

犬におけるエンロフロキサシンの体内動態

印牧信行¹⁾ 松浦健二¹⁾ 屋代典子²⁾ 高須一重³⁾ 後田寿子³⁾

1) 麻布大学獣医学部 (〒229 相模原市淵野辺 1-17-71)

2) バイエル(株)動物用薬品事業部 (〒108 東京都港区高輪 4-10-8)

3) (株)日本食品分析センター大阪支所 (〒564 吹田市豊津町 3-1)

(1994年12月20日受付・1995年8月25日受理)

要 約

健康成犬3頭にエンロフロキサシン (ERFX) 製剤 (5mg/kg) を単回皮下または経口投与し、尿中濃度ならびに経口投与後の血中濃度の推移を検討し、ERFXの血清蛋白結合率を *in vitro* で測定した。尿中濃度は注射剤および錠剤投与後はほぼ同様に推移し、投与後0～6時間に最高値を示し (それぞれ72.3および78.0 μ g/ml)、12～24時間においても高濃度 (8.5および12.1 μ g/ml) の値を示した。血清中濃度は、経口投与後1.3時間で最高 (1.8 μ g/ml) に達し、以後半減期3.0時間で消失、AUC₀₋₂₄は11.0 μ g $\cdot$ hr/mlの値を示した。*in vitro* 血清蛋白結合率は32.6%であった。

——キーワード：犬，エンロフロキサシン，体内動態，蛋白結合率。

日獣会誌 48, 957～959 (1995)

エンロフロキサシン (ERFX) はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に幅広い抗菌スペクトルを有する動物専用のニューキノロン系抗菌剤である^{1,3,5,9)}。本剤はさまざまな家畜の感染症に使用されている⁹⁾。いずれの家畜においてもその主要な排泄経路は腎臓および肝臓であるため、尿中には高濃度に排泄されとの報告がある^{3,6,9)}。そのため、尿路感染症に対する治療薬として期待されるが、尿中への排泄動態についての報告はない。そこで健康犬を用い、ERFXの皮下および経口投与後の尿中濃度の推移を検討した。さらに、経口投与後の血清中濃度の推移ならびに血清蛋白結合率についても検討した。

材料および方法

供試動物：临床上健康な雄の雑種成犬3頭 (体重11.0～14.5kg) を供試した。動物は個別飼育し、給餌は1日2回、給水は自由摂取とした。

投与方法：ERFXの投与量は5mg/kgとし、注射剤 (1ml中ERFXを25mg含有する) は単回皮下投与、錠剤 (1錠中ERFXを50mg含有する) は空腹時に単回経口投与した。投与は錠剤について先に行い、単回皮下投与は2週間の休薬の後、注射剤の投与を行った。

試料の採取および保存：尿は投薬前、投薬後0～6, 6～12, 12～24および24～48時間の間隔で採取した。各時間帯に自然に排泄された尿を蓄尿すると同時に、投薬6, 12, 24および48時間後にカテーテルで採取した尿を合わせ、それぞれの時間帯の尿とした。尿は採取後直ちに凍結し-20℃にて保存した。血清は錠剤投与では投

薬前、投薬後0.5, 1, 2, 4, 6, 12および24時間に約3mlの血液を採取し、室温に放置して凝固させ、遠心分離して得たものを、ただちに凍結し-20℃にて保存した。

測定方法：尿中および血清中濃度の測定はbioassay法により、血清蛋白結合率は遠心限外濾過法にて実施した。Bioassayは検定菌として *E. coli* Kp を、測定用培地としてハートインヒュージョン培地を用い、agar well法により行った。尿および血清はリン酸緩衝液 (pH 7.0) を加えて混合し、C18カートリッジカラムに吸着、溶出後、減圧乾固した。これをリン酸緩衝液に溶解し試料溶液とした。ERFX標準溶液は0.02, 0.04, 0.08, 0.16および0.32 μ g/mlの5段階に希釈したものを使用し、このうち、0.08 μ g/mlを中心標準溶液とした。菌液調製用培地で調製した検定菌液を、測定用培地に添加し (0.5%) シャーレに分注固化後、4個の穿孔 (8mm ϕ の穿孔器使用) を施した。各測定用培地の対角上の2つの孔に中心標準溶液を、残りの2つの孔に各濃度の標準溶液を注入し、37℃, 15～16時間培養後の阻止円直径を測定し、検量線を作成した。同様に各測定用培地の対角上の2つの孔に中心標準溶液を、残りの2つの孔に試料溶液を注入し、37℃, 15～16時間培養後の阻止円直径を測定した。検量線の傾きと試料溶液ならびにこれに対応する中心標準溶液の阻止円直径よりERFX濃度を算出した。血清蛋白結合率の測定については、健康な成犬のプール血清を10%炭酸ガスでpH 7.4に調整し、37℃, 15分間あらかじめ保温後、ERFX溶液を加え (1 μ g/ml) 同温度で10分間反応させた後、反応液を

限外濾過器^{a)}に移し遠心 (1,000g, 30 分間) し、濾液中の ERFX 濃度を以下の条件下で HPLC (高速液体クロマトグラフ) 法で測定した。ポンプは LC-6A 型^{b)}、検出器は分光蛍光 HPLC モニタ RF535 型^{b)}を用い、分離カラムは TSK gel ODS80TM^{c)}を使用した。移動相にアセトニトリル：水：トリメチルアミン (pH 2.5) を用い、カラム温度 40℃、流速 1.3ml/min、注入量 20μl 励起波長 282nm、蛍光波長 445nm で行った。測定値を X、対照として 1/15M リン酸緩衝液 (pH 7.4) で同様の処理をして得られた値を Y として、以下の式により蛋白結合率を求めた。

$$\text{蛋白結合率}(\%) = Y - X / Y \times 100$$

薬力学的パラメータの算出は、血清中濃度について、最高濃度 (C max) および最高濃度到達時間 (T max) を実測値、濃度曲線下面積 (AUC) を台形法、消失半減期 (T_{1/2}) を最小二乗法による直線回帰により求めた。

成 績

尿中濃度の推移：尿中濃度の推移を表 1 に示す。注射剤皮下投与後のピークは 0～6 時間に 72.3±67.4μg/ml を示し、12～24 時間においても 8.5±6.6μg/ml の高値を示した。また、錠剤経口投与後のピークは 0～6 時間に 78.0±36.8μg/ml で、12～24 時間においても 12.1±7.7μg/ml の高値を示した。このように、注射剤皮下投与と錠剤経口投与とで、ほぼ同様の尿中濃度の推移を示した。

血清中濃度の推移：錠剤の経口投与後の血清中濃度の推移を図 1 に示す。投与後 30 分では、個体間で変動が大きく、吸収に差がみられたものの、1 時間以降変動は小さくなり、いずれの個体でも類似した推移となった。薬物動態パラメータについては表 2 に示すが、吸収は速やかで、投与後 1.3±0.6 時間には C max 1.8±0.4μg/ml

に達した。その後 3.0±0.6 時間の T_{1/2} で減少し、AUC₀₋₂₄ は 11.0±1.5μgr・hr/ml であった。なお、bio-assay における検出限界は、血清、尿ともに 0.02μg/ml であった。

血清蛋白結合率：犬プール血清を用いて測定した *in vitro* 血清蛋白結合率 (表 3) は平均 32.6% であった。

考 察

犬における ERFX 投与後の尿中濃度測定の結果、皮下および経口のいずれの経路においても推移は同様であった。ERFX の尿中濃度は投与後 12～24 時間においても経口投与後の最高血中濃度を上回り、平均 8.5μg/ml

表 1 犬にエンロフロキサシン (ERFX) を単回 5mg/kg 投与した後の尿中濃度の推移

投与 経路 (頭)	頭数	尿 中 濃 度 (μg/ml)			
		0～6	6～12	12～24	24～48hr
経口	3	78.0±36.9	51.3±26.5	12.1±7.7	1.1±0.6
皮下	3	72.3±67.4*	50.1±37.6	8.5±6.6	0.5±0.3

* Mean±S.D.

表 2 犬にエンロフロキサシンを 5mg/kg 単回経口投与した後の血清中濃度および薬物動態学的パラメータ

頭数 (頭)	C max (μg/ml)	T max (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC ₀₋₂₄ (μg・hr/ml)
3	1.8±0.4*	1.3±0.6	3.0±0.6	11.0±1.5

* Mean±S.D.

表 3 *In vitro* におけるエンロフロキサシンの犬血清蛋白結合率

ERFX 添加濃度	蛋白結合率 (%)
1μg/ml	35.0
	31.0
	31.9
平 均	32.6

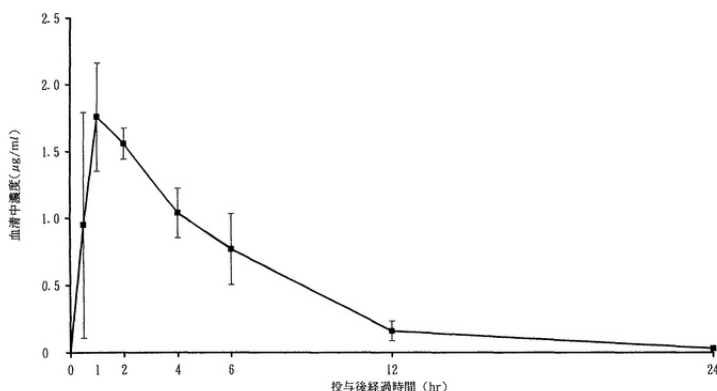


図 1 犬にエンロフロキサシン単回 5mg/kg 経口投与した後の血中濃度の推移

a) MPS-3, Amicon, U.S.A.

b) 島津製作所, 京都, ソー, 東京

c) 4.6mmφ×15cm, 東ソー, 東京

以上を示した。この値は、おおむね $1\mu\text{g/ml}$ 未満と報告^{3,9)}されている犬の主要病原菌に対する ERFX の最小発育阻止濃度 (MIC) の数倍から数十倍の高濃度であり、十分な効力を発揮するものと考えられた。

人体用のニューキノロン系抗菌剤には、ofloxacin (OFLX), Lomefloxacin のように尿中排泄がおもなものから, ciprofloxacin (CPFX) norfloxacin (NFLX) 等, 尿中排泄率が低いものがある⁸⁾。このうち, OFLX 等腎排泄型キノロンは腎機能の低下した高齢者への投与により, 血中濃度の上昇が認められるため, 投与量の補正等が必要である⁴⁾。いっぽう, CPFX, NFLX にはこのような傾向は認められないとの報告⁴⁾もある。ERFX は犬に投与した場合, 尿中ならびに胆汁中に排泄され, 投与 1 時間後の両体液中濃度はほぼ同レベルとの報告⁹⁾があることから, CPFX, NFLX と同様, 腎機能の低下した動物にも通常の用量で投与することは可能と考えられる。

今回検討した ERFX 経口投与後の犬の血中動態パラメータを Stegemann⁷⁾ らがビーグル犬を用いて検討した値と比べると, C max および AUC においてやや高い推移を示した (C max は 1.8 対 $1.2\mu\text{g/ml}$, AUC は 11.0 対 $7.1\mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$)。Aucoin¹⁾ は血中濃度測定に通常用いられるビーグル犬は, その他の犬種に比べ薬剤排泄が速やかで, そのため血中濃度も低く推移する。実際に抗菌剤の投与対象となる感染症罹患犬を用いた検討では, ビーグル犬より高濃度で推移することが確認されたと報告している。今回の測定には健康な雑種犬を用いたが, 健康なビーグル犬を用いた Stegemann の結果よりやや高値で推移し, Aucoin¹⁾ の報告に準ずる結果であった。

いっぽう, ERFX の経口吸収性は良好で高い生物学的利用率を示し, 皮下および経口投与後の薬物動態学的

パラメータに大きな相違はないと報告されている⁹⁾。今回, 血中濃度の推移についての比較は行わなかったが, 両投与経路における尿中濃度の推移はほぼ同様であったことから, 血中濃度についても大きな相違はないものと推察された。

血清蛋白結合率は, 抗菌剤の種類により大きく異なるが, ニューキノロン系の各薬剤はおおむね 50% 以下である⁸⁾。今回測定した ERFX は 32.6% であり, 他のキノロン系薬剤同様, 血清蛋白の影響の少ない薬剤であると推察された。

臨床に抗菌剤を使用する場合, 対象となる菌が感受性であるとともに, 感染部位に活性を有する十分な濃度が分布することが重要である。この点に関して, ERFX は多くのグラム陽性および陰性菌に強い抗菌力を有し, 組織への移行も良好であることから, さまざまな感染症への適用が考えられている^{1,2,3,9)}。特に, 今回測定した尿中への分布は良好で, 24 時間以上にわたり高い濃度が維持されることから, 尿路感染症に対しては 1 日 1 回で十分な効果が期待できるものと考えられる。

引用文献

- 1) Aucoin D : Proc East Vet Conf, 13-23 (1990)
- 2) Bauditz : Vet Med Review 2, 137-140 (1987)
- 3) Boothe DM : Vet Med, 89, 744-753 (1994)
- 4) 森田昌良, 鈴木駿一 : Chemotherapy, 41, 1272-1276 (1993)
- 5) Scheer M : Vet Med Review, 2, 90-99 (1987)
- 6) Scheer M : Vet Med Review, 2, 104-118 (1987)
- 7) Stegemann M, Scheer M : abstract In X Congress Eur Soc Vet Dermatol, 255-256 (1993)
- 8) 植松俊彦, 中島光好 : 化学療法の領域, 10, 417-424 (1994)
- 9) Vancutsem PM, Babish JG, Schwark WS : Cornell Vet, 80, 173-186 (1990)

Pharmacokinetics of Enrofloxacin in Dogs

Nobuyuki KANEMAKI*, Kenji MATSUURA, Noriko YASHIRO,
Kazushige TAKASU and Hisako USHIRODA

* School of Veterinary Medicine, Azabu University, 1-17-71 Fuchinobe, Sagami-hara 229, Japan

SUMMARY

The injectable or tableted enrofloxacin (ERFX, 5mg/kg) was administered to 3 adult dogs, and urine or serum (only with tablet) levels and binding rate to serum protein *in vitro* were measured. The urinary levels after injection and tablet medications were the same, showing peak levels of 72.3 and 78.0 $\mu\text{g/ml}$ at 0~6 hrs, with continued high levels of 8.5 and 12.1 $\mu\text{g/ml}$ at 12~24 hrs after subcutaneous and oral administrations, respectively. After tablet administration, serum level reached a peak of 1.8 $\mu\text{g/ml}$ at 1.3 hrs, declining later with a half-life of 3.0 hrs and the AUC₀₋₂₄ of 11.0 $\mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$. The *in vitro* protein binding rate of ERFX was 32.6%. —Key words : dog, enrofloxacin, pharmacokinetics, protein binding rate.

J. Jpn. Vet. Med. Assoc., 48, 957~959 (1995)