

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

処方箋医薬品

広範囲抗菌点眼剤

**ガチフロ<sup>®</sup>点眼液0.3%**

**GATIFLO<sup>®</sup> OPHTHALMIC SOLUTION 0.3%**

ガチフロキサシン点眼液

剤形	水性点眼剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品 (注意－医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	1 mL中にガチフロキサシン水和物3.2mg (ガチフロキサシンとして3mg) 含有
一般名	和名：ガチフロキサシン水和物 (JAN) 洋名：Gatifloxacin Hydrate (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2008年6月24日 薬価基準収載年月日：2008年12月19日 発売年月日：2004年9月7日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：千寿製薬株式会社 販 売：武田薬品工業株式会社 提 携：杏林製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	千寿製薬株式会社 カスタマーサポート室 TEL 0120-06-9618 FAX 06-6201-0577 受付時間 9:00～17:30 (土、日、祝日を除く) 医療関係者向けホームページ <a href="http://www.senju.co.jp/">http://www.senju.co.jp/</a>

※本IFは2015年1月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

※最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ

<http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

# IF利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

### [IFの様式]

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

#### [IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」（以下、「IF記載要領2013」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [IFの発行]

- ①「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

### 3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

# 目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	2
II. 名称に関する項目	3
1. 販売名	3
(1) 和名	3
(2) 洋名	3
(3) 名称の由来	3
2. 一般名	3
(1) 和名(命名法)	3
(2) 洋名(命名法)	3
(3) ステム	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名(命名法)	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4
7. CAS登録番号	4
III. 有効成分に関する項目	5
1. 物理化学的性質	5
(1) 外観・性状	5
(2) 溶解性	5
(3) 吸湿性	5
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	5
(5) 酸塩基解離定数	5
(6) 分配係数	6
(7) その他の主な示性値	6

2. 有効成分の各種条件下における安定性	6
3. 有効成分の確認試験法	7
(1) 紫外可視吸光度測定法	7
(2) 赤外吸収スペクトル測定法	7
4. 有効成分の定量法	7
<b>IV. 製剤に関する項目</b>	<b>8</b>
1. 剤形	8
(1) 投与経路	8
(2) 剤形の区別、外観及び性状	8
(3) 製剤の物性	8
(4) 識別コード	8
(5) pH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等	8
(6) 無菌の有無	8
2. 製剤の組成	8
(1) 有効成分（活性成分）の含量	8
(2) 添加物	8
(3) 添付溶解液の組成及び容量	8
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法	9
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	9
5. 製剤の各種条件下における安定性	9
(1) 長期保存試験	9
(2) 加速試験、苛酷試験	9
6. 溶解後の安定性	10
7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	10
8. 溶出性	10
9. 生物学的試験法	10
10. 製剤中の有効成分の確認試験法	10
11. 製剤中の有効成分の定量法	10
12. 力価	10
13. 混入する可能性のある夾雑物	10

14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	10
15. 刺激性	11
16. その他	11
<b>V. 治療に関する項目</b>	12
1. 効能又は効果	12
2. 用法及び用量	12
3. 臨床成績	12
(1) 臨床データパッケージ	12
(2) 臨床効果	12
(3) 臨床薬理試験	14
(4) 探索的試験	14
(5) 検証的試験	14
(6) 治療的使用	15
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b>	17
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	17
2. 薬理作用	17
(1) 作用部位・作用機序	17
(2) 薬効を裏付ける試験成績	19
(3) 作用発現時間・持続時間	24
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b>	25
1. 血中濃度の推移・測定法	25
(1) 治療上有効な血中濃度	25
(2) 最高血中濃度到達時間	25
(3) 臨床試験で確認された血中濃度	25
(4) 中毒域	25
(5) 食事・併用薬の影響	25
(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因	25

2. 薬物速度論的パラメータ	26
(1) 解析方法	26
(2) 吸収速度定数	26
(3) バイオアベイラビリティ	26
(4) 消失速度定数	26
(5) クリアランス	26
(6) 分布容積	26
(7) 血漿蛋白結合率	26
3. 吸 収	27
4. 分 布	27
(1) 血液－脳関門通過性	27
(2) 血液－胎盤関門通過性	27
(3) 乳汁への移行性	27
(4) 髄液への移行性	27
(5) その他の組織への移行性	28
5. 代 謝	30
(1) 代謝部位及び代謝経路	30
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種	30
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	30
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	30
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	30
6. 排 泄	31
排泄部位及び経路、排泄率、排泄速度	31
7. トランスポーターに関する情報	31
8. 透析等による除去率	31
<b>Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b>	<b>32</b>
1. 警告内容とその理由	32
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	32
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	32

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	32
5. 慎重投与内容とその理由	32
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	32
7. 相互作用	32
(1) 併用禁忌とその理由	32
(2) 併用注意とその理由	32
8. 副作用	33
(1) 副作用の概要	33
(2) 重大な副作用と初期症状	33
(3) その他の副作用	33
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	34
(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度	35
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	35
9. 高齢者への投与	35
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	35
11. 小児等への投与	36
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	36
13. 過量投与	36
14. 適用上の注意	37
15. その他の注意	37
16. その他	37
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	<b>38</b>
1. 薬理試験	38
(1) 薬効薬理試験	38
(2) 副次的薬理試験	38
(3) 安全性薬理試験	38
(4) その他の薬理試験	38
2. 毒性試験	38
(1) 単回投与毒性試験	38



(2) 反復投与毒性試験	39
(3) 生殖発生毒性試験	39
(4) その他の特殊毒性	40
<b>X. 管理的事項に関する項目</b>	<b>43</b>
1. 規制区分	43
2. 有効期間又は使用期限	43
3. 貯法・保存条件	43
4. 薬剤取扱い上の注意点	43
(1) 薬局での取り扱い上の留意点について	43
(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）	43
(3) 調剤時の留意点について	43
5. 承認条件等	43
6. 包    装	43
7. 容器の材質	43
8. 同一成分・同効薬	44
9. 国際誕生年月日	44
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	44
11. 薬価基準収載年月日	44
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	44
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	44
14. 再審査期間	44
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	44
16. 各種コード	44
17. 保険給付上の注意	44
<b>XI. 文    献</b>	<b>45</b>
1. 引用文献	45
2. その他の参考文献	45

<b>XII. 参考資料</b> .....	46
1. 主な外国での発売状況.....	46
2. 海外における臨床支援情報.....	46
<b>XIII. 備    考</b> .....	47
その他の関連資料.....	47

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

細菌性結膜炎に代表される眼感染症の治療において、起炎菌の菌種や薬剤に対する感受性が明確でない状況下では、できるだけ広域の抗菌スペクトルと強力な抗菌力を有する薬剤の使用が求められ、キノロン系抗菌点眼剤の臨床適用以降、広く臨床現場において使用されている。しかし、既存のキノロン系抗菌点眼剤はグラム陽性菌、特に肺炎球菌などのレンサ球菌属に対する抗菌力がβ-ラクタム系抗菌点眼剤より弱いことから、これらの起炎菌による疾患の治療には不向きとされている。また、使用量の増加に伴って、眼感染症患者や健康人から分離された臨床分離株において既存のキノロン系抗菌薬に対する耐性化が進み、感受性が低下しているとの報告がある。

ガチフロキサシンは、杏林製薬株式会社において開発された、日本で初めてキノロン骨格の8位にメトキシ基を導入したキノロン系抗菌薬Eight Methoxy Quinolone (EMQ) である。

キノロン骨格の1位にシクロプロピル基、8位にメトキシ基を導入することにより、グラム陰性菌に対する強い抗菌力に加え、ブドウ球菌属、レンサ球菌属をはじめとするグラム陽性菌や嫌気性菌に対する抗菌力が増強された。さらに、8位にメトキシ基をもつことで、細菌の標的酵素であるDNAジャイレースとトポイソメラーゼIVの両酵素を強力に同程度阻害（デュアルインヒビター）し、標的酵素の変異によるMIC上昇が軽減される（*in vitro*: 黄色ブドウ球菌、肺炎球菌）という特徴をもっている。

千寿製薬株式会社では、このようなガチフロキサシンの特徴に着目し、眼感染症の治療において必要とされる広域の抗菌スペクトルと強い抗菌力をもち、耐性菌の発現しにくい点眼剤として開発を進め、2004年7月「ガチフロ0.3%点眼液」として承認を取得した。

その後、「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日付厚生省医薬安全局長通知医薬発第935号）に従った販売名の代替新規申請を行い、2008年6月に「ガチフロ点眼液0.3%」として承認を取得し、その後、2011年12月に再審査結果が通知された。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 日本で初めてキノロン骨格の8位にメトキシ基を導入 [Eight Methoxy Quinolone (EMQ)] したガチフロキサシンの点眼剤である。〔1、3ページ参照〕
- (2) グラム陰性菌をはじめ、グラム陽性菌（ブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌等）に対しても、強い抗菌力を示す。（*in vitro*）〔19、20ページ参照〕
- (3) 抗菌スペクトルは広域で、眼感染症の原因となる広範囲の細菌に抗菌力を示す。（*in vitro*）〔21、22ページ参照〕
- (4) DNAジャイレースとトポイソメラーゼIVを強力に同程度阻害すること（デュアルインヒビター）により、標的酵素変異によるMIC上昇が軽減される。（*in vitro*: 黄色ブドウ球菌、肺炎球菌）〔17、18ページ参照〕
- (5) 良好な眼組織移行性が認められている。（ウサギ）〔28、29ページ参照〕
- (6) 結膜炎、眼瞼炎、涙嚢炎等の外眼部感染症に対する有効率（有効以上）は94.0%であった。また、眼科手術期の無菌化療法において、手術前の無菌化率は74.1%、手術後14日目の無菌化率は96.5%であった。〔12～14ページ参照〕
- (7) 承認時、小児等（1～11歳）対象の臨床試験及び特定使用成績調査での総症例1,866例中34例（1.82%）に副作用が認められた。

主な副作用内容は、刺激感14件（0.75%）、痒痒感8件（0.43%）、霧視2件（0.11%）、点状角膜炎2件（0.11%）、蕁麻疹1件（0.05%）、鼻漏1件（0.05%）、虹彩炎1件（0.05%）、眼瞼炎1件（0.05%）、結膜炎1件（0.05%）、結膜出血1件（0.05%）、流涙1件（0.05%）であった（再審査終了時）。〔33、34ページ参照〕

重大な副作用として、経口剤で、ショック、アナフィラキシー様症状（頻度不明）があらわれるとの報告があるので、観察を十分に行い、紅斑、発疹、呼吸困難、血圧低下、眼瞼浮腫等の症状が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和 名

ガチフロ点眼液0.3%

#### (2) 洋 名

GATIFLO OPHTHALMIC SOLUTION 0.3%

#### (3) 名称の由来

「新規構造 (Eight Methoxy Quinolone) を有するフルオロキノロン系抗菌薬による世界的な抗菌治療」を表す「Global Antibiotic Treatment by Improved Fluoroquinolone」から命名した。

### 2. 一般名

#### (1) 和 名 (命名法)

ガチフロキサシン水和物 (JAN)

#### (2) 洋 名 (命名法)

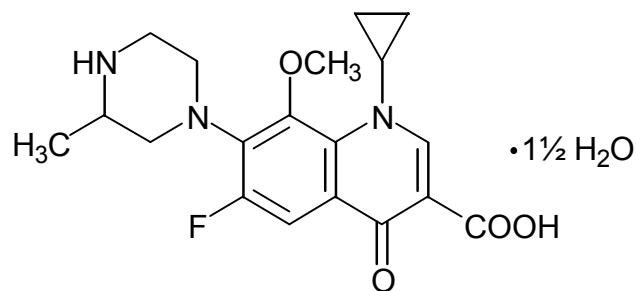
Gatifloxacin Hydrate (JAN)

#### (3) ステム

ナリジクス酸系抗菌剤: -oxacin

### 3. 構造式又は示性式

構造式:



### 4. 分子式及び分子量

分子式:  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_4 \cdot 1\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$

分子量: 402.42

5. 化学名 (命名法)

(±)-1-Cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-8-methoxy-7-(3-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid sesquihydrate(IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号 : GFLX (日本化学療法学会制定)

7. CAS登録番号

180200-66-2 (Gatifloxacin Sesquihydrate)

112811-59-3 (Gatifloxacin)

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色～微黄色の結晶又は結晶性の粉末である。

##### (2) 溶解性

###### 1) 各種溶媒に対する溶解性 (20℃)

溶 媒	ガチフロキサシン水和物 1gを溶かすのに要する溶媒量 (mL)	溶解性の表現
酢酸 (100)	2 ~ 9.5	溶けやすい
希水酸化ナトリウム試液	10 ~ 25	やや溶けやすい
酢酸 (100)・硫酸試液/水混液 (6:1)	28 ~ 67* <sup>1</sup>	やや溶けにくい
アセトニトリル	96 ~ 499	溶けにくい
薄めたリン酸 (1→1000)	97 ~ 898	溶けにくい
水	96 ~ 998* <sup>2</sup>	溶けにくい
メタノール	798 ~ 959	溶けにくい
エタノール (95)	3802 ~ 9990* <sup>3</sup>	極めて溶けにくい
水酸化ナトリウム試液	2 ~ 9.1	溶けやすい

3ロットで繰り返し3回のうち最小値及び最大値を示した。

\* 1 3ロット中1ロットの繰り返し3回のうち1回で67mLでも溶解しなかったが、別途飽和溶液法により溶解性を調べたところ、本品1gを溶かすのに要する溶媒量は23mLであった。したがって、67mLで溶解しなかったのはばらつきによるものと考えられ、やや溶けにくいと判断した。

\* 2 3ロット中1ロットの繰り返し3回のうち1回で998mLでも溶解しなかったが、別途飽和溶液法により溶解性を調べたところ、本品1gを溶かすのに要する溶媒量は300mLであった。したがって、998mLで溶解しなかったのはばらつきによるものと考えられ、溶けにくいと判断した。

\* 3 3ロット中1ロットの繰り返し3回のうち1回で9990mLでも溶解しなかったが、別途飽和溶液法により溶解性を調べたところ、本品1gを溶かすのに要する溶媒量は390mLであった。したがって、9990mLで溶解しなかったのはばらつきによるものと考えられ、極めて溶けにくいと判断した。

###### 2) 溶解度とpHの関係 (25℃)

pH 2～5の範囲では40～60mg/mLの溶解度を示し、pH 7～9の範囲では3mg/mLの溶解度を示した。

##### (3) 吸湿性

温度：40℃、相対湿度：0～94%で、吸湿性は認められなかった。

##### (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：約187℃ (分解)

##### (5) 酸塩基解離定数

25℃における電位差滴定法より求めた解離定数

pKa<sub>1</sub> = 6.0、pKa<sub>2</sub> = 9.2

## (6) 分配係数

分配係数 (25℃) は、pH6.9～7.7の範囲で最大0.136～0.137を示した。

水 層	分配係数
pH1.9 ～ 3.1	0.00955 ～ 0.0126
pH4.0 ～ 5.9	0.0183 ～ 0.0908
pH6.9 ～ 7.7	0.136 ～ 0.137
pH8.8 ～ 11.9	0.111 ～ 0.0354

有機溶媒層：1-オクタノール 水層：Britton-Robinson緩衝液

## (7) その他の主な示性値

旋光性は認められなかった。

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

測定項目として、性状（色、形状）、確認試験（紫外吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル）、pH、純度試験（溶状）、水分、含量、分解生成物、粉末X線回折、熱分析は全試験にて実施した。苛酷試験の一部（60±2℃/90±5%RH、光安定性）においては異性体比も測定項目に加えた。

試 験	保存条件	保存形態	保存期間	結 果
長期保存試験	25±2℃ 60±5%RH・暗所	ポリエチレン袋に入れアルミ包装後ペーパードラム包装	36ヵ月	変化なし
加速試験	40±2℃ 75±5%RH 暗所		6ヵ月	熱分析*でDTAパターンの変化が認められた以外、その他の試験項目に変化なし
苛酷試験	温度 60±2℃ 暗所	ポリエチレン袋に入れペーパードラム包装	3ヵ月	性状及び溶状の色の変化、水分変化に伴うIR、熱分析のTG変化量の減少及び粉末X線回折パターンに変化あり 類縁物質が痕跡程度に増加、他は変化なし
	湿度 60±2℃ 10%RH 暗所	無包装 (シャーレ)		性状及び溶状の色の変化、水分の減少、水分減少に伴うIR、熱分析のTG変化量の減少及び粉末X線回折パターンに変化あり 類縁物質が痕跡程度に増加、他は変化なし
	60±2℃ 90±5%RH・暗所			DTAパターンの変化が認められた以外その他の試験項目に変化なし
光	白色蛍光灯 (1000Lux)	ポリ塩化ビニリデン製フィルムでカバー (シャーレ)	1200時間 (120万 Lux・hr)	性状の色は白色から微黄色に、溶状が淡黄色に変化し、類縁物質が痕跡程度出現した

\*熱分析とは

物質の温度を調節されたプログラムに従って変化させながら、その物質のある物理的性質を温度の関数として測定する一群の技法であり、主なものは以下のとおりである。

略 称	名 称	測定対象	単 位
DTA	示差熱分析	温度差	℃, μV
TG	熱重量測定	重 量	g



### 3. 有効成分の確認試験法

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法

### 4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフ法

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤 形

#### (1) 投与経路

点眼

#### (2) 剤形の区別、外観及び性状

##### 1) 剤形の区別

水性点眼剤

##### 2) 規 格

1 mL中にガチフロキサシン水和物3.2mg (ガチフロキサシンとして3mg) を含有する。

##### 3) 性 状

色：微黄色澄明

#### (3) 製剤の物性

該当資料なし

#### (4) 識別コード

該当しない

#### (5) pH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等

pH：5.6～6.3

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：0.9～1.1

#### (6) 無菌の有無

無菌製剤

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量

有効成分の含量：1 mL中 ガチフロキサシン水和物 3.2mg

(ガチフロキサシンとして 3mg) 含有

#### (2) 添 加 物

塩化ナトリウム（等張化剤）、塩酸（pH調節剤）、水酸化ナトリウム（pH調節剤）を含有する。

#### (3) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

### 3. 用時溶解して使用する製剤の調製法

該当しない

### 4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

### 5. 製剤の各種条件下における安定性

#### (1) 長期保存試験

試験項目	保存期間						
	開始時	6ヵ月	12ヵ月	18ヵ月	24ヵ月	30ヵ月	36ヵ月
性状	微黄色 澄明の液	同 左	同 左	同 左	同 左	同 左	同 左
pH <sup>*1</sup>	5.95	5.95	5.95	5.95	5.94	5.95	5.95
浸透圧比 <sup>*1</sup>	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.1
ガチフロキサシン 残存率 <sup>*1、*2</sup> (%)	100	100.5	101.9	101.8	103.5	104.1	105.1

保存条件：温度25℃、湿度40%RH

保存形態：最終包装〔5mLポリエチレン（扁平型）容器、ラベル及び紙箱〕

\*1 3ロットの平均値

\*2 残存率の上昇は、直接容器からの水分透過によるものである。

#### (2) 加速試験、苛酷試験

	保存条件	保存形態	保存期間	結果
加速試験	40℃ 25%RH以下	容器の材質：ポリプロピレン（無色、 円筒型） 容器の容量：5mL 容器の種類：気密容器 包装の形態：紙箱	1、2、3、6ヵ月	6ヵ月で含量（残存率）が106.0%と増加が認められた*が、その他の項目では経時変化は認められず安定であった。
苛酷試験	室温 なりゆき湿度 2000Lux	アルミホイル（遮光）	120万 Lux・hr以上 及び総近紫外 放射エネルギー として200W・h/m <sup>2</sup> 以上	直接容器のみ、直接容器にラベルを貼付した形態では含量がわずかに低下し類縁物質が増加したが、その他の各試験項目に変化は認められず安定であった。アルミホイル（遮光）では各試験項目とも変化は認められず安定であった。
		直接容器のみ		
		直接容器にラベルを貼付		

\*残存率の上昇は、直接容器からの水分透過によるものである。

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

8. 溶出性

該当しない

9. 生物学的試験法

該当しない

10. 製剤中の有効成分の確認試験法

紫外可視吸光度測定法

11. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフ法

12. 力 価

本剤は力価表示に該当しない

13. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

15. 刺激性

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 2. 毒性試験 (4) その他の特殊毒性 1) 点眼毒性試験の  
項 (p. 40) 参照

16. その他

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

〈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・モルガニー、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

### 2. 用法及び用量

[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。

本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最少限の期間の投与にとどめること。

(解説) 本剤は抗菌剤であり、細菌に対して直接作用しますが、菌種によっては効果を示さない場合があります。また、必要以上に使用すると耐性菌の発現が危惧されます。

(参考) 平成5年1月19日 厚生省薬務局安全課長通知 薬安第5号に基づいて記載しました。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

該当しない

#### (2) 臨床効果

外眼部感染症に対する効果

・疾患別

二重盲検比較対照試験を含む外眼部細菌感染症患者266例についての成績概要は表のとおりである。なお、1日投与量、投与期間は大部分が1回1滴、1日3回、14日間以内である。

表. 疾患別臨床効果

疾患名	有効率(%)有効以上
眼 瞼 炎	92.3 ( 12/ 13)
涙 嚢 炎	93.8 ( 15/ 16)
麦 粒 腫	84.4 ( 38/ 45)
結 膜 炎	97.6 (164/168)
瞼 板 腺 炎	86.7 ( 13/ 15)
角 膜 炎 (角膜潰瘍を含む)	( 8/ 9)
合 計	94.0 (250/266)

承認時及び小児等（1～11歳）対象の臨床試験終了時 社内集計、2005.

・起炎菌別

起炎菌別の有効率は、グラム陽性菌、グラム陰性菌、嫌気性菌（アクネ菌）でそれぞれ93.7%、100%、89.2%で、総有効率（有効以上）は93.5%であった。

表. 起炎菌別臨床効果

菌 種		症例数*1	有効率 (有効以上)
グ ラ ム 陽 性 菌	ブドウ球菌属	142	92.3 (131/142)
	黄色ブドウ球菌 (MSSA)	35	94.3 ( 33/ 35)
	黄色ブドウ球菌 (MRSA*2)	7	( 6/ 7)
	表皮ブドウ球菌	87	90.8 ( 79/ 87)
	CNS (表皮ブドウ球菌を除く)	13	100 ( 13/ 13)
	レンサ球菌属 (肺炎球菌を除く)	9	( 9/ 9)
	肺炎球菌	15	100 ( 15/ 15)
	腸球菌属	2	( 2/ 2)
	コリネバクテリウム属	70	94.3 ( 66/ 70)
	小 計	238	93.7 (223/238)
グ ラ ム 陰 性 菌	モラクセラ (ブランハメラ)・カタラーリス	3	( 3/ 3)
	シトロバクター属	1	( 1/ 1)
	クレブシエラ属	1	( 1/ 1)
	セラチア属	3	( 3/ 3)
	モルガネラ・モルガニー	1	( 1/ 1)
	インフルエンザ菌	26	100 ( 26/ 26)
	シュードモナス属 (緑膿菌を除く)	7	( 7/ 7)
	緑膿菌	4	( 4/ 4)
	スフィンゴモナス・パウチモビリス	3	( 3/ 3)
	ステノトロホモナス (ザントモナス)・マルトフィリア	3	( 3/ 3)
	アシネトバクター属	1	( 1/ 1)
小 計	53	100 ( 53/ 53)	
嫌気性菌	アクネ菌	93	89.2 ( 83/ 93)
合 計		384	93.5 (359/384)

承認時及び小児等（1～11歳）対象の臨床試験終了時 社内集計、2005.

\* 1 : 2菌種以上の菌種による複合感染の場合は、個々の菌種に算入した。

\* 2 : *mecA* 遺伝子保有株

### 眼科周術期の無菌化<sup>1)</sup>

眼部手術予定患者を対象に実施した無菌化試験において、手術前の無菌化率は74.1% (43/58) であった。また、手術後14日目の無菌化率は96.5% (55/57) で、術後感染症（眼内炎）を発症した症例は認められなかった。なお、投与量、投与期間は大部分が手術前の2日間は1回1滴、1日5回点眼、手術当日は細菌検査直後、手術前、手術後にそれぞれ1回1滴、計3回点眼、手術後1日目から14日目までは1回1滴、1日3回点眼した。

### (3) 臨床薬理試験

健康成人男子志願者12名を対象に、片眼に0.3%又は0.5%ガチフロキサシン点眼液を、他眼に生理食塩液を1回2滴単回点眼後、翌日から1回2滴1日4回7日間点眼し、さらにその翌日から1回2滴90分間隔で1日8回3日間点眼したところ、生理食塩液投与眼に軽度かつ一過性の充血1例が認められた。また、0.3%ガチフロキサシン投与眼及び生理食塩液投与眼に糸状角膜炎が1例に認められたが、いずれも軽度かつ一過性のものであった（同程度の所見が生理食塩液投与眼にも認められていることから、主薬による影響は少ないものと推測された）。点眼時使用感においては、一過性の刺激感が0.3%群で2例に、0.5%群で4例に認められた。その他、全身症状、眼科的検査、理化学的検査及び臨床検査値において臨床上問題となる変動は認められなかった。

<注意> ・本剤の承認濃度は0.3%である。

・本剤の承認された用法・用量は **V. 治療に関する項目 2. 用法及び用量**の項 (p.12) 参照。

### (4) 探索的試験

該当資料なし

### (5) 検証的試験

#### 1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

#### 2) 比較試験

#### 3) 安全性試験

該当資料なし

#### 4) 患者・病態別試験

該当資料なし



(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

特定使用成績調査〔新生児（生後27日以下）及び乳児（1歳未満）に対する調査〕<sup>2、3)</sup>

<国内使用成績調査における新生児・乳児（1歳未満）の成績>

国内で実施した使用成績調査において、新生児68例、乳児110例に本剤が使用された。

① 新生児及び乳児に対する調査（2005年6月～2006年6月、有効性評価症例数109例）<sup>2)</sup>

疾患名	症例数	有効率 (%)
眼瞼炎	2	(2/2)
涙嚢炎	23	91.3 (21/23)
麦粒腫	8	(8/8)
結膜炎	68	98.5 (67/68)
眼瞼炎＋結膜炎	1	(1/1)
涙嚢炎＋結膜炎	3	(3/3)
麦粒腫＋結膜炎	1	(1/1)
結膜炎＋その他*	2	(2/2)
眼科周術期の無菌化療法	1	(1/1)
計	109	97.2 (106/109)

\* 結膜炎＋炎性霰粒腫 1例、結膜炎＋睫毛内反 1例

② 新生児に対する調査（2007年5月～2008年9月、有効性評価症例数61例）<sup>3)</sup>

疾患名	症例数	有効率 (%)
涙嚢炎	7	(7/7)
結膜炎	50	98.0 (49/50)
眼瞼炎＋結膜炎	1	(1/1)
涙嚢炎＋結膜炎	3	(3/3)
計	61	98.4 (60/61)

特定使用成績調査（妊産婦に対する調査、2005年6月～2007年2月、有効性評価症例数20例<妊婦8例、授乳婦12例>）

<妊婦>

疾患名	症例数	有効率 (%)
麦粒腫	1	(1/1)
結膜炎	6	(6/6)
角膜炎（角膜潰瘍を含む）	1	(1/1)
計	8	(8/8)

<授乳婦>

疾患名	症例数	有効率 (%)
眼瞼炎	1	(1/1)
結膜炎	9	(9/9)
角膜炎 (角膜潰瘍を含む)	2	(2/2)
計	12	100.0 (12/12)

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

キノロン系抗菌薬

オフロキサシン (OFLX)、トスフロキサシン (TFLX)、ノルフロキサシン (NFLX)、モキシフロキサシン (MFLX)、レボフロキサシン (LVFX)、ロメフロキサシン (LFLX)

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

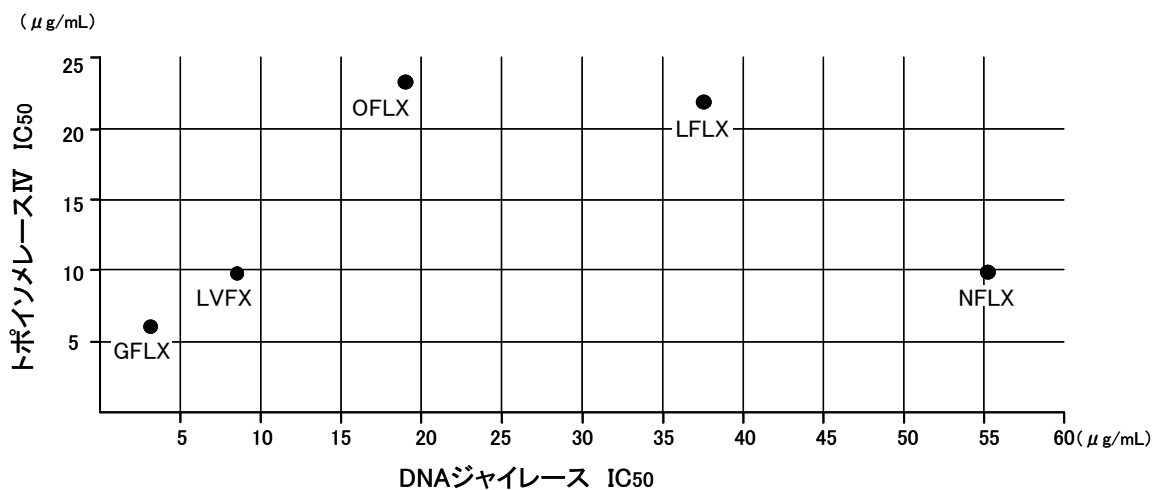
作用部位：外眼部

作用機序：細菌のDNAジャイレース及びトポイソメラーゼⅣを阻害し、殺菌的に作用する<sup>4)</sup>。一方、動物細胞由来のトポイソメラーゼⅡに対する阻害活性は、他のキノロン系抗菌剤に比べ弱く、細菌酵素に対する高い選択性を示した<sup>5)</sup>。

#### 1) 標的酵素に対する阻害作用 (*in vitro*)<sup>6)</sup>

ガチフロキサシンは、黄色ブドウ球菌のDNAジャイレースとトポイソメラーゼⅣを強力に同程度阻害した。

〈黄色ブドウ球菌の標的酵素に対する阻害作用〉

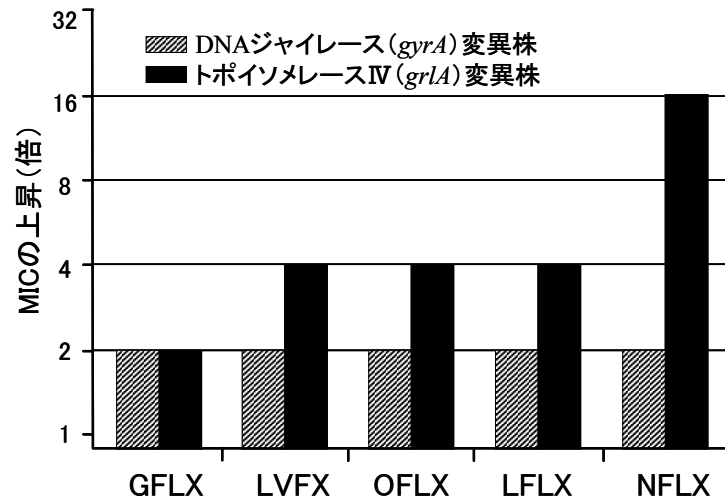


試験方法：黄色ブドウ球菌から分離したDNAジャイレース及びトポイソメラーゼⅣの酵素活性に対する各種薬剤のIC<sub>50</sub> (50%阻害濃度) を測定

2) キノロン標的酵素変異株に対する抗菌力 (*in vitro*)<sup>6, 7)</sup>

黄色ブドウ球菌及び肺炎球菌のDNAジャイレース及びトポイソメレースIV変異株に対するガチフロキサシンのMICの上昇は軽度であった。

〈黄色ブドウ球菌の標的酵素変異株におけるMICの上昇 (対野生株)〉



〈肺炎球菌の標的酵素変異株に対するガチフロキサシンの抗菌力〉

肺炎球菌株		MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )
野生株	IID553	0.39
変異株	NF9884 ( <i>parC</i> )	0.39
	LF9853 ( <i>parC</i> )	0.39
	SF9863 ( <i>gyrA</i> )	0.78
	GF9821 ( <i>gyrA</i> )	0.78

試験方法：黄色ブドウ球菌及び肺炎球菌の野生株、DNAジャイレース変異株 (*gyrA* 変異株)、トポイソメレースIV変異株 (*grlA* 又は *parC* 変異株) に対するガチフロキサシンのMICを測定

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 標準菌株に対する抗菌スペクトル<sup>4、8、9、10)</sup>

ガチフロキサシンの抗菌スペクトルは広域で、広範囲のグラム陽性菌、グラム陰性菌及び嫌気性菌に対して抗菌力を示した。

試 験 菌		MIC (μg/mL)	
		GFLX	LVFX
グ ラ ム 陽 性 菌	<i>Staphylococcus aureus</i> 209P	0.05	0.10
	<i>Staphylococcus epidermidis</i> IID866	0.05	0.10
	<i>Streptococcus pneumoniae</i> IID552	0.20	0.78
	<i>Streptococcus pneumoniae</i> TypeIII	0.05	0.20
	<i>Streptococcus pyogenes</i> IID692	0.39	0.78
	<i>Streptococcus pyogenes</i> S-8	0.20	0.39
	<i>Enterococcus faecalis</i> IID682	0.39	0.78
グ ラ ム 陰 性 菌	<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	≤0.0063*	≤0.0063*
	<i>Escherichia coli</i> ATCC10536	0.0125*	0.025*
	<i>Escherichia coli</i> ML4707	≤0.0063*	0.0125*
	<i>Proteus vulgaris</i> IF03167	0.025*	0.0125
	<i>Proteus mirabilis</i> IID994	0.025*	0.025
	<i>Enterobacter cloacae</i> IID977	0.05*	0.05
	<i>Citrobacter freundii</i> IID976	0.025	0.025*
	<i>Klebsiella pneumoniae</i> KY64	0.0125	0.025
	<i>Klebsiella pneumoniae</i> 1-220S	0.10	0.05
	<i>Salmonella enteritidis</i> IID604	0.025*	0.05*
	<i>Shigella sonnei</i> IID969	0.0125*	0.0125*
	<i>Serratia marcescens</i> IID618	0.10	0.05
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> E-2	0.78	0.39
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IF012689	0.78	0.78
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IID1210	0.78	0.78
	<i>Burkholderia cepacia</i> GIFU518	0.78*	0.78*
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> GIFU2491	0.10	0.39
	<i>Acinetobacter baumannii</i> IID876	0.025	0.10
	<i>Alcaligenes faecalis</i> 0114002	0.39*	0.39*
	<i>Legionella pneumophila</i> GIFU2522	≤0.0063*	NT*

\* : 適応外菌種 (点眼剤)      NT : 測定せず

試験方法：日本化学療法学会最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法に準じて測定

試 験 菌		MIC (μg/mL)	
		GFLX	LVFX
嫌 気 性 菌	<i>Bacteroides fragilis</i> GM7000	0.39*	1.56*
	<i>Bacteroides fragilis</i> 0558	0.20*	0.78*
	<i>Bacteroides fragilis</i> 25285	0.39*	0.78*
	<i>Bacteroides distasonis</i> 8503	0.20*	0.78*
	<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> 0661	1.56*	6.25*
	<i>Bacteroides vulgatus</i> KYA 29327	0.39*	1.56*
	<i>Fusobacterium mortiferum</i> 4249	0.39*	1.56*
	<i>Fusobacterium varium</i> KYA 8501	3.13*	6.25*
	<i>Fusobacterium nucleatum</i>	3.13*	6.25*
	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> ATCC27337	0.05*	NT*
	<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i> ATCC14963	0.20*	NT*
	<i>Peptostreptococcus magnus</i> ATCC29328	0.05*	NT*
	<i>Eubacterium lentum</i> GAI 7506	0.05*	NT*
	<i>Eubacterium limosum</i> ATCC8486	0.05*	NT*
	<i>Eubacterium aerofaciens</i> GAI5570	0.10*	NT*
	<i>Veillonella parvula</i> ATCC10790	0.10*	NT*
	<i>Propionibacterium acnes</i> 11828	0.39	NT
	<i>Clostridium difficile</i> I-E	1.56*	6.25*
<i>Clostridium perfringens</i> KYA 13123	0.39*	0.39*	
<i>Clostridium ramosum</i>	1.56*	6.25*	
非 定 型 抗 酸 菌	<i>Mycobacterium avium</i> ATCC15769	6.25*	12.5*
	<i>Mycobacterium intracellulare</i> ATCC15985	3.13*	12.5*
	<i>Mycobacterium kansasii</i> ATCC12478	0.10*	0.78*
	<i>Mycobacterium fortuitum</i> ATCC6841	0.10*	0.20*
非 定 型 病 原 菌	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> Mac	0.10*	NT*
	<i>Chlamydia trachomatis</i> D	0.063*	0.5*
	<i>Chlamydia pneumoniae</i> IOL-207	0.063*	0.5*

\* : 適応外菌種 (点眼剤)      NT : 測定せず

2) 眼科臨床分離株に対する抗菌力

ガチフロキサシンは適応菌種となっているグラム陽性菌、グラム陰性菌、嫌気性菌に対して強い抗菌力を示し、特にグラム陽性菌に対する抗菌力が優れていた。

菌 種	株数	薬剤	MIC ( $\mu$ g/mL)		
			範 囲	MIC <sub>90</sub>	
グ ラ ム 陽 性 菌	ブドウ球菌属	364	GFLX LVFX OFLX	0.05-100 0.10->100 0.20->100	1.56 3.13 6.25
	黄色ブドウ球菌 (MSSA)	66	GFLX LVFX OFLX	0.05-12.5 0.10-50 0.20-50	0.20 0.39 0.78
	黄色ブドウ球菌 (MRSA*)	27	GFLX LVFX OFLX	0.05-100 0.10->100 0.20->100	12.5 25 50
	表皮ブドウ球菌	235	GFLX LVFX OFLX	0.05-25 0.10-100 0.20->100	1.56 3.13 6.25
	CNS (表皮ブドウ球菌を除く)	36	GFLX LVFX OFLX	0.05-6.25 0.10-25 0.20-50	0.20 0.39 0.78
	レンサ球菌属 (肺炎球菌を除く)	24	GFLX LVFX OFLX	0.10-6.25 0.20-12.5 0.39-25	0.39 1.56 3.13
	肺炎球菌	22	GFLX LVFX OFLX	0.05-0.39 0.20-0.78 0.39-1.56	0.39 0.78 1.56
	腸球菌属	5	GFLX LVFX OFLX	0.20-0.78 0.78-3.13 1.56-3.13	0.78 3.13 3.13
	コリネバクテリウム属	238	GFLX LVFX OFLX	$\leq$ 0.025-100 0.05->100 0.05->100	25 50 100
グ ラ ム 陰 性 菌	モラクセラ (ブランハメラ)・カタラーリス	6	GFLX LVFX OFLX	$\leq$ 0.025-0.05 0.05-0.10 0.10	0.05 0.10 0.10
	シトロバクター属	1	GFLX LVFX OFLX	0.05	
	クレブシエラ属	1	GFLX LVFX OFLX	0.10 0.10 0.20	
	セラチア属	6	GFLX LVFX OFLX	$\leq$ 0.025-0.39 $\leq$ 0.025-0.20 0.05-0.39	0.39 0.20 0.39
	モルガネラ・モルガニー	2	GFLX LVFX OFLX	0.05-0.10 0.05 0.05-0.10	0.10 0.05 0.10
	インフルエンザ菌	17	GFLX LVFX OFLX	$\leq$ 0.025-0.10 $\leq$ 0.025-0.10 $\leq$ 0.025-0.20	0.10 0.10 0.20
	シュードモナス属 (緑膿菌を除く)	13	GFLX LVFX OFLX	$\leq$ 0.025-1.56 $\leq$ 0.025-3.13 $\leq$ 0.025-6.25	0.78 0.78 1.56
	緑膿菌	9	GFLX LVFX OFLX	0.20-3.13 0.20-3.13 0.39-6.25	3.13 3.13 6.25

\* : *mecA* 遺伝子保有株

菌種	株数	薬剤	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )	
			範囲	MIC <sub>90</sub>
グラム陰性菌	スフィンゴモナス・パウチモビリス	GFLX LVFX OFLX	$\leq 0.025-0.39$	0.39
	ステノトロホモナス (ザントモナス)・マルトフィリア	GFLX LVFX OFLX	0.39-6.25 0.39-6.25 0.78-25	6.25 6.25 25
	アシネトバクター属	GFLX LVFX OFLX	$\leq 0.025-0.78$ 0.05-1.56 0.10-3.13	0.20 0.39 0.78
嫌気性菌	アクネ菌	GFLX	0.10-0.78	0.39
		LVFX	0.20-1.56	0.78
		OFLX	0.39-3.13	1.56

承認時社内集計、2004.

試験菌株：0.3%ガチフロキサシン点眼液の第Ⅲ相試験において細菌性外眼部感染症患者より分離された新鮮臨床分離株

方法：日本化学療法学会最小発育阻止濃度(MIC)測定法に準じた寒天平板希釈法にて測定

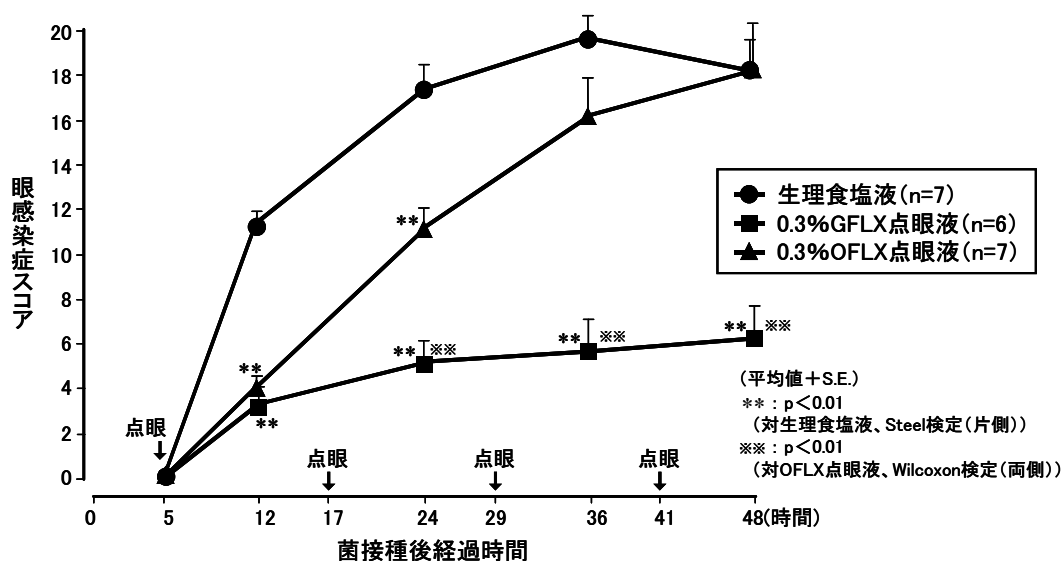
接種菌量：好気性菌  $10^6\text{CFU/mL}$

嫌気性菌  $10^8\text{CFU/mL}$

### 3) 黄色ブドウ球菌による実験的角膜感染症に対する治療効果

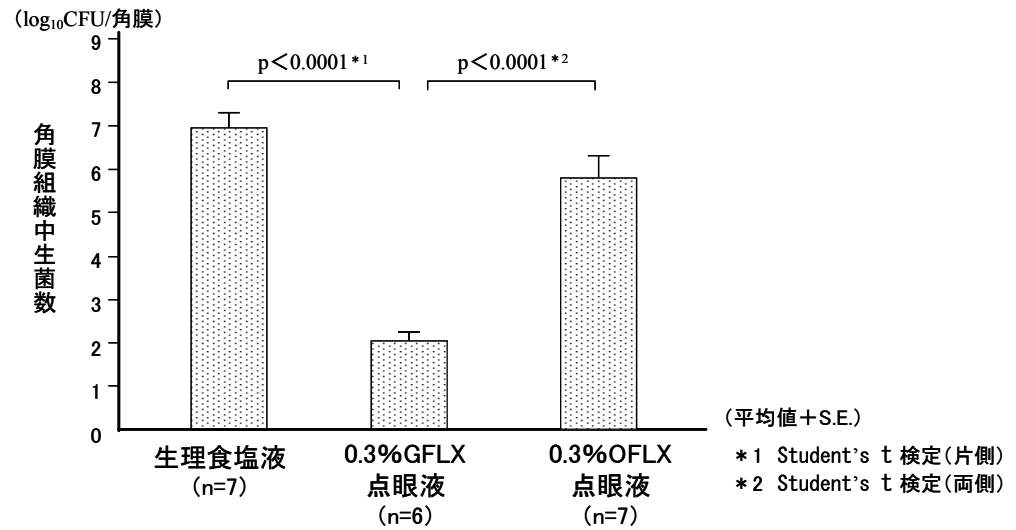
0.3%ガチフロキサシン点眼液は、黄色ブドウ球菌角膜感染症モデルに対して高い治療効果を示し、眼感染症スコアの経時的な増加を有意に抑制するとともに、角膜組織中生菌数を有意に減少させた。

〈眼感染症スコア (経時推移)〉





〈角膜組織中生菌数（菌接種48時間後）〉



試験方法：ウサギの角膜実質内に細菌性結膜炎患者の結膜囊内より分離された黄色ブドウ球菌（GFLXに対するMIC：0.10 μg/mL、OFLXに対するMIC：0.39 μg/mL）を $1.6 \times 10^3$ CFU接種して実験的角膜感染症モデルを作製した。菌接種5、17、29及び41時間後に0.3%ガチフロキサシン点眼液、0.3%オフロキサシン点眼液又は生理食塩液を1眼あたり1回50 μLずつ点眼投与し、眼感染症スコア（角膜・結膜所見等11項目で評価したスコア：最高点33点）及び角膜組織中生菌数にて評価を行った。

4) 耐性化<sup>11, 12)</sup>

自然耐性菌の出現頻度 (*in vitro*)

黄色ブドウ球菌及び肺炎球菌の野生株を用いて、各種キノロン系抗菌薬の自然耐性菌の出現頻度を検討した。ガチフロキサシンは全ての濃度において耐性株が出現しなかった。

〈自然耐性菌の出現頻度〉

菌株	薬剤	4×MIC	8×MIC	16×MIC	32×MIC
黄色ブドウ球菌 <i>S. aureus</i> MS5952	GFLX				
	NFLX	$3.3 \times 10^{-8}$	$1.0 \times 10^{-8}$		
	OFLX	$1.5 \times 10^{-8}$			
	TFLX	$4.8 \times 10^{-8}$			

■ 耐性株出現      □ 耐性株の出現なし(出現頻度  $< 5.0 \times 10^{-10}$ )

菌株	薬剤	2×MIC	4×MIC	8×MIC	16×MIC
肺炎球菌 <i>S. pneumoniae</i> IID553	GFLX				
	LVFX	$1.5 \times 10^{-7}$			
	NFLX	$2.6 \times 10^{-7}$	$2.2 \times 10^{-9}$		

■ 耐性株出現      □ 耐性株の出現なし(出現頻度  $< 1.1 \times 10^{-9}$ )

試験方法：黄色ブドウ球菌では4×～32×MIC、肺炎球菌では2×～16×MIC濃度の各種キノロン系抗菌薬を含む培地上に $10^8 \sim 10^9$ CFU/mLの菌を塗抹し、培養した後、出現したコロニーを耐性株として選択し、出現した耐性菌数/塗抹菌数から出現頻度を算出した。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当しない

#### (2) 最高血中濃度到達時間<sup>13)</sup>

<参考：ウサギ>

0.3%<sup>14</sup>C-ガチフロキサシン点眼液を有色ウサギの両眼に50 μLずつ単回点眼投与(0.3mg/body)したときの血漿中放射能濃度は投与後0.8時間に最高濃度27ng eq./mLを示した。

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

健康成人男子志願者12名を対象に、片眼に0.3%又は0.5%ガチフロキサシン点眼液を、他眼に生理食塩液を1回2滴単回点眼後、翌日から1回2滴1日4回7日間点眼し、さらにその翌日から1回2滴90分間隔で1日8回3日間点眼したときの血清中ガチフロキサシン濃度を測定したところ、いずれの時点においても定量限界(5 ng/mL)未満であった(0.3% n=6、0.5% n=6)。

<注意> ・本剤の承認濃度は0.3%である。

・本剤の承認された用法・用量は V. 治療に関する項目 2. 用法及び用量の項 (p. 12) 参照。

#### (4) 中毒域

該当資料なし

#### (5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

#### (6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

該当資料なし

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

### (3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

### (4) 消失速度定数

該当資料なし

### (5) クリアランス

該当資料なし

### (6) 分布容積

該当資料なし

### (7) 血漿蛋白結合率<sup>14)</sup>

参考：経口投与

健康成人にガチフロキサシン錠200mgを空腹時に投与した時の1～12時間における血清蛋白結合率は、0.29～2.00  $\mu\text{g/mL}$ の範囲で、血清中濃度によらず、平均20%であった（測定法：遠心限外濾過法）。

### 3. 吸 収<sup>13)</sup>

<参考：ウサギ>

0.3% <sup>14</sup>C-ガチフロキサシン点眼液を有色ウサギの両眼に50 μLずつ単回点眼投与(0.3mg/body)したときの血漿中放射能濃度は投与後0.8時間に最高濃度27ng eq./mLを示し、その後の4時間又は6時間までは $t_{1/2}$ が1.9時間で消失した。

同量(0.3mg/body)を単回静脈内投与した場合は、投与後5分に最高濃度111ng eq./mLを示し、その後の2時間までは $t_{1/2}$ が1.0時間、4時間から8時間までは $t_{1/2}$ が2.0時間で消失した。点眼及び静脈内投与時のAUC<sub>0-∞</sub>の比から算出した点眼投与時の吸収率は49%であった。

### 4. 分 布

#### (1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

#### (2) 血液－胎盤関門通過性<sup>15)</sup>

<参考：ラット>

<sup>14</sup>C-ガチフロキサシン10mg/kgを妊娠18日目のラットに単回経口投与し、1及び24時間後の各組織内濃度を測定した結果、投与1時間後の胎児中放射能濃度(2.45 μg eq./g)は妊娠ラットの血液中濃度(2.60 μg eq./mL)とほぼ同程度であった。なお、24時間後の胎児中放射能は検出されなかった。

#### (3) 乳汁への移行性<sup>15)</sup>

<参考：ラット>

<sup>14</sup>C-ガチフロキサシン10mg/kgを分娩後10日目の授乳中ラットに単回経口投与し、経時的に血液中及び乳汁中濃度を測定した結果、乳汁中濃度は血液中濃度より高く、乳汁/血液中放射能濃度比は3.5～7.4であった。24時間後では、血液中放射能濃度は0.08 μg eq./mLに低下し、乳汁中放射能濃度は検出限界(0.05 μg eq./mL)付近であった。したがって、ガチフロキサシンは乳汁中へ分泌することは確認されたが、その消失は速やかで、残留性はないと考えられた。

#### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

## (5) その他の組織への移行性

### 1) 眼組織内移行<sup>13)</sup>

<参考：ウサギ>

0.3%<sup>14</sup>C-ガチフロキサシン点眼液を有色ウサギの両眼に50 $\mu$ Lずつ単回点眼投与し、眼組織内濃度（右眼）を経時的に測定した。角膜、結膜、強膜、前房水では投与0.5時間後に最高濃度を示し、以後経時的に減少した。メラニン含有組織である虹彩・毛様体、網・脈絡膜では、それぞれ8時間後、2時間後に最高濃度を示し、以後緩やかに減少した。

〈眼組織内放射能濃度〉

組織	時間	放射能濃度 (ng eq. of GFLX/g or mL)				
		0.5時間	1時間	2時間	4時間	8時間
角 膜		6178 $\pm$ 540	3948 $\pm$ 1227	2183 $\pm$ 202	903 $\pm$ 179	276 $\pm$ 156
結 膜		295 $\pm$ 174	170 $\pm$ 52	250 $\pm$ 257	33 $\pm$ 20	77*
強 膜		493 $\pm$ 197	484 $\pm$ 71	328 $\pm$ 90	390 $\pm$ 91	228 $\pm$ 162
前 房 水		615 $\pm$ 141	506 $\pm$ 155	377 $\pm$ 61	104 $\pm$ 23	25 $\pm$ 10
虹彩・毛様体		1458 $\pm$ 105	2036 $\pm$ 205	4247 $\pm$ 1219	4706 $\pm$ 1097	6492 $\pm$ 3955
外 眼 筋		122 $\pm$ 67	97 $\pm$ 15	42 $\pm$ 5	10 $\pm$ 3	85 $\pm$ 133
水 晶 体		13 $\pm$ 6	23 $\pm$ 6	23 $\pm$ 4	13 $\pm$ 8	13 $\pm$ 8
硝 子 体		4 $\pm$ 1	5 $\pm$ 0	4 $\pm$ 0	3 $\pm$ 1	2 $\pm$ 2
網・脈絡膜		487 $\pm$ 316	551 $\pm$ 73	841 $\pm$ 394	800 $\pm$ 71	636 $\pm$ 146
涙 腺		75 $\pm$ 6	129 $\pm$ 32	49 $\pm$ 23	12 $\pm$ 2	30 $\pm$ 34
副 涙 腺		37 $\pm$ 8	49 $\pm$ 4	25 $\pm$ 16	7 $\pm$ 3	18 $\pm$ 24

投与量 0.3mg/body、平均値 $\pm$ 標準偏差、n=3 (\* : n=2)

なお、投与24時間後に網・脈絡膜、虹彩・毛様体及び強膜ではそれぞれ最高濃度の56%、49%及び21%の放射能が認められたが、その他の組織では最高濃度の6%以下に減少した。投与84日後では、網・脈絡膜、虹彩・毛様体及び強膜で最高濃度の15%、3%、2%の放射能が認められた。網・脈絡膜、虹彩・毛様体及び強膜での消失半減期はそれぞれ38日、21日及び17日であった。

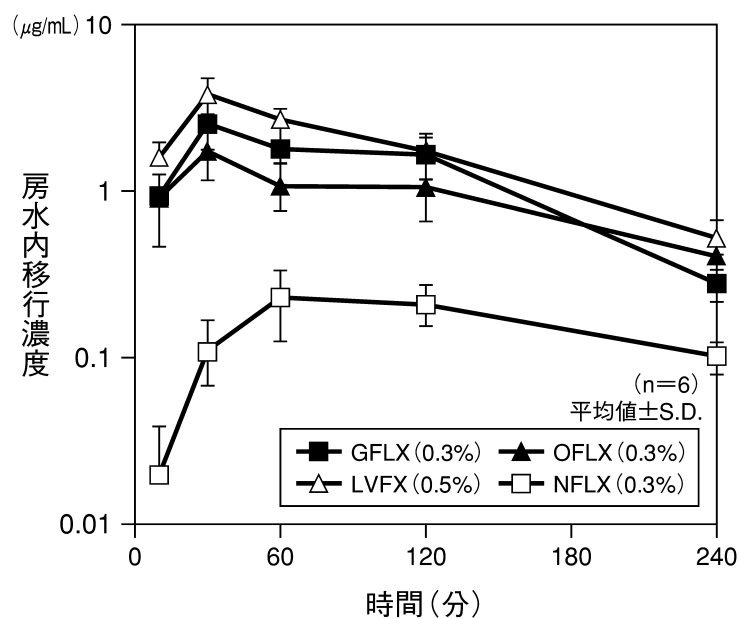
### 2) 前房内移行<sup>16)</sup>

<参考：ウサギ>

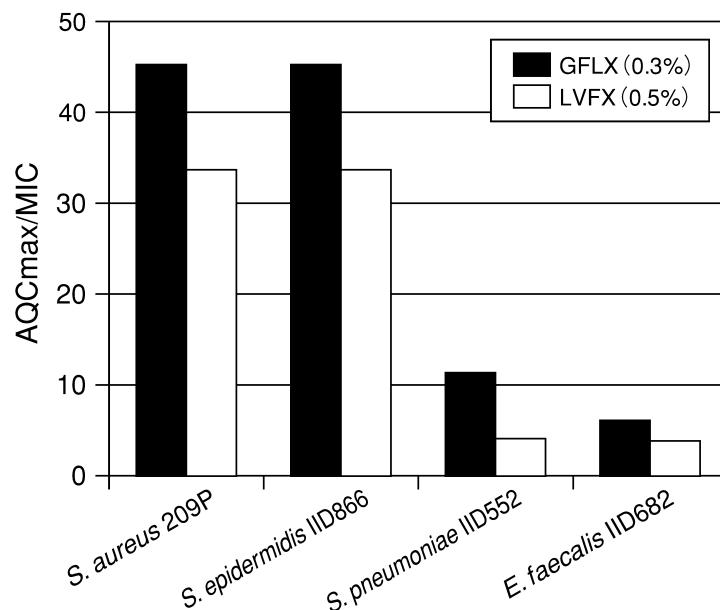
0.3%ガチフロキサシン点眼液を白色ウサギの片眼に1回50 $\mu$ L、15分間隔で3回点眼投与し、房水内ガチフロキサシン濃度を測定した結果、房水内最高濃度（AQ<sub>Cmax</sub>）は2.30 $\mu$ g/mLであった。

また、各薬剤のAQ<sub>Cmax</sub>/MICは以下のとおりであった。

〈各種キノロン系抗菌点眼剤の房水内移行濃度の推移〉



〈各薬剤のAQCmax/MIC (標準株)〉



### 3) メラニン親和性 (*in vitro*)<sup>17)</sup>

20m mol/L リン酸カリウム緩衝液 (pH7.4) 中で、牛眼から精製した酸不溶性メラニン 0.1mg/mLと各種キノロン系抗菌薬 1  $\mu\text{g/mL}$ 又は10  $\mu\text{g/mL}$ を25°Cで24時間インキュベートし、薬剤とメラニンの結合率を測定した結果、酸不溶性メラニンとの親和性は、以下のとおりであった。

〈メラニン親和性〉

	結合率 (%)	
	1 $\mu\text{g/mL}$	10 $\mu\text{g/mL}$
GFLX	66.9	36.9
LFLX	70.3	34.7
OFLX	78.1	41.1
NFLX	87.8	57.8

## 5. 代 謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路<sup>13)</sup>

〈参考：ウサギ〉

0.5%<sup>14</sup>C-ガチフロキサシン点眼液を有色ウサギの両眼に50  $\mu\text{L}$ ずつ単回点眼し、点眼後1、4、24時間の血漿、角膜、結膜、虹彩・毛様体、前房水、網膜又は脈絡膜組織についてTLC法にて代謝物分析した。その結果、各組織及び各時点で確認された放射能のほとんどがガチフロキサシンと一致するRf値であり、ガチフロキサシンが眼組織においてはほとんど代謝されないことが確認された。

### (2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種

ヒトリンパ芽球由来チトクロームP450発現系を用いた *in vitro* 試験において、CYP1A2、CYP3A4及びCYP2D6に対するガチフロキサシンの阻害活性を検討した結果、いずれの分子種に対しても阻害は認められなかった（300  $\mu\text{mol/L}$ まで検討）。したがって、ガチフロキサシンがこれらの分子種による他剤の代謝に影響を与える可能性は少ないと考えられた。

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

### (4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

### (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし



## 6. 排 泄<sup>13)</sup>

### 排泄部位及び経路、排泄率、排泄速度

<参考：ウサギ>

0.3%<sup>14</sup>C-ガチフロキサシン点眼液を有色ウサギの両眼に50 μLずつ単回点眼し、尿中及び糞中排泄率を調べた結果、点眼後24時間までの尿中排泄率は30.8%、糞中排泄率は54.7%であり、総排泄率は85.5%であった。また、点眼後168時間までの尿中排泄率は35.1%、糞中排泄率は62.3%であり、総排泄率は97.3%であった。

## 7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 8. 透析等による除去率

該当資料なし

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

該当しない

### 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

#### 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分又はキノロン系抗菌剤に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）本剤の成分による過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、過敏反応を起こす可能性がありますので投与を避ける必要があります。

また、承認時及び小児等（1～11歳）対象の臨床試験で429例中1例に過敏症である蕁麻疹が認められ、市販後の調査では発疹が認められています。

類薬においてもショック、アナフィラキシー様症状、発疹、蕁麻疹等が報告されており、類似構造のキノロン系抗菌剤では交叉過敏を起こす可能性があります。

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」（p. 12）参照

### 5. 慎重投与内容とその理由

該当しない

### 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

該当しない

### 7. 相互作用

#### (1) 併用禁忌とその理由

該当しない

#### (2) 併用注意とその理由

該当しない

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

承認時、小児等（1～11歳）対象の臨床試験及び特定使用成績調査での総症例1,866例中34例（1.82%）に副作用が認められた。

主な副作用内容は、刺激感14件（0.75%）、痒痒感8件（0.43%）、霧視2件（0.11%）、点状角膜炎2件（0.11%）、蕁麻疹1件（0.05%）、鼻漏1件（0.05%）、虹彩炎1件（0.05%）、眼瞼炎1件（0.05%）、結膜炎1件（0.05%）、結膜出血1件（0.05%）、流涙1件（0.05%）であった（再審査終了時）。

### (2) 重大な副作用と初期症状

経口剤で、**ショック、アナフィラキシー様症状**（頻度不明）があらわれるとの報告があるので、観察を十分に行い、紅斑、発疹、呼吸困難、血圧低下、眼瞼浮腫等の症状が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

（解説）本剤の主成分（ガチフロキサシン水和物）を含有している経口剤によりショック、アナフィラキシー様症状があらわれたとの報告があります。

### (3) その他の副作用

副作用が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
過敏症	発疹		蕁麻疹
眼		刺激感、痒痒感、霧視、点状角膜炎	虹彩炎、眼瞼炎、結膜炎、結膜出血、流涙
呼吸器			鼻漏
その他	嘔気 <sup>注)</sup>		

注) 苦味によるものと考えられる（4. 適用上の注意（2）2）参照）。

（解説）承認時、小児等（1～11歳）対象の臨床試験及び特定使用成績調査での総症例1,866例中34例（1.82%）に認められた副作用ならびに製造販売後において自発報告等により集積された副作用を記載しました。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

●ガチフロ点眼液0.3%副作用発現状況一覧表

調査の種類	承認前の試験成績	特定使用成績調査						累計	合計
		小児に対する調査		妊産婦に対する調査	長期使用に関する調査	その他の調査			
		1歳未満	新生児(生後27日以下)			第1回細菌学的効果(菌の消長)	第2回細菌学的効果(菌の消長)		
調査症例数	429	110	68	21	276	466	496	1,437	1,866
副作用等の発現症例数	25	—	—	—	2	7	—	9	34
副作用等の発現件数	28	—	—	—	2	7	—	9	37
副作用発現症例数	5.83%	—	—	—	0.72%	1.50%	—	0.63%	1.82%
副作用の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)								
[眼障害]									
眼刺激	12(2.80)	—	—	—	—	2(0.43)	—	2(0.14)	14(0.75)
眼そう痒症	6(1.40)	—	—	—	—	2(0.43)	—	2(0.14)	8(0.43)
霧視	2(0.47)	—	—	—	—	—	—	—	2(0.11)
点状角膜炎	1(0.23)	—	—	—	—	1(0.21)	—	1(0.07)	2(0.11)
虹彩炎	1(0.23)	—	—	—	—	—	—	—	1(0.05)
眼瞼炎	1(0.23)	—	—	—	—	—	—	—	1(0.05)
結膜炎	1(0.23)	—	—	—	—	—	—	—	1(0.05)
結膜出血	1(0.23)	—	—	—	—	—	—	—	1(0.05)
流涙	1(0.23)	—	—	—	—	—	—	—	1(0.05)
結膜充血	—	—	—	—	—	1(0.21)	—	1(0.07)	1(0.05)
前房のフィブリン	—	—	—	—	1(0.36)	—	—	1(0.07)	1(0.05)
[皮膚および皮下組織障害]									
蕁麻疹	1(0.23)	—	—	—	—	—	—	—	1(0.05)
適用部位熱感	—	—	—	—	—	1(0.21)	—	1(0.07)	1(0.05)
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]									
鼻漏	1(0.23)	—	—	—	—	—	—	—	1(0.05)
[臨床検査]									
眼圧上昇	—	—	—	—	1(0.36)	—	—	1(0.07)	1(0.05)

「副作用の種類」はMedDRA/J (Ver. 13.0) 下層語で示した。

再審査終了時社内集計

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

2. 禁忌内容とその理由の項 (p. 32) 参照

9. 高齢者への投与

該当しない

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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は治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

[妊娠中及び授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]

(解説) 承認時まで実施された臨床試験において、妊婦は対象から除外されており、安全性は確立していません。また、効能・効果、用法・用量、剤形等からみて妊婦・産婦・授乳婦等に用いられる可能性があるため記載しました。

(参考) 妊産婦を対象とした特定使用成績調査を実施した結果、安全性評価症例21例において、副作用は認められませんでした。

●妊産婦を対象とした特定使用成績調査における副作用発現状況

症例内訳	症例数	副作用発現例数
妊婦	8 症例	0 症例
授乳婦	13 症例	0 症例
合計	21 症例	0 症例

[妊産婦を対象とした特定使用成績調査終了時 社内集計]

## 11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児又は乳児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない。  
【臨床成績】の項参照）。

（解説）低出生体重児、新生児又は乳児において、安全性は確立していないため記載しました。また、効能・効果、用法・用量、剤形等からみて低出生体重児、新生児又は乳児に用いられる可能性があるため記載しました。

（参考）承認時及び小児等（1～11歳）対象の臨床試験終了時まで実施された臨床試験で小児等への使用例は、1歳以上15歳未満の70例が集積されましたが、副作用は認められませんでした。

### ●小児各年齢層における臨床試験での副作用発現状況

年齢層		症例数	副作用発現例数
幼児	1歳以上～7歳未満	45 症例	0 症例
小児	7歳以上～12歳未満	5 症例	0 症例
	12歳以上～15歳未満	20 症例	0 症例
合計		70 症例	0 症例

[承認時及び小児等（1～11歳）対象の臨床試験終了時 社内集計]

新生児（生後27日以下）及び乳児（1歳未満）を対象とした特定使用成績調査を実施した結果<sup>2, 3)</sup>、総症例178例の安全性評価症例において、副作用は認められませんでした。

### ●新生児（生後27日以下）及び乳児（1歳未満）を対象とした特定使用成績調査における副作用発現状況

年齢層		症例数	副作用発現例数
新生児	生後27日以下	68 症例	0 症例
乳児	生後28日以上～1歳未満	110 症例	0 症例
合計		178 症例	0 症例

[新生児（生後27日以下）及び乳児（1歳未満）を対象とした特定使用成績調査終了時 社内集計]

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

## 13. 過量投与

該当しない

#### 14. 適用上の注意

(1) 投与経路：点眼用にのみ使用すること。

(2) 投 与 時： 1) 点眼のとき、容器の先端が直接目に触れないように注意すること。

2) 本剤の点眼により、本剤成分による苦味を感じることもある（点眼後、本剤が鼻涙管を経て、口中に入ることによる）。

(解説) 第(1)項：本剤は点眼投与の場合にその有効性・安全性が認められており、本剤の点眼以外での方法（点耳、点鼻等）で投与されることを防ぐため記載しました。

第(2)項： 1) 本剤の容器の先端が直接目に触れ、薬液が二次汚染されることを防ぐため記載しました。

2) 本剤の点眼後に苦味を感じることもあり、これは主成分であるガチフロキサシン水和物の味が苦いことによるものです。点眼後に本剤の一部が鼻涙管を経て口中に入った場合に、味覚として苦味を感じるがありますので、投与前に留意していただくよう記載しました。

#### 15. その他の注意

該当しない

#### 16. その他

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

一般薬理<sup>18)</sup>

ガチフロキサシンの一般薬理作用についてイヌ、ネコ、モルモット、ラット及びマウスを用いて一般状態、中枢神経系、呼吸・循環器系、自律神経系及び平滑筋、消化器系、水・電解質代謝、血糖などに及ぼす影響を検討した。

中～高用量の経口又は静脈内投与時に、イヌの一般状態、呼吸・循環器系、胃・小腸運動、ラットの尿排泄、血糖値、マウスの一般状態、中枢神経系、腸管輸送能、ネコの脳波に影響が認められた。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験<sup>19)</sup>

1) 最小致死量 (mg/kg)

動物種・性	投与経路	経口	静脈内
	ラット	♂	>2000
♀		173	
イヌ	♂	>1000	>45

2) LD<sub>50</sub> (mg/kg)

動物種・性	投与経路	静脈内
	ラット	♂
♀		196



(2) 反復投与毒性試験<sup>20、21)</sup>

1) ラット

投与(処置)経路、期間	投与量 (mg/kg/日)	試験結果 (mg/kg/日)
経口、4週間 休薬、4週間	0, 90, 270, 810 0, 270, 810	無毒性量：90
経口、26週間	0, 30, 60, 120, 240	無毒性量：30未満

2) イヌ

投与(処置)経路、期間	投与量 (mg/kg/日)	試験結果 (mg/kg/日)
経口、4週間 休薬、4週間	0, 7, 20, 60→40 0, 60→40	無毒性量：7
経口、26週間	0, 6, 12, 24	無毒性量：6

3) サル

投与(処置)経路、期間	投与量 (mg/kg/日)	試験結果 (mg/kg/日)
経口、20週間 休薬、4週間	0, 15, 30, 60 60	無毒性量：15未満

(3) 生殖発生毒性試験<sup>22、23、24)</sup>

1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験

試験系	投与(処置)経路、期間	投与量 (mg/kg/日)	試験結果 (mg/kg/日)
ラット	経口、 ♂：交配前62日～剖検日 ♀：交配前14日～妊娠7日	0, 20, 60, 200	無毒性量：60 (親動物) 200 (胎児)

2) 器官形成期投与試験

試験系	投与(処置)経路、期間	投与量 (mg/kg/日)	試験結果 (mg/kg/日)
ラット	経口、妊娠7日～17日	0, 20, 50, 150	無毒性量：20 (母動物) 50 (胎児) 150 (出生児)
ウサギ	経口、妊娠6日～18日	0, 8, 20, 50	無毒性量：8 (母動物) 50 (胎児)

3) 周産期及び授乳期投与試験

試験系	投与(処置)経路、期間	投与量 (mg/kg/日)	試験結果 (mg/kg/日)
ラット	経口、妊娠17日～分娩21日	0, 20, 60, 200	無毒性量：60 (母動物) 60 (出生児)

#### (4) その他の特殊毒性

##### 1) 点眼毒性試験

###### ① 1 ヶ月点眼毒性試験 (ウサギ)

0.5%ガチフロキサシン点眼液 (保存剤含有) を白色ウサギの両眼に 1 回100  $\mu$ L、約 2 時間間隔で 1 日 8 回 1 ヶ月間点眼し、一般状態の観察 (前眼部の肉眼観察を含む)、体重測定、眼科学的検査、血液学的検査、血液化学的検査、剖検、臓器重量測定及び病理学的検査を行ったところ、いずれの検査においてもガチフロキサシン投与に起因する異常は認められなかった。

###### ② 1 ヶ月及び 3 ヶ月点眼毒性試験 (イヌ)

0.5%ガチフロキサシン点眼液 (保存剤含有) をイヌの右眼に 1 回 2 滴 (約80  $\mu$ L) 1 日10回 1 ヶ月間点眼し、一般状態観察、前眼部の肉眼観察、体重測定、摂餌量測定、眼科学的検査、尿検査、血液学的検査、血液化学的検査、剖検、臓器重量測定及び病理組織学的検査を行った。

3 ヶ月点眼の場合は0.5%ガチフロキサシン点眼液 (保存剤含有) を 1 回 2 滴 (約80  $\mu$ L)、最初の 2 日間は30分間隔で 1 日32回、次の 5 日間は30分間隔で 1 日16回、残りの期間は 2 時間間隔で 1 日 4 回点眼し、1 ヶ月点眼の場合と同様に観察、検査を行った。

その結果、0.5%ガチフロキサシン点眼液 (保存剤含有) の 1 ヶ月投与群及び 3 ヶ月投与群で、軽度の結膜充血は認められたが、その他の眼局所及び全身に対する毒性は認められなかった。

##### 2) 抗原性

試験系	投与(処置)経路、期間	投与量	試験結果
マウス	腹腔内、1回/2週×3 (GFLX+Alum)	1, 10, 100 $\mu$ g/body	PCA : 陰性
モルモット	皮下、筋肉内、1回/1週×3 (GFLX+FCA)	10, 50mg/body	ASA, PCA, PHA : 陰性

3) 遺伝毒性

試験項目	試験系	投与(処置)経路、期間	投与量 (mg/kg/日) 又は処置濃度	試験結果
復帰突然変異試験	サルモネラ菌 大腸菌	直接法 代謝活性化法	(直接法、代謝活性化法とも) 0.001~0.5 µg/plate	陰性
遺伝子突然変異試験	V-79細胞	直接法 代謝活性化法	(直接法) 67.9~186.4 µg/mL (代謝活性化法) 71.3~195.7 µg/mL	S-9mixの存在下、139.8 µg/mL以上で6-チオグアニン耐性コロニー値が溶媒対照の3倍
染色体異常試験	CHL/IU細胞	直接法 代謝活性化法	24時間曝露：(直接法) 14~160 µg/mL 48時間曝露：(直接法) 23~100 µg/mL 6時間曝露：(直接法) 137~300 µg/mL (代謝活性化法) 75~300 µg/mL	24時間曝露： 40 µg/mL以上で陽性 48時間曝露： 50 µg/mL以上で陽性 6時間曝露： 231 µg/mL以上で陽性
小核試験	マウス	経口、2日間	0, 125, 250, 500	陰性
		静脈内、2日間	0, 15, 30, 60	
染色体異常試験	ラット	経口、2日間	0, 250, 500, 1000	陰性
DNA修復試験	ラット	経口、単回	0, 200, 600, 2000	陰性

4) がん原性

試験系	投与(処置)経路、期間	投与量 (mg/kg/日)	試験結果
マウス	混餌、 18カ月間	0, 0.015, 0.03, 0.06% ♂ : 0, 20, 40, 81 ♀ : 0, 22, 44, 90	陰性
ラット	混餌、 24カ月間	0, 0.06, 0.12, 0.24% ♂ : 0, 24, 47, 100 ♀ : 0, 32, 66, 139	♂ 0.24%でLGL白血病発生率増加

5) 関節毒性・骨毒性

試験項目	試験系	投与(処置)経路、期間	投与量 (mg/kg/日)	試験結果 (mg/kg/日)
関節毒性	幼若犬	経口、7日間	0, 5, 10, 20	無毒性量：5未満
骨毒性	ラット	経口、4週間	0, 270, 810	大腿骨遠位骨幹端での骨折・骨強度低下(810)、骨端軟骨板変性・骨化帯の骨化減少(≥270)

## 6) 膵毒性

試験系	投与(処置)経路、期間	投与量 (mg/kg/日) 又は処置濃度	試験結果 (mg/kg/日)
ラット	経口、4週間	0, 270, 810	高血糖、耐糖能低下(810)、 $\beta$ 細胞特異的に空胞変性、抗インスリン・プロインスリン・C-ペプチド抗体染色性低下( $\geq 270$ )
HIT-T15細胞*	7日間曝露後、90分グルコース刺激	3.13, 6.25, 12.5, 25, 50 $\mu\text{g/mL}$	12.5 $\mu\text{g/mL}$ 以上で細胞内及び培地中インスリン含量低下、細胞形態に異常なし

\*HIT-T15細胞：シリアンハムスターのインスリノーマ由来培養株化膵 $\beta$ 細胞

7) 光毒性<sup>25)</sup>

試験系	投与(処置)経路、期間	投与量 (mg/kg/日)	試験結果
マウス	経口、単回、4.3J/cm <sup>2</sup>	125, 250, 500	光毒性は認められず
モルモット	経口、単回、9.9J/cm <sup>2</sup>	0, 100, 200	光毒性は認められず

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：該当しない

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：製造後3年（使用期限内であっても、開栓後は速やかに使用すること。）

### 3. 貯法・保存条件

室温保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当しない

#### (2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14. 適用上の注意の項（p. 37）を参照

くすりのしおり：有り

#### (3) 調剤時の留意点について

該当しない

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包 装

5 mL×5

5 mL×10

5 mL×50

### 7. 容器の材質

容器本体：ポリエチレン

ノズル：ポリエチレン

キャップ：ポリプロピレン

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：オフロキサシン、トスフロキサシン、ノルフロキサシン、モキシフロキサシン、レボフロキサシン、ロメフロキサシン

9. 国際誕生年月日

1999年6月21日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2008年6月24日

承認番号：22000AMX01648000

11. 薬価基準収載年月日

2008年12月19日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：2011年12月21日

14. 再審査期間

6年（2004年7月9日～2010年7月8日満了）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT（13桁）番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
ガチフロ点眼液0.3%	1165661010104（5mL×5） 1165661010105（5mL×10） 1165661010106（5mL×50）	1319749Q1030	620008984

17. 保険給付上の注意

該当しない

## XI. 文 献

### 1. 引用文献

- 1) 大橋裕一他：あたらしい眼科, **22**, 267, 2005.
- 2) 丸田真一他：あたらしい眼科, **24**, 975, 2007.
- 3) 丸田真一他：あたらしい眼科, **26**, 1429, 2009.
- 4) Hosaka, M. et al. : Antimicrob. Agents Chemother., **36**, 2108, 1992.
- 5) Takei, M. et al. : Antimicrob. Agents Chemother., **42**, 2678, 1998.
- 6) Takei, M. et al. : Antimicrob. Agents Chemother., **45**, 3544, 2001.
- 7) Fukuda, H. et al. : Antimicrob. Agents Chemother., **45**, 1649, 2001.
- 8) 福田秀行他：日本化学療法学会雑誌, **47 (S-2)**, 3, 1999.
- 9) Miyashita, N. et al. : Antimicrob. Agents Chemother., **41**, 1331, 1997.
- 10) 青木興治他：日本化学療法学会雑誌, **47 (S-2)**, 69, 1999.
- 11) 福田秀行：日本化学療法学会雑誌, **48**, 243, 2000.
- 12) Fukuda, H. et al. : Antimicrob. Agents Chemother., **42**, 1917, 1998.
- 13) Tajika, T. : Pharmacometrics, **67**, 323, 2004.
- 14) 中島光好他：日本化学療法学会雑誌, **47 (S-2)**, 175, 1999.
- 15) 出澤 彰他：日本化学療法学会雑誌, **47 (S-2)**, 131, 1999.
- 16) 福田正道他：あたらしい眼科, **21**, 1109, 2004.
- 17) 伊澤 成他：日本化学療法学会雑誌, **47 (S-2)**, 166, 1999.
- 18) 建入徳栄他：薬理と治療, **26**, 1827, 1998.
- 19) 笠井正博他：薬理と治療, **26**, 1571, 1998.
- 20) 野本恭之他：薬理と治療, **26**, 1579, 1998.
- 21) 笠井正博他：薬理と治療, **26**, 1599, 1998.
- 22) 鈴木 博他：薬理と治療, **26**, 1619, 1998.
- 23) 鈴木 博他：薬理と治療, **26**, 1627, 1998.
- 24) 鈴木 博他：薬理と治療, **26**, 1643, 1998.
- 25) 國西芳治他：薬理と治療, **26**, 1651, 1998.

### 2. その他の参考文献

な し

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

なし

### 2. 海外における臨床支援情報

なし



## XIII. 備 考

その他の関連資料