注射用 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：2021 年 1 月 29 日　　受理日：2021 年 3 月 30 日

Lascufloxacin（LSFX）注射剤（以下，本注射剤）の呼吸器感染症患者に対する用法・用量の妥当性を評価するため，母集団薬物動態（PPK）モデルを構築し，薬物動態/薬力学（PK/PD）解析を実施した。

PPK 解析では，ラスビック®錠 75 mg の PPK 解析で構築した経口投与と静脈内投与の同時解析モデルに，さらに本注射剤第 III 相試験の結果を加え，PPK モデルを再構築した。その結果，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され，主要な共変量は分布容積および全身クリアランスに対する体重であった。モデルの基本構造およびパラメータに影響を与える共変量の種類はラスビック®錠 75 mg の PPK モデルと同一であり，パラメータ値も類似していた。

PK/PD 解析では，原因菌が分離された患者の $AUC_{0\text{-}24}$/MIC 算出値と微生物学的効果の結果から，本注射剤の有効性ターゲット値は $AUC_{0\text{-}24}$/MIC＞15（フリー体 $AUC_{0\text{-}24}$/MIC＞3.9）と推定された。モンテカルロシミュレーションを用いて算出した $AUC_{0\text{-}24}$/MIC＞15 の達成確率は投与初日で 97.3%，投与 7 日目で 96.9% であった。また，本注射剤の臨床試験で申請適応菌種が検出された被験者において，耐性化抑制の評価指標である C_{max}/MIC＞8 を示す原因菌の割合は 87.8% であり，モンテカルロシミュレーションによる C_{max}/MIC＞8 の達成確率は投与期間をとおして 87.7% 以上であった。PK/PD 解析の結果は，呼吸器感染症患者に対する本注射剤 150 mg（投与初日は 300 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）は杏林製薬株式会社が呼吸器・耳鼻咽喉科領域感染症の治療薬として創製した新規のレスピラトリーキノロンである。本邦では 2019 年 9 月にラスビック®錠 75 mg（以下，経口剤）が 1 日 1 回 75 mg の用法・用量で承認された。その一方で，より重症度の高い呼吸器感染症患者に対する治療薬として注射剤の開発が進められ，第 III 相試験を実施した結果，市中肺炎，慢性呼吸器病変の二次感染，誤嚥性肺炎および肺膿瘍患者に対する LSFX 注射剤（以下，本注射剤）の有効性および安全性が確認された[1, 2)]。

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，「抗菌薬の PK/PD ガイド

*東京都調布市調布ヶ丘 4−1−1

ライン」に，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[3]。また，近年特に問題となっている薬剤耐性菌（AMR）感染症については「薬剤耐性菌感染症治療薬の臨床評価に関する報告書」にて，症例数が限られ比較臨床試験が困難であることを補完する評価手法として PK/PD モデルによる用法・用量設定やモンテカルロシミュレーションの活用等が述べられている[4]。

キノロン系抗菌薬では有効性に相関する主要な PK/PD パラメータとして 24 時間 AUC 値と MIC の比（$AUC_{0\text{-}24}$/MIC）が広く知られている[5]。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 *Streptococcus pneumoniae* では 5 以上，グラム陰性菌等では 8 以上に到達させることが有効との報告がある[6,7]。LSFX 経口剤でも上記の指標をふまえて呼吸器感染症患者への投与後データを用いた PK/PD 解析を行い，用法・用量の妥当性を評価している[8]。一方，本注射剤は同じく呼吸器感染症を対象とした薬剤であるが，より重症の患者でも早期に状態回復が見込めるよう用量は 150 mg に増量されていること，さらに投与早期から血漿中薬物濃度を定常状態まで到達させるために投与初日に維持用量（150 mg/日）の倍量（300 mg/日）を投与する負荷投与を採用しているため血漿中薬物濃度域が高いことなど，対象患者や用法・用量に関して経口剤とは異なる点が多い。そこで今回，本注射剤投与時の母集団薬物動態（PPK）モデルを構築し，PK/PD を評価することとした。

有効性の PK/PD 評価にあたっては経口剤の解析時[8]と同様に臨床試験成績を重視した。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[3]。しかしながら LSFX はヒトでの肺移行性が非臨床試験で用いた動物種よりも高く，両データ間には乖離があることが明らかとなっている[9]。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ること[10]から，本注射剤も経口剤と同様に臨床試験成績を重視して PK/PD を評価した。

I. 対象と方法

1. 本注射剤投与時の健康成人における体内動態

初回を負荷投与とした，本注射剤の申請用法・用量投与時の薬物動態（PK）を評価するため，健康成人を対象に非盲検非対照の第 I 相試験を実施した。同意取得時の年齢が 20 歳以上 40 歳以下で体格指数（BMI）が 18.5 kg/m^2 以上 25.0 kg/m^2 未満の日本人健康成人男性を対象とした。スクリーニング時および入院時に実施する調査，観察および検査（臨床検査，12 誘導心電図検査等）の結果，治験責任医師等により健康であると判断され，自由意思により文書で試験参加に同意した志願者を被験者とした。試験期間中，被験者に対し治験薬投与 3 日前から事後検査の終了まで喫煙を禁止した。また，治験薬投与 5 日前から事後検査の終了まで，グレープフルーツ（果実・飲料），セント・ジョーンズ・ワート（セイヨウオトギリソウ），アルコール含有飲料，キサンチン誘導体（カフェインなど）を含む飲料の摂取を禁止した。薬剤として LSFX 150 mg を含む注射剤（杏林製薬株式会社）を使用した。単回投与試験では投与量 150 または 300 mg を空腹時の被験者 6 例に 150 mg/時間の速度で単回静脈内注入した。反復投与試験では投与初日 300 mg，2 日目以降 150 mg の投与量で 1 日 1 回 7 日間，空腹時の被験者 6 例に 150 mg/時間の速度で反復静脈内注入した。薬剤の投与直前および投与後に経時的に採血および蓄尿した。反復投与では，投与 1 および 7 日目に経時的に採血し，2～6 日目はトラフの時点で採血した。LSFX の血漿中濃度（定量下限 5.00 ng/mL）および尿中濃度（定量下限 0.5 μg/mL）は高速液体クロマトグラフ法を用いて測定した。PK パラメータはノンコンパートメント法を用いて算出し，解析ソフトは Phoenix® WinNonlin™ 7.0（Certara LP）を用いた。

2. PPK 解析

(1) PPK 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。注射剤に加え，経口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。注射剤では健康成人を対象とした KRPAM1977Y-I101 試験，KRPAM1977Y-I102 試験および KRPAM1977Y-I103 試験，呼吸器感染症患者を対象とした KRPAM1977Y-I201 試験（75 mg 群，150 mg 群），KRPAM1977

Table 1. Source of the plasma LSFX concentration data collected in the clinical study

Study	Dosage regimen	Subject (number)	Number of plasma samples
I103	Single intravenous infusion of LSFX 150 or 300 mg Repeated intravenous infusions of LSFX 150 mg (double the dose on day 1), once daily for 7 days	Healthy volunteers (18)	284
I301	Repeated intravenous infusions of LSFX, 150 mg (double the dose on day 1), once daily for 7 days (allowed to be extended up to 14 days)	Patients with community-acquired pneumonia (141)	410
I302	Repeated intravenous infusions of LSFX, 150 mg (double the dose on day 1), once daily for 7 days (allowed to be extended up to 14 days)	Patients with respiratory tract infection (76)	223
Other[a]	Total number of previous studies in which PPK analysis was performed (ref. 8)	(734)	3,444
Total		(969)	4,361

[a] including I101, I102, I201, T103, T105, T106, T112, T201, T301, T302, T303, and T304 study.

Y-I301 試験および KRPAM1977Y-I302 試験をデータセットに加えた。経口剤では，健康成人を対象とした KRPAM1977X-T103 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 試験をデータセットに加え，合計 969 例 4,361 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 I201，I301，I302，T201，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。その他の試験は標準的な 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注射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，本注射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 159 株の構成は，グラム陽性菌 68 株，グラム陰性菌 54 株，嫌気性菌 33 株，非定型菌 4 株であり，主な原因菌は *S. pneumoniae* 35 株（22.0%），*Haemophilus influenzae* 32 株（20.1%）であった。

(2) PPK モデルの構築

PPK 解析での PK の基本モデルは，経口剤の PPK 解析と同様の手法で検討した[8]。すなわち，静脈内注入と経口投与を同時解析する 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基本とし，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，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 CL に対しては以下に示す非線形 PK モデルを設定した。

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

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

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

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/μg に固定し，E_0 および k_{deg} は文献より 5 nmol/g liver[11] および 0.0077 h^{-1} [12] 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。

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

$$Cp_{ij} = \widehat{Cp_{ij}} \times (1 + \varepsilon)$$

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，Cp_{ij} および $\widehat{Cp_{ij}}$ 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経口剤の PPK 解析[8]と同様であり，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，主な臨床検査項目の検査値（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[13]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（2 値変数）について，それぞれ Power および Binary 型として組み込んだ。

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

$$\text{Binary} \quad Par_i = \widehat{Par} \times \exp(\theta \times Cov_i)$$

$$Cov_i = 0 \text{ or } 1$$

ここで Cov_i は共変量の個体別値，median（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[14]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）および 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[15, 16]（リサンプリング回数：200 回）により解析成功率，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。また，visual predictive check（VPC）による評価も実施した。PPK 解析ソフトは Phoenix® NLME™ 8.0（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 最終モデルを用いて呼吸器感染症患者（75 mg および 150 mg 投与群）の PK パラメータ（$AUC_{0\text{-}24}$，C_{max}）を推定し，さらに原因菌の MIC が測定された患者について，$AUC_{0\text{-}24}$/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 $AUC_{0\text{-}24}$/MIC を算出した。Range ごとに分類した $AUC_{0\text{-}24}$/MIC と臨床試験での微生物学的効果（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，耐性化リスクを評価するため本注射剤 150 mg 投与群を対象に，C_{max}/MIC を推定し C_{max}/MIC が 8 を上回る患者の割合を算出した。

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を用いて用法・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注射剤またはレボフロキサシン（LVFX，第 III 相試験対照薬）注射剤を投与された患者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注射剤 150 mg（投与初日は 300 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［$AUC_{0\text{-}24}$，C_{max}，血漿中トラフ濃度（C_{trough}）］を算出した。同様に本注射剤または LVFX 注射剤が投与された呼吸器感染症患者より分離された申請適応菌種の LSFX

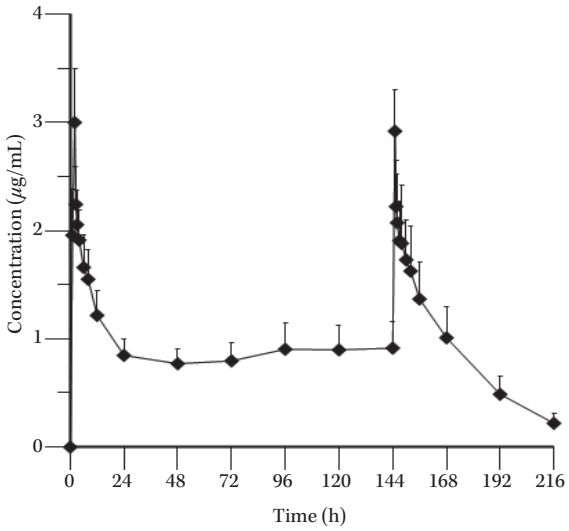

Fig. 1. Plasma concentration-time profiles of LSFX after repeated intravenous infusions of LSFX 150 mg (double the dose on day 1) administered once daily for 7 days. Each point and error bar represent the mean ± SD.

MIC から 10,000 例分の MIC 分布を発生させ，$AUC_{0\text{-}24}$/MIC が PK/PD ターゲット値 15 を上回る確率，ならびに耐性菌発現リスクの評価として，耐性菌発現抑制の指標である C_{max}/MIC が 8 を上回る確率および *S. pneumoniae* に関しては C_{trough} が mutant prevention concentration（MPC）である 0.12 μg/mL[8] 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。

II. 結果

1. 本注射剤投与時の健康成人における体内動態

本注射剤 150 mg を 1 時間，または本注射剤 300 mg を 2 時間かけて単回点滴静脈内注入したとき，血漿中 LSFX はそれぞれ C_{max} 2.10，2.99 μg/mL に達し，$t_{1/2}$ 15.4 時間，15.9 時間で消失した。AUC_{inf} は 23.3，51.7 μg·h/mL であった。1 日 1 回 7 日間反復静脈内注入後の LSFX の血漿中濃度推移を Fig. 1 に，PK パラメータを Table 2 にそれぞれ示す。本注射剤 150 mg（投与初日は 300 mg）を反復投与後，LSFX の血漿中濃度のトラフ値は初日から 7 日目までほぼ一定であった。投与初日に対する投与 7 日目の C_{max} の比は 0.943，$AUC_{0\text{-}24}$ の比は 1.04 であり，血漿中濃度は投与初日よりほぼ定常状態に達していた。反復静脈内注入の 1 例で投与初日に蕁麻疹の有害事象が認められ，処置することなく同日中に消失したが，治験責任医師の判断により治験が中止された。重症度は軽度，治験薬との因果関係は否定できないと判断された。他の被験者および単回静脈内注入では有害事象は認められなかった。

2. 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 3 に示した。総被験者 969 例中男性は 593 例，女性は 376 例であった。本注射剤を感染症患者に投与したときの，75 mg および 150 mg 投与群の血漿中濃度推移を Fig. 2 に示した。基本モデルでの検討の結果，1-コンパートメントモデルにて 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 に設定し，CL と V の間にパラメータ間の相関を設定した。次に，単変量解析を実施した。基本モデルに対し共変量候補を 1 つずつ加え影響を検討した結果，選択された共変量は，CL に対する体重，Ccr，総ビリルビン，血中尿素窒素，CYP3A4 阻害薬の有無，肝機能障害の有無，腎機能低下の有無，また，V に対する体重，性別，年齢であった。共変量組み込みの過程を Table 4 に示した。共変量の選択において，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実施したが，Table 4 には目的関数値の −2 log 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および腎機能低下の有無，V に対する性別の 95% CI が 0 を含んだことからこれらを除外し，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 5 に，最終モデル式を以下に示す。最終モデルに組み入れられた共変量は CL に対する体重（WGT），Ccr（CCR）および肝機能障害の有無（LD_1），V に対する体重および年齢（AGE）であった。

$$CL(L/hr) = F_p \times \theta_{CLint} \times (E_{ratio} \times \theta_{MR} + (1-\theta_{MR})) \times (WGT/58.0)^{\theta_{WGT1}} \times (CCR/91.700)^{\theta_{CCR}} \times \exp(\theta_{LD_1} \times LD_1) \times \exp(\eta_{CL})$$

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

Table 2. Pharmacokinetic parameters of LSFX after repeated intravenous infusions of LSFX 150 mg (double the dose on day 1), once daily for 7 days

Day	Pharmacokinetic parameters		Mean	±	SD
1 (n = 6)	C_{max}	μg/mL	3.00	±	0.496
	t_{max}	h	2.00	±	0.00
	$AUC_{0\text{-}24}$	μg・h/mL	32.5	±	5.35
	CL_r*	L/h	0.903	±	0.162
7 (n = 5)	C_{max}	μg/mL	2.92	±	0.383
	t_{max}	h	1.00	±	0.00
	$t_{1/2}$	h	22.0	±	2.63
	K_{el}	1/h	0.0320	±	0.00413
	$AUC_{0\text{-}24}$	μg・h/mL	35.4	±	8.28
	AUC_{inf}	μg・h/mL	69.1	±	20.1
	CL_r	L/h	0.794	±	0.180
	C_{max} ratio	—	0.943	±	0.0786
	AUC ratio	—	1.04	±	0.0948

Abbreviations: $AUC_{0\text{-}24}$, area under the plasma concentration time curve from 0 to 24 h; AUC_{inf}, area under the plasma concentration time curve from 0 to infinity; AUC ratio, ratio of the $AUC_{0\text{-}24}$ (day 7/day 1); CL_r, renal clearance; C_{max}, peak concentration; C_{max} ratio; ratio of the C_{max} (day 7/day 1); K_{el}, elimination rate constant; $t_{1/2}$, half-life; t_{max}, time to reach the peak concentration

*n = 5

Table 3. Summary statistics of demographic data for the population pharmacokinetic analysis set

Study	Age (year)	Body weight (kg)	Gender	Ccr[a] (mL/min)
	Mean (SD) Min - Max	Mean (SD) Min - Max	Sex (Number)	Mean (SD) Min - Max
I103	28.8 (7.9) 20-40	63.56 (6.74) 53.5-79.1	M (18)	106.832 (13.239) 85.90-130.00
I301	57.5 (17.9) 16-79	56.78 (13.55) 34.1-146.6	M (88) F (53)	87.640 (25.200) 45.23-130.00
I302	77.2 (9) 45-91	52.60 (10.12) 31.4-85.5	M (59) F (17)	58.819 (21.196) 12.84-130.00
Other[b]	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
Total	52.6 (19.4) 16-91	58.65 (12.32) 29.5-149.8	M (593) F (376)	90.593 (28.272) 12.84-130.00

Abbreviations: F, Female; M, Male

[a] Calculated using the Cockcroft-Gault formula.

[b] Summary statistics for I101, I102, I201, T103, T105, T106, T112, T201, T301, T302, T303, and T304 were reported from previous PPK analyses (ref. 8).

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

$$V(L) = \theta_V \times (WGT/58.0)^{\theta_{WGT2}} \times (AGE/56.0)^{\theta_{AGE}} \times \exp(\eta_V)$$

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

$$F = \theta_F$$

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. 3 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。

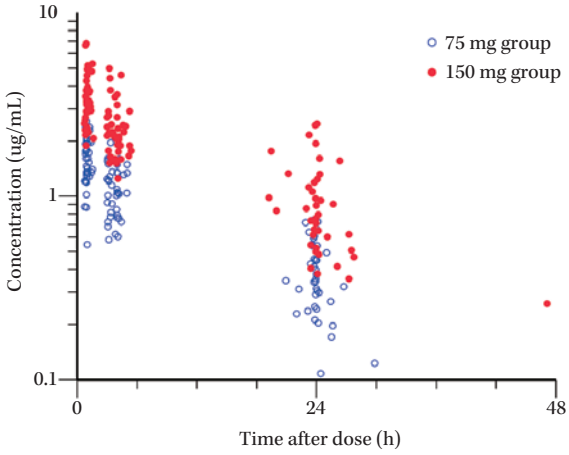

Fig. 2. Time-concentration profile after repeated intravenous infusions of LSFX in patients with respiratory tract infections.
Each point represents the observed concentrations collected from the I201, I301 and I302 studies of LSFX 75 or 150 mg (double the dose on day 1 in each group), 873 plasma samples from 298 patients.

PPK 最終モデルから予測した，本注射剤を初日 300 mg，2 日目以降 150 mg 1 日 1 回反復投与したときの LSFX の平均血漿中濃度推移に及ぼす共変量の影響を Fig. 4 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）ありが血漿中濃度の変化に及ぼす影響は小さかった。

経口剤の PPK モデル[8]と比較し，最終モデルの基本モデル構造，パラメータに影響を与える共変量の種類は同一であり，パラメータ値も類似していた。

3. 本注射剤を投与した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 最終モデルを用いて算出した呼吸器感染症患者での PK パラメータの要約統計量を Table 6 に示す。本注射剤を投与初日に負荷投与した結果，投与初日の各投与量群での C_{max} および $AUC_{0\text{-}24}$ の平均値は最終投与日と比較し同等あるいはやや高かった。また，C_{max} および $AUC_{0\text{-}24}$ の平均値は 75 mg および 150 mg の投与量群間でやや用量比を上回る増加を

Table 4. Summary of the covariates tested for statistical significance*

	Model No.	Model	Type	−2LL	Δ −2LL	p value
Basic model	#1	no covariate		60,612.139	—	—
Forward selection	#2	#1 + WGT on CL	power	60,521.153	90.98	p＜0.05
	#3	#2 + WGT on V	power	60,264.477	256.676	p＜0.05
	#4	#3 + AGE on V	power	60,188.104	76.373	p＜0.05
	#5	#4 + CCR on CL	power	60,076.781	111.323	p＜0.05
	#6	#5 + LD_1 on CL	category	60,043.744	33.037	p＜0.05
	#7	#6 + SEX on V	category	60,027.726	16.018	p＜0.05
	#8	#7 + TBIL on CL	power	60,018.350	9.375	p＜0.05
	#9	#8 + RD_1 on CL	category	60,011.520	6.830	p＜0.05
	#10	#9 + CDRG on CL	category	60,004.892	6.628	p＜0.05
Backward elimination	#11	#10 − CDRG on CL	category	60,011.520	−6.628	N.S.
	#12	#11 − WGT on CL	power	60,307.383	−295.863	p＜0.01
	#13	#11 − CCR on CL	power	60,067.931	−56.41	p＜0.01
	#14	#11 − TBIL on CL	power	60,021.857	−10.336	p＜0.01
	#15	#11 − LD_1 on CL	category	60,043.047	−31.526	p＜0.01
	#16	#11 − RD_1 on CL	category	60,018.350	−6.83	p＜0.01
	#17	#11 − WGT on V	power	60,190.177	−178.656	p＜0.01
	#18	#11 − SEX on V	category	60,027.013	−15.493	p＜0.01
	#19	#11 − AGE on V	power	60,174.665	−163.145	p＜0.01

Abbreviations: −2LL, −2 log likelihood; AGE, age; CCR, creatinine clearance; CDRG, concomitant use of CYP3A4 inhibitor (0: absence; 1: presence); LD_1, hepatic impairment (0: normal; 1: hepatic impairment); N.S., not significant; RD_1, renal impairment (0: normal; 1: hepatic impairment); SEX, sex (0: male; 1: female); TBIL, total bilirubin; WGT, body weight
*TBIL and RD_1 on CL, SEX on V were finally excluded from the final model, because the 95% CI of the parameter included 0.

Table 5. Parameter estimates from the final model

Fixed effect	Mean	SE	95% CI
V (L)	78.9	1.14	76.7, 81.2
CL_{int} (L/h)	20.4	0.419	19.6, 21.2
F	0.797	0.0144	0.769, 0.826
MR	0.429	0.0274	0.376, 0.483
k_a (1/h)	2.66	0.499	1.68, 3.64
Body weight on CL	0.658	0.0448	0.570, 0.746
Ccr on CL	0.233	0.0234	0.187, 0.279
Hepatic impairment on CL	−0.281	0.0894	−0.456, −0.106
Body weight on V	0.921	0.0644	0.795, 1.05
Age on V	−0.315	0.0265	−0.367, −0.263
Inter-individual variability	Mean (CV%)	SE	95% CI
ω_{CL}^2	0.0496 (22.3%)	0.00334	0.0430, 0.0562
ω_V^2	0.0585 (24.2%)	0.00572	0.0472, 0.0697
$\omega_{CL,V}$	0.0381	0.00356	0.0311, 0.0451
Residual variability	Mean (CV%)	SE	95% CI
σ	0.241 (24.1%)	0.00677	0.227, 0.254

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

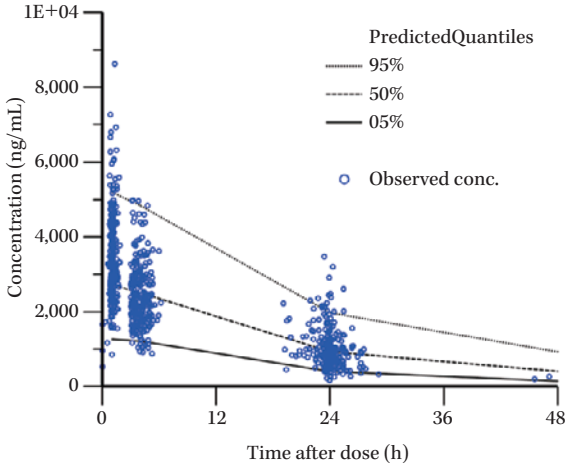

Fig. 3. Visual predictive check for the time-concentration profile after repeated intravenous infusions of LSFX 150 mg (double the dose on day 1) in patients with respiratory tract infections.
The Y-axis represents the plasma concentration of LSFX (ng/mL). The X-axis represents the time after the dose (h). Each point represents the observed concentrations obtained from each study. The reference lines show the 5th, 50th, and 95th percentiles of the predicted concentrations by the final model.

示したが，その程度は軽微であった。Range ごとに分類した $AUC_{0\text{-}24}$/MIC と臨床試験での菌消失率の結果を Table 7 に示す。前報の経口剤での検討結果[8]を参考に $AUC_{0\text{-}24}$/MIC を 15 で区切って集計したところ，菌消失率は $AUC_{0\text{-}24}$/MIC が 15 を上回る各 range で 80% 以上，15 以下では 66.7% と算出され，本注射剤においても有効性 PK/PD ターゲット値を $AUC_{0\text{-}24}$/MIC＞15 と推定した。

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

本注射剤 150 mg（投与初日は 300 mg）投与患者での主要原因菌ごとおよび申請適応菌種全体での C_{max}/MIC の平均値および C_{max}/MIC＞8 を満たす割合を Table 8 に示す。C_{max}/MIC＞8 を満たす割合は *S. pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus* が検出された患者で 100.0%，*H. influenzae*，連鎖球菌属（*S. pneumoniae* を除く）では 90% 以上，申請適応菌種全体では 87.8% といずれも高値を示した。

(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，呼吸器感染症患者への本注射剤 150 mg（投与初日は 300 mg）1 日 1 回反復投与時の PK パラメータの要

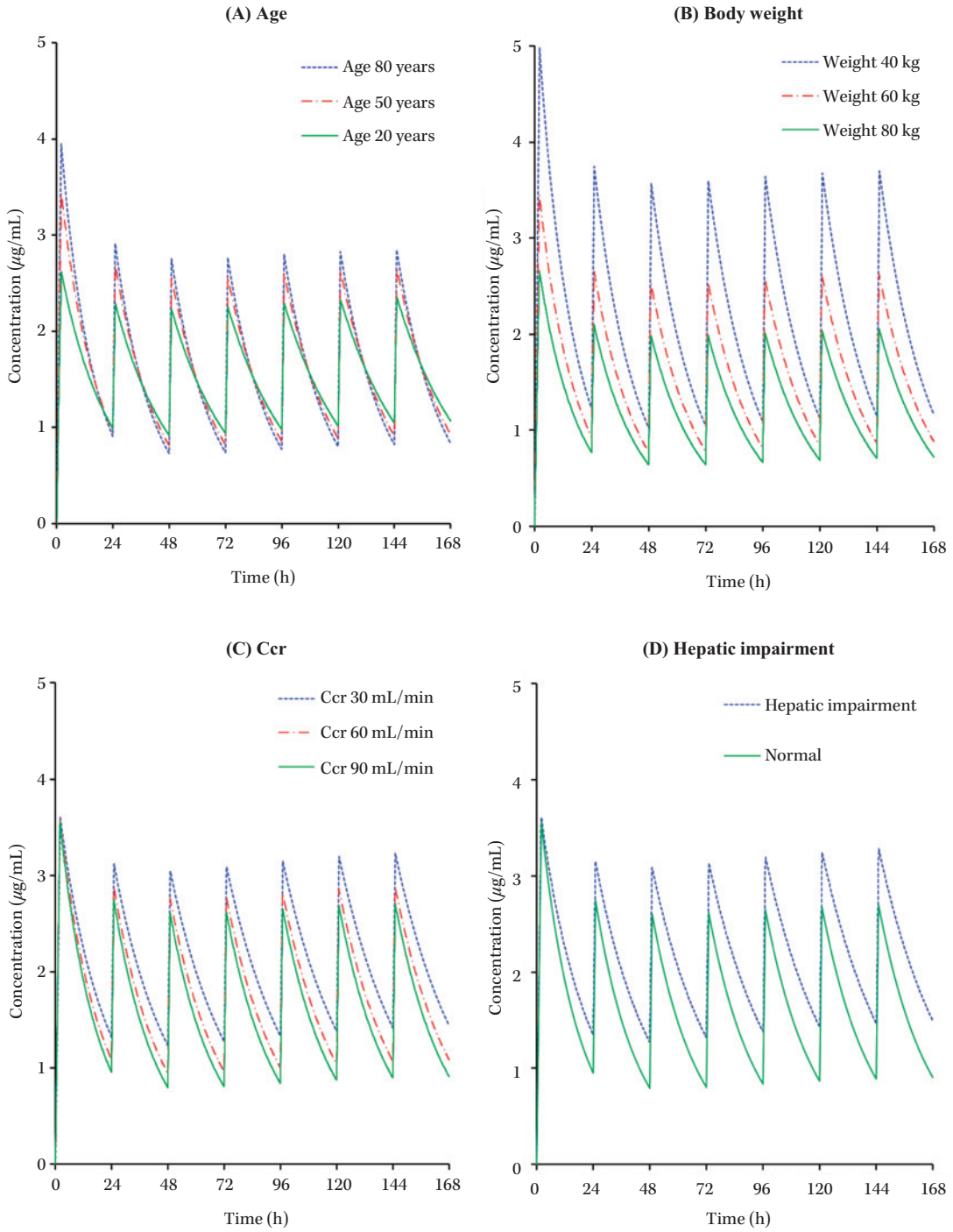

Fig. 4. Influence of covariates on the time-concentration profile after repeated intravenous infusions of LSFX 150 mg (double the dose on day 1) administered once daily.
Each line represents the simulated average concentration by the final model with varying age (A), body weight (B), Ccr (C), and hepatic impairment (D).

約統計量を Table 9 に，PK/PD ターゲット値の達成確率を Table 10 に示す。各 PK パラメータ（$AUC_{0\text{-}24}$，C_{max}，C_{trough}）の中央値は投与初日および 7 日目で同様の値を示し，血漿中濃度推移は投与初日より定常状態を示した。PK/PD ターゲット値を満たす確率も投与初日～14 日目で同様の値を示し，$AUC_{0\text{-}24}$/MIC＞15 の達成確率は 96.8% 以上，C_{max}/MIC＞8 の達成確率は 87.7% 以上，C_{trough} が *S. pneu-*

Table 6. Summary statistics of the estimated PK parameters in patients with respiratory tract infections

Primary diagnosis	Group	No. of patients	Day 1 of administration*		Last day of administration*	
			$AUC_{0\text{-}24}$ (μg・h/mL) Mean ± SD	C_{max} (μg/mL) Mean ± SD	$AUC_{0\text{-}24}$ (μg・h/mL) Mean ± SD	C_{max} (μg/mL) Mean ± SD
Respiratory tract infection	75 mg	38	31.03 ± 7.32	2.058 ± 0.465	20.19 ± 5.16	1.461 ± 0.335
	150 mg	251	65.00 ± 18.55	4.185 ± 1.107	46.67 ± 15.21	3.192 ± 0.929
Community-acquired pneumonia	75 mg	38	31.03 ± 7.32	2.058 ± 0.465	20.19 ± 5.16	1.461 ± 0.335
	150 mg	176	61.99 ± 17.05	4.018 ± 1.042	44.23 ± 14.06	3.045 ± 0.868
Secondary infections in patients with chronic pulmonary diseases	150 mg	48	67.13 ± 14.52	4.375 ± 0.936	48.33 ± 12.25	3.324 ± 0.745
Aspiration pneumonia	150 mg	16	90.72 ± 26.81	5.494 ± 1.533	67.35 ± 20.59	4.398 ± 1.265
Lung abscess	150 mg	11	66.37 ± 14.09	4.119 ± 0.755	48.39 ± 13.26	3.230 ± 0.753

* Double the dose on day 1 in each group

Table 7. Microbiological response stratified by the $AUC_{0\text{-}24}$/MIC ratios in patients with respiratory tract infections administered LSFX 75 or 150 mg (double the dose on day 1 in each group), once daily

$AUC_{0\text{-}24}$/MIC ratio range[a]	No. of strains (n/N)[b]	Eradication rate (%)	Cumulative eradication rate (%)
≦15	6/9	66.7	66.7
＞15 ― ≦100	10/12	83.3	76.2
＞100 ― ≦200	13/13	100.0	85.3
＞200 ― ≦300	20/20	100.0	90.7
＞300	103/105	98.1	95.6

[a] The AUCs were calculated from the last administration day.
[b] n and N represent the number of eradicated and total number of strains in each range, respectively.

Table 8. Summary statistics of the C_{max}/MIC by the causative strain in patients with respiratory tract infections administered LSFX 150 mg (double the dose on day 1), once daily

Statistics item		*S. pneumoniae*	*H. influenzae*	*M. catarrhalis*	*S. aureus*	*Streptococcus* spp.[a,b]	Applicable bacteria[b]
No. of patients		32	28	8	10	18	98
No. of strains		32	28	8	10	22	148
Day 1 of administration	Mean (SD)	71.12 (32.04)	92.93 (46.24)	53.99 (22.14)	155.05 (121.44)	89.45 (69.18)	67.58 (61.00)
	Percentage of C_{max}/MIC＞8	100.0	92.9	100.0	100.0	95.5	89.2
Last day of administration	Mean (SD)	53.18 (25.96)	71.86 (37.41)	40.73 (18.00)	120.78 (99.70)	69.30 (53.26)	52.06 (48.28)
	Percentage of C_{max}/MIC＞8	100.0	92.9	100.0	100.0	95.5	87.8

[a] Excluding *S. pneumoniae*.
[b] Patients with multiple infections were counted as one without duplicate counting.

moniae の MPC である 0.12 を上回る確率は 100% とそれぞれ高い確率を示した。

III. 考察

初回を負荷投与とした本注射剤の申請用法・用量での PK を評価するため，健康成人を対象とした本注射剤の第Ⅰ相試験を実施した。さらに，呼吸器感染症患者に対する本注射剤の用法・用量の妥当性を評価するため，PPK-PK/PD 解析を実施した。

第Ⅰ相試験での反復投与の結果から，本注射剤負荷投与後の LSFX の血漿中濃度は投与初日から定常状態に達していることが確認された。本注射剤の投薬対象は市中感染症で主に入院加療が必要な重症

患者や経口摂取困難例などになると予想される。LSFX の消失半減期は約 15 時間であり[17]，150 mg を 1 日 1 回投与した場合には定常状態に達するまでに数日を要するが，負荷投与により投与初日から血漿中濃度が定常状態に達することで，上記のような患者に対しても投与開始後早期からの症状改善が期待できるものと考える。

今回構築した注射剤 PPK モデルは経口剤モデルと同じ基本構造および共変量をもち，各パラメータ値も両モデルでほぼ一致した。これは，経口剤モデル構築時に経口投与（602 例 2,354 点）に加え十分な量の静脈内投与濃度（132 例 1,090 点，内呼吸感染症患者 81 例 240 点）を解析に加えており，経口投与と静脈内投与の同時解析モデルとして完成されていたためと考えられる[8]。

有効性に対する PK/PD 解析では AUC/MIC を用いた PK/PD ターゲット値を AUC/MIC＞15 と推定した（Table 7）。経口剤の PK/PD 解析で述べたとおり，LSFX は気道組織への移行性が高いため PK/PD ターゲット値は臨床成績を重視して検討することが重要と考えており，本注射剤もこの方針を採用した。$AUC_{0\text{-}24}$/MIC のターゲット予測値は，経口剤の検討結果にて $AUC_{0\text{-}24}$/MIC＞15[8] と推定していることからこの値を区切りとし，さらに三学会ブレイクポイント臨床応用検討委員会が示した「10 例以上の症例において 80% 前後の有効性が確認されたもの」[18] という基準を参考に層別化して推定した。その結果，本注射剤でも経口剤のターゲット推定値が当てはまると考えられた。臨床成績を用いて推定した本 PK/PD ターゲット値は意義をもつ値であると考える一方，限られた症例数での検討結果であり，確実性を向上させるためにはさらにデータを積み重ねてゆく必要がある。

PPK モデルを使って予測した，呼吸器感染症患者の AUC 平均値は負荷投与である投与初日で 65.00 μg･h/mL，反復投与後の最終投与日で 46.67 μg･h/mL を示した（Table 6）。この結果を前述の有効性ターゲット推定値 $AUC_{0\text{-}24}$/MIC＞15 に当てはめると，本注射剤は MIC がおよそ 3～4 μg/mL までの菌に対して有効性を示すと考えられる。臨床試験で分離された全原因菌に対する LSFX の MIC_{90} が 0.5 μg/mL[19] であったことをふまえると，市中呼吸器感染症での大半の原因菌に対して本注射剤は十分な効果を発揮するものと期待される。

耐性菌発現リスクに対する PK/PD 解析では，本注射剤の臨床試験で分離された主要な原因菌での C_{max}/MIC＞8 の達成確率（Table 8），および申請適応菌種全体を対象としたモンテカルロシミュレー

Table 9. Summary statistics of the estimated PK parameters calculated by the Monte Carlo simulation in patients with respiratory tract infections

Parameters	Day	Median (5th, 95th) *
$AUC_{0\text{-}24}$ (μg･h/mL)	1	49.15 (30.10, 83.77)
	7	42.88 (25.01, 74.20)
	14	43.65 (25.76, 74.71)
C_{max} (μg/mL)	1	3.756 (2.170, 6.616)
	7	2.911 (1.742, 5.056)
	14	2.955 (1.799, 5.086)
C_{trough} (μg/mL)	1	1.012 (0.591, 1.768)
	7	0.971 (0.505, 1.830)
	14	1.012 (0.537, 1.865)

*Percentile.

Table 10. The probability of target attainment of the parameters using the Monte Carlo simulation and distribution of bacteria detected in patients with respiratory tract infections in the clinical study

Parameters	Probability (%)				
	Day 1	Day 2	Day 3	Day 7	Day 14
$AUC_{0\text{-}24}$/MIC＞15	97.3	96.8	96.8	96.9	97.0
C_{max}/MIC＞8	90.2	88.1	87.7	88.1	88.3
C_{trough}＞0.12	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

The plasma concentrations of 10,000 patients were simulated using the PPK parameters obtained with a dose of 150 mg LSFX (double the dose on day 1) administered once daily. Covariates and the MICs for the applicable bacteria were generated based on the distribution of patients with respiratory tract infections who were administered LSFX or LVFX in the clinical studies.

ションでの C_{max}/MIC＞8 の達成確率（Table 10）が良好であったことから，本注射剤投与時の耐性菌発現リスクは低いと考えられる。経口剤および本注射剤の臨床試験成績から推定した LSFX の有効性ターゲット値（$AUC_{0\text{-}24}$/MIC＞15，非結合型 LSFX 濃度基準の $AUC_{0\text{-}24}$/MIC＞3.9）は従来のキノロン系抗菌薬で報告されているターゲット値（$AUC_{0\text{-}24}$/MIC が *S. pneumoniae* で 30 以上，グラム陰性菌で 100 以上など[5, 20]）よりも低値であることから，同様に耐性化抑制の指標も他のキノロン系抗菌薬と比べ低方向へシフトする可能性が考えられ，この点からも本注射剤は耐性菌を抑制するための十分な血中濃度が確保できているものと考えられる。さらに LSFX は標的酵素である DNA gyrase および Topoisomerase IV を同程度強く阻害する dual inhibitor の性質をもち，耐性菌を選択しにくい特徴が報告されている[21, 22]。以上の考察より，本注射剤投与時の耐性菌発現リスクは低いと考えるが，臨床現場での使用における耐性菌の実際の発現状況は，今後行われる経口剤および本注射剤の特定使用成績調査（感受性調査）[23]等に基づき厳密に評価される。

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注射剤 150 mg（投与初日は 300 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リスクも低いと考えられた。

最後に，今後の課題について述べる。本研究では，経口剤に加え本注射剤の血漿中濃度を多く加えたことにより PPK モデルの精度はより高まったといえる。一方で PK/PD パラメータ解析では，承認時までに本注射剤が投与された患者数および原因菌の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，本注射剤の製造販売後においても経口剤と同様に 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ージメントとして重要と考える。

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の役割を担い，杏林製薬株式会社より委託料が提供されている。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，柳原克紀，他：市中肺炎患者における lascufloxacin 注射剤と levofloxacin 注射剤の第 III 相二重盲検比較試験。日化療会誌 2021; 69: 255-69
2) 三木 誠，三笠桂一，門田淳一，迎 寛，藤田次郎，柳原克紀，他：慢性呼吸器病変の二次感染，誤嚥性肺炎および肺膿瘍患者における lascufloxacin 注射剤の一般臨床試験。日化療会誌 2021; 69: 270-85
3) 日本化学療法学会 PK/PD 検討委員会 編：抗菌薬の PK/PD ガイドライン。日化療会誌 2016; 64: 139-51
4) 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 科学委員会 AMR 専門部会：薬剤耐性菌感染症治療薬の臨床評価に関する報告書，2019
5) Nightingale C H, Grant E M, Quintiliani R: Pharmacodynamics and pharmacokinetics of levofloxacin. Chemotherapy 2000; 46 (Suppl 1): 6-14
6) Craig W A: Dose the dose matter? Clin Infect Dis 2001; 33 (Suppl 3): S233-7
7) Blaser J, Stone B B, Groner M C, Zinner S H: Comparative study with enoxacin and netilmicin in a pharmacodynamic model to determine importance of ratio of antibiotic peak concentration to MIC for bactericidal activity and emergence of resistance. Antimicrob Agents Chemother 1987; 31: 1054-60
8) 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
9) 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
10) 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
11) 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
12) 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
13) Cockcroft D W, Gault M H: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 1976; 16: 31-41
14) Mandema J W, Verotta D, Sheiner L B: Building population pharmacokinetic -- pharmacody-

namic models. I. Models for covariate effects. J Pharmacokinet Biopharm 1992; 20: 511-28
15) Efron B, Tibshirani R J: An introduction to the bootstrap, Chapman and Hall/CRC, London. 1994
16) Ette E I, Williams P J, Kim Y H, Lane J R, Liu M J, Capparelli E V: Model appropriateness and population pharmacokinetic modeling. J Clin Pharmacol 2003; 43: 610-23
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
18) 日本化学療法学会，日本感染症学会，日本臨床微生物学会 三学会合同ブレイクポイント臨床応用検討委員会，三学会合同抗菌薬感受性サーベイランス委員会 編：ブレイクポイントの臨床応用を考える①フルオロキノロン剤，ライフサイエンス出版，東京，2018
19) 杏林製薬株式会社：ラスビック点滴静注キット150mg に関する資料 [cited 2021 Jan 6] https://www.pmda.go.jp/drugs/2020/P20201124002/index.html
20) Jones R N, Rubino C M, Bhavnani S M, Ambrose P G: Worldwide antimicrobial susceptibility patterns and pharmacodynamic comparisons of gatifloxacin and levofloxacin against *Streptococcus pneumoniae*: report from the Antimicrobial Resistance Rate Epidemiology Study Team. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 292-6
21) 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
22) 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
23) 杏林製薬株式会社：ラスビック錠®75mg　ラスビック®点滴静注キット 150mg に係る医薬品リスク管理計画書 [cited 2021 Jan 21] https://www.pmda.go.jp/RMP/www/230109/6af7ea4a-d589-4ad9-b270-640fedb714b2/230109_6241019F1021_004RMP.pdf

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

Kyoichi Totsuka[1], Junichi Takano[2] and Yuichi Masuda[3]

[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 was constructed and pharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD) analysis was performed to evaluate the adequacy of the dosage of intravenous lascufloxacin (LSFX) in patients with respiratory tract infections.

For the PPK analysis, the PPK model was reconstructed by adding the results of the Phase III clinical study of intravenous LSFX to the simultaneous analysis model of oral administration and intravenous infusions constructed for PPK analysis of Lasvic® Tablets 75 mg. The time-concentration profile of LSFX is described by a one-compartment model with first-order absorption considering nonlinear elimination by mechanism-based inactivation. Body weight was identified as the covariate for systemic clearance and volume of distribution with the largest effect on the LSFX exposure. The basic model structure, parameter values, and types of covariates that affected the parameters of the model were same as those in the PPK model of Lasvic® Tablets 75 mg.

For the PK/PD analysis, the efficacy target value of intravenous LSFX was estimated at $AUC_{0\text{-}24}$/MIC >15 (free $AUC_{0\text{-}24}$/MIC >3.9), based on the calculated $AUC_{0\text{-}24}$/MIC value and the microbiological effect in the patients in whom the causative organism was isolated. The probability of target attainment calculated by the Monte Carlo simulation was 97.3% on the first day of infusion and 96.9% on the seventh day of infusion. In patients from whom the applicable bacteria were isolated, the percentage of causative organisms for which C_{max}/MIC >8 achieved was 87.8%, which is the index of suppression of resistance. The probability of target attainment of C_{max}/MIC >8 calculated by the Monte Carlo simulation was 87.8% or higher throughout the treatment period.

The results of the PK/PD analysis supported the adequacy of the dosage of intravenous LSFX 150 mg (300 mg on the first day) administered once daily in patients with respiratory tract infections.