

マルボフロキサシン（効能追加）

坂下満明・廣瀬和彦

Meiji Seika ファルマ株式会社（〒104-8002 東京都中央区京橋二丁目4番16号）

1. 開発の経緯

マルボフロキサシン（Marbofloxacin, 以下 MBFX）は動物専用が開発されたピリドンカルボン酸（キノロン）系の合成抗菌薬で、我が国では犬・猫の細菌性皮膚感染症治療薬として2004年に承認・販売されている。

牛・豚の細菌性肺炎治療薬としては、1997年以降、欧州を皮切りに世界各国で承認・販売されており、我が国ではMeiji Seika ファルマ㈱が「マルボシル[®]」の製品名で2010年に承認取得し市販を開始した。本剤は、牛の細菌性肺炎及び豚の胸膜肺炎を適応症とした注射液である。牛・豚ともに、1日1回、体重1kg当たりMBFXとして2mgを3～5日間、牛では静脈内又は筋肉内、豚では筋肉内に投与する。

2. 物理化学的性状

本剤の名称、化学構造、性状及び安定性等を表1に示した。

3. 安全性

本剤の対象動物である牛及び豚における安全性を表2に示した。

牛・豚ともに、臨床適用経路で供試した投与量・投与期間の条件下で、いずれも一般状態に対して投与に起因する著変は認められなかった。また、

投与に起因する関節障害等も認められなかった。筋肉内投与の場合に、投与部位にて軽微な局所反応を認めたがこの反応は速やかに治癒に転じた。

4. 吸収・分布・代謝・排泄

牛及び豚における薬物動態パラメータを表3に示した。本剤は、牛・豚ともに筋肉内投与後1時間以内に血漿中最高濃度に到達し、バイオアベイラビリティ（生物学的利用率）は100%であった。

また、牛及び豚における組織分布を表4に示した。本剤は、牛・豚ともに臨床常用量を筋肉内投与後、血漿中最高濃度到達時間を経過しても適応症の標的臓器である肺において血漿を上回る濃度を維持し、良好な組織分布を示すことが確認された。

5. 抗菌活性

(1) 適応症の対象菌野外分離菌株に対する抗菌活性

牛細菌性肺炎由来菌については、2003年8月～2004年12月に国内5道県（延べ90農場）より採取した肺炎罹患牛由来鼻汁267検体について分離・同定し、分離菌株のMBFX感受性を調査した。その結果、MBFXは*Pasteurella multocida* 136株、*Mannheimia haemolytica* 89株に対して最小発育阻止濃度（以下MIC）範囲はいずれも<0.06-0.5mg/Lと狭く一峰性に分布し、MIC₅₀及びMIC₉₀はいずれも<0.06 mg/Lであった。ま

本稿は平成23年11月19日に開催された第38回動物用抗菌剤研究会シンポジウムにおける講演の概要である。

た、*Mycoplasma bovis* 33 株に対しては、MIC 範囲、MIC₅₀ 及び MIC₉₀ がそれぞれ 0.5-8, 1 及び 2 mg/L で一峰性に分布した。

豚胸膜肺炎由来菌については、2003 年 6 月～2003 年 12 月に国内 11 県（延べ 128 農場）より採取した肺炎罹患豚由来肺 183 検体につい

て分離・同定し、分離菌株の MBFX 感受性を調査した。その結果、MBFX は *Actinobacillus pleuropneumoniae* 75 株、*P. multocida* 54 株に対して MIC 範囲はそれぞれ <0.06～1, <0.06～0.12 mg/L と狭く一峰性に分布し、MIC₅₀ 及び MIC₉₀ はいずれも <0.06 mg/L であった（以上、表 5）。

表 1 物理化学的性状

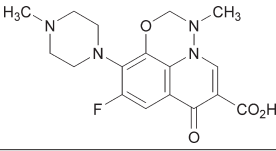
一般名	マルボフロキサシン, Marbofloxacin
化学名	9-フルオロ-2,3-ジヒドロ-3-メチル-10-(4-メチル-1-ピペラジニル)-7-オキシ-7H-ピリド-(3,2,1-ij)(4,1,2)-ベンゾキサジアジン-6-カルボン酸 9-fluoro-2,3-dihydro-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-7H-pyrido-(3,2,1-ij)(4,1,2)-benzoxadiazine-6-carboxylic acid
CAS No.	115550-35-1
構造式	
分子式	C ₁₇ H ₁₉ FN ₄ O ₄
分子量	362.36
性状	原薬は微黄色～微黄褐色の結晶性の粉末。水に溶けにくく、エタノールに極めて溶けにくい。
安定性	原薬は 25℃ /60% RH で 36 ヶ月間、40℃ /75%RH で 6 ヶ月間安定である。

表 2 牛及び豚における安全性

対象動物	投与経路	週齢・月齢	投与量	投与期間	結果
牛	静脈内	2～3 週	臨床常用量 (2 mg/kg/ 日)	3 日	一般状態に著変なし 関節障害等なし
		11～20 ヶ月	臨床常用量 3 倍量 5 倍量	5 日	一般状態、血液学的及び血液生化学検査に著変なし
	筋肉内	1～2 ヶ月	臨床常用量	5 日	一般状態に著変なし
		14～20 ヶ月	臨床常用量 3 倍量	4 日 12 日	一般状態に著変なし 血液生化学検査で筋障害の指標値 (CK, AST) に有意差あり 投与部位に軽微な局所反応あり 関節障害等なし
豚	筋肉内	5 週	臨床常用量 (2 mg/kg/ 日)	5 日	一般状態に著変なし
		2 ヶ月	臨床常用量 3 倍量 5 倍量	10 日	一般状態に著変なし 血液生化学検査で筋障害の指標値 (CK, AST, ALT) に有意差あり 投与部位に軽微な局所反応あり 関節障害等なし

(Meiji Seika ファルマ(株)社内資料)

表 3 牛及び豚における薬物動態パラメータ

対象動物	牛				豚
	子牛 ^{a)}	牛 ^{b)}	子牛	牛	
用法用量	静脈内 2 mg/kg		筋肉内 2 mg/kg		筋肉内 2 mg/kg
C _{max} (µg/mL)	ND	ND	1.56 ± 0.29	1.47 ± 0.35	1.43 ± 0.35
T _{max} (時間)	ND	ND	0.71 ± 0.19	0.79 ± 0.26	0.8 ± 0.62
AUC (µg·h/mL)	15.70 ± 6.36	6.97 ± 1.60	15.32 ± 5.08	7.73 ± 1.67	13.45 ± 1.65
F (%)	ND	ND	102.7 ± 25.07	112.85 ± 21.68	115 ± 11.4
Vd (L/kg)	1.52 ± 0.12	2.63 ± 0.92	ND	ND	ND
T _{1/2} (h)	7.84 ± 2.65	5.72 ± 1.17	9.12 ± 1.78	7.73 ± 1.46	9.48 ± 1.25
Cl (L/h·kg)	0.15 ± 0.05	0.31 ± 0.06	ND	ND	ND

C_{max}: 血漿中最高濃度 T_{max}: 最高濃度到達時間

AUC: 無限大にまで外挿した場合の曲線下面積 F: バイオアベイラビリティ (AUC 比)

Vd: 分布容積 T_{1/2}: 消失半減期 Cl: 血漿クリアランス

a) 反芻機能の開始前 b) 反芻機能の開始後

(Meiji Seika ファルマ(株)社内資料)

表 4 牛及び豚における組織分布

対象動物	牛		豚
	筋肉内, 2 mg/kg, 単回		筋肉内, 2 mg/kg, 5 日間
最終投与から採材までの時間	2 時間		4 時間
臓器・組織	組織内濃度* (組織/血漿比)		
血漿	1.34		0.67
肝臓	2.79 (2.1)		1.27 (1.9)
腎臓	5.99 (4.5)		2.55 (3.8)
肺	1.77 (1.3)		1.20 (1.8)
筋肉	1.78 (1.3)		1.12 (1.7)
最終投与部位筋肉	93.99 (70.1)		1.04 (1.6)
腎脂肪	ND		0.73 (1.1)
大網脂肪	ND		0.48 (0.7)
皮膚	ND		0.65 (1.0)
脂肪	1.59 (1.2)		ND
胆汁	2.52 (1.9)		4.77 (7.1)

*: 単位 牛; 血漿 µg/mL, 他の臓器・組織 µg/g 豚; 血漿 µg 当量/mL, 他の臓器・組織 µg 当量/g ([¹⁴C] 標識体)

(Meiji Seika ファルマ(株)社内資料)

表 5 適応症の対象菌種野外分離菌株に対する MBFX の薬剤感受性

対象動物	菌種	供試検体数	分離検体数	分離菌株数	MIC (mg/L)		
					MIC 範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀
牛	<i>P. multocida</i>	267	136	136	< 0.06 ~ 0.5	< 0.06	< 0.06
	<i>M. haemolytica</i>	267	89	89	< 0.06 ~ 0.5	< 0.06	< 0.06
	<i>M. bovis</i>	267	33	33	0.5 ~ 8	1	2
豚	<i>A. pleuropneumoniae</i>	183	44	75	< 0.06 ~ 1	< 0.06	< 0.06
	<i>P. multocida</i>	183	38	54	< 0.06 ~ 0.12	< 0.06	< 0.06

(Meiji Seika ファルマ(株)社内資料)

(2) 公衆衛生上重要な食品媒介性病原菌及び薬剤感受性指標細菌野外分離菌株に対する抗菌活性

牛及び豚由来の食品媒介性病原菌及び薬剤感受性指標細菌に対する MBFX の薬剤感受性を調査するため、*Escherichia coli*, *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp. 及び *Enterococcus* spp. を野外より分離して薬剤感受性試験を実施した（表 6）。

牛由来細菌については、2003 年 8 月～2004 年 12 月に国内 5 道県（延べ 90 農場）より採取した牛糞便 285 検体について分離・同定し、分離した *E. coli*, *Campylobacter* spp. 及び *Enterococcus* spp. の薬剤感受性を調査したところ、*E. coli* では MIC₉₀ が低く、*Enterococcus* spp. では MIC 範囲は狭く、両菌種とも感受性の低下は認められなかった。しかし、*Campylobacter* spp. では MIC 範囲は広く感受性の低下が示唆された。

豚由来細菌については、2003 年 6 月～2003 年 12 月に国内 11 県（延べ 128 農場）より採取した豚糞便 489 検体について分離・同定し、分離した *E. coli*, *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp. 及び *Enterococcus* spp. の薬剤感受性を調査したところ、*E. coli* 及び *Salmonella* spp. では MIC₉₀ が低く、*Enterococcus* spp. では MIC 範囲は広がったがおおむね一峰性の分布を示し、いずれの菌種とも感受性の低下は認められなかった。しかし、*Campylobacter* spp. では MIC 範囲は広く感受性の低下が示唆された。

6. 臨床試験

(1) 有効性及び安全性

本剤の適応症に対する有効性を対照薬（オルビフロキサシン注射液、以下 OBFX）と比較・調査した。牛の臨床試験は 2004 年 3 月～2004 年 10 月にかけて国内 6 道県下 337 農場で、豚の臨床試験は 2004 年 4 月～2004 年 12 月にかけて 9 県下の 19 農場で実施した。有効性の対象菌種は、牛では *P. multocida*, *M. haemolytica* 及び *M. bovis*, 豚では *A. pleuropneumoniae* 及び *P. multocida* とした。なお、有効性評価は、「動物用抗菌剤の臨床試験実施基準（試案）」[1] に準拠して実施した。

牛の試験では、MBFX の筋肉内投与群及び静脈内投与群の有効率はそれぞれ 94.2% 及び 95.5% で、いずれも OBFX の筋肉内投与群（対照群）との間に有意差はなかった（表 7）。分離菌種別では、MBFX の筋肉内投与群及び静脈内投与群における *P. multocida*, *M. haemolytica* 及び *M. bovis* に対する有効率はいずれも対照群と有意差はなかった（表 8）。他の有効性指標（臨床スコアの推移、投与回数及び再発率）においても有意差はなかった（表 9～11）。

以上より、MBFX の筋肉内投与及び静脈内投与は、牛細菌性肺炎に対して OBFX と同等の効果を有するものと考えられた。

豚の試験では、MBFX の筋肉内投与群の有効率は 82.7% で、OBFX の筋肉内投与群（対照群）

表 6 食品媒介性病原菌及び薬剤感受性指標細菌の野外分離菌株に対する MBFX の薬剤感受性

由来動物	菌種	供試検体数	分離検体数	分離菌株数	MIC (mg/L)		
					MIC 範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀
牛	<i>Escherichia coli</i>	285	117	117	< 0.06 ~ 8	< 0.06	<0.06
	<i>Campylobacter</i> spp.	285	60	60	< 0.06 ~ 32	< 0.06	8
	<i>Enterococcus</i> spp.	285	6	6	1 ~ 4	1	4
豚	<i>Escherichia coli</i>	489	481	481	< 0.06 ~ 16	< 0.06	0.25
	<i>Salmonella</i> spp.	489	6	6	< 0.06 ~ 0.5	< 0.06	0.5
	<i>Campylobacter</i> spp.	489	452	452	< 0.06 ~ >128	4	8
	<i>Enterococcus</i> spp.	489	132	132	0.5 ~ 64	1	4

(Meiji Seika ファルマ株式会社内資料)

表 7 最終投与後の有効率

動物		筋肉内投与群	静脈内投与群	対照群 ^{a)}	P 値 ^{b)}
牛	有効性評価 対象頭数	69	133	67	-
	有効率	94.2% (65/69)	95.5% (127/133)	97.0% (65/67)	0.681, 0.721
豚	有効性評価 対象頭数	191	-	183	-
	有効率	82.7% (158/191)	-	82.5% (151/183)	1.000

a) 対照群：OBFX 筋肉内投与群

b) 対照群に対する P 値 (Mann-Whitney の U 検定)。MBFX 筋肉内投与群，静脈内投与群の順。

(Meiji Seika ファルマ(株)社内資料)

表 8 分離菌種別の有効率

動物	菌種	供試菌株の由来			P 値 ^{b)}
		筋肉内投与群	静脈内投与群	対照群 ^{a)}	
牛	<i>P. multocida</i>	94.0% (63/67)	95.4% (124/130)	96.9% (63/65)	0.680, 0.721
	<i>M. haemolytica</i>	93.8% (60/64)	94.9% (111/117)	96.6% (57/59)	0.681, 0.720
	<i>M. bovis</i>	93.3% (56/60)	94.9% (112/118)	96.6% (56/58)	0.680, 1.000
豚	<i>A. pleuropneumoniae</i>	88.4% (38/43)	-	88.4% (38/43)	1.000
	<i>P. multocida</i>	84.1% (127/151)	-	84.1% (122/145)	1.000

a) 対照群：OBFX 筋肉内投与群

b) 対照群に対する P 値 (Fisher の直接確率法)。MBFX 筋肉内投与群，静脈内投与群の順。

(Meiji Seika ファルマ(株)社内資料)

表 9 臨床スコアの推移 (スコア：平均値±標準偏差 括弧内は評価対象頭数)

動物		筋肉内投与群	静脈内投与群	対照群 ^{a)}	P 値 ^{b)}
牛	投与開始時	9.2 ± 1.7 (69)	9.6 ± 1.9 (133)	9.3 ± 1.7 (67)	0.715, 0.234
	3日間投与翌日	1.5 ± 2.6 (69)	1.8 ± 2.9 (133)	1.2 ± 2.3 (67)	0.728, 0.239
	最終投与翌日	0.9 ± 2.2 (69)	0.8 ± 1.5 (133)	0.7 ± 1.2 (67)	0.764, 0.889
豚	投与開始時	7.7 ± 2.2 (191)	-	7.7 ± 2.0 (183)	0.791
	3日間投与翌日	1.8 ± 1.6 (191)	-	2.1 ± 2.6 (183)	0.223
	最終投与翌日	1.3 ± 2.2 (191)	-	1.4 ± 2.0 (183)	0.455

a) 対照群：OBFX 筋肉内投与群

b) 対照群に対する P 値 (Mann-Whitney の U 検定)。MBFX 筋肉内投与群，静脈内投与群の順。

(Meiji Seika ファルマ(株)社内資料)

表 10 投与回数

動物	筋肉内投与群	静脈内投与群	対照群 ^{a)}	P 値 ^{b)}
牛	3.3 ± 0.8	3.4 ± 0.8	3.2 ± 0.6	0.221, 0.085
豚	3.7 ± 1.0	-	3.8 ± 1.0	0.698

a) 対照群：OBFX 筋肉内投与群

b) 対照群に対する P 値 (Mann-Whitney の U 検定)。MBFX 筋肉内投与群，静脈内投与群の順。

(Meiji Seika ファルマ(株)社内資料)

との間に有意差はなかった（表7）。分離菌種別では、*A. pleuropneumoniae* 及び *P. multocida* に対する有効率は対照群と有意差はなかった（表8）。他の有効性指標（臨床スコアの推移、投与回数及び再発率）においても有意差はなかった（表9～11）。

以上より、MBFXの筋肉内投与は、豚胸膜肺炎に対してOBFXと同等の効果を有するものと考えられた。

安全性については、牛・豚ともにMBFX投与に起因する有害事象は認められなかった。なお、MBFX及びOBFXの筋肉内投与により、稀に投与部位の腫脹又は硬結が認められたが、その程度はいずれも軽微であった。

したがって、本剤は牛細菌性肺炎及び豚胸膜肺炎に対して有効であり、その安全性に問題はないと考えられた。

(2) 臨床分離菌株に対する抗菌活性

牛・豚ともに、いずれの対象菌種においても投

与開始時と最終投与翌日ではMIC範囲は大きく変わらず一峰性の分布を示し、感受性の低下は認められなかった（表12）。

(3) 二次選択薬としての有用性

二次選択薬としての有用性を考察するため、一次選択薬として汎用される薬剤のMICのブレイクポイントを表13のとおり引用及び算出した。ブレイクポイントは臨床・検査標準協会（CLSI）の設定値を用い、CLSI値を採用できないアンピシリン（*M. haemolytica*）、チアンフェニコール（*P. multocida*, *M. haemolytica*）、スルファドキシシン＋トリメトプリム（*P. multocida*）は、本試験で得られたMIC分布の谷間の値とした。

その結果、ブレイクポイント以上を示した菌株が分離された症例における有効率は、牛・豚ともに対照群と有意差が認められなかったことから、一次選択薬耐性菌分離症例に対するMBFXの有効性は、二次選択薬として既に承認された対照薬と同等と考えられた（表14）。

表11 再発率

動物	筋肉内投与群	静脈内投与群	対照群 ^{a)}	P値 ^{b)}
牛	4.3% (3/69)	1.5% (2/133)	4.5% (3/67)	1.000, 0.337
豚	4.2% (8/191)	-	3.3% (6/183)	0.787

a) 対照群：OBFX 筋肉内投与群

b) 対照群に対するP値（Fisherの直接確率法）。MBFX 筋肉内投与群、静脈内投与群の順。

(Meiji Seika ファルマ(株)社内資料)

表12 臨床分離菌株に対するMBFXの薬剤感受性

(単位：mg/L)

動物	菌種	採材日	株数	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC範囲
牛	<i>P. multocida</i>	投与開始時	120	≤ 0.063	0.25	≤ 0.063 ~ 1
		最終投与翌日	58	≤ 0.063	1	≤ 0.063 ~ 4
	<i>M. haemolytica</i>	投与開始時	51	≤ 0.063	4	≤ 0.063 ~ 4
		最終投与翌日	31	4	4	≤ 0.063 ~ 4
	<i>M. bovis</i>	投与開始時	72	0.5	8	0.125 ~ 32
		最終投与翌日	65	0.5	4	0.25 ~ 32
豚	<i>A. pleuropneumoniae</i>	投与開始時	8	≤ 0.063	0.125	≤ 0.063 ~ 0.125
		最終投与翌日	1	ND	ND	≤ 0.063
	<i>P. multocida</i>	投与開始時	71	≤ 0.063	0.125	≤ 0.063 ~ 0.25
		最終投与翌日	2	ND	ND	≤ 0.063, 0.5

(Meiji Seika ファルマ(株)社内資料)

表 13 一次選択薬の MIC ブレイクポイント^{a)}

(単位: mg/L)

動物	菌種	ABPC	KM	TP	TMS	ST	OTC	TS
牛	<i>P. multocida</i>	8	64	32 ^{b)}	32	16 ^{b)}	ND	ND
	<i>M. haemolytica</i>	8 ^{b)}	64	32 ^{b)}	32	10	ND	ND
	<i>M. bovis</i>	ND	64	8	32	ND	16	64
豚	<i>A. pleuropneumoniae</i>	8	64	8	32	10	ND	ND
	<i>P. multocida</i>	8	64	64 ^{b)}	32	10 ^{b)}	ND	ND

ABPC: アンピシリン, KM: カナマイシン, TP: チアンフェニコール, TMS: チルミコシン
 ST: スルファドキシシン+トリメトプリム, OTC: オキシテトラサイクリン, TS: タイロシン
 ND: なし

a) CLSI の設定値 (b) を除く)

b) CLSI 値を採用できないため MIC 分布の谷間の値とした。

(Meiji Seika ファルマ(株)社内資料)

表 14 一次選択薬耐性菌分離症例における有効率

動物	分離菌種	試験群	評価対象頭数	著効	有効	やや有効	無効	有効率 %	P 値 ^{b)}
牛	<i>P. multocida</i>	筋肉内投与群	12	11	0	0	1	91.7	0.68
		静脈内投与群	20	17	2	0	1	95.0	0.81
		対照群 ^{a)}	16	14	1	1	0	93.8	-
	<i>M. haemolytica</i>	筋肉内投与群	4	2	1	0	1	75.0	0.44
		静脈内投与群	5	5	0	0	0	100	1.00
		対照群 ^{a)}	5	5	0	0	0	100	-
	<i>M. bovis</i>	筋肉内投与群	13	9	2	0	2	84.6	0.57
		静脈内投与群	34	26	7	0	1	97.1	0.94
		対照群 ^{a)}	11	8	2	0	1	90.9	-
豚	<i>A. pleuropneumoniae</i> , <i>P. multocida</i>	筋肉内投与群	6	5	0	1	0	83.3	0.82
		対照群 ^{a)}	5	1	3	1	0	80.0	-

a) 対照群: OBFX 筋肉内投与群

b) 対照群 (OBFX 筋肉内投与群) に対する P 値 (Fisher の直接確率法)

(Meiji Seika ファルマ(株)社内資料)

7. 残留

吸収・分布・代謝・排泄に示したとおり、MBFX は牛・豚ともに投与後速やかに吸収され、臓器・組織において長期に残留することなく迅速に代謝・排泄されると考えられた。また、残留試験の結果、許容一日摂取量 (ADI) 及び残留基準値 (MRL) の設定に基づいて、MBFX の休薬期間は牛 4 日、牛乳 48 時間及び豚 4 日と設定された。表 15 に MBFX の ADI, MRL 及び使用禁止期間 (休薬期間) を示した。

8. 参考

我が国における本剤の製造販売承認事項は表 16 のとおりである。なお、本剤は「使用基準」が定められた製剤であることから同表に「使用基準」を加えた。

要約

マルボフロキサシン (MBFX) は動物専用が開発されたピリドンカルボン酸 (キノロン) 系の合

表 15 MBFX の ADI, MRL 及び使用禁止期間

ADI (mg/kg 体重 / 日)	動物	臓器・組織	MRL (ppm)	使用禁止期間
0.0032	牛	筋 肉	0.1	4 日
		肝	0.1	
		腎	0.15	
		脂 肪	0.05	
		食用部分	0.05	
	牛 乳	0.075	48 時間	
	豚	筋 肉	0.05	4 日
		肝	0.05	
		腎	0.1	
		脂 肪	0.05	
食用部分		0.05		

成抗菌薬である。牛・豚の細菌性肺炎治療薬としては、1997年以降、欧州を皮切りに世界各国で承認・販売されているが、我が国では「マルボシル®」の製品名で2010年に承認され販売が開始された。本剤は、牛の細菌性肺炎及び豚の胸膜肺炎を適応症とした注射液で、牛では静脈内投与及び筋肉内投与、豚では筋肉内投与が可能である。また、使用禁止期間が牛4日、牛乳48時間、豚4日と「使用基準」が定められた製剤である。

本剤の対象動物における安全性は、牛・豚ともに臨床常用量の最大5倍量まで確認された。吸収・分布・代謝・排泄試験では、牛・豚ともに筋肉内投与後1時間以内に血漿中最高濃度に到達し、吸収が速やかで標的臓器に良好な分布を示すことが確認された。適応症の対象菌野外分離株に対する抗菌活性は、牛由来 *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica* 及び *Mycoplasma bovis*, 豚由来 *Actinobacillus pleuropneumoniae* 及び *P. multocida* に対していずれも薬剤感受性は良好であった。牛及び豚由来の食品媒介性病原菌及び薬剤感受性指標細菌に対する抗菌活性は、牛由来 *Escherichia coli* 及び *Enterococcus spp.* では感

受性の低下は認められず、*Campylobacter spp.* では感受性の低下が示唆された。豚由来 *E. coli*, *Salmonella spp.* 及び *Enterococcus spp.* では感受性の低下は認められず、*Campylobacter spp.* では感受性の低下が示唆された。

本剤の臨床試験では、牛・豚ともに MBFX の有効率は対照薬としたオルビフロキサシン (OBFX) との間に有意差はなく、他の有効性指標 (臨床スコアの推移、投与回数及び再発率) においても有意差はなかった。また、牛・豚ともに MBFX 投与に起因する有害事象は認められなかった。したがって、本剤は牛細菌性肺炎及び豚胸膜肺炎に対して有効であり、その安全性に問題はないと考えられた。さらに、本剤は一次選択薬耐性菌分離症例に対する有効性が確認され、二次選択薬として有用であることが示唆された。

文 献

- 1) 動物用抗菌剤研究会臨床評価検討委員会：動物用抗菌剤の臨床試験実施基準（試案），動物抗菌会報，18，42-55（1997）

表 16 マルボフロキサシン注射液の承認事項

製 剤 名	マルボシル 2%, マルボシル 10%
製造販売元	Meiji Seika ファルマ株式会社
成分・分量	マルボシル 2% : 本剤 1 mL 中にマルボフロキサシン 20 mg を含有する。 マルボシル 10% : 本剤 1 mL 中にマルボフロキサシン 100 mg を含有する。
効能・効果	有効菌種: 牛; パスツレラ・マルトシダ, マンヘミア・ヘモリチカ, マイコプラズマ・ボビス 豚; パスツレラ・マルトシダ, アクチノバチルス・ブルロニューモニエ 適 応 症: 牛; 細菌性肺炎 豚; 胸膜肺炎
用法・用量	1 日 1 回, 体重 1 kg 当たりマルボフロキサシンとして下記の量を 3 ~ 5 日投与する。 牛: 静脈内投与, 筋肉内投与 2 mg 豚: 筋肉内投与 2 mg
使用上の注意	<p>【一般的注意】</p> <ol style="list-style-type: none"> (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のみに使用すること。 (4) 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。 (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最小限の投与に止めること。 (6) 本剤は, 「使用基準」の定めるところにより使用すること。 <p>【使用者に対する注意】</p> <ol style="list-style-type: none"> (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。 <p>【対象動物に対する注意】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1 副作用 <ol style="list-style-type: none"> (1) 副作用が認められた場合には, 速やかに獣医師の診察を受けること。 (2) 本剤は筋肉内注射により注射部位で腫脹・硬結を起こすことがある。 2 相互作用 <ol style="list-style-type: none"> (1) 本剤の類似化合物で非ステロイド性消炎鎮痛剤との併用により, まれに痙攣が発現するとの報告がある。 3 適用上の注意 <ol style="list-style-type: none"> (1) 注射器具は滅菌又は煮沸消毒されたものを使用すること。薬剤により消毒をした器具又は他の薬剤に使用した器具は使用しないこと (ガス滅菌によるものを除く)。なお, 乾熱, 高圧蒸気滅菌又は煮沸消毒等を行った場合は, 室温まで冷えたものを使用すること。 (2) 本剤の使用にあたっては対象動物の状態を良く観察して慎重に投与すること。 (3) 筋肉内注射にあたっては, 下記の点に配慮すること。 <ol style="list-style-type: none"> 1) 神経走行部位を避けるように注意して注射すること。 2) 注射針を刺入したとき, 激痛を訴えたり, 血液の逆流をみた場合には直ちに針を抜き, 部位を変えて注射すること。 3) 本剤は一回の投与量が多い場合又は連続投与する場合は注射部位を変えること。 <p>【取扱い上の注意】</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 本剤を分割投与する場合は, 速やかに使用すること。 (2) 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。 (3) 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。 (4) 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。 <p>【保管上の注意】</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 小児の手の届かないところに保管すること。

使用基準	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動物用医薬品ですので、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4日間 又は、食用に供するために搾乳する前48時間 豚：食用に供するためにと殺する前4日間
包装	マルボシル 2% : 100 mL バイアル マルボシル 10% : 50 mL バイアル
貯法	室温保存

Marbofloxacin Injection

Mitsuaki SAKASHITA and Kazuhiko HIROSE

Meiji Seika Pharma, Co., Ltd., 4-16, Kyobashi 2-chome, Chuo-ku, Tokyo 104-8002, Japan

Marbofloxacin (MBFX) is a pyridone carboxylic acid (quinolone) antibacterial drug developed exclusively for veterinary use. MBFX was approved and marketed in Europe and subsequently world wide from 1997. In Japan, MBFX was approved and marketed under the trade name of Marbocyl® in 2010. MBFX injection is an injection solution with indications of bovine bacterial pneumonia and porcine pleuropneumonia, which can be administered intravenously and intramuscularly in cattle and intramuscularly in pigs. Its “Standard for Use” specifies that cattle should not be used for food for 4 days after the administration, cow milk for 48 hours and pigs for 4 days.

Safety of MBFX injection in the target animals has been confirmed at doses up to 5-fold of the usual clinical dose both in cattle and pigs. In the absorption, distribution, metabolism and excretion (ADME) study, the peak serum concentration was reached within an hour after an intramuscular administration both in cattle and pigs, confirming rapid absorption and good distribution in the target organs. For antibacterial activity against the target field isolates of the pathogens of the indicated diseases, drug sensitivity was all favorable in bovine *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica* and *Mycoplasma bovis* and porcine *Actinobacillus pleuropneumoniae* and *P. multocida*. For antibacterial activity against food-transmitted pathogens and the bacteria used as drug sensitivity indicators isolated in cattle or pigs, no decrease in sensitivity was found in bovine *Escherichia coli* and *Enterococcus* sp., but suggested in *Campylobacter* sp. No decrease in sensitivity was found in porcine *E. coli*, *Salmonella* sp. and *Enterococcus* spp., but suggested in *Campylobacter* spp.

In the clinical trial of MBFX injection, no significant difference was found in efficacy rate, as well as other efficacy indices (changes in clinical score, number of administration and relapse rate), against the control drug orbifloxacin either in cattle and pigs. No adverse event attributable to MBFX was found either in cattle and pigs. Therefore, MBFX is effective for bovine bacterial pneumonia and porcine pleuropneumonia without any safety problem. Furthermore, MBFX was found to have efficacy in cases with isolates resistant to the first-choice drug, suggesting its usefulness as a second-choice drug.

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)

M. bovis の MIC は高めであったが 2mg/kg, 1日1回投与で十分な血中濃度が得られるのか。

答 (坂下満明)

おおむね血中濃度が MIC を上回っている。

質問 (米竹和歌子, ファイザー株式会社)

治療のための投与回数を3回としていたが、それは臨床現場に任せたのかそれとも基準があったのか。

投与期間の基準は？

答 (坂下満明)

3回3日までは必ず投与し、症状が改善すれば終了、改善しなければ5日間投与した。

質問 (片岡康, 日獣大)

投与した薬剤の体内残留時間は？

答 (坂下満明)

牛豚ともに4日です。