

肝機能障害者における lascufloxacin の体内動態

岡上 武¹⁾・島 俊英¹⁾・南 芙美子²⁾・田中 斉祐³⁾・高見 史朗⁴⁾・間仁田 茂⁵⁾

¹⁾ 大阪府済生会吹田病院消化器内科*

²⁾ ダイワ会大和病院内科

³⁾ 市立奈良病院消化器内科

⁴⁾ 市立大津市民病院消化器内科

⁵⁾ 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5月14日

新規キノロン系抗菌薬 lascufloxacin (LSFX) の体内動態に及ぼす肝機能低下の影響と安全性を、Child-Pugh 分類による重症度が軽度および中等度の日本人男女の肝機能障害を有する 13 例（軽度 11 例，中等度 2 例）を対象に検討した。被験者には空腹時に LSFX 75 mg を単回経口投与後，LSFX ならびにその代謝物である脱シクロプロピル体の血漿中濃度を高速液体クロマトグラフ法により測定し，薬物動態解析を実施した。

肝機能障害が軽度の被験者において，血漿中 LSFX は投与後 1.31 時間で 0.862 $\mu\text{g}/\text{mL}$ （11 例の平均値，以下同様）のピーク濃度に達した後，15.5 時間の半減期で消失し， AUC_{inf} は 14.4 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ， CL/F は 5.77 L/h であった。肝機能障害が中等度の被験者では，血漿中 LSFX は投与後 0.999 時間で 1.03 $\mu\text{g}/\text{mL}$ （2 例の平均値，以下同様）のピーク濃度に達した後，21.5 時間の半減期で消失し， AUC_{inf} は 18.8 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ， CL/F は 4.51 L/h であった。血漿中脱シクロプロピル体は，肝機能障害が軽度および中等度の被験者において，LSFX のそれぞれ 1/10～1/5，1/20～1/5 の濃度値で推移した。LSFX および脱シクロプロピル体の血漿中濃度は，肝機能障害が軽度と中等度の被験者でほぼ同様であり，軽度の被験者に関しては，別試験で得られた健康成人（肝機能正常者）の薬物動態パラメータとも大差ないと考えられた。本試験で認められた有害事象は，投与薬剤との因果関係なしと判断された重症度が軽度の便秘 1 件のみで，臨床検査，バイタルサインおよび 12 誘導心電図検査に関して，临床上問題となる異常変動や異常所見も認められなかった。

以上の結果から，軽度の肝機能障害者では，LSFX および脱シクロプロピル体の血漿中濃度に対する肝機能低下の影響は少なく，LSFX を臨床で使用するにあたり用量の減量などの調整は不要と考えられた。ただし，投与実績が少ない中等度以上の肝機能障害者に使用する場合は慎重に投与すべきと考える。

Key words: lascufloxacin, hepatic failure, pharmacokinetics, clinical trial

はじめに

生体内に投与された薬物は，一般に未変化体のまま，または肝臓で代謝された後，腎臓から尿中あるいは肝臓から胆汁を介して糞中へと排泄される。したがって，これら臓器の機能が低下した場合には，正常な機能を有する場合に比べて薬物の血中からの

消失が遅延し，正常者と同様の用法・用量では，体内に薬物が蓄積する懸念がある¹⁾。また，代謝物が活性を有する場合には，薬効が適切に発揮されない可能性も考えられる¹⁾。しかし，臓器障害がそれぞれの薬物の体内動態にどのような影響を与えるかを正確に予測することは困難であり，とりわけ肝機能障害者では，薬物動態の変化は複雑で，かつ用量調

*大阪府吹田市川園町 1-2

整に利用可能な肝機能の指標も未だ確立されていない^{1,2)}。このため、これら機能の低下した患者における薬物の体内動態や安全性を事前に臨床において検討し、その結果に基づき用法・用量を考案することは、適切な薬物療法を実施するうえで重要である¹⁾。

キノロン系抗菌薬は、これまでに数多くの薬剤が開発され、細菌感染症の治療において重要な役割を担っている。本系統の薬剤は、腎臓から大部分が未変化のまま尿中へと排泄されるもの、未変化のまま、あるいは代謝を受けた後、腎以外のルートから排泄されるものなど、薬剤の化学的性質により多様なパターンを示す^{3,4)}。また、肝機能が低下した患者では、正常者と比べた場合の薬物動態の変化やそれに基づく用法・用量の変更の必要性もそれぞれ異なる。Levofloxacin (LVFX), ciprofloxacin (CPFX), moxifloxacin (MFLX) などの薬剤では肝機能障害者への投与に際し用法・用量の変更は必要ない^{3,5-8)}とされている一方で、過去に grepafloxacin (GPFX)⁹⁾のように中等度または重度の肝機能障害者では用量の変更が必要とされた薬剤も知られている。

Lascufloxacin (LSFX) は杏林製薬で創製された新規キノロン系抗菌薬であり、*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae* などの原因菌に対し強力な殺菌作用を有する¹⁰⁾ことから、これら病原体による呼吸器および耳鼻咽喉科領域感染症の治療薬として期待されている。LSFX は、主に体内で脱シクロプロピル体への代謝を経た後、尿および糞中へと排泄される肝消失型の薬剤であり、未変化体のまま尿中に排泄される割合は少ない¹¹⁾。このため、肝機能障害者において、代謝物の生成あるいは糞中への排泄が減少するなどして、体内からの消失が遅延する可能性が示唆される。

そこで今回、著者らは、肝機能障害者を対象にLSFXの体内動態に及ぼす肝機能低下の影響および安全性を検討し、その結果から適切な用法・用量を考察した。

本試験は、治験審査委員会の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-205168）。

1. 対象と方法

本試験は、2014年12月から2015年9月まで、大阪府済生会吹田病院，ダイワ会大和病院，市立奈良病院および市立大津市民病院の4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16.0 kg/m²以上30.0 kg/m²未満で，ウイルス性肝障害，非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD)，アルコール性肝障害を有する日本人男女を対象被験者とした。スクリーニング時に肝性脳症および腹水の有無，血清ビリルビン，血清アルブミンおよびプロトロンビン時間の測定結果から，被験者における肝機能障害の程度をChild-Pugh分類¹²⁾によりスコア化し，5～6点を軽度 (grade A)，7～9点を中等度 (grade B)，10～15点を重度 (grade C) に分類し，軽度および中等度肝障害患者を被験者とした。また，推算糸球体ろ過量 (eGFR) が30 mL/min/1.73 m²未満の者，透析療法が必要な者または透析療法を施行中の者など，腎機能障害が高度の患者は除外した。さらに，試験期間中に薬物動態や安全性の評価に影響する可能性のある薬剤 [cytochrome P450 (CYP) 3A4 阻害薬など] の併用が必要な者または併用を予定している者は，被験者として選択しなかった。被験者からは，事前に書面により試験参加の同意を得た。

2. 試験デザイン，薬剤の投与および採血

本試験は，多施設共同，非盲検，非対照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，臨床における本経口剤の推奨用量である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。

3. 血漿中薬物濃度の測定

採取された血漿について，LSFXおよびその代謝物である脱シクロプロピル体の血漿中濃度を株式会社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) にて高速液体クロマトグラフ法¹³⁾により測定した。

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を求めた。また、肝機能障害の重症度ごとに、被験者の血漿中薬物濃度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。薬物動態解析には Phoenix[®] WinNonlin[®] ver.6.4 (Certara) を使用した。

5. 安全性の評価

試験実施期間中（投与後9日まで）をとおして、自覚症状・他覚所見を記録するとともに、臨床検査（血液学的検査、生化学的検査、尿検査）、バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）測定および12誘導心電図検査を実施した。また、治験責任医師は、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。

II. 結果

1. 対象

被験者の背景を Table 1 に示す。肝機能障害の病因は、ウイルス性肝障害（慢性肝炎、肝硬変）、アルコール性肝障害（脂肪肝、肝硬変）および NAFLD（脂肪肝、肝硬変）が各4例、その他の病因による肝硬変が1例であった。Child-Pugh 分類に基づき、このうちアルコール性肝障害および NAFLD による肝硬変の被験者各1例が中等度の肝機能障害者（男女各1例）、残り11例が軽度の肝機能障害者（男6例、女5例）にそれぞれ分類された。肝機能障害が軽度の被験者の年齢は 66.9 ± 8.0 歳、身長は 160.02 ± 6.06 cm、体重は 67.00 ± 6.50 kg であった（以上、平均値 \pm 標準偏差）。被験者13例の eGFR は $47 \sim 97$ mL/min/1.73 m² の範囲にあり、高度の腎機能低下は認められなかった。

2. 血漿中濃度

13例の被験者すべてにおいて、治験計画書に従い薬剤の投与および採血が実施された。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。

肝機能障害が軽度に分類された被験者11例において、血漿中 LSFX（平均値）は投与後1.31時間で $0.862 \mu\text{g/mL}$ の C_{max} に達した後、15.5時間の半減期で消失し、 AUC_{inf} は $14.4 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、CL/F は 5.77 L/h であった。脱シクロプロピル体の血漿中濃度（平均値）は C_{max} が $0.0971 \mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{inf} が $2.68 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。LSFX と脱シクロプロピル体

の AUC_{inf} の合計に対する脱シクロプロピル体の AUC_{inf} の割合は18.1%であった。

肝機能障害が中等度に分類された被験者2例において、血漿中 LSFX（平均値）は投与後0.999時間で $1.03 \mu\text{g/mL}$ の C_{max} に達した後、21.5時間の半減期で消失し、 AUC_{inf} は $18.8 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、CL/F は 4.51 L/h であった。脱シクロプロピル体の血漿中濃度（平均値）は C_{max} が $0.0524 \mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{inf} が $1.87 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。LSFX と脱シクロプロピル体の AUC_{inf} の合計に対する脱シクロプロピル体の AUC_{inf} の割合は10.6%であった。

3. 安全性

本試験では、肝機能障害が中等度の被験者2例のうち1例に有害事象（便秘）が1件発現した。本有害事象の重症度は軽度であり、治験責任医師等により投与薬剤との因果関係はなしと判断された。肝機能障害が軽度の被験者11例に有害事象は発現しなかった。臨床検査、バイタルサインおよび12誘導心電図検査に関して、臨床問題となる異常変動や異常所見は認められなかった。

III. 考察

今回、ウイルス性肝障害、NAFLD、アルコール性肝障害など、肝機能障害の診断を受けた日本人男女の被験者13例を対象として、肝機能の低下が LSFX の体内動態に及ぼす影響および安全性を検討した。これら被験者の一部には、肝機能の低下に加えて、腎機能が軽度または中等度に低下した被験者（eGFR： $47 \sim 89$ mL/min/1.73 m²）が含まれていた（Table 1）。肝機能障害を有する患者では、腎機能も同時に低下し、肝臓が主たる除去臓器ではない薬物あるいはその代謝物の体内蓄積を引き起こす例があることが知られている¹⁾。しかし、LSFX では、腎機能低下者において、その重症度によらず腎機能低下が体内動態に及ぼす影響は少ないことがすでに明らかとなっている¹⁴⁾。このため、LSFX の肝機能障害者における体内動態を評価するうえで、腎機能の低下は改めて考慮する必要はないものと考えられた。

本試験では、対照群として、肝機能が正常な被験者での体内動態を同時に検討しなかった。このため、別試験で報告されている、LSFX 最終製剤（75 mg 錠1錠）を健康成人（被験者24例）¹¹⁾に空腹時経口投与時、および年齢などの被験者背景が本試験の被験者と比較的類似している、腎機能低下者の薬物動

Table 1. Demographic and clinical data for subjects with hepatic impairment

Subject no.	Sex	Age (years)	Height (cm)	Weight (kg)	Total bilirubin ^a (mg/dL)	Albumin ^a (g/dL)	Prothrombin time ^a (activity) (%)	Prothrombin time ^a (INR)	Hepatic encephalopathy	Ascites	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	Diagnosis	Child-Pugh grade ^b
Subjects with mild hepatic impairment													
1	Female	73	161.0	63.5	0.9	4.4	92	1.05	Absent	Absent	96	NAFLD fatty liver	A
2	Female	67	157.1	62.4	1.2	4.6	≥101	0.91	Absent	Absent	66	Viral hepatitis	A
3	Male	74	163.2	68.7	0.7	4.9	≥101	0.87	Absent	Absent	92	Alcoholic fatty liver	A
4	Male	55	157.5	58.6	1.4	4.9	≥101	0.91	Absent	Absent	97	Alcoholic fatty liver	A
5	Female	75	152.6	62.5	0.5	4.2	≥101	0.92	Absent	Absent	57	NAFLD fatty liver	A
6	Female	64	150.7	61.9	1.7	3.9	88	1.08	Slight	Slight	47	Other cirrhosis	A
7	Male	68	166.9	67.8	0.6	4.5	≥101	0.96	Absent	Absent	93	Viral hepatitis	A
8	Male	78	163.2	65.0	1.0	4.2	≥101	0.98	Absent	Absent	69	Viral hepatitis	A
9	Male	59	169.0	78.2	1.3	4.5	84	1.11	Absent	Absent	66	Viral cirrhosis	A
10	Female	55	165.0	78.4	0.5	4.4	≥101	0.87	Absent	Absent	91	NAFLD fatty liver	A
11	Male	68	154.0	70.0	1.2	4.8	≥101	0.96	Absent	Absent	70	Alcoholic fatty liver	A
Mean		66.9	160.02	67.00									
SD		8.0	6.06	6.50									
Subjects with moderate hepatic impairment													
12	Male	66	174.0	71.3	1.4	3.1	76	1.18	Absent	Slight	72	Alcoholic cirrhosis	B
13	Female	75	149.0	56.5	2.4	3.5	66	1.30	Absent	Absent	89	NAFLD cirrhosis	B
Mean		70.5	161.50	63.90									

Abbreviations. eGFR: estimated glomerular filtration rate, NAFLD: nonalcoholic fatty liver disease

^aNormal range of clinical test items. Total bilirubin: 0.2 to 1.2 mg/dL, albumin: 3.8 to 5.3 g/dL, prothrombin time (activity): 70% to 100%, prothrombin time (INR): 0.85 to 1.15^bChild-Pugh grade. A: subject with mild hepatic impairment, B: subject with moderate hepatic impairment

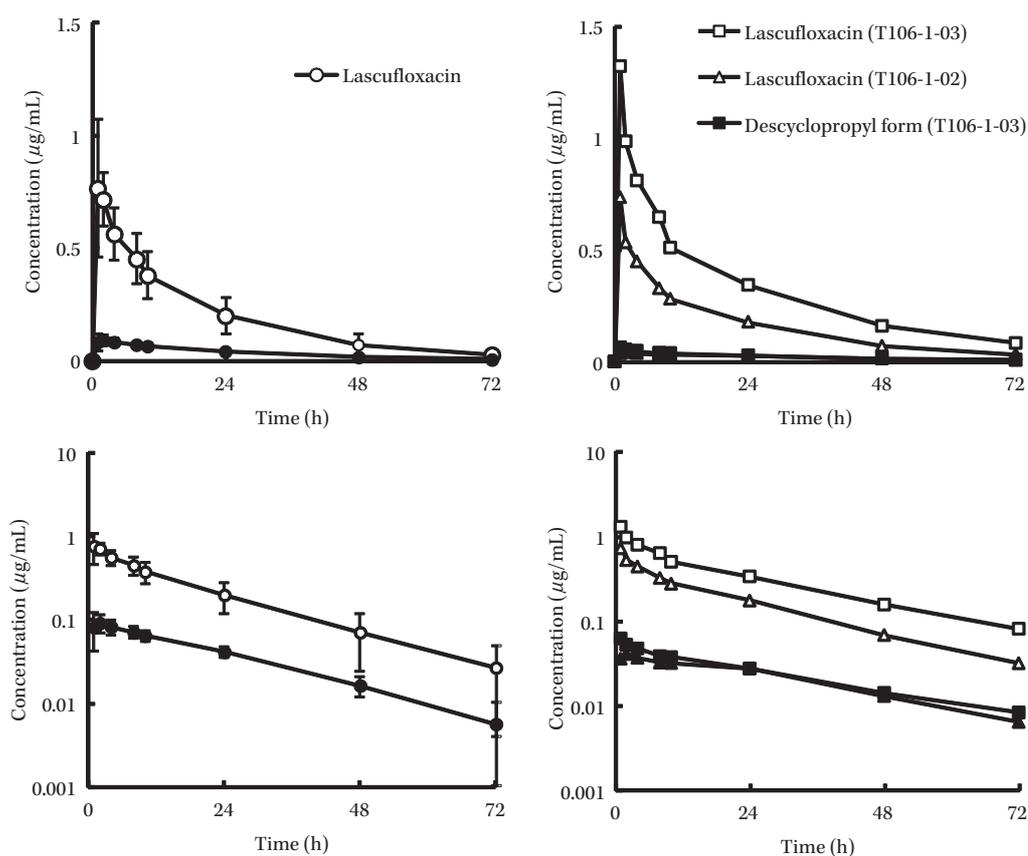


Fig. 1. Concentrations of lascufloxacin and descyclopropyl form in plasma after a single oral administration of 75 mg of lascufloxacin in subjects with hepatic impairment
 Left panel: subjects with mild hepatic impairment (mean \pm SD, n = 11), right panel: subjects with moderate hepatic impairment (individual data, n = 2)

態を検討した試験⁴⁾における対照群（腎機能正常者6例）の薬物動態パラメータとの比較をTable 3に示した。本試験で得られた肝機能障害が軽度の被験者におけるLSFXの C_{max} および AUC_{inf} を健康成人と比較すると、それぞれ1.5倍および1.4倍であり、腎機能低下者における薬物動態試験の対照群と比較すると、いずれも1.0倍であった。また、肝機能障害が中等度の被験者におけるLSFXの C_{max} および AUC_{inf} を健康成人と比較すると、それぞれ1.7倍および1.8倍であり、腎機能低下者における薬物動態試験の対照群と比較すると、それぞれ1.2倍および1.3倍であった。被験者背景が本試験の被験者と比較的類似している腎機能低下者における薬物動態試験の対照群との比較においては、肝機能障害が軽度および中程度の被験者共に、両パラメータは同程度の値を示したが、健康成人との比較においては、やや高値を示した。しかし、その変化は小さく、LSFX

の体内動態に及ぼす肝機能障害の影響は少ないと考えられた。

これまでいくつかのキノロン系抗菌薬について、肝機能障害者における薬物動態が臨床で検討され、それらの結果に基づき用法・用量変更の必要性が判断されてきた。これらのうち、LVFXおよびCPF_Xでは、薬剤は主に尿中へ未変化のまま排泄されることから、肝機能の低下によって体内動態は大きく影響を受けず、用法・用量の変更は必要ないとされた^{3,5-7)}。また、MFLXでは、尿および糞中に大部分の薬剤が代謝物として排泄されるものの、重度の肝機能障害者においても正常者と比べて体内動態に大きな違いは認められず、肝機能の低下によっても用量の変更は必要ないと判断された⁸⁾。その理由としてMFLXの代謝はグルクロン酸抱合および硫酸抱合が主であり、その残りが未変化のまま尿および糞中に排泄されること⁸⁾、またCYPが関与する酸化

Table 2. Pharmacokinetic parameters of lascufloxacin and descyclopropyl form after a single oral administration of 75 mg of lascufloxacin in subjects with hepatic impairment

Pharmacokinetic parameter	Subjects with mild hepatic impairment ^a	Subjects with moderate hepatic impairment ^b		
		Mean	Subject no. 12	Subject no. 13
Lascufloxacin				
C _{max} (μg/mL)	0.862 ± 0.190	1.03	0.734	1.32
t _{max} (h)	1.31 ± 0.522	0.999	1.03	0.967
t _{1/2} (h)	15.5 ± 3.43	21.5	19.6	23.4
AUC _{inf} (μg·h/mL)	14.4 ± 5.23	18.8	12.4	25.3
CL/F (L/h)	5.77 ± 1.87	4.51	6.06	2.96
Vd/F (L)	123 ± 25.2	135	171	99.9
Descyclopropyl form				
C _{max} (μg/mL)	0.0971 ± 0.0234	0.0524	0.0414	0.0634
t _{max} (h)	2.22 ± 2.11	1.46	1.95	0.967
t _{1/2} (h)	19.1 ± 3.35	25.6	22.8	28.3
AUC _{inf} (μg·h/mL)	2.68 ± 0.343	1.87	1.71	2.03
AUC _{inf} ratio ^c (%)	18.1 ± 5.19	10.6	13.2	8.13

^a Mean ± SD, n = 11^b Mean and individual data for two subjects (Subject no.12 and Subject no.13)^c AUC_{inf} ratios were calculated by dividing the AUC_{inf} of descyclopropyl form by the sum of AUC_{inf} of lascufloxacin and AUC_{inf} of descyclopropyl form

Table 3. Comparison of the pharmacokinetic parameters between subjects with hepatic impairment and healthy volunteers

Pharmacokinetic parameter	Healthy subjects (Food effect study) ^a	Normal subjects (Renal dysfunction study) ^b	Subjects with mild hepatic impairment ^c	Subjects with moderate hepatic impairment ^d
C _{max} (μg/mL)	0.592	0.868	0.862	1.03
t _{max} (h)	2.48	1.17	1.31	0.999
t _{1/2} (h)	13.9	16.8	15.5	21.5
AUC _{inf} (μg·h/mL)	10.2	14.7	14.4	18.8
CL/F (L/h)	7.63	5.23	5.77	4.51
Item				
Age (years)	28.9	61.8	66.9	70.5
Weight (kg)	63.07	58.28	67.00	63.90

^a Mean, n = 24 (Pharmacokinetic study of lascufloxacin in non-elderly healthy men and elderly men¹¹⁾)^b Mean, n = 6 (Pharmacokinetics of lascufloxacin in patients with renal dysfunction¹⁴⁾)^c Mean, n = 11^d Mean, n = 2

的代謝に比べグルクロン酸抱合では、肝機能の低下による影響を受けにくいこと¹⁵⁾があげられている。これに対して、肝機能低下により体内動態が大きく影響を受ける GPFX では、肝臓での代謝が体内からの主な消失経路であり、その代謝には CYP1A2 が関与するとされる⁹⁾。LSFX は、単回経口投与された後、脱シクロプロピル体に代謝され、尿および糞中へそれぞれ 31.6%、8.89% が排泄される一方、未変化体として尿および糞中へ排泄される割合はそれ

ぞれ 8.38%、16.0% と少ない¹¹⁾。さらに、LSFX から脱シクロプロピル体への代謝には CYP3A4 が関与することが明らかとなっている¹⁶⁾。CYP3A4 については、肝機能障害時にその活性が低下し^{17,18)}、CYP3A の代表的な基質薬である midazolam のクリアランスが大きく低下することも報告されている¹⁹⁾。本試験では、軽度および中等度の肝機能低下者において、LSFX の大きな体内動態の変化は観察されなかった。しかし、肝機能障害が中等度以上の肝障害

患者に対する本剤の投与実績は非常に限定的であり肝機能の低下が LSFX の代謝に影響する可能性も考えられ、このような被験者についてはさらに検討が必要と考える。

本剤の臨床第 II 相および第 III 相試験において、肝機能に関連する臨床検査項目 (AST, ALT, ALP, γ -GTP および LDH) のうち少なくとも 1 項目が投与前に一定基準²⁰⁾に該当し肝機能低下が想定される感染症患者で、臨床効果と安全性が検討されている。それによれば、肝機能低下が想定される感染症患者で、肝機能正常者に比べ臨床効果が大きな影響を受けることはなく、また有害事象の発現にも特に問題とすべき変化は認められなかった¹⁶⁾。この結果は、本試験での薬物動態および安全性の結果と矛盾するものではなかった。

以上の結果から、軽度の肝機能障害者では、LSFX および脱シクロプロピル体の血漿中濃度に及ぼす肝機能低下の影響は少なく、LSFX を臨床で使用するにあたり用量の減量などの調整は不要であると考えられた。ただし、投与実績が少ない中等度以上の肝機能障害者に使用する場合は慎重に投与すべきと考える。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文献

- 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
- Verbeeck R K: Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction. Eur J Clin Pharmacol 2008; 64: 1147-61
- Aminimanizani A, Beringer P, Jelliffe R: Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of the newer fluoroquinolone antibacterials. Clin Pharmacokinet 2001; 40: 169-87
- Kocsis B, Domokos J, Szabo D: Chemical structure and pharmacokinetics of novel quinolone agents represented by avorofloxacin, delafloxacin, finafloxacin, zabofloxacin and nemonoxacin. Ann Clin Microbiol Antimicrob 2016; 15: 34
- Fish D N, Chow A T: The clinical pharmacokinetics of levofloxacin. Clin Pharmacokinet 1997; 32: 101-19
- Frost R W, Lettieri J T, Krol G, Shamblen E C, Lasseter K C: The effect of cirrhosis on the steady-state pharmacokinetics of oral ciprofloxacin. Clin Pharmacol Ther 1989; 45: 608-16
- Ruhnke M, Trautmann M, Borner K, Hopfenmüller W: Pharmacokinetics of ciprofloxacin in liver cirrhosis. Chemotherapy 1990; 36: 385-91
- Barth J, Jäger D, Mundkowsky R, Drewelow B, Welte T, Burkhardt O: Single- and multiple-dose pharmacokinetics of intravenous moxifloxacin in patients with severe hepatic impairment. J Antimicrobial Chemother 2008; 62: 575-8
- Efthymiopoulos C, Bramer S L, Maroli A, Flaherty J F Jr, Wolfe E, Bass N, et al: Grepafloxacin pharmacokinetics in individuals with hepatic dysfunction. Clin Pharmacokinet 1997; 33 (Suppl 1): 25-31
- 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
- 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
- U.S. Food and Drug Administration: Guidance for Industry. Pharmacokinetics in patients with impaired hepatic function: study design, data analysis, and impact on dosing and labeling. 2003
- 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
- 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
- Hoyumpa A M, Schenker S: Is glucuronidation truly preserved in patients with liver disease? Hepatology 1991; 13: 786-95
- 杏林製薬株式会社：ラスビック錠 75 mg 申請資料概要。2019
- Yang L Q, Li S J, Cao Y F, Man X B, Yu W F, Wang H Y, et al: Different alterations of cytochrome P450 3A4 isoform and its gene expression in livers of patients with chronic liver diseases. World J Gastroenterol 2003; 9: 359-63
- Vuppalachchi R, Liang T, Goswami C P, Nalamasu R, Li L, Jones D, et al: Relationship between differential hepatic microRNA expression and decreased hepatic cytochrome P450 3A activity in cirrhosis. PLoS One 2013; 8: e74471
- Albarmawi A, Czock D, Gauss A, Eehalt R, Bermejo J L, Burhenne J, et al: CYP3A activity in severe liver cirrhosis correlates with Child-Pugh and model for end-stage liver disease (MELD) scores. Br J Clin Pharmacol 2013; 77: 160-9
- 厚生省薬務局安全課長通知：医薬品等の副作用の重篤度分類基準について。1992

Pharmacokinetics of lascufloxacin in patients with hepatic impairment

Takeshi Okanoue¹⁾, Toshihide Shima¹⁾, Fumiko Minami²⁾,
Saiyu Tanaka³⁾, Shiro Takami⁴⁾ and Shigeru Manita⁵⁾

¹⁾ Department of Gastroenterology, Saiseikai Suita Hospital, 1-2 Kawazono, Suita, Osaka, Japan

²⁾ Daiwakai Daiwa Hospital

³⁾ Center for Digestive and Liver Disease, Nara City Hospital

⁴⁾ Department of Gastroenterology, Otsu Municipal Hospital

⁵⁾ Watarase Research Center, Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.

We investigated the safety profiles, as well as the effects of impaired liver function on the pharmacokinetics (PK) of lascufloxacin (LSFX) in 13 Japanese male and female volunteers with mild (11 subjects) or moderate (2 subjects) hepatic impairment (hereafter simply, hepatic impairment) classified by the Child-Pugh score. Each subject received a single oral dose of 75 mg LSF_X in the fasting state. The plasma concentrations of LSF_X and its descyclopropyl form (a metabolite) were determined by a HPLC method, and the PK parameters were calculated.

The mean peak plasma concentrations in the subjects with mild and moderate hepatic impairment cases were 0.862 $\mu\text{g}/\text{mL}$ at 1.31 hours and 1.03 $\mu\text{g}/\text{mL}$ at 0.999 hours. The mean elimination half-lives were 15.5 and 21.5 hours, with AUC_{inf} values of 14.4 and 18.8 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ and CL/F values of 5.77 and 4.51 L/h, respectively. The plasma concentrations of the descyclopropyl form of the drug as compared to LSF_X remained less than 1/10-1/5 in the subjects with mild hepatic impairment and 1/20-1/5 in the subjects with moderate hepatic impairment. There were no apparent differences in the plasma concentrations of LSF_X or its descyclopropyl form between the subjects with mild and moderate hepatic impairment. The PK parameters were also considered not to be significantly different from those observed in healthy adults in a separate study. There were no adverse reactions, or abnormalities of the clinical laboratory findings, vital signs or ECG in the subjects, except for mild constipation in one subject.

We concluded that dose adjustment of LSF_X is unnecessary for clinical cases with mild hepatic impairment, since mild hepatic impairment had little effects on the PK profile of LSF_X or its metabolite. However, careful administration of the drug would be advisable in patients with moderate or severe hepatic impairment, because of the very limited clinical experience.