

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

抗生物質製剤

クロロマイセチン[®]サクシネート 静注用1g

(注射用クロラムフェニコールコハク酸エステルナトリウム)

CHLOROMYCETIN[®] Succinate For Intravenous Injection 1g

剤形	凍結乾燥注射剤
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	1バイアル中クロラムフェニコールコハク酸エステルナトリウム（日局） （クロラムフェニコールとして1g（力価）を含有）
一般名	和名：クロラムフェニコールコハク酸エステルナトリウム（JAN） 洋名：Chloramphenicol Sodium Succinate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2009年5月26日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2011年6月24日（販売名変更による） 発売年月日：2011年6月（販売名変更による）
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：アルフレッサ ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	アルフレッサ ファーマ株式会社 製品情報部 TEL 06-6941-0306 FAX 06-6943-8212 医療関係者向けホームページ https://www.alfresa-pharma.co.jp/auth/confirm/

本IFは2020年9月改訂（第2版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

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

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

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

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

2. IF とは

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

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

[IF の様式]

①規格は A4 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 v 努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。

②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。

③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	9. 製剤中の有効成分の確認試験法	5
1. 開発の経緯	1	10. 製剤中の有効成分の定量法	5
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	11. 力 価	5
II. 名称に関する項目	2	12. 混入する可能性のある夾雑物	5
1. 販売名	2	13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	5
(1) 和 名	2	14. その他	5
(2) 洋 名	2	V. 治療に関する項目	6
(3) 名称の由来	2	1. 効能又は効果	6
2. 一般名	2	2. 用法及び用量	6
(1) 和 名 (命名法)	2	3. 臨床成績	6
(2) 洋 名 (命名法)	2	(1) 臨床データパッケージ	6
(3) ステム	2	(2) 臨床効果	6
3. 構造式又は示性式	2	(3) 臨床薬理試験	8
4. 分子式及び分子量	2	(4) 探索的試験	8
5. 化学名 (命名法)	2	(5) 検証的試験	8
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	1) 無作為化並行用量反応試験	8
7. CAS登録番号	2	2) 比較試験	8
III. 有効成分に関する項目	3	3) 安全性試験	8
1. 物理化学的性質	3	4) 患者・病態別試験	8
(1) 外観・性状	3	(6) 治療の使用	8
(2) 溶解性	3	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)	8
(3) 吸湿性	3	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	8
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	3	VI. 薬効薬理に関する項目	9
(5) 酸塩基解離定数	3	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	9
(6) 分配係数	3	2. 薬理作用	9
(7) その他の主な示性値	3	(1) 作用部位・作用機序	9
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	(2) 薬効を裏付ける試験成績	9
3. 有効成分の確認試験法	3	(3) 作用発現時間・持続時間	10
4. 有効成分の定量法	3	VII. 薬物動態に関する項目	11
IV. 製剤に関する項目	4	1. 血中濃度の推移・測定法	11
1. 剤 形	4	(1) 治療上有効な血中濃度	11
(1) 剤形の区別、外観及び性状	4	(2) 最高血中濃度到達時間	11
(2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等	4	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	11
(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類	4	(4) 中毒域	12
2. 製剤の組成	4	(5) 食事・併用薬の影響	12
(1) 有効成分(活性成分)の含量	4	(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	12
(2) 添加物	4	2. 薬物速度論的パラメータ	12
(3) 電解質の濃度	4	(1) 解析方法	12
(4) 添付溶解液の組成及び容量	4	(2) 吸収速度定数	12
(5) その他	4	(3) バイオアベイラビリティ	12
3. 注射剤の調製法	4	(4) 消失速度定数	12
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	4	(5) クリアランス	12
5. 製剤の各種条件下における安定性	5	(6) 分布容積	12
6. 溶解後の安定性	5		
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	5		
8. 生物学的試験法	5		

(7) 血漿蛋白結合率	12	13. 過量投与	18
3. 吸 収	12	14. 適用上の注意	19
4. 分 布	12	15. その他の注意	19
(1) 血液－脳関門通過性	12	16. その他	19
(2) 血液－胎盤関門通過性	12		
(3) 乳汁への移行性	13	IX. 非臨床試験に関する項目	20
(4) 髄液への移行性	13	1. 薬理試験	20
(5) その他の組織への移行性	13	(1) 薬効薬理試験	20
5. 代 謝	13	(2) 副次的薬理試験	20
(1) 代謝部位及び代謝経路	13	(3) 安全性薬理試験	20
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等） の分子種	13	(4) その他の薬理試験	20
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	14	2. 毒性試験	20
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	14	(1) 単回投与毒性試験	20
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	14	(2) 反復投与毒性試験	20
6. 排 泄	14	(3) 生殖発生毒性試験	21
(1) 排泄部位及び経路	14	(4) その他の特殊毒性	21
(2) 排泄率	14		
(3) 排泄速度	14	X. 管理的事項に関する項目	22
7. トランスポーターに関する情報	14	1. 規制区分	22
8. 透析等による除去率	14	2. 有効期間又は使用期限	22
		3. 貯法・保存条件	22
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	15	4. 薬剤取扱い上の注意点	22
1. 警告内容とその理由	15	5. 承認条件等	22
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	15	6. 包 装	22
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意 とその理由	15	7. 容器の材質	22
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意 とその理由	15	8. 同一成分・同効薬	22
5. 慎重投与と内容とその理由	15	9. 国際誕生年月日	22
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	15	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	23
7. 相互作用	16	11. 薬価基準収載年月日	23
(1) 併用禁忌とその理由	16	12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容	23
(2) 併用注意とその理由	16	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	23
8. 副作用	17	14. 再審査期間	23
(1) 副作用の概要	17	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	23
(2) 重大な副作用と初期症状	17	16. 各種コード	23
(3) その他の副作用	17	17. 保険給付上の注意	23
(4) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧	17		
(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	17	XI. 文 献	24
(6) 薬物アレルギーに対する注意 及び試験法	17	1. 引用文献	24
9. 高齢者への投与	18	2. その他の参考文献	25
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	18	XII. 参考資料	26
11. 小児等への投与	18	1. 主な外国での発売状況	26
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	18	2. 海外における臨床支援情報	26
		XIII. 備 考	31
		その他の関連資料	31

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

クロラムフェニコールは *Streptomyces venezuelae* の培養ろ液中に生産される物質で、1947年に Parke-Davis 社（現：ファイザー株式会社）から発表された。ペニシリン、ストレプトマイシン硫酸塩に次いで実用化された抗生物質であり、ペニシリンがグラム陽性菌、グラム陰性球菌及びレプトスピラに対して、ストレプトマイシン硫酸塩がグラム陽性・陰性菌及び結核菌に対して作用するのに比較し、このクロラムフェニコールはグラム陽性・陰性菌、レプトスピラ、リケッチア、クラミジアに作用することから、広範囲抗生物質として開発研究が行われた。クロラムフェニコールは当初発酵生産によって製造されていたが、効率の良い合成法が開発されたことと、発酵法では生産されたクロラムフェニコールによって生産菌自体が阻止されてしまい、生産量の上昇が望めないことから、化学合成によって生産されている。

このクロラムフェニコールの唯一の欠点は溶解性の問題であった。特に水に対する溶解度が低いため注射用の理想的な製剤をえることが困難であった。水に対する溶解度を向上させ、注射剤に適する誘導体として、Parke-Davis 社はコハク酸エステルナトリウム塩であるクロロマイセチンサクシネートを開発した。1960年2月に製造販売承認を取得し、その後再評価により、有効菌種を見直し、変更した。

なお、医療事故防止対策として、「クロロマイセチンサクシネート」から「クロロマイセチンサクシネート静注用 1g」に販売名変更を申請し、2009年5月に承認された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 本剤は高濃度に髄液に移行する。（「VII.薬物動態に関する項目」参照）そのためクロラムフェニコール感受性インフルエンザ菌性化膿性髄膜炎、嫌気性菌性化膿性髄膜炎に対する効果が期待できる。
- (2) 各種溶媒、ことに水に対する溶解性が極めて良好である。（「III.有効成分に関する項目」参照）
- (3) 体内で速やかにクロラムフェニコールに加水分解し効力を発揮する。（「VI.薬効薬理に関する項目」参照）
- (4) 経口投与の困難な場合にも非経口投与で用いることができる。
- (5) 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。重大な副作用として、頻度不明であるが、再生不良性貧血、Gray syndrome、視神経炎、末梢神経炎が報告されている。（「VIII.安全性（使用上の注意等）に関する項目」参照）

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和 名

クロロマイセチン® サクシネート 静注用 1g

(2)洋 名

CHLOROMYCETIN® Succinate For Intravenous Injection 1g

(3)名称の由来

不明

2. 一般名

(1)和 名 (命名法)

クロラムフェニコールコハク酸エステルナトリウム (JAN)

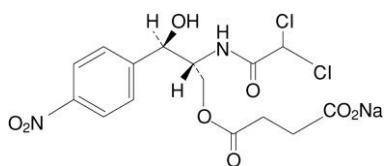
(2)洋 名 (命名法)

Chloramphenicol Sodium Succinate (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 : $C_{15}H_{15}Cl_2N_2NaO_8$

分子量 : 445.18

5. 化学名 (命名法)

Monosodium(2*R*,3*R*)-2-(dichloroacetyl)amino-3-hydroxy-3-(4-nitrophenyl)propan-1-yl succinate

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

CP-succinate

7. CAS 登録番号

982-57-0

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～帯黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(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（99.5）に溶けやすい。

溶 媒	溶解度（本品 1g に対して）
水	1mL 以下
エタノール（99.5）	約 1.5mL
メタノール	約 5mL
ジエチルエーテル	不溶

(3) 吸湿性

吸湿性である。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

施光度； $[\alpha]_D^{25}$ ：+5～+8°（脱水物に換算したもの 1.25g、水、25mL、100mm）

本品 1.4g を水 5mL に溶かした液の pH は 6.0～7.0。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

湿度、光に不安定であるが、密封、遮光状態では、安定である。

3. 有効成分の確認試験法

日局「クロラムフェニコールコハク酸エステルナトリウム」による

4. 有効成分の定量法

日局「クロラムフェニコールコハク酸エステルナトリウム」による

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

剤形：用時溶解して用いる凍結乾燥注射剤

外観及び性状：

販売名	1バイアル中 有効成分	pH ^{注1)}	浸透圧比 ^{注2)} (生理食塩液対比)	外観
クロロマイセチン サクシネート静注用 1g	クロラムフェニコールコハク酸 エステルナトリウム (日局) (クロラムフェニコールとして 1g (力価) を含有)	6.0~7.0	1.5~1.8	白色~黄白色 の結晶又は塊

注1) 200mg (力価) /mLの水溶液

注2) 1g (力価) に注射用水 10mLを加えた場合

(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「IV.1.(1) 剤形の区別、外観及び性状」参照

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

窒素

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量

上記「IV.1.(1) 剤形の区別、外観及び性状」参照

(2) 添加物

なし

(3) 電解質の濃度

1バイアル中：Na⁺ 3.09mEq、Cl⁻ 3.19mEq 含有

(4) 添付溶解液の組成及び容量

添付溶解液は1アンプル中日本薬局方注射用水 10mLを含有する。

(5) その他

該当しない

3. 注射剤の調製法

本剤1バイアルに添付の日本薬局方注射用水、又は日本薬局方ブドウ糖注射液などの溶解液を加え、静かに振とうして溶解する。

	加える溶解液の容量	注射量
1g (力価) 1バイアルに対して	10mL	全量

また調製した注射液を更に適当な静注用溶媒で希釈して投与してもさしつかえない。

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

保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験* (25°C/60%RH)	バイアル・箱	3年	変化なし

*試験項目：外観、pH、含量、水分

6. 溶解後の安定性

溶解条件：1g/10mL

溶解液	保存条件	試験項目		保存期間	溶解直後	1日	3日	7日	10日	14日	30日	90日	
		外観	pH										
注射液	室温遮光	外観			無色澄明	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左	
		pH			6.2	6.2	6.2	6.1	6.0	6.0	5.9	5.6	
		残存率 (%)	クロラムフェニコール		100	99	99	100	100	98	100	98	
	冷蔵庫 (5°C)	外観			無色澄明	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左
		pH			6.2	6.2	6.2	6.2	6.2	6.2	6.1	6.1	
		残存率 (%)	クロラムフェニコール		100	99	99	100	101	98	100	98	
	冷凍庫	外観			無色澄明	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左	同左
		pH			6.2	6.2	6.2	6.2	6.2	6.2	6.2	6.2	6.3
		残存率 (%)	クロラムフェニコール		100	99	99	100	99	98	99	97	

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

「XIII.備考 クロロマイセチンサクシネート静注用 1g の配合変化」参照

8. 生物学的試験法

該当資料なし

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

呈色反応

10. 製剤中の有効成分の定量法

日本薬局方外医薬品規格 第四部「注射用コハク酸クロラムフェニコールナトリウム」による

11. 力 価

クロラムフェニコール (C₁₁H₁₂N₂O₅ : 323.13) として質量（力価）で表示する。

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

<適応菌種>

クロラムフェニコールに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、淋菌、髄膜炎菌、大腸菌、サルモネラ属、チフス菌、パラチフス菌、クレブシエラ属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、インフルエンザ菌、軟性下疳菌、百日咳菌、野兎病菌、ガス壊疽菌群、リケッチア属、トラコーマクラミジア（クラミジア・トラコマティス）

<適応症>

敗血症、表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、乳腺炎、骨髄炎、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、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、尿道炎、淋菌感染症、軟性下疳、性病性（鼠径）リンパ肉芽腫、腹膜炎、胆嚢炎、胆管炎、感染性腸炎、腸チフス、パラチフス、子宮内感染、子宮付属器炎、化膿性髄膜炎、涙嚢炎、角膜炎、中耳炎、副鼻腔炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、猩紅熱、百日咳、野兎病、ガス壊疽、発疹チフス、発疹熱、つつが虫病

<効能・効果に関連する使用上の注意>

咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、感染性腸炎、中耳炎、副鼻腔炎への使用にあたっては、「抗微生物薬適正使用の手引き」¹⁾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。

〔記載理由〕

咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、感染性腸炎、中耳炎、副鼻腔炎のいずれかの効能・効果を有する抗微生物薬に共通の注意である。（平成30年3月27日付薬生発0327第1号、令和2年9月8日付薬生安発0908第2号）

2. 用法及び用量

クロラムフェニコールとして、通常成人1回0.5～1g（力価）を1日2回静脈内注射する。小児には、1回体重1kgあたり15～25mg（力価）を1日2回静脈内注射する。

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>

本剤の使用にあたっては、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。

〔耐性菌の発現等を防ぐ。〕

3. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

該当しない

(2)臨床効果

該当資料なし

<参考>

クロラムフェニコール及びパルミチン酸エステル、コハク酸エステル、ステアロイルグリコール酸エステルの各誘導体を含む薬剤による報文382編（国内報文279編、海外報文103編）に発表された臨床試験結果では、クロラムフェニコール製剤全身的投与総数11,241例中9,606例に有効、従って有効率は85.46%と算出された。

(3)臨床薬理試験

該当資料なし

(4)探索的試験

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）

該当しない

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

抗生物質（蛋白合成阻害薬）

テトラサイクリン系抗生物質（テトラサイクリン塩酸塩、ドキシサイクリン塩酸塩水和物 等）

マクロライド系抗生物質（エリスロマイシン、ロキシスロマイシン 等）

アミノグリコシド系抗生物質（ストレプトマイシン硫酸塩、カナマイシン硫酸塩 等）

2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序

クロラムフェニコールコハク酸エステルナトリウムは生体内でエステラーゼにより、クロラムフェニコールに変換、効力を発揮する。

クロラムフェニコールの作用は蛋白合成阻害で、静菌的に作用する。

＜参考＞クロラムフェニコールの蛋白合成阻害について²⁾

細菌の 50S リボソームサブユニットに可逆的に結合することにより一次的に作用する。クロラムフェニコールは 30S リボソームサブユニット上のコドン認識部位への tRNA の結合を阻害しないものの、アミノアシル-tRNA のアミノ酸末端が 50S リボソームサブユニット上の受容体部位に結合するのを妨げると考えられる。その結果、ペプチド転移酵素とその基質アミノ酸との間の相互作用が起こらず、ペプチド結合の形成が阻害される。また本剤は哺乳動物細胞のミトコンドリアの蛋白質合成も阻害する。おそらくミトコンドリアのリボソームは動物細胞の 80S 型細胞質リボソームよりも細菌リボソーム（両者とも 70S リボソーム型）のほうに似ているからと考えられる。ミトコンドリアリボソームのペプチド転移酵素は本剤の阻害作用を受けやすい。哺乳動物の造血細胞は本剤に特に感受性が高いようである。

(2)薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

＜参考＞以下にクロラムフェニコールのデータを記す。

クロラムフェニコールは、広範囲の抗菌スペクトルを有し、グラム陽性・陰性菌³⁻⁵⁾、レプトスピラ属、リケッチア属、トラコーマクラミジア（クラミジア・トラコマティス）に作用するが、特に赤痢菌、サルモネラ菌などのグラム陰性桿菌や発疹チフスリケッチア、オリエンチア・ツツガムシなどのリケッチア属に対して強い作用を示す。

クロラムフェニコール（CP）に対する感受性については 1980 年代の成績を以下の表に記す。より最近の成績では国内の成績はほとんど報告されておらず参考として海外での報告がある。

＜参考＞

Staphylococcus では、下痢を罹患した患児由来の enterotoxigenic *Staphylococci* でコアグララーゼ (+)、(-) のいずれのタイプの菌株も CP 感受性が認められた⁶⁾。

Streptococcus については、Group B *Streptococcus* でポルトガルの成績では耐性は認められていない⁷⁾。また β -hemolytic *Streptococcus spp* では血清型 A、B、C、F 株において CP 感受性であった⁸⁾。*Streptococcus pneumoniae* では、中国及びそのほかの国々（豪州、香港ほか）で耐性発現率はそれぞれ 26%、17%であった^{9,10)}。

またカナダの 1997 年～2002 年及び 2000 年の成績があるが、CP 耐性発現率はそれぞれ 3.9%、2.2%という成績であった^{11,12)}。

口腔内及び顎顔面の種々の化膿性感染症患者から分離された *Streptococcus mitis* グループに属する臨床分離

菌の 85 菌株のうち 73 株が *S. oralis*、6 株が *S. mitis*、5 株が *S. sanguis*、1 株が *S. gordonii* であり、これら分離菌株に対する CP の MIC は 0.5～4mg/L であり 100%CP 感受性であった。なお、MIC₅₀ は 1 又は 1.5mg/L であり、MIC₉₀ は 1.5 又は 2mg/L であった¹³⁾。

Neisseria meningitidis では、1989～1999 年の 11 年間で MIC の変動は認められていない¹⁴⁾。

Haemophilus influenzae、*Moraxella catarrhalis* では、市中呼吸器感染症の呼吸器由来の菌株でそれぞれ 97%、100%CP 感受性であった⁹⁾。

Bacteroides fragilis では耐性発現率は 1%であった¹⁵⁾。

Listeria monocytogenes では、食用肉、生ミルク・チーズ、燻製鮭等食物由来の分離菌は CP 感受性であった¹⁶⁾。

Leptospira ではヒトからの分離菌で MIC は 6.25µg/mL、MBC は 100µg/mL であるとの報告があった¹⁷⁾。

以下の表に示す成績は承認時の適応菌種に関するものであり、平成 16 年度の抗菌薬再評価結果をふまえたものではない。

クロラムフェニコールの臨床分離菌に対する MIC⁵⁾

菌 株	株数	MIC (µg/mL)											
		≤0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	200	>200	
陽性 グラム 菌	黄色ブドウ球菌	89			27	20	2			37	3		
	肺炎球菌	207			27	81		36	61	2			
グラム 陰性 菌	大腸菌	207		1	4	15	113	15	4	1	3	4	47
	インフルエンザ菌	134	67	60	1	3		3					
	<i>E. cloacae</i> *	151				4	25	65	4	11		4	38
	<i>Serratia</i> *	143			1		2	25	84	9	1	1	20
	緑膿菌*	161					1		1	4	14	71	70
	<i>P. cepacia</i> *	121					2	103	8	7		1	

*：適応外の菌種

(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

クロラムフェニコール 2 製剤を健康成人に投与後の最高血中濃度到達時間、最高濃度及び血中濃度曲線下面積 (n=15) ¹⁸⁾

mean ± SE.

投与経路 及び用量	T _{max} (hr)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC (0-12hr) ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)
経口、0.5g (力価)	1.9 ± 0.23	7.2 ± 0.37	36.3 ± 2.36
静脈内、1.0g (力価)	0.7 ± 0.07	14.9 ± 0.66	73.3 ± 3.12

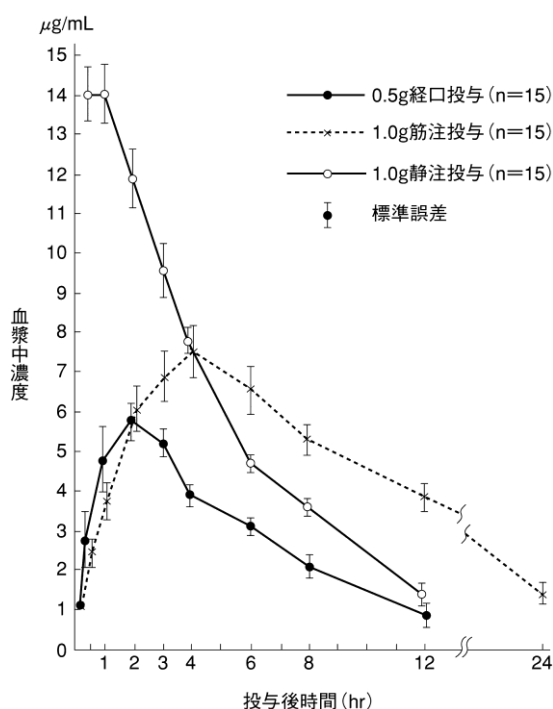
使用製剤：静注製剤：クロロマイセチンサクシネート (CP-サクシネート) 静注用 1g

経口製剤：クロロマイセチン錠 250

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人の血中濃度

成人男子に 1g (力価) を静脈内投与後約 0.5~1 時間で血中クロラムフェニコール濃度 (活性値) は最高値 (14.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$) に到達し、投与後 6 時間でも 4.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を示した。また、生物学的半減期は 3.2 時間である (n=15) ¹⁸⁾。



2) 小児の血中濃度

本剤の筋注及び静注の結果では、新生児では成人に比べて血中濃度が異常に高く、かつ持続的で蓄積性がみられる。新生児では肝臓の機能が未発達のため、吸収された CP が不活化され難く、尿中への排出も悪いと考えられる。しかし乳児・学童では、新生児でみられる 2 峰性の血中濃度ピークはみられず、実測値のばらつきも少なくなり、すべて 24 時間では殆ど痕跡程度となる ^{19,20)}。

(4)中毒域

該当資料なし

(5)食事・併用薬の影響

「Ⅷ.7 相互作用」参照

(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)解析方法

該当資料なし

(2)吸収速度定数

該当資料なし

(3)バイオアベイラビリティ

該当資料なし

<参考：外国人データ>

平均で約70%であるが、変動域は大きい。コハク酸クロラムフェニコールが活性を有するクロラムフェニコールに加水分解される前に未変化体が腎臓から排泄されることが変動域の大きい原因と考えられる²¹⁾。

(4)消失速度定数

該当資料なし

(5)クリアランス

該当資料なし

(6)分布容積

該当資料なし

<参考：外国人データ>

0.4~2.1L/kg²¹⁾

(7)血漿蛋白結合率

該当資料なし

<参考>

クロラムフェニコールではヒトで57%²²⁾。(セロファンバッグ透析法)

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

<参考：ラット>

動物実験では通過²³⁾が認められる。

(2)血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

母体にクロラムフェニコール 1g 筋注時、胎児の腎臓に高濃度の薬物移行が認められ、その濃度は投与 1 時間後には母血清中濃度の 2 倍に達する²⁴⁾。

(3)乳汁への移行性

本剤を 1g 静注時、30 分後には、乳汁中に血中濃度に近い高濃度の薬物移行が認められる²⁵⁾。

(4)髄液への移行性

小児に 100~200mg/kg 静注又は筋注時、髄液へは、健常な小児で血中濃度の 46% (平均値)、髄膜炎患児でも 40% (平均値) が移行していた²⁶⁾。

(5)その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考：ラット>

成熟ラット (体重 150~200g) に本剤 (CP-S) 及びクロラムフェニコール (CP) を静注する時、CP-S は腎、肝、肺、脾、骨格筋、血漿、腸の順に分布し、いずれの臓器についても CP より高濃度を示した²³⁾。

CP-S 及び CP を静注 2 時間後のラット臓器内薬物濃度

(投与量：100mg/kg、i.v.；単位：μg/g)

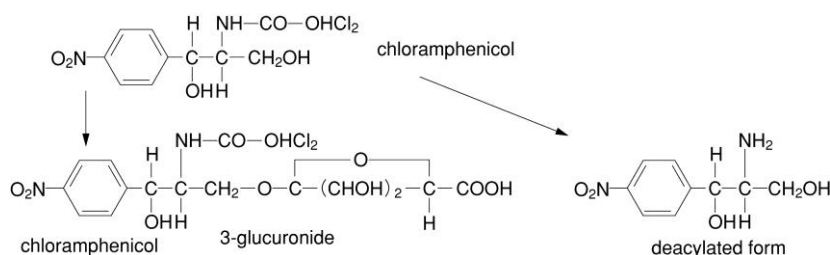
組 織	CP-S	CP	組 織	CP-S	CP
肝	220	33	腸	60	20
腎	330	40	筋	95	7.5
脾	100	5.5	脳	8.0	0
心	11.5	26	血漿	64	23
肺	155	100			

(注) 溶血性連鎖球菌を使用した鳥居の重層法により活性体 (CP) 濃度を測定した。

5. 代 謝

(1)代謝部位及び代謝経路

本剤は臓器のエステラーゼ作用により活性体の CP に変換し、主として肝で代謝されグルクロン酸抱合体となる。代謝物はいずれも、不活性化され抗菌力は有しない^{27,28)}。



(2)代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

該当資料なし

<参考>

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 代謝阻害試験において、チトクローム P450 各分子種 (CYP1A1&2、2A6、2B6、2C8&9、2C19、2D6、2E1、3A4) の基質となる薬物の代謝に対する、クロラムフェニコールの阻害率を検討した。その結果、CYP2C19 (基質：S-メフェニトイン) のみ阻害作用が見られた。

(社内資料)

(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

代謝物は不活性化され、抗菌力は有しない²⁸⁾。

(5)活性代謝物の速度論的パラメータ

該当しない

6. 排泄

(1)排泄部位及び経路

尿

(2)排泄率

該当資料なし

<参考：外国人データ>

健康成人 3 名に本剤（CP 1g 相当量）を静注し、0～24 時間後までに尿中に排泄された総ニトロ化合物を測定した結果、排泄率は投与量の 65.8～72.2%（平均値：69.1%）であった²⁹⁾。

<参考：外国人データ（経口投与）>

経口投与時、健康成人における CP の排泄率は、生物学的測定では投与量の約 10%、化学的測定によると約 90%である。これは尿中には代謝物の形で大部分が排泄されることを示している。CP を健康成人に 1.5g 経口投与した時の活性型の尿中濃度は 9 時間まで 70～200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ である。胆汁内排泄は、健康成人に CP 1g を経口投与すると投与後 21 時間までの排泄量は活性型 1.37mg であるが、代謝物を含めると 26.8mg である³⁰⁾。

(3)排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

(1)腹膜透析

該当資料なし

(2)血液透析

該当資料なし

<参考：外国人データ>全身クリアランスに及ぼす血液透析の影響

腎不全及び肝不全を有する 2 症例に対し、コハク酸クロラムフェニコールを透析 8 時間前に、それぞれ 20 及び 26.1mg/kg/day 静脈内投与した。血中濃度は高速液体クロマトグラフィーにより測定した。透析時のクロラムフェニコールの全身クリアランス値はそれぞれ 162.2 及び 118 mL/min であり、非透析時の全身クリアランス値（102.9 及び 69mL/min）よりそれぞれ 58%、72%高かった。クロラムフェニコールの透析除去率は 0.52 及び 0.31 であった。透析中にみられたクリアランスの増加は、肝不全患者においてのみ重要と思われるが、クリアランス増加の可能性をさけるため、透析後に通常維持量の薬剤を投与することを推奨する³¹⁾。

(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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

1. 造血機能の低下している患者 [クロラムフェニコール投与後に再生不良性貧血、顆粒球減少、血小板減少等の重篤で致命的な血液障害の発生が報告されている。]
2. 低出生体重児、新生児 [クロラムフェニコール過量投与により Gray syndrome が発症し、その予後が重篤である。]（「小児等への投与」の項参照）
3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
4. 骨髄抑制を起こす可能性のある薬剤を投与中の患者（「相互作用」の項参照）

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V.1.効能又は効果」参照

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」参照

5. 慎重投与内容とその理由

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 肝・腎機能障害のある患者 [クロラムフェニコールの血中濃度が高くなるため、副作用発現の危険性が増加する。]
- (2) 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） [抗生物質投与中にビタミン K 欠乏による出血傾向を認めた症例が報告されている。]
- (3) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

2. 重要な基本的注意

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。

解説：予知の方法については、従来皮膚反応試験があったが、その有用性についての否定的意見については日本化学療法学会臨床試験委員会皮内反応検討特別部会の提言³²⁾があるので参照のこと。

- (1), (3) 極めて低頻度ではあるがアナフィラキシーショックが発現するので事前にショックを含むアレ

ルギー歴の問診を必ず行い、静脈内投与開始 20～30 分間における患者の観察とショック発現に対する対処の備えが必要である。

- (2) ショック発現に対する措置法については、発現時の具体的処置法は、重症の場合、酸素、エピネフリン、大量輸液投与による呼吸器、循環器系の維持³³⁾が中心である。

7. 相互作用

(1)併用禁忌とその理由

3. 相互作用		
(1) 併用禁忌（併用しないこと）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
骨髄抑制を起こす可能性のある薬剤	骨髄抑制作用が増強されることがある。	本剤の副作用で、重篤な血液障害が報告されている。

(2)併用注意とその理由

3. 相互作用		
(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
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	クマリン系抗凝血剤の作用を増強させることがあるので、併用する場合には凝固能の変動に十分注意しながら投与すること。	機序は不明だが本剤がこれらの肝薬物代謝酵素を阻害すると考えられている。
スルホニル尿素系経口血糖降下薬 クロルプロバミド等 インスリン製剤	経口血糖降下薬、インスリン製剤の血糖降下作用を増強させることがあるので、併用する場合には、血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。	本剤がこれらの肝薬物代謝酵素を阻害すると考えられている。
リファンピシン	本剤の血中濃度が減少することがある。	リファンピシンが肝薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝を亢進すると考えられている。
シクロホスファミド水和物	シクロホスファミド水和物の作用を減弱させることがある。	本剤がシクロホスファミド水和物の肝薬物代謝酵素を阻害し、シクロホスファミド水和物活性代謝物の生成を減少させると考えられている。
メトトレキサート	メトトレキサートの作用を増強させるおそれがある。	本剤がメトトレキサートと血漿中蛋白結合部位で置換し、遊離型血漿中メトトレキサート濃度が上昇すると考えられている。
バルビツール酸誘導体 フェノバルビタール等	本剤の血中濃度が減少することがある。	バルビツール酸誘導体が肝薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝を亢進すると考えられている。
シクロスポリン	シクロスポリンの血中濃度を上昇させることがある。	機序は不明だが本剤がシクロスポリンの肝薬物代謝酵素を阻害すると考えられている。

8. 副作用

(1)副作用の概要

4. 副作用

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

4. 副作用

(1) 重大な副作用（頻度不明）

- 1) 再生不良性貧血：再生不良性貧血があらわれることがあるので、血液検査を行うなど、観察を十分に行い、血液に異常が認めら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。
- 2) Gray syndrome：（「小児等への投与」の項参照）
- 3) 視神経炎、末梢神経炎：長期投与により、視神経炎又は末梢神経炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、視覚の異常、四肢のしびれや異常感等が認めら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)その他の副作用

4. 副作用

(2) その他の副作用

	頻度不明
血液 ^{注1)}	顆粒球減少、血小板減少症
肝臓	肝障害
消化器	胃部圧迫感、悪心、嘔吐、軟便、下痢、腸炎
過敏症 ^{注2)}	過敏症状
菌交代症 ^{注3)}	菌交代症
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 1) 血液検査を行うなど、観察を十分に行い、血液に異常が認められた場合には投与を中止すること。

注 2) 投与を中止すること。

注 3) 投与を中止すると共に適切な処置をとること。

(4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(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

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2. 重要な基本的注意

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。

4. 副作用

(2) その他の副作用

	頻度不明
過敏症 ^{注2)}	過敏症状

注2) 投与を中止すること。

9. 高齢者への投与

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) 高齢者では生理機能が低下していることが多く副作用が発現しやすい。
- (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。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 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。[動物実験(家兔)で流産、胎児の生存率の低下等の胎児毒性が報告³⁴⁾されている。]
- (2) 授乳期及び妊娠末期の婦人に投与する必要がある場合には、乳汁又は胎児への移行を考慮すること。

11. 小児等への投与

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児には投与しないこと。[Gray syndrome (腹部膨張に始まる嘔吐、下痢、皮膚蒼白、虚脱、呼吸停止等)があらわれる。]

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

該当資料なし

14.適用上の注意

8. 適用上の注意

(1) 投与経路：静脈内注射にのみ使用すること。

(2) 調製時：

- 1) 添付溶解液の使用にあたっては、ワンポイントアンプルであるが、アンプルの首部をエタノール綿等で清拭してから、カットすることが望ましい。
- 2) 本剤 1 バイアルに添付の日本薬局方注射用水、又は日本薬局方ブドウ糖注射液などの溶解液を加え、静かに振とうして溶解する。

	加える溶解液の容量	注射量
1g (力価) 1 バイアルに対して	10mL	全量

また調製した注射液を更に適当な静注用溶媒で希釈して投与してもさしつかえない。

(3) 投与时：注射の速度はできるだけ遅くし（1 分間以上をかけて）静脈内に注射する等、注射部位、注射方法について十分注意すること。（血管痛、血栓又は静脈炎を起こすことがある。）

(4) 保存時：本剤の溶液は、元来透明で微黄色を呈するが、溶解後時間の経過したものでは明らかな黄色に変化することがある。しかしこの場合にも効力には影響なく、使用はさしつかえない。但し絮状物の生じたものの使用は避けること。

15.その他の注意

9. その他の注意

本剤の投与に際しては、定期的に肝機能、腎機能、血液等の検査を行うことが望ましい。

16.その他

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

該当資料なし

(3)安全性薬理試験

該当資料なし

<参考>

摘出臓器を対象とした試験成績では、摘出心臓 (10^{-5}g/mL)、摘出腸管 (10^{-4}g/mL)、摘出耳殻血管 (10^{-3}g/mL)、
血圧 (10mg/kg) 及び呼吸 (10mg/kg) では影響は認められないが、濃度 (量) を大にすると、摘出心臓
(10^{-4}g/mL) は抑制、摘出腸管 ($2 \times 10^{-4}\text{g/mL}$) は抑制、摘出耳殻血管 (10^{-2}g/mL) は拡張、血圧 (20mg/kg)
は下降、呼吸 (20mg/kg) は促迫させる作用がある。この一般薬理作用での最小作用濃度 (量) を抗菌作用に
おける最小発育阻止濃度と比較すると、20~20,000 倍であり、また臨床応用時の最高血中濃度と比較すると、
2~500 倍である。

したがって、クロラムフェニコールの治療により自律神経系の不均衡が引き起こされることはほとんどない
ものと考えられる。

抗生物質にも免疫抑制作用が認められており、クロラムフェニコールの投与により抗体産生の低下、好中球
機能の低下が報告されている^{35,36)}。

(4)その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1)単回投与毒性試験

LD₅₀ 値

動物	投与経路	投与量*
ラット	静脈内注射	1,500mg/kg
ラット	腹腔内注射	1,400mg/kg
モルモット	静脈内注射	1,000mg/kg

* : クロラムフェニコールとしての値。

(2)反復投与毒性試験

該当資料なし

<参考>

亜急性毒性 (クロラムフェニコールのデータ)³⁷⁾

動物	投与経路	投与量・投与期間	結果
マウス	経口	385mg/kg/日、連日2週間	投与に耐える。 蓄積毒性認めず。
	皮下注	100mg/kg/日、連日2週間	
	腹腔内	250mg/kg/日、連日2週間	

<参考>

慢性毒性 (クロラムフェニコールのデータ) 37,38)

動物	投与経路	投与量・投与期間	結果
イヌ	経口	200mg/kg/日、連日4ヵ月間	投与に耐える。 蓄積毒性認めず。
	静注	25~50mg/kg/日、連日4ヵ月間	
サル	経口	250~350mg/kg/日、日曜日を除き15ヵ月間	体重、末梢血液像、骨髄像に変化なし。

(3)生殖発生毒性試験

該当資料なし

<参考>

妊娠ラットにクロラムフェニコール 2g/kg/日を経口投与した時、胎児に肋骨融合などの奇形が認められた³⁹⁾。また妊娠家兎に 300mg/kg、連続9日間を妊娠前期、中期、後期の各期間毎に筋注した結果は次の通りである。

- ①母体体重には影響なし
- ②流・早産がみられる
- ③前期には子宮の肉眼的、組織学的変化を認めない
- ④胎児生存率、生児重量が対照群に比し減少する
- ⑤奇形胎児は認めない
- ⑥母体、胎児の血液一般所見、肝機能所見には影響なし³⁴⁾

<参考>

ヒトにおいては妊娠後期にクロラムフェニコールを連用した場合、胎児や新生児の循環障害をおこし、いわゆる Gray Syndrome をおこしたり、新生児の血小板減少をきたすことがある⁴⁰⁾。

(4)その他の特殊毒性

溶血性、組織障害性⁴¹⁾

- ①赤石の試験法により溶血性を示す。
- ②ヒト常用量の倍量相当の量を家兎に1週間連続筋注した結果、暗褐色の筋肉変性による硬結を認める。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること
有効成分：該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

「Ⅷ.14.適用上の注意」参照

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

「Ⅷ.14.適用上の注意」参照

5. 承認条件等

該当しない

6. 包 装

クロロマイセチンサクシネート静注用 1g 1g（力価） 1バイアル
（溶解液：日本薬局方注射用水 10mL 1アンブル添付）

7. 容器の材質

バイアル：ガラス（無色）

8. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

<参考：クロラムフェニコール>

クロマイ腔錠 100mg、クロロマイセチン錠 50・錠 250、クロロマイセチン局所用液 5%、
クロロマイセチン耳科用液 0.5%、クロロマイセチン軟膏 2%

同 効 薬：ミノサイクリン塩酸塩 等

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

製造販売承認年月日：2009年5月26日（販売名変更による）

承認番号：22100AMX00826

注：旧販売名：クロロマイセチンサクシネート 承認年月日：1960年2月22日

11.薬価基準収載年月日

2011年6月24日（販売名変更による）

12.効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

2001年9月4日

内容：効能・効果について、有効菌種の「鼠径リンパ肉芽腫症ウイルス」を「トラコーマクラミジア」に変更

13.再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再評価結果公表年月日：1975年12月26日

再評価結果公表年月日：2004年9月30日

内容：「抗菌薬臨床評価ガイドライン」に基づく読み替え

14.再審査期間

該当しない

15.投薬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（9桁）番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
クロロマイセチン サクシネート 静注用 1g	111228302	6151401F1033	621122801

17.保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 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
- 2) 高折修二ほか監訳：グッドマン・ギルマン薬理書 第12版—薬物治療の基礎と臨床—〔下巻〕 2013:1970-1974, 廣川書店
- 3) Goodman & Gilman: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th ed 2001:1246-1250, McGraw- Hill
- 4) Robinson HM, et al. : Bull Sch Med Univ Md 1953;38(3):109-117
- 5) 小酒井望ほか：日本臨床 1981;39(1):121-134
- 6) Efuntoye MO and Adetosoye AI : East Afr Med J 2003;80(12):656-659
- 7) Figueira-Coelho J, et al. : Microb Drug Resist 2004;10(1):31-36
- 8) Biedenbach DJ, et al. : Diagn Microbiol Infect Dis 2003;46(4):291-294
- 9) Bell JM, et al. : Int J Antimicrob Agents 2002;19(2):125-132
- 10) Li JT, et al. : Chin Med J 1999;112(7):655-658
- 11) Zhanel GG, et al. : Antimicrob Agents Chemother 2003;47(6):1867-1874
- 12) Low DE, et al. : Antimicrob Agents Chemother 2002;46(5):1295-1301
- 13) Bancescu G, et al. : Indian J Med Res 2004;119(Suppl):257-261
- 14) Hansman D, et al. : Pathology 2004;36(2):160-165
- 15) Paula GR, et al. : Int J Antimicrob Agents 2004;24(1):53-58
- 16) Aureli P, et al. : Int J Food Microbiol 2003;83(3):325-330
- 17) Murray CK and Hospenthal DR : Antimicrob Agents Chemother 2004;48(5):1548-1552
- 18) 三上次郎ほか：薬理と治療 1975;3(10):1862-1866
- 19) 真柄正直ほか：小児科臨床 1967;20(11):1472-1479
- 20) Hodgman JE and Burns LE : Am J Dis Child 1961;101:140-148
- 21) Ambrose PJ : Clin Pharmacokinet 1984;9(3):222-238
- 22) 真下啓明ほか：Chemotherapy* 1956;4(3):126-127
- 23) 加藤康道ほか：Chemotherapy* 1960;8(4):350-353
- 24) 高瀬善次郎ほか：小児科臨床 1968;21(1):39-44
- 25) 張 南薫ほか：臨床婦人科産科 1960;14(8):763-767
- 26) 中沢 進ほか：小児科臨床 1959;12(9):829-836
- 27) 鳥居敏雄：日本内科学会雑誌 1960;49(8):908-921
- 28) 清水喜八郎：medicina 1970;7(12):1736-1740
- 29) Glazko AJ, et al. : Antibiot Annu 1957-1958;5:792-802
- 30) Glazko AJ, et al. : J Pharmacol Exp Ther 1949;96(4Pt1):445-459
- 31) Slaughter RL, et al. : Am J Hosp Pharm 1980;37(8):1083-1086
- 32) 齊藤 厚ほか：日本化学療法学会雑誌 2003;51(8):497-506
- 33) 東海林哲郎ほか：医薬ジャーナル 1999;35(2):621-626
- 34) 国井勝昭：Jpn J Antibiot 1970;23(4):353-362
- 35) 宮崎澄雄：小児科臨床 1977;30(6):1001-1006
- 36) 堀 誠：東京慈恵会医科大学雑誌 1973;88:815-829
- 37) Gruhzit OM, et al. : J Clin Invest 1949;28(5Pt1):943-952

38) Saslaw S, et al. : Proc Soc Exp Biol Med 1954;85(2):295-297

39) Fritz H and Hess R : Toxicol Appl Pharmacol 1971;19(4):667-674

40) 藤森速水、渋川 登 : 小児科臨床 1968;21(5):596-601

41) 赤石 英ほか : 月刊薬事 1974;16(6):901-909

42) 山本恒夫、菅山修二 : 薬局 1965;16(11):1359-1364

43) 林 宏、藤江良郎 : 九州薬学会会報 1968;22:47-51

* 「Chemotherapy」は1995年以降「日本化学療法学会雑誌 (Chemotherapy)」に誌名変更されている。

2. その他の参考文献

第十七改正日本薬局方解説書、第一追補 2016, 廣川書店

日本薬局方外医薬品規格

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

商 品 名	国 名	会 社 名
Chloramphenicol Sodium Succinate for Injection USP	アメリカ	Fresenius Kabi USA, LLC
Kemicetine Injection	英 国	Essential Pharma Ltd.
CHLOROMYCETIN SUCCINATE INJECTION	カナダ	Erfa Canada Inc.
CHLOROMYCETIN SUCCINATE	オーストラリア	Link Medical Products Pty Ltd

(2018年7月現在)

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（FDA分類、オーストラリア分類）

	分類	参考：分類の概要
FDA : Pregnancy Category	C (Chloramphenicol Sodium Succinate for Injection USP, Fresenius Kabi USA, LLC, 2017年1月)	Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.
オーストラリア分類基準	A (CHLOROMYCETIN SUCCINATE, Link Medical Products Pty Ltd, 2015年10月)	Drugs which have been taken by a large number of pregnant women and women of childbearing age without any proven increase in the frequency of malformations or other direct or indirect harmful effects on the fetus having been observed.

妊婦、産婦、授乳婦等に関する記載

出典	記載内容
米国の添付文書 (Chloramphenicol Sodium Succinate for Injection USP, Fresenius Kabi USA, LLC, 2017年1月)	<p>CLINICAL PHARMACOLOGY:</p> <p>Measurable levels are also detected in pleural and in ascitic fluids, saliva, milk and in the aqueous and vitreous humors. Transport across the placental barrier occurs with somewhat lower concentration in cord blood of neonates than in maternal blood.</p> <p>PRECAUTIONS:</p> <p><i>Pregnancy</i> Animal reproduction studies have not been conducted with chloramphenicol. There are no adequate and well-controlled studies to establish safety of this drug in pregnancy. It is not known whether chloramphenicol can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Orally administered chloramphenicol has been shown to cross the placental barrier. Because of potential toxic effects on the fetus (see ADVERSE REACTIONS, “Gray Syndrome”), chloramphenicol should be given to a pregnant woman only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.</p>

英国の SPC (Kemicetine Injection, Essential Pharma Limited, 2018 年 10 月)	4. CLINICAL PARTICULARS 4.6 Pregnancy and lactation The use of chloramphenicol is contraindicated in pregnancy and whilst breastfeeding.
---	--

なお、本邦における本剤の使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりである。

【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

- (1) 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。〔動物実験（家兎）で流早産、胎児の生存率の低下等の胎児毒性が報告³⁵⁾されている。〕
- (2) 授乳期及び妊娠末期の婦人に投与する必要がある場合には、乳汁又は胎児への移行を考慮すること。

小児等に関する記載

出典	記載内容
米国の添付文書 (Chloramphenicol Sodium Succinate for Injection USP, Fresenius Kabi USA, LLC, 2017 年 1 月)	<p>PRECAUTIONS:</p> <p><i>Pediatric Use</i></p> <p>Precaution should be used in therapy of premature and full-term neonates and infants to avoid “gray syndrome” toxicity. Due to immature metabolic processes in the neonate and infant, excessive blood levels may result from administration of the recommended dose. The dosage should be adjusted accordingly or, preferable, the blood concentration should be determined at appropriate intervals (see ADVERSE REACTIONS, “Gray Syndrome”).</p> <p>See <i>DOSAGE AND ADMINISTRATION</i> for dosing information in the pediatric population.</p> <p>ADVERSE REACTIONS:</p> <p><i>“Gray Syndrome”</i></p> <p>Toxic reactions including fatalities have occurred in the premature and neonate; the signs and symptoms associated with these reactions have been referred to as the gray syndrome. One case of gray syndrome has been reported in a neonate born to a mother having received chloramphenicol during labor. One case has been reported in a 3-month-old infant. The following summarizes the clinical and laboratory studies that have been made on these patients:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) In most cases therapy with chloramphenicol had been instituted within the first 48 hours of life. b) Symptoms first appeared after 3 to 4 days of continued treatment with high doses of chloramphenicol. c) The symptoms appeared in the following order: <ol style="list-style-type: none"> 1) abdominal distension with or without emesis; 2) progressive pallid cyanosis; 3) vasomotor collapse, frequently accompanied by irregular respiration; 4) death within a few hours of onset of these symptoms. d) The progression of symptoms from onset to exitus was accelerated with higher dose schedules. e) Preliminary blood serum level studies revealed unusually high

concentrations of chloramphenicol (over 90 mcg/mL after repeated doses).
f) Termination of therapy upon early evidence of the associated symptomatology frequently reversed the process with complete recovery.

DOSAGE AND ADMINISTRATION:

Pediatric Patients

Dosage of 50 mg/kg/day divided into 4 doses at 6-hour intervals yields blood levels in the range effective against most susceptible organisms. Severe infections (e.g. bacteremia or meningitis), especially when adequate cerebrospinal fluid concentrations are desired, may require dosage up to 100 mg/kg/day; however, it is recommended that dosage be reduced to 50 mg/kg/day as soon as possible. Children with impaired liver or kidney function may retain excessive amounts of the drug.

Neonates

(See section titled “*Gray Syndrome*” under ADVERSE REACTIONS.)

A total of 25 mg/kg/day in 4 equal doses at 6-hour intervals usually produces and maintains concentrations in blood and tissues adequate to control most infections for which the drug is indicated. Increased dosage in these individuals, demanded by severe infections, should be given only to maintain the blood concentration within a therapeutically effective range. After the first two weeks of life, full-term neonates ordinarily may receive up to a total of 50 mg/kg/day equally divided into 4 doses at 6-hour intervals. *These dosage recommendations are extremely important because blood concentration in all premature infants and full-term infants under two weeks of age differs from that of other neonates.* This difference is due to variations in the maturity of the metabolic functions of the liver and the kidneys.

When these functions are immature (or seriously impaired in adults), high concentrations of the drug are found which tend to increase with succeeding doses.

Pediatric Patients with Immune Metabolic Processes

In young infants and other pediatric patients in whom immature metabolic functions are suspected, a dose of 25 mg/kg/day will usually produce therapeutic concentrations of the drug in the blood. In this group particularly, the concentration of the drug in the blood should be carefully followed by microtechniques.

英国の SPC
(Kemicetine
Injection,
Essential Pharma
Limited,
2018 年 10 月)

4. CLINICAL PARTICULARS

4.2 Posology and method of administration

Posology

The dose administered and the concentration used is dependent on the severity of the infection. The recommended standard dosage is as follows:

Children : The equivalent of 50 mg/kg chloramphenicol according to body weight, daily in divided doses every 6 hours (this dose should not be exceeded). The patient should be carefully observed for signs of toxicity.

Neonates and Premature Infants : 25 mg/kg in divided doses.

4.4 Special warnings and precautions for use

Patient monitoring

Because of its toxic nature it is important to monitor serum levels of this antibiotic particularly in new-born and premature infants, in the elderly, in patients with renal or hepatic disease and in those receiving other drugs with which chloramphenicol may interact (see section 4.5).

Grey syndrome in infants and neonates

Precaution should be used in therapy of premature and full-term neonates to avoid "Grey Syndrome" toxicity. Serum drug levels should be carefully monitored during therapy of the neonate (newborn infant).

Toxic reactions, including fatalities, have occurred in premature infants and neonates. The signs and symptoms associated with these reactions have been referred to as the "Grey Syndrome". Although "Grey Syndrome" has been reported in neonates born to mothers after having received chloramphenicol during labour, in most cases therapy with chloramphenicol has been instituted within the first 48 hours of life. The following summarizes the clinical and laboratory determinations that have been made on these patients. Symptoms first appeared after 3 to 4 days of continued treatment with high doses of chloramphenicol. The symptoms appeared in the following order: abdominal distension with or without emesis, progressive pallid cyanosis, vasomotor collapse, frequently accompanied by irregular respiration, death within a few hours of onset of these symptoms.

The progression of symptoms from onset to death was accelerated with higher dose schedules. Serum drug levels revealed unusually high concentrations of chloramphenicol (over 90 mcg/mL after repeated doses).

Termination of therapy upon early evidence of the associated symptomatology frequently reversed the process with complete recovery following.

4.8 Undesirable effects

	<p><u>Paediatric population</u></p> <p>Grey syndrome is a serious adverse effect that has been reported in neonates and infants following the intravenous administration of chloramphenicol (see section 4.4).</p> <p>5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES</p> <p>5.2 Pharmacokinetic properties</p> <p><u>Paediatric population</u></p> <p>In infants and children aged 3 days to 16 years the apparent half-life was extremely variable ranging from 1.7 to 12.0 hours.</p>
--	--

なお、本邦における本剤の使用上の注意「禁忌」「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりである。

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

2. 低出生体重児、新生児〔クロラムフェニコール過量投与により Gray syndrome が発症し、その予後が重篤である。〕（「小児等への投与」の項参照）

【使用上の注意】「小児等への投与」

低出生体重児、新生児には投与しないこと。〔Gray syndrome（腹部膨張に始まる嘔吐、下痢、皮膚蒼白、虚脱、呼吸停止等）があらわれる。〕

XIII. 備 考

その他の関連資料

クロロマイセチンサクシネート静注用 1g の配合変化

以降、薬剤名、会社名は試験実施当時のものである。

クロロマイセチンサクシネート（1g）1バイアルを注射用蒸留水（あるいは20%ブドウ糖注射液、生理食塩液）11mLに溶解した後、溶解液10mLをとり、配合が予想される注射液1管と混合し、混合直後、30分、3時間、24時間、72時間後の色調、沈澱、混濁を観測し、あわせてpHを測定した。

分類	品名	容量	備考
糖類剤	クリニット注 10% (エーザイ)	10% 20mL/A	キシリトール製剤
	フルクトン注 (大鵬)	5% 500mL/V	果糖製剤
血液代用剤	ソリタ-T1号 (武田)	100mL/V	輸液用電解質
	フィジオゾール3号 (ミドリ十字)	500mL/V	pHが酸性のため配合量によってはクロマイサクシネート析出の可能性あり。成分：電解質補液
	デキストラン糖注 「オーツカ」 (大塚)	500mL/袋	成分：デキストラン (6%) 他
止血剤	アドナ(AC-17)注 (田辺)	50mg : 10mL/A	配合により橙色に呈色。この呈色は主薬間の複合体生成によると推定。従って薬効は不変と考えられる。
	トランサミン注 (第一)	5% 5mL/A	配合により淡黄色に呈色。この呈色は主薬間の複合体生成によると推定。従って薬効は不変と考えられる。呈色はそれほど強くないので配合可に近い。
	レプチラーゼ (ゼリア)	1mL/A	蛇毒酵素
ビタミン剤	アリナミン F100 注 (武田)	100mg : 20mL/A	配合により白濁を生ずる。
	ピドキサール注 (中外)	30mg : 1mL/A	配合後室温に長時間保存すると着色増大。従って24時間以上保存不可。
	ビタメジン静注用 (三共)	20mL/A	pHがかなり酸性になるため、経時とともにクロマイサクシネートの析出がみられている。従って配合後長期 (3時間以上) の保存は不可。条件によっては (20%ブドウ糖注に溶解、2~5℃にて保存) 短時間内に結晶析出の恐れあり、配合不可に近い。(ビタメジンを20%ブドウ糖液に溶解)
副腎皮質 ホルモン剤	オルガドロン (三共)	5mg : 1mL/A	
	ノルアドリナリン (三共)	1mg : 1mL/A	
強心剤	ネオフィリン (エーザイ)	250mg : 10mL/A	配合により黄色に呈色。この呈色は主薬間の複合体生成によると推定。従って薬効は不変と考えられる。但し24時間以内の使用が望ましい。
アレルギー 用剤	強力ネオミノファーゲン C (鳥居)	20mL/A	
催眠鎮静剤	フェノバルル注 (三共)	100mg : 1mL/A	

*備考欄に「呈色は主薬間の複合体生成による」と記述されているが、この複合体は低濃度あるいは体内に投与された場合、元の成分に解離するので、薬効は損われないと考えられる。

*以下の成績は国立東京第二病院薬局 山本恒夫ほかにより実施されたものである⁴²⁾。

方法：クロロマイセチンサクシネート 1 バイアルに水 10mL を加えて溶解し、その 0.25mL をとり、同容量の他剤（用時溶液とするものはそれぞれの指示書によって調製）と混合し外観の変化を観察した。観察は抗生物質相互の配合の際には混合直後から 2 時間後まで、他の薬剤との場合には混合 5 分間後までとした。

分類	品名	備考
抗生物質製剤	硫酸カナマイシン（万有）	成分：カナマイシン硫酸塩
	硫酸ストレプトマイシン（協和）	成分：ストレプトマイシン硫酸塩
	結晶ペニシリン G カリウム（明治）	成分：ベンジルペニシリンカリウム
その他	カルチコール（大日本）	カルシウム製剤 成分：グルコン酸カルシウム水和物
	リンゲル液（光）	成分：塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム水和物

*以下の成績は熊本大学附属病院薬剤部 林宏ほかにより実施されたものである⁴³⁾。

方法：クロロマイセチンサクシネート（1000mg）を添付蒸留水（11mL）に溶解した後、各種注射液に混合し、直後、2時間後、6時間後に pH を東亜電波モデル HM5A を使用して測定した。（室温にて実施）

配合薬		配合 pH		
品名	pH	直後	2時間後	6時間後
ソリタ T-2 号（武田）	5.05～5.2	5.3	5.25	5.3
ソリタ T-3 号（武田）	5.03～5.3	5.35	5.35	5.45
ソリタ T-4 号（武田）	5.1～5.4	5.45	5.5	5.5