

慢性腎臓病の犬における血中オルビフロキサシン 濃度の評価

船山 麻理菜 上 地 正 実[†]

日本大学生物資源科学部 (〒 252-0880 藤沢市亀井野 1866)

(2014年1月27日受付・2014年4月24日受理)

要 約

オルビフロキサシンは濃度依存的に殺菌活性を示す動物用フルオロキノロン系抗菌薬であり, おもに腎臓から排泄される。本研究では, 慢性腎臓病 (Chronic Kidney Disease : CKD) モデル犬及び健康犬にオルビフロキサシンを 5.0 mg/kg 単回経口投与し, 血中濃度を経時的に測定した。CKD 群 (n=3) 及び健康群 (n=3) の糸球体濾過量はそれぞれ 2.32 ± 0.45 ml/min/kg, 4.14 ± 0.66 ml/min/kg であった。オルビフロキサシンの最高血中濃度は, 健康群で投与 1 時間後に 3.60 ± 0.23 μ g/ml, CKD 群で投与 2 時間後に 3.07 ± 0.31 μ g/ml であった。平均血中濃度は投与 24 時間後に健康群では 0.45 ± 0.14 μ g/ml, CKD 群では 0.41 ± 0.10 μ g/ml であった。両群ともにオルビフロキサシンの平均血中濃度及び 7 日間連続経口投与シミュレーションによる血中濃度推移に有意差は認められなかった。本研究より, オルビフロキサシンは腎機能の低下した CKD の犬において, 投与量及び投与間隔の調整は不要であるものと示唆された。

——キーワード: CKD, フルオロキノロン系抗菌薬, 糸球体濾過量, オルビフロキサシン, 反復投与シミュレーション。——

----- 日獣会誌 67, 603~607 (2014)

フルオロキノロン系抗菌薬は DNA ジャイレース及びトポイソメラーゼ活性を抑制し, グラム陽性菌, グラム陰性菌, マイコプラズマに対して濃度依存的に殺菌活性を示す [1]。オルビフロキサシンは動物用の第 3 世代フルオロキノロン系抗菌薬であり, これまで犬, 猫をはじめとする動物種で有効性が示されてきた [2-12]。オルビフロキサシンは吸収後の組織移行性に優れ [6], 感受性菌の大部分に対して比較的低い 1.56 μ g/ml の最小阻止濃度を示す [13]。また血漿タンパク結合率が他のフルオロキノロン系抗菌薬と比較して低く [14, 15], 血中半減期が短く有害反応が少ないなどの良好な特徴をもつ抗菌薬として, 獣医療域で広く使用されている [6, 16]。

慢性腎臓病 (Chronic Kidney Disease : CKD) は片腎または両腎の構造的, 機能的異常を示した状態と定義され, 高齢の犬に多く認められる [17, 18]。CKD の要因は, 免疫性障害, アミロイドーシス, 線維化, 炎症, 感染, 尿閉塞などがあげられる [19, 20]。これらの障害は糸球体, 尿細管, 血管または間質の病態生理学的変更を経て, 機能性ネフロン数の減少を誘発し, 腎排泄型

の薬物排泄に影響する可能性がある。

本研究の目的は, CKD を実験的に誘発した犬に対してオルビフロキサシン 5.0 mg/kg の単回経口投与を行い血中濃度の推移を評価するとともに, 反復投与シミュレーションを実施し, CKD の犬におけるオルビフロキサシンの投与量について評価することであった。

材料及び方法

本研究は日本大学生物資源科学部の動物実験倫理指針に基づいて実施された。日本大学生物資源科学部獣医学科内科学研究室にて管理されるビーグル犬のうち, 一般身体検査, 尿検査及び血液検査で異常を認めない 3 頭を健康群とした。また, 同様の検査で異常の認めない 3 頭から左腎摘出を行い, 3 週間経過した後に 1/6 の右腎動脈塞栓術を行うことで CKD 群を作成した。すべての犬は 1 頭ずつケージ飼いとし, 実験終了まで市販のドッグフードを 1 日 2 回給餌した。

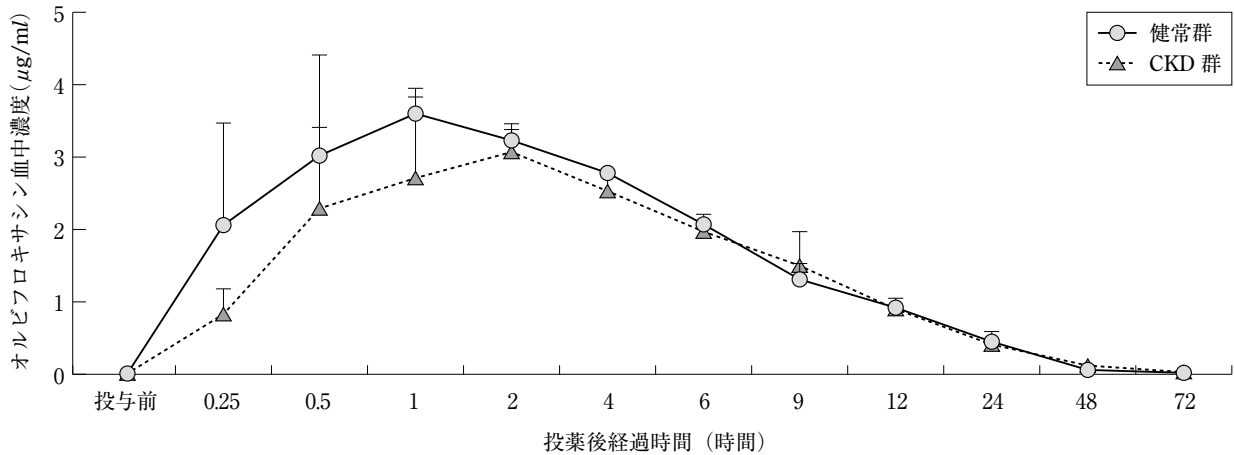
糸球体濾過量は, イヌリン (イヌリド[®]注, (株)富士薬品, 埼玉) を使用した血漿イヌリンクリアランス法を用いて算出した。イヌリン血中濃度はノンコンパートメ

[†] 連絡責任者(現所属) : 上地正実 (JASMINE どうぶつ循環器病センター)

〒 224-0001 横浜市都筑区中川 2-7-3 ☎ 045-532-8451 FAX 045-532-8456

E-mail : uechi.masami@cardiovets.jp

慢性腎機能障害の犬におけるオルビフロキサシンの薬物動態



| | 投与前 | 0.25 | 0.5 | 1 | 2 | 4 | 6 | 9 | 12 | 24 | 48 | 72 |
|------|--------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| 健常群 | < 0.01 | 2.06 ±1.41 | 3.02 ±1.39 | 3.60 ±0.23 | 3.23 ±0.23 | 2.78 ±0.07 | 2.07 ±0.11 | 1.31 ±0.22 | 0.92 ±0.13 | 0.45 ±0.14 | 0.06 ±0.02 | 0.02 ±0.01 |
| CKD群 | < 0.01 | 0.83 ±0.35 | 2.29 ±1.12 | 2.71 ±1.24 | 3.07 ±0.31 | 2.53 ±0.29 | 1.97 ±0.24 | 1.97 ±0.17 | 0.90 ±0.09 | 0.41 ±0.10 | 0.12 ±0.07 | 0.03 ±0.02 |

図1 オルビフロキサシン単回投与後の血中濃度の推移
健常群と比較してCKD群は、最高血中濃度到達時間の延長及び緩徐性排泄相を示した。

ントにより解析し、血中濃度-時間曲線下面積 (AUC_t) は以下の台形公式にて求めた [21, 22].

$$AUC_t = \sum_{t=0}^{t_{last}} \frac{(t_n - t_{n-1}) \cdot (C_n + C_{n-1})}{2} + \frac{C_{last}}{\lambda_z}$$

t: イヌリン投与後の時間 (min), t_{last} : 血中濃度が得られた最後の時間 (min), C_n 及び C_{n-1} : イヌリン投与後の血中濃度 (mg/ml), t_n 及び t_{n-1} : イヌリン投与後の時間 (min) をそれぞれ表している. λ_z : 消失曲線の傾き (最後3点のイヌリン血中濃度と時間から得られた自然対数の直線回帰から算出した). すべてのクリアランス値は体重 (kg) で標準化した.

オルビフロキサシン (ビクタス®SS錠, DSファーマアニマルヘルス(株), 東京) として 5.0 mg/kg を 10 ml の水とともに単回経口投与した. 投与 20 時間前から投与 4 時間後まで絶食とし, 水は自由飲水とした. 分析試料は, 投与前, 投与後 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 9, 12, 24, 48 及び 72 時間の計 12 時点で橈側皮静脈から 2.5 ml 採血し, ヘパリンナトリウム添加試験管に分注後, 3,000 rpm で 10 分間遠心分離した血漿とした. 採取した血漿はただちに -18°C 以下で凍結保存した. すべての犬は 2 回試験を行い, 1 回目の試験で採取された血漿を用いて分析を行った. 再分析が必要な場合は 2 回目の試験で採取された血漿を使用した. オルビフロキサシンの測定は, 高速液体クロマトグラフ法 (蛍光検出) を使用し, 分析条件は, 定量限界 0.01 µg/ml, 添加回収率 70% 以上, 変動係数 20% 以下とした.

オルビフロキサシンの最高血中濃度 (C_{max}) は実測

値を採用し, 最高血中濃度到達時間 (T_{max}) は最初に C_{max} を示した時間とした. AUC_t は実測値のみを採用して台形法により算出し, 半減期 (t_{1/2}) を算出した. また, オルビフロキサシン単回投与時の平均血中濃度推移を用いて, 10.0 mg/kg, 5.0 mg/kg, 2.5 mg/kg を 1 日 1 回, 7 日間反復経口投与した場合のシミュレーションを実施した. 不定間隔投与の血中薬物動態の推算は, 1 日を 240 分割したおのおのの時間における推定血中濃度を以下の公式にて算出し, 各投与時の推定血中濃度を重ね合わせる「重ね合わせ法」により求めた [23].

$$C_{max} = D \cdot \frac{F}{Vd} \times 1 / (1 - e^{-kel \cdot t})$$

$$C_{min} = C_{max} \times e^{-kel \cdot t}$$

D: 投与量, F: オルビフロキサシンの絶対利用率, Vd: 分布容積, kel: 薬物消失速度定数, t: 経過時間をそれぞれ表している.

CKD 群は試験終了後, 右腎の病理組織学的評価を実施した. すべての値は平均値 ± 標準偏差で示した.

成 績

健常群は年齢 3.7 ± 2.4 歳, 体重 11.5 ± 0.8 kg, CKD 群は年齢 9.0 ± 1.6 歳, 体重 11.7 ± 0.8 kg であった. 健常群の糸球体濾過量は 4.14 ± 0.66 ml/min/kg, CKD 群の糸球体濾過量は 2.32 ± 0.45 ml/min/kg であった.

オルビフロキサシンの C_{max} は, 健常群では投与後 1 時間で 3.60 ± 0.23 µg/ml, CKD 群では投与後 2 時間で 3.07 ± 0.31 µg/ml であった. 両群ともに t_{1/2} は 2 相性を

表 健常群及びCKD群における薬物動態学的パラメータ

| | AUCt ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$) | Cmax ($\mu\text{g}/\text{ml}$) | Tmax (hr) | $t_{1/2}$ 1相 (hr) | $t_{1/2}$ 2相 (hr) |
|------|---|-------------------------------------|--------------------|----------------------|----------------------|
| 健常群 | 41.11 ± 4.70 | 3.75 ± 0.40 | 0.75 ± 0.27 | 2.8 ± 0.49 | 10.43 ± 0.62 |
| CKD群 | 38.79 ± 4.16 | 3.35 ± 0.35 | 1.08 ± 0.27 | 3.02 ± 1.77 | 12.77 ± 3.13 |

AUCt: 血中濃度-時間曲線下面積, Cmax: 最高血中濃度, Tmax: 最高血中濃度到達時間, $t_{1/2}$: 半減期

示した(表)。また両群ともに投与後72時間までオルビフロキサシンが検出され、血中濃度に有意差は認められなかった。オルビフロキサシンの平均血中濃度は、健常群及びCKD群ともに投与後6~12時間で急激に減衰し、投与後24時間に健常群では $0.45 \pm 0.14 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、CKD群では $0.41 \pm 0.10 \mu\text{g}/\text{ml}$ であった。また投与後72時間に、オルビフロキサシンの血中濃度は、健常群では $0.02 \pm 0.01 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、CKD群では $0.03 \pm 0.02 \mu\text{g}/\text{ml}$ であった(図1)。

オルビフロキサシンの反復投与シミュレーションでは、健常群及びCKD群ともに血中濃度に有意差は認められなかった(図2)。

なお、試験終了後のCKD群における病理組織学的検査では、腎皮質の梗塞巣、間質の線維化、小型のリンパ球の集簇、尿管の減少、糸球体の硬化、び漫性に間質の血管拡張が認められた。

考 察

本研究においてオルビフロキサシンの投与後、健常群では2時間以内に最高血中濃度を示し、投与後9時間で血中濃度は半減した。この結果は過去の薬物動態研究と一致した[3]。健常群と比較してCKD群では、最高血中濃度到達時間の延長及び緩徐性排泄相を示したが、両群に有意差は認められなかった。また、7日間反復経口投与シミュレーションの血中濃度推移は両群ともに一致していた。以上より、オルビフロキサシンの薬物動態は、健常群及びCKD群ともに変動することはなく、蓄積性もないと考えられた。

高齢の犬は腎臓からのタンパク濾過量が増加し血中アルブミン濃度が10~20%低下する。さらに相対的脂肪量の増加、総水分量の減少、肝容積及び肝血流の減少により、薬剤の分布容積を増大させ薬物の血中濃度及び組織への蓄積性が発現する可能性を高める。本研究におけるCKD群は、健常群と比較して高齢であり、虚血性尿管細管細胞損傷並びに腎機能(腎血流及び糸球体濾過量の減少)の低下を示した[21, 24]。オルビフロキサシンのタンパク結合率は20~40%と比較的低く、おもにアルブミンと結合する[25, 26]。糸球体濾過量の減少及び腎血漿量の低下したCKD群は血中アルブミン濃度の

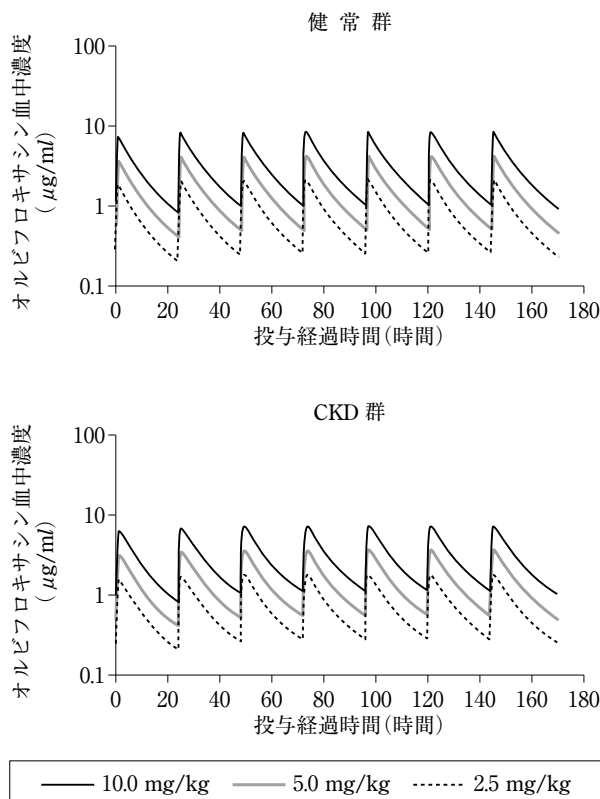


図2 オルビフロキサシンを1日1回、7日間反復経口投与したときの血中濃度推移のシミュレーション

上段は健常群、下段はCKD群を示し、黒色実線は10.0 mg/kg、灰色実線は5.0 mg/kg、点線は2.5 mg/kgを投与した際の血中濃度推移を示す。

両群ともにオルビフロキサシンの蓄積性は確認されなかった。

減少を誘引し、アルブミン非結合性オルビフロキサシンの血中濃度を上昇させる。本研究において糸球体濾過量が減少したCKD群は、オルビフロキサシンの腎クリアランスが減少し、それに付随した全身の血漿タンパクの減少が最高血中濃度到達時間の延長及び緩徐性排泄相を示したと考えられた。

オルビフロキサシンは濃度依存的に活性を示す抗菌薬であり、感受性菌に対して $1.56 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の濃度で発育を阻止する[13]。健常なラットにオルビフロキサシン20 mg/kgを単回経口投与した場合、投与4時間後までに脳、脊髄、眼球、脂肪以外の組織で $1.56 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の組織濃度を示す。また排泄相では最も組織濃度の高くなる腎臓で投与48時間後までに $0.1 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下に減衰する[15]。オルビフロキサシンの反復投与シミュレーションにおいて、高齢のCKD群と健常群が同等の血中濃度推移を示した。加齢に伴う胃内pHの上昇、消化管の運動性低下、消化管の血液循環器の低下等は薬物吸収に影響を与える因子となり得るが、オルビフロキサシンの蓄積性は確認されなかった。

本研究において、オルビフロキサシン5.0 mg/kgを

単回経口投与した後の血中濃度は、健常群及びCKD群ともにほぼ同様の推移を示し、7日間反復経口投与時のオルビフロキサシンの蓄積性は確認されなかった。CKD群ではオルビフロキサシン代謝、排泄相の延長が認められるが血中の薬物動態には影響を及ぼさないものと考えられた。本研究より、オルビフロキサシンは腎機能の低下したCKDの犬において投与量及び投与間隔の調整は不要であることが示唆された。

引用文献

- [1] Heinen E : Comparative serum pharmacokinetics of the fluoroquinolones enrofloxacin, difloxacin, marbofloxacin, and orbifloxacin in dogs after single oral administration, *J Vet Pharmacol Ther*, 25, 1-5 (2002)
- [2] Martinez M, McDermott P, Walker R : Pharmacology of the fluoroquinolones: a perspective for the use in domestic animals, *Vet J*, 172, 10-28 (2006)
- [3] Matsumoto S, Takahashi M, Kitadai N, Katae H : A study of metabolites isolated from the urine samples of cats and dogs administered orbifloxacin, *J Vet Med Sci*, 60, 1259-1261 (1998)
- [4] Matsumoto S, Takahashi M, Yoshida M, Komatsu T, Kitadai Y, Horii Y, Katae H : Absorption, distribution and excretion of orbifloxacin in dogs and cats, *Jan J Vet Med Assoc*, 50, 470-474 (1997)
- [5] Gebru E, Lee JS, Chang ZQ, Hwang MH, Cheng H, Park SC : Integration of pharmacokinetic and pharmacodynamic indices of orbifloxacin in beagle dogs after a single intravenous and intramuscular administration, *Antimicrob Agents Chemother*, 53, 3024-3029 (2009)
- [6] Scott DW, Peters J, Miller WH Jr : Efficacy of orbifloxacin tablets for the treatment of superficial and deep pyoderma due to *Staphylococcus intermedius* infection in dogs, *Can Vet J*, 47, 999-1002 (2006)
- [7] Matsumoto S, Nakai M, Yoshida M, Katae H : A study of metabolites isolated from urine samples of pigs and calves administered orbifloxacin, *J Vet Pharmacol Ther*, 22, 286-289 (1999)
- [8] Dudhatra GB, Kumar A, Awale MM, Kamani DR, Chauhan BN, Patel HB, Mody SK : Determination of orbifloxacin in sheep plasma by high performance liquid chromatography with ultraviolet detection after intravenous and intramuscular administration, *J Pharmacol Toxicol Methods*, 67, 50-53 (2013)
- [9] Hawkins MG, Taylor IT, Byrne BA, Armstrong RD, Tell LA : Pharmacokinetic-pharmacodynamic integration of orbifloxacin in Japanese quail (*Coturnix japonica*) following oral and intravenous administration, *J Vet Pharmacol Ther*, 34, 350-358 (2011)
- [10] Marín P, Fernández-Varón E, Escudero E, Vancraeynest D, Cárcelos CM : Pharmacokinetic-pharmacodynamic integration of orbifloxacin in rabbits after intravenous, subcutaneous and intramuscular administration, *J Vet Pharmacol Ther*, 31, 77-82 (2008)
- [11] Davis JL, Papich MG, Weingarten A : The pharmacokinetics of orbifloxacin in the horse following oral and intravenous administration, *J Vet Pharmacol Ther*, 29, 191-197 (2006)
- [12] Ganière JP, Médaille C, Etoré F : In vitro antimicrobial activity of orbifloxacin against *Staphylococcus intermedius* isolates from canine skin and ear infections, *Res Vet Sci*, 77, 67-71 (2004)
- [13] Sato K, Matsuura Y, Inoue M, Une T, Osada Y, Ogawa H, Mitsuhashi S : In vitro and in vivo activity of DL-8280, a new oxazine derivative, *Antimicrob Agents Chemother*, 22, 548-553 (1982)
- [14] Gebru E, Lee SJ, Kim JC, Park SC : Allometric scaling of orbifloxacin disposition in nine mammal species: a retrospective analysis, *J Vet Med Sci*, 73, 817-820 (2011)
- [15] Okazaki O, Kurata T, Hashimoto K, Sudo K, Tsumura M, Tachizawa H : Metabolic disposition of DL-8280. The second report: absorption, distribution and excretion of 14DL-8280 in various animal species, *Chemotherapy*, 32, 1185-1202 (1984)
- [16] Kay-Mugford PA, Weingarten AJ, Mgoh M, Zolynas R, White A, Katz T, Simmons R, Varma KJ : Determination of plasma and skin concentrations of orbifloxacin in dogs with clinically normal skin and dogs with pyoderma, *Vet Ther*, 3, 402-408 (2002)
- [17] O'Neill DG, Elliott J, Church DB, McGreevy PD, Thomson PC, Brodbelt DC : Chronic kidney disease in dogs in UK veterinary practices: prevalence, risk factors, and survival, *J Vet Intern Med*, 27, 814-821 (2013)
- [18] Nicolle AP, Chetboul V, Allerheiligen T, Pouchelon JL, Gouni V, Tessier-Vetzel D, Sampedrano CC, Lefebvre HP : Azotemia and glomerular filtration rate in dogs with chronic valvular disease, *J Vet Intern Med*, 21, 943-949 (2007)
- [19] Yabuki A, Mitani S, Fujiki M, Misumi K, Endo Y, Miyoshi N, Yamato O : Comparative study of chronic kidney disease in dogs and cats: induction of myofibroblasts, *Res Vet Sci*, 88, 294-299 (2010)
- [20] Grauer GF : Early detection of renal damage and disease in dogs and cats, *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 35, 581-596 (2005)
- [21] Nishida M, Uechi M, Kono S, Harada K, Fujiwara M : Estimating glomerular filtration rate in healthy dogs using inulin without urine collection, *Res Vet Sci*, 93, 398-403 (2012)
- [22] Watson AD, Lefebvre HP, Concordet D, Laroute V, Ferré JP, Braun JP, Conchou F, Toutain PL : Plasma exogenous creatinine clearance test in dogs: comparison with other methods and proposed limited sampling strategy, *J Vet Intern Med*, 16, 22-33 (2002)
- [23] 厚生労働省医薬安全局審査管理課. 医薬品の臨床薬物動態試験について. 医薬審発第796号 (2001)
- [24] Kitagawa H, Eguchi T, Kitoh K, Ohba Y, Kondo M, Nakano M, Sasaki Y : Plasma concentrations of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, benazepril, and its active metabolite, benazeprilat, after repeated administrations of benazepril in dogs with experimen-

- tal kidney impairment, *J Vet Med Sci*, 62, 179-185 (2000)
- [25] Bergogne-Bérézin E : Clinical role of protein binding of quinolones, *Clin Pharmacokinet*, 41, 741-750 (2002)
- [26] Stahlmann R, Lode H : Fluoroquinolones in the elderly: safety considerations, *Drugs Aging*, 20, 289-302 (2003)

Evaluation of Pharmacokinetics of Orbifloxacin in Dogs with Chronic Kidney Disease

Marina FUNAYAMA and Masami UECHI[†]

**Nihon University, Graduate School of Veterinary Medicine, 1866 Kameino, Fujisawa, 252-0880, Japan*

SUMMARY

Orbifloxacin, is a fluoroquinolone antibiotic developed for use in veterinary medicine that is quickly and widely distributed after administration and is excreted primarily by kidney. In this study the pharmacokinetics of orbifloxacin after a single oral administration of 5.0 mg/kg body weight was evaluated in three dogs with experimentally induced chronic kidney disease (CKD group) compared to three healthy dogs (healthy group). The mean glomerular filtration rates by inulin clearance for the CKD group and the healthy group were 2.32 ± 0.45 ml/min/kg and 4.14 ± 0.66 ml/min/kg respectively. The maximum blood concentration of orbifloxacin was 3.60 ± 0.23 μ g/ml in the healthy group one hour after administration, and 3.07 ± 0.31 μ g/ml in the CKD group two hours after administration. The average blood concentration of orbifloxacin a 24 hours after administration was 0.45 ± 0.14 μ g/ml in the healthy group and 0.41 ± 0.10 μ g/ml in the CKD group. In this study the concentration of orbifloxacin were higher in the CKD group, whereas there was no significant difference compared to the healthy group. In conclusion, orbifloxacin showed favorable pharmacokinetic properties with no obvious adverse reactions in the CKD group compared to the healthy group. Therefore, these results suggest that no dosage adjustment of orbifloxacin is needed for CKD dogs.

— Key words : CKD, fluoroquinolone, glomerular filtration rate, orbifloxacin, repeated-dose simulation.

[†] *Correspondence to (Present address) : Masami UECHI (JASMINE Veterinary Cardiovascular Medical Center)*

2-7-3 Nakagawa, Tsuzuki, Yokohama, 224-0001, Japan

TEL 045-532-8451 FAX 045-532-8456 E-mail : uechi.masami@cardiovets.jp

J. Jpn. Vet. Med. Assoc., 67, 603 ~ 607 (2014)