

マルボフロキサシンについて

根津 潤・藤井 武

ファイザー株式会社農産事業部 (〒 151-8589 東京都渋谷区代々木 3 丁目 22-7)

1. 開発の経緯

マルボフロキサシン (Marbofloxacin, 以下 MBFX) はピリドンカルボン酸 (キノロン) 系の合成抗菌薬で、犬猫用の経口投与剤 (Zeniquin®) として開発され、1999 年に米国 FDA (食品医薬品局) の承認を得、米国およびカナダなどで、犬猫の皮膚および軟部組織感染症ならびに犬の尿路感染症の効能で市販されている。日本では 2004 年に犬猫の細菌性皮膚感染症の効能で農林水産省の承認を得、ゼナキル錠®の商標で市販されている。

国内における市販剤形は、割線を施した淡赤褐色のフィルムコート錠で、25 mg 錠、50 mg 錠および 100 mg 錠の 3 剤形がある。用法用量は「1 日 1 回体重 1kg 当たり MBFX として 2.75 ~ 5.5 mg を原則として 5 ~ 7 日間、経口投与」である。また「7 日間の投与後、動物の症状を観察した上で追加投与が必要と判断された場合は、投与開始から 14 日間で上限として適切な期間投与する」こととなっている。

2. 物理化学的性状

MBFX は分子式 $C_{17}H_{19}FN_4O_4$ および分子量 362.36 で、6 位にフッ素が、7 位にピペラジンがそれぞれ導入されたフルオロキノロン薬の基本化学構造を有している (図 1)。

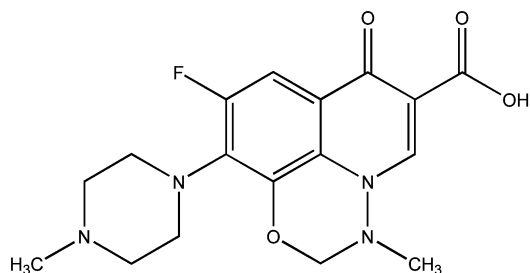


図 1 マルボフロキサシンの化学構造

1) 性状

原体は淡黄色の粉末で、クロロホルムにやや溶けやすく、水およびメタノールに溶けにくく、エタノールに極めて溶けにくい。本品の 1% 水性懸濁液の pH は 7.1 である。

2) 安定性

原体について、25℃、60%RH で 36 ヶ月間、40℃ 75% RH で 12 ヶ月間の安定性が確認されている。

3. 安全性

1) 犬

ビーグル成犬 (12 ~ 14 ヶ月齢、体重 7.5 ~ 16.1 kg) に 1, 3 および 5 倍量 (MBFX として 5.5, 16.5 および 27.5 mg/kg/日) を 6 週間連日経口投与した試験においては、3 倍量および 5 倍量群で嘔吐、皮膚の発赤、食欲不振および体重減少など

本稿は 2005 年 4 月 23 日に開催された第 32 回シンポジウム「新規に開発された伴侶動物用抗菌剤の基礎と応用」での講演の要旨である。

がみられ、5倍量群の8頭中3頭ならびに対照群の8頭中1頭で関節軟骨に軽度の病理組織学的病変（び爛・軟骨細胞増殖・線維化など）が認められたが、臨床的にはいずれも跛行は認められなかったことから、成犬に対しては常用量で使用すれば適切な安全域を有していることが確認されている [3]。

さらに、一般にキノロン系抗菌薬は骨形成期の若齢動物に投与すると関節障害を誘起することが知られているため、MBFXについても幼犬に対する安全性を検討する目的で、大型雑種幼犬（3～4ヵ月齢、体重4.5～7.9 kg）に常用最高量の2倍量（MBFXとして11 mg/kg/日）のゼナキル錠®を14日間連日経口投与した試験において、全例に跛行がみられ、剖検により関節の病変が認められた [3]。関節障害に伴う疼痛によると見られる食欲減退、体重の増加抑制あるいは減少がみられたが、2週目には一般状態を含め、回復したことから、関節障害は投与初期の数日に発生し、その後の継続投与による増悪はなかったと考えられた。

2) 猫

成猫（11.5～14ヵ月齢、体重2.6～5.0 kg）に常用最高量の0.5, 1.5, 3倍量（MBFXとして2.75, 8.25, 16.5 mg/kg/日）のゼナキル錠®を6週間連日経口投与した試験においては、関節軟骨やその他の臓器に被検薬物と関連する肉眼的あるいは病理組織学的変化はみられず、成猫に対しては適切な安全域を有していることが確認されている [4]。

また、子猫（8ヵ月齢、体重2.6～4.3 kg）に常用最高量の1, 3および5倍量（MBFXとして5.5, 16.5および27.5 mg/kg/日）のゼナキル錠®を6

週間連日経口投与した試験においては、臨床的に跛行は認められなかったものの、関節軟骨に投与と関連した肉眼的および病理組織学的変化が認められている [4]。

4. 吸収・分布・代謝・排泄

1) 犬

雄雌の犬に MBFX 2.75 あるいは 5.5 mg/kg（雄雌各3頭/群）を単回経口投与し、投与0.5から48時間後まで経時的に血漿中濃度を測定した。その結果、最大血漿中濃度到達時間（ T_{max} ）は両群ともほぼ同じで2.75 mg/kg 群で1.5 ± 0.3時間および5.5 mg/kg 群1.8 ± 0.3時間、最大血漿中濃度（ C_{max} ）は2.75 mg/kg 群で2.0 ± 0.2 μg/mL および5.5 mg/kg 群4.2 ± 0.5 μg/mL、血中薬物濃度-時間曲線下面積（ $AUC_{0-\infty}$ ）は2.75 mg/kg 群で31.2 ± 1.6 μg·h/mL および5.5 mg/kg 群64 ± 8 μg·h/mL、消失半減期（ $t_{1/2\beta}$ ）は2.75 mg/kg 群で10.7 ± 1.6時間および5.5 mg/kg 群10.9 ± 0.6時間であった [3]（表1）。したがって、 C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ とも投与量にほぼ比例して増加しており、2.75～5.5 mg/kgの投与量範囲でMBFXの体内動態はほぼ線形であると考えられる。

また静脈内投与試験では、犬6頭（雄雌各3頭）にMBFX 5.5 mg/kgを10%溶液にて単回静脈内投与し、投与6から72時間後まで経時的に血漿中MBFX濃度をHPLC法にて測定した結果、クリアランス（CL）は94 ± 8 mL/h·kg、分布容（ V_{ss} ）は1.19 ± 0.08 L/kg、 $AUC_{0-\infty}$ は59 ± 5 μg·h/mL、 $t_{1/2\beta}$ は9.5 ± 0.7時間であった [3]（表1）。静脈内投与試験の成績と比較し、経口投与時の生物学的利用率は94%であり [3]、吸収性に優れた薬剤

表1 犬あるいは猫にマルボフロキサシンを単回経口あるいは静脈内投与した時の薬物動態パラメータ [3]

対象動物	投与経路	投与量 (mg/kg)	n	T_{max} (h)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)	$t_{1/2\beta}$ (h)	CL (mL/h·kg)	V_{ss} (L/kg)
犬	経口	2.75	6	1.5 ± 0.3	2.0 ± 0.2	31.2 ± 1.6	10.7 ± 1.6	—	—
		5.5	6	1.8 ± 0.3	4.2 ± 0.5	64 ± 8	10.9 ± 0.6	—	—
	静脈内	5.5	6	—	—	59 ± 5	9.5 ± 0.7	94 ± 8	1.19 ± 0.08
猫	経口	5.5	7	1.2 ± 0.6	4.8 ± 0.7	70 ± 6	12.7 ± 1.1	—	—

1) 平均±標準偏差

であることが確認されている。

分布試験では、雄犬に MBFX 2.75 あるいは 5.5 mg/kg を単回経口投与し、投与 2, 18 および 24 時間後に組織内濃度を測定した結果、MBFX 濃度は、投与 18 時間後に最大となった糞を除いて、いずれの組織でも投与 2 時間後に最高値を示し、特に泌尿生殖器系組織は検査をした他のいずれの組織より高い濃度を示した [3] (表 2)。

2) 猫

雄猫 7 頭 (3.5 ~ 4.8 kg) に MBFX 5.5 mg/kg を単回経口投与し、投与 0.5 から 72 時間後まで経時的に血漿中濃度を測定した。その結果、 T_{max} は 1.2 ± 0.6 時間、 C_{max} は 4.8 ± 0.7 $\mu\text{g/mL}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ は 70 ± 6 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、 $t_{1/2}$ β は 12.7 ± 1.1 時間であった [4] (表 1)。

5. 抗菌活性

1) 抗菌スペクトル

米国において分離された豚、牛、犬および猫、ならびに鶏を含む鳥類由来の 303 株について、NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards) の微量液体希釈法に従って、MBFX の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した成績では、全被検査菌において MIC_{50} は 0.031 $\mu\text{g/mL}$ 、 MIC_{90} は 0.5 $\mu\text{g/mL}$ であった。また、グラム陽性菌に対する MIC_{50} は 0.25 $\mu\text{g/mL}$ 、 MIC_{90} は 1 $\mu\text{g/mL}$ 、*Staphylococcus* 属に対する MIC_{90} は 0.25 $\mu\text{g/mL}$ 、

グラム陰性菌に対する MIC_{50} は 0.031 $\mu\text{g/mL}$ 、 MIC_{90} は 0.25 $\mu\text{g/mL}$ (ただし、腸内細菌科に限れば MIC_{90} は 0.031 $\mu\text{g/mL}$) であり、*Actinobacillus pleuropneumoniae*、*Haemophilus* 属、*Moraxella bovis* および *Pasteurella* 属はすべて非常に感受性が高く、それらの MIC_{90} は 0.031 $\mu\text{g/mL}$ であった (表 3)。

2) 犬猫臨床分離菌に対する抗菌力

1994 ~ 1996 年に米国において実施された犬の皮膚感染症および尿路感染症を対象とした MBFX の臨床試験において分離された菌に対する MBFX の MIC_{90} は、*Staphylococcus intermedius* 135 株で 0.25 $\mu\text{g/mL}$ 、*Escherichia coli* 61 株で 0.06 $\mu\text{g/mL}$ 、*Proteus mirabilis* 35 株で 0.125 $\mu\text{g/mL}$ 、 β -hemolytic *Streptococcus* 25 株で 2 $\mu\text{g/mL}$ 、*Streptococcus*, Group D 16 株で 4 $\mu\text{g/mL}$ 、*Pasteurella multocida* 13 株で 0.06 $\mu\text{g/mL}$ 、*Staphylococcus aureus* 12 株で 0.25 $\mu\text{g/mL}$ 、*Enterococcus faecalis* 11 株で 2 $\mu\text{g/mL}$ 、ならびに *Klebsiella pneumoniae* 11 株で 0.06 $\mu\text{g/mL}$ であった [3] (表 4)。

1995 ~ 1998 年に米国において実施された猫の皮膚感染症を対象とした MBFX の臨床試験において分離された菌に対する MBFX の MIC_{90} は、*S. intermedius* 11 株で 0.5 $\mu\text{g/mL}$ 、*E. coli* 10 株で 0.03 $\mu\text{g/mL}$ 、*Streptococcus*, Group D 22 株で 1 $\mu\text{g/mL}$ 、*P. multocida* 135 株で 0.06 $\mu\text{g/mL}$ 、*S. aureus* 21 株で 0.5 $\mu\text{g/mL}$ 、*K. pneumoniae* 10 株で 2 $\mu\text{g/mL}$ 、*Corynebacterium* spp. 14 株で 1 $\mu\text{g/mL}$ 、*Bacillus* spp. 10 株で 0.25 $\mu\text{g/mL}$ であった [4] (表 4)。

表 2 雄犬にマルボフロキサシンの 2.75 あるいは 5.5 mg/kg を単回経口投与時の組織内濃度 [3]

組 織	2.75 mg/kg 投与後 (n = 4)			5.5 mg/kg 投与後 (n = 4)		
	2 時間	18 時間	24 時間	2 時間	18 時間	24 時間
膀 胱	4.8 ± 1.1	2.6 ± 1.5	1.11 ± 0.19	12 ± 4	6 ± 7	1.8 ± 0.4
骨 髄	3.1 ± 0.5	1.5 ± 1.5	0.7 ± 0.2	4.6 ± 1.5	1.28 ± 0.13	0.9 ± 0.3
糞	15 ± 9	48 ± 40	26 ± 11	18 ± 3	52 ± 17	47 ± 28
空 腸	3.6 ± 0.5	1.3 ± 1.0	0.7 ± 0.3	7.8 ± 1.1	2.0 ± 0.3	1.1 ± 0.3
腎 臓	7.1 ± 1.7	1.4 ± 0.2	0.9 ± 0.3	12.7 ± 1.7	2.7 ± 0.3	1.6 ± 0.2
肺 臓	3.0 ± 0.5	0.8 ± 2	0.57 ± 0.19	5.48 ± 0.17	1.45 ± 0.19	1.0 ± 0.2
リ ン パ 節	5.5 ± 1.1	1.3 ± 0.3	1.0 ± 0.3	8.3 ± 0.7	2.3 ± 0.5	2.03 ± 0.06
筋 肉	4.1 ± 0.3	1.0 ± 0.3	0.7 ± 0.2	7.5 ± 0.5	1.8 ± 0.3	1.20 ± 0.12
前 立 腺	5.6 ± 1.4	1.8 ± 0.6	1.1 ± 0.4	11 ± 3	2.7 ± 1.0	2.0 ± 0.5
皮 膚	1.9 ± 0.6	0.41 ± 0.13	0.32 ± 0.08	3.20 ± 0.33	0.705 ± 0.013	0.46 ± 0.09

¹⁾ 平均 ± 標準偏差 ($\mu\text{g/g}$)

表3 マルボフロキサシンの種々の菌種に対するMIC値 ($\mu\text{g/mL}$)

菌種	株数	MIC ₅₀	MIC ₉₀	範囲
グラム陽性菌	80	0.25	1	0.062 ~ 8
<i>Actinomyces pyogenes</i>	6	1	1	1 ~ 1
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	5	0.062	0.062	0.062 ~ 0.062
<i>Listeria monocytogenes</i>	6	1	2	1 ~ 2
<i>Staphylococcus</i> spp.	43	0.25	0.25	0.125 ~ 0.25
<i>Streptococcus</i> spp.	20	1	2	0.25 ~ 8
グラム陰性菌	223	0.031	0.25	0.008 ~ 8
腸内細菌科	114	0.031	0.031	0.016 ~ 1
<i>Enterobacter</i> spp.	5	0.031	0.031	0.016 ~ 0.031
<i>Escherichia coli</i>	41	0.016	0.031	0.016 ~ 0.031
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	15	0.031	0.25	0.016 ~ 1
<i>Proteus providencia</i>	11	0.031	0.062	0.031 ~ 0.125
<i>Salmonella</i> spp.	42	0.031	0.062	0.016 ~ 0.062
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	12	0.031	0.031	0.016 ~ 0.062
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	21	0.25	0.5	0.125 ~ 1
<i>Haemophilus</i> spp.	11	0.016	0.031	0.008 ~ 0.031
<i>Moraxella bovis</i>	5	0.031	0.031	0.031 ~ 0.031
<i>Pasteurella</i> spp.	35	0.016	0.031	0.008 ~ 0.062
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	25	0.25	1	0.125 ~ 8
全被検査菌	303	0.031	0.5	0.008 ~ 8

(ファイザー(株)社内資料)

表4 米国における犬猫の皮膚感染症あるいは尿路感染症由来菌に対するマルボフロキサシンの最少発育阻止濃度 (MIC, $\mu\text{g/mL}$)

菌種	由来	株数	MIC ₅₀	MIC ₉₀	範囲
<i>Staphylococcus intermedius</i>	犬	135	0.25	0.25	0.125 ~ 2
	猫	11	0.25	0.5	0.03 ~ 0.5
<i>Escherichia coli</i>	犬	61	0.03	0.06	0.015 ~ 2
	猫	10	0.03	0.03	0.015 ~ 0.03
<i>Proteus mirabilis</i>	犬	35	0.06	0.125	0.03 ~ 0.25
Beta-hemolytic <i>Streptococcus</i>	犬	25	1	2	0.5 ~ 16
<i>Streptococcus</i> , Group D	犬	16	1	4	0.008 ~ 4
	猫	22	1	1	0.06 ~ 1
<i>Pasteurella multocida</i>	犬	13	0.015	0.06	\leq 0.008 ~ 0.5
	猫	135	0.03	0.06	\leq 0.008 ~ 0.25
<i>Staphylococcus aureus</i>	犬	12	0.25	0.25	0.25 ~ 0.5
	猫	21	0.25	0.5	0.125 ~ 1
<i>Enterococcus faecalis</i>	犬	11	2	2	1 ~ 4
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	犬	11	0.06	0.06	0.01 ~ 0.06
	猫	10	2	2	1 ~ 2
<i>Pseudomonas</i> spp.	犬	9	*	*	0.06 ~ 1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	犬	7	*	*	0.25 ~ 1
<i>Corynebacterium</i> spp.	猫	14	0.5	1	0.25 ~ 2
<i>Bacillus</i> spp.	猫	10	0.25	0.25	0.125 ~ 0.25

*: 供試株数が少ないため算出せず

また、近年国内の犬および猫の尿路感染症から分離された菌に対する調査では、MBFXのMIC₉₀は、*E. coli* 18株で16 μ g/mL、*Proteus mirabilis* 8株で0.12 μ g/mL、*Staphylococcus*属25株で0.5 μ g/mLであった [5] (表5)。

6. 臨床試験

1) 犬

2000年から2001年にかけて、犬の細菌性皮膚感染症に対するMBFXの臨床試験を6都府県の計10施設で実施した。動物病院の来院犬のうち、細菌性皮膚感染症の臨床症状を呈し、病巣から菌が分離された8ヵ月齢以上の犬55頭を供試し、MBFX 2.75 mg/kg、MBFX 5.5 mg/kg およびオルピフロキサシン(OBFX)常用量(2.5~5.0 mg/kg)の3群のいずれかに無作為化計画に従って各群同数となるように割り付けた。投薬期間は5~7日

とし、臨床症状に応じて14日を限度として延長した。投薬前に皮膚感染症の診断、臨床評価および菌分離を行い、投薬開始5~7日後に臨床評価を行い、治癒したものおよび無効だったものは、その時点で試験終了とした。臨床症状は改善が見られるものの消失せず、獣医師によって追加投薬が必要と判断された症例には、合計14日間を限度として追加処方を行い、投薬終了後1日以内に、再度、臨床評価を行った。有効性評価は、試験を終了した時点での皮膚感染症の臨床評価結果を用い、紅斑(発赤)、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))の合計(総合臨床スコア)に基づき、著効(総合臨床スコア減少率が85%以上の場合)、有効(総合臨床スコア減少率が70%以上85%未満の場合)あるいは無効(総合臨床スコア減少率が70%未満の場合)の判定を行った。その結果、MBFX 2.75 mg/kg 群、MBFX 5.5 mg/kg 群 およ

表5 国内における犬および猫の尿路感染症由来菌に対するマルボフロキサシンの最少発育阻止濃度(MIC, μ g/mL)

菌種	株数	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Staphylococcus intermedius</i>	18	0.06	16
<i>Proteus mirabilis</i>	8	0.03	0.12
<i>Staphylococcus</i> 属	25	0.25	0.5

表6 国内において実施された犬の皮膚感染症に対する臨床試験

対象動物	MBFX 2.75 mg/kg 群				MBFX 5.5 mg/kg 群				OBFX 群				
	著効	有効	無効	合計	著効	有効	無効	合計	著効	有効	無効	合計	
犬	頭数	10	2	7	19	15	0	2	17†	10	1	6	17†
	%	52.6	10.5	36.8		88.2	0	11.8		58.8	5.9	35.3	
	P値 ¹⁾	1.0000				0.2245							
	有効率 ²⁾	63.2%				88.2%				64.7%			
猫	頭数	18	1	5	24	17	2	0	19†	19	0	3	22†
	%	75.0	4.2	20.8		89.5	10.5	0		86.4	0	13.6	
	P値 ¹⁾	0.70211	0.23537										
	有効率 ²⁾	79.2%				100%				86.4%			

MBFX 5.5 mg/kg 群およびOBFX 群の供試犬数は各18頭であったが、内各1頭は計画書からの逸脱により解析から除外した。MBFX 2.75 mg/kg 群の供試猫数は25頭であったが、内1頭は計画書からの逸脱により解析から除外した。MBFX 5.5 mg/kg 群の供試猫数は21頭であったが、内1頭は計画書からの逸脱により解析から除外し、他の1頭は有害事象により脱落した。

OBFX 群の供試猫数は23頭であったが、内1頭は計画書からの逸脱により解析から除外した。

¹⁾ OBFX 群との比較における有意確率値 (Fisher の直接確率)

²⁾ 著効および有効と判定された症例の割合

び OBFX 群の著効例はそれぞれ 52.6%, 88.2% および 58.8% で, 有効率はそれぞれ 63.2%, 88.2% および 64.7% であった (表 6)。有害事象として MBFX 2.75 mg/kg 群の 2 頭に嘔吐が, MBFX 5.5 mg/kg 群の 1 頭に嘔吐および脱水などが, OBFX 群の 1 頭に軟便がみられた。

2) 猫

2001 年に猫の細菌性皮膚感染症に対する MBFX の臨床試験を, 19 都道府県の計 25 施設で 12 ヶ月齢以上の猫 69 頭を用い実施した。試験方法は犬の試験と同様で, 試験の結果, MBFX 2.75 mg/kg 群, MBFX 5.5 mg/kg 群および OBFX 群の著効例はそれぞれ 75%, 89.5% および 86.4% で, 有効率はそれぞれ 79.2%, 100% および 86.4% であった (表 6)。投薬との因果関係が疑われる有害事象はみられなかった。

なお, 国内で実施した犬猫両臨床試験の症例から分離された *Staphylococcus* 属菌および *P. multocida* に対する各種薬剤の MIC₉₀ 値を表 7 に示す。

また, 国外における犬の膿皮症に対する MBFX の臨床応用では, Carlotti ら [1] は 87.2% の症例に明らかな改善がみられ, Paradis ら [2] は有効率 94.4% であったとそれぞれ報告している。さらに, 米国における尿路感染症に対する MBFX の臨

床試験では, 細菌学的治癒率が 97.2% であったとの成績が示されている [3]。

7. 参 考

国内における MBFX 製剤の承認事項は表 8 のとおりである。

要 約

マルボフロキサシン (MBFX) は動物専用に開発された新規のフルオロキノロン系薬である。米国では犬猫用の経口投与剤 (Zeniquin[®]) として 1999 年に承認され, 米国およびカナダなどで市販されている。Zeniquin[®] は, 米国においては皮膚および軟部組織感染症 (SSTI) ならびに尿路感染症に対する臨床効果にもとづいて, MBFX に感受性の細菌性感染症の治療を効能としている。日本国内では, 2004 年に犬猫の細菌性皮膚感染症の効能で農林水産省の承認を得, ゼナキル錠[®] の商標で市販されている。国内における市販剤形は, 割線を施した淡赤褐色のフィルムコート錠で, 25 mg 錠, 50 mg 錠および 100 mg 錠の 3 剤形がある。

犬および猫における MBFX の安全性は, 臨床的常用最高量の 5 倍量 6 週間投与において確認し

表 7 国内で実施された臨床試験で皮膚感染症例からの分離菌に対する各種抗菌薬の MIC₉₀ 値 (μ g/mL)

抗菌薬	犬分離菌			猫分離菌	
	<i>S. aureus</i> (59 株)	<i>S. intermedius</i> (47 株)	その他の <i>Staphylococcus</i> spp. (27 株)	<i>Staphylococcus</i> spp. (23 株)	<i>P. multocida</i> (22 株)
MBFX	0.5	0.5	0.5	0.5	0.03
OBFX	1	0.5	8	2	0.03
OXA	2	2	8	8	0.25
TMP/SDZ	2/38	2/38	2/38	1/19	>8/152
DOXY	8	8	16	0.25	0.25
CLDM	0.5	>8	>8	1	>8
EM	2	>8	>8	1	2
GM	1	1	1	1	4
CEX	4	2	16	4	4
ABPC	8	4	4	0.25	0.25

MBFX: マルボフロキサシン, OBFX: オルビフロキサシン, OXA: オキシリン酸, TMP/SDZ: トリメトプリム / スルファジアジン, DOXY: ドキシサイクリン, CLDM: クリンダマイシン, EM: エリスロマイシン, GM: ゲンタマイシン, CEX: セファレキシン, ABPC: アンピシリン

表8 マルボフラキサシン製剤の承認事項および使用上の注意

製 剤 名：ゼナキル錠

効 能 効 果：適応症一犬，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，パストツレラ・ムルトンダ

用 法 用 量：1日1回体重1kg当たりマルボフロキサシンとして2.75～5.5mgを原則として5～7日間，経口投与する。7日間の投与後，動物の症状を観察した上で追加投与が必要と判断された場合は，投与開始から14日間を上限として適切な期間投与する。

使用上の注意：【一般的注意】

- (1) 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。
- (2) 本剤の使用にあたっては，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期間の投与に止めること。
- (3) 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。
- (4) 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。
- (5) 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。
- (6) 本剤の投与期間は原則として7日以内とし，14日までの追加投与は慎重に行うこと。7日間の投与で症状の改善が認められない場合，処方を再検討すること。

【使用者に対する注意】

- (1) 誤って薬剤を飲みこんだ場合は，直ちに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) 本剤の安全性試験において幼若犬及び幼若猫で関節障害が認められたため，12ヵ月齢未満の犬及び猫には使用しないこと。
- (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) 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。
- (4) てんかん発作の既往歴がある動物には慎重に投与すること。
- (5) 類似化合物で過敏症の認められた犬・猫に投与する場合は，慎重に投与すること。

2 副作用

- (1) 本剤の投与により，嘔吐，元気消失，食欲の減退又は下痢がみられることがあるので，飼育者に対して，よく説明すること。
- (2) 犬における安全性試験において，常用最高量の5.5mg/kg群で投与初期に一過性の軽度な摂餌量の減少が認められた。
- (3) 本剤の高用量投与により，アレルギー様反応（耳介の発赤等）がみられることがある。
- (4) ネコではフルオロキノロン剤の高用量投与により網膜の障害が報告されている。
- (5) 同系統の薬剤で，ヒトにおいてきわめてまれに重篤な低血糖があらわれるとの報告がある。

3 相互作用

- (1) 類似化合物で，非ステロイド系消炎鎮痛剤との併用により，てんかん様の発作がまれに発現するとの報告がある。
- (2) 二価及び三価陽イオン含有物（例；鉄，アルミニウム，カルシウム，マグネシウム及び亜鉛）を含む薬物はキノロン剤の吸収を妨げるおそれがあるため，併用を避けること。
- (3) 類似化合物で，テオフィリンとの併用により，テオフィリンの血中濃度を上昇させるとの報告があるので，併用する場合にはテオフィリンを減量するなど慎重に投与すること。

4 適用上の注意

- (1) 本剤の使用にあたっては，局所治療を必ず併用すること。
- (2) 本剤は割線入りであるため，用量は1/2錠ずつの増量で算定すること。
- (3) 有害事象がみられることがあるので，すりつぶして投与しないこと。

【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) 食品と区別し，保管すること。
- (3) 本剤の保管は直射日光，高温及び多湿を避け，室温で保存すること。

た。国内で皮膚感染症の犬および猫から分離された *Staphylococcus aureus* および *S. intermedius* に対する MBFX の MIC₉₀ は 0.5 μg/mL であった。この値は C_{max} (犬および猫に 5.5 mg/kg を経口投与後の血漿中でそれぞれ 4.2 および 4.8 μg/mL) よりもかなり低値であった。

SSTI に対する国内臨床試験においては、MBFX 2.75 mg/kg および 5.5 mg/kg の投与で、犬ではそれぞれ 63.2% および 88.2%、猫ではそれぞれ 79.2% および 100% の有効率を示した。

参考文献

- 1) Carlotti DN, Guaguere E, Pin D, et al.: Therapy of difficult cases of canine pyoderma with marbofloxacin: a report of 39 dogs. *J Small Anim Pract*, 40, 265-270 (1999)
- 2) Paradis M, Abbey L, Baker B, et al.: Evaluation of clinical efficacy marbofloxacin (Zeniquin) tablets for the treatment of canine pyoderma: an open clinical trial. *Vet Dermatol*, 12, 163-169 (2001)
- 3) Pfizer Inc., Freedom of Information Summary for NADA 141-151, original approval, June 26, 1999. <http://www.fda.gov/cvm/FOI> (1999)
- 4) Pfizer Inc., Freedom of Information Summary for NADA 141-151, supplemental approval, August 1, 2001. <http://www.fda.gov/cvm/FOI>(2001)
- 5) 小倉孝宏, 佐々木崇, 君島禎幸ら: イヌ・ネコの細菌性尿路感染症の起因菌の最近の特徴とニューキノロンを含めた既知抗菌性物質に対する感受性の比較検討, 日本家畜衛生学会第 59 回研究発表会, 東京 (2003)

Marbofloxacin

Jun NETSU and Takeshi FUJII

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

Marbofloxacin (MBFX) is a new fluoroquinolone antibacterial drug developed for veterinary medicine only. It was registered in 1999 in the US and its oral tablet formulation (Zeniquin[®]) is commercialized for use in dogs and cats in the US, Canada and several other countries. In the US, Zeniquin[®] is indicated for the treatment of infections associated with bacteria susceptible to MBFX supported by its clinical effectiveness confirmed in skin and soft tissue infections (SSTI) and urinary tract infections. In Japan, MBFX was approved by the MAFF in 2004 with the indication for the treatment of SSTI in dogs and cats. Zeniquin[®] is available for Japan in three strengths of 25 mg, 50 mg and 100 mg scored, film-coated tablets. Safety of MBFX was confirmed in dogs and cats with 5 x the upper limit of clinically recommended dosage for 6 weeks. MIC₉₀ of MBFX against major pathogens for SSTI isolated in Japan was 0.5 μg/mL against each of *Staphylococcus aureus* and *S. intermedius*. This value was much lower than C_{max} (i.e., 4.2 and 4.8 μg/mL plasma after 5.5 mg/kg oral administration in dogs and cats, respectively). Japanese clinical studies demonstrated in the treatment of SSTI 63.2% and 88.2% efficacies with the dose 2.75 mg/kg and 5.5 mg/kg, respectively in dogs; 79.2% and 100% efficacies with the dose 2.75 mg/kg and 5.5 mg/kg, respectively in cats.