2026年8月改訂（第15版）　　日本標準商品分類番号：876123

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2018（2019年更新版）に準拠して作成

アミノグリコシド系抗生物質製剤
日本薬局方　イセパマイシン硫酸塩注射液

エクサシン®注射液200
エクサシン®注射液400

Exacin® Injection

剤形	注射剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品　　注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	エクサシン注射液200：1アンプル2 mL中　日局 イセパマイシン硫酸塩 200 mg（力価）含有 エクサシン注射液400：1アンプル2 mL中　日局 イセパマイシン硫酸塩 400 mg（力価）含有
一般名	和名：イセパマイシン硫酸塩（JAN） 洋名：Isepamicin Sulfate（JAN）、Isepamicin（INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	エクサシン注射液200：製造販売承認年月日：2005年 9月15日（販売名変更） 薬価基準収載年月日：2005年12月16日（販売名変更） 販売開始年月日：2005年12月16日（販売名変更） エクサシン注射液400：製造販売承認年月日：1991年 6月28日 薬価基準収載年月日：1991年 8月23日 販売開始年月日：1991年 9月 2日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：旭化成セラピューティクス株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	旭化成セラピューティクス株式会社　くすり相談窓口 TEL:0120-114-936　FAX:03-6699-3697 受付時間：9:00～17:45　（土日祝、休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://akp-pharma-digital.com

本IFは2026年8月改訂の電子化された添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要　－日本病院薬剤師会－

（2020 年 4 月改訂）

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）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り，製薬企業の医薬情報担当者（以下，ＭＲ）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている．この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下，ＩＦと略す）が誕生した．

1988 年に日本病院薬剤師会（以下，日病薬）学術第２小委員会がＩＦの位置付け，ＩＦ記載様式，ＩＦ記載要領を策定し，その後 1998 年に日病薬学術第３小委員会が，2008 年，2013 年に日病薬医薬情報委員会がＩＦ記載要領の改訂を行ってきた．

ＩＦ記載要領 2008 以降，ＩＦはＰＤＦ等の電子的データとして提供することが原則となった．これにより，添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したＩＦが速やかに提供されることとなった．最新版のＩＦは，医薬品医療機器総合機構（以下，ＰＭＤＡ）の医療用医薬品情報検索のページ（https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている．日病薬では，2009 年より新医薬品のＩＦの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し，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・検討している．

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ，「ＩＦ記載要領 2018」が公表され，今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため，その更新版を策定した．

２．ＩＦとは

ＩＦは「添付文書等の情報を補完し，医師・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造販売又は販売に携わる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．

ＩＦに記載する項目配列は日病薬が策定したＩＦ記載要領に準拠し，一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される．ただし，製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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，利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに，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の提供は電子データを基本とし，製薬企業での製本は必須ではない．

３．ＩＦの利用にあたって

電子媒体のＩＦは，ＰＭＤＡの医療用医薬品情報検索の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ＩＦを作成・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利用者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，製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等，あるいは各種の医薬品情報提供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ＰＭＤＡの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある．

なお，適正使用や安全性の確保の点から記載されている「Ⅴ．５．臨床成績」や「XII. 参考資料」，「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり，その取り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いただきたい．ＩＦは日病薬の要請を受けて，当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する，医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが，記載・表現には医薬品，医療機器等の品質，有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン，製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは，未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について，製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており，ＭＲ等へのインタビューや自らの文献調査などにより，利用者自らがＩＦの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない．製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し，その客観性を見抜き，医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり，ＩＦを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい．

目　次

Ⅰ．概要に関する項目…… 1
1. 開発の経緯…… 1
2. 製品の治療学的特性…… 1
3. 製品の製剤学的特性…… 1
4. 適正使用に関して周知すべき特性…… 1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項…… 2
6. ＲＭＰの概要…… 2

Ⅱ．名称に関する項目…… 3
1. 販売名…… 3
2. 一般名…… 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）又は本質…… 4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号…… 4

Ⅲ．有効成分に関する項目…… 5
1. 物理化学的性質…… 5
2. 有効成分の各種条件下における安定性…… 5
3. 有効成分の確認試験法、定量法…… 6

Ⅳ．製剤に関する項目…… 7
1. 剤形…… 7
2. 製剤の組成…… 7
3. 添付溶解液の組成及び容量…… 8
4. 力価…… 8
5. 混入する可能性のある夾雑物…… 8
6. 製剤の各種条件下における安定性…… 8
7. 調製法及び溶解後の安定性…… 8
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）…… 9
9. 溶出性…… 9
10. 容器・包装…… 9
11. 別途提供される資材類…… 9
12. その他…… 9

Ⅴ．治療に関する項目…… 10
1. 効能又は効果…… 10
2. 効能又は効果に関連する注意…… 10
3. 用法及び用量…… 10
4. 用法及び用量に関連する注意…… 11
5. 臨床成績…… 12

Ⅵ．薬効薬理に関する項目…… 15
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群… 15
2. 薬理作用…… 15

Ⅶ．薬物動態に関する項目…… 21
1. 血中濃度の推移…… 21
2. 薬物速度論的パラメータ…… 23
3. 母集団（ポピュレーション）解析…… 23
4. 吸収…… 23
5. 分布…… 23
6. 代謝…… 25
7. 排泄…… 25
8. トランスポーターに関する情報…… 25
9. 透析等による除去率…… 26
10. 特定の背景を有する患者…… 26
11. その他…… 26

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目… 27
1. 警告内容とその理由…… 27
2. 禁忌内容とその理由…… 27
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由… 27
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由… 27
5. 重要な基本的注意とその理由…… 27
6. 特定の背景を有する患者に関する注意…… 28
7. 相互作用…… 30
8. 副作用…… 30
9. 臨床検査結果に及ぼす影響…… 34
10. 過量投与…… 34
11. 適用上の注意…… 34
12. その他の注意…… 35

Ⅸ．非臨床試験に関する項目…… 36
1. 薬理試験…… 36
2. 毒性試験…… 37

Ⅹ．管理的事項に関する項目…… 42
1. 規制区分…… 42
2. 有効期間…… 42
3. 包装状態での貯法…… 42
4. 取扱い上の注意…… 42
5. 患者向け資材…… 42
6. 同一成分・同効薬…… 42
7. 国際誕生年月日…… 42
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日…… 43
9. 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…… 43
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容…… 43
11. 再審査期間…… 43
12. 投薬期間制限に関する情報…… 44
13. 各種コード…… 44
14. 保険給付上の注意…… 44

ⅩⅠ．文献…… 45
1. 引用文献…… 45
2. その他の参考文献…… 46

ⅩⅡ．参考資料…… 47
1. 主な外国での発売状況…… 47
2. 海外における臨床支援情報…… 47

ⅩⅢ．備考…… 48
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報…… 48
2. その他の関連資料…… 48

略語表

略語	略語内容
AMK	アミカシン
CAZ	セフタジジム
CPR	セフピロム
DKB	ジベカシン
FMOX	フロモキセフ
GM	ゲンタマイシン
IPM/CS	イミペネム・シラスタチン
KM	カナマイシン
NTL	ネチルマイシン
PIPC	ピペラシリン
SM	ストレプトマイシン
TOB	トブラマイシン

Ⅰ．概要に関する項目

1. 開発の経緯

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

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

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

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

2. 製品の治療学的特性

(1) 緑膿菌を含むグラム陰性桿菌に対し、強い抗菌力を有し、濃度依存的な殺菌作用とPost Antibiotic Effect（PAE）を示す（*in vitro*）。[「Ⅵ.2（2）薬効を裏付ける試験成績」の項参照]

(2) 多くの不活化酵素に安定であるため、耐性菌が少なく、同系他剤耐性菌にも抗菌力を示す（*in vitro*）。[「Ⅵ.2（2）薬効を裏付ける試験成績」の項参照]

(3) 濃度依存的な殺菌作用とPAEを有するため、400 mg 1日1回投与も可能であり、2分割投与と同等の有用性が認められている。[「Ⅴ.5.（4）検証的試験」の項参照]

(4) 重大な副作用としてショック（頻度不明）、急性腎障害（0.1%未満）、第8脳神経障害（0.1%未満）が認められている。[「Ⅷ.8（1）重大な副作用と初期症状」の項参照]

3. 製品の製剤学的特性

該当しない。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
ＲＭＰ	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない。

6. ＲＭＰの概要

該当しない。

Ⅱ．名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

エクサシン®注射液 200
エクサシン®注射液 400

(2) 洋名

Exacin® Injection 200
Exacin® Injection 400

(3) 名称の由来

Exact Activity に抗生物質を表す cin をつけたもの。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

イセパマイシン硫酸塩（JAN）

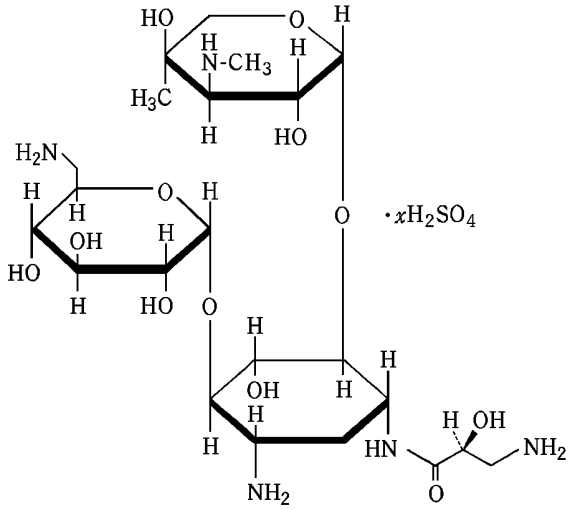
(2) 洋名（命名法）

Isepamicin Sulfate（JAN）
Isepamicin （INN）

(3) ステム（ｓｔｅｍ）

Streptomyces 属以外の放線菌の産生する抗生物質：−micin

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：$C_{22}H_{43}N_5O_{12}$・xH_2SO_4

分子量：569.60（但し遊離塩基）

5. 化学名（命名法）又は本質

6-Amino-6-deoxy-*α*-D-glucopyranosyl-(1→4)-[3-deoxy-4-*C*-methyl-3-methylamino-*β*-L-arabinopyranosyl-(1→6)]-2-deoxy-1-*N*-[(2*S*)-3-amino-2-hydroxypropanoyl]-D-streptamine sulfate

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略　　号：ISP（日本化学療法学会）

記号番号：HAPA-B（治験番号）

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微黄白色の粉末である。

(2) 溶解性

水に極めて溶けやすく、メタノール又はエタノール（95）にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

本品は吸湿性である。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：218 ～ 226℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

pKa：8.25（滴定による半中和点法）

(6) 分配係数

該当資料なし。

(7) その他の主な示性値

旋光度〔α〕$_{D}^{20}$：＋ 100 ～ ＋ 120°（脱水物に換算したもの 0.25 g、水、25 mL、100 mm）

pH：5.5～7.5（0.5 g を水 5 mL に溶かした液）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

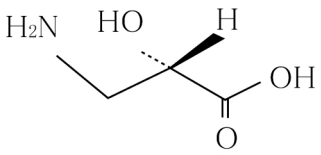
(1) 長期保存、苛酷試験

試験条件			結果
保存条件	保存状態	期間	
室温・散光	無色透明瓶（気密）	27 ヵ月	規格内
40℃・遮光		6 ヵ月	
25℃・散光・95%RH	無色透明瓶（開放）	2 ヵ月	規格内、経時的に着色し、ペースト状に変化したが、力価には変化が認められなかった。
太　陽　光	無色透明瓶（気密）	6 ヵ月	規格内

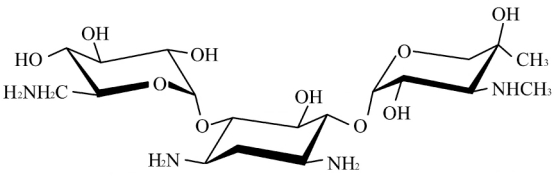
測定項目：外観、力価、pH、TLC 等

(2) 強制分解による生成物

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



イソセリン



ゲンタマイシンB

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：日局「イセパマイシン硫酸塩」確認試験法による。

定量法：日局「イセパマイシン硫酸塩」定量法による。

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤（溶液）

(2) 製剤の外観及び性状

エクサシン注射液 200、400：無色澄明な液

(3) 識別コード

該当しない。

(4) 製剤の物性

溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

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

(5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

窒素

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販 売 名	エクサシン注射液 200	エクサシン注射液 400
有効成分	1 アンプル 2 mL 中 日局　イセパマイシン硫酸塩 200 mg（力価）	1 アンプル 2 mL 中 日局　イセパマイシン硫酸塩 400 mg（力価）
添 加 剤	1 アンプル 2 mL 中 亜硫酸水素ナトリウム 2 mg、 等張化剤、pH 調節剤	1 アンプル 2 mL 中 亜硫酸水素ナトリウム 2 mg、 pH 調節剤

(2) 電解質等の濃度

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

エクサシン注射液 400：Na：0.0192 mEq／アンプル（2 mL）

(3) 熱量

該当しない。

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない。

4. 力価

本剤の力価は、イセパマイシン塩基としての重量を表す。

5. 混入する可能性のある夾雑物

ゲンタマイシン B、イソセリン

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) エクサシン注射液 200（長期保存試験、苛酷試験）

試験条件			結果
保存条件	保存状態	期間	
室温・散光	アンプル	27 ヵ月	規格内
40℃・遮光	市販包装形態	6 ヵ月	規格内、2 ヵ月までは変化が認められなかったが、4 ヵ月よりイソセリン及びゲンタマイシン B のわずかな増加傾向が認められた。
人工光線（18,000～20,000 ルクス）	アンプル	7 日	規格内

測定項目：外観、力価、pH、TLC 等

(2) エクサシン注射液 400（加速試験）

試験条件			結果
保存条件	保存状態	期間	
室温・散光	アンプル	6 ヵ月	規格内
40℃・遮光	市販包装形態	6 ヵ月	規格内、2 ヵ月までは変化が認められなかったが、4 ヵ月よりイソセリン及びゲンタマイシン B のわずかな増加傾向が認められた。

測定項目：外観、力価、pH、TLC 等

7. 調製法及び溶解後の安定性

注射剤の調製法

［「Ⅷ.11.適用上の注意」の項参照］

溶解後の安定性

該当しない。

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）[1)]

別資料「配合変化表」を参照。
「ⅩⅢ.2.その他の関連資料」の項を参照すること。

9. 溶出性

該当しない。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない。

(2) 包装

エクサシン注射液 200：10 アンプル
エクサシン注射液 400：10 アンプル

(3) 予備容量

該当しない。

(4) 容器の材質

無色透明のガラスアンプル

11. 別途提供される資材類

該当しない。

12. 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〉

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

〈適応症〉

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

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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

点滴静注においては以下のとおりとする。

1 日 1 回投与の場合：1 時間かけて注入する。

1 日 2 回投与の場合：30 分～1 時間かけて注入する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし。

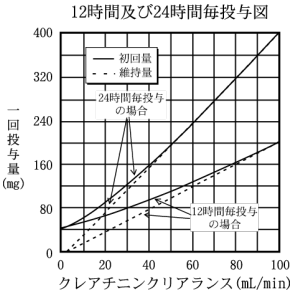
4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法・用量に関連する注意

腎機能障害患者では、腎機能障害度に応じて、投与量及び投与間隔を調節すべきである。［8.3、8.4、9.2、11.1.2、11.1.3、16.6.1 参照］

7.1 初回量、維持量ともに調節する方法

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



計　算　式

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

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

D：腎機能正常者の 1 回投与量

$\hat{K}$：抗生剤消失速度定数

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

K_N：腎機能正常者の抗生剤消失速度定数(0.3684)

t：投与間隔(hr)

7.2 投与間隔を調節する方法

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

＜解説＞

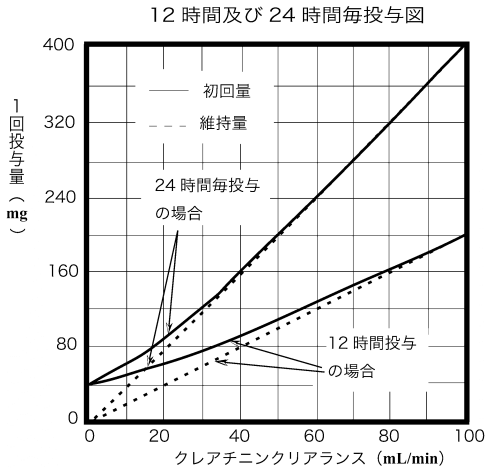
［「Ⅷ.6.（2）腎機能障害患者」及び「Ⅷ.薬物動態に関する項目」の項参照］

＜腎機能障害患者への投与法＞

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

(1) 初回量、維持量ともに調節する方法

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



計　算　式

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

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

D：腎機能正常者の 1 回投与量

$\hat{K}$：抗生剤消失速度定数

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

K_N：腎機能正常者の抗生剤消失速度定数(0.3684)

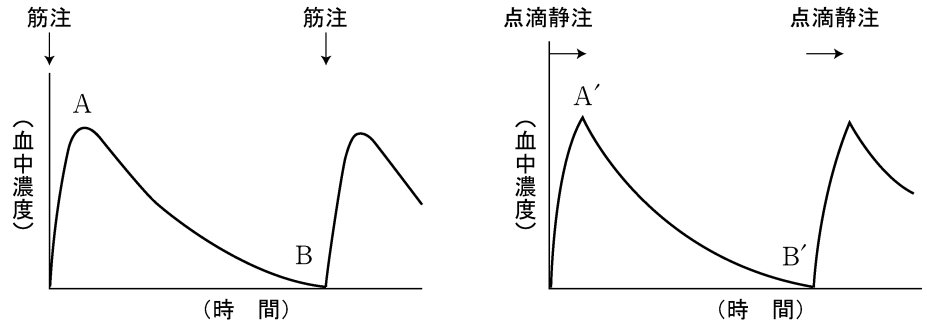
t：投与間隔(hr)

(2) 投与間隔を調節する方法

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

＜血中濃度モニタリング＞

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



A　：筋注後30～60分
A′：点滴静注終了時
B,B′：次回投与直前

5. 臨床成績

承認適応疾患を対象とした 1,114 例の一般臨床試験[2)] の概要は次のとおりである。

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

・腹膜炎：大腸菌、緑膿菌、クレブシエラ属等による腹膜炎に対する有効率は88.4%（61/69）であった。

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

疾患別臨床効果

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

起炎菌別細菌学的効果（単独感染症）

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

(1) 臨床データパッケージ

該当しない。

(2) 臨床薬理試験

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

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

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

無作為化並行用量反応試験

該当資料なし。

比較試験

・国内二重盲検比較試験（呼吸器感染症（肺炎、慢性呼吸器感染症））

呼吸器感染症（肺炎、慢性呼吸器感染症）を対象とした二重盲検比較試験[4]において、本剤 200 mg（力価）を 1 日 2 回筋肉内注射したときの有効率は 67.3%（66/98 例）であった。副作用発現率は 2.8%（3/108 例）で、副作用は発疹（1.9%、2/108 例）、発熱、そう痒、顔面のほてり（各 0.9%、1/108 例）であった。

・国内二重盲検比較試験（複雑性尿路感染症）

複雑性尿路感染症を対象とした二重盲検比較試験[3]において、本剤 200 mg（力価）を 1 日 2 回筋肉内注射したときの有効率は 62.7%（74/118 例）であった。副作用発現率は 0.7%（1/136 例）で、副作用は皮疹であった。

・国内比較試験(複雑性尿路感染症)

複雑性尿路感染症を対象とした 1 日量 1 回投与と 1 日 2 回投与との封筒法による比較試験[5]において、本剤 400 mg（力価）を 1 日 1 回（38 例）又は 2 分割（36 例）して筋肉内注射したときの総合臨床効果は、群間に有意差を認めなかった。副作用は 2 分割投与した症例 1 例に発赤及び血圧低下がみられた。

2) 安全性試験

該当資料なし。

(5) 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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

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調査・試験の概要

該当しない。

(7) その他

該当しない。

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

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

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

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

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 抗菌スペクトル（*in vitro*）

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

接種菌量：10^6 cfu/mL

菌　　株	MIC（μg／mL）		
	エクサシン	AMK	GM
S. aureus FDA209P JC-1	0.39注)	0.39注)	0.025
S. epidermidis sp-al- I	0.78注)	0.78注)	0.20
S. pyogenes Cook	12.5注)	12.5注)	1.56注)
E. faecalis 1501	>100注)	>100注)	25注)
M. luteus ATCC9341	1.56注)	3.13注)	0.78注)
B. subtilis ATCC6633	0.20注)	0.39注)	0.10注)
E. coli NIHJ JC-2	0.39	0.78	0.39
C. freundii GN346	0.39	0.78	0.39注)
S. typhi 901	0.39注)	0.78注)	0.20注)
S. paratyphi 1015	0.39注)	0.78注)	0.20注)
S. enteritidis Gaertner	0.39注)	0.78注)	0.39注)
S. flexneri 638-66	3.13注)	3.13注)	1.56注)
S. sonnei E33	0.78注)	1.56注)	0.78注)
K. pneumoniae ATCC10031	0.39	0.78	0.39
E. cloacae 963	0.39	0.78	0.39

菌　　株	MIC（μg／mL）		
	エクサシン	AMK	GM
E. aerogenes 0655	0.39	0.78	0.39
S. marcescens IAM1184	0.78	1.56	0.39
P. mirabilis IFO3849	6.25	12.5	1.56
P. vulgaris OX19	0.39	0.78	0.39
M. morganii IFO3848	0.78	0.78	0.20
P. rettgeri IFO3850	0.39	0.39	0.10
P. aeruginosa ML4561	3.13	3.13	1.56
A. calcoaceticus 2685	0.39 注)	0.78 注)	0.78 注)
B. fragilis ATCC25285	>100 注)	>100 注)	>100 注)
C. perfringens GAI0084	>100 注)	>100 注)	>100 注)

注）適応外菌種

2) 臨床分離株に対する抗菌力（*in vitro*）

適応菌種に対する MIC_{50} は 0.78～1.56 μg/mL、MIC_{90} は 0.78～6.25 μg/mL であった[11]。

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

3) アミノグリコシド系抗生物質耐性菌に対する作用

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

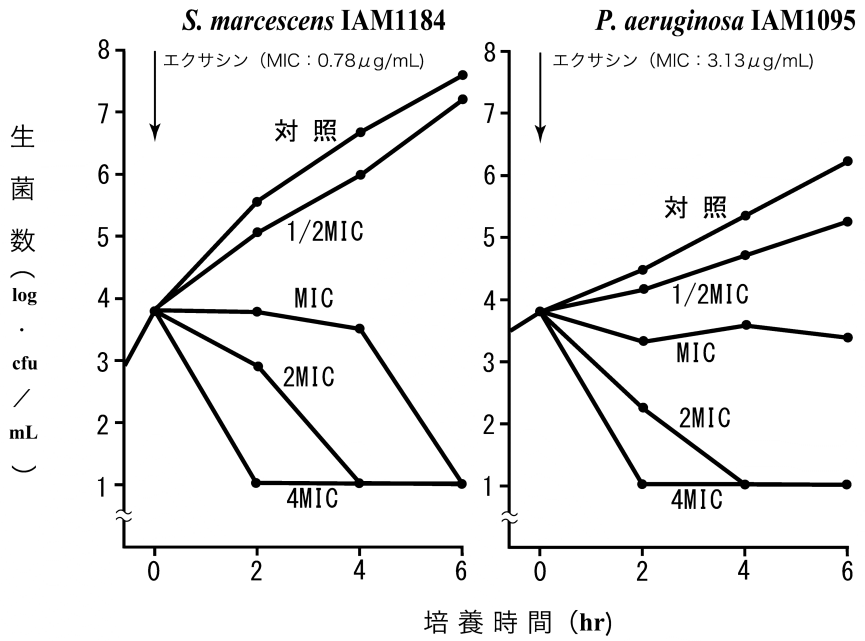
各種不活化酵素に対するエクサシンの安定性

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

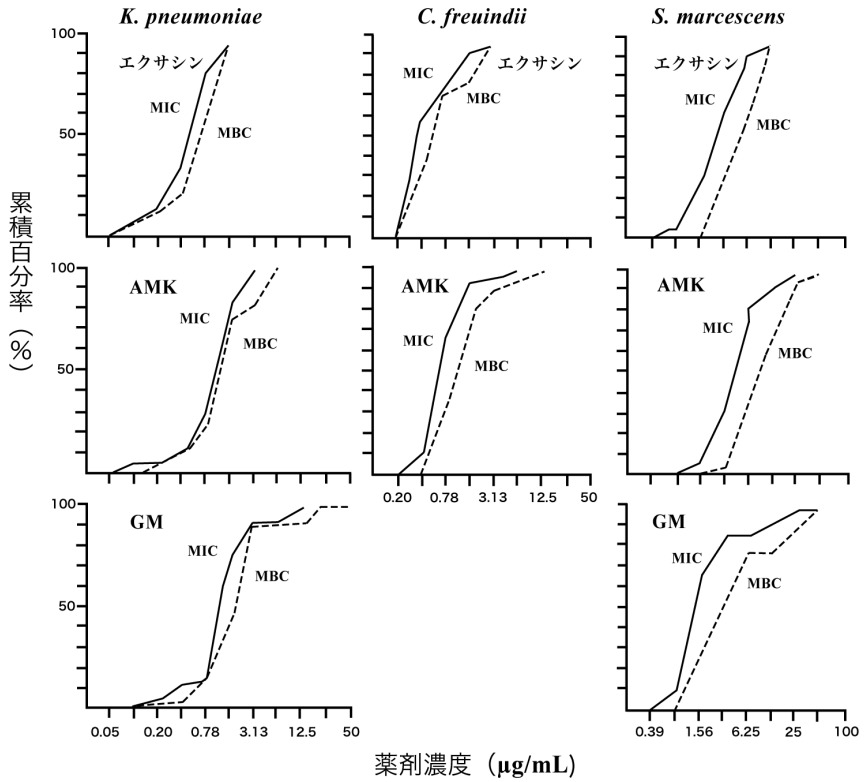
安定　不活化　　注:耐性を付与することはないが、試験管内で不活化が認められる。

4) 殺菌作用

本剤は、強い殺菌作用を示し、その作用は濃度依存的であった[9, 10]。



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

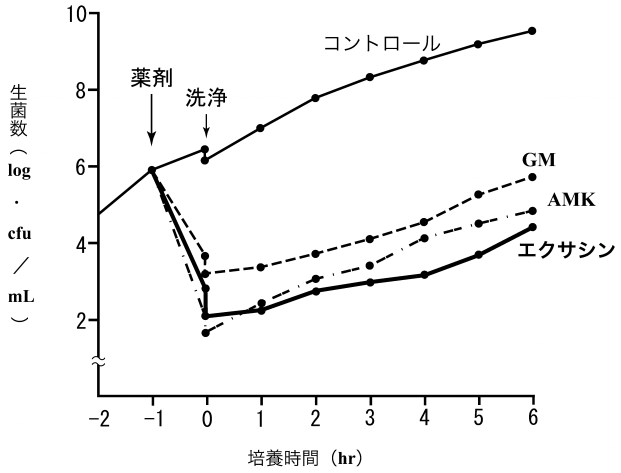


5) PAE（Post Antibiotic Effect）

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

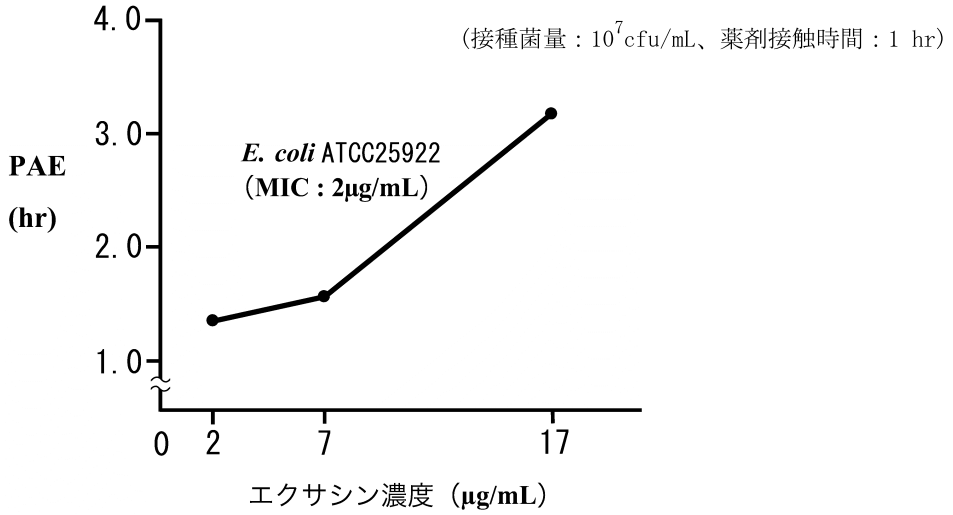
●*P.aeruginosa* 0844 に対する PAE [13)]

（薬剤濃度：1 MIC、薬剤接触時間：1 hr）



薬剤	MIC（μg/mL）	PAE（hr）
エクサシン	3.13	2.4
AMK	3.13	1.2
GM	1.56	1.7

●薬剤濃度と PAE [14)]



6) 実験的感染症治療効果

本剤のマウス実験的感染症に対する治療効果（ED_{50} 値）は、試験管内抗菌力とほぼ相関し、いずれの菌種においても優れた成績が得られた。また、GM 耐性菌感染症に対しても優れた治療効果が認められた [15)]。

菌　　株	感染菌量 (cfu/マウス、 腹腔内接種)	薬剤	投与経路	MIC (μg/mL) (10^6cfu/mL)	ED_{50} (mg/kg)
S. aureus Smith	2×10^5	エクサシン[注)]	筋注	0.39	0.77
		AMK[注)]		0.39	0.72
		G　M		0.10	0.22
E. coli NIHJ JC-2	2×10^5	エクサシン	筋注	0.39	1.74
		AMK		0.78	2.46
		G　M		0.39	0.62
E. coli NIHJ JC-2	2×10^5	エクサシン	静注	0.39	1.62
		AMK		0.78	1.87
		G　M		0.39	0.87
K. pneumoniae 0611	1×10^5	エクサシン	筋注	0.39	1.34
		AMK		0.78	2.33
		G　M		0.78	0.82
E. cloacae GN336	1×10^7	エクサシン	筋注	0.39	3.08
		AMK		0.78	3.30
		G　M		0.39	1.09
S. marcescens TL-1	1×10^7	エクサシン	筋注	1.56	3.79
		AMK		3.13	6.60
		G　M		0.78	1.65
P. vulgaris 3811-2	5×10^6	エクサシン	筋注	1.56	10.0
		AMK		1.56	11.5
		G　M		0.78	2.50
M. morganii 0237	1×10^5	エクサシン	筋注	0.78	1.25
		AMK		0.78	1.44
		G　M		0.78	0.63

菌　　株	感染菌量 (cfu/マウス、 腹腔内接種)	薬剤	投与経路	MIC (μg/mL) (10^6cfu/mL)	ED_{50} (mg/kg)
P. rettgeri 535	2×10^7	エクサシン	筋注	0.78	1.09
		AMK		0.78	1.17
		G　M		0.78	0.31
P. aeruginosa 0844	2×10^4	エクサシン	筋注	0.78	10.72
		AMK		0.78	15.16
		G　M		0.78	4.35
P. aeruginosa 0844	2×10^4	エクサシン	静注	0.78	14.1
		AMK		0.78	15.1
		G　M		0.78	4.35
C. freundii 3901-1 (G M 耐性菌)	2×10^7	エクサシン	筋注	0.39	0.82
		AMK		1.56	2.18
		G M[注)]		50	24.6
S. marcescens 33 (G M 耐性菌)	5×10^6	エクサシン	筋注	3.13	2.68
		AMK		3.13	3.79
		G　M		>100	>40
S. proteamaculans 38 (G M 耐性菌)	1×10^7	エクサシン	筋注	3.13	4.35
		AMK		3.13	5.74
		G　M		50	>40

注)　適応外菌種

(各薬剤は感染 1 時間後に投与)

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

マウス感染実験モデルにおける 1 回投与と 2 分割投与の治療効果[2)]

菌　株	接種菌量 (cfu/マウス)	MIC (μg/mL)	ED_{50} (mg/kg) 0　10　20
P. aeruginosa 0844	2×10^4	3.13	7.46 12.1
E. coli NIHJ JC-2	2×10^6	0.39	1.41 1.74
S. marcescens TL-1	2×10^6	1.56	4.59 6.06

1 回投与
2 分割投与

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

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

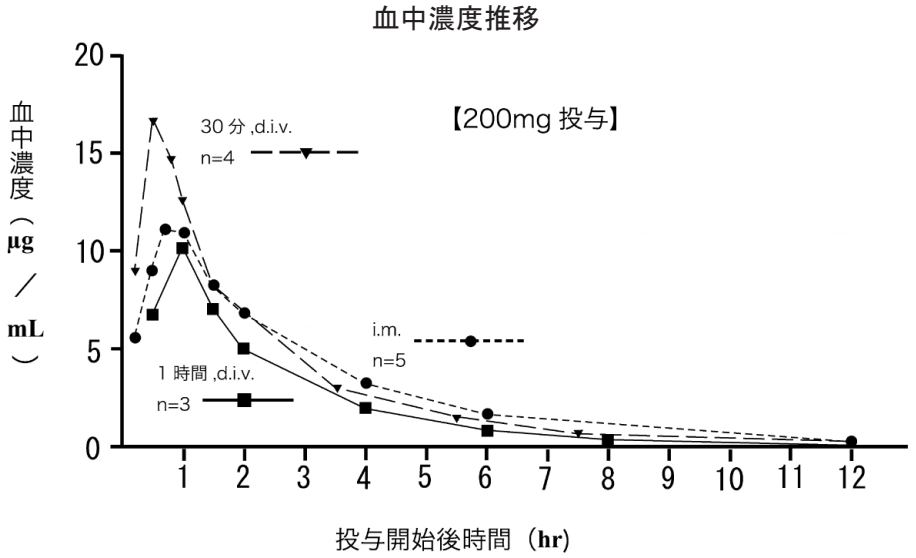
該当資料なし。

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人における単回投与

● 200 mg [15)]

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



薬動力学的パラメータ

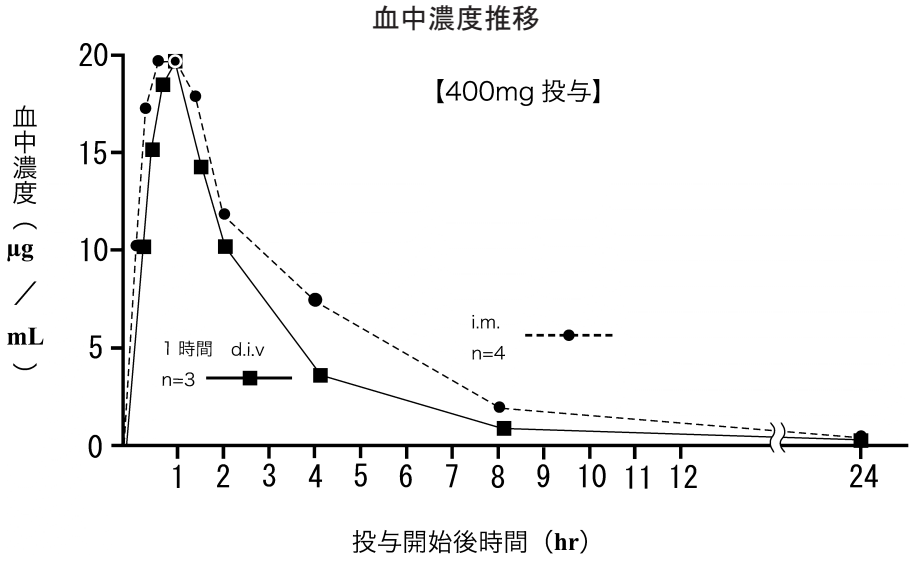
投与法	例数	Tmax (hr)	Cmax (μg/mL)	$T_{1/2}$ 又は $T_{1/2}\beta$ (hr)	AUC (μg･hr/mL)
筋肉内注射 (i.m.)	5	0.85	10.20	1.79	36.05
点滴静注 (d.i.v.) 30min	4	0.50*	17.13	1.78	34.85
点滴静注 (d.i.v.) 1hr	3	1.00*	11.18	1.94	29.14

＊：点滴終了時

筋肉内注射：1 コンパートメントモデル
点滴静注　：2 コンパートメントモデル

● 400 mg [7)]

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



薬動力学的パラメータ

投与法	例数	Tmax (hr)	Cmax (μg/mL)	$T_{1/2}$ 又は $T_{1/2}\beta$ (hr)	AUC (μg･hr/mL)
筋肉内注射 (i.m.)	4	0.93	18.63	1.87	70.88
点滴静注 (d.i.v.) 1hr	3	1.00*	21.50	1.84	48.05

＊：点滴終了時

筋肉内注射：1 コンパートメントモデル
点滴静注　：2 コンパートメントモデル

2) 健康成人における連続投与

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

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

(3) 中毒域

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

(4) 食事・併用薬の影響

「Ⅷ.7.相互作用」の項参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

「Ⅶ.1.（2）1）健康成人における単回投与」の項参照

(2) 吸収速度定数

Ka：2.58±0.51（hr^{-1}）（健康成人、200 mg（力価）単回、筋肉内注射、n = 5）[16)]

(3) 消失速度定数

Kel：0.41±0.05（hr^{-1}）（健康成人、200 mg（力価）単回、筋肉内注射、n = 5）[16)]

(4) クリアランス

CLtot ：83.07±12.75（mL/min）（健康成人、200 mg（力価）単回、筋肉内注射、n = 5）[16)]

CLren：75.80±10.18（mL/min）（健康成人、200 mg（力価）単回、筋肉内注射、n = 5）[16)]

(5) 分布容積

Vd：12.31±2.75（L） （健康成人、200 mg（力価）単回、筋肉内注射、n = 5）[16)]

(6) その他

該当しない。

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし。

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし。

4. 吸収

筋肉内注射の場合、筋肉組織から血中へ移行する。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

＜ラット、ウサギ＞

ラットに筋肉内注射、ウサギに筋肉内注射又は点滴静注した時の脳内濃度が低値であったことより、本剤は血液－脳関門を通過しにくいと考えられる[17, 18)]。

(2) 血液－胎盤関門通過性

＜ラット＞

満期産妊婦（n=17）に本剤 200 mg（力価）を筋肉内注射したとき、投与約 1.5 及び約 5 時間後に 7.1 μg/mL の最高臍帯血血清中濃度を、投与約 4 時間後に 3.5 μg/mL の最高羊水中濃度を示した。この時に測定された新生児（n=5）の血中濃度は分娩後 3～24 時間において、いずれも測定限界値（0.625 μg/mL）以下であった。[19]。

(3) 乳汁への移行性

本剤 200 mg（力価）を授乳婦（n = 5）に筋肉内注射した場合、投与 1～6 時間の間でいずれも乳汁中濃度は測定限界値（0.156 μg/mL）以下であった [19]。

＜ラット＞

授乳中のラットに ^{14}C-イセパマイシン 25 mg/kg を筋肉内注射又は静注した場合、乳汁への移行が認められた [20]。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし。

(5) その他の組織への移行性

本剤は喀痰 [15, 21, 22]、腹水 [15, 23, 24]、術創患部滲出液 [15, 25]、熱傷患部滲出液 [26] へ移行する。

＜ラット＞

^{14}C-イセパマイシン 25 mg/kg を雄ラットに筋肉内注射した場合、投与後速やかに全身に分布し、特に腎及び気管、次いで肺において高濃度であった [17]。

雄ラットにおける ^{14}C-イセパマイシン筋肉内注射後の組織内濃度 [17]

（25 mg（50 μCi）/kg、n = 3）

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

Mean ± S.D.

また、ウサギに筋肉内注射又は点滴静注した場合、体組織への分布は投与方法による差がなく、ラットとほぼ同様の傾向が得られている[18]。

(6) 血漿蛋白結合率

限外濾過法によるヒト血漿蛋白との結合率は、12.5～50 μg/mL の薬剤濃度では、3.46～6.30%であった（*in vitro*）[17]。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

健康成人に本剤 300 mg（力価）を筋肉内注射し、バイオオートグラムにより尿中代謝物の検索を行ったが、代謝産物は検出されず、他のアミノグリコシド系抗生物質と同様に本剤も体内で代謝されないと考えられる[6]。

ラットに ^{14}C イセパマイシン硫酸塩を筋肉内注射したとき、尿中放射能の大部分は未変化体であり、本剤はほとんど代謝されないと考えられた。

(2) 代謝に関与する酵素（ＣＹＰ等）の分子種、寄与率

該当資料なし。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし。

7. 排泄

1) 排泄部位及び経路

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

2) 排泄率

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

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

3) 排泄速度

該当資料なし。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし。

9. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

腹膜透析（CAPD）患者（n = 5）に透析液腹腔内注入直後より、本剤 200 mg（力価）を点滴静注（1 時間）した時のクリアランスは、2.56±0.97 mL/min と低値であった[27]。

(2) 血液透析

48.9%（n = 15、約 5 時間の血液透析）[28]

(3) 直接血液灌流

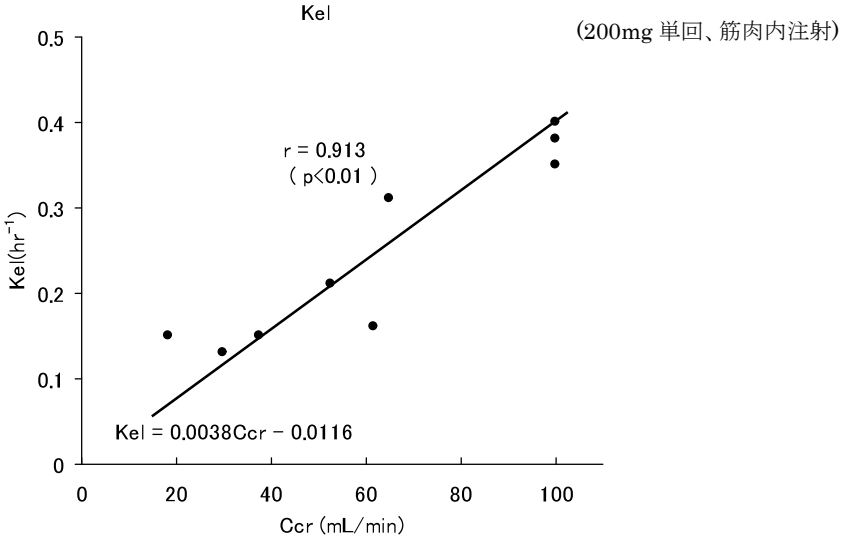
該当資料なし。

10. 特定の背景を有する患者

腎機能障害患者における血中濃度

本剤 200 mg（力価）を腎機能障害患者に筋肉内注射した場合、クレアチニン・クリアランス値の低下にともなって血中からの消失が遅延し、半減期が延長した[29]。

腎機能と薬動力学的パラメータ



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

1 コンパートメントモデル

11. その他

該当しない。

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

設定されていない。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分並びに他のアミノグリコシド系抗生物質及びバシトラシンに対し過敏症の既往歴のある患者［8.2 参照］

＜解説＞

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

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

［「Ⅴ.4.用法及び用量に関連する注意」の項参照］

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

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

8.2 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。［2.、11.1.1 参照］

- 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。
- 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。
- 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。

8.3 眩暈、耳鳴、難聴等の第８脳神経障害があらわれることがあるので慎重に投与すること。特に腎機能障害患者、高齢者、長期間投与患者及び大量投与患者等では血中濃度が高くなりやすく、聴力障害の危険性がより大きくなるので、聴力検査を実施することが望ましい。アミノグリコシド系抗生物質の聴力障害は、高周波音に始まり低周波音へと波及するので、障害の早期発見のために、聴力検査の最高周波数である 8kHz での検査が有用である。［7.、9.1.1、9.1.4、9.2、9.8、11.1.3、16.8.1 参照］

8.4 急性腎障害等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。［7.、9.2、11.1.2 参照］

＜解説＞

8.2 β-ラクタム系薬等のアナフィラキシー発現を予知するため皮内反応が実施されてきたが、日本化学療法学会は、この方法は有用性に乏しいとの結論を出し、その中止を厚生労働省へ提言した。その結果、画一的な皮内反応の実施よりも実際の薬剤投与の際に稀に出現するショック及びアナフィラキシーに対する準備をしておくことがより効果的･現実的であると判断し、平成 16 年 9 月に使用上の注意の改訂が行われた。
事前に必ずアレルギー既往症、薬物過敏症等について十分な問診を行い、投与開始後の十分な患者の観察とショック等に対する救急処置の準備を必ず行うこと。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。［8.3、11.1.3 参照］

9.1.2 重症筋無力症の患者
神経筋遮断作用がある。

9.1.3 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
観察を十分に行うこと。ビタミン K 欠乏症状があらわれることがある。

9.1.4 大量投与患者及び長期間投与患者
血中濃度を測定して投与量や投与間隔を調整することが望ましい。［8.3、16.8.1 参照］

＜解説＞

9.1.3［「Ⅷ.6（8）高齢者」の項参照］

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者
投与量を減ずるか、投与間隔をあけて使用すること。血中濃度を測定することが望ましい。血中濃度の半減期が延長し、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。［7.、8.3、8.4、11.1.2、11.1.3、16.6.1、16.8.1 参照］

＜解説＞

［「Ⅶ.10.特定の背景を有する患者」の項参照］

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者
肝障害を悪化させるおそれがある。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。満期産妊婦に本剤を筋肉内投与したとき、臍帯血清中及び羊水中への移行が認められた。新生児に第８脳神経障害があらわれるおそれがある。また、動物実験（モルモット）で新生仔に外有毛細胞の消失がみられたとの報告がある。［16.3.1 参照］

＜解説＞

［「Ⅸ.2.（5）生殖発生毒性試験」の＜参考＞の項及び「Ⅶ.5（2）血液－胎盤関門通過性」の項参照］

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。授乳婦に本剤を筋肉内投与したとき、母乳中濃度は測定限界値（0.156μg/mL）以下であった。［16.3.1 参照］

＜解説＞

［「Ⅶ.5（3）乳汁への移行性」の項参照］

(7) 小児等

9.7 小児等

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈新生児、低出生体重児〉

9.7.2 血中濃度を測定して投与量や投与間隔を調整することが望ましい。［16.8.1 参照］

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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。血中濃度を測定して投与量や投与間隔を調整することが望ましい。［8.3、16.8.1 参照］

9.8.1 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。

9.8.2 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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない。

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

11. 副作用

次の副作用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。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック（頻度不明）

チアノーゼ、呼吸困難、胸内苦悶、血圧低下等の症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。［8.2 参照］

11.1.2 急性腎障害（0.1%未満）

急性腎障害等の重篤な腎障害があらわれることがある。［7.、8.4、9.2 参照］

11.1.3 第 8 脳神経障害（0.1%未満）

眩暈、耳鳴、難聴等の第 8 脳神経障害があらわれることがある。［7.、8.3、9.1.1、9.2 参照］

＜解説＞

［「Ⅷ.5.重要な基本的注意とその理由」の項参照］

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過 敏 症	発疹等	そう痒、発熱等	蕁麻疹
腎　　臓	腎機能障害（BUN・クレアチニン上昇、尿所見異常、乏尿等）	浮腫、血尿、カリウム等電解質の異常	
肝　　臓	肝機能障害（AST・ALT・ALP・LDH・血清ビリルビンの上昇等）		
神　　経		四肢等のしびれ感、脱力感	
血　　液	貧血、白血球減少、血小板減少、好酸球増多	血小板増多	
消 化 器		下痢、悪心、嘔吐、食欲不振	
ビタミン欠乏症			ビタミン K 欠乏症状（低プロトロンビン血症、出血傾向等）、ビタミン B 群欠乏症状（舌炎、口内炎、食欲不振、神経炎等）
注射部位		疼痛、硬結等（筋肉注射時）	発赤、潰瘍形成等（筋肉注射時）
そ の 他		倦怠感、ほてり、頭痛、悪寒	

注）発現頻度は使用成績調査を含む

副作用（臨床検査値異常を含む）一覧

項目	承認時迄の調査		承認時以降の調査		合計
	200 mg 1日2回[注1)]	400 mg 1日1回[注1)]	200 mg 1日2回[注2)]	400 mg 1日1回[注3)]	
調査施設数[1]	100	47	1,022	559	1,728
調査症例数[2]	1,462	241	9,151	4,205	15,059
副作用発現症例数[3]	120	11	372	109	612
副作用発現件数[4]	219	14	474	152	859
副作用発現症例率 ([3]／[2]×100)	8.21%	4.56%	4.07%	2.59%	4.06%

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

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

器官別（皮膚・皮膚付属器障害、中枢・末梢神経系障害等）の小計は、副作用発現件数の合計ではなく、器官別副作用発現症例数（%）とした。
注1）承認時迄の調査の社内集計（投与量調節症例含む）。
注2）市販後の使用成績調査6年間（昭和63年1月から平成6年1月迄）の社内集計（投与量調節症例含む）。
注3）市販後の使用成績調査4年間（平成3年6月から平成7年6月迄）の社内集計（投与量調節症例含む）。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない。

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 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。

13.2 処置

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

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

〈投与経路共通〉

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

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

〈点滴静注〉

14.1.3 急速に投与しないこと。

〈筋肉内注射〉

14.1.4 組織・神経等への影響を避けるため、以下の点に注意すること。

- 同一部位への反復注射はなるべく行わないこと。また、低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小児には特に注意すること。
- 神経走行部位を避けるよう注意すること。なお、注射針を刺入したとき、神経にあたったと思われるような激痛を訴えた場合は、直ちに針を抜き、部位を変えて注射すること。
- 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。
- 硬結を来すことがあるので、注射直後は局所を十分にもむこと。

＜解説＞

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

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

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

15.1.2 本剤は添加剤として亜硫酸塩を含有している。喘息患者では非喘息患者よりも亜硫酸塩に対する過敏症が多く認められるとの報告がある。

＜解説＞

15.1.1 米国の添付文書集（PDR, 49Edit, (1995)）のゲンタマイシン硫酸塩等で、クエン酸で抗凝固処理した血液を大量輸血された患者への併用投与に関し、同様の注意喚起の記載がある[31)]。

15.1.2 厚生労働省医薬局医薬安全対策課長通知「亜硫酸塩を含有する医療用医薬品、医療機器及び再生医療等製品に係る「使用上の注意」の改訂について」（医薬安発 0210 第 2 号、令和 8 年 2 月 10 日付）に基づき、亜硫酸塩類を有効成分又は添加剤として含有する医療用医薬品に係る注意喚起を徹底する観点から、臨床使用に基づく情報を追記した。詳細については、医薬品・医療機器等安全性情報 No.427（https://www.pmda.go.jp/files/000279541.pdf）を参照すること。

なお、本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者は「禁忌」としており注意すること。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ.薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験 [32)]

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

1) 一般症状、中枢神経系

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

2) 呼吸、循環器系

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

3) 消化器系

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

4) 自律神経系、平滑筋

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

5) 生殖、泌尿器系

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

6) 血液

1000 mg/kg の筋肉内投与で全血凝固時間延長作用及び血糖値上昇が認められた。10^{-3} g/mL 濃度で adenosine diphosphate 誘発血小板凝集抑制作用が認められた。

Collagen 誘発血小板凝集及び Ca 再加時間に影響はみられず、溶血作用も認められなかった。

7) 局所

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

(3) 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

LD_{50} 値 [33]

(mg/kg)

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

(2) 反復投与毒性試験

ラットに 12.5～300 mg/kg/日 28 日間筋肉内投与、12.5～100 mg/kg/日 28 日間静脈内投与、イヌに 6.25～100 mg/kg/日 30 日間筋肉内投与及び 28 日間点滴静注、また、ラットに 3.125～100 mg/kg/日 6 ヵ月間筋肉内投与、イヌに 6.25～100 mg/kg/日 6 ヵ月間筋肉内投与した試験では、いずれも尿細管上皮細胞変性等の腎への障害が認められた。その程度は投与量に相関していた [34~39]。

(3) 遺伝毒性試験

細菌を用いた DNA 修復試験、復帰変異試験及び突然変異誘発頻度試験、哺乳類の培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験、染色体異常試験及び姉妹染色体交換試験において、本剤は変異原性を示さなかった [40, 41]。

(4) がん原性試験

該当資料なし。

(5) 生殖発生毒性試験

ラットにおける妊娠前・妊娠初期投与試験（25～200 mg/kg/日、筋肉内又は静脈内投与）及び周産期・授乳期投与試験（25～200 mg/kg/日、筋肉内又は静脈内投与）において、100 mg/kg/日以上の投与群で認められた親動物の一般状態の悪化に伴う変化以外に特記すべき影響はなかった。また、ラット及びウサギにおける器官形成期投与試験（ラット：25～200 mg/kg/日、ウサギ：6.25～100 mg/kg/日、筋肉内又は静脈内投与）においても特記すべき変化は認められなかった [42~49]。

＜参考＞

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

(6) 局所刺激性試験

ウサギ仙棘筋に本剤を単回投与した時の局所刺激性は、対照とした 0.75%酢酸溶液に比し軽微であり、またウサギ耳介静脈に投与した時の血管に対する局所刺激性も極めて軽微であった[51]。

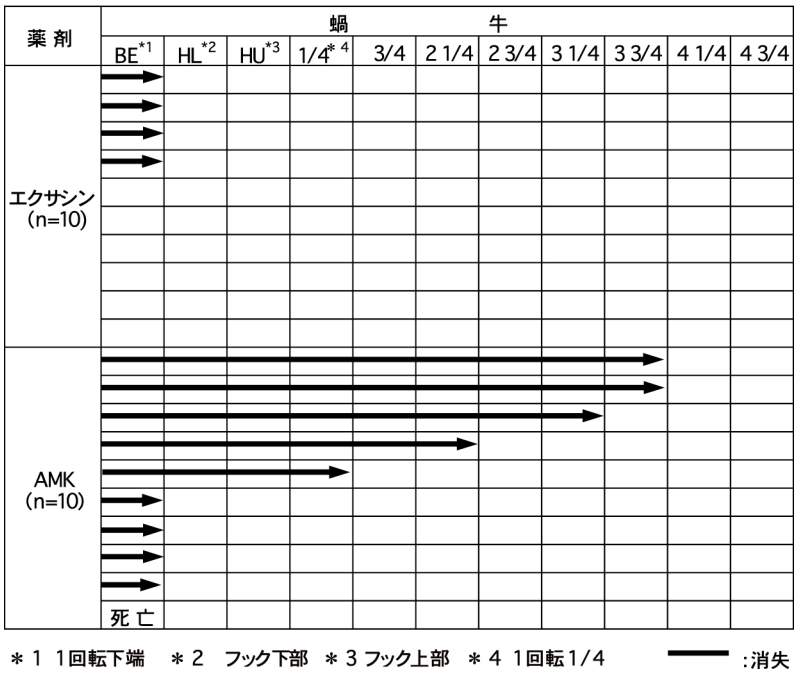
(7) その他の特殊毒性

1) 聴器毒性

モルモットに 25～200 mg/kg/日を 28 日間筋肉内投与した試験において、100 mg/kg/日以上の投与群で耳介反射の消失、50 mg/kg/日以上の投与群で蝸牛ラセン器外有毛細胞の消失が認められたが、その程度は同系比較薬剤に比し軽度であった[52]。また、モルモットの妊娠後期に 50～100 mg/kg/日を 28 日間筋肉内投与した試験において、100 mg/kg/日投与群で新生仔に蝸牛外有毛細胞の消失が少数例に認められた[50]。一方、モルモットに 200 mg/kg/日を 28 日間、筋肉内に 1 日 1 回又は 2 分割投与した試験において、投与方法による聴器毒性の差は認められず、ほぼ同程度であった[2]。

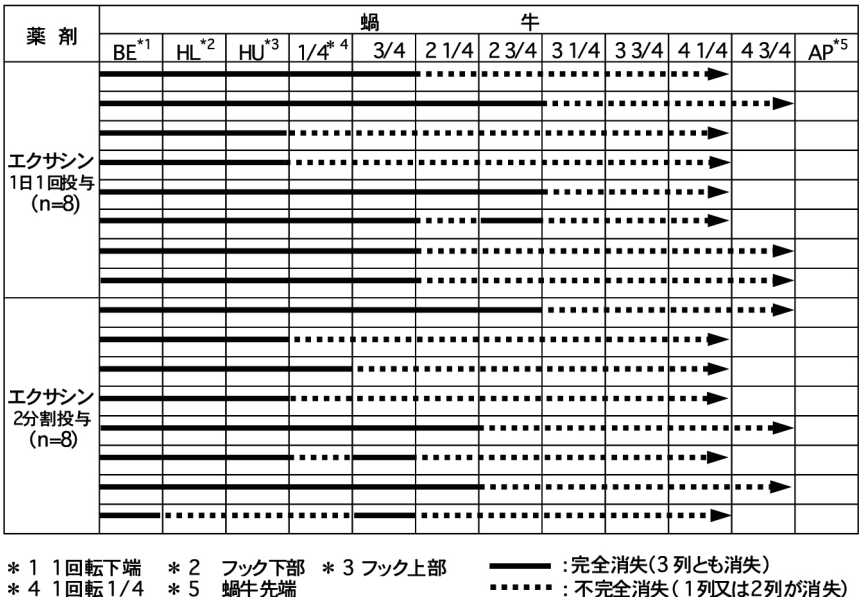
エクサシンの聴器毒性　―外有毛細胞の消失―[52]

（白色モルモット，100mg/kg/日，i.m., 28 日間）



投与法による聴器毒性の違い　—外有毛細胞の消失— [2)]

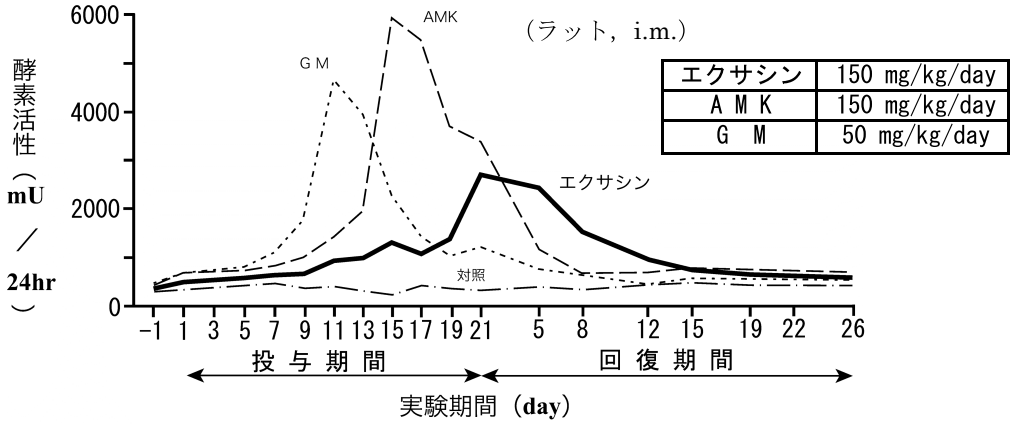
（白色モルモット，200mg/kg/日，i.m.,28 日間）



2) 腎毒性

ラットに 50～300 mg/kg/日を 21 日間筋肉内投与した試験において、用量依存性の BUN・血清クレアチニンの上昇等がみられ、病理組織学的検査で尿細管上皮細胞の変性等が認められた [53)]。一方、ラットに 50 又は 200 mg/kg/日を 21 日間、筋肉内に 1 日 1 回又は 2 分割投与した試験において、低用量群では投与方法による腎毒性の差は認められなかったが、高用量群では 1 回投与の方が若干弱かった [2)]。

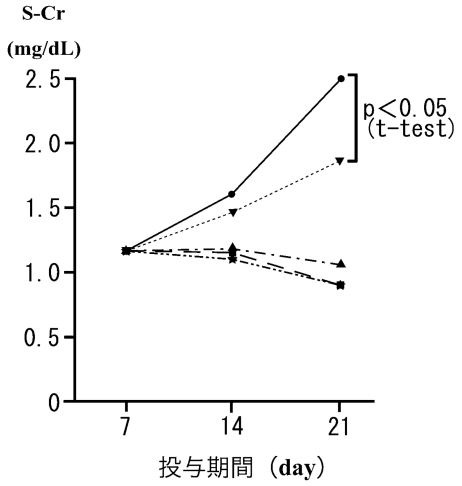
尿中 NAG 酵素活性 [53)]



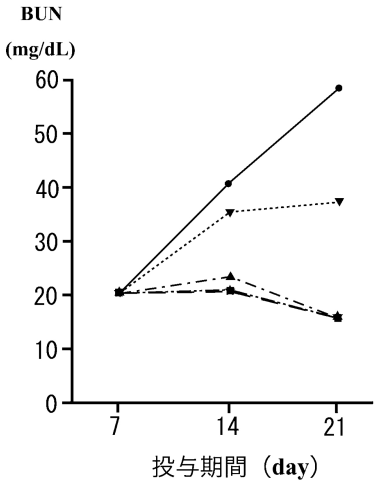
投与法による腎毒性の違い [2)]

（ラット、i.m.、21 日間）

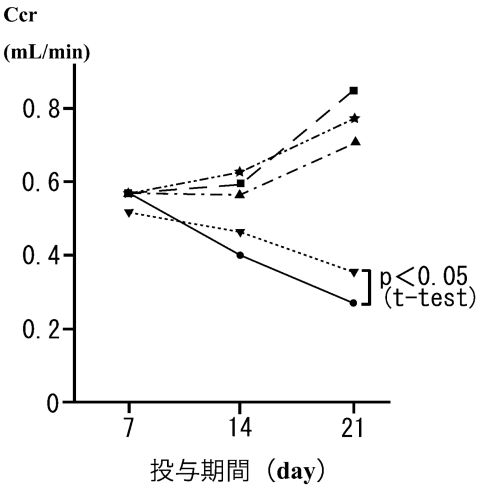
S-Cr 値の変動



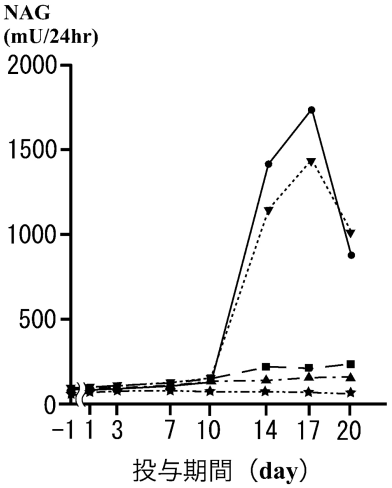
BUN 値の変動

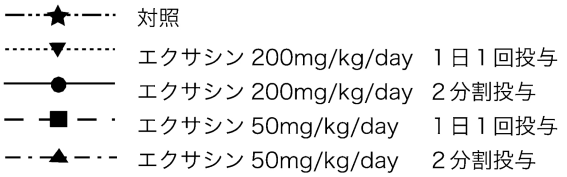


Ccr 値の変動



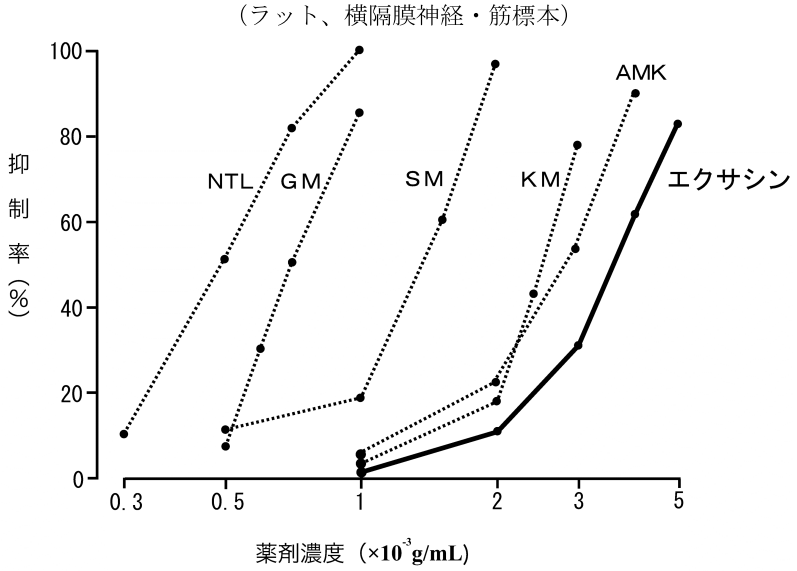
尿中 NAG 値の変動





3) 神経筋遮断作用

ラット横隔膜神経筋標本（*in vitro*）を用いた実験において、神経筋遮断作用が認められたが、その程度は軽度であった[54]。



4) 抗原性

感作ウサギ血清による受身血球凝集反応及び異種 PCA 反応において、各々本剤の感作血球及び本剤の卵白アルブミン結合物に弱い陽性反応がみられたが、対照とした GM にも同様の反応が観察された。モルモットの能動的全身性アナフィラキシー反応及び同種 PCA 反応、マウスの異種 PCA 反応は、全て陰性であった[55]。

5) 溶血性

本剤を添加したラット赤血球浮遊液の培養試験では、溶血作用は認められていない[32]。

X．管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製　　剤：エクサシン注射液 200：処方箋医薬品[注)]
　　エクサシン注射液 400：処方箋医薬品[注)]
　　注）注意－医師等の処方箋により使用すること
有効成分：イセパマイシン硫酸塩：該当しない

2. 有効期間

有効期間：24 ヵ月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

調剤時の留意点について
アンプルカット時に異物の混入を避けるため、アンプルの首部の周りをエタノール綿等で清拭しカットすること。
[「Ⅷ.11.適用上の注意」の項参照]

5. 患者向け資材

患者向け医薬品ガイド：なし
くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分：エクサシン注射液 200、エクサシン注射液 400
同 効 薬：注射用パニマイシン 100mg、パニマイシン注射液 100mg 等

7. 国際誕生年月日

1988 年 1 月 20 日（日本）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販　売　名	製造販売承認年月日	承　認　番　号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
エクサシン注射液200[注)]	2005年9月15日	21700AMX00032000	2005年12月16日	2005年12月16日
エクサシン注射液400	1991年6月28日	20300AMZ00448000	1991年　8月23日	1991年　9月　2日

注）販売名変更前の「エクサシン注射液」は1988年1月20日に製造が承認され、1988年4月18日に薬価基準に収載された。

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

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

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

エクサシン注射液200

再審査結果公表年月日：1995年6月　8日（エクサシン注射液として）

内容　　：承認内容に同じ（400 mg 2分割投与）

再審査結果公表年月日：1998年3月12日（エクサシン注射液として）

内容　　：承認内容に同じ（400 mg 1日1回投与）

エクサシン注射液400

再審査結果公表年月日：1998年3月12日

内容　　：承認内容に同じ

エクサシン注射液200・エクサシン注射液400

再評価結果公表年月日：2004年9月30日

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

＜結果及び改訂内容＞

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

11. 再審査期間

エクサシン注射液200：エクサシン注射液として

400 mg 2分割投与　　1988年1月20日～1994年1月19日（6年）

400 mg 1日1回投与　1991年6月28日～1995年6月27日（4年）

エクサシン注射液400：1991年6月28日～1995年6月27日（4年）

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない。

ただし、「Ⅷ.5. 重要な基本的注意とその理由」には以下の記載がある。

> **8. 重要な基本的注意**
>
> 8.1 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJ コード）	HOT 番号（9 桁）	レセプト電算処理システム用コード
エクサシン注射液 200	6123404A1078	6123404A1078	1107128010	620003198
エクサシン注射液 400	6123404A2031	6123404A2031	1107128010	646120081

14. 保険給付上の注意

該当しない。

ＸⅠ．文献

1. 引用文献

1) 社内資料：配合変化参考資料（2007.3）
2) 高杉　益充：化学療法の領域、7(10),1967(1991)
3) 熊澤 淨一 他：西日本泌尿器科、48(4),1439(1986)
4) 小林 宏行 他：感染症学雑誌、60(11),1184(1986)
5) 大森 弘之 他：西日本泌尿器科、52(7),878(1990)
6) 社内資料：HAPA-B の臨床第一相試験
7) 社内資料：HAPA-B の 1 日 1 回投与による健常人試験
8) 社内資料：^{14}C 標識硫酸イセパマイシンの大腸菌リボゾームに対する結合性
9) 横井山 繁行 他：Chemotherapy、33(S-5),29(1985)
10) 山路 真也 他：Chemotherapy、33(S-5),1(1985)
11) 大久保 豊司 他：Jpn.J.Antibiot.,55(5),514(2002)(PMID: 12532635)
12) K.J.Shaw et al：Microbiol.Rev.57(1),138(1993)
13) Shimizu,K.et al：Program and Abstracts of the 28th ICAAC,p.377,No.1502(1988)
14) Minguez,F.et al：Drugs Exp. Clin. Res.,16(5),231(1990)(PMID: 2078989)
15) 勝 正孝 他：Jpn.J.Antibiot., 42(3),543(1989)(PMID: 2664247)
16) 斎藤 篤 他：Chemotherapy, 33(S-5),179(1985)
17) 岩崎 正和 他：Jpn.J.Antibiot., 40(1),239(1987)(PMID: 3586333)
18) 鈴木 忠清 他：Jpn.J.Antibiot., 40(1),208(1987)(PMID: 3586330)
19) 高瀬 善次郎 他：Chemotherapy, 33(S-5),441(1985)
20) 岩崎 正和 他：Jpn.J.Antibiot., 40(1),259(1987)(PMID: 3586335)
21) 三井 健司：基礎と臨床, 24(8),3929(1990)
22) 大石 和徳 他：Chemotherapy, 33(S-5),356(1985)
23) 奥村 堯：基礎と臨床, 24(8),3945(1990)
24) 横森 忠紘：基礎と臨床, 24(8),3935(1990)
25) 畑埜 武彦 他：基礎と臨床, 20(10),5627(1986)
26) 城野 昌義 他：抗生物質から化学療法の領域, 2(6),972(1986)
27) 呉 幹純 他：透析会誌、26(7),1299(1993)
28) 南後 修 他：西日本泌尿器科、53(10)、1270(1991)
29) 公文 裕巳 他：Chemotherapy, 33(S-5),540(1985)
30) 谷奥 喜平 他：皮膚と免疫・アレルギー（金原出版、1974）
31) PDR、49th Edit.(MEDICALECONOMICS CO., 1995)
32) 柴田 健介 他：Jpn.J.Antibiot., 40(1),145(1987)(PMID: 3586327)
33) 守野 豊彦 他：Jpn.J.Antibiot., 39(12),3164(1986)(PMID: 3560435)
34) 守野 豊彦 他：Jpn.J.Antibiot., 39(12),3179(1986)(PMID: 3560436)
35) 社内資料：硫酸イセパマイシン（HAPA-B）の安全性に関する研究
　第 5 報　イヌにおける点滴静注による亜急性毒性試験
36) 社内資料：硫酸イセパマイシン（HAPA-B）の安全性に関する研究
　第 8 報　イヌにおける筋肉内投与による慢性毒性試験

37) 社内資料：硫酸イセパマイシン（HAPA-B）の安全性に関する研究
第 3 報　ラットにおける静脈内投与による亜急性毒性試験
38) 中西 大介 他：Jpn.J.Antibiot., 39(12),3201(1986)(PMID: 3560437)
39) 藤井 博子 他：Jpn.J.Antibiot., 39(12),3245(1986)(PMID: 3560438)
40) 園 明 他：Jpn.J.Antibiot., 39(12),3341(1986)(PMID: 3560443)
41) 小柳出 貴巳子 他：Jpn.J.Antibiot., 39(12),3349(1986)(PMID: 3550170)
42) 佐々木 眞敬 他：Jpn.J.Antibiot., 39(12),3283(1986)(PMID: 3560439)
43) 佐々木 眞敬 他：Jpn.J.Antibiot., 39(12),3291(1986)(PMID: 3560440)
44) 社内資料：硫酸イセパマイシン（HAPA-B）の生殖試験
第 6 報-ラットにおける静脈内投与による胎仔の器官形成期投与試験
45) 社内資料：硫酸イセパマイシン（HAPA-B）の生殖試験
第 8 報-ラットにおける静脈内投与による周産期及び授乳期投与試験
46) 社内資料：硫酸イセパマイシン（HAPA-B）の生殖試験
第 3 報-ウサギにおける筋肉内投与による胎仔の器官形成期投与試験
47) 社内資料：硫酸イセパマイシン（HAPA-B）の生殖試験
第 5 報-ラットにおける静脈内投与による妊娠前及び妊娠初期投与試験
48) 社内資料：硫酸イセパマイシン（HAPA-B）の生殖試験
第 7 報-ウサギにおける静脈内投与による胎仔の器官形成期投与試験
49) 久保田 宏史 他：Jpn.J.Antibiot., 39(12),3311(1986)(PMID: 3560441)
50) 社内資料：硫酸イセパマイシン（HAPA-B）の妊娠モルモット及び胎仔の聴器に及ぼす影響
51) 小平 輝朋 他：Jpn.J.Antibiot., 39(12),3353(1986)(PMID: 3560444)
52) 秋吉 正豊 他：Chemotherapy, 33(S-5),90(1985)
53) 松本 一彦 他：Chemotherapy, 33(S-5),47(1985)
54) 篠田 芳樹 他：Jpn.J.Antibiot., 40(1),136(1987)(PMID: 3586326)
55) 中野 雄司 他：Jpn.J.Antibiot., 39(12),3329(1986)(PMID: 3560442)

2. その他の参考文献

なし

ⅩⅡ. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

国名	販売名	会社名	発売年	剤形	含量	効能又は効果	用法及び用量
中国	Exacin®	重慶薬友製薬有限責任公司	1996 年	注射剤（溶液）	200 mg/アンプル 400 mg/アンプル	日本と同じ	日本と同じ

（2026 年 4 月時点）

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし。

ⅩⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉砕

該当しない。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない。

2. その他の関連資料

配合変化表：あり

旭化成セラピューティクス株式会社ホームページ参照

https://akp-pharma-digital.com/products/compound

旭化成セラピューティクス株式会社
IFEXA199940001015