

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 アルベカシン硫酸塩注射液
ハベカシン[®]注射液25mg
ハベカシン[®]注射液75mg
ハベカシン[®]注射液100mg
ハベカシン[®]注射液200mg
HABEKACIN[®] INJECTION 25mg・75mg・100mg・200mg

剤形	注射液				
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）				
規格・含量	1アンプル0.5 mL、1.5 mL、2 mL、4 mL 中 アルベカシン硫酸塩 25 mg（力価）、75 mg（力価）、 100 mg（力価）、200 mg（力価）含有				
一般名	和名：アルベカシン硫酸塩（JAN） 洋名：Arbekacin Sulfate（JAN）				
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日		製造販売承認年月日	製造販売一部変更承認年月日	薬価基準収載年月日	発売年月日
	25・75・100mg	2006年7月21日	—	2006年12月8日	2007年1月
	200mg	2008年2月29日	2008年2月29日 (用法・用量の変更による)	2008年6月20日	2008年6月30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 http://www.meiji-seika-pharma.co.jp/medical/				

本IFは2015年5月改訂（第8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、医薬品医療機器情報提供ホームページ「医薬品に関する情報」
<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

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

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

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

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

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

2. IFとは

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

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

【IFの様式】

- ①規格はA4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 …………… 3
 - (1) 和名 …………… 3
 - (2) 洋名 …………… 3
 - (3) 名称の由来 …………… 3
2. 一般名 …………… 3
 - (1) 和名 (命名法) …………… 3
 - (2) 洋名 (命名法) …………… 3
 - (3) ステム …………… 3
3. 構造式又は示性式 …………… 3
4. 分子式及び分子量 …………… 4
5. 化学名 (命名法) …………… 4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 …………… 4
7. CAS 登録番号 …………… 4

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 …………… 5
 - (1) 外観・性状 …………… 5
 - (2) 溶解性 …………… 5
 - (3) 吸湿性 …………… 5
 - (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点 …………… 5
 - (5) 酸塩基解離定数 …………… 5
 - (6) 分配係数 …………… 5
 - (7) その他の主な示性値 …………… 5
2. 有効成分の各種条件下における安定性 …… 6
3. 有効成分の確認試験法 …………… 6
4. 有効成分の定量法 …………… 6

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 …………… 7
 - (1) 剤形の区別、外観及び性状 …………… 7
 - (2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等 …………… 7
 - (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類 …………… 7
2. 製剤の組成 …………… 7
 - (1) 有効成分 (活性成分) の含量 …………… 7
 - (2) 添加物 …………… 7
 - (3) 電解質の濃度 …………… 7
 - (4) 添付溶解液の組成及び容量 …………… 7
 - (5) その他 …………… 7
3. 注射剤の調製法 …………… 7
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 …… 8
5. 製剤の各種条件下における安定性 …… 8
6. 溶解後の安定性 …………… 8

7. 他剤との配合変化 (物理化学的变化) …… 9
8. 生物学的試験法 …………… 9
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 …………… 9
10. 製剤中の有効成分の定量法 …………… 9
11. 力価 …………… 9
12. 混入する可能性のある夾雑物 …………… 9
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 …………… 9
14. その他 …………… 9

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 …………… 10
2. 用法及び用量 …………… 10
3. 臨床成績 …………… 11
 - (1) 臨床データパッケージ …………… 11
 - (2) 臨床効果 …………… 11
 - (3) 臨床薬理試験 …………… 12
 - (4) 探索的試験 …………… 13
 - (5) 検証的試験 …………… 13
 - 1) 無作為化並行用量反応試験 …… 13
 - 2) 比較試験 …………… 13
 - 3) 安全性試験 …………… 13
 - 4) 患者・病態別試験 …………… 13
 - (6) 治療的使用 …………… 13
 - 1) 使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験 …… 13
 - 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 …… 13

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 … 15
2. 薬理作用 …………… 15
 - (1) 作用部位・作用機序 …………… 15
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績 …………… 15
 - (3) 作用発現時間・持続時間 …………… 23

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 …………… 24
 - (1) 治療上有効な血中濃度 …………… 24
 - (2) 最高血中濃度到達時間 …………… 24
 - (3) 臨床試験で確認された血中濃度 …… 24
 - (4) 中毒域 …………… 28
 - (5) 食事・併用薬の影響 …………… 28
 - (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 … 28
2. 薬物速度論的パラメータ …………… 29
 - (1) 解析方法 …………… 29
 - (2) 吸収速度定数 …………… 29
 - (3) バイオアベイラビリティ …………… 29

(4) 消失速度定数	29
(5) クリアランス	29
(6) 分布容積	29
(7) 血漿蛋白結合率	29
3. 吸収	30
4. 分布	30
(1) 血液-脳関門通過性	30
(2) 血液-胎盤関門通過性	30
(3) 乳汁への移行性	30
(4) 髄液への移行性	30
(5) その他の組織への移行性	30
5. 代謝	31
(1) 代謝部位及び代謝経路	31
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種	32
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	32
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	32
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	32
6. 排泄	32
(1) 排泄部位及び経路	32
(2) 排泄率	32
(3) 排泄速度	32
7. トランスポーターに関する情報	32
8. 透析等による除去率	32

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	33
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	33
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意 とその理由	33
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意 とその理由	33
5. 慎重投与内容とその理由	33
6. 重要な基本的注意とその理由及び 処置方法	33
7. 相互作用	34
(1) 併用禁忌とその理由	34
(2) 併用注意とその理由	34
8. 副作用	35
(1) 副作用の概要	35
(2) 重大な副作用と初期症状	36
(3) その他の副作用	36
(4) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧	37
(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	42
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び 試験法	45
9. 高齢者への投与	46
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	46
11. 小児等への投与	46
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	46

13. 過量投与	46
14. 適用上の注意	47
15. その他の注意	47
16. その他	47

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	48
(1) 薬効薬理試験	48
(2) 副次的薬理試験	48
(3) 安全性薬理試験	48
(4) その他の薬理試験	48
2. 毒性試験	48
(1) 単回投与毒性試験	48
(2) 反復投与毒性試験	48
(3) 生殖発生毒性試験	49
(4) その他の特殊毒性	49

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	50
2. 有効期間又は使用期限	50
3. 貯法・保存条件	50
4. 薬剤取扱い上の注意点	50
(1) 薬局での取扱い上の留意点について	50
(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)	50
(3) 調剤時の留意点について	50
5. 承認条件等	50
6. 包装	50
7. 容器の材質	50
8. 同一成分・同効薬	50
9. 国際誕生年月日	50
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	51
11. 薬価基準収載年月日	51
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	51
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	51
14. 再審査期間	51
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	51
16. 各種コード	51
17. 保険給付上の注意	51

XI. 文 献

1. 引用文献	52
2. その他の参考文献	54

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	55
2. 海外における臨床支援情報	55

XIII. 備 考

その他の関連資料	56
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

梅澤濱夫らはカナマイシン耐性菌の耐性機構の研究から、カナマイシン耐性菌に有効なジベカシン (DKB) を合成し、更に、DKB に耐性を示す臨床分離株 (R 因子保有大腸菌) の耐性機構は DKB の 2nd 位の水酸基を ATP でアデニル化する酵素反応による不活性化であることを見出した。そこで、DKB の 1 位のアミノ基を修飾すれば立体障害によってこの酵素反応を受けにくく、かつ強力な抗菌作用を有する誘導体を創製することができると考えた。この仮説に基づき、1972 年に合成された物質が、DKB の 1 位のアミノ基に (2S)-4-アミノ-2-ヒドロキシブチル基を導入した硫酸アルベカシン (日局「アルベカシン硫酸塩」、ABK) である。

ABK は、明治製菓株式会社 (現 Meiji Seika ファルマ株式会社) が開発したアミノグリコシド系抗菌薬 (AGs 系薬) である。ABK は各種のアミノグリコシド不活性化酵素に安定であり、MRSA を含むブドウ球菌、緑膿菌に対して強い抗菌作用を有している。ABK のブドウ球菌に対する強い抗菌力から MRSA 感染症の治療薬としての有用性が十分に期待された。

1980 年 9 月から種々の臨床試験が開始され、1987 年 12 月に成人領域における MRSA 感染症の敗血症、肺炎を適応症として製造承認を申請し 1990 年 9 月に承認された。また、小児医療においても MRSA 感染に対し安全かつ有効な抗菌剤の早期開発が望まれたことから、その開発に着手し、1993 年 5 月に小児領域の効能追加の一部変更承認申請を行い、1998 年 12 月に承認された。

「アルベカシン硫酸塩」は 1999 年 12 月に、また、「アルベカシン硫酸塩注射液」は 2006 年 4 月に、それぞれ日本薬局方に収載され、保健医療上重要な医薬品と認められた。また、同年 7 月に医療事故防止対策 (厚生労働省) の一環として、販売名ハベカシン注射液を「ハベカシン注射液 25mg」、「ハベカシン注射液 75mg」及び「ハベカシン注射液 100mg」に変更した。

AGs 系薬は薬物濃度に依存した短時間殺菌作用を示し、postantibiotic effect (PAE) を示すことから^{1, 2)}、欧米では 1 日投与量を分割せずに 1 回で投与する方法が確立されている^{3, 4)}。また、近年、PK-PD に基づいた抗菌薬の投与設計が重視されており^{5~12)}、ABK についても TDM を推進する報告がなされている^{13~26)}。このようなことから、AGs 系薬のより適切な投与方法を検討する目的で、抗 MRSA 薬 TDM 研究会による調査が実施された (1999 年 4 月~2002 年 12 月)。ABK については、1 日 1 回投与方法が比較的普及している使用実態が明らかとなり、その有用性を示唆する成績が得られた^{27~30)}。

これらのことを総合的に勘案し、ABK の初回承認時の用法・用量に検討を加えることを目的として、臨床薬理試験 (2005 年 10 月~2007 年 1 月) 及び特定使用成績調査 (2005 年 10 月~2007 年 2 月) を実施した。これらの結果から、ABK 1 日 1 回投与方法は有用な投与方法であると考えられたため、2007 年 6 月に用法・用量の一部変更承認申請を行い、2008 年 2 月に承認された。

用法・用量の一部変更承認申請に伴い、200 mg (力価) 製剤を追加申請し、2008 年 2 月製造承認を取得、同年 6 月「ハベカシン注射液 200mg」として発売された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

① 濃度依存的な殺菌作用を有する。

ABK は臨床分離 MRSA に対し、4MIC 以上の濃度で添加 2 時間後に生菌数を $3 \log_{10} \text{CFU/mL}$ 以上減少させ、濃度依存的な短時間殺菌作用を示した。(18 頁参照)

② postantibiotic effect (PAE) を有する。

臨床分離 MRSA に 2MIC の ABK を作用させたところ、1 及び 3 時間作用でそれぞれ 1.8 及び 3.9 時間の長時間にわたる PAE を示した。(21 頁参照)

③ 経年的な感受性の変化は認められていない。

臨床分離 MRSA に対する薬剤感受性の分布範囲は MIC 0.5~4 $\mu\text{g/mL}$ 、MIC₉₀ は 2 $\mu\text{g/mL}$ であり、ABK 上市時 (1990~1993 年) から 2005~2006 年までの分離期間において経年的な感受性の変化は認められなかった。(19~20 頁参照)

④ マウスにおける PK-PD 解析から、分割投与より 1 回投与の方が優れた効果が示唆された。

マウス大腿部 MRSA 感染モデルを用いた PK-PD 解析を実施した結果、ABK の薬効に相関が高い PK-PD パラメータは C_{max}/MIC 及び AUC/MIC であった。また、同じ 1 日用量であれば投与回数が少ない方が生菌数抑制効果が強い傾向が示された。(21~22 頁参照)

- ⑤ 1日1回投与法により MRSA 感染症（敗血症、肺炎）に対し、優れた臨床効果を示す。（11 頁参照）

臨床薬理試験

成人の MRSA 感染症における臨床試験では、肺炎に対して 14 例中 10 例（71.4%）に有効であった。

特定使用成績調査（参考）

成人では、敗血症に対して 19 例中 17 例（89.5%）、肺炎に対して 78 例中 63 例（80.8%）に有効であった。また、小児（15 歳未満）では、敗血症に対して 2 例中 1 例、肺炎に対して 1 例中 1 例に有効であった。

- ⑥ 重大な副作用としてショック、痙攣、第 8 脳神経障害、急性腎不全等の重篤な腎障害及び汎血球減少があらわれることがある。（36 頁参照）

（以下、ABK の用量は力価換算した値として示す。）

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ハベカシン®注射液 25mg
ハベカシン®注射液 75mg
ハベカシン®注射液 100mg
ハベカシン®注射液 200mg

(2) 洋名

HABEKACIN® INJECTION25mg
HABEKACIN® INJECTION75mg
HABEKACIN® INJECTION100mg
HABEKACIN® INJECTION200mg

(以下、販売名の®を省略する)

(3) 名称の由来

(2*S*)-4-amino-2-hydroxybutyryl 基を導入する際に用いた (2*S*)-4-amino-2-hydroxybutyric acid の慣用略称 HABA の「ha」と dibekacin の「bekacin」を組み合わせ「habekacin」とした。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

硫酸アルベカシン (JAN)
アルベカシン硫酸塩 (JAN)

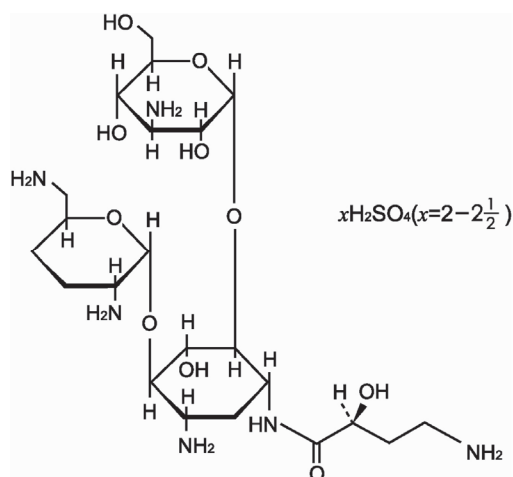
(2) 洋名 (命名法)

arbekacin sulfate (JAN)
Arbekacin (遊離塩基、INN)

(3) ステム

-kacin: antibiotics, kanamycin and bekanamycin derivatives (obtained from *Streptomyces kanamyceticus*)³¹⁾

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式： $C_{22}H_{44}N_6O_{10} \cdot \chi H_2SO_4$ ($\chi = 2 - 2\frac{1}{2}$)

分子量：552.62 (ただし遊離塩基)

5. 化学名 (命名法)

3-Amino-3-deoxy- α -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 6)-[2,6-diamino-2,3,4,6-tetradeoxy- α -D-*erythro*-hexopyranosyl-(1 \rightarrow 4)]-1-N-[(2*S*)-4-amino-2-hydroxybutanoyl]-2-deoxy-D-streptamine sulfate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号：ABK

記号番号：HBK

7. CAS 登録番号

51025-85-5 (アルベカシン)

104931-85-5 (アルベカシン硫酸塩)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末

(2) 溶解性

水に極めて溶けやすく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。

各種溶媒における溶解度

溶媒	溶解度 (mg/mL)	溶媒	溶解度 (mg/mL)
水	2100	アセトン	0.0005
メタノール	0.0032	アセトニトリル	0.0003
エタノール(95)	0.0012	酢酸エチル	0
n-プロパノール	0.0056	ジエチルエーテル	0
n-ブタノール	0.0036	クロロホルム	0.0002

測定温度：25℃

(3) 吸湿性

52%RH 以下では 1 日で平衡に達し、湿度の上昇とともに水分増加率は上昇したが、外観の変化は認められなかった。61%RH では 6 日後から潮解し、75%RH 以上の条件では 1 日後から潮解した。これらのことから ABK は吸湿性が高い原薬である。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点(分解点)：237～239℃(発泡分解)

(5) 酸塩基解離定数

$pK_a' = 8.1$

(6) 分配係数

pH 2.0～10.0
< -3.0

($\log P = \log_{10} 1$ -オクタノール層/水層、20±5℃)

(7) その他の主な示性値

水溶液の pH：6.0～8.0 (75 mg/mL 溶液)

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ ：+69～+79° (0.25 g、水 25 mL、100 mm)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) アルベカシン硫酸塩の各種条件下における安定性

安定性試験	保存条件	保存期間	結果	
苛酷試験	温度	40°C (密封)	6 箇月	含湿度にわずかな増加傾向が認められたが、その他では特に変化は認められなかった。
		60°C (密封)	2 週間	変化なし。
	温度及び湿度	40°C・75%RH (密封)	6 箇月	含湿度にわずかな増加傾向が認められたが、その他では特に変化は認められなかった。
		25°C・52%RH (開放)	4 週間	経時的に含湿度が上昇したが、含湿度上昇分を補正すると力価の低下は認められなかった。
		40°C・52%RH (開放)	4 週間	経時的に含湿度が上昇したが、含湿度上昇分を補正すると力価の低下は認められなかった。溶状が微黄色澄明に変化した。その他力価以外の項目に変化はなかった。
	光	蛍光灯下 (開放)	2 週間	経時的に含湿度が上昇したが、含湿度上昇分を補正すると力価の低下は認められなかった。
直射日光下 (開放)		6 時間		
長期保存試験	室温 (密封)	39 箇月	わずかに含湿度が増加したが、その他の項目に変化はなかった。	

測定項目：外観、溶状、力価、pH、含湿度、副成物含量（液体クロマトグラフィー、HPLC）、薄層クロマトグラフィー、確認試験、無菌試験、発熱性物質、毒性物質、ヒスタミン、重金属、ヒ素、強熱残分及び旋光度

以上の結果から、アルベカシン硫酸塩は通常の保存及び流通条件下において3年間安定である。

(2) 水溶液中での安定性

水溶液中での安定性を1 mg/mL及び100 mg/mLの溶液について検討した。

試験項目	保存条件	保存期間	結果
温度	5°C、25°C、40°C	48 時間	100 mg/mL 水溶液の40°C、48時間保存において、外観で1ロットのみ微黄色澄明を呈したが、この濃度での他のロット及び1 mg/mL 水溶液ではすべて変化は認められず安定であった。
光	蛍光灯下 (室温)	24 時間	1 mg/mL 水溶液及び100 mg/mL 水溶液ともに変化は認められず安定であった。
	直射日光下	6 時間	
pH	pH3、5、7、9 (25°C)	48 時間	1 mg/mL 水溶液及び100 mg/mL 水溶液ともに変化は認められず安定であった。

測定項目：外観、力価、pH、副成物含量 (HPLC) 及び薄層クロマトグラフィー (100 mg/mLのみ実施)

3. 有効成分の確認試験法

(日局「アルベカシン硫酸塩」の確認試験法による)

- 本品及びアルベカシン硫酸塩標準品 10 mg ずつを水 1 mL に溶かし、試料溶液及び標準溶液とする。これらの液につき、薄層クロマトグラフィーにより試験を行う。試料溶液及び標準溶液 2 μ L ずつを薄層クロマトグラフィー用シリカゲルを用いて調製した薄層板にスポットする。次にアンモニア水 (28) /メタノール/クロロホルム/エタノール (95) 混液 (7:6:4:1) を展開溶媒として約 10 cm 展開した後、薄層板を風乾する。これに 0.2% ニンヒドリン・水飽和 1-ブタノール試液を均等に噴霧し、100°C で 10 分間加熱するとき、試料溶液から得た主スポット及び標準溶液から得たスポットは紫褐色を呈し、それらの R_f 値は等しい。
- 本品の水溶液 (1 \rightarrow 50) は硫酸塩の定性反応 (1) を呈する。

4. 有効成分の定量法

(日局「アルベカシン硫酸塩」の定量法による)

円筒平板法 (試験菌: *Bacillus subtilis* ATCC 6633)

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

区別：注射液

外観及び性状：ハベカシン注射液 25mg (1 アンプル 0.5 mL)、ハベカシン注射液 75mg (1 アンプル 1.5 mL)、ハベカシン注射液 100mg (1 アンプル 2 mL)、ハベカシン注射液 200mg (1 アンプル 4 mL) は、それぞれ下記の成分を含有する。

販売名		ハベカシン注射液 25mg	ハベカシン注射液 75mg	ハベカシン注射液 100mg	ハベカシン注射液 200mg
有効成分	アルベカシン硫酸塩	25 mg (力価)	75 mg (力価)	100 mg (力価)	200 mg (力価)
色		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

pH	6.0~8.0
浸透圧比	約 1

(浸透圧比：日局生理食塩液対比)

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

「IV. 1. (1) 剤形の区別、外観及び性状」の項参照

(2) 添加物

販売名		ハベカシン注射液 25mg	ハベカシン注射液 75mg	ハベカシン注射液 100mg	ハベカシン注射液 200mg
添加物	亜硫酸水素ナトリウム	0.25 mg	0.75 mg	1.0 mg	2.0 mg
	pH 調整剤、等張化剤				

(3) 電解質の濃度

ハベカシン注射液 100mg : 100 mg (力価) 1 アンプル 2 mL 中、約 0.23 mEq

ハベカシン注射液 200mg : 200 mg (力価) 1 アンプル 4 mL 中、約 0.46 mEq

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

該当しない

3. 注射剤の調製法

適用上の注意

1) 調製時

③ 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、「日局」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、アスパラ K 注射液、マルトス-10、10%ES ポリタミン注射液、強力モリアミン S、ソリタ T3 号、フィジオゾール・3 号、ポタコール R、プロテアミン 12X 注射液、KN 補液 3B、ラクテック G 注があり、これらのいずれも用いることができる。

(注)アスパラ K 注射液、マルトス-10、強力モリアミン S、ソリタ T3 号、フィジオゾール・3 号、ポタコール R、KN 補液 3B、ラクテック G 注は、それぞれアスパラカリウム注 10mEq、マルトス輸液 10%、モリアミン注、ソリタ-T3 号輸液、フィジオゾール 3 号輸液、ポタコール R 輸液、KN3 号輸液、ラクテック G 輸液に販売名変更されている。また、10%ES ポリタミン注射液及びプロテアミン 12X 注射液は販売中止品である。(2015 年 9 月現在)

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

試験	試験製剤	保存条件	保存期間	測定項目	結果
加速試験	ハベカシン注射液 200mg	40°C75% RH(アンプル)	2、4、6 箇月	性状、力価、pH、浸透圧比、確認試験、無菌 ^{c)} 、エンドトキシン ^{c)} 、不溶性微粒子、不溶性異物(試験は日局試験法に準ずる。)	開始時と比較して保存 6 箇月間で明確な品質の変化を認めなかった。
苛酷試験	ハベカシン注射液 25mg・75mg・100mg	40°C(密封)	1、2、3、4、6 箇月	外観、力価、pH、薄層クロマトグラフィー、浸透圧比、確認試験 ^{b)} 、無菌 ^{b)} 、発熱性物質 ^{b)} 、毒性物質 ^{b)} 、ヒスタミン ^{b)} 、不溶性異物試験 ^{b)}	特に変化は認められず安定であった。
		60°C(密封)	1、2 週間		特に変化は認められず安定であった。
		蛍光灯光下(密封)	3、7、14 日		特に変化は認められず安定であった。
		直射日光下(密封)	6 時間		特に変化は認められず安定であった。
長期保存試験	ハベカシン注射液 25mg・75mg・100mg	室温(密封)	3、6、9、12、18、24、30、36、39 箇月	外観、力価、pH、薄層クロマトグラフィー、浸透圧比、確認試験 ^{a)} 、無菌 ^{a)} 、発熱性物質 ^{a)} 、毒性物質 ^{a)} 、ヒスタミン ^{a)} 、不溶性異物試験 ^{a)}	特に変化は認められず安定であった。

a) 試験開始時と 39 箇月保存後のみ測定

期間中の最高温度 33.0°C、最低温度 6.0°C、最高相対湿度 96%RH、最低相対湿度 28%RH

b) 40°Cの試験開始時と 6 箇月保存後のみ測定

c) 試験開始時と 6 箇月保存後のみ測定

6. 溶解後の安定性

適用上の注意

2) 溶解後

点滴静注に用いる場合は、希釈後は速やかに使用すること。

ハベカシン注射液 100mg 1 アンプルを生理食塩液 1 瓶 (500 mL) 及び 5%ブドウ糖注射液 (500 mL) で希釈したときの安定性を表に示した。

表IV-1 ハベカシン注射液 100mg を希釈後の安定性 (室温保存)

溶解液	測定項目	測定時間				
		配合直後	1 時間	3 時間	6 時間	24 時間
生理食塩液	外観	無色澄明	—	—	—	—
	pH	6.60	6.58	6.61	6.54	6.42
	力価残存率(%)	100.0	101.0	95.6	95.1	94.6
5%ブドウ糖注射液	外観	無色澄明	—	—	—	—
	pH	6.00	5.98	6.02	5.97	5.98
	力価残存率(%)	100.0	100.0	100.6	100.6	99.4

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

(1) pH 変動試験

表IV-2 ハベカシン注射液の pH 変動試験 (100 mg/2 mL)

試料 pH	(A) 1/10 mol/L HCl (B) 1/10 mol/L NaOH mL	最終 pH または 変化点 pH	移動 指数	変化所見	浸透 圧比	pH 変動域	
						0 2 4 6 7 8 10 12 14	
6.72	(A) 10.0	1.29	5.43	—	1		
	(B) 10.0	11.80	5.08	—			

(2) 配合変化

「XⅢ. 備考 配合変化試験」の項参照

適用上の注意

1) 調製時

- ②現在までに、次の注射剤と混合後、配合変化をおこすことが確認されているので、混注しないこと。
- ア. スルバクタム/セフォペラゾン、セファゾリン、セフゾナム、フェノバルビタール、D-マンニトール、ブロムヘキシン塩酸塩、ヒドロコルチゾンコハク酸エステル、塩化カルシウム水和物、ドキシソルビシン塩酸塩と混注すると、白濁・沈殿を生じることがある。
 - イ. アンピシリン、アンピシリン/クロキサシリン、イミペネム/シラスタチン、セフメタゾール、ピペラシリン、フロモキシセフ、ラタモキシセフと混注すると、両剤の反応によりアミドを形成し、本剤の活性低下を来すので、それぞれ別経路で投与すること。

8. 生物学的試験法

円筒平板法にて試験菌として *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を用い、力価を測定する。

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

(日局「アルベカシン硫酸塩注射液」の確認試験法による)

薄層クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

(日局「アルベカシン硫酸塩注射液」の定量法による)

「Ⅲ. 4. 有効成分の定量法」の項参照

11. 力価

アルベカシン (C₂₂H₄₄N₆O₁₀:552.62) 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

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当資料なし

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

<適応菌種>

アルベカシンに感性のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)

<適応症>

敗血症、肺炎

2. 用法及び用量

(1) 成人への投与

通常、成人にはアルベカシン硫酸塩として、1日1回150～200 mg (力価) を30分～2時間かけて点滴静注する。必要に応じ、1日150～200 mg (力価) を2回に分けて点滴静注することもできる。また、静脈内投与が困難な場合、アルベカシン硫酸塩として、1日150～200 mg (力価) を1回又は2回に分けて筋肉内注射することもできる。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。

(2) 小児への投与

通常、小児にはアルベカシン硫酸塩として、1日1回4～6 mg (力価) /kg を30分かけて点滴静注する。必要に応じ、1日4～6 mg (力価) /kg を2回に分けて点滴静注することもできる。なお、年齢、体重、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) 本剤の薬効は最高血中濃度と最も相関するとされていることから、1日1回静脈内投与が望ましい。
- (2) 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) 本剤の使用にあたっては、腎機能異常及び聴力障害等の副作用に留意し、本剤の投与期間は、原則として14日以内とすること。患者の状態などから判断して、14日以上にわたって本剤を投与する場合には、その理由を常時明確にし、漫然とした継続投与は行わないこと。

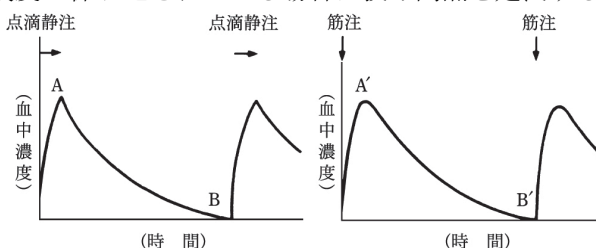
重要な基本的注意

- 5) 本剤を点滴静脈内投与するときには、副作用の発生を防ぐため、必ず30分以上かけて投与すること。また、投与後は血中濃度をモニタリングすることが望ましい。小児に投与する場合には、原則として本剤の投与終了直後と次回投与直前に血中濃度を測定し、適切な投与計画をたてること。

【薬物動態】(5) 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、最高血中濃度 (ピーク値) あるいは最低血中濃度 (次回投与直前値) が異常に高い値を繰り返すほど大きくなるといわれており、特に本剤の場合は、最低血中濃度が $2\mu\text{g/mL}$ 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可能性がある。また、最高血中濃度は薬効と関係しており、本剤では、その標準的な目安は $9\sim 20\mu\text{g/mL}$ と考えられている。

特に新生児、低出生体重児、高齢者及び大量投与患者では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 : 点滴静注終了時 A' : 筋注後30～50分 B、B' : 次回投与直前

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床効果

1) ハベカシン注射液の初回承認時及び小児適応追加時の臨床試験での成績^{32~34)}

MRSA 感染症における臨床効果は、敗血症（敗血症の疑い 1 例を含む）に対して 5 例中 4 例、肺炎に対して 13 例中 9 例（69.2%）に有効であった。

①高齢者への投与

高齢者（70 歳以上）の MRSA 感染症における臨床効果は敗血症及び肺炎に対して 7 例中 5 例に有効であった。

②小児への投与

小児（16 歳未満）の MRSA 感染症における臨床効果は敗血症（敗血症の疑い 1 例を含む）及び肺炎に対して 8 例中 5 例に有効であった。

[和田光一ほか：Chemotherapy, 35(3):213, 1987]

[坂本翔ほか：化学療法の領域、4(7):1381, 1988]

[藤井良知ほか：Jap J Antibiot, 47(1):57, 1994]

2) 1 日 1 回投与での成績

①臨床薬理試験³⁵⁾

成人の MRSA 感染症における臨床試験では、肺炎に対して 14 例中 10 例（71.4%）に有効であった。

②特定使用成績調査（参考）³⁶⁾

成人では、敗血症に対して 19 例中 17 例（89.5%）、肺炎に対して 78 例中 63 例（80.8%）に有効であった。また、小児（15 歳未満）では、敗血症に対して 2 例中 1 例、肺炎に対して 1 例中 1 例に有効であった。

[相川直樹ほか：日本化学療法学会雑誌、56(3): 299-312, 2008]

[河野 仁ほか：TDM 研究、27(2): 55-71, 2010]

3) 初回承認用法と 1 日 1 回投与法の有効性（用法・用量層別）^{35、36)}

表 V-1 及び 2 には、成人 1 日 150~200 mg 及び小児 4~6 mg/kg を 2 回に分けて投与する初回承認用法と同投与量の 1 日 1 回投与法での成人に対する有効性の結果、及び小児については特定使用成績調査の結果を示した。

成人において 1 日 1 回投与した場合と 1 日 2 分割投与した場合を比べると、肺炎、敗血症とも 1 日 1 回投与法での有効率が高かった。また、肺炎の細菌学的効果（消失・減少率）も 1 日 1 回投与法の方が高かった。また、小児においては症例数は少なかったが、1 日 1 回投与と 1 日 2 分割投与を比べると、肺炎、敗血症ともいずれの投与法でも高い臨床効果が得られた。

表 V-1 初回承認用法及び 1 日 1 回投与法での有効性成績（成人）

試験/調査名	対象疾患	用法・用量	臨床効果 (有効率)	細菌学的効果 (消失・減少率)
臨床薬理試験	肺炎	200 mg/日 (分 1)	71.4% (10/14)	46.2% (6/13)
特定使用成績調査	肺炎	150~200 mg/日 (分 1)	80.8% (63/78)	60.8% (31/51)
		150~200 mg/日 (分 2)	4/6	1/3
	敗血症	150~200 mg/日 (分 1)	89.5% (17/19)	3/8
		150~200 mg/日 (分 2)	2/3	— a)

a) 判定不能 1 例

表V-2 小児適応追加承認用法及び1日1回投与法での有効性成績（小児）

試験/調査名	対象疾患	用法・用量	臨床効果 (有効/症例数)	細菌学的効果 (消失・減少率)
特定使用成績調査	肺炎	4~6 mg/kg/日 (分1)	1/1	MRSA 検出例なし
		4~6 mg/kg/日 (分2)	3/3	1/2
	敗血症	4~6 mg/kg/日 (分1)	1/2	MRSA 検出例なし
		4~6 mg/kg/日 (分2)	1/1	— ^{a)}

a) 判定不能1例

[相川直樹ほか：日本化学療法学会雑誌、56(3)：299-312, 2008]

[河野 仁ほか：TDM 研究、27(2)：55-71, 2010]

4) 筋注時の改善率及び副作用発現率

筋注症例の情報としては、本剤の初回承認後に実施した使用成績調査での有効性解析対象症例（成人 27,665 例、小児 593 例）のうち成人 4,455 例、小児 11 例、安全性解析対象症例（成人 31,837 例、小児 720 例）のうち成人 4,504 例、小児 11 例の症例がある。但し、小児では筋注の適応は取得していない。

1 日投与量として 150~200 mg の成人での筋注症例の改善率および副作用発現率を表V-3 に示した。成人敗血症での筋注症例における有効性解析対象症例は 666 例であった。666 例のうち、初回承認用法の改善率は 68.4% (279/408 例)、1 日 1 回投与法の改善率は 60.0% (6/10 例) であった。成人肺炎での筋注症例における有効性解析対象症例は、3,789 例であった。3,789 例のうち、承認用法の改善率は 68.6% (1,848/2,693 例)、1 日 1 回投与法の改善率は 64.7% (11/17 例) であった。また、成人筋注症例での安全性解析対象症例 4,504 例のうち、初回承認用法の副作用発現率は 4.2% (138/3,274 例)、1 日 1 回投与法では副作用は発現しなかった。

表V-3 筋注時の改善率及び副作用発現率

	改善率		副作用発現率
	敗血症	肺炎	
1 日 1 回投与法	6/10 例 (60.0%)	11/17 例 (64.7%)	0/27 例 (0%)
初回承認用法	279/408 例 (68.4%)	1848/2,693 例 (68.6%)	138/3,274 例 (4.2%)

改善率(%)={ (「著明改善」+「改善」) / (「著明改善」+「改善」+「やや改善」+「不変」+「悪化」) }×100

(3) 臨床薬理試験

忍容性試験³⁷⁾

健康成人延べ 35 名に対して本剤を筋注(1、1.5、2 mg/kg、100 mg/man)及び点滴静注(75 mg/man [60 min.]、100 mg/man [60 min.]、75 mg/man [30 min.])で単回もしくは連続投与した結果、自覚症状、理学的検査、一般血液検査、血清生化学検査、尿検査等に重大な異常所見は認められなかった。

[山本 敬ほか：Chemotherapy, 34(S-1):104, 1986]

臨床薬理試験³⁵⁾

MRSA 感染症患者に対する本剤の 200 mg 1 日 1 回投与法の有効性・安全性を検討するとともに、血中 ABK 濃度と有効性・安全性の関係について検討することを目的とし、多施設共同一般臨床試験として実施した。MRSA 肺炎に対する有効率は 71.4%、細菌学的効果（消失・減少率）は 46.2%と良好な成績であり、副作用発現頻度が高まることはなかった。本剤 200 mg 1 日 1 回投与法によって高い Cmax が得られ、優れた有効性が認められた。

安全性については、「VIII. 8. (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」表 4 参照のこと。

[相川直樹ほか：日本化学療法学会雑誌、56(3)：299-312, 2008]

注) 本剤の承認された用法及び用量

通常、成人にはアルベカシン硫酸塩として、1 日 1 回 150~200 mg (力価) を 30 分~2 時間かけて点滴静注する。必要に応じ、1 日 150~200 mg (力価) を 2 回に分けて点滴静注することもできる。また、静脈内投与が困難な場合、アルベカシン硫酸塩として、1 日 150~200 mg (力価) を 1 回又は 2 回に分けて筋肉内注射することもできる。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。

(4) 探索的試験

呼吸器感染症を主として用量が検討され、1日量 150 mg (75 mg×2回)、200 mg (100 mg×2回)での有効性及び安全性が確認された。

注)本剤の承認された効能・効果は「メチシリン耐性の黄色ブドウ球菌のうち本剤感性菌による感染症肺炎、敗血症」である。

(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)

①使用成績調査

調査期間：1990年9月28日～1996年9月27日の6年間であるが、解析対象は1990年9月28日～1994年9月27日の4年間とした。

症例数：有効性解析対象症例 28,258 例のうち「抗菌剤の併用」をしている 18,035 例を除外した 10,223 例。

判定：「著明改善・改善・やや改善・不変・悪化・判定不能」の6段階評価で行った。

安全性については、「Ⅷ. 8. (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」表 1 参照のこと。

表 V-4 承認適応疾患別全般改善度(「抗菌剤の併用」を除く)

全般改善度 疾患名	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	判定不能	合計	改善率 (%)
敗血症	407	501	185	243	18	91	1,445	67.1
肺炎	2,037	3,287	1,433	1,521	137	363	8,778	63.3
総症例	2,444	3,788	1,618	1,764	155	454	10,223	63.8
症例比率(%)	25.0	38.8	16.6	18.1	1.6	—	—	—

改善率：(〔著明改善〕+〔改善〕)÷(〔合計〕-〔判定不能〕)×100(%)

②小児における使用成績調査

調査期間：1999年4月～2002年9月(3年6箇月)

症例数：安全性解析対象症例 750 例のうち有効性解析除外症例 224 例(使用理由未記載、使用理由複数、承認適応外使用、有効性判定不能等)を除いた 526 例を有効性解析対象症例とした。

判定：担当医師の全般改善度判定による「著効、有効、やや有効、無効、判定不能」の5段階評価を用い、「著効」及び「有効」を『有効』、「やや有効」及び「無効」を『無効』として集計した。

安全性については、「Ⅷ. 8. (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」表 2 及び表 6 参照のこと。

表V-5 小児使用成績調査と小児臨床試験時の適応疾患別の有効性

疾患名 \ 有効性	著効	有効	やや有効	無効	合計	有効率 (%)
敗血症	60	144	48	23	275	74.2
肺炎	34	174	28	15	251	82.9
合計	94	318	76	38	526	78.3
症例率 (%)	17.9	60.5	14.4	7.2	100.0	

有効率：([著効] + [有効]) / ([合計] - [判定不能]) × 100 (%)

③ 特定使用成績調査³⁶⁾

調査期間：2005年10月～2007年2月

症例数：安全性解析対象症例が243例、有効性解析症例が161例であった。有効性解析対象症例161例のうち、成人(15歳以上)は147例、小児(15歳未満)は14例であった。

判定：有効性は主治医の判断により「有効、無効」の2段階と「判定不能」で判断し、細菌学的効果は投与前後の原因菌の推移から主治医の判断により「消失、減少、不変」の3段階と「判定不能」で判定した。

安全性については、「Ⅷ. 8. (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」表3、7を参照のこと。

表V-6 疾患名別臨床効果

	疾患名 \ 有効性	有効	無効	合計	有効率 (%)
成人	敗血症	30	6	36	83.3
	肺炎	88	23	111	79.3
小児	敗血症	6	2	8	6/8
	肺炎	6	0	6	6/6

有効率：[有効] / ([有効] + [無効]) × 100 (%)

表V-7 疾患名別細菌学的効果

	疾患名 \ 有効性	消失	減少	不変	判定不能	合計	消失・減少率 (%)
成人	敗血症	4	3	7	5	19	50.0
	肺炎	26	18	29	29	102	60.3
小児	敗血症	0	2	0	2	4	2/2
	肺炎	1	0	1	2	4	1/2

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

承認条件(小児適応追加時)

小児に対する本剤の有効性及び安全性について、適切かつ十分な使用成績調査及び市販後臨床試験を実施し、再審査の添付資料として提出すること。

[対応] 使用実態における有効性・安全性情報の収集を目的とした使用成績調査、血中薬物濃度パラメータの算出を目的とした市販後臨床試験を計画し実施した。

「V. 3. (6) 1) ②小児における使用成績調査」の項参照。

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³⁸⁾

テイコプラニン、バンコマイシン塩酸塩、リネゾリド、トブラマイシン、アミカシン硫酸塩、イセパマイシン硫酸塩、ゲンタマイシン硫酸塩、ジベカシン硫酸塩

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

細菌の蛋白合成を阻害することにより抗菌作用を示し、その作用は殺菌的である³⁹⁾。
また、MRSA に対して強い抗菌力を有し、AGs 系薬の中で最も優れた抗菌力を示した^{40、41)}。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 各種標準株（適応外菌種）に対する抗菌スペクトル（*in vitro*）

好気性菌に対する抗菌スペクトルを表VI-1に示した。

また、グラム陽性菌及びグラム陰性菌に対する抗菌スペクトルを表VI-2及び表VI-3に示した⁴²⁾。

表VI-1 好気性菌に対する抗菌スペクトル

試験菌	不活性化酵素	MIC (μg/mL)			
		ABK	AMK	GM	DKB
<i>S. aureus</i> 209 JC-1		0.05	0.78	≤0.025	0.05
<i>S. aureus</i> SMITH		0.20	0.78	≤0.025	0.10
<i>S. aureus</i> Ap01	AAD(4')	0.20	0.78	0.05	0.10
<i>S. epidermidis</i> 109	AAD(4')	0.10	1.56	0.05	0.39
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633		0.10	0.20	0.10	0.10
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2		0.78	1.56	0.20	0.78
<i>E. coli</i> No. 29		3.13	6.25	3.13	3.13
<i>E. coli</i> K-12 R5	AAC(6')	6.25	25	0.39	50
<i>E. coli</i> ML1410		0.78	1.56	0.39	0.78
<i>E. coli</i> ML1410 R81	APH(3')-I	0.78	1.56	0.39	0.78
<i>E. coli</i> LA290 R55	AAD(2'')	0.78	1.56	25	100
<i>K. pneumoniae</i> PCI 602		0.78	1.56	0.39	0.78
<i>S. dysenteriae</i> SHIGAE		0.78	1.56	0.39	0.78
<i>S. typhi</i> O-901-W		0.78	0.78	0.39	0.78
<i>S. enteritidis</i> No. 11		0.78	1.56	0.78	1.56
<i>P. mirabilis</i> J-0010		0.39	1.56	0.39	0.78
<i>P. vulgaris</i> OX-19		0.78	1.56	0.39	0.78
<i>P. morgani</i> KONO		1.56	1.56	0.39	1.56
<i>P. rettgeri</i> J-0026		3.13	1.56	25	50
<i>P. inconstans</i> PV16	AAC(2')	0.78	0.78	12.5	25
<i>S. marcescens</i> No. 1		1.56	1.56	0.39	3.13
<i>P. aeruginosa</i> IAM 1007		0.78	1.56	1.56	0.78
<i>P. aeruginosa</i> E-2		3.13	3.13	3.13	1.56
<i>P. aeruginosa</i> H9	APH(3')-II	3.13	6.25	3.13	3.13
<i>P. aeruginosa</i> TI-13	APH(3')-I	1.56	1.56	3.13	1.56
<i>P. aeruginosa</i> 99	AAC(3)	3.13	3.13	100	3.13

AMK : アミカシン、GM : ゲンタマイシン、DKB : ジベカシン

接種菌量 : 10⁶CFU/mL

表VI-2 グラム陽性菌に対する抗菌スペクトル

試験菌	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)		
	ABK	VCM	TEIC
<i>Staphylococcus aureus</i> 209-PJC	0.10	0.39	0.20
<i>Staphylococcus aureus</i> SMITH	0.39	1.56	1.56
<i>Staphylococcus aureus</i> TERAJIMA	0.39	0.78	0.39
<i>Staphylococcus aureus</i> NEUMANN	0.78	1.56	0.78
<i>Staphylococcus aureus</i> E-46	1.56	0.78	0.78
<i>Staphylococcus aureus</i> No.80	0.78	3.13	1.56
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0.10	0.78	3.13
<i>Streptococcus pyogenes</i> S-23	50	0.39	0.05
<i>Streptococcus pyogenes</i> COOK	25	0.39	0.10
<i>Streptococcus pyogenes</i> C-203	50	0.39	0.10
<i>Enterococcus faecalis</i>	50	0.78	0.39
Viridans group <i>Streptococcus</i>	50	0.78	0.39
<i>Streptococcus pneumoniae</i> type I	25	0.39	0.10
<i>Streptococcus pneumoniae</i> type II	12.5	0.39	0.10
<i>Streptococcus pneumoniae</i> type III	50	0.39	0.10
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	0.78	0.78	0.20
<i>Corynebacterium diphtheriae</i> TRONT	0.05	0.39	0.20
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC9341	0.78	0.78	0.20
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC6633	0.20	0.39	0.20
<i>Bacillus anthracis</i>	0.39	1.56	0.20

VCM : バンコマイシン、TEIC : テイコプラニン

接種菌量 : $10^6\text{CFU}/\text{mL}$

表VI-3 グラム陰性菌に対する抗菌スペクトル

試験菌	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)		
	ABK	VCM	TEIC
<i>Escherichia coli</i> NIH JC-2	3.13	>100	>100
<i>Escherichia coli</i> K-12	1.56	>100	>100
<i>Salmonella typhi</i> T-287	0.78	>100	>100
<i>Shigella flexneri</i> 2a EW-10	6.25	>100	>100
<i>Klebsiella pneumoniae</i> NCTC9632	0.78	>100	>100
<i>Enterobacter cloacae</i> NCTC9394	1.56	>100	>100
<i>Serratia marcescens</i> IFO3736	3.13	>100	>100
<i>Proteus vulgaris</i> OX-19	1.56	>100	>100
<i>Proteus mirabilis</i> 1287	1.56	>100	>100
<i>Morganella morganii</i> KONO	6.25	>100	>100
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> Ac-54	100	>100	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> PAO1	1.56	>100	>100

接種菌量 : $10^6\text{CFU}/\text{mL}$

2) 臨床分離菌株に対する抗菌力 (*in vitro*)

① 各種臨床分離好気性菌に対する抗菌力 (*in vitro*)⁴³⁾

表VI-4 各種好気性菌に対する抗菌力

菌種	n		MIC ($\mu\text{g/mL}$)						
			GM	TOB	AMK	ABK	VCM	TEIC	LZD
Methicilin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) ^{※1}	104	MIC ₅₀	16	128	8	0.5	1	1	2
		MIC ₉₀	64	≥ 256	16	1	1	2	2
		Range	≤ 0.06 to ≥ 256	0.25 to ≥ 256	0.5 to 128	0.125 to 2	0.25 to 2	0.25 to 8	1 to 2
Methicilin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA) ^{※2}	102	MIC ₅₀	0.25	0.5	2	0.5	1	0.5	2
		MIC ₉₀	8	8	4	0.5	1	1	2
		Range	0.125 to ≥ 256	≤ 0.06 to 64	0.5 to 8	0.125 to 2	0.25 to 2	≤ 0.06 to 4	1 to 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ^{※3}	189	MIC ₅₀	8	16	64	16	0.25	0.125	1
		MIC ₉₀	8	32	64	32	0.5	0.125	1
		Range	1 to 16	4 to 32	8 to 128	4 to 64	≤ 0.06 to 0.5	≤ 0.06 to 0.25	≤ 0.06 to 2
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ^{※4}	139	MIC ₅₀	0.25	0.5	1	0.5	nt	nt	nt
		MIC ₉₀	0.5	1	2	0.5	nt	nt	nt
		Range	0.125 to 1	0.25 to 4	0.125 to 4	0.25 to 2	nt	nt	nt
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ^{※5}	160	MIC ₅₀	2	1	4	2	nt	nt	nt
		MIC ₉₀	4	2	8	4	nt	nt	nt
		Range	≤ 0.06 to ≥ 256	≤ 0.06 to ≥ 256	0.25 to ≥ 256	≤ 0.06 to ≥ 256	nt	nt	nt

測定方法：CLSI standards M7-A8, nt: not tested

GM：ゲンタマイシン、TOB：トブラマイシン、AMK：アミカシン、VCM：バンコマイシン、TEIC：テイコブラニン、LZD：リネゾリド

各菌種に対して適応を取得している薬剤は以下の通りである。

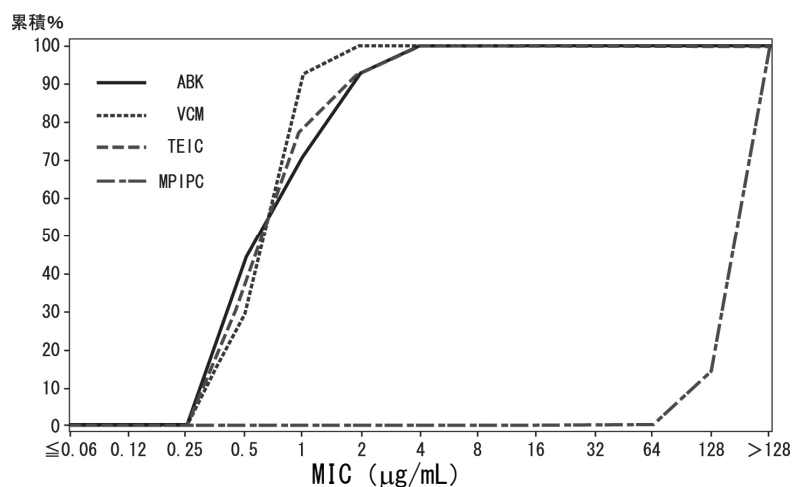
※1：ABK、VCM、TEIC、LZD ※2：GM、VCM(MRCNS) ※3：VCM(PRSP) ※4及び※5：GM、TOB、AMK

② 臨床分離 MRSA 株に対する MIC 分布 (*in vitro*)^{35)、36)}

多施設共同一般臨床試験における有効性解析対象*14例の喀痰検体から分離された14株のMRSAに対するABK、VCM、TEIC及びオキサシリン(MPIPC)の薬剤感受性分布を図VI-1及び表VI-5に示した。ABKのMICは0.5~4 $\mu\text{g/mL}$ の範囲に分布し、MIC₉₀は2 $\mu\text{g/mL}$ であった。

また、入院患者を対象として実施した特定使用成績調査において得られたMRSA 49株に対する各薬剤の感受性分布を表VI-6に示した。ABKのMICは0.5~2 $\mu\text{g/mL}$ の範囲に分布し、MIC₉₀は2 $\mu\text{g/mL}$ であった。

*：最低1回の治験薬の投与が確認され、治験薬投与後に有効性の主要評価項目が評価された症例中、重大な治験実施計画違反がない症例



図VI-1 MRSA 投与前原因菌の薬剤感受性分布 (臨床薬理試験より)

表VI-5 MRSA 投与前原因菌の薬剤感受性分布（臨床薬理試験より）

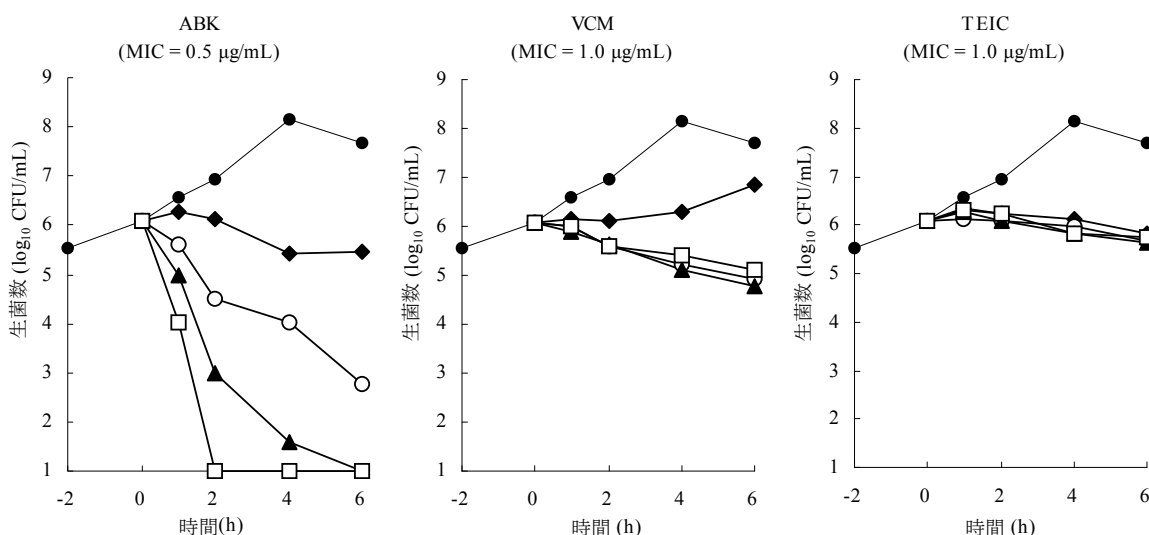
薬剤		濃度 (μg/mL)								MIC ₅₀	MIC ₉₀
		0.25	0.5	1	2	4	8	128	>128		
ABK	度数	0	6	4	3	1	0	0	0	1	2
	累積度数	0	6	10	13	14	14	14	14		
	累積%	0.0	42.9	71.4	92.9	100.0	100.0	100.0	100.0		
VCM	度数	0	4	9	1	0	0	0	0	1	1
	累積度数	0	4	13	14	14	14	14	14		
	累積%	0.0	28.6	92.9	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0		
TEIC	度数	0	5	6	2	1	0	0	0	1	2
	累積度数	0	5	11	13	14	14	14	14		
	累積%	0.0	35.7	78.6	92.9	100.0	100.0	100.0	100.0		
MPIPC	度数	0	0	0	0	0	0	2	12	>128	>128
	累積度数	0	0	0	0	0	0	2	14		
	累積%	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	14.3	100.0		

表VI-6 MRSA 投与前原因菌の薬剤感受性分布（特定使用成績調査より）

薬剤		濃度 (μg/mL)											MIC ₅₀	MIC ₉₀
		0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128		
ABK	度数	0	15	20	14	0	0	0	0	0	0	0	1	2
	累積度数	0	15	35	49	49	49	49	49	49	49	49		
	累積%	0.0	30.6	71.4	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0		
VCM	度数	0	3	44	2	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	累積度数	0	3	47	49	49	49	49	49	49	49	49		
	累積%	0.0	6.1	95.9	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0		
TEIC	度数	0	9	28	8	1	3	0	0	0	0	0	1	2
	累積度数	0	9	37	45	46	49	49	49	49	49	49		
	累積%	0.0	18.4	75.5	91.8	93.9	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0		
MPIPC	度数	0	0	0	0	0	0	0	1	1	16	31	>128	>128
	累積度数	0	0	0	0	0	0	0	1	2	18	49		
	累積%	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	2.0	4.1	36.7	100.0		

3) 殺菌作用 (in vitro)

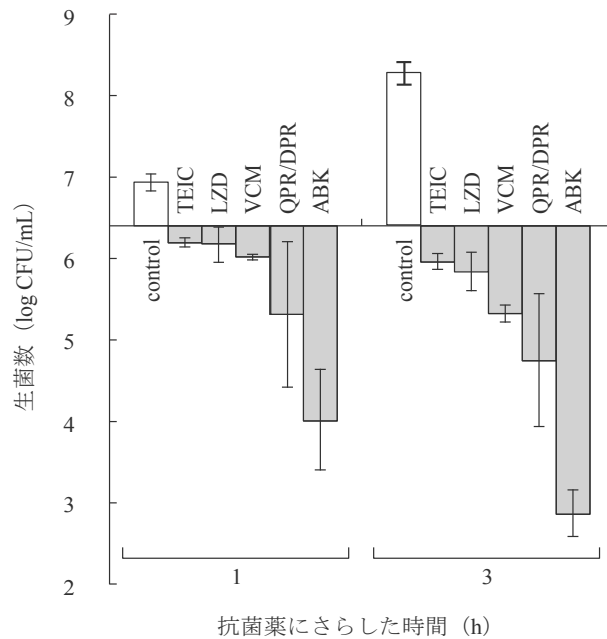
①臨床分離MRSA 6株に対し1~8×MICのABKを作用させたところ、濃度依存的に生菌数が減少した⁴⁴⁾。4×MIC以上の濃度で6株中4株に対し、作用2時間後で生菌数を3log₁₀ CFU/mL以上減少させ、残り2株に対しては作用6時間後で生菌数を2log₁₀ CFU/mL以上減少させた。VCM及びTEICは、1又は2×MIC以上の濃度で増殖を抑制したが、濃度依存的な生菌数の減少は認められず、作用6時間後の生菌数減少は、最大でも1log₁₀ CFU/mL程度であった。



図VI-2 MRSA MSC00944 株に対するABK、VCM、TEICの殺菌作用

◆: 1×MIC; ○: 2×MIC; ▲: 4×MIC; □: 8×MIC; ●: コントロール

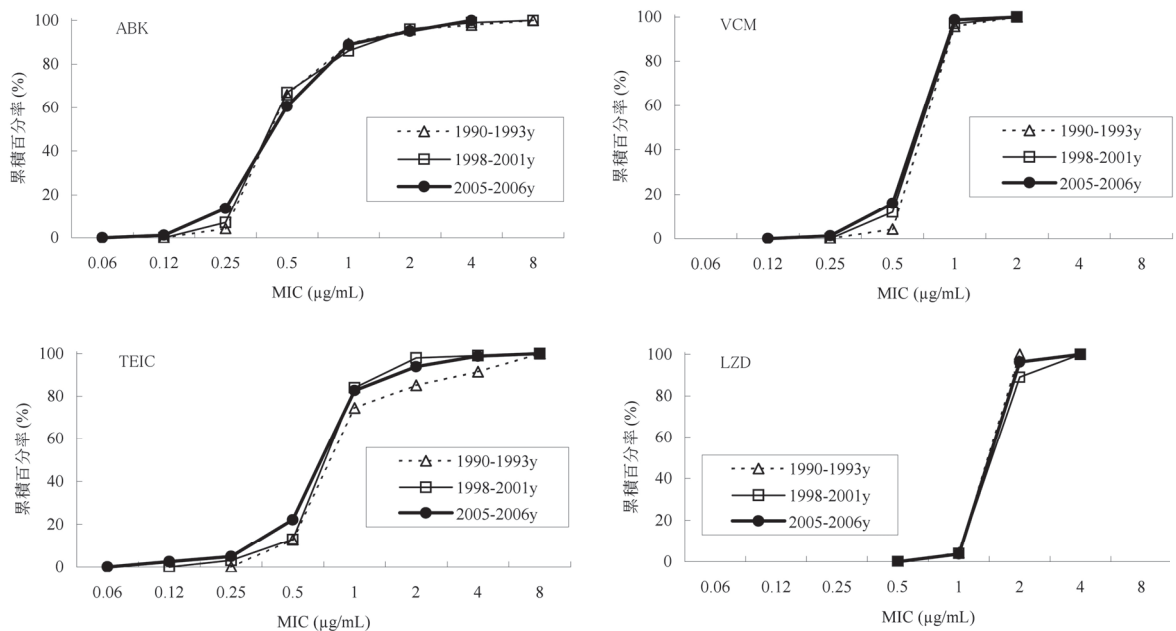
②MRSA 5 株に対し、ABK、VCM、TEIC、LZD、QPR/DPR（キヌプリスチン/ダルホプリスチン）のそれぞれ 4MIC における短時間殺菌効果を測定したところ、ABK は強い殺菌効果を示し、1 時間以内に平均 99.6% の菌細胞を殺菌した⁴⁵⁾。



図VI-3 MRSA 5 株に対する抗 MRSA 薬の短時間殺菌力 (Mean ± S. D.)

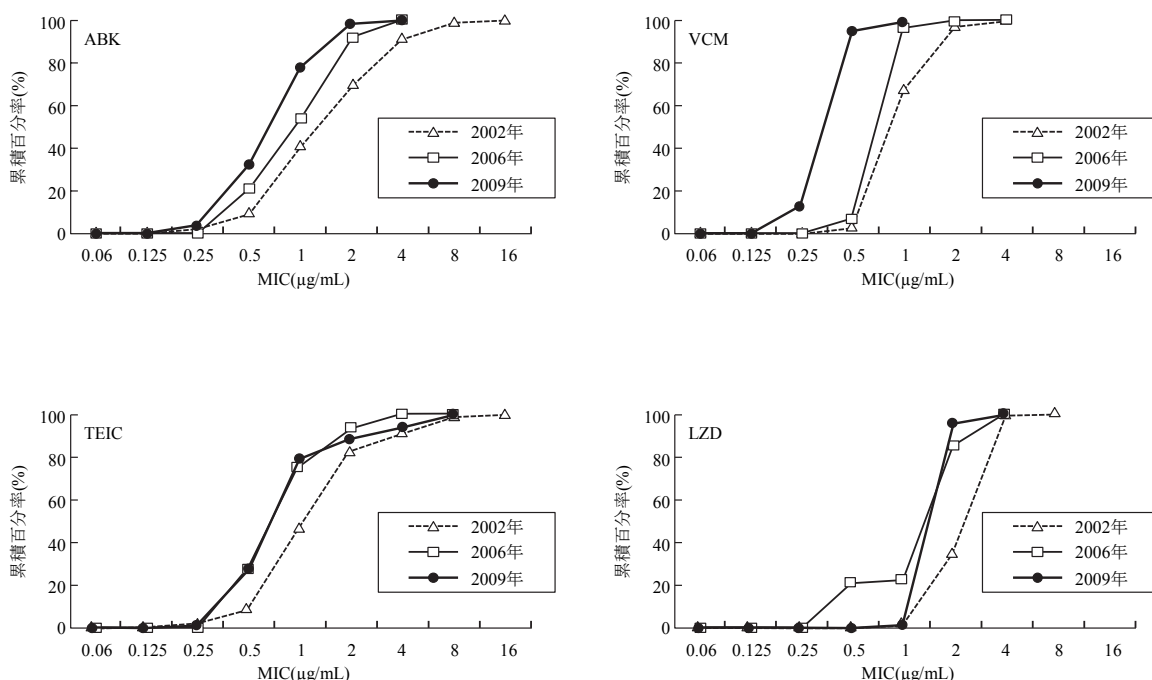
4) 感受性の経年的変化 (in vitro)

①2005 年～2006 年の臨床分離 MRSA を収集し、ABK 上市時（1990 年～1993 年）と小児適応追加申請時（1998 年～2001 年）の臨床分離株と同時に ABK の MIC を測定し、経年的な感受性変化を調査した⁴⁶⁾。その結果、ABK の MIC₅₀ と MIC₉₀ は、ABK 上市時の臨床分離 47 株、小児適応拡大申請時の臨床分離 100 株、2005 年～2006 年の臨床分離 81 株の間で変動はなく、いずれの分離期間においても MIC₅₀ = 0.5 μg/mL、MIC₉₀ = 2 μg/mL であった。VCM では、いずれの分離期間においても MIC₅₀ 及び MIC₉₀ はそれぞれ 1 μg/mL、TEIC 及び LZD では分離期間により僅かに MIC₉₀ の変動が認められた (図VI-4)。



図VI-4 MRSA に対する ABK、VCM、TEIC、LZD の感受性の経年的変化①

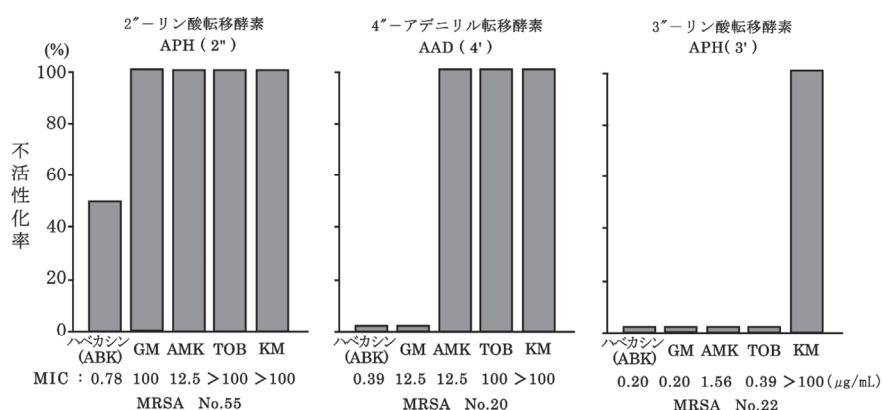
②2002年臨床分離 MRSA 88株、2006年臨床分離 MRSA 91株、2009年臨床分離 MRSA 64株について ABK の MIC を測定し、経年的な感受性変化を調査した結果を図VI-5に示した^{47~49)}。



図VI-5 MRSA に対する ABK、VCM、TEIC、LZD の感受性の経年的変化②

5) MRSA 由来の酵素による AGs 系薬の不活性化率 (in vitro)⁵⁰⁾

2''-アミノ配糖体系抗生物質リン酸転移酵素 (APH(2'')) 活性を持つ No. 55 株、4'-アミノ配糖体系抗生物質アデニル転移酵素 (AAD(4')) 活性を持つ No. 20 株及び 3'-アミノ配糖体系抗生物質リン酸転移酵素 (APH(3')) 活性を持つ No. 22 株の粗酵素を用いて ABK と類薬の不活性化率を比較したところ、ABK の APH(2'') による不活性化率は約 50%あったのに対し GM、AMK、TOB、KM はほぼ 100%不活性化された。AAD(4') 及び APH(3') では、ABK は不活性化されず安定であった。MIC 値と比較してみると、不活性化されにくいものは MIC 値も低い傾向があった。これらの結果は、ABK が MRSA に優れた抗菌力を示すことを裏付けているものと考えられる。



図VI-6 MRSA 由来の酵素による AG 系薬の不活性化率

6) 感染防御能が低下したときの効果 (マウス)

①MINO 耐性 MRSA 感染症に対する防御効果⁵¹⁾

マウスに抗癌剤 Cyclophosphamide を投与し感染防御能を低下させたのち、MRSA を接種し実験的 MRSA 感染症を作成し ABK、AMK、GM、DKB、ミノサイクリン (MINO)、セフメタゾール (CMZ) の治療効果を検討した。MINO 耐性の MRSA、CR-182 株による感染症に対して ABK のみに防御効果が認

められ、その ED₅₀ 値は 0.31 mg/mouse であった。他の薬剤の ED₅₀ 値は 2 mg/mouse 以上で全く効果が認められなかった。

表VI-7 白血球減少マウスの実験的 MRSA 感染症に対する ABK の感染防御効果

被験菌	薬 剤 ^{a)}	MIC (μg/mL)	接種菌量 ^{b)} (CFU/mouse)	Mucin	ED ₅₀ (mg/mouse)
CR-182	ABK	0.78	3.6×10 ⁵ (26LD ₅₀)	+	0.31 (0.02~1.28)
	AMK	12.5			>2
	GM	50			>2
	DKB	50			>2
	MINO	25			>2
	CMZ	25			>8

菌接種時のマウスの血液中白血球数：367±121 cells/mm³

a) 菌接種 2 時間後に皮下投与

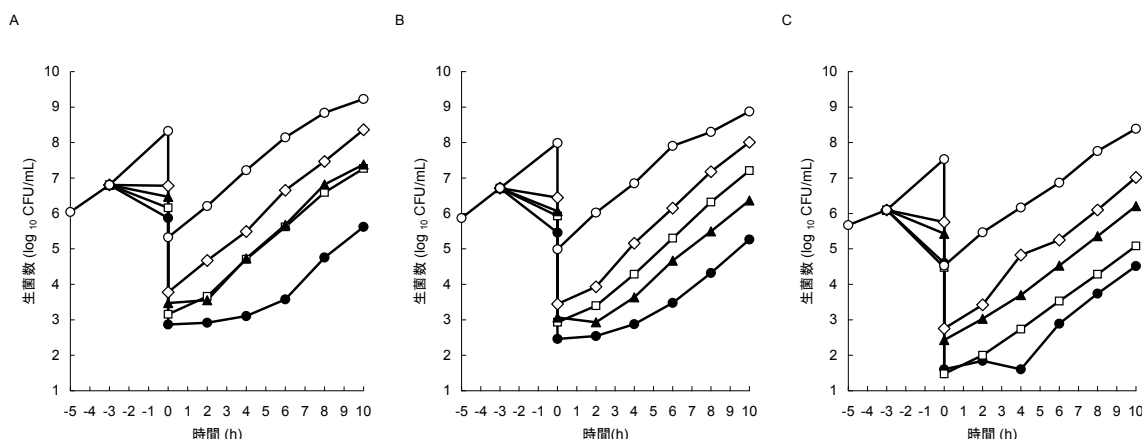
b) Cyclophosphamide 250 mg/kg をマウス腹腔内に投与後、4 日目に菌液を腹腔内接種

②実験的マウス皮下腫瘍感染症に対する防御効果⁵²⁾

マウスに MRSA を背部皮下に接種し、直後、各薬剤 (ABK、GM、ネチルマイシン (NTL)、AMK) を大腿部皮下に投与した。4 日後に背部皮下の腫瘍の有無及び大きさを測定した。ABK は実験的マウス皮下腫瘍に対して最も優れた感染防御効果を示した。

7) PAE 試験 (in vitro)⁵³⁾

臨床分離 MRSA 4 株に 2×MIC の ABK を作用させたところ、算出可能であった 3 株の PAE は、ABK 1 時間作用で平均 1.8 時間、3 時間作用で平均 3.9 時間の PAE が得られた。なお、1 株では ABK を作用させたとき強く殺菌され、PAE の算出が不可能となった。VCM、LZD 及び TEIC を 2×MIC 作用させたときの PAE を ABK と比較評価すると、ABK が最も長い PAE を示した。



図VI-7 ABK、VCM、TEIC、LZD を 3 時間作用させた後の増殖曲線

A: MSC00881 株; B: MSC01448 株; C: MSC03663 株

○: コントロール; ●: ABK; □: VCM; ▲: TEIC; ◇: LZD

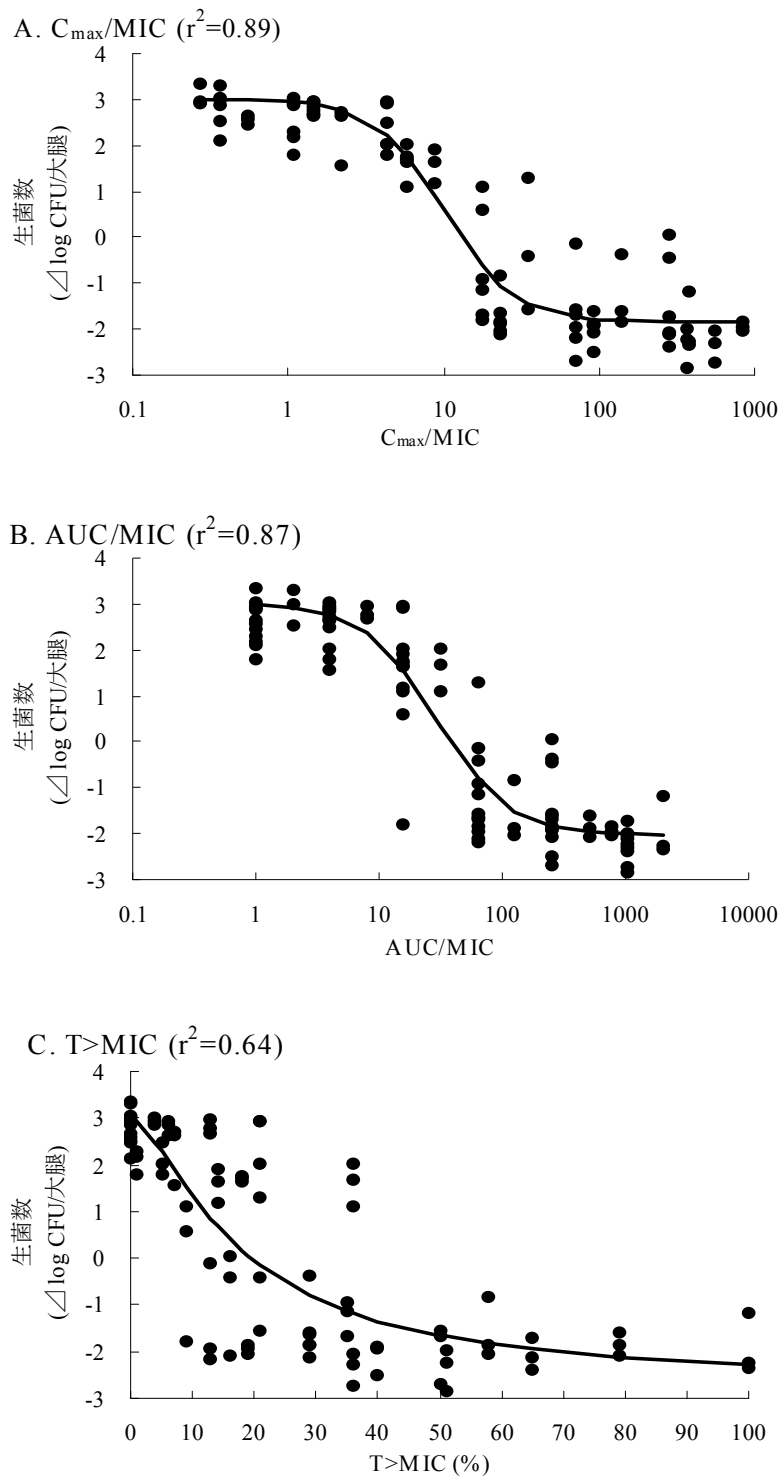
8) PK-PD 解析 (マウス)

①マウス大腿部感染モデルに対する治療効果⁵⁴⁾

臨床分離 MRSA 3 株によるマウス大腿部感染モデルを用いて、各種用法用量における ABK 投与後の大腿部生菌数を測定した。ABK は感染 2 時間後より投与を開始し、総投与量 0.39~1200 mg/kg を 1~6 回に分割して皮下投与した。その結果、いずれの菌株においても ABK の 1 回投与用量ならびに総投与用量に依存して大腿部生菌数が減少した (図VI-8)。

②マウスにおける PK-PD 解析⁵⁵⁾

マウス血漿中の ABK 濃度推移を 1 次吸収を伴う 1-コンパートメントモデルで解析し、得られた PK パラメータと MIC から、ABK の各種用法用量における PK-PD パラメータを算出した。PK-PD パラメータとマウス MRSA 大腿部感染モデルにおける ABK の薬効との相関を Sigmoidal Emax model を用いて解析したところ、ABK の薬効に相関が高い PK-PD パラメータは、C_{max}/MIC 及び AUC/MIC であることが示された (表VI-8)。



図VI-8 MRSA (MSC00944 株) マウス大腿部感染モデルにおける ABK の 薬効と PK-PD パラメータの関係

表VI-8 MRSA マウス大腿部感染モデルにおける薬効と PK-PD パラメータの相関

MRSA	MIC (μ g/mL)	寄与率 (r^2)		
		C_{\max}/MIC	AUC/MIC	$T>MIC$
MSC00944	0.5	0.89	0.87	0.64
MSC03722	1	0.81	0.88	0.80
MSC01448	2	0.81	0.80	0.50

9) 耐性獲得

①試験管内耐性獲得試験 (*in vitro*)⁵⁶⁾

MRSA No. 58、NU10、NU36 の 3 株について試験管内耐性獲得試験を行った結果、ABK は継代初期では NTL と同様の MIC の上昇がみられたが、その後の MIC 上昇は緩慢であった。

②マウスの腎膿瘍モデルを用いた耐性獲得試験 (*in vivo*)⁵⁷⁾

MRSA を静脈内に接種し、腎膿瘍の形成がみられた 4 日目から ABK を 1 日 1 回、4 日間連続皮投与、最終投与の翌日に腎から菌を回収し次のマウスに接種する継代を 4 回繰り返した。

4 代継代したが ABK に対する耐性の獲得はみられなかった。

MRSA のマウスを用いた生体内耐性獲得試験では耐性は認められなかったが、増量的継代培養法による試験管内耐性獲得試験では MIC の上昇がみられたことから、臨床における耐性菌発現の可能性は否定できない。

(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、疾患により異なるが、最高血中濃度は薬効と関係しており、本剤では、その標準的な目安は9~20 $\mu\text{g/mL}$ と考えられている。(「V. 2. 用法及び用量」の項参照)

$C_{\text{max}}/\text{MIC}$ が8以上のとき臨床効果が期待できるため、15~20 $\mu\text{g/mL}$ の目標 C_{peak} が推奨されるとの報告がある⁵⁸⁾。

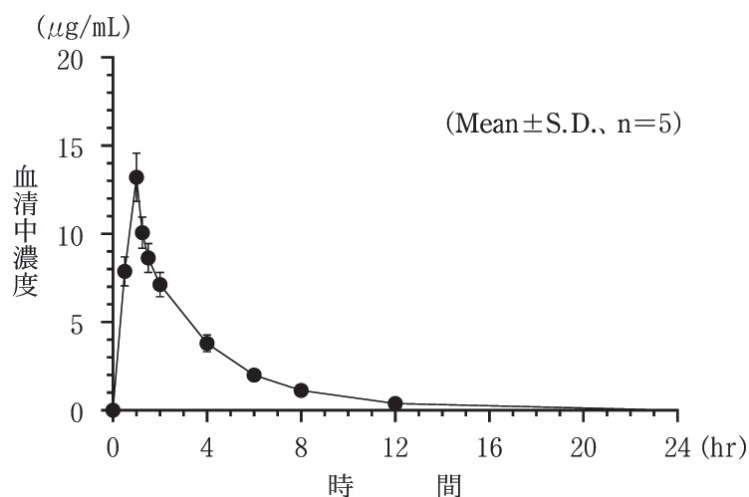
(2) 最高血中濃度到達時間^{37、59、60)}

筋肉内注射の場合は投与終了30分後に、1時間点滴静注では投与終了直後に最高血中濃度が認められた。(「VII. 1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人^{37、59、60)}

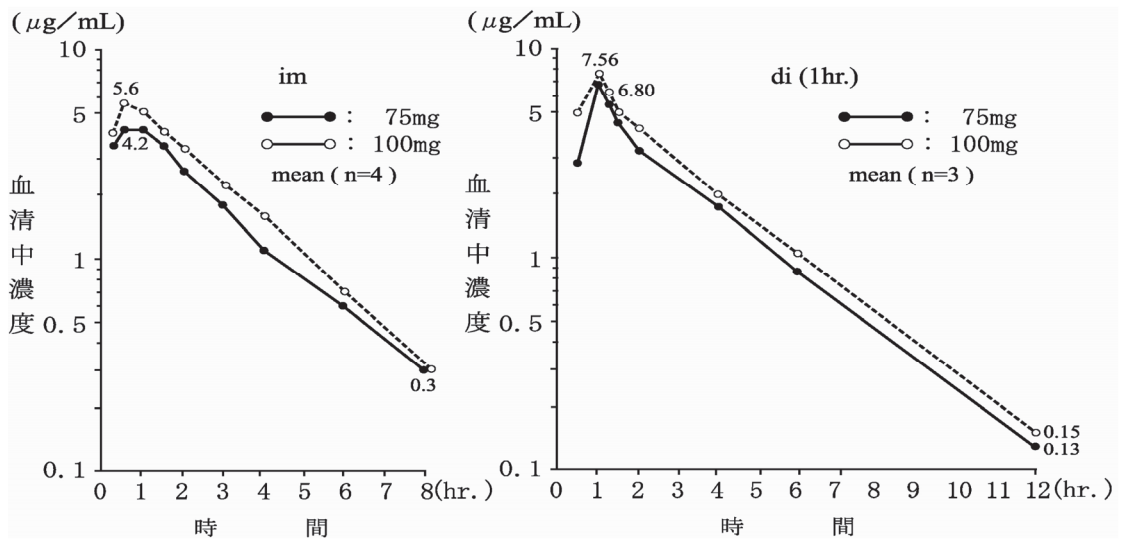
健康成人に本剤200 mgを1時間かけて点滴静注したときの血清中濃度は、**図VII-1**のとおりで、薬物動態パラメータは**表VII-1**のとおりであった。また、75 mg又は100 mgを1時間かけて点滴静注又は筋注したときの血清中濃度は**図VII-2**及び**3**、薬物動態パラメータは**表VII-1**のとおりであった。



図VII-1 200 mg1時間点滴静注(単回投与)したときの血清中濃度推移(健康成人)

表VII-1 健康成人における薬物動態パラメータ

投与方法	1時間点滴静注			筋注	
	200	100	75	100	75
投与量 (mg)	200	100	75	100	75
例数	5	3	3	4	4
T_{max} (hr)	点滴終了時			0.5	
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	13.2	7.56	6.80	5.6	4.2
$T_{1/2}$ (hr)	2.3	2.1	2.8	1.68	1.66
Vd (L/man)	15.4	12.5	12.7	14.2	17.8
CL_{tot} (L/hr/man)	5.11	4.55	4.01	5.75	5.40
AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	40.5	22.0	18.7	17.4	13.9



図VII-2 筋注時の血清中濃度推移

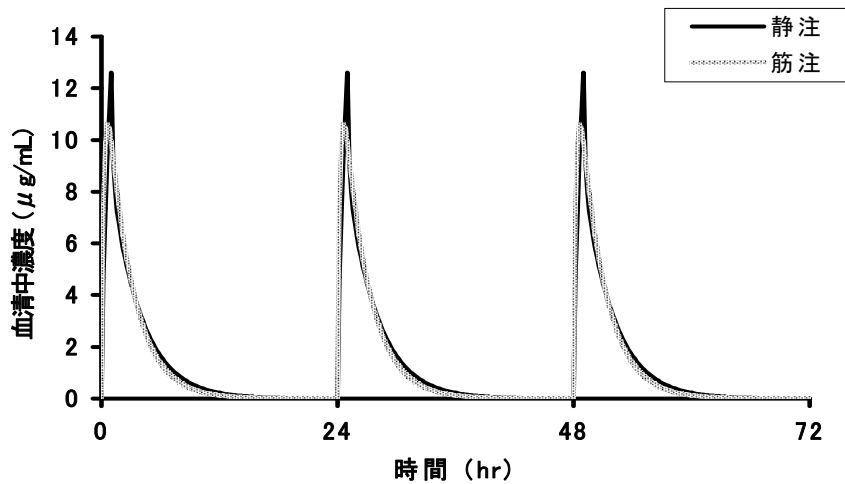
図VII-3 点滴静注時の血清中濃度推移

<参考> 200 mg を筋注投与したときの血清中濃度シミュレーション

4名の同一の健康成人に本剤100mgを静注(1時間点滴)及び筋注投与したときの血清中濃度をそれぞれ、2-コンパートメントモデル及び1次吸収を伴う1-コンパートメントモデルで解析し、得られた薬物動態パラメータ(表VII-2)を用いて、本剤200mgを静注(1時間点滴)及び筋注投与にて1日1回反復投与したときの血清中濃度をシミュレートした結果を図VII-4に示した。解析の結果、筋注投与時では静注投与時に比してCmaxが低めではあるものの、筋注投与時のCmaxも有効性の目安としている9~20μg/mLの範囲に入っており、トラフ濃度についても2μg/mL以下であった。これらのことから筋注投与時と静注投与時のABK血清中濃度推移は類似していると考えられた。

表VII-2 健康成人に100mgを静注(1時間点滴)及び筋注投与したときの薬物動態パラメータ

		被験者 No.				平均値	標準偏差
		1	2	3	4		
点滴静注	Cmax (μg/mL)	7.71	8.54	6.68	8.22	7.79	0.81
	T _{1/2β} (hr)	1.99	1.77	1.92	1.79	1.87	0.11
	AUC _{0-∞} (μg·hr/mL)	20.0	22.6	17.7	19.1	19.9	2.1
	CL (L/hr)	4.99	4.43	5.65	5.25	5.08	0.51
	V _{ss} (L)	12.60	10.42	13.96	11.51	12.12	1.51
筋肉内投与	Tmax (hr)	0.68	0.69	0.56	0.65	0.65	0.06
	Cmax (μg/mL)	4.60	6.02	5.58	5.26	5.37	0.60
	T _{1/2β} (hr)	1.80	1.73	1.53	1.91	1.74	0.16
	AUC _{0-∞} (μg·hr/mL)	15.5	19.9	15.9	18.4	17.4	2.1
	CL/F (L/hr)	6.44	5.04	6.29	5.44	5.80	0.67
	V/F (L)	16.7	12.6	13.9	15.0	14.6	1.7
	Cmax 比(筋注/点滴)	0.60	0.70	0.84	0.64	0.70	0.11
AUC _{0-∞} 比(筋注/点滴)	0.78	0.88	0.90	0.96	0.88	0.07	



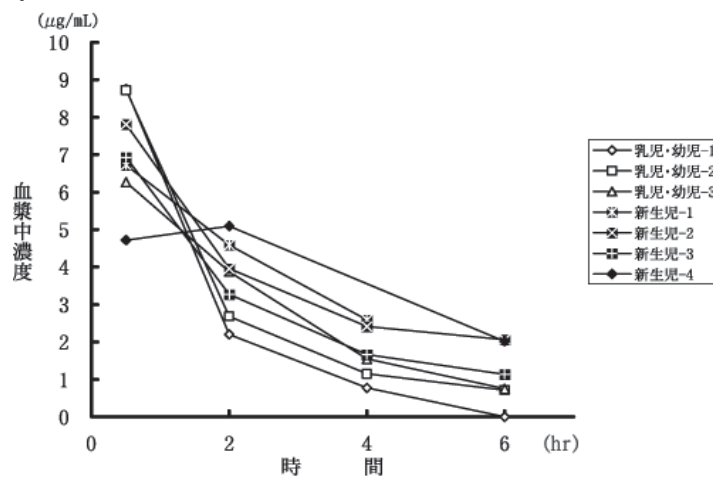
図VII-4 健康成人に200 mgを静注（点滴時間1時間）及び筋注投与したときの血清中濃度シミュレーション

表VII-3 200 mgを筋注及び静注投与時の薬物動態パラメータ（シミュレーション値）

	筋注	静注
T _{max} (hr)	0.64	1.00
C _{max} (μg/mL)	10.6	12.6
C _{trough} (μg/mL)	0.001	0.004
AUC _{0-∞} (μg・hr/mL)	34.2	34.7

2) 小児患者（乳児・幼児：生後29日以上6歳未満まで、新生児：生後28日まで）⁶¹⁾

乳児・幼児、新生児に本剤2~3 mg/kgを30分間点滴静注したときの血漿中濃度は、図VII-5のとおりで、薬物動態パラメータは表VII-4のとおりであった。CL_{tot}は新生児よりも乳児・幼児の方が大きかった。



図VII-5 2~3 mg/kg 30分間点滴静注（単回投与）したときの血漿中濃度推移（小児患者）

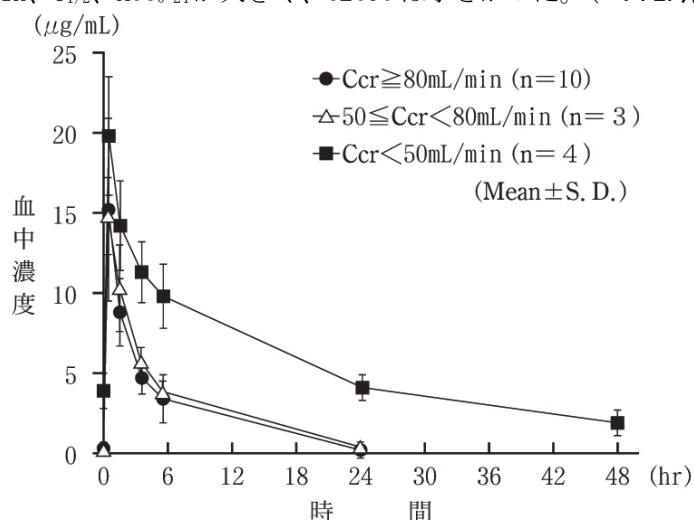
表VII-4 小児における薬物動態パラメータ

年齢区分 (実測年齢)	乳児・幼児 (1歳9箇月~4歳8箇月, n=3)	新生児 (1~18日, n=4)
投与量 (mg/kg)	2.38 ~ 2.92	1.99 ~ 2.99
T _{max} (hr)	0.53	0.88
C _{max} (μg/mL)	7.91	6.64
T _{1/2} (hr)	1.73	3.20
V _{dss} (L/man)	0.304	0.382
CL _{tot} (L/hr/man)	0.154	0.091
AUC _{0-∞} (μg・hr/mL)	17.77	28.71

3) 腎機能障害患者

①200 mg 30分間点滴静注³⁵⁾

腎機能障害程度の異なる患者に本剤 200 mg を 30 分間点滴静注したときの血中濃度は図VII-6 のとおりで、薬物動態パラメータは表VII-5 のとおりであった。腎機能が正常な患者と軽度腎機能障害患者では各パラメータはほぼ同様であり、中等度-高度腎機能障害患者では、腎機能正常患者と比較して C_{min} 、 $T_{1/2}$ 、 AUC_{0-24} が大きく、 CL_{tot} は小さかった。(「V. 2. 用法及び用量」の項参照)



図VII-6 200 mg 30分間点滴静注 (単回投与) したときの血中濃度推移 (腎機能による層別)

表VII-5 患者における腎機能別の薬物動態パラメータ

腎機能程度 (mL/min)	正常 Ccr ≥ 80	n	軽度腎機能障害 50 ≤ Ccr < 80 (n=3)	中等度-高度腎機能障害 Ccr < 50 (n=4)
	Mean ± S.D.		Mean ± S.D.	Mean ± S.D.
T_{max} (hr)	0.47 ± 0.08	10	0.42 ± 0.00	0.50 ± 0.09
C_{max} (μg/mL)	15.2 ± 5.7	10	14.8 ± 2.4	19.8 ± 3.7
C_{min} (μg/mL)	0.3 ± 0.4	10	0.2 ± 0.3	3.9 ± 1.1
$T_{1/2}$ (hr)	3.51 ± 2.67	5	3.95 ± 2.32	16.82 ± 6.02
V_{dss} (L/man)	14.6 ± 4.3	5	15.9 ± 3.9	15.7 ± 3.5
CL_{tot} (L/hr/man)	3.71 ± 1.31	5	3.30 ± 1.06	0.70 ± 0.14
AUC_{0-24} (μg·hr/mL)	58.6 ± 22.5	5	62.9 ± 18.0	188.8 ± 24.0

(Mean ± S. D.)

②100 mg 1時間点滴静注⁶²⁾

健康成人及び腎機能障害程度の異なる患者に本剤 100 mg を 1 時間点滴静注したところ、障害の程度に応じて $T_{1/2}$ の延長が認められた (表VII-6)。

表VII-6 健康成人及び腎機能障害患者における薬物動態パラメータ

腎機能程度 (mL/min)	健康成人 Ccr 100	腎機能障害患者	
		50 ≤ Ccr < 70	30 ≤ Ccr < 50
$T_{1/2\beta}$ (hr)	2.46 ± 0.40	2.91 ± 1.20	4.85 ± 1.63
$V_{d\beta}$ (L/man)	19.12 ± 4.20	16.05 ± 2.34	15.74 ± 3.44
CL_{tot} (L/hr/man)	5.40 ± 0.31	4.10 ± 1.03	2.35 ± 0.51
$AUC_{0-\infty}$ (μg·hr/mL)	18.56 ± 1.04	25.51 ± 6.72	43.85 ± 8.63

(Mean ± S. D.、n=3)

また、クレアチニンクリアランス (Ccr) が 50 未満の患者の 24 時間までの尿中排泄率は 56.9% で Ccr が 100 の健康成人のそれは 90.3% で明らかに障害程度が高くなるにつれ、尿中排泄の遅延傾向が認められた。

(4) 中毒域

最低血中濃度が $2\mu\text{g/mL}$ 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可能性がある。(「V. 2. 用法及び用量」の項参照)

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

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

臨床薬理試験及び特定使用成績調査で収集された血中 ABK 濃度測定値を統合し^{35, 36)}、谷川原らのモデル⁶³⁾を参考にして NONMEM を用いて PPK パラメータを求めた後、ベイズ法により個々の患者の薬物動態パラメータを推定した。

- 1) 成人 (15 歳以上) の患者 180 例、429 ポイントの血中アルベカシン濃度データを用いて、2-コンパートメントモデルに従い母集団解析を行い、薬物動態の変動要因を検討した結果、全身クリアランス (CL) はクレアチニン・クリアランス (Ccr)、年齢及び体重と関連があり、中心コンパートメントの分布容積 (V1) は体重及び年齢と関連があることが明らかとなった (表VII-7)。ベイズ推定により得られた各種薬物動態パラメータを、用法・用量により層別した結果を表VII-8に示した。150~200 mg/日の1日1回投与では、1日2回投与と比較して高いCmaxと低いトラフ濃度を示した⁶⁴⁾。

表VII-7 最終モデルのパラメータ (成人)

母集団平均パラメータ	
CL (L/hr)	$= 0.0272 \times \text{Ccr} + 18.0 / \text{Age}$ Ccr < 80 mL/min
CL (L/hr)	$= 0.0547 \times \text{WT} + 18.0 / \text{Age}$ Ccr \geq 80 mL/min
V1 non-elderly (L)	$= 0.185 \times \text{WT}$ Age < 80 yr
V1 elderly (L)	$= 1.53 \times \text{V1 non-elderly}$ Age \geq 80 yr
V2 (L)	$= 8.72$
Q (L/hr)	$= 5.49$
個体間変動	
ω (CL)	$= 24.3\%$
ω (V1)	$= 42.4\%$
ω (V2)	$= 84.7\%$
個体内変動	
σ	$= 1.59\mu\text{g/mL}$

表VII-8 PPK パラメータに基づく血中濃度シミュレーションにより算出した各種薬物動態パラメータ (成人)

用法・用量	n	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	C _{trough} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC ₀₋₂₄ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	AUC _{cum} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)
150~200 mg/日 (分1)	113	15.18 \pm 4.55	0.76 \pm 0.93	81 \pm 36	717 \pm 435
150~200 mg/日 (分2)	13	8.38 \pm 1.93	1.69 \pm 1.18	81 \pm 26	765 \pm 428
>200 mg/日	17	18.23 \pm 8.22	1.30 \pm 1.76	93 \pm 45	1147 \pm 1042
<150 mg/日	15	9.88 \pm 1.93	1.16 \pm 0.79	75 \pm 23	724 \pm 309
その他	22	17.32 \pm 7.72	1.05 \pm 1.15	94 \pm 48	1224 \pm 687

(Mean \pm S. D.)

- 2) 小児 (15 歳未満) の患者 19 例、33 ポイントの血中アルベカシン濃度データを用いて、1-コンパートメントモデルに従い母集団解析を行い、薬物動態の変動要因を検討した結果を表VII-9に示した。ベイズ推定により得られた各種薬物動態パラメータを、用法・用量により層別した結果を表VII-10に示した⁶⁵⁾。4~6 mg/kg/日の1日1回投与群では、1日2回投与群に対して高いCmax及びトラフ濃度を示した。トラフ濃度が高値を示したのは、1日1回投与群の5例中4例が腎機能が発達段階にある生後3日以内の新生児であったことによると考えられた⁶⁶⁾。

表VII-9 最終モデルのパラメータ (小児)

母集団平均パラメータ
CL (L/hr/kg) = 0.0165 + 0.000422 × HT/Scr
V (L/kg) = 0.404 × Age ^{-0.0593}
個体間変動
ω (CL) = 42.4%
ω (V) = 37.0%
個体内変動
σ = 1.30 μg/mL

表VII-10 PPKパラメータに基づく血中濃度シミュレーションにより算出した各種薬物動態パラメータ (小児)

用法・用量	n	C _{max} (μg/mL)	C _{trough} (μg/mL)	AUC ₀₋₂₄ (μg·hr/mL)	AUC _{cum} (μg·hr/mL)
4~6 mg/kg/日 (分1)	5	10.48±3.75	3.69±2.49	156±67	916±746
4~6 mg/kg/日 (分2)	2	4.96	0.04	25	219
>6 mg/kg/日	6	13.69±8.27	0.18±0.32	54±13	547±426
<4 mg/kg/日	6	7.54±3.47	0.35±0.38	53±26	458±262

(Mean ± S. D.)

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法^{37, 59, 60)}

健康成人に本剤 75 mg、100 mg、200 mg を 1 時間かけて点滴静注又は本剤 75 mg、100 mg を筋注したときの血清中濃度データを収集し、点滴静注の場合は 2-コンパートメントモデル、筋注の場合は 1-コンパートメントモデルに従い解析した。

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) バイオアベイラビリティ

該当しない

(4) 消失速度定数^{37, 60)}

健康成人に本剤 75 mg 又は 100 mg を筋注及び 1 時間かけて点滴静注したときの消失速度定数(Kel)を表VII-11に示した。

表VII-11 健康成人における消失速度定数

投与法	75 mg <i>im</i>	100 mg <i>im</i>	75 mg <i>di</i>	100 mg <i>di</i>
K ₁₂ (hr ⁻¹)	—	—	0.34	1.43
K ₂₁ (hr ⁻¹)	—	—	0.61	1.82
Kel (hr ⁻¹)	0.43	0.42	0.47	0.66

im: 筋注 (mean, n=4)、*di*: 1 時間点滴静注 (mean, n=3)

(5) クリアランス

「VII. 1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度 (表VII-1)」の項参照

(6) 分布容積

「VII. 1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度 (表VII-1)」の項参照

(7) 血漿蛋白結合率⁶⁷⁾

平衡透析法により測定したヒト血清蛋白との結合率は 5~20 μg/mL の濃度範囲で 3~12%であった (*in vitro*)。

表VII-12 ABKのヒト血清蛋白結合率

薬物濃度 (μg/mL)	血清蛋白結合率 (%)
5	11.8 ± 8.70
10	6.79 ± 4.71
20	2.67 ± 6.32

濃度測定法：HPLC (Mean±S. D.、n=4~5)

3. 吸収

該当しない

4. 分布

(1) 血液—脳関門通過性^{68、69)}

<参考>

ラットに³H-ABK 2 mg/kg、イヌにABK 10 mg/kgを筋肉内投与し、以後経時的に組織内放射濃度を測定した結果は次のとおりである。

表VII-13 ラットにおける³H-ABK 2 mg/kgの組織内放射濃度

組 織	投 与 後 時 間			
	30分	2時間	24時間	120時間
血漿(μg/mL)	2.93 ± 0.02	0.23 ± 0.03	0.02 ± 0.00	0.01 ± 0.00
大脳(μg/g)	0.06 ± 0.01	0.01 ± 0.00	N. D.	N. D.
小脳(μg/g)	0.06 ± 0.01	0.01 ± 0.00	N. D.	N. D.

(Mean±S. E.、n=3)

表VII-14 イヌにおけるABK 10 mg/kgの組織内放射濃度

組 織	投 与 後 時 間				
	30分	1時間	2時間	4時間	24時間
血清(μg/mL)	29.62 ± 1.50	23.90 ± 1.26	12.61 ± 0.99	4.07 ± 0.67	N. D.
脳 (μg/g)	0.15 ± 0.14	0.07 ± 0.07	N. D.	N. D.	N. D.

(Mean±S. E.、n=3)

(2) 血液—胎盤関門通過性⁷⁰⁾

<参考>

妊娠18日目のラットに³H-ABK 2 mg/kgを筋肉内投与し、母体及び胎仔組織への移行を検討した。母体の組織内分布率は腎臓を除き各組織とも投与後30分で最高値を示し、腎臓では24時間後が最も高かった。胎仔では2時間後に投与量の0.19%が移行したにすぎず、ABKの胎仔への移行は極めて低かった。

(3) 乳汁への移行性⁷¹⁾

母体5例に本剤50mgを筋注したときの母乳中移行濃度は全例測定限界値(0.07μg/mL)以下であった。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

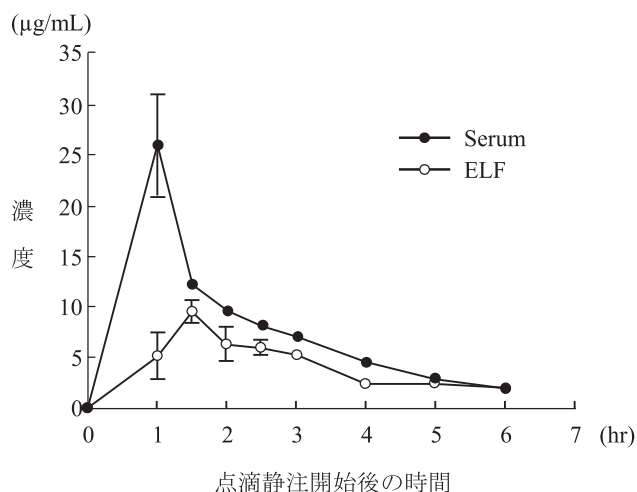
(5) その他の組織への移行性

①喀痰中濃度^{72、73)}

慢性気道感染症患者に本剤100mgを点滴静注したときの喀痰中濃度の最高値は1.15~1.32μg/mLを示した。

②ELF中濃度⁷⁴⁾

6名の健康成人(非喫煙)における気管支鏡下マイクロサンプリング(BMS)法によるABKの気道上皮被覆液(ELF)中移行性を検討した。本剤200mgを1時間かけて点滴静注したときのELF中平均最高薬物濃度は10.4±1.9μg/mL、ELF中最高薬物濃度のCmaxに対する比は40.1%、AUCに対する比は67.6%であった。



図VII-7 ABK 点滴静注後の ELF 中濃度推移

③腹水中濃度^{75, 76)}

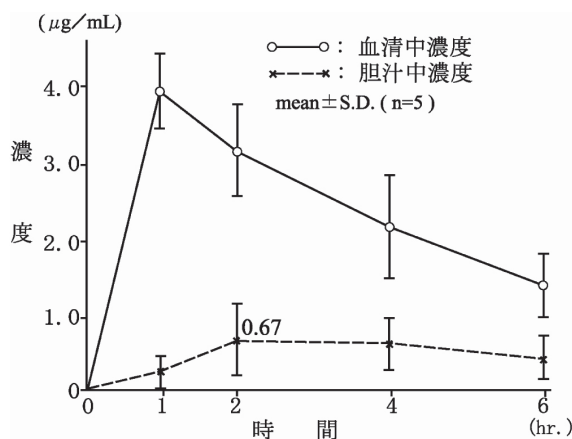
腹膜炎患者に本剤 75 mg を点滴静注したときの最高腹水中濃度は 0.36~5.29 µg/mL であった。

表VII-15 腹膜炎患者における腹水中濃度

No.	年齢/性別	腹水中濃度 (µg/mL) (採取時間)			
1	69/男	0.03 (1)	0.08 (3)	1.59 (6)	0.96 (12)
2	39/男	0.07 (1)	1.05 (3)	2.14 (6)	2.42 (12)
3	17/女	0.18 (1)	2.45 (3)	0.77 (6)	0.22 (12)
4	33/男	0 (1)	1.19 (3)	0.71 (6)	0.22 (12)
5	42/男	0 (1)	0 (3)	0 (6)	0.36 (12)
6	20/男	2.56 (2.7)		1.86 (2.8)	
7	22/女	5.29 (2.5)			

④胆汁中濃度⁷⁷⁾

胆道手術患者に本剤 75 mg を筋注したときの胆汁中濃度は 2 時間後に最高値 0.67 µg/mL を示した。



図VII-8 ABK 筋注後の胆汁中濃度推移

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路⁷⁸⁾

ABK は体内で代謝されず、そのまま尿中に排泄される。

尿中に抗菌活性代謝物は認められていない。

<参考>⁶⁸⁾

ラットに ³H-ABK 2 mg/kg を筋肉内投与し、24 時間までの尿を TLC で分析したところ、ABK の位置にのみ放射能が検出され、同時に行った TLC のバイオオートグラフィーでも ABK の位置にのみ抗

菌活性が認められた。また、 ^3H -ABK 3.4 mg/kg を筋肉内投与し、6 時間までの尿をラジオ HPLC で分析したところ、ABK の位置にのみ放射活性が認められた。これらのことから ABK はほとんど代謝されないものと考えられる。

(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

主として腎臓より排泄される。

(2) 排泄率

健康成人に本剤 200 mg を 1 時間点滴静注 (単回投与) したとき、投与 24 時間までの尿中排泄率は約 80% であった。また、75 mg 又は 100 mg を投与したとき、投与 8 時間までの尿中排泄率は点滴静注で 70~80%、筋注で約 70% であった^{37, 59, 60}。

幼児及び小児に本剤 1.92~2.70 mg/kg を投与した時、投与後 6~8 時間までに投与量の 40.1~56.5% が尿中に排泄された。尿中濃度は、いずれの症例においても投与後 2 時間までが最も高く、112.4~467.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった³⁴。

(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

血液透析⁷⁷⁾

慢性腎不全で血液透析施行中の患者 2 名に本剤 75 mg 筋注後の血中濃度は図 VII-9 のとおりであった。

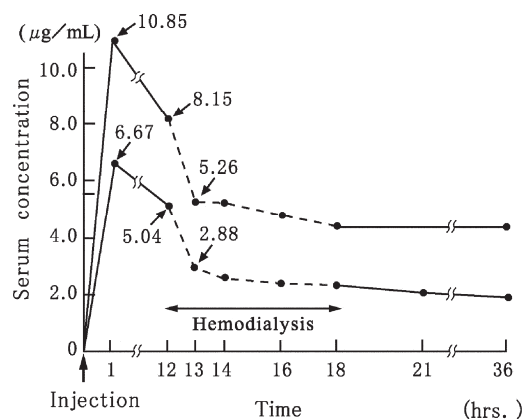


図 VII-9 血液透析患者における ABK 筋注後の血中濃度推

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）

本剤の成分並びにアミノグリコシド系抗生物質又はバシトラシンに対し過敏症の既往歴のある患者

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）

- (1) 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。]
- (2) 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]
- (3) 肝障害のある患者 [肝障害を悪化させるおそれがある。]

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」を参照すること

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) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]
- 2) 低出生体重児、新生児 [「小児等への投与」の2) 3) の項参照]
- 3) 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。]

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、アナフィラキシー様症状**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、小児（特に低出生体重児及び新生児）、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易く、聴力障害の危険性がより大きくなるので、可能な限り**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8 kHzでの検査が有用である。また、3歳未満の患者においては、ABR（聴性脳幹反応）を用いた聴力検査が有用である。

- 3) 急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、投与中は腎機能検査を行うなど慎重に投与すること。特に高齢者や重篤な基礎疾患・合併症を有する患者では、投与量の設定等にも十分留意し、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。
- 4) 神経筋遮断作用による呼吸抑制があらわれるおそれがあるので、麻酔剤、筋弛緩剤と併用する場合、あるいは重症筋無力症の患者に投与する場合には、慎重に投与すること。
- 5) 本剤を点滴静脈内投与するときには、副作用の発生を防ぐため、必ず 30 分以上かけて投与すること。また、投与後は血中濃度をモニタリングすることが望ましい。小児に投与する場合には、原則として本剤の投与終了直後と次回投与直前に血中濃度を測定し、適切な投与計画をたてること。
- 6) 本剤はメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 感染症に対してのみ有用性が認められている。なお、MRSA が検出されただけでは MRSA 感染症とは限らないので、本剤投与にあたっては、次の点に留意すること。
- ① MRSA 感染症の診断が確定した場合にのみ投与することを原則とする。
- ② 臨床症状及び菌の検出状況から MRSA 感染症であることが推定された場合には、個々の患者背景や臨床症状の推移などを考慮のうえ、本剤の投与の可否を判断する。
- 7) 小児に投与する場合には、本剤により症状が改善されない場合は、速やかに他剤に切り替えること。[小児(特に低出生体重児・新生児)では防御機構が未熟であるため、容易に症状が増悪するおそれがある。]
- 8) 肝機能障害があらわれることがあるので、投与中は肝機能検査を行うなど慎重に投与すること。

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 中への蓄積、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 フロセミド アゼセミド等	腎障害及び聴器障害が発現、悪 化するおそれがあるので、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 エンビオマイシン 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 化するおそれがあるので、併用 は避けること。やむを得ず併用 する場合は、減量するなど慎重 に投与すること。 ただし、小児(特に低出生体重 児・新生児)では、バンコマイシ ンは原則併用しないこと。	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。
(小児に投与する場合) 他のアミノグリコシド系抗生物 質(注射剤)	腎障害及び聴器障害が発現、悪 化するおそれがある。	小児(特に低出生体重 児・新生児)では腎機能 が未発達であるため。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
麻酔剤 筋弛緩剤 ツボクラリン 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 A型ボツリヌス毒素等	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 シクロスポリン アムホテリシンB等	腎障害が発現、悪化するおそれがある。	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

市販後使用成績調査の結果

市販後使用成績調査の結果、全国 5,106 施設から総症例 32,557 例の臨床例が報告された。副作用発現症例数は 2,125 例 (6.53%) であり、副作用発現件数は 2,968 件であった。主な副作用は、泌尿器系障害 (腎障害、腎機能障害、BUN 上昇、腎不全、血中クレアチニン上昇等) 1,087 例 (3.34%)、肝臓・胆管系障害 (肝機能障害、肝障害、AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇等) 836 例 (2.57%)、代謝・栄養障害 (A1-P 上昇、LDH 上昇等) 197 例 (0.61%)、皮膚・皮膚付属器障害 (発疹、薬疹等) 101 例 (0.31%)、白血球・網内系障害 (好酸球増多、白血球減少等) 92 例 (0.28%) であった。(ハベカシン注射液の再審査終了時)

高齢者—市販後使用成績調査の結果

市販後使用成績調査の結果、高齢者 (65 歳以上) は総症例 22,921 例の臨床例が報告された。副作用発現例数は 1,493 例 (6.51%) であり、副作用発現件数は 2,133 件であった。主な副作用は、泌尿器系障害 (腎障害、腎機能障害、BUN 上昇、腎不全、血中クレアチニン上昇等) 811 例 (3.54%)、肝臓・胆管系障害 (肝機能障害、肝障害、AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇等) 595 例 (2.60%) 等であった。(ハベカシン注射液の再審査終了時)

小児—市販後使用成績調査の結果

小児適応追加後の小児 (15 歳未満) を対象とした使用成績調査の結果、総症例 750 例の臨床例が報告された。副作用発現例数は 55 例 (7.33%) であり、副作用発現件数は 70 件であった。主な副作用は、臨床検査 17 例 (2.27%)、肝胆道系障害 15 例 (2.00%)、耳及び迷路障害 11 例 (1.47%) であった。(ハベカシン注射液の小児適応追加再審査終了時)

1 日 1 回投与臨床薬理試験の結果

1 日 1 回投与について検討した臨床試験 (19 例) の結果、副作用発現例数は 3 例 (15.8%) であり、副作用発現件数は 3 件であった。また、臨床検査値の異常変動に関する副作用発現例数は 7 例 (36.8%) であり、副作用発現件数は 12 件であった。主な副作用は、臨床検査 (好酸球百分率増加、単球百分率増加、血中尿素増加等) 7 例 (36.8%)、胃腸障害 (下痢) 2 例 (10.5%) であった。(1 日 1 回投与承認時)

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用

- ①ショック(0.1%未満)を起こすことがあるので、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。
- ②痙攣(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、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眩暈、耳鳴、耳閉感(0.1%未満)、また、難聴(0.1~5%未満)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。
- ④急性腎不全等の重篤な腎障害(0.1~5%未満)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。
- ⑤汎血球減少(0.1%未満)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) その他の副作用

その他の副作用

種類\頻度	0.1~5%未満	0.1%未満
肝臓 ^{注1)}	AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、LDH、 γ -GTPの上昇等	黄疸等
腎臓	腎機能障害 ^{注2)} (BUN、クレアチニンの上昇等)、蛋白尿、カリウム等電解質の異常	浮腫、血尿
過敏症 ^{注3)}	発疹等	掻痒、発赤、発熱、蕁麻疹等
血液 ^{注4)}	貧血、白血球減少、血小板減少、好酸球増多等	—————
消化器	下痢等	下血 ^{注1)} 、軟便、腹痛、悪心・嘔吐、食欲不振等
注射部位	—————	注射局所の疼痛又は硬結(筋肉内注射時)
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)
その他	—————	頭痛、手指しびれ感、全身倦怠感

注1)観察を十分に行い、異常が認められた場合又は症状があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

注2)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。

注3)症状があらわれた場合には、投与を中止すること。

注4)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。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

表1 ハベカシン注射液の使用成績調査の集計結果

対 象	時 期	副作用発現症例数・件数(%)	
		承認時迄 の 調 査	使用成績 調査の累計 (H2.9.28 ～ H6.9.27)
調 査 施 設 数		175	5,106
調 査 症 例 数 ①		1,427	32,557
副作用発現症例数②		150	2,125
副作用発現件数		266	2,968
副作用発現症例率 (②/①×100)		10.51%	6.53%
			合 計
			5,191
			33,984
			2,275
			3,234
			6.69%

副作用の種類	副作用発現症例数・件数(%)		
	承認時迄 の 調 査	使用成績 調査の累計	合 計
皮膚・皮膚付属器障	12(0.84)	101(0.31)	113(0.33)
紅 斑	1(0.07)	2(0.01)	3(0.01)
紅斑性皮膚疹		1(0.003)	1(0.003)
湿 疹		2(0.01)	2(0.01)
蕁麻疹	1(0.07)	4(0.01)	5(0.01)
そう痒(症)		2(0.01)	2(0.01)
かゆみ		1(0.003)	1(0.003)
そう痒感	1(0.07)	1(0.003)	2(0.01)
多形滲出性紅斑		1(0.003)	1(0.003)
円形脱毛症		1(0.003)	1(0.003)
発 疹	10(0.70)	44(0.14)	54(0.16)
中毒疹		3(0.01)	3(0.01)
皮 疹		12(0.04)	12(0.04)
薬 疹		25(0.08)	25(0.07)
皮膚炎	1(0.07)	1(0.003)	2(0.01)
皮膚菲薄化		1(0.003)	1(0.003)
皮下出血		1(0.003)	1(0.003)
皮膚剥離		2(0.01)	2(0.01)
筋・骨格系障害	0	1(0.003)	1(0.003)
横紋筋融解		1(0.003)	1(0.003)
中枢・末梢神経系障	2(0.14)	16(0.05)	18(0.05)
痙 攣		4(0.01)	4(0.01)
痙攣発作		1(0.003)	1(0.003)
重症筋無力症		1(0.003)	1(0.003)
手指しびれ(感)	1(0.07)	1(0.003)	2(0.01)
手足のしびれ		1(0.003)	1(0.003)
めまい		5(0.02)	5(0.02)
ふらつき(感)		1(0.003)	1(0.003)
ふらふら(感)	1(0.07)	0	1(0.003)

副作用の種類	副作用発現症例数・件数(%)		
	承認時迄 の 調 査	使用成績 調査の累計	合 計
末梢神経障害		1(0.003)	1(0.003)
ミオクロヌス		1(0.003)	1(0.003)
自律神経系障害	1(0.07)	1(0.003)	2(0.01)
動 悸		1(0.003)	1(0.003)
発 汗	1(0.07)	0	1(0.003)
聴覚・前庭障害	4(0.28)	44(0.14)	48(0.14)
耳 鳴	1(0.07)	5(0.02)	6(0.02)
耳閉感	1(0.07)	0	1(0.003)
聴器毒性		1(0.003)	1(0.003)
第8脳神経障害		2(0.01)	2(0.01)
難 聴		28(0.09)	28(0.08)
聴力低下	2(0.14)	4(0.01)	6(0.02)
聴覚障害		6(0.02)	6(0.02)
その他の特殊感覚障	0	1(0.003)	1(0.003)
苦 味		1(0.003)	1(0.003)
消化管障害	4(0.28)	66(0.20)	70(0.21)
胃潰瘍		1(0.003)	1(0.003)
消化管出血		2(0.01)	2(0.01)
嘔 気		7(0.02)	7(0.02)
悪 心		2(0.01)	2(0.01)
吐き気		1(0.003)	1(0.003)
むかつき		1(0.003)	1(0.003)
嘔 吐		9(0.03)	9(0.03)
偽膜性大腸炎		1(0.003)	1(0.003)
下 痢	3(0.21)	25(0.08)	28(0.08)
軟 便	1(0.07)	1(0.003)	2(0.01)
食欲不振		6(0.02)	6(0.02)
食思不振		3(0.01)	3(0.01)
食欲減退		2(0.01)	2(0.01)
腹 痛	1(0.07)	1(0.003)	2(0.01)
痙攣性イレウス		1(0.003)	1(0.003)
下 血		3(0.01)	3(0.01)
血 便		2(0.01)	2(0.01)
血清アミラーゼ上昇		2(0.01)	2(0.01)
唾液分泌障害		1(0.003)	1(0.003)
腸 炎		1(0.003)	1(0.003)
出血性腸炎		2(0.01)	2(0.01)

副作用の種類	副作用発現症例数・件数(%)		
	承認時迄の調査	使用成績調査の累計	合計
便異常		1(0.003)	1(0.003)
肝臓・胆管系障害	66(4.63)	836(2.57)	902(2.65)
黄疸	1(0.07)	11(0.03)	12(0.04)
肝炎		5(0.02)	5(0.02)
急性肝炎		1(0.003)	1(0.003)
肝機能異常		59(0.18)	59(0.17)
肝機能悪化		2(0.01)	2(0.01)
肝機能検査異常		2(0.01)	2(0.01)
肝機能障害		243(0.75)	243(0.72)
肝機能低下		3(0.01)	3(0.01)
肝機能障害の増		1(0.003)	1(0.003)
肝障害		240(0.74)	240(0.71)
肝腫大	1(0.07)	0	1(0.003)
肝不全		4(0.01)	4(0.01)
AST(GOT)上昇	51(3.57)	187(0.57)	238(0.70)
ALT(GPT)上昇	58(4.06)	171(0.53)	229(0.67)
チモール混濁反応異常		1(0.003)	1(0.003)
高ビリルビン血症		3(0.01)	3(0.01)
ビリルビン値上		13(0.04)	13(0.04)
直接ビリルビン上昇		1(0.003)	1(0.003)
トランスアミナーゼ(値)上昇		6(0.02)	6(0.02)
LAP 上昇	4(0.28)	2(0.01)	6(0.02)
硫酸銅混濁反応異常		1(0.003)	1(0.003)
肝酵素上昇		8(0.02)	8(0.02)
γ-GTP 上昇	9(0.63)	51(0.16)	60(0.18)
ALT(GPT)低下		1(0.003)	1(0.003)
代謝・栄養障害	23(1.61)	197(0.61)	220(0.65)
アルカリフォスファターゼ上昇		1(0.003)	1(0.003)
Al-P 上昇	16(1.12)	67(0.21)	83(0.24)
代謝性アルカローシ		1(0.003)	1(0.003)
AG 比異常		1(0.003)	1(0.003)
LDH 上昇	6(0.42)	59(0.18)	65(0.19)
血清LDH 上昇		1(0.003)	1(0.003)
高カリウム血症		16(0.05)	16(0.05)
血清カリウム上	2(0.14)	16(0.05)	18(0.05)
高カルシウム血症		2(0.01)	2(0.01)
血清カルシウム上昇		2(0.01)	2(0.01)
高血糖		1(0.003)	1(0.003)
高ナトリウム血症		4(0.01)	4(0.01)

副作用の種類	副作用発現症例数・件数(%)		
	承認時迄の調査	使用成績調査の累計	合計
血中尿酸上昇		2(0.01)	2(0.01)
低カリウム血症		4(0.01)	4(0.01)
血清カリウム低		6(0.02)	6(0.02)
低カルシウム血症		1(0.003)	1(0.003)
血中カルシウム低下		6(0.02)	6(0.02)
低クロール血症	1(0.07)	4(0.01)	5(0.01)
低血糖		1(0.003)	1(0.003)
低血糖性反応		1(0.003)	1(0.003)
低蛋白血症		7(0.02)	7(0.02)
血清総蛋白減少		1(0.003)	1(0.003)
低ナトリウム血症		10(0.03)	10(0.03)
血中ナトリウム低下		4(0.01)	4(0.01)
低マグネシウム血症		1(0.003)	1(0.003)
電解質異常		8(0.02)	8(0.02)
酸塩基平衡障害		1(0.003)	1(0.003)
糖尿		2(0.01)	2(0.01)
尿糖陽性		1(0.003)	1(0.003)
低アルブミン血症		2(0.01)	2(0.01)
血清クロール上		2(0.01)	2(0.01)
低リン酸血症		1(0.003)	1(0.003)
内分泌障害	0	1(0.003)	1(0.003)
ADH 分泌不適合症候群		1(0.003)	1(0.003)
心・血管障害(一	0	1(0.003)	1(0.003)
一過性血圧下降		1(0.003)	1(0.003)
心筋・心内膜・心膜・弁膜障害	0	1(0.003)	1(0.003)
心筋障害		1(0.003)	1(0.003)
心拍数・心リズム障害	0	1(0.003)	1(0.003)
徐脈		1(0.003)	1(0.003)
血管(心臓外)障害	0	3(0.01)	3(0.01)
全身発赤		1(0.003)	1(0.003)
発赤		2(0.01)	2(0.01)
呼吸器系障害	0	5(0.02)	5(0.01)
気管支喘息		1(0.003)	1(0.003)
呼吸不全		1(0.003)	1(0.003)
呼吸抑制		1(0.003)	1(0.003)
間質性肺炎		1(0.003)	1(0.003)
好酸球性肺炎		1(0.003)	1(0.003)
赤血球障害	1(0.07)	73(0.22)	74(0.22)
骨髄抑制		2(0.01)	2(0.01)

副作用の種類	副作用発現症例数・件数(%)		
	承認時迄の調査	使用成績調査の累計	合計
低色素性貧血		1(0.003)	1(0.003)
汎血球減少(症)		5(0.02)	5(0.01)
貧血		54(0.17)	54(0.16)
Hb 減少		2(0.01)	2(0.01)
赤血球減少	1(0.07)	7(0.02)	8(0.02)
ヘマトクリット値減少	1(0.07)	3(0.01)	4(0.01)
ヘモグロビン減	1(0.07)	1(0.003)	2(0.01)
溶血性貧血		1(0.003)	1(0.003)
白血球・網内系障	24(1.68)	92(0.28)	116(0.34)
顆粒球減少(症)		8(0.02)	8(0.02)
好中球減少	1(0.07)	5(0.02)	6(0.02)
好酸球増多(症)	20(1.40)	42(0.13)	62(0.18)
単球増多(症)	1(0.07)	2(0.01)	3(0.01)
白血球減少(症)	2(0.14)	31(0.10)	33(0.10)
白血球増多(症)		3(0.01)	3(0.01)
リンパ球減少	1(0.07)	1(0.003)	2(0.01)
リンパ球増多	1(0.07)	1(0.003)	2(0.01)
好塩基球増多		1(0.003)	1(0.003)
白血球分画異常		1(0.003)	1(0.003)
血小板・出血凝血障	4(0.28)	60(0.18)	64(0.19)
凝固異常		1(0.003)	1(0.003)
血小板血症		1(0.003)	1(0.003)
血小板増加		2(0.01)	2(0.01)
血小板増多(症)	1(0.07)	1(0.003)	2(0.01)
血小板減少(症)	3(0.21)	50(0.15)	53(0.16)
出血傾向		4(0.01)	4(0.01)
APTT 延長		1(0.003)	1(0.003)
泌尿器系障害	37(2.59)	1087(3.34)	1124(3.31)
血中クレアチニン上昇	13(0.91)	110(0.34)	123(0.36)
間質性腎炎		1(0.003)	1(0.003)
急性腎不全		28(0.09)	28(0.08)
クレアチンクリアランス低	1(0.07)	2(0.01)	3(0.01)
血尿		11(0.03)	11(0.03)
顕微鏡的血尿	2(0.14)	1(0.003)	3(0.01)
IgA 腎症		1(0.003)	1(0.003)
出血性膀胱炎		2(0.01)	2(0.01)
腎機能異常		74(0.23)	74(0.22)
腎機能悪化		13(0.04)	13(0.04)
腎機能試験異常		2(0.01)	2(0.01)

副作用の種類	副作用発現症例数・件数(%)		
	承認時迄の調査	使用成績調査の累計	合計
腎機能障害		225(0.69)	225(0.66)
腎機能不全		5(0.02)	5(0.01)
腎不全		112(0.34)	112(0.33)
腎不全悪化		6(0.02)	6(0.02)
PSP 試験異常	1(0.07)	0	1(0.003)
腎障害		294(0.90)	294(0.87)
腎機能障害の増		4(0.01)	4(0.01)
尿細管障害		8(0.02)	8(0.02)
多尿		1(0.003)	1(0.003)
蛋白尿		37(0.11)	37(0.11)
尿蛋白増加	1(0.07)	3(0.01)	4(0.01)
尿蛋白陽性	2(0.14)	6(0.02)	8(0.02)
尿検査異常		1(0.003)	1(0.003)
尿円柱	9(0.63)	1(0.003)	10(0.03)
尿中 WBC 増加	2(0.14)	0	2(0.01)
BUN 上昇	21(1.47)	194(0.60)	215(0.63)
血中尿素窒素上		2(0.01)	2(0.01)
高尿素窒素血症		2(0.01)	2(0.01)
尿素窒素上昇		17(0.05)	17(0.05)
乏尿		12(0.04)	12(0.04)
尿量減少		14(0.04)	14(0.04)
尿中β2ミクログロブリン上昇	1(0.07)	4(0.01)	5(0.01)
NAG 上昇		2(0.01)	2(0.01)
一般的全身障害	1(0.07)	32(0.10)	33(0.10)
アナフィラキシー・ショック		1(0.003)	1(0.003)
薬物性ショック		1(0.003)	1(0.003)
顔面浮腫	1(0.07)	1(0.003)	2(0.01)
頭痛	1(0.07)	3(0.01)	4(0.01)
発熱		17(0.05)	17(0.05)
薬物性発熱		1(0.003)	1(0.003)
倦怠(感)		1(0.003)	1(0.003)
全身倦怠(感)		3(0.01)	3(0.01)
腹部膨満		1(0.003)	1(0.003)
浮腫		2(0.01)	2(0.01)
顔面潮紅		1(0.003)	1(0.003)
適用部位障害	3(0.21)	1(0.003)	4(0.01)
注射部疼痛	3(0.21)	1(0.003)	4(0.01)
抵抗機構障害	0	1(0.003)	1(0.003)
呼吸器カンジダ		1(0.003)	1(0.003)

表 2 小児適応追加時使用成績調査の副作用発現状況の一覧

時 期	承認時迄の 状 況 ^{注1}	使用成績 調査の累計		合 計	
調査施設数 [#]	12	103		112	
調査症例数	15	750		765	
副作用等の発現症例数	0	55		55	
副作用等の発現件数	0	70		70	
副作用等の発現症例率	0	7.33		7.19	
副作用等の種類 ^{注2}	網掛け：種類別発現症例数（発現率（%）） 非網掛け：種類別発現件数（発現率（%））				
	承認時迄の 状 況 ^{注1}	使用成績調査の累計			
		全体		重篤	
血液およびリンパ系障害	—	4	例 (0.53)	0	例
貧血 NOS	—	4	件 (0.53)	0	件
耳および迷路障害	—	11	例 (1.47)	7	例 (0.93)
感音性難聴	—	3	件 (0.40)	3	件 (0.40)
ろう NOS	—	2	件 (0.27)	0	件
聴覚障害	—	4	件 (0.53)	2	件 (0.27)
片耳ろう	—	1	件 (0.13)	1	件 (0.13)
両耳ろう	—	1	件 (0.13)	1	件 (0.13)
胃腸障害	—	3	例 (0.40)	1	例 (0.13)
* 血性下痢	—	1	件 (0.13)	1	件 (0.13)
下痢 NOS	—	2	件 (0.27)	0	件
嘔吐 NOS	—	1	件 (0.13)	0	件
肝胆道系障害	—	15	例 (2.00)	2	例 (0.27)
* 肝障害 NOS	—	1	件 (0.13)	1	件 (0.13)
肝機能異常 NOS	—	14	件 (1.87)	1	件 (0.13)
臨床検査	—	17	例 (2.27)	4	例 (0.53)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	—	3	件 (0.40)	0	件
* アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	—	1	件 (0.13)	1	件 (0.13)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	—	3	件 (0.40)	0	件
聴力図異常	—	5	件 (0.67)	2	件 (0.27)
尿中β ₂ ミクログロブリン増加	—	1	件 (0.13)	0	件
β-Nアセチル-D-グルコサミニダーゼ増加	—	1	件 (0.13)	0	件
血中クレアチニン増加	—	1	件 (0.13)	0	件
血中乳酸脱水素酵素増加	—	1	件 (0.13)	0	件
血中尿素増加	—	1	件 (0.13)	0	件
好酸球数増加	—	2	件 (0.27)	0	件
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	—	1	件 (0.13)	0	件
* ヘモグロビン減少	—	1	件 (0.13)	1	件 (0.13)
血小板数減少	—	3	件 (0.40)	0	件
尿量減少	—	1	件 (0.13)	0	件
トランスアミナーゼ上昇	—	1	件 (0.13)	0	件
代謝および栄養障害	—	1	例 (0.13)	0	例
低カルシウム血症	—	1	件 (0.13)	0	件
神経系障害	—	1	例 (0.13)	0	例
痙攣 NOS	—	1	件 (0.13)	0	件
腎および尿路障害	—	6	例 (0.80)	2	例 (0.27)
腎障害 NOS	—	3	件 (0.40)	1	件 (0.13)
急性腎不全	—	1	件 (0.13)	1	件 (0.13)
腎機能障害 NOS	—	2	件 (0.27)	0	件
呼吸器、胸郭および縦隔障害	—	1	例 (0.13)	1	例 (0.13)
* 呼吸不全	—	1	件 (0.13)	1	件 (0.13)
皮膚および皮下組織障害	—	1	例 (0.13)	0	例
発疹 NOS	—	1	件 (0.13)	0	件

* 再審査申請時の「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症

調査施設数は診療科毎に集計した。

注1：承認時迄の状況は、小児科領域の臨床試験（平成3年12月～平成5年3月）について集計した。

注2：副作用等の種類は「ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）」Ver5.1の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）を用いて集計した。

表3 特定使用成績調査の副作用一覧（用法・用量一部変更承認時）³⁶⁾

①成人（15歳以上）における副作用件数

投与量群	150～ 200mg/日 (分1)	150～ 200mg/日 (分2)	>200mg/日	<150mg/日	その他	計
症例数	133	19	19	17	22	210
副作用発現症例数	21	4	3	4	3	35
副作用発現件数	36	7	5	9	7	64
副作用発現症例率（%）	15.8	21.1	15.8	23.5	13.6	16.7
副作用等の種類 ^{注)}	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）					
血液およびリンパ系障害	2	0	0	0	0	2（1.0）
貧血	2	0	0	0	0	2（1.0）
肝胆道系障害	6	1	1	0	0	8（3.8）
肝機能異常	4	1	1	0	0	6（2.9）
肝障害	2	0	0	0	0	2（1.0）
臨床検査	13	2	2	4	3	24（11.4）
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	5	1	0	2	2	10（4.8）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5	1	1	2	2	11（5.2）
血中クレアチニン増加	1	1	0	1	0	3（1.4）
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	1	0	0	1（0.5）
血中ナトリウム増加	0	0	0	1	0	1（0.5）
血中尿素増加	2	0	0	1	1	4（1.9）
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3	1	1	0	0	5（2.4）
*尿中ブドウ糖陽性	0	0	0	1	0	1（0.5）
肝機能検査値異常	1	0	0	0	0	1（0.5）
血小板数減少	1	0	0	0	0	1（0.5）
血中アルカリホスファターゼ増加	2	1	0	0	1	4（1.9）
肝酵素上昇	3	0	0	0	1	4（1.9）
代謝および栄養障害	3	0	0	1	0	4（1.9）
*高ナトリウム血症	1	0	0	0	0	1（0.5）
*低クロール血症	1	0	0	0	0	1（0.5）
低カリウム血症	1	0	0	1	0	2（1.0）
*低ナトリウム血症	1	0	0	0	0	1（0.5）
神経系障害	1	0	0	0	0	1（0.5）
痙攣	1	0	0	0	0	1（0.5）
腎および尿路障害	0	0	1	0	0	1（0.5）
腎機能障害	0	0	1	0	0	1（0.5）
皮膚および皮下組織障害	0	1	0	0	0	1（0.5）
発疹	0	1	0	0	0	1（0.5）

*：「使用上の注意」（2007年3月改訂（第2版）添付文書）から予測できない副作用

網かけ：同一症例で同一の器官別大分類内の事象を複数発現している場合は、1例として集計した。

副作用等の種類は「ICH国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）」Ver 9.1の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）を用いて集計した。

②小児（15歳未満）における副作用件数

投与量群	4～6 mg/kg/日（分1）	4～6 mg/kg/日（分2）	>6 mg/kg/日	<4 mg/kg/日	計
症例数	10	5	10	8	33
副作用発現症例数	0	0	2	0	2
副作用発現件数	0	0	2	0	2
副作用発現症例率（%）	0.0	0.0	20.0	0.0	6.1
副作用等の種類 ^{注)}	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）				
肝胆道系障害	0	0	2	0	2（6.1）
肝機能異常	0	0	2	0	2（6.1）

*：「使用上の注意」（2007年3月改訂（第2版）添付文書）から予測できない副作用

網かけ：同一症例で同一の器官別大分類内の事象を複数発現している場合は、1例として集計した。

副作用等の種類は「ICH国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）」Ver 9.1の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）を用いて集計した。

表 4 臨床薬理試験時の副作用一覧（用法・用量一部変更承認時）³⁵⁾

①自覚症状・他覚所見に関する副作用の発現頻度

器官別大分類	有害事象名	計 (n=19)
胃腸障害	下痢	2 (10.5%)
皮膚および皮下組織障害	発疹	1 (5.3%)

②臨床検査値に関する副作用の発現頻度

器官別大分類	有害事象名	発現被験者数 (発現率)	測定被験者数
臨床検査	白血球数増加	1 (5.6%)	18
	好酸球百分率増加	3 (16.7%)	18
	杆状核好中球百分率増加	1 (10.0%)	10
	単球百分率増加	2 (11.1%)	18
	血中アルカリホスファターゼ増加	1 (5.3%)	19
	血中乳酸脱水素酵素増加	1 (5.3%)	19
	血中尿素増加	2 (10.5%)	19
	血中クレアチニン増加	1 (5.3%)	19

発現率 (%) = 発現被験者数/測定被験者数×100

(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

表 5 使用成績調査における背景別副作用出現率（初回承認時）

検討要因	調査症例数 (占有率%)	副作用発現			
		症例数	件数	症例率 (%)	
合計	32,557	2,125	2,968	6.53	
性別	男	19,007 (58.4)	1,436	2,015	7.56
	女	13,439 (41.3)	688	951	5.12
	未記載	111 (0.3)	1	2	0.90
年齢別	～14歳	720 (2.2)	46	61	6.39
	15歳～64歳	8,842 (27.2)	584	772	6.60
	65歳～	22,921 (70.4)	1,493	2,133	6.51
	未記載	74 (0.2)	2	2	2.70
1日投与量別	<150 mg	4,424 (13.6)	275	358	6.22
	150 mg ≤, ≤200 mg	26,254 (80.6)	1,706	2,424	6.50
	200 mg <, ≤400 mg	1,222 (3.8)	84	106	6.87
	400 mg <	73 (0.2)	2	3	2.74
	未記載	584 (1.8)	58	77	9.93
総投与量(累積)別	≤600 mg	31,973 (98.2)	406	565	1.27
	≤1400 mg	29,133 (89.5)	726	1,060	2.49
	≤2800 mg	19,091 (58.6)	563	771	2.95
	≤6000 mg	7,483 (23.0)	310	415	4.14
	6000 mg <	1,513 (4.6)	62	80	4.10
	未記載	584 (1.8)	58	77	9.93
使用期間(累積)別	～3日	32,263 (99.1)	306	431	0.95
	～7日	30,828 (94.7)	728	1,069	2.36
	～14日	21,155 (65.0)	632	862	2.99
	～30日	8,278 (25.4)	334	448	4.03
	31日～	1,710 (5.3)	75	93	4.39
	未記載	294 (0.9)	50	65	17.01

表6 小児適応追加時使用成績調査の患者背景要因別副作用発現状況

要因	カテゴリー	調査症例数	副作用発現症例数	副作用発現件数	副作用発現症例率(%)
性別	男性	434	32	43	7.37
	女性	316	23	27	7.28
年齢	新生児(生後28日未満)	338	26	29	7.69
	乳児(生後28日～1歳未満)	224	15	20	6.70
	幼児(1歳～3歳未満)	64	4	7	6.25
	幼児(3歳～7歳未満)	58	4	6	6.90
	小児(7歳～15歳未満)	66	6	8	9.09
投与時体重	<1.5 kg	224	16	17	7.14
	1.5 kg ≤, <2.5 kg	99	9	12	9.09
	2.5 kg ≤, <5.0 kg	182	10	14	5.49
	5.0 kg ≤, <10.0 kg	107	10	13	9.35
	10.0 kg ≤, <20.0 kg	87	6	8	6.90
	20.0 kg ≤, <30.0 kg	29	2	4	6.90
	30.0 kg ≤	21	2	2	9.52
	未記載	1	0	0	0.00
使用理由	敗血症	338	26	36	7.69
	肺炎	286	21	26	7.34
	その他	122	8	8	6.56
	未記載	1	0	0	0.00
	複数選択	3	0	0	0.00
重症度	軽症	100	8	11	8.00
	中等症	339	24	30	7.08
	重症	311	23	29	7.40
合併症	なし	109	4	5	3.67
	あり	633	50	64	7.90
	未記載	1	0	0	0.00
	不明	7	1	1	14.29
	肝障害 腎障害	あり	15	2	2
	あり	43	4	7	9.30
既往歴	なし	569	35	46	6.15
	あり	170	18	22	10.59
	未記載	1	1	1	100.00
	不明	10	1	1	10.00
アレルギー歴	なし	634	45	56	7.10
	あり	32	4	5	12.50
	不明	84	6	9	7.14
罹病期間	～3日	437	32	40	7.32
	4～7日	129	6	10	4.65
	8～14日	88	5	7	5.68
	15日～	82	11	12	13.41
	不明	14	1	1	7.14
投与前 化学療法薬	なし	278	14	18	5.04
	あり	470	41	52	8.72
	未記載	2	0	0	0.00
併用薬	なし	49	2	2	4.08
	あり	701	53	68	7.56
最大1回 投与量 (mg/kg) ※	≤1 mg/kg	16	2	2	12.50
	1 mg/kg <, ≤2 mg/kg	177	15	20	8.47
	2 mg/kg <, ≤3 mg/kg	334	23	32	6.89
	3 mg/kg <, ≤4 mg/kg	85	7	7	8.24
	4 mg/kg <, ≤5 mg/kg	107	6	7	5.61
	5 mg/kg <	31	2	2	6.45
最大1日 投与回数 ※	1回	140	12	12	8.57
	2回	577	40	55	6.93
	3回以上	33	3	3	9.09
平均1日 投与量 (mg/kg) ※	<4 mg/kg	157	15	20	9.55
	4 mg/kg ≤, ≤6 mg/kg	457	30	39	6.56
	6 mg/kg <, ≤8 mg/kg	66	7	7	10.61
	8 mg/kg <, ≤12 mg/kg	64	2	3	3.13
	12 mg/kg <	6	1	1	16.67

※副作用症例の場合、初発の副作用発現までの期間で集計

要因	カテゴリー	調査 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(%)
最大1日 投与量 (mg/kg) ※	< 4 mg/kg	133	13	16	9.77
	4 mg/kg ≤, ≤ 6 mg/kg	476	32	43	6.72
	6 mg/kg <, ≤ 8 mg/kg	61	7	7	11.48
	8 mg/kg <, ≤ 12 mg/kg	74	2	3	2.70
	12 mg/kg <	6	1	1	16.67
総投与量 (mg/kg) ※	≤ 12 mg/kg	71	10	14	14.08
	12 mg/kg <, ≤ 28 mg/kg	202	21	27	10.40
	28 mg/kg <, ≤ 56 mg/kg	268	15	19	5.60
	56 mg/kg <, ≤ 120 mg/kg	160	4	4	2.50
	120 mg/kg <	49	5	6	10.20
総投与期間※	～3日	79	13	18	16.46
	4～7日	271	25	32	9.23
	8～14日	301	11	14	3.65
	15～30日	86	5	5	5.81
	31日～	13	1	1	7.69
合計		750	55	70	7.33

※副作用症例の場合、初発の副作用発現までの期間で集計

表7 特定使用成績調査の患者背景要因別副作用発現状況（用法・用量一部変更承認時）³⁶⁾

①要因別の副作用発現状況一覧

項目	成人 (210 症例)		小児 (33 症例)	
	例数	発現率	例数	発現率
疾患名	敗血症	9/ 48 (18.8%)	0/ 10 (0.0%)	
	肺炎	26/135 (19.3%)	0/ 6 (0.0%)	
	その他	0/ 27 (0.0%)	2/ 17 (11.8%)	
重症度	軽症	1/ 23 (4.3%)	0/ 11 (0.0%)	
	中等症	22/114 (19.3%)	2/ 16 (12.5%)	
	重症	12/ 73 (16.4%)	0/ 6 (0.0%)	
性別	男性	25/155 (16.1%)	1/ 19 (5.3%)	
	女性	10/ 55 (18.2%)	1/ 14 (7.1%)	
年齢	28日齢未満	—	0/ 14 (0.0%)	
	28日齢以上 1歳未満	—	0/ 9 (0.0%)	
	1歳以上 7歳未満	—	1/ 5 (20.0%)	
	7歳以上 15歳未満	—	1/ 5 (20.0%)	
	15歳以上 65歳未満	9/ 57 (15.8%)	—	
	65歳以上	26/153 (17.0%)	—	
	平均±標準偏差 最低、最高	72.9±16.4歳 27歳、99歳	7.5±7.8歳 2歳、13歳	
基礎疾患 ・合併症	無	2/ 8 (25.0%)	0/ 2 (0.0%)	
	有	33/201 (16.4%)	2/ 31 (6.5%)	
	腎障害有	2/ 21 (9.5%)	0/ 2 (0.0%)	
	肝障害有	4/ 23 (17.4%)	—	
	不明	0/ 1 (0.0%)	—	
既往歴	無	8/ 69 (11.6%)	2/ 27 (7.4%)	
	有	25/131 (19.1%)	0/ 6 (0.0%)	
	不明	2/ 10 (20.0%)	—	
直前薬	無	8/ 38 (21.1%)	0/ 13 (0.0%)	
	有	27/172 (15.7%)	2/ 20 (10.0%)	
併用薬	無	0/ 24 (0.0%)	0/ 4 (0.0%)	
	有	35/186 (18.8%)	2/ 29 (6.9%)	
総投与量 (平均±標準偏差)	副作用発現無	1741.8±1070.0 mg	36.2±32.8 mg	
	副作用発現有	1725.1±913.6 mg	60.6±28.2 mg	

②腎障害有無別の副作用及び腎臓関連副作用の発現率

対象		合併症腎障害の有無	症例数			発現率 (%)
			副作用なし	副作用あり	計	
成人	副作用 (全体)	なし	155	33	188	17.6
		あり	19	2	21	9.5
		不明	1	0	1	0.0
		計	175	35	210	16.7
	腎臓関連副作用	なし	182	6	188	3.2
		あり	19	2	21	9.5
		不明	1	0	1	0.0
		計	202	8	210	3.8
小児	副作用 (全体)	なし	29	2	31	6.5
		あり	2	0	2	0.0
		計	31	2	33	6.1

③成人におけるクレアチニン・クリアランス (Ccr) 値別の副作用発現率

Ccr (mL/min)	症例数			発現率 (%)
	副作用なし	副作用あり	計	
50 未満	39	6	45	13.3
50 以上 80 未満	41	8	49	16.3
80 以上	74	16	90	17.8

④肝障害有無別の副作用及び肝臓関連副作用の発現率

対象		合併症肝障害の有無	症例数			発現率 (%)
			副作用なし	副作用あり	計	
成人	副作用 (全体)	なし	155	31	186	16.7
		あり	19	4	23	17.4
		不明	1	0	1	0.0
		計	175	35	210	16.7
	肝臓関連副作用	なし	162	24*	186	12.9
		あり	21	2**	23	8.7
		不明	1	0	1	0.0
		計	194	26	210	12.4
小児	副作用 (全体)	なし	31	2	33	6.1
	肝臓関連副作用	なし	31	2	33	6.1

*重篤な副作用 3 例を含む、**重篤な副作用 1 例を含む

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

禁忌 (次の患者には投与しないこと)

本剤の成分並びにアミノグリコシド系抗生物質又はバシトラシンに対し過敏症の既往歴のある患者

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**様症状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。

重大な副作用

- ①**ショック** (0.1%未満) を起こすことがあるので、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。

その他の副作用		
種類\頻度	0.1～5%未満	0.1%未満
過敏症 ^{注3)}	発疹等	瘙痒、発赤、発熱、蕁麻疹等

注3)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。【薬物動態】(5)血中濃度モニタリングの項参照)
- 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。

1) 「V.2.用法及び用量」の項参照

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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。[妊婦に投与すると新生児に第8脳神経障害があらわれるおそれがあり、またラットの筋注による器官形成期投与試験で出生児の発育遅滞が認められている。]

11. 小児等への投与

小児等への投与

- 1) 体の大きい小児に投与するときには、成人の1日最高量200mg(力価)を超えないように注意すること。
- 2) 筋注については、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。点滴静注については、低出生体重児に対する安全性は確立していない。
- 3) 腎の発達段階にあるため、特に低出生体重児、新生児において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することにより、最低血中濃度 $2\mu\text{g/mL}$ を超えるおそれがあるので、投与量を減ずるか、投与間隔をあけるなど慎重に投与すること。
特に低出生体重児においては、正常な新生児と比較しても著しく半減期が延長し、かつ、個体差が大きいことが知られているので、少なくとも次回投与直前に血中濃度を測定し、投与間隔を調整すること。
- 4) 小児に投与する場合には、腎毒性の発現を防ぐため、腎機能検査を行い、慎重に投与すること。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

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、腹膜透析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

適用上の注意

1) 調製時

- ① アンブルカット時に異物の混入を避けるため、アンブ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 現在までに、次の注射剤と混合後、配合変化をおこすことが確認されているので、混注しないこと。
 - ア. スルバクタム/セフォペラゾン、セファゾリン、セフゾナム、フェノバルビタール、D-マンニトール、ブロムヘキシシン塩酸塩、ヒドロコルチゾンコハク酸エステル、塩化カルシウム水和物、ドキシソルビシン塩酸塩と混注すると、白濁・沈殿を生じることがある。
 - イ. アンピシリン、アンピシリン/クロキサシリン、イミペネム/シラスタチン、セフメタゾール、ピペラシリン、フロモキセフ、ラタモキセフと混注すると、両剤の反応によりアミドを形成し、本剤の活性低下を来すので、それぞれ別経路で投与すること。
- ③ 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、「日局」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、アスパラ K 注射液、マルトス-10、10%ES ポリタミン注射液、強力モリアミン S 、ソリタ T3 号、フィジオゾール・3 号、ポタコール R、プロテアミン 12X 注射液、KN 補液 3B、ラクテック G 注があり、これらのいずれも用いることができる。

2) 溶解後

点滴静注に用いる場合は、希釈後は速やかに使用すること。

3) 筋肉内注射時

筋肉内注射にあたっては、組織・神経などへの影響を避けるため下記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、小児には特に注意すること。（「小児等への投与」の2）の項参照）
- 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、神経に当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、部位をかえて注射すること。
- 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 硬結をきたすことがあるので、注射直後は局所を十分にもむこと。

(注)アスパラ K 注射液、マルトス-10、強力モリアミン S、ソリタ T3 号、フィジオゾール・3 号、ポタコール R、KN 補液 3B、ラクテック G 注は、それぞれアスパラカリウム注 10mEq、マルトス輸液 10%、モリアミン注、ソリタ-T3 号輸液、フィジオゾール 3 号輸液、ポタコール R 輸液、KN3 号輸液、ラクテック G 輸液に販売名変更されている。また、10%ES ポリタミン注射液及びプロテアミン 12X 注射液は販売中止品である。(2015 年 9 月現在)

15. その他の注意

その他の注意

クエン酸水和物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。

16. その他

該当しない

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

1) 一般薬理作用^{79~82)}

マウス、ラット、モルモット、ウサギ、ネコ及びイヌを用いて、中枢神経系、呼吸・循環器系、自律神経系、体性神経系、平滑筋、消化器系及びその他の作用について検討した結果、中枢神経系には作用せず、胃酸、胆汁分泌、血糖値、肝の薬物代謝酵素系、溶血及び腎、肝機能に影響を及ぼさなかった。呼吸・循環器系、自律神経系、体性神経系、平滑筋、消化器系及び血液凝固系に対して、わずかに作用した。

2) QT 間隔への影響^{83, 84)}

ABK の心室再分極遅延（QT 間隔延長）を発現する可能性について *in vitro* 及び *in vivo* の試験により評価した。

in vitro の hERG 電流に及ぼす影響を評価したところ、2000 $\mu\text{g/mL}$ （アルベカシン硫酸塩として）まで影響はみられなかった。*in vivo*での麻酔イヌを用いた評価では、300 mg/kg（アルベカシン硫酸塩として）を1時間持続静脈内投与した結果、RR 間隔の影響を除いた QTc 間隔には影響は認められなかった。投与終了時の血中 ABK 濃度は $834.6 \pm 67.5 \mu\text{g/mL}$ であり、臨床血中濃度を十分上回る値であった。これらのことから、1日1回投与で推定される臨床最高血中濃度域において ABK が QT 間隔延長を発現する可能性はきわめて低いと考えられた。

(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⁸⁵⁾

投与経路	動物種	LD ₅₀ 値 (mg/kg)		(Probit 法)	
		マウス ^{a)}		ラット ^{b)}	
		♂	♀	♂	♀
静注		88.9	82.3	169	150
点滴静注		414	421	613	601
筋注		372	378	621	730
経口		>5000	>5000	>5000	>5000

a) Jc1-ICR 系マウス b) Wistar 系ラット

(2) 反復投与毒性試験^{86~92)}

1) ラットの筋肉内及び静脈内に5~200 mg/kg/日及び3.125~100 mg/kg/日を5週間投与したときの最大無影響量は、それぞれ5 mg/kg及び6.25 mg/kgであり、イヌの筋肉内及び静脈内に6.25~50 mg/kg/日及び2.5~25 mg/kg/日を5週間投与したときの最大無影響量は、それぞれ6.25 mg/kg及び5 mg/kgであった。

2) ラットの筋肉内に2.5~100 mg/kg/日、イヌの筋肉内及び静脈内に1.25~10 mg/kg/日及び0.5~10 mg/kg/日をそれぞれ26週間投与したときの最大無影響量は、それぞれ2.5 mg/kg、5 mg/kg及び5 mg/kgであった。

これらの試験においては、いずれも10 mg/kg以上の投与群で、腎障害に起因する変化が認められた。

(3) 生殖発生毒性試験^{93~98)}

1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験(ラット：1~25 mg/kg/日筋肉内投与、4~50 mg/kg/日静脈内投与)

親動物に体重増加の抑制、摂餌量の減少及び腎臓腫大がみられ、静脈内投与した試験では、黄体数減少、着床数減少、生存胎仔数の減少がみられた。いずれの試験においても、交尾能、受(授)胎能、着床及び妊娠維持に毒性的影響はなく、催奇形作用は認められなかった。

2) 器官形成期投与試験(ラット：4~100 mg/kg/日筋肉内投与、4~50 mg/kg/日静脈内投与、ウサギ：6~60 mg/kg/日筋肉内投与、6.25~50 mg/kg/日静脈内投与)

ラットでは、母動物に体重増加抑制、摂餌量減少、腎重量増加が認められたが、妊娠維持、分娩、哺育行動に影響は認められなかった。胚・胎仔の発育抑制、新生仔の体重増加抑制、臓器重量の減少が認められたが、催奇形作用は認められなかった。

ウサギでは、母動物で体重増加抑制、摂餌量及び摂水量の減少、さらに早産、流産、死亡例が認められ、筋肉内投与した試験では胎仔の体重減少、死亡・吸収胚率の増加が認められた。いずれの試験においても催奇形作用は認められなかった。

3) 周産期及び授乳期投与試験(ラット：1~25 mg/kg/日筋肉内投与、4~50 mg/kg/日静脈内投与)

母動物の分娩に影響は認められず、次世代への影響も認められなかった。

(4) その他の特殊毒性

1) 聴器毒性^{99、100)}

モルモットに75~200 mg/kg/日で21日間又は100及び150 mg/kg/日で28日間それぞれ筋肉内投与した試験で、内耳の蝸牛外有毛細胞及び前庭器における有毛細胞の消失が認められた。その度合はアミカシン、ジベカシンより弱かった。

妊娠モルモットの妊娠初期、中期及び後期の各期にそれぞれ20~50、10~40及び10~30 mg/kg/日で25日間筋肉内投与した試験では、新生仔において前庭器の有毛細胞の消失は認められなかったが、蝸牛有毛細胞の消失が少数例に認められた。

2) 腎毒性¹⁰¹⁾

ラットに5~80 mg/kg/日で14日間静脈内投与した試験では腎重量の増加、尿中NAG、血清中BUN等の増加が認められ、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が、その度合はジベカシンより弱かった。

3) 抗原性¹⁰²⁾

マウス、モルモット及びウサギを用いた抗原性試験では、抗原性は認められなかった。

4) 神経筋遮断作用

ラットの横隔神経-横隔膜標本を用いた試験では、神経筋接合部を遮断し神経刺激による筋収縮を抑制した⁷⁹⁾。この作用は筋弛緩薬(臭化ベクロニウム)との併用により増強した¹⁰³⁾。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ハベカシン注射液 25mg・75mg・100mg・200mg

劇薬、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：アルベカシン硫酸塩

劇薬

2. 有効期間又は使用期限

有効期間：3年

使用期限：アンプル及び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) 薬局での取扱い上の留意点について

該当資料なし

(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）

くすりのしおり：有り

(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

ハベカシン注射液 25mg

1 アンプル 0.5 mL 中 25 mg (力価) 含有 10 アンプル

ハベカシン注射液 75mg

1 アンプル 1.5 mL 中 75 mg (力価) 含有 10 アンプル

ハベカシン注射液 100mg

1 アンプル 2 mL 中 100 mg (力価) 含有 10 アンプル

ハベカシン注射液 200mg

1 アンプル 4 mL 中 200 mg (力価) 含有 10 アンプル

7. 容器の材質

無色透明のガラス

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：テイコプラニン、バンコマイシン塩酸塩、リネゾリド

9. 国際誕生年月日

1990年9月28日（国内開発）

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	承認番号	製造販売承認年月日
ハベカシン注射液 25mg	21800AMX10544000	2006年7月21日
ハベカシン注射液 75mg	21800AMX10543000	
ハベカシン注射液 100mg	21800AMX10542000	
ハベカシン注射液 200mg	22000AMX00270000	2008年2月29日

旧販売名 ハベカシン注射液

製造販売承認年月日：1990年9月28日 承認番号：(02EM)第0116号

11. 薬価基準収載年月日

販売名	薬価収載年月日
ハベカシン注射液 25mg	2006年12月8日
ハベカシン注射液 75mg	
ハベカシン注射液 100mg	
ハベカシン注射液 200mg	2008年6月20日

旧販売名

ハベカシン注射液(25 mg/0.5 mL) : 1999年2月19日

ハベカシン注射液(75 mg/1.5 mL) : 1990年11月22日

ハベカシン注射液(100 mg/2 mL) : 1990年11月22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

用法・用量追加：1998年12月25日（小児適応追加）

用法・用量変更：2008年2月29日（用法・用量一部変更承認）

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

1998年3月12日（再審査結果）

2005年1月13日（小児適応追加）

14. 再審査期間

1990年9月28日～1996年9月27日（終了）

小児適応追加：1998年12月25日～2002年12月24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
ハベカシン注射液 25mg	110666401	6119400A3037	620004728
ハベカシン注射液 75mg	110662601	6119400A1069	620004729
ハベカシン注射液 100mg	110663301	6119400A2073	620004730
ハベカシン注射液 200mg	118419801	6119400A4025	620007432

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) Craig WA: Clin Infect Dis, 26(1), 1-12, 1998
- 2) Mattie H, *et al.*: J Antimicrob Chemother, 24(3), 281-93, 1989
- 3) 日本語版サンプォード感染症治療ガイド2006(第36版)、p.150表10D ライフサイエンス出版
- 4) Mandell GL, *et al.*: Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th ed. Pennsylvania, Elsevier, 2005
- 5) Yasuhara M, *et al.*: Ther Drug Monit, 20(2): 139-48, 1998
- 6) 鈴木和寿ほか: Infection Control, 9(1): 32-8, 2000
- 7) Teramachi H, *et al.*: Biol Pharm Bull, 25(10): 1333-8, 2002
- 8) 森田邦彦ほか: 日本醫事新報、No.4117: 27-32, 2003
- 9) 小野寺昭一、生方公子(監修): ベーシック・レクチャー(3) 基礎から理解するPK-PD-抗微生物薬の化学的投与法の基礎-協和企画、2005
- 10) 戸塚恭一、後藤元(監修): ベーシック・レクチャー(4) PK-PDを考慮したTDMの実際と抗菌薬の使い方、協和企画、2006
- 11) 戸塚恭一(監修): 日常診療に役立つ抗菌薬のPK-PD、ユニオンエース、2006
- 12) 日本化学療法学会、PK-PDガイドライン、2007
- 13) 松野恒夫: DMW 日本語翻訳版、18(6): 1005-7, 1996
- 14) 松野恒夫: DMW 日本語翻訳版、19(8): 1092-4, 1997
- 15) 松野恒夫ほか: TDM 研究、15(4): 309-13, 1998
- 16) 松野恒夫: 薬局、55(4): 69-79, 2004
- 17) 松山賢治: DMW 日本語翻訳版、20(8): 1100-2, 1998
- 18) 松山賢治: 医薬ジャーナル、37(6): 105-9, 2001
- 19) 芝崎茂樹ほか: TDM 研究、16(2): 105-6, 1999
- 20) 柘宜田和正ほか: 医療薬学、27(2): 123-31, 2001
- 21) 末松義規ほか: TDM 研究、18(2): 183-4, 2001
- 22) 南原誠ほか: TDM 研究、19(2): 195-6, 2002
- 23) 南原誠ほか: TDM 研究、20(3): 241-8, 2003
- 24) 榮井毅ほか: 日病薬誌、39(2): 51-3, 2003
- 25) 谷風尚子ほか: 日本化学療法学会雑誌、52(9): 469-73, 2004
- 26) 小林昌宏ほか: 日本化学療法学会雑誌、54(1): 18-24, 2006
- 27) 清水喜八郎ほか: 日本化学療法学会雑誌、51(11): 717-30, 2003
- 28) 佐藤玲子ほか: Current Concepts in Infectious Diseases, 24(1): 6-9, 2005
- 29) Tanigawara Y, *et al.*: Antimicrob Agents Chemother, 50(11): 3754-62, 2006
- 30) Sato R, *et al.*: Antimicrob Agents Chemother., 50(11): 3763-9, 2006
- 31) The use of stems in the selection of International Nonproprietary Names (INN) for pharmaceutical substances (WHO) 2013
- 32) 和田光一ほか: Chemotherapy, 35(3):213, 1987
- 33) 坂本 翊ほか: 化学療法の領域、4(7):1381, 1988
- 34) 藤井良知ほか: Jap J Antibiot, 47(1):57, 1994
- 35) 相川直樹ほか: 日本化学療法学会雑誌、56(3): 299-312, 2008
- 36) 河野 仁ほか: TDM 研究、27(2): 55-71, 2010
- 37) 山本 敬ほか: Chemotherapy, 34(S-1):104, 1986
- 38) 薬剤分類情報閲覧システム <http://www.iryohoken.go.jp/shinryohoshu/yakuzaiMenu/> >
(2014/12/08 アクセス)
- 39) Tanaka, N, *et al.*: Antimicrob Agents Chemother, 24(5):797, 1983
- 40) 神田佳代子ほか: Chemotherapy, 36(4):289, 1988

- 41) 出口浩一ほか : Chemotherapy, 35(6):476, 1987
- 42) Nishino, T, *et al.* : 33rd ICAAC, Abstract # 462, 1993
- 43) Katsunori Y, *et al.* : J Infect Chemother, 21: 410-20, 2015
- 44) 殺菌作用 (社内資料)
- 45) 蔵園瑞代ほか : 日本化学療法学会雑誌、50(8): 494-99, 2002
- 46) 感受性の経年的変化 (社内資料)
- 47) 山口恵三ほか : Jap J Antibiot, 64(2):53, 2011
- 48) 山口恵三ほか : Jap J Antibiot, 60(6):344, 2007
- 49) 山口恵三ほか : Jap J Antibiot, 57(1):70, 2004
- 50) 松橋祐二ほか : Jap J Antibiot, 41(5):523, 1988
- 51) Arbekacin の実験的メチシリン耐性ブドウ球菌感染症に対する有効性評価 (社内資料)
- 52) 渡辺忠洋ほか : Jap J Antibiot, 40(2):349, 1987
- 53) *in vitro* PAE 試験 (社内資料)
- 54) マウス大腿部感染モデルに対する治療効果 (社内資料)
- 55) マウスにおける PK-PD 解析 (社内資料)
- 56) MRSA の HBK に対する試験管内耐性獲得試験 (社内資料)
- 57) HBK に対する MRSA の生体内耐性獲得試験 (社内資料)
- 58) Kenji O, *et al.* : J Infect Chemother, 20: 1-5, 2014
- 59) 戸塚恭一ほか : Jap J Antibiot, 47(6):676, 1994
- 60) 山作房之輔ほか : Chemotherapy, 34(S-1):117, 1986
- 61) 砂川慶介ほか : 日本化学療法学会雑誌、51(2):91, 2003
- 62) 公文裕巳ほか : Jap J Antibiot, 42(1):200, 1989
- 63) Tanigawara Y, *et al.* : Antimicrob Agents Chemother, 50(11): 3754-62, 2006
- 64) 佐藤信雄ほか : TDM 研究、27(2): 98-110, 2010
- 65) 小児における PK-PD パラメータ (社内資料)
- 66) 佐藤信雄ほか : 月刊薬事、43: 760-770, 2001
- 67) 三富奈由ほか : Jap J Antibiot, 40(2):357, 1987
- 68) 小宮 泉ほか : Chemotherapy, 34(S-1):87, 1986
- 69) 友野法子ほか : Jap. J. Antibiot., 40(2):377, 1987
- 70) 小宮 泉ほか : Chemotherapy, 34(S-1):95, 1986
- 71) 高瀬善次郎ほか : Chemotherapy, 34(S-1):638, 1986
- 72) 重野芳輝ほか : Chemotherapy, 34(S-1):317, 1986
- 73) 吉田俊昭ほか : Chemotherapy, 34(S-1):332, 1986
- 74) Funatsu Y, *et al.* : J Infect Chemother, 20: 607-11, 2014
- 75) 田中承男ほか : Chemotherapy, 34(S-1):583, 1986
- 76) 中村 孝ほか : 薬理と治療、14(11):7115, 1986
- 77) 岡 隆宏ほか : Chemotherapy, 34(S-1):575, 1986
- 78) HBK のヒト尿中代謝物の検索 (社内資料)
- 79) 八巻芳夫ほか : 基礎と臨床、20(15):8083, 1986
- 80) HBK の交感神経節におよぼす影響 (社内資料)
- 81) HBK の生体位胃運動におよぼす影響 (社内資料)
- 82) 一般薬理作用 (社内資料)
- 83) hERG 電流に及ぼす影響 (社内資料)
- 84) イヌ心電図に及ぼす影響 (社内資料)
- 85) 暮部 勝ほか : 基礎と臨床、20(15):7473, 1986
- 86) 暮部 勝ほか : 基礎と臨床、20(15):7481, 1986
- 87) 暮部 勝ほか : 基礎と臨床、20(15):7509, 1986

- 88) 暮部 勝ほか：基礎と臨床、20(15):7695, 1986
- 89) 暮部 勝ほか：基礎と臨床、20(15):7661, 1986
- 90) 暮部 勝ほか：基礎と臨床、20(15):7541, 1986
- 91) 暮部 勝ほか：基礎と臨床、20(15):7789, 1986
- 92) 暮部 勝ほか：基礎と臨床、20(15):7735, 1986
- 93) 暮部 勝ほか：基礎と臨床、20(15):7843, 1986
- 94) 暮部 勝ほか：基礎と臨床、20(15):7857, 1986
- 95) 暮部 勝ほか：基礎と臨床、20(15):7875, 1986
- 96) 暮部 勝ほか：基礎と臨床、20(15):7909, 1986
- 97) 暮部 勝ほか：基礎と臨床、20(15):7939, 1986
- 98) 暮部 勝ほか：基礎と臨床、20(15):7963, 1986
- 99) 秋吉正豊ほか：基礎と臨床、20(15):7987, 1986
- 100) 暮部 勝ほか：基礎と臨床、20(15):8015, 1986
- 101) 暮部 勝ほか：基礎と臨床、20(15):8039, 1986
- 102) 暮部 勝ほか：基礎と臨床、20(15):8049, 1986
- 103) 筋弛緩薬存在下のアミノ配糖体系抗生物質のラット摘出横隔神経-横隔膜標本に対する作用
(社内資料)

2. その他の参考文献

第十六改正日本薬局方 じほう

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

国名	販売名	発売会社	発売年月	剤形	含量	効能・効果	用法・用量(1日量)
韓国	Habekacin	JW Pharmaceutical Corp.	2000年9月	注射剤	75 mg/アンプル 100 mg/アンプル	MRSAによる 敗血症、肺炎	成人：150～200 mg 小児：4～6 mg/kg

(2015年9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

配合変化試験

市販の注射剤 60 品目及び補液 21 品目を配合薬剤として選択し、試験を実施した。それらの薬剤の品名、製造販売元及び含量等については試験結果表に記載した。なお、薬剤の品名及び製造販売元は 2015 年 7 月現在の名称で記載した。

(1) 配合方法

- I. ハベカシン注射液100mg 1アンプル全量に、各種注射剤あるいは補液を加えて混合した。
- II. ハベカシン注射液200mg 1アンプル全量に、各種注射剤あるいは補液を加えて混合した。
- III. ハベカシン注射液200mg 1アンプル全量に、溶解液（注射用水）で溶解した各種注射剤を加えて混合した。（全量100 mL）
- IV. 生理食塩液100 mLで溶解した各注射液にハベカシン注射液200mg 1アンプル全量を混合した。
- V. 5%ブドウ糖液100 mLを加えた各注射液にハベカシン注射液200mg 1アンプル全量を混合した。

(2) 保存条件

各試料を室温に24時間保存し、配合直後、1、3、6及び24時間後に各測定項目について検討した。

(3) 測定項目及び測定方法

- 1) 外 観 : 色調の変化、濁り、沈殿の生成を肉眼で観察した。
- 2) pH : 日局一般試験法「pH測定法」により測定した。
- 3) 残存率 : 配合直後の含量を100%とした時の各測定時間における残存率を算出した。
含量は「日局アルベカシン硫酸塩注射液」の定量法、微生物学的力価試験法の円筒平板法あるいは液体クロマトグラフィーにより測定した。

(4) 試験実施期間

初回承認時～2008年 7月17日

① 補液類との配合変化

薬効分類	品名 (製造販売元)	含量 /容量	配合法	測定項目	配合直後	1h後	3h後	6h後	24h後
糖類剤	マルトス輸液 10% (大塚製薬工場)	10% /500 mL	I	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)
				pH	6.02	5.99	5.98	5.98	5.77
				残存率(%)	100	97.1	97.7	98.9	99.4
たん白アミノ酸製剤	プラスアミノ輸液 (大塚製薬工場)	500 mL /袋	I	外観	極微黄色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)
				pH	4.58	4.58	4.54	4.57	4.65
				残存率(%)	100	97.6	98.8	98.8	97.6
	モリアミンS注 (エイワイファーマ)	200 mL /袋	I	外観	極微黄色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)
				pH	6.11	6.10	6.12	6.12	6.08
				残存率(%)	100	97.3	97.1	97.3	97.8
血液 代用 剤	大塚生食注 (大塚製薬工場)	500 mL /ボトル	I	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)
				pH	6.60	6.58	6.61	6.54	6.42
				残存率(%)	100	101.0	95.6	95.1	94.6
	ソリターT1号輸液 (エイワイファーマ)	500 mL /ボトル	I	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)
				pH	5.27	5.25	5.21	5.23	5.30
				残存率(%)	100	96.5	97.6	103.5	100.0
	ソリターT2号輸液 (エイワイファーマ)	500 mL /ボトル	I	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)
				pH	5.18	5.19	5.19	5.16	5.10
				残存率(%)	100	97.2	97.2	101.1	97.8
	ソリターT3号輸液 (エイワイファーマ)	200 mL /ボトル	I	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)
				pH	5.33	5.33	5.33	5.32	5.28
				残存率(%)	100	101.1	98.4	103.8	97.5
	KN3号輸液 (大塚製薬工場)	500 mL /袋	I	外観	極微黄色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)
				pH	5.59	5.59	5.59	5.55	5.56
				残存率(%)	100	100.0	103.6	103.6	97.0
	KN4号輸液 (大塚製薬工場)	500 mL /袋	I	外観	極微黄色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)
				pH	5.68	5.69	5.68	5.61	5.61
				残存率(%)	100	100.0	103.0	103.0	100.6
	低分子デキストランL注 ^{a)} (大塚製薬工場)	500 mL /袋	I	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)
				pH	5.63	5.63	5.63	5.61	5.65
				残存率(%)	100	101.7	101.1	98.3	95.5
	フィジオゾール3号輸液 (大塚製薬工場)	500 mL /袋	I	外観	極微黄色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)
				pH	4.63	4.64	4.64	4.64	4.65
				残存率(%)	100	101.0	96.6	99.4	100.6
ソルラクト輸液 ^{b)} (テルモ)	500 mL /袋	I	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	
			pH	6.36	6.34	6.32	6.32	6.29	
			残存率(%)	100	99.5	99.0	99.5	100.0	
ハルトマン輸液「NP」 ^{b)} (ニプロ)	500 mL /袋	I	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	
			pH	6.53	6.49	6.53	6.56	6.54	
			残存率(%)	100	99.5	97.4	98.4	95.9	
ラクテックG輸液 (大塚製薬工場)	500 mL /袋	I	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	
			pH	6.48	6.48	6.48	6.49	6.49	
			残存率(%)	100	97.9	95.8	95.8	95.8	
ポタコールR輸液 (大塚製薬工場)	500 mL /袋	I	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	
			pH	4.96	4.97	4.98	4.97	4.95	
			残存率(%)	100	98.9	100.0	97.8	94.6	
ビーフリード輸液 ^{b)} (大塚製薬工場)	500 mL /袋	II	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	
			pH	6.69	6.68	6.68	6.67	6.62	
			残存率(%)	100	97.6	94.9	90.0	69.8	
ダイアニール-NPD-21.5 腹膜透析液 ^{b)} (バクスター)	1000 mL /袋	II	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	
			pH	6.72	6.66	6.69	6.66	6.59	
			残存率(%)	100	97.7	95.6	92.4	79.9	
ペリセート400N 腹膜透析液 ^{b)} (ジェイ・エム・エス)	1000 mL /袋	II	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	
			pH	6.91	6.92	6.99	7.02	7.01	
			残存率(%)	100	97.8	95.2	89.7	66.4	

注) (-) : 配合直後と比較して変化なし

a) : 併用注意の薬剤、b) : 「適用上の注意 1) ②ア」に該当する成分を含有する薬剤

① 補液類との配合変化（続き）

薬効分類	品名 (製造販売元)	含量 /容量	配合法	測定項目	配合直後	1h後	3h後	6h後	24h後
血液代用剤	献血グロブリン注射用 2500mg「化血研」 (化学及血清療法研究所)	2500 mg /バイアル	Ⅲ ¹⁾	外観	無色澄明※	(-)	(-)	(-)	(-)
				pH	6.76	6.76	6.76	6.75	6.82
				残存率(%)	100	100.6	100.2	99.7	99.8
	献血グロベニンーⅠ静注用5000mg (日本製薬)	5000 mg /瓶	Ⅲ	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)
				pH	6.69	6.67	6.66	6.66	6.57
				残存率(%)	100	100.1	99.6	97.4	92.4

注) (-) : 配合直後と比較して変化なし

1) 溶解液50 mLに生食50 mLを加え、全量100mLとした。

※ : 注射用水等と比較すると配合製剤により、わずかに白濁している。

② 他薬剤との配合変化

薬効分類	品名 (製造販売元)	含量 /容量	配合法	測定項目	配合直後	1h後	3h後	6h後	24h後	
中枢神経系用薬	フェノバル注射液 100mg ^{b)} (藤永製薬)	100 mg /1 mL	Ⅰ	外観	白濁二層に分離					
				pH						
				残存率(%)						
	メチロン注 25% (第一三共)	250 mg /1 mL	Ⅰ	外観	極微黄色澄明	(-)	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	
				pH	6.61	6.14	5.96	5.98	5.94	
				残存率(%)	100	101.5	102.7	96.1	102.1	
呼吸器官用薬	ビスルボン注 4mg ^{b)} (日本ベーリンガーインゲルハイム)	4 mg /2 mL	Ⅰ	外観	白濁					
				pH						
				残存率(%)						
ホルモン剤	サクシゾン注射用 300mg ^{b)} (大正薬品工業)	300 mg /溶解液 2 mL	Ⅰ	外観	無色澄明	(-)	白色浮遊物			
				pH	6.90	6.85				
				残存率(%)	100	90.2				
	水溶性プレドニン 20mg (塩野義製薬)	20 mg /管	Ⅰ	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	
				pH	6.67	6.64	6.64	6.64	6.65	
				残存率(%)	100	97.2	99.2	96.8	99.6	
ビタミン剤	アリナミンF10注 (武田薬品工業)	10 mg /2 mL/管	Ⅰ	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	
				pH	6.48	6.34	6.29	6.26	6.14	
				残存率(%)	100	91.8	91.8	92.2	90.9	
	パントール注射液 100mg (トーアエイヨー)	100 mg /1 mL/管	Ⅰ	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	
				pH	6.86	6.84	6.85	6.85	6.82	
				残存率(%)	100	100.0	99.4	98.5	98.2	
カルシウム剤	大塚塩カル注 2% ^{b)} (大塚製薬工場)	4 mg /20 mL	Ⅰ	外観	無色澄明	(-)	(-)	白色沈殿		
				pH	6.43	6.41	6.40			
				残存率(%)	100	101.3	92.0			
無機質製剤	アスパラカリウム注 10mEq (田辺三菱製薬)	17.12% /10 mL	Ⅰ	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	
				pH	7.18	7.21	7.20	7.19	7.17	
				残存率(%)	100	99.9	97.9	95.1	96.3	
	止血剤	アドナ注(静脈用) 25mg (田辺三菱製薬)	25 mg /5 mL	Ⅰ	外観	だいだい色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)
					pH	6.48	6.49	6.51	6.45	6.49
					残存率(%)	100	97.2	98.6	98.6	99.3
ウロキナーゼ静注用 6万単位 (持田製薬)		6万単位 /生食 10 mL	Ⅰ	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	
				pH	6.80	6.80	6.70	6.70	6.70	
				残存率(%)	100	101.3	100.0	103.1	101.8	
腫瘍用薬	注射用エンドキサン 100mg (塩野義製薬)	100 mg /注射用水 5 mL	Ⅰ	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	
				pH	6.60	6.60	6.60	6.60	6.60	
				残存率(%)	100	96.8	95.9	96.5	99.7	
	ランダ注 25mg/50mL (日本化薬)	25 mg /50 mL	Ⅰ	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	
				pH	6.30	6.30	6.30	6.30	6.30	
				残存率(%)	100	98.4	99.2	99.0	97.1	

注) (-) : 配合直後と比較して変化なし \ : 未測定

^{b)} : 「適用上の注意 1) ②ア」に該当する成分を含有する薬剤

② 他薬剤との配合変化（続き）

薬効分類	品名 (製造販売元)	含量 /容量	配合法	測定項目	配合直後	1h後	3h後	6h後	24h後
腫瘍用薬	ダウノマイシン静注用 20mg (Meiji Seika ファルマ)	20 mg /生食 10 mL	I	外観	紅 色	(-)	(-)	(-)	(-)
				pH	6.80	6.80	6.80	6.80	6.80
				残存率(%)	100	96.2	96.6	98.3	94.2
	ブリプラチン注 25mg ^{a)} (プリストル・マイヤーズ)	25 mg /50 mL	I	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)
				pH	3.50	3.50	3.40	3.40	3.40
				残存率(%)	100	101.1	100.5	99.9	97.9
	アドリアシン注用 10 ^{b)} (協和醗酵キリン)	10 mg /生食 5 mL	I	外観	顆粒状沈殿物				
				pH					
				残存率(%)					
	ブレオ注射用 5mg (日本化薬)	5 mg /生食 5 mL	I	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)
				pH	6.70	6.70	6.70	6.70	6.70
				残存率(%)	100	98.7	99.7	99.2	98.6
抗ヒスタミン剤	ポララミン注 5mg (高田製薬)	5 mg /1 mL	I	外観	極微黄色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)
				pH	6.67	6.63	6.64	6.66	6.64
				残存率(%)	100	103.7	102.1	102.1	103.7
抗生 物 質 製 剤	フルマリン静注用 1g ^{c)} (塩野義製薬)	1 g /注射用水 10 mL	I	外観	淡黄色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)
				pH	6.60	6.50	5.90	5.80	5.60
				残存率(%)	100	97.8	88.7	81.6	62.8
	シオマリン静注用 1g ^{c)} (塩野義製薬)	250 mg /生食 4 mL	I	外観	微淡黄色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)
				pH	6.80	6.50	6.40	6.00	5.80
				残存率(%)	100	92.8	93.1	87.0	71.5
	スルペラゾン静注用 1g ^{b)} (ファイザー)	1 g /注射用水 10 mL	I	外観	白 濁				
				pH					
				残存率(%)					
	ユナシンS静注用 1.5g ^{b) c)} (ファイザー)	1.5 g /バイアル	IV ²⁾	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)
				pH	7.91	7.86	7.80	7.73	7.52
				残存率(%)	100	94.0	85.0	71.7	33.7
	セファメジンα注射用 1g ^{b)} (アステラス製薬)	1 g /注射用水 10 mL	I	外観	白色沈殿				
				pH					
				残存率(%)					
	セフメタゾン静注用 1g ^{c)} (第一三共)	1 g /注射用水 10 mL	I	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)
				pH	6.80	6.70	6.40	6.20	5.70
				残存率(%)	100	94.7	90.3	87.9	83.7
	メイセリン静注用 1g (Meiji Seika ファルマ)	1 g /注射用水 10 mL	I	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)
				pH	6.70	6.60	6.60	6.50	5.70
				残存率(%)	100	99.7	102.0	102.8	97.9
パンスポリン静注用 1g (武田薬品工業)	1 g /注射用水 10 mL	I	外観	淡黄色澄明	(-)	(-)	(-)	黄色澄明	
			pH	6.40	6.40	6.40	6.30	6.20	
			残存率(%)	100	97.6	95.2	93.4	94.8	
ベストコール静注用 0.5g (武田薬品工業)	0.5 g /生食 10 mL	I	外観	淡黄色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	
			pH	6.80	6.80	6.80	6.80	7.10	
			残存率(%)	100	98.8	99.6	100.8	94.3	
モダシン静注用 1g (グラクソ・スミスクライン)	1 g /注射用水 20 mL	I	外観	淡黄色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	
			pH	6.40	6.40	6.40	6.40	6.30	
			残存率(%)	100	101.7	100.9	97.9	93.4	
クラフォラン注射用 0.5g (サノフィ)	0.5 g /注射用水 4 mL	I	外観	黄色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	
			pH	6.40	6.40	6.40	6.20	5.60	
			残存率(%)	100	101.2	97.7	98.0	96.3	
注射用マキシピーム 1g (プリストル・マイヤーズ)	1 g /バイアル	IV	外観	無色澄明	(-)	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	
			pH	6.52	6.50	6.49	6.45	6.34	
			残存率(%)	100	99.1	97.5	97.9	91.8	

注) (-) : 配合直後と比較して変化なし \ : 未測定

2) 試料は2バイアル (3g) 使用した。

^{a)} : 併用注意の薬剤、^{b)} : 「適用上の注意 1) ②ア」に該当する成分を含有する薬剤、

^{c)} : 「適用上の注意 1) ②イ」に該当する成分を含有する薬剤

② 他薬剤との配合変化（続き）

薬効分類	品名 (製造販売元)	含量 /容量	配合法	測定項目	配合直後	1h後	3h後	6h後	24h後
抗 生 物 質 製 剤	ファーストシン静注用 1g (武田薬品工業)	1 g /バイアル	IV	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)
				pH	7.05	7.07	7.10	7.11	7.02
				残存率(%)	100	98.0	96.6	92.6	81.9
	ロセフィン静注用 1g (中外製薬)	1 g /バイアル	IV	外観	微黄色澄明	(-)	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明
				pH	6.88	6.87	6.88	6.87	6.86
				残存率(%)	100	100.1	99.9	99.8	98.2
	ダラシンS注射液 300mg (ファイザー)	300 mg /アンプル	IV	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)
				pH	6.70	6.69	6.68	6.68	6.74
				残存率(%)	100	99.4	100.3	99.4	98.8
	ピクシリン注射用 2g ^{c)} (Meiji Seika ファルマ)	2 g /注射用水 8 mL	I	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	＼
				pH	8.60	8.40	8.30	8.10	＼
				残存率(%)	100	24.8	2.4	0.0	＼
	注射用ピクシリン S100 ^{c)} (Meiji Seika ファルマ)	100 mg /注射用水 1 mL	I	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)
				pH	7.20	7.10	7.00	6.80	6.10
				残存率(%)	100	92.2	83.6	75.7	67.4
	ペントシリン注射用 1g ^{c)} (富山化学工業)	1 g /注射用水 8 mL	I	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)
				pH	6.90	6.70	6.10	5.80	5.40
				残存率(%)	100	90.5	83.8	81.7	75.7
	ホスミンS静注用 1g (Meiji Seika ファルマ)	1 g /注射用水 20 mL	I	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)
				pH	7.40	7.40	7.40	7.50	7.40
		残存率(%)		100	102.2	99.1	99.4	102.6	
ミノマイシン点滴静注用 100mg (ファイザー)	100 mg /注射用水 5 mL	I	外観	黄色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	
			pH	3.80	3.70	3.70	3.70	3.70	
			残存率(%)	100	104.1	102.1	102.1	98.1	
チエナム点滴静注用 0.5g ^{c)} (MSD)	0.5 g /生食 100 mL	I	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	黄色澄明	
			pH	6.80	6.80	6.80	6.80	6.70	
			残存率(%)	100	99.6	89.3	79.9	47.1	
オメガシン点滴用 0.3g (Meiji Seika ファルマ)	0.3 g /バイアル	IV	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	
			pH	6.74	6.69	6.67	6.62	6.35	
			残存率(%)	100	99.8	99.3	97.2	91.6	
フィニバックス点滴静注用 0.25g (塩野義製薬)	0.25 g /瓶	IV	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	
			pH	6.67	6.63	6.62	6.61	6.49	
			残存率(%)	100	99.9	99.1	98.3	94.4	
メロペン点滴用バイアル 0.5g (大日本住友製薬)	0.5 g /バイアル	IV	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	
			pH	7.46	7.44	7.44	7.44	7.37	
			残存率(%)	100	96.6	89.9	81.1	54.0	
カルベニン点滴用 0.5g (第一三共)	0.5 g /バイアル	IV	外観	微黄色澄明	(-)	(-)	(-)	淡黄褐色澄明	
			pH	6.80	6.73	6.67	6.59	6.17	
			残存率(%)	100	98.3	96.1	92.7	80.5	
塩酸バンコマイシン点滴静注用 0.5g ^{a)} (塩野義製薬)	0.5 g /バイアル	IV	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	
			pH	6.46	6.47	6.47	6.46	6.48	
			残存率(%)	100	100.2	100.4	101.0	100.6	
点滴静注用バンコマイシン 0.5「MEEK」 ^{a)} (小林化工)	0.5 g /バイアル	IV	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	
			pH	6.49	6.46	6.47	6.46	6.47	
			残存率(%)	100	99.7	99.9	99.5	99.6	
注射用タゴシッド 200mg (サノフィ)	200 mg /バイアル	IV	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	
			pH	6.80	6.78	6.77	6.78	6.79	
			残存率(%)	100	99.9	100.4	100.0	99.1	
ザイボックス注射液 600mg (ファイザー)	600 mg /ブドウ糖液 300 mL	II	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	
			pH	4.73	4.74	4.73	4.72	4.74	
			残存率(%)	100	99.8	100.3	99.6	99.5	
ジフルカン静注液 200mg (ファイザー)	200 mg /バイアル	II	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)	
			pH	6.72	6.69	6.68	6.70	6.69	
			残存率(%)	100	99.5	99.7	100.0	99.5	

注) (-) : 配合直後と比較して変化なし \ : 未測定

a) : 併用注意の薬剤、c) : 「適用上の注意 1) ②イ」に該当する成分を含有する薬剤

② 他薬剤との配合変化（続き）

薬効分類	品名 (製造販売元)	含量 /容量	配合法	測定項目	配合直後	1h 後	3h 後	6h 後	24h 後
抗 生 物 質 製 剤	ファンガード点滴用 50mg (アステラス製薬)	50 mg /バイアル	IV	外観	白濁	(-)	(-)	(-)	(-)
				pH	6.72	6.70	6.69	6.70	6.70
				残存率(%)	100	100.7	100.5	100.0	100.0
	ブイフェンド 200mg 静注用 (ファイザー)	200 mg /バイアル	IV ³⁾	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)
				pH	6.94	6.93	6.94	6.93	6.93
				残存率(%)	100	99.4	99.6	98.9	97.2
	アムピゾーム点滴静注用 50mg ^{a)} (大日本住友製薬)	50 mg /バイアル	V ⁴⁾	外観	黄濁	(-)	(-)	(-)	(-)
				pH	6.50	6.43	6.37	6.37	6.29
				残存率(%)	100	99.2	97.8	96.8	89.2
	アザクタム注射用 1g (エーザイ)	1 g /バイアル	IV	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)
				pH	6.20	6.18	6.18	6.18	6.11
				残存率(%)	100	99.0	99.5	99.5	97.8
化 学 療 法 剤	シプロキサソ注 300mg (バイエル薬品)	300 mg /生食 150 mL	II	外観	無色澄明	(-)	(-)	(-)	(-)
				pH	4.86	4.86	4.86	4.86	4.86
				残存率(%)	100	101.2	100.5	98.8	98.4
	パシル点滴静注液 500mg (富山化学工業)	500 mg /生食 100mL	II	外観	無色澄明	白色沈殿	白色沈殿	白色沈殿	白色沈殿
				pH	4.78	4.55	4.05	3.97	3.90
				残存率(%)	100	100.1	100.1	100.2	99.8
	ゾピラックス点滴静注用 250 (グラクソ・スミスクライン)	250 mg /バイアル	IV	外観	無色澄明	(-)	白色沈殿	白色沈殿	白色沈殿
				pH	8.77	8.75	8.76	8.76	8.80
				残存率(%)	100	99.7	100.2	100.3	101.0
	デノシン点滴静注用 500mg (田辺三菱製薬)	500 mg /バイアル	IV	外観	無色澄明	白色沈殿	白色沈殿	白色沈殿	白色沈殿
				pH	9.20	9.18	9.19	9.19	9.19
				残存率(%)	100	99.8	100.3	99.6	100.1

注) (-) : 配合直後と比較して変化なし

a) : 併用注意の薬剤

3) 注射用水19 mLで溶解後、生食100 mLを加えた。

4) 注射用水12 mLで溶解後、5%ブドウ糖液100 mLを加えた。

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

IFHK003309