

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2013 に準拠して作成

処方箋医薬品	新キノロン系外用抗菌剤 <b>アクアチム® クリーム1%</b> Acuatim® cream 1%
処方箋医薬品	<b>アクアチム® ローション1%</b> Acuatim® lotion 1%
処方箋医薬品	<b>アクアチム® 軟膏1%</b> Acuatim® ointment 1%

剤形	アクアチムクリーム1%： クリーム剤 アクアチムローション1%： ローション剤 アクアチム軟膏1%： 軟膏剤									
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	アクアチムクリーム1%： 1g 中 ナジフロキサシン 10mg アクアチムローション1%： 1mL 中 ナジフロキサシン 10mg アクアチム軟膏1%： 1g 中 ナジフロキサシン 10mg									
一般名	和名：ナジフロキサシン（JAN） 洋名：Nadifloxacin（JAN）									
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	<table border="0"> <tr> <td>アクアチムクリーム1%：2007年 2月 2日</td> </tr> <tr> <td>製造販売承認年月日：アクアチムローション1%：2007年 2月 2日</td> </tr> <tr> <td>アクアチム軟膏1%：2003年 3月 11日</td> </tr> <tr> <td>アクアチムクリーム1%：2007年 6月 15日</td> </tr> <tr> <td>薬価基準収載年月日：アクアチムローション1%：2007年 6月 15日</td> </tr> <tr> <td>アクアチム軟膏1%：2003年 7月 4日</td> </tr> <tr> <td>アクアチムクリーム1%：1993年 9月 1日（旧販売名の年月日）</td> </tr> <tr> <td>発売年月日：アクアチムローション1%：1999年 6月 22日（旧販売名の年月日）</td> </tr> <tr> <td>アクアチム軟膏1%：2003年 8月 4日</td> </tr> </table>	アクアチムクリーム1%：2007年 2月 2日	製造販売承認年月日：アクアチムローション1%：2007年 2月 2日	アクアチム軟膏1%：2003年 3月 11日	アクアチムクリーム1%：2007年 6月 15日	薬価基準収載年月日：アクアチムローション1%：2007年 6月 15日	アクアチム軟膏1%：2003年 7月 4日	アクアチムクリーム1%：1993年 9月 1日（旧販売名の年月日）	発売年月日：アクアチムローション1%：1999年 6月 22日（旧販売名の年月日）	アクアチム軟膏1%：2003年 8月 4日
アクアチムクリーム1%：2007年 2月 2日										
製造販売承認年月日：アクアチムローション1%：2007年 2月 2日										
アクアチム軟膏1%：2003年 3月 11日										
アクアチムクリーム1%：2007年 6月 15日										
薬価基準収載年月日：アクアチムローション1%：2007年 6月 15日										
アクアチム軟膏1%：2003年 7月 4日										
アクアチムクリーム1%：1993年 9月 1日（旧販売名の年月日）										
発売年月日：アクアチムローション1%：1999年 6月 22日（旧販売名の年月日）										
アクアチム軟膏1%：2003年 8月 4日										
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：大塚製薬株式会社									
医薬情報担当者の連絡先										
問い合わせ窓口	大塚製薬株式会社 医薬情報センター TEL：0120-189-840 FAX：03-6717-1414 <a href="http://www.otsuka.co.jp/medical/">http://www.otsuka.co.jp/medical/</a>									

本 I F は 2015 年 3 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ「医薬品に関する情報」  
<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>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、添付文書で赤字・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. 開発の経緯..... 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性..... 1

## II. 名称に関する項目

1. 販売名..... 2
2. 一般名..... 2
3. 構造式又は示性式..... 2
4. 分子式及び分子量..... 2
5. 化学名（命名法）..... 2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号..... 2
7. CAS 登録番号..... 2

## III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質..... 3
2. 有効成分の各種条件下における安定性..... 4
3. 有効成分の確認試験法..... 4
4. 有効成分の定量法..... 4

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形..... 5
2. 製剤の組成..... 5
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法..... 6
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意..... 6
5. 製剤の各種条件下における安定性..... 6
6. 溶解後の安定性..... 7
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）..... 7
8. 溶出性..... 7
9. 生物学的試験法..... 7
10. 製剤中の有効成分の確認試験法..... 7
11. 製剤中の有効成分の定量法..... 8
12. 力価..... 8
13. 混入する可能性のある夾雑物..... 8
14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報..... 8
15. 刺激性..... 8
16. その他..... 8

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果..... 9
2. 用法及び用量..... 9
3. 臨床成績..... 9

## 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……………13
2. 薬理作用……………13

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法……………22
2. 薬物速度論的パラメータ……………23
3. 吸収……………24
4. 分布……………24
5. 代謝……………25
6. 排泄……………25
7. トランスポーターに関する情報……………26
8. 透析等による除去率……………26

## 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……………27
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）……………27
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由……………27
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由……………27
5. 慎重投与内容とその理由……………27
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法……………27
7. 相互作用……………27
8. 副作用……………28
9. 高齢者への投与……………29
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与……………29
11. 小児等への投与……………30
12. 臨床検査結果に及ぼす影響……………30
13. 過量投与……………30
14. 適用上の注意……………30
15. その他の注意……………30
16. その他……………30

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験……………31
2. 毒性試験……………31

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分……………34
2. 有効期間又は使用期限……………34
3. 貯法・保存条件……………34
4. 薬剤取扱い上の注意点……………34
5. 承認条件等……………34
6. 包装……………34
7. 容器の材質……………34

8. 同一成分・同効薬	35
9. 国際誕生年月日	35
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	35
11. 薬価基準収載年月日	35
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	35
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	35
14. 再審査期間	36
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	36
16. 各種コード	36
17. 保険給付上の注意	36

## **XI. 文献**

1. 引用文献	37
2. その他の参考文献	38

## **XII. 参考資料**

1. 主な外国での発売状況	39
2. 海外における臨床支援情報	39

## **XIII. 備考**

その他の関連資料	40
----------	----

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

ナジフロキサシンは1980年8月に大塚製薬株式会社で合成された三環性のベンゾキノリジン骨格を有する新規キノロン系合成抗菌剤であり、世界で初めての新キノロン系外用剤である。

1987年よりアクアチムクリーム1%の臨床試験を開始し、*Propionibacterium* spp. (*P. acnes*)及び *Staphylococcus* spp.に対する抗菌作用及び尋常性ざ瘡（多発性炎症性皮膚疹を有するもの）に対する臨床的有用性が確認され、1993年4月に製造承認を得て同年9月発売に至った。1998年8月に、毛包炎、尋常性毛瘡に対する適応症が追加された。1999年6月には、尋常性ざ瘡（多発性炎症性皮膚疹を有するもの）を適応症としたローション剤が発売された。2000年12月に、クリーム、ローションとも「効能・効果」及び「用法・用量」に変更なしとの内容の再審査結果が公表された。また、2003年8月には毛包炎、尋常性毛瘡を適応としたアクアチム軟膏1%が発売された。

なお、抗菌薬に対し「抗菌薬臨床評価のガイドライン」を基本方針とした適応菌種・適応症の見直しが行われ、アクアチムに関しては以下の通り読替の結果が2004年9月に通知された。

その後、2007年2月に医療事故防止対策の一環として「アクアチムクリーム」から「アクアチムクリーム1%」、「アクアチムローション」から「アクアチムローション1%」への販売名変更が承認され、2007年6月に薬価収載された。

海外では、ドイツ、スペインなど20カ国以上の国で発売されている（2016年1月現在：アクアチムクリーム）。

読替前	読替後
<p><b>【効能・効果】</b>            &lt;有効菌種&gt;            プロピオニバクテリウム属及びブドウ球菌属</p> <p>&lt;適応症&gt;            毛包炎 (クリーム1%・軟膏1%のみ)            尋常性毛瘡 (クリーム1%・軟膏1%のみ)            尋常性ざ瘡            (多発性炎症性皮膚疹を有するもの)            (クリーム1%・ローション1%のみ)</p>	<p><b>【効能・効果】</b>            &lt;適応菌種&gt;            本剤に感性のブドウ球菌属、アクネ菌</p> <p>&lt;適応症&gt;            表在性皮膚感染症 (クリーム1%・軟膏1%のみ)            深在性皮膚感染症 (クリーム1%・軟膏1%のみ)            ざ瘡 (化膿性炎症を伴うもの)            (クリーム1%・ローション1%のみ)</p>

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 世界初の新キノロン系合成外用剤である。
- (2) ブドウ球菌属、アクネ菌に殺菌的に作用する (*in vitro*)。 (16頁参照)
- (3) 各種耐性菌 (適応菌種) に対して抗菌力を示す (*in vitro*)。 (17頁参照)
- (4) 耐性が獲得されにくい (*in vitro*)。 (18頁参照)
- (5) 有効率 (有効以上) は、多発性炎症性皮膚疹を有する尋常性ざ瘡 [ざ瘡 (化膿性炎症を伴うもの)] では81.3% (アクアチムクリーム1%)、84.4% (アクアチムローション1%)、毛包炎 (表在性皮膚感染症) ・尋常性毛瘡 (深在性皮膚感染症) では81.0% (アクアチムクリーム1%) である。 (10、11頁参照)
- (6) クリーム・ローション・軟膏の3剤形で患者の病態に合わせた使い分けが可能。
- (7) アクアチムクリーム1%の副作用発現症例率は1.44% (60/4,174) で、その主なものはそう痒感0.84%、発赤0.31%等の皮膚症状であった (承認時及び再審査終了時)。アクアチムローション1%の副作用発現症例率は10.6% (18/170) で、いずれも塗布時の刺激感であった (承認時)。アクアチム軟膏1%は、副作用発現頻度が明確となる臨床試験を実施していない。

## II. 名称に関する項目

## 1. 販売名

## (1) 和名

アクアチムクリーム1%  
 アクアチムローション1%  
 アクアチム軟膏1%

## (2) 洋名

Acuatim cream 1%  
 Acuatim lotion 1%  
 Acuatim ointment 1%

## (3) 名称の由来

Acne and Trauma, Infection of Mucosa

## 2. 一般名

## (1) 和名（命名法）

ナジフロキサシン(JAN)

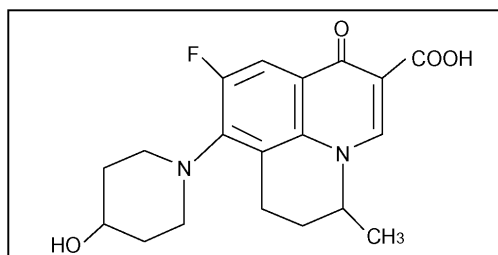
## (2) 洋名（命名法）

Nadifloxacin(JAN、INN)

## (3) ステム

ニューキノロン系抗菌剤：-floxacin

## 3. 構造式又は示性式



## 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

分子量：360.38

## 5. 化学名（命名法）

(±)-9-fluoro-6, 7-dihydro-8-(4-hydroxy-1-piperidyl)-5-methyl-1-oxo-1*H*, 5*H*-benzo[*i*, *j*]quinolizine-2-carboxylic acid

## 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

NDFX（日本化学療法学会制定）

OPC-7251（治験番号）

## 7. CAS登録番号

124858-35-1

### 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～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。

##### (2) 溶解性

ジメチルホルムアミドにやや溶けやすく、アセトニトリル、メタノール又はエタノール (95) に溶けにくく、水又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。水酸化ナトリウム試液に溶ける。

##### (3) 吸湿性

臨界相対湿度：該当資料なし

[参考]

ナジフロキサシンは相対湿度30%以上で吸湿し、約2.5%の重量増加が観察された。2.5%の水分は1/2水和物の水分に相当する。

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：246～250℃（分解）

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa=6.8

##### (6) 分配係数

Britton-Robinson緩衝液に対するクロロホルム及び1-オクタノールの分配係数(25℃)

pH	クロロホルム／緩衝液	1-オクタノール／緩衝液
2.0	510	120
4.0	520	130
6.0	320	100
7.0	150	37
8.0	20	4.7
9.0	2.1	0.49
10.0	0.25	0.10
11.0	0.02	0.05
12.0	0.003	0.04

##### (7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{25}$ ：-2～+2°

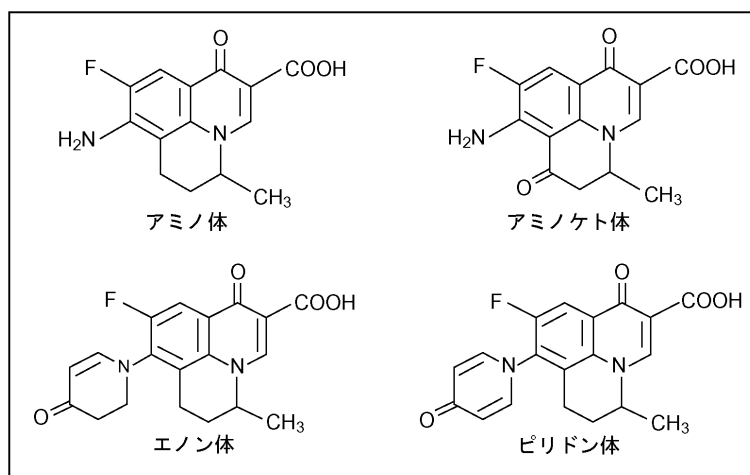
## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	室温	ガラス容器密閉遮光	36箇月	水分がわずかに増加した以外に変化は認められなかった。
苛酷試験	温度	ガラス容器密閉遮光	6箇月	水分がわずかに増加した以外に変化は認められなかった。
	温湿度		12箇月	
	光	白色蛍光灯 1,000 lx	ガラスシャーレ開放	6箇月

白色蛍光灯下で生成した分解物はアミノ体、アミノケト体、エノン体、ピリドン体及び未知物質であり、その量は6箇月後で合計約3%であった。

## ・強制分解による生成物

日光下（ガラスシャーレ）保存にて生成した分解物はアミノ体、アミノケト体、エノン体、ピリドン体及び未知物質であった。4週後の生成量は合計で約5%であった。



## 3. 有効成分の確認試験法

## (1) ドラーゲンドルフ試液による呈色反応

だいたい色を呈する。

## (2) 紫外吸収スペクトル

極大吸収波長：234～238nm、293～297nm、320～324nm

吸収の肩：335nm付近

極小吸収波長：263～267nm、315～319nm

## (3) 赤外吸収スペクトル

本品を日局一般試験法赤外吸収スペクトル測定法(1)臭化カリウム錠剤法により測定するとき、波数 2,952 $\text{cm}^{-1}$ 、1,716 $\text{cm}^{-1}$ 、1,620 $\text{cm}^{-1}$ 、1,471 $\text{cm}^{-1}$ 、1,443 $\text{cm}^{-1}$ 、1,065 $\text{cm}^{-1}$ 及び809 $\text{cm}^{-1}$ 付近に吸収を認める。

## 4. 有効成分の定量法

方法：電位差滴定法

## IV. 製剤に関する項目

## 1. 剤形

## (1) 投与経路

経皮

## (2) 剤形の区別、外観及び性状

販売名	投与経路	剤形	規格	性状
アクアチム クリーム1%	経皮	クリーム剤	1g 中ナジフロキサシン 10mg 含有	白色のクリームで、においはない。
アクアチム ローション1%	経皮	ローション剤	1mL 中ナジフロキサシン 10mg 含有	淡黄色澄明の液体で、わずかに特異なにおいがある。
アクアチム 軟膏1%	経皮	軟膏剤	1g 中ナジフロキサシン 10mg 含有	白色の軟膏で、においはない。

## (3) 製剤の物性

アクアチムクリーム1%：パニシングタイプの白色クリーム剤

アクアチムローション1%：淡黄色澄明でアルコールを含む水系基剤のローション剤

アクアチム軟膏1%：白色ワセリン基剤の軟膏剤

## (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

アクアチムローション 1%

pH：約 9

## (6) 無菌の有無

無菌製剤ではない。

## 2. 製剤の組成

## (1) 有効成分（活性成分）の含量

販売名	有効成分の含量	添加物
アクアチム クリーム1%	1g中ナジフロキサシン10mg	ステアリルアルコール、セタノール、ジエタノールアミン、エデト酸ナトリウム水和物、白色ワセリン、軽質流動パラフィン、ポリオキシエチレンセチルエーテル、水酸化ナトリウム、濃グリセリン、精製水
アクアチム ローション1%	1mL中ナジフロキサシン10mg	乳酸ナトリウム液、ヒプロメロース、グリシン（pH調整剤）、水酸化ナトリウム、イソプロパノール、精製水
アクアチム 軟膏1%	1g中ナジフロキサシン10mg	白色ワセリン、オレイルアルコール、ステアリン酸、水酸化ナトリウム、精製水

## (2) 添加物

(1)の項参照

## (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

## 〔アクアチムクリーム 1%の安定性〕

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	室温	ラミネートチューブ (紙箱入り)	36箇月	分解物(アミノ体)が増加した。(0.7~0.8%)
加速試験	40℃ 75%RH	ラミネートチューブ (紙箱入り)	6箇月	分解物(アミノ体)が増加した(0.5~0.7%)。
苛酷試験	白色蛍光灯 1,000lx	ラミネートチューブ ポリエチレン容器	1,200時間	変化なし
	白色蛍光灯及び近紫外蛍光灯 (3,000~3,900lx、 50~80 $\mu$ W/cm <sup>2</sup> )	透明ガラス容器	200時間 <sup>注)</sup>	黄白色に変化。含量が低下し(規格外)、分解物が増加した(5.5%)。
相対比較試験	40℃ 75%RH	ラミネートチューブ (紙箱入り)	6箇月	ラミネートチューブ(紙箱入り)と差はなかった。
		ポリエチレン容器 (紙箱入り)		

注) 品質に影響が認められた時点を保存期間として示した。

測定項目：性状、含量、確認試験、pH、分解物等

ラミネートチューブ：アルミニウムラミネート

ポリエチレン容器：酸化チタン入りの白色ポリエチレン容器

## 〔アクアチムローション 1%の安定性〕

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃ 60%RH	ポリエチレン容器*/ 倒置	36箇月	変化なし
		ポリエチレン容器/ 正置	36箇月	
加速試験	40℃ 75%RH	ポリエチレン容器/ 正置	6箇月	変化なし
苛酷試験	4℃	ポリエチレン容器*/ 正置	6箇月	変化なし
	50℃		3箇月	溶媒の揮散による質量減少に伴い、見かけ上含量が2.7%増加した。
	25℃ 20%RH		6箇月	変化なし
	白色蛍光灯及び近紫外蛍光灯 (3,000~3,900lx、 50~80 $\mu$ W/cm <sup>2</sup> )	透明ガラス容器	200時間 <sup>注)</sup>	黄色澄明に変化。含量が低下し(規格外)、分解物が増加した(6.4%)。
		ポリエチレン容器	600時間	変化なし

注) 品質に影響が認められた時点を保存期間として示した。

\*:10mL容器

測定項目：性状、含量、確認試験、pH、分解物等

ポリエチレン容器：酸化チタン入りの白色ポリエチレン容器

## 〔アクアチム軟膏 1%の安定性〕

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃ 60%RH	ラミネートチューブ (紙箱入り)	36箇月	分解物 (アミノ体) が増加したが (0.05~0.06%)、他の項目には 変化が認められなかった。
		ポリエチレン容器		分解物 (アミノ体) が増加したが (0.05%)、他の項目には変化が認め られなかった。
加速試験	40℃ 75%RH	ラミネートチューブ (紙箱入り)	6箇月	分解物 (アミノ体) が増加したが (0.05~0.07%)、他の項目には変 化が認められなかった。
		ポリエチレン容器		
苛酷試験	50℃	ラミネートチューブ (紙箱入り)	1箇月	基剤が一部融解し澄明化部分が認め られ、分解物 (アミノ体) が増加 した (0.06%)
		ポリエチレン容器		基剤が一部融解し澄明化部分が認め られ、分解物 (アミノ体) が増加 した (0.05%)。
	白色蛍光灯及び近 紫外蛍光灯 (3,000lx 及び50 $\mu$ W/cm <sup>2</sup> )	ラミネートチューブ	600時間	変化なし
		ポリエチレン容器		
白色蛍光灯及び近 紫外蛍光灯 (3,000 ~3,900lx、50~80 $\mu$ W/cm <sup>2</sup> )	透明ガラス容器	200時間 <sup>注)</sup>	黄白色に変化。含量が低下し (規 格外)、分解物が増加した (5.5%)。	

注) 品質に影響が認められた時点を保存期間として示した。  
測定項目：性状、含量、確認試験、pH、分解物等  
ラミネートチューブ：アルミニウムラミネート  
ポリエチレン容器：酸化チタン入りの白色ポリエチレン容器

## 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)

該当しない

## 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

## アクアチムクリーム 1%

## (1) 紫外吸収スペクトル

極大吸収波長：293~297nm、320~324nm

吸収の肩：335nm付近

極小吸収波長：263~267nm、315~319nm

## (2) ドラージェンドルフ試液による呈色反応

だいたい色を呈する。

## アクアチムローション 1%

## (1) 紫外吸収スペクトル

極大吸収波長：234～238nm、293～297nm、320～324nm

吸収の肩：335nm付近

極小吸収波長：263～267nm、315～319nm

## アクアチム軟膏 1%

## (1) 紫外吸収スペクトル

極大吸収波長：293～297nm、320～324nm

吸収の肩：335nm付近

極小吸収波長：263～267nm、315～319nm

## 11. 製剤中の有効成分の定量法

方法：液体クロマトグラフィー

充填剤：オクタデシルシリル化シリカゲル（約5 $\mu$ m）

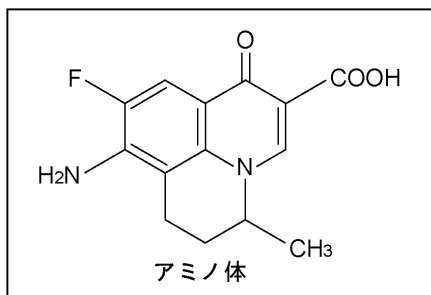
移動相：水／アセトニトリル／酢酸(100)混液（130：70：1）

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：280nm）

## 12. 力価

該当しない

## 13. 混入する可能性のある夾雑物



## 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」の項参照

## 16. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

販売名	適応菌種	適応症
アクアチム クリーム1%	本剤に感性のプロドウ球菌属、アクネ菌	表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、 ざ瘡（化膿性炎症を伴うもの）
アクアチム ローション1%		ざ瘡（化膿性炎症を伴うもの）
アクアチム 軟膏1%		表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症

### 2. 用法及び用量

アクアチムクリーム1%

本品の適量を1日2回、患部に塗布する。なお、ざ瘡に対しては洗顔後、患部に塗布する。

アクアチムローション1%

本品の適量を1日2回、洗顔後、患部に塗布する。

アクアチム軟膏1%

本品の適量を1日2回、患部に塗布する。

#### 《用法・用量に関連する使用上の注意》

##### アクアチムクリーム1%、アクアチムローション1%、アクアチム軟膏1%

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小限の期間の適用にとどめること。

（解説）

抗菌剤共通の記載です。

「抗菌性物質製剤であって、細菌性感染症を効能・効果とするもの」について、薬安第5号（平成5年1月19日付）に基づき記載することが指示されたため、記載しました。

### 3. 臨床成績

適応症は治験時の疾患名で示しています。2004年9月通知の抗菌薬の効能・効果読替により、「尋常性ざ瘡（多発性炎症性皮膚疹を有するもの）」は「ざ瘡（化膿性炎症を伴うもの）」に、「毛包炎」は「表在性皮膚感染症」に、並びに「尋常性毛瘡」は「深在性皮膚感染症」に読替えられました。

#### (1) 臨床データパッケージ

該当しない

#### (2) 臨床効果

アクアチムクリーム1%

国内78施設、総計603例の尋常性ざ瘡患者を対象に1日2回朝・夕、洗顔後、患部に4週間塗布した一般臨床試験及び二重盲検試験の概要は次のとおりである<sup>1~6)</sup>。

## 〔アクアチムクリーム1%の尋常性ざ瘡に対する臨床成績〕

対象疾患	総症例数	有効性 <sup>注1</sup>	有用性 <sup>注2</sup>
尋常性ざ瘡	549	348/519 (67.1)	342/514 (66.5)
炎症性皮疹の多発する尋常性ざ瘡	54	39/48 (81.3)	39/48 (81.3)
総計	603	387/567 (68.3)	381/562 (67.8)

注1 有効以上例数／有効性評価対象例数 (%)

注2 有用以上例数／有用性評価対象例数 (%)

国内20施設、総計79例の毛包炎、尋常性毛瘡患者を対象に1日2回1週間塗布した一般臨床試験の概要は次のとおりである<sup>7)</sup>。

## 〔アクアチムクリーム1%の毛包炎・尋常性毛瘡に対する臨床成績〕

対象疾患	総症例数	有効性 <sup>注1</sup>	有用性 <sup>注2</sup>	安全性 <sup>注3</sup>
毛包炎 (表在性皮膚感染症)	56	32/42 (76.2)	32/42 (76.2)	53/54 (98.1)
尋常性毛瘡 (深在性皮膚感染症)	23	19/21 (90.5)	19/21 (90.5)	22/22 (100)
総計	79	51/63 (81.0)	51/63 (81.0)	75/76 (98.7)

注1 有効以上例数／有効性評価対象例数 (%)

注2 有用以上例数／有用性評価対象例数 (%)

注3 「副作用なし」／安全性評価対象例数 (%)

## アクアチムローション1%

国内25施設、総計172例の尋常性ざ瘡(多発性炎症性皮疹を有するもの)患者を対象に1日2回朝・夕、洗顔後、患部に4週間塗布した一般臨床試験の概要は次のとおりである<sup>8)</sup>。

## 〔アクアチムローション1%の尋常性ざ瘡に対する臨床成績〕

対象疾患	総症例数	有効性 <sup>注1</sup>	有用性 <sup>注2</sup>
尋常性ざ瘡 (多発性炎症性皮疹を有するもの)	172	135/160 (84.4)	135/160 (84.4)

注1 有効以上例数／有効性評価対象例数 (%)

注2 有用以上例数／有用性評価対象例数 (%)

## アクアチム軟膏1%

国内7施設、総計39例の毛包炎、尋常性毛瘡、伝染性膿痂疹・尋常性膿瘡患者を対象に1日2回7日間塗布した一般臨床試験の概要は次のとおりである<sup>9)</sup>。

〔アクアチム軟膏1%の毛包炎、尋常性毛瘡、伝染性膿痂疹・尋常性膿瘡患者に対する臨床成績〕

対象疾患	総症例数	有効性 <sup>注1</sup>	安全性 <sup>注2</sup>
毛包炎	16	15/16 (93.8)	13/16 (81.3)
尋常性毛瘡	10	10/10 (100.0)	7/10 (70.0)
伝染性膿痂疹 ・尋常性膿瘡	13	12/12 (100.0)	13/13 (100.0)
総計	39	37/38 (97.4)	33/39 (84.6)

注1 有効以上例数／有効性評価対象例数 (%)

注2 「副作用なし」／安全性評価対象例数 (%)

## (3) 臨床薬理試験

## アクアチムクリーム1%

1) 皮膚安全性試験<sup>10)</sup>

健康成人30名に対し、0.5%及び1%ナジフロキサシンクリームを用いて皮膚刺激性及び光過敏性を検討したところ皮膚刺激性は低く、また、光過敏性はみられなかった。

2) 単回及び反復投与試験<sup>11)</sup>

健康成人男子6名を3名ずつ2群に分け、各群にそれぞれ0.5%及び1%ナジフロキサシンクリームを10g被験者の背部に塗擦し、14日間の休薬期間をおいて初回0.5%塗擦群には1%を、1%塗擦群には0.5%を交叉投与するクロスオーバー法により単回投与試験を実施した。また、健康成人男子6名に対し、1%ナジフロキサシンクリーム5gを1日2回7日間連続投与した結果、いずれの試験においても皮膚刺激感等の副作用は認められず、臨床検査値においても特記すべき異常値はみられなかった。

## アクアチムローション1%

1) 皮膚安全性試験<sup>12)</sup>

健康成人30名に対し、1%ナジフロキサシンローションを用いて皮膚刺激性及び光過敏性を検討したところ皮膚刺激性は低く、また、光過敏性はみられなかった。

2) 単回及び反復投与試験<sup>13)</sup>

健康成人男子6名に対し、1%ナジフロキサシンローション10mLを被験者の背部に塗布し検討した結果、1例に一過性のそう痒感がみられた以外は安全性に問題はなかった。

また、健康成人男子6名に対し、1%ナジフロキサシンローション5mLを1日2回7日間連続被験者の背部に塗布した結果、2例に一過性のそう痒感がみられた以外は安全性に問題はなかった。

アクアチム軟膏1%<sup>14)</sup>

## 1) 皮膚安全性試験

健康成人30例を対象に1%ナジフロキサシン軟膏を用いて皮膚刺激性及び光過敏性を検討したところ皮膚刺激性は低く、また、光過敏性はみられなかった。

## (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

アクアチムクリーム 1%

該当資料なし

アクアチムローション 1%

用法・用量設定試験は実施していないが、本剤はアクアチムクリーム1%の剤形追加のため、アクアチムクリーム1%と同濃度の10mg/mL (1%) とした。

アクアチム軟膏 1%

用法・用量設定試験は実施していないが、本剤はアクアチムクリーム1%の剤形追加のため、アクアチムクリーム1%と同濃度の10mg/g (1%) とした。

2) 比較試験

該当資料なし

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）

1993年より1999年までに実施された尋常性ざ瘡（多発性炎症性皮疹を有するもの）に対するアクアチムクリームの使用成績調査における有効性集計対象症例は3,093例であった。

〔尋常性ざ瘡（多発性炎症性皮疹を有するもの）に対するアクアチムクリームの使用成績調査結果〕

改善	不変	悪化	計	不明（判定不能）	総計
2,594	429	27	3,050	43	3,093
改善率 85.0%	無効率 15.0%				

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  
新キノロン系化合物

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

本剤は細菌のDNAの高次構造を変換するDNAジャイレースに作用し、DNA複製を阻害することにより殺菌的に作用する。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) 抗菌スペクトラム<sup>15)</sup>

ナジフロキサシンはアクネ菌及び表皮ブドウ球菌を含む好気性グラム陽性菌、陰性菌及び嫌気性菌に対し、次表のような抗菌スペクトラムを示す。

##### 〔好気性グラム陽性菌に対する抗菌スペクトラム〕

菌名	ナジフロキサシン	ノルフロキサシン	オフロキサシン	テトラサイクリン	エリスロマイシン	クリンダマイシン
<i>Staphylococcus aureus</i> FDA 209P	0.012	0.39	0.20	0.20	0.10	0.05
<i>Staphylococcus aureus</i> Smith	0.024	0.39	0.20	0.39	0.20	0.05
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 12228	0.012	0.20	0.10	50	0.05	0.024
<i>Staphylococcus epidermidis</i> IFO 3762	0.20	—	—	0.39	0.05	0.78
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341	0.39	—	—	0.39	0.012	—
<i>Enterococcus faecalis</i> IFO 12580*	0.39	1.56	1.56	0.78	0.78	6.25
<i>Streptococcus pyogenes</i> IID Cook*	0.39	3.13	1.56	0.39	0.012	0.024
<i>Streptococcus pneumoniae</i> type2*	0.78	3.13	1.56	100	0.39	25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> type3*	—	6.25	1.56	—	—	—
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	0.012	0.20	0.10	0.39	0.05	0.39

MIC(μg/mL)

接種菌量：10<sup>6</sup>CFU/mL

培地：ミューラーヒントン培地（ディフコ）

\*：5%馬脱線維血添加

## 〔好気性グラム陰性菌に対する抗菌スペクトラム〕

菌名	ナジフロキサシン	ノルフロキサシン	オフロキサシン	テトラサイクリン	エリスロマイシン	クリンダマイシン
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	0.39	0.20	0.10	1.56	100	100
<i>Klebsiella pneumoniae</i> NCTC 9632	0.20	0.05	0.05	0.78	50	100
<i>Salmonella typhi</i> NCTC 8393	0.05	0.024	0.012	0.39	50	50
<i>Salmonella enteritidis</i> IFO 3313	0.78	0.05	0.05	1.56	100	>100
<i>Shigella sonnei</i> EW-33	0.78	0.10	0.10	1.56	100	>100
<i>Enterobacter aerogenes</i> ATCC 13048	0.78	—	—	3.13	100	>100
<i>Enterobacter cloacae</i> ATCC 13047	0.78	0.10	0.10	1.56	>100	>100
<i>Serratia marcescens</i> IFO 12648	0.39	0.10	0.20	12.5	25	50
<i>Citrobacter freundii</i> IFO 12681	0.20	0.024	0.012	0.78	12.5	50
<i>Proteus mirabilis</i> 1287	0.05	0.10	0.10	50	>100	>100
<i>Morganella morganii</i> IID Kono	0.78	0.10	0.10	0.78	>100	25
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> Ac-54	0.39	3.13	0.39	3.13	12.5	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 10145	3.13	0.78	1.56	12.5	>100	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC 10490	0.39	0.39	0.78	25	>100	>100

MIC(μg/mL)

接種菌量：10<sup>6</sup>CFU/mL

培地：ミューラーヒントン培地（ディフコ）

## 〔嫌気性菌に対する抗菌スペクトラム〕

菌名	ナジフロキサシン	ノルフロキサシン	オフロキサシン	テトラサイクリン	エリスロマイシン	クリンダマイシン
<i>Clostridium perfringens</i> ATCC 13123	0.10	—	—	0.10	1.56	0.05
<i>Eubacterium limosum</i> ATCC 8486	0.39	6.25	1.56	0.20	0.10	0.20
<i>Peptostreptococcus magnus</i> ATCC 14956	0.20	6.25	0.78	0.78	3.13	0.78
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> GM 1003	0.78	6.25	12.5	25	0.78	0.20
<i>Propionibacterium acnes</i> ATCC 6919	0.024	3.13	0.78	0.39	0.012	0.024
<i>Propionibacterium acnes</i> ATCC 11827	0.012	—	—	0.20	≤0.006	0.39
<i>Propionibacterium granulosum</i> ATCC 25564	≤0.006	0.78	0.20	0.39	≤0.006	0.012
<i>Bacteroides fragilis</i> GM 7000	1.56	100	3.13	0.20	1.56	0.10
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> WAL 3304	1.56	>100	12.5	0.78	3.13	0.78
<i>Bacteroides ovatus</i> Ju-6-1	6.25	>100	100	25	6.25	0.20
<i>Bacteroides vulgatus</i> ATCC 29237	0.78	—	—	0.20	1.56	0.024
<i>Fusobacterium necrophorum</i> S-45	0.78	12.5	6.25	0.05	6.25	—
<i>Veillonella parvula</i> ATCC 10790	0.78	1.56	0.78	0.78	6.25	0.024

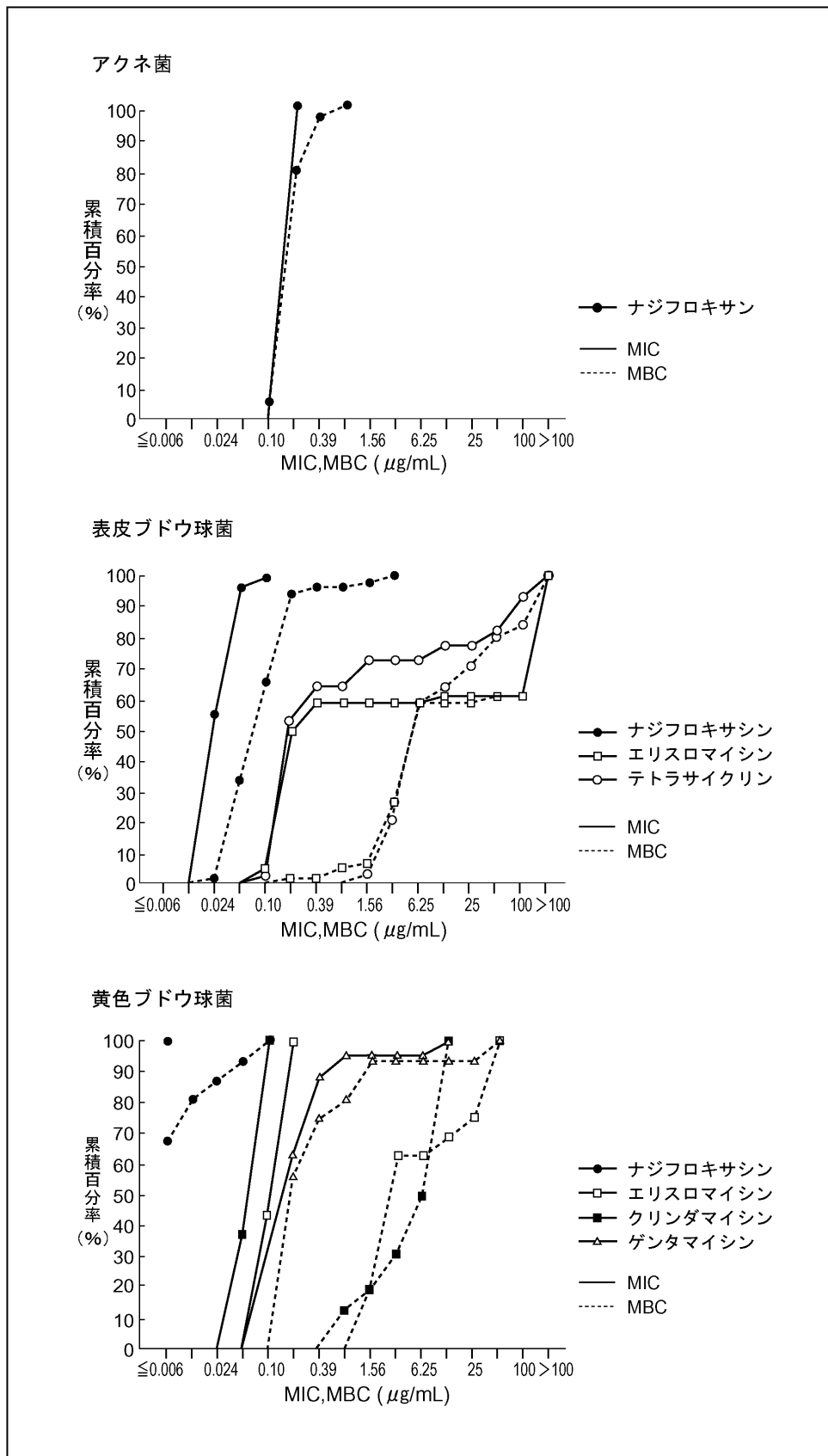
MIC(μg/mL)

接種菌量：10<sup>6</sup>CFU/mL

培地：GAM寒天培地（ニッスイ）

2) MIC、MBC<sup>15)</sup>

臨床分離株に対するナジフロキサシンの MIC、MBC を示す。ナジフロキサシンはアクネ菌、表皮ブドウ球菌及び黄色ブドウ球菌に対し殺菌的に作用した。



〔臨床分離株に対するMIC及びMBC〕

3) 交叉耐性<sup>16,17)</sup>

ナジフロキサシンは MRSA に対し、MSSA (メチシリン感受性黄色ブドウ球菌) と同様の抗菌力を示し、キノロン耐性 MRSA に対しても抗菌力を示した。また、既存の新キノロン剤との間に交叉耐性はほとんど認められなかった。

## 〔耐性菌に対する抗菌力〕

菌名	薬剤	範囲 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	MIC <sub>50</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	MIC <sub>90</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )
MRSA (29)	ナジフロキサシン	0.012 – 0.024	0.024	0.024
	ノルフロキサシン	1.56 – >100	>100	25
	オフロキサシン	0.39 – 6.25	6.25	1.56
	ミノサイクリン	0.05 – >12.5	12.5	0.78
	クリンダマイシン	0.05 – >100	>100	>100
	エリスロマイシン	0.2 – >100	>100	>100
	ゲンタマイシン	0.39 – >100	>100	>100
	メチシリン	6.25 – >100	>100	>100
キノロン耐性 MRSA (23)	ナジフロキサシン	0.078 – 100	1.56	3.31
	ノルフロキサシン	50 – >100	>100	>100
	オフロキサシン	6.25 – >100	50	>100
	メチシリン	6.25 – >100	50	>100

接種菌量：10<sup>6</sup>CFU/mL

## 〔in vitro 耐性獲得菌における交叉耐性〕

菌名	ナジフロキサシン	ノルフロキサシン	オフロキサシン	エノキサシン
<i>P. acnes</i> ATCC6919				
親株	0.10	6.25	0.78	12.5
ノルフロキサシン耐性株	0.39	200	12.5	100
オフロキサシン耐性株	1.56	>200	25	>100
<i>S. epidermidis</i> ATCC12228				
親株	0.05	0.20	0.20	0.39
ノルフロキサシン耐性株	0.10	6.25	0.78	3.13
エノキサシン耐性株	0.10	3.13	0.78	3.13
<i>S. aureus</i> FDA209P				
親株	0.05	0.78	0.20	0.78
ノルフロキサシン耐性株	0.20	100	6.25	50
オフロキサシン耐性株	0.10	50	3.13	25
エノキサシン耐性株	3.13	100	25	100

接種菌量：10<sup>6</sup>CFU/mL

MIC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )

4) 耐性<sup>3, 15, 18)</sup>

耐性について、薬剤を含む培地中で25代継代培養を行い、*in vitro*での耐性獲得試験を行った。その結果、ナジフロキサシンのMICの上昇は2倍にとどまった。

〔*in vitro*における耐性獲得〕

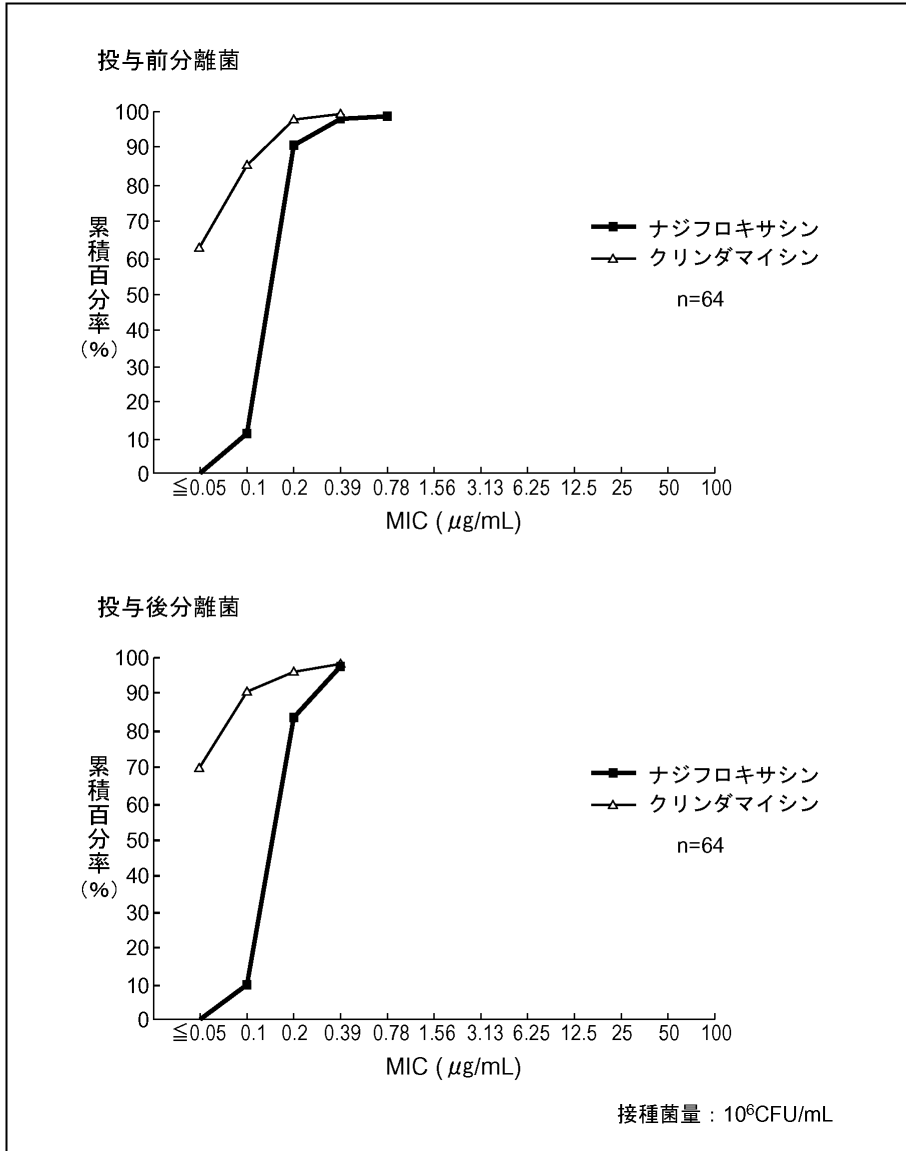
菌名	薬剤	MIC (μg/mL)		耐性度 (倍数)
		初代	25代後 <sup>注</sup>	
<i>P. acnes</i> ATCC6919	ナジフロキサシン	0.20	0.39	2
	ノルフロキサシン*	6.25	>100	>32
	オフロキサシン	1.56	25	16
	エノキサシン*	25	100	4
<i>S. epidermidis</i> ATCC12228	ナジフロキサシン	0.05	0.10	2
	ノルフロキサシン	0.39	6.25	16
	オフロキサシン	0.20	0.78	4
	エノキサシン	0.39	3.13	8
<i>S. aureus</i> FDA209P	ナジフロキサシン	0.05	0.10	2
	ノルフロキサシン	0.39	50	128
	オフロキサシン	0.20	1.56	8
	エノキサシン	0.78	25	32

接種菌量： *P. acnes* のみ 10<sup>6</sup>CFU/mL 他は 10<sup>5</sup>CFU/mL

注：継代回数

\*：承認外菌種

臨床試験において分離されたアクネ菌に対するナジフロキサシンの感受性について、同一ざ瘡\*患者からナジフロキサシン投与前と投与後に分離されたアクネ菌 64 株に対する感受性を比較した。その結果、投与前後の分離菌に対する変化はみられず、耐性菌も認められなかった。また、他の抗菌剤に対する耐性菌の誘発も認められなかった。



[ナジフロキサシン投与前後に同一ざ瘡\*患者から分離されたアクネ菌に対する感受性]

\*：治験時の疾患名

5) *in vivo* 試験における抗菌活性

ナジフロキサシンクリーム<sup>16)</sup>

アクネ菌、表皮ブドウ球菌及び黄色ブドウ球菌を用いた実験的マウス皮膚感染症モデルを作成し、ナジフロキサシンクリームの効果を検討した。その結果、ナジフロキサシンクリームはクリーム基剤よりも優れた治療効果を示した。

〔ナジフロキサシンクリームの *in vivo* における抗菌活性〕

菌名	薬剤	接種菌量	感染皮膚中の生菌数(CFU/skin)		
			感染5日後 <sup>注</sup>		
<i>P. acnes</i> ATCC6919	Control	2.0×10 <sup>8</sup>	**	$\left( \begin{array}{l} 3.0 \times 10^7 \\ 1.0 \times 10^8 \\ 1.7 \times 10^3 \end{array} \right)$	**
	クリーム基剤 ナジフロキサシンクリーム				
<i>S. epidermidis</i> C-90	Control	1.1×10 <sup>7</sup>	**	$\left( \begin{array}{l} 4.5 \times 10^7 \\ 4.2 \times 10^8 \\ 2.2 \times 10^4 \end{array} \right)$	**
	クリーム基剤 ナジフロキサシンクリーム				
<i>S. aureus</i> No.100	Control	2.1×10 <sup>7</sup>	**	$\left( \begin{array}{l} 4.9 \times 10^6 \\ 3.6 \times 10^6 \\ 3.6 \times 10^3 \end{array} \right)$	**
	クリーム基剤 ナジフロキサシンクリーム				

注： *S. epidermidis* の場合は感染3日後

\*\*： P<0.01、Tukey法

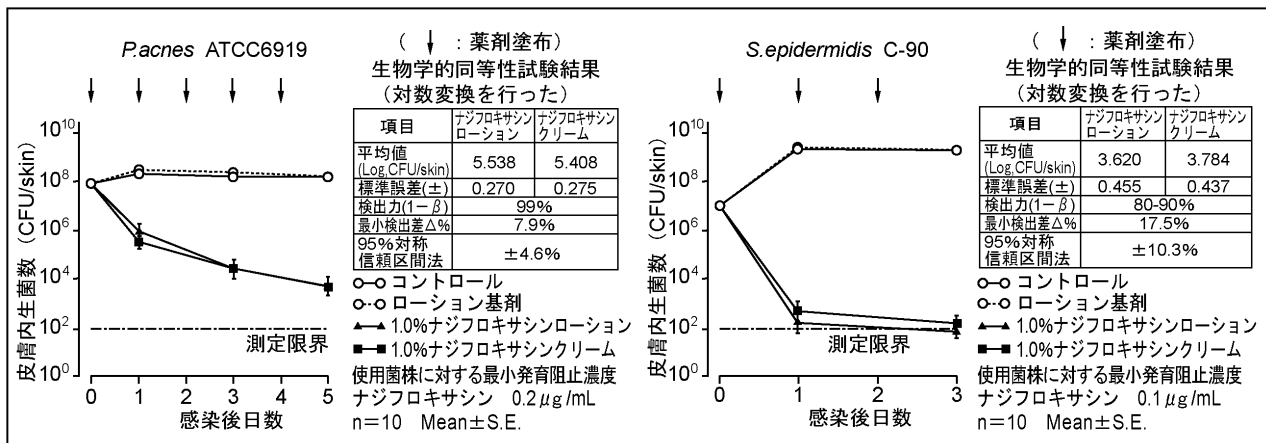
ナジフロキサシンローション<sup>19)</sup>

アクネ菌及び表皮ブドウ球菌を用いた実験的マウス皮膚感染症モデルを作成し、ナジフロキサシンローションの効果を検討した。

その結果、ナジフロキサシンローションはローション基剤よりも優れた治療効果を示した。

また、ナジフロキサシンクリームとの生物学的同等性\*が確認された。

※効力を裏付ける薬理作用を指標とした生物学的同等性試験



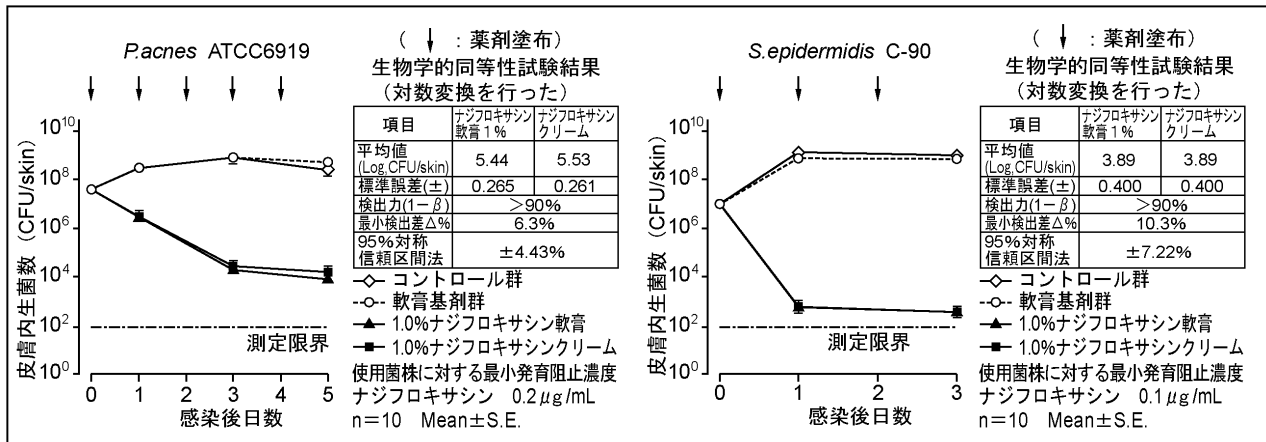
〔ナジフロキサシンローションの *in vivo* における抗菌活性〕

ナジフロキサシン軟膏 1%<sup>20, 21)</sup>

アクネ菌及び表皮ブドウ球菌を用いた実験的マウス皮膚感染症モデルを作成し、ナジフロキサシン軟膏 1%とナジフロキサシンクリームとの生物学的同等性\*を検討した。

その結果、ナジフロキサシン軟膏 1%とナジフロキサシンクリームとの生物学的同等性が確認された。

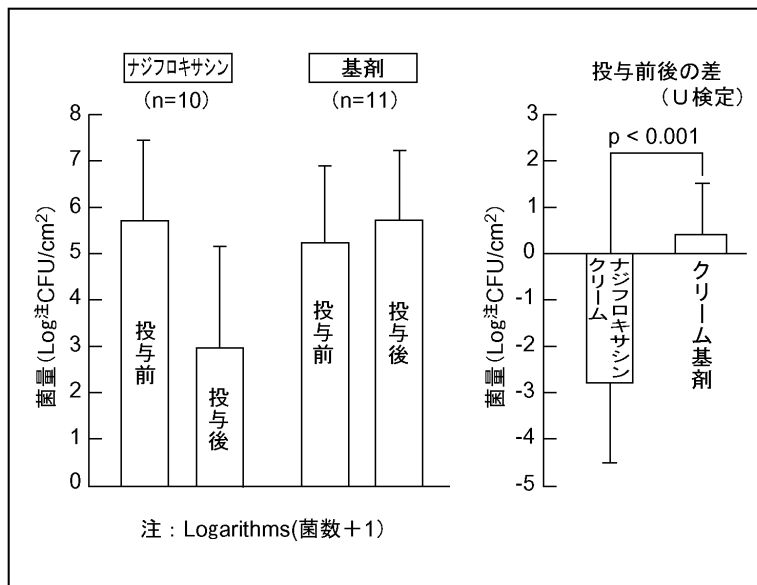
※効力を裏付ける薬理作用を指標とした生物学的同等性試験



[ナジフロキサシン軟膏 1%の in vivo における抗菌活性]

7) 細菌学的効果（尋常性ざ瘡\*患者）<sup>3)</sup>

ナジフロキサシンクリームで尋常性ざ瘡患者を対象に投与前後の毛包内細菌、アクネ菌の菌量を測定した結果、クリーム基剤投与群に比して有意に菌量を減少させた。



[ナジフロキサシンクリーム投与前後のアクネ菌の菌量変化]

\*：治験時の疾患名

毛包炎\*及び尋常性毛瘡\*患者を対象にナジフロキサシンクリームとの投与前後に細菌学的検査を実施し、細菌学的効果を検討した結果、投与前に検出された黄色ブドウ球菌、CNS、アクネ菌等の細菌の陰性化率は86.4%であった。

## 〔細菌学的効果〕

分離菌種	症例数	細菌学的効果			陰性化率(%)	
		陰性化	不変	菌交代		
単 独 菌	グラム陽性菌					
	<i>S. aureus</i>	7	7	0	7/7 (100)	
	CNS	1	1	0	1/1 (100)	
	小計	8	8	0	8/8 (100)	
	嫌気性菌					
<i>P. acnes</i>	11	9	2	0	9/11 (81.8)	
小計	11	9	2	0	9/11 (81.8)	
複 数 菌	2菌種	32	27	5	0	27/32 (84.8)
	3菌種以上	8	7	1	0	7/8 (87.5)
	小計	40	34	6	0	34/40 (85.0)
合計	59	51	8	0	51/59 (86.4)	

ナジフロキサシンクリームとの投与による細菌の消長について、消失率は黄色ブドウ球菌が89.5%、CNSが89.7%、アクネ菌が80.9%であった。黄色ブドウ球菌が検出された19例中にはMRSAが2例含まれていたが、いずれも陰性化した。

## 〔分離菌の消長〕

分離菌種	投与前	投与後	消失率(%)	
グ ラ ム 陽 性 菌	<i>S. aureus</i>	19	2	17/19 (89.5)
	CNS	29	3	26/29 (89.7)
	<i>Corynebacterium</i> sp.	2	0	2/2 (100)
	<i>S. pyogenes</i>	1	0	1/1 (100)
	<i>S. capitis</i>	1	0	1/1 (100)
	小計	52	5	47/52 (90.4)
グ ラ ム 陰 性 菌	<i>E.aerogenes</i>	1	0	1/1 (100)
	小計	1	0	1/1 (100)
嫌 気 性 菌	<i>P. acnes</i>	47	9	38/47 (80.9)
	<i>P. granulosum</i>	5	0	5/5 (100)
	<i>P. magnus</i>	1	0	1/1 (100)
	Anaerobic GPR	1	0	1/1 (100)
	小計	54	9	45/54 (83.3)
合計	107	14	93/107 (86.9)	

また、これらの試験で分離されたアクネ菌、表皮ブドウ球菌、CNS及び黄色ブドウ球菌に対するナジフロキサシンのMICはそれぞれ0.78、0.39、0.05及び0.39 µg/mLであり、ナジフロキサシンはアクネ菌及びブドウ球菌属に対して抗菌活性を示した。また、本剤に対する耐性菌の出現は認められなかった。

\*：治験時の疾患名

## (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

本剤は外用剤であり、血中濃度は臨床効果に関連しない

(2) 最高血中濃度到達時間<sup>10, 12, 22)</sup>

アクアチムクリーム1%

投与後約8時間（健康成人男子）

アクアチムローション1%

投与後約6時間（健康成人男子）

アクアチム軟膏1%

投与後約8時間（健康成人男子）

## (3) 臨床試験で確認された血中濃度

## 1) 単回投与

アクアチムクリーム1%<sup>10)</sup>

健康成人男子6例の背部にアクアチムクリーム1% 10gを単回経皮投与したときの血漿中濃度のパラメータを示す。

〔アクアチムクリーム1%単回投与におけるナジフロキサシン血漿中濃度のパラメータ〕

薬物濃度 (%)	投与量 (mg/body)	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-48h</sub> (ng・hr/mL)
1	100	8	1.7	19.4	39.0

本剤の承認されている用法・用量は、「本品の適量を1日2回、患部に塗布する。なお、ご瘡に対しては洗顔後、患部に塗布する。」です。

アクアチムローション1%<sup>12)</sup>

健康成人男子6例の背部にアクアチムローション1% 10mLを単回経皮投与したときの、血漿中ナジフロキサシン濃度推移を検討したところ、各個体間でバラツキが認められ、各個体別のC<sub>max</sub>は0.58～2.12ng/mLであった。

本剤の承認されている用法・用量は、「本品の適量を1日2回、洗顔後、患部に塗布する。」です。

アクアチム軟膏1%<sup>20)</sup>

健康成人男子6例の背部にアクアチム軟膏1%を10g単回経皮投与したときの血漿中濃度推移を検討したところ、個体間にバラツキが認められ、平均値を用いて算出した薬動学的パラメータはT<sub>max</sub> 24時間、C<sub>max</sub> 0.172ng/mL、t<sub>1/2</sub> 42.23時間及びAUC<sub>0-48hr</sub> 6.409ng・hr/mLであった。

本剤の承認されている用法・用量は、「本品の適量を1日2回、患部に塗布する。」です。

## 2) 連続投与

アクアチムクリーム1%<sup>10)</sup>

健康成人男子6例の背部にアクアチムクリーム1% 5gを1日2回、7日間反復経皮投与したときの最終投与後の血漿中濃度のパラメータを示す。

## 〔アクアチムクリーム1%連続投与におけるナジフロキサシン血漿中濃度のパラメータ〕

薬物濃度 (%)	投与量 (mg/body)	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-48h</sub> (ng·hr/mL)
1	50×13回	8	4.1	23.2	97.0

本剤の承認されている用法・用量は、「本品の適量を1日2回、患部に塗布する。なお、ざ瘡に対しては洗顔後、患部に塗布する。」です。

アクアチムローション1%<sup>12)</sup>

健康成人男子6例の背部にアクアチムローション1% 5mLを1日2回、7日間反復経皮投与したときの最終投与後の血漿中濃度のパラメータを示す。

## 〔アクアチムローション1%連続投与におけるナジフロキサシン血漿中濃度のパラメータ〕

薬物濃度 (%)	投与量 (mg/body)	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-96h</sub> (ng·hr/mL)
1	50×13回	6	1.79	66.1	111.8

本剤の承認されている用法・用量は、「本品の適量を1日2回、洗顔後、患部に塗布する。」です。

アクアチム軟膏1%<sup>22)</sup>

健康成人男子6例の背部にアクアチム軟膏1% 5gを1日2回、7日間反復経皮投与したときの最終投与後の血漿中濃度のパラメータを示す。

## 〔アクアチム軟膏 1%連続投与におけるナジフロキサシン血漿中濃度のパラメータ〕

薬物濃度 (%)	投与量 (mg/body)	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-48h</sub> (ng·hr/mL)
1	50×13回	8	1.826	15.2	50.293

本剤の承認されている用法・用量は、「本品の適量を1日2回、患部に塗布する。」です。

## (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<sup>10, 12)</sup>

## (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

ナジフロキサシンの *in vitro* の血漿蛋白結合率は50～5,000ng/mL の濃度範囲で75～81%であった。

## 3. 吸収

該当資料なし

[参考：ラット、イヌ]

アクアチムクリーム1%<sup>23)</sup>

正常皮膚雄性ラット及びイヌに<sup>14</sup>C-ナジフロキサシンクリームを7.4及び2.2mg/kgの用量で単回経皮投与後の血液中放射能濃度は、それぞれ投与後4及び2時間に最高濃度42及び5.8ng eq./mLを示した後減少した。

アクアチムローション1%<sup>24)</sup>

正常皮膚雄性ラットに<sup>14</sup>C-ナジフロキサシンローションを7.4mg/kgの用量で単回経皮投与後の血漿中放射能濃度は、投与後0.5時間に最高濃度36ng eq./mLを示した後減少した。

アクアチム軟膏1%<sup>25)</sup>

正常皮膚雄性ラットに1%<sup>14</sup>C-ナジフロキサシン軟膏を7.4mg/kgの用量で単回経皮投与後の血漿中放射能濃度は、投与後2時間に2ng eq./mLを示したのみであった。

## 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

該当資料なし

## (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

## (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

該当資料なし

[参考：ラット、モルモット]

アクアチムクリーム1%<sup>23, 26)</sup>

ラットに単回経皮投与後の組織内放射能濃度は投与部位皮膚に高濃度、長時間分布するが、全身への移行は少なかった。

正常皮膚モルモットに<sup>14</sup>C-ナジフロキサシンを塗布し、液体シンチレーション法及びマイクロオートラジオグラフィーにより皮膚内分布を検討した。その結果、放射能は皮膚表面から毛及び毛包に沿って深部に浸透し、毛（特に毛髄質、毛根）、毛包及び皮脂腺に高い分布が認められた。

アクアチムローション1%<sup>24, 27)</sup>

ラットに単回経皮投与後の組織内放射能濃度は投与部位皮膚に高濃度、長時間分布するが、全身への移行は少なかった。

正常皮膚モルモットに<sup>14</sup>C-ナジフロキサシンを単回経皮投与し、液体シンチレーション法により皮膚内分布を検討した。その結果、皮脂腺、毛髄質及び毛根が多く分布する組織に高い放射能が認められた。

アクアチム軟膏1%<sup>25)</sup>

ラットに単回経皮投与後の組織内放射能濃度は投与部位皮膚に高濃度分布するが、全身への移行は少なかった。

## 5. 代謝<sup>28)</sup>

### (1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

### (2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

該当資料なし

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

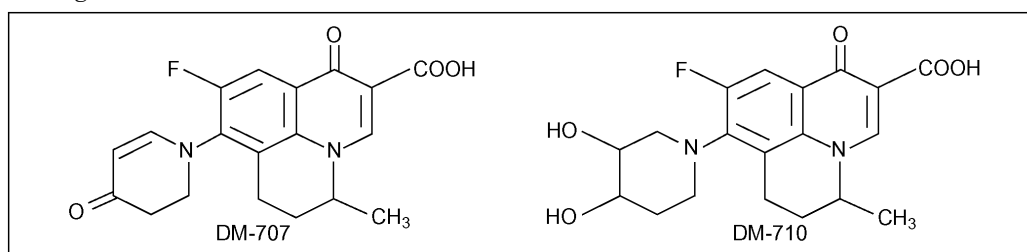
該当資料なし

### (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

ヒトにおける代謝産物の検索はナジフロキサシンの経皮投与後の血中及び尿中濃度が低濃度であったため困難であった。そこで、各種動物に多く存在した非抱合体代謝物DM-710（ナジフロキサシンピペラジン3水酸化体）及びDM-707（ナジフロキサシン4-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリジン体）について検出を試みたが、ヒト尿中においてはDM-710及びDM-707のいずれも検出限界（50ng/mL）以下であった。



〔ナジフロキサシンの代謝物（各種動物）〕

[参考：ラット]

雄性ラットにナジフロキサシンを経口的に前投与した後、テオフィリンを静脈内投与したところ、血清中テオフィリン濃度に影響を及ぼさず、ナジフロキサシンとテオフィリンとの相互作用は認められなかった<sup>29)</sup>。

## 6. 排泄

### (1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

### (2) 排泄率

該当資料なし

## (3) 排泄速度

アクアチムクリーム1%<sup>10)</sup>

健康成人男子の背部にアクアチムクリーム1% 10gを単回経皮投与後48時間までの尿中排泄率は0.09%であった。

また、アクアチムクリーム1% 5gを1日2回7日間反復経皮投与した際の尿中排泄率は第7日目で0.16%であった。

アクアチムローション1%<sup>12)</sup>

健康成人男子の背部にアクアチムローション1% 10mLを単回経皮投与後48時間までの尿中排泄率は0.031%であった。また、アクアチムローション1% 5mLを1日2回7日間反復経皮投与した際の最終投与後48時間までの尿中排泄率は第7日目で0.003%であった。

アクアチム軟膏1%<sup>22)</sup>

健康成人男子の背部にアクアチム軟膏1% 10gを単回投与後48時間までの尿中排泄率は0.015%であった。また、アクアチム軟膏1% 5gを1日2回7日間反復投与した際の最終投与後96時間までの尿中排泄率は0.201%であった。

[参考：ラット、ウサギ、イヌ]

アクアチムクリーム1%<sup>23)</sup>

ラット、ウサギ及びイヌに<sup>14</sup>C-ナジフロキサシンを単回皮下あるいは経皮投与後の主な排泄経路はラット及びイヌでは糞中への排泄、ウサギでは尿中への排泄であり、種差が認められた。

ラットでは投与後48時間までに単回皮下投与した放射能の97.9%が胆汁中に排泄された。排泄された胆汁を別のラットの十二指腸内に投与した時放射能の56.2%が胆汁中に排泄され、腸肝循環が認められた。

アクアチムローション1%<sup>24)</sup>

正常皮膚ラット<sup>14</sup>C-ナジフロキサシンを7.4mg/kgの用量で単回経皮投与後の尿及び糞中排泄率はそれぞれ0.5%、3.3%であった。

アクアチム軟膏1%<sup>25)</sup>

正常皮膚雄性ラットに1%<sup>14</sup>C-ナジフロキサシン軟膏を7.4mg/kgの用量で単回経皮投与後の尿及び糞中排泄率はそれぞれ0.24%、1.53%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

## (1) 腹膜透析

該当資料なし

## (2) 血液透析

該当資料なし

## (3) 直接血管灌流

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）

該当しない

### 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. -2. 用法及び用量」の項参照

### 5. 慎重投与内容とその理由

アクアチムクリーム1%、アクアチム軟膏1%

低出生体重児、新生児、乳児、幼児（「小児等への投与」の項参照）

（解説）

低出生体重児、新生児、乳児、幼児に対する安全性が確立していません。

「小児等への投与」の項の解説もご参照ください。

### 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

アクアチムクリーム1%

本剤の使用にあたっては、ざ瘡は4週間、表在性皮膚感染症及び深在性皮膚感染症は1週間で効果の認められない場合は使用を中止すること。また、ざ瘡においては炎症性皮疹が消失した場合には継続使用しないこと。

アクアチムローション1%

本剤の使用にあたっては、4週間で効果の認められない場合は使用を中止すること。また、炎症性皮疹が消失した場合には継続使用しないこと。

アクアチム軟膏1%

本剤の使用にあたっては、1週間で効果の認められない場合は使用を中止すること。

（解説）

本剤は抗菌剤であることから、疾病の治療上必要な最小限の期間の適用にとどめているが、より適正な使用のために、効果判定時期、使用目的を記載しました。

### 7. 相互作用

#### (1) 併用禁忌とその理由

該当資料なし

#### (2) 併用注意とその理由

該当資料なし

## 8. 副作用

## (1) 副作用の概要

<b>アクアチムクリーム1%</b>	
総症例 4,174 例中副作用は 60 例(1.44%)に認められた。(承認時及び再審査終了時)	
種類/頻度	1%未満
皮膚	そう痒感、刺激感、発赤、潮紅、丘疹、顔面の熱感、接触皮膚炎、皮膚乾燥、ほてり感
<b>アクアチムローション1%</b>	
総症例 170 例中、塗布時の刺激感が 18 例(10.6%)に認められた。(承認時)	
<b>アクアチム軟膏1%</b>	
本剤は副作用発現頻度が明確となる臨床試験を実施していない。	

## (解説)

アクアチムクリームの臨床試験、使用成績調査、その他の特別調査及び市販後の副作用自発報告に基づき記載しております。

アクアチムローションの承認時までの臨床試験において、170例中、塗布時の刺激感が18例(10.6%)に認められています。

臨床試験並びに市販後調査において認められた副作用については『項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧』をご参照ください。(30頁)

## (2) 重大な副作用と初期症状

該当資料なし

## (3) その他の副作用

上記概要参照

## (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

アクアチムクリーム1%

尋常性ざ瘡\*及び毛包炎\*、尋常性毛瘡\*の承認時までの調査と市販後の尋常性ざ瘡\*使用成績調査との計4,174例における副作用発現率は1.44%であった。

対象	時期	承認時	使用成績調査	その他の特別調査 (アクアチム研究会)	累 計
調 査 症 例 数		722	3,224	228	4,174
副 作 用 発 現 症 例 数		21	35	4	60
副 作 用 発 現 件 数		25	40	7	72
副 作 用 発 現 症 例 率 (%)		2.90	1.09	1.75	1.44
副 作 用 の 種 類		副作用の種類別発現件数 (%)			
皮膚・皮膚付属器障害					
紅斑			1 (0.03)	1 (0.44)	2 (0.05)
蕁麻疹			1 (0.03)		1 (0.02)
そう痒 (症)	1 (0.13)		3 (0.09)		4 (0.10)
かゆみ			2 (0.06)		2 (0.05)
そう痒感	12 (1.66)		15 (0.47)	2 (0.88)	29 (0.69)
丘疹	1 (0.13)		1 (0.03)		2 (0.05)
皮膚乾燥	1 (0.13)		3 (0.09)		4 (0.10)
一般的全身障害					
ほてり	1 (0.13)				1 (0.02)
顔面潮紅	1 (0.13)			2 (0.88)	3 (0.07)
適用部位障害					
接触 (性) 皮膚炎	1 (0.13)		3 (0.09)	1 (0.44)	5 (0.12)
投与部位刺激感	3 (0.42)		2 (0.06)		5 (0.12)
投与部位熱感	1 (0.13)				1 (0.02)
投与部位発赤	3 (0.42)		9 (0.28)	1 (0.44)	13 (0.31)

社内資料：承認時及び再審査終了時

- ・この表は、承認時までの調査結果、市販後の再審査制度に基づく使用成績調査結果、及びアクアチム研究会の調査結果を集計したものです。
- ・上記の表に記載されている副作用の他にも自発報告等に基づく副作用も報告されておりますので、添付文書の注意をご参照下さい。

承認時までの調査で尋常性ざ瘡\*444例及び毛包炎\*・尋常性毛瘡\*65例の計509例中、本剤に起因すると考えられる臨床検査値異常は1例0.20% (1/509) でALT (GPT)の軽度上昇が認められた。

\*：治験時の疾患名

アクアチムローション1%

承認時までの調査で総症例170例中、塗布時の刺激感が18例(10.6%)に認められた。

## (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

該当資料なし

## 9. 高齢者への投与

該当資料なし

## 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

アクアチムクリーム1%

妊娠中の投与に関する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

アクアチムローション1%、アクアチム軟膏1%

妊娠中の投与に関する安全性は確立していない（使用経験がない）。

(解説)

ナジフロキサシンとして、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する使用経験は少ないため、妊娠中の投与に関する安全性は確立していません。

## 11. 小児等への投与

**アクアチムクリーム1%**

低出生体重児、新生児、乳児、幼児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

**アクアチムローション1%、アクアチム軟膏1%**

低出生体重児、新生児、乳児、幼児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

（解説）

ナジフロキサシンとして、低出生体重児、新生児、乳児、幼児に対する使用経験は少ないため、安全性は確立していません。

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

## 13. 過量投与

該当資料なし

## 14. 適用上の注意

**アクアチムクリーム1%、アクアチム軟膏1%**

投与時：皮膚のみに使用し、眼科用として角膜、結膜には使用しないこと。

**アクアチムローション1%**

投与時：皮膚のみに使用し、眼科用として角膜、結膜には使用しないこと。

誤って眼に入った場合は速やかに水でよく洗い流すこと。

（解説）

本剤の効能・効果は、アクアチムクリームでは「表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、ざ瘡（化膿性炎症を伴うもの）」、アクアチム軟膏では「表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症」、アクアチムローションでは「ざ瘡（化膿性炎症を伴うもの）」であり、主に顔面に使用する薬剤であることから、眼に入らないように注意喚起するため記載しました。

本剤は皮膚のみに使用してください。

## 15. その他の注意

**アクアチムクリーム1%、アクアチムローション1%、アクアチム軟膏1%**

(1) キノロン系合成抗菌剤の経口剤で光線過敏症が報告されている<sup>30)</sup>。

(2) 微生物による復帰変異試験、チャイニーズハムスター由来培養細胞による遺伝子変異試験及び染色体異常試験は陰性であった。培養ヒト末梢血リンパ球による染色体異常試験は陽性であったが、マウスを用いる小核試験は陰性であった。また、光学異性体 S(-)-ナジフロキサシンは染色体異常試験、小核試験において陽性であった。なお、他の新キノロン剤でも染色体異常誘発性が認められるとの報告がある<sup>31~34)</sup>。

（解説）

(1)本剤で光線過敏症の報告はないが、他のキノロン系合成抗菌剤の経口投与で報告があるため記載しました。

## 16. その他

該当しない

## 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<sup>35)</sup>

一般薬理試験として中枢神経系、体性神経系、自律神経系・平滑筋、呼吸・循環器系、消化器系、水・電解質代謝に及ぼす影響等を検討し、下記の項目において作用が認められたが、それらの変化は軽度かつ一過性であった。したがって、ナジフロキサシンは問題となる一般薬理作用を示さなかった。

## ・自律神経系、平滑筋に対する作用

交感神経節伝達に対して30mg/kg（静脈内投与）で弱い抑制作用を示した（ネコ）。

摘出気管に対して $10^{-4}$ mol/Lの高濃度で軽度の弛緩作用を示した（モルモット）。

## ・呼吸、循環器系に対する作用

麻酔ウサギでは10mg/kg（静脈内投与）以上で呼吸を一過性に深くさせ、心拍数を一過性に下降させた。

麻酔イヌでは0.3mg/kg（静脈内投与）以上で血圧を一過性に下降させ、大腿動脈血流量を一過性に下降させた。1mg/kg（静脈内投与）以上で呼吸数を一過性に増加させ、心拍数を一過性に下降させた（ウサギ）。

摘出心房に対して $3 \times 10^{-5}$ mol/L以上では軽度の収縮力低下及び拍動数の減少作用を示した（モルモット）。

## ・消化器系に対する作用

胃運動に対して10mg/kg（静脈内投与）以上で一時的な振幅の減少がみられた（ラット）。

## ・消炎鎮痛剤との併用による痙攣誘発作用

フェンブフェン100mg/kg（経口投与）あるいはフルルビプロフェン200mg/kg（経口投与）との併用試験においてナジフロキサシンは200mg/kg皮下投与時でも痙攣の誘発を示さなかった（マウス）。

## (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>36)</sup>

〔LD<sub>50</sub>値 (mg/kg)〕

動物（系統）	性別	投与経路			
		皮下	経口	静脈内	経皮（クリーム）
マウス（ICR系）	雄	>300	>5,000	377	—
	雌	>300	>5,000	421	—
ラット（SD系）	雄	>150	>5,000	226	—
	雌	>150	>5,000	241	—
イヌ（ビーグル犬）	雄	>75	—	—	>30
	雌	>75	—	—	—

(2) 反復投与毒性試験<sup>37~42)</sup>

ラット・イヌでの皮下4週間投与、ラットでの皮下13週間投与及びイヌでの経皮（クリーム）13週間投与、ラット、イヌでの皮下26週間投与の結果、最大無毒性量は以下のように推定された。

〔最大無毒性量(mg/kg/day)〕

動物	4週間	13週間	26週間
ラット (SD系)	投与経路：皮下	投与経路：皮下	投与経路：皮下
	投与部位 <3	投与部位 0.6	投与部位 <0.3
	全身 3	全身 0.6	全身 3
イヌ (ビーグル犬)	投与経路：皮下	投与経路：経皮	投与経路：皮下
	投与部位 0.5	投与部位 3	投与部位 0.1
	全身 5	全身 30	全身 1

(3) 生殖発生毒性試験<sup>43~46)</sup>

妊娠前及び妊娠初期投与試験（SD系ラット：3、15、75mg/kg（皮下））、器官形成期投与試験（SD系ラット：0.6、3、15、75mg/kg（皮下）、NZW種ウサギ：2、5、15mg/kg（皮下））、周産期及び授乳期投与試験（SD系ラット：3、15、75mg/kg（皮下））を実施した結果、催奇形性は認められず、その他にも特記すべき異常所見は認められなかった。

## (4) その他の特殊毒性

1) 遺伝毒性試験<sup>31~34, 47~51)</sup>

微生物による復帰変異試験、チャイニーズハムスター由来培養細胞による遺伝子変異試験及び染色体異常試験は陰性であった。培養ヒト末梢血リンパ球による染色体異常試験は陽性であったが、マウスを用いる小核試験は陰性であった。また、光学異性体S(-)-ナジフロキサシンは染色体異常試験、小核試験において陽性であった。なお、他の新キノロン剤でも染色体異常誘発性が認められるとの報告がある。

2) がん原性試験<sup>52, 53)</sup>

10%ナジフロキサシン（アルコール溶液）を104週間ICR系マウスに塗布した結果、皮膚に腫瘍の発生は認められなかった。

3) 抗原性試験<sup>54)</sup>

全身性アナフィラキシー反応試験、シュルツ・デール反応試験及び受身皮膚アナフィラキシー反応のいずれの試験においても、ナジフロキサシンに抗原性は認められなかった。

## 4) 局所刺激性試験

ナジフロキサシン(ウサギ、モルモット)<sup>35, 54)</sup>

ナジフロキサシンに皮膚感作性はなく、市販のキノロン系抗菌剤であるオフロキサシン及びノルフロキサシンとの間に交叉皮膚感作性を示さなかった(モルモット)。ナジフロキサシンは眼粘膜に軽度の刺激を示した(モルモット)。

ナジフロキサシンクリーム(ウサギ、モルモット)<sup>55)</sup>

本剤に皮膚感作性はなく、市販のキノロン系抗菌剤であるオフロキサシン及びノルフロキサシンとの間に交叉皮膚感作性を示さなかった。

本剤は皮膚光感作性及び皮膚光毒性を示さなかった。

本剤は皮膚一次刺激性試験（Draize法）で「弱い刺激物」に区分され、4及び13週間皮膚累積刺激性試験で適用を繰り返しても刺激性の増強はみられなかった。

本剤は眼一次刺激性試験（Draize法）で「弱い刺激物」に区分された。

ナジフロキサシンローション(ウサギ、モルモット)<sup>56~65)</sup>

本剤は皮膚感作性、皮膚光感作性及び皮膚光毒性を示さなかった。

本剤は皮膚一次刺激性試験（Draize法）で「弱い刺激物」に区分され、13週間皮膚累積刺激性試験で適用を繰り返しても刺激性の増強はみられなかった。

本剤は眼一次刺激性試験（Draize法）で「中等度の刺激物」に区分された。本剤の点眼による眼の反応は可逆的であった。なお、本剤と同程度の眼刺激性は一部のフケ取り用シャンプーあるいは

はニキビ用スクラブ剤でも報告されている。

キノロン系合成抗菌剤の経口剤で光線過敏症が報告されている<sup>30)</sup>。

ナジフロキサシン軟膏1%(ウサギ、モルモット)<sup>66~72)</sup>

本剤は皮膚感作性、皮膚光感作性及び皮膚光毒性を示さなかった。

本剤は皮膚一次刺激試験(Draize法)で「弱い刺激物」に区別され、4週間皮膚累積刺激性試験で適応を繰り返しても刺激性の増強はみられなかった。

本剤は眼一次刺激性試験(Draize法)で「無刺激性」に区別された。

キノロン系合成抗菌剤の経口剤で光線過敏症が報告されている<sup>30)</sup>。

5) 光遺伝毒性試験<sup>73~80)</sup>

ナジフロキサシンはチャイニーズハムスター由来培養細胞において光照射により染色体異常を誘発した。他の新キノロン剤でも光照射により染色体異常が誘発されるとの報告がある。

6) 光がん原性試験<sup>81, 82)</sup>

5%ナジフロキサシンクリーム(ドイツ等で認可されているクリーム剤に模した製剤で、アクアチムクリームにベンザルコニウム塩化物を添加)は紫外線誘発皮膚腫瘍発現に対し増強作用を示さなかった(ヘアレスマウス)。他のキノロン経口剤で紫外線誘発皮膚腫瘍発現を増強するとの報告がある。

7) 関節毒性試験<sup>83, 84)</sup>

約3カ月齢のビーグル犬を用いた1及び4週間経口投与関節毒性試験では、100mg/kgにおいて関節に変化はみられなかった。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：アクアチムクリーム1%・アクアチムローション1%・アクアチム軟膏1%  
 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：ナジフロキサシン 該当しない

### 2. 有効期間又は使用期限

アクアチムクリーム1%・アクアチムローション1%・アクアチム軟膏1%  
 使用期限：製造後3年（外箱等に表示）

### 3. 貯法・保存条件

アクアチムクリーム1%：室温保存（他の容器に移す場合には、遮光すること。）  
 アクアチムローション1%：室温保存  
 アクアチム軟膏1%：室温保存（高温を避けて保存すること。他の容器に移す場合には、遮光すること。）

### 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）  
 アクアチムクリーム1%、アクアチムローション1%  
 ざ瘡（化膿性炎症を伴うもの）においては、洗顔後、塗布すること。  
 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

販売名	包 装
アクアチムクリーム1%	[チューブ] 10g×10、[プラスチックボトル] 100g
アクアチムローション1%	[プラスチックボトル] 20mL×10
アクアチム軟膏1%	[チューブ] 10g×10、[プラスチックボトル] 100g

### 7. 容器の材質

アクアチムクリーム1%	ラミネートチューブ	ポリエチレン、アルミ箔
	プラスチックボトル本体	ポリエチレン
	キャップ	ポリプロピレン
アクアチムローション1%	キャップ	ポリプロピレン
	中栓	ポリエチレン
	ボトル	ポリエチレン
アクアチム軟膏1%	ラミネートチューブ	ポリエチレン、アルミ箔
	プラスチックボトル本体	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：なし

同効薬：クリンダマイシンリン酸エステル

9. 国際誕生年月日

1993年4月2日（ナジフロキサシンの日本における承認日）

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	製造販売承認年月日	承認番号
アクアチムクリーム1%	2007年2月2日	21900AMX00059000
アクアチムローション1%	2007年2月2日	21900AMX00060000
アクアチム軟膏1%	2003年3月11日	21500AMZ00147000

11. 薬価基準収載年月日

販売名	薬価基準収載年月日
アクアチムクリーム1%	2007年 6月 15日
アクアチムローション1%	2007年 6月 15日
アクアチム軟膏1%	2003年 7月 4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

1998年8月18日

アクアチムクリーム1%に下記の効能が追加された

「毛包炎」、「尋常性毛瘡」

2004年9月30日

「抗菌薬再評価結果に基づき適応菌種等の読替が必要となる有効成分等の範囲及び取扱いについて（厚生労働省医薬食品審査管理課長通知薬食発第 930006 号、通知年月日：2004 年 9 月 30 日）」により、効能・効果が読替えられた。

読替前	読替後
<p>&lt;有効菌種&gt; プロピオニバクテリウム属及びブドウ球菌属</p> <p>&lt;適応症&gt; 尋常性ざ瘡（多発性炎症性皮疹を有するもの）、毛包炎、尋常性毛瘡</p>	<p>&lt;適応菌種&gt; 本剤に感性的のブドウ球菌属、アクネ菌</p> <p>&lt;適応症&gt; 表在性皮膚感染症（クリーム1%、軟膏1%のみ） 深在性皮膚感染症（クリーム1%、軟膏1%のみ） ざ瘡（化膿性炎症を伴うもの） （クリーム1%、ローション1%のみ）</p>

下線部：読替に伴う変更箇所

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

販売名	再審査結果公表年月日*	再審査結果の内容
アクアチムクリーム1%	2000年12月21日	「効能・効果」及び「用法・用量」に変化なし
アクアチムローション1%	2000年12月21日	「効能・効果」及び「用法・用量」に変化なし

\*：販売名変更前の製品についての公表年月日

## 14. 再審査期間

販売名	適応症	再審査期間**
アクアチム クリーム1%	尋常性ざ瘡 (多発性炎症性皮疹を有するもの)*	1993年4月2日～1999年4月1日(終了)
	毛包炎* 尋常性毛瘡*	1998年8月18日～1999年4月1日(終了)
アクアチム ローション1%	尋常性ざ瘡 (多発性炎症性皮疹を有するもの)*	1999年3月4日～1999年4月1日(終了)

\* : 2004年9月に抗菌剤の効能・効果読替が通知され、尋常性ざ瘡(多発性炎症性皮疹を有するもの)は「ざ瘡(化膿性炎症を伴うもの)」に、毛包炎は「表在性皮膚感染症」に、尋常性毛瘡は「深在性皮膚感染症」に読替えられた。

\*\* : 販売名変更前の製品についての期間

## 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬(あるいは投与)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 (9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
アクアチムクリーム1%	106005801	2639700N1032	620005245
アクアチムローション1%	106006501	2639700Q1055	620005246
アクアチム軟膏1%	115640901	2639700M1029	620000348

## 17. 保険給付上の注意

該当資料なし

## XI. 文献

### 1. 引用文献

- 1) OPC -7251 アクネ研究会：臨床医薬, **8**(10), 2453-2465, 1992
- 2) OPC-7251 アクネ研究会：西日本皮膚科, **52**(4), 781-789, 1990
- 3) Kurokawa, I. et al. : J. Am. Acad. Dermatol., **25**(4), 674-681, 1991
- 4) OPC -7251 アクネ研究会：西日本皮膚科, **52**(4), 790-794, 1990
- 5) OPC -7251 研究会：西日本皮膚科, **52**(4), 795-801, 1990
- 6) OPC -7251 アクネ研究会：西日本皮膚科, **52**(4), 802-813, 1990
- 7) OPC -7251 研究会：西日本皮膚科, **58**(2), 296-304, 1996
- 8) ナジフロキサシン・ローション研究会：西日本皮膚科, **60**(3), 364-371, 1998
- 9) 五十嵐敦之ほか：臨床薬理, **19**(7), 743-766, 2003
- 10) 朝田康夫ほか：薬理と治療, **18**(4), 1717-1730, 1990
- 11) 早川律子ほか：皮膚, **32**(2), 217-230, 1990
- 12) 由良明彦ほか：薬理と治療, **26**(4), 577-587, 1998
- 13) 早川律子ほか：皮膚, **40**(2), 165-171, 1998
- 14) 早川律子ほか：皮膚, **42**(5), 509-513, 2000
- 15) 河端繁勝ほか：Chemotherapy, **37**(9), 1160-1178, 1989
- 16) 河端繁勝ほか：Chemotherapy, **37**(9), 1179-1183, 1989
- 17) 河端繁勝：社内資料 (*in vitro*における抗菌活性), 1990
- 18) 上野一恵ほか：Chemotherapy, **38**(10), 1048-1059, 1990
- 19) 山田博明ほか：医薬品研究, **31**(8), 525-528, 2000
- 20) 山田博明ほか：社内資料 (クリームと軟膏の生物学的同等性試験 (1)), 1998
- 21) 山田博明ほか：社内資料 (クリームと軟膏の生物学的同等性試験 (2)), 2001
- 22) 川島 眞ほか：薬理と治療, **31**(7), 589-600, 2003
- 23) 小池正己ほか：医薬品研究, **21**(5), 998-1021, 1990
- 24) Fujio, N. et al. : 薬理と治療, **26**(7), 1119-1132, 1998
- 25) 藤尾直希ほか：社内資料 (ラットにおける吸収, 分布, 排泄), 1995
- 26) Koike, M. et al. : 薬物動態, **5**(2), 199-208, 1990
- 27) 藤尾直希ほか：社内資料 (モルモットにおける皮膚内分布), 1996
- 28) 小池正己ほか：医薬品研究, **21**(5), 1022-1033, 1990
- 29) 小池正己ほか：社内資料 (ラットにおけるテオフィリン血清中濃度に及ぼす影響), 1990
- 30) 上出良一：皮膚科の臨床, **34**(9), 特：32, 1369-1377, 1992
- 31) 青儀 巧ほか：医薬品研究, **21**(4), 626-635, 1990
- 32) Takahashi, N. et al. : Arzneim.-Forsh./Drug Res., **44**(II)(11), 1265-1268, 1994
- 33) 前川健郎ほか：変異原性試験, **2**(3), 154-161, 1993
- 34) Shimada, H. et al. : Arzneim.-Forsh./Drug Res., **42**(I)(3a), 378-385, 1992
- 35) 藤田伸二ほか：医薬品研究, **21**(6), 1156-1176, 1990
- 36) 橋本一也ほか：医薬品研究, **21**(4), 671-677, 1990
- 37) 吉村慎介ほか：医薬品研究, **21**(5), 1034-1052, 1990
- 38) 青木道子ほか：医薬品研究, **21**(6), 1177-1202, 1990
- 39) 橋本一也：社内資料 (ラットにおける4週間皮下投与毒性試験), 1990
- 40) 三好幸二：社内資料 (イヌにおける4週間皮下投与毒性試験), 1987
- 41) 橋本一也：社内資料 (ラットにおける26週間皮下投与毒性試験), 1994
- 42) 橋本一也：社内資料 (イヌにおける26週間皮下投与毒性試験), 1994
- 43) 松沢 淳ほか：医薬品研究, **21**(4), 636-646, 1990
- 44) 長尾哲二ほか：医薬品研究, **21**(4), 647-662, 1990
- 45) 松沢 淳ほか：医薬品研究, **21**(4), 663-670, 1990
- 46) 松沢 淳ほか：医薬品研究, **22**(1), 61-76, 1991

- 47) 青儀 巧：社内資料 (*in vitro*遺伝子前進変異試験)，1994
- 48) R. Marshall：社内資料 (ヒトリンパ球における染色体異常試験 (1))，1995
- 49) 山影康次：社内資料 (ヒトリンパ球における染色体異常試験 (2))，1995
- 50) 青儀 巧：社内資料 (マウスにおける小核試験)，1994
- 51) 山影康次：社内資料 (対照薬のヒトリンパ球における染色体異常試験)，1995
- 52) Kitazawa：社内資料 (マウスにおける経皮投与がん原性試験 (1))，1998
- 53) Kitazawa：社内資料 (マウスにおける経皮投与がん原性試験 (2))，1999
- 54) 中桐直人ほか：医薬品研究, **21**(6), 1144-1155, 1990
- 55) 古川正幸ほか：医薬品研究, **21**(5), 989-997, 1990
- 56) Mc Donald, T. O., et al. : Eye irritation. In Dermatotoxicology Third Edition, 641-696, 1987
- 57) Griffith, J. F., et al. : Toxicol. Appl. Pharmacol., **55**, 501-513, 1980
- 58) 柴田良二：社内資料 (ローションのモルモットにおける皮膚感作性試験)，1994
- 59) 橋本一也：社内資料 (ローションのモルモットにおける皮膚光感作性試験)，1995
- 60) 橋本一也：社内資料 (ローションのモルモットにおける光毒性試験)，1995
- 61) 橋本一也：社内資料 (ローションのウサギにおける皮膚一次刺激性試験)，1995
- 62) 橋本一也：社内資料 (ローション経時品のウサギにおける皮膚一次刺激性試験)，1995
- 63) 橋本一也：社内資料 (ローションのウサギにおける13週間皮膚累積刺激性試験)，1995
- 64) 橋本一也：社内資料 (ローションのウサギにおける単回点眼による眼刺激性試験(1))，1995
- 65) 瀧澤 保：社内資料 (ローションのウサギにおける単回点眼による眼刺激性試験(2))，1997
- 66) 鈴木登志郎：社内資料 (軟膏のウサギにおける皮膚一次刺激性試験)，1991
- 67) 橋本一也：社内資料 (軟膏経時品のウサギにおける皮膚一次刺激性試験)，1996
- 68) 橋本一也：社内資料 (軟膏のウサギにおける4週間皮膚累積刺激性試験)，1996
- 69) 鈴木登志郎：社内資料 (軟膏のウサギ眼一次刺激性試験)，1996
- 70) 柴田良二：社内資料 (軟膏のモルモットにおける皮膚感作性試験)，1994
- 71) 橋本一也：社内資料 (軟膏のモルモットにおける皮膚光感作性試験)，1996
- 72) 橋本一也：社内資料 (軟膏のモルモットにおける光毒性試験)，1991
- 73) Riley S：社内資料 (*in vitro* 光染色体異常試験)，1998
- 74) Chételat, A. A. et al. : Mutagenesis, **11**, 497-504, 1996
- 75) Gocke, E. et al. : Toxicol. Lett., **102/103**, 375-381, 1998
- 76) Bulera, S. J. et al. : Toxicol. Appl. Pharmacol., **156**, 222-230, 1999
- 77) Kersten, B. et al. : Mutat. Res., **445**, 55-71, 1999
- 78) Kersten, B. et al. : Mutat. Res., **519**, 49-66, 2002
- 79) Itoh S. et al. : Mutat. Res., **517**, 113-121, 2002
- 80) Itoh S. et al. : Mutat. Res., **520**, 133-139, 2002
- 81) Sambuco C：社内資料 (ヘアレスマウスにおける光がん原性試験)，1999
- 82) Klecak, G. et al. : J. Photochem. Photobiol., **B 37**, 174-181, 1997
- 83) 橋本一也：社内資料 (幼若イヌにおける経口投与関節毒性試験)，1990
- 84) 橋本一也：社内資料 (幼若イヌにおける4週間反復経口関節毒性試験)，1995

## 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

ナジフロキサシンクリームは 2016 年 1 月現在、ドイツ、スペインなど 20 カ国以上の国で発売されている。主な外国での発売状況は以下のとおりである。

発売国	販売名	販売会社	発売年	剤形 (規格)	効能・効果
ドイツ	Nadixa	Dr.R.Pfleger GmbH	2004 年	Cream (1%)	*1
インドネシア	Acuatim	PT-Otsuka Indonesia	2006 年	Cream (1%)	*2
スペイン	Nadixa	Ferrer Internacional, S.A.	2006 年	Cream (1%)	*1

\*1 : For topical treatment of mild to moderate inflammatory forms of acne vulgaris(papulopustular acne, grade I-II)

\*2 : For topical treatment of severe acne vulgaris (papulopustular acne)

### 2. 海外における臨床支援情報

海外情報の調査

(アクアチムクリーム：欧州（ドイツ、スペイン等）販売あり、米国、オーストラリア販売なし)

(アクアチムローション、アクアチム軟膏：米国、欧州、オーストラリア販売なし)

妊産婦	FDA	－（該当資料なし）
	オーストラリアの分類	－（該当資料なし）
小児	米国の添付文書	－（該当資料なし）
	英国の SPC	－（該当資料なし）

## XIII. 備考

---

その他の関連資料

該当資料なし

