

原著論文

## フロルフェニコールを有効成分とする徐放性水性懸濁注射剤 ME4136 の 牛細菌性肺炎に対する有効性および安全性に関する臨床的検討

加藤敏英<sup>1)\*†</sup> 石田 優<sup>2)</sup> 田口英司<sup>2)</sup> 柿木原康大<sup>3)</sup>  
西中川周三<sup>4)</sup> 西中川加代子<sup>4)</sup> 松崎 勉<sup>5)</sup>

<sup>1)</sup> 山形県農業共済組合連合会置賜家畜診療所、992-0002 米沢市窪田町矢野目 3668-3

<sup>2)</sup> 士別動物病院、095-0371 士別市上士別町 15 線南 4

<sup>3)</sup> 柿木原動物病院、886-0004 小林市細野 792-7

<sup>4)</sup> 西中川家畜医院、891-0312 指宿市池田 3972

<sup>5)</sup> 紋別家畜診療センター、094-0013 紋別市南が丘 7-41-11

\*現・酪農学園大学獣医学類

†責任著者：加藤敏英

酪農学園大学獣医学類生産動物外科学ユニット

069-8501 江別市文京台緑町 582

Tel.011-388-4786

e-mail. ktoshi@rakuno.ac.jp

### 【要 約】

国内 9 農場で、臨床的に細菌性肺炎と診断された牛 136 頭を用い、フロルフェニコール (FF) を有効成分とする徐放性水性懸濁注射剤の有効性と安全性を同一成分で別基剤の既存の注射剤と比較した。供試牛を無作為に試験群 (治験薬 ME4136, n=92) と対照群 (既存薬, n=44) に区分し、試験群には FF 30mg/kg を 1 回、対照群には 10mg/kg を 2～3 日間頸部筋肉内に投与した。その結果、有効性評価の対象となった 116 頭において、有効率は試験群が 81.8% (63/77)、対照群が 59.0% (23/39) であり、試験群が有意に高かった (P<0.01)。両群とも、供試牛の鼻腔深部ぬぐい液からは *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* や *Mycoplasma bovis*, *Ureaplasma diversum* が同等に分離され、これらは FF に概ね高い感受性を示した。一部の個体では、注射部位周囲に軽度の腫脹や硬結、熱感がみられたものの、薬剤を投与されたすべての供試牛において、副作用は認められなかった。以上のことから、治験薬は牛の細菌性肺炎治療の第一次選択薬として、臨床的に有効性および安全性が高いと評価された。

**キーワード：**牛細菌性肺炎、フロルフェニコール、徐放性水性懸濁注射剤

### 緒論

牛呼吸器病 (Bovine respiratory disease complex ; BRDC) は、飼育密度の過度な上昇や換気不良など環境の悪化に加え、牛の免疫力

低下などが誘因となり、細菌やマイコプラズマが下部気道に侵入して発症する。したがって、野外では BRDC に対して各種抗菌性物質製剤 (以下抗菌剤) が治療薬として汎用されている。BRDC の多くは各種病原体の混合感染と言われており、例えば細菌とマイコプラズマが同時に関与した症例の治療には、双方を標的にした

受理：2021年2月12日

薬剤が必要となる。そのような抗菌剤の一つとして、海外では以前から BRDC に対する治療や予防の目的でフロルフェニコール (FF) 製剤が使用されており、原因菌の薬剤感受性や臨床効果に関する報告も数多い [3, 6, 14, 15]。国内においては、*Mannheimia haemolytica* と *Pasteurella multocida* を有効菌種とする同製剤が 1996 年に上市され、広く臨床現場で使用されている。この状況の中で、2020 年、わが国でも牛の細菌性肺炎治療を目的とした、現行品とは基剤の異なる水性懸濁注射剤が承認された。この製剤は、現行品と有効成分は同一だが、薬物動態や用量が異なる [13] ことから、国内では海外のようにジェネリクスとしてではなく、新規製剤として取り扱われている。本研究の目的は、国内で飼養される牛を対象に、新しい水性懸濁注射剤の有効性と安全性を臨床的に評価することであり、これは国内における初の報告となる。

### 材料と方法

本試験は、動物用抗菌剤研究会が制定した「牛の細菌性肺炎を適応症とする動物用抗菌性物質製剤の臨床試験実施基準」[4] に則て実施された。

試験の概要：2015 年 10 月～2016 年 3 月に、北海道、山形県、兵庫県、愛媛県、福岡県、宮

崎県および鹿児島県の 9 治験実施施設において、細菌性肺炎と診断された牛、136 頭 (品種：ホルスタイン種 60 頭、黒毛和種 13 頭および両者の交雑種 63 頭、性別：雄 105 頭、雌 31 頭) を供試した。日齢は 11～221 日、推定体重 (乳牛用および黒毛和種子牛用推定尺；富士平工業 (株)、交雑種には後者を使用) は 35～200kg であった。供試牛は、診療施設ごとに予め作成された割付表に従って試験群 (n=92) と対照群 (n=44) に区分された。供試薬剤として、試験群には被験薬 ME4136 を FF として 30mg/kg で 1 回、対照群には既に国内で上市されている FF 製剤を同じく 10mg/kg で 1 日 1 回、2～3 日間、それぞれ頸部筋肉内に投与した。ME4136 は、基準量を 1 回投与することにより、有効成分の血中濃度が長時間保つ [13] ように設計された (徐放性製剤)、1 治療 1 回投与のワンショット製剤であった。供試牛の臨床所見は、動物用抗菌剤研究会が定めた評価方法 [4] に従い、呼吸数、呼吸様式、呼吸音、鼻汁、発咳、活力・食欲および体温の 7 項目についてそれぞれ正常を 0、悪化に応じて 1～4 のスコアで表した (表 1)。供試牛には、第 1 病日薬剤投与前の合計スコアが 11 以上の症例が選定された。なお、供試牛のほとんどは、試験実施前に牛呼吸器病ウイルス混合ワクチン (牛パラインフルエンザウイルス 3 型；PIV-3、牛アデノウイルス 7 型；

表 1 臨床症状の配点表

項目	スコア				
	0	1	2	3	4
呼吸数 (回/分)	≤25	26～35	36～45	46～55	56≤
呼吸様式	僅かな胸腹式	胸式呼吸の増強	激しい胸式	鼻翼呼吸	開口・露舌 (呼吸困難)
呼吸音	正常	軽度 <sup>a)</sup>	中等度 <sup>b)</sup>	やや重度 <sup>c)</sup>	重度 <sup>d)</sup>
鼻汁	なし	少量の水様	多量の水様	少量の膿性又は粘性	多量の粘性かつ白濁
発咳	なし	乾性で散発	乾性で頻発	湿性で散発	湿性で頻発
活力・食欲	正常	やや減退	著しい減退	殆ど消失	消失 (沈鬱)
体温 (°C)					
4カ月齢以上	38.0～<39.5	39.5～<40.0	40.0～<40.5	40.5～<41.0	<38.0 又は 41.0≤
4カ月齢未満	38.5～<39.5	39.5～<40.0	40.0～<40.5	40.5～<41.0	<38.5 又は 41.0≤

a)：異常な呼吸音 (気管支呼吸音) の軽度増強 (軽度の粗励)

b)：異常な呼吸音 (気管支呼吸音) の重度増強 (著しい粗励)

c)：前葉～中葉領域で湿性又は乾性ラッセル音が聴取される。

d)：後葉領域でも湿性又は乾性ラッセル音が聴取される。

ただし、試験開始時に呼吸音が消失しているものや体温が 38.0°C 未満のものは対象から除外する。また、対象疾病による死亡例は各項目の最高スコアの合計 (28 点) とする。 (文献 4 より抜粋)

AdV-7、牛RSウイルス；BRSV、牛伝染性鼻  
気管炎ウイルス；IBRV および牛ウイルス性下  
痢症ウイルス；BVDV) を接種されていた。

有効性評価方法 [4]：個体ごとに第1病日と第  
5病日の合計スコアを「(第1病日の合計スコア)  
- (第5病日の合計スコア)」 / (第1病日の  
合計スコア) × 100 = 改善率 (%) の式に当て  
はめた。算出された改善率が85～100%の個  
体を著効、70～85%未満を有効、70%未満を  
無効と判定した。次に、群ごとに(著効および  
有効の個体数) / (判定可能個体数) × 100 を  
有効率 (%) とし、試験群の有効率が70%以上、  
かつ対照群と比べ同等以上の場合に被験薬は有  
効であると評価した。また、有効と判定された  
個体で、第10病日のスコア改善率が70%未満  
になったものを再発例とし、再発率を算出した。  
なお、供試牛のうち、北海道の18頭(試験群  
13頭、対照群5頭)は割付表に従わずに供試  
されたため、有効性評価対象から除外された。  
同様に、福岡県の2頭(試験群)は第1病日の  
合計スコアが11に満たなかったために除外さ  
れた。したがって、有効性評価は試験群77頭、  
対照群39頭で行われた。

安全性評価方法：薬剤を投与したすべての供  
試牛136頭を対象として評価し、投与後の一般  
臨床所見において、薬剤投与との因果関係が疑  
われる副作用が認められない場合を安全性に問  
題無しとした。また、第10病日まで薬剤投与  
部位の腫脹、硬結、浮腫、熱感および滲出液の  
有無と程度を視診並びに触診で観察した。

菌分離ならびに薬剤感受性検査 [4]：分離対象  
は、細菌 (*M. haemolytica*, *P. multocida*, *Histophilus  
somni*) とマイコプラズマ科 (*Mycoplasma bovis*,  
*Ureaplasma diversum*) とした。第1病日薬剤投  
与前および第5病日に、長さ約30cmの滅菌綿  
棒 (メンティップ、(株)日本綿棒、東京) を用い  
て、1頭当たり2本の鼻腔深部ぬぐい液を採取  
した。採取した綿棒をそれぞれブレインハート  
インフュージョン培地 (BHI broth、日本ベク  
トン・ディッキンソン(株)、東京) およびマイコ  
プラズマ基礎培地 (PPLO broth、日本ベク  
トン・ディッキンソン(株)、東京) に入れ、冷蔵状態  
で(株)京都動物検査センターに搬送した。検査セ  
ンターでは、細菌分離に5%ウマ血液加寒天培地  
および5%ウマ血液加チョコレート寒天培地、

*M. bovis* の分離に Hayflick 液体培地およびGS  
液体培地、*U. diversum* の分離に T-broth を用い、  
それぞれ常法に基づき培養して得られたコロ  
ニーをPCR法にて同定した。*U. diversum* 同定  
には代謝阻止試験も用いた。分離成績として、  
それぞれの分離率とともに、細菌とマイコプラ  
ズマ科が同時に分離された割合を算出した。ま  
た、これらの同時分離症例に対する両群の有効  
率も算出した。薬剤感受性試験は、最小発育阻  
止濃度 (MIC) を測定した。細菌はミュラーヒ  
ントン培地 (Difco) を用いた寒天平板法、*M.  
bovis* および *U. diversum* はそれぞれ Hayflick  
broth、T-broth を用いた微量液体培地希釈法  
で測定した。薬剤は、FF、ペニシリン (PCG)、  
セフトオフル (CTF)、オキシテトラサイクリ  
ン、チアンフェニコールおよびエンロフロキサ  
シン (ERFX) の6種を供試した。

ウイルス抗体価測定：1 治験実施施設当たり  
無作為に選定された3頭から、第1病日および  
21日後に血液を採取し、PIV-3、AdV-7、  
BRSV、IBRV およびBVDV に対する抗体価を  
ELISA法で測定した。測定キットとして、  
Respiratory ELISA KIT PENTAKIT (IBPRA)  
(Bio-X Diagnostics, Belgium) を用いた。採  
取した血液から分離した血清を用い吸光度を測  
定しOD値を求め、キットの基準に従い、各ウ  
イルス抗体の陽性または陰性を判定した。各ウ  
イルスの抗体陽性基準は、PIV-3が>0.8、  
AdV-7が>0.6、BRSVが>0.8、IBRVが>0.7  
およびBVDVが>1.0であり、陰性基準はす  
べてのウイルスで<0.3とした。また、ペア血  
清においてELISA値の急激な上昇が認められ  
た場合には抗体陽転と判定した。

統計解析：すべてのデータについて、群間で  
統計学的に比較した。臨床所見スコア (体温と  
呼吸数除く) と改善率についてはマン・ホイッ  
トニーのU検定を用い、平均値±標準偏差で  
表記した。また、体温と呼吸数についてはス  
チューデントのt検定、有効率についてはカイ  
二乗検定、分離菌種ごとの有効率については  
フィッシャーの直接確率検定を行い、すべて有  
意水準5%未満を有意差ありとした。

## 成 績

有効性評価：第1病日薬剤投与前の臨床所見

の合計スコアは、試験群が  $14.7 \pm 2.7$ 、対照群が  $13.9 \pm 2.1$  であり群間に差は認められなかった。投薬後、両群とも合計スコアは徐々に低下し、第5病日には試験群と対照群それぞれ  $3.2 \pm 2.9$ 、 $3.6 \pm 2.5$  となり、改善率はそれぞれ  $78.9 \pm 18.8\%$  と  $74.1 \pm 19.8\%$  であった（どちらも群間に有意差なし）。個体ごとの改善率から効果判定したところ、試験群では著効、有効および無効がそれぞれ 35.1% (27/77)、46.8% (36/77) および 18.2% (14/77)、対照群では 30.8% (12/39)、28.2% (11/39) および 41.0% (16/39) であった。その結果、有効率は試験群が 81.8% (63/77)、対照群が 59.0% (23/39) であり、群間に有意な差が認められた ( $P < 0.01$ )。また、再発率は試験群が 11.1% (7/63)、対照群が 8.7% (2/23) であり、群間に有意差はみられなかった (表2)。有効性評価対象個体のうち、細菌とマイコプラズマ科が同時に分離された症例に対する有効率は、試験群が 86.2% (25/29)、対照群が 47.1% (8/17) であり、群間に有意差が認められた ( $P < 0.01$ )。

安全性評価：両群とも薬剤投与に起因する副

作用は認められなかった。投与部位において、腫脹や硬結、熱感の局所反応が試験群の 13 頭および対照群の 2 頭で認められたが、いずれも重度ではなかった。また、両群ともに浮腫および滲出液は確認されなかった。

菌分離ならびに薬剤感受性試験成績：分離対象菌種のうち、第1病日薬剤投与前では両群とも *P. multocida* の分離率が最も高く、試験群で 67.5%、対照群で 87.2% であった。次いで *M. bovis*、*M. haemolytica* の分離率が高く、*H. somni* が最も低かった。第5病日における各菌種の分離率は、両群とも第1病日に比べ低くなり、*H. somni* は分離されなかった (表3)。また、第1病日に2菌種以上分離された個体のうち、細菌とマイコプラズマが同時に分離された個体の割合は試験群が 82.9% (29/35)、対照群が 77.3% (17/22) であった。

第1病日における分離菌ごとの薬剤感受性試験成績について、表4にはFF感受性をまとめて表記した。表には示さないが、両群の各種薬剤に対するMICにほとんど違いはなく、*M. haemolytica* はPCG、CTFおよびERFXに対

表2 試験群と対照群の効果判定頭数、有効率および再発率

群	効果判定			有効率 <sup>1)</sup> (%)	再発率 <sup>2)</sup> (%)
	著効	有効	無効		
試験群 (n=77)	27 (35.1) <sup>3)</sup>	36 (46.8)	14 (18.2)	81.8 (63/77) <sup>a</sup>	11.1 (7/63)
対照群 (n=39)	12 (30.8)	11 (28.2)	16 (41.0)	59.0 (23/39) <sup>b</sup>	8.7 (2/23)

1)：著効と有効の頭数 / 判定可能頭数。

2)：有効例のうち第10病日のスコア改善率が第1病日の70%未満になった頭数の割合。

3)：頭数 (%)，群間で有意差あり：a-b,  $P < 0.01$

表3 試験群と対照群の第1および第5病日における菌分離成績

群	検査病日	分離菌種 <sup>1)</sup>				
		<i>P. multocida</i>	<i>M. haemolytica</i>	<i>H. somni</i>	<i>M. bovis</i>	<i>U. diversum</i>
試験群	第1病日	67.5 (52/77) <sup>2)</sup>	31.2 (24/77)	3.9 (3/77)	37.7 (29/77)	18.2 (14/77)
	第5病日	26.7 (20/75)	12.0 (9/75)	0.0 (0/75)	22.7 (17/75)	6.7 (5/75)
対照群	第1病日	87.2 (34/39)	23.1 (9/39)	5.1 (2/39)	41.0 (16/39)	20.5 (8/39)
	第5病日	16.2 (6/37)	8.1 (3/37)	0.0 (0/37)	27.0 (10/37)	16.2 (6/37)

1)： *P. multocida*; *Pasteurella multocida*, *M. haemolytica*; *Mannheimia haemolytica*, *H. somni*; *Histophilus somni*, *M. bovis*; *Mycoplasma bovis*, *U. diversum*; *Ureaplasma diversum*,

2)：数字は % (分離頭数 / 検査頭数)

表4 試験群と対照群から第1病日(薬剤投与前)に分離された菌のフロルフェニコール感受性

菌種 <sup>1)</sup>	群(株数)	MIC <sup>2)</sup> と菌株分布										MIC <sub>50</sub> <sup>3)</sup>	MIC <sub>90</sub> <sup>3)</sup>	
		0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64			
<i>M. haemolytica</i>	試験群(24)			1	13	10							1	2
	対照群(9)				5	4							—	—
<i>P. multocida</i>	試験群(52)		3	43	6								0.5	1
	対照群(34)		3	26	5								0.5	1
<i>H. somni</i>	試験群(3)			2	1								—	—
	対照群(2)			2									—	—
<i>M. bovis</i>	試験群(29)					2	24	3					4	8
	対照群(16)						11	4	1				4	8
<i>U. diversum</i>	試験群(14)					3	10	1					4	4
	対照群(8)				2	2	3	1					—	—

1) : 表3参照, 2) : 最小発育阻止濃度 ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ), 3) : 菌株の50%あるいは90%の発育を阻止する濃度

するMIC<sub>50</sub>とMIC<sub>90</sub>が $\leq 0.125 \sim 1 \mu\text{g}/\text{ml}$ であり、FFに対しても1および $2 \mu\text{g}/\text{ml}$ であった。*P. multocida*および*H. somni*は*M. haemolytica*とほぼ同様の値を示し、*P. multocida*のFFに対するMIC<sub>50</sub>とMIC<sub>90</sub>は0.5と $1 \mu\text{g}/\text{ml}$ であった。いっぽう、*M. bovis*と*U. diversum*はERFXに対するMICが低く、MIC<sub>50</sub>は0.5、MIC<sub>90</sub>は1または $2 \mu\text{g}/\text{ml}$ であった。FFに対するMICはERFXに次いで低く、MIC<sub>90</sub>は8または $4 \mu\text{g}/\text{ml}$ であった。なお、第5病日のFFに対する分離菌のMICは、第1病日のそれとほぼ同一であった。

抗体価測定成績: 供試牛のウイルス抗体価は、第1病日と21日後それぞれ、PIV-3が $0.81 \pm 0.70$  (平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同じ)と $0.81 \pm 0.74$ 、AdV-7が $1.18 \pm 0.79$ と $1.25 \pm 0.78$ 、BRSVが $1.32 \pm 0.84$ と $0.95 \pm 0.81$ 、IBRVが $1.10 \pm 0.81$ と $1.02 \pm 0.76$ 、BVDVが $0.45 \pm 0.56$ と $0.45 \pm 0.53$ であり、各ウイルスとも大きな変動は認めなかった。個体ごとにみても、21日後の抗体価が大幅に上昇し陽性に転じたのはPIV-3で2頭、AdV-7で3頭、BRSVで0頭、IBRVで1頭およびBVDVで2頭だった。

### 考 察

FFに対する各種病原体の薬剤感受性に関する報告は、国内外を問わず数多い[1, 6, 10, 12, 16]。Anholtら[1]は2017年、カナダのアルバータ州においてBRDC罹患牛と死亡牛の

肺や鼻腔スワブを検査し、*M. haemolytica*、*P. multocida*および*M. bovis*のFF耐性率を調べたところ、それぞれ4.3%、1.7%および25.7%だったと報告した。それ以前にもPortisら[12]は、2000~2009年に米国とカナダでBRDC罹患牛から分離された*M. haemolytica*、*P. multocida*および*H. somni*の各種薬剤に対するMICを調べ、それぞれのFF感受性株の割合は89.7~97.9%、79.1~91.0%および92.5~99.4%で推移したと報告している。同じように、国内においても薬剤感受性に関してはいくつかの報告がある。加藤ら[10]は、2004~2012年に健康牛を対象とした上部気道由来のBRDC原因菌の薬剤感受性を調査したが、*M. haemolytica*、*P. multocida*および*M. bovis*のFFに対するMICは9年間ほぼ変動がなく、*M. haemolytica*と*P. multocida*はすべての菌株が感受性であったと報告している。抗菌剤に対する菌の感受性は、主にその使用歴や検査材料の採取部位が影響する[7,11]ため、農場や地域によって差がみられる可能性はあるが、今回の調査では全国各地の9施設における主要5種類の原因菌のFFに対するMIC値にはほとんど差を認めず、過去の報告[1, 6, 10, 12, 16]とほぼ一致していた。一方、FF注射剤の臨床効果に関する報告は、国外では数多く存在する[2, 3, 8, 14, 15]ものの国内ではほとんどない。Bookerら[2]の報告によると、カナダ西部で発熱を呈したフィードロット牛を対象にFFの

有効性を評価したところ、投与群では非投与対照群に比べ再発率や死亡率が有意に低く、投与後1日から4日目の直腸温も有意に低かった。国内では加藤ら [9] が、牛の細菌性呼吸器感染症に対するFFの臨床効果はTMSと同等以上だったと報告している。今回供試したME4136は、国内の報告で用いられた製剤とは基剤が異なる徐放性水性懸濁注射剤であり、これに関する報告はまだない。今回の調査では、加藤ら [9] が用いた既存のFF製剤を対照薬としたが、有効率はME4136が有意に高かった。また、細菌とマイコプラズマ科が同時に分離された症例に対する有効率も試験群が対照群に比べ有意に高かった。このことに関して、被験薬の薬剤成分は対照薬と同一であり、今回の薬剤感受性試験成績には群間に全く差がなく、供試牛の第1病日の臨床スコアおよび病日ごとのスコア改善率にも大きな差はなかった。この中で有効率に差が生じた原因については、被験薬が徐放性に設計され、薬物動態 [13] において、既存のFF製剤 [5] に比べ基準量投与で最高血中濃度が高く、血中濃度半減期が長いことが影響した可能性がある。このほか、対照群に用いた製剤の基剤が水性ではなかったこと、投与回数が複数回だったことが、注射部位に持続的な疼痛をもたらし、対照群のスコア改善に影響した可能性も否定できない。

本調査の供試牛における薬剤投与前後の平均血中ウイルス抗体価に大きな変動はなく、測定キットの基準ではBVDV以外の4ウイルスにおいて陽性のレベルであった。これは、ウイルス混合ワクチンがほとんどの供試牛に接種されていたためと推察された。また、投与前後で抗体価が大幅に上昇した個体はごく少数であったこと、抗菌剤投与により呼吸器症状が改善したことから、BRDC発症の原因はウイルス感染ではなかったと考えられた。

ME4136の注射部位局所には、軽微な異常が数例で認められたものの、注射による有害事象は観察されず、安全性に問題はなかった。

以上の成績より、FFを有効成分とする徐放性水性懸濁注射剤であるME4136は、細菌やマイコプラズマ科による牛の細菌性肺炎に対する第一次選択治療薬として、臨床的に有用ならびに安全性が高いと評価された。

## 利益相反について

本論文に関して、開示すべき利益相反関連事項はない。

## 謝 辞

供試薬剤を提供いただいた、Meiji Seika ファルマ(株)に深謝いたします。

## 引用文献

- [1] Anholt, RM., Klima, C., Allan, N., Matheson-Bird, H., Schatz, C., Ajitkumar, P., Otto, SJ., Peters, D., Schmid, K., Olson, M., McAllister, T., Ralston, B. 2017. Antimicrobial susceptibility of bacteria that cause bovine respiratory disease complex in Alberta, Canada. *Front Vet. Sci.* doi:10.3389/fvets.2017.00207
- [2] Booker, CW., Jim, GK., Guichon, PT., Schunicht, OC., Thorlakson, BE., Lockwood, PW. 1997. Evaluation of florfenicol for the treatment of undifferentiated fever in feedlot calves in western Canada. *Can. Vet. J.* 38: 555-560
- [3] Catry, B., Duchateau, L., Van de Ven, J., Laevens, H., Opsomer, G., Haesebrouck, F., De Kruif, A. 2008. Efficacy of metaphylactic florfenicol therapy during natural outbreaks of bovine respiratory disease. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 31: 479-87
- [4] 動物用抗菌剤研究会 .2013. 牛の細菌性肺炎を適応症とする動物用抗菌性物質製剤の臨床試験実施基準 . 動物用抗菌会報 .35:104-110
- [5] 動物の薬剤耐性菌研究コンソーシアム . 2018. 平成 29 年度抗菌性物質薬剤耐性評価情報整備事業 豚の呼吸器病の臨床的ブレイクポイント等の検討 報告書 :37-51
- [6] El Garch, F., de Jong, A., Simjee, S., Moyaert, H., Klein, U., Ludwig, C., Marion, H., Haag-Diergarten, S., Richard-Mazet, A., Thomas, V., Siegwart, E. 2016. Monitoring of antimicrobial susceptibility of respiratory tract pathogens isolated from diseased cattle and pigs across Europe, 2009-2012: VetPath results. *Vet. Microbiol.* 194: 11-22
- [7] 日浅 淳, 時光宏三, 滄木孝弘 . 2018. 大規模酪農場, 中小規模酪農場および肉牛飼養農場において呼吸器症状を呈する子牛の鼻腔スワブから分離された *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica* および *Mycoplasma* 属の抗菌剤に対する薬剤感受性 . 産業動物臨床医誌 .9:153-159
- [8] Hoar, BR., Jelinski, MD., Ribble, CS., Janzen, ED., Johnson, JC. 1998. A comparison of the clinical field efficacy and safety of florfenicol and tilmicosin for

- the treatment of undifferentiated bovine respiratory disease of cattle in western Canada. *Can. Vet. J.* 39: 161-166
- [9] 加藤敏英, 加藤 洋, 齋藤雅一. 2003. 牛の細菌性呼吸器感染症に対するフロルフェニコール注射液の治療効果. *臨床獣医* .21(9):33-36
- [10] 加藤敏英, 遠藤 洋, 酒井淳一. 2013. 健康肥育牛の鼻汁から分離された *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma bovis* 及び *Ureaplasma diversum* の薬剤感受性. *日獣会誌* .66: 852-858
- [11] 藏前哲郎, 石川真悟, 林 淳, 津曲圭太, 乙丸孝之介, 帆保誠二. 2020. 重症慢性肺炎罹患牛の気管支肺胞洗浄液からの細菌分離と薬剤感受性. *日獣会誌* .73: 31-36
- [12] Portis, E., Lindeman, C., Johansen, L., Stoltman, G. 2012. A ten-year (2000–2009) study of antimicrobial susceptibility of bacteria that cause bovine respiratory disease complex—*Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, and *Histophilus somni*—in the United States and Canada. *J. Vet. Diagn. Invest.* 24: 932-944 doi: 10.1177/1040638712457559
- [13] Sedlák, L., Brožková, M., Fialová, V., Busser, JD., Embrechts, J. 2010. The influence of formulation and route of administration on pharmacokinetics of two florfenicol injectables in cattle, 5th International Conference on Antimicrobial Agents in Veterinary Medicine. Tel Aviv (Israel)
- [14] Thiry, J., González-Martín, JV., Elvira, L., Pagot, E., Voisin, F., Lequeux, G., Weingarten, A., de Haas, V. 2014. Treatment of naturally occurring bovine respiratory disease in juvenile calves with a single administration of a florfenicol plus flunixin meglumine formulation. *Vet. Rec.* 174: 430 doi: 10.1136/vr.102017.
- [15] Thiry, J., Rubion, S., Sarasola, P., Bonnier, M., Hartmann, M., de Haas, V. 2011. Efficacy and safety of a new 450 mg/ml florfenicol formulation administered intramuscularly in the treatment of bacterial bovine respiratory disease. *Vet. Rec.* 169: 526 doi: 10.1136/vr.d5498.
- [16] Timsit, E., Hallewell, J., Booker, C., Tison, N., Amat, S., Alexander, TW. 2017. Prevalence and antimicrobial susceptibility of *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, and *Histophilus somni* isolated from the lower respiratory tract of healthy feedlot cattle and those diagnosed with bovine respiratory disease. *Vet. Microbiol.* 208: 118-125 doi: 10.1016/j.vetmic.2017. 07.013

## Clinical efficacy and safety of ME4136, an injectable controlled-release aqueous suspension containing florfenicol as an active ingredient, against bovine bacterial pneumonia

Toshihide Kato<sup>1)</sup>, Masaru Ishida<sup>2)</sup>, Eiji Taguchi<sup>2)</sup>, Yasuhiro Kakinokihara<sup>3)</sup>,  
Shuzo Nishinakagawa<sup>4)</sup>, Kayoko Nishinakagawa<sup>4)</sup>, Tsutomu Matsuzaki<sup>5)</sup>

- 1) Okitama Livestock Clinic, Yamagata Prefectural Federation of Agricultural Mutual Aid Associations, 3668-3 Kubotamachi, Yonezawa 992-0002, Japan,
- 2) Shibetsu Animal Hospital Co.,LTD.,15-sen, Shibetsucho,Shibetsu 095-0371,Japan,
- 3) Kakinokihara Animal Hospital Co.,LTD.,792-7 Hosono,Kobayashi 886-0004,Japan,
- 4) Nishinakagawa animal Hospital,Co.,LTD.,3972 Ikeda,Ibusuki 891-0312,Japan,
- 5) Monbetsu Veterinary Clinical Center,7-41-11 Minamigaoka,Monbetsu 094-0013,Japan

### [Abstract]

A total of 136 cattle diagnosed with bacterial pneumonia were tested at 9 farms in Japan, and the efficacy and safety of ME4136, an injectable controlled-release aqueous suspension using florfenicol (FF) as an active ingredient, were compared with an injection of the same ingredient. Cattle were randomly divided into a test group (ME4136, n=92) and a control group (injections of the same component, n=44). FF was administered 30mg/kg once in the test group and at 10 mg/kg 2–3 times in the control group. As a result, the effective rate was significantly higher in the test group (81.8%, 63/77) than in the control group (59.0%, 23/39; P<0.01). Both groups showed comparable isolation of *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma bovis* and *Ureaplasma diversum*, and microbial susceptibilities to FF were generally high. No adverse events were observed in any test cattle. Given these results, ME4136 appears highly clinically effective and safe as a treatment for bacterial pneumonia in cattle.

**Keywords:** bovine bacterial pneumonia, florfenicol, injectable controlled-release aqueous suspension