

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

アミノグリコシド系抗生物質製剤

日本薬局方 イセパマイシン硫酸塩注射液

エクサシン[®]注射液200

エクサシン[®]注射液400

Exacin[®] Injection

剤形	注射剤
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	エクサシン注射液200：1アンプル2mL中200mg（力価）含有 エクサシン注射液400：1アンプル2mL中400mg（力価）含有
一般名	和名：イセパマイシン硫酸塩（JAN） 洋名：Isepamicin Sulfate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	エクサシン注射液200：製造販売承認年月日：2005年9月15日（販売名変更） 薬価基準収載年月日：2005年12月16日（販売名変更） 発売年月日：2005年12月16日（販売名変更） エクサシン注射液400：製造販売承認年月日：1991年6月28日 薬価基準収載年月日：1991年8月23日 発売年月日：1991年9月2日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：旭化成ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	旭化成ファーマ株式会社 【医薬情報部 くすり相談窓口】 ☎0120-114-936 FAX:03-6699-3697 受付時間：9:00～17:45（土日祝、休業日を除く） 医療関係者向けホームページ http://www.asahikasei-pharma.co.jp

本IFは2018年8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、PMDA 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。この変更に合わせて、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、PMDA 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>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

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

2. IF とは

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

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

[IF の様式]

①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

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

[IF の発行]

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

3. IF の利用にあたって

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

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

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

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

4. 利用に際しての留意点

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

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

(2013 年 4 月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	2. 用法及び用量	9
1. 開発の経緯	3. 臨床成績	11
2. 製品の治療学的・製剤学的特性		
II. 名称に関する項目	VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 販売名	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	14
2. 一般名	2. 薬理作用	14
3. 構造式又は示性式		
4. 分子式及び分子量	VII. 薬物動態に関する項目	
5. 化学名（命名法）	1. 血中濃度の推移・測定法	21
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2. 薬物速度論的パラメータ	25
7. CAS 登録番号	3. 吸収	25
	4. 分布	25
	5. 代謝	27
	6. 排泄	27
	7. トランスポーターに関する情報	27
	8. 透析等による除去率	28
III. 有効成分に関する項目	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	
1. 物理化学的性質	1. 警告内容とその理由	29
2. 有効成分の各種条件下における安定性	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	29
3. 有効成分の確認試験法	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	29
4. 有効成分の定量法	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	29
	5. 慎重投与内容とその理由	30
	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	30
	7. 相互作用	31
	8. 副作用	31
	9. 高齢者への投与	35
	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	36
	11. 小児等への投与	36
	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	36
	13. 過量投与	36
	14. 適用上の注意	37
	15. その他の注意	37
	16. その他	37
IV. 製剤に関する項目		
1. 剤形		
2. 製剤の組成		
3. 注射剤の調製法		
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意		
5. 製剤の各種条件下における安定性		
6. 溶解後の安定性		
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）		
8. 生物学的試験法		
9. 製剤中の有効成分の確認試験法		
10. 製剤中の有効成分の定量法		
11. 力価		
12. 混入する可能性のある夾雑物		
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報		
14. その他		
V. 治療に関する項目		
1. 効能又は効果		9

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

- 1. 薬理試験……………38
- 2. 毒性試験……………39

Ⅹ. 管理的事項に関する項目

- 1. 規制区分……………44
- 2. 有効期間又は使用期限……………44
- 3. 貯法・保存条件……………44
- 4. 薬剤取扱い上の注意点……………44
- 5. 承認条件等……………44
- 6. 包装……………44
- 7. 容器の材質……………44
- 8. 同一成分・同効薬……………44
- 9. 国際誕生年月日……………45
- 10. 製造販売承認年月日及び承認番号……………45
- 11. 薬価基準収載年月日……………45
- 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……………45
- 13. 再審査結果、再評価結果公表年月
日及びその内容……………45
- 14. 再審査期間……………46
- 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報……………46
- 16. 各種コード……………46
- 17. 保険給付上の注意……………46

ⅩⅠ. 文献

- 1. 引用文献……………47
- 2. その他の参考文献……………48

ⅩⅡ. 参考資料

- 1. 主な外国での発売状況……………49
- 2. 海外における臨床支援情報……………49

ⅩⅢ. 備考

- その他の関連資料……………50

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

イセパマイシン硫酸塩 (ISP) は、ゲンタマイシン B の 1 位のアミノ基に 3-アミノ-2-ヒドロキシプロパノイル基を導入したアミノグリコシド系抗生物質である。ISP は、アミノグリコシド系抗生物質のもつ腎毒性、聴器毒性、神経筋遮断作用等の問題点が改善された薬剤で、臨床的に有用性の高い薬剤であることが確認され、1988 年 4 月にエクサシン注射液として発売された。

その後、1 日 1 回投与における有用性について基礎的・臨床的に検討され、1991 年 6 月、従来の「200mg (力価) 1 日 2 回投与」に加えて「400mg (力価) 1 日 1 回投与」が承認された。1 日 1 回投与が可能になったことにより入院患者に対する治療とともに外来治療への適用が容易になり、感染症の治療における本剤の幅広い使用が可能となった。

なお、効能・効果 (適応菌種、適応症) の見直しのための再評価が 2004 年に終了した。

また、2005 年には医療事故防止対策に基づく販売名の変更 (平成 12 年 9 月 19 日付医薬発第 935 号) により、「エクサシン®注射液」から「エクサシン®注射液 200」への名称変更が行われ、現在に至っている。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 緑膿菌を含むグラム陰性桿菌に対し、強い抗菌力を有し、濃度依存的な殺菌作用と Post Antibiotic Effect (PAE) を示す (*in vitro*)。 (P15 ~ 18 参照)
- (2) 多くの不活化酵素に安定であるため、耐性菌が少なく、同系他剤耐性菌にも抗菌力を示す (*in vitro*)。 (P16,19 参照)
- (3) 濃度依存的な殺菌作用と PAE を有するため、400mg1 日 1 回投与も可能であり、2 分割投与と同等の有用性が認められている。 (P12,17,18 参照)
- (4) 副作用 (臨床検査値異常を含む) の発現率は 4.06% (612/15,059) で、重大な副作用としてショック (頻度不明)、急性腎障害 (0.1%未満)、第 8 脳神経障害 (0.1%未満) が認められている。 (P31 ~ 34 参照)

●本文中の抗生物質略号

AMK: アミカシン	NTL: ネチルマイシン	C A Z: セフトジジム
DKB: ジベカシン	S M: ストレプトマイシン	C P R: セフピロム
G M: ゲンタマイシン	TOB: トブラマイシン	FMOX: フロモキシセフ
K M: カナマイシン	PIPC: ピペラシリン	IPM/CS: イミペネム・シラスタチン

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名：

エクサシン[®]注射液 200

エクサシン[®]注射液 400

(2) 洋名：

Exacin[®] Injection 200

Exacin[®] Injection 400

(3) 名称の由来：

Exact Activity（正確な活性⇔確かな効きめ）に抗生物質を表す cin をつけたもの。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）：

イセパマイシン硫酸塩（JAN）

(2) 洋名（命名法）：

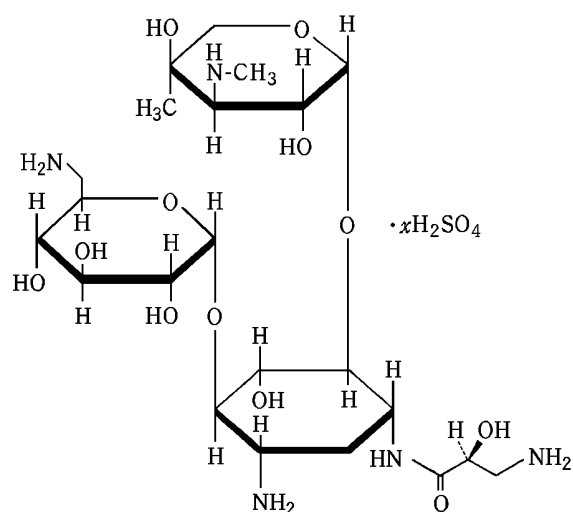
Isepamicin Sulfate（JAN）

Isepamicin（INN）

(3) ステム：

Streptomyces 属以外の放線菌の産生する抗生物質：-micin

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式： $C_{22}H_{43}N_5O_{12} \cdot xH_2SO_4$

分子量：569.60（但し遊離塩基）

5. 化学名（命名法）

6-Amino-6-deoxy- α -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-

[3-deoxy-4-C-methyl-3-methylamino- β -L-arabinopyranosyl-(1 \rightarrow 6)]-2-deoxy-1-N-

[(2S)-3-amino-2-hydroxypropanoyl]-D-streptamine sulfate

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号：ISP（日本化学療法学会）

記号番号：HAPA-B（治験番号）

7. CAS 登録番号

Isepamicin : 58152-03-7

Isepamicin Sulfate : 67814-76-0

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～微黄白色の粉末である。

(2) 溶解性：

水に極めて溶けやすく、メタノール又はエタノール（95）にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性：

本品は吸湿性である。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点：

融点：218～226℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数：

pKa：8.25（滴定による半中和点法）

(6) 分配係数：

該当資料なし

(7) その他の主な示性値：

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ ：+100～+120°（脱水物に換算したもの 0.25g、水、25mL、100mm）

pH：5.5～7.5（0.5g を水 5mL に溶かした液）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

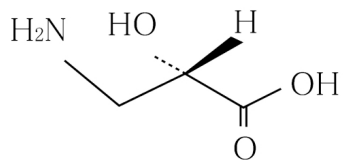
(1) 長期保存、苛酷試験

試験条件			結果
保存条件	保存状態	期間	
室温・散光	無色透明瓶 （気密）	27 ヶ月	いずれの観察項目 ^{注)} にも変化は認められなかった。
40℃・遮光		6 ヶ月	
25℃・散光 ・95%RH	無色透明瓶 （開放）	2 ヶ月	経時的に着色し、ペースト状に変化したが、力価には変化が認められなかった。
太陽光	無色透明瓶 （気密）	6 ヶ月	いずれの観察項目 ^{注)} にも変化は認められなかった。

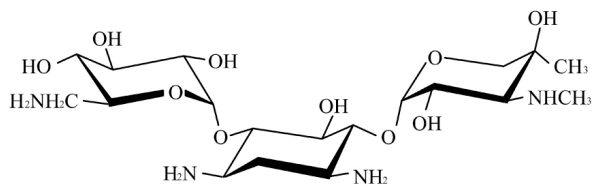
注) 観察項目：外観、力価、pH、TLC 等

(2) 強制分解による生成物

本品の酸性 (pH2) 及びアルカリ (pH10) 溶液を 80℃で 10 日間熱分解した結果、主な分解物として下記の 2 種が検出された。



イソセリン



ゲンタマイシン B

3. 有効成分の確認試験法

日局「イセパマイシン硫酸塩」確認試験法による。

4. 有効成分の定量法

日局「イセパマイシン硫酸塩」定量法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状：

製 品 名	区 別	規 格	性 状
エクサシン注射液 200	溶液	200mg (力価) / アンプル (2mL)	無色澄明
エクサシン注射液 400	溶液	400mg (力価) / アンプル (2mL)	無色澄明

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等：

製 品 名	pH	浸透圧比 (生理食塩液に対する比)
エクサシン注射液 200	5.5 ~ 7.5	約 1
エクサシン注射液 400	5.5 ~ 7.5	約 2

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類：

窒素

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量：

エクサシン注射液 200：1 アンプル 2mL 中、イセパマイシン硫酸塩 200mg (力価) を含有する。

エクサシン注射液 400：1 アンプル 2mL 中、イセパマイシン硫酸塩 400mg (力価) を含有する。

(2) 添加物：

エクサシン注射液 200：亜硫酸水素ナトリウム 2mg、等張化剤、pH 調節剤を含有する。

エクサシン注射液 400：亜硫酸水素ナトリウム 2mg、pH 調節剤を含有する。

(3) 電解質の濃度：

エクサシン注射液 200：Na：0.0838 ~ 0.1107mEq (平均 0.0996mEq) / アンプル (2mL)

エクサシン注射液 400：Na：0.0192mEq / アンプル (2mL)

(4) 添付溶解液の組成及び容量：

該当しない

(5) その他：

該当資料なし

3. 注射剤の調製法

VIII.14. 「(2)調製方法」の項参照

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

(1) エクサシン注射液 200 (長期保存試験、苛酷試験)

試験条件			結果
保存条件	保存状態	期間	
室温・散光	アンプル	27 ヶ月	いずれの観察項目 ^{注)} にも変化は認められなかった。
40°C・遮光	市販包装形態	6 ヶ月	2 ヶ月までは変化が認められなかったが、4 ヶ月よりイソセリン及びゲンタマイシン B のわずかな増加傾向が認められた。
人工光線 (18,000 ~ 20,000 ルクス)	アンプル	7 日	いずれの観察項目 ^{注)} にも変化は認められなかった。

注) 観察項目：外観、力価、pH、TLC 等

(2) エクサシン注射液 400 (加速試験)

試験条件			結果
保存条件	保存状態	期間	
室温・散光	アンプル	6 ヶ月	いずれの観察項目 ^{注)} にも変化は認められなかった。
40°C・遮光	市販包装形態	6 ヶ月	2 ヶ月までは変化が認められなかったが、4 ヶ月よりイソセリン及びゲンタマイシン B のわずかな増加傾向が認められた。

注) 観察項目：外観、力価、pH、TLC 等

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) ¹⁾

別資料参照

8. 生物学的試験法

本剤の力価は、円筒平板法により試験菌として *Bacillus subtilis* ATCC6633 を用いる。

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

日局「イセパマイシン硫酸塩注射液」確認試験法による。

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局「イセパマイシン硫酸塩注射液」定量法による。

11. 力価

本剤の力価は、イセパマイシン塩基としての重量を表す。

12. 混入する可能性のある夾雑物

ゲンタマイシン B、イソセリン

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

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

<適応菌種>

イセパマイシンに感性の大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、緑膿菌

<適応症>

敗血症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎

2. 用法及び用量

通常、成人ではイセパマイシン硫酸塩として1日400mg（力価）を1～2回に分け筋肉内注射又は点滴静注する。

点滴静注においては以下のとおりとする。

1日1回投与の場合：1時間かけて注入する。

1日2回投与の場合：30分～1時間かけて注入する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

用法・用量に関連する使用上の注意

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投与にとどめること。
2. 腎障害のある患者には、投与量を減ずるか、投与間隔をあけて使用すること。（「使用上の注意 1.慎重投与」及び「薬物動態」の項参照）

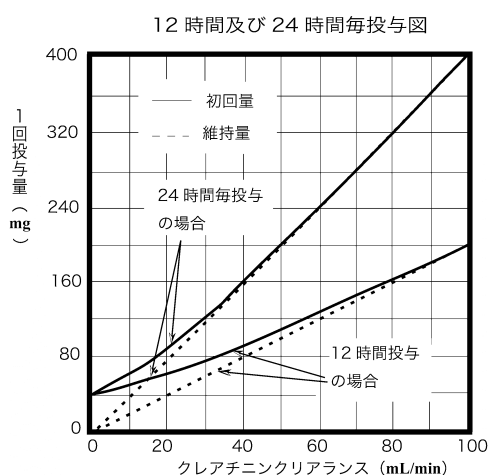
2.についてはVIII.5.「慎重投与内容とその理由」及びVII.「薬物動態に関する項目」の項参照

<腎機能障害患者への投与方法>

腎機能障害患者では、血中濃度の半減期が延長し、高い血中濃度が長時間持続して、第8脳神経障害又は腎障害があらわれるおそれがあるので、腎機能障害度に応じて、投与量及び投与間隔を調節すべきである。

(1) 初回量、維持量ともに調節する方法

クレアチニンクリアランス（Ccr）を用い、下図又は下式より求めた初回量及び維持量を投与する。



計 算 式

$$\text{維持量 } (\hat{D}); \hat{D} = D \cdot \frac{\hat{K}}{KN}$$

$$\text{初回量 } (\hat{D}^*); \hat{D}^* = \hat{D} \cdot \frac{1}{1 - e^{-\hat{K}t}}$$

D : 腎機能正常者の 1 回投与量

\hat{K} : 抗生剤消失速度定数

$$\hat{K} = 0.0038 \cdot \text{Ccr} - 0.0116$$

KN : 腎機能正常者の抗生剤消失速度定数 (0.3684)

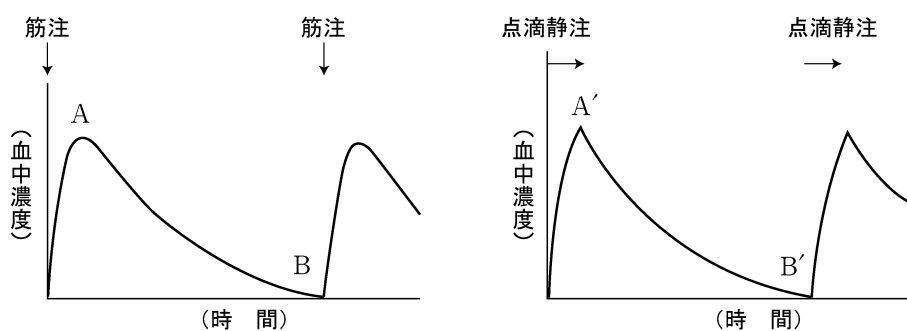
t : 投与間隔 (hr)

(2) 投与間隔を調節する方法

200mg 投与の場合は「血清クレアチニン値 (mg/dL) × 9」時間毎に投与する。

<血中濃度モニタリング>

アミノグリコシド系抗生物質による副作用発現の危険性は、一過性であっても異常に高い最高血中濃度（ピーク値）が繰り返されるほど大きくなり、また、異常に高い最低血中濃度（次回投与直前値）が繰り返されるほど大きくなるといわれている。本剤の場合は、最高血中濃度（A, A'）が 35 $\mu\text{g/mL}$ 以上、最低血中濃度（B, B'）が 10 $\mu\text{g/mL}$ 以上が繰り返されると第 8 脳神経障害や腎機能障害発生の危険性が大きくなると考えられている。腎機能障害患者、新生児、低出生体重児、高齢者及び大量投与患者等では血中濃度が高くなりやすいので、初回投与時において、また長期間投与患者においても適当な間隔で最高血中濃度（A, A'）と最低血中濃度（B, B'）を測定し、異常な高値を示す場合には、次回投与より投与量や投与間隔を調整することが望ましい。例えば、異常に高い最高血中濃度が繰り返されている場合は投与量を減量し、異常に高い最低血中濃度が繰り返されている場合は投与間隔を延長するなど調整を行う。



A : 筋注後 30~60 分

A' : 点滴静注終了時

B, B' : 次回投与直前

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ：

該当しない

(2) 臨床効果：

呼吸器感染症（肺炎、慢性呼吸器感染症）及び複雑性尿路感染症を対象とした二重盲検比較試験において、本剤 200mg（力価）を 1 日 2 回筋肉内注射したときの有効率はそれぞれ 67.3%（66/98）及び 62.7%（74/118）であった。また、複雑性尿路感染症を対象とした封筒法による比較試験において、本剤 400 mg（力価）を 1 日 1 回又は 2 分割筋肉内注射したときの総合臨床効果は、群間に有意差を認めなかった。

なお、承認適応疾患を対象とした 1,114 例の一般臨床試験の概要は次のとおりである。

1. 敗血症：敗血症、菌血症及び敗血症疑いと診断された症例の有効率は 66.7%（12/18）であり、このうち大腸菌、クレブシエラ属等の起炎菌が検出されたものの有効率は 60.0%（6/10）であった。
2. 外傷・熱傷及び手術創等の表在性二次感染：大腸菌、緑膿菌等による外傷・熱傷及び手術創等の表在性二次感染に対する有効率は 84.6%（66/78）であった。
3. 呼吸器感染症：緑膿菌、クレブシエラ属、大腸菌等による慢性気管支炎には 54.9%（39/71）、気管支拡張症（感染時）には 62.5%（20/32）、肺炎には 77.0%（144/187）の有効率を示した。
4. 尿路感染症：緑膿菌、大腸菌、セラチア属、プロテウス属等による腎盂腎炎には 70.9%（134/189）、膀胱炎には 64.0%（301/470）の有効率を示した。
5. 腹膜炎：大腸菌、緑膿菌、クレブシエラ属等による腹膜炎に対する有効率は 88.4%（61/69）であった。

一般臨床試験における疾患別及び起炎菌別臨床効果は、下表のとおりであった^{2~5)}。

疾患別臨床効果

疾患名	有効率 (%)
敗血症	66.7 (12/18)
外傷・熱傷及び手術創等の表在性二次感染	84.6 (66/78)
慢性気管支炎	54.9 (39/71)
気管支拡張症（感染時）	62.5 (20/32)
肺炎	77.0 (144/187)
腎盂腎炎	70.9 (134/189)
膀胱炎	64.0 (301/470)
腹膜炎	88.4 (61/69)

起炎菌別細菌学的効果（単独感染症）

菌 種 名	消失率（%）		
	400mg 1日1回投与	400mg 2分割投与	合 計
大腸菌	100 (22/22)	94.1 (111/118)	95.0 (133/140)
シトロバクター属	—	100 (8/8)	100 (8/8)
クレブシエラ属	100 (10/10)	87.5 (35/40)	90.0 (45/50)
エンテロバクター属	83.3 (5/6)	85.2 (23/27)	84.8 (28/33)
セラチア属	100 (4/4)	76.0 (38/50)	77.8 (42/54)
プロテウス属	100 (1/1)	94.7 (18/19)	95.0 (19/20)
緑膿菌	48.0 (12/25)	48.0 (71/148)	48.0 (83/173)
合 計	79.4 (54/68)	74.1 (304/410)	

高杉 益充：化学療法の領域、7(10),1967(1991)より改変

呼吸器感染症（肺炎、慢性呼吸器感染症）及び複雑性尿路感染症を対象とした二重盲検比較試験において、本剤の有用性が認められている^{3,4)}。

熊澤 浄一他：西日本泌尿器科、48(4),1439(1986)

小林 宏行他：感染症学雑誌、60(11),1184(1986)

また、複雑性尿路感染症を対象とした400mg（力価）1日1回投与と2分割投与の封筒法による比較試験において、同等の有用性が認められている⁵⁾。

総合臨床効果

判定方法	投与群	著効+有効 症例数	有 効 率 (%)		
			50	50	
委員会判定	1日1回	24/38	11例	13例	63.2%
	2分割	24/36	7例	17例	66.7%
主治医判定	1日1回	28/38	16例	12例	73.7%
	2分割	26/36	8例	18例	72.2%

著効
 有効

副作用

投与群	副作用 検討症例数	副作用発現例数及び種類、 ()内は発現率	検定
1日1回	48	0	N.S.
2分割	46	1 (2.2%) 全身の発赤 血圧の低下	

大森 弘之他：西日本泌尿器科、52(7),878(1990)

(3) 臨床薬理試験：

本剤の健康成人男子を対象とした1日2回の連続投与試験では、200mgを1日2回、9回連続して5名に筋注した結果、自覚所見、理学的所見および各種臨床検査所見で、特記すべき異常は認められなかった⁶⁾。

また、1日1回の投与試験では、400mgの筋注を5日間、60分の点滴静注を1回、30分の点滴静注を5日間行った。その結果、自覚所見、理学的所見で異常は認められなかった。臨床検査所見においては肝機能検査、尿所見で正常値を超える例を認めたが、いずれも軽度で投与終了後の再検査では正常値まで回復した⁷⁾。

中島 光好他：社内資料 HAPA-Bの臨床第一相試験

近藤 賢：社内資料 HAPA-Bの1日1回投与による健常人試験

(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：

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）：

該当資料なし

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

アミノグリコシド系抗生物質（アミカシン硫酸塩、ゲンタマイシン硫酸塩、ジベカシン硫酸塩、トブラマイシン、マイクロマイシン硫酸塩、アルベカシン硫酸塩等）

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序：

本剤の主な作用機序は細菌のリボソームに結合し、蛋白合成を阻害することにあると考えられている⁸⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績：

1) 抗菌スペクトル (*in vitro*)

本剤は、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属及び緑膿菌に強い抗菌力を示す。嫌気性菌に対する抗菌作用は、ほとんど認められなかった^{9,10)}。

接種菌量：10⁶cfu/mL

菌 株	MIC (μg/mL)		
	エクサシン	AMK	GM
<i>S. aureus</i> FDA209P JC-1	0.39 ^{注)}	0.39 ^{注)}	0.025
<i>S. epidermidis</i> sp-al- I	0.78 ^{注)}	0.78 ^{注)}	0.20
<i>S. pyogenes</i> Cook	12.5 ^{注)}	12.5 ^{注)}	1.56 ^{注)}
<i>E. faecalis</i> 1501	>100 ^{注)}	>100 ^{注)}	25 ^{注)}
<i>M. luteus</i> ATCC9341	1.56 ^{注)}	3.13 ^{注)}	0.78 ^{注)}
<i>B. subtilis</i> ATCC6633	0.20 ^{注)}	0.39 ^{注)}	0.10 ^{注)}
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	0.39	0.78	0.39
<i>C. freundii</i> GN346	0.39	0.78	0.39 ^{注)}
<i>S. typhi</i> 901	0.39 ^{注)}	0.78 ^{注)}	0.20 ^{注)}
<i>S. paratyphi</i> 1015	0.39 ^{注)}	0.78 ^{注)}	0.20 ^{注)}
<i>S. enteritidis</i> Gaertner	0.39 ^{注)}	0.78 ^{注)}	0.39 ^{注)}
<i>S. flexneri</i> 638-66	3.13 ^{注)}	3.13 ^{注)}	1.56 ^{注)}
<i>S. sonnei</i> E33	0.78 ^{注)}	1.56 ^{注)}	0.78 ^{注)}
<i>K. pneumoniae</i> ATCC10031	0.39	0.78	0.39
<i>E. cloacae</i> 963	0.39	0.78	0.39
<i>E. aerogenes</i> 0655	0.39	0.78	0.39
<i>S. marcescens</i> IAM1184	0.78	1.56	0.39
<i>P. mirabilis</i> IFO3849	6.25	12.5	1.56
<i>P. vulgaris</i> OX19	0.39	0.78	0.39
<i>M. morgani</i> IFO3848	0.78	0.78	0.20
<i>P. rettgeri</i> IFO3850	0.39	0.39	0.10
<i>P. aeruginosa</i> ML4561	3.13	3.13	1.56
<i>A. calcoaceticus</i> 2685	0.39 ^{注)}	0.78 ^{注)}	0.78 ^{注)}
<i>B. fragilis</i> ATCC25285	>100 ^{注)}	>100 ^{注)}	>100 ^{注)}
<i>C. perfringens</i> GAI0084	>100 ^{注)}	>100 ^{注)}	>100 ^{注)}

注) 適応外菌種

2) 臨床分離株に対する抗菌力 (*in vitro*)

適応菌種に対する MIC₅₀ は 0.78 ~ 1.56 μ g/mL、MIC₉₀ は 0.78 ~ 6.25 μ g/mL であった¹¹⁾。

菌種	株数	MIC (μ g/mL)	エクサシン	GM	DKB	TOB	NTL	AMK
大腸菌	50	MIC ₅₀	2	1	2	1	1	4
		MIC ₉₀	4	2	4	2	1	8
肺炎桿菌	50	MIC ₅₀	1	0.5	1	1	0.5	2
		MIC ₉₀	1	1	1	1	0.5	2
エンテロバクター・クロアカ	50	MIC ₅₀	1	0.5	—	1	0.5	2
		MIC ₉₀	4	2	—	2	1	8
シトロバクター・フロインディ	50	MIC ₅₀	1	—	—	—	0.5	2
		MIC ₉₀	2	—	—	—	1	8
プロテウス属	50	MIC ₅₀	2	0.5	1	0.5	0.5	2
		MIC ₉₀	4	2	4	2	1	2
セラチア・マルセッセンス	50	MIC ₅₀	2	1	—	—	4	4
		MIC ₉₀	8	2	—	—	64	32
緑膿菌	50	MIC ₅₀	8	8	4	2	16	8
		MIC ₉₀	32	16	8	4	32	32

3) アミノグリコシド系抗生物質耐性菌に対する作用

アミノグリコシド系抗生物質は、耐性菌の産生する不活化酵素（修飾酵素）により抗菌力を失うことが知られている。本剤は、不活化酵素のうち ANT(4)、AAC(6)-I によつてのみ不活化された¹²⁾。

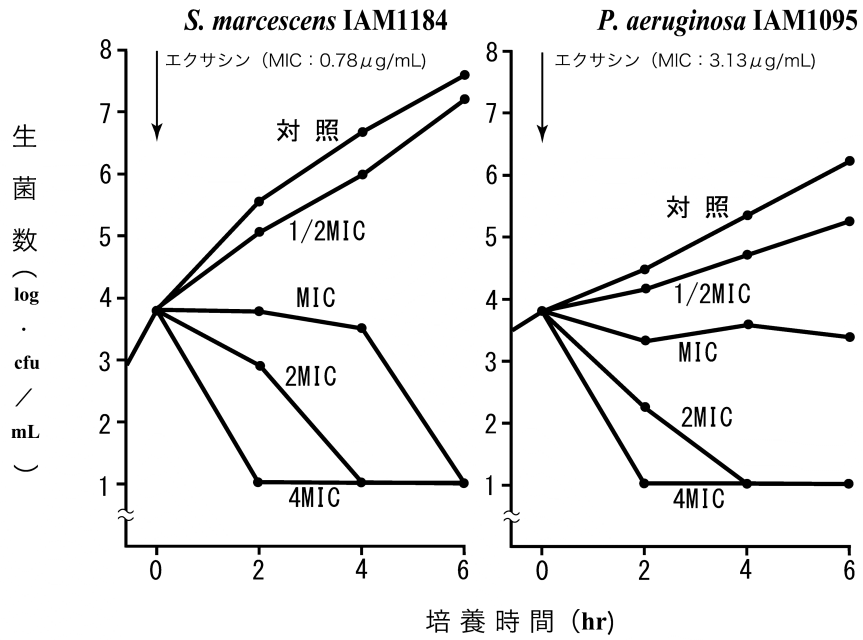
各種不活化酵素に対するエクサシンの安定性

酵素		薬剤	エクサシン	DKB	AMK	GM	TOB	NTL
アセチル化	AAC(2')			不活化		不活化	不活化	不活化
	AAC(3)-I					不活化		
	AAC(3)-II			不活化		不活化	不活化	不活化
	AAC(3)-III			不活化		不活化	不活化	
	AAC(3)-IV			不活化		不活化	不活化	不活化
	AAC(6)-I	(不活化) ^注	不活化	不活化		不活化	不活化	不活化
	AAC(6)-II			不活化		不活化	不活化	不活化
アセチル・リン酸化	AAC(6)-APH(2'')			不活化	不活化	不活化	不活化	不活化
アデニル化	ANT(2'')			不活化		不活化	不活化	
	ANT(4)-I	不活化	不活化	不活化		不活化	不活化	
	ANT(4)-II	不活化		不活化		不活化	不活化	

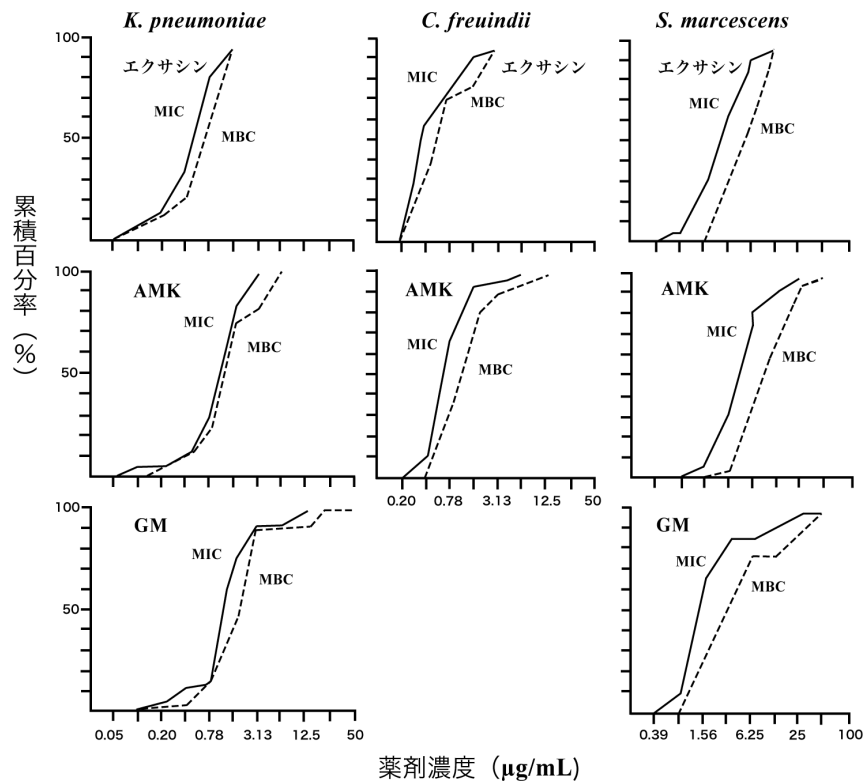
安定 □ 不活化 注: 耐性を付与することはないが、試験管内で不活化が認められる。

4) 殺菌作用

本剤は、強い殺菌作用を示し、その作用は濃度依存的であった^{9,10)}。



臨床分離株 (*K. pneumoniae*, *C. freundii*, *S. marcescens*) に対し、本剤の MIC と MBC の分布の間に大きな差は認められなかった⁹⁾。

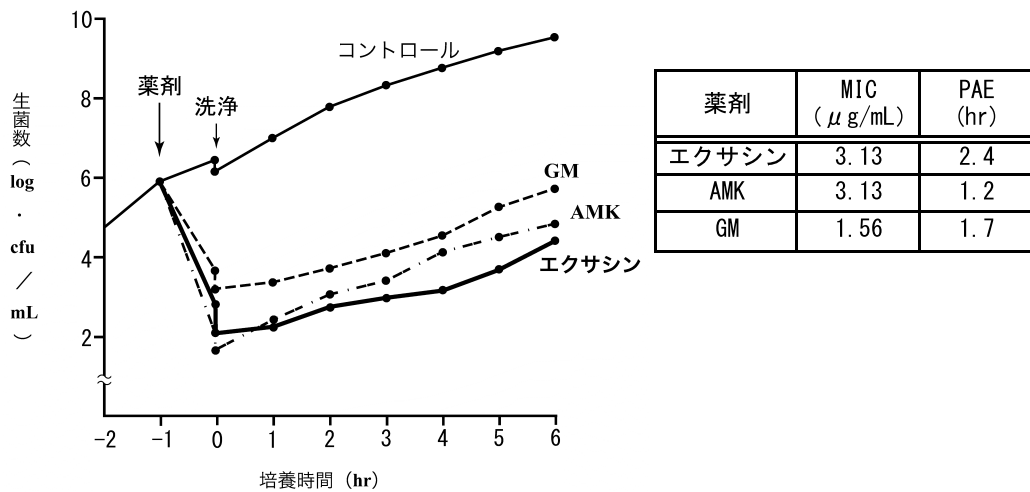


5) PAE (Post Antibiotic Effect)

本剤は、グラム陰性菌に対しても PAE を有し、その作用は濃度依存的であった。

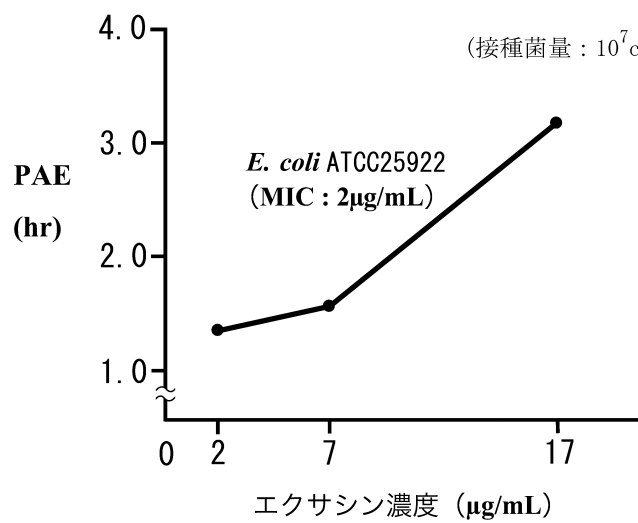
● *P.aeruginosa* 0844 に対する PAE¹³⁾

(薬剤濃度：1 MIC、薬剤接触時間：1 hr)



● 薬剤濃度と PAE¹⁴⁾

(接種菌量： 10^7 cfu/mL、薬剤接触時間：1 hr)



6) 実験的感染症治療効果

本剤のマウス実験的感染症に対する治療効果（ED₅₀ 値）は、試験管内抗菌力とほぼ相関し、いずれの菌種においても優れた成績が得られた。また、GM 耐性菌感染症に対しても優れた治療効果が認められた¹⁵⁾。

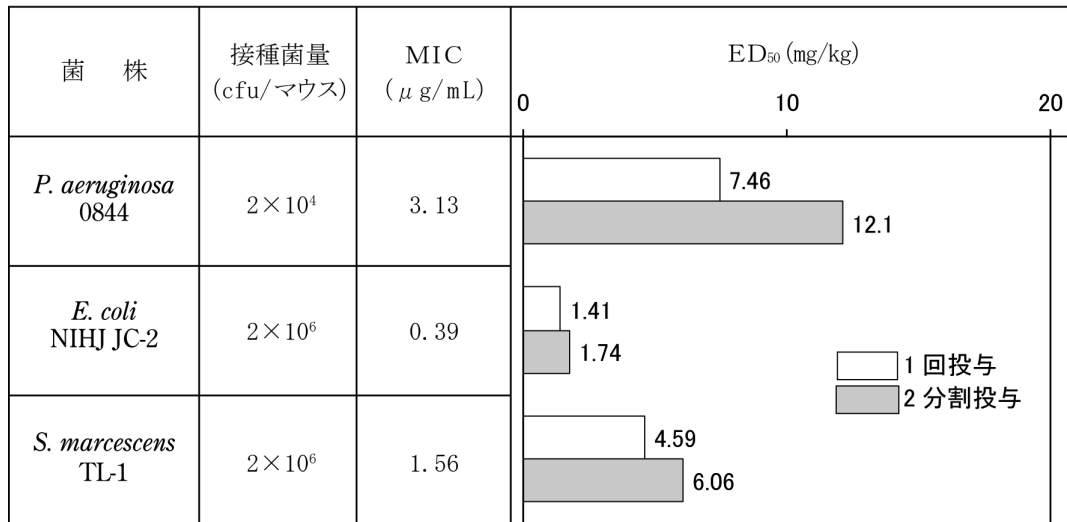
菌 株	感染菌量 (cfu/マウス、 腹腔内接種)	薬剤	投与経路	MIC (μ g/mL) (10 ⁶ cfu/mL)	ED ₅₀ (mg/kg)
<i>S. aureus</i> Smith	2×10 ⁵	エクサシン ^{注)}	筋注	0.39	0.77
		AMK ^{注)}		0.39	0.72
		G M		0.10	0.22
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	2×10 ⁵	エクサシン	筋注	0.39	1.74
		AMK		0.78	2.46
		G M		0.39	0.62
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	2×10 ⁵	エクサシン	静注	0.39	1.62
		AMK		0.78	1.87
		G M		0.39	0.87
<i>K. pneumoniae</i> 0611	1×10 ⁵	エクサシン	筋注	0.39	1.34
		AMK		0.78	2.33
		G M		0.78	0.82
<i>E. cloacae</i> GN336	1×10 ⁷	エクサシン	筋注	0.39	3.08
		AMK		0.78	3.30
		G M		0.39	1.09
<i>S. marcescens</i> TL-1	1×10 ⁷	エクサシン	筋注	1.56	3.79
		AMK		3.13	6.60
		G M		0.78	1.65
<i>P. vulgaris</i> 3811-2	5×10 ⁶	エクサシン	筋注	1.56	10.0
		AMK		1.56	11.5
		G M		0.78	2.50
<i>M. morgani</i> 0237	1×10 ⁵	エクサシン	筋注	0.78	1.25
		AMK		0.78	1.44
		G M		0.78	0.63
<i>P. rettgeri</i> 535	2×10 ⁷	エクサシン	筋注	0.78	1.09
		AMK		0.78	1.17
		G M		0.78	0.31
<i>P. aeruginosa</i> 0844	2×10 ⁴	エクサシン	筋注	0.78	10.72
		AMK		0.78	15.16
		G M		0.78	4.35
<i>P. aeruginosa</i> 0844	2×10 ⁴	エクサシン	静注	0.78	14.1
		AMK		0.78	15.1
		G M		0.78	4.35
<i>C. freundii</i> 3901-1 (G M 耐性菌)	2×10 ⁷	エクサシン	筋注	0.39	0.82
		AMK		1.56	2.18
		G M ^{注)}		50	24.6
<i>S. marcescens</i> 33 (G M 耐性菌)	5×10 ⁶	エクサシン	筋注	3.13	2.68
		AMK		3.13	3.79
		G M		>100	>40
<i>S. proteamaculans</i> 38 (G M 耐性菌)	1×10 ⁷	エクサシン	筋注	3.13	4.35
		AMK		3.13	5.74
		G M		50	>40

注) 適応外菌種

(各薬剤は感染 1 時間後に投与)

また、マウス実験的感染症に対する1回投与と2分割投与の治療効果は、ほぼ同等であった²⁾。

マウス感染実験モデルにおける1回投与と2分割投与の治療効果²⁾



〔 感染経路：i. p. , n=10, 5日間観察
 薬剤投与：菌接種1hr後(1回投与)、i. m.
 菌接種1hr, 5hr後(2分割投与)、i. m. 〕

(3) 作用発現時間・持続時間：

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度：

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間：

筋注時の Tmax (hr)

200mg : 0.85 ± 0.12 (健康成人、単回、n = 5) ¹⁵⁾

400mg : 0.93 ± 0.21 (健康成人、単回、n = 4) ⁷⁾

点滴静注時の Tmax (hr)

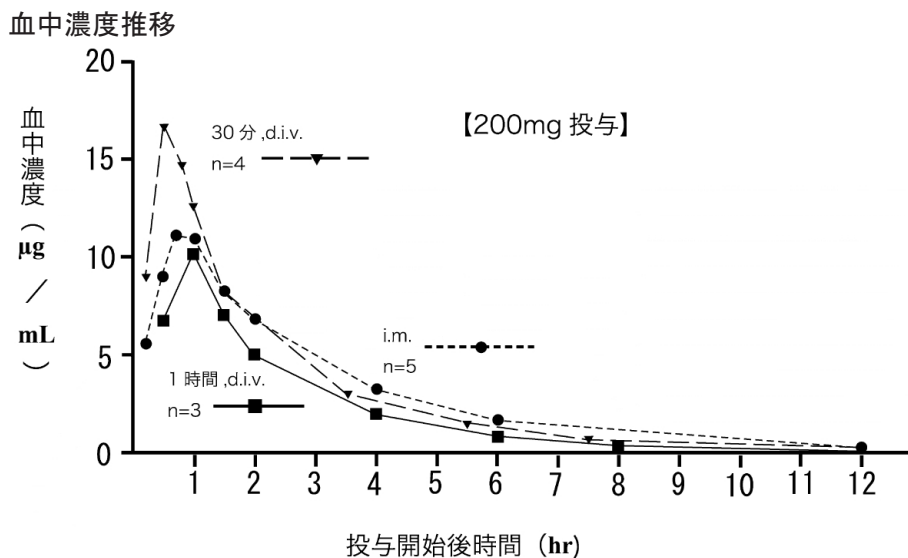
点滴終了時 ^{7, 15)}

(3) 臨床試験で確認された血中濃度：

1) 健康成人における単回投与

●200mg¹⁵⁾

本剤 200mg（力価）を健康成人に筋注又は点滴静注（30分及び1時間）した時の血中濃度は筋注時には投与45分～1時間後、点滴静注時には点滴終了時に最高値に達し、その後約2時間の半減期で減少し、12時間後にはいずれの投与方法においても0.3 μ g/mL以下であった。



薬動学的パラメータ

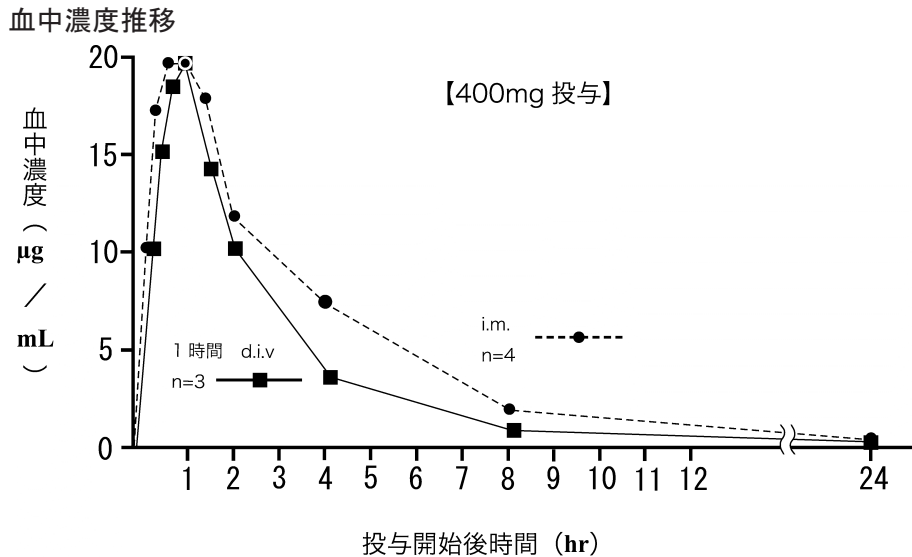
投与方法	例数	Tmax (hr)	Cmax (μg/mL)	T _{1/2} 又は T _{1/2β} (hr)	AUC (μg·hr/mL)
筋注 (i.m.)	5	0.85 ± 0.12	10.20 ± 2.32	1.79 ± 0.19	36.05 ± 5.89
点滴静注 (d.i.v.) 30min	4	0.50 ± 0	17.13 ± 3.35	1.78 ± 0.40	34.85 ± 7.08
点滴静注 (d.i.v.) 1hr	3	1.00 ± 0	11.18 ± 1.96	1.94 ± 0.17	29.14 ± 3.68

Mean ± S.D.

筋注 : 1 コンパートメントモデル
 点滴静注 : 2 コンパートメントモデル

●400mg⁷⁾

本剤 400mg (力価) を筋注又は点滴静注 (1 時間) した時の血中濃度は、筋注時には 1 時間後、点滴静注時には点滴終了時に最高値に達し、その後約 2 時間の半減期で減少し、24 時間後にはいずれの投与方法においても 0.39 μ g/mL 以下となった。



薬動学的パラメータ

投与方法	例数	Tmax (hr)	Cmax (μ g/mL)	T _{1/2} 又は T _{1/2β} (hr)	AUC (μ g·hr/mL)
筋注 (i.m.)	4	0.93 \pm 0.21	18.63 \pm 3.09	1.87 \pm 0.21	70.88 \pm 11.87
点滴静注 (d.i.v.) 1hr	3	1.00 \pm 0	21.50 \pm 1.48	1.84 \pm 0.48	48.05 \pm 4.77

Mean \pm S.D.

筋注 : 1 コンパートメントモデル

点滴静注 : 2 コンパートメントモデル

2) 健康成人における連続投与

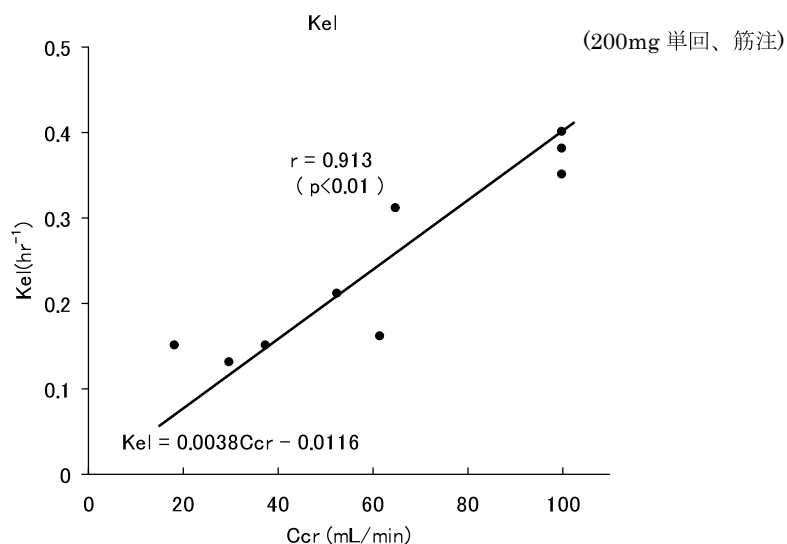
本剤 200mg (力価) を健康成人に 5 日間 (1 日 2 回、9 回連続) 筋注又は点滴静注 (1 時間) した場合、血中濃度は 1 回目、5 回目、9 回目ともほぼ同様に連続投与による変化は認められなかった¹⁵⁾。

また、400mg (力価) を健康成人に 5 日間 (1 日 1 回、5 回連続) 筋注した場合も同様に連続投与による変化は認められなかった。

3) 腎機能障害患者における血中濃度

本剤 200mg（力価）を腎機能障害患者に筋注した場合、クレアチニン・クリアランス値の低下にともなって血中からの消失が遅延し、半減期が延長した¹⁶⁾。

腎機能と薬動学的パラメータ



群	例数	Ccr (mL/min)	Tmax (hr)	Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	T _{1/2} (hr)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)
I	3	100	0.77	11.04	1.83	38.90
II	2	65.0, 61.7	1.00	12.31	3.24	70.87
III	2	52.6, 37.5	1.20	11.49	4.00	79.59
IV	2	30.0, 18.3	1.08	15.83	4.96	126.78

1 コンパートメントモデル

(4) 中毒域：

本剤の場合、最高血中濃度が $35\mu\text{g/mL}$ 以上、あるいは最低血中濃度が $10\mu\text{g/mL}$ 以上が繰り返されると、第 8 脳神経障害や腎障害発生の危険性が大きくなると考えられている。

(5) 食事・併用薬の影響：

VIII.7. 「相互作用」の項参照

(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：

VII.1. 「(3)1健康成人における単回投与」の項参照

(2) 吸収速度定数：

K_a : 2.58 ± 0.51 (hr^{-1}) (健康成人、200mg (力価) 単回、筋注、 $n = 5$)¹⁷⁾

(3) バイオアベイラビリティ：

該当しない

(4) 消失速度定数：

K_{el} : 0.41 ± 0.05 (hr^{-1}) (健康成人、200mg (力価) 単回、筋注、 $n = 5$)¹⁷⁾

(5) クリアランス：

C_{tot} : 83.07 ± 12.75 (mL/min) (健康成人、200mg (力価) 単回、筋注、 $n = 5$)¹⁷⁾

C_{ren} : 75.80 ± 10.18 (mL/min) (健康成人、200mg (力価) 単回、筋注、 $n = 5$)¹⁷⁾

(6) 分布容積：

V_d : 12.31 ± 2.75 (L) (健康成人、200mg (力価) 単回、筋注、 $n = 5$)¹⁷⁾

(7) 血漿蛋白結合率：

限外濾過法によるヒト血漿蛋白との結合率は、 $12.5 \sim 50 \mu\text{g}/\text{mL}$ の薬剤濃度では、 $3.46 \sim 6.30\%$ であった (*in vitro*)¹⁸⁾。

3. 吸収

筋注の場合、筋肉組織から血中へ移行する。

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性：

ヒトでの該当資料なし。

<参考>

ラットに筋注、ウサギに筋注又は点滴静注した時の脳内濃度が低値であったことより、本剤は血液－脳関門を通過しにくいと考えられる^{18,19)}。

(2) 血液－胎盤関門通過性：

本剤 200mg (力価) を満期産妊婦 ($n = 17$) に筋注した時、測定された新生児 ($n = 5$) の血中濃度は分娩後 3 ～ 24 時間において、いずれも測定限界値 ($0.625 \mu\text{g}/\text{mL}$) 以下であった²⁰⁾。

<参考>

妊娠ラットに ^{14}C -イセパマイシン $25\text{mg}/\text{kg}$ を筋注又は静注した場合、低値ではあるが胎仔組織への移行がみられた²¹⁾。

(3) 乳汁への移行性 :

本剤 200mg (力価) を授乳婦 (n = 5) に筋注した場合、乳汁中濃度は測定限界値 (0.156 μ g/mL) 以下であった²⁰⁾。

<参考>

授乳中のラットに ¹⁴C-イセパマイシン 25mg/kg を筋注又は静注した場合、乳汁への移行が認められた²¹⁾。

(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 :

本剤は喀痰^{15, 22, 23)}、腹水^{15, 24, 25)}、術創患部滲出液^{15, 26)}、熱傷患部滲出液²⁷⁾、臍帯血²⁰⁾、羊水²⁰⁾へ移行する。

<参考>

¹⁴C-イセパマイシン 25mg/kg を雄ラットに筋注した場合、投与後速やかに全身に分布し、特に腎及び気管、次いで肺において高濃度であった¹⁸⁾。

雄ラットにおける ¹⁴C-イセパマイシン筋注後の組織内濃度¹⁸⁾

(25mg (50 μ Ci) /kg, n = 3)

組織	組織内濃度 (μ g/mL or g)			
	10 分	1 時間	4 時間	24 時間
血漿	75.31 \pm 4.78	18.66 \pm 5.89	0.30 \pm 0.03	0.21 \pm 0.10
肝	9.66 \pm 1.04	3.33 \pm 1.14	0.98 \pm 0.09	0.77 \pm 0.21
腎	159.82 \pm 31.74	140.05 \pm 20.57	93.75 \pm 16.46	78.72 \pm 24.74
肺	32.06 \pm 1.52	11.95 \pm 2.97	1.52 \pm 0.18	0.73 \pm 0.38
脾	13.36 \pm 0.53	3.86 \pm 0.78	1.37 \pm 0.14	1.26 \pm 0.22
心	17.99 \pm 2.69	5.29 \pm 1.84	0.36 \pm 0.02	0.30 \pm 0.05
脳	1.73 \pm 0.22	0.54 \pm 0.08	0.13 \pm 0.03	0.07 \pm 0.03
皮膚	24.83 \pm 4.47	8.08 \pm 1.91	0.97 \pm 0.11	0.65 \pm 0.12
気管	213.60 \pm 54.84	87.19 \pm 13.64	4.31 \pm 0.70	1.11 \pm 0.32
筋	8.04 \pm 0.96	2.68 \pm 1.08	0.37 \pm 0.07	0.37 \pm 0.18

Mean \pm S.D.

また、ウサギに筋注又は点滴静注した場合、体組織への分布は投与方法による差がなく、ラットとほぼ同様の傾向が得られている¹⁹⁾。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路：

健康成人に本剤を投与し、バイオオートグラムにより尿中代謝物の検索を行ったが、代謝産物は検出されず、他のアミノグリコシド系抗生物質と同様に本剤も体内で代謝されないと考えられる⁶⁾。

(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：

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び比率：

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ：

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路：

本剤は他のアミノグリコシド系抗生物質と同様に、ほとんどが糸球体濾過により尿中へ排泄される¹⁵⁾。

(2) 排泄率：

健康成人に本剤 200mg（力価）を筋注又は点滴静注（30 分及び 1 時間）した場合、投与開始後 12 時間までに投与量の 74～93%が尿中に排泄され、200mg（力価）を 1 日 2 回、5 日間連続投与しても、1 回投与時とほぼ同じ尿中排泄を示した^{6, 15)}。

また、本剤 400mg（力価）を筋注又は点滴静注（1 時間）した場合、投与開始後 24 時間までに投与量の 80～94%が尿中に排泄され、400mg（力価）を 1 日 1 回、5 日間連続投与しても、1 回投与時とほぼ同様な尿中排泄を示した⁷⁾。

(3) 排泄速度：

該当資料なし

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

<参考>

腹膜透析 (CAPD) 患者 (n = 5) に透析液腹腔内注入直後より、本剤 200mg (力価) を点滴静注 (1 時間) した時のクリアランスは、 $2.56 \pm 0.97 \text{ mL/min}$ と低値であった²⁸⁾。

(2) 血液透析

48.9% (n = 15、約 5 時間の血液透析)²⁹⁾

(3) 直接血液灌流

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）

禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分並びに他のアミノグリコシド系抗生物質及びバシトラシンに対し過敏症の既往歴のある患者

[理由]アミノグリコシド系抗生物質とバシトラシンに交叉性感作が存在する可能性を示唆する報告がある³⁰⁾。

原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）

本人又はその血族がアミノグリコシド系抗生物質による難聴又はその他の難聴のある患者
[難聴が発現又は増悪するおそれがある。]

[理由]抗結核剤ストレプトマイシンにおいて遺伝的素因の関与が示唆される難聴の家系内多発例の報告がある³¹⁾。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

V.「治療に関する項目」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）

- (1) 腎障害のある患者〔高い血中濃度が持続し、腎障害が悪化するおそれがあり、また、第8脳神経障害等の副作用が強くあらわれるおそれがある。〕（「薬物動態」の項参照）
- (2) 肝障害のある患者〔肝障害を悪化させるおそれがある。〕
- (3) 重症筋無力症の患者〔神経筋遮断作用がある。〕
- (4) 高齢者（「5. 高齢者への投与」の項参照）
- (5) 経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者、全身状態の悪い患者〔ビタミンK欠乏症状があらわれることがあるので観察を十分に行うこと。〕

<解説>

- (1) VII. 「薬物動態に関する項目」の項参照
- (4) VIII. 9. 「高齢者への投与」の項参照

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- (1) 本剤による**ショック、アナフィラキシー**の発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。
 - 1) 事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。
 - 2) 投与に際しては、必ず**ショック**等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。
 - 3) 投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。
- (2) **眩暈、耳鳴、難聴等の第8脳神経障害**があらわれることがあるので慎重に投与すること。特に**腎機能障害患者、高齢者、長期間投与患者及び大量投与患者等**では血中濃度が高くなりやすく、聴力障害の危険性がより大きくなるので、**聴力検査**を実施することが望ましい。アミノグリコシド系抗生物質の聴力障害は、高周波音に始まり低周波音へと波及するので、障害の早期発見のために、聴力検査の最高周波数である8kHzでの検査が有用である。
- (3) **急性腎障害等の重篤な腎障害**があらわれることがあるので慎重に投与すること。

<解説>

β -ラクタム系薬等のアナフィラキシー発現を予知するため皮内反応が実施されてきたが、日本化学療法学会は、この方法は有用性に乏しいとの結論を出し、その中止を厚生労働省へ提言した。その結果、画一的な皮内反応の実施よりも実際の薬剤投与の際に稀に出現するショック及びアナフィラキシーに対する準備をしておくことがより効果的・現実的であると判断し、平成16年9月に使用上の注意の改訂が行われた。

事前に必ずアレルギー既往症、薬物過敏症等について十分な問診を行い、投与開始後の十分な患者の観察とショック等に対する救急処置の準備を必ず行うこと。

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：

併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
腎障害を起こすおそれのある血液代用剤 デキストラン ヒドロキシエチルデンプン 等	腎障害が発現、悪化することがあるので、併用は避けることが望ましい。腎障害が発生した場合には、投与を中止し、透析療法等適切な処置を行うこと。	機序は明確ではないが、併用によりアミノグリコシド系抗生物質の血中濃度の上昇、近位尿細管上皮の空胞変性が生じるという報告がある。
ループ利尿剤 エタクリン酸 アゾセミド フロセミド 等	腎障害及び聴器障害が発現、悪化のおそれがあるので、併用は避けることが望ましい。	機序は明確ではないが、併用によりアミノグリコシド系抗生物質の血中濃度の上昇、腎への蓄積が起こるといった報告がある。
腎毒性及び聴器毒性を有する薬剤 バンコマイシン塩酸塩 エンビオマイシン硫酸塩 白金含有抗悪性腫瘍剤 （シスプラチン、カルボプラチン、ネダプラチン）等	腎障害及び聴器障害が発現、悪化のおそれがあるので、併用は避けることが望ましい。	両薬剤ともに腎毒性、聴器毒性を有するが相互作用の機序は不明。
麻酔剤、筋弛緩剤 ツボクラリン塩化物塩酸塩水和物 パンクロニウム臭化物 ベクロニウム臭化物 トルペリゾン塩酸塩 ボツリヌス毒素 等 筋弛緩作用を有する薬剤 コリスチンメタンサルホン酸ナトリウム 等	呼吸抑制があらわれるおそれがある。 呼吸抑制があらわれた場合には、必要に応じ、コリンエステラーゼ阻害剤、カルシウム製剤の投与等の適切な処置を行うこと。	両薬剤ともに神経筋遮断作用を有しており、併用によりその作用が増強される。
腎毒性を有する薬剤 シクロスボリン タクロリムス水和物 アムホテリシンB ホスカルネットナトリウム水和物 コリスチンメタンサルホン酸ナトリウム 等	腎障害が発現、悪化のおそれがある。	両薬剤ともに腎毒性を有するが、相互作用の機序は不明。

8. 副作用

(1) 副作用の概要：

副作用集計の対象となった 15,059 例中 612 例（4.06％）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。（再審査終了時）
以下の副作用はこれらの調査においても認められたものか、あるいは、別途自発的に報告されたものである。

(2) 重大な副作用と初期症状：

- 1) **ショック** (頻度不明) ショックを起こすことがあるので、観察を十分に行い、チアノーゼ、呼吸困難、胸内苦悶、血圧低下等の症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) **急性腎障害** (0.1%未満) 急性腎障害等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。
- 3) **第8脳神経障害** (0.1%未満) 眩暈、耳鳴、難聴等の第8脳神経障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止することが望ましいが、やむを得ず投与を続ける必要がある場合には慎重に投与すること。

(3) その他の副作用：

分類	頻度	頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
過敏症 ^{注1)}		蕁麻疹	発疹等	瘙癢、発熱等
腎臓			腎機能障害 ^{注1)} (BUN・クレアチニン上昇、尿所見異常、乏尿等)	浮腫、血尿、カリウム等電解質の異常
肝臓			肝機能障害 ^{注1)} (AST (GOT)・ALT (GPT)・Al-P・LDH・血清ビリルビンの上昇等)	
神経 ^{注2)}				四肢等のしびれ感、脱力感
血液			貧血、白血球減少、血小板減少、好酸球増多	血小板増多
消化器				下痢、悪心、嘔吐、食欲不振
ビタミン欠乏症		ビタミンK欠乏症状 (低プロトロンビン血症、出血傾向等)、ビタミンB群欠乏症状 (舌炎、口内炎、食欲不振、神経炎等)		
注射部位 ^{注3)}		発赤、潰瘍形成等		疼痛、硬結等
その他				倦怠感、ほてり、頭痛、悪寒

注1) 異常又は症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

注2) 症状があらわれた場合には、投与を中止することが望ましいが、やむを得ず投与を続ける必要がある場合には慎重に投与すること。

注3) 筋肉内注射時

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧：

副作用（臨床検査値異常を含む）一覧

項目	承認時迄の調査		承認時以降の調査		合計
	200mg 1日2回 ^{注1)}	400mg 1日1回 ^{注1)}	200mg 1日2回 ^{注2)}	400mg 1日1回 ^{注3)}	
調査施設数[1]	100	47	1,022	559	1,728
調査症例数[2]	1,462	241	9,151	4,205	15,059
副作用発現症例数[3]	120	11	372	109	612
副作用発現件数[4]	219	14	474	152	859
副作用発現症例率 ([3]/[2]×100)	8.21%	4.56%	4.07%	2.59%	4.06%
副作用の種類	副作用発現件数 (%)				
	承認時迄の調査		承認時以降の調査		合計
	200mg 1日2回 ^{注1)}	400mg 1日1回 ^{注1)}	200mg 1日2回 ^{注2)}	400mg 1日1回 ^{注3)}	
皮膚・皮膚付属器障害	9(0.62)		18(0.20)	3(0.07)	30(0.20)
発疹	8(0.55)		17(0.19)	3(0.07)	28(0.19)
痒痒	1(0.07)		2(0.02)	1(0.02)	4(0.03)
多形紅斑			1(0.01)		1(0.01)
中枢・末梢神経系障害	1(0.07)		3(0.03)	3(0.07)	7(0.05)
知覚減退	1(0.07)		1(0.01)		2(0.01)
めまい			1(0.01)		1(0.01)
眩暈			1(0.01)	3(0.07)	4(0.03)
自律神経系障害			1(0.01)		1(0.01)
多汗			1(0.01)		1(0.01)
聴覚・前庭障害	1(0.07)		8(0.09)	2(0.05)	11(0.07)
難聴			1(0.01)	2(0.05)	3(0.02)
耳鳴	1(0.07)		2(0.02)		3(0.02)
聴力障害			2(0.02)		2(0.01)
聴力低下			3(0.03)		3(0.02)
消化管障害	4(0.27)		10(0.11)	5(0.12)	19(0.13)
嘔気			1(0.01)	2(0.05)	3(0.02)
嘔吐			1(0.01)		1(0.01)
下痢	1(0.07)		5(0.05)	3(0.07)	9(0.06)
食欲不振	3(0.21)		3(0.03)		6(0.04)
胃腸出血			1(0.01)		1(0.01)
肝臓・胆管系障害	55(3.76)	2(0.83)	198(2.16)	53(1.26)	308(2.05)
肝細胞性障害			50(0.55)	14(0.33)	64(0.42)
肝機能異常			105(1.15)	22(0.52)	127(0.84)
血清AST(GOT)上昇	44(3.01)	2(0.83)	27(0.30)	14(0.33)	87(0.58)
血清ALT(GPT)上昇	50(3.42)	2(0.83)	32(0.35)	15(0.36)	99(0.66)
血清トランスアミナーゼ上昇			1(0.01)		1(0.01)
γ-GTP 上昇	1(0.07)		1(0.01)		2(0.01)
ビリルビン血症	1(0.07)				1(0.01)
肝酵素上昇				1(0.02)	1(0.01)
LAP 上昇	2(0.14)				2(0.01)
代謝・栄養障害	28(1.92)		23(0.25)	12(0.29)	63(0.42)
アルカリフォスターゼ上昇	22(0.15)		19(0.21)	11(0.26)	52(0.35)
酵素異常			1(0.01)		1(0.01)
LDH 上昇	5(0.34)				5(0.03)
高尿酸血症	1(0.07)				1(0.01)
高カリウム血症	1(0.07)				1(0.01)
低カリウム血症	2(0.14)				2(0.01)
浮腫 [下腿]			1(0.01)		1(0.01)
糖尿			2(0.02)	1(0.02)	3(0.02)

副作用の種類	副作用発現件数 (%)				合計
	承認時迄の調査		承認時以降の調査		
	200mg 1日2回 ^{注1)}	400mg 1日1回 ^{注1)}	200mg 1日2回 ^{注2)}	400mg 1日1回 ^{注3)}	
血管（心臓外）障害 潮紅（フラッシング）			1(0.01) 1(0.01)		1(0.01) 1(0.01)
赤血球障害 貧血	2(0.14) 2(0.14)		26(0.28) 26(0.28)	11(0.26) 11(0.26)	39(0.26) 39(0.26)
白血球・網内系障害 白血球減少（症） 白血球増多（症） 好塩基球増多（症） 好酸球増多（症） 顆粒球減少（症） リンパ球増多（症） 単球増多（症）	28(1.92) 2(0.14) 2(0.14) 1(0.07) 22(1.50) 3(0.21) 3(0.21) 1(0.07)	1(0.41) 1(0.41) 	27(0.30) 13(0.14) 15(0.16) 2(0.02)	7(0.17) 3(0.07) 1(0.02) 3(0.07) 	63(0.42) 18(0.12) 4(0.03) 1(0.01) 40(0.27) 3(0.02) 3(0.02) 3(0.02)
血小板・出血凝血障害 血小板減少（症） 血小板血症	2(0.14) 2(0.14)		19(0.21) 14(0.15) 5(0.05)	9(0.21) 8(0.19) 1(0.02)	30(0.20) 24(0.16) 6(0.04)
泌尿器系障害 腎機能異常 BUN 上昇 NPN 上昇 クレアチニンクリアランス低下 急性腎障害 蛋白尿 尿円柱 血尿 膿尿 乏尿 浮腫〔顔面〕 NAG 上昇	25(1.71) 14(0.96) 11(0.75) 3(0.21) 2(0.14) 2(0.14) 2(0.14) 2(0.14) 2(0.01) 2(0.01) 2(0.01) 2(0.01)	8(3.32) 8(3.32)	94(1.03) 63(0.69) 18(0.20) 10(0.11) 4(0.04) 1(0.01) 3(0.03) 2(0.02) 3(0.03) 1(0.01)	28(0.67) 15(0.36) 4(0.10) 3(0.07) 2(0.05) 3(0.07) 1(0.02) 2(0.05) 1(0.02)	155(1.03) 78(0.52) 36(0.24) 21(0.14) 7(0.05) 3(0.02) 9(0.06) 2(0.01) 2(0.01) 3(0.02) 5(0.03) 2(0.01) 8(0.05)
一般的全身障害 発熱 頭痛 ほてり 無力症 倦怠（感） 悪寒 CRP 陽性	4(0.27) 3(0.21) 1(0.07) 1(0.07) 	1(0.41) 1(0.41)	7(0.08) 4(0.04) 1(0.01) 1(0.01) 1(0.01) 1(0.01)	2(0.05) 1(0.02) 1(0.02)	14(0.09) 8(0.05) 1(0.01) 2(0.01) 2(0.01) 1(0.01) 1(0.01) 1(0.01)
適用部位障害 注射部疼痛 注射部硬結			3(0.03) 2(0.02) 1(0.01)		3(0.02) 2(0.01) 1(0.01)

器官別（皮膚・皮膚付属器障害、中枢・末梢神経系障害等）の小計は、副作用発現件数の合計ではなく、器官別副作用発現症例数（%）とした。

注1)承認時迄の調査の社内集計（投与量調節症例含む）。

注2)市販後の使用成績調査6年間（昭和63年1月から平成6年1月迄）の社内集計（投与量調節症例含む）。

注3)市販後の使用成績調査4年間（平成3年6月から平成7年6月迄）の社内集計（投与量調節症例含む）。

(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：

関連事項として以下の記載あり。

VIII.2. 「禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）」の項参照

禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分並びに他のアミノグリコシド系抗生物質及びバシトラシンに対し過敏症の既往歴のある患者

VIII.6. 「重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照

重要な基本的注意

本剤による**ショック、アナフィラキシー**の発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。

- 1) 事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。
- 2) 投与に際しては、必ず**ショック**等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。
- 3) 投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。

VIII.8. 「(3)その他の副作用」の項参照

頻度	頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
分類			
過敏症 ^{注1)}	蕁麻疹	発疹等	瘙痒、発熱等

注1) 異常又は症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

9. 高齢者への投与

高齢者には、次の点に注意し、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

- (1) 本剤は主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続するおそれがあり、第8脳神経障害、腎障害等の副作用があらわれやすい。
- (2) 高齢者では、ビタミンK欠乏による出血傾向があらわれることがある。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

[新生児に第8脳神経障害があらわれるおそれがある。また、動物実験（モルモット）で新生仔に外有毛細胞の消失がみられたとの報告がある。]

<解説>

動物データIX.2.「(3)生殖発生毒性試験」の<参考>の項参照

11. 小児等への投与

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

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

徴候、症状：腎障害、聴覚障害、前庭障害、神経筋遮断症状、呼吸麻痺があらわれることがある。

処置：血液透析等による薬剤の除去を行う。神経筋遮断症状、呼吸麻痺に対してはコリンエステラーゼ阻害剤、カルシウム製剤の投与又は機械的呼吸補助を行う。

14. 適用上の注意

(1)取扱い方法：アンプルカット時に異物の混入を避けるため、アンプルの首部の周りをエタノール綿等で清拭しカットすること。

(2)調製方法：

1) 点滴静注にあたって本剤の希釈には、通常「日局」生理食塩液、5%ブドウ糖注射液を用いるが、この他に現在までに配合変化がないことが確認されている補液は、「日局」リンゲル液、モリアミンS注、ポタコールR輸液、ハイカリック液-1号・2号、ラクテック注・G輸液等があり、これらのいずれも用いることができる。

2) アンピシリン、セフォチアム、セフロキシムと混合すると、両剤の反応によりアミドを形成し、本剤の活性低下を起こすことがあるので、それぞれ別経路で投与すること。

3) アスコルビン酸注射液と混合すると、本剤の活性低下を起こすことがあるので、それぞれ別経路で投与すること。

(3)点滴静注時：点滴静注の場合、急速に投与しないこと。

(4)筋肉内注射時：筋肉内注射にあたっては、組織・神経等への影響を避けるため、以下の点に注意すること。

1) 同一部位への反復注射はなるべく行わないこと。また、低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小児には特に注意すること。

2) 神経走行部位を避けるよう注意すること。なお、注射針を刺入したとき、神経にあたったと思われるような激痛を訴えた場合は、直ちに針を抜き、部位を変えて注射すること。

3) 注射器の内筒を軽くひき、血液の逆流がないことを確かめて注射すること。

4) 硬結を来すことがあるので、注射直後は局所を十分にもむこと。

<解説>

(1) 筋肉内注射の適用をもつ製剤につき業界の自主申し合せ事項として記載。昭和40年代後半から昭和50年代前半に筋拘縮症と筋肉内注射との関連が指摘された。これを予防するために注意を促している。

15. その他の注意

クエン酸で抗凝固処理した血液を大量輸血された患者にアミノグリコシド系抗生物質を投与すると、投与経路にかかわらず、神経筋遮断症状、呼吸麻痺があらわれることがある。

<解説>

米国の添付文書集（PDR, 49Edit, (1995)）のゲンタマイシン硫酸塩等で、クエン酸で抗凝固処理した血液を大量輸血された患者への併用投与に関し、同様の注意喚起の記載がある³²⁾。

16. その他

該当資料なし

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³³⁾：

本剤の大量あるいは高濃度を用いた試験 (*in vitro*、*in vivo*) では、中枢神経系、呼吸・循環器系、消化器系、自律神経系などに以下のような作用が認められた。

1) 一般症状、中枢神経系

500mg/kg 以上の筋肉内投与でマウスにおける酢酸 Writhing 回数抑制作用が、1000mg/kg ではマウスあるいはラットにおいて筋緊張度低下、呼吸抑制、運動性低下等の一般症状変化、自発運動抑制作用、協調運動阻害作用及び麻酔増強作用が認められた。抗痙攣作用及び体温に及ぼす影響は認められなかった。静脈内投与した場合は 100mg/kg でも一般症状及び中枢神経系に影響が認められなかった。

2) 呼吸、循環器系

麻酔イヌに 12.5mg/kg 以上を静脈内投与した場合に大腿動脈血流量の増加、25mg/kg 以上で血圧下降及び呼吸興奮、50mg/kg 以上で総頸動脈血流量の増加が認められた。心拍数、心電図には影響が認められなかった。無麻酔ウサギに 100mg/kg を静脈内投与した場合、心拍数増加が認められたが、血圧の有意な変化はみられず、心電図にも影響は認められなかった。3×10⁻⁴～10⁻³g/mL 濃度で摘出モルモット心房の運動抑制が認められた。

3) 消化器系

100mg/kg の静脈内投与あるいは 500mg/kg 以上の筋肉内投与でラットにおける胃液分泌抑制作用及び 1000mg/kg の筋肉内投与でマウスにおける腸管輸送能抑制作用が認められた。3×10⁻⁴～10⁻³g/mL 濃度で摘出ウサギ回腸自動運動抑制作用が認められた。胃粘膜障害作用は認められなかった。

4) 自律神経系、平滑筋

ネコに 100mg/kg 静脈内投与した場合、交感神経節前線維刺激による瞬膜収縮の抑制が認められた。摘出したモルモット気管筋、ウサギ大動脈、ラット胃、モルモット回腸及びラット輸精管の各種自律神経作働薬による収縮が 3×10⁻⁴～10⁻³g/mL 濃度で非特異的に抑制された。

5) 生殖、泌尿器系

50～100mg/kg の静脈内投与あるいは 10^{-4} ～ 3×10^{-4} g/mL 以上の濃度で生体位ウサギ子宮及び摘出ラット子宮の自動運動が抑制された。250mg/kg 以上の筋肉内投与でラットにおける抗利尿作用が認められた。

6) 血液

1000mg/kg の筋肉内投与で全血凝固時間延長作用及び血糖値上昇が認められた。 10^{-3} g/mL 濃度で adenosine diphosphate 誘発血小板凝集抑制作用が認められた。Collagen 誘発血小板凝集及び Ca 再加時間に影響はみられず、溶血作用も認められなかった。

7) 局所

局所麻酔作用は認められず、0.1%以上の溶液を皮内注射することによりラットにおいて血管透過性亢進作用が認められた。

(4) その他の薬理試験：

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験：

LD₅₀ 値³⁴⁾ (mg/kg)

動物	投与経路	筋肉内	皮下	静脈内	腹腔内	経口
	マウス	雄	2508	3321	234	2244
雌		2632	3320	236	2272	> 5000
ラット	雄	2088	3451	489	1664	> 5000
	雌	2111	3392	476	1591	> 5000

(2) 反復投与毒性試験：

ラットに 12.5～300mg/kg/日 28日間筋肉内投与、12.5～100mg/kg/日 28日間静脈内投与、イヌに 6.25～100mg/kg/日 30日間筋肉内投与及び 28日間点滴静注、また、ラットに 3.125～100mg/kg/日 6ヵ月間筋肉内投与、イヌに 6.25～100mg/kg/日 6ヵ月間筋肉内投与した試験では、いずれも尿細管上皮細胞変性等の腎への障害が認められた。その程度は投与量に相関していた^{35～40)}。

(3) 生殖発生毒性試験：

ラットにおける妊娠前・妊娠初期投与試験（25～200mg/kg/日、筋肉内又は静脈内投与）及び周産期・授乳期投与試験（25～200mg/kg/日、筋肉内又は静脈内投与）において、100mg/kg/日以上投与群で認められた親動物の一般状態の悪化に伴う変化以外に特記すべき影響はなかった。また、ラット及びウサギにおける器官形成期投与試験（ラット：25～200mg/kg/日、ウサギ：6.25～100mg/kg/日、筋肉内又は静脈内投与）においても特記すべき変化は認められなかった^{41～48)}。

<参考>

モルモットの妊娠後期に50～100mg/kg/日を29日間筋肉内投与した試験において、100mg/kg/日投与群で新生仔に蝸牛外有毛細胞の消失が少数例に認められた⁴⁹⁾。

(4) その他の特殊毒性：

1) 聴器毒性

モルモットに25～200mg/kg/日を28日間筋肉内投与した試験において、100mg/kg/日以上投与群で耳介反射の消失、50mg/kg/日以上投与群で蝸牛ラセン器外有毛細胞の消失が認められたが、その程度は同系比較薬剤に比し軽度であった⁵⁰⁾。また、モルモットの妊娠後期に50～100mg/kg/日を28日間筋肉内投与した試験において、100mg/kg/日投与群で新生仔に蝸牛外有毛細胞の消失が少数例に認められた⁴⁹⁾。一方、モルモットに200mg/kg/日を28日間、筋肉内に1日1回又は2分割投与した試験において、投与方法による聴器毒性の差は認められず、ほぼ同程度であった²⁾。

エクサシンの聴器毒性 —外有毛細胞の消失—⁵⁰⁾
(白色モルモット, 100mg/kg/日, i.m., 28日間)

薬剤	蝸				牛							
	BE*1	HL*2	HU*3	1/4*4	3/4	2 1/4	2 3/4	3 1/4	3 3/4	4 1/4	4 3/4	
エクサシン (n=10)	→											
	→											
	→											
	→											
AMK (n=10)	→											
	→											
	→											
	→											
	→											
	→											
	→											
	→											
	→											
	死亡											

* 1 1回転下端 * 2 フック下部 * 3 フック上部 * 4 1回転1/4 — :消失

投与方法による聴器毒性の違い —外有毛細胞の消失— 2)

(白色モルモット, 200mg/kg/日, i. m., 28日間)

薬 剤	蝸					牛					AP ^{*5}	
	BE ^{*1}	HL ^{*2}	HU ^{*3}	1/4 ^{*4}	3/4	2 1/4	2 3/4	3 1/4	3 3/4	4 1/4		4 3/4
エクサシン 1日1回投与 (n=8)

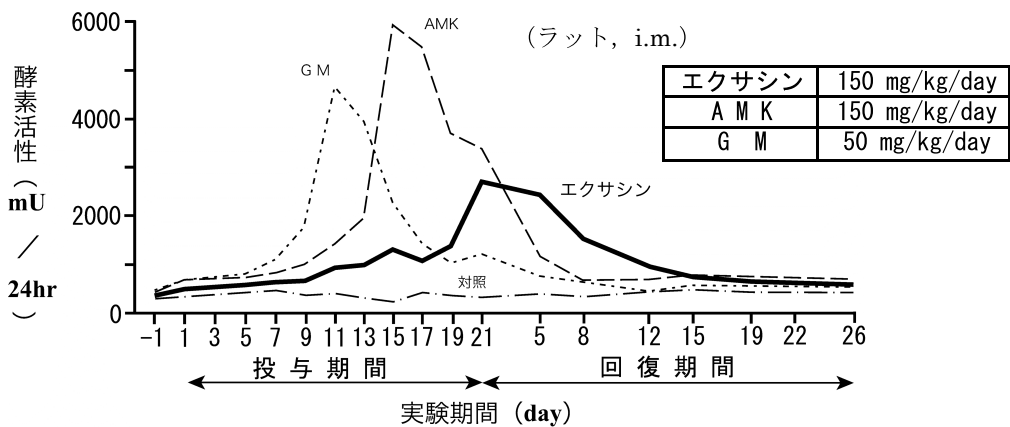
エクサシン 2分割投与 (n=8)

* 1 1回転下端 * 2 フック下部 * 3 フック上部 * 4 1回転1/4 * 5 蝸牛先端
 — : 完全消失(3列とも消失) : 不完全消失(1列又は2列が消失)

2) 腎毒性

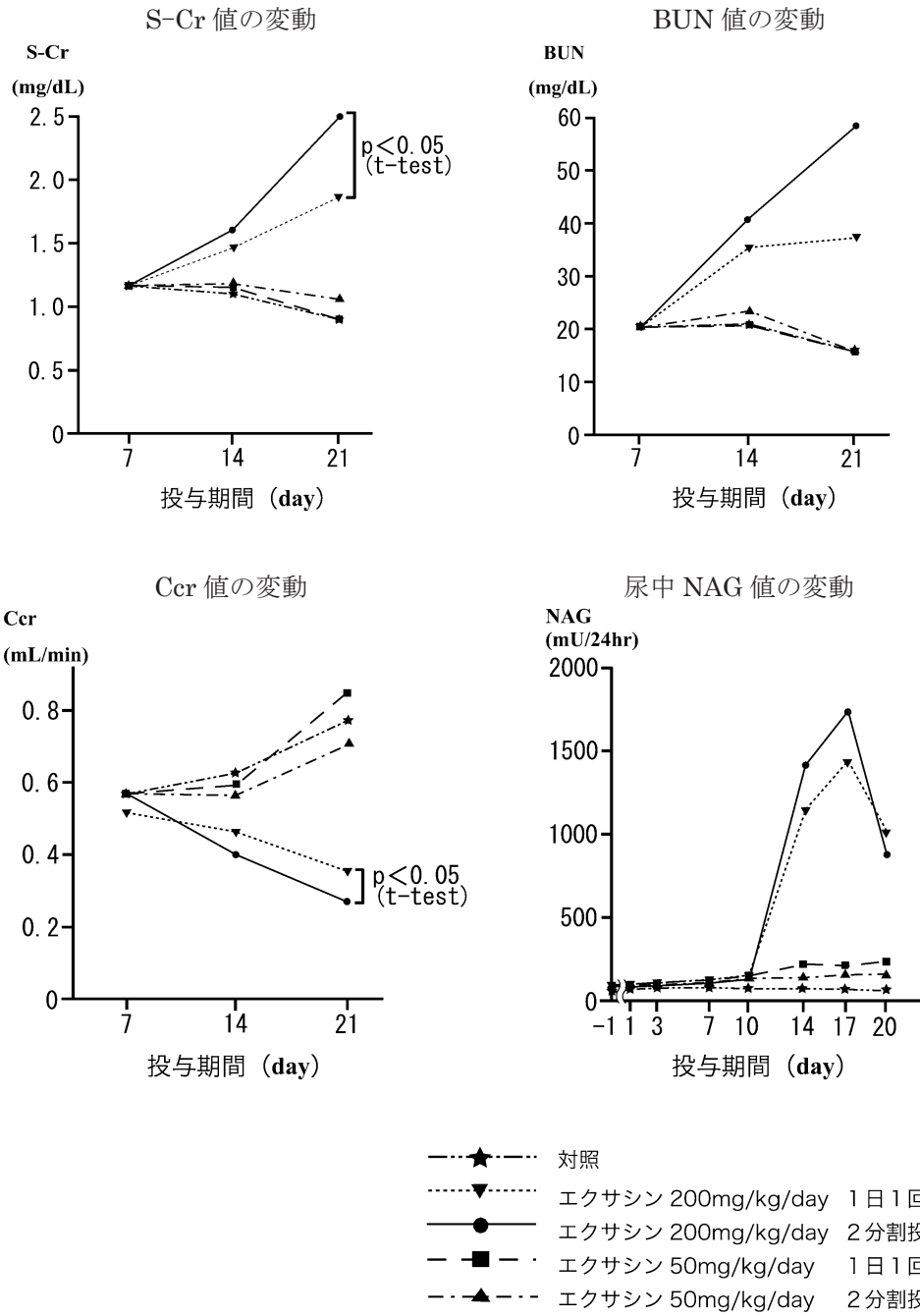
ラットに 50 ~ 300mg/kg/日を 21 日間筋肉内投与した試験において、用量依存性の BUN・血清クレアチニンの上昇等がみられ、病理組織学的検査で尿細管上皮細胞の変性等が認められた⁵¹⁾。一方、ラットに 50 又は 200mg/kg/日を 21 日間、筋肉内に 1日1回又は2分割投与した試験において、低用量群では投与方法による腎毒性の差は認められなかったが、高用量群では1回投与の方が若干弱かった²⁾。

尿中 NAG 酵素活性⁵¹⁾



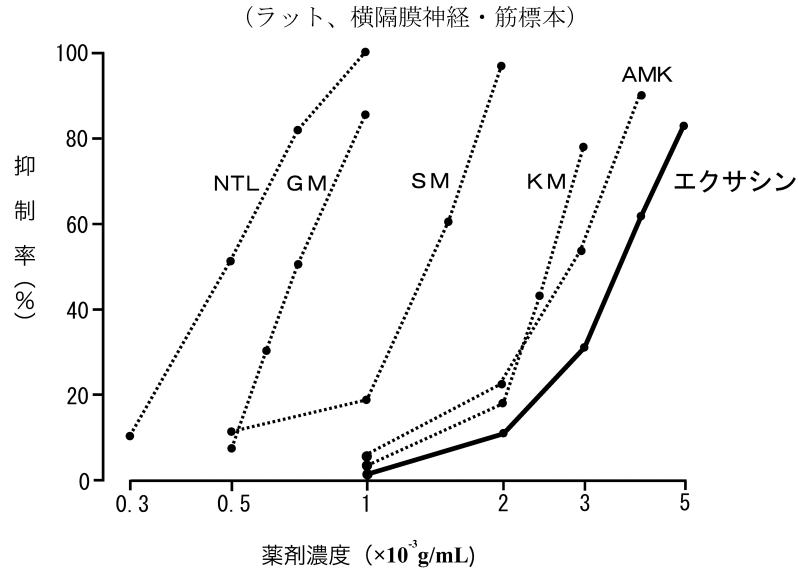
投与方法による腎毒性の違い²⁾

(ラット、i.m.、21日間)



3) 神経筋遮断作用

ラット横隔膜神経筋標本 (*in vitro*) を用いた実験において、神経筋遮断作用が認められたが、その程度は軽度であった⁵²⁾。



4) 抗原性

感作ウサギ血清による受身血球凝集反応及び異種 PCA 反応において、各々本剤の感作血球及び本剤の卵白アルブミン結合物に弱い陽性反応がみられたが、対照とした GM にも同様の反応が観察された。モルモットの能動的全身性アナフィラキシー反応及び同種 PCA 反応、マウスの異種 PCA 反応は、全て陰性であった⁵³⁾。

5) 変異原性

細菌を用いた DNA 修復試験、復帰変異試験及び突然変異誘発頻度試験、哺乳類の培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験、染色体異常試験及び姉妹染色体交換試験において、本剤は変異原性を示さなかった^{54, 55)}。

6) 溶血性

本剤を添加したラット赤血球浮遊液の培養試験では、溶血作用は認められていない³³⁾。

7) 局所刺激性

ウサギ仙棘筋に本剤を単回投与した時の局所刺激性は、対照とした 0.75% 酢酸溶液に比し軽微であり、またウサギ耳介静脈に投与した時の血管に対する局所刺激性も極めて軽微であった⁵⁶⁾。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：エクサシン注射液 200 処方箋医薬品^{注)}

エクサシン注射液 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：イセパマイシン硫酸塩 該当しない

2. 有効期間又は使用期限

有効期間：製造後 2 年（最終有効年月を外箱等に表示）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について：

該当しない

(2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）：

該当しない

(3) 調剤時の留意点について：

VIII.14. 「適用上の注意」の項参照

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

エクサシン注射液 200：1 アンプル 2mL 中、イセパマイシン硫酸塩 200mg（力価）：10 アンプル

エクサシン注射液 400：1 アンプル 2mL 中、イセパマイシン硫酸塩 400mg（力価）：10 アンプル

7. 容器の材質

無色透明のガラスアンプル

8. 同一成分・同効薬

同一成分：イセパシン注射液 200、イセパシン注射液 400

同効薬：アミノグリコシド系抗生物質（アミカシン硫酸塩、ゲンタマイシン硫酸塩、ジベカシン硫酸塩、トブラマイシン、マイクロマイシン硫酸塩、アルベカシン硫酸塩等）

9. 国際誕生年月日

1988年1月20日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	製造承認年月日	承認番号
エクサシン注射液 200 ^{注)}	2005年9月15日	21700AMX00032000
エクサシン注射液 400	1991年6月28日	20300AMZ00448000

注) 販売名変更前の「エクサシン注射液」は1988年1月20日に製造が承認された。

11. 薬価基準収載年月日

エクサシン注射液 200^{注)}：2005年12月16日

エクサシン注射液 400：1991年8月23日

注) 販売名変更前の「エクサシン注射液」は1988年4月18日に薬価基準に収載された。

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

エクサシン注射液 200：エクサシン注射液として1991年6月28日に400mg1日1回投与の用法・用量追加

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

エクサシン注射液 200

再審査結果公表年月日：1995年6月8日（エクサシン注射液として）

内容：承認内容に同じ（400mg 2分割投与）

再審査結果公表年月日：1998年3月12日（エクサシン注射液として）

内容：承認内容に同じ（400mg 1日1回投与）

エクサシン注射液 400

再審査結果公表年月日：1998年3月12日

内容：承認内容に同じ

エクサシン注射液 200・エクサシン注射液 400

再評価結果公表年月日：2004年9月30日

内容：各抗生剤の承認時期により、適応菌種名・適応疾患名の記載方法が相違しているため、整合化し、見直しを行った。

<結果及び改訂内容>

	効能・効果
適応菌種	イセパマイシンに感性の大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、緑膿菌
適応症	敗血症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎

14. 再審査期間

エクサシン注射液 200：エクサシン注射液として

400mg 2 分割投与 1988 年 1 月 20 日～1994 年 1 月 19 日（終了）

400mg 1 日 1 回投与 1991 年 6 月 28 日～1995 年 6 月 27 日（終了）

エクサシン注射液 400：1991 年 6 月 28 日～1995 年 6 月 27 日（終了）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない。

ただし、「用法・用量に関連する使用上の注意」には以下の記載がある。

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。

16. 各種コード

販売名	包装	HOT 番号 (13 桁)	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
エクサシン注射液 200	10 アンプル	1107128010102	6123404A1078	620003198
エクサシン注射液 400	10 アンプル	1107142010101	6123404A2031	646120081

17. 保険給付上の注意

該当しない

1. 引用文献

- 1) 旭化成ファーマ株式会社：社内資料 配合変化参考資料 (2007.3)
- 2) 高杉 益充：化学療法の領域、7(10),1967(1991)
- 3) 熊澤 淨一 他：西日本泌尿器科、48(4),1439(1986)
- 4) 小林 宏行 他：感染症学雑誌、60(11),1184(1986)
- 5) 大森 弘之 他：西日本泌尿器科、52(7),878(1990)
- 6) 中島 光好 他：社内資料 HAPA-B の臨床第一相試験
- 7) 近藤 賢：社内資料 HAPA-B の 1 日 1 回投与による健常人試験
- 8) 山路 真也 他：社内資料 ¹⁴C 標識硫酸イセパマイシンの大腸菌リボゾームに対する結合性
- 9) 横井山 繁行 他：Chemotherapy、33(S-5),29(1985)
- 10) 山路 真也 他：Chemotherapy、33(S-5),1(1985)
- 11) 大久保 豊司 他：Jpn.J.Antibiot.,55(5),514(2002)
- 12) K.J.Shaw et al：Microbiol.Rev.57(1),138(1993)
- 13) Shimizu,K.et al：Program and Abstracts of the 28th ICAAC,p.377,No.1502(1988)
- 14) Minguez,F.et al：Drugs Exp. Clin. Res.,16(5),231(1990)
- 15) 勝 正孝 他：Jpn.J.Antibiot., 42(3),543(1989)
- 16) 公文 裕巳 他：Chemotherapy, 33(S-5),540(1985)
- 17) 斎藤 篤 他：Chemotherapy, 33(S-5),179(1985)
- 18) 岩崎 正和 他：Jpn.J.Antibiot., 40(1),239(1987)
- 19) 鈴木 忠清 他：Jpn.J.Antibiot., 40(1),208(1987)
- 20) 高瀬 善次郎 他：Chemotherapy, 33(S-5),441(1985)
- 21) 岩崎 正和 他：Jpn.J.Antibiot., 40(1),259(1987)
- 22) 三井 健司：基礎と臨床, 24(8),3929(1990)
- 23) 大石 和徳 他：Chemotherapy, 33(S-5),356(1985)
- 24) 奥村 堯：基礎と臨床, 24(8),3945(1990)
- 25) 横森 忠紘：基礎と臨床, 24(8),3935(1990)
- 26) 畑埜 武彦 他：基礎と臨床, 20(10),5627(1986)
- 27) 城野 昌義 他：抗生物質から化学療法の領域, 2(6),972(1986)
- 28) 呉 幹純 他：透析会誌、26(7),1299(1993)
- 29) 南後 修 他：西日本泌尿器科、53(10)、1270(1991)
- 30) 谷奥 喜平 他：皮膚と免疫・アレルギー (金原出版、1974)
- 31) 本間 日臣 他：抗結核剤の副作用 (文光堂、1969)
- 32) PDR、49th Edit.(MEDICALECONOMICS CO., 1995)
- 33) 柴田 健介 他：Jpn.J.Antibiot., 40(1),145(1987)
- 34) 守野 豊彦 他：Jpn.J.Antibiot., 39(12),3164(1986)
- 35) 守野 豊彦 他：Jpn.J.Antibiot., 39(12),3179(1986)
- 36) 守野 豊彦 他：社内資料 硫酸イセパマイシン (HAPA-B) の安全性に関する研究 第 5 報 イヌにおける点滴静注による亜急性毒性試験

- 37)守野 豊彦 他：社内資料 硫酸イセパマイシン（HAPA-B）の安全性に関する研究 第 8 報 イヌにおける筋肉内投与による慢性毒性試験
- 38)原 利巳 他：社内資料 硫酸イセパマイシン（HAPA-B）の安全性に関する研究 第 3 報 ラットにおける静脈内投与による亜急性毒性試験
- 39)中西 大介 他：Jpn.J.Antibiot., 39(12),3201(1986)
- 40)藤井 博子 他：Jpn.J.Antibiot., 39(12),3245(1986)
- 41)佐々木 眞敬 他：Jpn.J.Antibiot., 39(12),3283(1986)
- 42)佐々木 眞敬 他：Jpn.J.Antibiot., 39(12),3291(1986)
- 43)佐々木 眞敬 他：社内資料 硫酸イセパマイシン（HAPA-B）の生殖試験 第 6 報-ラットにおける静脈内投与による胎仔の器官形成期投与試験
- 44)佐々木 眞敬 他：社内資料 硫酸イセパマイシン（HAPA-B）の生殖試験 第 8 報-ラットにおける静脈内投与による周産期及び授乳期投与試験
- 45)小林 洋四郎 他：社内資料 硫酸イセパマイシン（HAPA-B）の生殖試験 第 3 報-ウサギにおける筋肉内投与による胎仔の器官形成期投与試験
- 46)小林 洋四郎 他：社内資料 硫酸イセパマイシン（HAPA-B）の生殖試験 第 5 報-ラットにおける静脈内投与による妊娠前及び妊娠初期投与試験
- 47)小林 洋四郎 他：社内資料 硫酸イセパマイシン（HAPA-B）の生殖試験 第 7 報-ウサギにおける静脈内投与による胎仔の器官形成期投与試験
- 48)久保田 宏史 他：Jpn.J.Antibiot., 39(12),3311(1986)
- 49)秋吉 正豊 他：社内資料 硫酸イセパマイシン（HAPA-B）の妊娠モルモット及び胎仔の聴器に及ぼす影響
- 50)秋吉 正豊 他：Chemotherapy, 33(S-5),90(1985)
- 51)松本 一彦 他：Chemotherapy, 33(S-5),47(1985)
- 52)篠田 芳樹 他：Jpn.J.Antibiot., 40(1),136(1987)
- 53)中野 雄司 他：Jpn.J.Antibiot., 39(12),3329(1986)
- 54)園 明 他：Jpn.J.Antibiot., 39(12),3341(1986)
- 55)小柳出 貴巳子 他：Jpn.J.Antibiot., 39(12),3349(1986)
- 56)小平 輝朋 他：Jpn.J.Antibiot., 39(12),3353(1986)

2. その他の参考文献

なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

国名	販売名	会社名	発売年	剤型	含量	効能又は効果	用法及び用量
中国	Exacin	深圳市康哲薬業 有限公司	1996年	注射剤 (溶液)	200mg/アンプル 400mg/アンプル	日本と同じ	日本と同じ
台湾	Exacin	TTY Biopharm Co.Ltd.	2001年	注射剤 (溶液)	200mg/アンプル	日本と同じ	日本と同じ

(2017年10月現在)

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XⅢ. 備考

その他の関連資料

なし

旭化成ファーマ株式会社