

PK/PD 理論に基づく *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* に対する lascufloxacin の mutant selection window の検討

河野 正充¹⁾・松本 大志²⁾・畠山 茂樹²⁾・石川 恭行²⁾・保富 宗城¹⁾

¹⁾ 和歌山県立医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科*

²⁾ 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：2025 年 7 月 30 日 受理日：2025 年 11 月 6 日

上気道感染症の主要な原因微生物である *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* および *Haemophilus influenzae* の薬剤耐性菌は、Bacterial Priority Pathogens List に緊急対策を要する優先病原菌として挙げられている。さらに、本邦においてもレスピラトリキノロンに対して耐性あるいは低感受性を示す菌株の出現が報告されている。このような薬剤耐性菌の増加に対して、pharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD) 理論に基づく抗菌薬の適正使用が推奨されている。そこで、本研究では、急性咽頭・扁桃炎、急性鼻副鼻腔炎および急性中耳炎患者から分離された *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* および *H. influenzae* の臨床分離株各 30 株を用いて lascufloxacin (LSFX) の最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration: MIC) および変異阻止濃度 (mutant prevention concentration: MPC) を測定した。また、菌種別に変異株選択域 (mutant selection window: MSW) を求め、既報の LSFX の上気道組織内濃度との関係を考察した。

LSFX の *S. pyogenes* に対する MIC₉₀ は 0.06 $\mu\text{g/mL}$, MPC₉₀ は 0.12 $\mu\text{g/mL}$ であった。*S. pneumoniae* に対する MIC₉₀ は急性鼻副鼻腔炎患者由来の臨床分離株と急性中耳炎患者由来の臨床分離株のいずれも 0.12 $\mu\text{g/mL}$ であり、MPC₉₀ も同様に 0.25 $\mu\text{g/mL}$ であった。*H. influenzae* に対する MIC₉₀ および MPC₉₀ は急性鼻副鼻腔炎患者由来の臨床分離株と急性中耳炎患者由来の臨床分離株のいずれにおいても 0.06 $\mu\text{g/mL}$ であった。LSFX をヒトに常用量投与した時の口蓋扁桃組織濃度は 1.30 $\mu\text{g/g}$, 副鼻腔粘膜濃度は 1.32 $\mu\text{g/g}$, 中耳粘膜濃度は 0.87 $\mu\text{g/g}$ と報告されており、いずれの組織内濃度も上記原因菌に対する MPC の 3 倍以上に達していることが明らかとなった。このことから、上気道組織において LSFX が耐性菌を選択する可能性は低いと考えられた。

Key words: lascufloxacin, mutant selection window, pharmacokinetics/pharmacodynamics, antibiotic resistance, upper respiratory tract infection

はじめに

薬剤耐性の問題は「サイレントパンデミック」とも称され¹⁾, 対処すべき世界的な公衆衛生上の課題として注目されている²⁾。Antimicrobial resistance

(AMR) が関連した死者数は 2021 年に 471 万人であったが、対策を講じなければ 2050 年には 822 万人にまで達するともいわれている³⁾。このような背景のもと、世界保健機関 (WHO) は、研究開発および公衆衛生対策が急務となる病原微生物として

*和歌山県和歌山市紀三井寺 811-1

Bacterial Priority Pathogens List (BPPL) を示した⁴⁾。BPPL は 2024 年に改訂され、優先的に対策が求められる病原菌として 15 種が挙げられた。この中には、気道感染症の主要原因菌であり疾病負担が大きいとされるマクロライド耐性 Group A *Streptococcus* (*Streptococcus pyogenes*)、*Streptococcus pneumoniae* およびアンピシリン耐性 *Haemophilus influenzae* が含まれている。本邦の第 7 回三学会合同抗菌薬感受性サーベイランス (2015 年 12 月～2017 年 6 月) においても *S. pyogenes*、*S. pneumoniae*、*H. influenzae* は上気道感染症の重要な原因微生物として検出されている⁵⁾。

レスピラトリーキノロンは、*S. pneumoniae* や *H. influenzae* に強い抗菌活性を示し、耳鼻咽喉科領域感染症に使用されている。しかし近年、levofloxacin (LVFX) 耐性 *S. pneumoniae* が出現していることや⁶⁾、フルオロキノロン非感受性 *S. pyogenes* 株が 11.1⁷⁾～14.3%⁸⁾ 検出されたと報告されており、これまで問題となっていなかったフルオロキノロンの耐性化が懸念される状況となっている。そのため、キノロン系抗菌薬に対する上気道感染症原因菌の薬剤感受性の変化が注目される。本邦で得られた臨床分離株を用いたキノロン系抗菌薬への感受性検討は *S. pneumoniae* については lascufloxacin (LSFX) を含め garenoxacin (GRNX) を中心として報告^{9,10)} されているが、*H. influenzae* は限られた報告¹¹⁾ のみであり、*S. pyogenes* に関する報告はない。LSFX は本邦で承認された最新のレスピラトリーキノロンで呼吸器・耳鼻咽喉科領域感染症を適応症とし、pharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD) 理論に則って開発された¹²⁾。高い組織移行性を特徴とし、加えてキノロン標的酵素である DNA ジャイレースおよびトポイソメラー IV を同程度に阻害することから、既存のキノロン系抗菌薬に比べて耐性菌選択の可能性が低いことが期待されている¹³⁾。

薬剤耐性菌の増加に対しては、抗菌薬の適正使用の重要性が啓発されるとともに、科学的根拠に基づいた抗菌薬の使用が推奨されている¹⁴⁾。抗菌薬の PK/PD ガイドラインにおいて、臨床効果を最大化し耐性菌の出現を抑制するために抗菌薬は PK/PD 理論を基にした投与法の設定が推奨されている¹⁵⁾。例えば、 β -ラクタム系抗菌薬に代表される時間依存性殺菌作用を示す抗菌薬では最小発育阻止濃度

(minimum inhibitory concentration : MIC) を超える濃度が維持される時間 : time above MIC が、キノロン系抗菌薬に代表される濃度依存性殺菌作用を示す抗菌薬では、area under the curve/MIC (AUC/MIC) や最高血中濃度 (C_{max})/MIC が重要な指標とされている¹⁵⁾。また、変異阻止濃度 (mutant prevention concentration : MPC) と MIC の濃度域は変異株選択域 (mutant selection window : MSW) といわれ、薬剤耐性菌の選択に関与する指標として重要である^{16,17)}。

本研究では、上気道感染症患者より得られた *S. pyogenes*、*S. pneumoniae*、*H. influenzae* の臨床分離株に対する LSFX の MIC および MPC を測定し、MSW を算出するとともに、既報¹⁸⁾ の口蓋扁桃組織、副鼻腔粘膜および中耳粘膜における LSFX の組織内濃度との関係から耐性菌選択の可能性を考察した。

1. 材料と方法

1. 使用菌株と使用薬剤

本研究で使用した臨床分離株は、いずれも和歌山県立医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科学教室研究室において 20% グリセロール添加ミューラーヒントン培養液にて -80℃ にて冷凍保存されていたものである。急性咽頭・扁桃炎患者の扁桃陰窩より分離された *S. pyogenes* 30 株、急性鼻副鼻腔炎患者の鼻汁より分離された *S. pneumoniae* および *H. influenzae* 各 30 株、急性中耳炎患者の中耳貯留液より分離された *S. pneumoniae* および *H. influenzae* 各 30 株を用いた。

使用した LSFX は杏林製薬株式会社から提供を受けた原末を用いた。

2. MIC の測定

MIC は、Clinical and Laboratory Standards Institute に準じた寒天平板希釈法にて測定した^{19,20)}。測定用培地は、*S. pyogenes* および *S. pneumoniae* には 5% ヒツジ血液加 Mueller Hinton agar を、*H. influenzae* にはチョコレート寒天培地を用い、LSFX の測定濃度範囲を 0.001～16 $\mu\text{g/mL}$ の 2 倍希釈系列とした。接種菌量が 10^4 CFU/spot となるよう菌液を培地に接種後、35℃、20～24 時間、5%CO₂ の条件下で培養し、菌の発育が認められない最小の薬剤濃度を MIC とした。MIC は分離菌種別に MIC₅₀ および MIC₉₀ を算出した。精度管理には、*S. pneumo-*

Table 1. MIC and MPC of LSFx for clinical isolates from patients with upper respiratory infections

Disease	Pathogens		Concentrations of LSFx ($\mu\text{g/mL}$)					
			0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5
Acute pharyngotonsillitis	<i>S. pyogenes</i> [†]	MIC	2	18	9	1		
		MPC			14	14	2	
Acute rhinosinusitis	<i>S. pneumoniae</i> [†]	MIC		3	21	4	2	
		MPC			7	16	5	2
	<i>H. influenzae</i> [†]	MIC	8	15	6	1		
		MPC	6	15	8	1		
Acute otitis media	<i>S. pneumoniae</i> [†]	MIC		2	24	4		
		MPC			3	17	7	3
	<i>H. influenzae</i> [†]	MIC	4	20	6			
		MPC	1	13	14	2		

[†] n = 30 strains

niae ATCC 49619, *H. influenzae* ATCC 49247 および *H. influenzae* ATCC 49766 を精度管理株とし、事前に定めた LSFx の MIC の再現性を確認することによって実施した。

3. MPC の測定と MSW の評価

MPC は Blondeau ら²¹⁾の方法に準じて測定した。測定用培地は MIC の測定と同じ 5% ヒツジ血液加 Mueller Hinton agar 培地とチョコレート寒天培地を用いた。菌液は、*S. pyogenes* および *S. pneumoniae* は羊血液寒天培地 M58(栄研化学)を、*H. influenzae* はチョコレート II 寒天培地(日本ベクトン・ディッキンソン)を用いて、35℃、16~20 時間、5%CO₂の条件下で培養した細菌を滅菌生理食塩液(大塚製薬)に懸濁し、約 5×10^{10} CFU/mL 相当の菌液を作製した。薬剤の濃度範囲は各分離菌株の $1/2 \times \text{MIC} \sim 16 \times \text{MIC}$ までの 2 倍希釈系列の 6 段階とした。

MPC は、各菌液 200 μL (約 1×10^{10} CFU 以上)を、抗菌薬を含む上記測定用培地に塗抹し、35℃で 48~72 時間、5%CO₂の条件下で培養した後に、肉眼的に菌の発育が認められない最小の薬剤濃度とした。MPC₅₀ および MPC₉₀ を算出し、MSW は MIC₉₀~MPC₉₀ の範囲とした。精度管理は MIC と同様に精度管理株における MIC の再現性を確認する方法で実施した。

II. 結果

1. MIC および MPC

LSFx の各臨床分離株に対する MIC および MPC の分布を Table 1 に示す。急性咽頭・扁桃炎患者の扁桃陰窩から分離された *S. pyogenes* に対する

LSFx の MIC は 0.015~0.12 $\mu\text{g/mL}$ 、MPC は 0.06~0.25 $\mu\text{g/mL}$ であった。急性鼻副鼻腔炎患者の鼻汁から分離された *S. pneumoniae* に対する LSFx の MIC および MPC はそれぞれ 0.03~0.25 $\mu\text{g/mL}$ と 0.06~0.5 $\mu\text{g/mL}$ 、*H. influenzae* に対する LSFx の MIC および MPC はいずれも 0.015~0.12 $\mu\text{g/mL}$ であった。急性中耳炎患者の中耳貯留液から分離された *S. pneumoniae* に対する LSFx の MIC および MPC はそれぞれ 0.03~0.12 $\mu\text{g/mL}$ と 0.06~0.5 $\mu\text{g/mL}$ 、*H. influenzae* に対する LSFx の MIC および MPC はそれぞれ 0.015~0.06 $\mu\text{g/mL}$ と 0.015~0.12 $\mu\text{g/mL}$ であった。

2. MSW

各上気道感染症に由来する各菌種に対する LSFx の MIC₉₀、MPC₉₀、MPC₉₀/MIC₉₀ および MSW と鈴木らが報告¹⁸⁾した LSFx の常用量(75 mg)服用後 4 時間における口蓋扁桃、副鼻腔粘膜および中耳粘膜の組織内濃度との関係を Table 2 に示す。急性咽頭・扁桃炎由来の *S. pyogenes* 全菌株に対する LSFx の MIC 最小値~MPC 最大値は、0.015~0.25 $\mu\text{g/mL}$ であった。同様に、急性鼻副鼻腔炎由来の *S. pneumoniae*、*H. influenzae* に対する LSFx の MIC 最小値~MPC 最大値の範囲は、それぞれ 0.03~0.5 $\mu\text{g/mL}$ および 0.015~0.12 $\mu\text{g/mL}$ であった。急性中耳炎由来の *S. pneumoniae* および *H. influenzae* に対する LSFx の MIC 最小値~MPC 最大値の範囲はそれぞれ 0.03~0.5 $\mu\text{g/mL}$ および 0.015~0.12 $\mu\text{g/mL}$ であった。

III. 考察

抗菌薬の適切な投与方法は、原因菌に対する抗菌

Table 2. Relationship between mutant selection windows and the tissue concentrations of lascefloxacin

Disease	Pathogens	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MPC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MPC ₉₀ / MIC ₉₀	MSW ($\mu\text{g/mL}$)	Tissue Conc. ($\mu\text{g/g}$)	Tissue Conc./ MIC ₉₀	Tissue Conc./ MPC ₉₀
Acute pharyngotonsillitis	<i>S. pyogenes</i> [†]	0.06	0.12	2	0.06 - 0.12	1.30 $\pm$ 0.37	21.72	10.86
Acute rhinosinusitis	<i>S. pneumoniae</i> [†]	0.12	0.25	2	0.12 - 0.25	1.32 $\pm$ 0.37	11.02	5.29
	<i>H. influenzae</i> [†]	0.06	0.06	1	0.06		22.03	22.03
Acute otitis media	<i>S. pneumoniae</i> [†]	0.12	0.25	2	0.12 - 0.25	0.87 $\pm$ 0.28	7.28	3.50
	<i>H. influenzae</i> [†]	0.06	0.06	1	0.06		14.56	14.56

[†] n = 30 strainsThe MSW was defined as the concentration range from MIC₉₀ to MPC₉₀. Tissue concentrations (mean $\pm$ SD) in the palatine tonsil, sinus and middle ear were redrawn from the report by Suzuki et al. 2022¹⁸⁾.

MSW: mutant selection window; Tissue Conc: tissue concentrations of lascefloxacin.

活性および感染部位における薬剤濃度を評価し、PK/PD 理論に基づいて行うことが望まれる。また、耐性菌の誘導抑制には MPC との関係を評価することが推奨されているが^{15, 22)}、MPC の評価は十分ではない。

S. pneumoniae および *H. influenzae* に対する LSFx の MPC₉₀ はそれぞれ 0.25 $\mu\text{g/mL}$ および 0.06 $\mu\text{g/mL}$ であった。*S. pneumoniae* に対する GRNX の MPC₉₀ は 0.12~0.781 $\mu\text{g/mL}$ 、LVFX の MPC₉₀ は 4~8 $\mu\text{g/mL}$ ^{9~11, 21)}、GRNX および LVFX の *H. influenzae* に対する MPC₉₀ は共に 0.195 $\mu\text{g/mL}$ ¹¹⁾ であることが報告されており、LSFx の MPC は比較的低値であるといえる。一方、これまで *S. pyogenes* に対する GRNX および LVFX の MPC は報告されていない。本検討では、*S. pyogenes* に対する LSFx の MPC₉₀ は 0.12 $\mu\text{g/mL}$ であり *S. pneumoniae* および *H. influenzae* の MPC₉₀ とほぼ同等であった。

PK/PD ガイドラインでは、薬物濃度と効果の関係を考える際、本来は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いる¹⁵⁾。しかし、感染部位における薬物濃度の測定は臨床的に困難であるため、実際には血中濃度が代替指標として用いられている¹⁵⁾。LSFx は組織移行性が高く、血中濃度が他のキノロン系抗菌薬に比べて低値となるため¹⁸⁾、従来の血中濃度を基準とした評価では適切に薬剤特性を反映できない可能性がある。鈴木らは LSFx 常用量投与の最高血漿中濃度到達時間 (T_{max}) に近い投与後 4 時間の組織内濃度を報告している¹⁸⁾。具体的には、口蓋扁桃組織濃度は 1.30 $\mu\text{g/g}$ 、副鼻腔粘膜濃度は 1.32 $\mu\text{g/g}$ 、そして中耳粘膜濃度は 0.87 $\mu\text{g/g}$ であり、各組織の対血漿中濃度比は

1.66~2.53 倍であった。本研究では、この組織内濃度と今回の MSW を比較した結果、口蓋扁桃組織、副鼻腔粘膜および中耳粘膜のいずれの組織内濃度も MPC の 3 倍以上に達していることが明らかとなった。このことより、上気道組織において LSFx による耐性菌の選択の可能性は低いと考える。

PK/PD 理論において、キノロン系抗菌薬は濃度依存性殺菌作用を示し、耐性菌の誘導には $C_{\text{max}}/\text{MIC}$ が重要な指標になるとされており、*S. pneumoniae* では $C_{\text{max}}/\text{MIC}$ が 5 以上の場合に耐性菌の選択を認めなかったと報告されている²³⁾。Homma ら²⁴⁾ は、LVFX および moxifloxacin においては $fC_{\text{max}}/\text{MPC}$ が 1.20 以上の場合、*S. pneumoniae* の耐性化が起らないとしている。LSFx の C_{max} の報告値 0.592 $\mu\text{g/mL}$ ²⁵⁾ に基づくと *S. pneumoniae* に対する $C_{\text{max}}/\text{MIC}_{90}$ は 4.93 と算出される。また、蛋白結合率²⁶⁾で補正した $fC_{\text{max}}/\text{MPC}$ は 0.616 と算出される。このように、血中濃度に基づいて算出された耐性菌の選択に関する LSFx のパラメーターはターゲット値に達しない。しかしながら、鈴木らの報告¹⁸⁾した投与後 4 時間の LSFx 組織内濃度を C_{max} と仮定すると、 $C_{\text{max}}/\text{MIC}_{90}$ は副鼻腔粘膜および中耳粘膜でそれぞれ 11.02 および 7.28 となり、同様に $fC_{\text{max}}/\text{MPC}$ も 5.29 および 3.50 となり、いずれもターゲット値を超える。これらのターゲット値は *S. pyogenes* および *H. influenzae* に関しても *S. pneumoniae* の値を大きく上回ることから、直接比較はできないが比較的良好な値と考える。

本研究の限界として、用いた臨床分離株が各菌種 30 株という限られた検体数であることが挙げられる。本研究結果を臨床的に応用していくためには、

より多くの臨床分離株で評価するとともに、MIC だけでなく MPC を含めた感受性変化をモニターする研究が望まれる。また、MPC との比較に用いた組織内濃度は鈴木ら¹⁸⁾が報告した投与後 4 時間にサンプリングされた材料におけるデータである。このデータは、組織での最高値を示すものではないが、少なくともこの濃度が確保されるということを意味しており、本研究の考察に与える影響はないものと思われる。また、鈴木らの報告¹⁸⁾は 20 歳以上の成人を対象としたものである。本研究において使用した上気道感染症からの臨床分離株は成人由来および小児由来のいずれもが含まれている可能性がある。本邦での成人と小児の上気道感染症の原因菌におけるキノロン感受性の違いについては、十分な検討がなされておらず、本研究の限界の一つと考えられる。

本研究では、上気道感染症における主要原因菌に対する LSFx の MIC および MPC を測定し MSW を算出した。これらの値に対し、既報¹⁸⁾の LSFx の常用量投与時における上気道組織内濃度は、主要病原菌に対する MPC を上回っていることが明らかとなった。このことから、LSFx の臨床使用において上気道組織における耐性菌選択の可能性が低いことが PK/PD の面から示唆された。

謝 辞

本研究の測定はメディフォード株式会社に委託して実施された。

利益相反自己申告：本研究は、杏林製薬株式会社との共同研究であり、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。松本大志、畠山茂樹および石川恭行は杏林製薬株式会社の社員であり研究計画書作成および評価にかかわっている。保富宗城は杏林製薬株式会社より講演料および研究費を受けている。河野正充は申告すべきものなし。

文献

- 1) 館田一博：サイレント・パンデミックとしての抗菌薬耐性 (AMR) の問題。日内会誌 2023; 112: 1648-53
- 2) World Health Organization: Global research agenda for antimicrobial resistance in human health: Policy brief, World Health Organization, Geneva, Switzerland. 2023; 1-12
- 3) GBD 2021 Antimicrobial Resistance Collaborators: Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990-2021: a systematic analysis with forecasts to 2050. Lancet 2024; 404: 1199-226
- 4) World Health Organization: WHO Bacterial Priority Pathogens List, 2024: bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance, World Health Organization, Geneva, Switzerland. 2024; 1-56
- 5) 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
- 6) Tateda K, Ohno A, Ishii Y, Murakami H, Yamaguchi K: Levofloxacin surveillance group: Investigation of the susceptibility trends in Japan to fluoroquinolones and other antimicrobial agents in a nationwide collection of clinical isolates: A longitudinal analysis from 1994 to 2016. J Infect Chemother 2019; 25: 594-604
- 7) Tatara K, Gotoh K, Okumiya K, Teramachi M, Ishimoto K, Tanaka Y, et al: Molecular epidemiology, antimicrobial susceptibility, and characterization of fluoroquinolone non-susceptible *Streptococcus pyogenes* in Japan. J Infect Chemother 2020; 26: 280-4
- 8) Ubukata K, Wajima T, Morozumi M, Sakuma M, Tajima T, Matsubara K, et al: Changes in epidemiologic characteristics and antimicrobial resistance of *Streptococcus pyogenes* isolated over 10 years from Japanese children with pharyngotonsillitis. J Med Microbiol 2020; 69: 443-50
- 9) 鈴木賢二, 黒野祐一, 小林俊光, 西村忠郎, 馬場駿吉, 原渕保明, 他: 耳鼻咽喉科領域感染症由来 *Streptococcus pneumoniae* に対する garenoxacin の mutant prevention concentration (MPC)。Jpn J Antibiot 2010; 63: 312-8
- 10) 大西由美, 久田晴美, 門田卓美, 福田淑子, 田中知暁, 神山朋子, 他: 各種経口キノロン薬の *Streptococcus pneumoniae* に対する PK-PD 理論を用いた有効性及び耐性菌出現に関する検討。Jpn J Antibiot 2020; 73: 9-17
- 11) 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
- 12) 館田一博, 谷岡幸代子, 戸塚恭一, 河野 茂: 新規キノロン系抗菌薬 lascufloxacin 錠の薬剤プロフィール。日化療会誌 2020; 68(S-1): 1-15
- 13) 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
- 14) 日本化学療法学会; 日本感染症学会; 日本環境感染学会; 日本臨床微生物学会; 日本薬学会; 日本医療薬学会, 他: 抗微生物薬適正使用支援プログラム実践のためのガイダンス 2024 年度改訂版。日化療会誌 2025; 73: 95-156
- 15) 日本化学療法学会 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
- 16) Zinner S H, Lubenko I Y, Gilbert D, Simmons K, Zhao X, Drlica K, et al: Emergence of resistant *Streptococcus pneumoniae* in an *in vitro* dynamic model that simulates moxifloxacin concentrations inside and outside the mutant selection window: related changes in susceptibility, resistance frequency and bacterial killing. J Antimicrob Chemother 2003; 52: 616-22
- 17) Croisier D, Etienne M, Piroth L, Bergoin E, Lequeu C, Portier H, et al: *In vivo* pharmacodynamic efficacy of gatifloxacin against *Streptococcus pneumoniae* in an experimental model of pneumonia: impact of the low levels of fluoroquinolone resistance on the enrichment of resistant mutants. J Antimicrob Chemother 2004; 54: 640-7
- 18) 鈴木賢二, 森美由紀, 菊池 智, 石川恭行: 耳鼻咽喉科領域における lascufloxacin の組織移行性の検討 (LSPO T study)。日化療会誌 2022; 70: 445-52
- 19) Clinical and Laboratory Standards Institute: Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically, 11th edition, CLSI document M07, Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA. 2018
- 20) Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, 33rd edition, CLSI document M100S, Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA. 2023
- 21) Blondeau J M, Zhao X, Hansen G, Drlica K: Mutant prevention concentrations of fluoroquinolones for clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 433-8
- 22) Onita T, Ishihara N, Yano T: PK/PD-Guided Strategies for Appropriate Antibiotic Use in the Era of Antimicrobial Resistance. Antibiotics 2025; 14: 92
- 23) 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
- 24) Homma T, Hori T, Sugimori G, Yamano Y: Pharmacodynamic assessment based on mutant prevention concentrations of fluoroquinolones to prevent the emergence of resistant mutants of *Streptococcus pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother 2007; 51: 3810-5
- 25) 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
- 26) 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

Investigation of the mutant selection window of lascufloxacin against *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, and *Haemophilus influenzae* based on the PK/PD theory

Masamitsu Kono¹⁾, Hiroshi Matsumoto²⁾, Shigeki Hatakeyama²⁾,
Yasuyuki Ishikawa²⁾ and Muneki Hotomi¹⁾

¹⁾ Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Wakayama Medical University, 811-1 Kimiidera, Wakayama, Japan

²⁾ Medical affairs, Clinical Development Center, Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.

Antimicrobial-resistant strains of *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, and *Haemophilus influenzae*, the major causative pathogens responsible for upper respiratory tract infections, have been designated as targets on the Bacterial Priority Pathogens List, highlighting the need for urgent countermeasures. In Japan, emergence of strains exhibiting resistance or reduced susceptibility to the respiratory quinolones has also been reported. Antimicrobial stewardship based on the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) theory is strongly advocated as a strategy to reduce antimicrobial resistance (AMR). In this study, we investigated the minimum inhibitory concentrations (MICs) and mutant prevention concentrations (MPCs) of lascufloxacin (LSFX) against *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, and *H. influenzae* using 30 clinical isolates of each species. The isolates were obtained from patients with acute pharyngotonsillitis, acute rhinosinusitis, and acute otitis media. Based on these data, we determined the mutant selection window (MSW) for each bacterial species. We further compared these values with the previously reported concentrations of LSFx in upper respiratory tract tissues.

The MIC₉₀ and MPC₉₀ of LSFx against *S. pyogenes* were 0.06 µg/mL and 0.12 µg/mL, respectively. For *S. pneumoniae*, the MIC₉₀ was 0.12 µg/mL and the MPC₉₀ was 0.25 µg/mL for both clinical isolates obtained from patients with acute rhinosinusitis and patients with acute otitis media. For *H. influenzae*, both MIC₉₀ and MPC₉₀ values were 0.06 µg/mL, regardless of the clinical source of the isolate. Reported tissue concentrations of LSFx following standard clinical dosing are 1.30 µg/g in the palatine tonsils, 1.32 µg/g in the paranasal sinus mucosa, and 0.87 µg/g in the middle ear mucosa. These tissue concentrations exceeded the MPC₉₀ values for all the studied pathogens by more than threefold. These findings suggest that sufficient concentrations of LSFx were achieved in upper respiratory tract tissues to allow the drug concentrations to remain above the MSW, thereby minimizing the likelihood of selection of resistant strains during antimicrobial treatment of upper respiratory tract infections.