体内分布については、[¹⁴C] -CFV の 8 mg/kg を単回皮下投与後、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 (LSC) を用いて測定した。犬、猫ともに CFV は、投与後 6 時間で各臓器ならびに組織に速やかに分布し、336 時間 (14 日) 後、測定したすべての臓器・組織において、犬では *S. intermedius* の MIC₉₀ (0.125mg/L) を、猫では *P. multocida* の MIC₉₀ (0.125mg/L) をそれぞれ上回る CFV 濃度が確認された (図 4, 図 5)。

5. 抗菌活性

(1) 犬猫由来野外分離株に対する抗菌力

1994 年から 1997 年にかけて犬および猫から分離された好気性菌に対する CFV の MIC₉₀ は *S. intermedius* 113 株で 0.125mg/L, *P. multocida* 29 株で 0.125mg/L, *Staphylococcus aureus* 25 株で 1mg/L, *Escherichia coli* 100 株で 1mg/L, *Streptococcus* spp. 11 株で 0.12mg/L, *Staphylococcus* spp. 30 株で 0.5mg/L であった (表 2)。一方、嫌気性菌では、*Prophyromonas* spp. 28 株で 0.06mg/L, *Fusobacterium* spp. 13 株で 0.5mg/L, *Bacteroides* spp. 17 株で 1mg/L, *Prevotella* spp. 64 株で 1mg/L,

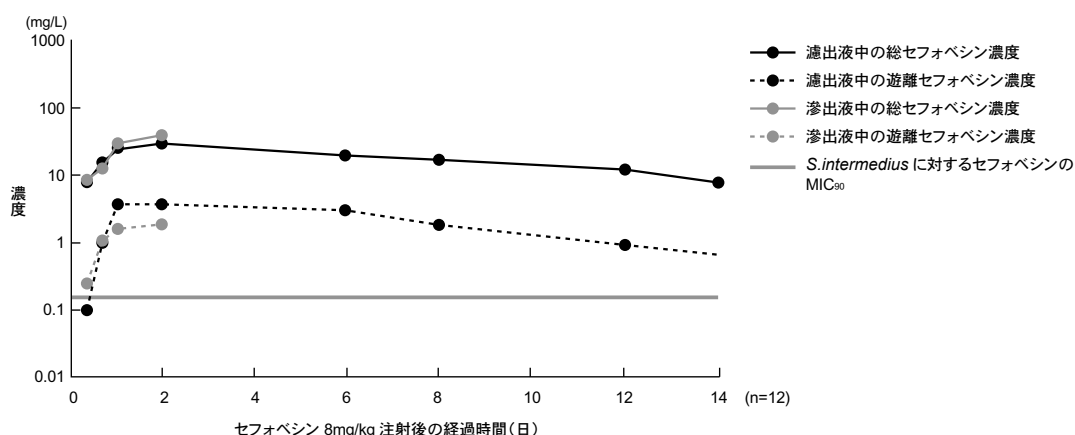


図3 組織ケージを用いた試験における犬の濾出液ならびに滲出液中のCFV濃度(8mg/kg 単回皮下投与)

表3 犬および猫の野外分離株に対するCFVの最小発育阻止濃度

	菌種	株数	MIC ₅₀ (mg/L)	MIC ₉₀ (mg/L)
好気性菌	<i>Pasteurella multocida</i>	29	0.03	0.125
	<i>Staphylococcus aureus</i>	25	0.5	1
	<i>Staphylococcus intermedius</i>	113	<0.06	0.125
	<i>Escherichia coli</i>	100	0.5	1
	<i>Streptococcus</i> spp.	11	0.12	0.12
	<i>Staphylococcus</i> spp.	30	0.25	0.5
嫌気性菌	<i>Bacteroides</i> spp.	17	0.06	1
	<i>Fusobacterium</i> spp.	13	0.12	0.5
	<i>Porphyromonas</i> spp.	28	<0.015	0.06
	<i>Prevotella</i> spp.	64	0.12	1
	<i>Peptostreptococcus</i> spp.	15	1	1
	<i>Clostridium</i> spp. ¹⁾	5	1.0 ~ 2.0	

1) : 分離株数が少ないためMIC_{50, 90}は算出せず、範囲を示した

注) 申請資料：1994～1997年に実施した探索試験

Peptostreptococcus spp. 15株で1mg/L, *Clostridium* spp. 5株で1mg/Lから2mg/Lであった(表3)。

(2) 米国およびヨーロッパでの犬猫臨床分離菌に対する抗菌力

1999年から2003年にかけて、米国ならびにヨーロッパで、犬ならびに猫の皮膚および尿路から分離された各種病原体に対するCFVのMIC₉₀は、*S. intermedius*の米国での231株ならびにヨーロッパでの270株で0.25mg/L, *S. aureus*のヨー

ロッパでの36株で2mg/L, Coagulase-negative *Staphylococcus* spp. の米国での89株で2mg/Lおよびヨーロッパでの21株で4mg/L, Coagulase-positive *Staphylococcus* spp. のヨーロッパでの24株で0.5mg/L, β -hemolytic *Streptococcus* spp. の米国での22株で ≤ 0.06 mg/Lおよびヨーロッパでの86株で0.12mg/L, *Streptococcus canis*の米国での66株で ≤ 0.06 mg/L, *Streptococcus* spp. の米国での27株で0.5mg/L, *Enterococcus* spp. の米国での45株およびヨーロッパでの31株で

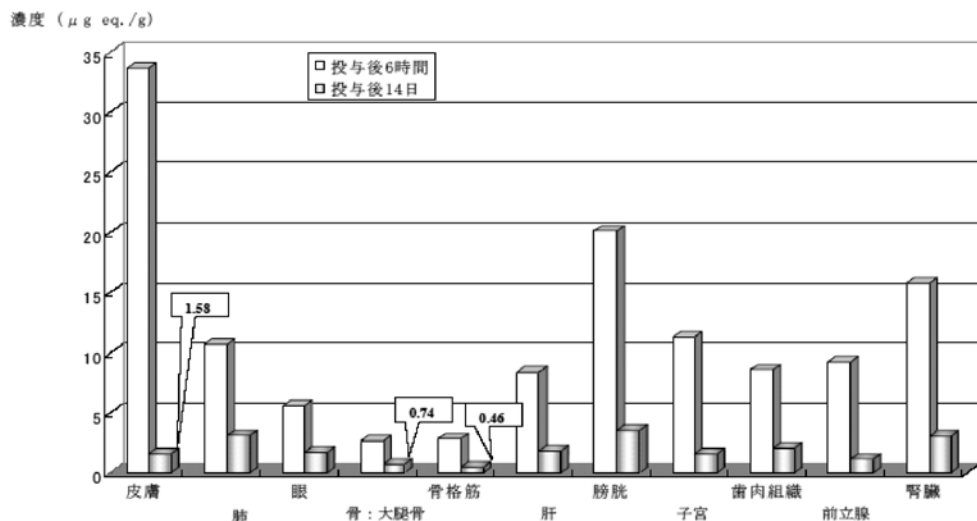


図4 $[^{14}\text{C}]$ -CFV 8 mg/kg の単回皮下投与後の犬における臓器・組織中濃度 (平均値: $\mu\text{geq./g}$)
 注) 申請資料: 雄雌の犬に $[^{14}\text{C}]$ -CFV の 8 mg/kg を単回皮下投与後, 臓器・組織内放射能濃度を液体シンチレーションカウンタ (LSC) を用いて測定した

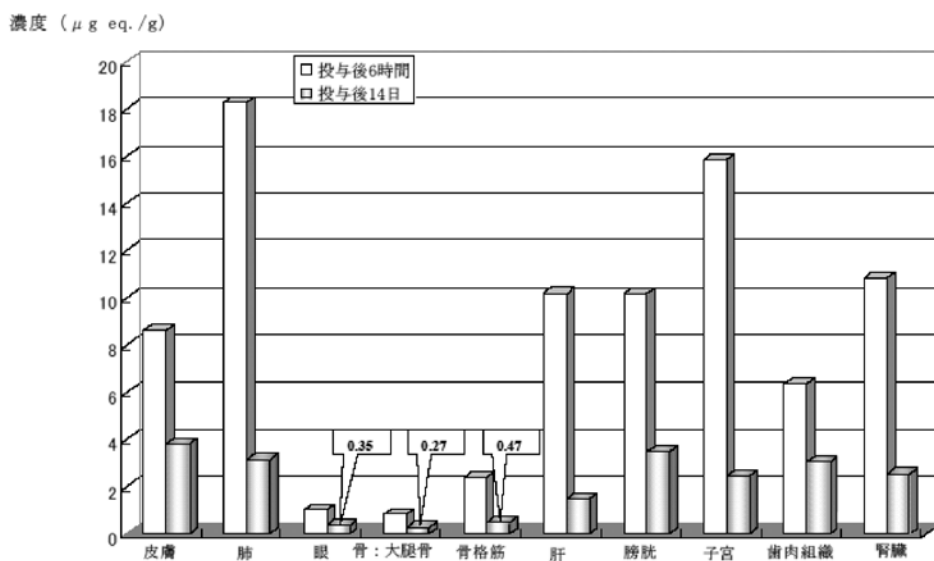


図5 $[^{14}\text{C}]$ -CFV 8 mg/kg の単回皮下投与後の猫における臓器・組織中濃度 (平均値: $\mu\text{geq./g}$)
 注) 申請資料: 雄雌の猫に $[^{14}\text{C}]$ -CFV の 8 mg/kg を単回皮下投与後, 臓器・組織内放射能濃度を液体シンチレーションカウンタ (LSC) を用いて測定した

> 32mg/L, *P. multocida* の米国での 188 株で $\leq$ 0.06mg/L およびヨーロッパでの 193 株で 0.12mg/L, *E. coli* の米国での 223 株およびヨーロッパでの 260 株で 1mg/L, *Proteus mirabilis* の米国での 110 株で 0.5mg/L, *Proteus* spp. のヨーロッパでの

71 株で 0.25mg/L, *Klebsiella pneumoniae* の米国での 16 株および *Klebsiella* spp. のヨーロッパでの 11 株で 1mg/L, *Enterobacter cloacae* の米国での 20 株で 2mg/L, *Enterobacter* spp. のヨーロッパでの 39 株で 32mg/L, *Pantoea agglomerans* の

米国での 23 株で 1mg/L, *Prevotella* spp. の米国での 11 株で 4mg/L およびヨーロッパでの 75 株で 1mg/L, *Acinetobacter baumannii* の米国での 16 株で 32mg/L, *Fusobacterium* spp. の米国での 66 株で ≤ 0.06 mg/mL およびヨーロッパでの 26 株で 1mg/L, *Bacteroides* spp. のヨーロッパでの 32 株で 2mg/mL, *Clostridium* spp. のヨーロッパでの 15 株で 16mg/L, *Porphyromonas* spp. の米国での 29 株で ≤ 0.06 mg/L, *Peptostreptococcus* spp. のヨーロッパでの 21 株で 1mg/L, *Corynebacterium* spp. の米国での 11 株で 4mg/L であった [3] (表 4)。

(3) 国内での犬猫臨床分離株に対する抗菌力

2002 年 9 月から 2003 年 2 月にかけて国内の 25 施設で実施された犬の皮膚感染症を対象とした CFV の臨床試験において分離された *S. intermedius* 25 株に対する CFV の MIC₉₀ は 0.12mg/L (範囲: 0.06 – 0.25mg/L), *S. aureus* 19 株で 1mg/L (範囲: 0.06 – 2mg/L), *P. mirabilis* 11 株では 0.5mg/L (範囲: 0.12 – 0.5mg/L) であった [4] (表 4)。同様に猫の臨床試験で分離された *Staphy-*

lococcus simulans 20 株に対する CFV の MIC₉₀ は 2mg/L (範囲: 0.06 – 2mg/L), *P. multocida* 24 株で 0.06mg/L (範囲: 0.015 – 0.06mg/L), *P. mirabilis* 6 株では 0.12 – 0.25mg/L の範囲であった (表 5)。

(4) セファレキシンならびにセファドロキシルとの抗菌力の比較

CFV と第 1 世代セフェム薬のセファレキシン (以下 cephalexin) ならびにセファドロキシル (以下 cefadroxil) とを MIC₉₀ を基に比較したとき, CFV の抗菌力はおおよそ, *S. intermedius* に対して 8 倍, *S. aureus* に対して 4 倍, Coagulase-negative *Staphylococcus* spp. に対して 2 – 4 倍, β -hemolytic *Streptococcus* spp. に対して 8 – 17 倍, *Streptococcus* spp. に対して 4 – 8 倍, *P. multocida* に対して 17 – 67 倍, *E. coli* に対して 16 倍, *P. mirabilis* に対して 32 倍, *Prevotella* spp. に対して 1 – 8 倍, *Fusobacterium* spp. に対して 1 – 17 倍, *Bacteroides* spp. に対して 8 倍, *Porphyromonas* spp. に対して 17 倍であった [3] (表 6)。

表 4 米国およびヨーロッパの犬ならびに猫の皮膚および尿路から分離された各種病原体に対する CFV の最小発育阻止濃度

米国の犬ならびに猫の皮膚および尿路から分離された各種病原体 (株数)	MIC (mg/L)		ヨーロッパの犬ならびに猫の皮膚および尿路から分離された各種病原体 (株数)	MIC (mg/L)	
	50 %	90 %		50 %	90 %
<i>S. intermedius</i> (231)	0.12	0.25	<i>S. intermedius</i> (270)	0.12	0.25
Coagulase-negative <i>Staphylococcus</i> spp. (89)	0.12	2	<i>S. aureus</i> (36)	1	2
β -Hemolytic <i>Streptococcus</i> spp. (22)	≤ 0.06	≤ 0.06	Coagulase-negative <i>Staphylococcus</i> spp. (21)	0.25	4
<i>S. canis</i> (66)	≤ 0.06	≤ 0.06	Coagulase-positive <i>Staphylococcus</i> spp. (24)	0.25	0.5
<i>Streptococcus</i> spp. (27)	≤ 0.06	0.5	β -Hemolytic <i>Streptococcus</i> spp. (86)	≤ 0.06	0.12
<i>Enterococcus</i> spp. (45)	> 32	> 32	<i>Enterococcus</i> spp. (31)	> 32	> 32
<i>P. multocida</i> (188)	≤ 0.06	≤ 0.06	<i>P. multocida</i> (193)	≤ 0.06	0.12
<i>E. coli</i> (223)	0.5	1	<i>E. coli</i> (260)	0.5	1
<i>Proteus mirabilis</i> (110)	0.25	0.5	<i>Proteus</i> spp. (71)	0.25	0.25
<i>K. pneumoniae</i> (16)	0.5	1	<i>Klebsiella</i> spp. (11)	0.5	1
<i>Enterobacter cloacae</i> (20)	1	2	<i>Enterobacter</i> spp. (39)	1	32
<i>Pantoea agglomerans</i> (23)	0.25	1	<i>Prevotella</i> spp. (75)	0.25	1
<i>Acinetobacter baumannii</i> (16)	16	32	<i>Fusobacterium</i> spp. (26)	0.12	1
<i>Prevotella</i> spp. (11)	0.25	4	<i>Bacteroides</i> spp. (32)	0.25	2
<i>Fusobacterium</i> spp. (66)	≤ 0.06	≤ 0.06	<i>Clostridium</i> spp. (15)	0.5	16
<i>Porphyromonas</i> spp. (29)	≤ 0.06	≤ 0.06	<i>Peptostreptococcus</i> spp. (21)	0.5	1
<i>Corynebacterium</i> spp. (11)	1	4			

表 5 犬および猫の国内臨床外分離株に対する CFV の最小発育阻止濃度

	菌種	株数	MIC ₅₀ (mg/L)	MIC ₉₀ (mg/L)	範囲 (mg/L)
犬	<i>S. intermedius</i>	25	0.12	0.12	0.06 – 0.25
	<i>S. aureus</i>	19	0.12	1	0.06 – 2
	<i>P. mirabilis</i>	11	0.25	0.5	0.12 – 0.5
猫 ¹⁾	<i>Staphylococcus simulans</i>	20	0.25	2	0.06 – 2
	<i>P. multocida</i>	24	0.03	0.06	0.015 – 0.06
	<i>P. mirabilis</i> ²⁾	6		0.12 – 0.25	

¹⁾ : 猫については、申請資料²⁾ : 分離株数が少ないため MIC₅₀, ₉₀ は算出せず、範囲を示した

6. 安全性

(1) 犬における安全性

ア. 安全性試験

ビーグル犬, 雄雌各 3 頭 (約 7 ヶ月齢, 体重 6.05 ~ 13.25kg, 計 6 頭) に常用量の 22.5 倍量 (CFV として 180mg/kg) を単回皮下投与した試験において, 注射局所で浮腫が観察されたが, 疼痛ならびに熱感が伴わない物理的な腫脹と考えられ, 薬物に関連する所見は認められなかった。よって本試験における無影響量は常用量の 22.5 倍量であった。また, ビーグル犬 3 群雄雌各 4 頭 (約 4 ヶ月

齢, 体重 4.25 ~ 7.55 kg, 計 24 頭) に常用量の 1.5, 4.5, 7.5 倍量 (それぞれ CFV として 12, 36, 60 mg/kg) を皮下に 7 日間隔で 5 回投与 (試験 0, 7, 14, 21, 28 日) した試験においても, 剖検および病理組織学的検査を含め, 薬物に関連する所見は認められず, 本試験における無影響量は常用量の 7.5 倍量であった。さらに, ビーグル犬 3 群雄雌各 4 頭 (約 8 週齢, 体重 2.2 ~ 4.4 kg, 計 24 頭) に常用量の 1, 3, 5 倍量 (それぞれ CFV として 8, 24, 40 mg/kg) を皮下に 14 日間隔で 8 回投与した試験においても, 薬物に関連する所見は認められず, セフォベシンは犬での使用において広い安全域を有していることが確認された (表 7)。

表 6 Cephalixin ならびに cefadroxil と CFV の最小発育阻止濃度の比較

	MIC ₉₀ (mg/L)	(n)	cephalexin	cefadroxil	CFV
<i>S. intermedius</i> (US ¹⁾ / EU ²⁾)		501	2	2	0.25
<i>S. aureus</i> (EU)		36	8	8	2
Coagulase-negative <i>Staphylococcus</i> spp. (EU)		21	8	16	4
β -Hemolytic <i>Streptococcus</i> spp. (EU)		86	2	1	0.12
<i>Streptococcus</i> spp. (US)		27	4	2	0.5
<i>P. multocida</i> (US)		188	2	4	0.06
<i>P. multocida</i> (EU)		193	2	4	0.12
<i>E. coli</i> (EU/US)		483	16	16	1
<i>P. mirabilis</i> (US)		110	16	16	0.5
<i>Prevotella</i> spp. (EU)		75	8	1	1
<i>Fusobacterium</i> spp. (US)		66	1	1	0.06
<i>Fusobacterium</i> spp. (EU)		26	1	1	1
<i>Bacteroides</i> spp. (EU)		32	16	16	2
<i>Porphyromonas</i> spp. (US)		29	1	1	0.06

¹⁾ US : 米国での分離株 ²⁾ EU : ヨーロッパでの分離株

イ. 臨床下での安全性 (国内)

2002年9月から2003年2月にかけて国内の25施設で実施された犬の皮膚感染症を対象としたCFVの臨床試験において、CFVを投与された59頭に有害事象は観察されず、注射部位にも異常所見は認められなかった [4]。

ウ. 臨床下での安全性 (国外)

ヨーロッパ4カ国 (フランス, ドイツ, スペイン, 英国) で実施された, 犬の皮膚感染症を対象としたCFVの臨床試験において, CFVを投与 (8mg/kgを2週間間隔で最高4回まで皮下投与) された242頭中, 注射部位の異常が2例 (0.83%), 下痢・軟便が5例 (2.06%), 食欲不振・食欲減退が5例 (2.06%), 沈うつが4例 (1.65%), 嘔吐が3例 (1.24%) に有害事象が認められたが,

対照のアモキシシリン・クラブラン酸 (amoxicillin / clavulanic acid) 投与群112頭 (10mg/kg amoxicillin / 2.5mg/kg clavulanic acidで1日2回, 2週間連続投与を1クールとして最高4クールまで経口投与) と比べて, すべての項目で発生頻度が少なく, 重篤な有害事象および, CFV投与による副反応と疑われる有害事象は認められなかった。CFVの治療に際し, いくつかの麻酔薬, 鎮痛薬, 駆虫薬, 制吐薬, 抗ヒスタミン薬, 利尿薬, ACE阻害薬, 外部寄生虫薬, 抗真菌薬, 電解質液, ホルモン薬, 炎症薬, ワクチンが併用されたが, 相互作用は認められなかった [5] (表8)。

(2) 猫における安全性

ア. 安全性試験

猫1群雄雌各3頭約7ヵ月齢, 体重2.45～

表7 CFV注射剤の犬および猫の各種安全性試験成績

	安全性試験	対象動物	投与方法	用量	結果
犬	高用量投与試験 ¹⁾	犬6頭	単回皮下投与	常用の22.5倍量	cefovecinに 関連する所見 は認められず
	週1回での 反復投与試験 ¹⁾	犬24頭	7日毎に計5回 皮下投与	常用の 1.5・4.5・7.5倍量	
	2週間間隔での 長期反復投与試験 ²⁾	犬24頭	14日毎に計8回 皮下投与	常用の1・3・5 倍量	
猫	高用量投与試験 ¹⁾	猫6頭	単回皮下投与	常用の22.5倍量	cefovecinに 関連する所見 は認められず
	週1回での 反復投与試験 ¹⁾	猫24頭	7日毎に計5回 皮下投与	常用の 1.5・4.5・7.5倍量	
	2週間間隔での 長期反復投与試験 ²⁾	猫24頭	14日毎に計8回 皮下投与	常用の1・3・5 倍量	

¹⁾: 申請資料

²⁾: 社内資料

表8 ヨーロッパで実施された, 犬の皮膚感染症を対象とした臨床試験におけるCFVならびに amoxicillin / clavulanic acid 投与による有害事象の発生数

有害事象 ¹⁾	CFV 投与群 (n=242)		amoxicillin / clavulanic acid 投与群 (n=112)	
	発生数	発生頻度 (%)	発生数	発生頻度 (%)
注射部位の異常	2	0.83	1 ²⁾	0.98
下痢 / 軟便	5	2.06	3	2.68
食欲不振 / 食欲減退	5	2.06	4	3.57
沈うつ	4	1.65	3	2.68
嘔吐	3	1.24	12	10.71

¹⁾ 何頭かは複数の有害事象を示した

²⁾ プラセボの注射による

6.45kg, 計 6 頭) に常用量の 22.5 倍量 (CFV として 180mg/kg) を単回皮下投与した試験において, 注射局所で浮腫が観察されたが, 疼痛ならびに熱感が伴わない物理的な腫脹と考えられ, 薬物に関連する所見は認められなかった。よって本試験における無影響量は常用量の 22.5 倍量であった。また, 猫 3 群雄雌各 4 頭 (実験用猫; 約 4 ~ 5 ヶ月齢, 体重 1.35 ~ 3.00 kg, 計 24 頭) に常用量の 1.5, 4.5, 7.5 倍量 (それぞれ CFV として 12, 36, 60 mg/kg) を皮下に 7 日間隔で 5 回投与 (試験 0, 7, 14, 21, 28 日) した試験においても, 剖検および病理組織学的検査を含め, 薬物に関連する所見は認められず, 本試験における無影響量は常用量の 7.5 倍量であった。さらに, 猫 3 群雄雌各 4 頭 (実験用猫; 約 8 週齢, 体重 2.2 ~ 4.4 kg, 計 24 頭) に常用量の 1, 3, 5 倍量 (それぞれ CFV として 8, 24, 40 mg/kg) を皮下に 14 日間隔で 8 回投与した試験においても, 薬物に関連する所見は認められず, セフォペシンは猫での使用において広い安全域を有していることが確認された。(表 7)

イ. 臨床下での安全性 (国内)

2002 年 9 月から 2003 年 2 月にかけて国内の 25 施設で実施された猫の皮膚感染症を対象とした CFV の臨床試験において, CFV を投与された 60 頭中 1 例に食欲不振が認められたが, CFV 投与との関連性は否定された。その他注射部位を含め有害事象は観察されなかった。

ウ. 臨床下での安全性 (国外)

ヨーロッパ 4 カ国 (フランス, ドイツ, スペイン, 英国) で実施された, 猫の皮膚感染症を対

象とした CFV の臨床試験において, CFV を投与 (8mg/kg を 2 週間間隔で最高 4 回まで皮下投与) された 144 頭中, 注射部位の異常は認められず, 下痢・軟便が 3 例 (2.08%), 食欲不振・食欲減退が 2 例 (1.39%), 沈うつが 3 例 (2.08%), 嘔吐が 1 例 (0.69%) に有害事象が認められたが, 対照の amoxicillin / clavulanic acid 投与群 73 頭 (10mg/kg amoxicillin / 2.5mg/kg clavulanic acid で 1 日 2 回, 2 週間連続投与を 1 クールとして最高 4 クールまで経口投与) と比べて, すべての項目で発生頻度が少なく, 重篤な有害事象および, CFV 投与による副反応と疑われる有害事象は認められなかった。また, CFV の治療に際し, いくつかの麻酔薬, 鎮痛薬, 鎮静薬, 駆虫薬, 制吐薬, 抗ヒスタミン薬, 利尿薬, ACE 阻害薬, 外部寄生虫薬, 抗真菌薬, 電解質液, ホルモン薬, 抗炎症薬, ワクチンが併用されたが, 相互作用は認められなかった [6] (表 9)。

7. 有効性

(1) 犬における有効性

ア. 臨床試験における有効性 (国内)

2002 年 9 月から 2003 年 2 月にかけて国内の 25 施設で犬の細菌性皮膚感染症を対象とした CFV の臨床試験を実施した。動物病院の来院犬のうち, 臨床的に皮膚感染症の臨床症状 (紅斑, 滲出物, 膿疱または腫脹) が 1 つ以上認められた 3 ヶ月齢から 19 歳齢までの雄雌 56 頭を供し, CFV8mg/kg を単回皮下投与して, 投与 7 日後および 14 日後に臨床評価を実施した。有効性評価は, 紅斑,

表 9 ヨーロッパで実施された, 猫の皮膚感染症を対象とした臨床試験における CFV ならびに amoxicillin / clavulanic acid 投与による有害事象の発生数

有害事象 ¹⁾	CFV 投与群 (n=144)		amoxicillin / clavulanic acid 投与群 (n=73)	
	発生数	発生頻度 (%)	発生数	発生頻度 (%)
注射部位の異常	0	0	1 ²⁾	1.37
下痢 / 軟便	3	2.08	6	8.22
食欲不振 / 食欲減退	2	1.39	6	8.22
沈うつ	3	2.08	5	6.85
嘔吐	1	0.69	6	8.22

1) 何頭かは複数の有害事象を示した

滲出物, 膿疱および腫脹の臨床スコア（無症状 :0, 軽度 :1, 中等度 :2, 重度 :3）（表 10）の合計（総合臨床スコア）に基づき、著効（総合臨床スコア改善率が 85% 以上の場合）、有効（総合臨床スコア改善率が 70% 以上 85% 未満の場合）あるいは無効（総合臨床スコア改善率が 70% 未満の場合）の判定を行った（表 12）。その結果、CFV 投与

14 日後の著効例数と有効例数を合算した有効率は、87.5%（49/56）であり、CFV8mg/kg の単回皮下投による有効性が確認された [4]。

イ. 臨床試験における有効性（国外）

ヨーロッパ 4 カ国（フランス、ドイツ、スペイン、英国）において、細菌性皮膚感染症の犬に CFV（8mg/kg・皮下投与）および対照薬として、

表 10 犬の細菌性皮膚感染症の臨床症状の定義および臨床スコアの評価基準

症状	定義	臨床スコアの評価基準
滲出物	膿瘍を指で押さえる、あるいは外科的に切開時に、皮膚表面に自然にみられる炎症性の液体 / 分泌物	0：無症状＝分泌物は観察されない 1：軽度＝少量の分泌物が観察される 2：中等度＝中等度の分泌物が観察される 3：重度＝多量の分泌物が観察される
腫脹	細胞増殖によらない、皮膚あるいは皮下組織の異常な増大あるいは肥厚	0：無症状＝腫脹は観察されない 1：軽度＝わずかに視診できる腫脹 2：中等度＝明瞭な腫脹 3：重度＝著しい腫脹
紅斑	皮膚の発赤	0：無症状＝異常は観察されない。 1：軽度＝異常の程度は低く、動物の体表の極わずかな部位に観察される 2：中等度＝異常の程度は高いが動物の体表の極わずかな部位、あるいは、異常の程度は低い動物の体表の広範囲な部位に観察される 3：重度＝異常の程度は高く、かつ、動物の体表の広範囲な部位に観察される
膿疱	膿を含む病変を囲む皮膚の小隆起	

表 11 猫の細菌性皮膚感染症の臨床症状の定義および臨床スコアの評価基準

症状	定義	臨床スコアの評価基準
滲出物	膿瘍を指で押さえる、あるいは外科的に切開時に、皮膚表面に自然にみられる炎症性の液体 / 分泌物	0：無症状＝分泌物は観察されない 1：軽度＝少量の分泌物が観察される 2：中等度＝中等度の分泌物が観察される 3：重度＝多量の分泌物が観察される
腫脹	細胞増殖によらない、皮膚あるいは皮下組織の異常な増大あるいは肥厚	0：無症状＝腫脹は観察されない 1：軽度＝わずかに視診できる腫脹 2：中等度＝明瞭な腫脹 3：重度＝著しい腫脹
紅斑	皮膚の発赤	0：無症状＝異常は観察されない 1：軽度＝異常の程度は低く、動物の体表の極わずかな部位に観察される 2：中等度＝異常の程度は高いが動物の体表の極わずかな部位、あるいは、異常の程度は低い動物の体表の広範囲な部位に観察される 3：重度＝異常の程度は高く、かつ、動物の体表の広範囲な部位に観察される

表 12 犬および猫の細菌性皮膚感染症の臨床症状の定義および臨床スコアの評価基準

著効：臨床スコア改善率が 85% 以上となった場合
 有効：臨床スコア改善率が 85% 未満，70% 以上となった場合
 無効：臨床スコア改善率が 70% 未満となった場合

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

$$\text{被験投与群の有効率 (\%)} = \frac{\text{著効例数} + \text{有効例数}}{\text{判定可能な例数}} \times 100$$

amoxicillin / clavulanic acid (10mg/kg amoxicillin / 2.5mg/kg clavulanic acid・1日2回・連続経口投与)を処方した。皮膚感染症の臨床兆候(丘疹，小膿疱，小結節，癬，紅斑，糜爛または潰瘍，排膿および腫脹など)が軽度もしくは無症状に改善した症例を臨床的治癒として有効性を評価した。その結果，CFV 投与群の有効率は，96.9% (158/163)，amoxicillin / clavulanic acid 投与群では，92.5% (62/68)であった [5]。

また，尿路感染症の犬を対象とした臨床試験(対照薬として cephalexin を用いた2重盲検)では，CFV 投与群 (8mg/kg の単回皮下投与) の有効率は，82.4% (56/68)，cephalexin 投与群 (15mg/kg を1日2回，14日間連続経口投与)では，70.0% (42/60)であった [7]。

(2) 猫における有効性

ア．臨床試験における有効性 (国内)

犬同様に 2002 年 9 月から 2003 年 2 月にかけて国内の 25 施設で猫の細菌性皮膚感染症を対象とした CFV の臨床試験を実施した。動物病院の来院猫のうち，臨床的に有意な皮膚感染症の臨床症状(紅斑，滲出物または腫脹)が1つ以上認められた約 6 ヶ月齢から 19 歳齢までの 57 頭を供し，CFV8mg/kg を単回皮下投与して，投与7日後および 14 日後に臨床評価を実施した。有効性評価は，臨床評価結果を用い，紅斑，滲出物および腫脹の臨床スコア(無症状：0，軽度：1，中等度：2，重度：3)(表 11)の合計(総合臨床スコア)に基づき，犬の臨床試験と同様(表 12)に有効性を評価した。その結果，CFV 投与 14 日後の著効例数と有効例数を合算した有効率は，87.7%

(50/57)であり，CFV8mg/kg の単回皮下投による有効性が確認された。

イ．臨床試験における有効性 (国外)

ヨーロッパ 4 カ国(フランス，ドイツ，スペイン，英国)において，細菌性皮膚感染症の猫に CFV (8mg/kg・皮下投与)および amoxicillin / clavulanic acid (10mg/kg amoxicillin and 2.5mg/kg clavulanic acid・1日2回・連続経口投与)を処方した。皮膚感染症の臨床兆候(排膿，小結節，癬，紅斑，腫脹など)が軽度もしくは無症状に改善した症例を臨床的治癒として有効性を評価した。その結果，CFV 投与群の有効率は，100% (117/117)，amoxicillin / clavulanic acid 投与群でも，100% (53/53)であった [6]。

また，尿路感染症を対象とした臨床試験(対照薬として cephalexin を用いた2重盲検)では，CFV 投与群 (8mg/kg の単回皮下投与)の有効率は，76.9% (41/54)，cephalexin 投与群 (15mg/kg を1日2回，14日間連続経口投与)では，75.0% (21/28例)であった [8]。

8. コンプライアンス(投薬遵守)について

セフェム系抗菌剤は，人の医療分野のみならず，小動物医療分野においても汎用されている抗菌剤の1つである。TAM (Time above MIC) は，時間依存型抗菌剤であるセフェム系抗菌剤の有効性の指標となるが，従来のセフェム系経口抗菌剤では，有効な TAM を確実に確保する投薬は，コンプライアンスの問題とも関連し，非常に困難であった。CFV は，単回皮下投与後 14 日間は，継続的に感受性菌に対する MIC を上回る血中・組

組織内濃度が持続する（図2，図3，図4，図5）。このため，CFV製剤は，比較的治療経過の長い犬および猫の細菌性皮膚感染症に関して，1回の注射で，飼い主による薬剤投与の状況に影響されない14日間の治療を提供することができる。コンプライアンス不良は，単に飲ませることができない犬や猫についての問題だけでなく，飼い主の投薬のし忘れや自己判断による投薬中止など獣医師のコントロールが困難な問題も少なくない。このため，抗菌剤選択の際，今まで着目されていた抗菌剤の感受性，薬物動態，剤型等だけでなく，コンプライアンスの面から，CFVの選択が考慮されれば幸いである。

要 約

セフォベシンナトリウム（cefovecin；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第3世代のセファロsporin系の抗菌薬である。CFVを有効成分とする注射剤は，国内では2007年5月に犬，猫の細菌性皮膚感染症の治療薬として承認され，同年8月よりコンベニア®注の商標で販売されている。CFVは，注射用水で溶解後，犬，猫とも体重1 kg当たりとして8 mg（力価）を皮下に1回投与する。CFV 8mg/kg単回皮下投与時の T_{max} は犬で 6.2 ± 3.0 時間，猫で 2.0 ± 2.0 時間， C_{max} は犬で $121 \pm 51 \mu\text{g/mL}$ ，猫で $141 \pm 12 \mu\text{g/mL}$ ， $t_{1/2}$ は犬で約5.5日，猫で約6.9日であった。国内臨床試験において分離された*S. intermedius* 25株に対するCFVの MIC_{90} は 0.12mg/L ，*P. multocida* 24株で 0.06mg/L であった。 MIC_{90} を基にしたcephalexinならびにcefadroxilとの抗菌力の比較では，CFVの抗菌力はおおよそ*S. intermedius*に対して8倍，*S. aureus*に対して4倍，*P. multocida*に対して17～67倍，*E. coli*に対して16倍，*P. mirabilis*に対して32倍であった。安全性試験により，CFVの常用量の22.5倍量の単回投与，7.5倍量までの7日間隔5回皮下投与および5倍量までの14日間隔8回皮下投与における安全性が犬および猫で確認された。国内臨床試験における犬および猫の細菌性皮膚感染症を対象としたCFVの有効率は，犬

で87.5%，猫では87.7%であった。CFV製剤は，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日間は再投薬の必要はなく，獣医師は，飼い主による薬剤投与の状況に左右されずに14日間の犬および猫の抗菌剤治療を1回の注射で完了できる。

文 献

- 1) Stegemann MR, Sherington J, Blanchflower S. : Pharmacokinetics and pharmacodynamics of CFV in dogs. J Vet Pharmacol Therap, 29, 501-511 (2006)
- 2) Stegemann MR, Sherington J, Coati N, et al. : Pharmacokinetics of CFV in cats. J Vet Pharmacol Therap, 29, 1-12 (2006)
- 3) Stegemann MR, Passmore CA, Sherington J, et al. : Antimicrobial activity spectrum of CFV, a new extended spectrum cephalosporin, against pathogens collected from dogs and cats in Europe and North America. Antimicrob Agents Chemother, 2286-2292 (2006)
- 4) Fujii T, Takatsu S, Stegemann MR, et al. : Clinical efficacy and safety of an injectable formulation of CFV in the treatment of bacterial skin infections of dogs. Jpn J Vet Dermatol, 13, 81-88 (2007)
- 5) Stegemann MR, Sherington J, Coati N, et al. : Clinical efficacy and safety of CFV in the treatment of canine pyoderma and wound. J Small Anim Practice, 48, 378-386 (2007)
- 6) Stegemann MR, Sherington J, Passmore C. : The efficacy and safety of CFV in the treatment of feline abscesses and infected wounds. J Small Anim Practice, 48, 683-689 (2007)
- 7) Passmore C, Sherington J, Stegemann MR. : Efficacy and safety of CFV (Convenia™) for the treatment of urinary tract infections in dogs. J Small Anim Practice Mar, 48, 139-144 (2007)
- 8) Passmore C, Sherington J, Stegemann MR. : Efficacy and safety of CFV for the treatment of urinary tract infections in cats. J Small Anim Practice, 14, 1-7 (2008)

Clinical Applications and Basic Study of Newly Developed Antibacterial Agents
for Companion Animal CFV for Injection

Takanori KAGAWA and Satoshi TAKATSU

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

Cefovecin sodium (cefovecin; CFV) is a β -lactamase-resistant third generation cephalosporin antibiotic with wide antibacterial spectrum. An injection product whose active ingredient is CFV was approved as a medication for bacterial skin infections in dogs and cats in Japan in May 2007, and put on the market as Convenia® in August of the year. CFV is reconstituted with water for injection, and once subcutaneously injected both in dogs and cats at a dose of 8 mg (potency)/kg. The pharmacokinetic parameters for CFV at a single dose of 8 mg/kg were as follows; T_{max} , 6.2 ± 3.0 hrs for dogs and 2.0 ± 2.0 hrs for cats; C_{max} , $121 \pm 51 \mu\text{g/mL}$ for dogs and $141 \pm 12 \mu\text{g/mL}$ for cats; and $t_{1/2}$, 5.5 days for dogs and 6.9 days for cats. The MIC_{90} of CFV was 0.12 mg/L for 25 strains of *S. intermedius* isolated in clinical studies in Japan and 0.06 mg/L for 24 strains of *P. multocida*. In the antibacterial activity compared with cephalexin and cefadroxil by the MIC_{90} , CFV was 8, 4, 17 to 67, 16 and 32 times effective against *S. intermedius*, *S. aureus*, *P. multocida*, *E. coli*, and *P. mirabilis*, respectively. In the safety study results in dogs and cats, CFV was confirmed to be safe when once administered at doses up to 22.5 times as more as the usual dose, subcutaneously administered 5 times at intervals of 7 days at doses up to 7.5 times as more as the usual dose, and subcutaneously administered 8 times at intervals of 14 days at doses up to 5 times as more as the usual dose. The efficacy of CFV against bacterial skin infections in clinical studies in Japan was 87.5% in dogs and 87.7% in cats. The blood and tissue concentrations of CFV attained by single subcutaneous dose are maintained to be effective against susceptible bacteria for 14 days. Therefore, animals with bacterial skin infection are not necessary to be retreated with this drug during a period of 14 days following previous administration, and veterinarians can accomplish the 14-day treatment with single dose of this drug in dogs and cats, without being influenced by animal guardian's medication (quality of treatment compliance).