

# 腎機能低下者における lascufloxacin の体内動態

松本 哲朗<sup>1)</sup>・池田 徹<sup>2)</sup>・川原 和也<sup>3)</sup>・深瀬 広幸<sup>4)</sup>・石原 雄人<sup>5)</sup>

<sup>1)</sup> 産業医科大学泌尿器科学

<sup>2)</sup> 青仁会池田病院腎臓内科

<sup>3)</sup> 真和会川原腎・泌尿器科クリニック

<sup>4)</sup> ICR 附属クリニカルリサーチ東京病院

(旧 メディポリス医学研究財団シーピーシー治験病院)

<sup>5)</sup> 杏林製薬株式会社わたらせ創薬センター

受付日：2019年10月30日 受理日：2020年6月16日

新規のキノロン系抗菌薬 lascufloxacin (LSFX) の用法・用量調節の必要性を検討する目的で、腎機能が正常な被験者を対照として、腎機能低下の重症度が軽度、中等度および重度の日本人男女の被験者における LSFX の体内動態および安全性を検討し、腎機能の低下が LSFX の体内動態に及ぼす影響を評価した。本試験では、各群 5 または 6 例の被験者に LSFX 75 mg を単回経口投与後、LSFX ならびにその主代謝物である脱シクロプロピル体の血漿中濃度および尿中排泄率について薬物動態解析を実施した。

腎機能低下者における LSFX の血漿中濃度推移は、重症度にかかわらずいずれも腎機能正常者とほぼ同様であった。腎機能正常、腎機能低下の重症度が軽度、中等度および重度の被験者における LSFX の腎クリアランスはそれぞれ 0.581, 0.412, 0.229 および 0.249 L/h で腎機能の低下とともに減少したが、 $AUC_{last}$ 、見かけの全身クリアランスおよび見かけの分布容積に大きな変化はみられず、消失半減期も 16.0~17.9 時間でほぼ一定であった。脱シクロプロピル体の血漿中濃度は未変化体濃度の 1/5~1/10 の低値で推移し、腎クリアランスはそれぞれ 10.7, 5.36, 3.62 および 1.97 L/h で腎機能の低下とともに減少し、 $AUC_{last}$  はそれぞれ 1.86, 3.67, 4.04 および 4.95  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$  と増加した。消失半減期はそれぞれ 19.1, 20.5, 22.7 および 30.3 時間で、軽度および中等度の腎機能低下者では腎機能正常者と比べ大きな差はなかったものの、重度の被験者では正常者の 1.6 倍に延長した。LSFX 投与後 72 時間までの尿中排泄率は、LSFX がそれぞれ 10.5%, 8.90%, 3.63% および 3.59%, 脱シクロプロピル体がそれぞれ 28.5%, 28.2%, 22.5% および 13.5% であり、中等度および重度の腎機能低下者ではともに尿中排泄率が減少した。本試験では、腎機能低下者において投与薬剤との因果関係が否定できないと判断される有害事象は発現せず、臨床検査（腎機能検査を含む）、バイタルサインおよび 12 誘導心電図検査でも臨床上問題となる異常変動や異常所見は認められなかった。

以上の結果から、LSFX の血漿中動態に及ぼす腎機能低下の影響は少なく、LSFX の臨床での使用にあたり、腎機能の程度に応じた用法・用量の調整は不要であると考えられた。

**Key words:** lascufloxacin, renal dysfunction, pharmacokinetics, clinical trial

## はじめに

Lascufloxacin (LSFX) は杏林製薬株式会社で創製された新規のキノロン系抗菌薬であり、*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *My-*

*coplasma pneumoniae* などに抗菌作用を示すことから、本邦において呼吸器感染症および耳鼻咽喉科領域感染症の治療薬として開発が進められた<sup>1-3)</sup>。

健康成人において、LSFX は経口投与後 1.33~2.58 時間でピークに達した後、血漿中から 15.6~18.2 時

間の半減期で消失する<sup>4)</sup>。組織への分布は良好であり、肺胞上皮被覆液および肺胞マクロファージへの移行性は、キノロン系抗菌薬の中で最も高い部類に属する<sup>5)</sup>。LSFXは、主に体内で抗菌活性が同程度または2~8倍劣る脱シクロプロピル体への代謝を経た後、一部は未変化体のまま、尿および糞中へと排泄される<sup>3,4)</sup>。脱シクロプロピル体の血中曝露量は未変化体の約1/10であるが、尿中排泄率が高い<sup>3)</sup>。したがって、本剤における未変化体の尿中排泄率は10%程度と少ないものの、脱シクロプロピル体を合わせると投与量の1/2近くが尿中に排泄される<sup>4)</sup>。このことから、腎機能の低下した患者に対し本剤を使用する場合、未変化体および代謝物の尿中への排泄が減少または遅延することで、それらの体内からの消失遅延やこれに伴う曝露量の増加が起こる可能性は否定できない。また一般に、腎機能低下者で使用される可能性がある薬剤では、用量調節の参考とするために腎機能低下者における薬物動態の特徴を評価することが必要とされている<sup>6)</sup>。

そこで著者らは、腎機能が正常な被験者を対照として、腎機能低下の重症度が軽度、中等度および重度の日本人男女の被験者におけるLSFXおよび脱シクロプロピル体の体内動態および安全性を検討し、腎機能の低下による影響を評価した。

本試験は、試験実施施設の治験審査委員会により審査を受け承認された後、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則およびGCPガイドラインに準拠して実施した。臨床試験登録先：日本医薬情報センター、登録番号：JapicCTI-205169。

## 1. 対象と方法

本試験は、2014年11月から2015年6月まで、メディボリス医学研究財団シーピーシー治験病院、青仁会池田病院、および真和会川原腎・泌尿器科クリニックの3施設にて実施した。

### 1. 対象

同意取得時の年齢が20歳以上80歳未満、Body mass indexが $18.5 \text{ kg/m}^2$ 以上 $30.0 \text{ kg/m}^2$ 未満で、透析療法を必要としない日本人男女の腎機能低下者および腎機能正常者を対象とした。薬剤投与前日にクレアチニンの24時間尿中排泄量と血清クレアチニンから算出した、24時間クレアチニンクリアランス(24h Ccr)に基づき、腎機能正常( $\geq 90.0 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ )、腎機能低下の重症度が軽度( $60.0\sim$

$89.9 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ )、中等度( $30.0\sim 59.9 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ )および重度( $15.0\sim 29.9 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ )の各群に被験者を分類した<sup>7)</sup>。薬剤投与前の24h Ccrが $15.0 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 未満であった場合、当該被験者は本試験の対象にしないこととした。また、過度の飲酒や喫煙をしている者、規定期間中の禁酒や禁煙が保てない者、コーヒーなどのカフェイン含有飲料を日常的に多量に摂取している者は対象から除外することとした。さらに、本剤の薬物動態に影響を及ぼすと考えられることから、スクリーニング検査日以降、グレープフルーツ(果実・製品)、セント・ジョーンズ・ワート含有製品を摂取した者、CYP3A4に対する強い誘導または阻害作用が知られている薬剤(フェニトイン、リファンピシン、イトラコナゾール、クラリスロマイシン等)を使用した者、ならびに治験薬投与日にアルミニウム、カルシウム等を含有する薬剤を使用した者は対象から除外することとした。被験者からは、事前に書面により試験参加の同意を得た。被験者数は、腎機能の重症度ごとに6例を組み入れの目標とした。

## 2. 試験デザイン、薬剤の投与、および血液・尿の採取

本試験は、多施設共同、非盲検の単回投与試験として実施した。薬剤として1錠中にlascufloxacin 25 mgを含む錠剤(杏林製薬株式会社)を使用し、臨床において想定される本剤用量である75 mgを投与量とした。空腹時の被験者にLSFX 75 mg(25 mg錠を3錠)を単回投与し、投与前、ならびに投与後1, 2, 4, 8, 10, 24, 48および72時間にそれぞれ採血し、血液を遠心分離して血漿を得た。また、同一の被験者で、薬剤投与前24時間、ならびに投与後72時間まで24時間ごとにそれぞれ採尿を行った。

## 3. 血漿および尿中薬物濃度の測定

LSFXおよびその主代謝物である脱シクロプロピル体の血漿および尿中濃度を、株式会社JCLバイオアッセイ西脇ラボ(現シミックファーマサイエンス株式会社Bioanalysis事業部)にて、それぞれバリデートされた高速液体クロマトグラフ法<sup>3,4)</sup>により測定した。定量下限は、LSFXおよび脱シクロプロピル体ともに、血漿で $5.00 \text{ ng/nL}$ 、尿で $0.500 \mu\text{g/mL}$ であった。

Table 1. Characteristics of the subjects with normal and impaired renal function

Item		Renal function impairment			
		Normal (n = 6)	Mild (n = 6)	Moderate (n = 4)	Severe (n = 6)
Sex	Male	4	2	4	6
	Female	2	4	0	0
Age	(year)	61.8 ± 5.3	65.2 ± 9.0	66.8 ± 7.1	60.7 ± 12.0
Height	(cm)	163.32 ± 4.62	157.07 ± 7.80	160.75 ± 1.85	166.00 ± 3.61
Weight	(kg)	58.28 ± 6.86	55.58 ± 4.49	57.00 ± 2.93	65.75 ± 5.04
BMI	(kg/m <sup>2</sup> )	21.81 ± 1.96	22.60 ± 2.23	22.05 ± 0.97	23.89 ± 2.14
24h Ccr	(mL/min)	110.88 ± 16.18	71.73 ± 6.29	44.65 ± 10.99	22.43 ± 5.11

Each value represents the mean ± standard deviation.

#### 4. 薬物動態の解析

被験者ごとに、LSFX および脱シクロプロピル体の血漿中濃度をノンコンパートメント法によりそれぞれ解析し、薬物動態パラメータ（最高血漿中薬物濃度  $C_{max}$ 、最高血漿中薬物濃度到達時間  $t_{max}$ 、消失半減期  $t_{1/2}$ 、定量可能な最終時間までの血漿中濃度曲線下面積  $AUC_{last}$ 、無限時間までの血漿中濃度曲線下面積  $AUC_{inf}$ 、見かけの全身クリアランス  $CL/F$ 、腎クリアランス  $CL_r$ 、見かけの分布容積  $V_d/F$ ）を求めるとともに、尿中濃度および尿量から累積尿中排泄率を算出した。 $AUC_{last}$  は直線台形法により算出した。 $AUC_{inf}$  は  $AUC_{last} + C_t/Kel$  ( $C_t$  は各被験者の定量可能な濃度が検出された最終時間  $t$  の血漿中濃度実測値、 $Kel$  は濃度推移の消失相に関する一次速度定数) から、 $V_d/F$  は  $Dose (75 mg)/(Kel \times AUC_{inf})$  から算出した。また、腎機能正常および腎機能低下の重症度の群ごとに、各被験者の血漿中薬物濃度、尿中排泄率および薬物動態パラメータからそれぞれ要約統計量を算出した。さらに、LSFX の  $C_{max}$ 、 $AUC_{last}$  および  $CL_r$  のそれぞれを応答変数、腎機能の重症度を固定効果、被験者を変量効果とする線形混合効果モデルで解析し、腎機能正常群に対する軽度群、中等度群、重度群でのそれぞれの  $C_{max}$ 、 $AUC_{last}$  および  $CL_r$  の幾何平均比（各群の被験者/正常群の被験者）の点推定値、ならびにその 90% 信頼区間を算出した。薬物動態解析には Phoenix<sup>®</sup> WinNonlin<sup>®</sup> ver.6.3 (Pharsight Coporation, 現 Certara) および SAS<sup>®</sup> Release 9.2 (SAS Institute Inc.) を使用した。

#### 5. 安全性の評価

投与前、投与後 4 時間、24 時間、48 時間、72 時間および事後検査時に診察し、自覚症状・他覚所見

を記録するとともに、バイタルサインを測定した。また、投与前、投与後 24 時間、72 時間および事後検査時に臨床検査（腎機能検査を含む）および 12 誘導心電図検査を実施した。

投与薬剤との因果関係の有無は問わず、LSFX 投与後に発現した、あらゆる好ましくないあるいは意図しない兆候（臨床検査値の異常変動を含む）、症状または病気を有害事象として収集した。治験責任医師等は、有害事象について投与薬剤との因果関係、重症度および重篤度を評価した。因果関係は、関係あり、関係あるかもしれない、関係なしの 3 段階で判定し、そのうち関係あり、関係あるかもしれないと判定されたものを因果関係が否定できない有害事象とすることとした。

#### II. 結果

##### 1. 対象

被験者の背景を Table 1 に示す。薬剤投与前の 24 h Ccr に基づき、被験者 23 例を腎機能が正常な被験者（男 4 例、女 2 例）、腎機能低下の重症度が軽度（男 2 例、女 4 例）、中等度（男 5 例）および重度（男 6 例）の被験者として組み入れた。性別および 24h Ccr を除き、各群における被験者の背景に大きな違いは認められなかった。

中等度の腎機能低下者 1 例で、投与前血漿のクロマトグラムに異常なピークが検出されたため、当該症例におけるすべてのデータを薬物動態の解析対象から除外した。また、別の中等度の腎機能低下者 1 例において、一部の採尿が実施されず、当該被験者を尿中排泄率の解析対象から除外した。さらに、重度の腎機能低下者 1 例において、血漿検体のクロマトグラム上で脱シクロプロピル体のピークに重なる妨害ピークが検出されたため、当該被験者の代謝物

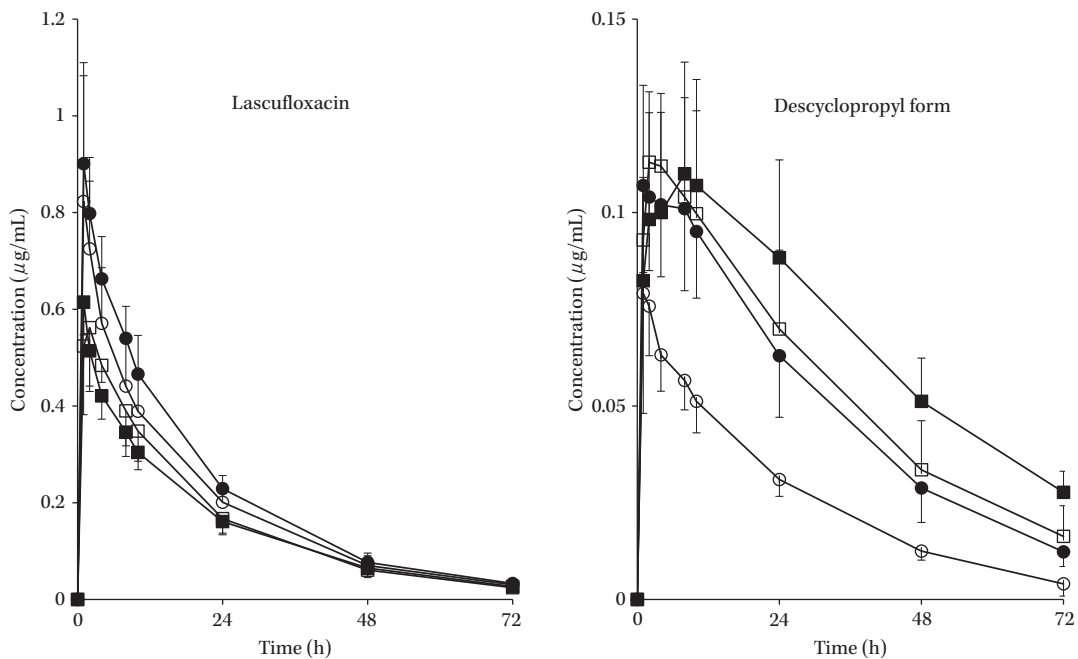


Fig. 1. Mean concentrations of lascufloxacin and its descyclopropyl form in the plasma after a single oral administration of 75 mg lascufloxacin in subjects with normal and impaired renal function  
 ○ : Normal renal function (n = 6), ● : Mild renal function impairment (n = 6), □ : Moderate renal function impairment (n = 4), ■ : Severe renal function impairment (n = 6, lascufloxacin; n = 5, descyclopropyl form)  
 Each point represents the mean  $\pm$  standard deviation.

濃度を測定することができず、代謝物濃度の解析対象から除外した。

## 2. 血漿中濃度

LSFX 75 mg を単回経口投与後における、LSFX および脱シクロプロピル体の平均血漿中濃度推移を Fig. 1 に、薬物動態パラメータを Table 2 にそれぞれ示す。

いずれの群においても、LSFX 投与後、血漿中 LSFX は 1.00~2.25 時間の  $t_{max}$  でピーク濃度 (0.615~0.918  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) に達した後、16.0~17.9 時間の同様の  $t_{1/2}$  で消失した。腎機能正常、腎機能低下の重症度が軽度、中等度および重度の被験者における LSFX の  $CL_r$  はそれぞれ 0.581, 0.412, 0.229 および 0.249 L/h で、腎機能の低下とともに減少したが、 $AUC_{last}$ ,  $CL/F$  および  $V_d/F$  に大きな変化は認められなかった。

脱シクロプロピル体の血漿中濃度は、未変化体濃度の 1/5~1/10 の低値で推移した。腎機能正常、腎機能低下の重症度が軽度、中等度および重度の被験者における脱シクロプロピル体の  $CL_r$  はそれぞれ 10.7, 5.36, 3.62 および 1.97 L/h で、腎機能の低下

とともに減少し、 $AUC_{last}$  はそれぞれ 1.86, 3.67, 4.04 および 4.95  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$  と増加した。また、 $t_{1/2}$  はそれぞれ 19.1, 20.5, 22.7 および 30.3 時間で、重度の腎機能低下者では腎機能正常者の 1.6 倍に延長した。

## 3. 尿中排泄率

LSFX 75 mg を単回経口投与後における、LSFX, 脱シクロプロピル体およびこれらの合計の平均累積尿中排泄率推移を Fig. 2 に、72 時間までの累積尿中排泄率を Table 3 にそれぞれ示す。

腎機能正常者、腎機能低下の重症度が軽度、中等度および重度の被験者における、LSFX 投与後 72 時間までの尿中排泄率は、LSFX がそれぞれ 10.5%, 8.90%, 3.63% および 3.59%, 脱シクロプロピル体がそれぞれ 28.5%, 28.2%, 22.5% および 13.5% であった。軽度の腎機能低下群では、腎機能正常群と同様の排泄動態を示した。中等度および重度の腎機能低下者では、LSFX, 脱シクロプロピル体ともに腎機能の低下とともに尿中排泄率が減少した。

## 4. 統計解析

腎機能正常者に対する腎機能低下者の  $C_{max}$  における幾何平均比の点推定値 [90% 信頼区間] は、軽

Table 2. Pharmacokinetic parameters of lascufloxacin and its descyclopropyl form after a single oral administration of 75 mg lascufloxacin in subjects with normal and impaired renal function

Pharmacokinetic parameter	Normal (n = 6)	Renal function impairment		
		Mild (n = 6)	Moderate (n = 4)	Severe (n = 5 or 6) <sup>a</sup>
<b>Lascufloxacin</b>				
C <sub>max</sub> (μg/mL)	0.868 ± 0.209	0.918 ± 0.178	0.615 ± 0.117	0.615 ± 0.0681
t <sub>max</sub> (h)	1.17 ± 0.408	1.17 ± 0.408	2.25 ± 1.26	1.00 ± 0
t <sub>1/2</sub> (h)	16.8 ± 2.54	16.0 ± 2.26	17.2 ± 1.84	17.9 ± 2.64
AUC <sub>last</sub> (μg·h/mL)	13.9 ± 2.51	16.0 ± 2.07	11.7 ± 1.85	11.0 ± 1.38
AUC <sub>inf</sub> (μg·h/mL)	14.7 ± 2.65	16.8 ± 2.22	12.3 ± 2.03	11.8 ± 1.61
CL/F (L/h)	5.23 ± 0.875	4.54 ± 0.635	6.22 ± 0.964	6.48 ± 0.946
CLr (L/h)	0.581 ± 0.161	0.412 ± 0.0533	0.229 ± 0.0376 <sup>b</sup>	0.249 ± 0.100
Vd/F (L)	127 ± 28.3	104 ± 19.8	153 ± 23.4	165 ± 20.2
<b>Descyclopropyl form</b>				
C <sub>max</sub> (μg/mL)	0.0870 ± 0.0201	0.114 ± 0.0220	0.124 ± 0.0127	0.113 ± 0.0293
t <sub>max</sub> (h)	1.17 ± 0.408	3.33 ± 3.61	2.25 ± 1.26	7.20 ± 3.03
t <sub>1/2</sub> (h)	19.1 ± 2.62	20.5 ± 2.85	22.7 ± 4.73	30.3 ± 4.70
AUC <sub>last</sub> (μg·h/mL)	1.86 ± 0.263	3.67 ± 0.738	4.04 ± 1.11	4.95 ± 1.21
AUC <sub>inf</sub> (μg·h/mL)	2.06 ± 0.229	4.04 ± 0.811	4.61 ± 1.42	6.15 ± 1.33
CLr (L/h)	10.7 ± 2.28	5.36 ± 0.804	3.62 ± 0.728 <sup>b</sup>	1.97 ± 0.603

Each value represents the mean ± standard deviation.

<sup>a</sup>: n = 6 (lascufloxacin); n = 5 (descyclopropyl form)

<sup>b</sup>: n = 3

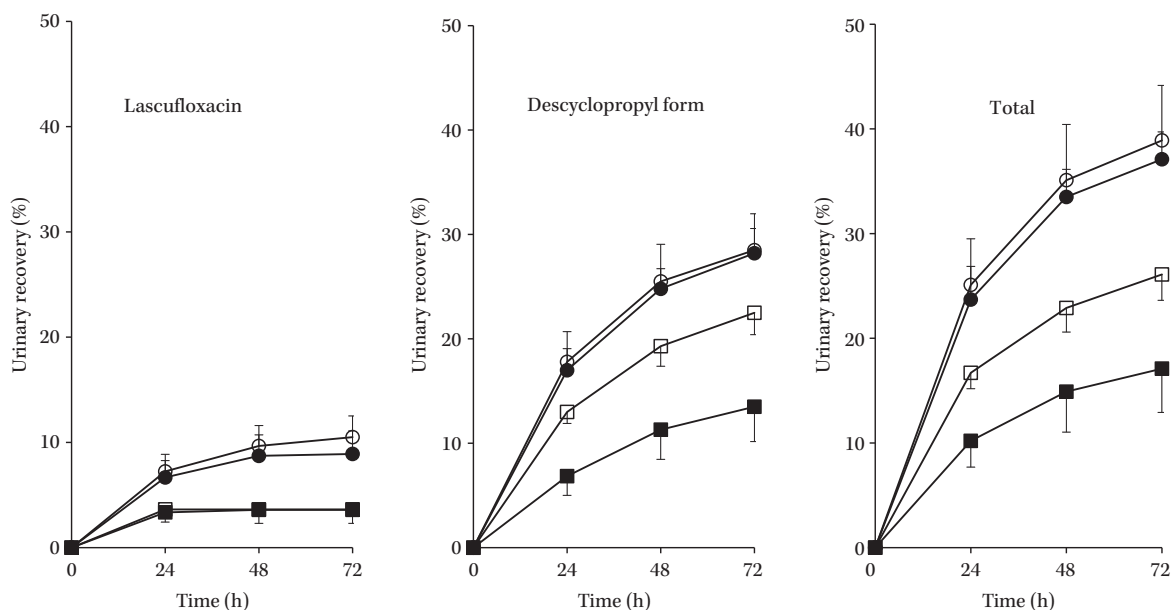


Fig. 2. Mean cumulative urinary recovery of lascufloxacin and its descyclopropyl form for 72 hours after a single oral administration of 75 mg lascufloxacin in subjects with normal and impaired renal function

○ : Normal renal function (n = 6), ● : Mild renal function impairment (n = 6), □ : Moderate renal function impairment (n = 3), ■ : Severe renal function impairment (n = 6)

Each point represents the mean ± standard deviation.

度群, 中等度群および重度群でそれぞれ1.07 [0.873~1.31], 0.717 [0.572~0.898] および0.723 [0.591~0.885], AUC<sub>last</sub> はそれぞれ1.16 [1.00~1.34],

0.844 [0.716~0.995] および0.798 [0.688~0.925], CLr はそれぞれ0.727 [0.553~0.955], 0.402 [0.288~0.561] および0.414 [0.315~0.544] であった。軽度

Table 3. Cumulative urinary excretion rate of lascufloxacin and its descyclopropyl form during the first 72 hours after a single oral administration of 75 mg lascufloxacin in subjects with normal and impaired renal function

Analyte	Cumulative urinary excretion rate of renal impairment (%)			
	Normal (n = 6)	Mild (n = 6)	Moderate (n = 3)	Severe (n = 6)
Lascufloxacin	10.5 ± 2.01	8.90 ± 2.19	3.63 ± 0.423	3.59 ± 1.28
Descyclopropyl form	28.5 ± 3.48	28.2 ± 2.37	22.5 ± 2.10	13.5 ± 3.34
Total of lascufloxacin and descyclopropyl form	38.9 ± 5.26	37.1 ± 2.61	26.1 ± 2.47	17.1 ± 4.18

Each value represents the mean ± standard deviation.

の腎機能低下群では、 $AUC_{last}$ が腎機能正常群と比較してわずかに増加したが、中等度および重度の腎機能低下群では、 $C_{max}$ および $AUC_{last}$ ともにわずかに低下した。 $CL_r$ は腎機能低下の重症度に従って低下した。

### 5. 安全性

本試験において、重篤な有害事象および治験中止にいたった有害事象は発現しなかった。試験全体で23例中4例の被験者で8件の有害事象が認められ、このうち投与薬剤との因果関係が否定できないとされた有害事象は、腎機能正常群の1例1件（紅斑）のみで、重症度は軽度であった。腎機能低下者では、いずれの群でも因果関係が否定できない有害事象は発現しなかった。腎機能低下者における臨床検査値のうち、血中クレアチニン、BUNおよびシスタチンCなどに、投与前から腎機能低下に伴う異常値が認められたものの、試験期間をとおして悪化はなかった。また、バイタルサインおよび12誘導心電図検査においても、臨床上一問題となる兆候や投与前の値からの著しい変動は認められなかった。

### III. 考察

今回、24h Ccrに基づき分類された、腎機能正常、および腎機能低下の重症度が軽度から重度までの日本人男女の被験者を対象として、腎機能の低下がLSFXの体内動態に及ぼす影響、およびこれらの集団におけるLSFXの安全性を検討した。腎機能低下者におけるLSFXの $CL_r$ は腎機能の低下とともに減少したが、 $AUC_{last}$ 、 $CL/F$ 、 $V_d/F$ および $t_{1/2}$ に大きな変化はみられなかった。脱シクロプロピル体の血漿中濃度は未変化体濃度の1/5~1/10の低濃度で推移し、腎機能の低下とともに $CL_r$ は減少、 $AUC_{last}$ は増加した。未変化体および脱シクロプロピル体の尿中排泄率は、腎機能低下が軽度の被験者では、腎機能正常者と変わりなかったが、腎機能低

下が中等度および重度の被験者では、腎機能の低下とともにいずれも減少した。

キノロン系抗菌薬の腎機能低下者における薬物動態は、これまでに複数の薬剤で検討され、用法・用量調節の必要性が判断されてきた。このうち、moxifloxacinやgarenoxacinのように腎外クリアランスが主な排泄経路である薬剤は、腎機能の低下によって体内動態は大きな影響を受けず、用法・用量の変更は必要ないとされている<sup>8-11)</sup>。一方、levofloxacin (LVFX)やsitafloxacinでは、体内からの主な排泄経路が未変化体の腎からの尿中排泄であり、LVFXでは腎における尿細管分泌の関与も示唆されている<sup>8)</sup>。このような薬剤では、腎機能の低下により体内動態が大きく影響を受けることから、腎機能低下者へ投与する際にはクレアチニンクリアランス値などを参考に用法・用量を変更することが必要とされている<sup>8,12,13)</sup>。健康成人での第I相臨床試験で確認されたLSFX 75 mg単回経口投与後におけるLSFXおよび脱シクロプロピル体の尿中排泄率はそれぞれ8.38%および31.6%、糞中排泄率は16.0%および8.89%であった<sup>3)</sup>。すなわち、生体に投与されたLSFXは、主に脱シクロプロピル体に代謝された後、これらがともに尿および糞中へと排泄されることから、LSFXは腎外クリアランスが主な排泄経路の薬剤であると考えられた。尿細管における薬剤の再吸収は、水分の再吸収に伴う受動拡散が主な輸送機構であり、尿のpHによる影響はあるが、一般に薬剤の脂溶性が高いほど再吸収される割合は高まり、その尿中排泄率は小さくなる<sup>14)</sup>。LSFXの蛋白結合率(74.0%<sup>1)</sup>)で補正したintrinsic  $CL_r$  ( $CL_r/f$ , ここでfは蛋白非結合分画0.26)は2.23 L/h (37 mL/min)であり、糸球体ろ過量より小さい。さらに、LSFXの1-オクタノール/pH 7.0緩衝液系における分配比は6.40と、LSFXの脂溶性は高い<sup>3)</sup>。以上の

ことから、LSFXは腎において見かけ上、再吸収を受けることが示唆され、LSFXの体内動態に及ぼす腎機能低下の影響が小さいとする本試験の結果は、本剤の代謝および排泄特性によるものと考えられる。

一方、生体内で生成された脱シクロプロピル体は、主に尿中へと排泄される。また今回、腎機能正常者におけるCLrは10.7 L/h (178 mL/min)で蛋白結合率は不明のため正確なintrinsic CLrは算出できないものの、intrinsic CLrは糸球体ろ過量より大きく、脱シクロプロピル体は見かけ上、尿細管分泌を受けることが推定された。このように、脱シクロプロピル体の体内からの消失における腎排泄の関与はLSFXに比べ大きい。しかし、脱シクロプロピル体は一部が糞中へも排泄されることから、腎障害による消失への影響は少なく、 $t_{1/2}$ の延長は1.6倍程度に留まったものと考えられる。なお、本試験で評価した腎機能低下者における曝露量は、非臨床試験で確認された脱シクロプロピル体の無毒性量<sup>3)</sup>の1/3以下であり、安全性面において特段の懸念はないと考えられた。

本試験では、軽度から重度までの腎機能低下被験者において、投与薬剤との因果関係が否定できない有害事象は発現しなかった。また、健康成人においてこれまでに実施された、LSFXの最大用量800 mgまでの単回経口投与試験および400 mgまでの反復経口投与試験<sup>3)</sup>においても、顕著な有害事象や臨床検査値異常は報告されていない。これらのことから、腎機能低下者において、LSFX 75 mgを1日1回反復経口投与した時の安全性は十分に担保できるものと考えられた。

以上の結果から、LSFXの血漿中動態に及ぼす腎機能低下の影響は顕著なものではなく、LSFXを臨床で使用するにあたり腎機能の程度に応じた用法・用量の調整は不要であると考えられた。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

## 文献

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 杏林製薬株式会社：ラスビック錠 75 mg 申請資料概要。2019
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 立石智則：腎機能障害者や肝機能障害者での臨床薬理試験の目的と方法。臨床薬理 2004; 35: 265-8
- 7) U.S. Food and Drug Administration: Guidance for Industry. Pharmacokinetics in patients with impaired renal function: study design, data analysis, and impact on dosing and labeling. 2010
- 8) Aminimanizani A, Beringer P, Jelliffe R: Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of the newer fluoroquinolone antibacterials. *Clin Pharmacokinet* 2001; 40: 169-87
- 9) Stass H, Kubitz D, Halabi A, Delesen H: Pharmacokinetics of moxifloxacin, a novel 8-methoxy-quinolone, in patients with renal dysfunction. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 53: 232-7
- 10) Krishna G, Gajjar D, Swan S, Marbury T, Grasela D M, Wang Z: Garenoxacin pharmacokinetics in subjects with renal impairment. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 649-57
- 11) Yamagishi Y, Hagihara M, Hamada Y, Kimura Y, Imai H, Mikamo H: Pharmacokinetic study of garenoxacin in severe renal failure patients. *Jpn J Antibiot* 2015; 68: 141-50
- 12) 花岡一成, 川原和也, 長嶋 悟, 堀 誠治：腎機能障害患者におけるlevofloxacin 500 mg投与時の体内動態。日化療会誌 2009; 57(S-2): 12-9
- 13) 中島光好, 河田幸道：Sitafloxacinの腎機能障害者における体内動態。日化療会誌 2008; 56(S-1): 21-4
- 14) 家入一郎：薬物動態学—臨床薬理に必要な薬物動態の統合的把握—。臨床薬理 2016; 47: 56-61

## Pharmacokinetics of lascufloxacin in patients with renal dysfunction

Tetsuro Matsumoto<sup>1)</sup>, Toru Ikeda<sup>2)</sup>, Kazuya Kawahara<sup>3)</sup>,  
Hiroyuki Fukase<sup>4)</sup> and Yuto Ishihara<sup>5)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Urology, University of Occupational and Environmental Health

<sup>2)</sup> Seijinkai Ikeda Hospital

<sup>3)</sup> Kawahara Clinic

<sup>4)</sup> Clinical Research Hospital Tokyo

(Past: CPC Clinical Trial Hospital, Medipolis Medical Research Institute)

<sup>5)</sup> Watarase Research Center, Kyorin Pharmaceutical Co., LTD.

To obtain reference data for dose adjustment of lascufloxacin (LSFX) in patients with specific backgrounds, the effects of renal function impairment on the pharmacokinetics (PK) and safety of LSFX were investigated in Japanese male and female volunteers with normal renal function or mildly/moderately/severely impaired renal function. After a single oral administration of 75 mg LSFX to five or six subjects in each group, PK analyses were performed by measuring the plasma concentrations and urinary excretion levels of LSFX and its main metabolite, the descyclopropyl form.

The plasma concentrations of LSFX in the subjects with impaired renal function were almost the same as those in the subjects with normal renal function, regardless of the severity of the renal function impairment. While the renal clearances (CL<sub>r</sub>) of LSFX tended to decrease with increasing degree of renal function impairment (0.581, 0.412, 0.229 and 0.249 L/h in subjects with normal renal function and those with mildly, moderately, and severely impaired renal function, respectively), no such trend was apparent in the mean areas under the curve (AUC<sub>last</sub>), mean total clearance, mean volume of distribution, or mean elimination half-life ( $t_{1/2}$ ); the  $t_{1/2}$  values also remained almost constant in the range of 16.0 hours to 17.9 hours. The plasma concentrations of the descyclopropyl form of the drug were maintained at 1/5<sup>th</sup> to 1/10<sup>th</sup> of those of LSFX. The CL<sub>r</sub> AUC<sub>last</sub> values of the descyclopropyl form decreased and increased, respectively, as follows, with increasing degree of renal function impairment (10.7, 5.36, 3.62 and 1.97 L/h, and 1.86, 3.67, 4.04 and 4.95  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ , respectively in subjects with normal renal function and those with mildly, moderately, and severely impaired renal function). While there was no significant difference in the  $t_{1/2}$  value in patients with mild and moderate renal function impairment as compared to that in those with normal renal function, the  $t_{1/2}$  showed a 1.6-fold increase in patients with severe renal function impairment as compared to that in subjects with normal renal function (19.1, 20.5, 22.7, and 30.3 hours, respectively, in subjects with normal renal function and those with mildly, moderately, and severely impaired renal function). The urinary excretion of LSFX until 72 hours after the dosing in subjects with normal renal function and those with mildly, moderately, and severely impaired renal function were 10.5%, 8.90%, 3.63%, and 3.59%, and the corresponding values for the descyclopropyl form were 28.5%, 28.2%, 22.5%, and 13.5%, respectively. As shown by these results, the urinary excretion rates were decreased in both patients with moderately and severely impaired renal function.

There were neither adverse events related to the investigational drug, nor abnormal changes or findings in the clinical laboratory values, vital signs or ECG in the subjects with renal impairment of any severity.

Based on the results of this study, we report that the effect of renal function impairment on the PK of LSFX is small enough to preclude the need for any dose adjustment depending on the degree of in patients with renal function impairment.