

ニューキノロン薬 Y-26611 の基礎的ならびに臨床的検討

—特にヒトへの外挿時の問題点について—

副島 林 造

川崎医科大学呼吸器内科*

小林 宏 行

杏林大学第一内科

熊澤 淨 一

九州大学泌尿器科

竹内 正 紀

吉富製薬株式会社安全性研究所

(平成4年7月27日受付・平成4年8月25日受理)

新しく開発されたニューキノロン薬 Y-26611 の内科および泌尿器科領域の感染症に対する有効性および安全性を検討した。肺炎、慢性気道感染症および複雑性尿路感染症は1回200 mg または300 mg、急性単純性膀胱炎は1回100 mg または200 mg を原則として1日2回、3～14日間服薬することとし、以下の成績を得た。

1) 総症例数は191例であり、その内訳は内科領域90例(有効性評価対象例数:87例)および泌尿器科領域101例(UTI薬効評価基準判定評価対象例数:73例)であった。随伴症状評価対象例数は内科領域89例、泌尿器科領域101例の計190例であった。

2) 臨床効果は、呼吸器感染症88.2%、尿路感染症82.7%、全体として84.3%の有効率であった。また、1日使用量別の臨床効果は、呼吸器感染症では400 mg 群87.9%、600 mg 群90.5%、尿路感染症では200 mg 群93.9%、400 mg 群77.6%であった。

3) 細菌学的効果は内科領域73.3%、泌尿器科領域92.3%であった。

4) 随伴症状は内科領域23.6%、泌尿器科領域12.9%、全体として17.9%に認められた。このうち、アレルギー症状は13.2%であった。

5) Y-26611 の経口投与による光毒性試験をマウスおよびモルモットで検討した。マウスでは300 mg/kg によっても光毒性は観察されなかった。モルモットでは100 mg/kg で光毒性が観察されたが、lomefloxacin (LFLX) より弱かった。一方、モルモットでの経皮投与による光アレルギー試験では、Y-26611 はLFLX と同程度の弱い光アレルギー性反応を誘発した。さらに、Y-26611 はLFLX と異なり紫外線非照射部位にも紅斑が観察され、薬剤アレルギーの存在が示唆された。Y-26611 は有色ラットでは皮膚への移行性が白色ラットより高く、かつ、その消失が非常に遅かった。

以上の成績より、Y-26611 は高い臨床効果を示し、また、細菌学的効果においても、グラム陽性菌のみならずグラム陰性菌に対しても高い除菌効果を示した。

しかし、随伴症状、特にアレルギー症状が多く、安全性について問題があり、臨床治験は中止すべきであると判断した。

Key words: Y-26611, 呼吸器感染症, 尿路感染症, アレルギー症状

Y-26611 は吉富製薬㈱中央研究所で新規に合成されたニューキノロン系抗菌薬であり、日本たばこ産業㈱と共同開

発が進められていた。化学構造的には、キノロンカルボン酸を基本骨格として6, 8位にフッ素, 7位に新しくモルホ

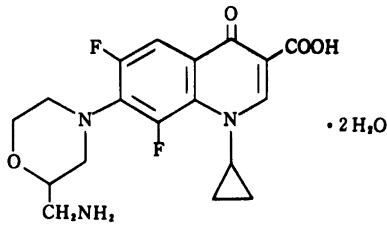


Fig. 1. Structure of Y-26611.

リン環が導入されている (Fig. 1)。

本剤はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトルと優れた抗菌力を示し、また、感染治療実験においても優れた効果が認められている¹⁾。

今回、我々はY-26611の呼吸器感染症および尿路感染症に対する有効性および安全性を検討し、あわせて随伴した皮膚症状に関する基礎的検討を行ったので報告する。

I. 方法

1. 対象疾患および対象者

1991年2月から8月までにTable 1に示した内科領域23、泌尿器科15医療機関を受診した軽症あるいは中等症の呼吸器感染症および尿路感染症のうち同意の得られた症例を対象患者とした。また、原則として、年齢は16歳以上70歳未満で、入院・外来および性別は問わなかった。ただし、次のいずれかに該当する患者は対象から除外した。

- ①すでに多くの同系抗菌剤に抵抗性であり、治験薬の効果が期待できない症例
- ②治験薬内服前に他の抗菌剤療法により症状が改善しつつある症例
- ③高度の肝、腎機能障害がある症例
- ④薬物アレルギーの既往歴がある症例
- ⑤妊婦または妊娠している可能性のある症例および授乳中の症例
- ⑥その他、担当医が本治験の対象患者として不適当と判断した症例

2. 治験薬剤

Y-26611 100 mg: 1錠中にY-26611を無水物として100 mg含有する白色フィルムコーティング錠

3. 服薬量、服薬方法、服薬期間

- ①肺炎、慢性呼吸器感染症、複雑性尿路感染症
1回200 mgまたは300 mgを原則として1日2回服薬
- ②急性単純性膀胱炎
1回100 mgまたは200 mgを原則として1日2回服薬
服薬期間は原則として3~14日間とした。

4. 併用薬剤

他の抗菌薬および副腎皮質ステロイド剤の併用は禁止した。また、非ステロイド系抗炎症薬、消炎酵素剤、解熱鎮痛剤、制酸剤など薬効評価に影響をおよぼすと考えられる薬剤の併用および特別な処置は原則として禁止した。

5. 観察・検査

1) 臨床症状・程度

感染症に起因する下記の症状を服薬期間中は可能なかぎり毎日観察した。

呼吸器感染症では少なくとも服薬開始日および3, 7, 14日後に観察した。

(1) 内科領域

- ①体温: 実測値
- ②咳嗽: #, +, -
- ③喀痰量: mlまたは個数, # (50 ml/日以上), # (10 ml/日以上50 ml/日未満), + (10 ml/日未満), - (喀痰なし)
- ④喀痰性状: P (膿性), PM (粘膿性), M (粘性)

- ⑤呼吸困難: #, +, -
- ⑥胸痛: +, -
- ⑦胸部ラ音: #, +, -
- ⑧脱水症状: +, -
- ⑨チアノーゼ: +, -
- ⑩その他

(2) 泌尿器科領域

- ①体温: 実測値
- ②排尿痛: #, #, +, -
- ③頻尿: #, #, +, -
- ④残尿感: #, #, +, -
- ⑤その他

2) 細菌学的検査

服薬前・後に各種臨床材料からの細菌の塗抹検査、分離、同定、菌数測定を原則として、各医療機関で実施した。なお、感受性試験 (MIC) についても可能な限り実施した。

3) 臨床検査

服薬前・後に下記の項目について検査した。服薬開始後に異常値を認め、これが服薬前値よりも悪化傾向にある場合は再検査し、原則として正常値あるいは服薬前値に回復するまで追跡検査した。

血液: 赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、白血球数、白血球分画、血小板数
肝機能: GOT, GPT, ALP, 直接・総ビリルビン
腎機能: BUN, 血清クレアチニン

Table 1. Collaborating institutions

The First Department of Internal Medicine, JR Sapporo Hospital
Department of Internal Medicine, Sapporo Shakai-Hoken Hospital
The Third Department of Internal Medicine, Iwate Medical University School of Medicine
The Second Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine
Department of Internal Medicine, The Jikei University Kashiwa Hospital
Department of Internal Medicine, Tokyo Women's Medical College
Department of Infectious Diseases, Institute of Medical Science, University of Tokyo
Department of Allergy and Respiratory Disease, Doai-Kinen Hospital
The First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kyorin University
Department of Internal Medicine, Kanagawa Prefectural Nursing and School of Hygiene Hospital
The First Department of Internal Medicine, Yokohama City University School of Medicine
Department of Internal Medicine, Tane General Hospital
The Third Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Tottori University
Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School
Internal Medicine (II), Kawasaki Medical School, Kawasaki Hospital
The First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyushu University
The Second Department of Internal Medicine, Medical College of Oita
Department of Respiratory Diseases, Oita National Hospital
The Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine
Department of Internal Medicine, Nagasaki Municipal Hospital
Department of Internal Medicine, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University
The First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of the Ryukyus
Department of Respiratory Diseases, Urazoe General Hospital
Department of Urology, Sapporo Medical College
Department of Urology, Faculty of Medicine, University of Tokyo
Department of Urology, Tokyo Kyosai Hospital
Department of Urology, School of Medicine, Tokai University
Department of Urology, Hiratsuka Municipal Hospital
Department of Urology, Fujita Health University School of Medicine
Department of Urology, School of Medicine, Gifu University
Department of Urology, Kobe University School of Medicine
Department of Urology, Hyogo Prefectural Kakogawa Hospital
Department of Urology, Hyogo Prefectural Kaibara Hospital
Department of Urology, Okayama University Medical School
Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyushu University
Department of Urology, National Fukuoka Central Hospital
Department of Urology, Kyushu Kouseinenkin Hospital
Department of Urology, Faculty of Medicine, Kagoshima University

尿所見: 蛋白, 糖, ウロビリノーゲン, 沈渣

その他: 血清電解質 (Na, K, Cl), CRP, 赤沈, 総蛋白, A/G 比

治験担当医師が臨床的な異常変動と判断した場合は, 異常変動と治験薬との因果関係について, 明らかにあり, たぶんあり, あるかもしれない, ないらしい, なし, 不明の6段階で判定した。

6. 効果判定

治験薬服薬終了時あるいは中止時に次の基準で行った。

1) 細菌学的効果

推定起炎菌の消長より, 消失, 減少または部分消失, 不変, 菌交代, 判定不能の5段階

2) 臨床効果

臨床症状、検査所見の推移および細菌学的効果より、著効、有効、やや有効、無効、判定不能の5段階

7. 随伴症状

随伴症状が発現した場合はその症状、程度、発現日、消失日、処置および転帰について調査した。程度は、軽度、中等度、高度の3段階で評価した。なお、原則として、症状が消失するまで追跡調査した。さらに、治験薬と随伴症状との因果関係は、明らかにあり、たぶんあり、あるかもしれない、ないらしい、なし、不明の6段階で判定した。

II. 結 果

A. 内科領域

1. 症例構成

総症例数は90例であり、このうち解析対象症例数は呼吸器感染症85例およびその他の感染症2例であった (Table 2)。

2. 臨床効果

疾患別、用量別の臨床効果はTable 2に示した。肺炎24例中著効6例、有効17例、慢性気管支炎54例中著効1例、有効45例で有効率はそれぞれ95.8%、85.2%であった。呼吸器感染症全体としては85例中75例88.2%、その他の疾患を含む内科全体としては87例中75例86.2%の有効率であった。

3. 細菌学的効果

Table 2. Clinical efficacy in internal diseases

Diagnosis		Daily dose (mg)	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)
Respiratory tract infection	acute pharyngitis	400	6	2	3		1	
	acute pharyngolaryngitis	Change	1		1			
	acute bronchitis	subtotal	7	2	4	0	1	85.7
	bacterial pneumonia	400	12	2	10			100
		600	10	3	6	1		90.0
		Change	2	1	1			
		subtotal	24	6	17	1	0	95.8
	chronic respiratory tract infection	200	2		1	1		
		400	40		34	4	2	85.0
		600	10	1	9			100
Change		2		1		1		
subtotal		54	1	45	5	3	85.2	
subtotal	85	9	66	6	4	88.2		
Others	300	1				1		
	600	1				1		
	subtotal	2	0	0	0	2	0	
Total	200	2		1	1			
	300	1				1		
	400	58	4	47	4	3	87.9	
	600	21	4	15	1	1	90.5	
	Change	5	1	3		1		
	87	9	66	6	6	86.2		

単独菌感染の菌消失率は、グラム陽性菌では92.9%と高率であり、もっとも多く分離された *Streptococcus pneumoniae* の消失率は100%であった。しかし、グラム陰性菌の消失率は60.7%であり、特に *Pseudomonas aeruginosa* の消失率は18.2%と低率であった (Table 3)。

B. 泌尿器科領域

1. 症例構成

総症例数は101例であり、このうち98例について主治医による有効性を評価した。さらに、急性単純性膀胱炎27例および複雑性尿路感染症46例についてUTI薬効評価基準(第3版)¹⁾による判定を行った。

2. 臨床効果および細菌学的効果

1) 急性単純性膀胱炎

(1) 主治医判定

34例中著効27例、有効6例で有効率は97.1%であった (Table 4)。

(2) UTI薬効評価基準判定²⁾

27例中著効21例、有効5例で有効率は96.3%であった。無効の1例は1日使用量が100mgを1回であり、細菌尿は陰性化した³⁾が、自覚症状と膿尿が不変であった (Table 5)。

(3) 細菌学的効果

分離菌30株はグラム陽性菌、陰性菌ともすべて消失した (Table 6)。

2) 複雑性尿路感染症

(1) 主治医判定

腎盂腎炎11例中著効3例、有効3例、膀胱炎52例中著効19例、有効22例で有効率はそれぞれ54.5%、78.8%であり、全体としては65例中著効22例、有効25例で74.6%の有効率であった (Table 4)。

(2) UTI薬効評価基準判定

46例中著効19例、有効20例で有効率は84.8%であった (Table 5)。

群別では第4、6、3群の順に症例数が多く、有効率は、それぞれ95.7%、81.8%、62.5%であった

Table 3. Bacteriological efficacy classified by causative organism in internal diseases

Causative organisms		No. of Cases	Eradicated	Decreased	Unchanged	Replaced	Eradication rate (%)	
Monomicrobial infection	GPB	<i>S. aureus</i>	2	2				
		MRSA	1		1			
		<i>S. pneumoniae</i>	11	8			3	
		subtotal	14	10	1	0	3	92.9
	GNB	<i>B. catarrhalis</i>	3	3				
		<i>E. coli</i>	1			1		0
		<i>K. pneumoniae</i>	3	3				
		<i>S. marcescens</i>	1	1				
		<i>P. aeruginosa</i>	11	2	3	6		18.2
		<i>H. influenzae</i>	7	6		1		85.7
GNR		1	1					
subtotal	28	17	3	8	0	60.7		
Polymicrobial infection	GNB+GNB		3	3				
	Total		45	30	4	8	3	73.3

GPB: Gram-positive bacteria

GNB: Gram-negative bacteria

MRSA: Methicillin-resistant *Staphylococcus*

GNR: Gram-negative rods

Table 4. Overall clinical efficacy as rated by the attending physician

Diagnosis	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)	
Acute uncomplicated cystitis	34	27	6	1	0	97.1	
Complicated UTI	pyelonephritis	11	3	3	1	4	54.5
	cystitis	52	19	22	3	8	78.8
	subtotal	63	22	25	4	12	74.6
Other	1	1	0	0	0		
Total	98	50	31	5	12	82.7	

Table 5. Overall clinical efficacy according to UTI criteria

Diagnosis & type of infection		No. of cases	Excellent	Good	Poor	Efficacy rate (%)	
Acute uncomplicated cystitis		27	21	5	1	96.3	
Complicated UTI	Monomicrobial infections	group 1 (indwelling catheter)	1	1			
		group 2 (post-prostatectomy)	1		1		
		group 3 (upper UTI)	8	1	4	3	62.5
		group 4 (lower UTI)	23	14	8	1	95.7
		subtotal	33	16	13	4	87.9
	Polymicrobial infections	group 5 (indwelling catheter)	2		1	1	
		group 6 (no indwelling catheter)	11	3	6	2	81.8
		subtotal	13	3	7	3	76.9
	Total		46	19	20	7	84.8

(Table 5).

4. 細菌学的効果

グラム陽性菌 34 株および陰性菌 27 株の消失率は、それぞれ 91.2%、85.2%であった (Table 7)。

C. 随伴症状および臨床検査値異常

1. 随伴症状

随伴症状解析対象症例数は内科領域 89 例、泌尿器科領域 101 例の計 190 例であった。発現頻度は、それぞれ 23.6% (21 例)、12.9% (13 例) であり、全体では 190 例中 34 例 17.9%であった (Table 8)。

症状の種類としては神経症状 1.6%、消化器症状 3.2%であったが、発疹、紅斑などアレルギー症状が 25 例 13.2%と高頻度に認められた。アレルギー症状の程度は、軽度 6 例、中等度 10 例、重度 9 例であ

た。光線過敏症と考えられた症例と薬剤アレルギーと考えられた症例の写真を示した (Figs. 2, 3)。

神経症状と消化器症状は服薬 3 日以内の比較的初期に発現したが、アレルギー症状は、ほとんどの症例が 6 日目を以降に発現し、治験薬内服終了後に認められたものもあった (Table 8)。また、1 日使用量別では 200 mg の低用量でも認められた (Table 9)。

2. 臨床検査値異常

臨床検査値異常は、10 例 16 件に認められた (Table 10)。

D. 皮膚症状発現に関する基礎的検討結果

光線過敏症と考えられる皮膚症状が発現したことから、基礎的検討として、光毒性および光アレルギー性について検討した。さらに、ヒトへの外挿の観点から

Table 6. Bacteriological response in acute uncomplicated cystitis

Isolates		No. of strains	Eradicated (%)	Persisted
GPB	<i>S. aureus</i>	1	1	
	CNS	2	2	
	<i>S. saprophyticus</i>	1	1	
	<i>E. faecalis</i>	1	1	
	subtotal	5	5 (100)	0
GNB	<i>E. coli</i>	23	23 (100)	
	<i>K. pneumoniae</i>	1	1	
	<i>P. aeruginosa</i>	1	1	
	subtotal	25	25 (100)	0
Total		30	30 (100)	0

GPB: Gram-positive bacteria

GNB: Gram-negative bacteria

CNS: Coagulase-negative *Staphylococcus*

Table 7. Bacteriological response in complicated UTI

Isolates		No. of strains	Eradicated (%)	Persisted
GPB	<i>S. aureus</i>	1	1	
	MRSA	1	1	
	CNS	6	6 (100)	
	<i>S. epidermidis</i>	9	8 (88.9)	1
	<i>E. faecalis</i>	14	13 (92.9)	1
	<i>E. faecium</i>	2	1	1
	<i>Enterococcus</i> sp.	1	1	
	subtotal	34	31 (91.2)	3
GNB	<i>E. coli</i>	15	15 (100)	
	<i>K. pneumoniae</i>	3	2	1
	<i>E. aerogenes</i>	2	2	
	<i>P. vulgaris</i>	1	1	
	<i>P. mirabilis</i>	1	1	
	<i>A. calcoaceticus</i>	1	1	
	<i>P. aeruginosa</i>	3	0	3
	<i>P. putida</i>	1	1	
subtotal	27	23 (85.2)	4	
Total		61	54 (88.5)	7

GPB: Gram-positive bacteria

GNB: Gram-negative bacteria

MRSA: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*CNS: Coagulase-negative *Staphylococcus*

Table 8. Clinical adverse effects (1)

Symptoms	Department		Onset (days)					Total	
	internal medicine	urology	1~3	4~5	6~7	8~14	15~32		
Neurological	insomnia, drowsiness & numbness of both palms		1					1	
	dizziness	1		1				1	
	insomnia & loose stools	1		1				1	
	subtotal (%)	2 (2.2)	1 (1.0)	3	0	0	0	0	3 (1.6)
Allergic	eruptions	8	7	1		2	10	2	15
	papule, erythema & purpura	1					1		1
	photosensitivity	2	2				1	3	4
	redness & bulla	1						1	1
	redness & itching		1	1					1
	erythema		2				2		2
	dermatitis	1		1					1
subtotal (%)	13 (14.6)	12 (11.9)	3	0	2	14	6	25 (13.2)	
Digestive	nausea	1			1				1
	diarrhea & loose stools	1		1					1
	diarrhea	1		1					1
	loose stools	2		2					2
	sensation of abdominal fullness	1		1					1
	subtotal (%)	6 (6.7)	0	5	1	0	0	0	6 (3.2)
Total (%)	21 (23.6)	13 (12.9)	11	1	2	14	6	34 (17.9)	
No. of patients evaluated for safety	89	101						190	

メラニンへの親和性についても検討した。

1. 光毒性試験

葛声ら⁹⁾および高瀬⁹⁾の方法に準じて、マウス (ICR系) およびモルモット (Hartley系) に、被験化合物を経口投与し、30分後から2時間にわたって、紫外線 (東芝製; FL 20-BLB, 300~430 nm, 極大波長 352 nm) を照射した。照射終了後0, 24 および 48 時間に、耳翼の紅斑を指標として皮膚症状を観察した。Table 11 に示すとおり、Y-26611 は 300 mg/kg の大量投与時もマウスでは陰性であった。モルモットでは

陽性であったが、その程度は lomefloxacin (LFLX) に比較して弱いと考えられる成績であった。

2. 光アレルギー性試験

医薬品の毒性試験法ガイドラインの皮膚光感作性試験 (Adjuvant and Strip 法⁹⁾) に準じて、モルモット (Hartley系) で検討した。モルモット背部皮膚に被験化合物のワセリン軟膏剤を塗布 30 分後に皮膚塗布面より 10 cm の距離から紫外線を 70 分間照射して感作した。

48 時間間隔で 5 回感作し、最終感作から 13 日後に



Fig. 2. 45 yrs, Female, Chronic bronchitis.



Fig. 3. 42 yrs, Female, Complicated pyelonephritis.

感作と同様の方法で紫外線照射により誘発した。誘発終了後 24, 48 および 72 時間に Chung ら⁹⁾の方法に従って皮膚症状を判定した。Table 12 に示すとおり、Y-26611 は LFLX と同様に弱い光アレルギー性が認められた。しかし、本品では紫外線非照射部位にも紅斑が観察されたことから、弱いながら薬剤アレルギーの関与が示唆され、LFLX との相違点が認められた。なお、現在までの検討では陽性対照化合物 (TCSA) を含めて経口投与ではいずれも光アレルギー性は認められなかった。

3. メラニンへの親和性

白色ラット (SD 系) と有色ラット (BN 系) で検討した。

Fig. 4 に示すとおり、Y-26611 は白色ラットの場合と異なり有色ラットでは皮膚、眼球への移行性が高く、かつ、消失は非常に遅くメラニンへの親和性が強く示唆された。

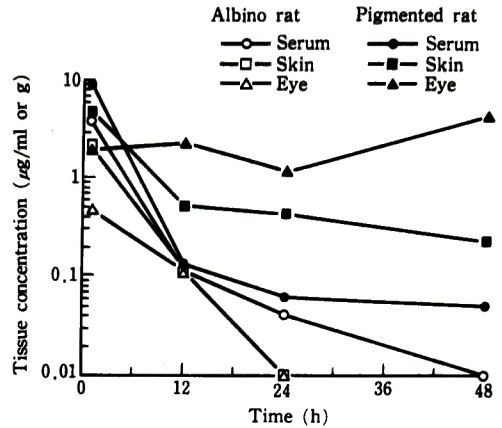


Fig. 4. Tissue concentrations of Y-26611 after oral administration to albino and pigmented rats in a dose of 100 mg/kg (fasting).

III. 考 察

呼吸器感染症および尿路感染症を対象として、Y-26611 の有効性および安全性を検討した。

健康成人男子で実施した第 I 相試験⁷⁾における薬物動態値、尿中排泄および抗菌力 (MIC) から 1 回 100 mg, 200 mg または 300 mg を原則として 1 日 2 回服薬することとした。

臨床効果解析対象症例数は 185 例 (内科領域 87 例, 泌尿器科領域 98 例) であった。有効率は呼吸器感染症では 88.2%, 尿路感染症では 82.7% と高い値を示した。これは既存のニューキノロン抗菌薬⁸⁻¹⁵⁾との比較においても遜色ないものと考えられる。また、1 日使用量としては、内科領域は 400 mg (分 2), または 600 mg (分 2), 泌尿器科領域は、急性単純性膀胱炎で 200 mg (分 2), 複雑性尿路感染症では 400 mg (分 2) が至適用量と考えられた。

細菌学的検討で起炎菌を確定し得た症例は、内科領域では複数菌も含めて 87 例中 45 例, 泌尿器科領域では急性単純性膀胱炎は 34 例中 33 例, 複雑性尿路感染症は 66 例中 57 例であった。菌消失率は内科領域で 73.3%, 泌尿器科領域の急性単純性膀胱炎および複雑性尿路感染症でそれぞれ 100%, 88.5% であった。主要菌種については、内科領域で *S. pneumoniae* は 100%, *Haemophilus influenzae* は 85.7% の消失率であったが、慢性気道感染で多く検出された *Pseudo-*

Table 9. Clinical adverse effects (2)

Symptoms	Daily dose (mg)						Treatment with the test drug			
	100	200	300	400	600	change	continued	decreased	discontinued	after completion*
Neurological	insomnia, drowsiness & numbness of both palms				1	1		1	1	
	dizziness			1			1			
	insomnia & loose stools									
	subtotal	0	0	0	1	1	1	1	1	0
Allergic	eruptions		2		12	1	4		4	7
	papule, erythema & purpura				1				1	
	photosensitivity				3	1				4
	redness & bulla				1					1
	redness & itching		1						1	
	erythema		1		1				2	
	dermatitis				1		1			
	subtotal	0	4	0	19	2	5	0	8	12
Digestive	nausea					1			1	
	diarrhea & loose stools				1		1			
	diarrhea				1				1	
	loose stools				1		2			
	sensation of abdominal fullness				1				1	
	subtotal	0	0	0	4	1	3	0	3	0
	Total (%)	0 (0)	4 (11.4)	0 (0)	24 (20.4)	4 (16.7)	9 (33.3)	1	12	12
	No. of patients evaluated for safety	3	35	2	120	24	6			

* Clinical symptoms appeared after completion of administration of the test drug

Table 10. Abnormal laboratory findings

Items	No. of patients	No. of patients with abnormal findings (%)
Eosinophils ↑	134	3 (2.2)
Neutrophils ↓	134	1 (0.7)
Monocytes ↑	135	2 (1.5)
GOT ↑	148	3 (2.0)
GPT ↑	148	4 (2.7)
ALP ↑	147	1 (0.7)
BUN ↑	147	1 (0.7)
Urinary urobilinogen ↑	133	1 (0.8)
No. of patients with abnormal findings		10

↑: increased ↓: decreased

Table 11. Phototoxicity testing of Y-26611 and lomefloxacin in mice and guinea pigs

Test drugs	Dose (mg/kg, p. o.)	Skin reaction score*					
		mice			guinea pigs		
		0 h	24 h	48 h	0 h	24 h	48 h
Y-26611	100	0	0	0	0.2	0.2	0
	300	0	0	0	2.6	1.2	1.8
LFLX	30	NT ²⁾	NT	NT	1.4	1.2	1.2
	100	2.0	1.2	1.2	2.0	3.4	2.4
	300	2.0	3.0	3.6	NT	NT	NT
8-MOP ¹⁾	40	0	1.6	3.8	0	4.0	4.0

* Skin reactions were observed at 0, 24 and 48 h after exposure to ultraviolet rays, and each value represents the mean score (N=5) calculated based on the following scale:

- 0: no erythema (normal) 1: very slight erythema
 2: slight erythema 3: moderate erythema
 4: severe erythema with edema

¹⁾ 8-MOP: 8-methoxypsoralen

²⁾ NT: not tested

monas aeruginosa の消失率は 18.2% とかなり低かった。泌尿器科領域の急性単純性膀胱炎では全株消失し、複雑性尿路感染症では *Escherichia coli* 100%, *Enterococcus faecalis* 92.9%, *Staphylococcus epidermidis* 88.9%, Coagulase negative *Staphylococcus* (CNS) 100% であり、高い消失率を示した。これは既存のニューキノロン薬⁸⁻¹⁵⁾と比較してもかなり高いと考えられる。以上のとおり臨床効果および細菌学的効果においては優れた成績を示した。

しかし、随伴症状は内科領域 23.6%, 泌尿器科領域 12.9%, 全体としては 17.9% と高率にみられた。

そのうち、神経症状および消化器症状は、それぞれ 1.6%, 3.2% であったが、アレルギー症状が 13.2% に認められ、既存のニューキノロン薬⁸⁻¹⁵⁾の 0.3~1.6% に比較してきわめて高率で、安全性に問題があり、臨床治験は中止すべきであると判断した。

ところで、健康成人男子を対象とした第 I 相試験の反復服薬試験⁷⁾ (1 回 300 mg, 1 日 2 回, 6 日間投与) において軽症ながら発赤, 発疹が 6 例中 2 例にみられている。第 1 例は服薬開始 2 日目の朝服薬後約 6 時間目, 第 2 例では最終服薬後 8 日目に発現しており、本治験における発現時期とも類似点がみられた。

Table 12. Photoallergy testing of Y-26611 and lomefloxacin in guinea pigs

Test drugs	Ultraviolet exposure	Skin reaction score*		
		24 h	48 h	72 h
Y-26611 10% ointment	without	0	0	0.3
	with	0.8	0.8	1.0
LFLX 10% ointment	without	0	0	0
	with	0.8	0.8	0.8
TCSA ¹⁾ 10% ointment	without	0	0.7	1.3
	with	1.8	2.3	2.8

* Skin reactions were observed at 24, 48 and 72 h after exposure to ultraviolet rays, and each value represents the mean score (N=5) calculated using the following scale:

0: no erythema (normal) 1: very slight erythema
2: moderate erythema 3: severe erythema with edema

¹⁾ TCSA: 3, 3', 4', 5-tetrachlorosalicylanilide

軽症であったとはいえ、6例中2例に発赤、発疹がみられたことは重要な所見であり、第I相試験の評価をより慎重に行うべきであった。また、アレルギー症状の発現症例の背景 (Table 13) では、内科および泌尿器科領域で特に差は認められず、総用量では1,900 mg以下でも発現しており、1日200 mgの低用量でも認められた。性別では女性の方がやや多く認められたが、年齢、入院・外来、基礎疾患、合併症、既往歴の有無による差は認められなかった。また、治験医療機関 (地域) によるバラツキも大きくはなかった。このため、アレルギー症状を予知できる症例の特定は困難であると考えられた。また、服薬終了後のアレルギー症状は12例に認められたが、このうち7例は他の抗菌薬に切り換えた症例であった (Table 14)。これらの症例のうち光パッチテストを実施した4例のうち3例では本剤で陽性反応を示した (Table 15)。さらに、他の1例で内服照射試験を実施した結果、同様に陽性反応が認められた。

基礎的検討成績でY-26611はマウスの光毒性試験において陰性であったため、臨床移行したのであるが、その後の追加検討によりモルモットでは軽度ながら光毒性が認められた。このことは基礎的検討において動物種の選択が重要であることを示唆している。しかし、LFLXに比較して光毒性は弱く、今回のヒトでの皮膚症状発現の一因ではあるが、主たる原因ではないと考えている。さらに、光感作性試験の結果、光アレルギー性を有し、LFLXとは異なる薬剤アレルギーが関与している可能性が示唆され、これらが高頻

度の随伴症状発現の主な原因ではないかと考えられる。皮膚症状が服薬後早期と1週以降の二相性に発現しており、特に1週以降に多く発現していることも、アレルギー反応の関与を示唆しているものと考えられる。

さらに、Y-26611がメラニンに強い親和性を示した有色ラットでの成績は、基礎実験成績をヒトへの外挿時に大きな示唆を与えるものと考えられる。

文 献

- 1) 吉富製薬社内資料。未発表
- 2) UTI研究会 (代表: 大越正秋): UTI薬効評価基準 (第3版)。Chemotherapy 34: 408~441, 1986
- 3) 葛声成二, 田村滋夫, 川井清尚: マウス耳皮膚炎症を指標とした消炎剤の phototoxicity 試験。炎症 3: 515~516, 1983
- 4) 高橋吉雄, 小川秀興, 岡本暉公彦 (編): 新しい皮膚の生理と安全性。p.274~275, 清室書院, 東京, 1983
- 5) 佐藤悦久, 勝村芳雄, 市川秀之, 小林敏明, 中嶋啓介: モルモットによる光接触感作性試験法 (Adjuvant-Strip法)。西日皮膚 42: 831~837, 1980
- 6) Chung W C, Giles L A, Garson R T: Induction of delayed hypersensitivity in guinea pigs by aflatoxins. J. Inv. Derm. 55: 396~403, 1970
- 7) Nakajima M, Uematsu T: Pharmacokinetics and safety of Y-26611, A novel quinolone derivative, in healthy volunteers. 31st Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy, Chicago, 1991
- 8) 第28回日本化学療法学会総会。新薬シンポジウム, AM-715, 東京, 1980

Table 13. Background characteristics of patients with allergic responses

Items		No. of patients	No. of patients with allergic responses
No. of patients evaluated for safety		190	25 (13)
Department	internal medicine	89	13 (15)
	urology	101	12 (12)
Outpatient/Inpatient	out	157	21 (13)
	in	28	4 (14)
	out-in	5	0
Sex	male	92	7 (8)
	female	98	18 (18)
Age (yrs)	- 9	3	1
	20-29	19	2 (11)
	30-39	9	0
	40-49	21	7 (33)
	50-59	30	4 (13)
	60-69	50	5 (10)
	70-	58	6 (10)
Total dose (mg)	-1,900	50	4 (8)
	2,000-3,900	95	13 (14)
	4,000-5,900	31	6 (19)
	6,000-	14	2 (14)
Episode of drug allergy	no	183	22 (12)
	yes	7	3
Episode of non-drug allergy	no	188	23 (12)
	yes	2	2
Chemotherapy immediately before test drug	no	170	22 (13)
	yes	18	3 (17)
Chemotherapy after completion of test drug	no	151	18 (12)
	yes	39	7 (18)

(%)

Table 14. No. of patients with allergic responses during treatment with other antibacterial agents

Drugs	2	3	4	5	8	9	14 day*
Enoxacin			1				
Ciprofloxacin	1			1	1		
Lomefloxacin		1					
Cefixime						1	
L-627							1
Total	1	1	1	1	1	1	1

* days after completion of administration of the test drug

Table 15. Photopatch test

Test drugs & concentration		Patient no. 0514			Patient no. 0507			Patient no. 0508			Patient no. 0515		
		57 yr, female			42 yr, female			74 yr, female			78 yr, male		
		72 h	1 wk	response	72 h	1 wk	response	72 h	1 wk	response	72 h	1 wk	response
Y-26611	20%	+	+	positive	+	+	positive	±	+	positive	-	-	negative
	10%	+	+		+	+		±	+		-	-	
	1%	±	-		-	-		-	-		-		
Norfloxacin	20, 10, 1%	-	-	negative	-	-	negative	-	-	negative	-	-	negative
Ciprofloxacin	20, 10, 1%	-	-	negative	-	-	negative	-	-	negative	-	-	negative
Ofloxacin	20, 10, 1%	-	-	negative	-	-	negative	-	-	negative	-	-	negative
Control		-	-	negative	-	-	negative	-	-	negative	-	-	negative

UVA was applied for 15 minutes at a distance of 30 cm (5.4 J/cm²). Dept. of Urology, Hiratsuka Municipal Hospital

- 9) 第30回日本化学療法学会西日本支部総会。新薬シンポジウム, DL-8280, 名古屋, 1982
- 10) 第31回日本化学療法学会総会。新薬シンポジウム, AT-2266, 東京, 1983
- 11) 第32回日本化学療法学会西日本支部総会。新薬シンポジウム, BAYo 9867, 岡山, 1984
- 12) 第35回日本化学療法学会総会。新薬シンポジウム, NY-198, 盛岡, 1987
- 13) 第34回日本化学療法学会東日本支部総会。新薬シンポジウム, T-3262, 東京, 1987
- 14) 第37回日本化学療法学会西日本支部総会。新薬シンポジウム, AM-833, 和歌山, 1989
- 15) 第38回日本化学療法学会西日本支部総会。新薬シンポジウム, Sparfloxacin, 東京, 1990

Laboratory and clinical investigations of a new quinolone, Y-26611

—Problems in extrapolating laboratory data to clinical studies—

Rinzo Soejima

Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School,
577 Matsushima, Kurashiki 701-01, Japan

Hiroyuki Kobayashi

The First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kyorin University

Joichi Kumazawa

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyushu University

Masaki Takeuti

Toxicology Laboratories, Yoshitomi Pharmaceutical Industries Ltd.

A clinical study of Y-26611, a newly-developed quinolone derivative, was carried out to evaluate its efficacy and safety in patients with infections in the fields of internal medicine and urology. An animal investigation of the photoallergenicity of Y-26611 was also conducted. The following results were obtained.

1) As a rule Y-26611 was orally administered in doses of 200 mg or 300 mg b.i.d. to patients with pneumonia, chronic respiratory tract infections and complicated urinary tract infections, and in doses of 100 mg or 200 mg b.i.d. to patients with acute uncomplicated cystitis for 3 to 14 days.

2) The total number of patients enrolled was 191, 90 internal medicine patients (87 evaluated for clinical efficacy), 101 urology patients (73 evaluated on the basis of the criteria proposed by the Japanese UTI Committee).

3) The overall clinical efficacy rate was 84.3% (88.2% in respiratory tract infections and 82.7% in urinary tract infections).

4) The bacterial eradication rate was 73.3% in internal medicine infection and 92.3% in urology infections. Y-26611 showed good bacteriological efficacy not only against gram-positive bacteria but also gram-negative bacteria.

5) The clinical adverse effect rate was 17.9% (23.6% in patients with infections in the field of internal medicine and 12.9% in the field of urology). Allergic symptoms were observed in 13.2% of the patients.

6) Phototoxicity testing of Y-26611 was performed by oral administration to mice and guinea pigs. No phototoxic reactions were noted in mice at doses up to 300 mg/kg. In guinea pigs, phototoxic reactions were observed at a dose of 100 mg/kg, but they were milder than those observed after lomefloxacin (LFLX) administration.

In a contact photoallergenicity study, a slight photoallergic response was observed in guinea pigs treated with both Y-26611 and LFLX. Furthermore, Y-26611 caused erythema without ultraviolet-ray irradiation, suggesting contact allergenicity. Penetration of Y-26611 into skin was remarkably higher in pigmented rats than in albino rats, while its elimination rate was markedly slower in pigmented rats than in albino rats. These findings showed that Y-26611 was very effective in both respiratory tract infections and urinary tract infections. However, a high rate of clinical adverse effects was observed allergic symptoms in particular, indicating problems in terms of the safety of Y-26611.