

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

処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋
により使用することイセパシン® 注射液200
イセパシン® 注射液400貯法：室温保存
使用期間：2年
使用期限：外箱等に記載

ISEPACIN® Injection 200, 400



	注射液200	注射液400
承認番号	21700AMX00010000	20300AMZ00449000
薬価収載	2005年12月	1991年 8月
販売開始	1988年 4月	1991年 9月
再審査結果	1998年 3月	
再評価結果	2004年 9月	

【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【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、
特に必要とする場合には慎重に投与すること）】本人又はその血族がアミノグリコシド系抗生物質による難聴
又はその他の難聴のある患者〔難聴が発現又は増悪するおそ
れがある。〕

【組成・性状】

1. 組成

成 分	1 アンプル（2 mL）中の含有量	
	イセパシン®注射液200	イセパシン®注射液400
有効成分	日局イセパマイシン硫酸塩 200mg（力価）	日局イセパマイシン硫酸塩 400mg（力価）
添 加 物	亜硫酸水素ナトリウム 2 mg, pH調整剤，等張化剤	亜硫酸水素ナトリウム 2 mg, pH調整剤

2. 性状

	イセパシン®注射液200	イセパシン®注射液400
剤 形	注射液	注射液
色	無色澄明	無色澄明
pH	5.5～7.5	5.5～7.5
浸透圧比（生理食塩液に対する比）	約 1	約 2

【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

【用法・用量】

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

点滴静注においては以下のとおりとする。

1日1回投与の場合：1時間かけて注入する。

1日2回投与の場合：30分～1時間かけて注入する。

なお，年齢，症状により適宜増減する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1. 本剤の使用にあたっては，耐性菌の発現等を防ぐため，
原則として感受性を確認し，疾病の治療上必要な最小限
の期間の投与にとどめること。
2. 腎障害のある患者には，投与量を減ずるか，投与間隔を
あけて使用すること。（「慎重投与」，【薬物動態】の項参照）

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

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

2. 重要な基本的注意

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

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

※※(3) 急性腎障害等の重篤な腎障害があらわれることがあるので
慎重に投与すること。

3. 相互作用

※※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， アゼセミド， 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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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、バ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。

4. 副作用

副作用集計の対象となった15,059例中612例（4.06％）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている（再審査終了時）。

以下の副作用はこれらの調査において認められたものか、あるいは、別途自発的に報告されたものである。

(1) 重大な副作用

- 1) ショック（頻度不明）：ショックを起こすことがあるので、観察を十分に行い、チアノーゼ、呼吸困難、胸内苦悶、血圧低下等の症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- ※※2) 急性腎障害（0.1%未満）：急性腎障害等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。

- 3) 第8脳神経障害（0.1%未満）：眩暈、耳鳴、難聴等の第8脳神経障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止することが望ましいが、やむを得ず投与を続ける必要がある場合には慎重に投与すること。

(2) その他の副作用

	頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
過敏症 ^{注1)}	蕁麻疹	発疹等	そう痒、発熱等
腎臓		腎機能障害 ^{注1)} (BUN・クレアチニン上昇、尿所見異常、乏尿等)	浮腫、血尿、カリウム等電解質の異常
肝臓		肝機能障害 ^{注1)} (AST (GOT)・ALT (GPT)・ALP・LDH・血清ビリルビンの上昇等)	
神経 ^{注2)}			四肢等のしびれ感、脱力感

	頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
血液		貧血、白血球減少、血小板減少、好酸球増多	血小板増多
消化器			下痢、悪心、嘔吐、食欲不振
ビタミン欠乏症	ビタミンK欠乏症状（低プロトロンビン血症、出血傾向等）、ビタミンB群欠乏症状（舌炎、口内炎、食欲不振、神経炎等）		
注射部位 ^{注3)}	発赤、潰瘍形成等		疼痛、硬結等
その他			倦怠感、ほてり、頭痛、悪寒

注1) 異常又は症状が認められた場合には投与を中止すること。

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

注3) 筋肉内注射時

5. 高齢者への投与

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

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
[新生児に第8脳神経障害があらわれるおそれがある。また、動物実験（モルモット）で新生仔に外有毛細胞の消失がみられたとの報告がある。]

7. 小児等への投与

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

8. 過量投与

徴候、症状：腎障害、聴覚障害、前庭障害、神経筋遮断症状、呼吸麻痺があらわれることがある。
処置：血液透析等による薬剤の除去を行う。神経筋遮断症状、呼吸麻痺に対してはコリンエステラーゼ阻害剤、カルシウム製剤の投与又は機械的呼吸補助を行う。

9. 適用上の注意

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

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

- 2) アンピシリン、セフォチアム、セフロキシムと混合すると、両剤の反応によりアミドを形成し、本剤の活性低下を来すので、それぞれ別経路で投与すること。
 - 3) アスコルビン酸注射液と混合すると、本剤の活性低下を来すので、それぞれ別経路で投与すること。
 - (3) 点滴静注時：点滴静注の場合、急速に投与しないこと。
 - (4) 筋肉内注射時：筋肉内注射にあたっては、組織・神経等への影響を避けるため、以下の点に注意すること。
- 1) 同一部位への反復注射はなるべく行わないこと。また、低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小児には特に注意すること。

- 2) 神経走行部位を避けるよう注意すること。なお、注射針を刺入したとき、神経にあたったと思われるような激痛を訴えた場合は、直ちに針を抜き、部位を変えて注射すること。
- 3) 注射器の内筒を軽くひき、血液の逆流がないことを確かめて注射すること。
- 4) 硬結を来すことがあるので、注射直後は局所を十分にもむこと。

10. その他の注意

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

【薬物動態】

1. 血中濃度

- (1) 健康成人に本剤200mg（力価）を筋肉内注射又は30分及び1時間点滴静注、400mg（力価）を筋肉内注射又は1時間点滴静注したときの血漿中濃度及び薬物速度論的パラメータは下表に示したとおりであった。また、200mg（力価）投与では投与開始12時間後に0.3 µg/mL以下、400mg（力価）投与では投与開始24時間後に平均0.39 µg/mLに低下した。^{1,2)}

投与量	投与法	例数	Tmax (hr)	Cmax (µg/mL)	T _{1/2} (hr)	AUC (µg·hr/mL)
200mg	筋肉内注射	5	0.85	10.20	1.79	36.05
	点滴静注 (30min)	4	0.50*	17.13	1.78	34.85
	点滴静注 (1hr)	3	1.00*	11.18	1.94	29.14
400mg	筋肉内注射	4	0.93	18.63	1.87	70.88
	点滴静注 (1hr)	3	1.00*	21.50	1.84	48.05

* 点滴終了時

- (2) 健康成人及び腎機能障害患者に本剤200mg（力価）を筋肉内注射したときの血清中濃度及び薬物速度論的パラメータは下表に示したとおりであった。腎機能低下に伴いT_{1/2}が延長し、Cmaxの上昇及びAUCの増加が認められた。^{1,3)}

クレアチニン・クリアランス (mL/min)	例数	Tmax (hr)	Cmax (µg/mL)	T _{1/2} (hr)	AUC (µg·hr/mL)
100	3	0.77	11.04	1.83	38.90
65.0, 61.7	2	1.00	12.31	3.24	70.87
52.6, 37.5	2	1.20	11.49	4.00	79.59
30.0, 18.3	2	1.08	15.83	4.96	126.78

2. 分布

- (1) 体液・組織内移行

1) 喀痰中濃度⁴⁾

呼吸器感染症患者に本剤400mg（力価）を筋肉内注射したとき、投与3～4時間後に2.19 µg/mLの最高喀痰中濃度を示した。

2) 腹水中濃度^{1,5)}

胃癌、直腸癌及び胆石症の腹部手術施行患者に本剤200mg（力価）を1時間点滴静注したとき、投与開始2時間後に8.44 µg/mLの最高腹水中濃度を示した。また、腹膜炎患者に本剤400mg（力価）を1時間点滴静注したとき、投与開始1及び2時間後共に15.25 µg/mLの最高腹水中濃度を示した。

3) 術創・熱傷患部滲出液中濃度^{6,7)}

直腸及び乳房切開術施行患者に本剤200mg（力価）を筋肉内注射したとき、投与4時間後に7.8～8.0 µg/mLの最高術後浸出液中濃度を示した。また、熱傷二次感染患者に本剤200mg（力価）を筋肉内注射したとき、投与2～4時間後に4.01 µg/mLの最高熱傷潰瘍部滲出液中濃度を示した。

4) 臍帯血清中・羊水中濃度⁸⁾

満期産妊婦に本剤200mg（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。

5) 母乳中濃度⁸⁾

授乳婦に本剤200mg（力価）を筋肉内注射したとき、投与1～6時間の間でいずれも母乳中濃度は測定限界値0.156 µg/mL以下であった。

(2) 血漿蛋白結合⁹⁾

ヒト血漿蛋白結合率は、12.5～50 µg/mLの濃度範囲で3.46～6.30%であった（in vitro）。

3. 代謝^{1,9)}

健康成人に本剤300mg（力価）を筋肉内注射したとき、尿中に抗菌活性代謝物は検出されなかった。

（参考）ラットに¹⁴C-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。

4. 排泄^{1,2)}

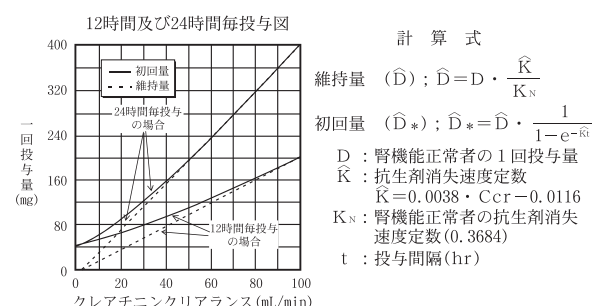
本剤の主排泄経路は尿中排泄であった。健康成人に本剤200mg（力価）を筋肉内注射又は30分及び1時間点滴静注したとき、投与後12時間までに約80%が尿中に排泄された。また、本剤400mg（力価）を筋肉内注射又は1時間点滴静注したとき、投与後24時間までに約80%が尿中に排泄された。

5. 腎機能障害患者への投与方法

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

- (1) 初回量、維持量ともに調節する方法

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

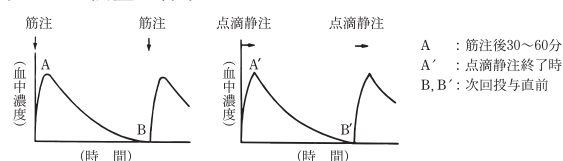


- (2) 投与間隔を調節する方法

200mg（力価）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。

6. 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、低出生体重児、新生児、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。



【臨床成績】^{10)～12)}

呼吸器感染症（肺炎、慢性呼吸器感染症）及び複雑性尿路感染症を対象とした二重盲検比較試験において、本剤200mg（力価）を1日2回筋肉内注射したときの有効率はそれぞれ67.3% (66/98) 及び62.7% (74/118) であった。また、複雑性尿路感染症を対象とした封筒法による比較試験において、本剤400mg

(力価)を1日1回又は2分割筋肉内注射したときの総合臨床効果は、群間に有意差を認めなかった。

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

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、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア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。

【薬効薬理】

1. 抗菌作用^{13,14)}

イセパマイシン硫酸塩は、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り、臨床分離株の大腸菌、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、緑膿菌に強い抗菌作用を示す (in vitro)。

2. 不活化酵素に対する安定性^{13,14)}

アミノグリコシド系抗生物質を不活化する種々の酵素に対して安定であり、同系薬剤との交叉耐性が少ない (in vitro)。

【有効成分に関する理化学的知見】

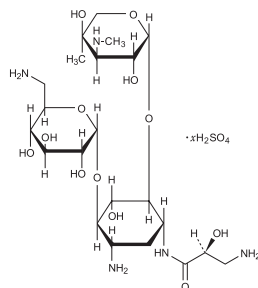
一般名：イセパマイシン硫酸塩 (JAN)

Isepamicin Sulfate (JAN) Isepamicin (INN)

※略 号：ISP

化学名：6-Amino-6-deoxy- α -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-[3-deoxy-4-C-methyl-3-methylamino- β -L-arabinopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 6)]-2-deoxy-1-N-[(2S)-3-amino-2-hydroxypropanoyl]-D-streptamine sulfate

構造式：



分子式：C₂₂H₄₃N₅O₁₂ · xH₂SO₄

分子量：569.60 (但し遊離塩基)

性 状：本品は白色～微黄白色の粉末である。本品は水に極めて溶けやすく、メタノール又はエタノール (95) にはほとんど溶けない。本品は吸湿性である。

【包 装】

イセパシン®注射液200 (2 mL)：10アンプル

イセパシン®注射液400 (2 mL)：10アンプル

【主要文献】

- 1) 勝 正孝 他：Jpn.J.Antibiot., 42 (3), 1 (1989)
- 2) 近藤 賢 (社内資料)
- 3) 公文 裕巳 他：Chemotherapy, 33 (S-5), 540 (1985)
- 4) 三井 健司：基礎と臨床, 24 (8), 173 (1990)
- 5) 奥村 堯：基礎と臨床, 24 (8), 189 (1990)
- 6) 畑埜 武彦 他：基礎と臨床, 20 (10), 575 (1986)
- 7) 城野 昌義 他：化学療法の領域, 2 (6), 128 (1986)
- 8) 高瀬善次郎 他：Chemotherapy, 33 (S-5), 441 (1985)
- 9) 岩崎 正和 他：Jpn.J.Antibiot., 40 (1), 239 (1987)
- 10) 小林 宏行 他：感染症学雑誌, 60 (11), 1184 (1986)
- 11) 熊澤 浄一 他：西日本泌尿器科, 48 (4), 1439 (1986)
- 12) 大森 弘之 他：西日本泌尿器科, 52 (7), 878 (1990)
- 13) 山路 真也 他：Chemotherapy, 33 (S-5), 1 (1985)
- 14) 横井山繁行 他：Chemotherapy, 33 (S-5), 29 (1985)

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

M S D株式会社 M S Dカスタマーサポートセンター

東京都千代田区九段北1-13-12

医療関係者の方：フリーダイヤル0120-024-961

製造販売元

M S D 株式会社

東京都千代田区九段北1-13-12