

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2008に準拠して作成

ホスホマイシン系抗生物質製剤
日本薬局方 注射用ホスホマイシンナトリウム

ホスホマイシンNa静注用0.5g「タカタ」

ホスホマイシンNa静注用1g「タカタ」

ホスホマイシンNa静注用2g「タカタ」

FOSFOMYCIN Na

剤形	注射用製剤		
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	静注用 0.5g(力価): 1 瓶中 ホスホマイシン ナトリウム 0.5 g(力価)	静注用 1 g(力価): 1 瓶中 ホスホマイシン ナトリウム 1 g(力価)	静注用 2 g(力価): 1 瓶中 ホスホマイシン ナトリウム 2 g(力価)
一般名	和名:ホスホマイシンナトリウム 洋名:Fosfomycin Sodium		
製造販売承認年月日	2011年1月14日	1989年11月24日 (製造販売一部変更承認年月日:2008年8月11日:名称変更) (製造販売一部変更承認年月日:2013年2月15日:名称変更)	
薬価基準収載	2011年6月24日	2008年12月19日	
発売年月日	2011年6月24日	1990年12月6日	
開発・製造販売(輸入) ・提携販売会社名	製造販売元:高田製薬株式会社		
問い合わせ窓口	高田製薬株式会社 学術部 TEL:0120-989-813 FAX:048-816-4183 医療関係者向けホームページ https://www.takata-seiyaku.co.jp		

本IFは2018年5月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ <https://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要—日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

更に 10 年が経過した現在、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新たな IF 記載要領が策定された。

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 A 4 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 2008」（以下、「IF 記載要領 2008」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 2008」は、平成 21 年 4 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 2008」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 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、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、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

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 の利用にあたっては、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、今後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。（2008 年 9 月）

目次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	30
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	30
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	30
II. 名称に関する項目	3	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	30
1. 販売名	3	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	30
2. 一般名	3	5. 慎重投与内容とその理由	30
3. 構造式又は示性式	3	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	30
4. 分子式及び分子量	3	7. 相互作用	30
5. 化学名（命名法）	3	8. 副作用	31
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	9. 高齢者への投与	32
7. CAS 登録番号	4	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	32
III. 有効成分に関する項目	5	11. 小児等への投与	32
1. 物理化学的性質	5	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	32
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	13. 過量投与	33
3. 有効成分の確認試験法	6	14. 適用上の注意	33
4. 有効成分の定量法	6	15. その他の注意	33
IV. 製剤に関する項目	7	16. その他	33
1. 剤形	7	IX. 非臨床試験に関する項目	34
2. 製剤の組成	7	1. 薬理試験	34
3. 注射剤の調製法	8	2. 毒性試験	35
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	8	X. 管理的事項に関する項目	36
5. 製剤の各種条件下における安定性	8	1. 規制区分	36
6. 溶解後の安定性	10	2. 有効期間又は使用期限	36
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	11	3. 貯法・保存条件	36
8. 生物学的試験法	14	4. 薬剤取扱い上の注意点	36
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	14	5. 承認条件	36
10. 製剤中の有効成分の定量法	14	6. 包装	36
11. 力価	14	7. 容器の材質	36
12. 混入する可能性のある夾雑物	14	8. 同一成分・同効薬	37
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	14	9. 国際誕生年月日	37
14. その他	14	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	37
V. 治療に関する項目	15	11. 薬価基準収載年月日	37
1. 効能又は効果	15	12. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	37
2. 用法及び用量	15	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	37
3. 臨床成績	15	14. 再審査期間	37
VI. 薬効薬理に関する項目	17	15. 投与期間制限医薬品に関する情報	37
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	17	16. 各種コード	38
2. 薬理作用	17	17. 保険給付上の注意	38
VII. 薬物動態に関する項目	20	XI. 文献	39
1. 血中濃度の推移・測定法	20	1. 引用文献	39
2. 薬物速度論的パラメータ	22	2. その他の参考文献	39
3. 吸収	23	XII. 参考資料	40
4. 分布	23	1. 主な外国での発売状況	40
5. 代謝	26	XIII. 備考	40
6. 排泄	27	1. その他の関連資料	40
7. 透析等による除去率	29		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ホロサイル S は、1967 年アメリカとスペインの製薬会社の共同研究において *Streptomyces fradiae* の培養液から抽出された抗生物質で、極めて簡単な化学構造を有するホスホマイシンナトリウムの注射用製剤である。

本剤の作用機序は、細菌の細胞壁合成の初期の段階を阻害し、その作用は各種細菌に対して殺菌的であり、他抗生物質との間に交差耐性を示さない。

ホロサイル S は高田製薬株式会社が 1989 年 11 月に製造承認を取得し、1990 年 12 月に塩野義製薬株式会社が販売を開始した。また、本剤は 2004 年 9 月 30 日付「抗菌薬再評価結果に基づき適応菌種等の読替えが必要となる有効成分等の範囲及び取扱いについて（薬食審査発第 0930006 号）」に基づき、同年 10 月 12 日「効能・効果」の一部変更を申請し、2005 年 1 月 12 日承認された。さらに、本剤は「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」（平成 12 年 9 月 19 日付け医薬発第 935 号）に基づき、2008 年 4 月に販売名を「ホロサイル S 静注用 1g」「ホロサイル S 静注用 2g」に変更して申請し、同年 8 月 11 日承認された。2009 年 4 月に塩野義製薬株式会社から高田製薬株式会社に販売移管された。

その後、0.5g 規格である「ホロサイル S 静注用 0.5g」の製造販売承認を 2011 年 1 月 14 日に取得し、2011 年 6 月より販売に至った。

なお、2013 年 6 月に医療事故防止対策に基づき、販売名をホロサイル S 静注用 0.5g からホスホマイシン Na 静注用 0.5g「タカタ」に、ホロサイル S 静注用 1g からホスホマイシン Na 静注用 1g「タカタ」に、ホロサイル S 静注用 2g からホスホマイシン Na 静注用 2g「タカタ」にそれぞれ変更した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 化学構造が極めて簡単で、分子量の小さな抗生物質である。
- (2) 作用機序は β ラクタム剤と異なりユニークである。細胞質膜の能動輸送系によって菌体内に高濃度に取り込まれ、細胞壁の生合成を初期段階で阻害する。〔*in vitro*、マウス〕
- (3) グラム陽性菌、グラム陰性菌に抗菌スペクトルを有し、なかでもセラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア・レットゲリ、緑膿菌に抗菌力を示す。〔*in vitro*〕
- (4) 各種体液内、組織内への移行が良好であり、体内で代謝されずに活性体のまま主として尿中に排泄される。
- (5) 一般臨床試験における安全性評価対象例 36 例中、副作用は全例において認められなかった。臨床検査値の異常変動は、検査を実施した安全性評価対象例 36 例中 8 例（22％）に認められ、主なものは AST（GOT）上昇 4 例（11％）、ALT（GPT）上昇 2 例（6％）、好酸球増多 2 例（6％）等であった。
- (6) 本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していないが、副作用として、AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、下痢、発疹等があらわれることがある。
- (7) 重大な副作用：ショック、アナフィラキシーを起こすことがある。偽膜性大腸炎等の血便

を伴う重篤な大腸炎、汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少、肝機能障害、黄疸、痙攣があらわれることがある。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ホスホマイシンNa静注用0.5g「タカタ」

ホスホマイシンNa静注用1g「タカタ」

ホスホマイシンNa静注用2g「タカタ」

(2) 洋名

FOSFOMYCIN Na

(3) 名称の由来

一般名による

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ホスホマイシンナトリウム（JAN） [日局]

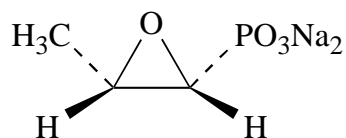
(2) 洋名（命名法）

Fosfomycin Sodium (JAN)

(3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₃H₅Na₂O₄P

分子量：182.02

5. 化学名（命名法）

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号：FOM

治験成分記号：ST-95

7. CAS 登録番号

26016-99-9

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状¹⁾

白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性¹⁾

表Ⅲ－1 溶解性

(測定温度 20 ± 5℃)

溶媒	溶質 1 g を溶かすに要する溶媒量*	日本薬局方による溶解性の用語
水	1 mL 未満	極めて溶けやすい
メタノール	30 mL 以上 100 mL 未満	やや溶けにくい
エタノール (99.5)	10000 mL 以上	ほとんど溶けない

*：日局 15 通則 29 による

(3) 吸湿性

臨界相対湿度：20 ～ 31%RH

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：300℃

(5) 酸塩基解離定数

$$pK_{a1} = 2.5$$

$$pK_{a2} = 6.7$$

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値¹⁾

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ ：-3.5 ～ -5.5° (500 mg、水、10 mL、100 mm)

pH：8.5 ～ 10.5 [0.70 g/水 10 mL]

2. 有効成分の各種条件下における安定性

表Ⅲ－2 安定性

試験方法	保存条件	試験項目	結果
温度	室温、散光下、27 ヶ月 40℃、6 ヶ月 60℃、14 日間	外観 水分 旋光度 力価 純度	変化なし
湿度	25℃、43%RH、7 日間		外観変化、水分量の増加以外変化なし
光	直射日光下、6 時間 蛍光灯下、14 日間		変化なし
溶解後 (70mg/mL)	冷蔵庫、48 時間 25℃、48 時間 40℃、48 時間 直射日光下、6 時間 蛍光灯下、24 時間		変化なし

3. 有効成分の確認試験法

日局「ホスホマイシンナトリウム」の確認試験による。

4. 有効成分の定量法

日局「ホスホマイシンナトリウム」の純度試験及び定量法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

表IV-1 組成・性状

販売名	ホスホマイシンNa静注用 0.5g「タカタ」	ホスホマイシンNa静注用 1g「タカタ」	ホスホマイシンNa静注用 2g「タカタ」
成分・含量 (1瓶中)	ホスホマイシンナトリウム 0.5g (力価)	ホスホマイシンナトリウム 1g (力価)	ホスホマイシンナトリウム 2g (力価)
添加物	無水クエン酸	無水クエン酸	無水クエン酸
性状・剤形	白色の結晶性の粉末 (注射剤) (凍結乾燥品)	白色の結晶性の粉末 (注射剤) (凍結乾燥品)	白色の結晶性の粉末 (注射剤) (凍結乾燥品)
pH	6.5 ~ 8.5 50 mg (力価) /mL 水溶液	6.5 ~ 8.5 50 mg (力価) /mL 水溶液	6.5 ~ 8.5 50 mg (力価) /mL 水溶液
浸透圧比 〔生理食塩液 に対する比〕	約3 50 mg (力価) /mL 水溶液	約3 50 mg (力価) /mL 水溶液	約3 50 mg (力価) /mL 水溶液
容器中の特殊 な気体の有無 及び種類	なし	なし	なし

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

上記「表IV-1 組成・性状」参照

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

上記「表IV-1 組成・性状」参照

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

上記「表IV-1 組成・性状」参照

(2) 添加物

上記「表IV-1 組成・性状」参照

(3) 電解質の濃度

ホスホマイシンナトリウム 1 g (力価) 中に Na 333.3 mg (14.5 mEq) を含有する。

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

なし

3. 注射剤の調製法

点滴静脈内注射の場合、本剤 1 ～ 2 g (力価) を補液 100 ～ 500 mL に溶解する。静脈内注射の場合、日局注射用水又は日局ブドウ糖注射液を用いて本剤 1 ～ 2 g (力価) を 20 mL に溶解する。

なお、本剤は溶解時に溶解熱を発生し、温かくなることがあるが、品質には影響はない。

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

最終包装製品を用いた加速試験 (40°C、75%RH、6 ヶ月) の結果、3 年間安定であることが推測された。

表Ⅳ－2 製剤の安定性〔加速試験、静注用 0.5 g (力価)〕

(3 ロットの平均値)

測定項目	保存期間			
	試験開始時	1 ヶ月後	3 ヶ月後	6 ヶ月後
性状	白色の結晶性の粉末であった。	白色の結晶性の粉末であった。	白色の結晶性の粉末であった。	白色の結晶性の粉末であった。
pH	7.39	7.43	7.39	7.42
エンドトキシン ゲル化法	0.015EU/mg (力価)未満	0.015EU/mg (力価)未満	0.015EU/mg (力価)未満	0.015EU/mg (力価)未満
不溶性異物	澄明で、明らかに認められる不溶性異物を含まなかった。	澄明で、明らかに認められる不溶性異物を含まなかった。	澄明で、明らかに認められる不溶性異物を含まなかった。	澄明で、明らかに認められる不溶性異物を含まなかった。
不溶性微粒子 (個/1 容器)	10 μm 以上	適合	適合	適合
	25 μm 以上	適合	適合	適合
無菌試験	適合	—	—	適合
水分 (%)	0.28	0.31	0.36	0.37
力価* (%)	100	99.8	97.8	96.8

* : 初期値に対する残存率 (%) で表示、測定法 ; *Proteus* sp. (MB838) による円筒平板法

高田製薬社内資料 (2009)

表IV-3 製剤の安定性〔加速試験、静注用1g（力価）〕

(3ロットの平均値)

測定項目	保存期間			
	試験開始時	2ヵ月	4ヵ月	6ヵ月
性状	白色の結晶性の粉末であった。	白色の結晶性の粉末であった。	白色の結晶性の粉末であった。	白色の結晶性の粉末であった。
pH	7.33	7.39	7.38	7.39
エンドトキシン	適合	—	—	適合
不溶性異物	澄明で明らかに認められる不溶性異物を含んでいなかった。	澄明で明らかに認められる不溶性異物を含んでいなかった。	澄明で明らかに認められる不溶性異物を含んでいなかった。	澄明で明らかに認められる不溶性異物を含んでいなかった。
不溶性微粒子 (個/1容器)	10 μm 以上	適合	適合	適合
	25 μm 以上	適合	適合	適合
無菌試験	適合	—	—	適合
水分 (%)	0.18	0.22	0.27	0.31
力価* (%)	100	101.0	99.0	102.5

*：初期値に対する残存率 (%) で表示、測定法；*Proteus* sp. (MB838) による円筒平板法

高田製薬社内資料 (2008)

表IV-4 製剤の安定性〔加速試験、静注用2g（力価）〕

(3ロットの平均値)

測定項目	保存期間			
	試験開始時	2ヵ月	4ヵ月	6ヵ月
性状	白色の結晶性の粉末であった。	白色の結晶性の粉末であった。	白色の結晶性の粉末であった。	白色の結晶性の粉末であった。
pH	7.36	7.42	7.40	7.41
エンドトキシン	適合	—	—	適合
不溶性異物	澄明で明らかに認められる不溶性異物を含んでいなかった。	澄明で明らかに認められる不溶性異物を含んでいなかった。	澄明で明らかに認められる不溶性異物を含んでいなかった。	澄明で明らかに認められる不溶性異物を含んでいなかった。
不溶性微粒子 (個/1容器)	10 μm 以上	適合	適合	適合
	25 μm 以上	適合	適合	適合
無菌試験	適合	—	—	適合
水分 (%)	0.13	0.18	0.22	0.25
力価* (%)	100	101.7	102.9	103.6

*：初期値に対する残存率 (%) で表示、測定法；*Proteus* sp. (MB838) による円筒平板法

高田製薬社内資料 (2008)

6. 溶解後の安定性

日局注射用水（注射用蒸留水）、日局 5%ブドウ糖注射液及び日局生理食塩液に溶解し、50 mg（力価）/mL 又は 20 mg（力価）/mL に調製後、室温（11 ～ 27℃）で保存したとき、外観及び pH にほとんど変化はなく、含量に大幅な低下は認められず 7 日間安定であった。

また、40℃、3℃及び昼間の散乱光の保存条件下においても 7 日間安定であった。

表Ⅳ－5 溶解後の安定性

(3 ロットの平均)

保存条件	溶解液	溶解液濃度 [mg（力価） /mL]	保存 期間	試験項目		
				外観	含量*(%)	pH
40℃ ・ 遮光	日局 注射用水 (注射用蒸留水)	50	7 日	無色澄明 (変化なし)	96.0	7.4
		20	7 日	無色澄明 (変化なし)	96.9	7.6
	日局 5%ブドウ糖注射液	50	7 日	無色澄明 (変化なし)	99.6	7.3
		20	7 日	無色澄明 (変化なし)	99.9	7.5
	日局 生理食塩液	20	7 日	無色澄明 (変化なし)	96.5	7.4
室温 (11 ～ 27℃) ・ 昼間の散乱光 (350 ～ 450 lx)	日局 注射用水 (注射用蒸留水)	50	7 日	無色澄明 (変化なし)	99.7	7.4
		20	7 日	無色澄明 (変化なし)	100.3	7.5
	日局 5%ブドウ糖注射液	50	7 日	無色澄明 (変化なし)	99.8	7.3
		20	7 日	無色澄明 (変化なし)	100.8	7.4
	日局 生理食塩液	20	7 日	無色澄明 (変化なし)	99.7	7.4
3℃ ・ 遮光	日局 注射用水 (注射用蒸留水)	50	7 日	無色澄明 (変化なし)	99.9	7.4
		20	7 日	無色澄明 (変化なし)	100.1	7.5
	日局 5%ブドウ糖注射液	50	7 日	無色澄明 (変化なし)	100.0	7.3
		20	7 日	無色澄明 (変化なし)	99.7	7.4
	日局 生理食塩液	20	7 日	無色澄明 (変化なし)	99.9	7.4

*：初期値に対する残存率（％）で表示、測定法；*Proteus* sp. (MB838) による円筒平板法

高田製薬社内資料（1987）

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

(1) 配合変化

1) 配合方法

ホスホマイシン Na 静注用 2g「タカタ」（力価）を注射用水 20 mL に溶解した後、この溶液に配合剤の規定量を混合した。

2) 保存条件：23 ± 1°C

3) 試験項目：配合直後、1、3、6、24 時間後の外観、pH、残存力価*

* 測定法：Proteus sp. (MB838) による円筒平板法（配合直後、24 時間後）及び HPLC (High Performance Liquid Chromatography；液体クロマトグラフィー)
（配合直後、1、3、6、24 時間後）

4) 配合試験薬剤

表Ⅳ－6 配合試験薬剤 (1)

配合剤			
分類	商品名	会社名	配合量
対照	ワッサー“フソー”（注射用水）	扶桑＝アルフレッサファーマ	10 mL
糖類液	キリット注5%	大塚工場－大塚	100 mL
	ブドウ糖注5%PL「フソー」	扶桑	100 mL
	ブドウ糖注20%PL「フソー」	扶桑	100 mL
	トリパレン1号輸液	大塚工場－大塚	600 mL
	トリパレン2号輸液	大塚工場－大塚	600 mL
	ハイカリック液・1号	テルモ	700 mL
	5%フルクトン注（果糖注射液）	大塚工場－大塚	100 mL
	マルトス輸液10%	大塚工場－大塚	100 mL
蛋白・アミノ酸製剤	アミノレバン点滴静注	大塚工場－大塚	500 mL
	アミパレン輸液	大塚工場－大塚	300 mL
	10%ESポリタミン注射液	日本製薬－武田	100 mL
	プラスアミノ輸液	大塚工場－大塚	500 mL
	プロテアミン12X注射液	テルモ	200 mL
血液代用剤・電解質	EL-3号輸液	味の素－味の素ファルマ	100 mL
	KN補液1A	大塚工場－大塚	500 mL
	KN補液2A	大塚工場－大塚	500 mL
	KN補液3A	大塚工場－大塚	500 mL
	ソリタ・T1号輸液	味の素－味の素ファルマ	100 mL
	ソリタ・T2号輸液	味の素－味の素ファルマ	100 mL
	ソリタ・T3号輸液	味の素－味の素ファルマ	100 mL
	ソリタ・T4号輸液	味の素－味の素ファルマ	100 mL
	低分子デキストランL注	大塚工場－大塚	100 mL
	ハルトマン液「コバヤシ」	アイロム	100 mL
	フィジオゾール・3号	大塚工場－大塚	100 mL
	フルクトラクト注	大塚工場－大塚	500 mL
	ポタコール R 輸液	大塚工場－大塚	500 mL
	ラクテック注	大塚工場－大塚	100 mL
	ラクテック D 注	大塚工場－大塚	100 mL
リングル液「フソー」	扶桑	500 mL	
肝臓用剤	強力ネオミノファーゲンシー静注20mL	ミノファーゲン－エーザイ	20 mL

表IV-6 配合試験薬剤 (2)

配合剤			
分類	商品名	会社名	配合量
ビタミン剤	アリナミンF50注	武田	50 mg/20 mL
	フラビタン注射液10mg	トーアエイヨーアステラス	10 mg/1 mL
	ケイツーN静注用10mg	エーザイ	10 mg/1 mL
	M.V.I. 注「アイロム」	アイロム	1 瓶/5 mL
	ネオラミン・スリービー液 (静注用)	日本化薬	10 mL
	静注用ビタノイリン	武田	50 mg/20 mL (20%ブドウ糖)
	ビタメジン静注用	第一三共	1 瓶/20 mL (20%ブドウ糖)
止血剤	アドナ注 (静脈用) 50mg	田辺三菱	50 mg/10 mL
	トランサミン注5%	第一三共	250 mg/5 mL
強心剤	ドブトレックスキット点滴静 注用200mg	塩野義	200 mg/100 mL (生理食塩 液)
	ネオフィリン注250mg	エーザイ	250 mg/10 mL
消化器 官用剤	ガスター注射液20mg	アステラス	20 mg/20 mL (生理食塩液)
	ソルコセリル注2mL	東菱-大鵬	2 mL
	プリンペラン注射液10mg	アステラス	10 mg/2 mL
抗悪性 腫瘍剤	アドリアシン注用10	協和キリン	10 mg (力価) /5 mL
	エクザール注射用10mg	日本化薬	10 mg/10 mL
	注射用エンドキサソ500mg	塩野義	500 mg/25 mL
	オンコピン注射用1mg	日本化薬	1 mg/10 mL
	キロサイド注20mg	日本新薬	20 mg/1 mL
	ピシバニール注射用1KE	中外	1KE/2 mL (生理食塩液)
	5-FU注250協和	協和キリン	250 mg/5 mL
	注射用フィルデシン3mg	塩野義	3 mg/3 mL
	注射用フトラフル400	大鵬	400 mg/10 mL
	マイトマイシン注用2mg	協和キリン	2 mg (力価) /10 mL
	ランダ注	日本化薬	50 mg/100 mL
副腎皮質 ホルモン剤	水溶性プレドニン20mg	塩野義	20 mg/2 mL
	ソル・コーテフ注射用100mg	ファイザー	100 mg/2 mL
	ソル・コーテフ静注用500mg	ファイザー	500 mg/4 mL
	リンデロン注4mg(0.4%)	塩野義	4 mg/1 mL
ホルモン剤	ヒューマリンR注U-100	日本イーライリリー	100 U/1 mL
抗生物質	イセパシン注射液200	シェリング・プラウ	100 mg (力価) /100 mL (生 理食塩液)
	ゲンタシン注60	シェリング・プラウ	60 mg (力価) /1.5 mL
	トブラシン注90mg	東和薬品-ジェイドルフ	90 mg (力価) /1.5 mL
	注射用パニマイシン50mg	明治製菓	50 mg (力価) /100 mL (生理 食塩液)
	セフメタゾン静注用1g	第一三共	1 g (力価) /10 mL
	フルマリン静注用1g	塩野義	1 g (力価) /10 mL (生理食塩 液)
	シオマリン静注用1g	塩野義	1 g (力価) /10 mL (生理食塩 液)
	パンスポリン静注用1g	武田	1 g (力価) /20 mL
	モダシン静注用1g	グラクソ・スミスクライン	1 g (力価) /20 mL
	注射用ビクシリンS	明治製菓	100 mg (力価) /0.4 mL
抗生物質	ペントシリン注射用 2g	富山化学-大正富山	2 g (力価) /10 mL
	チエナム点滴静注用 0.5g	万有	0.5 g (力価) /100 mL (生理食 塩液)
	ミノマイシン点滴静注用 100mg	ワイサー武田	100 mg (力価) /5 mL

表Ⅳ－6 配合試験薬剤 (3)

配合剤			
分類	商品名	会社名	配合量
その他	20%マンニトール注射液「コーワ」	興和－興和創薬	100 mL
	注射用エフオーワイ100	小野薬品	100 mg/5 mL
	レミナロン注射用100mg	高田－塩野義	100 mg/5 mL
	注射用フサン10	鳥居	10 mg/10 mL
	ミラクリッド注射液 2万5千単位	持田	25000 単位/10 mL
	ニコリン注射液250mg	武田	250 mg/2 mL

高田製薬社内資料 (1990)

5) 試験結果

① 24 時間以内に沈殿、混濁等の外観変化が認められたものは、ケイツーN 静注用 10 mg (黄色沈殿)、ドブトレックスキット点滴静注用 200 mg (淡紫色懸濁)、アドリアシン注用 10 (赤色沈殿)、エクザール注射用 10 mg (白色沈殿)、ヒューマリンR 注 U-100 (極微白濁)、注射用エフオーワイ 100 (白濁、油状沈殿)、レミナロン注射用 100 mg (白濁、油状沈殿)、注射用フサン 10 (白色沈殿) であった。

表Ⅳ－7 24 時間以内に外観変化 (沈殿、混濁等) がみられた薬剤

配合剤		外観				
商品名 (会社名)	配合量	直後	1 hr 後	3 hr 後	6 hr 後	24 hr 後
ケイツーN 静注用 10mg (エーザイ)	10 mg/1 mL	白濁	二層分離	二層分離	二層分離	黄色沈殿
ドブトレックスキット 点滴静注用 200mg (塩野義)	200 mg/100 mL (生食)	白濁	白濁	白濁	白濁	淡紫色懸濁
アドリアシン注用 10 (協和キリン)	10 mg (力価) /5 mL	赤色沈殿	赤色沈殿	赤色沈殿	赤色沈殿	赤色沈殿
エクザール注射用 10mg (日本化薬)	10 mg/10 mL	白濁	白濁	白濁	白濁	白色沈殿
ヒューマリンR 注 U-100 (日本イーライリリー)	100 U/1 mL	変化なし	変化なし	極微白濁	極微白濁	極微白濁
注射用エフオーワイ 100 (小野薬品)	100 mg/5 mL	白濁	白濁	白濁	白濁 微量油状沈殿	白濁 微量油状沈殿
レミナロン注射用 100mg (高田－塩野義)	100 mg/5 mL	白濁	白濁	白濁	白濁 微量油状沈殿	白濁 微量油状沈殿
注射用フサン 10 (鳥居)	10 mg/10 mL	極くわず かに白濁	極くわず かに白濁	白色沈殿	白色沈殿	白色沈殿

高田製薬社内資料 (1990)

② 24 時間以内に残存力価 (初期値に対する残存率) が 90% 以下になったものはなかった。

(2) 静注用 2 g (力価) の pH 変動試験値

表IV-8 pH 変動試験

試料 単位/容量	規格 pH 域	試料 pH	(A) 1/10 mol/L HCl (B) 1/10 mol/L NaOH	最終 pH 又は 変化点 pH	移動指数	変化所見
2 g (力価) /注射用 蒸留水 20 mL	6.5~ 8.5	7.46	(A) 10 mL	7.13	0.33	無色澄明
			(B) 10 mL	8.65	1.19	無色澄明

高田製薬社内資料 (1990)

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 *Proteus* sp. (MB838) を用いて測定する。

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

日局「注射用ホスホマイシンナトリウム」の確認試験による。

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局「注射用ホスホマイシンナトリウム」の定量法による。

11. 力価

本剤の力価は、ホスホマイシン ($C_3H_7O_4P$: 138.06) としての量を質量 (力価) で示す。
標準ホスホマイシン ($C_{11}H_{18}NO_4P \cdot H_2O$) の 2.008 mg は、1 mg (力価) を含有する。

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当資料なし

14. その他

なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

<適応菌種>

ホスホマイシンに感性のブドウ球菌属、大腸菌、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア・レットゲリ、緑膿菌

<適応症>

- 敗血症
- 急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、膿胸、慢性呼吸器病変の二次感染
- 膀胱炎、腎盂腎炎
- 腹膜炎
- バルトリン腺炎、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎

<効能・効果に関連する使用上の注意>

急性気管支炎への使用にあたっては、「抗微生物薬適正使用の手引き」²⁾を参照し、抗菌薬投与の必要性を判断した上で、本剤の投与が適切と判断される場合に投与すること。

2. 用法及び用量

[点滴静脈内注射]

通常、成人にはホスホマイシンとして1日2～4g(力価)、また、小児には1日100～200mg(力価)/kgを2回に分け、補液100～500mLに溶解して、1～2時間かけて静脈内に点滴注射する。

[静脈内注射]

通常、成人にはホスホマイシンとして1日2～4g(力価)、また、小児には1日100～200mg(力価)/kgを2～4回に分け、5分以上かけてゆっくり静脈内に注射する。溶解には日局注射用水又は日局ブドウ糖注射液を用い、本剤1～2g(力価)を20mLに溶解する。

なお、いずれの場合も年齢、症状により適宜増減する。

(「IV. 4. 注射液の調製法」の項参照)

<用法・用量に関連する使用上の注意>

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

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床効果

一般臨床試験での有効性評価対象例は 28 例であり、有効率は 78.6% (22 例) であった^{3, 4)}。

用法・用量

1 日投与量：2 g (力価) ; 6 例、4 g (力価) ; 22 例

投与方法：30 分～ 1 時間点滴静注

表 V-1 疾患別臨床効果 (成人)

疾患名	有効性評価対象例数	(著効+有効)例数	有効率* (%)
気管支炎	14	12	85.7
肺炎	11	8	72.7
尿路感染症 (膀胱炎、腎盂腎炎)	3	2	—
合計	28	22	78.6

* : [(著効+有効) 例数/有効性評価対象例数] × 100

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

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

なし

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

1) 作用部位

細菌の細胞壁

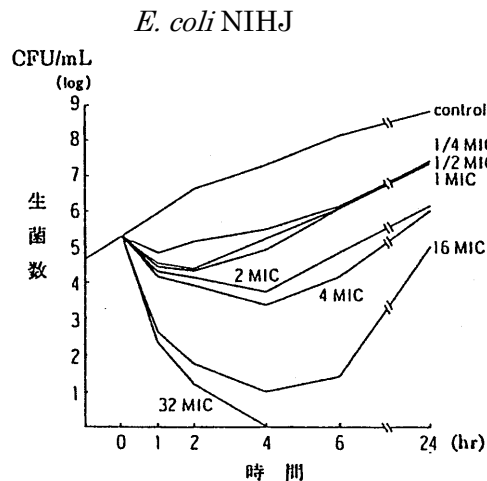
2) 作用機序 (*in vitro*、マウス)

ホスホマイシンナトリウムは細胞質膜の能動輸送系によって菌体内に高濃度に取り込まれ、細胞壁合成の初期段階を阻害して殺菌作用を示す。すなわち、PEP (ホスホエノールピルビン酸) と構造が類似しているため、UDP-*N*-アセチルグルコサミンから UDP-*N*-アセチルグルコサミンエノールピルビルエーテル (UDP-*N*-アセチルムラミン酸の前駆物質) への反応を阻害することにより、細菌は細胞壁の主要構造体である糖鎖の構成成分である *N*-アセチルムラミン酸を生成できなくなり殺菌作用を示す⁵⁾。(UDP:ウリジン二リン酸)

① 殺菌作用 (*in vitro*)

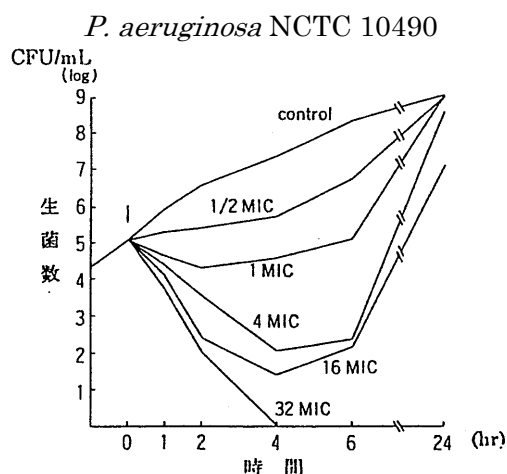
対数増殖期の各種細菌に対して、細菌作用を示した⁶⁾。

E. coli NIHJ の場合、1/4 MIC で1時間、1/2 MIC で2時間、2 ~ 16 MIC で4時間殺菌作用を示し、32 MIC で完全に菌を死滅させた。



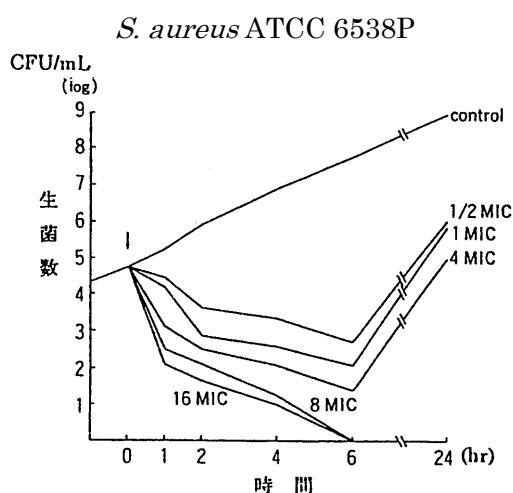
図VI-1 殺菌作用 (その1)

P. aeruginosa NCTC 10490 の場合 1 ~ 16 MIC で 4 時間殺菌作用を示し、32 MIC 以上で完全に菌を死滅させた。



図VI-2 殺菌作用 (その2)

S. aureus ATCC 6538P の場合 1/2 ~ 4 MIC で 6 時間殺菌作用を示し、8 MIC 以上で完全に菌を死滅させた。



図VI-3 殺菌作用 (その3)

② 抗菌スペクトル (*in vitro*)

ホスホマイシンナトリウムは、グラム陽性菌、グラム陰性菌に抗菌スペクトルを有し、なかでもセラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア・レットゲリ、緑膿菌に抗菌力を示す⁷⁾。

表VI-1 抗菌スペクトル (好気性菌) (1)

菌種		MIC ($\mu\text{g/mL}$)
グラム陽性菌	<i>Staphylococcus aureus</i> FDA 209P JC-1	3.13
	<i>Staphylococcus aureus</i> SMITH	12.5
	<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 14990	25
	<i>Streptococcus pyogenes</i> ATCC 10389#	25
	<i>Streptococcus pneumoniae</i> serotype I SR 1001#	12.5
	<i>Streptococcus pneumoniae</i> serotype II SR 1002#	100
	<i>Streptococcus pneumoniae</i> serotype III SR 1003#	50
	<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633#	3.13

MIC : ホスホマイシン MIC 測定小委員会の方法に準じて測定 (接種菌量 : 10^6 CFU/mL)

: 承認外菌種

表VI-1 抗菌スペクトル（好気性菌）（2）

菌種		MIC ($\mu\text{g/mL}$)
グラム 陰性 菌	<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	3.13
	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	12.5
	<i>Escherichia coli</i> EC-14	12.5
	<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 13883 #	25
	<i>Klebsiella oxytoca</i> ATCC 13182 #	50
	<i>Proteus mirabilis</i> IFO 3849	3.13
	<i>Morganella morganii</i> IFO 3848	6.25
	<i>Proteus vulgaris</i> CN-329	1.56
	<i>Providencia rettgeri</i> IFO 3850	1.56
	<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 10211 #	0.10
	<i>Citrobacter freundii</i> IFO 12681 #	0.39
	<i>Enterobacter cloacae</i> NCTC 9394 #	25
	<i>Serratia marcescens</i> ATCC 13880	1.56
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 25619	12.5
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> SR 1012 (D)	3.13

MIC：ホスホマイシン MIC 測定小委員会の方法に準じて測定（接種菌量： 10^6 CFU/mL）

#：承認外菌種

表VI-2 抗菌スペクトル（嫌気性菌）

菌種		MIC ($\mu\text{g/mL}$)
陽グ 性ラ 菌ム	<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i> ATCC 14963 #	1.56
	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> SR 3452 (B-38) #	25
陰グ 性ラ 菌ム	<i>Bacteroides fragilis</i> GM 7000 #	100
	<i>Bacteroides fragilis</i> ATCC 25285 #	100

MIC：ホスホマイシン MIC 測定小委員会の方法に準じて測定（接種菌量： 10^6 CFU/mL）

#：承認外菌種

③ 臨床分離株に対する MIC 分布（*in vitro*）^{8, 9)}

表VI-3 臨床分離株に対する MIC 分布（*in vitro*）

菌名	株数	MIC ^{*1} ($\mu\text{g/mL}$)											
		0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100 <
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	92						3	7	16	30	12	4	20
<i>Proteus mirabilis</i>	59		6	23	8	6	5	1	4		2		4
<i>Proteus vulgaris</i>	55		2	12	24	11	2	1			1		2
<i>Serratia marcescens</i>	91		1	7	24	24	9	3	2		1	1	19
MSSA ^{*2}	89						2	8	37	31	6	2	3
MRSA ^{*3}	136								4	3		5	124
<i>Escherichia coli</i>	180					7	53	63	46	7	4		

*1 (MIC)：日本化学療法学会標準測定法に準じて測定（接種菌量： 10^6 CFU/mL）、株数を示す。

*2 (MSSA)：methicillin susceptible *Staphylococcus aureus*：メチシリン感性黄色ブドウ球菌

*3 (MRSA)：methicillin resistant *Staphylococcus aureus*：メチシリン耐性黄色ブドウ球菌

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(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

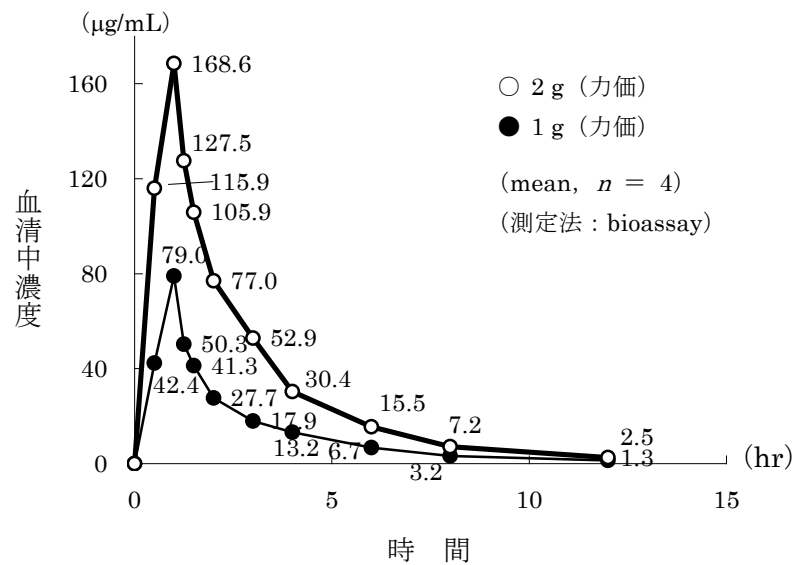
(2) 最高血中濃度到達時間

(3) 通常用量での血中濃度

1) 健康成人

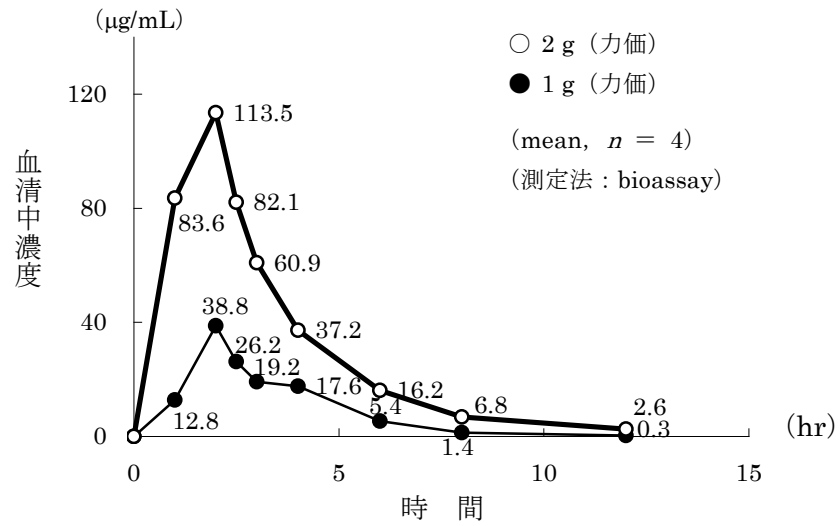
健康成人男性各4例に注射用ホスホマイシンナトリウム1g(力価)を5%ブドウ糖注射液200mLに溶解し1又は2時間点滴静注したとき、2g(力価)を5%ブドウ糖注射液300mLに溶解し1又は2時間点滴静注したとき、また、1g(力価)を5%ブドウ糖注射液20mLに溶解し5分間かけて静注したときのホスホマイシン血清中濃度の時間的推移を図VII-1～3に示す¹⁰⁾。

① 1時間点滴静注時¹⁰⁾



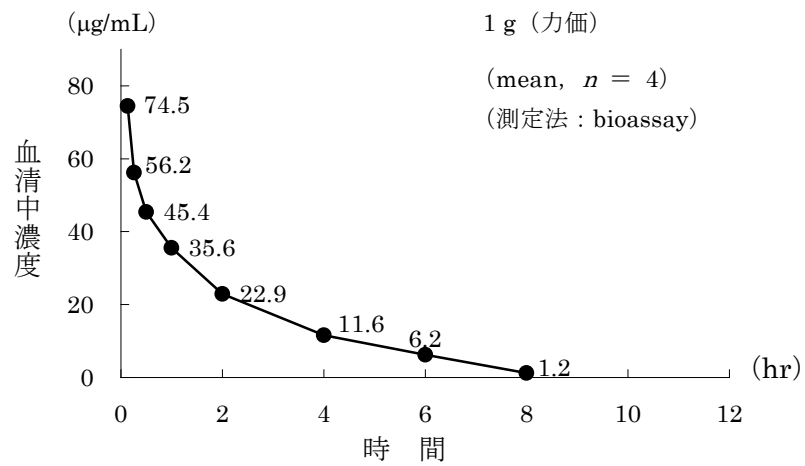
図VII-1 1時間点滴静注時の血清中濃度 (健康成人)

② 2時間点滴静注時¹⁰⁾



図VII-2 2時間点滴静注時の血清中濃度 (健康成人)

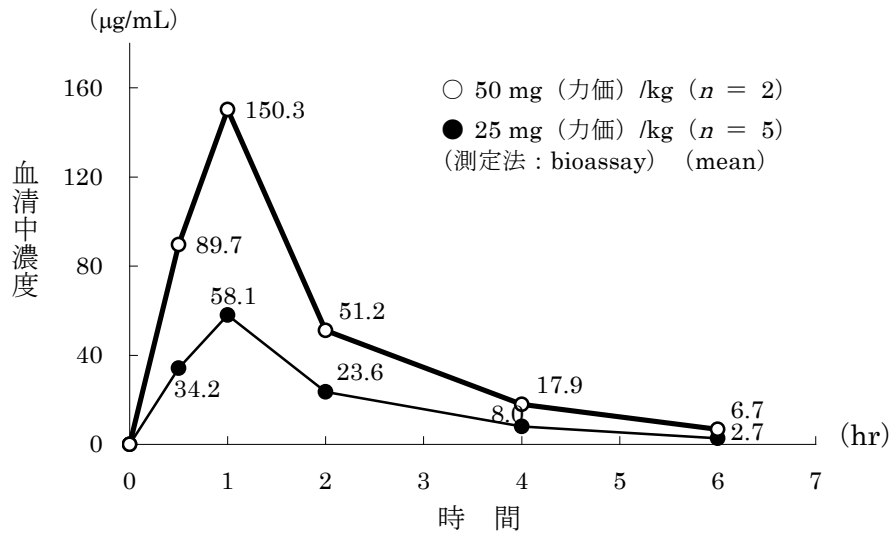
③ 静注時¹⁰⁾



図VII-3 静注時の血清中濃度 (健康成人)

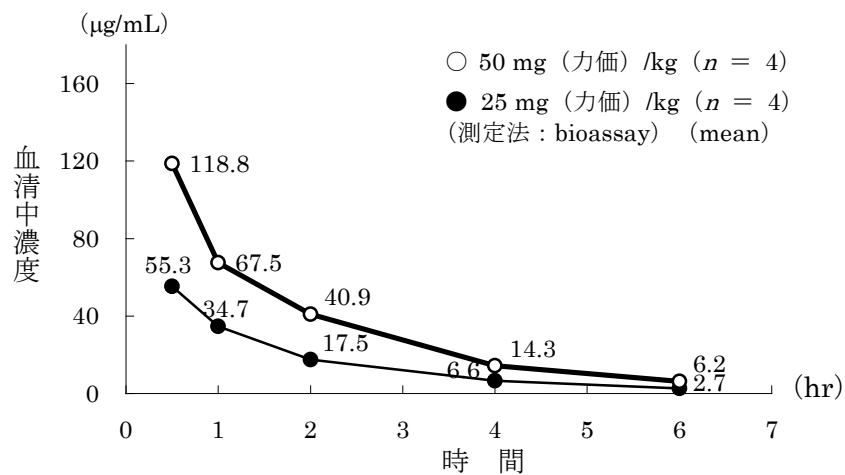
2) 腎機能正常小児

① 1時間点滴静注時¹¹⁾



図VII-4 1時間点滴静注時の血清中濃度 (腎機能正常小児)

② 静注時¹¹⁾



図VII-5 静注時の血清中濃度 (腎機能正常小児)

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) コンパートメントモデル

該当しない

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数¹⁰⁾

$K_{el} = 0.63 \text{ hr}^{-1}$

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積¹⁰⁾

$V_d = 0.20 \text{ L/kg}$

(7) 血漿蛋白結合率¹²⁾

2.16% (*in vitro*) (測定法：平衡透析法)

3. 吸収

該当しない

4. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

(2) 胎児への移行性

該当資料なし

(3) 乳汁中への移行性

該当資料なし

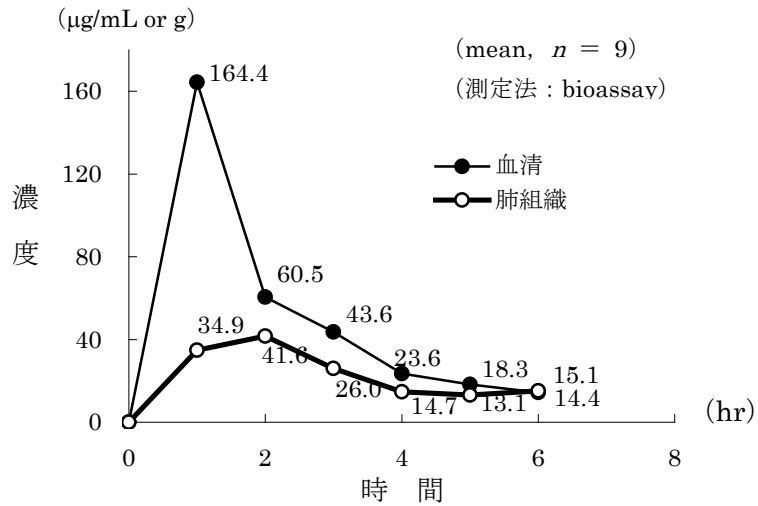
(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

1) 肺組織内移行

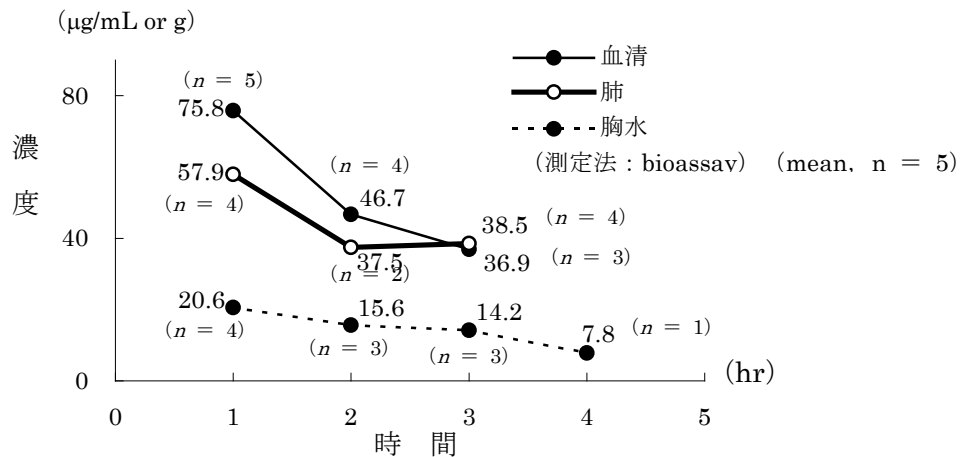
肺癌手術施行患者 9 例に 2 g (力価) 1 時間点滴静注したときの肺組織内濃度は投与後 2 時間で平均 41.6 $\mu\text{g/g}$ の最高値を示した¹³⁾。



図Ⅶ-6 肺組織内移行

2) 胸水中移行

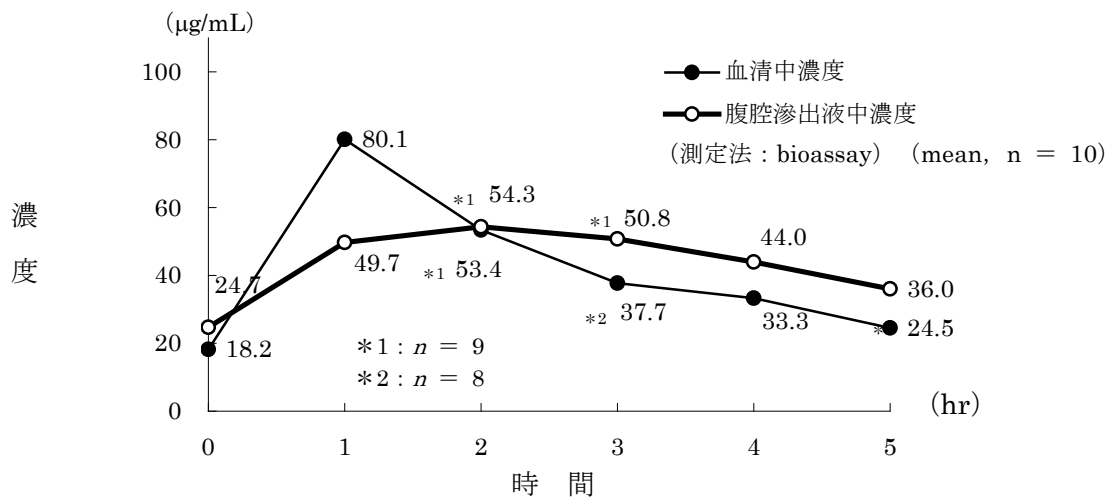
開胸肺切除術を受けた患者5例に2g(力価)静注したときの胸水中濃度は、投与後1時間で平均20.6 µg/mLを示し、その後ゆるやかに減少し、4時間後で7.8 µg/mLであった¹⁴⁾。



図Ⅶ-7 胸水中移行

3) 腹腔滲出液中移行

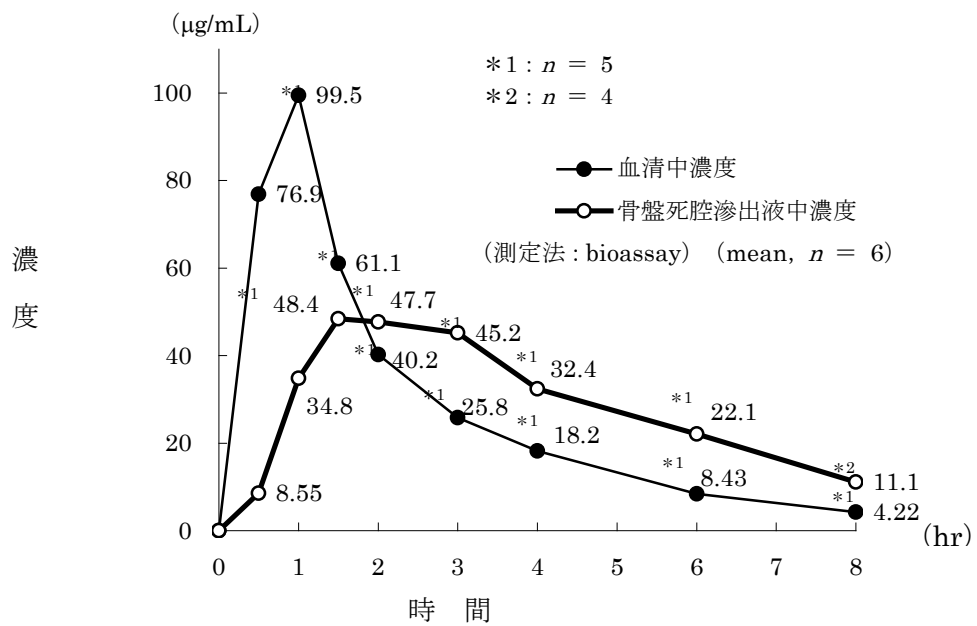
胃癌患者10例に2g(力価)を静注したときの腹腔滲出液中濃度は、投与後2時間で54.3 µg/mLを示し、5時間後でも36.0 µg/mLであった¹⁵⁾。



図Ⅶ-8 腹腔内滲出液中移行

4) 骨盤死腔滲出液中移行

広汎子宮全摘術施行患者6例に2g(力価)1時間点滴静注したときの骨盤死腔滲出液中濃度は、点滴開始後2時間で47.7 µg/mLを示し、以後ゆるやかに減少し、8時間後でも11.1 µg/mLであった¹⁶⁾。

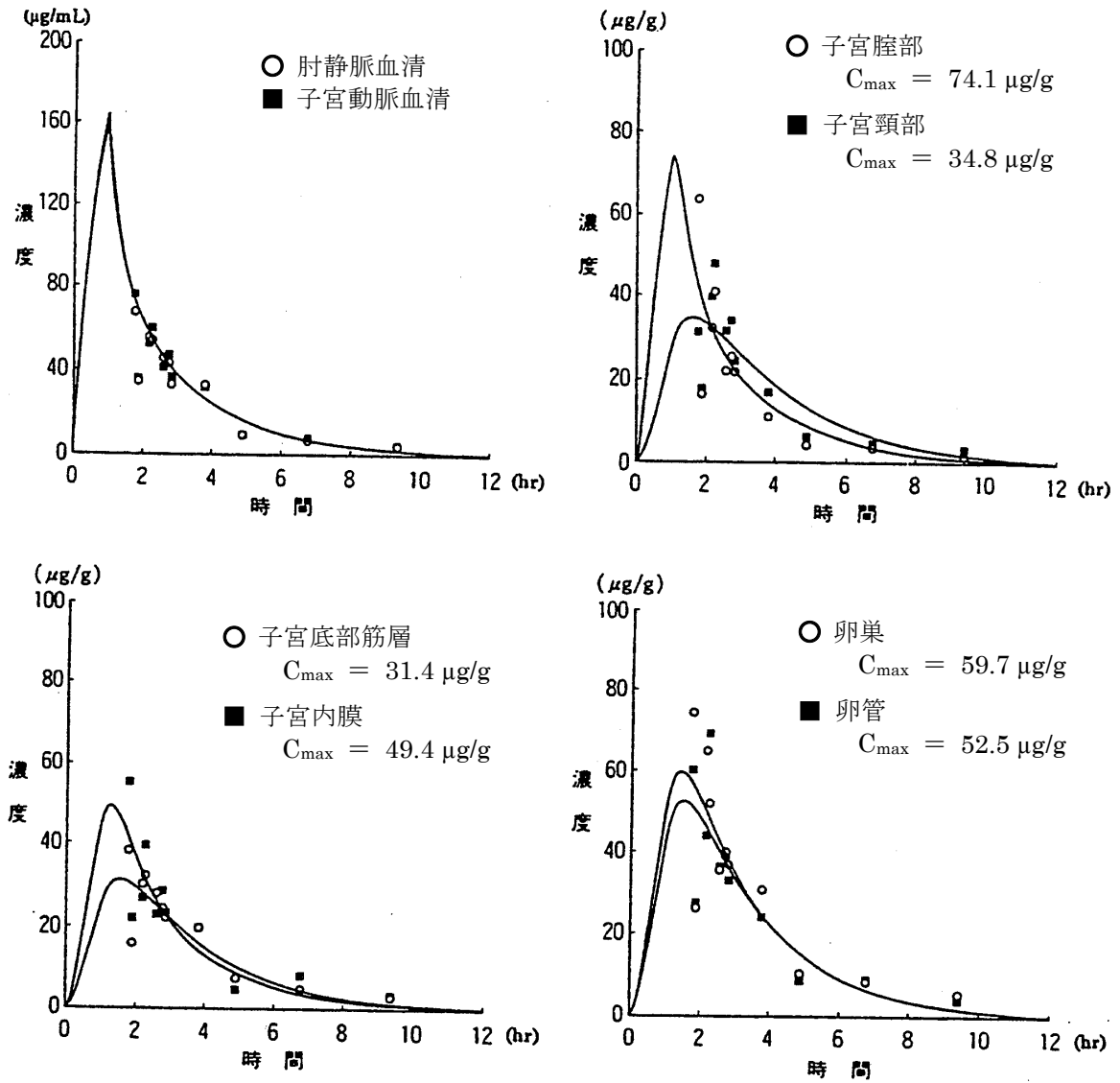


図Ⅶ-9 骨盤死腔滲出液中移行

5) 子宮組織、子宮付属器内移行

子宮筋腫等の単純子宮全摘術施行患者 11 例に術前 2 g (力価) 1 時間点滴静注した場合、子宮組織、卵巣、卵管等、各組織で良好な移行を示した¹⁶⁾。

(測定法 : bioassay) (mean)



図Ⅶ-10 子宮組織、子宮付属器内移行

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

体内で代謝されることなく、そのまま尿中に排泄される¹⁰⁾。

(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

代謝物なし

(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

腎から排泄される¹⁰⁾。

(2) 排泄率

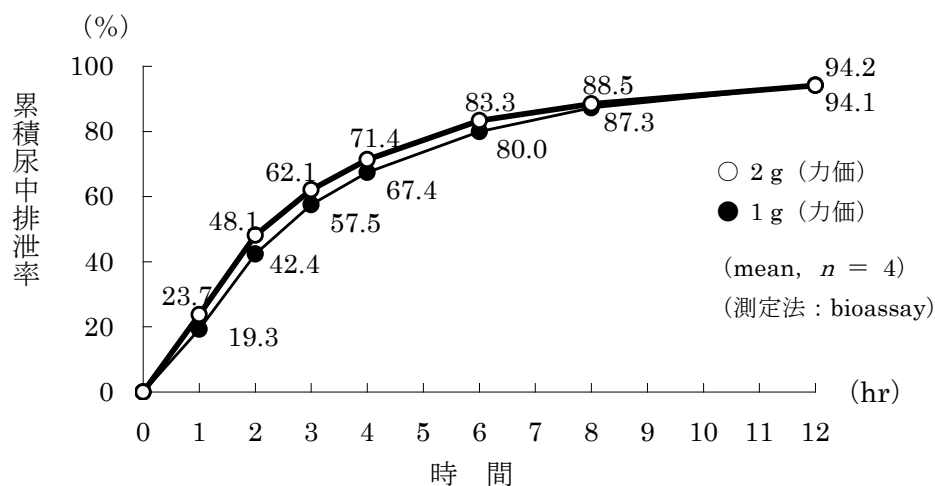
(3) 排泄速度

1) 健康成人

ホスホマイシンの尿中回収率は、点滴静注後の場合 12 時間までに $87.6 \pm 2.9 \sim 95.2 \pm 3.3\%$ (mean±S.E.)、静注後の場合は 8 時間までに $93.5 \pm 3.4\%$ (mean±S.E.) であった。

① 1 時間点滴静注時

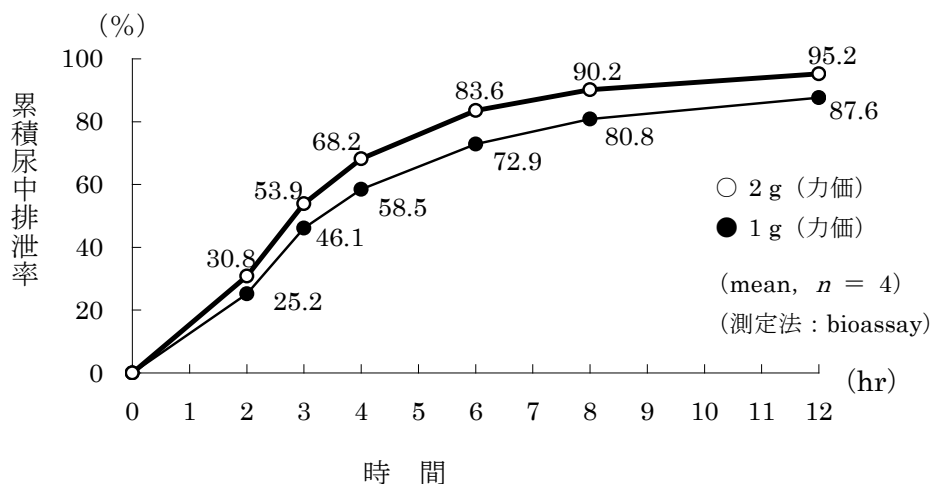
健康成人に 1 g (力価)、2 g (力価) を 1 時間点滴静注したときの平均累積尿中排泄率は、投与後 3 時間までで、それぞれ 57.5%、63.3%、投与後 12 時間までで、それぞれ 94.1%、94.2% であった¹⁰⁾。



図VII-11 1 時間点滴静注時の尿中排泄率 (健康成人)

② 2時間点滴静注時

健康成人に1 g (力価)、2 g (力価) を2時間点滴静注したときの平均累積尿中排泄率は、投与後4時間までで、それぞれ58.5%、68.2%、投与後12時間までで、それぞれ87.6%、95.2%であった¹⁰⁾。

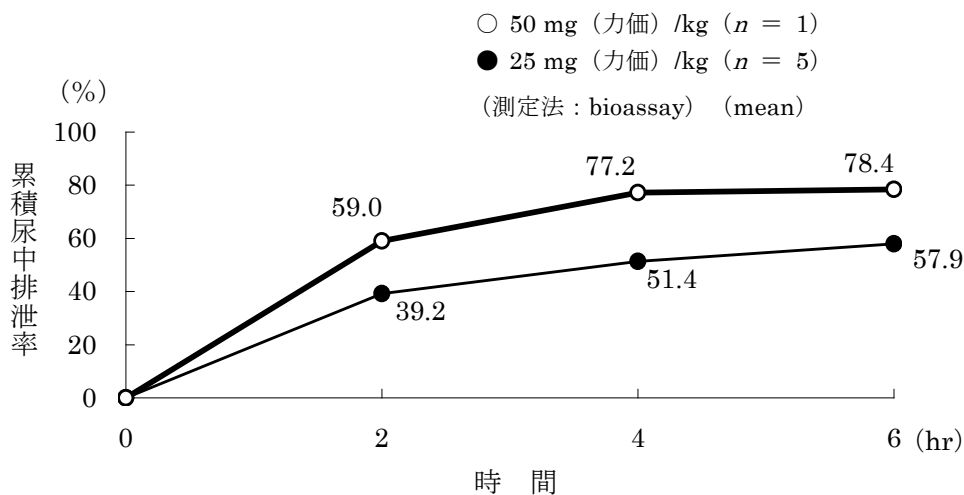


図VII-12 2時間点滴静注時の尿中排泄率 (健康成人)

2) 腎機能正常小児

① 1時間点滴静注時

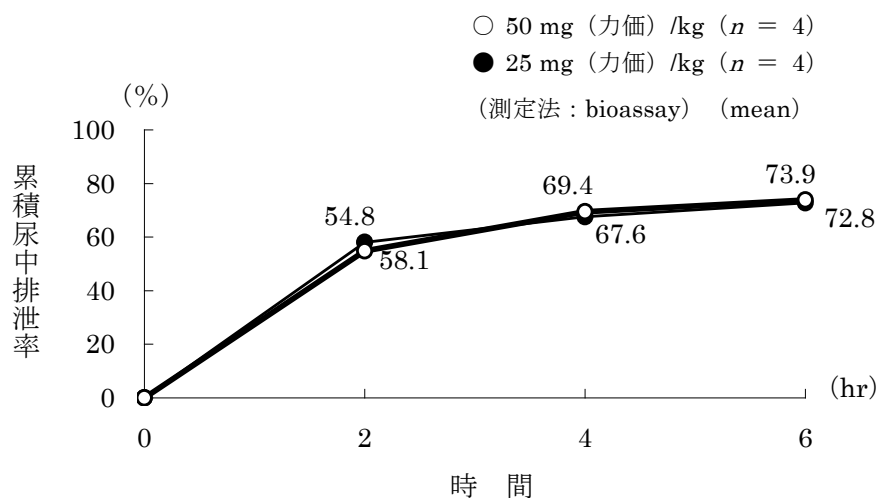
25 mg (力価) /kg、50 mg (力価) /kg を1時間点滴静注したときの平均累積尿中排泄率は、投与後6時間までで、それぞれ57.9%、78.4%であった¹¹⁾。



図VII-13 1時間点滴静注時の尿中排泄率 (腎機能正常小児)

② 静注時

25 mg (力価) /kg、50 mg (力価) /kg を静注したときの平均累積尿中排泄率は、投与後 6 時間までで、それぞれ 72.8%、73.9%であった¹¹⁾。



図Ⅶ-14 静注時の尿中排泄率 (腎機能正常小児)

7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

該当資料なし

(3) 直接血液灌流

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

添付文書に記載なし

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）】

ホスホマイシンに対して過敏症の既往歴のある患者

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「Ⅴ. 2. 用法及び用量」の項参照

5. 慎重投与内容とその理由

- (1) 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギー症状を起こしやすい体質のある患者
- (2) 肝障害のある患者[肝障害が悪化するおそれがある。]

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (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) 本剤は14.5mEq/g(力価)のナトリウムを含有するので、心不全、腎不全、高血圧症等ナトリウム摂取制限を要する患者に投与する場合は注意すること。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当資料なし

(2) 併用注意とその理由

該当資料なし

8. 副作用

(1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(2) 重大な副作用と初期症状

- 1) ショック、アナフィラキシー(0.1%未満) ショック、アナフィラキシーを起こすことがあるので、観察を十分に行い、胸内苦悶、呼吸困難、血圧低下、チアノーゼ、蕁麻疹、不快感等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) 偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎(0.1%未満) 偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少(0.1%未満) 汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少があらわれることがあるので、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。
- 4) 肝機能障害、黄疸(0.1%未満) 肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 5) 痙攣(頻度不明) 痙攣があらわれることがあるので、このような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。

(3) その他の副作用

頻度 種類	0.1～5%未満	0.1%未満
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、 Al-P 上昇、LDH 上昇、 γ -GTP 上昇、 ビリルビン上昇	
血液		貧血、顆粒球減少、白血球減少、好酸球増多
腎臓		腎機能異常、浮腫、BUN 上昇、蛋白尿、電解質異常
消化器	下痢	口内炎、嘔気、嘔吐、腹痛、食欲不振
皮膚	発疹	紅斑、蕁麻疹、掻痒感
呼吸器		咳嗽、喘息発作
神経系		しびれ感、眩暈
投与部位	血管痛	静脈炎
その他		頭痛、口渇、発赤、倦怠感、胸部不快感、胸部圧迫感、心悸亢進

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

一般臨床試験における安全性評価対象例 36 例中、副作用は全例において認められなかった。臨床検査値の異常変動は、検査を実施した安全性評価対象例 36 例中 8 例(22%)に認められ、

発現延件数は14件であった。主なものはAST (GOT) 上昇4例 (11%)、ALT (GPT) 上昇2例 (6%)、好酸球増多2例 (6%) 等であった。ほとんどの異常は一過性で投薬終了後、正常値に回復し、臨床検査値の異常のため、投与中止した症例はなかった^{3, 4)}。

表Ⅷ-1 臨床検査値異常と発現頻度

検査項目名		発現例数	発現率* (%)	
血液学的検査	赤血球減少	1	3	
	ヘモグロビン減少	1	3	
	ヘマトクリット値減少	1	3	
	白血球減少	1	3	
	好酸球増多	2	6	
血液生化学的検査	肝	AST (GOT) 上昇	4	11
		ALT (GPT) 上昇	2	6
		Al-P 上昇	1	3
	腎	BUN 上昇	1	3

*：発現例数/安全性評価対象例×100

(調査期間：1989年～1990年)

(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

9. 高齢者への投与

本剤は、主として腎臓から排泄される (Ⅶ. 薬物動態に関する項目参照) が、高齢者では、一般に腎機能が低下していることが多く、副作用があらわれやすいので注意すること。特に心不全、腎不全、高血圧症等ナトリウム摂取制限を要する高齢者に投与する場合は、用量に留意するなど注意すること。(「6. 重要な基本的注意」の項参照)

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、投与しないことが望ましい。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕

11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

添付文書に記載なし

13. 過量投与

添付文書に記載なし

14. 適用上の注意

- (1) 投与経路：静脈内にのみ投与すること。なお、可能な限り点滴静脈内注射により投与することが望ましい。
- (2) 投与時：静脈内投与により静脈炎、血管痛があらわれることがあるので、注射部位、注射方法に十分注意し、注射速度をできるだけ遅くすること。

15. その他の注意

長期投与の患者では定期的に肝機能、腎機能、血液検査を行うことが望ましい。

16. その他

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

表Ⅸ-1 一般薬理

試験項目		動物種*1	投与経路	投与量 (mg/kg)	試験成績	文献番号
中枢神経系	体温	ウサギ	静脈内	40 ~ 800	400 mg/kg 以上：体温上昇	17)
	抗痙攣作用	マウス	静脈内	40、400	影響なし	
	闘争抑制作用	マウス	静脈内	40、400	影響なし	
	立ち直り反射抑制作用	マウス	静脈内	40、400	影響なし	
	傾斜板順応性抑制作用	マウス	静脈内	40、400	影響なし	
	麻酔増強作用	マウス	静脈内	40、400	影響なし	
	脳波	ウサギ	静脈内	40、400	影響なし	
接合神経部筋	横隔膜神経筋	ラット*2	<i>in vitro</i>	0.01%、0.05%、0.1%、0.5%	0.05%以上：間接及び直接両刺激に対する筋攣縮反応の縮小	17)
	坐骨神経-前脛骨筋	ウサギ	静脈内	40、100	影響なし	
	筋電図	ウサギ	静脈内	40、100	影響なし	
平滑筋	摘出気管	モルモット	<i>in vitro</i>	0.1%、0.5%、1.0%	0.5%以上：軽微な緊張度の下降	17)
	摘出腸管	ウサギ	<i>in vitro</i>	0.1%、0.5%、1.0%	0.5%以上：自動運動抑制	
	摘出子宮	ラット*2	<i>in vitro</i>	0.05%、0.1%、0.25%、0.5%	0.1%以上：自動運動抑制	
循環呼吸器系	呼吸、血圧、心電図 (pentobarbital 麻酔下)	ウサギ	静脈内	200、400	200 mg/kg：血圧下降 400 mg/kg：呼吸緩徐 心電図に対する影響なし	18)
	心電図 (無麻酔)	ウサギ	静脈内	20、50、200	200 mg/kg：中等度の徐脈と PQ 間隔の一過性延長	
その他	体重	ラット*3	経口	50 ~ 200 (7日間連続投与)	影響なし	19)
	尿量	ラット*3	経口		影響なし	
	尿中電解質排泄量	ラット*3	経口		尿中 Na 排泄の一過性増加	

*1：系統；マウス（ICR系）、ラット（Donryu系又はWistar系）、モルモット（Hartley系）、ウサギ（日本白色種）

*2：系統；Donryu系

*3：系統；Wistar系

(3) 安全性薬理試験

(4) その他の薬理試験

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験²⁰⁾

表Ⅸ-2 急性毒性

動物種	性	<i>n</i>	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg)
マウス (ddY系)	雄	5	静脈内	1400
	雌	5	静脈内	1400
ラット (Wistar系)	雄	5	静脈内	1500
	雌	5	静脈内	1500

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ホスホマイシン Na 静注用 0.5g 「タカタ」 処方箋医薬品^{注)}

ホスホマイシン Na 静注用 1g 「タカタ」 処方箋医薬品^{注)}

ホスホマイシン Na 静注用 2g 「タカタ」 処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ホスホマイシンナトリウム

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：外箱等に表示（3年）

（「IV. 4. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて

注意－医師等の処方せんにより使用すること

(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

「VIII. 14. 適用上の注意」の項参照

5. 承認条件

該当しない

6. 包装

ホスホマイシン Na 静注用 0.5g 「タカタ」	10 バイアル(ガラスバイアル)
ホスホマイシン Na 静注用 1g 「タカタ」	10 バイアル(ガラスバイアル)
ホスホマイシン Na 静注用 2g 「タカタ」	10 バイアル(ガラスバイアル)

7. 容器の材質

無色透明のガラスバイアル

バイアル：ソーダ石灰ガラス

ゴ ム 栓：ブチルゴム

キャップ：アルミニウム、

青色ポリプロピレン〔静注用 0.5 g（力価）〕、

緑色ポリプロピレン〔静注用 1 g（力価）〕、

赤色ポリプロピレン〔静注用 2 g（力価）〕

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬： ホスマイシン S 静注用

同効薬： なし

9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

表 X-1 承認年月日及び承認番号

	ホスホマイシンNa静注 用0.5g「タカタ」	ホスホマイシンNa静注 用1g「タカタ」	ホスホマイシンNa静注 用2g「タカタ」
承認年月日	2013年2月15日 ^{注1}	2013年2月15日 ^{注2}	2013年2月15日 ^{注3}
承認番号	22500AMX00557	22500AMX00558	22500AMX00559

注1) 旧販売名：ホロサイル S 静注用 0.5g (承認年月日：2011年1月14日)

注2) 旧販売名：ホロサイル S 静注用 (承認年月日：1989年11月24日)
ホロサイル S 静注用 1g (承認年月日：2008年8月11日)

注3) 旧販売名；ホロサイル S 静注用 (承認年月日：1989年11月24日)
ホロサイル S 静注用 2g (承認年月日：2008年8月11日)

11. 薬価基準収載年月日

表 X-2 薬価基準収載年月日

	ホスホマイシンNa静注 用0.5g「タカタ」	ホスホマイシンNa静 注用1g「タカタ」	ホスホマイシンNa静 注用2g「タカタ」
薬価基準収載年月日	2013年6月21日 ^{注1}	2013年6月21日 ^{注2}	2013年6月21日 ^{注3}

注1) 旧販売名：ホロサイル S 静注用 0.5g (薬価収載年月日：2011年6月24日)

注2) 旧販売名：ホロサイル S 静注用 (薬価収載年月日：1990年7月13日)
ホロサイル S 静注用 1g (薬価収載年月日：2008年12月19日)

注3) 旧販売名：ホロサイル S 静注用 (薬価収載年月日：1990年7月13日)
ホロサイル S 静注用 2g (薬価収載年月日：2008年12月19日)

12. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

該当資料なし

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当資料なし

14. 再審査期間

該当しない

15. 投与期間制限医薬品に関する情報

該当しない

16. 各種コード

販売名	HOT コード(9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
ホスホマイシン Na 静注用 0.5g「タカタ」	120457501	6135400F1124	622045702
ホスホマイシン Na 静注用 1g「タカタ」	111146002	6135400F2228	621114602
ホスホマイシン Na 静注用 2g「タカタ」	111153802	6135400F3232	621115302

17. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 第十五改正日本薬局方解説書、C-4102-4106、廣川書店、東京 (2006)
- 2) 厚生労働省健康局結核感染症課編：抗微生物薬適正使用の手引き
- 3) 富田 仁ほか：Pharm. Med.、**8** (4)、167 (1990)
- 4) 小田切繁樹ほか：化学療法の領域、**6** (6)、1287 (1990)
- 5) Kahan、F. et al. : Ann. N. Y. Acad. Sci.、**235**、364 (1974)
- 6) 社内資料 (*in vitro* 殺菌作用、1990)
- 7) 社内資料 (MIC 分布、1989)
- 8) 吉田 勇ほか：日本化学療法学会雑誌、**46** (9)、343 (1998)
- 9) 木村美司ほか：日本化学療法学会雑誌、**46** (9)、324 (1998)
- 10) 社内資料 (血清中濃度及び尿中排泄、1990)
- 11) 岩井直一ほか：Jpn. J. Antibiot.、**44** (3)、345 (1991)
- 12) 柴田右一ほか：Jpn. J. Antibiot.、**34** (1)、16 (1981)
- 13) 鈴木 聡ほか：基礎と臨床、**24** (5)、2871 (1990)
- 14) 立花秀一ほか：基礎と臨床、**24** (6)、3333 (1990)
- 15) 磯崎博司ほか：Pharm. Med.、**8** (6)、161 (1990)
- 16) 伊藤邦彦ほか：産科と婦人科、**57** (9)、1981 (1990)
- 17) 小枝武美ほか：Jpn. J. Antibiot.、**32** (2)、180 (1979)
- 18) 山中康光ほか：Chemotherapy、**23** (11)、3667 (1975)
- 19) 荒谷春恵ほか：Chemotherapy、**23** (5)、1679 (1975)
- 20) 社内資料 (マウス・ラットにおける急性毒性試験、1990)

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

XIII 備考

1. その他の関連資料

MEMO

MEMO

MEMO

製造販売

高田製薬株式会社

さいたま市西区宮前町203番地1