

— 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。 —

【用法・用量】【使用上の注意】改訂のお知らせ

平成20年 3 月

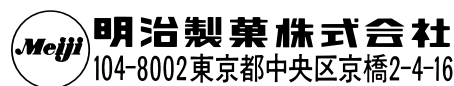
アミノグリコシド系抗生物質製剤

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

一般名：アルベカシン硫酸塩



この度、標記製品の【用法・用量】の一部変更が承認され、それに伴いまして【使用上の注意】も改訂致しますのでお知らせ申し上げます。

今後のご使用に際しましては、新しい【用法・用量】及び【使用上の注意】をご参照賜りますようお願い申し上げます。

改訂内容の概要

I. 【用法・用量】

1 日 1 回投与を追加する一部変更が承認されましたので、承認内容にあわせて改訂しました。

1 日 1 回静脈内投与が推奨用法となり、以下の用法・用量が推奨されます。

●成人への投与：1 日 1 回150～200mg（力価）を30分～2 時間かけて点滴静注する。

●小児への投与：1 日 1 回 4～6 mg（力価）/kgを30分かけて点滴静注する。

II. 【使用上の注意】

【用法・用量】の一部変更承認に伴う自主改訂です。

（1）用法・用量に関連する使用上の注意の項に1 日 1 回静脈内投与が望ましいことを追加、腎障害のある患者への投与方法に関する記載削除

（2）重要な基本的注意 5)の記載整備

（3）副作用の概要部分に1 日 1 回投与臨床薬理試験の結果を追加

（4）小児等への投与 1)の記載整備

（5）小児等への投与 3)の記載整備

I. 【用法・用量】

1. 改訂内容（該当部分のみ）

改 訂 後	改 訂 前
【用法・用量】 <u>(1)成人への投与</u> 通常、成人にはアルベカシン硫酸塩として、 <u>1日1回150～200mg(力価)を30分～2時間かけて点滴静注する。必要に応じ、1日150～200mg(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150～200mg(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。</u>なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。 <u>(2)小児への投与</u> 通常、小児にはアルベカシン硫酸塩として、 <u>1日1回4～6mg(力価)/kgを30分かけて点滴静注する。必要に応じ、1日4～6mg(力価)/kgを2回に分けて点滴静注することもできる。</u>なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。	【用法・用量】 通常、成人にはアルベカシン硫酸塩として、 1日150～200mg(力価)を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30分～2時間かけて注入する。 小児には、アルベカシン硫酸塩として1日4～6mg(力価)/kgを2回に分け、30分かけて点滴静注する。 なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。

_____：用法・用量の一部変更承認による追加、改訂箇所

2. 改訂理由

1日1回投与を追加する一部変更が承認されましたので、承認内容にあわせて改訂しました。
「成人への投与」と「小児への投与」の項を設けてそれぞれ分けて記載することとなりました。

1日1回静脈内投与が推奨用法となり、以下の用法・用量が推奨されます。

●成人への投与：1日1回150～200mg(力価)を30分～2時間かけて点滴静注する。

●小児への投与：1日1回4～6mg(力価)/kgを30分かけて点滴静注する。

なお、1日1回点滴静注が困難な場合や静脈内投与が困難な場合には、従来どおりの用法・用量で投与して頂くことができます。

- ・1日1回点滴静注が困難な場合には、1日2回に分けて点滴静注をすることができます。
- ・成人への投与で、静脈内投与が困難な場合は、1日1回又は2回に分けて筋肉内注射することができます。

1日1回投与での臨床成績

●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例に有効でした。

臨床薬理試験における1日1回投与での臨床効果

投与対象及び投与量	疾患名	有効	無効	計	有効率(%)
成人150～200mg(力価)/日	肺炎(MRSA感染)	10	4	14	71.4

●特定使用成績調査

成人では、敗血症に対して19例中17例、肺炎に対して78例中63例に有効でした。

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例に有効でした。

特定使用成績調査における1日1回投与での臨床効果

成人：150～200mg(力価)/日

疾患名	有効	無効	計	有効率(%)
敗血症	17	2	19	89.5
肺炎	63	15	78	80.8

小児：4～6mg(力価)/kg/日

疾患名	有効	無効	計	有効率
敗血症	1	1	2	1/2
肺炎	1	0	1	1/1

Ⅱ.【使用上の注意】

1. 改訂内容（該当部分のみ）

改 訂 後	改 訂 前
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。	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)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。 (3)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。 （「原則禁忌」及び【薬物動態】の項参照）
(2)重要な基本的注意 1)～4)（省略）変更なし 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)～8)（省略）変更なし	(2)重要な基本的注意 1)～4)（省略） 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約12時間後又は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)～8)（省略）

=====：用法・用量の一部変更承認に伴う自主改訂による追加、改訂箇所

~~~~~：用法・用量の一部変更承認に伴う自主改訂による削除箇所

| 改 訂 後                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 改 訂 前                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>(4)副作用</p> <p>市販後使用成績調査の結果<br/>(省略) 変更なし</p> <p>高齢者－市販後使用成績調査の結果<br/>(省略) 変更なし</p> <p>小児－市販後使用成績調査の結果<br/>(省略) 変更なし</p> <p><u>1 日 1 回投与臨床薬理試験の結果</u></p> <p><u>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。</u></p> <p><u>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。</u></p> <p><u>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)</u></p> | <p>(4)副作用</p> <p>市販後使用成績調査の結果<br/>(省略)</p> <p>高齢者－市販後使用成績調査の結果<br/>(省略)</p> <p>小児－市販後使用成績調査の結果<br/>(省略)</p> <p>(該当なし)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <p>(7)小児等への投与</p> <p>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)を超えないよう注意すること。</p> <p>2) (省略) 変更なし</p> <p>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 <math>2\mu\text{g/mL}</math> 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。</p> <p>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。</p> <p>4) (省略) 変更なし</p>                                             | <p>(7)小児等への投与</p> <p>1) 体の大きい小児に投与するときには、成人の <u>1 回最高量100mg(力価)</u>、1 日最高量 200mg(力価)を超えないよう注意すること。</p> <p>2) (省略)</p> <p>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、<u>最高血中濃度<math>12\mu\text{g/mL}</math>あるいは最低血中濃度 <math>2\mu\text{g/mL}</math></u>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。</p> <p>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<u>投与終了の約12時間後又は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。</u></p> <p>4) (省略)</p> |

===== : 用法・用量の一部変更承認に伴う自主改訂による追加、改訂箇所

~~~~~ : 用法・用量の一部変更承認に伴う自主改訂による削除箇所

2. 改訂理由

自主改訂（用法・用量の一部変更承認に伴う自主改訂）

（１）用法・用量に関連する使用上の注意

【用法・用量】の一部変更承認に伴い、薬効が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ことを、一部変更承認時の審査過程におきまして、追加するように指示を受けました。また、本剤の最高血中濃度の標準的な目安は $9\sim 20\mu\text{g/mL}$ と考えられています。

腎障害のある患者への投与方法に関する記載につきましては、一部変更承認時の審査過程におきまして、削除するように指示を受けました。

（２）重要な基本的注意 5)

【用法・用量】の一部変更承認に伴い、１日１回投与が追加されましたので、血中濃度をモニタリングする原則のタイミングから「約12時間後」の記載を削除しました。

本剤を小児に投与される場合は、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て頂きますようお願いいたします。

（３）副作用

【用法・用量】の一部変更承認に伴い、１日１回投与が追加されましたので、１日１回投与臨床薬理試験の安全性解析対象19例での副作用発現状況を追加しました。

１日１回投与臨床薬理試験の安全性解析対象19例での副作用発現状況

自覚症状・他覚所見に関する副作用

| 器官別大分類 | 副作用名 | 件数 |
|-------------|-----------|----|
| 胃腸障害 | 下痢 | 2 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 発疹 | 1 |
| 合計 | 3例（15.8%） | 3件 |

臨床検査値に関する副作用

| 器官別大分類 | 副作用名 | 件数 |
|--------|------------------|-----------------------------|
| 臨床検査 | 白血球数増加 | 1 |
| | 好酸球百分率増加 | 3 |
| | 杆状核好中球百分率増加 | 1 |
| | 単球百分率増加 | 2 |
| | 血中アルカリフォスファターゼ増加 | 1 |
| | 血中乳酸脱水素酵素増加 | 1 |
| | 血中尿素増加 | 2 |
| | 血中クレアチニン増加 | 1 |
| | 合計 | 7例 ^{注)} （36.8%）12件 |

注) 1例で複数の副作用が発現している症例があります。

(4) 小児等への投与 1)

【用法・用量】の一部変更承認に伴い、1日1回投与が追加されましたので、「1回最高量100mg(力価)」の記載を削除しました。

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)を超えないようご注意ください。願います。

(5) 小児等への投与 3)

【用法・用量】の一部変更承認に伴い、1日1回投与が追加されましたので、「最高血中濃度12 μ g/mL」、「投与終了の約12時間後」の記載を削除しました。

本剤の最高血中濃度の標準的な目安は9～20 μ g/mLと考えられましたので、安全性の観点で「最高血中濃度12 μ g/mL」を超えないように注意喚起する記載は削除しました。また、一部変更承認時の審査過程におきましても、本剤の推奨血中濃度の目安として9～20 μ g/mLと設定することは差し支えないと判断されました。

「用法・用量に関連する使用上の注意」の項では、「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。」ことも追加しております。安全性の観点では「最低血中濃度2 μ g/mL」未満を目標値として設定し、有効性の観点では「最高血中濃度9～20 μ g/mL」を推奨血中濃度の目安として、投与計画をたてて願います。

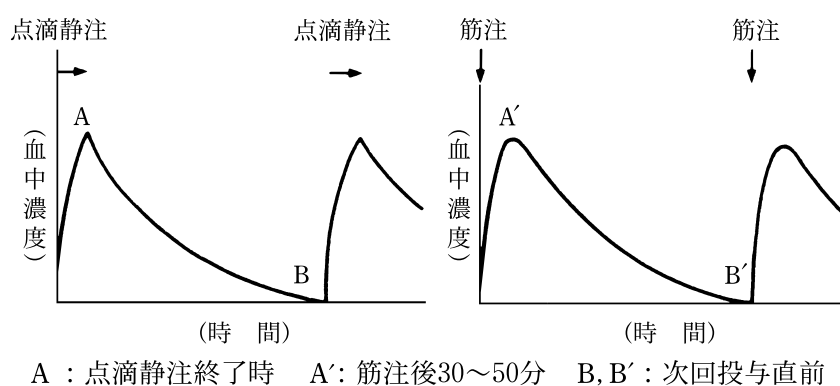
特に低出生体重児、新生児におきましては、最低血中濃度2 μ g/mLを超えるおそれがありますので、投与量を減ずるか、投与間隔をあけるなど慎重に投与して願います。また、特に低出生体重児におきましては、少なくとも次回投与直前に血中濃度を測定し、投与間隔を調整して願います。

Ⅲ．参考

ハベカシン注射液25mg・75mg・100mg 添付文書【薬物動態】(5) 血中濃度モニタリングより

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。



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。〕

【用法・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150～200mg（力価）を30分～2時間かけて点滴静注する。必要に応じ、1日150～200mg（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150～200mg（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4～6mg（力価）/kgを30分かけて点滴静注する。必要に応じ、1日4～6mg（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。

【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) 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。〕

(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8kHz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。

(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への蓄積、近位尿管上皮の空胞変性が生じるといふ報告がある。 |

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|--|---|--|
| ループ利尿剤
エタクリン酸
フロセミド
アゾセミド等 | 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
の蓄積が起これと
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
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。 |
| 麻酔剤
筋弛緩剤
ツボクラリン
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
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。 |

（4）副作用

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（Al-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）

1) 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。

2) その他の副作用

| 種類\頻度 | 0.1～5%未満 | 0.1%未満 |
|--------------------|---|--------------------------------------|
| 肝 臓 ^{注2)} | AST（GOT）、ALT（GPT）、Al-P、LDH、 γ -GTPの上昇等 | 黄疸等 |
| 腎 臓 | 腎機能障害 ^{注3)} （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4)} | 発疹等 | 掻痒、発赤、発熱、蕁麻疹等 |
| 血 液 ^{注5)} | 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2)} 、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） |

ハベカシン注射液25mg・75mg・100mg【用法・用量】【使用上の注意】（改訂後、全文）

| 種類\頻度 | 0.1～5%未満 | 0.1%未満 |
|---------|----------|--|
| 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2) 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3) 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4) 症状があらわれた場合には、投与を中止すること。
 注5) 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)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。

(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。
 [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。]

(7)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2μg/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、個体差が大きいために知られているので、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。

(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、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。

(9)適用上の注意

1)調製時

- ① 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 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、ドキシソルピ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。
- 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。

(10)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。

_____：用法・用量の一部変更承認による追加、改訂箇所

=====：用法・用量の一部変更承認に伴う自主改訂による追加、改訂箇所

