

新規キノロン系抗菌薬 lascufloxacin 錠の 薬剤プロファイル

館田 一博¹⁾・谷岡幸代子²⁾・戸塚 恭一³⁾・河野 茂⁴⁾

¹⁾ 東邦大学医学部微生物・感染症学講座*

²⁾ 杏林製薬株式会社創薬本部研究開発管理部

³⁾ 大坪会北多摩病院

⁴⁾ 長崎大学

受付日：2019年10月30日 受理日：2020年7月22日

ラスクフロキサシン塩酸塩 (lascufloxacin : LSFX) は、呼吸器・耳鼻咽喉科領域感染症の新たな治療薬として杏林製薬株式会社が創製した新規キノロン系合成抗菌薬である。

本薬は呼吸器感染症の主要な原因菌に強い抗菌力を示し、加えて近年市中肺炎の新たな原因菌として注目されている口腔レンサ球菌や嫌気性菌に対しても従来のキノロン系薬に比べ良好な活性を示した。健康成人を対象とした第Ⅰ相臨床試験および臨床薬理試験では、消化管からの速やかで良好な吸収と1日1回投与に適した半減期、さらに従来のキノロン系薬と比べ肺に高く移行する特徴的な体内動態が確認された。これらの抗菌力と薬物動態プロファイルおよび用量設定試験の成績に基づき、本薬の用法・用量は75 mg 1日1回経口投与と設定した。

呼吸器・耳鼻咽喉科領域感染症患者を対象とした臨床試験における本薬75 mg 1日1回投与の臨床効果は、市中肺炎92.1%、慢性呼吸器病変の二次感染86.8%、急性気管支炎92.3%、副鼻腔炎84.8%、中耳炎92.9%、扁桃炎89.3%、咽頭・喉頭炎91.7%であり、市中肺炎および副鼻腔炎を対象とした比較試験では、いずれもレボフロキサシン500 mg 1日1回投与に対する非劣性が検証された。これらの試験結果に基づく Pharmacokinetics/Pharmacodynamics 解析の結果から、LSFX が有効性を示す AUC_{0-24}/MIC のターゲット値は既存同系薬よりも低値の $fAUC_{0-24}/MIC > 3.9$ と推定された。また、臨床試験において本薬投与時に特に高頻度で発現する副作用は認められず、キノロン系薬の主な副作用である胃腸障害、神経系障害の発現率は対照薬に比べて低い傾向を示した。

本薬は、薬剤が適応疾患の感染組織へ高濃度に分布するため、低い投与量でも有効性が発揮される、新しいスタイルの感染症治療を可能にする薬剤と考えられた。

Key words: lascufloxacin, respiratory tract infection, otolaryngological infection

はじめに

フルオロキノロン系薬は、グラム陽性菌から陰性菌さらに非定型病原体もカバーする幅広い抗菌スペクトルと殺菌的な作用を有することから、医療現場においてβ-ラクタム系薬などと同様に広く用いら

れている合成抗菌薬である¹⁾。本系統薬剤は尿路感染症や呼吸器感染症をはじめとした各種感染症の治療において重要な役割を果たしているが、安全性面での課題も知られており、多くの抗菌薬に認められる胃腸障害や肝障害に加えて、中枢神経系症状、光線過敏反応、QT延長、血糖値異常、腱関節障害な

*東京都大田区大森西 5-21-16

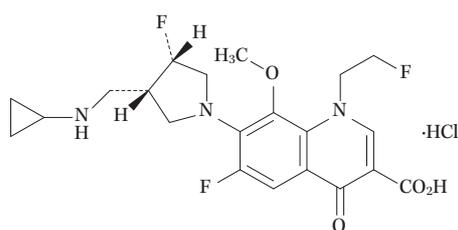


Fig. 1. Structure of lascufloxacin

ど特有の副作用も知られている²⁻⁴⁾。また他系統抗菌薬と同様、発売から時間が経過している薬剤が多く、それら既存薬剤に耐性を示す菌の増加が報告されつつある⁵⁻⁸⁾。特に尿路感染症の主要原因菌である *Escherichia coli* ではキノロン耐性化が進み、さらにこれまでキノロン耐性菌の分離頻度が低かった呼吸器感染症領域でも、既存薬であるレボフロキサシン (LVFX) 等への感受性が低下した *Streptococcus pneumoniae* が徐々にではあるが検出されてきている⁵⁻⁸⁾。

感染症を取り巻く最近の課題として高齢化に伴う高年齢層での肺炎の増加が指摘されており⁹⁾、入院の長期化や繰り返しが社会的・経済的に大きな問題となっている^{10,11)}。杏林製薬株式会社では、高齢者の肺炎にも有効で、かつ安全性面と耐性化のリスクが低い新たな治療薬の開発を目指し研究が行われ、キノロン骨格の1位に2-フルオロエチル基、7位に(3*S*, 4*S*)-3-シクロプロピルアミノメチル-4-フルオロピロリジニル基という特有の置換基を有する新規化合物ラスクフロキサシン塩酸塩 (LSFX, Fig. 1) が創製された。キノロン系薬では血中濃度の上昇に伴い副作用リスクが増すことが知られている^{2,4)}。そのため、血中濃度を抑えても十分な有効性を示す薬剤となるよう、気道組織への移行性と、呼吸器感染症の原因菌に対する抗菌力を指標に本薬の構造は決定された。

LSFX は *S. pneumoniae* をはじめとする呼吸器感染症の主要原因菌、および嫌気性菌に対する抗菌活性が高く、従来のキノロン系薬と比べても高い肺移行を示すことが非臨床試験、臨床薬理試験において確認された。強い抗菌力と良好な体内動態に基づく Pharmacokinetics/Pharmacodynamics (PK/PD) 解析の結果から、本薬の用法・用量は、既存同系薬である LVFX、ガレノキサシン (GRNX) の1/5以下

に相当する75 mg 1日1回経口投与と設定し、呼吸器感染症、耳鼻咽喉科領域感染症患者を対象とした臨床試験を実施した。

本稿では、これまでに得られた基礎的、臨床的評価結果から LSFX の抗菌薬としてのプロファイルとその特徴をまとめた。

1. 抗菌作用^{12,13)}

各種臨床分離株に対する LSFX の抗菌力の成績を Table 1 に示す。

1. 好気性菌¹²⁾

本薬は市中呼吸器感染症の主要原因菌である *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* などに強い抗菌力を示し、特にグラム陽性菌に対する抗菌力は優れていた。メチシリン耐性 *Staphylococcus aureus* を含むグラム陽性菌に対する LSFX の MIC₉₀ は 0.015~2 μg/mL であり、測定したすべての菌種に対して LVFX と比べ16倍以上、GRNX と比べても同等以上の活性を示した。また、グラム陰性菌に対する抗菌力は LVFX, GRNX と比べて同等かやや弱かったものの、*E. coli* と *Pseudomonas aeruginosa* を除くと MIC₉₀ は 0.06~0.5 μg/mL であり、本薬は市中で遭遇する呼吸器感染症の原因菌に対して十分な抗菌力を示した。さらに、近年本邦の市中感染症でも問題となっている β-ラクタム系薬やマクロライド系薬の耐性菌に対しても LSFX は感受性菌に対する抗菌力と同様の活性を示し、penicillin-resistant *S. pneumoniae* (PRSP), β-lactamase negative ampicillin resistant (BLNAR) *H. influenzae* に対する MIC₉₀ は共に 0.06 μg/mL であった。

2. 嫌気性菌¹³⁾

近年、市中肺炎の網羅的細菌叢解析において、培養を中心とした従来の検査法では検出が難しかった嫌気性菌等の重要性が報告されており^{14,15)}、新たな市中肺炎の原因菌として注目されている口腔レンサ球菌 (*Streptococcus anginosus* 群) や嫌気性菌に対しても本薬は良好な活性を示した。LSFX の *S. anginosus* 群に対する MIC₉₀ は LVFX に比べ8~32倍、GRNX, モキシフロキサシン (MFLX) に比べ2~8倍低値であり、*Prevotella* 属菌に代表される偏性嫌気性菌についても、測定したほぼすべての菌に対して LSFX は従来のキノロン系薬よりも高い活性を示した。

Table 1. *In vitro* antibacterial activities of lascufloxacin against clinical isolates (aerobic organisms)

Organism (no. of isolates)	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)									
	Lascufloxacin		Levofloxacin		Garenoxacin		Azithromycin		Cefcapene	
	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Staphylococcus aureus</i>										
MSSA (30)	0.015	0.015	0.25	0.25	0.015	0.03	2	>64	1	2
MRSA (100)	0.5	2	64	>128	8	64	NT*	NT	NT	NT
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (30)	0.03	0.12	0.25	4	0.06	1	0.5	>64	0.5	8
<i>Streptococcus pneumoniae</i>										
PSSP (30)	0.06	0.06	1	1	0.06	0.06	>16	>16	0.25	0.5
PRSP (30)	0.06	0.06	1	1	0.06	0.06	>16	>16	1	2
<i>Streptococcus pyogenes</i> (30)	0.03	0.06	0.5	1	0.06	0.12	0.12	16	≤ 0.008	≤ 0.008
<i>Streptococcus agalactiae</i> (30)	0.06	0.5	1	>16	0.06	4	0.06	>16	0.03	0.06
<i>Enterococcus faecalis</i> (30)	0.06	0.12	1	2	0.12	0.25	>64	>64	>128	>128
<i>Moraxella catarrhalis</i> (30)	0.06	0.06	0.03	0.03	≤ 0.008	0.015	≤ 0.06	≤ 0.06	0.5	1
<i>Haemophilus influenzae</i>										
BLNAS (30)	0.03	0.06	0.015	0.03	0.008	0.015	1	2	0.015	1
BLNAR (30)	0.03	0.06	0.015	0.03	0.008	0.015	1	2	2	2
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (30)	0.25	0.25	0.06	0.06	0.12	0.12	16	16	0.5	1
<i>Enterobacter</i> spp. (30)	0.25	0.25	0.06	0.06	0.12	0.12	16	16	0.5	32
<i>Acinetobacter</i> spp. (30)	0.25	0.5	0.06	0.25	0.03	0.12	1	64	16	16
<i>Escherichia coli</i> (30)	0.25	>16	0.06	16	0.12	>16	8	64	0.5	128
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (30)	4	>16	0.5	>16	1	>16	64	>64	32	>128
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> (50)	0.12	0.25	0.5	0.5	0.015	0.03	8	16	NT	NT
<i>Legionella pneumophila</i> (85)	0.03	0.06	0.015	0.015	0.008	0.008	0.03	0.25	NT	NT

*NT, not tested

Table 1. (continued) (anaerobic organisms)

Organism (no. of isolates)	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)									
	Lascufloxacin		Levofloxacin		Garenoxacin		Moxifloxacin		Clindamycin	
	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Streptococcus anginosus</i> (20)	0.06	0.25	2	2	0.25	1	0.5	1	0.12	>64
<i>Streptococcus constellatus</i> (20)	0.06	0.06	1	2	0.12	0.25	0.5	0.5	0.25	16
<i>Streptococcus intermedius</i> (20)	0.06	0.12	1	2	0.06	0.25	0.25	0.5	0.12	0.25
<i>Clostridium difficile</i> (49)	1	2	16	>64	1	32	4	16	64	>64
<i>Finegoldia magna</i> (23)	1	4	32	64	32	>64	8	32	0.25	>64
<i>Peptoniphilus asaccharolyticus</i> (19)	0.25	2	4	64	0.12	16	0.25	16	0.25	>64
<i>Parvimonas micra</i> (23)	0.25	2	0.25	2	0.12	0.5	0.25	1	0.06	0.25
<i>Prevotella melaninogenica</i> (21)	0.25	0.5	0.5	16	0.06	1	0.5	8	≤ 0.03	64
<i>Prevotella intermedia</i> (39)	0.12	0.5	0.5	2	0.12	0.5	0.25	4	≤ 0.03	0.06
<i>Prevotella bivia</i> (47)	1	2	4	8	2	4	4	8	≤ 0.03	>64
<i>Fusobacterium nucleatum</i> (16)	0.06	1	1	16	0.5	2	0.25	4	0.06	0.12
<i>Bacteroides fragilis</i> (50)	1	4	2	32	0.5	4	1	8	>64	>64
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> (40)	1	4	8	>64	1	8	4	64	4	>64
<i>Veillonella</i> spp. (20)	2	8	4	8	2	8	2	8	0.06	0.12

(Modification from references 12, 13)

3. 非定型病原体

呼吸器感染症の重要な原因菌の一つである *Mycoplasma pneumoniae* に対する LSFX の MIC₉₀ は 0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり, LVFX よりも 2 倍優れていた¹²⁾。

Legionella pneumophila および非定型抗酸菌に対する抗菌力は本稿で新たに試験成績を報告する。

1994~2014 年に本邦の医療機関で分離された *L. pneumophila* 85 株に対する抗菌力を Jonas らの方法¹⁶⁾に従い測定した。*L. pneumophila* に対する LSFX の MIC₉₀ は 0.06 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり, 十分な抗菌力を有していた。

公益財団法人結核予防会結核研究所に保管されて

Table 2. Antibacterial activity of lascufloxacin against quinolone-resistant strains

Strain ^a	QRDR mutation ^b		MIC ($\mu\text{g/mL}$)			
	GyrA	ParC	Lascufloxacin	Levofloxacin	Garenoxacin	Ciprofloxacin
<i>S. aureus</i>						
MS5935	None	None	0.015	0.125	0.015	0.25
MS5935 <i>gyrA</i> mutant	S84L	None	0.03	0.25	0.06	0.25
MS5935 1st	None	S80F	0.03	0.5	0.03	2
MS5935 2nd	S84L	S80F	0.125	8	2	16
MS5935 3rd	S84L	S80F, E84K	0.5	32	8	32
MS5935 4th	S84L, E88V	S80F, E84K	2	128	32	32
<i>S. pneumoniae</i>						
IID553	None	None	0.06	1	0.06	1
CF9842	None	D83N	0.06	2	0.125	2
SF9863	S81F	None	0.06	2	0.25	2
SN9981	S81F	D83Y	0.25	16	1	32

^aThe mutant strains of *S. aureus* and *S. pneumoniae* were sequentially selected from quinolone-susceptible strains

^bQRDR, quinolone resistance-determining region

(Modification from reference 12)

いた *Mycobacterium tuberculosis* 43 株 [薬剤感受性株 (イソニアジド, リファンピシン感受性株) 20 株, 薬剤耐性株 (イソニアジド, リファンピシン両剤に耐性を獲得した多剤耐性株) 23 株] と非結核性抗酸菌 56 株 (*Mycobacterium avium* 20 株, *Mycobacterium intracellulare* 17 株, *Mycobacterium kansasii* 19 株) に対する抗菌力を Middlebrook 7H10 寒天培地を用いて測定した。薬剤感受性 *M. tuberculosis* に対する LSFX の MIC₉₀ は 0.25 $\mu\text{g/mL}$ であり LVFX と同等の活性を示した。薬剤耐性 *M. tuberculosis* に対する LSFX の MIC₉₀ は 8 $\mu\text{g/mL}$ であった。*M. avium*, *M. intracellulare*, および *M. kansasii* に対する LSFX の MIC₉₀ はそれぞれ 8, 16, および 0.5 $\mu\text{g/mL}$ であり LVFX と同等の活性を示した。

II. 作用機序：標的酵素阻害作用^{12, 17)}

キノロン系薬は、細菌の DNA ジャイレースおよびトポイソメラーゼ IV に作用し DNA 複製を阻害することにより抗菌作用を発揮する。これら標的酵素の遺伝子上に変異が生じると細菌は耐性化し、その変異した数の増加に従い薬剤の MIC 値は段階的に上昇する¹⁸⁾。LSFX も、標的酵素遺伝子の変異により *S. aureus*, *S. pneumoniae* の MIC は上昇したが、類薬と比べて野生株とキノロン耐性変異を有する変異株の MIC 変動が小さいという特徴を示し、他剤に低感受性を示す多段階変異株に対しても本薬は良好な抗菌活性を保持していた (Table 2)。LSFX は点変異によりキノロン耐性となった *S. aureus* の

変異酵素に対しても強い阻害活性を有し (Table 3), この強い酵素阻害活性が、LSFX がキノロン低感受性株を含むグラム陽性菌に強い抗菌力を示す要因と考えられた。

また、菌体内で 2 つの標的酵素 (DNA ジャイレース, トポイソメラーゼ IV) を同レベルで阻害する (dual targeting property) 薬剤は酵素遺伝子変異による耐性化の影響を受けがたく耐性菌を選択しがたいことが知られている^{17, 18)}。トポイソメラーゼ IV の点変異を有する *S. pneumoniae* の第一段階変異株を用いた試験では、LSFX は他のキノロン系薬に比べ耐性株の出現頻度が低いという結果が得られ、このバランスのよい dual targeting property により高度耐性化を起しがたいことが確認された¹⁷⁾ (Table 4)。

III. 薬物動態¹⁹⁻²³⁾

健康成人を対象とした第 I 相臨床試験および臨床薬理試験において、本薬は速やかに良好な消化管からの吸収、1 日 1 回投与に適した比較的長い半減期を示し、さらに従来のキノロン系薬と比べ肺に高く移行する特徴的な体内動態が確認された。

1. 血中動態

(1) 用量漸増試験¹⁹⁾

健康成人男性各群 3 例に LSFX 20, 50 mg, 各群 6 例に 100, 200, 400, 800 mg を空腹時単回経口投与して体内動態を検討した。本薬の血漿中濃度は用量にほぼ比例して上昇し、いずれも 1~3 時間で最高血漿中濃度 (C_{max}) に達し、消失半減期は 15.6~

Table 3. Inhibitory activities of lascufloxacin against DNA gyrase and topoisomerase IV of *S. aureus*

Drug	IC ₅₀ (μg/mL) ^a				IC ₅₀ ratio of QR for wild-type strain	
	Wild-type DNA gyrase	QR ^b DNA gyrase	Wild-type Topoisomerase IV	QR ^b Topoisomerase IV	DNA gyrase	Topoisomerase IV
Lascufloxacin	1.7 ± 0.4	17 ± 3	0.73 ± 0.06	2.8 ± 0.3	10	3.8
Levofloxacin	16 ± 6	1,300 ± 100	2.8 ± 0.9	86 ± 19	81	31
Garenoxacin	11 ± 1	420 ± 80	1.9 ± 0.6	27 ± 1	38	14
Ciprofloxacin	25 ± 5	>1,200	1.8 ± 0.7	69 ± 7	>48	38

^a n = 3, average ± SD^b QR, quinolone-resistant. Mutations of DNA gyrase and Topoisomerase IV were GyrA Ser84Leu and ParC Ser80Phe, respectively (Modification from reference 12)Table 4. Frequencies of appearance of resistant strains after exposure of *S. pneumoniae* clinical strains possessed mutation in ParC to lascufloxacin, levofloxacin, and garenoxacin

Strain	QRDR mutation ^a		Drug	MIC (μg/mL)	Frequency at drug concn of (× MIC)			
	ParC	GyrA			2	4	8	16
G21	S79F	None	Lascufloxacin	0.12	6.3 × 10 ⁻⁸	ND ^b	ND	ND
			Levofloxacin	2	1.4 × 10 ⁻⁷	1.4 × 10 ⁻⁸	ND	ND
			Garenoxacin	0.06	1.9 × 10 ⁻⁷	1.1 × 10 ⁻⁷	ND	ND
G27	S79F	None	Lascufloxacin	0.12	8.1 × 10 ⁻⁸	ND	ND	ND
			Levofloxacin	1	4.6 × 10 ⁻⁷	2.4 × 10 ⁻⁷	2.3 × 10 ⁻⁸	ND
			Garenoxacin	0.06	3.7 × 10 ⁻⁷	1.0 × 10 ⁻⁷	7.0 × 10 ⁻⁸	ND
G39	D83V	None	Lascufloxacin	0.12	ND	ND	ND	ND
			Levofloxacin	2	ND	ND	ND	ND
			Garenoxacin	0.06	1.2 × 10 ⁻⁸	5.8 × 10 ⁻⁹	ND	ND
G11	D83Y	None	Lascufloxacin	0.12	ND	ND	ND	ND
			Levofloxacin	2	3.7 × 10 ⁻⁸	ND	ND	ND
			Garenoxacin	0.06	1.3 × 10 ⁻⁷	3.7 × 10 ⁻⁸	ND	ND

^a QRDR, quinolone resistance-determining region^b ND, not detected

(Modification from reference 17)

18.2時間であった (Table 5)。

(2) 臨床用量での単回投与と試験^{19, 20)}

検証試験の用量として用いた LSFX 75 mg を健康成人男性に空腹時単回経口投与したところ、本薬は約 2.5 時間で 0.592 μg/mL の C_{max} に達し、消失半減期は 13.9 時間であり、投与後 144 時間までに未変化体として尿中に投与量の 8.38% が排泄された (Table 6)。本薬は、軽度から重度の腎機能低下者と機能正常者間で体内動態に大きな差がないことが確認されており (Table 7)、同様に腎機能の低下が予想される高齢者においても体内動態に若年者との大きな差は認められなかった。これは LSFX の腎排泄率が約 10% と低いことが一因と推定され、その多くが代謝物として肝・胆道系および腎を介して排泄されるため、腎機能低下による血中濃度への影響が少ないものと考えられた。また、本薬は食後に

単回経口投与した場合も体内動態に大きな差はみられておらず、LSFX の吸収に及ぼす食事の影響も小さいことが確認されている。

2. 組織分布・移行性

(1) 肺移行性²¹⁾

肺炎の感染組織である肺への移行性を検討するため、健康成人男性 30 例に LSFX 75 mg を単回経口投与し、投与後 1, 2, 4, 6, 24 時間後に各 6 例の血漿、肺胞上皮被覆液 (ELF) および肺胞マクロファージ (AMs) 中の薬物濃度を測定した。LSFX の血漿、ELF および AMs 中の C_{max} はそれぞれ 0.576, 12.3, 21.8 μg/mL であり、投与後 1~24 時間をとおして ELF および AMs 中では血漿中に比べて 15 倍以上高い濃度推移が得られることが確認された (Fig. 2)。LSFX の血漿タンパク結合率を 74%²¹⁾ として、この時の ELF および AMs 中の血漿中薬物

Table 5. Pharmacokinetic parameters of lascufloxacin after single oral administration of 20 to 800 mg of lascufloxacin in healthy subjects

Dose (mg)	C _{max} (μg/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{inf} (μg·h/mL)	%UR _{0-72h} (%)
20*	0.122 ± 0.0394	1.33 ± 0.289	—	—	—
50*	0.417 ± 0.107	1.50 ± 0.500	—	—	—
100	0.732 ± 0.114	1.50 ± 0.447	16.1 ± 1.00	12.7 ± 2.24	11.8 ± 2.45
200	1.50 ± 0.247	2.50 ± 1.05	15.6 ± 2.39	30.2 ± 4.23	11.7 ± 2.75
400	2.88 ± 0.360	1.76 ± 0.280	15.8 ± 2.28	65.5 ± 11.5	13.8 ± 0.989
800	6.00 ± 0.844	2.58 ± 1.11	18.2 ± 2.10	144 ± 18.2	15.0 ± 0.419

*pilot study, n = 3

Each values represents the mean and SD

(Modification from reference 19)

Table 6. Pharmacokinetic parameters of lascufloxacin after single oral administration of 75 mg of lascufloxacin in healthy subjects

C _{max} (μg/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{inf} (μg·h/mL)	%UR _{0-14h} * (%)
0.592 ± 0.162	2.48 ± 1.09	13.9 ± 1.35	10.2 ± 2.02	8.38 ± 1.50

* %UR was assessed by 6 subjects, other parameters were assessed by 24 subjects

Each values represents the mean and SD

(Modification from reference 19)

Table 7. Pharmacokinetic parameters of lascufloxacin after single oral administration of 75 mg of lascufloxacin in patients with renal dysfunction

C _{cr} (mL/min)	n	C _{max} (μg/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{inf} (μg·h/mL)
Normal (90 ≤ C _{cr})	6	0.868 ± 0.209	1.17 ± 0.408	16.8 ± 2.54	14.7 ± 2.65
Mild (60 ≤ C _{cr} < 90)	6	0.918 ± 0.178	1.17 ± 0.408	16.0 ± 2.26	16.8 ± 2.22
Moderate (30 ≤ C _{cr} < 60)	4	0.615 ± 0.117	2.25 ± 1.26	17.2 ± 1.84	12.3 ± 2.03
Severe (15 ≤ C _{cr} < 30)	6	0.615 ± 0.0681	1.00 ± 0	17.9 ± 2.64	11.8 ± 1.61

Each values represents the mean and SD

(Modification from reference 20)

濃度—時間下曲線 (AUC) を血漿中非結合型の fAUC と比べると、それぞれ ELF 中では 61.7 倍および AMs 中では 163 倍高い値を示し (Table 8), LSFX は論文発表されている従来のキノロン系薬 (ELF 対血中非結合型 AUC 比: LVFX, 2.45~4.14, GRNX, 5.38, MFLX, 9.11~9.59)²⁴⁾ に比べ高い肺移行を示す薬剤であると考えられた。

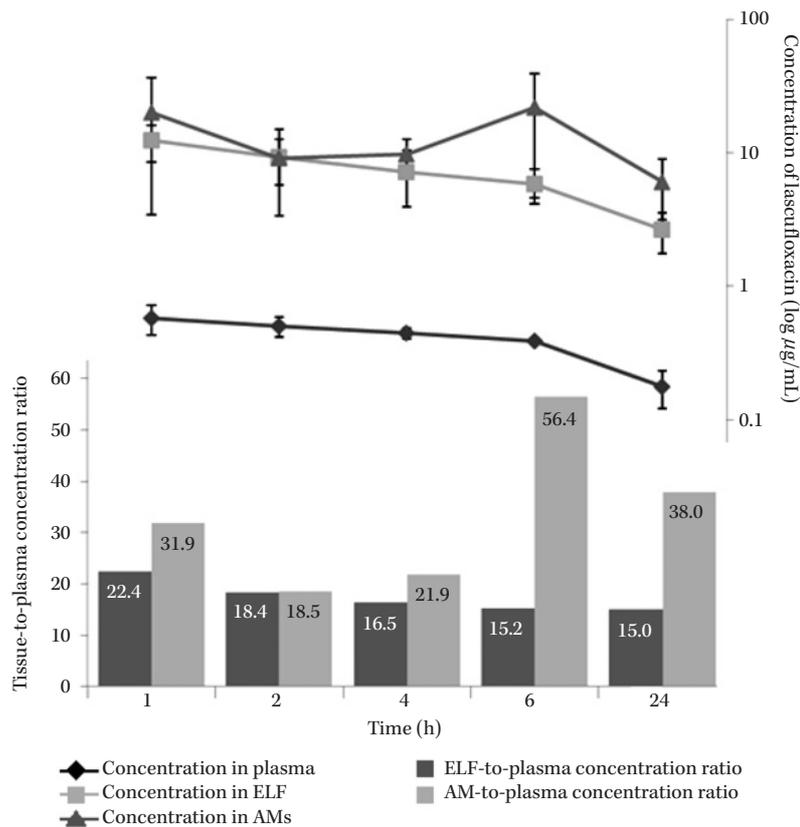
(2) 肺移行のメカニズム検討²²⁾

臨床薬理試験で確認された LSFX に特徴的な高い肺移行の機序を基礎的に検討したところ、LSFX は肺サーファクタント中の 1 成分であるホスファチジルセリン (PhS) に特異的な強い結合能を示すことが明らかとなった (Fig. 3)。検討した他のキノロン系薬はほとんど結合能を示さなかったことから、この LSFX に特異的な作用が、本薬が高い肺移行を示す要因と考えられた。なお、同じように肺サー

ファクタントに結合能を有する抗菌薬としてダプトマイシン (DAP) が知られているが、DAP は肺サーファクタントと不可逆的に結合するため肺内では抗菌力が大きく低下することが報告されている²⁵⁾。しかし LSFX の抗菌力は肺サーファクタントおよび PhS 添加条件下でもまったく変化がみられず、DAP とは結合様式が異なることが推定された。

(3) 耳鼻咽喉組織移行性²³⁾

耳鼻咽喉組織への移行性を検討するため、副鼻腔粘膜、中耳粘膜または口蓋扁桃組織の摘出手術施行患者各 5 例に LSFX 75 mg を単回経口投与し、1~2 時間後に血中および摘出した組織中の LSFX 濃度を測定した。各組織中の LSFX 濃度は、血漿中に比べてそれぞれ副鼻腔粘膜で 2.12 倍、中耳粘膜で 2.04 倍および口蓋扁桃組織で 2.76 倍高値を示し、耳鼻咽喉組織においても LSFX は類薬と同等または



(Modification from reference 21)

Fig. 2. Concentrations of lascufloxacin in plasma, epithelial lining fluid, and alveolar macrophages, and site-to-plasma concentration ratios. Each drug concentration represents the mean and SD for six subjects in each time points.

Table 8. Site-to-plasma and Site-to-free plasma AUC ratios of lascufloxacin

AUC_{elf}/AUC_p	AUC_{elf}/AUC_{fp}	AUC_{cell}/AUC_p	AUC_{cell}/AUC_{fp}
16.0	61.7	42.4	163

AUC_p , AUC in plasma; AUC_{fp} , AUC in free plasma

(Modification from reference 21)

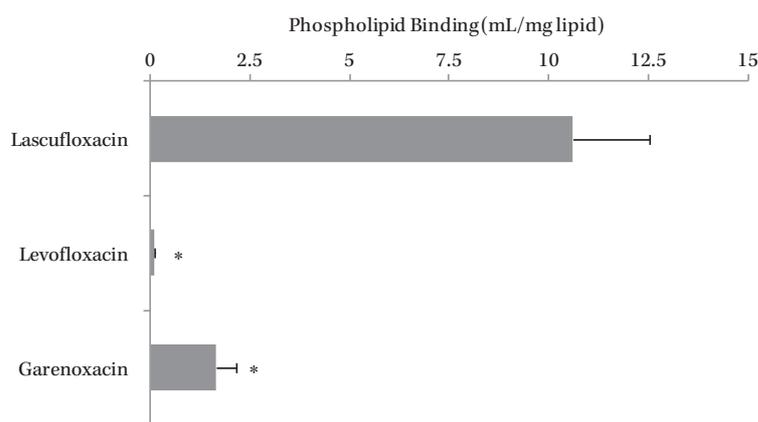
それ以上の良好な移行性を示すことが確認された。

IV. 検証試験における用法・用量の設定

抗菌薬投与を設計するための有効な手法である PK/PD 解析において、キノロン系薬の有効性に相関する主要なパラメータとして 24 時間 AUC と MIC の比 (AUC_{0-24}/MIC) が知られており^{26, 27)}、既存キノロン系薬における AUC_{0-24}/MIC のターゲット値は *S. pneumoniae* 感染患者で 30²⁸⁾、グラム陰性菌等の感染患者で 100~125^{26, 27)} と報告されている。本薬の第 I 相臨床試験で得られた薬物動態パラメータと市中呼吸器感染症主要原因菌に対する MIC₉₀ を

用いて PK/PD 解析を行った結果、本薬は既存同系薬である LVFX, GRNX の 1/5 以下に相当する 75 mg 1 日 1 回投与で有効性が期待できると推定された。また、上述したように本薬の感染組織内における薬物濃度は血漿中よりも高いことから、組織中ではさらに大きな AUC_{0-24}/MIC の値が期待できると考えられた。

この考えに基づき臨床用量 75 mg とその倍量の 150 mg で市中肺炎患者を対象とした用量設定試験を実施した。当該試験で確認された本薬 75 mg 1 日 1 回投与における治癒判定時 (Test of cure :



(Modification from reference 22)

Fig. 3. Binding of lascufloxacin and the other quinolones to PhS. Binding data represent mean ± SD from 3 samples. Dunnett’s test was used to compare data against PhS binding of lascufloxacin. *, $P < 0.001$

Table 9. Clinical efficacy and microbiological effect by subject (PPS/BPPS)

Category of infection	Clinical response at TOC (Cure rate)		Clinical efficacy at EOT (Effective rate)		Microbiological response by subject	
	n/N	%	n/N	%	n/N	%
Respiratory infection						
Community-acquired pneumonia	174/189	92.1	187/194	96.4	56/58	96.6
Bacterial pneumonia	127/139	91.4	137/142	96.5	53/55	96.4
Atypical pneumonia	47/50	94.0	50/52	96.2	3/3	---
Mycoplasma pneumonia	35/38	92.1	37/39	94.9	2/2	---
Legionella pneumonia	2/2	---	2/2	---	0/0	---
Atypical pneumonia	9/9	---	9/9	---	0/0	---
Bacteria + Mycoplasma pneumonia	1/1	---	2/2	---	1/1	---
Secondary infection in chronic respiratory diseases	33/38	86.8	35/38	92.1	21/25	84.0
COPD	20/24	83.3	22/24	91.7	13/14	92.9
Bronchiectasis	6/6	---	6/6	---	4/6	---
Old pulmonary tuberculosis	3/3	---	3/3	---	2/2	---
COPD + Bronchiectasis	1/1	---	1/1	---	0/0	---
COPD + Old pulmonary tuberculosis	1/1	---	1/1	---	0/1	---
Bronchiectasis + Pulmonary fibrosis	1/1	---	1/1	---	1/1	---
COPD + Diffuse panbronchiolitis + Bronchiectasis	0/1	---	0/1	---	0/0	---
COPD + Bronchiectasis + Old pulmonary tuberculosis	1/1	---	1/1	---	1/1	---
Acute bronchitis	12/13	92.3	12/13	92.3	6/8	---
Otolaryngological infection						
Sinusitis	---	*	117/138	84.8	60/65	92.3
Acute sinusitis	---	---	105/123	85.4	55/59	93.2
Acute exacerbation of chronic sinusitis	---	---	12/15	80.0	5/6	---
Otitis media	13/13	100.0	13/14	92.9	7/7	---
Acute otitis media	11/11	100.0	11/12	91.7	6/6	---
Acute exacerbation of chronic otitis media	2/2	---	2/2	---	1/1	---
Tonsillitis	22/26	84.6	25/28	89.3	25/26	96.2
Laryngopharyngitis	21/22	95.5	22/24	91.7	21/21	100.0

* Recurrence rate of subjects who were assessed “very effective” or “effective” at EOT was evaluated. The rate was 4.5%

Table 10. Microbiological effect by causative organisms (BPPS)

Causative organism	n/N*	Eradication rate (%)
Gram-positive Bacteria	109/110	99.1
<i>Corynebacterium</i> spp.	4/4	---
<i>Enterococcus faecalis</i>	2/2	---
<i>Staphylococcus aureus</i>	42/42	100.0
MSSA	38/38	100.0
MRSA	4/4	---
<i>Staphylococcus</i> spp. (excluding <i>S. aureus</i>)	2/2	---
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	41/41	100.0
PSSP	28/28	100.0
PISP	8/8	---
PRSP	5/5	---
<i>Streptococcus</i> spp. (excluding <i>S. pneumoniae</i>)	18/19	94.7
Gram-negative Bacteria	120/129	93.0
<i>Burkholderia cepacia</i>	4/6	---
<i>Citrobacter koseri</i>	2/2	---
<i>Enterobacter</i> spp.	5/5	---
<i>Escherichia coli</i>	2/2	---
<i>Haemophilus influenzae</i>	63/65	96.9
BLNAS	24/24	100.0
BLNAR	22/22	100.0
BLPAR	7/7	---
<i>Haemophilus</i> spp. (excluding <i>H. influenzae</i>)	4/5	---
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5/5	---
<i>Moraxella catarrhalis</i>	30/32	93.8
<i>Pseudomonas</i> spp.	3/4	---
Other Gram-negatives	2/3	---
Anaerobic Bacteria	49/54	90.7
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	9/12	75.0
<i>Porphyromonas</i> spp.	4/4	---
<i>Prevotella</i> spp.	26/28	92.9
<i>Veillonella</i> spp.	4/4	---
Other anaerobes	6/6	---
Atypical bacteria	2/2	---
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	2/2	---

*n/N = No. of "Eradicated and Presumed eradicated"/No. of organisms

Table 11. Sensitivity distribution of all causative organisms (MFAS)

Organism (no. of isolates)	MIC ($\mu\text{g/mL}$)											
	Lascufloxacin		Levofloxacin		Garenoxacin		Clarithromycin		Azithromycin		Cefcapene	
	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Staphylococcus aureus</i> (60)	0.03	0.25	0.25	8	0.03	2	0.5	>64	2	>64	1	4
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (75)	0.06	0.06	1	1	0.06	0.06	>16	>16	>16	>16	0.25	1
<i>Haemophilus influenzae</i> (90)	0.03	0.12	0.015	0.03	0.008	0.03	8	16	1	4	0.25	2
<i>Moraxella catarrhalis</i> (45)	0.12	0.12	0.03	0.06	0.015	0.015	0.12	0.25	≤ 0.06	0.12	0.5	1
All pathogens (420)*	0.06	0.5	0.25	2	0.03	1	4	>64	2	32	0.5	4

*All pathogens included *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Corynebacterium* spp., *Enterococcus faecalis*, *Haemophilus* spp., *Moraxella catarrhalis*, *Acinetobacter baumannii*, *Burkholderia cepacia*, *Citrobacter koseri*, *Enterobacter* spp., *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas* spp., *Serratia* spp., *Stenotrophomonas maltophilia*, *Eggerthella lenta*, *Peptostreptococcus* spp., *Fusobacterium nucleatum*, *Porphyromonas endodontalis*, *Prevotella* spp., *Veillonella* spp., GNR-anaerobes, *Mycoplasma pneumoniae*

TOC)の臨床効果, 投与終了時(End of treatment ; EOT)の臨床効果, および被験者別の微生物学的

効果(検出された原因菌すべてが消失または推定消失と判定された被験者の割合;陰性化率)は90.0%,

Table 12. Probability of target attainment of parameters using the Monte Carlo Simulation and distribution of bacteria detected in patient with respiratory tract infections from the clinical study

Parameters	Probability (%)			
	Day 1	Day 2	Day 3	Day 7
AUC ₀₋₂₄ /MIC > 15	91.3	91.9	92.1	92.3
C _{max} /MIC > 5*	95.4	97.8	98.1	98.3
C _{trough} > 0.12*	85.9	95.8	97.4	98.6

*Simulation based on the MIC distribution for only *S. pneumoniae*

(Modification from reference 35)

96.1%, 96.0%といずれも9割を上回り、加えて副作用発現率は150 mg投与群よりも低値であったことを考慮し、本薬の用法・用量には75 mg 1日1回投与を選択し、第III相の臨床試験を実施した。

V. 臨床試験成績：有効性^{23, 29-31)}

感染症患者に対するLSFX 75 mgの有効性は、用量設定試験(1試験)、LVFXを対照とした第III相比較試験(2試験)、および第III相一般臨床試験(2試験)における臨床効果および微生物学的効果の成績より評価した。有効性の主たる解析対象集団は試験実施計画書に適合した対象集団(Per Protocol Set; PPS)とした。また、PPSのうち投与開始日に原因菌が特定された症例集団を微生物学的PPS解析対象集団(Bacteriological Per Protocol Set; BPPS)とし、BPPSの他、原因菌が特定された最大の解析対象集団(Modified Full Analysis Set; MFAS)から得られた臨床分離株を用いて各原因菌に対する本薬のMIC測定を実施した。主要評価項目は試験当時の各種ガイドライン³²⁻³⁴⁾に従い、市中肺炎と慢性呼吸器病変の二次感染では「TOCの臨床効果(治癒率)」、急性気管支炎、副鼻腔炎、中耳炎、扁桃炎、咽頭・喉頭炎では「EOTの臨床効果(有効率)」として評価を行った。

上記5試験に基づく本薬の臨床効果と陰性化率の成績をTable 9に示す。各疾患の主要評価項目の臨床効果は、市中肺炎92.1% (174/189例)、慢性呼吸器病変の二次感染86.8% (33/38例)、急性気管支炎92.3% (12/13例)、副鼻腔炎84.8% (117/138例)、中耳炎92.9% (13/14例)、扁桃炎89.3% (25/28例)、咽頭・喉頭炎91.7% (22/24例)であり、市中肺炎および副鼻腔炎を対象とした比較試験ではいずれも対照薬のLVFX 500 mg 1日1回投与に対する非劣

性が検証された(市中肺炎:LSFX 92.8%, LVFX 92.3%, 副鼻腔炎:LSFX 84.8%, LVFX 84.6%)。

主な原因菌別の消失率は、*S. aureus*, *S. pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* でいずれも100% (42/42株, 41/41株, 5/5株), *H. influenzae* で96.9% (63/65株), *M. catarrhalis* で93.8% (30/32株), *Prevotella* spp.で92.9% (26/28株)であり、好気性菌と嫌気性菌に対し共に90%以上の消失率が確認された(Table 10)。特に*S. aureus* と*S. pneumoniae* では100%の消失率が得られたことから、これら菌種に起因する感染症に対する高い有効性がLSFXの特徴の一つに位置づけられると考える。また、培養検査で菌推移が確認された*M. pneumoniae*の消失率は2/2株、培養以外(迅速抗原検査、免疫血清学検査、または遺伝子学的検査)の検査結果に基づき診断されたマイコプラズマ肺炎およびレジオネラ肺炎患者の治癒率は92.1% (35/38例)および2/2例であり(Table 9)、非定型病原体に対する優れた効果も本薬の特徴の一つと考えられた。特に、注射用薬を用いる入院治療が原則となる¹⁾レジオネラ肺炎患者が、2例いずれも本薬75 mg 1日1回経口投与で治癒したことは特筆すべき結果と考える。さらに臨床試験で得られた全原因菌に対するLSFXのMIC₉₀は0.5 μg/mLとキノロン系薬の中でも優れており、本薬の対象疾患原因菌に対する強い抗菌作用が薬剤感受性の面からも確認された(Table 11)。

VI. 呼吸器感染症患者での母集団薬物動態/薬力学解析³⁵⁾

臨床試験結果に基づき構築した母集団薬物動態(PPK)モデルと、呼吸器感染症患者を対象とした臨床試験で得られた臨床分離株のMIC値を用いてPK/PDパラメータを算出し、微生物学的効果から本薬のAUC₀₋₂₄/MICのターゲット値を検討した。その結果、本薬のターゲット値は従来のキノロン系薬で報告されているfAUC₀₋₂₄/MIC (LVFX, 60.9, GRNX, 28)^{36, 37)}よりも低値のfAUC₀₋₂₄/MIC > 3.9 (AUC₀₋₂₄/MIC > 15)と推定された。PPKモデルから予測した呼吸器感染症患者の薬物動態パラメータ(AUC₀₋₂₄, 15.12 μg·h/mL)をふまえると、本薬はMICがおおよそ1 μg/mLまでの菌株に対し高い効果が期待できると考えられた。

キノロン耐性菌の発現抑制にはC_{max}/MICを5以上にする³⁸⁾や、血中濃度がMPC以下で長時間

Table 13. Adverse reactions

System Organ Class, Preferred Term ^a	LSFX all subjects (N = 531)			Comparative study					
	n	Events	% ^b	LSFX 75 mg (N = 280)			LVFX 500 mg (N = 276)		
	n	Events	% ^b	n	Events	% ^b	n	Events	% ^b
Total	62	70	11.7	33	37	11.8	40	56	14.5
Blood and lymphatic system disorders	1	1	0.2	0	0	0.0	0	0	0.0
Leukopenia	1	1	0.2	0	0	0.0	0	0	0.0
Ear and labyrinth disorders	2	2	0.4	1	1	0.4	0	0	0.0
Vertigo	1	1	0.2	1	1	0.4	0	0	0.0
Ear discomfort	1	1	0.2	0	0	0.0	0	0	0.0
Gastrointestinal disorders	14	15	2.6	9	10	3.2	20	24	7.2
Abdominal discomfort	1	1	0.2	1	1	0.4	4	4	1.4
Abdominal distension	1	1	0.2	0	0	0.0	0	0	0.0
Abdominal pain	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4
Abdominal pain upper	1	1	0.2	1	1	0.4	0	0	0.0
Constipation	1	1	0.2	1	1	0.4	2	2	0.7
Diarrhea	7	7	1.3	3	3	1.1	4	4	1.4
Dyspepsia	1	2	0.2	1	2	0.4	0	0	0.0
Gastritis	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4
Nausea	2	2	0.4	2	2	0.7	7	7	2.5
Vomiting	0	0	0.0	0	0	0.0	4	4	1.4
Faeces soft	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4
General disorders and administration site conditions	2	2	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
Feeling abnormal	1	1	0.2	0	0	0.0	0	0	0.0
Malaise	1	1	0.2	0	0	0.0	0	0	0.0
Hepatobiliary disorders	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4
Hepatic function abnormal	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4
Infections and infestations	3	3	0.6	2	2	0.7	1	1	0.4
Cheilitis	1	1	0.2	1	1	0.4	0	0	0.0
Oral herpes	1	1	0.2	1	1	0.4	1	1	0.4
Ear infection fungal	1	1	0.2	0	0	0.0	0	0	0.0
Investigations	30	35	5.6	15	16	5.4	16	18	5.8
Alanine aminotransferase increased	5	5	0.9	1	1	0.4	1	1	0.4
Aspartate aminotransferase increased	2	2	0.4	0	0	0.0	0	0	0.0
Blood bilirubin increased	1	1	0.2	0	0	0.0	1	1	0.4
Blood creatine phosphokinase increased	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4
Blood creatinine increased	1	1	0.2	0	0	0.0	0	0	0.0
Blood glucose increased	1	1	0.2	0	0	0.0	0	0	0.0
Blood insulin increased	2	2	0.4	1	1	0.4	1	1	0.4
Blood potassium increased	1	1	0.2	0	0	0.0	1	1	0.4
Blood triglycerides increased	1	1	0.2	0	0	0.0	1	1	0.4
Blood uric acid increased	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4
Eosinophil count increased	7	7	1.3	6	6	2.1	3	3	1.1
Gamma-glutamyltransferase increased	3	3	0.6	1	1	0.4	0	0	0.0
Blood urine present	1	1	0.2	0	0	0.0	1	1	0.4
Insulin C-peptide increased	1	1	0.2	0	0	0.0	0	0	0.0
Liver function test abnormal	1	1	0.2	1	1	0.4	0	0	0.0
Lymphocyte count decreased	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4
Neutrophil count decreased	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4
White blood cell count decreased	4	4	0.8	4	4	1.4	2	2	0.7
Platelet count increased	1	1	0.2	0	0	0.0	0	0	0.0
Protein urine present	2	2	0.4	1	1	0.4	1	1	0.4
Cystatin C increased	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4
Blood alkaline phosphatase increased	1	1	0.2	1	1	0.4	0	0	0.0
Renal function test abnormal	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4
Musculoskeletal and connective tissue disorders	3	3	0.6	2	2	0.7	1	1	0.4
Neck pain	1	1	0.2	1	1	0.4	0	0	0.0
Pain in extremity	1	1	0.2	1	1	0.4	0	0	0.0
Limb discomfort	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4
Tendon pain	1	1	0.2	0	0	0.0	0	0	0.0

(Continued)

Table 13. (Continued)

System Organ Class, Preferred Term ^a	LSFX all subjects (N = 531)			Comparative study					
	n	Events	% ^b	LSFX 75 mg (N = 280)			LVFX 500 mg (N = 276)		
	n	Events	% ^b	n	Events	% ^b	n	Events	% ^b
Nervous system disorders	2	2	0.4	1	1	0.4	5	5	1.8
Dizziness	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4
Headache	2	2	0.4	1	1	0.4	4	4	1.4
Reproductive system and breast disorders	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4
Metrorrhagia	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2	2	0.4	2	2	0.7	1	1	0.4
Asthma	1	1	0.2	1	1	0.4	0	0	0.0
Hemoptysis	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4
Organizing pneumonia	1	1	0.2	1	1	0.4	0	0	0.0
Skin and subcutaneous tissue disorders	5	5	0.9	3	3	1.1	4	4	1.4
Erythema	1	1	0.2	0	0	0.0	0	0	0.0
Pruritus	2	2	0.4	1	1	0.4	0	0	0.0
Rash	2	2	0.4	2	2	0.7	2	2	0.7
Rash generalized	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4
Urticaria	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	0.4

^a MedDRA/J V18.0^b Incidence rate (%) = (n ÷ N) × 100

保持されないよう投与設計すること^{39,40)}が有効と報告されているため、呼吸器・耳鼻咽喉科領域感染症の主要菌種であり、近年 LVFX 等への感受性低下が懸念されている *S. pneumoniae* の耐性菌発現リスクを PK/PD 解析により検討した。その結果、*S. pneumoniae* が分離された全症例が $C_{max}/MIC > 5$ および $C_{trough} > MPC$ ($0.12 \mu\text{g/mL}$) を満たしており、本薬投与による *S. pneumoniae* の耐性菌発現リスクは低いと推定された。

さらに、より一般的な患者集団での臨床効果と *S. pneumoniae* 耐性菌発現リスクを予測するため、モンテカルロシミュレーションにより PK/PD パラメータが上記の有効性および耐性菌発現抑制のターゲット値を達成する確率を評価した。その結果、75 mg 1 日 1 回投与時の $AUC_{0-24}/MIC > 15$ 、 $C_{max}/MIC > 5$ 、および $C_{trough} > 0.12 \mu\text{g/mL}$ の達成確率はいずれも 9 割を超えており、PK/PD 解析の結果は本薬の用法・用量の妥当性を支持するものであった (Table 12)。なお、従来のキノロン系薬に比べて本薬の有効性ターゲット値が低値であった理由として、LSFX の高い肺移行性が寄与していることが推察された。今回の結果は血中濃度による PK/PD 解析だけでなく、組織中濃度レベルでの PK/PD 解析の重要性を示唆する結果と考えられる。

VII. 臨床試験成績：安全性^{23, 29~31)}

臨床試験の中で治験薬の投与を受け、かつ投与後

の安全性データを有するすべての症例を安全性解析対象集団として本薬の安全性を評価した。LSFX が投与された感染症被験者計 531 例における副作用発現率は、臨床検査値異常変動を含めた全体で 11.7% (62/531 例) であった。また、LVFX との比較試験における両群の副作用発現率は LSFX 群 11.8% (33/280 例)、LVFX 群 14.5% (40/276 例) であった (Table 13)。臨床試験の中で本薬投与時に特に高頻度で発現する副作用は認められず、1% 以上の頻度で認められた副作用は下痢と好酸球数増加の各 1.3% (7/531 例) であった。重症度別の副作用発現率は、軽度が 10.2% (54/531 例)、中等度が 1.5% (8/531 例) であり高度の副作用は認められなかった。このうち重篤な有害事象と判定されたのは、本薬 75 mg 投与群で認められた器質性肺炎と回転性めまい (各 1 例)、用量設定試験における 150 mg 投与群で認められた白血球減少症 (1 例) で、いずれも重症度は中等度で処置後に回復した。

比較試験で認められた LSFX 群と LVFX 群の副作用を器官別大分類に基づき比較すると、本薬はキノロン系薬の主な副作用である²⁻⁴⁾胃腸障害 [LSFX 群 3.2% (9/280 例)、LVFX 群 7.2% (20/276 例)] と神経系障害 [LSFX 群 0.4% (1/280 例)、LVFX 群 1.8% (5/276 例)] の発現率が LVFX の半分以下と低く、その他は両群同程度であった (Table 13)。臨床試験の中で光線過敏性反応が疑われた事象はな

く、また血糖、腎機能、肝機能に関連した臨床検査項目、およびバイタルサインや心電図検査についても本薬投与後に臨床問題となるような変化は認められなかった。

おわりに

LSFXは、キノロン系薬がもたらす高い有効性を損なわずに、その副作用ならびに耐性化リスクの低減を目指し、標的菌種に対する抗菌力と感染組織への移行性の両面を向上させた薬剤として開発された。血中濃度を低く抑えて非感染部位に対する不要な薬剤曝露を低減しながら、感染部位には高濃度に分布して作用する、いわば標的組織集中型の作用を示す本薬は、抗菌薬適正使用の重要性が高まる今日において有用な薬剤になると考えられる。ただし、承認申請までに行われた臨床試験の範囲で本薬が投与された患者数は限られているため、安全性や耐性化リスクについては今後行われる製造販売後の使用成績調査等に基づき、継続的に評価していくことが重要と考える。

謝辞

本薬の基礎・臨床試験にご協力いただいた先生方ならびに開発に際して貴重なご意見を賜りました先生方に深くお礼申し上げます。

利益相反自己申告：舘田一博，戸塚恭一，河野茂は杏林製薬（株）より講演料を受けている。

文献

- 1) JAID/JSC 感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会 編：JAID/JSC 感染症治療ガイド 2014，日本感染症学会・日本化学療法学会，東京，2014
- 2) Lipsky B A, Baker C A: Fluoroquinolone toxicity profiles: a review focusing on newer agents. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 352-64
- 3) Ball P, Mandell L, Niki Y, Tillotson G: Comparative tolerability of the newer fluoroquinolone antibacterials. *Drug Saf* 1999; 21: 407-21
- 4) 堀 誠治：レスピラトリーキノロンの安全性—痙攣，低血糖，QT 延長を中心に—。化療の領域 2007; 23: 133-40
- 5) 山口恵三，大野 章，石井良和，舘田一博，岩田守弘，神田 誠，他：2004年に全国77施設から分離された臨床分離株18,639株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス。Jpn J Antibiot 2006; 59: 428-51
- 6) 山口恵三，大野 章，石井良和，舘田一博，岩田守弘，神田 誠，他：2007年に全国72施設から分離された臨床分離株12,919株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス。Jpn J Antibiot 2009; 62: 346-70
- 7) 山口恵三，大野 章，石井良和，舘田一博，岩田守弘，秋沢宏次，他：2010年に全国72施設の臨床材料から分離された12,866株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス。Jpn J Antibiot 2012; 65: 181-206
- 8) 山口恵三，舘田一博，大野 章，石井良和，村上日奈子：2013年に全国69施設の臨床材料から分離された11,762株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス。Jpn J Antibiot 2016; 69: 1-25
- 9) Teramoto S, Fukuchi Y, Sasaki H, Sato K, Sekizawa K, Matsuse T: High incidence of aspiration pneumonia in community- and hospital-acquired pneumonia in hospitalized patients: a multicenter, prospective study in Japan. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56: 577-9
- 10) 片岡 愛，山本 寛：高齢者の市中肺炎の特徴と診断・治療。Geriatr Med 2014; 52: 1311-5
- 11) 前本英樹，上村恭生，木口和明，平田奈穂美，牛島 淳，吉永 健，他：高齢者肺炎患者のADL低下に影響を与える要因の検討。理学療法学 2007; 34: 16-20
- 12) Kishii R, Yamaguchi Y, Takei M: *In vitro* activities and spectrum of the novel fluoroquinolone lascufloxacin (KRP-AM1977). *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61: e00120-17
- 13) Yamagishi Y, Matsukawa Y, Suematsu H, Mikamo H: *In vitro* activity of lascufloxacin, a novel fluoroquinolone antibacterial agent, against various clinical isolates of anaerobes and *Streptococcus anginosus* group. *Anaerobe* 2018; 54: 61-4
- 14) Yamasaki K, Kawanami T, Yatera K, Fukuda K, Noguchi S, Nagata S, et al: Significance of anaerobes and oral bacteria in community-acquired pneumonia. *PLoS One* 2013; 8: e63103
- 15) 日本呼吸器学会成人肺炎診療ガイドライン 2017 作成委員会 編：成人肺炎診療ガイドライン 2017，日本呼吸器学会，東京，2017
- 16) Jonas D, Engels I, Friedhoff C, Spitzmüller B, Daschner F D, Frank U: Efficacy of moxifloxacin, trovafloxacin, clinafloxacin and levofloxacin against intracellular *Legionella pneumophila*. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47: 147-52
- 17) Murata M, Kosai K, Yamauchi S, Sasaki D, Kaku N, Uno N, et al: *In vitro* activity of lascufloxacin against *Streptococcus pneumoniae* with mutations in the quinolone resistance-determining regions. *Antimicrob Agents Chemother* 2018; 62: e01971-17
- 18) Hooper D C: Mechanisms of action of antimicrobials: focus on fluoroquinolones. *Clin Infect Dis* 2001; 32 (Suppl 1): S9-15
- 19) Totsuka K, Sesoko S, Fukase H, Ikushima I, Odajima M, Niwayama Y: Pharmacokinetic study of lascufloxacin in non-elderly healthy men and elderly men. *J Infect Chemother* 2020; 26: 231-9
- 20) 松本哲朗，池田 徹，川原和也，深瀬広幸，石原雄人：腎機能低下者における lascufloxacin の

- 体内動態。日化療会誌 2020; 68(S-1): 16-23
- 21) Furuie H, Tanioka S, Shimizu K, Manita S, Nishimura M, Yoshida H: Intrapulmonary pharmacokinetics of lascufloxacin in healthy adult volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2018; 62: e02169-17
 - 22) Ohya K, Takano J, Manita S: *In vitro* mechanistic study of the distribution of lascufloxacin into epithelial lining fluid. *Antimicrob Agents Chemother* 2019; 63: e02208-18
 - 23) 川内秀之, 黒野祐一, 堀 誠治, 館田一博, 戸塚恭一, 小田島正明, 他: 耳鼻咽喉科領域感染症患者における lascufloxacin の一般臨床試験—有効性・安全性および組織移行性—。日化療会誌 2020; 68(S-1): 81-95
 - 24) Kiem S, Schentag J J: Interpretation of antibiotic concentration ratios measured in epithelial lining fluid. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 24-36
 - 25) Silverman J A, Mortin L I, Vanpraagh A D, Li T, Alder J: Inhibition of daptomycin by pulmonary surfactant: in vitro modeling and clinical impact. *J Infect Dis* 2005; 191: 2149-52
 - 26) Craig W A: The role of pharmacodynamics in effective treatment of community-acquired pathogens. *Advanced Studies in Medicine* 2002; 2: 126-34
 - 27) Jacobs M R: Optimisation of antimicrobial therapy using pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7: 589-96
 - 28) Nightingale C H, Grant E M, Quintiliani R: Pharmacodynamics and pharmacokinetics of levofloxacin. *Chemotherapy* 2000; 46 (Suppl 1): 6-14
 - 29) 三木 誠, 三笠桂一, 門田淳一, 迎 寛, 藤田次郎, 堀 誠治, 他: 市中肺炎患者における lascufloxacin と levofloxacin の第 III 相二重盲検比較試験。日化療会誌 2020; 68(S-1): 41-54
 - 30) 三木 誠, 三笠桂一, 門田淳一, 迎 寛, 藤田次郎, 堀 誠治, 他: 慢性呼吸器病変の二次感染および急性気管支炎患者における lascufloxacin の一般臨床試験。日化療会誌 2020; 68(S-1): 55-67
 - 31) 黒野祐一, 川内秀之, 堀 誠治, 館田一博, 戸塚恭一, 浅野 恵, 他: 副鼻腔炎患者における lascufloxacin と levofloxacin の第 III 相二重盲検比較試験。日化療会誌 2020; 68(S-1): 68-80
 - 32) 日本化学療法学会 呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法見直しのための委員会: 呼吸器感染症における新規抗菌薬の臨床評価法 (第二版)。日化療会誌 2012; 60: 29-45
 - 33) 日本化学療法学会 抗菌薬臨床評価法制定委員会 呼吸器系委員会: 呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法 (案)。日化療会誌 1997; 45: 764-78
 - 34) 馬場駿吉: 臨床薬効評価。砂原茂一, 植木昭和監, 臨床薬物治療学大系, 情報開発研究所, 東京, 1987; 320-32
 - 35) 戸塚恭一, 高野順市, 増田裕一: 経口用 lascufloxacin の母集団薬物動態/薬力学解析。日化療会誌 2020; 68(S-1): 96-108
 - 36) Drusano G L, Preston S L, Fowler C, Corrado M, Weisinger B, Kahn J: Relationship between fluoroquinolone area under the curve: minimum inhibitory concentration ratio and the probability of eradication of the infecting pathogen, in patients with nosocomial pneumonia. *J Infect Dis* 2004; 189: 1590-7
 - 37) Tanigawara Y, Nozawa K, Tsuda H: Optimal dose finding of garenoxacin based on population pharmacokinetics/pharmacodynamics and Monte Carlo simulation. *Eur J Clin Pharmacol* 2012; 68: 39-53
 - 38) Madaras-Kelly K J, Demasters T A: In vitro characterization of fluoroquinolone concentration/MIC antimicrobial activity and resistance while simulating clinical pharmacokinetics of levofloxacin, ofloxacin, or ciprofloxacin against *Streptococcus pneumoniae*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000; 37: 253-60
 - 39) Dong Y, Zhao X, Domagala J, Drlica K: Effect of fluoroquinolone concentration on selection of resistant mutants of *Mycobacterium bovis* BCG and *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 1756-8
 - 40) Zhao X, Drlica K: Restricting the selection of antibiotic-resistant mutants: a general strategy derived from fluoroquinolone studies. *Clin Infect Dis* 2001; 33 (Suppl 3): S147-56

An overview of oral lascufloxacin, a novel quinolone antibiotic

Kazuhiro Tateda¹⁾, Sayoko Tanioka²⁾, Kyoichi Totsuka³⁾ and Shigeru Kohno⁴⁾

¹⁾ Department of Microbiology and Infectious Diseases, Toho University School of Medicine, 5-21-16 Omori-Nishi, Ota-ku, Tokyo, Japan

²⁾ Discovery Research Management, Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.

³⁾ Department of Internal Medicine, Kita-tama Hospital

⁴⁾ Nagasaki University

Lascufloxacin hydrochloride(lascufloxacin: LSFX) is a novel quinolone antibacterial agent that was discovered by Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd., and is used as a new treatment agent for respiratory and otorhinolaryngological infections.

LSFX exhibited potent antibacterial activity against major causative organisms of respiratory tract infections, and showed better activity than conventional quinolones against oral streptococci and anaerobes which have recently been identified as the causative bacteria of community-acquired pneumonia(CAP). In a phase I clinical study conducted in healthy adult subjects, LSFX showed a favorable pharmacokinetic profile, with rapid and good gastrointestinal absorption, a half-life suitable for once-daily administration, and a much higher pulmonary distribution than the conventional quinolones. Based on the antimicrobial activities, pharmacokinetic profile, and results of the dose-finding study, the dosage and administration of LSFX was set at 75 mg orally once daily.

The clinical efficacy rate of LSFX 75 mg once daily was 92.1% for CAP, 86.8% for secondary infection in chronic respiratory diseases, 92.3% for acute bronchitis, 84.8% for sinusitis, 92.9% for otitis media, 89.3% for tonsillitis, and 91.7% for pharyngolaryngitis. Non-inferiority of LSFX 75 mg to levofloxacin 500 mg was demonstrated in all controlled studies of CAP and sinusitis. From the results of pharmacokinetics/pharmacodynamics analyses based on the results of these studies, the estimated target value of the AUC_{0-24}/MIC to predict clinical efficacy was $fAUC_{0-24}/MIC >3.9$, which is lower than that of the existing quinolones. In addition, no LSFX-specific adverse reactions were observed in the clinical studies, and the incidences of gastrointestinal and central nervous system disorders, which are the main adverse reactions of quinolones, tended to be lower than those observed for the control drug.

LSFX is considered as a novel-style antimicrobial drug use, as it allows satisfactory therapeutic effects to be obtained at a reasonably low dose as a result of its high distribution at the target sites of infections.