

調査・研究の名称	NDBを用いたフルオロキノロン系抗菌薬による網膜剥離のシグナル検出
調査対象品目	主に下記のフルオロキノロン系抗菌薬 オフロキサシン、メシル酸ガレノキサシン水和物、シタフロキサシン水和物、ピペミド酸水和物*、シプロフロキサシン、プルリフロキサシン、塩酸シプロフロキサシン、レボフロキサシン水和物、モキシフロキサシン塩酸塩、塩酸ロメフロキサシン、トスフロキサシントシル酸塩水和物、ガチフロキサシン水和物、ノルフロキサシン、オゼノキサシン*、パズフロキサシンメシル酸塩、ナジフロキサシン、エノキサシン水和物、フレロキサシン、スパルフロキサシン
調査背景	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 欧州において、フルオロキノロン系抗菌薬と視覚障害に関し、①非臨床データからフルオロキノロン系抗菌薬の眼毒性が示唆されていること、②報告数は少ないものの、少なくとも関連があるかもしれない（<b>at least possibly related</b>）と判断された副作用報告があること、③一定の見解は得られていないが、視覚障害の中でも網膜剥離に関するリスク増加に関する複数の文献報告<sup>1,2</sup>があること等に基づき、リスクは否定できないと判断され、その重篤性も考慮し、視覚障害に関して、添付文書が改訂された<sup>3</sup>。また、カナダ及びシンガポールでは網膜剥離に関して、添付文書が改訂された<sup>4,5</sup>。</li> <li>■ しかしながら、フルオロキノロン系抗菌薬による網膜剥離については、リスク上昇が認められないといった報告<sup>6,7,8,9,10</sup>もあり見解が一致しておらず、また、本邦では、2004年4月以降にフルオロキノロン系抗菌薬の網膜剥離に関する副作用報告はなく（2019年7月時点）、更なる情報の収集が必要である。</li> </ul>
調査目的	フルオロキノロン系抗菌薬及び他のクラスの抗菌薬（セフェム系抗菌薬、マクロライド系抗菌薬、ペニシリン系抗菌薬、ペネム系抗菌薬、アミノグリコシド系抗菌薬、テトラサイクリン系抗菌薬）を対象に、網膜剥離リスクについてクラス別及び投与経路別に調査し、シグナルの有無について検討する。
NDBの選定理由とデータ期間	<p>選定理由：異なる複数の医療機関での処方についても把握可能で悉皆性が高く、症例規模を考慮して選択</p> <p>データ期間：2010年8月1日～2016年3月31日</p>
調査方法の概略	シグナル検出のための調査デザインとして <b>Sequence Symmetry Analysis (SSA)</b> を用いた。データ期間において、フルオロキノロン系抗菌薬の処方があり、かつ、網膜剥離の発現（網膜剥離に関連する外科的処置の実施月において、網膜剥離に関連する傷病名が付与されている場合に発現と定義）がある患者を特定し、関連性が示唆される期間として初回処方日と発現日の日数差が90日以内の患者を解析対象とした。なお、新規の処方及びイベントを対象とするため2010年8月1日から2011年3月31日までにフルオロキノロン系抗菌薬の処方又は網膜剥離の発現がある患者を除外し、フルオロキノロン系抗菌薬の初

\* ピペミド酸水和物及びオゼノキサシンはフルオロキノロン系抗菌薬ではないものの、キノロン系抗菌薬として広く検討するため調査の対象品目とした。

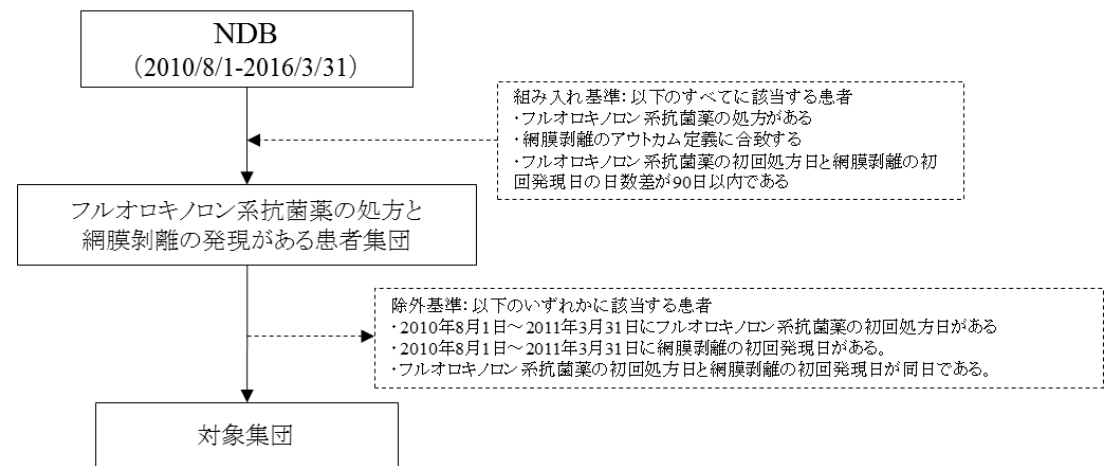
回処方日と網膜剥離の初回発現日が同日である患者についてもイベントの時系列が区別できないため除外した。

シグナルの指標として、順序比（フルオロキノロン系抗菌薬の処方日が網膜剥離の発現日より先行する患者÷網膜剥離の発現日がフルオロキノロン系抗菌薬の処方日より先行する患者）を算出した。また、季節による抗菌薬の処方動態の変動等を考慮した調整後順序比も算出した。なお、フルオロキノロン系抗菌薬以外のクラスの抗菌薬（投与経路を区別しない）についても、同様に検討した。

眼科周術期無菌化療法に用いられるフルオロキノロン系抗菌薬については、その臨床使用方法から誤ってシグナルが検出される可能性があるため、投与経路別（全身曝露製剤、点眼・眼軟膏以外の局所製剤、眼科周術期無菌化療法の適応がある点眼・眼軟膏）に、順序比と調整順序比をそれぞれ算出した。

■ フロー図

➤ 以下のフロー図は、投与経路を区別しないフルオロキノロン系抗菌薬のフロー図である。



調査結果  
の概略

図 1. フルオロキノロン系抗菌薬による網膜剥離のシグナル検出における対象集団特定のフロー図

■ 結果

- 投与経路を区別しない場合において、フルオロキノロン系抗菌薬の調整順序比が 2.76（95%信頼区間：2.72-2.80）と高く、その他の抗菌薬では、臨床的に重要と考えられる順序比の上昇は認められなかった（表 1）。
- フルオロキノロン系抗菌薬について、投与経路を区別した解析では、眼科周術期無菌化療法の適応がある点眼・眼軟膏のみで調整順序比が有意に高かった（2.91：95%信頼区間 2.87-2.95）（表 2）。なお、抗菌薬の初回処方日と網膜剥離の発現日の日数差が 180 日以内、365 日以内、1095 日以内又は限定しない場合についても解析を実施したが、同様の傾向が認められた。

表 1. 抗菌薬のクラス別の順序比・調整順序比（日数差 90 日以内）

	対象 患者数	順序比	調整順序比 (95%信頼区間)
フルオロキノロン系抗菌薬	81,686	2.86	2.76 (2.72-2.80)
セフェム系抗菌薬	51,006	0.96	0.93 (0.91-0.95)
マクロライド系抗菌薬	16,747	1.12	1.09 (1.06-1.13)
ペニシリン系抗菌薬	10,358	0.93	0.93 (0.89-0.96)
ペネム系抗菌薬	3,866	0.98	0.97 (0.91-1.04)
アミノグリコシド系抗菌薬	15,287	0.69	0.67 (0.65-0.69)
テトラサイクリン系抗菌薬	2,950	1.02	1.01 (0.94-1.09)

表 2. フルオロキノロン系抗菌薬の投与経路別の順序比・調整順序比（日数差 90 日以内）

	対象 患者数	順序比	調整順序比 (95%信頼区間)
全身曝露製剤	22,253	0.99	0.97 (0.95-1.00)
点眼・眼軟膏以外の局所製剤	3,860	1.07	1.06 (0.99-1.13)
眼科周術期無菌化療法の適応がある点眼・眼軟膏	105,265	2.98	2.91 (2.87-2.95)

■ 結果を踏まえた考察

- 検討した抗菌薬のうち、フルオロキノロン系抗菌薬で調整順序比の上昇が認められたが、眼科周術期無菌化療法の適応がある点眼・眼軟膏に起因するもので、これらの薬剤は、眼科の外科的手術に先行して処方される。すなわち、網膜剥離の外科的手術を実施する前に処方されたものが主と考えられ、他の投与経路では調整順序比の上昇は認められなかったことから、フルオロキノロン系抗菌薬による網膜剥離のリスク上昇を示唆する結果ではないと考えられた。
- 本調査は悉皆性が高い NDB を用いていることから、一般化可能性は高いと考えられる。なお、類似のアウトカム定義や臨床的観点を踏まえて設定したアウトカム定義を用いたが、当該アウトカム定義はバリデーションされていないことや、調整できていない因子が結果に影響を及ぼしている可能性が否定できないこと等、結果の評価において一定の限界があることに留意が必要である。

<sup>1</sup> Etminan M, Forooghian F, Brophy JM, Bird ST, Maberley D. Oral fluoroquinolones and the risk of retinal detachment. JAMA. 2012; 307(13): 1414-1419.

<sup>2</sup> Kuo SC, Chen YT, Lee YT, et al. Association between recent use of fluoroquinolones and rhegmatogenous retinal detachment: a population-based cohort study. Clin Infect Dis. 2014; 58(2): 197-203.

<sup>3</sup> European Medicines Agency website: PRAC recommendations on signals – Adopted at the PRAC meeting of 10–13 June 2014. Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/PRAC\\_recommendation\\_on\\_signal/2014/07/WC500169486.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PRAC_recommendation_on_signal/2014/07/WC500169486.pdf). (Accessed on 26 Feb 2021)

<sup>4</sup> Health Canada, Safety reviews website: Summary Safety Review - Oral FLUOROQUINOLONES - Assessing the Potential Risk of Retinal Detachment. January 8, 2016. Available at: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/safety-reviews/summary-safety-review-oral-fluoroquinolones-assessing-potential-risk-retinal.html>. (Accessed on 26 Feb 2021)

<sup>5</sup> Health Science Authority, Safety alerts website: Fluoroquinolones and potential risk of retinal detachment, 20 Dec 2016. Available at: <https://www.hsa.gov.sg/announcements/safety-alert/fluoroquinolones-and-potential-risk-of-retinal-detachment>. (Accessed on 26 Feb 2021)

Feb 2021)

- <sup>6</sup> Chui CS, Man KK, Cheng CL, et al. An investigation of the potential association between retinal detachment and oral fluoroquinolones: a self-controlled case series study. *J Antimicrob Chemother.* 2014; 69(9): 2563-2567.
- <sup>7</sup> Eftekhari K, Ghodasra DH, Haynes K, Chen J, Kempen JH, VanderBeek BL. Risk of retinal tear or detachment with oral fluoroquinolone use: a cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014; 23(7): 745-752.
- <sup>8</sup> Fife D, Zhu V, Voss E, Levy-Clarke G, Ryan P. Exposure to oral fluoroquinolones and the risk of retinal detachment: retrospective analyses of two large healthcare databases. *Drug Saf.* 2014; 37(3): 171-182.
- <sup>9</sup> Kapoor KG, Hodge DO, St Sauver JL, Barkmeier AJ. Oral fluoroquinolones and the incidence of rhegmatogenous retinal detachment and symptomatic retinal breaks: a population-based study. *Ophthalmology.* 2014; 121(6): 1269-1273.
- <sup>10</sup> Pasternak B, Svanström H, Melbye M, Hviid A. Association between oral fluoroquinolone use and retinal detachment. *JAMA.* 2013; 310(20): 2184-2190.