

経口用 lascufloxacin の母集団薬物動態/ 薬力学解析

戸塚 恭一¹⁾・高野 順市²⁾・増田 裕一³⁾

¹⁾ 大坪会北多摩病院*

²⁾ 杏林製薬株式会社わたらせ創薬センター

³⁾ 同 臨床開発センター

受付日：2019年10月30日 受理日：2020年5月8日

呼吸器および耳鼻咽喉科領域感染症患者での lascufloxacin (LSFX) の母集団薬物動態 (PPK) モデルを構築し、共変量を明らかにすることを目的として解析を実施した。LSFX の血漿中濃度推移は、1 次吸収過程を伴う 1-コンパートメントモデルに mechanism-based inactivation によるクリアランスの時間依存的変化を考慮した非線形モデルで記述することができた。薬物動態パラメータに大きな影響を及ぼす共変量として、分布容積および全身クリアランスに対する体重が検出された。

呼吸器感染症患者に対する経口用 LSFX 75 mg 1 日 1 回投与の用法・用量の妥当性を評価するため、薬物動態/薬力学 (PK/PD) 解析を実施した。PPK モデルから LSFX を投与した呼吸器感染症患者の個別 PK パラメータを推定し、臨床分離株の MIC を用いて PK/PD パラメータを推定した。原因菌が分離された患者の PK/PD パラメータと微生物学的効果の結果から、有効性のターゲット値は $AUC_{0-24}/MIC > 15$ (フリー体 $AUC_{0-24}/MIC > 3.9$) と推定された。さらに、実臨床での有効性および耐性菌の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を用いて各ターゲット値の達成確率を評価した。 $AUC_{0-24}/MIC > 15$ の達成確率は 92.3% であり、主要な原因菌である *Streptococcus pneumoniae* に対する耐性化の評価指標である $C_{max}/MIC > 5$ の達成確率は 98.3%、血漿中トラフ濃度 $>$ Mutant Prevention Concentration ($C_{trough} > MPC$) の達成確率は 98.6% であった。PK/PD 解析の結果は、呼吸器感染症患者に対する経口用 LSFX 75 mg 1 日 1 回投与の用法・用量の妥当性を支持するものであった。

Key words: lascufloxacin, population pharmacokinetics, PK/PD

はじめに

Lascufloxacin (LSFX) は、肺炎に代表される気道系感染症の起炎菌に対して強い抗菌力を有し、従来の同系薬に比して安全性に優れる薬剤を目指して開発された新規キノロン系抗菌薬である。標的疾患起炎菌への抗菌力と病巣組織移行性の両面を高めた本薬は、75 mg 1 日 1 回経口投与で呼吸器・耳鼻咽喉科領域感染症患者に対して高い治療効果を示し、第 III 相臨床試験において有効性および安全性が確

認されている¹⁻⁴⁾。

抗菌薬の投与設計を検討するうえで、薬剤の治療効果を最大限に高め、耐性菌の発現を抑制することは重要なテーマである。抗菌薬の用法・用量を評価する手法としては、薬物動態/薬力学 (PK/PD) 理論が広く浸透しており、本邦でも 2015 年に「抗菌薬の PK/PD ガイドライン」が制定され、本理論に基づく最適な用法・用量設定の重要性が述べられている⁵⁾。LSFX の類剤である既存のキノロン系抗菌薬でも PK/PD 解析が実施されている^{6,7)}。キノロン

*東京都調布市調布ヶ丘 4-1-1

Table 1. Sources of plasma LSFX concentration data in various clinical studies

Study	Dosage regimen	Subject (number)	Number of plasma samples
T103	Single oral administration of LSFX 75 or 150 mg Repeated oral administrations of LSFX 75 or 150 mg, once daily for 7 days	Healthy volunteers (15)	432
T105	Single oral administration of LSFX 75 mg	Patients with impaired renal function mild (6), moderate (4), severe (6) Normal subjects (6)	176
T106	Single oral administration of LSFX 75 mg	Patients with hepatic impairment mild (11), moderate (2)	103
T112	Single oral administration of LSFX 75 mg	Healthy volunteers (24)	288
T201	Repeated oral administrations of LSFX 75 or 150 mg, once daily for 7 days	Patients with community-acquired pneumonia (128)	375
T301	Repeated oral administrations of LSFX 75 mg, once daily for 7 days	Patients with community-acquired pneumonia (138)	408
T302	Repeated oral administrations of LSFX 75 mg, once daily for 7 days	Patients with respiratory tract infection (53)	157
T303	Repeated oral administrations of LSFX 75 mg, once daily for 7 days	Patients with sinusitis (140)	279
T304	Repeated oral administrations of LSFX 75 mg, once daily for 7 days	Patients with otorhinolaryngological infection (69)	136
I101	Single intravenous infusion of LSFX 50, 100, 200, 400, 600 or 800 mg	Healthy volunteers (33)	456
I102	Repeated intravenous infusions of LSFX 200 or 400 mg, once daily for 7 days Repeated intravenous infusions of LSFX 400 mg, twice daily on day 1, once daily for day 2-7	Healthy volunteers (18)	394
I201	Repeated intravenous infusions of LSFX, 75 or 150 mg (double quantity on day 1), once daily for 7 days (allowed to be extended up to day 14)	Patients with community-acquired pneumonia (81)	240
Total		(734)	3,444

系抗菌薬の有効性に相関する主要な PK/PD パラメータは、24 時間 AUC 値と MIC の比 (AUC_{0-24}/MIC) であることが広く知られており、呼吸器感染症の主要な原因菌である *Streptococcus pneumoniae* に対して有効性を確保するためには AUC_{0-24}/MIC を 30 以上に到達させることが必要であるとの報告がある⁸⁾。また、基礎試験の検討から、キノロン耐性菌の出現防止には C_{max} と MIC の比 (C_{max}/MIC) を 5 以上に到達させること⁹⁾や、血漿中薬物濃度が耐性菌選択域 (MSW) 以下で長時間保持されないよう投与設計することが有効との報告がある^{10,11)}。これらの考え方にに基づき、*S. pneumoniae* に対するキノロン系抗菌薬の有効性および耐性化抑制の検討が多く実施されている¹²⁾。

本研究では、経口用 LSFX (以下、本剤) の用法・用量の妥当性を検討するため臨床試験成績に基づく母集団薬物動態 (PPK) モデル構築および PK/PD 解析を実施した。健康成人および患者での LSFX

の血漿中濃度から PPK モデルを作成したのち、呼吸器感染症患者を対象とした本剤の臨床試験で原因菌として得られた臨床分離株の MIC を用いて PK/PD パラメータ [AUC_{0-24}/MIC , C_{max}/MIC , 血漿中トラフ濃度 (C_{trough})] を算出し、微生物学的効果との関係から有効性のターゲット値を推定した。また、実臨床での有効性および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を実施し PK/PD パラメータが有効性および耐性化リスクのターゲット値を達成する確率を評価した。

1. 対象と方法

1. 解析の対象とした試験

PPK 解析の対象とした臨床試験の一覧を Table 1 に示した。全身からの消失過程を吸収過程と分離して評価するため、経口剤のデータに注射剤の臨床試験の血漿中濃度、人口統計学的データおよび臨床検査値を統合し、PPK 解析のデータセットとした。経口剤では、健康成人を対象とした KRPAM1977X-T

103 試験および KRPAM1977X-T112 試験, 腎機能低下者を対象とした KRPAM1977X-T105 試験, 肝機能障害患者を対象とした KRPAM1977X-T106 試験, 呼吸器感染症患者を対象とした KRPAM1977X-T201 試験, KRPAM1977X-T301 試験, KRPAM1977X-T302 試験, 耳鼻咽喉科領域感染症患者を対象とした KRPAM1977X-T303 試験, KRPAM1977X-T304 試験を使用した。注射剤では健康成人を対象とした KRPAM1977Y-I101 試験および KRPAM1977Y-I102 試験, 呼吸器感染症患者を対象とした KRPAM1977Y-I201 試験を使用し, 合計 734 例 3,444 点の血漿中濃度を使用した。呼吸器感染症患者を対象とした T201, I201, T301, T302 試験では, ピーク, トラフ, 消失相を基本とした 3 点の, 耳鼻咽喉科領域感染症患者を対象とした T303 および T304 試験ではピークおよびトラフを基本とした 2 点のスパースサンプリングで血漿試料を採取した。他の試験は標準的な薬物動態 (PK) 試験の手法に従い 1 被験者あたり経時的に血漿試料を採取した。

PK/PD 解析では, 呼吸器感染症患者を対象とした本剤の臨床試験において, 投与開始日に原因菌が特定された細菌学的効果解析対象集団 (Bacteriologic Per Protocol Set, BPPS) のうち, 本剤が投与され原因菌の MIC が測定された患者を解析対象とした。これらの患者から検出された原因菌 112 株の構成は, グラム陽性菌が 37 株, グラム陰性菌が 73 株, 非定型菌が 2 株であり, 主な原因菌は *Haemophilus influenzae* 37 株 (33.0%), *S. pneumoniae* 32 株 (28.6%), *Moraxella catarrhalis* 20 株 (17.9%) であった。

2. PPK 解析

PPK 解析での PK の基本モデルは, 静脈内注入と経口投与の同時解析モデルとし, 1-コンパートメントモデルまたは 2-コンパートメントモデルを検討した。推定した PK パラメータは全身クリアランス (CL), コンパートメント間クリアランス, 分布容積 (V, 2-コンパートメントモデルでは中心コンパートメントの分布容積), 末梢コンパートメントの分布容積, 吸収速度定数 (k_a), 吸収のタイムラグ (T_{lag}) およびバイオアベイラビリティ (F) とし, また食事の有無による影響を検討した。ここで, CL に対しては以下に示す非線形 PK モデルを設定した。すなわち, LSFx は薬物代謝酵素 CYP3A4

に対して弱い mechanism-based inactivation (MBI) を示すことが明らかとなっており, 第 II 相試験終了時点で実施した PPK 解析でクリアランスの時間依存的変化を考慮した非線形モデルを使用した場合に, LSFx の血漿中濃度推移を良好に記述できることを確認しており, 本解析でも非線形モデルを選択した。

$$CL = F_p \times CL_{int} \times (MR \times E_{ratio} + (1 - MR))$$

$$E_{ratio} = E_{act}/E_0$$

$$dE_{act}/dt = -((k_{inact}/K_i) \times F_p \times C_p) \times E_{act} + k_{deg} \times (E_0 - E_{act})$$

ここで, CL_{int} は固有クリアランス, C_p は血漿中薬物濃度, E_0 は薬物非投与時の代謝酵素量, E_{act} は活性型代謝酵素量, E_{ratio} は活性型代謝酵素の割合, F_p は血漿中非結合型分率, k_{inact}/K_i は不活性化ポテンシャル, k_{deg} は代謝酵素 (CYP3A4) のターンオーバー速度定数, MR は MBI を受ける代謝経路の比率である。 F_p および k_{inact}/K_i は非臨床 PK 試験の結果より 0.26 および 0.000041 L/h/ μ g に固定し, E_0 および k_{deg} は文献より 5 nmol/g liver¹³⁾ および 0.0077/h^{-1 14)} に固定した。PPK パラメータの個体間変動には対数誤差を, 血漿中濃度の個体内残差変動には比例誤差を用いた。

$$Par_i = \widehat{Par} \times \exp(\eta)$$

$$C_{p_{ij}} = \widehat{C}_{p_{ij}} \times (1 + \varepsilon)$$

ここで Par_i および \widehat{Par} はそれぞれ PK パラメータの個体別予測値および母集団平均値, η は平均 0, 分散 ω^2 の正規分布に従う確率変数, $C_{p_{ij}}$ および $\widehat{C}_{p_{ij}}$ は個体 i の時間 j での血漿中濃度の実測値および予測値, ε は平均 0, 分散 σ^2 の正規分布に従う確率変数である。以上の PPK モデルについて, Akaike's information criteria (AIC) 値の比較, 実測値と予測値の相関プロット, 重み付き残差のプロット, モデルの頑健性 (収束の有無), 個体間変動の shrinkage を基準に PPK 基本モデルを構築した。

次に, PK パラメータに影響を与える可能性のある因子から共変量を探索した。検討した共変量候補は, 人口統計学的項目として年齢, 性別, 肝機能障害の有無, 腎機能低下の有無, 臨床検査項目の検査値としてアルブミン, アルカリホスファターゼ, アラニン・アミノトランスフェラーゼ, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ, 血中尿素窒素, γ -グルタミルトランスペプチダーゼ, 乳酸脱水素酵素,

総ビリルビン、クレアチニンクリアランス (Ccr)、CYP3A4 阻害薬の有無とした。ここで肝機能障害の影響は T106 試験での肝機能障害患者の Child-Pugh 分類の軽度および中等度を肝機能障害あり (計 13 例)、腎機能低下の影響は T105 試験での 24 時間 Ccr で分類した軽度、中等度、高度の被験者を腎機能低下あり (計 16 例) とした。Ccr は Cockcroft-Gault 式による予測値を算出した。ただし、高体重や高齢者での過大評価のリスクを考慮し、上限を生理学的基準値として 130 mL/min に固定した。

共変量は、以下に示すように連続変数およびカテゴリカル変数について、それぞれ power および category 型として組み込んだ。

$$\text{Power Par}_i = \widehat{\text{Par}} \times \left\{ \frac{\text{Cov}_i}{\text{median}(\text{Cov})} \right\}^{\theta}$$

$$\text{Category Par}_i = \widehat{\text{Par}} \times \exp(\theta \times \text{Cov}_i)$$

$$\text{Cov}_i = 0 \text{ or } 1$$

ここで Cov_i は共変量の個別別値、 $\text{median}(\text{Cov})$ は共変量の中央値、 θ は共変量が PK パラメータに与える影響度を表す係数である。共変量の選択には、まず単変量解析を行い、尤度比検定により固定効果の有意性を判定した。有意性が認められた共変量について、stepwise 法によりフルモデルを構築した。有意水準 (α) は 0.05 (単変量解析および forward selection) ならびに 0.01 (backward elimination) とした。選択した共変量について、 θ の信頼区間 (CI) が 0 を含まないことを確認し、最終モデルを構築した。最終モデルに対し、ブートストラップ法 (リサンプリング回数: 200 回) により解析成功率、visual predictive check (VPC)、パラメータ推定値の集計および各パラメータの 95% CI (パーセント点法) を算出し、モデルの正確性および頑健性を評価した。PPK 解析ソフトは Phoenix[®] NLME[™] 1.3 (Certara LP) を使用し、解析アルゴリズムは first-order conditional estimation extended least squares とした。

3. 呼吸器感染症患者を対象とした PK/PD 解析

PPK 最終モデルからバイズ推定で得た個別別パラメータを用い、治験での各個体の実際の投与スケジュールに基づいた血漿中 LSFx 濃度推移をシミュレーションした。各呼吸器感染症患者の LSFx 濃度推移から PK パラメータ (AUC_{0-24} , C_{max} , C_{trough}) を算出し、さらに原因菌の MIC が測定された患者

について、 $\text{AUC}_{0-24}/\text{MIC}$ を算出した。複数の原因菌が検出された患者は、原因菌ごとに $\text{AUC}_{0-24}/\text{MIC}$ を算出した。Range ごとに分類した $\text{AUC}_{0-24}/\text{MIC}$ と臨床試験で得られた微生物学的効果 (菌消失率) の関係から、呼吸器感染症における有効性の PK/PD ターゲット値を推定した。

また、本剤 75 mg 投与群のうち、呼吸器感染症で最も代表的な菌種である *S. pneumoniae* が検出された患者を対象として、 $C_{\text{max}}/\text{MIC}$ を推定し、 $C_{\text{max}}/\text{MIC}$ が 5 を上回る患者の割合を算出した。さらに、*S. pneumoniae* に関して LSFx 血漿中濃度が MSW を通過する時間の有無を検討するため、mutant prevention concentration (MPC) を算出のうえ、 C_{trough} が *S. pneumoniae* の MPC を上回る患者の割合を確認した。MPC の測定は、薬物および 5% 羊脱線維血液を含有するミューラーヒントン培地にて約 1×10^{10} CFU 以上の *S. pneumoniae* (ATCC49619 および臨床分離株、計 3 株) を 35°C にて 3 日間培養することにより行い、耐性菌が出現しない最小薬物濃度を MPC として算出した。

上記結果に基づき、より一般的な患者集団での臨床効果と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用法・用量の妥当性を評価した。呼吸器感染症患者を対象とした臨床試験の中で本剤またはレボフロキサシン (LVFX, 第 III 相試験対照薬) を投与された 427 例の患者背景を用いて、仮想的に 10,000 例の患者集団を発生させ、PPK 最終モデルから推定された PPK パラメータを用いて本剤 75 mg 1 日 1 回 7 日間投与時の血漿中濃度推移と患者ごとの PK パラメータ (AUC_{0-24} , C_{max} , C_{trough}) を算出した。同様に本剤または LVFX が投与された呼吸器感染症患者より分離された原因菌計 163 株の MIC から 10,000 例分の MIC 分布を発生させ、 $\text{AUC}_{0-24}/\text{MIC}$ が PK/PD ターゲット値 15 を超える確率を算出した。また、臨床試験で本剤または LVFX が投与された患者から得られた *S. pneumoniae* 75 株の MIC 分布より、*S. pneumoniae* 10,000 株の MIC 分布を仮想的に作成し、 $C_{\text{max}}/\text{MIC}$ が 5 を上回る確率および C_{trough} が MPC を上回る確率をそれぞれ算出した。モンテカルロシミュレーションによる血漿中濃度推移の推定は Trial Simulator[™] 2.1.1 (Certara LP) を、その他の解析は SAS[®] 9.4 (SAS Institute Japan) を使用した。

Table 2. Summary statistics of the demographic data of the population pharmacokinetic analysis set

Study	Age (yrs)	Body weight (kg)	Gender	Ccr* (mL/min)
	Mean (SD) Min-Max	Mean (SD) Min-Max	Sex (Number)	Mean (SD) Min-Max
T103	32.3 (4.0) 26-38	64.12 (5.86) 57.1-74.5	M (15)	116.567 (11.116) 98.03-130.00
T105	63.3 (8.6) 45-75	59.35 (6.36) 49.3-73.6	M (16) F (6)	50.059 (26.726) 18.46-105.87
T106	67.5 (7.6) 55-78	66.52 (6.76) 56.5-78.4	M (7) F (6)	85.089 (18.780) 53.40-130.00
T112	28.9 (5.3) 20-37	63.07 (5.64) 53.3-75.5	M (24)	110.535 (14.196) 88.12-130.00
T201	54.7 (14.5) 20-74	58.13 (14.35) 29.5-149.8	M (70) F (58)	93.002 (26.061) 33.67-130.00
T301	53.9 (15.9) 16-78	59.07 (12.18) 39.0-98.0	M (73) F (65)	92.158 (23.318) 43.44-130.00
T302	68.8 (15.4) 22-88	56.73 (11.67) 31.5-89.8	M (36) F (17)	70.115 (27.000) 17.29-130.00
T303	38.2 (14.0) 16-77	60.80 (12.47) 38.3-98.0	M (56) F (84)	109.541 (21.900) 47.03-130.00
T304	40.8 (16.0) 17-71	58.95 (11.75) 36.8-89.7	M (30) F (39)	101.643 (22.560) 49.73-130.00
I101	30.4 (5.1) 20-40	63.78 (7.08) 52.7-79.0	M (33)	108.199 (15.138) 82.25-130.00
I102	31.0 (6.2) 21-40	63.52 (7.21) 52.1-77.2	M (18)	111.678 (13.699) 88.39-130.00
I201	64.4 (13.2) 26-79	56.93 (13.84) 37.0-118.0	M (50) F (31)	75.993 (26.405) 36.21-130.00
Total	49.7 (18.3) 16-88	59.52 (12.17) 29.5-149.8	M (428) F (306)	94.052 (27.557) 17.29-130.00

Abbreviations: F, Female; M, Male

*Calculated by Cockcroft-Gault formula.

II. 結果

1. PPK解析

解析対象集団での人口統計学的データの要約をTable 2に示した。総被験者734例中男性は428例、女性は306例であった。本剤を感染症患者に投与したときに得られた血漿中濃度推移をFig. 1に示した。基本モデルでの検討の結果、2-コンパートメントモデルでは収束が不安定となった一方、1-コンパートメントモデルは当てはまりがよく、LSFXのPKの個体間変動を適切に記述することができた。 T_{lag} の設定、食事の有無のモデルへの組み込みはモデルの改善に大きな影響を与えなかった。個体間変動誤差はCLおよびVに設定され、CLとVには相関を許容した。単変量解析を行い、尤度比検定の有意性および生理的意義を考慮した結果、選択された

共変量はCLに対する体重、Ccr、総ビリルビン、CYP3A4阻害薬の有無、肝機能障害の有無および腎機能低下の有無、Vに対する体重、年齢および性別であった。Stepwise法による共変量組み込みの過程をTable 3に示した。共変量選択では、対象としたすべての共変量候補に対して網羅的な解析を行ったが、Table 3には目的関数値の $-2 \log \text{likelihood}$ ($-2LL$)が大きく変化した過程のみを示した。Backward eliminationの結果選択された共変量について、PPKパラメータに対する各固定効果の標準誤差を推定した結果、CLに対する総ビリルビンの95% CIが0を含んだことからこれを除外し、最終モデルとした。最終モデルにより推定されたPPKパラメータをTable 4に示す。最終モデルにおいて、CLおよびVの η -shrinkageは11.8%および23.2%、 ε -

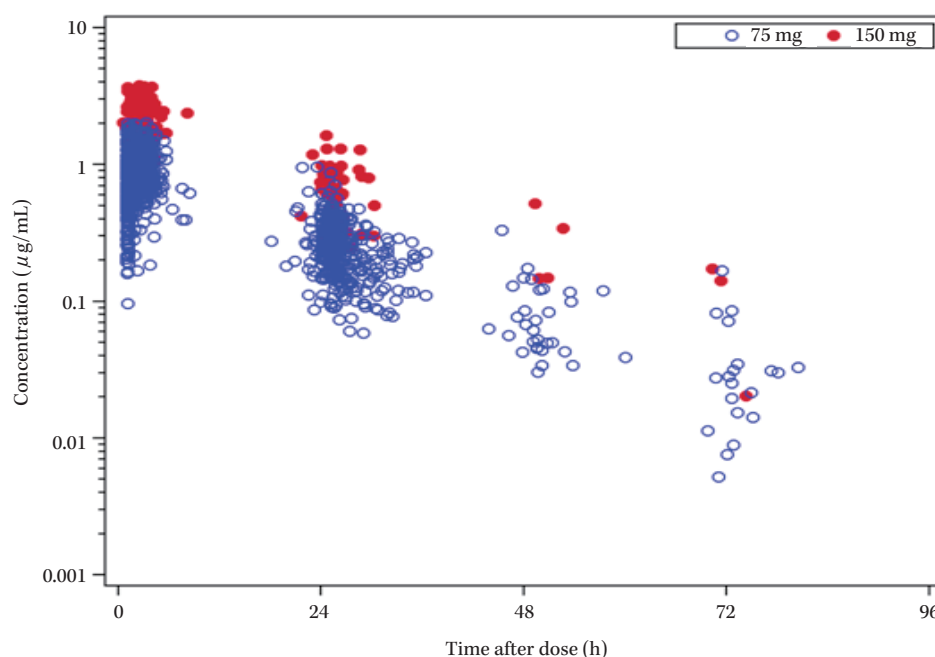


Fig. 1. Time-concentration profile after repeated oral administrations of LSFx in patients with infectious disease. Each point represents the observed concentration collected from the T201, T301, T302, T303 and T304 studies for the LSFx dose of 75 or 150 mg (1,355 plasma samples from 528 subjects).

Table 3. Summary of covariates tested for statistical significance*

	Model No.	Model	Type	-2LL	Δ -2LL	p value
Basic model	#1	no covariate		46,324.397	-	-
Forward selection	#2	#1 + WGT on CL	power	46,263.098	61.300	p<0.05
	#3	#2 + WGT on V	power	46,100.336	162.943	p<0.05
	#4	#3 + AGE on V	power	46,048.994	51.342	p<0.05
	#5	#4 + CCR on CL	power	45,966.670	82.324	p<0.05
	#6	#5 + LD_1 on CL	category	45,938.208	28.462	p<0.05
	#7	#6 + TBIL on CL	power	45,926.193	12.015	p<0.05
	#8	#7 + SEX on V	category	45,921.597	4.596	p<0.05
	Backward elimination	#9	#8 - SEX on V	category	45,926.193	- 4.596
#10		#7 - WGT on CL	power	46,077.198	- 151.004	p<0.01
#11		#7 - CCR on CL	power	46,004.547	- 78.354	p<0.01
#12		#7 - TBIL on CL	power	45,938.208	- 12.015	p<0.01
#13		#7 - LD_1 on CL	category	45,947.701	- 21.508	p<0.01
#14		#7 - WGT on V	power	46,074.040	- 147.846	p<0.01
#15		#7 - AGE on V	power	46,046.379	- 120.185	p<0.01

Abbreviations: -2LL, -2 log likelihood; WGT, body weight; AGE, age; CCR, creatinine clearance; LD_1, hepatic impairment (0: normal, 1: hepatic impairment); N.S., not significant; TBIL, total bilirubin; SEX, sex (0: male, 1: female)

*TBIL was finally excluded from the final model, because the 95% CI for the parameter included 0.

shrinkageは14.7%であった。最終モデルの式を以下に示す(WGT, CCR, LD_1, AGEはTable 3と同様の定義とした)。

$$CL(L/h) = F_p \times \theta_{CLint} \times (E_{ratio} \times \theta_{MR} + (1 - \theta_{MR})) \times (WGT/59.0)^{\theta_{WGT1}} \times (CCR/95.950)^{\theta_{CCR}} \times \exp(\theta_{LD_1} \times LD_1) \times \exp(\eta_{CL})$$

$$E_{ratio} = E_{act}/E_0$$

Table 4. Parameter estimates from the final model

Fixed effect	Mean	SE	95% CI
V (L)	87.4	1.83	83.8, 91.0
CL _{int} (L/h)	21.1	0.506	20.1, 22.1
F	0.828	0.0194	0.790, 0.866
MR	0.430	0.0266	0.378, 0.482
k _a (1/h)	2.83	0.563	1.72, 3.93
Body weight on CL	0.651	0.0455	0.562, 0.740
Ccr on CL	0.232	0.0232	0.187, 0.278
Hepatic impairment on CL	-0.255	0.0573	-0.368, -0.143
Body weight on V	0.926	0.0714	0.786, 1.07
Age on V	-0.321	0.0285	-0.377, -0.265
Inter-individual variability	Mean (CV%)	SE	95% CI
ω_{CL}^2	0.0523 (22.9%)	0.00420	0.0441, 0.0605
ω_V^2	0.0702 (26.5%)	0.00897	0.0526, 0.0878
$\omega_{CL,V}$	0.0436	0.00493	0.0339, 0.0532
Residual variability	Mean (CV%)	SE	95% CI
σ	0.232 (23.2%)	0.00794	0.216, 0.247

Abbreviations: SE, standard error; CI, confidence interval; V, volume of distribution; CL_{int}, intrinsic clearance; F, bioavailability; MR, metabolic ratio; k_a, first-order absorption rate constant; CV, coefficient of variation; ω_{CL}^2 , variance for systemic clearance; ω_V^2 , variance for volume of distribution; $\omega_{CL,V}$, covariance between systemic clearance and volume of distribution; σ , proportional residual error

$$dE_{act}/dt = - (k_{inact}/K_i \times F_p \times C_p \times E_{act}) + k_{deg} \times (E_0 - E_{act})$$

$$V(L) = \theta_V \times (WGT/59.0)^{\theta_{WGT2}} \times (AGE/49.0)^{\theta_{AGE}} \times \exp(\eta_V)$$

$$k_a (h^{-1}) = \theta_{ka}$$

$$F = \theta_F$$

CL は体重の増加に伴い増加し、Ccr の低下に伴って低下、また、肝機能障害患者では CL が低下することが推定された。V は体重の増加に伴い増大し、加齢に伴い減少すると推定された。PPK パラメータに対する各共変量の影響は、影響度を表す係数の 95% CI が 0 を含まず、各共変量の影響は有意であった。200 回のブートストラップ法によるモデル収束率は 100% を示し、各パラメータ推定値の平均は最終モデルの推定値に近似した。最終モデルでの VPC の結果を Fig. 2 に示した。モデルから予測した濃度の 95% CI は実測値の範囲とおおむね一致した。

PPK 最終モデルから予測した、本剤 75 mg 1日1 回投与での LSFx の平均血漿中濃度推移に及ぼす共変量の影響を Fig. 3 に示した。体重の減少に伴い血漿中濃度は上昇し、年齢、Ccr、肝機能障害 (Child-Pugh 分類の軽度および中等度) ありの血漿中濃度の変化に及ぼす影響は小さかった。

2. 呼吸器感染症患者での PK/PD 解析

(1) 呼吸器感染症患者での PK/PD パラメータと有効性の解析

PPK 最終モデルからベイズ推定で得た、呼吸器感染症患者での個別別 PK パラメータの要約統計量を Table 5 に示す。各患者群での C_{max} および AUC₀₋₂₄ の平均値は、75 mg および 150 mg の投与量間でやや用量比を上回る増加を示したが、その程度は軽微であった。Range ごとに分類した AUC₀₋₂₄/MIC と臨床試験での菌消失率の結果を Table 6 に示す。AUC₀₋₂₄/MIC が 15 を超える各 range での菌消失率は 90% 以上であったのに対し、AUC₀₋₂₄/MIC が 15 以下では 50% (2/4 株) であることから、本剤の PK/PD ターゲット値は AUC₀₋₂₄/MIC > 15 と推定された。

(2) 呼吸器感染症患者での PK/PD パラメータを用いた耐性化リスクの検討

呼吸器感染症患者を対象とした臨床試験で *S. pneumoniae* が検出された、本剤 75 mg 投与群患者 (27 例) の C_{max}/MIC および C_{trough} の要約統計量を Table 7 に示す。*S. pneumoniae* が検出された患者の最終投与後の C_{max}/MIC の平均値は 16.80、最小値は 5.0 であり、すべての患者で 5 以上であった。また、最終投与直前の C_{trough} の平均値は 0.282、最小値は 0.13 であった。LSFX の *S. pneumoniae* に対

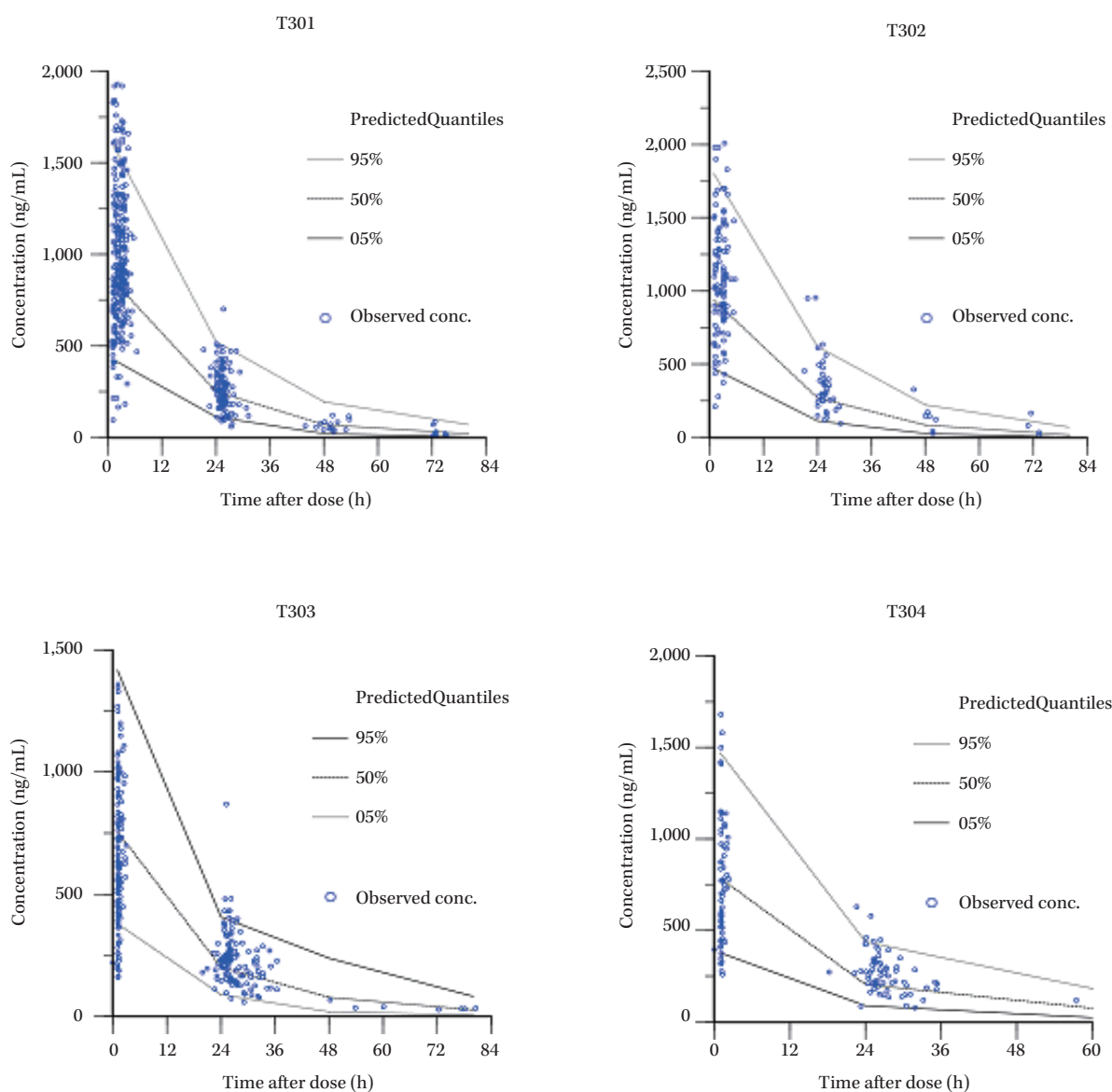


Fig. 2. Visual predictive check of the time-concentration profile after repeated oral administrations of LSFx in patients with infectious disease.

The Y-axis represents the plasma concentration of LSFx (ng/mL). The X-axis represents the time after dose (h). Each point represents the observed concentration obtained from each study. Reference lines show the 5th, 50th and 95th percentiles of the concentrations predicted by the final model.

する MPC は標準菌株および臨床分離株いずれも $0.12 \mu\text{g/mL}$ であり、すべての患者で C_{trough} が MPC を上回った。

(3) モンテカルロシミュレーションによる有効性および耐性菌発現リスクの予測

モンテカルロシミュレーションから予測した、本剤 75 mg 1 日 1 回 7 日間投与時の PK パラメータの要約統計量を Table 8 に、PK/PD ターゲット値の

達成確率を Table 9 に示す。 $AUC_{0-24}/MIC > 15$ の達成確率は投与初日で 91.3%、投与 7 日目で 92.3% であった。また、 C_{max}/MIC が 5 を上回る確率は、投与初日で 95.4%、投与 7 日目で 98.3%、 C_{trough} 値が MPC を上回る ($C_{\text{trough}} > MPC$) 確率は投与初日で 85.9%、投与 7 日目で 98.6% であった。

III. 考察

呼吸器感染症患者に対する本剤の用法・用量の妥

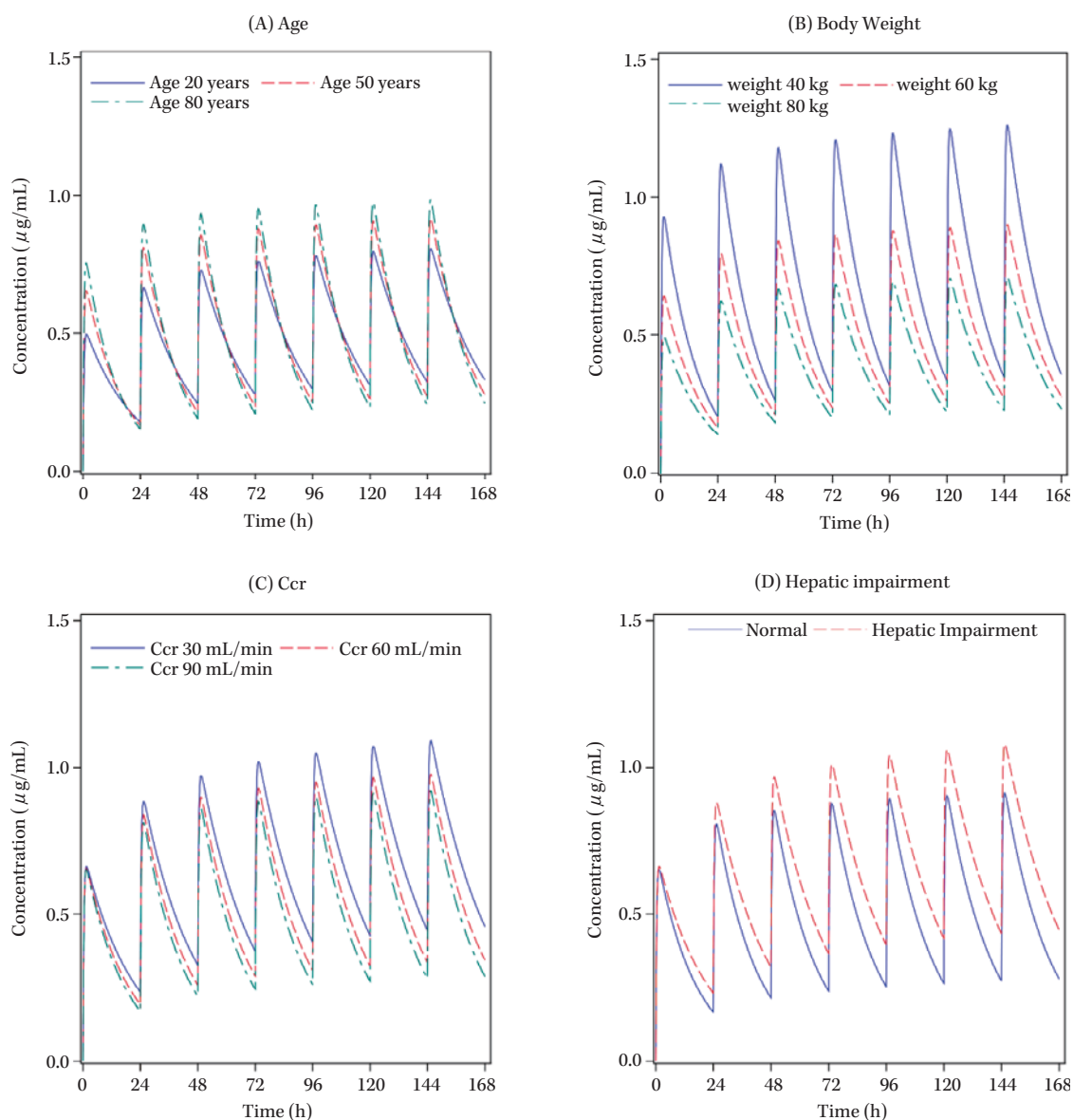


Fig. 3. Influence of covariates on the time-concentration profile after repeated oral administrations of 75 mg of LSFx once daily. Each line represents the simulated average concentration by the final model with varying age (A), body weight (B), Ccr (C) and hepatic impairment (D) as covariates.

当性を評価するため、LSFXのPPKモデルを作成し、呼吸器感染症患者でのPK/PDを評価した。

PPK最終モデルでは、Vに対する共変量として体重および年齢が、CLに対する共変量として体重、Ccrおよび肝機能障害の有無がそれぞれ選択された。LSFXは尿中への未変化体の排泄率が10%程度と低く¹⁵⁾、肝消失型の薬物である。そのため、肝臓の重量と関連する体重および肝機能障害が共変量として選択されたことは妥当な結果と考えられる。中で

も体重はLSFXの血漿中濃度に最も影響を及ぼす共変量であった。一方、Ccrも共変量として選択されたが、算出された係数は1.26 ($=e^{0.232}$)と小さく、最終モデルによるシミュレーションでもCcrが血漿中濃度の変化に及ぼす影響が小さかったことより、LSFXのPKへの腎機能低下による影響の程度は低いと考えられた。また、Child-Pugh分類が軽度および中等度の肝機能障害も共変量として選択されたが、算出された係数は0.775 ($=e^{-0.255}$)と小さく、

Table 5. Summary statistics of the estimated PK parameters in patients with respiratory tract infections

Primary diagnosis	Dose (mg)	No. of patients	PPK covariates			AUC ₀₋₂₄ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)*	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)*
			Weight (kg) Median	Age (yrs) Median	Ccr (mL/min) Median	Mean \pm SD (Median)	Mean \pm SD (Median)
Respiratory tract infection	75	250	58.25	62.0	87.2	15.12 \pm 4.58 (14.16)	1.056 \pm 0.303 (0.992)
	150	50	53.95	56.0	90.4	35.29 \pm 9.39 (35.61)	2.336 \pm 0.573 (2.301)
Community-acquired pneumonia	75	199	58.50	60.0	91.9	14.59 \pm 4.15 (13.47)	1.031 \pm 0.286 (0.966)
	150	50	53.95	56.0	90.4	35.29 \pm 9.39 (35.61)	2.336 \pm 0.573 (2.301)
Secondary infection of chronic respiratory diseases	75	38	55.45	75.0	60.5	18.24 \pm 5.43 (18.01)	1.217 \pm 0.342 (1.186)
Acute bronchitis	75	13	60.20	47.0	99.7	14.14 \pm 4.89 (13.65)	0.978 \pm 0.317 (0.939)

*At the last dosing.

Table 6. Microbiological responses stratified by the AUC₀₋₂₄/MIC ratios in patients with respiratory tract infections

AUC ₀₋₂₄ /MIC ratio range	Number of strains (n/N)*	Eradication rate (%)	Cumulative eradication rate (%)
≤ 15	2/4	50.0	50.0
15 <, ≤ 30	4/4	100.0	75.0
30 <, ≤ 100	14/15	93.3	87.0
100 <, ≤ 200	36/38	94.7	91.8
200 <, ≤ 300	13/13	100.0	93.2
300 <	38/38	100.0	95.5

*n and N represent the number of eradicated and total strains in each range, respectively.

Table 7. Summary statistics of PK/PD parameters in patients in whom *S. pneumoniae* was detected (N = 27)

Parameters*	Mean (SD)	Median (minimum, maximum)
C _{max} /MIC	16.80 (8.81)	13.40 (5.0, 43.0)
C _{trough}	0.282 (0.115)	0.253 (0.13, 0.58)

*At the last dosing in the 75 mg dose group.

Table 8. Summary statistics of the estimated PK parameters calculated by the Monte Carlo Simulation in patients with respiratory tract infections

Parameters	Day	Median (5th, 95th)*
AUC ₀₋₂₄ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	Day 1	9.13 (5.58, 15.13)
	Day 7	13.82 (8.27, 23.81)
C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Day 1	0.679 (0.385, 1.207)
	Day 7	0.960 (0.571, 1.650)
C _{trough} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Day 1 (24 h)	0.169 (0.100, 0.278)
	Day 7 (144 h)	0.283 (0.149, 0.526)

*Percentile.

最終モデルによるシミュレーションでも血漿中濃度の変化に及ぼす影響が小さかったことより、本解析条件下での肝機能障害患者における血漿中薬物濃度上昇の程度は低いことが予測された。

本 PPK 解析では非線形性を考慮した PK モデルを適用した。バイズ推定した呼吸器感染症患者の C_{max} および AUC₀₋₂₄ は、75 mg および 150 mg の投与量間でやや用量比を上回る増加を示したが、その程度は軽微であった。したがって、臨床投与量付近

において、PK の非線形性による影響は小さいと考えられた。

PK/PD 解析では、呼吸器感染症患者を対象とした LSFx 経口投与での臨床試験結果より、LSFX の有効性のターゲット値は AUC₀₋₂₄/MIC > 15 (非結合型 LSFx 濃度基準の AUC₀₋₂₄/MIC > 3.9) と推定さ

Table 9. Probability of target attainment of parameters using the Monte Carlo Simulation and distribution of bacteria detected in patients 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*.

れた。一般に抗菌薬の臨床試験は少ない種類の用法・用量で実施され、さらに臨床効果の無効例が少ないことから、これを補うために非臨床の検討結果を起点に臨床 PK/PD ターゲット値を推定することが多い⁵⁾。しかしながら LSFx はヒトでの良好な組織移行性を特徴としており¹⁶⁾、この条件を非臨床での検討へ適切に反映することは難しいと考える。抗菌薬はターゲット組織中濃度がその効果を良好に反映すると考えられており¹⁷⁾、LSFx の場合少ない例数ではあるもののヒトでの臨床試験成績に基づく臨床 PK/PD ターゲット推定値は大きな意味をもつと考える。AUC₀₋₂₄/MIC > 15 の基準に基づき、モンテカルロシミュレーションで予測した本剤 75 mg 1日 1 回投与での AUC₀₋₂₄/MIC > 15 達成確率は投与初日で 91.3%、投与 7 日目で 92.3% と良好であった。また、臨床試験で *S. pneumoniae* が検出された呼吸器感染症患者の全例で C_{max}/MIC > 5 および C_{trough} > MPC が達成され、モンテカルロシミュレーションでもそれらの達成確率がほぼ 90% を超えたことから、本剤 75 mg 1日 1 回投与が *S. pneumoniae* 耐性菌を発現させるリスクは低いと考えられた。

今回、従来のキノロン系抗菌薬で報告されている AUC₀₋₂₄/MIC ターゲット値 (*S. pneumoniae* で 30 以上、グラム陰性菌で 100 以上など⁸⁾) に比べ、本剤の有効性ターゲット値は低値であった。この特徴も、前段落で述べた気道系組織に対する LSFx の高い組織移行性の影響が考えられる。健康成人 30 例に LSFx 75 mg を単回経口投与したとき、肺胞上皮被覆液と肺胞マクロファージへの薬物移行比 (組織中濃度/血漿中遊離型濃度比) は、投与後 1~24 時間をとおしてそれぞれ 57.5~86.4 および 71.0~217 の範囲であり、LSFx は 75 mg 投与で既存のレスピラトリーキノロンと同程度以上の肺内濃

度を示すことが確認されている¹⁶⁾。抗菌薬の治療効果は薬剤の組織移行性により変動するため¹⁷⁾、今回の結果は、組織中濃度レベルでの議論の重要性を示唆する結果と考えられた。

以上、臨床試験の結果に基づく PPK モデル構築および PK/PD 解析の結果から、呼吸器感染症患者に対する本剤 75 mg 1日 1 回投与の用法・用量は、実臨床においても十分な有効性を発揮すると同時に耐性菌発現の抑制も期待できると考えられた。

最後に、今後の課題について述べる。本研究では、PPK モデルの構築、PK/PD パラメータのターゲット値の推定に用いた患者数・分離株数は限られており、その推定値およびそれらを用いた解析には不確実性が伴う。このため、製造販売後においても PK/PD の検討に必要な情報集積を行うことで推定精度を高め、継続的に用法・用量の妥当性を評価することが、LSFx のライフサイクルマネジメントとして重要と思われる。

利益相反自己申告：筆頭著者 戸塚恭一は LSFx 臨床試験の薬物動態学アドバイザーとして役割を担い、杏林製薬株式会社より委託料が提供されている。共著者 高野順市、増田裕一は杏林製薬株式会社の社員である。

文献

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課長通知: 「抗菌薬の PK/PD ガイドライン」について。2015
- 6) 谷川原祐介, 清水貴子, 戸塚恭一: Levofloxacin 500 mg 経口投与時の母集団薬物動態/薬力学解析。日化療会誌 2009; 57(S-2): 47-54
- 7) 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
- 8) Nightingale C H, Grant E M, Quintiliani R: Pharmacodynamics and pharmacokinetics of levofloxacin. *Chemotherapy* 2000; 46 (Suppl 1): 6-14
- 9) 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
- 10) 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
- 11) 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
- 12) Nakai H, Sato T, Uno T, Furukawa E, Kawamura M, Takahashi H, et al: Mutant selection window of four quinolone antibiotics against clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis*. *J Infect Chemother* 2018; 24: 83-7
- 13) Ito K, Ogihara K, Kanamitsu S, Itoh T: Prediction of the in vivo interaction between midazolam and macrolides based on in vitro studies using human liver microsomes. *Drug Metab Dispos* 2003; 31: 945-54
- 14) Rowland Yeo K, Walsky R L, Jamei M, Rostami-Hodjegan A, Tucker G T: Prediction of time-dependent CYP3A4 drug-drug interactions by physiologically based pharmacokinetic modeling: impact of inactivation parameters and enzyme turnover. *Eur J Pharm Sci* 2011; 43: 160-73
- 15) 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
- 16) 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
- 17) Barbour A, Scaglione F, Derendorf H: Class-dependent relevance of tissue distribution in the interpretation of anti-infective pharmacokinetic/pharmacodynamic indices. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 35: 431-8

Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral lascufloxacin in patients with respiratory tract and otorhinolaryngological infections

Kyoichi Totsuka¹⁾, Junichi Takano²⁾ and Yuichi Masuda³⁾

¹⁾ Department of Internal Medicine, Kita-tama Hospital, 4-1-1 Chofugaoka, Chofu, Tokyo, Japan

²⁾ Watarase Research Center, Kyorin pharmaceutical Co., LTD.

³⁾ Clinical Development Center, Kyorin pharmaceutical Co., LTD.

A population pharmacokinetics (PPK) model of lascufloxacin (LSFX) in patients with respiratory tract and otorhinolaryngological infections was constructed to clarify the covariates for pharmacokinetics. The time-concentration profile of LSFX was described by a one-compartment model with first-order absorption considering nonlinear elimination by mechanism-based inactivation. Body weight was identified as a covariate for systemic clearance and volume of distribution with the largest effect on the LSFX exposure.

Pharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD) analysis was performed to evaluate the validity of the dosing regimen of oral LSFX of 75 mg once daily in patients with respiratory tract infections. Individual pharmacokinetic parameters of the patients were estimated from the PPK model, and the PK/PD parameters were calculated using the MIC for the pathogen isolated from each patient. The estimated target value of clinical efficacy was $AUC_{0-24}/MIC > 15$ (free $AUC_{0-24}/MIC > 3.9$), based on the relationship between the PK/PD parameters of the patients and the bacteriological responses. Probability of target attainment was calculated by Monte Carlo Simulation to evaluate the clinical efficacy and prevention of resistance to LSFX. It showed that 92.3% of patients achieved $AUC_{0-24}/MIC > 15$ as the index of clinical efficacy, 98.3% of patients achieved $C_{max}/MIC > 5$ for clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*, and 98.6% of patients achieved trough concentration $>$ mutant prevention concentration ($C_{trough} > MPC$) for *S. pneumoniae* as the indices of resistance selection.

The results of the PK/PD analysis supported the validity of the dosing regimen of oral LSFX of 75 mg once daily.