

## Ⅷ. 投薬早見表

ベラフロックス® 15mg錠  
7錠入り(7錠x1シート)  
70錠入り(7錠x10シート)



実物大

ベラフロックス® 60mg錠  
7錠入り(7錠x1シート)



実物大

ベラフロックス® 120mg錠  
7錠入り(7錠x1シート)



実物大

ベラフロックス® 2.5%経口懸濁液  
15 mL x 1ボトル



### ◎投薬早見表

#### 犬:細菌性皮膚感染症

体重	15mg錠	60mg錠	120mg錠
1.7kg超~2.5kg以下	1/2錠		
2.5kg超~5.0kg以下	1錠		
5.0kg超~7.5kg以下	1・1/2錠		
7.5kg超~10.0kg以下	2錠		
10.0kg超~15.0kg以下	3錠		
15.0kg超~20.0kg以下		1錠	
20.0kg超~30.0kg以下		1・1/2錠	
30.0kg超~40.0kg以下			1錠
40.0kg超~60.0kg以下			1・1/2錠
60.0kg超~80.0kg以下			2錠

#### 猫:細菌性呼吸器感染症

体重	15mg錠
1.7kg超~2.5kg以下	1/2錠
2.5kg超~5.0kg以下	1錠
5.0kg超~7.5kg以下	1・1/2錠
7.5kg超~10.0kg以下	2錠

#### 適正使用のお願い

- 薬剤感受性試験を行い、有効と判断される場合に使用してください。
- 第一選択薬が無効の場合にのみ使用してください。
- 適応外使用は行わないでください。
- 投与後の効果判定を実施し、必要に応じて他の抗菌薬に変更してください。

#### 細菌性皮膚感染症(経口懸濁液)

体重	経口懸濁液量(ml)
0.67kg超~1.0kg以下	0.2
1.0kg超~1.5kg以下	0.3
1.5kg超~2.0kg以下	0.4
2.0kg超~2.5kg以下	0.5
2.5kg超~3.0kg以下	0.6
3.0kg超~3.5kg以下	0.7
3.5kg超~4.0kg以下	0.8
4.0kg超~5.0kg以下	1.0
5.0kg超~6.0kg以下	1.2
6.0kg超~7.0kg以下	1.4
7.0kg超~8.0kg以下	1.6
8.0kg超~9.0kg以下	1.8
9.0kg超~10.0kg以下	2.0

※投与量は目安です。承認用量は体重1kgあたり、製剤として0.2-0.3mL(プラドフロキサシンとして5-7.5mg)です。

#### 付属シリンジラベル



エランコジャパン株式会社 [製品お問い合わせ窓口] ☎ 0120-162-419 月~金/9:00~12:00 13:00~17:00  
(土日祝日及び会社の休業日除く)

ベラフロックス®、Elanco™ 及び : エランコ又は関連会社の商標です。

PM-JP-22-0314



抗菌薬を自信を持って選ぶために。  
ベラフロックス®には理由があります。

## 技術資料



#### 犬・猫用プラドフロキサシン製剤

動物用医薬品 | 要指示医薬品 | 指定医薬品

15mg錠 / 60mg錠 / 120mg錠 / 2.5% 経口懸濁液

注意 獣医師の処方箋・指示により使用すること。  
本剤は第一選択薬が無効である症例に限り使用すること。

Elanco™

- I. 製品特性 ..... 3
- II. 薬効薬理 ..... 4
  - 1. 薬理作用 ..... 4
  - 2. 最小発育阻止濃度 (MIC: Minimal Inhibitory Concentration) ..... 4
    - 1) 国内臨床分離株に対する抗菌活性 ..... 4
    - 2) 標準菌株に対する抗菌活性 ..... 5
  - 3. 耐性株発育阻止濃度 (MPC: Mutant Prevention Concentration) ..... 6
- III. 薬物動態 ..... 8
  - 1. 血清中濃度 ..... 8
  - 2. 皮膚への移行性 ..... 9
  - 3. 代謝および排泄 ..... 9
- IV. 臨床試験 ..... 10
  - 1. ベラフロックス®錠の犬の細菌性皮膚感染症に対する有効性および安全性に関する国内臨床試験 ..... 10
  - 2. ベラフロックス®経口懸濁液の猫の細菌性皮膚感染症に対する有効性および安全性に関する国内臨床試験 ..... 11
  - 3. ベラフロックス®錠の猫の細菌性呼吸器感染症に対する有効性および安全性に関する国内臨床試験 ..... 12
- V. 安全性 ..... 13
  - 1. 安全性試験 ..... 13
  - 2. 特殊毒性試験 ..... 13
    - 1) 関節毒性試験 ..... 13
    - 2) 眼毒性試験 ..... 13
- VI. 剤型と嗜好性 ..... 14
- VII. 参考文献 ..... 15
- VIII. 投薬早見表 ..... 裏表紙

新しい時代の抗菌薬

昨今、医療の現場では感染症との戦いが続いており、抗菌薬は必要不可欠な存在である。一方で、抗菌薬の多用による薬剤耐性は、ヒトのみならず、畜産動物や愛玩動物に対する使用においても、ヒトの健康に影響を及ぼすおそれもある重大な臨床課題である。

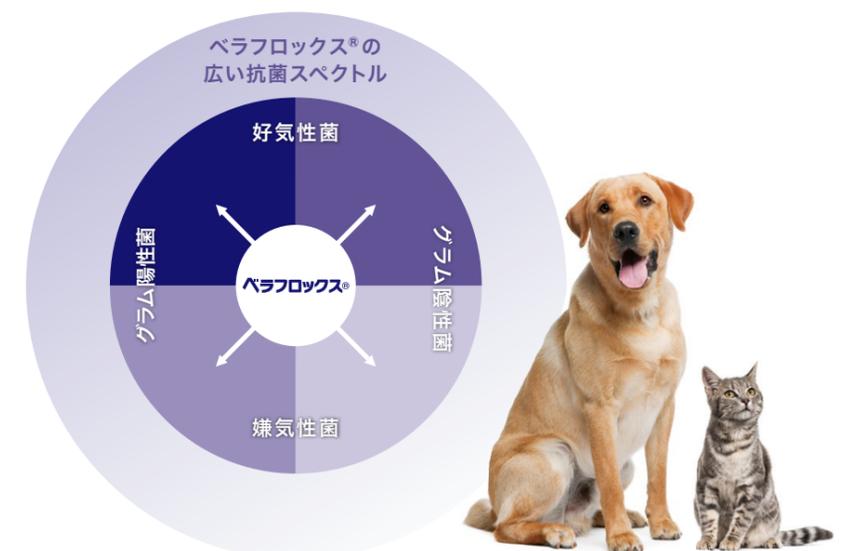
薬剤耐性対策が必須となるこれからの時代においては、抗菌作用はもちろんのこと、耐性菌の発現抑制も考慮した抗菌薬の選択が重要である。ベラフロックス®は、これらの問題を踏まえて開発された、新しいフルオロキノロン系抗菌薬である。

ベラフロックス®の製品特性

01	優れた抗菌作用と広域抗菌スペクトル	3ページ 参照
02	耐性菌発現リスクの低減	6ページ 参照
03	飲ませやすい剤型と優れた嗜好性	14ページ 参照

嫌気性菌もカバーする広い抗菌スペクトル<sup>1)</sup>

ベラフロックス®は、*in vitro*において広い抗菌スペクトルを有しており、多様な薬剤感受性の好気性グラム陽性菌および好気性グラム陰性菌に対して強力な活性を示す。また、嫌気性菌に対しても高い抗菌活性を示す<sup>1)</sup>。これらにより、ベラフロックス®は犬猫における複数の重要な病原菌を効果的に除去できると考えられる。

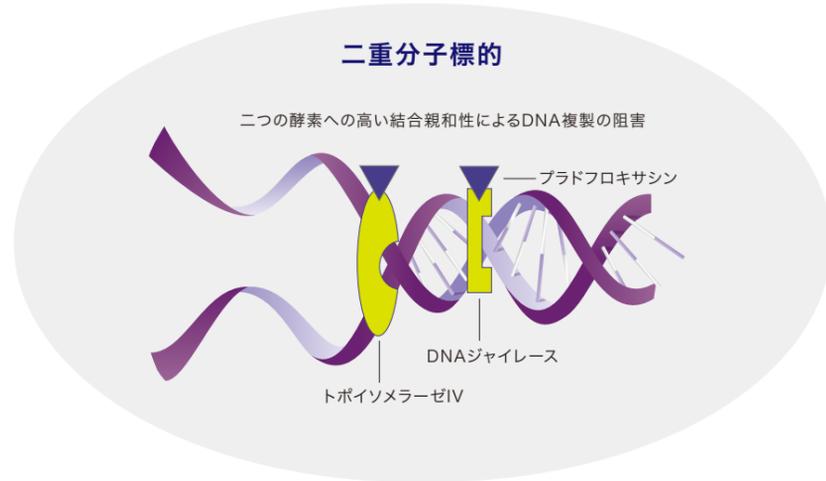


## II. 薬効薬理

### 1. 薬理作用

ブラドフロキサシン(ベラフロックス®)は、細菌のDNA複製における必須酵素であるDNAジャイレースとトポイソメラーゼIVの両方を標的とし、この2つの酵素を同時に、かつ強力に阻害することで、強い抗菌作用を示すフルオロキノロン系抗菌薬である<sup>2)</sup>。

また、細菌のフルオロキノロン系抗菌薬への耐性は、DNAジャイレースおよびトポイソメラーゼIVの変異、外膜による菌体内へのキノロン透過性低下や排出ポンプの亢進等により菌体内キノロン濃度が低下することで起こると考えられているが<sup>3)</sup>、ベラフロックス®では細菌の耐性株発育阻止濃度(MPC: Mutant Prevention Concentration)が低いことから、耐性菌発現の抑制が期待できる。



### 2. 最小発育阻止濃度(MIC: Minimal Inhibitory Concentration)

#### 1) 国内臨床分離株に対する抗菌活性<sup>4)</sup>

●対象・方法: 国内臨床試験において、細菌性皮膚感染症と診断された犬猫または細菌性呼吸器感染症を有する猫から分離された各種細菌に対するブラドフロキサシンのMICについて、動物用抗菌剤研究会の方法<sup>5)</sup>に従い測定した。

菌種	国内臨床試験の対象動物および疾患	株数	MIC(μg/mL)		
			範囲	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
グラム陽性菌					
<i>Staphylococcus</i> spp.	犬の細菌性皮膚感染症	101	≤0.063~2	0.5	2
	猫の細菌性呼吸器感染症	30	≤0.063~2	≤0.063	0.25
	猫の細菌性皮膚感染症	57	≤0.063~64	≤0.063	1
グラム陰性菌					
<i>Pasteurella</i> spp.	犬の細菌性皮膚感染症	1	≤0.063	n.a.	n.a.
	猫の細菌性呼吸器感染症	71	≤0.063	≤0.063	≤0.063
	猫の細菌性皮膚感染症	34	≤0.063~2	≤0.063	≤0.063

n.a.=該当なし

#### ●結果

国内臨床試験において、細菌性皮膚感染症を有する犬猫または細菌性呼吸器感染症を有する猫から分離された各種細菌に対するブラドフロキサシンのMIC<sub>90</sub>は、*Staphylococcus* spp.では0.25~2μg/mL、*Pasteurella* spp.では≤0.063μg/mLであり、良好な抗菌活性が認められた。

#### 2) 標準菌株に対する抗菌活性<sup>4)</sup>

●対象・方法: 標準菌株に対する各種動物用フルオロキノロン系抗菌薬のMICについて、臨床・検査標準協会(CLSI)の方法に従い測定した。

#### ■各種動物用フルオロキノロン系抗菌薬の標準菌株に対する抗菌活性

菌株	薬剤	MIC範囲(μg/mL)	
グラム陽性菌			
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC6538	ブラドフロキサシン	≤0.016~0.062
	ATCC29213	ブラドフロキサシン	0.03~0.125
		エンロフロキサシン	0.12~0.5
		成分A	0.5~1
	成分B	0.25~0.5	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	ATCC49619	ブラドフロキサシン	0.06~0.125
グラム陰性菌			
<i>Escherichia coli</i>	ATCC25922	ブラドフロキサシン	0.008~0.062
		エンロフロキサシン	≤0.03
		成分A	≤0.06
		成分B	≤0.03
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC27853	ブラドフロキサシン	0.5~1
		エンロフロキサシン	2~4
		成分A	4
		成分B	1~2
嫌気性菌			
<i>Eubacterium lentum</i>	ATCC43055	ブラドフロキサシン	0.125~0.5
		エンロフロキサシン	0.5~1
		成分B	0.25~0.5
<i>Bacteroides fragilis</i>	ATCC25285	ブラドフロキサシン	0.125~0.25
		エンロフロキサシン	1~2
		成分B	0.5~1
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	ATCC29741	ブラドフロキサシン	1

#### ●結果

ブラドフロキサシンは、グラム陽性菌標準株に対して≤0.016~0.125μg/mL、グラム陰性菌標準株に対して0.008~1μg/mL、嫌気性菌標準株に対して0.125~1μg/mLのMICを示し、良好な抗菌活性と幅広い抗菌スペクトルが認められた。

### 3. 耐性株発育阻止濃度 (MPC: Mutant Prevention Concentration)<sup>4)</sup>

●対象・方法: *Staphylococcus aureus*、*S. intermedius* および *Escherichia coli*の野生株に対するブラドフロキサシンのMPCについて、寒天平板希釈法により測定した。

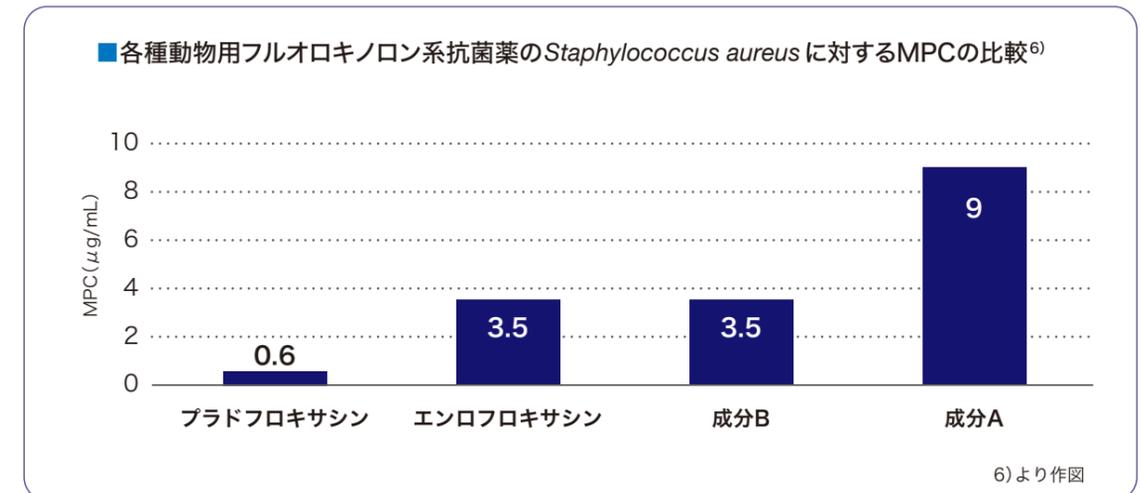
■各種動物用フルオロキノロン系抗菌薬の*Staphylococcus aureus*、*S. intermedius*および*Escherichia coli*(野生株)に対するMPC

菌株	薬剤	MPC範囲(μg/mL)	
グラム陽性菌			
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC6538	ブラドフロキサシン	0.5~0.6
		エンロフロキサシン	3~3.5
		成分A	8~9
		成分B	3~3.5
	133	ブラドフロキサシン	0.2~0.25
		エンロフロキサシン	1
<i>Staphylococcus intermedius</i>	ATCC29663	ブラドフロキサシン	0.15
	エンロフロキサシン	2~2.5	
グラム陰性菌			
<i>Escherichia coli</i>	ATCC8739	ブラドフロキサシン	0.2~0.25
		エンロフロキサシン	0.3~0.4
		成分A	1.0~1.25
		成分B	0.25~0.3
	ATCC25922	ブラドフロキサシン	0.075~0.1
		エンロフロキサシン	0.15~0.175
	成分B	0.2~0.25	
		0.2~0.25	
	DSM10650	ブラドフロキサシン	0.075~0.1
		エンロフロキサシン	0.125~0.15
	成分B	0.175~0.2	
		0.175~0.2	
WT	ブラドフロキサシン	0.125~0.15	
	エンロフロキサシン	0.4~0.5	
成分B	0.5		

●結果  
*Staphylococcus aureus*、*S. intermedius* および *Escherichia coli*の野生株に対するブラドフロキサシンのMPCは、それぞれ0.2~0.6μg/mL、0.15μg/mL、0.075~0.25μg/mLであった。

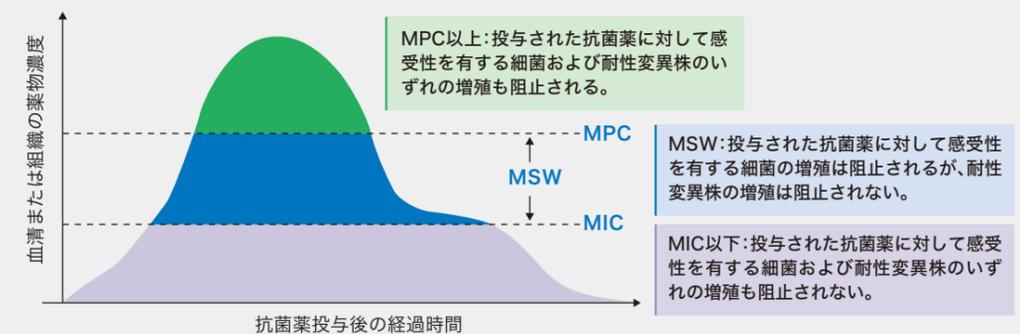
### 参考情報: 各種動物用フルオロキノロン系抗菌薬の*Staphylococcus aureus*に対するMPC

各種動物用フルオロキノロン系抗菌薬の*Staphylococcus aureus*に対するMPCの比較において、ブラドフロキサシンのMPCは0.6μg/mLであり、対象動物における血清中濃度を下回っていたことから、ブラドフロキサシンでは耐性菌発現を抑制することが示唆された。



### 最小発育阻止濃度 (MIC)と耐性株発育阻止濃度 (MPC)<sup>7)8)</sup>

微生物集団には、もともと耐性変異株が存在する。一般的な細菌に対する抗菌薬の抗菌力や感受性の指標であるMICでは、投与された抗菌薬に対して感受性を有する細菌の増殖は阻止するが、耐性変異株の増殖は阻止されないため、耐性変異株が選択的に増殖する可能性がある。一方、MPCでは投与された抗菌薬に対して感受性を有する細菌、および耐性変異株のいずれの増殖も阻止されるため、耐性変異株を含めた、すべての細菌が死滅する。なお、MICとMPCの間の薬物濃度範囲は耐性菌選抜域 (MSW: Mutant Selection Window)といい、血清や組織の薬物濃度がMSWの範囲で長時間にわたると、耐性変異株が選択的に増殖する可能性が高いと考えられる。



### Ⅲ. 薬物動態

#### 1. 血清中濃度<sup>9)</sup>

●供試動物：錠剤：雌犬12例および雌雄猫12例、経口懸濁液：雄猫12例

●方法：錠剤：

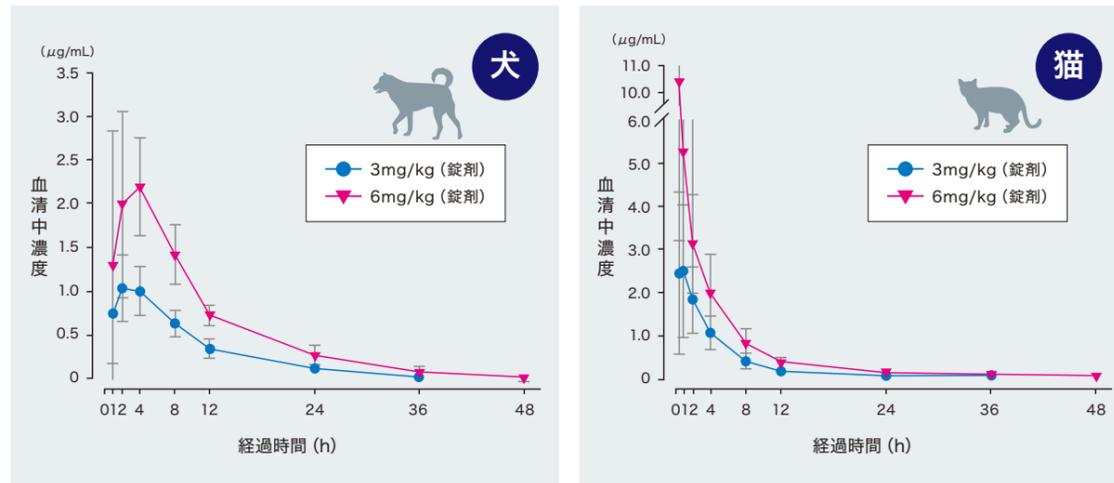
犬へ絶食下でプラドフロキサシン3及び6mg/kgを単回経口（ベラフロックス<sup>®</sup> 15、60又は120mg錠）投与したときの薬物動態学的パラメータについて検討した。

同様に猫へ絶食下でプラドフロキサシン3及び6mg/kgを単回経口（ベラフロックス<sup>®</sup> 15mg錠）投与したときの、薬物動態学的パラメータについて検討した。

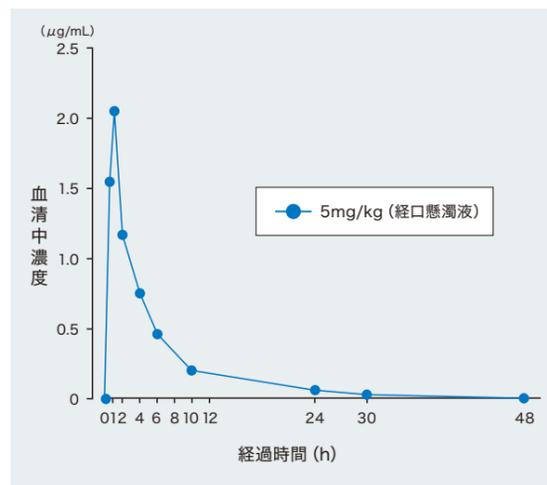
経口懸濁液：

猫に絶食下でプラドフロキサシン5mg/kg（ベラフロックス<sup>®</sup> 2.5%経口懸濁液）を単回経口投与したときの薬物動態学的パラメータについて検討した。

#### ■犬猫にベラフロックス<sup>®</sup>錠を単回投与したときの血清中濃度推移



#### ■猫にベラフロックス<sup>®</sup>経口懸濁液を単回投与したときの血清中濃度推移



#### ■犬猫にベラフロックス<sup>®</sup>錠または経口懸濁液を単回投与したときの薬物動態学的パラメータ

対象動物	ベラフロックス <sup>®</sup> 錠				ベラフロックス <sup>®</sup> 経口懸濁液
	犬		猫		猫
投与量	3mg/kg	6mg/kg	3mg/kg	6mg/kg	5mg/kg
AUC <sub>0-24</sub> (µg·h/mL)	11.11	22.97	9.15	19.07	9.11
C <sub>max</sub> (µg/mL)	1.22	2.46	2.42	6.46	2.12
t <sub>max</sub> (h)	2.0	3.0	0.5	0.5	0.8
t <sub>1/2</sub> (h)	7.99	8.04	16.3	12.3	7.3

AUC：血中濃度-時間曲線下面積、C<sub>max</sub>：最高血中濃度、t<sub>max</sub>：最高血中濃度到達時間、t<sub>1/2</sub>：消失半減期

#### ●結果

犬および猫にベラフロックス<sup>®</sup> 15、60、120mg錠をプラドフロキサシンとして3mg/kgおよび6mg/kgで単回経口投与したときの血清中濃度は、犬では投与後2.0～3.0時間でC<sub>max</sub>に達し、t<sub>1/2</sub>は約8.0時間、猫では経口投与後0.5時間でC<sub>max</sub>に達し、t<sub>1/2</sub>は12.3～16.3時間であった。

また、猫にベラフロックス<sup>®</sup> 2.5%経口懸濁液をプラドフロキサシンとして5mg/kgで単回経口投与したときの血清中濃度は、投与後0.8時間でC<sub>max</sub>に達し、t<sub>1/2</sub>は7.3時間であった。

なお、試験用に調整したプラドフロキサシン静脈内投与後のAUCから算出した経口投与時のバイオアベイラビリティは、犬では105～106%、猫では95～107%であった。

#### 2. 皮膚への移行性<sup>9)</sup>

雌雄の犬（8例/群）に、ベラフロックス<sup>®</sup> 15、60、120mg錠をプラドフロキサシンとして3mg/kgおよび6mg/kgで1日1回、28日間反復経口投与したときの皮膚中濃度は、投与1日目では血清中濃度とほぼ同様であったが、投与7日目では血清中濃度の1.7～1.8倍、14日目では1.2～1.5倍であり、良好な皮膚への移行性が示唆された。

なお、犬および猫にプラドフロキサシンを静脈内投与したときの分布容積は、犬では2.22～2.56L/kg、猫では4.13～4.45L/kgであった。

#### 3. 代謝および排泄<sup>9)</sup>

犬および猫において、プラドフロキサシンは主にグルクロン酸抱合によって代謝された。ベラフロックス<sup>®</sup>錠を単回経口投与したときの尿中排泄率は、犬で41.0～48.6%（投与後72時間まで）、猫で7.7～10.3%（投与後72～96時間まで）であった。

## IV. 臨床試験

### 1. ベラフロックス®錠の犬の細菌性皮膚感染症に対する有効性及び安全性に関する国内臨床試験<sup>10)</sup>

#### 試験概要

- **試験デザイン:** 多施設共同実薬対照並行比較試験
- **対象動物:** 細菌性皮膚感染症(ブドウ球菌属等の増殖に起因する表在性膿皮症)と診断された犬
  - ①第一次選択薬での治療歴がない犬62例(ベラフロックス®群33例、セファレキシン群29例)
  - ②第一次選択薬での治療歴がある犬\*41例(ベラフロックス®群31例、マルボフロキサシン群10例)
 ※第一次選択薬の抗菌薬による治療によっても、症状の改善がないまたは増悪あるいは治療後4週間以内に再発した症例と定義した。
- **投与方法:** ①をベラフロックス®群またはセファレキシン群に、②をベラフロックス®群またはマルボフロキサシン群に無作為に割り付け、下記の用量および投与期間で経口投与した。
  - ・ベラフロックス®群: プラドフロキサシン3~6mg/kgを1日1回、7日間、必要と判断された場合は最長14日間
  - ・セファレキシン群: セファレキシン15mg/kgを1日2回、7日間
  - ・マルボフロキサシン群: マルボフロキサシン2.75~5.5mg/kgを1日1回、7日間、必要と判断された場合は最長14日間
- **有効性の評価:**
  - ・臨床スコア基準: 皮膚の発赤、丘疹/膿疱、痂皮、脱毛、腫脹/熱感、疼痛および膿汁の7項目について、程度(重症度)と範囲をそれぞれ0~4点でスコア化した。
  - ・有効性の判定: 臨床スコアの改善率が70%以上の症例を有効症例として、①では有効症例の割合が70%以上、②では有効症例の割合が50%以上を有効と判定した。
  - ・再発率: 試験14日目に有効と判定された症例のうち、21日目の臨床スコアが増加した症例の割合。

#### 有効性

犬の細菌性皮膚感染症における、①第一次選択薬での治療歴がない犬の試験14日目の有効率は、ベラフロックス®群が83.3%、セファレキシン群が72.7%であった。また、②第一次選択薬での治療歴がある犬の試験14日目の有効率は、ベラフロックス®群が72.0%、マルボフロキサシン群が87.5%であった。治療歴の有無に関わらず、ベラフロックス®群と対照薬群の有効率および再発率の間に有意差はなかった。試験14日目の有効率は①治療歴のない犬、②治療歴のある犬ともに判定基準を超えていたため、ベラフロックス®は犬の細菌性皮膚感染症に有効であると結論された。

#### ■有効率および再発率

	投与群	試験7日目の有効率	試験14日目の有効率	試験21日目の再発率
①治療歴なし	ベラフロックス®群(n=33)	13/33(39.4%)	25/30(83.3%)	0/18(0.0%)
	セファレキシン群(n=29)	13/29(44.8%)	16/22(72.7%)	2/15(13.3%)
②治療歴あり	ベラフロックス®群(n=27)	10/27(37.0%)	18/25(72.0%)	1/17(5.9%)
	マルボフロキサシン群(n=9)	3/9(33.3%)	7/8(87.5%)	0/6(0.0%)

#### 安全性

有害事象は、ベラフロックス®群(①②の合計)の64例中5例(7.8%)、セファレキシン群の29例中1例(3.4%)、マルボフロキサシン群の10例中1例(10.0%)に認められた。その内訳は、ベラフロックス®群では下痢または軟便4例(6.3%)、嘔吐2例(3.1%)、食欲不振1例(1.6%)、セファレキシン群では軟便1例(3.4%)、マルボフロキサシン群では嘔吐1例(10.0%)であった。

ベラフロックス®は、犬の細菌性皮膚感染症において、  
第一選択薬が無効な症例に対する有効性及び安全性が示された。

### 2. ベラフロックス®経口懸濁液の猫の細菌性皮膚感染症に対する有効性及び安全性に関する国内臨床試験<sup>11)</sup>

#### 試験概要

- **試験デザイン:** 多施設共同実薬対照並行比較試験
- **対象動物:** 細菌性皮膚感染症と診断された猫
  - A: 原発性皮膚感染症(パストツレラ属、レンサ球菌属、ブドウ球菌属等の増殖に起因する表在性膿皮症、ざ瘡)
    - ①第一次選択薬での治療歴がない猫22例(ベラフロックス®群11例、アモキシシリン群11例)
    - ②第一次選択薬での治療歴がある猫\*17例(ベラフロックス®群13例、マルボフロキサシン群4例)
  - B: 外傷性皮膚感染症(皮下膿瘍、フレグモーネ)
    - ①第一次選択薬での治療歴がない猫47例(ベラフロックス®群25例、アモキシシリン群22例)
    - ②第一次選択薬での治療歴がある猫\*23例(ベラフロックス®群17例、マルボフロキサシン群6例)
 ※第一次選択薬の抗菌薬による治療によっても、症状の改善がないまたは増悪あるいは治療後4週間以内に再発した症例と定義した。
- **投与方法:** ■Aおよび■Bの①をベラフロックス®群またはアモキシシリン群に、②をベラフロックス®群またはマルボフロキサシン群に無作為に割り付け、下記の用量および投与期間で経口投与した。
  - ・ベラフロックス®群: プラドフロキサシンを5~7.5mg/kgで1日1回、7日間
  - ・アモキシシリン群: アモキシシリン20mg/kgを1日2回、5日間
  - ・マルボフロキサシン群: マルボフロキサシン2.75~5.5mg/kgを1日1回、7日間
- **有効性の評価:**
  - ・有効率および再発率は、■Aおよび■Bの全例を組み入れて解析した。
  - ・■A原発性皮膚感染症(膿皮症、ざ瘡)の臨床スコア基準: 皮膚の発赤、丘疹/膿疱、痂皮、脱毛、腫脹/熱感、疼痛および膿汁の7項目について、程度(重症度)と範囲をそれぞれ0~4点でスコア化した。
  - ・■B外傷性皮膚感染症(膿瘍、フレグモーネ)の臨床スコア基準: 皮膚の腫脹、発赤、熱感、触診時の疼痛および滲出物の5項目について、それぞれ0~3点でスコア化した。
  - ・有効性の判定: 臨床スコアの改善率が70%以上の症例を有効症例として、①では有効症例の割合が70%以上、②では有効症例の割合が50%以上を有効と判定した。
  - ・再発率: 試験7日目に有効と判定された症例のうち、14日目の臨床スコアが増加した症例の割合とした。

#### 有効性

①第一次選択薬での治療歴がない猫の試験7日目の有効率は、ベラフロックス®群が94.1%、アモキシシリン群が75.0%であった(p<0.05)。また、②第一次選択薬での治療歴がある猫の試験7日目の有効率は、ベラフロックス®群が89.7%、マルボフロキサシン群が100.0%で有意差はみられなかった。試験14日目の再発率について、各群間で有意差はみられなかった。試験7日目の有効率は、①治療歴のない猫、②治療歴のある猫ともに有効と判定される割合を超えていたため、ベラフロックス®は猫の細菌性皮膚感染症に有効であると結論された。

#### ■有効率および再発率

	投与群	試験7日目の有効率	試験14日目の再発率
①治療歴なし	ベラフロックス®群(n=34)	32/34(94.1%)	0/29(0.0%)
	アモキシシリン群(n=32)	24/32(75.0%)	0/24(0.0%)
②治療歴あり	ベラフロックス®群(n=29)	26/29(89.7%)	1/25(4.0%)
	マルボフロキサシン群(n=10)	10/10(100.0%)	0/10(0.0%)

#### 安全性

有害事象は、ベラフロックス®群(■Aおよび■Bの①②の合計)の66例中2例(3.0%)、アモキシシリン群(■A■Bの合計)の33例中2例(6.1%)、マルボフロキサシン群(■A■Bの合計)の10例中0例(0.0%)に認められた。その内訳は、ベラフロックス®群では下痢、流涎、食欲不振各1例(各1.5%)、アモキシシリン群では軟便2例(3.0%)であった。ベラフロックス®群で食欲不振の認められた1例は試験が中止された。

ベラフロックス®は、猫の細菌性皮膚感染症において、  
第一選択薬が無効な症例に対する有効性及び安全性が示された。

3. ベラフロックス®錠の猫の細菌性呼吸器感染症に対する有効性及び安全性に関する国内臨床試験<sup>12)</sup>

## 試験概要

- **試験デザイン:** 多施設共同単一オープン試験
- **対象動物:** 急性または亜急性の原発性あるいは続発性の細菌性呼吸器感染症と診断された猫
  - ① 第一次選択薬での治療歴がない猫62例
  - ② 第一次選択薬での治療歴がある猫\*35例
 ※ 第一次選択薬の抗菌薬による治療によっても、症状の改善がないまたは増悪あるいは治療後数週間以内に再発した症例と定義した。
- **投与方法:** プラドフロキサシン3~6mg/kgを1日1回、5日間経口投与した。なお、被験薬の薬効領域において、猫に対する同一の投与経路における既承認の動物用医薬品がないことから対照薬群は設定しなかった。
- **有効性の評価:**
  - ・臨床スコア基準: 細菌性呼吸器感染症の症状[発咳の頻度、触診による咳反射の誘発、下顎のリンパ節検査、咽頭および喉頭検査、鼻汁、結膜・眼分泌物、口内炎、呼吸の状態(呼吸数・呼吸様式)、呼吸音]の9項目について、それぞれ0~3点でスコア化した。
  - ・有効性の判定: 臨床スコアの改善率が70%以上の症例を有効症例として、①では有効症例の割合が70%以上、②では有効症例の割合が50%以上を有効と判定した。
  - ・再発率: 試験5日目に有効と判定された症例のうち、10日目の臨床スコアが増加した症例の割合とした。

## 有効性

猫の細菌性呼吸器感染症における、① 第一次選択薬での治療歴がない猫の試験5日目の有効率は75.8%、② 第一次選択薬での治療歴がある猫の試験5日目の有効率は78.1%で、両群ともに有効症例の割合が判定基準を超えているため、ベラフロックス®は猫の細菌性呼吸器感染症に有効であると結論された。

## ■有効率および再発率

	試験5日目の有効率	試験10日目の再発率
①治療歴なし(n=62)	47/62(75.8%)	1/47(2.1%)
②治療歴あり(n=32)	25/32(78.1%)	0/25(0.0%)

## 安全性

有害事象は、ベラフロックス®群(①②の合計)の97例中6例(6.2%)に認められ、いずれも軟便であった。

**ベラフロックス®は、猫の細菌性呼吸器感染症において、第一選択薬が無効な症例に対する有効性及び安全性が示された。**

1. 安全性試験<sup>13)</sup>

## ■犬猫におけるベラフロックス® 15、60、120mg錠の安全性

動物種(系統)、年齢、体重	性、例数	投与量(mg/kg)	投与期間、投与経路	結果
<b>犬</b>				
犬(ビーグル)、10~11ヵ月齢、3.8~9.5kg	雄雌、各4例/群	0、12、36、60(プラセボ、最高常用量 <sup>※1</sup> の2、6、10倍量) 【28日間の回復試験】 0、60(プラセボ、最高常用量の10倍量)	1日1回、9日間連続、経口投与	60mg/kg群で流涎、嘔吐、体重および摂餌量の減少、好中球数、赤血球数および血小板数の減少、骨髄の低細胞性が認められたが、28日間の回復期間終了時までいずれも正常に復した。
犬(ビーグル)、8~11ヵ月齢、6.4~14.1kg	雄雌、各4例/群	0、3、9、15(プラセボ、最高常用量の0.5 <sup>※2</sup> 、1.5、2.5倍量)	1日1回、91~95日間連続、経口投与	9mg/kg以上の群で用量依存性に流涎が認められた。
<b>猫</b>				
猫(ドメスティックショートヘア)、11ヵ月齢、2.6~5.4kg	雄雌、各4例/群	0、3、9、15(プラセボ、最高常用量の0.5 <sup>※2</sup> 、1.5、2.5倍量)	1日1回、21~24日間連続、経口投与	投与に起因する異常は認められなかった。

※1 最高常用量はプラドフロキサシン6mg/kgとした。

※2 最低常用量。

## ■猫におけるベラフロックス® 2.5%経口懸濁液の安全性

動物種(系統)、年齢、体重	性、例数	投与量(mg/kg)	投与期間、投与経路	結果
<b>猫</b>				
猫(ドメスティックショートヘア)、8~9ヵ月齢、2.3~5.3kg	雄雌、各4例/群	0、5、15、25(水道水、最高常用量 <sup>※1</sup> の0.67 <sup>※2</sup> 、2、3.3倍量)	1日1回、21日間連続、経口投与	5mg/kg以上の群で用量依存性に流涎が認められた。15mg/kg以上の群で嘔吐が認められた。
猫(交雑種)、5~6週齢、460~825g	雄雌、各4例/群	0、5、15、25(無投与、最高常用量の0.67 <sup>※2</sup> 、2、3.3倍量)	1日1回、21日間連続、経口投与	投与に起因する異常は認められなかった。

※1 最高常用量はプラドフロキサシン7.5mg/kgとした。

※2 最低常用量。

2. 特殊毒性試験<sup>14)</sup>

## 1) 関節毒性試験

動物種	性、例数	投与量(mg/kg)	投与期間、投与経路	結果
犬 (成長期: 12~14週齢)	雄、各4例/群	0、3、10、20、30	1日1回、14日間、経口投与	10mg/kg以上の群の1例、20mg/kg以上では全例(8例)に、関節軟骨の病変(水疱、びらん、軽度の線維化)が認められた。 無毒性量は3mg/kgと判断された。
猫 (成長期: 5~7ヵ月齢)	雄、各4例/群	0、3、10、20、30	1日1回、14日間、経口投与	関節毒性は認められなかった。 無毒性量は30mg/kgと判断された。

## 2) 眼毒性試験

動物種	性、例数	投与量(mg/kg)	投与期間、投与経路	結果
猫	雄雌、各4~5例/群	0、30、50	1日1回、23または24日間、経口投与	眼(網膜)への影響を示唆する変化は認められなかった。

## Ⅵ. 剤型と嗜好性

### 1日1回の飲ませやすい錠剤

ベラフロックス® 15、60、120mg錠は、フレキシビリティ、投薬遵守率および嗜好性の向上を目指して開発された、1日1回投与のビーフ風味フレーバー錠である。

### 苦味マスキング技術を採用した経口懸濁液

ベラフロックス® 2.5%経口懸濁液は、有効成分ブラドフロキサシンを微粒化されたイオン交換樹脂と結合させることで、苦みが味蕾に検出されないようにマスキングした。さらに、バニラ風味フレーバーで、嗜好性を向上させた。

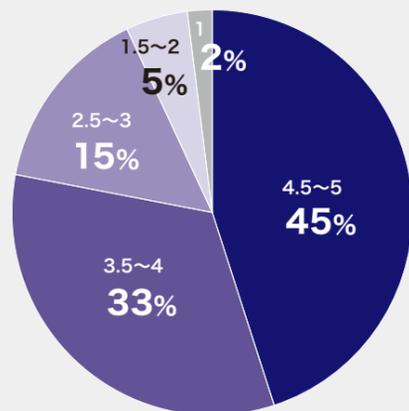
また、1日1回投与の経口懸濁液で、治療上のフレキシビリティが高く、液体がこぼれにくいディスペンサーを採用することで、より正確な投与が可能になり、飼い主による投薬遵守率の向上を目指した。



#### ■猫のベラフロックス® 経口懸濁液に対する嗜好性<sup>15)</sup>

健康な成猫 (n=20) を用い、ブラドフロキサシン2.5%経口懸濁液バニラフレーバー付き(最終製剤)を与えた。1日1回3日間経口投与し、投与直後の行動的反応を観察・評価しスコア化した。結果、78%の猫において非常に飲ませやすい(45%)もしくは簡単に飲ませられる(33%)と評価され、良好な嗜好性が示された。

猫のベラフロックス®  
経口懸濁液に対する嗜好性 (n=20)



4.5~5	非常に飲ませやすい、問題なく投与可能
3.5~4	簡単に飲ませられる、容易に投与可能
2.5~3	やや拒絶される、中程度の投与拒否
1.5~2	飲ませにくい、非常に投与が困難
1	飲ませられない、完全に投与不可能

## Ⅶ. 参考文献

- 1) Silley P et al. Comparative activity of pradofloxacin against anaerobic bacteria isolated from dogs and cats. *J Antimicrob Chemother.* 2007; 60 (5) :999-1003.
- 2) Koerber B et al. Bactericidal Mechanisms of Pradofloxacin, a Novel 8-Cyanofluoroquinolone. *42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* San Diego, CA. 2002; Abstract F-567:188.
- 3) 平井敬二. キノロン系薬の作用機序と耐性機構研究の歴史. *日治療誌.* 2005; 56: 349-56.
- 4) 社内資料: 薬効薬理試験
- 5) 動物用抗菌剤研究会. 動物由来細菌に対する抗菌性物質の最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法 (動物用抗菌剤研究会2003年改訂標準法). *動物用抗菌剤研究会報.* 2004; 26: 52-61.
- 6) Wetzstein HG. Comparative Mutant Prevention Concentrations of Pradofloxacin and Other Veterinary Fluoroquinolones Indicate Differing Potentials in Preventing Selection of Resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005; 49 (10) : 4166-4173.
- 7) Blondeau JM et al. The role of PK/PD parameters to avoid selection and increase of resistance: mutant prevention concentration. *J Chemother.* 2004; 16 Suppl 3:1-19.
- 8) 小澤真名緒. 動物用抗菌性物質を取り巻く現状 (VIII)—抗菌剤の効果的な使い方. *日獣会誌.* 2017; 70: 198-201.
- 9) 社内資料: 吸収等試験
- 10) 社内資料: ベラフロックス® 錠の犬の細菌性皮膚感染症に対する有効性および安全性に関する国内臨床試験
- 11) 社内資料: ベラフロックス® 経口懸濁液の猫の細菌性皮膚感染症に対する有効性および安全性に関する国内臨床試験
- 12) 社内資料: ベラフロックス® 錠の猫の細菌性呼吸器感染症に対する有効性および安全性に関する国内臨床試験
- 13) 社内資料: 安全性試験
- 14) 社内資料: 毒性試験
- 15) 社内資料: ベラフロックス® 経口懸濁液の猫に対する嗜好性評価試験



## フルオロキノロン系抗菌剤

動物用医薬品 **ベラフロックス®2.5%経口懸濁液**

## 【本質の説明又は製造方法】

本剤はドイツ・バイエル社が開発したブラドフロキサシンを有効成分とする製剤である。ブラドフロキサシンの抗菌スペクトラムは広く、グラム陽性菌、グラム陰性菌、嫌気性菌及びマイコプラズマに対し強い抗菌活性を有する。ブラドフロキサシンは投与後速やかに体内に吸収され、良好な組織移行性を示す。

## 【成分及び分量】

品名	ベラフロックス2.5%経口懸濁液
有効成分	ブラドフロキサシン
含量	100mL中にブラドフロキサシン2.5gを含有する

## 【効能又は効果】

有効菌種:ブドウ球菌属、バクテロイデス属  
適応症: 猫:細菌性皮膚感染症

## 【用法及び用量】

1日1回、体重1kg当たりブラドフロキサシンとして5～7.5mgをディスポーザブルシリンジ等を用いて7日間経口投与する。

## 【使用上の注意】

(基本的事項)

## 1. 守らなければならないこと

(一般的注意)

- 本剤は要指示医薬品であるので獣医師等の処方箋・指示により使用すること。
- 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。
- 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。

(使用者に対する注意)

- 類似化合物で過敏症の既往歴のある人は本剤との接触を避けること。
- 本剤が皮膚や眼に触れないようにし、使用後は手を洗うこと。
- 誤って本剤が皮膚に付着した場合は、水で洗うこと。
- 誤って本剤が目に入った場合は、直ちに水で洗い流すこと。

(猫に関する注意)

- 他の医薬品で治療中の動物に使用する場合は、事前に獣医師に相談すること。
- (取扱い及び廃棄に関する注意)
- 本剤は懸濁液なので使用前によく振り混ぜてから使用すること。
- 投与に用いたディスポーザブルシリンジ等は、水道水で洗い、交叉汚染を避けるため別の動物には使用しないこと。
- 容器のアダプター部分は必要に応じて清潔な紙又は布で拭き取ること。
- 開封後はキャップをしっかりと閉め、3ヵ月以内に使用すること。
- 小児の手の届かないところに保管すること。
- 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。
- 誤用を避け、品質を保持するため、他の容器に入れ替えないこと。
- 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。
- 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。

## 2. 使用に際して気を付けること

(使用者に対する注意)

- 誤って薬剤を飲み込んだ場合は、直ちに医師の診察を受けること。

- 本剤の取扱い時には飲食及び喫煙をしないこと。

(猫に関する注意)

- 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。

(専門的事項)

## ① 対象動物の使用制限

- 6週齢未満の子猫には使用しないこと。
- 痙攣を起こす可能性があるため、てんかんなど中枢神経系障害のある動物には使用しないこと。
- ブラドフロキサシンはラットにおける胎子及び母体毒性用量で眼奇形を誘発する。フルオロキノロン系は胎盤を通過すること及び乳汁中へ移行することが知られており、繁殖に及ぼす影響は確認されていないことから、妊娠中及び授乳中の動物には投与しないこと。
- 病変悪化のおそれがあるため、持続性の関節軟骨病変のある動物には投与しないこと。
- 類似化合物で過敏症の認められた動物に投与する場合は、慎重に投与の可否を判断すること。
- 本剤の重度の肝障害のある動物に対する安全性は確立していないことから、重度の肝障害のある動物に投与する場合は、慎重に投与の可否を判断すること。
- 日光に対する皮膚の感受性を高める可能性があるため、本剤で治療中の動物の日光への過剰な暴露は避けること。
- 本剤の外傷性の膿皮症や若年性膿皮症と診断された動物に対する有効性は確認されていない。

## ② 重要な基本的注意

- 本剤は第一選択薬が無効である症例に限り使用すること。
- 本剤の投与期間は7日以内とすること。
- 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投与に止めること。
- 本剤の使用にあたっては、局所治療を併用することが望ましい。

## ③ 相互作用

- 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系の吸収を妨げるおそれがあるため、併用を避けること。
- 非ステロイド性消炎鎮痛剤との併用により、痙攣の既往歴のある動物では痙攣の発現に対する感受性を増大させるおそれがあるため、併用しないこと。
- 類似化合物で、テオフィリン又はジゴキシンとの併用により、それらの血中濃度を上昇させるとの報告があるため、併用する場合にはそれらを減量するなど慎重に投与すること。

## ④ 副作用

- 本剤の投与により、まれに嘔吐、軟便及び下痢などの胃腸障害がみられることがあるため、飼育者に対して、よく説明すること。

## ⑤ その他の注意

- 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。

## 【薬理学的情報等】

(薬効薬理)

## 1. 作用機序

本剤の有効成分であるブラドフロキサシンは、細菌のDNA合成を阻害する。細菌のII型トポイソメラーゼであるDNAジャイレースとトポイソメラーゼIV両方に作用し、DNAの複製を阻害することで、細菌を死滅させる。

ブラドフロキサシンは核膜を持たない細菌のDNAには直接作用するが、核膜を持つ動物細胞のDNAには直接作用できないため、哺乳類、鳥類等に対しては安全である。

(薬物動態)

## 1. 血中濃度

絶食させた猫にブラドフロキサシン(経口懸濁液)5mg/kgを単回経口投与したときの血中濃度は、0.8時間でC<sub>max</sub>(2.1μg/mL)に到達し、t<sub>1/2</sub>は7.3時間であった。

## 2. 分布

ブラドフロキサシンを静脈内投与したときの分布容積は、猫で4.13～4.45L/kgであり、良好な臓器・組織移行性が示唆された。

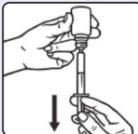
## 3. 代謝及び排泄

猫においてブラドフロキサシンは主にグルクロン酸抱合によって代謝される。経口投与時(錠剤)の尿中排泄率は、猫で7.7～10.3%(投与後72～96時間まで)であった。

## 【使用方法】



- キャップを閉めたまま、使用前にボトルをよく転倒混和します。キャップをボトル側に押し下げたまま左へ回すと開封できます。



- シリンジ先端をボトルの開口部にしっかりと差し込み、必要な用量を吸います。



- シリンジ内の薬剤を猫に直接経口投与します。

投与後はシリンジを水道水で洗い、ボトルと一緒に箱に入れて保管してください。また、交叉汚染を避けるため、1本のシリンジは1頭の動物のみに使用し、同じシリンジを別の動物に使用しないでください。

## 【有効期間】

3年

## 【使用の期限】

個装箱裏面に記載

## 【包装】

15mL × 1ボトル

獣医師、薬剤師等の医薬関係者は、本剤による副作用などによると疑われる疾病、障害若しくは死亡の発生又は本剤の使用によるものと疑われる感染症の発生に関する事項を知った場合において、保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するため必要があると認めるときは、上記【製品情報お問い合わせ先】に連絡するとともに、農林水産省動物医薬品検査所(<http://www.maff.go.jp/nval/iyakutou/fukusayo/sousa/index.html>)にも報告をお願いします。