

再審査報告書

平成 23 年 10 月 24 日

医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ガチフロ点眼液 0.3%
有 効 成 分 名	ガチフロキサシン水和物 ¹
申 請 者 名	千寿製薬株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	<適応菌種> ガチフロキサシンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、コリネバクテリウム属、シトロバクター属、クレブシエラ属、セラチア属、モルガネラ・モリガニー、インフルエンザ菌、シュードモナス属、緑膿菌、スフィンゴモナス・パウチモビリス、ステノトロホモナス（ザントモナス）・マルトフィリア、アシネトバクター属、アクネ菌 <適応症> 眼瞼炎、涙嚢炎、麦粒腫、結膜炎、瞼板腺炎、角膜炎（角膜潰瘍を含む）、眼科周術期の無菌化療法
承 認 の 用 法 ・ 用 量	[眼瞼炎、涙嚢炎、麦粒腫、結膜炎、瞼板腺炎、角膜炎（角膜潰瘍を含む）] 通常、1 回 1 滴、1 日 3 回点眼する。なお、症状により適宜増減する。 [眼科周術期の無菌化療法] 通常、手術前は 1 回 1 滴、1 日 5 回、手術後は 1 回 1 滴、1 日 3 回点眼する。
承 認 年 月 日 承認事項の一部 変更年月日	①平成 16 年 7 月 9 日 ②平成 17 年 2 月 14 日* ③平成 20 年 6 月 24 日** ④平成 22 年 6 月 16 日***
再 審 査 期 間	6 年間
備 考	*「抗菌薬再評価結果に基づき適応菌種等の読替えが必要となる有効成分等の範囲及び取扱いについて」（平成 16 年 9 月 30 日付 薬食審査発第 0930006 号）に則り、効能又は効果、用法及び用量に関する事項の一部変更承認申請を行い平成 17 年 2 月 14 日に承認を取得した。 **「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」（平成 12 年 9 月 19 日付 医薬発第 935 号）に基づき、医療事故防止対策として、販売名を「ガチフロ 0.3%点眼液」から「ガチフロ点眼液 0.3%」へ変更する為、代替新規申請を行い平成 20 年 6 月 24 日に承認を取得した。 ***「成分及び分量又は本質の変更」、「製剤の製造所並びに当該製造所における製造方法の追加」として、平成 22 年 6 月 16 日に承認を取得した。

1. 製造販売後調査全般について

特定使用成績調査として 7 調査（1）1 歳未満の小児に対する調査、（2）新生児（生後 27 日以下）に対する調査、（3）妊産婦に対する調査、（4）眼科周術期に対する長期使用時（術後 15 日以上）の調査、（5）抗菌活性の経年的推移に関する調査、（6）細菌学的効果（菌の消長）第 1 回調査、（7）細菌学的効果（菌の消長）第 2 回調査が実施された。

（1）1 歳未満の小児に対する調査は、承認時まで臨床試験が実施されていない 1 歳未満の小児（新生児および乳児）に対するガチフロ点眼液 0.3%（以下、「本剤」という。）の安全性及び有効性の確認、問題点の検討を目的にプロスペクティブな連続調査方式（連続 5 例）により、23 施設より 113 例（新生児 3 例、乳児 110 例）が収集された。（2）新生児（生後 27 日以下）に対する

¹ 誤記のため、公表時に「ガチフロキサシン」から「ガチフロキサシン水和物」へ訂正。なお、訂正による再審査結果に変更はない。

調査は、承認時まで臨床試験が実施されていない小児（新生児）に対する本剤の安全性及び有効性の確認、問題点の検討を目的にプロスペクティブな連続調査方式（連続 10 例）により、16 施設より 65 例が収集された。(3) 妊産婦に対する調査は、承認時まで臨床試験が実施されていない妊婦、授乳婦に対する本剤の安全性及び有効性の確認、問題点の検討を目的にプロスペクティブな中央登録方式により、4 施設より 21 例が収集された。(4) 長期使用に関する調査は、承認時まで臨床試験が実施されていない本剤の 15 日以上投与群と 15 日未満の投与群における安全性および有効性の確認、問題点の検討を目的にプロスペクティブな中央登録方式により、29 施設より 276 例が収集された。(5) 抗菌活性の経年的推移に関する調査は、本剤適応菌種を主とした眼科感染症由来の分離株に対する抗菌活性を経年的に測定することにより本剤に対する眼科感染症起炎菌の感受性推移を把握する目的で、第 1 回平成 17 年 1 月～平成 18 年 3 月、第 2 回平成 19 年 1 月～平成 20 年 3 月、第 3 回平成 21 年 1 月～平成 22 年 3 月（計 3 回）に、国内医療機関において収集された臨床分離株の薬剤耐性を測定して抗菌活性が検討された。(6) 細菌学的効果（菌の消長）第 1 回調査および(7) 細菌学的効果（菌の消長）第 2 回調査は、製造販売後における細菌学的効果（菌の消長）を把握することを主要な目的とし、本剤の有効性及び安全性の確認並びに問題点の検討、また、本調査により得られた成績が、承認時における成績と比較可能かどうかを検討したうえで、承認前から製造販売後における細菌学的効果（菌の消長）の推移について検証することを目的に、第 1 回調査では 53 施設より 466 例、第 2 回調査では 52 施設より 496 例が収集された。

なお、使用成績調査及び製造販売後臨床試験は実施されていない。

2. 特定使用成績調査の概要

2-1 安全性

安全性については、6 つの特定使用成績調査 (1) 1 歳未満の小児に対する調査、(2) 新生児（生後 27 日以下）に対する調査、(3) 妊産婦に対する調査、(4) 長期使用に関する調査、(6) 細菌学的効果（菌の消長）第 1 回調査、(7) 細菌学的効果（菌の消長）第 2 回調査から収集された安全性評価対象症例 1,437 例中 9 例 9 件に副作用が認められ、副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」という。）は 0.6%（9/1437 例）であり、承認時の 5.8%（25/429 例）よりも低かった。

副作用 9 例 9 件の内訳は、(4) 長期使用に関する調査における前房のフィブリン及び眼圧上昇各 1 件（計 2 例 2 件）、(6) 細菌学的効果（菌の消長）第 1 回調査における眼刺激及び眼そう痒症各 2 件、結膜充血、点状角膜炎及び適用部位熱感各 1 件（計 7 例 7 件）であった。このうち、使用上の注意から予測できない副作用は「前房のフィブリン」、「眼圧上昇」及び「適用部位熱感」各 1 件の計 3 例 3 件であったが、いずれも非重篤な副作用であった²。

2-2 有効性

有効性については、(6) 細菌学的効果（菌の消長）第 1 回調査、(7) 細菌学的効果（菌の消長）第 2 回調査から収集された有効性評価対象症例は第 1 回調査の 456 例、第 2 回調査の 489 例を対

² 使用上の注意から予測できない副作用が含まれているため、公表時に「いずれも使用上の注意から予測できる副作用であり、承認時の副作用に対して特異なものではなかった。」から「このうち、使用上の注意から予測できない副作用は「前房のフィブリン」、「眼圧上昇」及び「適用部位熱感」各 1 件の計 3 例 3 件であったが、いずれも非重篤な副作用であった。」へ訂正。なお、訂正による再審査結果に変更はない。

象に、全般改善度評価³に基づく無効率はそれぞれ 5.7% (26/456 例)、4.3% (21/489 例) であった。一方で承認時の有効性の評価³に基づく無効率は 6.0% (16/266 例) であった。本調査と承認時の有効性評価基準は異なるものの、本調査の無効率は治験と比べいずれも低かった。

3. 1 歳未満の小児に対する調査

承認時までに臨床試験が実施されていない 1 歳未満の小児において、細菌性外眼部感染症を対象として本剤が投与された際の安全性及び有効性が検討された。

3-1 安全性

収集された 115 例から、契約締結前症例 2 例を除外した 113 例が安全性評価対象症例とされた。副作用発現症例は認められなかった。従って、当初計画していた患者背景等の要因別の解析は実施されていない。なお、安全性評価対象から除外された 2 例（契約締結前症例）においても副作用は認められなかった。

3-2 有効性

安全性評価対象症例 113 例中、効能・効果外に使用された 4 例（霰粒腫 3 例、結膜裂症 1 例）を除外した、109 症が有効性評価対象症例とされた。有効性については、全般改善度評価³に基づく無効率で評価され、無効率は 2.8% (3/109 例) であった。

有効性に影響を及ぼす可能性があると考えられる患者背景等として、性別、年齢、入院・外来、使用理由、投与前重症度、基礎疾患・合併症の有無（眼合併症、肝機能障害、腎機能障害、その他の合併症）、本剤の使用状況（1 日投与回数（平均）、1 日投与量（平均）、総投与量、投与期間）、併用薬剤の有無、及び併用療法の有無について、それぞれ要因別の無効率が検討された。その結果、投与前重症度別において有意差が認められ、「重度」の無効率 16.7% (1/6 例) が、「中等症」の無効率 4.2% (2/48 例)、「軽度」の無効率 0% (0/55 例) に比べて有意に高かった。

これについて、申請者は以下のように説明した。

投与前重症度が「重度」における無効例の 1 例の全般改善度は「不変」であり、涙囊炎を使用理由とする症例であった。当該症例は、涙道洗浄等の併用処置が行われていたが、主症状であった逆流分泌物の消退は認められなかった。なお、当該症例を含む「重度」症例 6 例の使用理由は、涙囊炎が 4 例、結膜炎が 2 例であるが、使用理由別での無効率は、涙囊炎が 8.7% (2/23 例)、結膜炎が 1.5% (1/68 例) であり、有意な差は認められなかったことから、偶発的に母数の少ない当該層に層別された結果、有意差が認められたものと考えられ、特に問題視する必要はないと考えた。一方、投与前重症度が「中等度」であり、「悪化」と判定された症例 1 例が認められたが、当該症例の使用理由は結膜炎であり、投与 5 日後の観察時において球結膜充血が増悪したことに伴い判定され、担当医は、保護者の報告から点眼コンプライアンスが悪かったことが原因であると推察している。

以上の結果より申請者は、1 歳未満の小児を対象として実施した本調査において、安全性及び有効性に影響を及ぼすと考えられる要因は認められず、「使用上の注意」の記載の変更等、対応の

³ 本剤投与開始後に臨床経過などにより調査担当医師が総合的に判断し、「改善」、「不変」、「悪化」あるいは「判定不能」の 3 段階 4 区分で判定し、「不変」及び「悪化」と判定された症例を「無効症例」とされた。

必要はないと説明した。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」という。）は、申請者の説明を了承し、安全性及び有効性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

4. 新生児（生後 27 日以下）に対する調査

承認時まで臨床試験を実施されていない新生児（生後 27 日以下）において、細菌性外眼部感染症を対象として本剤が投与された際の安全性及び有効性が検討された。

4-1 安全性

収集された 68 例から、登録期間終了後に本剤投与が開始された症例（登録期間外症例）1 例及び投与開始時に生後 28 日以上経過していた症例 2 例（調査対象外症例）を除外した 65 例が安全性評価対象症例とされた。副作用発現症例は認められなかった。なお、安全性評価対象症例から除外した 3 例においても副作用は認められなかった。

4-2 有効性

有効性については、安全性評価対象症例 65 例中、有効性判定不能症例 1 例及び効能外使用（眼感染症予防 3 例）された 3 例の計 4 例を除外した、61 例が有効性評価対象症例とされた。有効性については、全般改善度評価³に基づく無効率で評価され、無効率は 1.6%（1/61 例）であった。

有効性に影響を及ぼす可能性があると考えられる患者背景等として、性別、年齢、入院・外来、使用理由、投与前重症度、罹病期間、基礎疾患・合併症の有無（眼合併症、肝機能障害、腎機能障害、その他の合併症）、本剤の使用状況（1 日投与回数（平均）、1 日投与量（平均）、総投与量、投与期間）、併用薬剤の有無、併用療法の有無について、それぞれ要因別の無効率が検討された。その結果、罹病期間及び併用薬剤の有無において有意差が認められた。

これについて申請者は以下のように説明した。

罹病期間「7 日以上 14 日未満」の層における無効率が 25.0%（1/4 例）で有意に高かった。無効症例は「不変」1 例であることから、偶発的に母数の少ない当該層に層別された結果、有意差が認められたと考えられ、特に問題視する必要はないものと考えられた。なお、当該症例の全般改善度は「不変」と判定されていた。当該症例は、生後 7 日目から結膜炎を使用理由としてノルフロキサシン点眼液が 9 日間投与されたのち、本剤へ切換えられたが、その 5 日後においても結膜充血等が十分に改善しなかったため、塩酸セフメノキシム点眼液が追加投与され治癒したことから、調査担当医師による評価は、本剤単独では「不変」と判定された症例であった。

併用薬剤については、「有」の層における無効率が 25.0%（1/4 例）で有意に高かった。偶発的に母数の少ない当該層に層別された結果、有意差が認められたものと考えられ、特に問題視する必要はないものと考えられた。なお、無効症例 1 例における併用薬剤は塩酸セフメノキシム点眼液であった。

以上の結果から申請者は、新生児（生後 27 日以下）、を対象として実施した本調査において、安全性及び有効性について問題点は認められず、「使用上の注意」の記載の変更等、対応は必要ないと説明した。

機構は、申請者の説明を了承し、新生児（生後 27 日以下）の安全性及び有効性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

5. 妊産婦に対する調査

承認時までに臨床試験を実施されなかった妊産婦、授乳婦における細菌性外眼部感染症を対象に本剤が投与された際の安全性及び有効性が検討された。

5-1 安全性

収集された 22 例から、脱落症例 1 例を除外した 21 例（妊婦 8 例、授乳婦 13 例）が安全性評価対象症例とされた。その結果、副作用発現症例は認められなかった。なお、妊婦 8 例については出産予定時期に追跡調査（分娩及び産後の状況、出生児の状況）が実施され、授乳婦 13 例については授乳中の乳児の状況も検討された。

妊婦に対する追跡調査については、追跡調査が可能であった症例は 3 例であり、それら 3 例について「分娩及び産後の状況」、「出生児の状況」が調査されたが、副作用が認められた症例はなかった。しかし、有害事象（本剤と関連なし）として、出生児の先天性涙道狭窄及び突然死（1 例 2 件）、母親の異常分娩（帝王切開）（1 例 1 件）が認められた。突然死、異常分娩（帝王切開）については重篤な有害事象であったが、調査担当医師によりいずれも本剤との因果関係は否定された。

授乳中の乳児の状況については、安全性評価対象症例である授乳婦投与例 13 例、ならびに授乳中の乳児 13 例に有害事象は認められなかった。また、授乳時期（投与開始時の乳児の日齢）が確認できた授乳婦投与例は 8 例であり、乳児の平均日齢は 118.9 日であった。

5-2 有効性

有効性については、安全性評価対象症例 21 例中、効能外使用 1 例（霰粒腫）を除外した、20 例（妊婦 8 例、授乳婦 12 例）が有効性評価対象症例とされた。有効性（全般改善度）の評価³は、有効性対象症例 20 例すべてにおいて「改善」であり、無効症例はなかった。有効性に影響を及ぼす可能性があると考えられる患者背景等の要因については、無効症例が認められなかったことから解析は実施されなかった。

申請者は妊産婦に対する調査の結果として以下のように説明した。

本調査において妊産婦に対する安全性及び有効性に問題点は認められなかったが、現行の添付文書に記載しているとおり、引き続き、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳中の婦人に対しては、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合に、本剤が投与されることが肝要であると考えられた。

機構は、申請者の説明を了承し、妊産婦に対する安全性及び有効性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

6. 眼科周術期に対する長期使用時（術後 15 日以上）の調査

承認時までに臨床試験を実施されなかった長期使用時（15 日以上）の投与における本剤の安全性及び有効性を検討することを目的として、比較的長期投与が行われると考えられた「眼科周術期の無菌化療法」を対象として本調査が実施された。

6-1 安全性

収集された 279 例から、本剤の投与歴がある症例 3 例を除外した 276 例が安全性解析対象症例とされ、内訳は、「15 日以上投与集団」256 例及び「14 日以下の投与集団」20 例であった。副作用として「15 日以上投与集団」において、前房のフィブリン及び眼圧上昇各 1 件、計 2 例 2 件が認められ、副作用発現率は 0.8% (2/256 例) であり、「14 日以下の投与集団」において、副作用は認められなかった。なお、安全性評価対象から除外した 3 例（本剤の投与歴がある症例）においては、副作用は認められなかった。

安全性に影響を及ぼす可能性があると考えられる患者背景等として、性別、妊娠の有無、年齢、施行手術別、術中合併症の有無、基礎疾患・合併症の有無（眼合併症、肝機能障害、腎機能障害、その他の合併症）、既往歴の有無、医薬品の副作用歴、アレルギー歴の有無、本剤の使用状況（術前 1 日投与量（片眼）、術後 1 日投与量（片眼）、術前総投与量、術後総投与量、術前投与期間、術後投与期間）、併用療法の有無、併用薬剤の有無について検討された。その結果、施行手術別及び術中合併症において有意差が認められた。硝子体手術が施行された層において眼圧上昇（非重篤）の副作用が 1 例に認められ、副作用発現率 20.0% (1/5 例) で有意に高かった。また、術中合併症の有る副作用発現率 16.7% (1/6 例) は、無の 0.4% (1/270 例) に比べ有意に高かった。

これについて申請者は以下のように説明した。

硝子体手術施行例は 5 例と少ないこと、ならびに当該副作用である眼圧上昇は、硝子体手術において特異的に発現する事象とは考えられず、術後の合併症として通常認められる事象の一つであることから、特に問題視する必要はないものと考えられた。なお、当該症例について、調査担当医師は、「ステロイド反応性に一過性眼圧上昇し、ステロイド使用中止し、眼圧降下した。本剤との因果関係が完全には否定できないため、評価材料不足とした。」とコメントしている。

また、術中の合併症の内訳は、後囊破裂 2 例、白内障手術合併症 2 例、脈絡膜出血及び虹彩脱出各 1 例が認められた。術中合併症については、手術手技自体が要因であることから、本剤との因果関係がない有害事象として取り扱っているが、付随してあらたな有害事象が発現する可能性が高いことは容易に推察される。すなわち、術中合併症として後囊破裂を合併した 1 例において、手術 14 日後に前房のフィブリンが観察されたものの、本剤の安全性について問題視する必要はないものと考えられた。参考までに当該症例について詳述すると、調査担当医師は、術前の細菌培養検査にて表皮ブドウ球菌が少量検出され、感受性検査においてガチフロキサシン耐性であったことを確認しており、前房フィブリンの要因について、同菌による眼内炎の可能性を否定していない。しかしながら、当該症例においては、手術 3 日後に角膜上皮障害（関連なし）が発現したため、術後フィブリン析出予防を目的として併用していた非ステロイド抗炎症薬の点眼を中止している。このことから、調査担当医師は、手術侵襲に起因する炎症症状が同薬中止により増強された可能性についても否定していない。加えて、当該副作用発現時における前房水中の菌検査が実施されていないため細菌性眼内炎と確定できないことから、担当医師は、感染性あるいは非感染性であるかについては判定不能としている。このような事実に基づき、当該副作用に対する本剤との因果関係については評価材料不足と判定された。

眼科周術期の無菌化療法を対象とした本調査において副作用 2 件を認めたが、その内容ならびに発現時期が、いずれも術後であったことから副作用発現の要因としては手術による影響が最も大きいことが示唆された。

6-2 有効性

有効性については、安全性評価対象症例 276 例中、有効性判定不能症例 1 例を除外した、275 例が有効性評価対象症例とされ、内訳は、「15 日以上投与集団」255 例及び「14 日以下の投与集団」20 例であった。有効性評価については、本調査対象が「眼科周術期の無菌化療法」であることから、術後感染症発現症例率にて算出するように計画していたが、術後感染症発現症例が認められなかったことから、全症例を「有効」として取り扱った。なお、有効性判定不能症例は、手術 14 日後に「前房のフィブリン」が観察された症例であり、感染症によるもの、あるいはそれ以外であるかについて明確でなかったことから、有効性評価が判定不能となった。

有効性に影響を及ぼす可能性があると考えられる患者背景の要因別の検討については、全症例が有効であったことから実施されなかった。

以上、眼科周術期の無菌化療法を対象として実施した本調査においては、長期使用時における有効性に問題点は認められなかったと申請者は説明した。

機構は、申請者の説明を了承し、長期使用時における安全性及び有効性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

7. 抗菌活性の経年的推移に関する調査

本剤適応菌種を主とした眼科感染症由来の分離株に対する抗菌活性を経年的に計 3 回測定することにより、本剤に対する眼科感染症起炎菌の感受性推移を把握する目的として、国内一次医療機関からの眼科感染症患者検体の収集、対象菌種の分離、同定ならびに薬剤感受性測定を調査会社に委託し、実施された。

7-1 有効性

第 1 回から第 3 回調査の適応菌種におけるガチフロキサシン（GFLX）の MIC range、MIC₉₀ の結果は次表のとおりであった。

表 1 適応菌種における GFLX の MIC range 及び MIC₉₀ (MIC:µg/mL)

菌種	承認時			第 1 回			第 2 回			第 3 回		
	MIC range	MIC ₉₀	株数	MIC range	MIC ₉₀	株数	MIC range	MIC ₉₀	株数	MIC range	MIC ₉₀	株数
ブドウ球菌属	0.05-100	1.56	364	≤0.06- >128	2	200	≤0.06-64	2	200	≤0.06- >128	4	200
レンサ球菌属	0.1-6.25	0.39	24	≤0.06-0.5	0.5	25	≤0.06-0.5	0.5	25	0.12-0.5	0.5	25
肺炎球菌	0.05-0.39	0.39	22	0.12-0.5	0.25	50	0.12-0.5	0.25	50	0.12-0.5	0.25	50
腸球菌属	0.2-0.78	—*	5	0.5-1	1	25	0.25-1	1	25	0.25-1	1	25
モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス	≤0.025-0.05	—*	6	≤0.06	≤0.06	25	≤0.06	≤0.06	25	≤0.06	≤0.06	25
コリネバクテリウム属	≤0.025-100	25	238	≤0.06-16	16	25	≤0.06- >128	16	25	≤0.06-32	16	25
シトロバクター属	0.05	—*	1	≤0.06-0.25	≤0.06	10	≤0.06-0.5	0.5	10	≤0.06	≤0.06	10
クレブシエラ属	0.1	—*	1	≤0.06-0.12	≤0.06	10	≤0.06	≤0.06	10	≤0.06	≤0.06	10
セラチア属												

≦0.025-0.39	—*	6	≦0.06-1	0.5	25	≦0.06-0.5	0.5	25	≦0.06-1	0.5	25
モルガネラ・モルガニー											
0.05-0.1	—*	2	≦0.06-0.12	0.12	10	≦0.06-1	0.25	10	≦0.06	≦0.06	10
インフルエンザ菌											
≦0.025-0.1	0.1	17	≦0.06	≦0.06	50	≦0.06	≦0.06	50	≦0.06	≦0.06	50
シュドモナス属											
0.05-1.56	—*	8	≦0.06-0.5	0.5	25	≦0.06-4	1	25	0.12-1	1	25
緑膿菌											
0.2-3.13	—*	9	0.25-32	2	50	0.25-8	1	50	0.25-4	1	50
スフィンゴモナス・パウチモビリス											
≦0.025-0.39	0.39	19	≦0.06-0.5	—*	7	≦0.06-1	—*	6	≦0.06-1	1	18
ステノトロホモナス（ザントモナス）・マルトフィリア											
0.39-6.25	—*	8	0.25-4	1	10	≦0.06-32	4	10	0.25-2	1	10
アシネトバクター属											
≦0.025-0.78	0.2	14	≦0.06-16	0.25	25	≦0.06-0.5	0.12	25	≦0.06-0.12	0.12	25
アクネ菌											
0.1-0.78	0.39	533	0.25	0.25	50	0.25-0.5	0.5	50	0.25-0.5	0.5	50

*収集株数が10株未満であったためMIC₉₀は算定していない。

これらの結果について、申請者は以下のように説明した。

ブドウ球菌属、シュドモナス属及びアクネ菌において GFLX の MIC₉₀ に1管の上昇が認められたものの、MIC₉₀ の著明な上昇及び MIC range に大幅な変動を示す測定菌種は認められなかったことから、本剤の有効成分である GFLX の眼科臨床分離株に対する抗菌活性は良好に維持されているものと考えられ、有効性欠如を疑わせる問題点は認められなかった。また、適応菌種 17 菌種のうち、承認時に収集株数が少なかった 9 菌種においては、MIC₉₀ の推移を検討することはできなかったが、MIC range に大幅な変動が認められた菌種はなかった。他の 8 菌種においては、MIC₉₀ の著明な上昇や MIC range の大幅な変動を示す菌種は認められなかった。以上より、適応菌種における GFLX の有効性に問題は認められず、適応菌種の削除等の対策は必要ないと考えられた。さらに、有効性に影響を及ぼす要因として、眼科感染症患者検体の収集に際し、採取年月日（分離年月日）、材料名、性別、年齢、感染症名等の菌株情報を可能な限り収集する計画であったが、十分な情報が得られなかったことから、患者背景等の要因別の検討は行わなかった。ただし、再審査期間中における経年的な抗菌活性推移において著明な感受性低下等の重大な問題が認められなかった。

機構は、申請者の説明を了承し、抗菌活性の経年的推移に関する調査における有効性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

8. 細菌学的効果（菌の消長）に関する調査（第1、2回）

製造販売後における細菌学的効果（菌の消長）を把握することを主要な目的として本剤の有効性及び安全性の確認ならびに問題点が検討された。

8-1 安全性

第1回調査で収集された 475 例から、調査対象外症例計 9 例（登録不備症例 4 例、初診時検体未採取症例 5 例）を除外した 466 例、第2回調査で収集された 512 例から、本剤の投与歴がある症例 1 例、調査対象外症例 4 例（登録不備症例 4 例）、契約締結不備症例 10 例、契約期間外投与症例 1 例を除外した 496 例が安全性評価対象症例とされた。第1回調査において、眼刺激及び眼そう痒症各 2 件、結膜充血、点状角膜炎及び適用部位熱感各 1 件の 7 例 7 件に副作用発現が認め

られ、副作用発現率は 1.5% (7/466 例) であった。なお、安全性評価対象症例から除外した 9 例においては、副作用は認められなかった。第 2 回調査において副作用発現症例は認められなかった。なお、安全性評価対象症例から除外した 16 例においても、副作用は認められなかった。承認時の第Ⅲ相試験結果（以下、「承認時」という。）の副作用発現率は、5.8% (25/429 例) であり、本調査の副作用発現率は承認時と比較して低かった。第 1 回調査で発現した副作用はいずれも非重篤な副作用⁴であり、承認時の副作用に対して特異的なものはなかった。

安全性に影響を及ぼす可能性があると考えられる患者背景等として、性別、妊娠の有無、年齢、使用理由、初診時主症状、投与前重症度、基礎疾患・合併症の有無（眼合併症、肝機能障害、腎機能障害、その他の合併症）、医薬品の副作用歴、アレルギー歴の有無、本剤の使用状況（1 日投与量（片眼）、1 日投与量（両眼）、総投与量、投与期間）、併用療法の有無、併用薬剤の有無について検討された。その結果、「基礎疾患・合併症-肝機能障害の有無」、「医薬品の副作用歴の有無」について副作用発現率に有意差が認められた。

これらについて申請者は以下のように説明した。

第 1 回調査においては、肝機能障害を有する 14 症例のうち、1 症例に副作用が認められ、副作用発現率は 7.1% (1/14 例) であり、肝機能障害なし症例の副作用発現率である 0.6% (2/315 例) に比較して有意に高かった。肝機能障害を有する 1 症例に発現した副作用は眼そう痒症（非重篤）であり、肝機能障害の詳細は B 型肝炎であった。当該患者層における副作用発現症例数が 1 例と少ないことから、当該患者層に対する本剤の安全性に問題があるとは結論付けられなかった。医薬品の副作用歴の有無別では、「有」の 8 症例のうち 1 症例に副作用が認められ、副作用歴有りの副作用発現率は 12.5% (1/8 例) であり、医薬品の副作用歴なし症例の副作用発現率 1.1% (4/373 例) に比較して有意に高かった。医薬品の副作用歴を有する 1 症例に発現した副作用は適用部位熱感（非重篤）であった。当該症例の医薬品の副作用歴の詳細は、ブチルスコポラミン臭化物による皮疹であったが、副作用発現症例数が少ないこと、また、販売開始以降の自発報告においても同様の報告を収集し得ていないことから、当該患者層に対する本剤の安全性に問題があるとは結論付けられなかった。

なお、第 2 回調査においては副作用が認められなかったことから、安全性に影響を及ぼす可能性があると考えられる患者背景の要因別の検討は実施されなかった。

8-2 有効性

有効性については、第 1 回調査の安全性評価対象症例 466 例中、有効性判定不能症例 7 例、効能外症例 3 例（蜂巣炎 1 例、霰粒腫 2 例）を除外した、456 例が有効性評価対象症例とされた。全般改善度評価³に基づく無効率は 5.7% (26/456 例) であった。第 2 回調査の安全性評価対象症例 496 例中、効能外症例 3 例（クラミジア性結膜炎、カタル性角膜潰瘍及び流行性角結膜炎各 1 例）、初診時所見なし症例 2 例、有効性判定不能及び不適正調査症例各 1 例を除外した 489 例が有効性評価対象症例とされた。全般改善度評価³に基づく無効率は 4.3% (21/489 例) であった。一方で承認時の有効性の評価³に基づく無効率は 6.0% (16/266 例) であった。本調査と承認時の有効性評価基準は異なるものの、本調査の無効率は治験と比べいずれも低かった。

第 1 回及び第 2 回調査の有効性に影響を及ぼす可能性があると考えられる患者背景の要因とし

⁴ 使用上の注意から予測できない副作用が含まれているため、公表時に「いずれも使用上の注意から予測できる副作用」から「いずれも非重篤な副作用」へ訂正。なお、訂正による再審査結果に変更はない。

て、性別、年齢、入院・外来、使用理由、初診時主症状、投与前重症度、罹病期間、基礎疾患・合併症の有無（眼合併症、肝機能障害、腎機能障害、その他の合併症）、本剤の使用状況（1日投与量（片眼）、1日投与量（両眼）、総投与量、投与期間）、併用療法の有無、（併用療法の施行内容（時期、回数等）は第2回調査のみ）、併用薬剤の有無、初診時検出菌（起炎菌）の菌種別の無効率が検討された。その結果、第1回調査では使用理由、投与期間及び併用療法の有無について、第2回調査については使用理由、罹病期間、併用療法の有無及び併用療法の種類で無効率に有意差が認められた。

これらについて申請者は以下のように説明した。

使用理由については、涙嚢炎及び眼瞼炎・結膜炎の無効率はそれぞれ 32.1% (9/28 例) 及び 100% (1/1 例) であり、他の使用理由より有意に高かった。眼瞼炎・結膜炎 1 症例については症例数が少ないことから要因について考察することができなかった。涙嚢炎においては、その主症状である逆流分泌物の消退が効果判定に大きく影響するものと考えられ、不変と判定された症例においては、逆流分泌物が完全に消退していないケースが散見された。併用療法の有無については、併用療法「有」の無効率 27.6% (8/29 例) は「無」の無効率 4.2% (18/427 例) と比較して有意に高かった。併用療法「有」の「不変」判定症例 8 症例のうち涙嚢炎を使用理由とする症例は 6 例であった。これらの結果から、涙嚢炎治療の成否に対しては、併用処置により涙道通過障害が改善され、逆流分泌物が消退するか否かが大きく影響することが示唆されたが、本調査においては併用処置の施行時期を含めた詳細な内容について調査項目に設定していなかった。これらのことから、涙嚢炎に対する本剤の投与効果について、さらに適切に検討するためには、併用処置の施行内容（時期、回数等）を詳細に調査する必要があると考えられた。また、投与期間については、28 日以上が無効率が 14.3% (8/56 例) であり、他の投与期間よりも有意に高かった。投与期間 28 日以上症例群における使用理由について検討したが、特定の使用理由が多く層別される等の傾向は認められなかった。第 2 回調査の使用理由については、涙嚢炎の無効率が 16.0% (4/25 例) であり、他の使用理由より有意に高かった。第 2 回調査においては、涙嚢洗浄等の併用処置の詳細を検討したところ、涙嚢炎 25 例における涙嚢洗浄施行有無別の無効率は、17.6% (3/17 例) 及び 16.7% (1/6 例) であり、同程度であった。このことから、涙嚢洗浄の施行は全般改善度に大きく影響しないことが示唆された。一方、涙嚢炎は急性あるいは慢性涙嚢炎に細分化され、それぞれに特徴的な臨床所見として急性涙嚢炎では涙嚢部の発赤・腫脹であり、慢性涙嚢炎では逆流分泌物である。すなわち、初診時主症状の層別結果から類推するに、本調査で収集された涙嚢炎 25 例の主要な構成要因は慢性涙嚢炎であったと考えられ、また逆流分泌物除去を目的として 68.0% (17/25 例) の症例で涙嚢洗浄が施行されていた。したがって、逆流分泌物は抗菌点眼剤のみでは完治困難であるとされている⁵が、有効率が 80%以上であることから特に問題はないと考える。また、涙嚢炎 25 例における併用療法施行率は 76.0% (19/25 例) であり、他の使用理由における施行率（眼瞼炎：15.8%、麦粒腫：28.8%、瞼板腺炎：33.3%、結膜炎：1.5%、角膜炎：6.3%、角膜潰瘍：4.8%）に比して高かったことから、併用療法の有無別においても有意差が認められたものと考えられる。罹病期間については、3 日以上 7 日未満及び 7 日以上 14 日未満の無効率が 5.5% (5/91 例) および 5.2% (3/58 例) であり、他の層より有意に高かったが、いずれも 90%以上が有効であ

⁵ 大橋裕一ら：眼科プラクティス 28.2009.

ることから、特に問題視する必要はないと考えられた。

8-3 細菌学的効果

細菌学的効果について、投与前の菌検査結果（初診時検出菌）が陽性であり、且つ投与開始から 14±4 日以内に検体採取が可能であった症例すなわち細菌学的効果が検出可能であった症例として、第 1 回調査及び第 2 回調査でそれぞれ 276 例及び 356 例における細菌学的効果について、承認時と同様に「日本眼感染症学会判定の効果判定基準」⁶に則り判定した結果を承認時の結果と比較したところ、次表のとおりであった。

表 2 細菌学的効果（第 1 回、第 2 回及び承認時）

		3±1 日	7±2 日	14±4 日	消失せず	計
第 1 回調査	消失症例	20	117	99	40	276
	累積消失率	7.3%	49.6%	85.5%		
第 2 回調査	消失症例	34	212	56	54	356
	累積消失率	9.6%	69.1%	84.8%		
承認時	消失症例	150	31	17	15	213
	累積消失率	70.4%	85.0%	93.0%		

これについて申請者は以下のように説明した。

第 1 回調査及び第 2 回調査における 14±4 日時点の累積消失率は、それぞれ 85.5%及び 84.8%であり、いずれも承認時の 93.0%に比べ低かった。これは、承認時における各観察時期の受診率は 100%であったのに対し、本調査での各観察時期の受診率が低かったことが主な要因であると考えられ、使用実態下における患者再診タイミングより補足される消失率としては妥当な成績であると判断した。その理由は、第 1 回調査時に 49.6%と低かった 7±2 日時点の累積消失率は、第 2 回調査では 69.1%に上昇したが、これは、次表に示すように第 2 回調査の 7±2 日時点における検体採取例数率（73.6%）が、第 1 回調査時（50.0%）より高かったことに起因するものと考えられた。

表 3. 本調査における再診例数

		初診	3±1 日	7±2 日	14±4 日
第 1 回調査	受診例数	276	31	146	143
	検体採取例数 (%)	—	24 (8.7%)	138 (50.0%)	126 (45.7%)
第 2 回調査	受診例数	356	40	270	86
	検体採取例数 (%)	—	34 (9.6%)	262 (73.6%)	67 (18.9%)

従って、各観察時期の受診率が 100%である承認時に比べ、両調査における消失率が低かった要因は、使用実態下における受診頻度であることが示唆された。さらに、平成 20 年に実施した第 2 回調査における 14±4 日時点の累積消失率は、第 1 回調査（平成 18 年）と同等であり、経年的な消失率の低下は認められていない。すなわち、本剤薬効の本質である外眼部感染症起因菌に対する細菌学的効果は良好に維持されているものと考えられた。計 2 回の特定使用成績調査の成績より、本剤の製造販売後における細菌学的効果の推移は、問題なく検証できたものと考えられた。

機構は、申請者の説明を了承し、計 2 回の細菌学的効果（菌の消長）に関する調査における安全性、有効性及び細菌学的効果について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

⁶ 三井幸彦他、細菌性外眼部感染症に対する汎用性抗生物質等点眼液の評価基準、1985. 日本眼科学会雑誌 90:511-515、1986.

9. 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、高齢者、妊産婦、肝機能障害を有する患者、腎機能障害を有する患者、長期使用患者）については、特定使用成績調査として収集された症例より抽出され、それぞれ安全性について検討が行われ、申請者は次のように説明した。

小児（15歳未満）：安全性については、「1歳未満の小児に対する調査」において113例、「新生児（生後27日以下）に対する調査」において65例（低出生体重児8例、正期産新生児57例）、「細菌学的効果（菌の消長）」第1回調査において49例、第2回調査において51例、「眼科周術期に対する長期使用時（術後15日以上）の調査」において1例の計279例が集積されたが、副作用は認められなかった。有効性については、「1歳未満の小児に対する調査」において109例、「新生児（生後27日以下）に対する調査」において61例、「長期使用に関する調査」において1例、「細菌学的効果（菌の消長）」第1回調査において48例、「細菌学的効果（菌の消長）」第2回調査において51例の計270例が集積された。「1歳未満の小児に対する調査」においては、有効性評価対象症例109例中、無効症例が3例であったことから無効率は2.8%（3/109例）であり、「新生児（生後27日以下）に対する調査」においては、有効性評価対象症例61例中、無効症例が1例であったことから無効率は1.6%（1/61例）であった。また、「長期使用に関する調査」の1例において「術後感染症」の発現が認められなかったことから、無効率は0%（0/1例）であった。さらに、「細菌学的効果（菌の消長）」第1回調査においては、48例のうち無効症例が1例であったことから無効率は2.1%（1/48例）であり、「細菌学的効果（菌の消長）」第2回調査においては、51例に無効症例はなかった。したがって、小児集団における無効率は1.9%（5/270例）であり、成人（15歳以上65歳未満）集団における4.4%（18/410例）に比して、無効率が上昇するなどの問題点は認められなかった。以上の結果を踏まえ、申請者は、「使用上の注意」の小児への投与の項について、「低出生体重児」、「新生児」及び「乳児」に対する本剤の安全性及び有効性に問題はないものと考えた。

高齢者（65歳以上）：安全性については、「眼科周術期に対する長期使用時（術後15日以上）の調査」において232例、「細菌学的効果（菌の消長）」第1回調査において238例、第2回調査において248例の計718例が集積され、5例5件に副作用が認められ、高齢者の副作用発現率は0.7%（5/718例）であり、成人（15歳以上65歳未満）の副作用発現率1.0%（4/419例）に発現率が上昇する等の問題は認められなかった。高齢者で認められた副作用は、眼圧上昇、前房のフィブリン、結膜充血、眼刺激及び点状角膜炎各1件で、高齢者における特異性は示唆されなかった。有効性については、「長期使用に関する調査」において231例、「細菌学的効果（菌の消長）」第1回調査において234例、「細菌学的効果（菌の消長）」第2回調査において245例の計710例を集積された。その結果、「長期使用に関する調査」の231例においては、「術後感染症」の発現が認められなかったことから、無効率は0%（0/231例）であった。また、「細菌学的効果（菌の消長）」第1回調査においては、234例のうち無効症例が18例であったことから、無効率は7.7%（18/234例）であり、「細菌学的効果（菌の消長）」第2回調査においては、245例のうち無効症例が10例であったことから、無効率は4.1%（10/245例）であった。したがって、高齢者集団における無効率は3.9%（28/710例）であり、成人（15歳以上65歳未満）集団における4.4%（18/410例）に比して無効率が上昇するなどの問題点は認められなかった。

妊産婦：安全性については、「妊産婦に対する調査」において妊婦8例及び授乳婦13例、また、

「細菌学的効果（菌の消長）」第2回調査において妊婦1例が集積されたが、母体における副作用の発現は認められなかった。出産予定時期に追跡調査（分娩および産後の状況、出生児の状況）可能であった3例において、母体における分娩児異常として帝王切開1例が認められ、また、出生児における異常として先天性鼻涙管狭窄および産後の異常として突然死（産後4ヵ月）が同一の出生児に認められた。いずれの事象も本剤と因果関係は否定されており、重大な問題を示唆するものではなかった。なお、追跡調査が実施できなかった6例の妊婦症例については、再来院がなかったため調査不能であった。さらに、「妊産婦に対する調査」において集積された授乳婦13例については、授乳中の乳児の状況を含め調査し、有害事象は認められなかった。有効性については、「妊産婦に対する調査」において有効性評価対象症例として20例（妊婦8例および授乳婦12例）、また「細菌学的効果（菌の消長）」第2回調査において妊婦1例が集積された。その結果、「妊産婦に対する調査」における20例、および「細菌学的効果（菌の消長）」第2回調査における妊婦1例において、無効症例はなかった。したがって、症例数が十分とは言えないものの、妊産婦に対する本剤の有効性に問題はないものと考えられた。

肝機能障害を有する患者：安全性については、「眼科周術期に対する長期使用時（術後15日以上）の調査」において10例、「細菌学的効果（菌の消長）」第1回調査において14例、同じく第2回調査において10例の計34例を集積し、1例1件の副作用が認められた。肝機能障害を有する患者の副作用発現率は2.9%（1/34例）であり、肝機能障害を有さない症例の副作用発現率0.6%（8/1403例）に比べて高い傾向が示唆されたものの、肝機能障害を有する患者で発現した副作用は眼そう痒症であり、肝機能障害を有する患者に限定して発現している等の特異性は認められず、特に問題視する必要はないと考えられた。有効性については、「長期使用に関する調査」において10例、「細菌学的効果（菌の消長）」第1回調査において14例、「細菌学的効果（菌の消長）」第2回調査において10例の計34例が集積された。その結果、「長期使用に関する調査」の10例において「術後感染症」の発現が認められなかったことから、無効率は0%（0/10例）であった。また、「細菌学的効果（菌の消長）」第1回調査においては、14例のうち無効症例が1例であったことから、無効率は7.1%（1/14例）であり、「細菌学的効果（菌の消長）」第2回調査の10例に無効症例は認められなかった。したがって、肝機能障害を有する患者における無効率は2.9%（1/34例）であり、肝機能障害を有さない患者群における4.0%（38/954例）に比して無効率が上昇するなどの問題点は認められなかった。

腎機能障害を有する患者：安全性については、「眼科周術期に対する長期使用時（術後15日以上）の調査」において6例、「細菌学的効果（菌の消長）」第1回調査において19例、第2回調査において9例の計34例が集積されたが、副作用は認められなかった。有効性については、腎機能障害を有する患者は、「長期使用に関する調査」において6例、「細菌学的効果（菌の消長）」第1回調査において19例、「細菌学的効果（菌の消長）」第2回調査において9例の計34例が集積された。その結果、「長期使用に関する調査」の6例において「術後感染症」の発現が認められなかったことから、無効率は0%（0/6例）であった。また、「細菌学的効果（菌の消長）」第1回調査の19例、「細菌学的効果（菌の消長）」第2回調査の9例において、無効症例は認められなかった。したがって、腎機能障害を有する患者においては、無効症例は認めなかったことから、腎機能障害を有さない患者に比して無効率が上昇するなどの問題点は認められなかった。

長期投与患者：承認時まで投与成績を有していない「15日以上投与」を長期投与と定義し

たところ、安全性については、「1歳未満の小児に対する調査」において38例、「新生児（生後27日以下）に対する調査」において25例、「妊産婦に対する調査」において4例、「眼科周術期に対する長期使用時（術後15日以上）の調査」において256例（術前投与を含む）、「細菌学的効果（菌の消長）」第1回調査において214例、同じく第2回調査において106例の計643例が集積され、4例4件の副作用が認められた。長期使用者の副作用発現率は0.6%（4/643例）であり、14日以下の投与症例における副作用発現率0.6%（5/794例）と同等であった。長期使用患者で発現した副作用は、眼圧上昇、前房のフィブリン、結膜充血、眼刺激及び点状角膜炎各1件であり、特異性は示されなかった。有効性については、「1歳未満の小児に対する調査」において36例、「新生児（生後27日以下）に対する調査」において24例、「妊産婦に対する調査」において4例、「長期使用に関する調査」において255例（術前投与を含む）、「細菌学的効果（菌の消長）」第1回調査において209例、「細菌学的効果（菌の消長）」第2回調査において103例の計631例が集積された。これら調査のうち、無効症例が認められた「1歳未満の小児に対する調査」、「新生児（生後27日以下）に対する調査」、「細菌学的効果（菌の消長）」第1回調査及び「細菌学的効果（菌の消長）」第2回調査における「15日以上投与集団」ならびに「14日以下の投与集団」の無効率について検討した結果、投与期間別での無効率に影響は認められなかった。なお、「妊産婦に対する調査」において4例に無効症例は認められず、「長期使用に関する調査」の255例においては「術後感染症」の発現が認められなかったことから、無効率は0%（0/255例）であった。また、すべての調査における「15日以上投与集団」631例の無効率3.5%（22/631例）、ならびに「14日以下の投与集団」777例における無効率3.7%（29/777例）についても同等であり、15日以上投与により、無効率が上昇するなどの問題点は認められなかった。

以上の結果から申請者は、特別な背景を有する患者に関する安全性及び有効性に問題は認められなかったことから、「使用上の注意」の改訂等、現時点での措置・対応は必要ないと考えられた。

機構は、申請者の説明を了承し、特別な背景を有する患者に関する安全性に関して、現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

10. 副作用及び感染症

再審査期間中に機構へ報告した副作用（外国症例を除く）は11例13件であり、全て自発報告より入手した副作用であり、これらについて申請者は以下のように説明した。

入手した11例13件中、6例7件は「使用上の注意」から予測できない（未知の）重篤な副作用であり、その内訳は角膜穿孔2件（転帰：回復、不明）、角膜潰瘍（転帰：不明）、角膜浮腫（転帰：未回復）及び角膜上皮障害（転帰：未回復）各1件、アナフィラキシー2件（転帰：ともに回復）であった。現時点において、集積した未知の重篤な副作用については、集積症例数が少なくいずれも「使用上の注意」に追記する等の改訂は行わず、今後とも同様の情報の収集に努め、適切に対応したいと考えた。その他3例4件は未知の非重篤な副作用であり、その内訳は角膜浮腫、表層角膜炎、不快感及び接触性皮膚炎各1件であった。これらの転帰について、接触性皮膚炎の不明を除き、軽快又は回復であった。現時点においては、集積した非重篤・未知の副作用については、集積症例数が少なくいずれも「使用上の注意」に追記する等の改訂は行わないこととした。また、2例2件は「使用上の注意」から予測できる（既知の）非重篤な副作用であり、そ

の内訳は、発疹（転帰：回復）、顔面皮疹（転帰：回復）各 1 例 1 件であった。これらは同様の症例を 8 例集積した時点で使用上の注意の改訂を平成 19 年 2 月に行い、「発疹」として「その他の副作用」の項へ追記した。

再審査期間終了以降平成 23 年 9 月 14 日までに、機構に報告した重篤な副作用はなかった。一方、未知の非重篤な副作用は 12 例 13 件であり、これらの副作用の種類、件数及び転帰は以下のとおりであった。角膜びらん（転帰：回復）、眼の異物感（転帰：回復）、眼瞼色素沈着（転帰：不明）、眼瞼皮下出血（転帰：未回復）、多汗症（転帰：不明）、皮膚刺激（転帰：不明）、味覚異常（転帰：不明）、顔面潮紅（転帰：未回復）、耳痛（転帰：未回復）、浮腫性めまい（転帰：回復）、赤色尿（転帰：不明）、血圧低下（転帰：回復）、喀痰異常（転帰：不明）各 1 件であった。これらのうち本剤発売開始以降累積件数が 5 件以上となった角膜びらん、眼の異物感、眼瞼色素沈着及び浮動性めまいについて申請者は以下のように説明した。

角膜びらんについては、再審査期間中に集積した 5 例（全て医師報告）のうち、本剤継続投与中に併用薬の抗真菌剤の投与中止にて症状回復した症例、及び不適切な用法の影響が疑われる症例（患者の自己判断で偶然所持していた本剤を一般用点眼剤のように使用）各 1 例を除くと、集積症例数は 3 例となる。これら 3 例は、いずれも本剤投与開始当日または翌日に角膜びらんを発現しているが、3 例とも他の点眼剤が併用されており、さらに 2 例では本剤中止後の回復性が追跡確認できなかった。本剤および併用薬中止後に、症状の回復が確認された 1 例は因果関係が疑われた症例であった。これらのことから、再審査期間では集積件数が少なく、「使用上の注意」の改訂は必要ないと判断した。一方、再審査期間満了から平成 23 年 9 月 14 日までに、あらたに 1 例を入手（医師報告）した。当該症例は、白内障術前の無菌化療法を使用目的とし、本剤投与開始から 2 日目に角膜びらんが発現し、投与中止後に回復性が示されたことから、因果関係が疑われる症例であった。

眼の異物感については、再審査期間中に集積した 5 例（医師報告 3 例、薬剤師報告 2 例）のうち、医師からの報告 3 例については、不適切な保管の影響が疑われる症例（本剤を直射日光下に放置後に点眼した時に発現）及び手術（白内障）の影響が疑われる症例各 1 例を除くと、集積症例数は 1 例となった。当該症例については、本剤点眼直後に発現していることから因果関係が疑われると考えられる。また、薬剤師からの報告については、併用薬剤の懸濁点眼剤（ピマリシン点眼液）の影響が疑われる 1 例、及び薬剤を使用しているうちに徐々に異物感が発現した症例であったが、いずれの症例も詳細な情報は得られず、因果関係が明確ではなかった。これらのことから、再審査期間満了時点においては、集積件数が少なく「使用上の注意」の改訂は必要ないものと判断した。一方、再審査期間満了から平成 23 年 9 月 14 日までに、あらたに 1 例を入手（薬剤師報告）した。当該症例においては、白内障術後の感染予防を目的として本剤が投与され、眼の異物感が発現したが、本剤の継続投与により回復性が示された。

眼瞼色素沈着については、再審査期間中に集積した 4 例（全て医師報告）では、発現までの投与期間（1 日、10 日、189 日、不明）ならびに症状（下眼瞼の産毛の色調が濃くなった 1 例、下眼瞼が青紫色に変化 1 例、眼瞼色素沈着 2 例）が各々異なり、本剤以外の要因（併用薬、加齢）が疑われたため、さらに症例を集積した上で、詳細に検討する必要がある、再審査期間満了時点においては「使用上の注意」の改訂は必要ないと判断した。一方、再審査期間満了から平成 23 年 9 月 14 日までに、あらたに 1 例を入手（薬剤師報告）した。当該症例においては、麦粒腫に対し

て本剤が投与されたところ、眼瞼色素沈着を発現したが、当該症例は3歳の子供であったため点眼の遵守状況が悪く、気が付いたら上瞼が周りより黒くなったとする報告内容であり、因果関係は明らかではなかった。

浮動性めまいについては、再審査期間に集積した4例（医師報告1例、薬剤師報告2例、患者報告1例）のうち、医師から入手した1例は、本剤投与開始から3週間以上の経過後に発現しており、報告医は症状を確認しておらず、因果関係は判定不能であった。薬剤師からの報告である2例については、本剤投与開始から発現までの期間は不明であり、また、医療関係者以外からの報告は、めまいの基礎疾患がある患者であったが、詳細は不明であった。このようなことから、再審査期間満了時点においては、因果関係が疑われる集積件数が少なく「使用上の注意」の改訂は必要ないと判断した。一方、再審査期間終了から平成23年9月14日までに、あらたに1例を入手（医師報告）した。当該症例においては、結膜炎に対して本剤が投与され、投与開始2日目に浮動性めまい、血圧低下、嘔吐が発現し、本剤投与中止後に回復した。以降、2回の再投与時においても同様に浮動性めまい、血圧低下が発現し、中止後に回復したことから、本剤との関連性が疑われる症例であった。

以上のように、販売開始以降平成23年9月14日時点までに角膜びらん、眼の異物感各6例、眼瞼色素沈着、浮動性めまい各5例を集積しているが、因果関係が疑われる集積症例数が少ないため、「使用上の注意」は改訂せず、今後とも同様の情報の収集に努め、適切に対応したいと考える。

なお、再審査期間中及び再審査期間終了以降平成23年9月14日までに、感染症報告はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

11. 相互作用

再審査期間中及び再審査期間終了以降平成23年9月14日までに、相互作用の疑われる副作用発現症例や、相互作用に関する研究報告はなかった。

12. 重大な措置、海外からの情報

国内の措置に関する情報は入手されなかった。

外国において、平成23年9月14日時点でガチフロキサシン点眼剤は39ヵ国で承認されている。措置状況は、承認された39ヵ国においては行われていない。

13. 研究報告

再審査期間中及び再審査期間終了以降平成23年9月14日までに報告対象となるような本剤に関する研究報告はなかった。

なお、承認前に「小児（1歳以上11歳未満）」を対照として実施した臨床試験成績について平成16年11月2日付にて機構報告し、その成績については、平成17年3月に使用上の注意に反映

されている。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上