

耳鼻咽喉科領域における lascufloxacin の 組織移行性の検討 (LSPOT study)

鈴木 賢二¹⁾・森 美由紀²⁾・菊池 智³⁾・石川 恭行³⁾¹⁾ ヨナハ丘の上病院耳鼻咽喉科*²⁾ 同 薬剤科³⁾ 杏林製薬臨床開発センターメディカルアフェアーズ

受付日：2022年8月5日 受理日：2022年10月3日

新規の経口キノロン系抗菌薬である lascufloxacin (LSFX) の耳鼻咽喉科領域における組織移行性を評価するため、耳鼻咽喉科手術により副鼻腔粘膜（上顎洞粘膜、篩骨洞粘膜）、中耳粘膜または口蓋扁桃組織を摘出する患者を対象として、組織内濃度が高くなると考えられる投与4時間後の組織内および血漿中のLSFX濃度を測定し、組織移行性を確認した（臨床研究実施計画番号：jRCTs031200219）。

主要評価項目であるLSFXの組織内濃度は副鼻腔粘膜、中耳粘膜および口蓋扁桃組織でそれぞれ $1,322.0 \pm 373.9$, 873.8 ± 282.3 および $1,303.4 \pm 371.0$ ng/g、血漿中濃度は採取組織別に 657.6 ± 209.5 , 514.8 ± 107.8 および 513.0 ± 132.1 ng/mL であり、組織内濃度は血漿中濃度より高かった。組織内/血漿中濃度比は採取組織別に 2.04 ± 0.32 , 1.66 ± 0.24 および 2.53 ± 0.21 であった。本研究の実施と因果関係が否定できない有害事象の発現は認められなかった。

LSFX錠75mg投与4時間後における組織内濃度は、先行試験における投与1.5時間値（ 1.5 ± 0.5 時間）の1.6~5.0倍でより高い濃度が確認された。この投与4時間後の組織内濃度は、LSFXの耳鼻咽喉科感染症主要原因菌に対するMIC₉₀の10倍超であった。また、LSFXは投与1.5時間および4時間後において、組織内/血漿中濃度比は概ね2以上を示した。耳鼻咽喉科領域におけるLSFXの良好な組織移行性は、耳鼻咽喉科領域感染症において主要原因菌の耐性化が進行している現状において有用な薬剤であることを裏づけたものである。

Key words: lascufloxacin, otorhinolaryngological infection, tissue penetration

はじめに

Lascufloxacin (LSFX) は、杏林製薬株式会社が創製した新規のキノロン系抗菌薬である。本剤は、グラム陰性菌への抗菌活性を維持しつつ、従来のキノロン系抗菌薬に比べ、グラム陽性菌、嫌気性菌に対する抗菌活性が強化されていることが特徴である^{1,2)}。特に、呼吸器感染症および耳鼻咽喉科領域感染症原因菌に対する強い抗菌活性から、レスピラトリキノロンとして高い有用性が期待されている^{1,2)}。

耳鼻咽喉科領域感染症の中で、中耳炎、副鼻腔炎および扁桃炎は主要な感染症であり、日常診療でもよく遭遇する疾患である^{3,4)}。これらの耳鼻咽喉科領域感染症で中等症以上と判定された患者を対象とした試験において、LSFXの耳鼻咽喉科領域感染症への高い有効性、高い菌消失率、高い安全性、良好な組織移行性が確認されている⁵⁾。また、本邦では、近年、臨床現場で汎用されているβ-ラクタム系抗菌薬やマクロライド系抗菌薬に対する耳鼻咽喉科領域感染症の主要原因菌の感受性低下がみられており、

*三重県桑名市さくらの丘1番地

耐性菌の増加の兆候が認められている⁶⁾。LSFX は、 β -ラクタム系抗菌薬に対する耐性菌に対しても強力な抗菌活性を示すことが *in vitro* 抗菌力測定試験の結果から明らかとなっており、当該領域の感染症治療薬としての有用性が期待できる。

一般的に抗菌薬を使用する際には、病原微生物に対する抗菌スペクトル、抗菌力だけでなく、抗菌薬の生体内における薬物動態 (Pharmacokinetics : PK) と抗菌作用 (Pharmacodynamics : PD) を組み合わせて関連づける PK/PD を用いて最適な用法・用量を設定することが、抗菌薬の有効性および安全性の観点で重要である⁷⁾。PK/PD ガイドラインでは、薬物濃度と効果の関係を考えるうえで、血中濃度が用いられているが、本来感染部位における抗菌薬の濃度を用いることが望ましいとされており⁷⁾、感染病巣への抗菌薬の移行性を検討することは重要である。LSFX の耳鼻科領域における標的部位への移行に関しては、組織摘出術施行患者を対象とした臨床薬理試験が先に検討されており、LSFX の高い組織内移行性が示されている⁵⁾。しかし、先行研究では検体を最高血漿中濃度到達時間 (T_{max}) よりも早い時間で採取したため、組織内濃度が十分に評価できていない可能性が考えられた。そこで、本研究では、組織内濃度が高くなる投与4時間後の中耳粘膜、副鼻腔粘膜および口蓋扁桃組織への移行性を確認したので、その成績を報告する。

なお、本研究は医療法人社団信濃会 信濃坂クリニック 臨床研究審査委員会 (認定番号: CRB 3190006) の審査を受け承認された後、臨床研究法を順守しながら実施された特定臨床研究 (Lascufloxacin penetration into otorhinolaryngological tissues : LSPOT study) である (jRCTs031200219)。

1. 材料と方法

1. 研究対象薬

症例登録後、手術内容をふまえて組織摘出時間を想定し、その4時間前に研究対象者に対してLSFX錠75 mg (lascufloxacin を75 mg含有する錠剤) を1回1錠経口投与した。

2. 研究対象者

2021年1月から11月までに医療法人尚徳会ヨナハ総合病院耳鼻咽喉科 (試験途中で医療法人尚徳会ヨナハ丘の上病院耳鼻咽喉科に名称変更) を受診した、副鼻腔粘膜 (上顎洞粘膜、篩骨洞粘膜)、中耳

粘膜または口蓋扁桃組織の摘出が治療上必要な、同意取得時に20歳以上の日本人男女の被験者それぞれ5例を計画した。なお、研究責任医師は、被験者に本試験の内容を説明文書に従って十分説明した後、被験者本人から自由意思による同意を文書により取得した。以下の選択基準に合致する被験者を対象とした。

1) 選択基準

- ①入院に伴う耳鼻咽喉科手術により以下の組織の摘出が必要な者 [副鼻腔粘膜 (上顎洞粘膜、篩骨洞粘膜)、中耳粘膜または口蓋扁桃組織]
- ②LSFX の適応症を有するもの
また以下の除外基準に該当する被験者は対象外とした。

2) 除外基準

- ①キノロン系抗菌薬に対して過敏症または重篤な副作用の既往がある者
- ②妊婦または妊娠している可能性のある女性
- ③重度の肝・腎機能障害を有する者
- ④摘出予定の組織における悪性腫瘍の既往のある者、または摘出予定の組織に対して過去に手術歴のある者
- ⑤研究対象薬投与前5日以内にキノロン系抗菌薬の投与を受けた者
- ⑥研究期間中に併用禁止薬の投与を予定している者
- ⑦過度の飲酒または過度の喫煙をしている者
- ⑧研究責任医師による本研究参加に不適切と判断された者

3. 検体の摘出時間の設定根拠

LSFX が十分に組織移行した時点の組織内濃度を評価するために、LSFX が血漿から組織内に十分に移行する時間を、先行試験を参考に T_{max} である 2.48 ± 1.09 時間から1.5時間後と見積り、投与4時間後に検体の摘出を行った。

4. 検体の摘出および測定

研究対象者にLSFX錠75 mg 1錠を単回経口投与し、投与4時間後 \pm 1時間以内に、副鼻腔粘膜、中耳粘膜または口蓋扁桃組織を摘出し、同時に血液を採取した。また、摘出した組織は、組織に付着した血液を可及的に滅菌ガーゼにて除去した後、組織濃度測定機関にて事前に重量測定された検体保存容器に分取した。検体組織は、速やかに低温のフリー

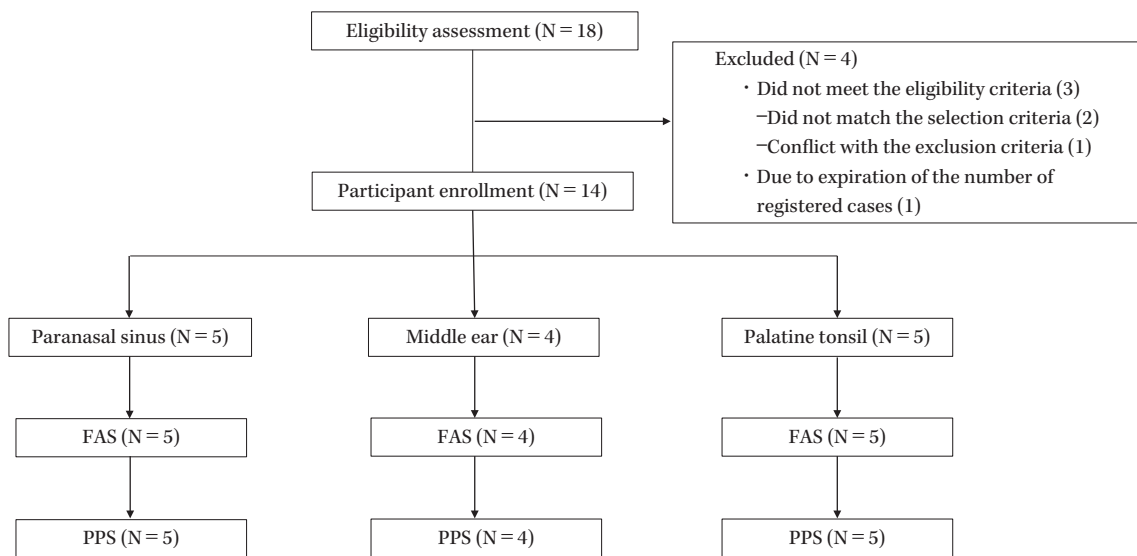


Fig. 1. Patient Flow

Table 1. Background characteristics of the patients (PPS)

Item		Total (N = 14)	Paranasal sinus (N = 5)	Middle ear (N = 4)	Faucial tonsil (N = 5)
Sex	Male, n (%)	6 (42.9)	1 (20.0)	2 (50.0)	3 (60.0)
	Female, n (%)	8 (57.1)	4 (80.0)	2 (50.0)	2 (40.0)
Age (years)	Mean (SD)	40.9 (14.2)	52.0 (15.7)	39.0 (7.1)	31.2 (10.0)
Systolic blood pressure (mmHg)	Mean (SD)	118.1 (8.5)	120.6 (6.5)	110.0 (4.8)	122.2 (9.1)
Diastolic blood pressure (mmHg)	Mean (SD)	72.0 (6.5)	72.2 (7.2)	68.5 (2.6)	74.6 (7.7)
Pulse rate (bpm)	Mean (SD)	74.1 (14.8)	79.8 (17.7)	68.5 (3.7)	73.0 (17.7)
Body temperature	Mean (SD)	36.4 (0.5)	36.5 (0.5)	36.4 (0.4)	36.4 (0.5)
Complication	Yes, n (%)	8 (57.1)	4 (80.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cardiovascular disease	Yes, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Others	Yes, n (%)	8 (57.1)	4 (80.0)	0 (0.0)	4 (80.0)

ザーで -20°C 以下で凍結保存し、組織濃度測定機関に提出した。血液は冷却遠心分離し、得られた血漿を -20°C 以下で凍結保存し、血漿濃度測定機関に提出した。本研究において、先行研究⁵⁾と同様にLSFXの組織内濃度は株式会社LSIメディエンスにおいて液体クロマトグラフィータンデム質量分析法で、LSFXの血漿中濃度はシミックスファーマサイエンス株式会社において高速液体クロマトグラフィー法でそれぞれ測定した。なお、組織内薬物濃度の定量限界は 1.00 ng/g で、血漿中薬物濃度の定量限界は 5.0 ng/mL であった。

II. 結果

1. 研究対象者の構成および患者背景

本研究のスクリーニング後同意取得された18例のうち、3例が適格基準を満たさず、1例が適格基

準は満たしたが、手術予定組織の登録数が満了していたので組入れられなかったため、14例が組入れられた。組入れられた全14例にLSFXが投与された。その内訳をFig. 1に示した。本研究では、中止・脱落となった症例はなく、安全性解析集団、Full analysis set (FAS) 採用者および主要評価の対象集団であるPer protocol set (PPS) 採用者は14例であり、採取組織別では副鼻腔粘膜が5例、中耳粘膜が4例、口蓋扁桃組織が5例であった。LSFXの投与後に中止に至った症例はなかった。PPSの解析集団における患者背景をTable 1に示した。採取組織別の患者背景では、副鼻腔粘膜摘出症例において年齢が他の群と比べ高い傾向にあったが、血圧、脈拍、体温には特筆すべき事項は確認されなかった。副鼻腔粘膜が摘出された5例のうち4例に併存疾患

があり、その内訳として1例に骨粗鬆症、高血圧および背部痛、1例に喘息、1例に季節性アレルギー、1例に腎結石症が認められた。また、口蓋扁桃組織が摘出された5例のうち4例に併存症があり、その内訳として1例にIgA腎症、高血圧および肝血管肉腫、1例に糖尿病、うつ病および脂質異常症、1例にアレルギー性鼻炎、1例に乾癬が認められた。なお、LSFXが投与された全14例に対して安全性に関する調査が行われた。

2. 主要評価項目の結果

PPSの解析集団(14例)におけるLSFXの組織内薬物濃度、血漿中薬物濃度、ならびにその組織/血漿中濃度比をTable 2に示した。本研究におけるLSFX投与4時間後の組織内/血漿中濃度比は、 2.11 ± 0.43 (平均値 \pm 標準偏差)であった。

採取組織別のLSFXの組織内薬物濃度および血漿中薬物濃度をFig. 2に示した。投与4時間後における組織内薬物濃度は、副鼻腔粘膜、中耳粘膜および口蓋扁桃組織でそれぞれ $1,322.0 \pm 373.9$, 873.8 ± 282.3 および $1,303.4 \pm 371.0$ ng/gであった。投与

4時間後の血漿中濃度は、採取組織別に 657.6 ± 209.5 ng/mL, 514.8 ± 107.8 ng/mL および 513.0 ± 132.1 ng/mLであった。なお、Fig. 2には投与1.5時間後の組織内薬物濃度および血漿薬物濃度の参考値データとして、先行試験である臨床薬理試験の結果を引用した。また、採取組織別の組織/血漿中濃度比をFig. 3に示した。組織内/血漿中濃度比は副鼻腔粘膜、中耳粘膜および口蓋扁桃組織でそれぞれ、 2.04 ± 0.32 , 1.66 ± 0.24 および 2.53 ± 0.21 であった。なお、薬物投与から各組織のサンプル採取までの時間は、事前に研究実施計画書で規定された時間内に採取された。

3. 副次評価項目の結果

有害事象のうち、本研究との関連性が否定できない、かつ、被疑薬と考えられる薬剤が研究対象薬であることが否定できないものを副作用とした。死亡および重篤な有害事象および副作用の報告は存在しなかった。また、有害事象および副作用による中止症例も存在しなかった。有害事象としては、副鼻腔粘膜摘出症例で嘔吐が1例(1件)、中耳粘膜摘出症例で痙攣発作が1例(1件)、口蓋扁桃組織摘出症例で潮紅が1例(1件)認められたが、いずれの有害事象も本研究との関係性が否定でき、かつ、LSFXが被疑薬と考えられる有害事象は認められなかった。

III. 考察

耳鼻咽喉科領域はヒトへの外来微生物の侵入門戸となっており、感染症の好発部位である。近年、耳鼻咽喉科領域感染症における原因菌の薬剤耐性化傾

Table 2. Sampling time and concentrations of lascufloxacin in the otorhinolaryngological tissues and plasma, and the tissue-to-plasma concentration ratios in the LSPOT study

Item	LSPOT study
Sampling time (hr)	3.83-4.25
Tissue concentration (ng/g)	$1,187.3 \pm 382.3$
Plasma concentration (ng/mL)	565.1 ± 163.3
Tissue/plasma concentration ratios	2.11 ± 0.43

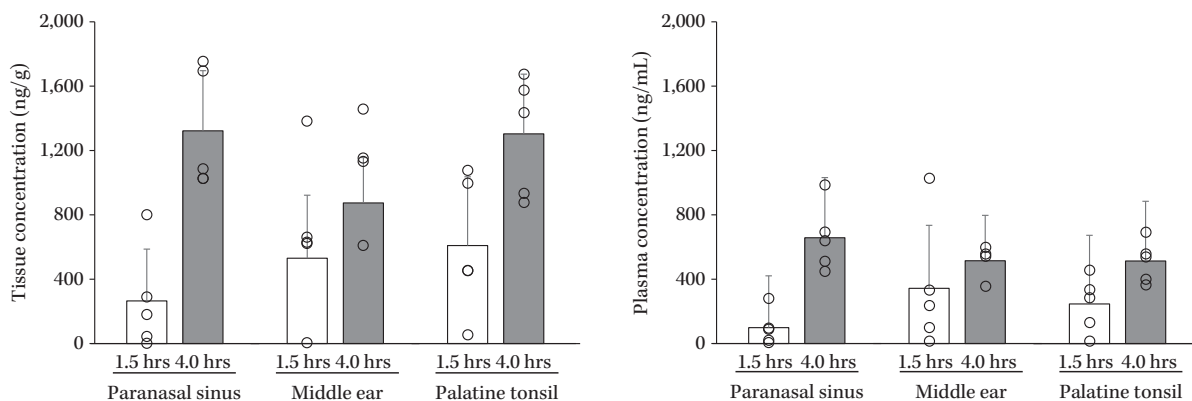


Fig. 2. Concentrations of LSFx in the plasma and otorhinolaryngological tissues. Data at 1.5 hours were from a previous study measured 1.5 ± 0.5 hours after LSFx administration⁵⁾. Data at 4 hours were from this study, measured at 4.0 ± 1.0 hours after LSFx administration. Data are expressed as means \pm SD. Each point represents the observed concentration.

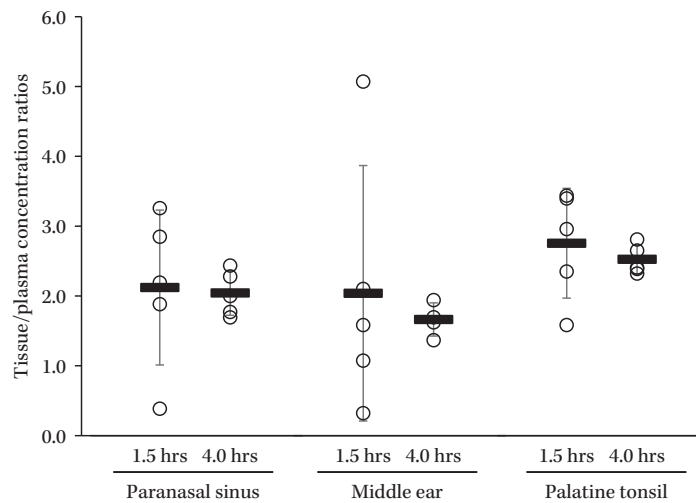


Fig. 3. Tissue/plasma concentration ratios of LSFX in the plasma and otorhinolaryngological tissues. Data at 1.5 hours were from a previous study measured 1.5 ± 0.5 hours after LSFX administration⁵⁾. Data at 4 hours were from this study, measured at 4.0 ± 1.0 hours after LSFX administration. Data are expressed as means \pm SD. Horizontal bars indicate the means and the vertical lines represent the SD. Each point represents the observed concentration.

向は顕著であり、その対策が課題となっている^{8,9)}。また、呼吸器・耳鼻科感染症を取り巻く環境変化としては、感染症ハイリスクとなる高齢者や基礎疾患を有する患者が増加する^{10,11)}一方で、新規抗菌薬の開発は減少傾向を示している^{12,13)}。実臨床では原因菌が判明していることはまれであり、多くはエンピリック治療となっている。このような環境変化の中において、当然抗菌薬が必要ではない病態の時は使用されるべきではなく、必要である時も、適切な治療薬を選択したうえで、必要な量を必要な期間のみ使用するように心がけるべきである。

今回のLSFXの耳鼻咽喉科領域における組織移行に関する検討では、LSFX錠75mg投与4時間後における副鼻腔粘膜、中耳粘膜および口蓋扁桃組織のLSFX濃度(平均値 \pm 標準偏差)がそれぞれ $1,322.0 \pm 373.9$ 、 873.8 ± 282.3 および $1,303.4 \pm 371.0$ ng/g、この時の血漿中濃度(平均値 \pm 標準偏差)はそれぞれ 657.6 ± 209.5 、 514.8 ± 107.8 および 513.0 ± 132.1 ng/mLであった。投与4時間後のLSFXの組織内濃度は、われわれが行った先行試験である投与1.5時間値の1.6~5.0倍であり、予測のとおり、 T_{max} の1.5時間後である投与4時間後には十分な組織移行が確認できた。なお、本研究における投与4時間後の血漿中濃度は 565.1 ± 163.3 ng/mLであり、先

に行われた薬物動態を評価した研究におけるLSFX投与4時間後の濃度と同等であった¹⁴⁾。

耳鼻咽喉科領域感染症の3大原因菌として肺炎球菌(*Streptococcus pneumoniae*)、インフルエンザ菌(*Haemophilus influenzae*)、モラクセラカタラーリス菌(*Moraxella catarrhalis*)が知られており、その他にA群 β 溶連菌(*Streptococcus pyogenes*)、黄色ブドウ球菌(*Staphylococcus aureus*)、嫌気性菌なども関与している^{15,16)}。上記のLSFXの組織内濃度は、これらの臨床分離株に対するLSFXのMIC₉₀を上回っており、特に*S. pneumoniae*、*H. influenzae*、*M. catarrhalis*、*S. pyogenes*および*S. aureus*に対するMIC₉₀は $0.06 \mu\text{g/mL}$ 以下であり、上記の組織内濃度はMIC₉₀の10倍超であったことをふまえると、耳鼻咽喉科感染症患者に対するLSFXの臨床的有効率が84.8~92.9%であったことを支持する結果であったと考えられた¹⁷⁾。

また、近年、臨床現場で汎用されている β -ラクタム系抗菌薬やマクロライド系抗菌薬に対する耳鼻咽喉科領域感染症の主要原因菌の感受性低下がみられているが、penicillin-resistant *S. pneumoniae* (PRSP)に対するLSFXのMIC₉₀は $0.06 \mu\text{g/mL}$ 、 β -lactamase negative ampicillin resistant *H. influenzae* (BLNAR)に対するLSFXのMIC₉₀は $0.06 \mu\text{g/}$

mLであり¹⁷⁾, β -ラクタム系抗菌薬に感受性が低い耐性菌に対しても強い抗菌力を示すことが、臨床分離株を用いた抗菌力測定試験の結果から明らかとなっている。

さらに、主要原因菌の耐性化という点では、組織内濃度と mutant prevention concentration (MPC) の関係性から考察が可能である。LSFX の MPC が得られている原因菌は限られているが、主要原因菌種である *S. pneumoniae* および *S. aureus* に対する MPC は、それぞれ $0.125 \mu\text{g/mL}$ および $0.06 \mu\text{g/mL}$ であり¹⁷⁾, 組織内濃度は MPC よりも高かったことより、これら原因菌に対する耐性化リスクは低いと考えられた。本研究における LSFX 錠 75 mg 投与 4 時間後の組織内/血漿中濃度比は、 2.11 ± 0.43 (平均値 \pm 標準偏差) であり、組織内/血漿中濃度比は副鼻腔粘膜、中耳粘膜および口蓋扁桃組織でそれぞれ、 2.04 ± 0.32 , 1.66 ± 0.24 および 2.53 ± 0.21 であった。なお、われわれが先に行った臨床薬理試験における LSFX 投与 1.5 時間 (1.5 \pm 0.5 時間) 後の組織/血漿中濃度比は、 2.31 ± 1.26 であった。本研究では、中耳粘膜において他の組織と比較して、組織内 LSFX 濃度が低い傾向が認められたものの、LSFX の組織/血漿中濃度比は、先行試験をふまえると投与 1.5 時間および 4 時間後において概ね 2 以上を示し、良好な組織移行性を有することが確認された。他のキノロン系抗菌薬においても組織移行性の検討が行われているが、組織/血漿濃度比は Garenoxacin (GRNX) では、副鼻腔粘膜が 1.03 ± 0.39 , 中耳粘膜が 1.04 ± 0.38 および口蓋扁桃組織が 1.61 ± 0.24 ¹⁷⁾ であり、Sitafloracin (STFX) では中耳粘膜が 1.4 ± 0.7 , 上顎洞粘膜が 1.1 ± 0.8 , 篩骨洞粘膜が 1.6 ± 0.5 および口蓋扁桃組織が 1.8 ± 0.4 との報告¹⁸⁾がされている。これらの報告をふまえると、LSFX は従来のキノロン系抗菌薬 (GRNX および STFX) と同等またはそれ以上の組織移行性を有していると考えられた。しかし、LSFX の耳鼻咽喉科組織に対する良好な移行性を示すメカニズムはまだ解明されておらず、今後の研究に期待したい。

また、LSFX 錠 75 mg は常用量としてこれまでの他のキノロン系抗菌薬よりも 1 回の投与用量が少ないため、血漿中濃度が相対的に低い傾向がある。GRNX の常用量 400 mg の投与 2.5~3.5 時間後における平均血漿中濃度は副鼻腔粘膜濃度測定時が 6.12

$\pm 1.80 \mu\text{g/mL}$, 中耳粘膜濃度測定時が $5.80 \pm 2.57 \mu\text{g/mL}$ および口蓋扁桃組織濃度測定時が $5.86 \pm 0.20 \mu\text{g/mL}$ であり¹⁹⁾, LSFX の血漿中濃度はその 1/9~1/10 程度の濃度であった。また Levofloxacin (LVFX) は常用量として 500 mg が使われており、それより低い用量である 200 mg 投与 4 時間後における平均血漿中濃度は $1.78 \pm 0.53 \mu\text{g/mL}$ であり²⁰⁾, LSFX の血漿中濃度はそれより低い濃度であった。LSFX は全身曝露量を抑えることで、副作用発現のリスク軽減に寄与している可能性が考えられる。LSFX は感染病巣における高い効果が発揮され、有用性と安全性のメリットを兼ね備えた薬剤と考えられる。

耳鼻咽喉科領域感染症に対しても、Antimicrobial Resistance (AMR) 対策を行って耐性菌の出現を抑制すると同時に疾患を治療することが求められる²¹⁾。抗菌薬の適正使用を実践するために、PK/PD 理論に基づいた最適な用法・用量の設定が重要と考えられており⁷⁾, 薬物濃度と効果の関係を考えるうえで、本来、感染部位における必要十分量の抗菌薬を用いることが望ましい⁷⁾。PK パラメータとして通常は血中濃度を基にしたパラメータと MIC を組み合わせ、PK/PD 理論が構築されているが、LSFX 錠 75 mg のように全身曝露量が低く抑えられている薬剤においては、血中濃度だけではなく組織内濃度を基にした PK/PD 理論によっても検討されるべきと考えられる。特に、原因菌ならびに感染部位が明らかな場合には、標的組織における組織内濃度に基づく PK/PD 理論によって、全身曝露量を抑えつつ耐性菌出現に対してより適正な抗菌薬の使用が可能になるであろう。以上、本研究で示された耳鼻咽喉科領域における LSFX の良好な組織移行性は、耳鼻咽喉科領域感染症における主要原因菌の耐性化が進行している現状において、LSFX が投与量を減らしつつも必要な殺菌効果をもつ有用な薬剤であることを裏づけたものと考えられた。

利益相反自己申告：本研究は、杏林製薬株式会社から研究資金の提供を受けて実施された。杏林製薬株式会社は本研究の研究計画書の概要の作成に関わっているが、データの収集および統計解析には関わっていない。本研究の研究責任医師である鈴木賢二は杏林製薬株式会社より講演料を受領している。菊池智および石川恭行は杏林製薬株式会社の社員で

ある。森美由紀は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) 鈴木賢二, 黒野祐一, 池田勝久, 保富宗城, 矢野寿一: 第6回耳鼻咽喉科領域感染症臨床分離菌全国サーベイランス結果報告。日耳鼻感染症エアロゾル会誌 2020; 8: 193-211
- 4) 鈴木賢二: 耳鼻咽喉科領域における感染症治療の現状と展望。日耳鼻 2020; 123: 339-43
- 5) 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
- 6) Suzuki K, Kurono Y, Ikeda K, Watanabe A, Iwamoto A, Totsuka K, et al: Nationwide surveillance of 6 otorhinolaryngological infectious diseases and antimicrobial susceptibility pattern in the isolated pathogens in Japan. *J Infect Chemother* 2015; 21: 483-91
- 7) PK/PD 検討委員会: 抗菌薬の PK/PD ガイドライン。日化療会誌 2016; 64: 139-51
- 8) Nagai K, Kimura O, Domon H, Maekawa T, Yonezawa D, Terao Y: Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* clinical isolates from children with acute otitis media in Japan from 2014 to 2017. *J Infect Chemother* 2019; 25: 229-32
- 9) 中村竜也, 高橋伯夫: 各種臨床分離株の経口セフェム系薬に対する薬剤感受性と Pharmacokinetics/Pharmacodynamics (PK/PD) 理論を用いたその有用性について。Jpn J Antibiot 2004; 57: 465-74
- 10) 政策統括官付参事官付保健統計室: 平成 29 年 (2017) 患者調査の概況 [cited 2022 Aug 3] <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/17/index.html>
- 11) 日本呼吸器学会 成人肺炎診療ガイドライン 2017 作成委員会: 成人肺炎診療ガイドライン 2017 [cited 2022 Aug 3] https://www.jrs.or.jp/publication/jrs_guidelines/20170102165846.html
- 12) 館田一博: 抗菌薬開発停滞の打破へ向けて。日内会誌 2013; 102: 2908-14
- 13) Centers for Disease Control and Prevention: Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2013 [cited 2022 Aug 3] <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>
- 14) 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
- 15) Suzuki K, Kurono Y, Ikeda K, Hotomi M, Yano H, Watanabe A, et al: The seventh nationwide surveillance of six otorhinolaryngological infectious diseases and the antimicrobial susceptibility patterns of the isolated pathogens in Japan. *J Infect Chemother* 2020; 26: 890-9
- 16) Suzuki K, Kurono Y, Ikeda K, Hotomi M, Yano H, Watanabe A, et al: Corrigendum to “The seventh nationwide surveillance of six otorhinolaryngological infectious diseases and the antimicrobial susceptibility patterns of the isolated pathogens in Japan.” [J Infect Chemother 2020; 26: 890-9]. *J Infect Chemother* 2020; 26: 1338-43
- 17) 杏林製薬: ラスビック®錠 75mg インタビューフォーム, 第6版。2020年3月
- 18) 馬場駿吉, 鈴木賢二, 山中 昇, 山下裕司, 黒野祐一, 堀 誠治: 耳鼻咽喉科感染症に対する sitafloxacin の有効性, 安全性および組織移行性。日化療会誌 2008; 56(S-1): 110-20
- 19) 馬場駿吉, 鈴木賢二, 山中 昇, 夜陣絃治: 耳鼻咽喉科領域感染症に対する garenoxacin の臨床効果と組織移行性試験。日化療会誌 2007; 55(S-1): 194-205
- 20) 馬場駿吉, 宮本直哉, 伊藤晴夫, 東内 朗, 柳内 統, 島田純一郎, 他: Levofloxacin (DR-3355) の耳鼻咽喉科組織内移行性に関する研究。CHEMOTHERAPY 1992; 40: 326-33
- 21) 林 達哉: AMR (薬剤耐性) 対策に則った耳鼻咽喉科感染症診療の進め方。日耳鼻 2021; 124: 1237-41

Open-label study of penetration of lascufloxacin into otorhinolaryngeal tissues (LSPOT study)

Kenji Suzuki¹⁾, Miyuki Mori²⁾, Akira Kikuchi³⁾ and Yasuyuki Ishikawa³⁾

¹⁾ Department of Otorhinolaryngology, Yonaha Okanoue Hospital, 1-Sakuranooka, Kuwana, Mie, Japan

²⁾ Department of Pharmacy, Yonaha Okanoue Hospital

³⁾ Medical affairs, Clinical Development Center, Kyorin Pharmaceutical

To evaluate the penetration of lascufloxacin (LSFX), an oral fluoroquinolone antibacterial agent, into otorhinolaryngeal tissues, we measured its concentrations in the nasal sinus mucosa (maxillary sinus mucosa, ethmoid sinus mucosa), middle ear mucosa, palatine tonsillar tissue, and plasma in patients who had undergone otorhinolaryngological surgery. The tissues and plasma were sampled 4 hours after the drug administration, when the tissue concentrations were expected to have reached their peak (JRCTs 031200219).

The tissue concentrations of LSFX, the primary endpoint, were $1,322.0 \pm 373.9$, 873.8 ± 282.3 , and $1,303.4 \pm 371.0$ ng/g in the sinus mucosa, middle ear mucosa, and palatine tonsillar tissue, respectively. The plasma concentrations were 657.6 ± 209.5 ng/mL when sinus mucosa concentrations were measured, 514.8 ± 107.8 ng/mL when middle ear mucosa concentrations were measured, and 513.0 ± 132.1 ng/mL when palatine tonsillar tissue concentrations were measured. Plasma concentrations were lower than the tissue concentrations. The tissue/plasma ratios of LSFX concentrations were 2.04 ± 0.32 , 1.66 ± 0.24 , and 2.53 ± 0.21 for the sinus mucosa, middle ear mucosa, and palatine tonsillar tissue, respectively. We observed no adverse events that were potentially causally related to the study.

The tissue concentrations at 4 hours after LSFX administration (75 mg) were 1.6- to 5.0-fold higher than those at 1.5 hours (1.5 ± 0.5 hours) reported previously. The tissue concentrations of LSFX at 4 hours after LSFX administration were >10-fold higher than the MIC_{90} of LSFX for the primary causative organisms of otorhinolaryngological infections. The tissue/plasma concentration ratios of LSFX increased by >2-fold from 1.5 to 4 hours after administration. The favorable tissue concentration of LSFX in otorhinolaryngological tissues confirms its usefulness in the current era, in which the main causative organisms of otorhinolaryngological infections are becoming increasingly resistant to antibacterial drugs.