

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

ホスホマイシン系抗生物質製剤

ホスミン[®]錠250

FOSMICIN[®] TABLETS 250

ホスミン[®]錠500

FOSMICIN[®] TABLETS 500

ホスホマイシンカルシウム水和物錠

日本薬局方 シロップ用ホスホマイシンカルシウム

ホスミン[®]ドライシロップ200

ホスミン[®]ドライシロップ400

FOSMICIN[®] DRY SYRUP 200・400

| | | | |
|---------------------------|--|---------------|---------------------|
| 剤形 | 錠剤（素錠）・ドライシロップ剤 | | |
| 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 | ホスミン錠 250：1錠 中日局ホスホマイシンカルシウム水和物 250 mg（力価）含有 ホスミン錠 500：1錠 中日局ホスホマイシンカルシウム水和物 500 mg（力価）含有 ホスミンドライシロップ200：1g 中日局ホスホマイシンカルシウム水和物 200 mg（力価）含有 ホスミンドライシロップ400：1g 中日局ホスホマイシンカルシウム水和物 400 mg（力価）含有 | | |
| 一般名 | 和名：ホスホマイシンカルシウム水和物（JAN） 洋名：Fosfomycin Calcium Hydrate（JAN）、 fosfomycin（INN） | | |
| 製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日 | | ホスミン錠 250・500 | ホスミンドライシロップ 200・400 |
| | 製造販売承認年月日 | 1990年 1月23日 | 1980年 6月10日 |
| | 薬価基準収載年月日 | 1990年 7月13日 | 1980年 12月25日 |
| 発売年月日 | 1990年 7月13日 | 1980年 12月25日 | |
| 開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名 | 製造販売元： Meiji Seika ファルマ株式会社 | | |
| 医薬情報担当者の連絡先 | | | |
| 問い合わせ窓口 | Meiji Seika ファルマ株式会社 くすり相談室 TEL：(0120)093-396、(03)3273-3539 FAX：(03)3272-2438 受付時間 9時～17時（土・日・祝日及び当社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.meiji-seika-pharma.co.jp/medical/ | | |

本IFはホスミン錠 250・500 の2018年3月改訂（第9版）及びホスミンドライシロップ 200・400 の2018年3月改訂（第9版）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、PMDA ホームページ <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 判、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. 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
 - (1) 和名 …… 2
 - (2) 洋名 …… 2
 - (3) 名称の由来 …… 2
2. 一般名 …… 2
 - (1) 和名 (命名法) …… 2
 - (2) 洋名 (命名法) …… 2
 - (3) ステム …… 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
 - (1) 外観・性状 …… 3
 - (2) 溶解性 …… 3
 - (3) 吸湿性 …… 3
 - (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点 …… 3
 - (5) 酸塩基解離定数 …… 3
 - (6) 分配係数 …… 3
 - (7) その他の主な示性値 …… 3
2. 有効成分の各種条件下における安定性 …… 3
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
 - (1) 剤形の区別、外観及び性状 …… 5
 - (2) 製剤の物性 …… 5
 - (3) 識別コード …… 5
 - (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等 …… 5
2. 製剤の組成 …… 5
 - (1) 有効成分 (活性成分) の含量 …… 5
 - (2) 添加物 …… 6
 - (3) その他 …… 6
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 …… 6
4. 製剤の各種条件下における安定性 …… 6
5. 調製法及び溶解後の安定性 …… 7
6. 他剤との配合変化 (物理化学的変化) …… 7
7. 溶出性 …… 7
8. 生物学的試験法 …… 7

9. 製剤中の有効成分の確認試験法 …… 8
10. 製剤中の有効成分の定量法 …… 8
11. 力価 …… 8
12. 混入する可能性のある夾雑物 …… 8
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 …… 8
14. 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
 - (1) 臨床データパッケージ …… 9
 - (2) 臨床効果 …… 9
 - (3) 臨床薬理試験 …… 10
 - (4) 探索的試験 …… 10
 - (5) 検証的試験 …… 10
 - 1) 無作為化並行用量反応試験 …… 10
 - 2) 比較試験 …… 10
 - 3) 安全性試験 …… 11
 - 4) 患者・病態別試験 …… 11
 - (6) 治療的使用 …… 11
 - 1) 使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験 …… 11
 - 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 …… 12

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
 - (1) 作用部位・作用機序 …… 13
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績 …… 15
 - (3) 作用発現時間・持続時間 …… 15

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 …… 16
 - (1) 治療上有効な血中濃度 …… 16
 - (2) 最高血中濃度到達時間 …… 16
 - (3) 臨床試験で確認された血中濃度 …… 16
 - (4) 中毒域 …… 17
 - (5) 食事・併用薬の影響 …… 17
 - (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 …… 17
2. 薬物速度論のパラメータ …… 17
 - (1) 解析方法 …… 17
 - (2) 吸収速度定数 …… 17
 - (3) バイオアベイラビリティ …… 17
 - (4) 消失速度定数 …… 17

| | |
|----------------------------------|----|
| (5) クリアランス | 18 |
| (6) 分布容積 | 18 |
| (7) 血漿蛋白結合率 | 18 |
| 3. 吸収 | 18 |
| 4. 分布 | 18 |
| (1) 血液-脳関門通過性 | 18 |
| (2) 血液-胎盤関門通過性 | 18 |
| (3) 乳汁への移行性 | 19 |
| (4) 髄液への移行性 | 19 |
| (5) その他の組織への移行性 | 19 |
| 5. 代謝 | 21 |
| (1) 代謝部位及び代謝経路 | 21 |
| (2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種 | 21 |
| (3) 初回通過効果の有無及びその割合 | 21 |
| (4) 代謝物の活性の有無及び比率 | 21 |
| (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ | 21 |
| 6. 排泄 | 21 |
| (1) 排泄部位及び経路 | 21 |
| (2) 排泄率 | 21 |
| (3) 排泄速度 | 21 |
| 7. トランスポーターに関する情報 | 21 |
| 8. 透析等による除去率 | 21 |

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 | 22 |
| 2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を 含む) | 22 |
| 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意 とその理由 | 22 |
| 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意 とその理由 | 22 |
| 5. 慎重投与内容とその理由 | 22 |
| 6. 重要な基本的注意とその理由及び 処置方法 | 22 |
| 7. 相互作用 | 22 |
| (1) 併用禁忌とその理由 | 22 |
| (2) 併用注意とその理由 | 22 |
| 8. 副作用 | 22 |
| (1) 副作用の概要 | 22 |
| (2) 重大な副作用と初期症状 | 23 |
| (3) その他の副作用 | 23 |
| (4) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧 | 24 |
| (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 | 25 |
| (6) 薬物アレルギーに対する注意及び 試験法 | 28 |
| 9. 高齢者への投与 | 28 |
| 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 | 28 |
| 11. 小児等への投与 | 28 |
| 12. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 28 |

| | |
|------------|----|
| 13. 過量投与 | 28 |
| 14. 適用上の注意 | 28 |
| 15. その他の注意 | 28 |
| 16. その他 | 28 |

IX. 非臨床試験に関する項目

| | |
|--------------|----|
| 1. 薬理試験 | 29 |
| (1) 薬効薬理試験 | 29 |
| (2) 副次的薬理試験 | 29 |
| (3) 安全性薬理試験 | 29 |
| (4) その他の薬理試験 | 30 |
| 2. 毒性試験 | 30 |
| (1) 単回投与毒性試験 | 30 |
| (2) 反復投与毒性試験 | 30 |
| (3) 生殖発生毒性試験 | 30 |
| (4) その他の特殊毒性 | 30 |

X. 管理的事項に関する項目

| | |
|--|----|
| 1. 規制区分 | 31 |
| 2. 有効期間又は使用期限 | 31 |
| 3. 貯法・保存条件 | 31 |
| 4. 薬剤取扱い上の注意点 | 31 |
| (1) 薬局での取扱いについて | 31 |
| (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) | 31 |
| (3) 調剤時の留意点について | 31 |
| 5. 承認条件等 | 31 |
| 6. 包装 | 31 |
| 7. 容器の材質 | 32 |
| 8. 同一成分・同効薬 | 32 |
| 9. 国際誕生年月日 | 32 |
| 10. 製造販売承認年月日及び承認番号 | 32 |
| 11. 薬価基準収載年月日 | 32 |
| 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 | 32 |
| 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及 びその内容 | 32 |
| 14. 再審査期間 | 33 |
| 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 | 33 |
| 16. 各種コード | 33 |
| 17. 保険給付上の注意 | 33 |

XI. 文献

| | |
|-------------|----|
| 1. 引用文献 | 34 |
| 2. その他の参考文献 | 35 |

XII. 参考資料

| | |
|-----------------|----|
| 1. 主な外国での発売状況 | 36 |
| 2. 海外における臨床支援情報 | 36 |

XIII. 備考

| | |
|----------|----|
| その他の関連資料 | 37 |
|----------|----|

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ホスホマイシンは 1967 年にスペインの土壌から分離された *Streptomyces fradiae* の培養液中に発見された抗生物質で、アメリカ MERCK 社 (Merck & Co.) 及びスペイン CEPA 社により共同開発された。

ホスホマイシンは、抗生物質としてはユニークな化学構造を有し分子量が小さい。作用機序は独特で細胞壁合成の初期段階を阻害し、他抗生物質と交差耐性がない。

国内では、注射剤 (ホスホマイシンナトリウム) が 1980 年 10 月に承認され、カプセル剤・ドライシロップ剤 (ホスホマイシンカルシウム水和物) が 1980 年 6 月、点耳剤 (ホスホマイシンナトリウム) が 1989 年 6 月に、各々製造が承認されている。

経口剤においては、1982 年 5 月に菌種としてサルモネラ属、赤痢菌、疾患として感染性腸炎、1984 年 10 月に眼科及び耳鼻科領域における感染症、1986 年 6 月には菌種としてカンピロバクター属に対する効能・効果が追加され、適応が拡大された。

ホスミン錠は、ホスホマイシンのカルシウム塩で、カプセル剤より小型であり、服用し易い剤形とした製剤で、1990 年 1 月に製造が承認された。

「シロップ用ホスホマイシンカルシウム」は 2016 年 3 月第十七改正日本薬局方に収載された。

なお、カプセル剤は 1991 年 1 月に販売中止となった。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1)ホスミンは、国内では明治製菓(株) (Meiji Seika ファルマ(株)) が最初に開発・発売したホスホマイシン系抗生物質で、臨床使用実績により優れた有用性を示している。(12～14 頁参照)
- (2)独特の極めて簡単な構造式を有する。(2 頁参照)
- (3)作用機序がユニークで、細菌の細胞壁合成の初期段階を阻害し、他抗生物質と交差耐性を示さない。(15～17 頁参照)
- (4)抗原性が低いことが確認されている(動物試験)。(32 頁参照)
- (5)尿路感染症、腸管感染症及び眼科、耳鼻咽喉科、皮膚科等の各科領域の感染症に有効である。(12～14 頁参照)
- (6)副作用
重大な副作用として、偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎 (0.1%未満) が報告されている。(23 頁参照)

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ホスミシン®錠 250
ホスミシン®錠 500
ホスミシン®ドライシロップ 200
ホスミシン®ドライシロップ 400

(2) 洋名

FOSMICIN® TABLETS 250
FOSMICIN® TABLETS 500
FOSMICIN® DRYSYRUP 200
FOSMICIN® DRYSYRUP 400 (以下、販売名の「®」は省略する。)

(3) 名称の由来

Fosfomycin

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

ホスホマイシンカルシウム水和物 (JAN)

(2) 洋名(命名法)

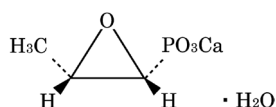
Fosfomycin Calcium Hydrate (JAN)
fosfomycin (INN)

(3) ステム

antibiotics, produced by *Streptomyces* strains: - mycin¹⁾

3. 構造式又は示性式

構造式



4. 分子式及び分子量

分子式: $C_3H_5CaO_4P \cdot H_2O$

分子量: 194.14

5. 化学名(命名法)

Monocalcium (2*R*, 3*S*)-3-methyloxiran-2-ylphosphonate monohydrate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号: FOM

7. CAS登録番号

26016-98-8 (Fosfomycin Calcium Hydrate)

23155-02-4 (Fosfomycin)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

水に溶けにくく、メタノール又はエタノール(99.5)にほとんど溶けない。

本品は無臭である。本品 1 g を溶かすのに水 200 mL 以上を要する²⁾。

(3) 吸湿性

ホスホマイシンカルシウム水和物は非常に吸湿しにくく、91%RH までは全く吸湿を示さず、100%RH で若干の吸湿を示した(約 8%の吸湿量で平衡に達するが、この際、着色変化は全く認めなかった)。

これらの結果から、ホスホマイシンカルシウム水和物の臨界湿度は、91%RH 以上と考えられる。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点(分解点) : 270℃まで変化は認められない。

(5) 酸塩基解離定数

pKa : 5.7

(6) 分配係数

(log₁₀ 1-オクタノール層/水層、20±5℃)

| |
|------------|
| pH2.0~10.0 |
| <-3.0 |

(7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: -2.5~-5.4° [脱水物に換算したもの 0.50 g、pH8.5 の 0.4 mol/L エチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム試液、10 mL、100 mm]

2. 有効成分の各種条件下における安定性

| 試験 | | 保存条件 | 保存期間 | 保存形態 | 試験項目 | 結果 |
|--------|----|----------------------|-------|-------|---|------|
| 長期保存試験 | 温度 | 室温 | 39 箇月 | 密封容器 | 外観 力価 薄層クロマトグラフ (バイオオートグラフによる検出を含む) 紫外外部吸収スペクトル | 変化なし |
| | | 40℃ | 6 箇月 | | | |
| 苛酷試験 | 温度 | 60℃ | 14 日 | 密封容器 | | |
| | 光 | 直射日光 | 6 時間 | 気密容器* | | |
| | | 蛍光灯光 (約 4500 ルクス) | 14 日 | | | |

* : ガラス製秤量ビンにフタまたは塩化ビニリデンフィルムを装着

懸濁状態における安定性

| 溶 媒 | 濃 度 | 保存条件 | 保存期間 | 試験項目 | 結果 |
|-----|---------|------|-------|--|------|
| 水 | 20mg/mL | 25℃ | 24 時間 | 溶解後の外観 力価 pH | 変化なし |
| | | 40℃ | | 薄層クロマトグラフ (バイオオー トグラフによる検出を含む) 紫外外部吸収スペクトル | |

3. 有効成分の確認試験法

(日局ホスホマイシンカルシウム水和物の確認試験法による)

- (1) 本品につき、赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。
- (2) 本品の核磁気共鳴スペクトル測定用重水溶液 (1→300) につき、核磁気共鳴スペクトル測定用3-トリメチルシリルプロパンスルホン酸ナトリウムを内部基準物質として核磁気共鳴スペクトル測定法により¹Hを測定するとき、 δ 1.5 ppm付近に二重線のシグナルを示し、 δ 2.9 ppm付近に二重の二重線のシグナルを示し、 δ 3.3 ppm付近に多重線のシグナルを示し、 δ 1.4 ppm付近にシグナルを認めない。
- (3) 本品の水溶液 (1→500) はカルシウム塩の定性反応 (3) *を呈する。

* ; カルシウム塩の溶液にシュウ酸アンモニウム試液を加えるとき、白色の沈殿を生じる。沈殿を分取し、これに希酢酸を加えても溶けないが、希塩酸を追加するとき溶ける。

4. 有効成分の定量法

(日局ホスホマイシンカルシウム水和物の力価試験による)

力価試験 : 抗生物質の微生物学的力価試験法の円筒平板法

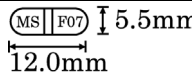

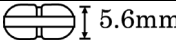
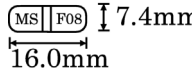

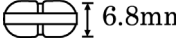
試験菌 : *Proteus* sp. (MB 838)

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

ホスミン錠 250・500

| 販売名 | 剤形 | 色 | 外形 | | | 重量 (g) | 識別コード の表示部位 |
|-----------|----|----|---|---|--|-----------|------------------|
| | | | 表 | 裏 | 側面 | | |
| ホスミン錠 250 | 素錠 | 白色 |  |  |  | 0.403 | 薬物本体、 PTP シート |
| ホスミン錠 500 | 素錠 | 白色 |  |  |  | 0.806 | |

ホスミンドライシロップ 200・400

| 剤形 | 色 | 味 | におい |
|----|----|----|------|
| 細粒 | 白色 | 甘味 | 芳香あり |

(2) 製剤の物性

ホスミン錠 250・500

硬度：ホスミン錠 250 約 7 kg

ホスミン錠 500 約 8 kg

(3) 識別コード

ホスミン錠 250・500

| 販売名 | 薬物本体 | PTP シート | |
|-----------|--------|-------------------|---|
| | | 表 | 裏 |
| ホスミン錠 250 | MS F07 | meiji F-07 | — |
| ホスミン錠 500 | MS F08 | meiji F-08 | — |

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

ホスミン錠 250・500 は、1 錠中にそれぞれ下記の成分を含有する。

| 有効成分 | 日局ホスホマイシン カルシウム水和物 | ホスミン錠 250 | ホスミン錠 500 |
|------|-----------------------|-------------|-------------|
| | | 250 mg (力価) | 500 mg (力価) |

ホスミンドライシロップ 200・400 は、1 g 中にそれぞれ下記の成分を含有する。

| 有効成分 | 日局ホスホマイシン カルシウム水和物 | ホスミンドライシロップ 200 | ホスミンドライシロップ 400 |
|------|-----------------------|-----------------|-----------------|
| | | 200 mg (力価) | 400 mg (力価) |

(2) 添加物

ホスミン錠 250・500

1 錠中に下記の成分を含有する。

| | |
|-------|--|
| 添 加 物 | D-マンニトール、結晶セルロース、デンブングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、その他 1 成分 |
|-------|--|

ホスミンドライシロップ 200・400

ホスミンドライシロップ 200 は、1 g 中に下記の成分を含有する。

| | |
|-------|---|
| 添 加 物 | ヒドロキシプロピルセルロース、塩化ナトリウム、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、ソルビタンセスキオレイン酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60、結晶セルロース、カルメロースナトリウム、シリコーン樹脂、白糖 香料、バニリン、エチルバニリン |
|-------|---|

ホスミンドライシロップ 400 は、1 g 中に下記の成分を含有する。

| | |
|-------|---|
| 添 加 物 | ヒドロキシプロピルセルロース、塩化ナトリウム、サッカリンナトリウム水和物、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、ソルビタンセスキオレイン酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60、結晶セルロース、カルメロースナトリウム、シリコーン樹脂、白糖 香料、バニリン、エチルバニリン |
|-------|---|

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

ホスミン錠 250・500

ホスミンカプセル剤(1980年6月承認、1991年1月販売中止)の安定性試験及び本剤の加速試験結果により、ホスミン錠 250・500 の有効期間を3年と設定した。

| 試験 | 保存形態 | 保存条件 | 保存期間 | 結果 | 試験項目 |
|------|--------------------|-----------------|------|-----------------------------|---|
| 加速試験 | 気密容器 ¹⁾ | 40°C75%RH | 6 箇月 | 変化なし | 力 価 含 湿 度 性 状 崩 壊 試 験 確 認 試 験 |
| | | 室 温 | | | |
| | 気密容器 ²⁾ | 40°C75%RH | 3 箇月 | | |
| | 気密容器 ³⁾ | 40°C75%RH | 6 箇月 | | |
| 室 温 | | | | | |
| 苛酷試験 | 開放容器 ⁴⁾ | 25°C75%RH (遮光) | 4 週間 | 変化なし | |
| | | 40°C75%RH (遮光) | | | |
| | 直射日光 | 6 時間 | | | |
| | 開放容器 ⁵⁾ | 蛍光灯光 (4500 ルクス) | 2 週間 | 含湿度がわずかに低下 (0.3~0.5%) した | |
| | | | | | |

1) : PTP 包装・アルミ袋封入・紙箱入り 2) : PTP 包装・アルミ袋封入なし・紙箱入り

3) : プラスチック容器・紙箱入り

4) : シャーレに一層、開放容器

5) : シャーレに一層、ラップで覆う

ホスミシンドライシロップ 200・400

安定性試験の結果より、ホスミシンドライシロップ 200・400 の有効期間を 3 年と設定した^{注)}。

| 保 存 条 件 | | | | 結 果 | | |
|-----------------------|-----|-------|-------|-----|-----|---------|
| 保存状態 | 温 度 | 湿 度 | 期 間 | 力 価 | 含湿度 | 外 観 |
| 気密容器 ¹⁾ | 室 温 | — | 42 箇月 | 安 定 | 安 定 | 変 化 な し |
| | 40℃ | 75%RH | 4 箇月 | | | |
| 1g 入り分包 ²⁾ | 40℃ | 75%RH | 4 箇月 | 安 定 | 安 定 | 変 化 な し |

1) プラスチック容器 (容器: ポリエチレン、蓋: ポリプロピレン) ・紙箱入り

2) アルミニウム・ポリエチレン複合フィルム

注) ホスミシンドライシロップ 200・400 は、1987 年 4 月に医薬品製造承認事項一部変更承認 (有効期間の延長、成分・分量の一部変更等) を取得した。

5. 調製法及び溶解後の安定性

ホスミシンドライシロップ 200・400

水懸濁液を 25℃で保存し、14 日間観察した結果、力価、pH、外観ともほとんど変化なく安定であった。(気密容器: 無色透明ガラス瓶)

| 測定項目 | ホスミシンドライシロップ 200 [50 mg (力価) /mL] | | | | | ホスミシンドライシロップ 400 [100 mg (力価) /mL] | | | | |
|--------|--------------------------------------|-----|-----|-----|------|---------------------------------------|-----|-----|-----|------|
| | 保存期間 | | | | | 保存期間 | | | | |
| | 直後 | 1 日 | 3 日 | 7 日 | 14 日 | 直後 | 1 日 | 3 日 | 7 日 | 14 日 |
| 力価 (%) | 100 | 102 | 99 | 100 | 101 | 100 | 105 | 99 | 107 | 100 |
| pH | 6.7 | 6.7 | 6.6 | 6.7 | 6.7 | 6.8 | 6.8 | 6.9 | 6.9 | 6.9 |
| 外観 | 白色の懸濁液 | (—) | (—) | (—) | (—) | 白色の懸濁液 | (—) | (—) | (—) | (—) |

(—): 変化なし

なお、5℃及び40℃にて各々14日間保存した場合にも、力価、外観及びpHに変化は見られず安定であった。(気密容器: 無色透明ガラス瓶)

6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

ホスミシンドライシロップ 200・400

「Ⅷ. 備考 その他の関連資料」の項を参照のこと。

7. 溶出性

ホスミシン錠250・500

日局溶出試験法による 30 分間の溶出率は 75%以上であった。

試験条件: 回転バスケット法 (100 rpm)、pH1.2 試験液

ホスミシンドライシロップ

(日局「シロップ用ホスホマイシンカルシウム」による)

(方法) 日局溶出試験法のパドル法により試験を行う。

条件: 回転数 毎分 50 回転、試験液 水 900 mL

(判定基準) 本剤の溶出挙動は、日局「シロップ用ホスホマイシンカルシウム」の溶出性 (本品の 15 分間の溶出率は 80%以上である) に適合する。

8. 生物学的試験法

ホスミシン錠250・500

本剤の力価は、円筒平板法にて試験菌として *Proteus* sp. (MB838) を用い定量する。

ホスミシンドライシロップ

(日局「シロップ用ホスホマイシンカルシウム」の定量法による)

抗生物質の微生物学的力価試験法の円筒平板法 試験菌：*Proteus* sp. (MB 838)

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

ホスミシン錠250・500

- 1) エポキシ環の存在に基づく呈色反応
- 2) リンの存在に基づく呈色反応
- 3) カルシウム塩の定性反応 (3)

ホスミシンドライシロップ

(日局「シロップ用ホスホマイシンカルシウム」の確認試験による)

- 1) エポキシ環の存在に基づく呈色反応
- 2) リンの存在に基づく呈色反応
- 3) カルシウム塩の定性反応 (3)

10. 製剤中の有効成分の定量法

ホスミシン錠250・500

本剤の力価は、円筒平板法にて試験菌として*Proteus* sp. (MB838) を用い定量する。

ホスミシンドライシロップ

(日局「シロップ用ホスホマイシンカルシウム」の定量法による)

抗生物質の微生物学的力価試験法の円筒平板法 試験菌：*Proteus* sp. (MB 838)

11. 力価

ホスホマイシン ($C_3H_5O_4P$: 138.06) としての量を質量 (力価) で示す。

12. 混入する可能性のある夾雑物

なし

13. 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

14. その他

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

<適応菌種>

ホスホマイシンに感性のブドウ球菌属、大腸菌、赤痢菌、サルモネラ属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア・レットゲリ、緑膿菌、カンピロバクター属

<適応症>

深在性皮膚感染症、膀胱炎、腎盂腎炎、感染性腸炎、涙嚢炎、麦粒腫、瞼板腺炎、中耳炎、副鼻腔炎

効能・効果に関連する使用上の注意

感染性腸炎、副鼻腔炎への使用にあたっては、「抗微生物薬適正使用の手引き」³⁾を参照し、抗菌薬投与の必要性を判断した上で、本剤の投与が適切と判断される場合に投与すること。

2. 用法及び用量

ホスミン錠 250・500

通常、成人はホスホマイシンとして1日量2～3 g（力価）を3～4回に分け、小児はホスホマイシンとして1日量40～120 mg（力価）/kgを3～4回に分け、それぞれ経口投与する。

なお、年齢、症状に応じて適宜増減する。

ホスミンドライシロップ 200・400

通常、小児はホスホマイシンとして1日量40～120 mg（力価）/kgを3～4回に分け経口投与する。

なお、年齢、症状に応じて適宜増減する。

ホスミンドライシロップの体重あたり投与法（例）

| 体重 (kg) | 1日投与量 [mg（力価）] | 投与法（以下の1日量を3～4回に分けて投与） | |
|------------|-------------------|------------------------|-----------------|
| | | ホスミンドライシロップ 200 | ホスミンドライシロップ 400 |
| 5 | 200～600 | 1～3 g | 0.5～1.5 g |
| 10 | 400～1,200 | 2～6 g | 1～3 g |
| 15 | 600～1,800 | 3～9 g | 1.5～4.5 g |

なお、年齢、症状に応じて適宜増減する。

用法・用量に関連する使用上の注意

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投与にとどめること。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない（本剤は2009年4月より前の承認品目である）

(2) 臨床効果

ホスミン錠 250・500 ^{4～17)}

一般臨床試験での臨床効果は次のとおりであった。

1) 尿路感染症

膀胱炎（急性単純性膀胱炎）に対して100.0%（18/18例）の有効率を示した。

2) 眼科領域感染症

麦粒腫、瞼板腺炎、涙嚢炎に対して100.0%（20/20例）の有効率を示した。

3) 耳鼻科感染症

中耳炎、副鼻腔炎に対して 90.5% (38/42 例) の有効率を示した。

ホスミシンドライシロップ 200・400^{8~17)}

錠剤とカプセル剤は生物学的同等性が確認されている。カプセル剤、ドライシロップ剤における比較試験及び一般臨床試験での臨床効果は次のとおりであった。

- 1) 深在性皮膚感染症 (せつ、せつ症) に対して 78.4% (40/51 例) の有効率を示した。
- 2) 感染性腸炎 (腸炎、細菌性赤痢) に対し 96.0% (406/423 例) の有効率を示した。
- 3) 膀胱炎、腎盂腎炎に対して 74.7% (280/375 例) の有効率を示した。
- 4) 麦粒腫、瞼板腺炎、涙囊炎に対して 93.8% (91/97 例) の有効率を示した。
- 5) 中耳炎に対して 68.6% (153/223 例)、副鼻腔炎に対して 81.8% (81/99 例) の有効率を示した。

なお、ホスミシンドライシロップ200・400は、1987年4月に医薬品製造承認事項一部変更承認 (成分・分量が一部変更) を取得にあたり、新旧製剤にて生物学的同等性が確認されている。

- [藤田公生ほか: Jpn. J. Antibiot., 41(5): 567-570, 1988]
- [中澤 昭ほか: 眼科臨床医報 82(8): 1523-1528, 1988]
- [高山幹子ほか: 耳鼻と臨床 34(3): 801-809, 1988]
- [川久保淳ほか: 耳鼻と臨床 34(4): 1043-1058, 1988]
- [松原義雄ほか: 感染症学雑誌 49(12): 843-855, 1975]
- [真下啓明ほか: Chemotherapy, 23(5): 1713-1716, 1975]
- [安田利顕ほか: 臨床皮膚科 29(12): 1081-1088, 1975]
- [石神襄次ほか: 泌尿紀要 21(10): 971-977, 1975]
- [石神襄次ほか: 泌尿紀要 24(9): 757-778, 1978]
- [宍戸仙太郎ほか: 泌尿紀要 24(9): 779-797, 1978]
- [平石 浩ほか: 感染症学雑誌 54(7): 343-352, 1980]
- [馬場駿吉ほか: 耳鼻と臨床 29(5): 584-617, 1983]
- [富岡 昌ほか: 耳鼻臨床 76(4): 1291-1305, 1983]
- [大石正夫ほか: 眼科臨床医報 77(7): 1095-1104, 1983]

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(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^{10, 11, 18)}

カプセル剤の二重盲検比較試験

| 対象疾患 | | 対 照 薬 | |
|--------|----------------------|--------|--------------|
| 皮膚科領域 | 毛嚢脂腺系の化膿性疾患 | FOM-Ca | 500 mg×4/day |
| | | CEX | 250 mg×4/day |
| 泌尿器科領域 | 急性単純性膀胱炎 | FOM-Ca | 500 mg×4/day |
| | | CEX | 250 mg×4/day |
| | 急性またはそれに準ずる 尿路感染症 | FOM-Ca | 500 mg×4/day |
| | | CEX | 250 mg×4/day |

CEX: セファレキシン

毛嚢脂腺系の化膿性疾患及び尿路感染症に対し、FOM-Ca 1回 500 mg 1日 4回投与は、CEXの1回 250 mg 1日 4回投与と同等もしくはそれ以上の有効性を有し、安全性にも差は認められないと判断された。

[安田利顕ほか：臨床皮膚科 29(12)：1081, 1975]
 [石神襄次ほか：泌尿紀要 21(10)：971, 1975]
 [宍戸仙太郎ほか：泌尿紀要 22(2)：157, 1976]

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）

使用成績調査において承認適応症に使用されたものがカプセル12,668例及びドライシロップ4,386例であり、疾患別臨床効果は下記の通りであった。

ホスミンカプセルの疾患別効果一覧表

| 疾患名 | 6段階評価の成績 ^{注1)} | 4段階評価の成績 ^{注1)} |
|----------|-------------------------|-------------------------|
| 深在性皮膚感染症 | 338/364 (92.9%) | 546/559 (97.7%) |
| 感染性腸炎 | 106/132 (80.3%) | 411/428 (96.0%) |
| 膀胱炎 | 1,278/1,626 (78.6%) | 2,684/2,902 (92.5%) |
| 腎盂腎炎 | 232/330 (70.3%) | 457/504 (90.7%) |
| 麦粒腫 | 118/147 (80.3%) | 18/18 (100%) |
| 睑板腺炎 | 60/84 (71.4%) | 25/25 (100%) |
| 涙嚢炎 | 10/25 (40.0%) | 12/13 (92.3%) |
| 中耳炎 | 518/696 (74.4%) | 777/876 (88.7%) |
| 副鼻腔炎 | 388/536 (72.4%) | 556/615 (90.4%) |
| 合計* | 3,069/3,967 (77.4%) | 5,555/6,011 (92.4%) |

※効果の判定は調査開始当初は「著効」「有効」「無効」「不明」の4段階評価で行っていたが、昭和59年以降は「著明改善」「改善」「やや改善」「不変」「悪化」「判定不能」の6段階に変更し、有効率の算出は、4段階評価の症例では「著効」「有効」を、6段階評価の症例では「著明改善」「改善」を有効として扱い算出した。

注1) 有効数/例数 (有効率)

*抗菌薬再評価結果（平成16年9月30日）にて、細菌性赤痢及び眼瞼炎について効能・効果読替えがあり、その件数が含まれている。

ホスミンドライシロップの疾患別効果一覧表

| 疾患名 | 6段階評価の成績 ^{注1)} | 4段階評価の成績 ^{注1)} |
|----------|-------------------------|-------------------------|
| 深在性皮膚感染症 | 46/50 (92.0%) | 52/53 (98.1%) |
| 感染性腸炎 | 1,165/1,309 (89.0%) | 1,419/1,464 (96.9%) |
| 膀胱炎 | 53/59 (89.8%) | 119/122 (97.5%) |
| 腎盂腎炎 | 32/40 (80.0%) | 63/72 (87.5%) |
| 麦粒腫 | 12/19 (63.2%) | — |
| 睑板腺炎 | 3/6 (50.0%) | — |
| 涙嚢炎 | 0/2 (0%) | — |
| 中耳炎 | 113/147 (76.9%) | 203/216 (94.0%) |
| 副鼻腔炎 | 27/44 (61.4%) | 40/44 (90.9%) |
| 合計* | 1,454/1,681 (86.5%) | 1,899/1,974 (96.2%) |

※効果の判定は調査開始当初は「著効」「有効」「無効」「不明」の4段階評価で行っていたが、昭和59年以降は「著明改善」「改善」「やや改善」「不変」「悪化」「判定不能」の6段階に変更し、有効率の算出は、4段階評価の症例では「著効」「有効」を、6段階評価の症例では「著明改善」「改善」を有効として扱い算出した。

注1) 有効数/例数 (有効率)

*抗菌薬再評価結果（平成16年9月30日）にて、細菌性赤痢及び眼瞼炎について効能・効果読替えがあり、その件数が含まれている。

- 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

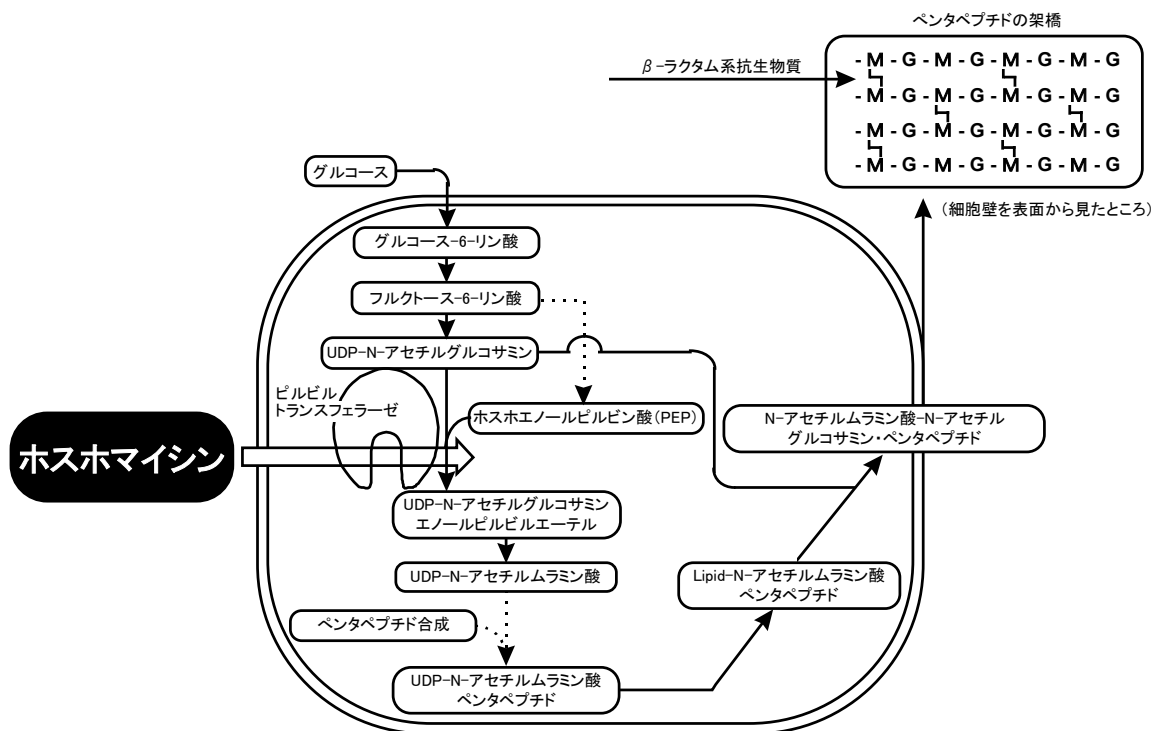
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

なし

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序 ^{19~24)}

ホスホマイシンの作用機序は、極めてユニークである。すなわち、細胞質膜の能動輸送系によってホスホマイシンが効率的に菌体内に取込まれ、細胞壁peptidoglycanの生合成を初期段階で阻害することにより抗菌作用を示す（ β -lactam系抗生物質は最終段階で阻害する）。



グラム陽性菌・陰性菌に対し殺菌的に作用する。緑膿菌、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア・レットゲリ、セラチア属、サルモネラ属、赤痢菌、カンピロバクター属及びホスホマイシンに感性のブドウ球菌属、大腸菌に抗菌作用を示す。

抗菌スペクトル

| 試 験 菌 株 | MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$) |
|--|---------------------------------|
| <i>Staphylococcus aureus</i> Smith S-424 | 3.13 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> Terajima | 6.25 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> No.26 (PCG, SM, TC, EM) | 12.5 |
| <i>Bacillus subtilis</i> PCI-219 | <0.05 |
| <i>Escherichia coli</i> NIH JC-2 | 6.25 |
| <i>Escherichia coli</i> A-4 (ABPC, CBPC, CP) | 6.25 |
| <i>Escherichia coli</i> C73-8 (ABPC, CBPC, KM) | 6.25 |
| <i>Escherichia coli</i> C73-16 (ABPC, CBPC, SM, CP) Rf | 12.5 |
| <i>Salmonella typhi</i> 0-901-W | 0.78 |
| <i>Salmonella</i> T-58 | 3.13 |
| <i>Salmonella</i> T-63 | 1.56 |
| <i>Salmonella paratyphi</i> B-8006 | 0.39 |
| <i>Salmonella enteritidis</i> No.11 | 0.78 |
| <i>Salmonella</i> sp. C73-1 (KM) Rf | 1.56 |
| <i>Klebsiella</i> sp. C73-8 (ABPC, KM, SM) Rf | 25 |
| <i>Klebsiella</i> sp. C73-9 | <0.05 |
| <i>Proteus vulgaris</i> OX-19 | 0.78 |
| <i>Proteus</i> sp. MB-838 | 0.78 |
| <i>Proteus vulgaris</i> C73-7 | 0.78 |
| <i>Morganella morgani</i> Kono | 12.5 |
| <i>Proteus mirabilis</i> C74-5 (SM) Rf | 0.78 |
| <i>Proteus mirabilis</i> C74-12 | 6.25 |
| <i>Shigella flexneri</i> 2a | 6.25 |
| <i>Shigella flexneri</i> D-1 | 0.78 |
| <i>Serratia marcescens</i> 1 | 3.13 |
| <i>Serratia marcescens</i> 2 | 0.78 |
| <i>Serratia marcescens</i> 33 | 0.78 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> H2 | 3.13 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> No.14 (CBPC) | 3.13 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> C73-18 (CBPC) | 3.13 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> C73-73 (CBPC, GM, DKB) | 12.5 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> C73-106 (CBPC, GM, DKB) | 3.13 |
| <i>Peptococcus asaccharolyticus</i> ATCC 14963 | 1.56 |
| <i>Peptostreptococcus micros</i> Moore 5462 | 0.78 |
| <i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i> R-16 | 0.78 |
| <i>Bacteroides furcosus</i> ATCC 25662 | 3.13 |
| <i>Bacteroides praeacutus</i> ATCC 25539 | 1.56 |
| <i>Veillonella alcalescens</i> ATCC 17745 | 3.13 |
| <i>Eubacterium limosum</i> ATCC 8486 | 6.25 |
| <i>Clostridium tetani</i> | 6.25 |

() : Resistant strain

(ホスホマイシン抗菌力測定法)

Rf : Resistant factor

嫌気性菌 : GAM 寒天培地 (日水)

ホスホマイシンの *Campylobacter jejuni* (臨床分離菌) に対する MIC₅₀ 及び MIC₉₀ は、それぞれ 3.13 µg/mL、6.25 µg/mL であった。

ホスホマイシンは、ストレプトマイシン (SM)、アンピシリン (ABPC) との間に交差耐性を示さなかった。

試験管内耐性獲得株による FOM と他抗生物質の交差耐性

| 試験菌株 | MIC (µg/mL) | | |
|---------------------------------|-------------|--------|--------|
| | FOM | SM | ABPC |
| <i>Escherichia coli</i> A-12 | 12.5 | 6.25 | 0.78 |
| R-Fosfomycin | >12800 | 0.39 | 0.78 |
| R-Streptomycin | 3.13 | >12800 | 1.56 |
| R-Ampicillin | 6.25 | 6.25 | 50 |
| <i>Salmonella typhi</i> 0-901-W | 0.20 | 0.39 | 0.10 |
| R-Fosfomycin | >12800 | 0.20 | 0.10 |
| R-Streptomycin | 0.39 | >12800 | 0.39 |
| R-Ampicillin | 0.39 | 0.20 | >12800 |
| <i>Proteus vulgaris</i> OX-19 | 1.56 | 0.39 | 0.10 |
| R-Fosfomycin | >12800 | 0.20 | 0.10 |
| R-Streptomycin | 3.13 | >12800 | 0.20 |
| R-Ampicillin | 0.78 | 0.10 | 6400 |

(2) 薬効を裏付ける試験成績¹⁹⁾

臨床分離株及び多剤耐性菌によるマウス実験感染症に対してすぐれた治療効果を認めた。

マウス実験的感染症に対する治療効果

| 試験菌株 | 接種菌量 | | ED ₅₀ | MIC |
|---|-----------------------|------------------|------------------|------|
| | cells/マウス | LD ₅₀ | | |
| <i>Staphylococcus aureus</i> No.26 (PC, SM, TC, EM)** | 4.3 × 10 ⁷ | 20 | 24.2 | 3.13 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> No.29 (PC, SM, TC, EM)** | 2.1 × 10 ⁸ | 40 | 142 | 6.25 |
| <i>Proteus vulgaris</i> C73-7* | 3 × 10 ⁷ | 12 | 60 | 0.39 |
| <i>Proteus mirabilis</i> C74-12* | 4 × 10 ⁷ | 33 | 6.3 | 6.25 |
| <i>Escherichia coli</i> K-12 IAM 1264 | 6 × 10 ⁸ | 7 | 7.1 | 25 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> IAM 1007 | 4.5 × 10 ⁸ | 7 | 128 | 1.56 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> No.14* (CBPC)*** | 8 × 10 ⁶ | 5 | 44 | 3.13 |

ホスホマイシン抗菌力測定法

* : 臨床分離株

** : PC, SM, TC, EM 耐性菌

*** : CBPC 耐性菌, CBPC (I. V.) ED₅₀ > 800 mg/kg

ED₅₀ : mg/kg

MIC : µg/mL

(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

起炎菌、疾患により異なる。

(2) 最高血中濃度到達時間

ホスミシン錠 250・500

約 2.5 時間後

ホスミシンドライシロップ 200・400

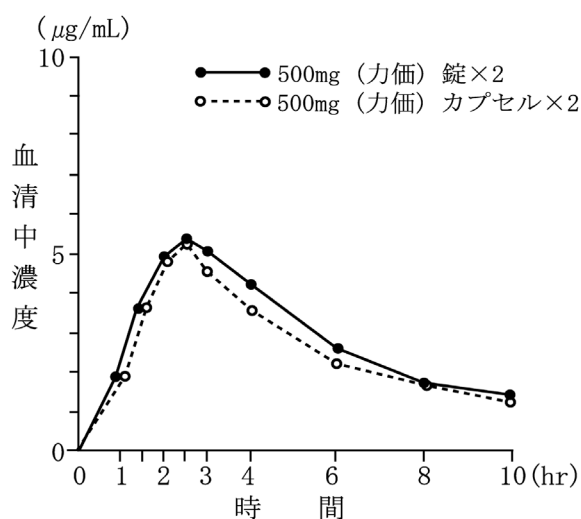
約 3 時間後

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

ホスミシン錠 250・500²⁵⁾

健康成人 (n=20) にクロスオーバー法で、ホスミシン錠又はホスミシнкаプセルの 1000 mg (力価) を 1 回経口投与したときの血清中濃度、薬物動態パラメータは以下に示すとおりであった。

この結果より、ホスミシン錠とホスミシнкаプセルの生物学的同等性が証明された。



ホスミシンを 1000 mg (力価) 単回経口投与後の血清中濃度推移

| | 血清中濃度 (µg/mL) | | | 薬物動態パラメータ | | |
|-------|---------------|------|-------|--------------------------|-----------------------------|--------------------------|
| | 2.5 時間 | 6 時間 | 10 時間 | T _{max} (時間) | C _{max} (µg/mL) | T _{1/2} (時間) |
| 錠 剤 | 5.36 | 2.68 | 1.54 | 2.63 | 5.86 | 4.35 |
| カプセル剤 | 5.19 | 2.32 | 1.42 | 2.43 | 5.64 | 4.55 |

(mean, n=20)

ホスミシンドライシロップ 200・400²⁶⁾

小児 (n=5) にクロスオーバー法でホスミシンドライシロップ 200 mg (力価) /g 製剤又は 400 mg (力価) /g 製剤を 40 mg (力価) /kg 1 回経口投与したときの血中濃度及び薬物動態パラメータは、表に示すとおりであった。

小児にホスミシンドライシロップを 40 mg(力価)単回経口投与後の血中濃度及び薬物動態パラメータ

(40 mg (力価) /kg 投与、n=5)

| 製 剤 | 血中濃度 ($\mu\text{g/mL}$) | | | T_{max} (時間) | C_{max} ($\mu\text{g/mL}$) |
|----------------------|---------------------------|------|------|--------------------------|--|
| | 1 時間 | 3 時間 | 6 時間 | | |
| ホスミシン ドライシロップ 200 | 3.39 | 5.34 | 2.55 | 3 | 5.34 |
| ホスミシン ドライシロップ 400 | 2.95 | 6.40 | 2.06 | 3 | 6.40 |

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

食事の影響 (カプセル剤) ²⁷⁾

健康成人 3 名に 500 mg のカプセル剤を空腹時及び食後 30 分に経口投与した。血清中濃度は空腹時投与群では 2 時間後にピークがあり平均 $2.9 \mu\text{g/mL}$ を示した。食後投与群では 4 時間後にピークがあり $2.4 \mu\text{g/mL}$ を示した。

尿中濃度は、空腹時投与群では 1 時間後にピークがあり $261 \mu\text{g/mL}$ を示し、食後投与群では 4 時間後にピークがあり $287 \mu\text{g/mL}$ を示した。一方、6 時間までの尿中回収率は空腹時投与群 13.3%、食後投与群は 17.4%であった。

(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

本剤の薬物動態パラメータは、健康成人 (n=20) にホスミシン錠 1000 mg (力価) [ホスミシン錠 500、2錠] を 1 回経口投与したときの平均血中濃度を 2-compartment model により解析して算出した。

(「VII. 1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

(2) 吸収速度定数

0.946 h^{-1}

(3) バイオアベイラビリティ

[参考]

健康成人 (n=20) にホスミシン錠 1000 mg (力価) を 1 回経口投与したときのバイオアベイラビリティ (BA) を算出したところ 25.9%であった。

BA は、ホスミシン錠を経口投与したときの AUC ²³⁾ とホスホマイシンナトリウムを静脈内投与したときの AUC ²⁸⁾ の比より算出した。(AUC は、各平均血中濃度を WinNonlin Noncompartmental Analysis で解析して求めた。)

(4) 消失速度定数

0.171 h^{-1}

(5) クリアランス

26.1 L/h/man (CL_{tot}/F, F:吸収率)

(6) 分布容積

152.5 L/man (V_d/F, F:吸収率)

(7) 血漿蛋白結合率

平衡透析法により測定したヒト血清蛋白との結合率は2.16%であった。

3. 吸収

吸収部位：腸管

吸収率：「VII. 2. (3) バイオアベイラビリティ」の項参照

腸肝循環：該当資料なし

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

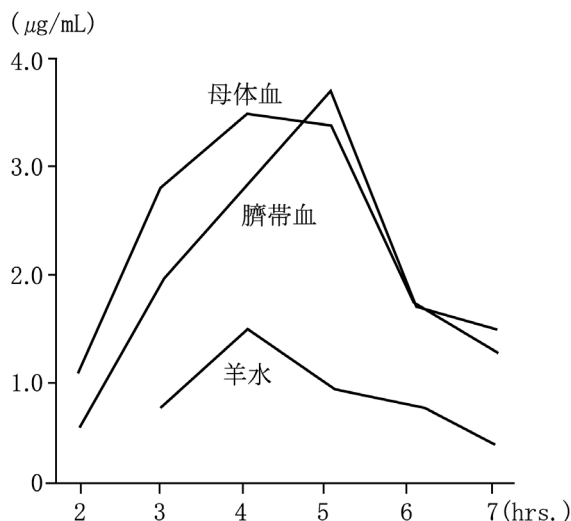
該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性²⁹⁾

〔参考〕カプセル剤のデータ

1) 臍帯血、羊水移行

分娩前に500 mgを経口投与し娩出時測定した結果、臍帯血には投与後2時間で移行が認められ(0.55 μg/mL)、5時間後ピーク値(3.7 μg/mL)を示した。また、羊水中への移行は約3時間後から認められ(0.75 μg/mL)、4時間後ピーク値(1.52 μg/mL)を示した。



500 mg 経口投与時の母体血、臍帯血、羊水中濃度

(注) 母体血、臍帯血の1時間：trace

羊水の1時間及び2時間：trace

2) 胎児移行

妊娠10及び12週の妊婦2例に500 mgを経口投与したところ、1時間30分後では母体血清中濃度が1.6 μg/mLであるのに対し、胎児においては痕跡量が認められたのみであった。3時間後には母体血清中濃度が6.18 μg/mLであり、胎児へも1.64 μg/gの移行がみられた。

(3) 乳汁への移行性²⁹⁾

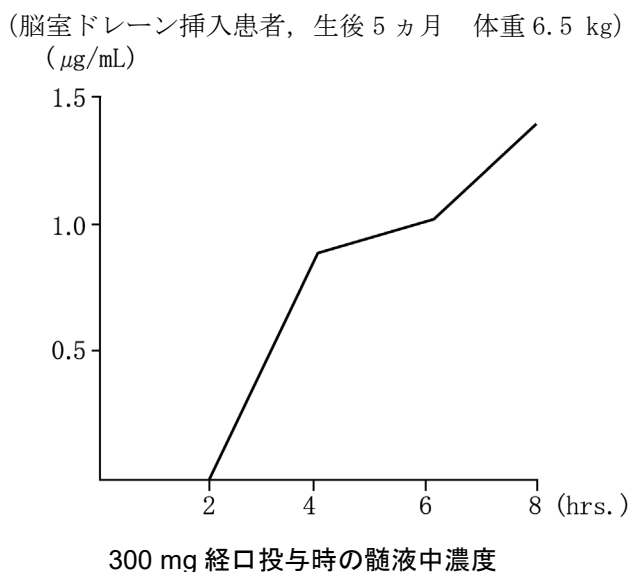
〔参考〕カプセル剤のデータ

産褥1週間以内の授乳婦に500 mgを経口投与し、母乳中の濃度を測定したところ、試験した6例とも全て痕跡量程度であり、母乳中への移行は極めて低かった。

(4) 髄液への移行性³⁰⁾

ホスミシンドライシロップ 200・400

生後5箇月の脳室ドレーン挿入患者に300 mg 経口投与したときの髄液中濃度は、4時間値 0.88 $\mu\text{g/mL}$ 、6時間値 1.07 $\mu\text{g/mL}$ 、8時間値 1.44 $\mu\text{g/mL}$ であった。



(5) その他の組織への移行性

口蓋扁桃・上顎洞粘膜濃度³¹⁾

2 g (ドライシロップ) 経口投与後2時間の口蓋扁桃組織内移行濃度は $4.51 \pm 2.47 \mu\text{g/g}$ 、上顎洞粘膜組織内活性値は $3.95 \mu\text{g/g}$ を示した。

耳漏中濃度³²⁾

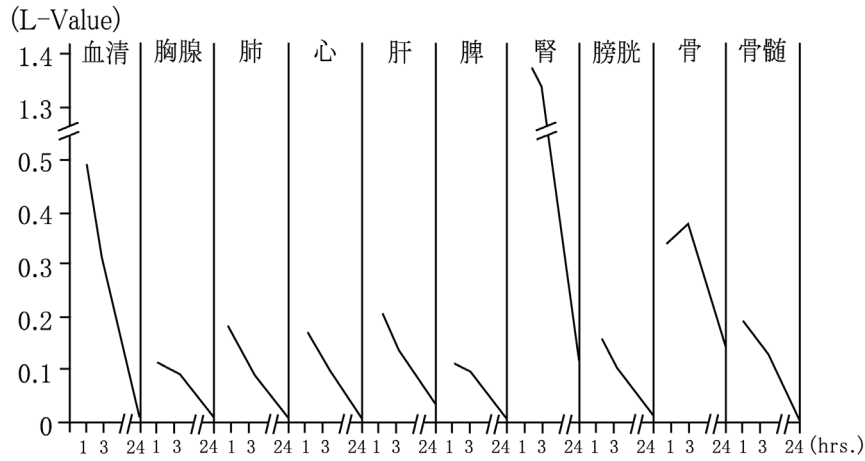
慢性化膿性中耳炎増悪症の患者16例に対し、1日3 g (カプセル) を3回に分けて経口投与したときの耳漏中濃度は、投与後2日ないし10日目で $1.76 \sim 5.09 \mu\text{g/mL}$ を示した。

胆汁中濃度³³⁾

胆石症の患者2名に1,000 mg (カプセル) 経口投与後の胆汁中濃度は、1例では投与後5時間値までは胆汁中に検出されず、6時間値 $1.5 \mu\text{g/mL}$ 、7時間値 $1.6 \mu\text{g/mL}$ 、8時間値 $1.6 \mu\text{g/mL}$ であった。他の1例では胆汁中に8時間内の観察では排泄が認められなかった。

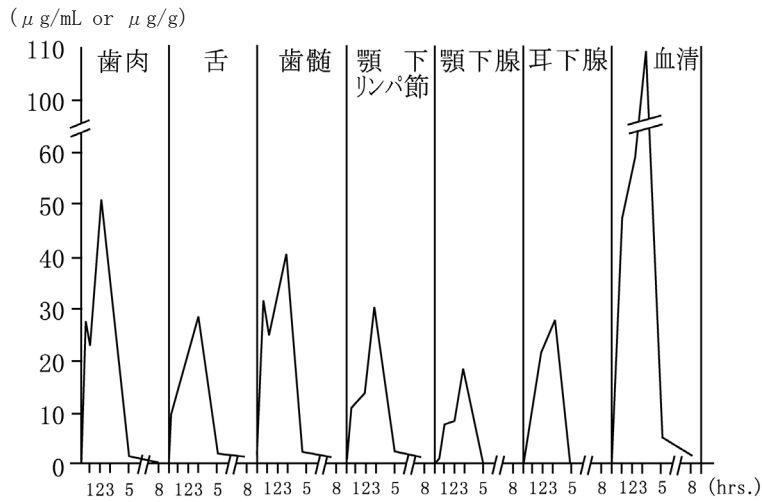
<参考>^{34~37)}

経口投与によって、ラットの腎、骨、肝、肺、心、膀胱、口腔組織、ウサギの前房水、胆汁等に移行が認められた。

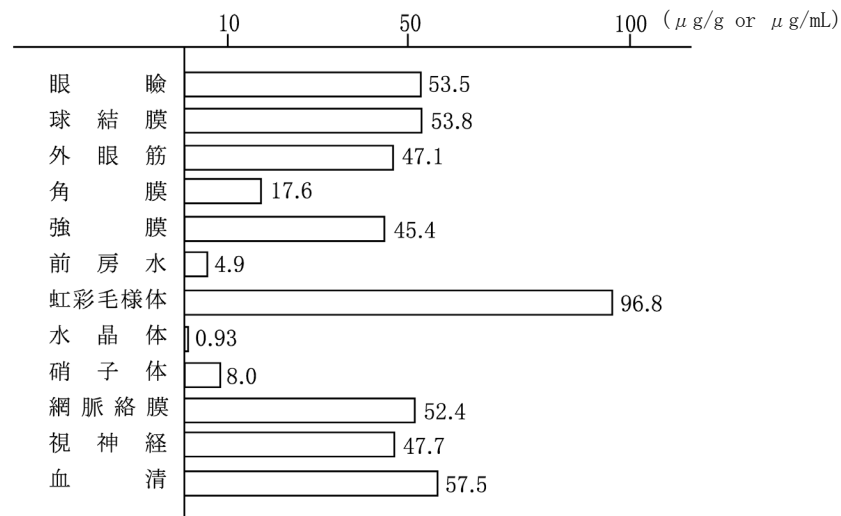


ラット体液及び組織内濃度
40 mg/kg 経口投与 (n=3)

(注) L-value : 体液、臓器、組織 1 μ g 又は 1 g 中の放射線量を、ラット体重 1 g あたりの投与放射線量で割った値で、投与薬物の局在性を示すパラメータ



ラット口腔組織内濃度
(500 mg/kg 経口投与)



家兎眼組織内濃度
(100 mg/kg 経口投与、2 時間後)

5. 代 謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

体内で代謝されずに、大部分が未変化体のまま尿中に排泄される。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種

該当しない

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及びその比率

該当しない

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当しない

6. 排 泄

(1) 排泄部位及び経路

ホスホマイシンは体内で代謝されずに大部分が未変化体のまま腎から尿中に排泄される。

(2) 排泄率

ホスミンドライシロップ 200・400

尿 中²⁶⁾ : 小児に 40 mg (力価) /kg 1 回経口投与後 6 時間までの尿中排泄率は平均 200mg (力価) /g 製剤 9.60%、400 mg (力価) /g 製剤 9.53%であった。

糞便中³⁸⁾ : 小児に約 100 mg/kg/日、3 日間連続内服投与後の糞便中濃度は 197~605 μ g/g であった。

〔参考〕カプセル剤

尿 中³⁹⁾ : 錠剤との生物学的同等性が確認されているカプセル剤では、健康成人 (n=3) に 1,000 mg (力価) を経口投与したとき、24 時間までの尿中回収率は約 28.4%であった。

(3) 排泄速度

「VII. 6. (2) 排泄率」の項参照

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）

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

「V. 治療に関する項目」の項参照

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」の項参照

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
肝障害のある患者[肝障害が悪化するおそれがある。]

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

ホスミシン錠 250・500

副作用

一般臨床試験の症例 89 例中、副作用が報告されたのは 9 例（10.11%）であり、その内容は下痢、軟便、胃部不快感の消化器症状であった。また、臨床検査値の変動は調査症例 9 例中 1 例（11.11%）であり、軽度の AST(GOT)・ALT(GPT) 上昇であった。（承認時）

【参考】

<カプセル剤の副作用>

本剤との生物学的同等性が確認されているカプセル剤における市販後使用成績調査の結果、全国 1,958 施設から総症例 28,238 例の臨床例が報告された。副作用発現症例数は 947 例（3.35%）であり、副作用発現件数は 1,052 件であった。（カプセル剤の再審査終了時）

主な副作用は、消化管障害（下痢、腹痛、嘔気・嘔吐、食欲不振、消化不良、鼓腸放屁、口内炎等）822 例、肝臓・胆管系障害（AST(GOT) 上昇、ALT(GPT) 上昇等）66 例、皮膚・皮膚付属器障害（発疹、痒疹、蕁麻疹等）49 例、一般的全身障害（頭痛、浮腫等）14 例、泌尿器系障害（BUN 上昇）8 例であった。

ホスミシンドライシロップ 200・400

副作用

市販後使用成績調査の結果、全国 664 施設から総症例 7,243 例の臨床例が報告された。副作用発現症例数は 176 例 (2.43%) であり、副作用発現件数は 183 件であった。(再審査終了時) 主な副作用は、消化管障害 (下痢、腹痛、嘔気、嘔吐等) 152 例、皮膚・皮膚付属器障害 (発疹、蕁麻疹等) 14 例、肝臓・胆管系障害 (血清トランスアミナーゼ上昇等) 10 例であった。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用

偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎 (0.1%未満) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

ホスミシン錠 250・500

その他の副作用

| 頻度 種類 | 0.1~5%未満 | 0.1%未満 | 頻度不明 |
|-------------------|------------------|--|-------------------------------------|
| 肝臓 ^{注1)} | —— | AST (GOT)、ALT (GPT)、A1-P、LDH の上昇等の肝機能異常 | —— |
| 消化器 | 嘔気、腹痛、 下痢・軟便等 | 食欲不振、消化不良、胃部不快感、 胃もたれ、胸やけ、腹部膨満感、 嘔吐等 | —— |
| 腎臓 | —— | 浮腫、BUN 上昇等 | —— |
| 皮膚 | 発疹等 | 蕁麻疹、痒痒感等 | —— |
| 血液 | —— | 好酸球増多、血小板減少等 | —— |
| 神経系 | —— | 頭痛、耳鳴、眩暈等 | —— |
| 菌交代症 | —— | 口内炎等 | —— |
| その他 | —— | ほてり、発赤、発熱、心悸亢進、 倦怠感等 | 菌交代により非感受性のクレブシエラ・オキシトカがあらわれることがある。 |

注1) 観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止すること。

ホスミシンドライシロップ 200・400

その他の副作用

| 頻度 種類 | 0.1~5%未満 | 0.1%未満 | 頻度不明 |
|-------------------|----------|---|-------------------------------------|
| 肝臓 ^{注1)} | —— | AST (GOT)、ALT (GPT)、A1-P、LDH の上昇等の肝機能異常 | —— |
| 消化器 | 下痢・軟便等 | 食欲不振、嘔気、嘔吐、腹痛等 | —— |
| 腎臓 | —— | 浮腫、BUN 上昇等 | —— |
| 皮膚 | 発疹等 | 蕁麻疹、痒痒感等 | —— |
| 血液 | —— | 好酸球増多、血小板減少等 | —— |
| 神経系 | —— | 頭痛、耳鳴、眩暈等 | —— |
| 菌交代症 | —— | 口内炎等 | —— |
| その他 | —— | ほてり、発赤、発熱、心悸亢進、 倦怠感等 | 菌交代により非感受性のクレブシエラ・オキシトカがあらわれることがある。 |

注1) 観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止すること。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

ホスミンシロップ 200・400

| | 承認時迄の 調 査 | 使用成績の 調査の累計 (S55. 6. 10 ～S61. 6. 9) | 計 |
|----------------------------------|---------------------|--|--------------|
| 調 査 施 設 数 ① | 36 | 664 | 700 |
| 調 査 症 例 数 ② | 519 | 7,243 | 7,762 |
| 副 作 用 発 現 症 例 数 ③ | 61 | 176 | 237 |
| 副 作 用 発 現 件 数 ④ | 61 | 183 | 244 |
| 副 作 用 発 現 症 例 率 (③/②×100) (%) | 11.75 | 2.43 | 3.05 |
| 副 作 用 の 種 類 | 副 作 用 発 現 件 数 (%) | | |
| 皮 膚 付 属 器 官 障 害 | 4 (0.77) | 14 (0.19) | 18 (0.23) |
| 紅 斑 性 発 疹 | — | 2 (0.03) | 2 (0.03) |
| 蕁 麻 疹 | — | 1 (0.01) | 1 (0.01) |
| 発 疹 | 4 (0.77) | 11 (0.15) | 15 (0.19) |
| 胃 腸 系 障 害 | 54 (10.40) | 152 (2.10) | 206 (2.65) |
| 嘔 気 | 4 (0.77) | 2 (0.03) | 6 (0.08) |
| 嘔 吐 | 4 (0.77) | 3 (0.04) | 7 (0.09) |
| 下 痢 | 42 (8.09) | 150 (2.07) | 192 (2.47) |
| 食 欲 不 振 | 3 (0.58) | — | 3 (0.04) |
| 腹 痛 | 1 (0.19) | 3 (0.04) | 4 (0.05) |
| 肝 臓 ・ 胆 管 系 障 害 | 2 (0.39) | 10 (0.14) | 12 (0.15) |
| 肝 機 能 異 常 | — | 1 (0.01) | 1 (0.01) |
| 肝 細 胞 性 障 害 | — | 6 (0.08) | 6 (0.08) |
| 血 清 ト ラ ン ス ア ミ ン ー セ 上 昇 | 2 (0.39) | 3 (0.04) | 5 (0.06) |
| 血 小 板 ・ 出 血 凝 血 障 害 | 1 (0.19) | 1 (0.01) | 2 (0.03) |
| 血 小 板 減 少 症 | 1 (0.19) | 1 (0.01) | 2 (0.03) |

〔参考〕

ホスミンカプセル

| | 承認時迄の 調 査 | 使用成績の 調査の累計 (S55. 6. 10 ～S61. 6. 9) | 計 |
|----------------------------------|---------------------|--|-------------|
| 調 査 施 設 数 ① | 101 | 1,958 | 2,059 |
| 調 査 症 例 数 ② | 1,946 | 28,238 | 30,184 |
| 副 作 用 発 現 症 例 数 ③ | 287 | 947 | 1,234 |
| 副 作 用 発 現 件 数 ④ | 291 | 1,052 | 1,343 |
| 副 作 用 発 現 症 例 率 (③/②×100) (%) | 14.75 | 3.35 | 4.09 |
| 副 作 用 の 種 類 | 副 作 用 発 現 件 数 (%) | | |
| 皮 膚 付 属 器 官 障 害 | 15 (0.77) | 49 (0.17) | 64 (0.21) |
| 紅 斑 性 発 疹 | — | 1 (0.004) | 1 (0.003) |
| 湿 疹 | — | 1 (0.004) | 1 (0.003) |
| 蕁 麻 疹 | 1 (0.05) | 6 (0.02) | 7 (0.02) |
| 瘙 疹 | 2 (0.10) | 12 (0.04) | 14 (0.05) |
| 斑 状 丘 疹 性 皮 疹 | — | 1 (0.004) | 1 (0.003) |
| 発 疹 | 12 (0.62) | 31 (0.11) | 43 (0.14) |
| 皮 膚 描 記 症 | — | 1 (0.004) | 1 (0.003) |
| 中 枢 末 梢 神 經 系 障 害 | 1 (0.05) | 1 (0.004) | 2 (0.007) |
| 知 覚 減 退 | — | 1 (0.004) | 1 (0.003) |
| め ま い | 1 (0.05) | — | 1 (0.003) |
| 自 律 神 經 系 障 害 | — | 4 (0.01) | 4 (0.01) |
| 心 悸 亢 進 | — | 4 (0.01) | 4 (0.01) |
| 視 覚 障 害 | — | 1 (0.004) | 1 (0.003) |
| 結 膜 炎 | — | 1 (0.004) | 1 (0.003) |
| 聴 覚 前 庭 障 害 | 1 (0.05) | — | 1 (0.003) |
| 耳 鳴 | 1 (0.05) | — | 1 (0.003) |
| そ の 他 の 特 殊 感 覚 障 害 | — | 2 (0.007) | 2 (0.007) |
| 味 覚 喪 失 | — | 2 (0.007) | 2 (0.007) |

| 副作用の種類 | 副作用発現件数 (%) | | |
|------------------------------|-------------|------------|-------------|
| 消化器系障害 | 230 (11.82) | 822 (2.91) | 1052 (3.49) |
| 嘔気 | 30 (1.54) | 39 (0.14) | 69 (0.23) |
| 嘔吐 | 5 (0.26) | 12 (0.04) | 17 (0.06) |
| 潰瘍性口内炎 | — | 1 (0.004) | 1 (0.003) |
| 偽膜性大腸炎 | — | 1 (0.004) | 1 (0.003) |
| 下痢 | 131 (6.75) | 670 (2.37) | 801 (2.65) |
| 鼓腸 | — | 7 (0.02) | 7 (0.02) |
| 口内炎 | — | 6 (0.02) | 6 (0.02) |
| 口内乾燥 | — | 1 (0.004) | 1 (0.003) |
| 消化不良 | 2 (0.10) | 12 (0.04) | 14 (0.05) |
| 食欲不振 | 19 (0.98) | 26 (0.09) | 45 (0.15) |
| 舌炎 | 1 (0.05) | 2 (0.007) | 3 (0.01) |
| 舌変色 | — | 1 (0.004) | 1 (0.003) |
| 排便回数増加 | — | 2 (0.007) | 2 (0.007) |
| 腹痛 | 30 (1.54) | 105 (0.37) | 135 (0.45) |
| 便秘 | — | 1 (0.004) | 1 (0.003) |
| メレナ | — | 1 (0.004) | 1 (0.003) |
| 胃腸障害 | 12 (0.62) | — | 12 (0.04) |
| 肝臓胆管系障害 | 23 (1.18) | 66 (0.23) | 89 (0.29) |
| 肝機能異常 | — | 11 (0.04) | 11 (0.04) |
| 肝細胞性障害 | — | 37 (0.13) | 37 (0.12) |
| 血清GOT上昇 | 2 (0.10) | 1 (0.004) | 3 (0.01) |
| 血清GPT上昇 | 3 (0.15) | 11 (0.04) | 14 (0.05) |
| 血清トランスアミナーゼ ^γ 上昇 | 18 (0.92) | 9 (0.03) | 27 (0.09) |
| 代謝栄養障害 | 6 (0.31) | 3 (0.01) | 9 (0.03) |
| アルカリフォスファターゼ ^γ 上昇 | 5 (0.26) | 3 (0.01) | 8 (0.03) |
| L D H 上昇 | 1 (0.05) | — | 1 (0.003) |
| 血管(心臓外)障害 | — | 1 (0.004) | 1 (0.003) |
| 潮紅(フラッシング) | — | 1 (0.004) | 1 (0.003) |
| 呼吸器系障害 | — | 1 (0.004) | 1 (0.003) |
| 気管支痙攣 | — | 1 (0.004) | 1 (0.003) |
| 赤血球障害 | — | 1 (0.004) | 1 (0.003) |
| 貧血 | — | 1 (0.004) | 1 (0.003) |
| 白血球網内系障害 | 1 (0.05) | 3 (0.01) | 4 (0.01) |
| 好酸球増多症 | 1 (0.05) | — | 1 (0.003) |
| 白血球増多症 | — | 3 (0.01) | 3 (0.01) |
| 泌尿器系障害 | — | 8 (0.03) | 8 (0.03) |
| B U N 上昇 | — | 8 (0.03) | 8 (0.03) |
| 一般的全身障害 | 14 (0.72) | 14 (0.05) | 28 (0.09) |
| 顔面浮腫 | — | 2 (0.007) | 2 (0.007) |
| 胸痛 | — | 2 (0.007) | 2 (0.007) |
| 頭痛 | 5 (0.26) | 5 (0.02) | 10 (0.03) |
| 倦怠感 | 3 (0.15) | 2 (0.007) | 5 (0.02) |
| 浮腫 | — | 3 (0.01) | 3 (0.01) |
| ほてり | 2 (0.10) | — | 2 (0.007) |
| 発熱 | 4 (0.21) | — | 4 (0.01) |
| 耳介部癢癩 | — | 1 (0.004) | 1 (0.003) |
| 不明 | — | 3 (0.01) | 3 (0.01) |

(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

ホスミンシロップ 200・400

a) 性別

| | 症例数 | 副作用発現 症例数 | 副作用発現 件数 | 副作用発現 症例率 (%) | 備考 |
|----|-------|--------------|-------------|------------------|-------|
| 男 | 3,941 | 96 | 99 | 2.44 | N. S. |
| 女 | 3,197 | 76 | 80 | 2.38 | |
| 不明 | 105 | 4 | 4 | 3.81 | |

b) 年齢別

| | 症例数 | 副作用発現 症例数 | 副作用発現 件数 | 副作用発現 症例率 (%) | 備考 |
|------|-------|--------------|-------------|------------------|-------------------------------|
| ～1歳 | 1,626 | 51 | 51 | 3.14 | $\chi^2=$ 26.663 P<0.01 |
| ～3歳 | 1,571 | 39 | 40 | 2.48 | |
| ～6歳 | 2,063 | 35 | 37 | 1.70 | |
| ～12歳 | 1,287 | 21 | 23 | 1.63 | |
| ～15歳 | 106 | 2 | 2 | 1.89 | |
| 16歳≤ | 542 | 27 | 29 | 4.98 | |
| 不明 | 48 | 1 | 1 | 2.08 | |

c) 1日投与量別

| | 症例数 | 副作用発現 症例数 | 副作用発現 件数 | 副作用発現 症例率 (%) | 備考 |
|------------|-------|--------------|-------------|------------------|-------|
| ～20 mg/kg | 42 | — | — | — | N. S. |
| ～40 mg/kg | 831 | 15 | 17 | 1.81 | |
| ～80 mg/kg | 2,866 | 66 | 67 | 2.30 | |
| ～120 mg/kg | 1,931 | 57 | 58 | 2.95 | |
| ～140 mg/kg | 102 | — | — | — | |
| 140 mg/kg< | 91 | 2 | 2 | 2.20 | |
| 不明 | 1,380 | 36 | 39 | 2.61 | |

d) 総投与量別

| | 症例数 | 副作用発現 症例数 | 副作用発現 件数 | 副作用発現 症例率 (%) | 備考 |
|-------|-------|--------------|-------------|------------------|-------|
| ～10 g | 5,536 | 123 | 128 | 2.22 | N. S. |
| ～20 g | 1,125 | 39 | 39 | 3.47 | |
| ～30 g | 339 | 11 | 12 | 3.24 | |
| ～40 g | 66 | — | — | — | |
| ～50 g | 36 | — | — | — | |
| ～60 g | 33 | — | — | — | |
| 60 g< | 34 | 1 | 1 | 2.94 | |
| 不明 | 74 | 2 | 3 | 2.70 | |

e) 使用期間別

| | 症例数 | 副作用発現 症例数 | 副作用発現 件数 | 副作用発現 症例率 (%) | 備考 |
|------|-------|--------------|-------------|------------------|-------|
| ～3日 | 1,441 | 41 | 45 | 2.85 | N. S. |
| ～7日 | 4,295 | 100 | 102 | 2.33 | |
| ～14日 | 1,192 | 25 | 26 | 2.10 | |
| ～21日 | 154 | 8 | 8 | 5.19 | |
| ～28日 | 51 | — | — | — | |
| 29日≤ | 32 | 1 | 1 | 3.13 | |
| 不明 | 78 | 1 | 1 | 1.28 | |

f) 合併症の有無別

| | 症例数 | 副作用発現 症例数 | 副作用発現 件数 | 副作用発現 症例率 (%) | 備考 |
|----|-------|--------------|-------------|------------------|-------|
| 無 | 6,054 | 142 | 147 | 2.35 | N. S. |
| 有 | 601 | 20 | 21 | 3.33 | |
| 不明 | 588 | 14 | 15 | 2.38 | |

g) 併用薬の有無別

| | 症例数 | 副作用発現 症例数 | 副作用発現 件数 | 副作用発現 症例率 (%) | 備考 |
|----|-------|--------------|-------------|------------------|-------|
| 無 | 1,961 | 43 | 45 | 2.19 | N. S. |
| 有 | 4,867 | 118 | 122 | 2.42 | |
| 不明 | 414 | 15 | 16 | 3.62 | |

〔参考〕

カプセル剤

a) 性別

| | 症例数 | 副作用発現 症例数 | 副作用発現 件数 | 副作用発現 症例率 (%) | 備考 |
|----|--------|--------------|-------------|------------------|-------------------------------|
| 男 | 12,767 | 479 | 524 | 3.75 | $\chi^2=$ 12.065 P<0.01 |
| 女 | 15,251 | 457 | 514 | 3.00 | |
| 不明 | 220 | 11 | 11 | 5.00 | |

b) 年齢別

| | 症例数 | 副作用発現 症例数 | 副作用発現 件数 | 副作用発現 症例率 (%) | 備考 |
|------|--------|--------------|-------------|------------------|-------------------------------|
| ～15歳 | 1,377 | 13 | 15 | 0.94 | $\chi^2=$ 34.085 P<0.01 |
| ～39歳 | 12,108 | 378 | 417 | 3.12 | |
| ～64歳 | 9,825 | 374 | 409 | 3.81 | |
| 65歳≤ | 4,565 | 164 | 189 | 3.59 | |
| 不明 | 363 | 18 | 19 | 4.96 | |

c) 1日投与量

| | 症例数 | 副作用発現 症例数 | 副作用発現 件数 | 副作用発現 症例率 (%) | 備考 |
|------|--------|--------------|-------------|------------------|-------------------------------|
| ～1g | 1,080 | 18 | 24 | 1.67 | $\chi^2=$ 25.211 P<0.01 |
| ～2g | 12,902 | 391 | 426 | 3.03 | |
| ～3g | 13,930 | 519 | 579 | 3.73 | |
| 30g< | 223 | 14 | 14 | 6.28 | |
| 不明 | 103 | 5 | 6 | 4.85 | |

d) 総投与量別

| | 症例数 | 副作用発現 症例数 | 副作用発現 件数 | 副作用発現 症例率 (%) | 備考 |
|------|-------|--------------|-------------|------------------|-------------------------------|
| ～2g | 65 | 13 | 17 | 20.00 | $\chi^2=$ 87.608 P<0.01 |
| ～6g | 3,149 | 138 | 163 | 4.38 | |
| ～9g | 3,714 | 110 | 117 | 2.96 | |
| ～12g | 5,408 | 157 | 178 | 2.90 | |
| ～15g | 4,687 | 162 | 175 | 3.46 | |
| ～21g | 5,968 | 173 | 187 | 2.90 | |
| ～30g | 1,602 | 65 | 67 | 4.06 | |
| ～42g | 2,129 | 78 | 88 | 3.66 | |
| ～60g | 372 | 10 | 10 | 2.69 | |
| 60g< | 987 | 32 | 37 | 3.24 | |
| 不明 | 157 | 9 | 10 | 5.73 | |

e) 使用期間別

| | 症例数 | 副作用発現 症例数 | 副作用発現 件数 | 副作用発現 症例率 (%) | 備考 |
|------|--------|--------------|-------------|------------------|-------------------------------|
| ～3日 | 3,662 | 203 | 234 | 5.54 | $\chi^2=$ 69.566 P<0.01 |
| ～7日 | 17,499 | 507 | 559 | 2.90 | |
| ～14日 | 5,062 | 158 | 164 | 3.12 | |
| ～21日 | 732 | 32 | 37 | 4.37 | |
| ～28日 | 517 | 18 | 21 | 3.48 | |
| 29日≤ | 668 | 20 | 24 | 2.99 | |
| 不明 | 98 | 9 | 10 | 9.18 | |

f) 合併症の有無別

| | 症例数 | 副作用発現 症例数 | 副作用発現 件数 | 副作用発現 症例率 (%) | 備考 |
|----|--------|--------------|-------------|------------------|-------------------------------|
| 無 | 20,925 | 635 | 694 | 3.03 | $\chi^2=$ 30.468 P<0.01 |
| 有 | 3,989 | 190 | 218 | 4.76 | |
| 不明 | 3,288 | 121 | 136 | 3.68 | |

g) 併用薬の有無別

| | 症例数 | 副作用発現 症例数 | 副作用発現 件数 | 副作用発現 症例率 (%) | 備 考 |
|-----|--------|--------------|-------------|------------------|-------|
| 無 | 8,216 | 252 | 275 | 3.07 | N. S. |
| 有 | 18,121 | 643 | 718 | 3.55 | |
| 不 明 | 1,898 | 52 | 56 | 2.74 | |

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当しない

9. 高齢者への投与

高齢者への投与

本剤は、主として腎臓から排泄される（「薬物動態」の項参照）が、高齢者では、一般に腎機能が低下しているので減量するなど注意すること。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦、産婦、授乳婦への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与しないことが望ましい。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

11. 小児等への投与

該当資料なし

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

ホスミシン錠 250・500

適用上の注意

薬剤交付時

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。（PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）

15. その他の注意

該当資料なし

16. その他

該当資料なし

Ⅷ. 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⁴⁰⁾

安全性薬理試験については以下の項目につき検討した。その結果、ホスホマイシンカルシウム水和物はほとんど影響を与えないことが確認された。

| 動物種 | 用量 | 投与経路 | 評価項目 |
|---------------------------|---------------------|---------------------------|--|
| 1) 中枢神経系に対する作用 | | | |
| ウサギ(♂, n=3) | 40, 400 mg/kg | 経口 | 自発脳波、中脳網様体の高頻度刺激誘発覚醒波、扁桃核の高頻度刺激誘発後発射への影響 |
| マウス(♂, n=10) | 40, 400 mg/kg | 経口 | pentetrazol誘発間代性痙攣及びmegibal誘発間代性痙攣に対する抑制作用 |
| マウス(♂, n=10) | 40, 400 mg/kg | 経口 | 電気刺激誘発闘争行動に対する抑制作用 |
| マウス(♂, n=10) | 40, 400 mg/kg | 経口 | 立ち直り反射への影響 |
| マウス(♂, n=10) | 40, 400 mg/kg | 経口 | 傾斜版順応性への影響 ^{*1} |
| マウス(♂, n=10) | 40, 400 mg/kg | 経口 | thiopental-Na 麻酔の延長作用 |
| マウス(♂, n=10) | 40, 400 mg/kg | 経口 | 抗 tremorine 作用（振顫、流涎、流涙、下痢症状） |
| 2) 血圧および呼吸に対する影響 | | | |
| ウサギ(♂) | 400 mg/kg | 経口 | 血圧及び呼吸への影響、acetylcholine及びadrenaline誘発の血圧変化または呼吸変化に対する影響 |
| 3) 皮膚毛細血管透過性に対する影響 | | | |
| ウサギ(♂, n=6) | 0.001～1 mg/animal | 腹部皮内 | 適用部位への色素沈着（0.5 % evans-blue生理食塩液の耳静脈内注入による） |
| 4) 神経筋接合部に対する影響 | | | |
| ラット(♂) | 0.01～0.5% | 培地添加 | 横隔膜神経筋標本の放電刺激惹起性筋攣縮に対する影響 ^{*2} |
| 5) 消化管輸送能に対する影響 | | | |
| マウス(♂, n=6～9) | 100, 200, 400 mg/kg | 経口 | 10%活性炭末液（経口投与）の腸管内移行への影響 |
| 6) ガラス玉排泄能に対する影響 | | | |
| マウス(♂, n=12) | 100, 200, 400 mg/kg | 経口 | 肛門内に挿入したガラス玉の排泄への影響 |
| 7) 胃液分泌に対する影響 | | | |
| ラット(絶食, ♂, n=10) | 100, 400 mg/kg | 経口 | 投与 30 分～5 時間後の胃液貯留量、pH、遊離塩酸量および総酸度 |
| 8) 体温に対する影響 | | | |
| ウサギ(♂, n=3) | 100, 400 mg/kg | 経口 | 直腸温 |
| 9) 抗原性に対する影響 | | | |
| ウサギ(♂, n=3) | 1, 100 mg/animal | 背部皮下 (Freund 完全アジュバントに混和) | 寒天内沈降反応、受身皮膚アナフィラキシー反応、受身赤血球凝集試験（いずれも血清を使用） |
| 10) 胃粘膜に対する影響 | | | |
| ラット(♂, n=6) | 100, 200, 400 mg/kg | 経口 | 胃粘膜の肉眼的観察 |

*1：400mg/kg 群の 1 例に抑制が認められた。

*2：0.05～0.5%の適用時に筋攣縮反応を軽度に縮小した。

(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⁴¹⁾

ホスホマイシンカルシウム水和物の LD₅₀ (mg/kg)

| 動物種 投与経路 | マウス | | ラット | |
|-------------|--------|--------|--------|--------|
| | ♂ | ♀ | ♂ | ♀ |
| 経口 | >3,500 | >3,500 | >3,500 | >3,500 |
| 皮下 | >3,500 | >3,500 | >7,000 | >7,000 |
| 腹腔内 | 994 | 1,029 | 1,064 | 1,036 |

(Litchfield-Wilcoxon 法)

(2) 反復投与毒性試験⁴²⁾

マウス、ラット及びウサギの亜急性毒性試験の結果、最大無作用量はそれぞれ 350 mg/kg、700 mg/kg 及び 400 mg/kg と推定された。

イヌの慢性毒性試験の結果、最大無作用量は 280 mg/kg と推定された。

(3) 生殖発生毒性試験^{43~45)}

ラット・ウサギを用いて、妊娠前・妊娠初期、胎仔器官形成期、周産期・授乳期に経口投与した試験では、本剤による催奇形作用、親動物の生殖能及び生後発育に及ぼす影響は認められなかった。

(4) その他の特殊毒性

1) 抗原性⁴⁰⁾

ウサギを用いた試験では寒天内沈降反応、受身皮膚アナフィラキシー (PCA) 反応、受身赤血球凝集反応は認められなかった。

2) その他⁴⁶⁾

ウサギ、イヌ及びモルモットによる試験の結果、視聴覚器に対する影響はなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ホスミシン錠 250・500 処方箋医薬品^{注)}
ホスミシンドライシロップ 200・400 処方箋医薬品^{注)}
注)注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ホスホマイシンカルシウム水和物 該当しない

2. 有効期間又は使用期限

ホスミシン錠 250・500
有効期間：3年
使用期限：3年（外箱に最終年月表示）

ホスミシンドライシロップ 200・400
有効期間：3年
使用期限：3年（外箱に最終年月表示）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて
該当資料なし

(2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)
「Ⅷ. 14. 適用上の注意」の項参照

くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について
該当資料なし

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

ホスミシン錠 250
PTP包装 100錠 (10錠×10シート)

ホスミシン錠 500
PTP包装 100錠 (10錠×10シート)

PTP包装 500錠 (10錠×50シート)

ホスミシンドライシロップ 200

ボトル 100g

ホスミシンドライシロップ 400

ボトル 100g、500g

分包 1g×100包 (4連包×25枚)

7. 容器の材質

ホスミン錠 250・500

P T P：ポリ塩化ビニル、アルミ箔

ピロー：ポリエチレン、セロハン

ホスミンドライシロップ 200・400

ボトル ボトル：ポリエチレン

キャップ：ポリプロピレン

中 栓：ポリエチレン

パッキン：ポリエチレン

分包 分包：ポリエチレン、アルミ箔

バンド：ポリプロピレン

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ホスミン S 静注用 0.5g、ホスミン S 静注用 1g、ホスミン S 静注用 2g、ホスミン S バッグ 1g 点滴静注用、ホスミン S バッグ 2g 点滴静注用 (Meiji Seika ファルマ(株))

同 効 薬：合成ペニシリン系抗生剤 (アンピシリン、アモキシシリン等)

セフェム系抗生剤 (セファレキシン、セファクロル等)

9. 国際誕生年月日

不明

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 |
|-----------------|-----------------|------------------|
| ホスミン錠 250 | 1990 年 1 月 23 日 | 20200EMZ00012000 |
| ホスミン錠 500 | | 20200EMZ00011000 |
| ホスミンドライシロップ 200 | 1980 年 6 月 10 日 | 15500EMZ01151000 |
| ホスミンドライシロップ 400 | | 15500EMZ01152000 |

11. 薬価基準収載年月日

ホスミン錠 250・500 : 1990 年 7 月 13 日

ホスミンドライシロップ 200・400 : 1980 年 12 月 25 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

ホスミンドライシロップ 200・400 における効能・効果追加

1982 年 5 月 13 日 (菌種：サルモネラ属、赤痢菌、 疾患：感染性腸炎)

1984 年 10 月 23 日 (眼科・耳鼻科領域における感染症)

1986 年 6 月 10 日 (菌種：カンピロバクター属)

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

ホスミンドライシロップ 200・400 : 1987 年 9 月 14 日 (再審査)

ホスミン錠 250・500 : 2004 年 9 月 30 日 (再評価)

ホスミンドライシロップ 200・400 : 2004 年 9 月 30 日 (再評価)

14. 再審査期間

ホスミシンドライシロップ 200・400 : 6年 (1980年6月10日～1986年6月9日) (終了)

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 |
|------------------|-----------|-----------------------|-----------|
| ホスミシン錠 250 | 111126201 | 6135001F1029 | 616130512 |
| ホスミシン錠 500 | 111127901 | 6135001F2025 | 616130513 |
| ホスミシンドライシロップ 200 | 111136101 | 6135001R1025 | 616130332 |
| ホスミシンドライシロップ 400 | 111138501 | 6135001R2110 | 616130333 |

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) The use of stems in the selection of International Nonproprietary Names(INN) for pharmaceutical substances (WHO) 2013
- 2) 第十七改正日本薬局方解説書：ホスホマイシンカルシウム水和物
- 3) 厚生労働省健康局結核感染症課編：抗微生物薬適正使用の手引き
- 4) 藤田公生ほか：Jpn. J. Antibiot., 41(5) : 567-570, 1988
- 5) 中澤 昭ほか：眼科臨床医報 82(8) : 1523-1528, 1988
- 6) 高山幹子ほか：耳鼻と臨床 34(3) : 801-809, 1988
- 7) 川久保淳ほか：耳鼻と臨床 34(4) : 1043-1058, 1988
- 8) 松原義雄ほか：感染症学雑誌 49(12) : 843-855, 1975
- 9) 真下啓明ほか：Chemotherapy, 23(5) : 1713-1716, 1975
- 10) 安田利顕ほか：臨床皮膚科 29(12) : 1081-1088, 1975
- 11) 石神襄次ほか：泌尿紀要 21(10) : 971-977, 1975
- 12) 石神襄次ほか：泌尿紀要 24(9) : 757-778, 1978
- 13) 宍戸仙太郎ほか：泌尿紀要 24(9) : 779-797, 1978
- 14) 平石 浩ほか：感染症学雑誌 54(7) : 343-352, 1980
- 15) 馬場駿吉ほか：耳鼻と臨床 29(5) : 584-617, 1983
- 16) 富岡 昌ほか：耳鼻臨床 76(4) : 1291-1305, 1983
- 17) 大石正夫ほか：眼科臨床医報 77(7) : 1095-1104, 1983
- 18) 宍戸仙太郎ほか：泌尿紀要 22(2) : 157-176, 1976
- 19) 宮内慶之輔ほか：Jpn. J. Antibiot., 28(3) : 320-330, 1975
- 20) Fosfomycin の作用機作 (社内資料)
- 21) 鶴岡 勉：日本化学療法学会雑誌 47(3) : 115-128, 1999
- 22) Kahan. F. M., *et al.* : Ann. New York Acad. Sci., 235 : 364-386, 1974
- 23) 松原義雄ほか：臨床と微生物 15(6) : 752-760, 1988
- 24) Fosfomycin に関する細菌学的研究 第1報 (社内資料)
- 25) ホスホマイシンの生物学的同等性試験 (社内資料)
- 26) 佐藤 肇ほか：Jpn. J. Antibiot., 29(4) : 351-357, 1976
- 27) 石山俊次ほか：Chemotherapy, 23(5) : 1861-1870, 1975
- 28) 副島林造ほか：Chemotherapy, 23(11) : 3389, 1975
- 29) 高瀬善次郎ほか：Chemotherapy, 23(5) : 2008-2010, 1975
- 30) 森 正樹ほか：Chemotherapy, 23(5) : 1818-1826, 1975
- 31) 古田 茂ほか：耳鼻と臨床 28(2) : 232-237, 1982
- 32) 綾仁信夫ほか：Prog. Med., 3(6) : 909-916, 1983
- 33) 古沢悌二ほか：Chemotherapy, 23(5) : 1901-1906, 1975
- 34) 藤田正敬ほか：Jpn. J. Antibiot., 28(3) : 309-313, 1975
- 35) 柳沼恵一ほか：薬剤学 35(4) : 199-208, 1975
- 36) 佐々木次郎ほか：Chemotherapy, 23(11) : 3703-3706, 1975

- 37) 大石正夫ほか：Chemotherapy, 23(5)：2040-2044, 1975
- 38) 佐藤 肇ほか：小児科臨床 37(9)：2189-2204, 1984
- 39) 川畑徳幸ほか：Chemotherapy, 23(5)：1880-1885, 1975
- 40) Fosfomycin-Ca 塩の薬理学的研究 (社内資料)
- 41) 第 22 回日本化学療法学会総会 新薬シンポジウム、東京、1974
- 42) Fosfomycin-Ca 塩の毒性学的研究 (第 1 報) (社内資料)
- 43) 小枝武美ほか：Jpn. J. Antibiot., 33(5)：613-617, 1980
- 44) 小枝武美ほか：Jpn. J. Antibiot., 32(4)：546-554, 1979
- 45) 小枝武美ほか：Jpn. J. Antibiot., 33(7)：733-737, 1980
- 46) 横田正幸ほか：Jpn. J. Antibiot., 30(11)：920-927, 1977

2. その他の参考文献

- ・第十七改正日本薬局方 (株)じほう
- ・抗菌性物質医薬品ハンドブック 2000 日本抗生物質学術協議会編集 (株)じほう

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

| 製 品 名 | 会 社 名 | 国 名 |
|-----------------------|--------------|------|
| FOSMICIN Tablets (錠剤) | Thien Thao 社 | ベトナム |

(2018年3月現在)

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

XIII. 備考

その他の関連資料

配合変化を粉末状態と懸濁状態で観察した。

<試験方法>

試料調製法

- 1) 粉末状態：ホスミシンドライシロップ 200・400 のそれぞれ 1 g に配合薬を所定量加えて混合した。
- 2) 懸濁状態：配合薬が粉末の場合、試料に水 10 mL を加えて懸濁液とした。
配合薬が液体の場合、ホスミシンドライシロップ 200・400 のそれぞれ 1 g に配合薬を所定量加え、さらに水 10 mL を加えて懸濁液とした。なお、牛乳の場合は、水 10 mL の代わりに牛乳 30 mL を加え懸濁液とした。

保存条件

- 1) 粉末状態：試料をビーカーに入れ開放状態で室温で保存した。
- 2) 懸濁状態：試料をガラス瓶に入れ栓をして室温で保存した。

試験項目

力価、pH（懸濁状態）、外観：湿潤性・流動性（粉末状態）、色調・沈殿の有無（懸濁状態）
試験実施時期：承認時データ（1980年承認）

ホスミシンドライシロップ 200・400 の粉末状態での配合変化表

| 薬効分類 | 配合薬剤 (製造販売元) | 配合量 | 試験項目 | | ホスミシンドライシロップ 200 | | | | ホスミシンドライシロップ 400 | | | |
|---------|---|-------------|------|-------|------------------|-------|------|-------|------------------|-------|------|-------|
| | | | | | 保存期間 (日) | | | | 保存期間 (日) | | | |
| | | | | | 配合直後 | 1 | 3 | 7 | 配合直後 | 1 | 3 | 7 |
| 抗ヒスタミン剤 | ネオレスタミン コーワ散 1% (興和) | 0.6 g | 外観 | 色 | 白色 | (-) | (-) | (-) | 白色 | (-) | (-) | (-) |
| | | | | 湿潤性 | なし | (-) | (-) | (-) | なし | (-) | (-) | (-) |
| | | | | 流動性 | 良 | (-) | (-) | (-) | 良 | (-) | (-) | (-) |
| | | | | 力価 % | 100 | 100.7 | 94.6 | 101.0 | 100 | 97.0 | 98.0 | 97.7 |
| | ペリアクチン 散 1% (日医工) | 0.4 g | 外観 | 色 | 白色 | (-) | (-) | (-) | 白色 | (-) | (-) | (-) |
| | | | | 湿潤性 | なし | (-) | (-) | (-) | なし | (-) | (-) | (-) |
| | | | | 流動性 | 良 | (-) | (-) | (-) | 良 | (-) | (-) | (-) |
| | | | | 力価 % | 100 | 94.8 | 97.6 | 92.5 | 100 | 95.8 | 97.0 | 94.2 |
| | ピレチア細粒 10% (高田製薬) | 2.5 g | 外観 | 色 | 白色 | (-) | (-) | (-) | 白色 | (-) | (-) | (-) |
| 湿潤性 | | | | なし | (-) | (-) | (-) | なし | (-) | (-) | (-) | |
| 流動性 | | | | 良 | (-) | (-) | (-) | 良 | (-) | (-) | (-) | |
| 力価 % | | | | 100 | 95.6 | 95.8 | 97.9 | 100 | 95.5 | 93.7 | 92.1 | |
| 消化器官用薬 | エクセラージェ 配合顆粒* (MeijiSeikaファルマ) | 0.5 g | 外観 | 色 | うすい灰褐色 | (-) | (-) | (-) | うすい灰褐色 | (-) | (-) | (-) |
| | | | | 湿潤性 | なし | (-) | (-) | (-) | なし | (-) | (-) | (-) |
| | | | | 流動性 | 良 | (-) | (-) | (-) | 良 | (-) | (-) | (-) |
| | | | | 力価 % | 100 | 94.9 | 96.0 | 97.0 | 100 | 94.7 | 93.6 | 90.8 |
| 混合ビタミン剤 | シナール 配合顆粒 (塩野義製薬) | 1 g | 外観 | 色 | 黄色 | (-) | (-) | (-) | 黄色 | (-) | (-) | (-) |
| | | | | 湿潤性 | なし | (-) | (-) | (-) | なし | (-) | (-) | (-) |
| | | | | 流動性 | 良 | (-) | (-) | (-) | 良 | (-) | (-) | (-) |
| | | | | 力価 % | 100 | 96.7 | 97.0 | 94.0 | 100 | 94.6 | 93.6 | 93.0 |
| 混合ビタミン剤 | ビタミン 配合散 (第一三共) | 0.5 g | 外観 | 色 | 桃色 | (-) | (-) | (-) | 桃色 | (-) | (-) | (-) |
| | | | | 湿潤性 | なし | (-) | (-) | (-) | なし | (-) | (-) | (-) |
| | | | | 流動性 | 良 | (-) | (-) | (-) | 良 | (-) | (-) | (-) |
| | | | | 力価 % | 100 | 94.7 | 93.6 | 93.2 | 100 | 98.1 | 97.5 | 95.3 |
| 抗生物質 | ピクシリン ドライシロップ 10% (MeijiSeikaファルマ) | 1 g (力価) | 外観 | 色 | 淡紅色 | (-) | (-) | (-) | 淡紅色 | (-) | (-) | (-) |
| | | | | 湿潤性 | なし | (-) | (-) | (-) | なし | (-) | (-) | (-) |
| | | | | 流動性 | 良 | (-) | (-) | (-) | 良 | (-) | (-) | (-) |
| | | | | 力価 %* | 100 | 92.8 | 94.2 | 92.1 | 100 | 97.0 | 94.8 | 92.6 |
| | ワイドシリン 細粒 20% (MeijiSeikaファルマ) | 1 g (力価) | 外観 | 色 | 黄色 | (-) | (-) | (-) | 黄色 | (-) | (-) | (-) |
| | | | | 湿潤性 | なし | (-) | (-) | (-) | なし | (-) | (-) | (-) |
| | | | | 流動性 | 良 | (-) | (-) | (-) | 良 | (-) | (-) | (-) |
| | | | | 力価 %* | 100 | 96.4 | 95.7 | 90.0 | 100 | 96.5 | 96.2 | 92.2 |
| | | | | | 100 | 97.6 | 98.8 | 110.0 | 100 | 100.0 | 98.2 | 110.0 |

*上段：ホスミシン 下段：被検薬剤

(2018年4月配合薬剤情報更新)

※経過措置期限 2019年3月31日

ホスミシンドライシロップ 200・400 の水懸濁状態での配合変化表

| 薬効分類 | 配合薬剤 (製造販売元) | 配合量 | 試験項目 | | ホスミシンドライシロップ 200 | | | | ホスミシンドライシロップ 400 | | | |
|---------|---------------------------------------|--------|------|-----|------------------|-------|-------|-----|------------------|-------|-------|-----|
| | | | | | 保存期間 (日) | | | | 保存期間 (日) | | | |
| | | | | | 配合直後 | 1 | 3 | 7 | 配合直後 | 1 | 3 | 7 |
| 精神安定剤 | セルシン シロップ 0.1% (武田テバ薬品) | 2 mL | 外観 | 色 | 白色 | (-) | (-) | (-) | 白色 | (-) | (-) | (-) |
| | | | | 沈殿 | 懸濁 | (-) | (-) | (-) | 懸濁 | (-) | (-) | (-) |
| | | | pH | 7.2 | 7.1 | 7.0 | 7.1 | 7.3 | 7.3 | 7.2 | 7.2 | |
| | | | 力価 % | 100 | 102.4 | 98.5 | 97.0 | 100 | 103.4 | 100.0 | 100.0 | |
| 抗ヒスタミン剤 | ペリアクチン シロップ 0.04% (日医工) | 4 mL | 外観 | 色 | 淡黄色 | (-) | (-) | (-) | 淡黄色 | (-) | (-) | (-) |
| | | | | 沈殿 | 懸濁 | (-) | (-) | (-) | 懸濁 | (-) | (-) | (-) |
| | | | pH | 7.2 | 7.2 | 7.1 | 7.1 | 7.2 | 7.2 | 7.2 | 7.2 | |
| | | | 力価 % | 100 | 100.6 | 101.1 | 108.8 | 100 | 101.4 | 101.7 | 98.9 | |
| | ピレチア細粒 10% (高田製薬) | 2.5 g | 外観 | 色 | 白色 | (-) | (-) | (-) | 白色 | (-) | (-) | (-) |
| | | | | 沈殿 | 懸濁 | (-) | (-) | (-) | 懸濁 | (-) | (-) | (-) |
| | | | pH | 7.4 | 7.3 | 7.4 | 7.3 | 7.4 | 7.4 | 7.4 | 7.4 | |
| | | | 力価 % | 100 | 98.6 | 96.3 | 95.6 | 100 | 94.7 | 97.6 | 96.6 | |
| 鎮咳・去たん剤 | アスベリン シロップ 0.5% (ニプロES ファーマ) | 8 mL | 外観 | 色 | 橙色 | (-) | (-) | (-) | 橙色 | (-) | (-) | (-) |
| | | | | 沈殿 | 懸濁 | (-) | (-) | (-) | 懸濁 | (-) | (-) | (-) |
| | | | pH | 6.9 | 6.9 | 6.8 | 6.8 | 6.9 | 6.9 | 6.9 | 6.9 | |
| | | | 力価 % | 100 | 95.7 | 98.2 | 100.0 | 100 | 97.4 | 94.2 | 96.1 | |
| | メジコン配合 シロップ (塩野義製薬) | 1.5 mL | 外観 | 色 | 淡茶色 | (-) | (-) | (-) | 淡茶色 | (-) | (-) | (-) |
| | | | | 沈殿 | 懸濁 | (-) | (-) | (-) | 懸濁 | (-) | (-) | (-) |
| | | | pH | 7.3 | 7.3 | 7.2 | 7.1 | 7.3 | 7.2 | 7.2 | 7.2 | |
| | | | 力価 % | 100 | 100 | 101.6 | 98.5 | 100 | 96.7 | 100.6 | 101.2 | |
| | イノリン シロップ 0.1% (ニプロES ファーマ) | 2 mL | 外観 | 色 | 白色 | (-) | (-) | (-) | 白色 | (-) | (-) | (-) |
| | | | | 沈殿 | 懸濁 | (-) | (-) | (-) | 懸濁 | (-) | (-) | (-) |
| | | | pH | 6.8 | 6.8 | 6.8 | 6.7 | 6.8 | 6.8 | 6.8 | 6.8 | |
| | | | 力価 % | 100 | 97.7 | 100.0 | 101.6 | 100 | 105.0 | 100.7 | 97.8 | |
| 副腎ホルモン剤 | デカドロンエリキ シル 0.01% (日医工) | 5 mL | 外観 | 色 | 淡桃色 | (-) | (-) | (-) | 淡桃色 | (-) | (-) | (-) |
| | | | | 沈殿 | 懸濁 | (-) | (-) | (-) | 懸濁 | (-) | (-) | (-) |
| | | | pH | 7.2 | 7.2 | 7.2 | 7.2 | 7.3 | 7.3 | 7.1 | 7.1 | |
| | | | 力価 % | 100 | 98.9 | 101.1 | 98.5 | 100 | 94.7 | 96.2 | 96.0 | |
| | リンデロン シロップ 0.01% (塩野義製薬) | 5 mL | 外観 | 色 | 淡橙色 | (-) | (-) | (-) | 淡橙色 | (-) | (-) | (-) |
| | | | | 沈殿 | 懸濁 | (-) | (-) | (-) | 懸濁 | (-) | (-) | (-) |
| | | | pH | 6.4 | 6.4 | 6.4 | 6.4 | 6.4 | 6.4 | 6.4 | 6.4 | |
| | | | 力価 % | 100 | 99.4 | 100.0 | 100.0 | 100 | 97.6 | 95.4 | 95.4 | |
| ビタミン製剤 | フラビタン シロップ 0.3% (トーアエイコー) | 1 mL | 外観 | 色 | 黄色 | (-) | (-) | (-) | 黄色 | (-) | (-) | (-) |
| | | | | 沈殿 | 懸濁 | (-) | (-) | (-) | 懸濁 | (-) | (-) | (-) |
| | | | pH | 7.5 | 7.5 | 7.4 | 7.3 | 7.5 | 7.5 | 7.4 | 7.2 | |
| | | | 力価 % | 100 | 97.8 | 97.6 | 97.0 | 100 | 98.6 | 95.0 | 103.0 | |

(2018年4月配合薬剤情報更新)

| 薬効分類 | 配合薬剤 (メーカー) | 配合量 | 試験項目 | ホスミシンドライシロップ 200 | | | | ホスミシンドライシロップ 400 | | | | |
|----------|--|-------------|-------|------------------|-------|-------|-------|------------------|-------|------|-------|-----|
| | | | | 保存期間 (日) | | | | 保存期間 (日) | | | | |
| | | | | 配合直後 | 1 | 3 | 7 | 配合直後 | 1 | 3 | 7 | |
| 抗生物質 | ピクシリン ドライシロップ 10% (MeijiSeika ファルマ) | 1 g (力価) | 外観 | 色 | 淡橙色 | (-) | (-) | (-) | 淡橙色 | (-) | (-) | (-) |
| | | | | 沈殿 | 懸濁 | (-) | (-) | (-) | 懸濁 | (-) | (-) | (-) |
| | | | pH | 6.0 | 6.0 | 5.9 | 5.7 | 6.1 | 6.0 | 5.9 | 5.9 | |
| | | | 力価 %* | 100 | 96.1 | 97.6 | 92.4 | 100 | 104.5 | 94.8 | 97.2 | |
| | | | | 100 | 94.4 | 81.4 | 75.4 | 100 | 93.2 | 80.7 | 76.0 | |
| | ワイドシリン 細粒 20% (MeijiSeika ファルマ) | 1 g (力価) | 外観 | 色 | 黄色 | (-) | (-) | (-) | 黄色 | (-) | (-) | (-) |
| | | | | 沈殿 | 懸濁 | (-) | (-) | (-) | 懸濁 | (-) | (-) | (-) |
| | | | pH | 6.3 | 6.3 | 6.3 | 6.1 | 6.3 | 6.1 | 6.1 | 6.1 | |
| | | | 力価 %* | 100 | 96.4 | 95.7 | 98.5 | 100 | 101.7 | 95.6 | 92.7 | |
| | | | | 100 | 101.8 | 112.4 | 100.0 | 100 | 98.7 | 94.8 | 105.0 | |
| アルカロイド系薬 | ジトロロデイン リン酸塩散1% 「タケダ」 (武田テバ薬品) | 0.3 g | 外観 | 色 | 白色 | (-) | (-) | (-) | 白色 | (-) | (-) | (-) |
| | | | | 沈殿 | 懸濁 | (-) | (-) | (-) | 懸濁 | (-) | (-) | (-) |
| | | | pH | 7.1 | 7.0 | 7.0 | 7.0 | 7.1 | 7.0 | 7.1 | 7.0 | |
| | | | 力価 % | 100 | 99.5 | 99.6 | 98.5 | 100 | 94.8 | 93.7 | 97.4 | |
| その他 | 牛乳 (明治) | 30 mL | 外観 | 色 | 白色 | (-) | (-) | (-) | 白色 | (-) | (-) | (-) |
| | | | | 沈殿 | 懸濁 | (-) | (-) | (-) | 懸濁 | (-) | (-) | (-) |
| | | | pH | 6.8 | 6.8 | 6.8 | 6.7 | 6.8 | 6.8 | 6.8 | 6.7 | |
| | | | 力価 % | 100 | 98.8 | 97.0 | 97.7 | 100 | 97.5 | 98.6 | 100.6 | |

*上段：ホスミシン 下段：被検薬剤

(2018年4月配合薬剤情報更新)

<結果>

- 1) ホスミシンドライシロップ 200・400 の力価は、粉末状態、懸濁状態ともに全試料 7 日後も配合直後の 90%以上を維持した。
- 2) 懸濁液の pH の変化はほとんどなかった。
- 3) 色調、湿潤性、流動性に変化はなかった。
- 4) 懸濁液での沈殿は生じなかった。
- 5) ピクシリンドライシロップとの懸濁状態での配合変化においてピクシリンの力価が低下したが、これはホスミシンによるものでなく、それ自体の安定性に由来するものである。

MEMO

MEMO

製造販売元

Meiji Seika ファルマ株式会社

東京都中央区京橋 2 - 4 - 16

IFF0004612