

## 塩酸ロメフロキサシンによる光線過敏性反応の多施設調査成績

副島 林造<sup>1)</sup>・荒田 次郎<sup>2)</sup>・堀尾 武<sup>3)</sup>・小原 賢治<sup>4)</sup><sup>1)</sup> 川崎医療福祉大学医療福祉学科\*<sup>2)</sup> 岡山大学医学部皮膚科<sup>3)</sup> 関西医科大学皮膚科<sup>4)</sup> 塩野義製薬株式会社医薬情報部

(平成7年9月21日受付・平成7年10月6日受理)

塩酸ロメフロキサシン (LFLX) の安全性, 特に光線過敏性反応の発現に影響をおよぼす要因および要因間の交互作用を患者要因 (性, 年齢, 基礎疾患, 合併症, 既往歴, 職業, 家屋立地条件など) および治療要因 (LFLXの1日使用量, 1日服薬回数, 使用日数, 総使用量, 併用薬, 薬剤服用歴など) から探索し, あわせて臨床効果についても検討した。LFLXの1日使用量, 使用期間および臨床効果の判定については主治医に一任し, 1991年10月から2年間にわたり特定の季節に偏らないように配慮して全国100施設から4,284例を収集した。臨床効果については, 主治医が判定不能とした237例を除く4,047例を評価対象として検討した。その結果, 臨床効果が著明改善または改善と判定された症例の割合 (改善率) は73.3%であった。安全性については再来なしの8例を除く4,276例を評価対象として検討した。その結果, 副作用あるいは臨床検査値異常は101例 (2.36%) に発現した。このうち光線過敏性反応は44例 (1.03%) にみられたが, その大部分は軽度または中等度で, 本剤の服薬中止により軽快した。光線過敏性反応は患者要因として, 60歳以上, 基礎疾患・合併症ありの症例に多く, 治療要因としては, 使用日数30日以上, 総使用量20g以上, キノロン服薬歴ありの症例に高頻度に見られた。その結果, 本剤については服用期間中には過度の日光曝露を避けるように患者を指導するとともに, 長期間使用は慎むことが必要である。

**Key words:** ニューキノロン, lomefloxacin, 市販後調査, 副作用, 光線過敏性反応

塩酸ロメフロキサシン (LFLX) は化学構造上, キノロン環の6位および8位にフッ素原子を有するジフルオロキノロンで, 血中での消失半減期は6~8時間と比較的長く, 組織への移行性が良好であるという特徴を有する<sup>1)</sup>。

本剤は1990年4月に発売されたが, その後戸澤ら<sup>2)</sup>により光線過敏性反応の多発が報告された。そこで, 本剤の安全性, 特に光線過敏性反応についてその実態を確認するため, 4,000例を超える多数例による全国調査を実施したのでその成績を報告する。

## I. 対象と方法

### 1) 対象

1991年10月から約2年間に全国100施設のいずれかを受診した成人の各科領域の感染症患者を対象とした。調査症例数については, 光線過敏性反応の発現がPoisson分布に従い, かつその真の発現率が0.3%であると仮定したときに, 少なくとも10件の光線過敏性反応を検出力0.90で捕捉するのに必要な症例数として約4,000例と設定した。収集地域を全国8地域 (九州・沖縄, 中国・四国・近畿, 東海・北陸, 南関東, 北関東, 東北, 北海道) に分け, 各地域の販売量に比例した症例数を割付けた。また1施設での収集目標症例数を60

例とし, 特定の季節に症例が偏らないように1か月に約5例ずつ収集することを原則とした。ただし, 本剤または他のキノロン薬に対してアレルギーの既往のある患者, 重篤な心, 肝, 腎機能障害を有する患者, 妊婦および妊娠している可能性のある患者, 授乳婦および小児は対象から除外した。

### 2) 薬剤および服薬方法

LFLXの製剤としてロメバクトカプセル100mg (塩野義製薬) を用いた。用量は1回100mgまたは200mgを1日2~3回内服とし, 使用期間は特に設定せず主治医が通常の診療で使用する期間とした。

### 3) 判定

臨床効果については, 服薬前後の感染症状の観察, および細菌学的検査の結果をもとに主治医が改善度を著明改善, 改善, やや改善, 不変・悪化のいずれかに判定するかまたは判定不能とした。

安全性については, 副作用の種類, 程度, LFLXとの因果関係, 処置および転帰を調査した。

さらに, 服薬開始時に全例の皮膚の色 (色白, 普通, 色黒), 趣味, 職業, 居住地域を調査し, 光線過敏性反応 (疑いを含む) が発現した患者については, 発現部

位、程度、時期、光線曝露の状態などを確認した。

なお、光線過敏性反応およびその疑いのある皮疹、顔面潮紅、発赤などの発現例については、判定委員会（委員長：副島林造，委員：荒田次郎，堀尾武）において1例ずつ調査票、写真等を検討した。判定が困難である場合には主治医に再確認し、発現部位（顔面、頸部、腕あるいは上半身など）、皮疹の性状から皮膚科学的に光線過敏性反応と判定した。

有用性については臨床効果および安全性を勘案して、主治医がきわめて有用、有用、やや有用、どちらとも言えない、有用でないのいずれかに判定するかまたは判定不能とした。

#### 4) データ解析

収集された調査票について、判定委員会の指導のもとで塩野義製薬医薬情報部（責任者・小原賢治）および解析センター（責任者・後藤昌司）が集計と解析を担当した。

特に光線過敏性反応の発現に影響をおよぼす要因を、患者要因（性、年齢、感染症、基礎疾患・合併症、既往歴、趣味、職業、居住地域など）と治療要因（LFLXの1日使用量、服薬回数、使用期間、総使用量、先行薬、併用薬など）から探索、評価した。

## II. 結果

### 1) 症例の背景

総収集症例数は4,284例であった。このうち再来なし8例を除外した4,276例を安全性の評価対象例とした。患者の背景要因の分布については、性別では男女ほぼ同数であったが、年齢別では60～79歳の高齢者がもっとも多く、科別では泌尿器科が過半数を占め、次いで内科・呼吸器科、皮膚科の順に多かった。また、大部分は外来患者であった（Table 1）。

LFLXの使用状況については、1日使用量では300 mgおよび400 mg、使用期間では2週間以内、総使用量では5 g以内、次いで5.1～10 gが多かった（Table 2）。

### 2) 臨床効果

主治医が判定不能とした229例および再来なし8例を除く4,047例を評価対象例とした。

科別では改善率は、泌尿器科で74.0%、耳鼻咽喉科で77.5%、内科・呼吸器科で66.4%であった。全体での改善率は73.3%であった（Table 3）。

### 3) 安全性

再来なしの8例を除く4,276例を評価対象例とした。

副作用および臨床検査値異常は101例（2.36%）に発現した。もっとも頻度の高かったのは光線過敏性反応44例（1.03%）であり、次いで嘔気・悪心等の消化器症状23例（0.54%）、肝機能検査値異常14例（0.33%）であった（Table 4）。

本調査の主目的である光線過敏性反応は44例（1.03%）にみられたが、その程度は大部分が軽度また

Table 1. Background of evaluable cases for safety

Item	Male	Female	Total %
Age (yr)			
6~19	67	81	148 (3.5)
20~39	423	530	953 (22.3)
40~59	624	738	1,362 (31.9)
60~79	906	686	1,592 (37.2)
80~97	153	68	221 (5.2)
Department			
Urology	1,211	1,225	2,436 (57.0)
Int. Med. & Resp. Dis	409	363	772 (18.1)
Dermatology	142	136	278 (6.5)
Otolaryngology	115	106	221 (5.2)
Orthopedics	90	76	166 (3.9)
Other	206	197	403 (9.4)
Underlying disease			
absent	868	1,267	2,135 (49.9)
present	1,305	836	2,141 (50.1)
outpatient	1,841	1,908	3,749 (87.7)
inpatient	159	117	276 (6.5)
in-out	173	78	251 (5.9)
Total	2,173	2,103	4,276 (100)

Table 2. Dosages of lomefloxacin in evaluable cases for safety

Item	Male	Female	Total %
Daily dose			
100 mg	14	15	29 (0.7)
200	242	251	493 (11.5)
300	950	800	1,750 (40.9)
400	635	705	1,340 (31.3)
600	324	325	649 (15.2)
800	8	7	15 (0.4)
Dosage			
1 times/day	21	20	41 (1.0)
2	874	951	1,825 (42.7)
3	1,273	1,126	2,399 (56.1)
4	5	6	11 (0.3)
Therapy period			
1~7 days	851	1,234	2,085 (48.8)
8~14	716	599	1,315 (30.8)
15~29	312	144	456 (10.7)
30~59	178	65	243 (5.7)
60~89	53	30	83 (1.9)
90~140	63	31	94 (2.2)
Total dose			
0.2~5 g	1,327	1,629	2,956 (69.1)
5.1~10	499	325	824 (19.3)
10.1~15	158	68	226 (5.3)
12.1~20	77	41	118 (2.8)
20.1~42.0	112	40	152 (3.6)
Total	2,173	2,103	4,276 (100)

は中等度であり、本剤の服薬中止により軽快した（Table 5）。

光線過敏性反応の発現例を施設別にみると、調査した100施設のうち78施設では光線過敏性反応は発現せず、22施設で発現していた。発現した22施設は北海道から沖縄まで分布しており、地域により差はみら

Table 3. Clinical efficacy of lomefloxacin

Department	Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown	Total	Efficacy rate*
Urology	633	1,105	413	198	87	2,436	74.0%
Int Med, Resp. Dis	74	429	178	77	14	772	66.4%
Dermatology	48	159	52	17	2	278	75.0%
Otolaryngology	54	115	37	12	3	221	77.5%
Orthopedics	15	103	31	10	7	166	74.2%
Others	62	171	44	10	116	403	81.2%
Total	886	2,082	755	324	229	4,276	73.3%

\* (Excellent+Good)/(Total-unknown)×100

れなかった。施設別発現例数をみると1例が8施設で、2例が10施設、3例が3施設、7例が1施設であった。調査した2か年で発現例は1か月に2例から6例発現しており、これを季節別にまとめてみると4月から9月では1.34% (28/2,086例)、10月から3月では0.73% (16/2,190例)であり、春から夏にかけてやや高頻度であった (p値: 0.0498)。

光線過敏性反応の発現の有無と患者要因または治療要因の各カテゴリーで構成される分割表にもとづいて、患者要因または治療要因のカテゴリーと光線過敏性反応の発現は関係がないとする仮説を要因ごとに検定し、その結果をp値で要約した。なお、p値の解釈にあたっては経験的に有意水準0.05を参照した。また、カテゴリーに自然な順序関係のある要因についてはWilcoxon順位和検定、および順序関係のない要因についてはカイ2乗検定または直接確率計算法を用いた。患者要因のカテゴリーごとに光線過敏性反応の発現率をTable 6に示す。発現頻度は、性別では、男性31例 (1.4%)、女性13例 (0.6%)であり、男性で高かった (p値: 0.0096)。年齢別では、39歳以下3例 (0.3%)、40~59歳3例 (0.2%)、60歳以上38例 (2.1%)であり、60歳以上で高かった (p値: 0.00005未満)。基礎疾患では、なし7例 (0.3%)、あり37例 (1.7%)であり、

Table 4. Incidence of adverse reactions to lomefloxacin in 4,276 cases

Adverse reaction	No. of reactions	Incidence
Photosensitivity reaction	44	1.03%
Other rash	11	0.26%
Digestive	23	0.54%
Central nervous system	3	0.07%
Liver function abnormalities	14	0.33%
Hematological abnormalities	11	0.26%
Miscellaneous	7	0.16%
Total no. of reactions	113	2.64%
Total no. of cases	101	2.36%

Table 5. Photosensitivity reactions related to lomefloxacin

Item	Criteria	No. of cases
Degree	mild	17 38.6%
	moderate	25 56.8%
	severe	2 4.5%
Administration	continued	1 2.3%
	discontinued	41 93.2%
	developed after end of therapy	2 4.5%
Treatment for photosensitivity reaction	with	24 54.5%
	without	20 45.5%
Outcome	disappeared	41 93.2%
	leaving pigmentation	1 2.3%
	unknown	2 4.5%
Total no. of cases		44 100 %

Table 6. Incidence of photosensitivity reactions classified by background factors of patients

Item	Criteria	No. of cases		Incidence (%)
		enrolled	reaction occurred	
Sex	male	2,173	31	1.4
	female	2,103	13	0.6
Age (yr)	6~39	1,101	3	0.3
	40~59	1,362	3	0.2
	60~97	1,813	38	2.1
Underlying disease	absent	2,135	7	0.3
	present	2,141	37	1.7
Skin color	fair	591	5	0.8
	usual	3,161	31	1.0
	dark	518	8	1.5
	unknown	6	0	—
Occupation	none	2,171	25	1.2
	indoors	1,329	5	0.4
	outdoors	338	5	1.5
	agriculture	156	9	5.8
	others	282	0	—
Total		4,276	44	1.0

基礎疾患ありで高かった (p値: 0.00005 未満)。さらに職業別では、農業 9 例 (5.8%), 農業を除く外勤 5 例 (1.5%), 無職 25 例 (1.2%), 内勤 5 例 (0.4%) であり、特に農業で高かった (p値: 0.00005 未満)。治療要因のカテゴリごとに光線過敏性反応の発現率を Table 7 に示す。発現頻度は、薬剤服用歴では、なし 21 例 (0.7%), あり 23 例 (2.1%) で、薬剤服用歴ありで高かった (p値: 0.0001)。キノロン服薬歴では、なし 36 例 (0.9%), あり 8 例 (3.6%) で、キノロン服薬歴ありで高かった (p値: 0.0001)。

本剤の服用により光線過敏性反応の発現しやすい患

者像を安全性評価対象例から探索した。その際に、発現に影響をおよぼす要因間の関係を視覚的に評価・解釈するために、カイ 2 乗交互作用自動検出法 (Chisquare automatic interaction detection: CHAID) 法<sup>9)</sup> を適用した。すなわち、光線過敏性反応の発現の有無を応答とし、患者要因または治療要因を説明変数として解析を行った。

はじめに、患者要因を説明変数とした場合の光線過敏性反応の発現に影響をおよぼす要因および要因間の交互作用の探索結果を Fig. 1 に示す。患者要因では、光線過敏性反応の発現に年齢がもっとも強く影響してお

Table 7. Incidence of photosensitivity reactions classified by treatment

Item	Criteria	No. of cases		Incidence (%)
		enrolled	reaction occurred	
Lomefloxacin daily dose (mg/day)	100	29	0	-
	200	493	5	1.0
	300	1,750	22	1.3
	400	1,340	14	1.0
	600	649	3	0.5
	800	15	0	-
Dosage (times/day)	1	41	1	2.4
	2	1,825	18	1.0
	3	2,399	25	1.0
	4	11	0	-
Concomitant drug	without	1,405	10	0.7
	with	2,871	34	1.2
Previous medication	no	3,174	21	0.7
	yes	1,073	23	2.1
	unknown	29	0	-
Previous quinolone administration	no	4,054	36	0.9
	yes	222	8	3.6
Total		4,276	44	1.0

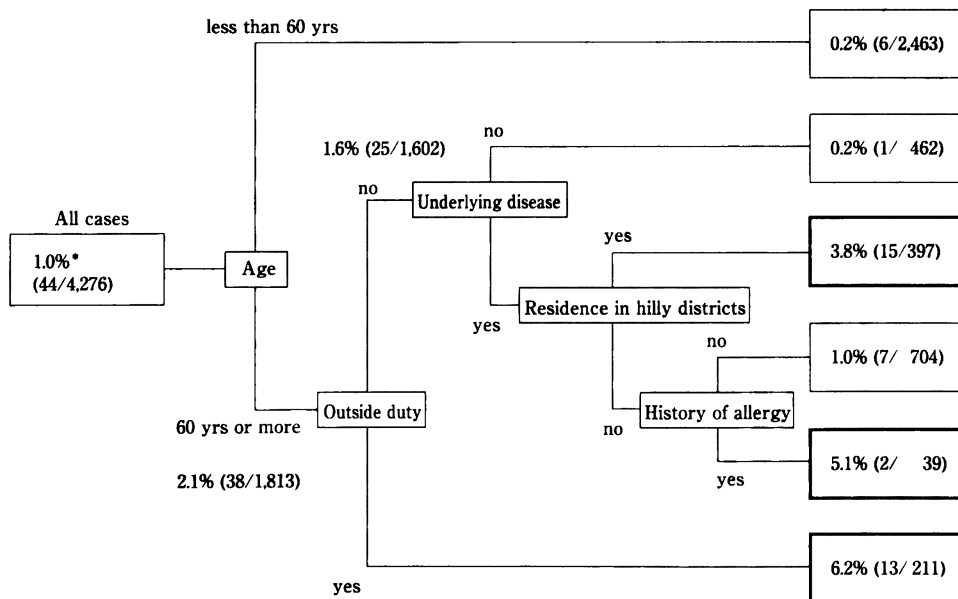


Fig. 1. Influence of background factors of patients on incidence of photosensitivity reactions to lomefloxacin.

\*incidence (No. of cases occurring/No. evaluated)

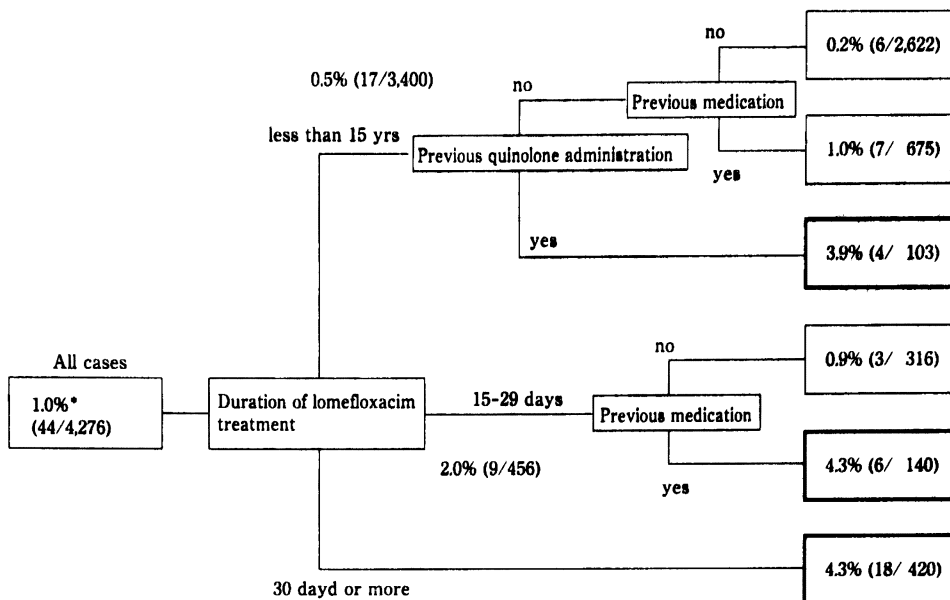


Fig. 2. Influence of treatment factors on incidence of photosensitivity reactions to lomefloxacin.  
\*incidence (No. of cases occurring/No. evaluated)

り、60歳以上での発現頻度が高かった。60歳以上の患者集団では、光線過敏性反応の発現に職業や基礎疾患の有無が関与していたが、60歳未満の患者集団ではこれらの要因の影響は認められなかった。すなわち、職業や基礎疾患と年齢との間に交互作用が存在することが認められた。これらの交互作用を考慮して患者要因に基づくプロフィールを構成し、光線過敏性反応の発現しやすい患者像を探索した。発現頻度の高かった患者要因にもとづくプロフィールとその発現頻度は、「60歳以上、外勤」で13例(6.2%)、および「60歳以上、内勤または無職、基礎疾患あり、山寄りに居住」で15例(3.8%)であった。

次に、治療要因を説明変数とした場合の光線過敏性反応の発現に影響をおよぼす要因および要因間の交互作用の探索結果をFig. 2に示す。治療要因では、光線過敏性反応の発現に使用日数がかつ最も強く影響しており、使用日数30日以上での発現頻度が高かった。使用日数15日未満および使用日数15日以上30日未満の患者集団では光線過敏性反応の発現に薬剤服用歴が関与していたが、使用日数30以上の患者集団ではこの要因の影響は認められなかった。すなわち、薬剤服用歴と使用日数との間に交互作用が存在することが認められた。この交互作用を考慮して治療要因にもとづくプロフィールを構成し、光線過敏性反応の発現しやすい患者像を探索した。光線過敏性反応の発現頻度の高かった治療要因にもとづくプロフィールとその発現頻度は、「使用日数30日以上」で18例(4.3%)、「使用日数15日以上30日未満、服薬服用歴あり」で6例(4.3%)、「使用日数15日未満、キノロン服用歴あり」で4例(3.9%)であった。

Table 8. Incidence of photosensitivity reactions by age and duration of lomefloxacin treatment

Age	Duration	
	less than 30 days	30 days or more
less than 60 years	0.26%* (6/2,323)	0% (0/140)
60 years or more	1.30% (20/1,533)	6.43% (18/280)

\*incidence (No. of cases occurring/No. evaluated)

患者要因では年齢が、治療要因では使用日数が光線過敏性反応の発現の有無にもっとも強く影響していたことから、これらの要因を組み合わせ、そのうえで光線過敏性反応の発現率を評価した。すなわち、年齢が60歳以上と60歳未満、および使用日数が30日以上と30日未満で分割表を構成し、各セルでの光線過敏性反応の発現率を求めた(Table 8)。その結果、年齢が60歳以上でかつ使用日数が30日以上の患者集団で光線過敏性反応の発現率が6.43%(18/280)ともっとも高かった。しかし、年齢が60歳以上でも使用日数が30日未満の患者集団での光線過敏性反応の発現率は1.30%(20/1,533)であり、使用日数が30日以上で60歳未満の患者集団での発現率は0%(0/140)であった。

### III. 考 察

ニューキノロン薬が臨床の場に供されるようになったのは1984年にnorfloxacin(NFLX)が発売されたからである。ニューキノロン薬は一般に抗菌力が強く、組織移行が良好なため経口セフェム薬と同様汎用されるようになったが、安全性については評価が定まったとは言い難い。ニューキノロン薬に特徴的な副作用としては幼若動物に対する関節毒性、中枢神経作用によ

るめまいや不眠、非ステロイド性消炎鎮痛剤との併用による痙攣等が知られている。キノロン薬の光線過敏性反応は、nalidixic acid (NA) で最初報告<sup>4,6)</sup>されて以来、皮膚科領域ではよく知られていたが、光線過敏性反応が副作用として広く注目されるようになったのは、ニューキノロンが汎用されだしてからである。

光線過敏性反応を起こしやすい薬剤としては phenothiazine 系<sup>6)</sup>、フトラフル<sup>7)</sup>、降圧利尿剤の thiazide 系薬<sup>8)</sup>、消炎鎮痛剤の ketoprofen<sup>9)</sup> があり、抗菌薬では sulfa 剤、tetracycline 系抗生物質、griseofulvin<sup>10)</sup> などが知られている。キノロン系薬剤については NA による光線過敏の報告<sup>4,5,11)</sup> があるが頻度はあまり高いものではなかった。ニューキノロンでは 1987 年に enoxacin (ENX) について副作用情報<sup>12)</sup> が出されて注目されるようになった。

LFLX の開発時の臨床成績では 4,488 例中 1 例 (0.02%) に光線過敏性反応が報告<sup>13)</sup> されており、この 1 例は服薬中の海釣により発現した強い日焼け症状であった。しかし本剤が発売された後、数施設より光線過敏性反応の報告<sup>14-16)</sup> があり、中でも安城更生病院泌尿器科の戸澤<sup>14)</sup> から 338 例中 19 例 5.6% と高率に発現したことが報告された。そこで、この施設で高頻度に発現した背景について追跡評価を行うとともに、全国規模での本頻度調査を実施した。

本調査では光線過敏性反応の発現が日光と関連すると考えられたので、調査地域は全国とし、特定の季節に症例が偏らないように各施設で 1 か月約 5 例を 1 年間継続して収集することを原則とした。

本剤の 1 日使用量および使用期間は特に設定せず、臨床医の通常の使用法によることとした。また、有効性および安全性の評価も主治医判定に従ったが、光線過敏性反応については副島林造、荒田次郎、堀尾武が判定委員となって統一判定を行った。すなわち、発疹、発赤等皮膚の副作用が発現した全例の調査票について発現部位、症状等を点検し、判定が困難であった場合には主治医に再確認し、光線過敏性反応か否かを判定した。

有効性については、主治医判定の得られた 4,047 例で改善率は 73.3% であった。対象として慢性複雑性の呼吸器感染、尿路感染等が多かったことを考慮するとまずまず良好な成績と言えよう。

安全性については、再来なしを除いた 4,276 例のうち 101 例 (2.36%) に副作用あるいは臨床検査値異常が発現した。この発現率は他のニューキノロン薬よりやや低く、光線過敏性反応を除くと副作用の内容、程度、予後等に従来の知見との相違は認められなかった。副作用 101 例のうち、光線過敏性反応は 44 例に認められ、その発現率は 1.03% であった。本剤の開発時および 3 年間の市販後調査では合計 56,285 例中副作用は

653 例 (1.16%) に発現しており、このうち光線過敏性反応は 20 例 (0.04%) に過ぎなかった<sup>17)</sup>。

さらに戸澤らは、その後の臨床検討により用法・用量を 1 日 400 mg (分 2)、14 日間以内に限定して使用すると 324 例中 1 例 (0.3%) に減少したと報告<sup>18)</sup> している。したがって、本剤は使用方法を十分に注意すれば、光線過敏性反応の発現頻度を低くすることが可能であると推察される。

発現した光線過敏性反応は、大部分が軽症または中等症であり、本剤の使用中止あるいは外用剤等の使用により軽快、治癒し、重篤なものは認められなかった。すなわち、薬剤中止後も光線過敏性反応が長期間持続する persistent light reaction に移行した症例はなかった。

さらに光線過敏性反応の発現しやすい患者像を調べるために、発現に影響をおよぼす要因および要因間の交互作用を CHAID 法を用いて探索した。その結果、光線過敏性反応の発現の有無には患者要因では年齢が、治療要因では使用日数をもっとも強く関与しており、これらの要因の組み合わせでは年齢 60 歳以上でかつ使用日数 30 日以上患者集団で光線過敏性反応の発現率をもっとも高かった。しかし、年齢が 60 歳以上でも使用日数が 30 日未満の患者集団での発現率は低かった。

ニューキノロン薬の光線過敏性反応については多くの基礎的報告がある。すなわち *in vivo* 試験ではマウスを用いて Wagai<sup>19)</sup> が NA, ENX, ofloxacin (OFLX), LFLX, levofloxacin (LVFX) で、丸谷<sup>20)</sup> が ciprofloxacin (CPFX), LFLX, OFLX, ENX, NFLX で、Sanchez<sup>21)</sup> が pefloxacin (PFLX), NFLX, CPFX で、ラットを用いて松岡<sup>22)</sup> が sparfloxacin (SPFX), NA で、モルモットを用いて青木<sup>23)</sup> が LFLX, ENX, OFLX, NFLX, CPFX, tosufloxacin (TFLX), NA, SPFX, freloxacin (FRLX) でそれぞれ光毒性が発現することを報告している。

その発現機序についてはキノロン薬への UVA 照射により活性酸素が産生され、光毒性にはこの活性酸素が関与していること、および分解物には毒性がないことを Wagai<sup>24)</sup> ら、丸谷<sup>20)</sup>、Robertson<sup>25)</sup> が報告している。また、キノロン系抗菌薬による光アレルギー性については山田<sup>26)</sup> は Adjuvant and strip 法で ENX が、Horio<sup>27)</sup> は cyclophosphamide 前処理による強い条件下で LFLX および NA が陽性であると報告している。

臨床的にもすべてのニューキノロン薬で、発現頻度に差はあるものの光線過敏性反応が報告されているが、特に近年発売された SPFX, FRLX の市販後調査成績では、SPFX で 10,024 例中 53 例 (0.53%) に、FRLX では母数が不明であるが、94 例に光線過敏性反応が認められており、いずれも 60 歳以上の高齢者で、かつ 2 週以上の長期投与例での発現が高率である。ま

た、開発時に随伴症状が高率に認められたために臨床治験を中止した Y-26611<sup>20)</sup> による光線過敏性反応は、190 例中 4 例 (2.1%) に認められている。平井<sup>20)</sup> はキノロン環の 8 位にメトキシ基を導入することにより、水素やハロゲン基より細胞毒性が弱まること、さらに光に対する安定性が飛躍的に高まり、光毒性が低減することを報告している。このような成績を勘案すると LFLX や SPFX, FRLX, Y-26611 のようにキノロン環の 8 位にフッ素原子を有するニューキノロン薬は光線過敏性反応を起こしやすいといえる。

また 60 歳以上の高齢者で発現率が高くなる理由について詳細は不明であるが、加齢と共に OFLX, LFLX, ENX あるいは FRLX の血中濃度が上昇することが報告<sup>30,31)</sup> されており、高齢者で光線過敏性反応が発現しやすい原因の一つと考えられる。

ニューキノロン薬は程度の差はあるがいずれも光線過敏性反応が発現する危険性を有すると考えられる。したがってニューキノロン薬を使用するに際しては過度の日光曝露を避けるよう患者を指導するとともに長期間使用は厳に慎むべきであり、特に高齢者への使用に際しては、注意が必要である。

この成績は第 41 回日本化学療法学会西日本支部総会 (平成 5 年 12 月, 守殿貞夫会長) において発表した。本調査に御協力いただいた全国 100 施設の先生方に深謝致します。

#### 文 献

- 1) 副島林造, 松本文夫: Lomefloxacin. The Japanese Journal of Antibiotics 44: 1045~1061, 1991
- 2) 戸澤啓一, 他: ロメフロキサシンによる光線過敏症の臨床的検討。第 39 回日本化学療法学会西日本支部総会, 大分, 1991
- 3) Kass G V: An exploratory technique for investigating large quantities of categorical data. Appl. Statist. 29: 119~127, 1980
- 4) Baes H: Photosensitivity caused by nalidixic acid. Dermatologica 136: 61~64, 1968
- 5) Braunes G T: Bullous Photoreactions due to nalidixic acid. Am. J. Med. 58: 576~580, 1975
- 6) 宮内洋子, 他: Phenothiazine 系薬剤による光線過敏症。日皮アレルギー 1: 173~177, 1993
- 7) Horio T, et al.: Tegafur photosensitivity: Lichenoid and eczematous types. Photodermatology 3: 192~193, 1986
- 8) 宮地良樹, 他: Thiazide系降圧剤による光線過敏症。治療 64: 686~687, 1982
- 9) 上出良一: 非ステロイド系抗炎症薬による光線過敏症。皮膚科の臨床 32: 1253~1269, 1990
- 10) 松尾隼朗: グリセオフルビン光線過敏症。皮膚病診療 12: 437~440, 1990
- 11) Moore D E, et al.: Photosensitization by Drugs: Nalidixic and Oxolinic acids. Photochem. Photobiol. 39: 57~61, 1984
- 12) 厚生省薬務局: エノキサシンによる光線過敏症について。医薬品副作用情報 No 83: 2~3, 1987
- 13) 山本康生, 他: 皮膚科領域における NY-198 の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 36 (S-2): 1266~1269, 1988
- 14) 安田昌史: ロメフロキサシンによる光線過敏症の 1 例。愛知県皮膚科医地方会, 1990
- 15) 車地裕子, 他: ロメフロキサシンによる光線過敏症の 2 例。接触皮膚炎学会, 1990
- 16) 吉澤正浩, 他: ロメフロキサシンによる日光疹型薬疹。日本皮膚科学会福岡地方会, 1990
- 17) ロメバクトの市販後調査成績 (3 年次)。塩野義製薬株式会社社内資料
- 18) 戸澤啓一, 他: ロメフロキサシンによる光線過敏性反応の臨床的検討 (第 2 報)。第 41 回日本化学療法学会西日本支部総会神戸, 1993
- 19) Wagai N et al.: Phototoxic potential of quinolone antibacterial agents in Balb/c mice. Toxicol. Lett. 54: 299~388, 1990
- 20) 丸谷 清, 他: 長波長紫外線 (UVA) 照射による 8 位置換キノロン系抗菌剤の光毒性 III マウスにおける光毒性の発現。第 41 回日本化学療法学会総会, 東京, 1993
- 21) Sanchez J P, et al.: New 8-(Trifluoro-methyl)-substituted quinolones. The benefits of the 8-fluoro group with reduced phototoxic risk. J. Med. Chem. 35: 361~367, 1992
- 22) 松岡信男, 他: Sparfloxacin の光感受性試験 (第 2 報) —ラットを用いた経口投与による光毒性試験—。薬理と治療 19: 1309~1316, 1991
- 23) 青木康治, 他: キノロン系抗菌剤の光線過敏症に関する基礎的検討。第 39 回日本化学療法学会西日本支部総会, 大分, 1991
- 24) Wagai N, et al.: Possible direct role of reactive oxygens in the cause of cutaneous phototoxicity induced by five quinolones in mice. Arch. Toxicol. 66: 392~397, 1992
- 25) Robertson D G, et al.: Mechanistic Studies of the Phototoxic Potential of PD11756, a quinolone antibacterial compound. Toxicol. Appl. Pharmacol. 111: 221~232, 1991
- 26) 山田耕次, 他: エノキサシンによる光線過敏症の 1 例。皮膚 31: 77~81, 1989
- 27) Horio T, et al.: Phototoxicity and photoallergenicity of quinolones in guinea pigs. Journal of Dermatological Science 7: 130~135, 1994
- 28) 副島林造, 小林宏行, 熊澤浄一, 竹内正紀: 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—。Chemotherapy 41: 9~23, 1993
- 29) 平井敬二: 開発の経緯, 新薬シンポジウム AM-1155 の基礎及び臨床評価, 第 43 回日本化学療法学会総会, 東京, 1995
- 30) 森田昌良, 鈴木駿一: 高齢者におけるニューキノロン剤の血中蓄積性について。Chemotherapy 41: 1272~1276, 1993
- 31) Soejima R, Yokoyama H, Endo K: Age-related pharmacokinetics of fleroxacin. Proceedings of the 17th International Congress of Chemotherapy 476~477, 1992

## Multicenter clinical study of photosensitivity reactions to lomefloxacin hydrochloride

Rinzo Soejima<sup>1)</sup>, Jiro Arata<sup>2)</sup>, Takeshi Horio<sup>3)</sup>  
and Kenji Ohara<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Medical Social Work Kawasaki University of Medical Welfare, 288 Matsushima, Kurashiki City 701-01, Japan

<sup>2)</sup> Department of Dermatology, Okayama University Medical School

<sup>3)</sup> Department of Dermatology, Kansai Medical University

<sup>4)</sup> Department of Drug Information, Shionogi & Co., Ltd.

The incidence of adverse reactions, especially photosensitivity reactions, and the clinical efficacy to lomefloxacin hydrochloride (LFLX) were investigated. Four thousand two hundred and eighty-four patients from 100 hospitals throughout Japan were enrolled in the study over a period of 2 years from October 1991. The clinical efficacy rate of LFLX was 73.3% in 4,276 of the evaluable cases. The incidence of adverse reactions was 2.36% in 4,276 of the evaluable cases. Eight patients stopped visiting the hospitals. Photosensitivity reactions were observed in 44 patients (1.03%), but the degree of reaction was mild or moderate in most of them and they improved or recovered after withdrawal of LFLX. Regarding the manifestation of photosensitivity reaction induced by LFLX, the effects of patients' factors (sex, age, underlying disease, complication, anamnesis, occupation and circumstances of residence, etc.) and therapeutic factors (daily dose and number of administrations, administration period, total dose, concomitant drugs, and history of use of other drugs, etc.) were investigated by multivariate analysis. There was a higher incidence of photosensitivity reactions in patients aged 60 years or more or in patients having underlying diseases and complications. Daily dose and number of administrations did not affect the manifestation of the reaction, while an administration period of 30 days or more, a total dose of 20g or higher and previous treatment with new quinolones caused a higher incidence of photosensitivity reactions. All new quinolones have more or less risk of inducing photosensitivity reactions. Also for LFLX as for other new quinolones, physicians need to instruct patients to protect themselves from excessive sunshine during administration of the drug and they should avoid long-term administration of the drug.