

猫におけるエンロフロキサシンの尿および血中動態

誌名	日本獣医師会雑誌 = Journal of the Japan Veterinary Medical Association
ISSN	04466454
著者	佐伯, 英治 屋代, 典子 高須, 一重 後田, 寿子
巻/号	48巻12号
掲載ページ	p. 960-963
発行年月	1995年12月

猫におけるエンロフロキサシンの尿および血中動態

佐伯英治¹⁾ 屋代典子²⁾ 高須一重³⁾ 後田寿子³⁾

- 1) 日本獣医畜産大学獣医畜産学部 (〒180 武蔵野市境南町一丁目7番1号)
- 2) バイエル(株)動物用薬品事業部 (〒108 東京都港区高輪四丁目10番8号)
- 3) ㈱日本食品分析センター大阪支所 (〒564 吹田市豊津町3番1号)

(1995年3月24日受付・1995年8月25日受理)

要 約

エンロフロキサシン(enrofloxacin)錠剤および注射剤を、健康成猫3頭に経口あるいは皮下投与(5mg/kg)し、尿中濃度の推移を経時的に測定した。錠剤については血中濃度もあわせて測定して、*in vitro*における血清蛋白結合率を検討した。経口投与後6時間から24時間までの尿中濃度はほぼ一定(平均125~140 μ g/ml)の値で推移した。いっぽう、皮下投与後の尿中濃度は経口投与のそれに比較して、投与後漸増し、投与後12時間に最高値(217 μ g/ml)に達した。投与後48時間までの累積回収率は、経口、皮下投与ともほぼ同程度であった。血清濃度は経口投与後速やかに上昇し、1時間後に最高値(2.9 μ g/ml)を示し、濃度曲線下面積は21.4 μ g \cdot hr/ml、消失半減期は5.9時間であった。*In vitro*の血清蛋白結合率は35.9%であった。

——キーワード：猫、エンロフロキサシン、薬物動態。

日獣会誌 48, 960~963 (1995)

抗菌剤を選択するにあたっては、細菌の感受性ととも
に薬剤の体内における消長を把握しておく必要がある。

エンロフロキサシンは広域のスペクトラムと強い抗菌
活性を有するニューキノロン系の抗菌剤であり、さまざ
まな家畜への応用が検討されており、尿中に排泄され
る^{1,2,4,8)}。しかし、猫に関しては尿中濃度の推移を明ら
かにした報告はない。そこで今回、エンロフロキサシン
を猫に単回経口または皮下投与し、尿中と血清中濃度の
推移ならびに*in vitro*での血清蛋白結合率について検討
した。

材料および方法

被験物質としてエンロフロキサシンの錠剤(1錠中50
mg含有)と注射剤(2.5%製剤)を供試した。

供試動物として臨床的健康な雄の成猫3頭(体重3.4
~4.3kg)を使用した。猫は個別にステンレス製ケージ
に収容し、市販のドライフードと水を給与した。

エンロフロキサシンの投与量は5mg/kgとし、錠剤
は空腹時に単回強制経口投与、注射剤は単回皮下投与し
た。投与はまず錠剤について行い、その9日後に注射剤
を同一供試猫に投与した。尿中薬剤濃度を測定するため
に、投与前、投与後6、12、24時間および24~48時間
に採尿した。投与前から投与後24時間までは、膀胱内
にカテーテルを留置し所定の時間に採尿した。24時間
以後はカテーテルを除去して自然排泄尿を採取した。各
時間帯ごとに尿量を測定した後、その一部は直ちに凍結

し測定時まで-20℃にて保存した。また、錠剤について
は投与前、投与後1、2、4、6、12および24時間に採血
し、血清は使用時まで-20℃にて保存した。なお、錠剤
投与の3頭中1頭は、投与後にその一部を吐き出したた
め、経口投与後の濃度測定は2頭より採取した試料につ
いて行った。

尿中および血清中濃度は*E. coli* Kp株を検定菌とし、
ハートインヒュージョン(HI)培地を用いたバイオアッ
セイ(アガーウェル法)により測定した。すなわち、尿
と血清1mlにリン酸緩衝液(pH 7.0)10mlを加えて混
合し、C18カートリッジカラム(メタノール10ml、精
製水10mlおよび飽和EDTA \cdot 2Na溶液10mlを通し
前処理したもの)に吸着後、0.1%アンモニア添加70%
メタノール10mlで溶出させた。溶出液を減圧乾固し、
続いてリン酸緩衝液で溶解せしめ試料溶液とした。エン
ロフロキサシン標準溶液は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。検定菌を菌液調
整用培地で調製し、HI培地に0.5%の濃度に分注固化後、
4つの孔(8mm ϕ の穿孔器使用)を穿ち測定用培地とし
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つの孔に試料溶液を注入し、37℃で15~16時
間培養後の阻止円直径を測定した。同様に、試料の代わ
りに各濃度の標準溶液を注入して、培養後の阻止円直径
より検量線を作成した。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濃度を

算出した。なお、血清中濃度に関する薬動力学パラメータとして、最高濃度 (C max) および最高濃度到達時間 (T max ; 実測値)、濃度曲線下面積 (AUC ; 台形法) ならびに消失半減期 (T_{1/2} ; 最小二乗法による直線回帰) を求めた。

血清蛋白結合率の測定は、健常成猫より採取したプール血清を用い、遠心限外濾過法により繰り返し3回行った。エンロフロキサシン溶液 (0.1μg/μl) 10μl を予め37°Cで15分間保温したプール血清 (10%炭酸ガスでpH 7.4に調整) 1ml に加え、10分間反応後限外濾過器で遠心 (1000g, 30分) した。濾液中のエンロフロキサシン濃度を高速液体クロマトグラフ (HPLC) 法で測定した値 (X) と、対照として1/15Mリン酸緩衝液 (PBS) について、同様の処理を施して得られた値 (Y) から以下の計算式に則って蛋白結合率を求めた。

$$\text{蛋白結合率} = \frac{Y-X}{Y} \times 100$$

成 績

尿中濃度の推移および累積排泄率：尿中濃度の推移は図1に示すとおりであった。エンロフロキサシン経口投与後6時間で平均140.0μg/mlに達し、以降24時間まで、平均125~140μg/mlの値を維持した。尿中累積排泄率は、0~48時間で投与量の28.6%であった。いっぽう、皮下投与6時間後では63.7μg/mlと経口投与に比べて低いものの、12時間後では216.7μg/mlと経口投与の値を上回った。その結果、0~48時間の尿中累積排泄率は31.3%に達した。

考 察

経口投与後の血清中濃度の推移：経口投与後の血清中濃度の推移を図2に示した。これらは、2頭のみ成績であるが、いずれの測定時点においても個体間の変動は少なかった。経口投与後の吸収は速やかで、投与1時間後には最高値 (No.1の供試猫で2.9μg/ml, 同じくNo.2で2.8μg/ml) に達し、その後徐々に消失した。すなわち、投与6時間後および12時間後の2頭の血清中濃度は、それぞれ1.2および1.4μg/mlならびに0.6および0.8μg/mlであった。同じく24時間後では0.18および0.20μg/mlにまで低下した。これらの成績から、T_{1/2}はそれぞれ5.3および6.4時間 (平均5.9時間) と算定された。AUC₀₋₂₄は20.4および22.4μg・hr/ml (平均21.4μg・hr/ml) であった。なお、尿中および血中とも検出限界は0.02μg/mlであった。

血清蛋白結合率：猫プール血清を用いて *in vitro* で測定した血清蛋白結合率は、エンロフロキサシン添加濃度1μg/mlで平均35.9%であった (表1)。

猫にエンロフロキサシンを5mg/kgで単回経口または皮下投与した後の、尿中動態について比較検討したところ、その推移には投与経路により若干の相違が認められた。すなわち、経口投与の場合、尿中濃度の上昇が速やかで、その後プラトーな状態が24時間後まで継続した。いっぽう、経口投与に比べ、皮下投与では濃度は漸増を示したものの、48時間後までの累積排泄率はほぼ同等で投与量の30%前後となることが明らかとなった。

猫および犬の感染症起因菌に対する本剤の抗菌活性に

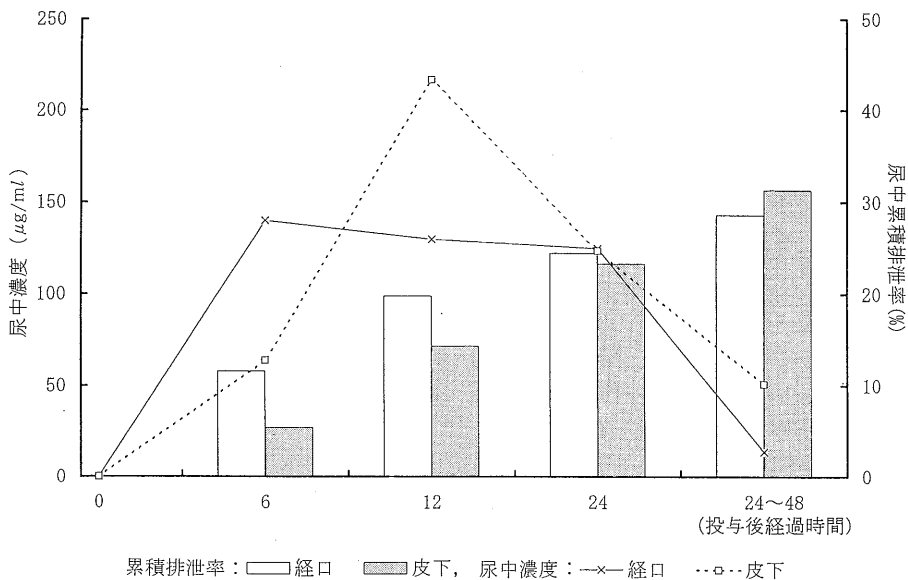


図1 猫におけるエンロフロキサシン単回5mg/kg皮下または経口投与後の平均尿中濃度の推移

猫におけるエンロフロキサシンの尿および血中動態

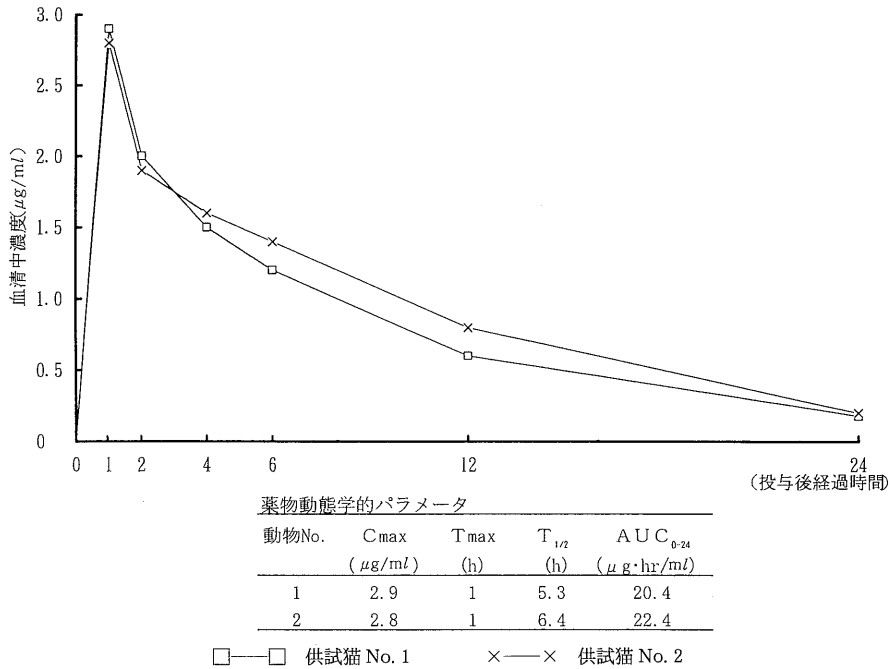


図2 猫におけるエンロフロキサシン単回 5mg/kg 経口投与後の個体別血清中濃度の推移と薬物動態

表1 エンロフロキサシンの猫 (3頭) 血清蛋白結合率

エンロフロキサシン添加濃度	血清蛋白結合率(%)
1μg/ml	37.7, 34.7, 35.2 (平均 35.9)

については、ほとんどの菌種を 1μg/ml 未満の濃度で発育阻止し得ると報告されている^{2,3,8)}。今回の尿中濃度測定結果によれば、尿中には本剤投与後 24~48 時間においてさえ、経口投与後で 13.6μg/ml、皮下投与後で 50.7 μg/ml と、各種細菌を発育阻止するに十分な量のさらに 10 倍あるいは 50 倍の濃度を示すことが明らかとなった。

猫に本剤を経口あるいは皮下投与した後の血中薬物動態にはほとんど差異はなく^{1,2,4,6)}、5mg/kg 経口投与後では Cmax 1.8~1.9μg/ml、AUC_{0-∞} 15.6μg·hr/ml、T_{1/2} 4.5 時間であると報告されているが^{4,6)}、今回得られたいずれのパラメータもこれらの成績をやや上回っていた。いっぽう、犬における 5mg/kg 経口投与後の血中薬物動態について、Stegemann⁹⁾はそれぞれ Cmax 1.2μg/l、AUC_{0-∞} 7.1μg·hr/l、T_{1/2} 3.8 時間であったと報告している。すなわち、猫における既報値^{4,6)}ならびに今回得られた成績のいずれも、犬における報告値⁹⁾を明らかに上回っていることから、エンロフロキサシンは

犬よりも猫においてより吸収されやすく、かつ、排泄あるいは代謝されにくいものと考えられた。

抗菌剤の体内における効果を左右する要因の一つに血清蛋白結合率があげられるが、今回の測定値は 35.9%と、他のニューキノロン系薬剤^{5,7)}のそれと同程度であり、本剤が猫の血清蛋白の影響を受けにくい薬剤であると推察された。

以上の成績から、本剤の猫への適用の有用性が示唆された。特に尿中濃度の推移から、本剤の 5mg/kg 1 日 1 回の経口あるいは皮下投与により、尿路の感染症に対しても十分な効果を期待しうるものと結論された。

引用文献

- 1) Boothe DM : Vet Med, 84, 884-904 (1989)
- 2) Boothe DM : Vet Med, 89, 744-753 (1994)
- 3) Scheer M : Vet Med Rev, 2/87, 90-99 (1987)
- 4) Scheer M : Vet Med Rev, 2/87, 104-118 (1987)
- 5) 清水喜八郎, 戸塚恭一, 深田智子: キノロン薬, 上田 泰, 他編, 第1版, 370-376 ライフサイエンス, 東京 (1991)
- 6) Stegemann M, Scheer M : In X Congress Eur Soc Vet Dermatol, 255-256 (1993)
- 7) 武田勝男, 矢野 茂, 佐久間由光, 他 : Chemotherapy, 41 S-5, 128-139 (1993)
- 8) Vancutsem PM, Babish JG, Schwark WS : Cornell Vet, 80, 173-186 (1990)

Urinary and Blood Level of Enrofloxacin in Cats

Hideharu SAEKI*, Noriko YASHIRO, Kazushige TAKASU, Hisako USHIRODA

* Nippon Veterinary and Animal Science University, 1-7-1 Kyonan-cho, Musashino, Tokyo 180, Japan

SUMMARY

Urinary and serum concentrations of enrofloxacin were studied in 3 adults cats after subcutaneous and oral administration of 5mg/kg of the injectable or tablet formulation. Mean urinary concentrations of 125-140 μ g/ml were maintained from 6 to 24hrs after oral administration. After subcutaneous administration, the increase in concentration was rather slower than oral route, but showing a higher peak level of 217 μ g/ml at 12 hrs. The 48hr-cumulative recovery rates were similar in both routes of administration. The serum concentration rapidly increased after oral administration reaching a high peak level of 2.9 μ g/ml. The under-curve area was 21.4 μ g · hr/ml and the half life was 5.9hrs. The *in vitro* serum protein binding rate was 35.9%. —Key words : cat, enrofloxacin, pharmacokinetics.

J. Jpn. Vet. Med. Assoc., 48, 960~963 (1995)



ローベルト・コッホから、北里柴三郎へ。
そして今、あなたへ。

叡智と実践

この言葉は、学祖北里柴三郎の志。その恩師ローベルト・コッホの理論に培われた、本学の建学の精神です。学問は実学——実際に役立つ学問であるべきもの。実学の源流があなたへ、そして未来へとつながっていきます。

- 獣医畜産学部 —— 獣医学科は6年制です ——
- 獣医学科 120名 <推薦を含む>
 - 畜産学科 120名 <推薦を含む>
 - 畜産土木工学科 100名 <指定校推薦・推薦を含む>

- 水産学部
- 水産増殖学科
 - 水産食品学科
- 160名 <推薦を含む>
水産学部は学科別でなく学部として募集し、4年次進級の際に学科を決定します。

◆ 1996年度入試日程 (*選抜入試は学科によって日程が異なりますので、ご注意ください。)

	推 薦	選 抜	選抜(I期)	選抜(II期)
	獣医畜産学部 水産学部	獣医学科	① 畜産学科 ② 畜産土木工学科 ③ 水産学部	畜産学科 畜産土木工学科
受付期間	11月8日(水)~ 11月22日(水)	12月21日(水)~ 1月17日(水)	1月11日(水)~ 2月1日(水)	2月21日(水)~ 3月1日(金)
試験日	12月3日(日)	2月1日(水)	2月11日(日)	3月10日(日)
合格発表日	12月11日(月)	2月9日(金)	① 2月16日(金) ② 2月19日(月)	3月15日(金)

◆ 試験場

北里大学相模原キャンパス
神奈川県相模原市北里1-15-1
☎ 0427-78-8002

● 学生募集要項は、1,390円(送料を含む)の普通封筒と送り先を記入したタテ5cmヨコ10cm位の紙片を同封のうえ、大学本部へ志望学部名を必ず明記して、ご請求ください。

北里大学

大学本部・東京都港区白金5丁目9番1号 〒108 ☎03(3446)3289
獣医畜産学部・青森県十和田市東二十三番町35番1号 〒034 ☎0176(24)9307
水産学部・岩手県気仙郡三陸町越喜来字烏頭160の4 〒0222-01 ☎0192(44)2121