

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

経口用セフェム系製剤

日本薬局方 セフィキシムカプセル

処方箋医薬品^{注)}

セフスパン[®]カプセル50mg

セフスパン[®]カプセル100mg

処方箋医薬品^{注)}

セフスパン[®]細粒50mg

(セフィキシム細粒)

Cefspan[®] Capsules 50mg・100mg, Fine Granules 50mg

剤形	カプセル 50mg：硬カプセル剤 カプセル 100mg：硬カプセル剤 細粒 50mg：細粒剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	カプセル 50mg： 1カプセル中 日局 セフィキシム水和物 50mg（力価）を含有 カプセル 100mg： 1カプセル中 日局 セフィキシム水和物 100mg（力価）を含有 細粒 50mg： 1g 中 日局 セフィキシム水和物 50mg（力価）を含有
一般名	和名：セフィキシム水和物 洋名：Cefixime Hydrate
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：1987年6月30日 薬価基準収載年月日：1987年8月28日 発売年月日：1987年9月3日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	販売元：日本ジェネリック株式会社 製造販売元：長生堂製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本ジェネリック株式会社 お客様相談室 受付時間：9時～18時（土、日、祝日を除く） TEL 0120-893-170 FAX 0120-893-172 医療関係者向けホームページ： http://www.nihon-generic.co.jp/medical/index.html

本 IF は 2019 年 4 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> 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、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」(<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>)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. 開発の経緯……………6
2. 製品の治療学的・製剤学的特性……………6

II. 名称に関する項目

1. 販売名……………8
2. 一般名……………8
3. 構造式又は示性式……………8
4. 分子式及び分子量……………8
5. 化学名(命名法) ……9
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号……………9
7. CAS 登録番号……………9

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質……………10
2. 有効成分の各種条件下における安定性……………11
3. 有効成分の確認試験法……………12
4. 有効成分の定量法……………12

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形……………13
2. 製剤の組成……………14
3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意……………14
4. 製剤の各種条件下における安定性……………15
5. 調製法及び溶解後の安定性……………18
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化) ……18
7. 溶出性……………18
8. 生物学的試験法……………21
9. 製剤中の有効成分の確認試験法……………21
10. 製剤中の有効成分の定量法……………21
11. 力価……………21
12. 混入する可能性のある夾雑物……………22
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報……………22
14. その他……………22

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果……………23
2. 用法及び用量……………23
3. 臨床成績……………24

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……………28
2. 薬理作用……………28

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法……………32
2. 薬物速度論的パラメータ……………37
3. 吸収……………39
4. 分布……………39
5. 代謝……………42
6. 排泄……………43
7. トランスポーターに関する情報……………44
8. 透析等による除去率……………45

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……………46
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)……………46
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由……………46
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由……………46
5. 慎重投与内容とその理由……………46
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法……………47
7. 相互作用……………47
8. 副作用……………48
9. 高齢者への投与……………52
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与……………52
11. 小児等への投与……………52
12. 臨床検査結果に及ぼす影響……………52
13. 過量投与……………53
14. 適用上の注意……………53

15. その他の注意	53
16. その他	53

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	54
2. 毒性試験	54

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	56
2. 有効期間又は使用期限	56
3. 貯法・保存条件	56
4. 薬剤取扱い上の注意点	56
5. 承認条件等	56
6. 包装	56
7. 容器の材質	57
8. 同一成分・同効薬	57
9. 国際誕生年月日	57
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	57
11. 薬価基準収載年月日	57
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	58
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	58
14. 再審査期間	58
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	58
16. 各種コード	59
17. 保険給付上の注意	59

X I. 文献

1. 引用文献	60
2. その他の参考文献	61

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	62
2. 海外における臨床支援情報	62

X III. 備考

その他の関連資料	63
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

セフспан®カプセル 50mg, セフспан®カプセル 100mg 及びセフспан®細粒 50mg は, セフィキシム水和物を有効成分とする経口用セフェム系製剤である。セフспанは, 藤沢薬品工業株式会社(現: アステラス製薬株式会社)中央研究所において開発された経口用セフェム系抗生物質で, 7-ACA の 3 位に vinyl 基を, 7 位に carboxymethoxyimino 基を有する。

本剤は, 従来の経口用セフェム剤, ペニシリン剤と異なり各種 β -lactamase に安定で, グラム陽性, 陰性菌に広範囲な抗菌スペクトラムを有し, 特にグラム陰性桿菌に対し優れた抗菌作用を発揮し, その作用は殺菌的である。

非臨床試験から安全性と有効性が推定されたため, 1982 年より健康成人を対象に第 I 相試験を開始した。その結果忍容性は問題なく, また血清中及び尿中濃度と抗菌力の関係より臨床的有用性が期待されたため, 引き続き臨床試験へ移行した。各種感染症における基礎的・臨床的検討が行われた結果, 本剤の感性菌による各種感染症に対し優れた有用性が得られ, 1987 年に承認を得て発売に至った。

また, 抗菌剤について, 薬事法第 14 条の 5 の規定による再評価が行われ, 2004 年 9 月に再評価結果が通知された。そして, 「効能・効果」を一部改めることにより, 薬事法第 14 条の第 2 項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しないことが確認され, 再評価結果に合わせて, 「効能・効果」等を一部変更した。

その後, セフィキシムカプセルは, 第 15 改正日本薬局方第二追補(2009)より収載された。

本剤は, 2012 年 3 月に長生堂製薬株式会社がアステラス製薬株式会社より承継を受け, 製造販売を行っている。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 本剤は, 経口用セフェム系製剤である。
- (2) 抗菌スペクトラム及び抗菌力が優れているため, 特に大腸菌, セラチア属, インフルエンザ菌に対してより優れた効果が期待でき, また既存薬剤の無効例に対しても有効性が期待できる。
- (3) β -lactamase に対する安定性が高いため, ペニシリナーゼ産生のインフルエンザ菌, モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス, 淋菌に対する有効性が期待できる。
- (4) 服用回数が 1 日 2 回であるため, 外来患者の compliance を向上させ, より確実な治療が期待できる。
- (5) 少量で有効なため, カプセル剤が既存薬より小さく服用しやすい。
- (6) 細粒剤は味が良く, 特異な臭いもないため小児に服用させやすい。

(7) 主な副作用として、下痢等の消化器症状、発疹等の皮膚症状、また、臨床検査値異常は、ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇、好酸球増多等が認められている。なお、重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー、皮膚障害、血液障害、腎障害、大腸炎、間質性肺炎、PIE 症候群、肝機能障害、黄疸があらわれることがある。〔Ⅷ.8.副作用〕の項参照)

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名：

セフспан[®]カプセル 50mg

セフспан[®]カプセル 100mg

セフспан[®]細粒 50mg

(2) 洋名：

Cefspan[®] Capsules 50mg

Cefspan[®] Capsules 100mg

Cefspan[®] Fine Granules 50mg

(3) 名称の由来：

特になし

2. 一般名

(1) 和名(命名法)：

セフィキシム水和物(JAN)

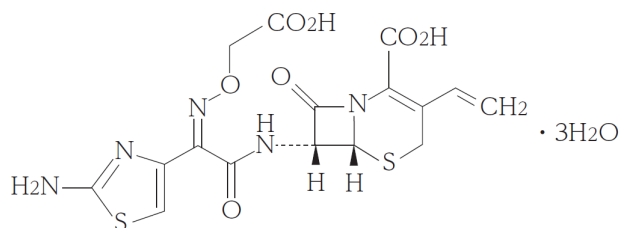
(2) 洋名(命名法)：

Cefixime Hydrate (JAN, INN)

(3) ステム：

セファロsporin酸誘導体系抗生物質：cef-

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₆H₁₅N₅O₇S₂·3H₂O

分子量：507.50

5. 化学名(命名法)

(6*R*,7*R*)-7-[(*Z*)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-2-(carboxymethoxyimino)acetylamino]-8-oxo-3-vinyl-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid trihydrate (IUPAC)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

略号 : CFIX (日本化学療法学会制定)

治験番号 : FK-027

7. CAS 登録番号

125110-14-7

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～淡黄色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性：

メタノール又はジメチルスルホキシドに溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

溶解度(37℃)：pH1.2：1.48mg/mL

pH6.8：4.03mg/mL

pH7.5：12.6mg/mL

水：0.593mg/mL

(3) 吸湿性：

25℃相対湿度 93%において、ほとんど吸湿性を認めない。

(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点：

融点：約 240℃(分解)

(5) 酸塩基解離定数：

$pK_{a_1} = 2.10$ (セファロ母核のカルボキシル基, 滴定法)

$pK_{a_2} = 2.69$ (2-アミノチアゾール環のアミノ基, 滴定法)

$pK_{a_3} = 3.73$ (7位の側鎖のカルボキシル基, 滴定法)

(6) 分配係数：

2.9×10^{-3} (1-オクタノール/水系)

(7) その他の主な示性値：

pH：2.6～4.1 (飽和溶液)

水溶液の安定 pH 域：4～7

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ ：-75～-88° (脱水物に換算したもの 0.45g, 炭酸水素ナトリウム溶液(1→50), 50mL, 100mm)

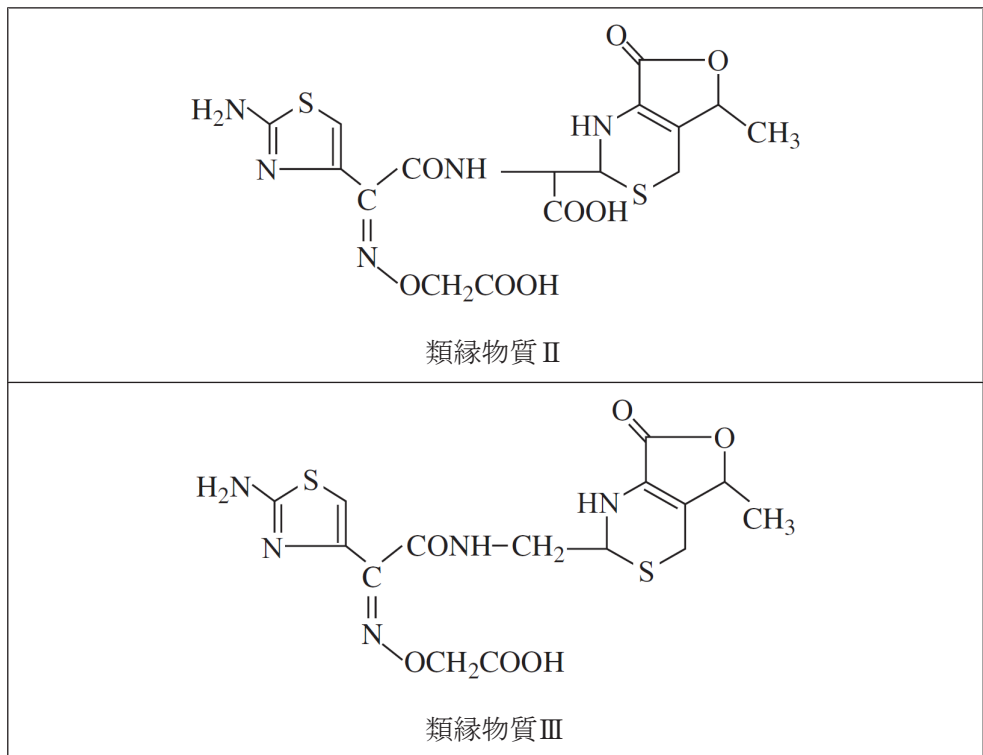
吸光度 $E_{1cm}^{1\%}$ (288nm)：500～550 (脱水物に換算したもの 70mg, 0.1M リン酸塩緩衝液(pH7.0), 5,000mL)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

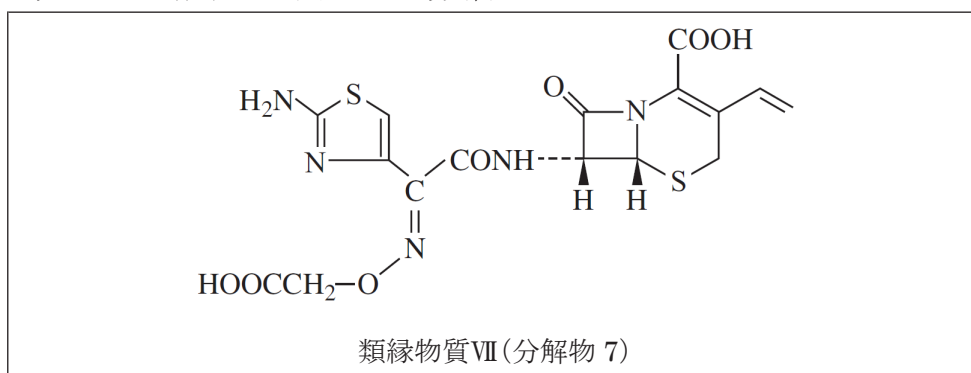
保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果
室内散光	無色透明ガラス瓶 (密栓)	3 ヶ月	性状・溶状・水分・力価・薄層クロマトグラフィー	類縁物質のわずかな増加を認める以外ほとんど変化を認めない。
40℃	無色透明ガラス瓶 (密栓)	6 ヶ月		経時的に着色, わずかな濁り(溶状), 類縁物質の増加及び力価の低下を認める。
30℃, 75%RH	無色透明ガラス瓶 (開栓)	3 ヶ月		着色及び類縁物質のわずかな増加を認める以外ほとんど変化を認めない。
室温	無色透明ガラス瓶 (密栓)	27 ヶ月		類縁物質のわずかな増加を認める以外ほとんど変化を認めない。

加速変化試験による主生成物

・熱(50℃, 1.5 ヶ月間)により生成する可能性のある分解物



- ・光により生成する可能性のある分解物



3. 有効成分の確認試験法

日局「セフィキシム水和物」の確認試験による。

(1) 紫外可視吸光度測定法

本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はセフィキシム標準品について同様に操作して得られたスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

(2) 赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)

本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はセフィキシム標準品のスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

(3) 核磁気共鳴スペクトル測定法

^1H を測定するとき、 δ 4.7ppm 付近に単一線のシグナル A を、 δ 6.5 ~ 7.4ppm 付近に多重線のシグナル B を示し、各シグナルの面積強度比 A : B はほぼ 1 : 1 である。

4. 有効成分の定量法

日局「セフィキシム水和物」の定量法による。

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

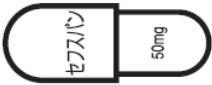
1. 剤形

(1) 剤形の区別, 外観及び性状 :

カプセル 50mg

剤形・性状：淡いだいだい色不透明の硬カプセル剤

外形：

<p>5号カプセル</p> 	全長	11.5 mm
	重量	約 90 mg
	頭部径	4.9 mm
	胴部径	4.7 mm

カプセル 100mg

剤形・性状：淡いだいだい色不透明の硬カプセル剤

外形：

<p>4号カプセル</p> 	全長	14.5 mm
	重量	約 160 mg
	頭部径	5.3 mm
	胴部径	5.1 mm

細粒 50mg

剤形・性状：淡いだいだい色の細粒で芳香がある。味は甘い。

(2) 製剤の物性 :

カプセル 50mg, カプセル 100mg : 該当資料なし

細粒 50mg :

比容 (mL/g)		安息角 (°)	逃飛率 (%)	粒度分布 (%)			
タッピング前	タッピング後			~ 75 μ m	75 ~ 500 μ m	500 ~ 850 μ m	850 μ m ~
約 1.8	約 1.5	約 40	約 11	1 ~ 5	94 ~ 98	0 ~ 1	0

(3) 識別コード :

なし

(4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等 :
該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量 :

カプセル 50mg : 1 カプセル中 日局 セフィキシム水和物 50mg
(力価)含有

カプセル 100mg : 1 カプセル中 日局 セフィキシム水和物 100mg
(力価)含有

細粒 50mg : 1g 中 日局 セフィキシム水和物 50mg (力価)含有

(2) 添加物 :

カプセル 50mg	カプセル 100mg	細粒 50mg
カルメロースカルシウム, 軽質無水ケイ酸, ステアリン酸ポリオキシシル 40, ステアリン酸マグネシウム, ゼラチン, 黄色 5 号, ラウリル硫酸ナトリウム, 酸化チタン		白糖, ヒドロキシプロピルセルロース, トラガント末, オレンジ油, デキストリン, アラビアゴム, 黄色 5 号

(3) その他 :

該当しない

3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

カプセル 50mg, カプセル 100mg : 該当しない

細粒 50mg : 牛乳, ジュース等に懸濁したまま放置しないよう注意すること。

4. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 長期安定性試験

カプセル 50mg¹⁾

長期保存試験(室温保存, 2年)の結果, 外観及び含量等は規格の範囲内であり, 室温保存における2年間の安定性が確認された。

保存形態	試験項目	開始時	2年
PTP 包装	性状	適合	適合
	崩壊試験	適合	適合
	水分	適合	適合
	力価試験(残存率)	100.0%	97.3%

カプセル 100mg²⁾

長期保存試験(室温保存, 2年)の結果, 外観及び含量等は規格の範囲内であり, 室温保存における2年間の安定性が確認された。

保存形態	試験項目	開始時	2年
PTP 包装	性状	適合	適合
	崩壊試験	適合	適合
	水分	適合	適合
	力価試験(残存率)	100.0%	98.0%

細粒 50mg³⁾

長期保存試験(室温, 2年)の結果, 外観及び含量等は規格の範囲内であり, 室温保存における2年間の安定性が確認された。

保存形態	試験項目	開始時	2年
バラ包装	性状	適合	適合
	水分	適合	適合
	力価試験(残存率)	100.0%	98.9%

長期保存試験(25℃, 相対湿度 60%, 2年)の結果, 外観及び含量等は規格の範囲内であり, 室温保存における2年間の安定性が確認された。

保存形態	試験項目	開始時	2年
最終包装製品 (分包包装)	性状	適合	適合
	水分	適合	適合
	溶出試験	91.3%	92.1%
	力価試験	100.3%	97.7%

(2) 苛酷試験

カプセル 50mg, カプセル 100mg

<試験項目>

性状, 水分, 類縁物質含量, 薄層クロマトグラフィー, 崩壊試験, 溶出試験, 力価試験

保存条件	保存形態	保存期間	結果
40℃	PTP 包装	6 ヶ月	内容物にわずかな黄色味の増加, 力価の低下傾向及び類縁物質の増加と TLC の変化を認める以外, ほとんど変化を認めない。
30℃, 75%RH	PTP 包装及び シャーレ開放	3 ヶ月	PTP 包装品で内容物にわずかな黄色味の増加を, また PTP 包装品及びシャーレ開放品で類縁物質のわずかな増加を認める以外, ほとんど変化を認めない。
室内散光 (約 500lux)	PTP 包装及び シャーレ開放	3 ヶ月	いずれの保存形態も, 類縁物質のわずかな増加を認める以外, ほとんど変化を認めない。

細粒 50mg

<試験項目>

性状, 水分, 類縁物質含量, 薄層クロマトグラフィー, 溶出試験, 力価試験

保存条件	保存形態	保存期間	結果
40℃	ポリエチレン瓶 (密栓)	6 ヶ月	わずかな異臭, 力価の低下傾向及び類縁物質の増加と TLC の変化を認める以外, ほとんど変化を認めない。
30℃, 75%RH	ポリエチレン瓶 (密栓) 及び シャーレ開放	3 ヶ月	類縁物質のわずかな増加と TLC のわずかな変化及びシャーレ開放品でわずかな異臭とわずかな力価の低下傾向を認める以外, ほとんど変化を認めない。
室内散光 (約 500lux)	ポリエチレン瓶 (密栓) 及び シャーレ開放	3 ヶ月	類縁物質のわずかな増加と TLC のわずかな変化及びシャーレ開放品で芳香の消失を認める以外, ほとんど変化を認めない。

(3) 無包装状態での安定性試験

カプセル 50mg, カプセル 100mg

<保存条件>

- ①温度：40℃，3 ヶ月〔遮光・気密容器〕
- ②湿度：30℃/75%RH，3 ヶ月〔遮光・開放〕
- ③光：60 万 lux・hr（1000lux/hr・25 日）〔開放〕

カプセル 50mg

	外観	含量	崩壊性	水分	評価
①温度	変化なし	変化あり (規格内)	変化なし	変化なし	○
②湿度	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	◎
③光	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	◎

カプセル 100mg

	外観	含量	崩壊性	水分	評価
①温度	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	◎
②湿度	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	◎
③光	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	◎

細粒 50mg

<保存条件>

- ①温度：40℃，3 ヶ月〔遮光・気密容器〕
- ②湿度：25℃/75%RH，3 ヶ月〔遮光・開放〕
- ③光：60 万 lux・hr（1000lux/hr・25 日）〔シャールにラップをし保存〕

	外観	含量	溶出性	評価
①温度	変化なし	変化なし	変化なし	◎
②湿度	変化なし	変化なし	変化なし	◎
③光	変化なし	変化なし	変化なし	◎

「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について(答申)」(平成11年8月20日(社)日本病院薬剤師会学術第5小委員会)の評価分類基準(下記)に準じる(水分の項目については、社内的に判定を追加)。

◎：すべての測定項目において変化を認めなかった。

(外観：変化をほとんど認めない。含量：3%未満の低下。崩壊性・溶出性：規格値内。水分：規格値内。)

○：いずれかの測定項目で「規格内」の変化を認めた。

(外観：わずかな色調変化(退色等)等を認めるが、品質上、問題とならない程度の変化であり、規格を満たしている。含量：3%以上の低下で、規格値内。)

△：いずれかの測定項目で「規格外」の変化を認めた。

(外観：形状変化や著しい色調変化等を認め、規格を逸脱している。含量：規格値外。崩壊性・溶出性：規格値外。水分：規格値外。)

5. 調製法及び溶解後の安定性

カプセル 50mg, カプセル 100mg：該当しない

細粒 50mg：

セフspan細粒 50mg を水に懸濁したものについて、褐色のガラス容器に入れ、密栓した後、25℃及び5℃で7日間保存し、安定性試験を行なった。その結果、5℃ではほとんど変化は認められず、懸濁後7日間は安定であることが確認されたが、25℃では、経日とともに力価の低下が認められた。

注)懸濁液は二層に分離(上層：うすいだい色の澄明な液、下層：うすいだい色の沈殿)したが、振り混ぜることにより再分散した。

6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

7. 溶出性

(1) 溶出規格

カプセル 50mg

日本薬局方医薬品各条 セフィキシムカプセル溶出規格に適合する。

試験法：日局溶出試験法(パドル法)

条件：回転数 50rpm

試験液 pH7.5 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液

結果：60分間 80%以上

カプセル 100mg

日本薬局方医薬品各条 セフィキシムカプセル溶出規格に適合する。

試験法：日局溶出試験法(パドル法)

条件：回転数 50rpm

試験液 pH7.5 のリン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液

結果：90 分間 80%以上

細粒 50mg

日本薬局方外医薬品規格第3部 セフィキシム細粒溶出規格に適合する。

試験法：日局溶出試験法(パドル法)

条件：回転数 50rpm

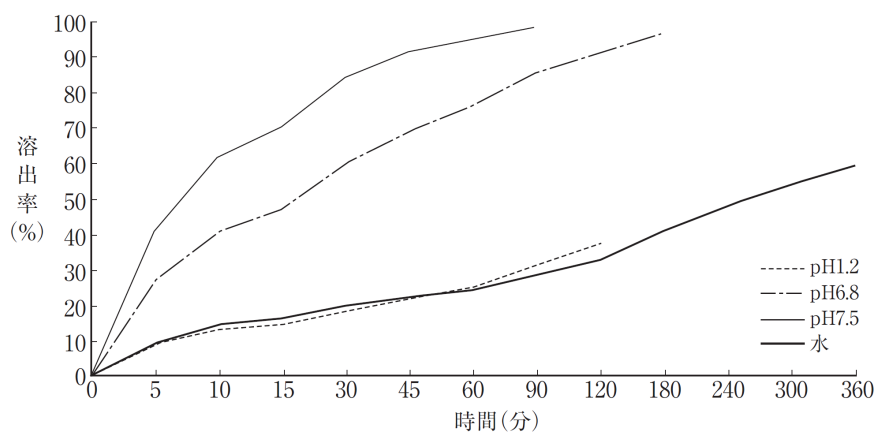
試験液 薄めた pH6.8 のリン酸塩緩衝液(1→2)

結果：30 分間 75%以上

(2) 品質再評価における溶出試験結果

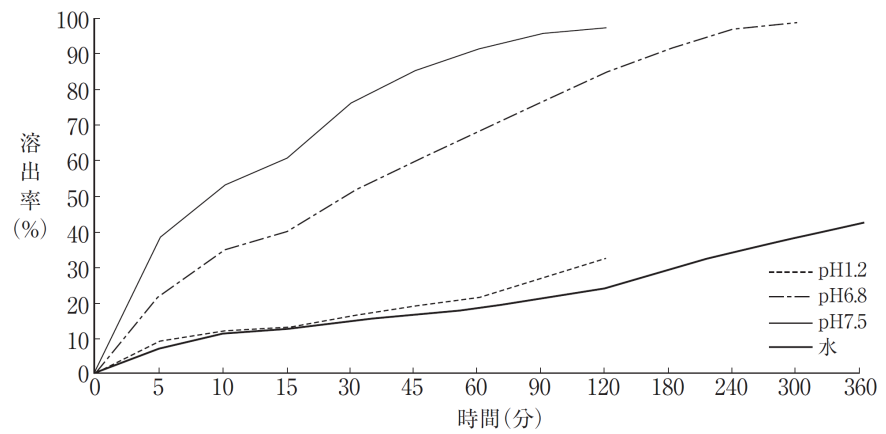
カプセル 50mg

試験法	パドル法
試験液/回転数	pH1.2/50rpm pH6.8/50rpm pH7.5/50rpm 水/50rpm



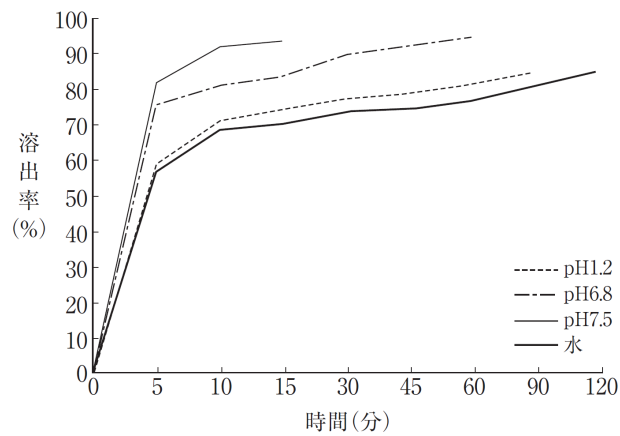
カプセル 100mg

試験法	パドル法
試験液/回転数	pH1.2/50rpm pH6.8/50rpm pH7.5/50rpm 水/50rpm



細粒 50mg

試験法	パドル法
試験液/回転数	pH1.2/50rpm pH6.8/50rpm pH7.5/50rpm 水/50rpm



8. 生物学的試験法

円筒平板法

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

カプセル 50mg, カプセル 100mg :

日局「セフィキシムカプセル」の確認試験による。

紫外可視吸光度測定法

極大吸収波長：286～290nm

細粒 50mg :

(1) 酸性硫酸アンモニウム鉄(Ⅲ)試液による呈色反応

液は、赤褐色を呈する。

(2) N-1-ナフチルエチレンジアミン二塩酸塩溶液による呈色反応

液は、赤紫色を呈する。

(3) 紫外可視吸光度測定法

極大吸収波長：286～290nm, 極小吸収波長：248～256nm

10. 製剤中の有効成分の定量法

カプセル 50mg, カプセル 100mg :

日局「セフィキシムカプセル」の定量法による。

液体クロマトグラフィー

細粒 50mg :

局外規「セフィキシム散」の力価試験による。

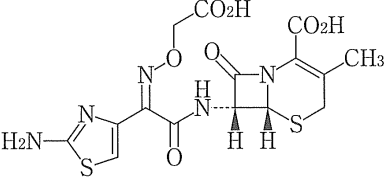
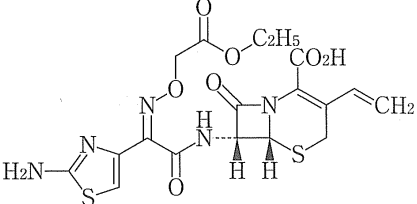
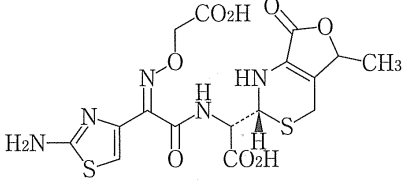
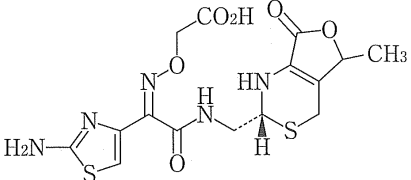
(1) 円筒平板法

(2) 液体クロマトグラフィー

11. 力価

本剤の力価は、セフィキシム($C_{16}H_{15}N_5O_7S_2$: 453.45)としての量を質量(力価)で示す。

12. 混入する可能性のある夾雑物

 <p>3-メチル体</p>
 <p>エチルエステル体</p>
 <p>ラクタム環開裂体</p>
 <p>ラクタム環開裂体</p>

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

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>

本剤に感性のレンサ球菌属, 肺炎球菌, 淋菌, モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス, 大腸菌, クレブシエラ属, 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, インフルエンザ菌

<適応症>

急性気管支炎, 肺炎, 慢性呼吸器病変の二次感染, 膀胱炎, 腎盂腎炎, 尿道炎, 胆嚢炎, 胆管炎, 中耳炎, 副鼻腔炎, 猩紅熱

<効能・効果に関連する使用上の注意>

急性気管支炎, 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」⁴⁾を参照し, 抗菌薬投与の必要性を判断した上で, 本剤の投与が適切と判断される場合に投与すること。

2. 用法及び用量

セフspanカプセル 50mg 及び 100mg

通常, 成人及び体重 30kg 以上の小児に対しては, セフィキシムとして 1 回 50 ~ 100mg (力価) を 1 日 2 回経口投与する。

なお, 年齢, 体重, 症状に応じて適宜増減するが, 重症又は効果不十分と思われる症例には, セフィキシムとして 1 回 200mg (力価) を 1 日 2 回経口投与する。

セフspan細粒 50mg

通常, 小児に対しては, セフィキシムとして 1 回 1.5 ~ 3mg (力価) /kg を 1 日 2 回経口投与する。

なお, 症状に応じて適宜増減するが, 重症又は効果不十分と思われる症例には, セフィキシムとして 1 回 6mg (力価) /kg を 1 日 2 回経口投与する。

<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) 高度の腎障害のある患者では血中濃度が持続するので, 腎障害の程度に応じて投与量を減量し, 投与の間隔をあけて使用すること。([VII. 薬物動態に関する項目])の項参照)

<解説>

- (1) 細菌性感染症を効能・効果とする抗菌性物質製剤一般の注意事項である。細菌性感染症に抗菌剤を使用する場合には、起炎菌を同定し、その感受性等により抗菌剤を選択し、治療効果により、投与中止、投与継続、抗菌剤の変更を決定することが原則である。しかしながら、実際の臨床の場において、急性感染症では、起炎菌の同定、感受性の確認以前に抗菌剤の投与を開始しなければならないことがしばしばあり、検出頻度の高い細菌を感染症の起炎菌と想定し、治療を開始(empiric therapy)しなければならないことが多い。この場合には、選択した抗菌剤を漫然と継続投与するのではなく、1)感受性試験の結果に基づき、抗菌剤の変更を考慮するか、2)選択した抗菌剤の有効性を72時間程度で、発熱、白血球数、CRP等の推移により判定し、①改善が得られていれば治療を継続、②改善が得られていなければ起炎菌の推定、あるいは同定と感受性、患者の病態、薬剤の使用量・使用方法等につき再検討を行い、薬剤の継続、変更を決定する必要がある。また、薬剤の中止時期は上記所見の改善をもって決定することが一般的ようである。
- (2) 腎排泄型抗生物質一般の注意事項であり、腎機能障害のみられる患者では、障害の程度に応じて血中濃度半減期が延長し、血中濃度が長時間持続することより副作用の発現頻度が高いと考えられるので、慎重に投与すべきである。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ：

試験の種類	対象	対照薬	症例数 (対照薬)	1日投与量 (主な投与量)	投与日数 (中央値)
忍容性試験	健康成人男子	—	25	50～400mg	1～14
二重盲検 試験	肺炎	AMPC	108 (114)	400mg	14
	気管支炎	CCL	99 (109)	200mg	7
	複雑性尿路 感染症	L-CEX	152 (150)	400mg	5又は14
	急性陰窩性 扁桃炎	CXD	123 (129)	200mg	7
	小児急性 中耳炎	CCL 細粒	123 (122)	50又は100mg	7
一般臨床 試験	成人各種 感染症	—	1458	100～800mg (200mg)	1～58 (7)
	小児各種 感染症	—	525	2.0～19.0mg/kg (3.0～9.9mg/kg)	3～27 (7)

(2) 臨床効果 :

1,467 例の一般臨床試験における成績概要は次のとおりである。なお、一般臨床試験における 1 日投与量は主として成人では 200mg (力価)(分 2), 小児では 3.0 ~ 9.9mg (力価) /kg (分 2 ~ 3)であった。

また, 急性気管支炎⁵⁾, 慢性呼吸器病変の二次感染(慢性気管支炎)⁵⁾, 肺炎⁶⁾, 複雑性尿路感染症⁷⁾, 中耳炎⁸⁾を対象とした 4 種類の二重盲検試験において本剤の有用性が認められている。

疾患名		有効例/症例数	有効率(%)
呼吸器感染症	急性気管支炎	118/140	84.3
	肺炎	118/136	86.8
	慢性呼吸器病変の二次感染	145/204	71.1
	慢性気管支炎	87/121	71.9
	気管支拡張症の感染時	29/41	70.7
	慢性呼吸器疾患の二次感染	29/42	69.0
尿路感染症	膀胱炎	407/503	80.9
	腎盂腎炎	84/107	78.5
	尿道炎(淋菌性尿道炎)	93/101	92.1
胆道感染症	胆嚢炎	18/19	94.7
	胆管炎	20/30	66.7
耳鼻科感染症	中耳炎	116/150	77.3
	副鼻腔炎	30/40	75.0
猩紅熱		37/37	100
合 計		1,186/1,467	80.8

5) 今野 淳 他 : 日本化学療法学会雑誌,34(11) : 1150,1986

6) 今野 淳 他 : 日本化学療法学会雑誌,34(11) : 1184,1986

7) 荒川創一 他 : 西日本泌尿器科,48(2) : 645,1986

8) 馬場駿吉 他 : Jpn.J.Antibiot.,40(1) : 1,1987

(3) 臨床薬理試験：

健康成人男子 25 例を対象に、本剤の忍容性を検討した⁹⁾。

まず本剤 50, 100, 200mg の単回空腹時投与試験と 100mg の空腹時及び食後の単回投与試験を行い、次いで 1 回 200mg, 1 日 2 回, 14 日間反復投与試験を行った。

1 回投与試験では臨床症状, 理学的検査及び臨床検査の異常所見はなく, 反復投与試験においても薬剤によると考えられる異常は, 軽度, 一過性の好酸球増多を認めたのみで, 反復投与による忍容性は良好であった。

9) Nakashima, M. et al. : J.Clin.Pharmacol., 27(5) : 425, 1987

(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：

二重盲検比較試験

薬剤	急性気管支炎 ⁵⁾ , 慢性呼吸器病変の二次感染(慢性気管支炎) ⁵⁾		肺炎 ⁶⁾		複雑性尿路感染症 ⁷⁾		中耳炎(小児) ⁸⁾	
	CFIX	CCL	CFIX	AMPC	CFIX	CEX	CFIX	CCL
用法・用量	200 (mg/日)	750 (mg/日)	400 (mg/日)	2,000 ^{注)} (mg/日)	400 (mg/日)	2,000 (mg/日)	50 ~ 100 (mg/日)	300 ~ 600 (mg/日)
	7 日間経口投与		14 日間経口投与		5 日間経口投与		7 日間経口投与	
臨床効果* (%) [検定]	69/90 (76.7) [N.S]	80/102 (78.4) [N.S]	58/82 (70.7) [N.S]	66/90 (73.3) [N.S]	74/120 (61.7) [N.S]	74/123 (60.2) [N.S]	100/108 (92.6) [N.S]	93/103 (90.3) [N.S]
細菌学的効果** (%) [検定]	25/36 (69.4) [N.S]	22/33 (66.7) [N.S]	20/20 (100.0) [N.S]	17/21 (81.0) [N.S]	135/191 (70.7) [N.S]	138/183 (75.4) [N.S]	101/104 (97.1) [N.S]	93/103 (90.3) [N.S]
有用性*** (%) [検定]	67/85 (78.8) [N.S]	72/93 (77.4) [N.S]	57/82 (69.5) [N.S]	64/88 (72.7) [N.S]	60.4 ±32.2 [N.S]	58.5 ±33.2 [N.S]	96/108 (88.9) [N.S]	86/103 (83.5) [N.S]

*臨床効果：著効・有効例/臨床効果判定例

**細菌学的効果：消失・菌交代例/細菌学的効果判定例, 又は消失菌株数/検出菌株数

***有用性：極めて有用・有用例/有用性判定例, 又は非常に満足を 100, 非常に不満を 0 としたスコア表示の平均値

注) アモキシシリン水和物の肺炎に対する承認用量は「通常, 成人 1 回 250mg (力価) を 1 日 3 ~ 4 回経口投与する。なお, 年齢, 症状により適宜増減する」である。

5) 今野 淳 他：日本化学療法学会雑誌, 34(11) : 1150, 1986

6) 今野 淳 他：日本化学療法学会雑誌, 34(11) : 1184, 1986

7) 荒川創一 他：西日本泌尿器科, 48(2) : 645, 1986

8) 馬場駿吉 他：Jpn.J.Antibiot., 40(1) : 1, 1987

3) 安全性試験：

該当資料なし

4) 患者・病態別試験：

該当資料なし

(6) 治療的使用：

1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験
(市販後臨床試験)：

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要：

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

セフェム系抗生物質

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序：

細菌の細胞壁合成阻害であり、ペプチドグリカン架橋酵素であるペニシリン結合蛋白(PBP)と強く結びつき、架橋反応を阻害する¹⁰⁾。

その作用は殺菌的であり、また食細胞、血清補体等の生体防御因子と協力的に作用する^{11, 12)}。

1) 抗菌スペクトラム(標準菌株)

好気性菌の抗菌スペクトラム^{11, 13)} (10⁶cells/mL)

標準菌株	MIC (μg/mL)			
	CFIX	CCL	CEX	AMPC
<i>Staphylococcus aureus</i> 209-P JC	12.5*	0.78	3.13	0.1
<i>Staphylococcus aureus</i> SMITH	6.25*	0.78	1.56	0.1
<i>Staphylococcus aureus</i> TERASHIMA	12.5*	3.13	12.5	0.2
<i>Staphylococcus aureus</i> E-46	3.13*	0.78	1.56	0.1
<i>Staphylococcus aureus</i> No.80	6.25*	1.56	1.56	0.78
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	100*	1.56	6.25	0.39
<i>Streptococcus pyogenes</i> S-23	0.1	0.2	0.78	0.012
<i>Streptococcus pyogenes</i> COOK	0.1	0.2	0.78	0.012
<i>Streptococcus pyogenes</i> C-203	0.1	0.1	0.2	≤0.006
<i>Streptococcus faecalis</i>	> 100*	25*	> 100*	0.39
<i>Viridans group Streptococcus</i>	> 100	25	> 100	0.39
<i>Streptococcus pneumoniae</i> I	0.2	0.39	3.13	0.012
<i>Streptococcus pneumoniae</i> II	0.2	0.39	1.56	0.025
<i>Streptococcus pneumoniae</i> III	0.2	0.39	3.13	0.012
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	25*	0.39*	0.78*	0.2*
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC9341	0.78*	0.025*	0.05*	≤0.006*
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC6633	25*	0.1*	0.78*	0.012*
<i>Bacillus anthracis</i>	100*	0.39*	1.56*	0.05*

※適応外菌種

略号一覧(日本化学療法学会制定)

CFIX	：セフィキシム
CCL	：セファクロル
CEX	：セファレキシム
AMPC	：アモキシシリン

標準菌株	MIC (μg/mL)			
	CFIX	CCL	CEX	AMPC
<i>Neisseria meningitidis</i> 68	≦0.025*	0.1*	0.78*	0.1*
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> PCL-783	≦0.025	0.1*	1.56	0.1
<i>Haemophilus influenzae</i> 1	0.05	1.56	25*	0.39
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	0.2	1.56	6.25	6.25
<i>Escherichia coli</i> NIH	0.2	1.56	6.25	3.13
<i>Escherichia coli</i> K-12	0.2	1.56	6.25	3.13
<i>Citrobacter freundii</i> NIH10018-68	1.56*	25*	> 100*	> 100*
<i>Salmonella typhi</i> T-287	0.012*	0.2*	1.56*	0.2*
<i>Salmonella typhi</i> O-901	0.012*	0.78*	3.13*	0.39*
<i>Salmonella paratyphi</i> A	≦0.006*	0.78*	6.25*	0.39*
<i>Salmonella paratyphi</i> B	0.012*	0.39*	3.13*	0.39*
<i>Salmonella enteritidis</i>	0.05*	0.78*	3.13*	0.39*
<i>Shigella dysenteriae</i> EW-7	0.2*	1.56*	6.25*	3.13*
<i>Shigella flexneri</i> 2a EW-10	0.39*	0.78*	6.25*	1.56*
<i>Shigella boydii</i> EW-28	0.39*	1.56*	6.25*	3.13*
<i>Shigella sonnei</i> EW-33	0.2*	1.56*	3.13*	3.13*
<i>Klebsiella pneumoniae</i> NCTC9632	0.025	0.78	25	50*
<i>Enterobacter cloacae</i> NCTC9394	1.56*	50*	> 100*	> 100*
<i>Enterobacter aerogenes</i> NCTC10006	1.56*	100*	> 100*	> 100*
<i>Hafnia alvei</i> NCTC9540	0.78*	25*	> 100*	> 100*
<i>Serratia marcescens</i> IFO3736	0.1	> 100*	> 100*	50*
<i>Proteus mirabilis</i> 1287	≦0.006	0.78	6.25	0.39
<i>Proteus vulgaris</i> OX-19	≦0.006	12.5*	12.5*	6.25*
<i>Proteus rettgeri</i> NIH96	0.78	> 100*	> 100*	> 100*
<i>Proteus inconstans</i> NIH118	≦0.006	0.78*	6.25*	0.2*
<i>Morganella morganii</i> KONO	≦0.006	1.56*	12.5	50*
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC10490	3.13*	> 100*	> 100*	> 100*
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IAM1095	12.5*	> 100*	> 100*	> 100*
<i>Pseudomonas cepacia</i> ATCC25416	1.56*	> 100*	> 100*	> 100*
<i>Pseudomonas maltophilia</i> ATCC13637	25*	> 100*	> 100*	> 100*
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> IFO12552	25*	100*	100*	100*

グラム陰性菌

※適応外菌種

嫌気性菌の抗菌スペクトラム¹⁾(10⁶cells/mL)

標準菌株	MIC (μg/mL)			
	CFIX	CCL	CEX	AMPC
<i>Peptococcus aerogenes</i> Z-1003	0.78	0.78	0.78	0.05
<i>P. prevotii</i> ATCC-9321	12.5	1.56	1.56	0.1
<i>P. anaerobius</i> ATCC14955	50	1.56	3.13	0.1
<i>Propionibacterium acnes</i> ATCC11828	0.78	0.78	0.78	0.1
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> ATCC14956	25	1.56	3.13	0.2
<i>P. productus</i> ATCC27340	12.5	12.5	12.5	0.78
<i>Eubacterium lentum</i> H-1	> 100	12.5	1.56	0.78
<i>E. limosum</i> ATCC8486	12.5	12.5	6.25	0.2
<i>Clostridium perfringens</i> SAKAI	6.25	3.13	12.5	0.2
<i>C. tetani</i> FP390	1.56	1.56	1.56	0.05
<i>C. difficile</i> FP743	> 100	25	50	0.39
<i>Veillonella alcalescens</i> H-3	0.78	0.2	0.39	0.05
<i>V. parvula</i> ATCC10790	0.78	0.39	0.39	0.1
<i>Fusobacterium necrophorum</i> W-12	0.2	1.56	1.56	0.1
<i>F. nucleatum</i> B-1	0.78	3.13	0.78	0.05
<i>F. varium</i> ATCC8501	12.5	100	100	1.56
<i>F. mortiferum</i> H-14	100	> 100	> 100	3.13
<i>F. nussii</i> ATCC25533	0.1	0.39	1.56	0.39
<i>Bacteroides fragilis</i> ATCC25285	100	> 100	> 100	25
<i>B. fragilis</i> FP404	3.13	1.56	3.13	0.2
<i>B. distasonis</i> KV0450	25	25	50	3.13
<i>B. vulgatus</i> W-6	25	> 100	25	12.5
<i>B. thetaiotaomicron</i> No.11	> 100	> 100	100	25
<i>B. melaninogenicus ss melaninogenicus</i> W-9	0.05	0.05	0.05	0.05
<i>B. asaccharolyticus</i> Rm-1	0.39	0.39	0.78	0.05
<i>B. praeacutus</i> ATCC25539	1.56	25	0.78	≤0.025

※適応外菌種

2) 交差耐性¹¹⁾

E. coli においては、CCL、CEX に対する中等度耐性菌(MIC : 12.5 ~ 25 μ g/mL)及び AMPC 耐性菌(MIC : \geq 100 μ g/mL)との間には交差耐性は認められなかった。しかし、CCL、CEX に対する高度耐性菌(MIC : \geq 50 μ g/mL)では CFIX の抗菌力は低下した。

K. pneumoniae , *P. mirabilis* , *N. gonorrhoeae* , *H. influenzae* においては、CCL、CEX、ABPC、AMPC 等との間に交差耐性は認められなかった。

(2) 薬効を裏付ける試験成績 :

1) ペニシリン結合蛋白(PBP)親和性

E. coli の PBP に対し、PBP3, 1a, 1b の順に高い親和性を示す^{12, 14)}。

S. marcescens の PBP に対し、PBP1b, 1c, 3, 1a の順に高い親和性を示すが、*S. aureus* の PBP に対しては、親和性は低い¹²⁾。

2) 外膜透過性

本剤の *E. coli* に対する外膜透過性は CCL に比べやや低いが、*S. marcescens* 及び *P. aeruginosa* に対する透過性は CCL よりはるかに良好であった¹⁰⁾。

外膜を自由に透過する¹⁴C-sucrose と全く透過しない¹⁴C-glucan を対照に¹⁴C-セフィキシムの外膜透過性を比較し、sucrose の透過性を 100% とするとセフィキシムは、*E. coli* K12 で 78.5%、*S. marcescens* IFO12648 で 41.9%、*P. aeruginosa* KM338 で 61.2% と、sucrose に比べると透過障害はあるが、これらの細菌外膜をかなり透過することが証明された¹⁰⁾。

3) β -lactamase に対する安定性^{10, 14~17)}

各種細菌の産生する β -lactamase に極めて安定で、 β -lactamase 産生菌にも優れた抗菌力を示す。

(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：

起炎菌の MIC（最小発育阻止濃度）以上の濃度

(2) 最高血中濃度到達時間：

約 4 時間[(3)臨床試験で確認された血中濃度]の項参照

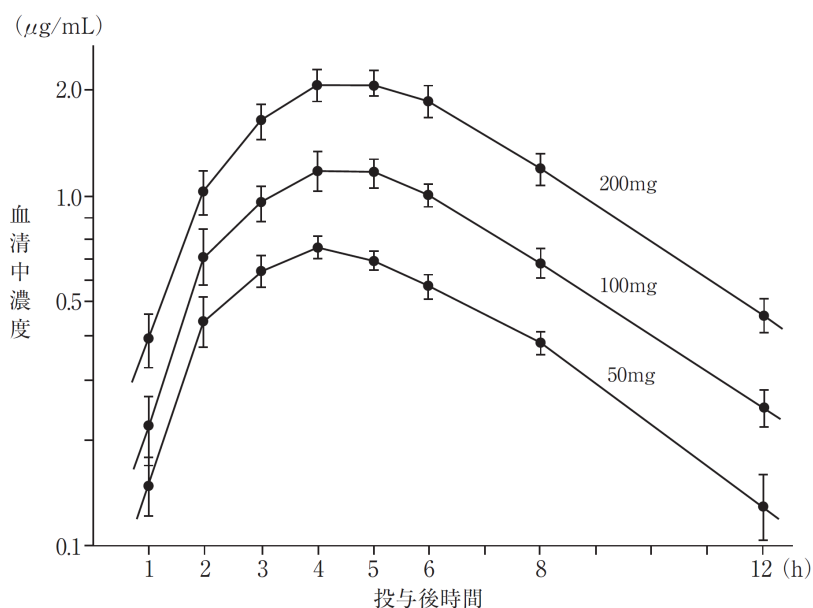
(3) 臨床試験で確認された血中濃度：

1) 健康成人

① 単回投与^{9,18)}

健康成人に 50, 100 及び 200mg（力価）を空腹時に単回投与した時、3.8～4.0 時間後に最高血清中濃度が得られ、それぞれ 0.69, 1.13, 1.95 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、血清中濃度半減期は 2.3～2.5 時間であった。

単回投与時(空腹時)の血清中濃度(50, 100, 200mg 投与)



健康成人における薬物動態パラメータ

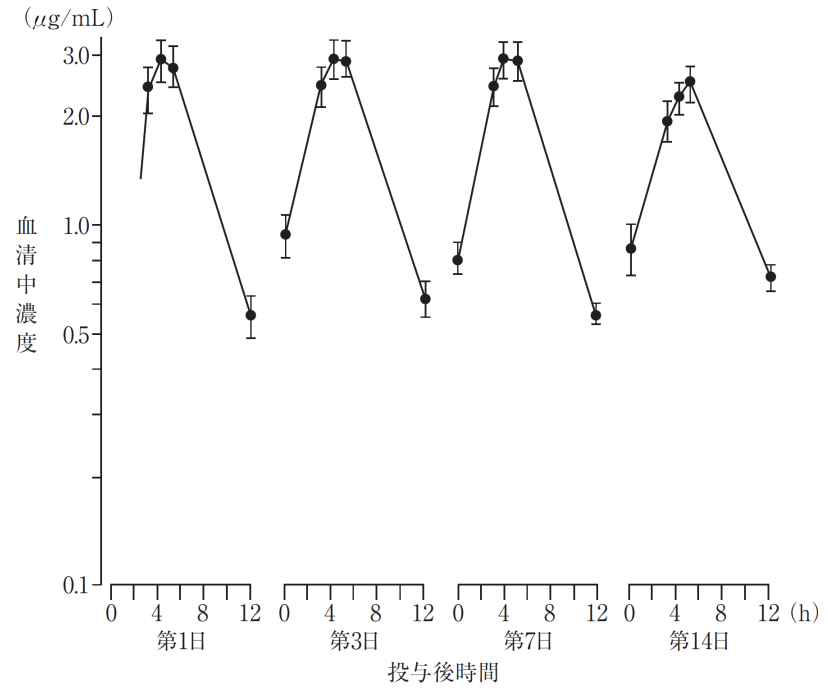
投与量 (mg)	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Tmax (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)
50	0.69±0.05	3.83±0.22	2.54±0.15	5.32±0.36
100	1.13±0.11	3.92±0.20	2.38±0.07	8.66±0.88
200	1.95±0.21	4.04±0.15	2.29±0.08	14.99±1.51

(生物学的測定法, クロスオーバー法, n=12, 平均±S.E.)

② 反復投与^{9, 19)}

健康成人に 200mg (力価) を 1 日 2 回 2 週間反復経口投与した時、血清中濃度は明らかな蓄積傾向は示さなかった。しかし、投与前(朝)値は投与 12 時間(夕方)値に比べて若干高値を示す傾向があり、夜間の服用では本剤の吸収が遅延して血清中濃度が持続傾向を示す可能性が考えられた。

14 日間反復投与時の 1, 3, 7 及び 14 日の第 1 回投与後の血清中濃度(200mg×2 回/日)



200mg を 1 日 2 回 14 日間反復投与したときの薬物動態パラメータ

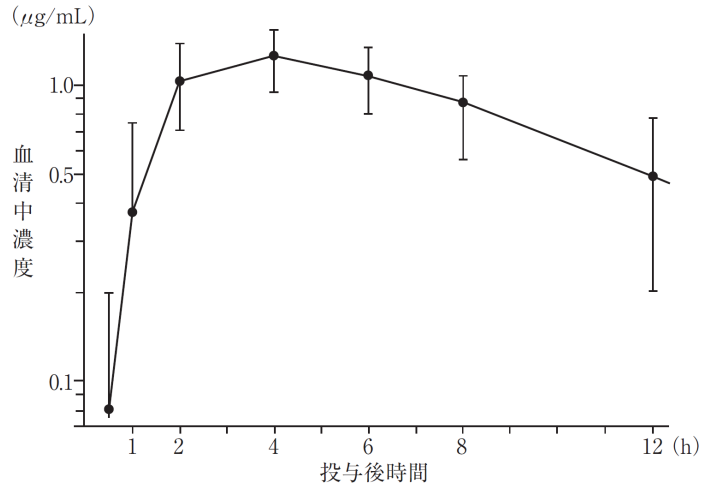
	第 1 日	第 3 日	第 7 日	第 14 日
Cmax (μg/mL)	2.92±0.41	3.04±0.34	3.11±0.32	2.60±0.26
Tmax (h)	4.0±0.0	4.4±0.2	4.3±0.3	4.7±0.3
投与前値(μg/mL)	—	0.95±0.13	0.83±0.08	0.88±0.13
12 時間値(μg/mL)	0.57±0.08	0.64±0.07	0.58±0.04	0.74±0.06

(生物学的測定法, n=7, 平均±S.E.)

2) 高齢者^{21, 22)}

高齢患者 6 例(平均年齢 74.7 歳, 平均体重 45.9kg, Ccr33.3 ~ 72.1mL/min, 平均 52.7mL/min)に 100mg (力価)を経口投与したとき, 血清中濃度は服用 3.3 時間後に Cmax 1.34 μ g/mL となり, 半減期 3.99 時間で消失した。

高齢患者に 100mg を経口投与したときの血清中濃度



高齢患者における薬物動態パラメータ (100mg 投与時)

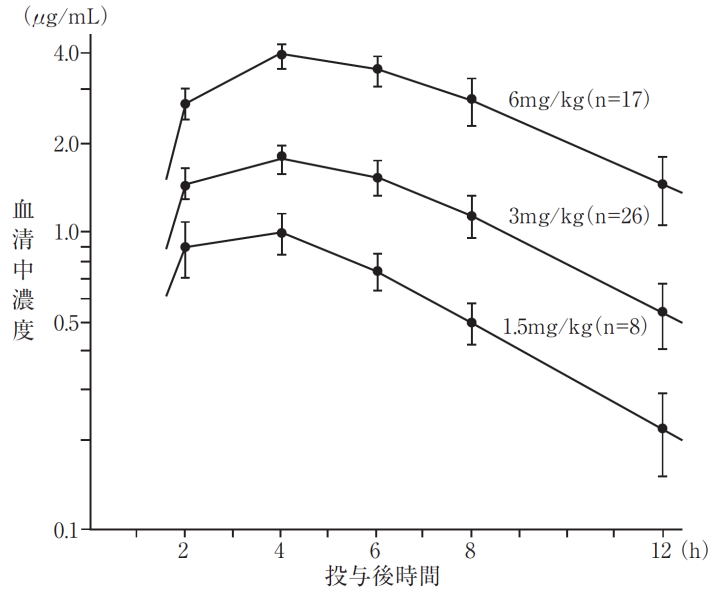
Cmax (μ g/mL)	Tmax (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC _{0-∞} (μ g·h/mL)	U ₀₋₁₂ (対投与量%)
1.34	3.3	3.99	12.17	10.9

(生物学的測定法, n=5, 平均±S.E.)

3) 小児^{23, 24)}

腎機能が正常な小児患者に 1.5, 3.0, 6.0mg (力価) /kg を単回投与した時, 約 3 ~ 4 時間後に最高血清中濃度が得られ, それぞれ 1.14, 2.01, 3.97 μ g/mL であり, 血清中濃度半減期は 3.2 ~ 3.7 時間であった(1.5mg/kg の 1 例を除き, 細粒投与時のデータによる)。

1.5, 3.0 及び 6.0mg/kg を経口投与したときの血清中濃度



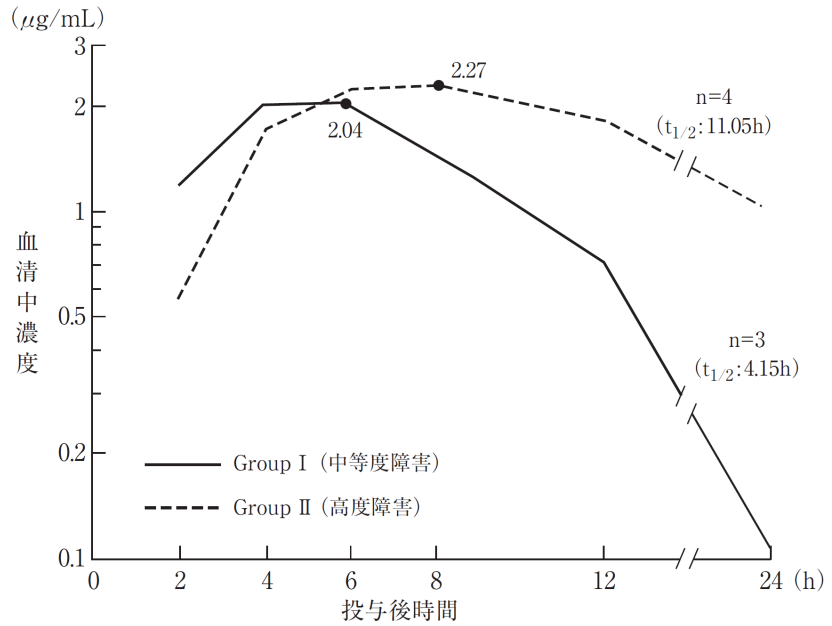
小児に CFIX を経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	Cmax (μg/mL)	Tmax (h)	AUC _{0-∞} (μg·h/mL)	t _{1/2} (h)	U ₀₋₁₂ (対投与量%)
1.5	1.14 ± 0.16	3.2 ± 0.4	8.28 ± 1.07	3.23 ± 0.51	13.3 ± 3.0
3	2.01 ± 0.23	3.1 ± 0.2	16.25 ± 2.58	3.25 ± 0.29	19.3 ± 2.8
6	3.97 ± 0.42	3.6 ± 0.3	39.51 ± 7.88	3.76 ± 0.56	19.6 ± 2.1

(生物学的測定法, 平均 ± S.E.)

4) 腎機能障害患者²⁵⁾

中等度腎機能障害群 ($30 \leq \text{Ccr} < 60 \text{ mL/min}$, $n=3$) と高度腎機能障害群 ($10 \leq \text{Ccr} < 30 \text{ mL/min}$, $n=4$) に、 100 mg (力価) を単回経口投与し比較した。ピーク値は中等度障害群では投与後 6 時間で $2.04 \mu\text{g/mL}$ 、高度障害群では投与後 8 時間で $2.27 \mu\text{g/mL}$ であり、12 時間後の血清中濃度もそれぞれ $0.71 \mu\text{g/mL}$ 、 $1.83 \mu\text{g/mL}$ と高度障害群ほど遷延しており、半減期はそれぞれ 4.15 時間及び 11.05 時間であった。



(4) 中毒域 :

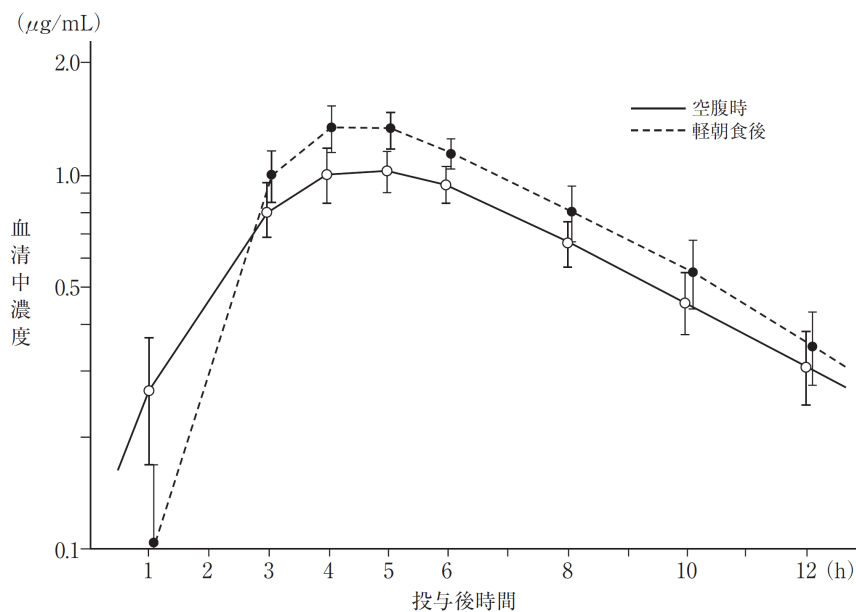
該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響：

食事の影響^{9, 20)}

健康成人に軽朝食後 100mg (力価) を経口投与し、空腹時経口投与の場合と比較した時、血清中濃度は軽朝食後の方がやや高い傾向を示した。また、食後服用した場合には吸収開始時間が遅延する傾向がみられた(服用 1 時間後では軽朝食後の方が低かった)。

空腹時と軽朝食後(100mg 投与)の血清中濃度



健康成人における薬物動態パラメータ(100mg 投与)

食事の有無	Cmax (μg/mL)	Tmax (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (μg·h/mL)	U ₀₋₂₄ (対投与量%)
空腹時	0.99±0.13	4.18±0.21	2.87±0.26	8.73±1.62	19.8±3.1
軽朝食後	1.36±0.15	4.16±0.31	2.96±0.30	10.54±1.74	24.6±3.5

(生物学的測定法, クロスオーバー法, n=6, 平均±S.E.)

(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²⁶⁾：

0.4625/hr (健康成人, 50 ~ 200mg 絶食時単回経口投与時)

(3) バイオアベイラビリティ^{9, 27)} :

健康成人に 100mg (力価) を静注及び経口投与時の AUC 比から求めたセフィキシムのバイオアベイラビリティは 29.5% であった。

健康成人に 100mg を静注及び経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与経路	n	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Tmax (h)	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	t _{1/2} (h)	F*
静脈内投与	6	—	—	29.31	2.52	—
経口投与	12	1.13	3.92	8.66	2.38	29.5

$$F^* = \text{AUC (経口投与)} / \text{AUC (静脈内投与)} \times 100$$

(4) 消失速度定数²⁶⁾ :

0.2942/hr (健康成人, 50 ~ 200mg 絶食時単回経口投与時)

(5) クリアランス²⁷⁾ :

腎クリアランス : 37.40mL/min

総クリアランス : 58.59mL/min

(健康成人, 100mg 静注時)

(6) 分布容積²⁷⁾ :

11.1L (健康成人, 100mg 静注時)

(7) 血漿蛋白結合率²⁸⁾ :

限外ろ過法で求めたセフィキシムの血清蛋白結合率はイヌでは 92.8% であったが, マウス, ラット, ウサギでは 43.6 ~ 61.1% であった。また, ヒト新鮮血清では 70.2 ~ 72.0%, 凍結乾燥ヒト血清(コンセーラ)では 62.9 ~ 66.1% であった。

CFIX 及び類縁抗生物質の血清蛋白結合率

薬剤	濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	結合% (平均 \pm S.E., n=3 ~ 7)					
		ヒト		イヌ	ウサギ	ラット	マウス
		新鮮血清	コンセーラ				
CFIX	5	72.0 \pm 2.6	66.1 \pm 3.4	—	—	—	—
CFIX	30	70.2 \pm 0.4	62.9 \pm 1.6	92.8 \pm 0.8	51.9 \pm 2.7	61.1 \pm 3.6	43.6 \pm 3.1
CCL	30	—	47.0 \pm 1.8	21.7 \pm 2.3	23.1 \pm 2.1	41.0 \pm 2.5	34.2 \pm 4.2
CEX	30	—	23.7 \pm 1.0	17.8 \pm 4.1	5.7 \pm 1.0	16.5 \pm 1.4	4.8 \pm 0.5
AMPC	30	—	37.6 \pm 4.4	33.6 \pm 0.9	20.1 \pm 3.3	18.1 \pm 3.9	15.2 \pm 3.0

— : 実施せず

3. 吸収

吸収部位：腸管

吸収率：バイオアベイラビリティのデータより吸収率は約30%と考えられる。[2. (3)バイオアベイラビリティ]の項参照

腸肝循環：該当しない

<参考>(ラット)²⁸⁾

総胆管カニューレを施したラットにCFIX 100mg/kgを経口投与し、体外に導出した胆汁を別のラットに導入すると、後者のラットの尿中には投与量に対して6.0%の、胆汁中には3.5%のCFIXが排泄された。

これは投与量の9.5%が再吸収されることを示しており、腸肝循環が存在することが認められた。

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性²⁹⁾：

ラットに¹⁴C-セフィキシム 100mg/kgを経口投与すると、脳内放射能濃度は投与後1時間で0.63μg eq/gとなり血清中濃度の約1%とわずかであった。

(2) 血液-胎盤関門通過性：

100mg (力価)を服用した妊婦の分娩時(服用後4～5時間)の臍帯血清中濃度は、母体血清中濃度の約30%、羊水中濃度は4%であり、服用13時間後に分娩した例(1例)では臍帯血清中、羊水中ともに検出されなかった³⁰⁾。200mg (力価)を服用した妊婦の例では、臍帯血清中濃度(服用後3～8時間)は母体血清中濃度の約38%、羊水中濃度(服用後2～8時間)は約14%であり、27時間後に分娩した例(1例)では臍帯血清中、羊水中ともに検出されなかった³¹⁾。

(3) 乳汁への移行性³⁰⁾：

100mg (力価)を服用した授乳中の褥婦(5例)において、服用6時間後までの母乳中にはいずれもCFIXは検出されなかった。

(4) 髄液への移行性：

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性：

1) 喀痰中濃度^{32～36)}

投与量 (力価)	投与方法	Cmax (μg/mL)		喀痰/血清 (%)
		血清	喀痰	
100mg	単回投与	1.57 (4時間)	0.11 (4時間)	7.0
		0.48 (6時間)	< 0.03 (4～8時間)	—
	反復投与 2回/日, 3～7日間	—	0.05 (1～3時間)	—
		0.74 (0時間)	0.08 (1～2時間)	10.8
		1.52 (12時間)	0.06 (3～6時間)	3.9
		—	0.04 (3～6時間)	—
0.42 (6時間)	検出限界以下	—		
0.21 (4時間)	0.03	14.3		
200mg	単回投与	2.62 (6時間)	0.06 (6～10時間)	2.3
		2.39 (6時間)	0.06 (10～12時間)	2.5
		1.44 (4時間)	0.04 (0～2時間)	2.8
		2.38 (6時間)	0.22 (12時間)	9.2
		1.11 (4時間)	0.07 (8時間)	6.3
	反復投与 2回/日, 7日間	3.90 (4時間 20分)	0.16 (0～1時間)	4.1

2) 扁桃組織内濃度³⁷⁾

100mg (力価)を4例に, 200mg (力価)を1例に投与し, 投与後3～4時間までの組織内濃度を測定すると扁桃組織内濃度は0.29μg/mLから0.95μg/mLで, 血清中濃度の21.1%から48.8%が移行した。

扁桃組織内濃度

投与量・投与方法	投与後時間	濃度(μg/g 又は mL)		扁桃組織/ 血清中濃度比(%)
		扁桃組織	血清	
100mg1回投与	3時間 10分	0.42	0.86	48.8
	3時間 30分	0.32	1.52	21.1
	3時間 30分	0.29	0.89	32.6
	4時間 15分	0.72	1.67	43.1
200mg1回投与	3時間	0.95	2.49	38.2

3) 上顎洞粘膜組織内濃度^{37, 38)}

100mg (力価)を服用したとき, 服用3～4時間後の上顎洞粘膜組織内濃度は, 4例中3例に0.53～1.05μg/gが検出され, 血清中濃度の23～47%であった。また200mg (力価)服用2～4時間後では0.69～2.77μg/gであり, 血清中濃度の35～140%であった。

投与量	投与後 (時間)	濃度		上顎洞粘膜組織 内濃度
		血清 ($\mu\text{g/mL}$)	上顎洞粘膜組織 ($\mu\text{g/g}$)	血清中濃度(%)
100mg	3時間00分	2.26	1.05	46.5
	3時間30分	1.94	0.85	43.8
	3時間30分	2.33	0.53	22.7
	4時間00分	1.36	< 0.01	—
200mg	1時間50分	3.56	1.25	35.1
	2時間40分	1.98	2.77	139.9
	3時間40分	0.85	0.69	81.2
	4時間00分	2.53	1.42	56.1
	4時間00分	2.50	1.35	54.0

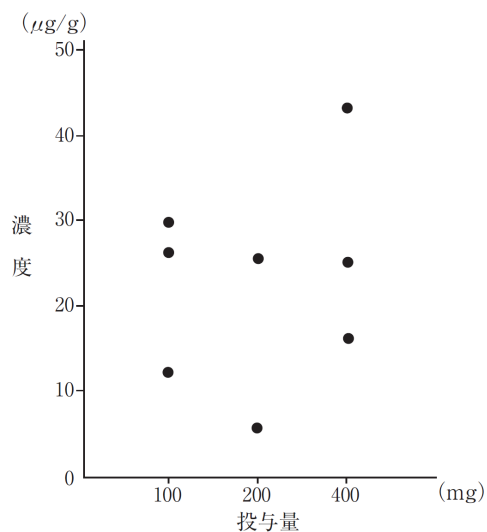
4) 中耳分泌物への移行³⁹⁾

中耳分泌物への移行を慢性中耳炎の症例で検討した結果、初回100mg (力価)投与後4時間の中耳分泌物中濃度は $0.04\mu\text{g/mL}$ 、血清中濃度は $0.45\mu\text{g/mL}$ で分泌物中濃度の対血清比は8.9%であった。また、 $100\text{mg} \times 2$ 回/日、3日間反復投与後12時間の中耳分泌物には $0.19\mu\text{g/mL}$ のCFIXの濃度が認められた。

5) 胆嚢組織内濃度⁴⁰⁾

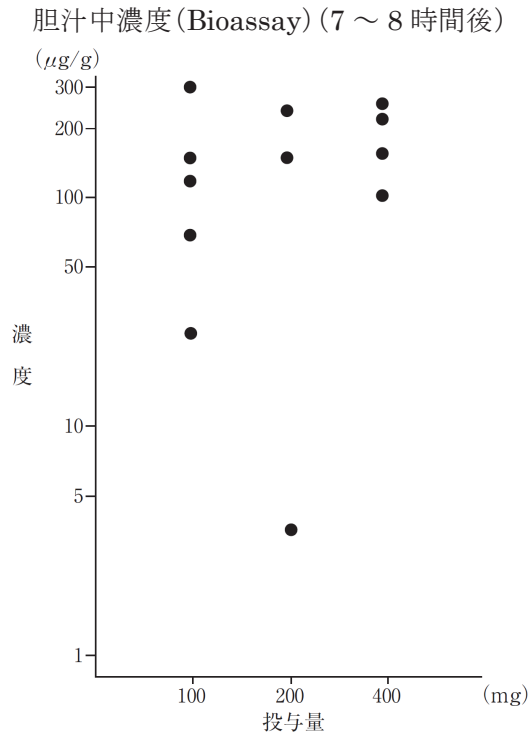
100mg (力価)単回投与時の胆嚢組織内濃度は投与8時間後に $11.8 \sim 29.7\mu\text{g/g}$ 、200mg投与時では8時間後に $5.78 \sim 25.7\mu\text{g/g}$ 、400mg投与時では8～10時間後に $16.3 \sim 43.3\mu\text{g/g}$ であった。より臨床の実際に合致した基礎資料として、100mg (1日200mg、2～3日間)反復4回または6回投与し、最終投与7時間後に採取したヒト胆嚢組織内濃度を測定した結果では $3.54 \sim 4.59\mu\text{g/g}$ であった。

胆嚢組織内濃度(Bioassay)(8～10時間後)



6) 胆汁中濃度⁴⁰⁾

100mg (力価)単回投与時の胆汁中濃度は投与7～8時間後に70～310 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 200mg投与時は投与7時間後に154 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 400mg投与時は投与8時間後に160～264 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。100mg (力価) (1日200mg, 2～3日間)反復4回または6回投与後の胆汁中濃度は7時間後にそれぞれ97.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 102 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。



5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路：

健康成人に200mg (力価)を1日2回2週間連続経口投与した場合、血清及び尿中には未変化体のみが検出され、抗菌活性代謝物質は検出されなかった^{9,41)}ことから、本剤は体内でほとんど代謝を受けないと考えられる。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種：

体内でほとんど代謝を受けないと考えられる。

<参考>チトクロム P450 誘導⁴²⁾

ラットにCFIX 10mg/kgあるいは100mg/kgを3日間経口投与し、チトクロム P450を測定したが、対照群に対して有意な変動は認められず、CFIXはチトクロム P450誘導能を持たないと考えられる。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合：

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率：

健康成人に 50, 100, 200mg (力価) を経口投与した場合、血清及び尿中には抗菌活性代謝物質は認められなかった⁹⁾。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ：

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路：

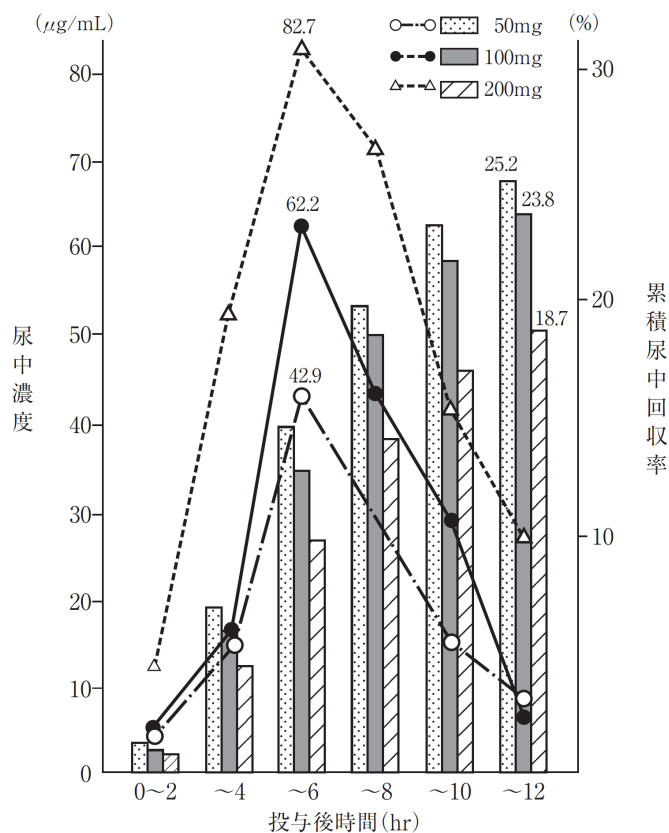
主として腎より排泄される。

(2) 排泄率：

1) 健康成人⁹⁾

健康成人(空腹時)における 50, 100, 200mg (力価) 経口投与時の尿中排泄率(0～12 時間)は約 20～25%で、最高尿中濃度はそれぞれ 42.9 (4～6 時間), 62.2 (4～6 時間), 82.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (4～6 時間)であった。

経口投与時の尿中濃度と尿中回収率(n=12)

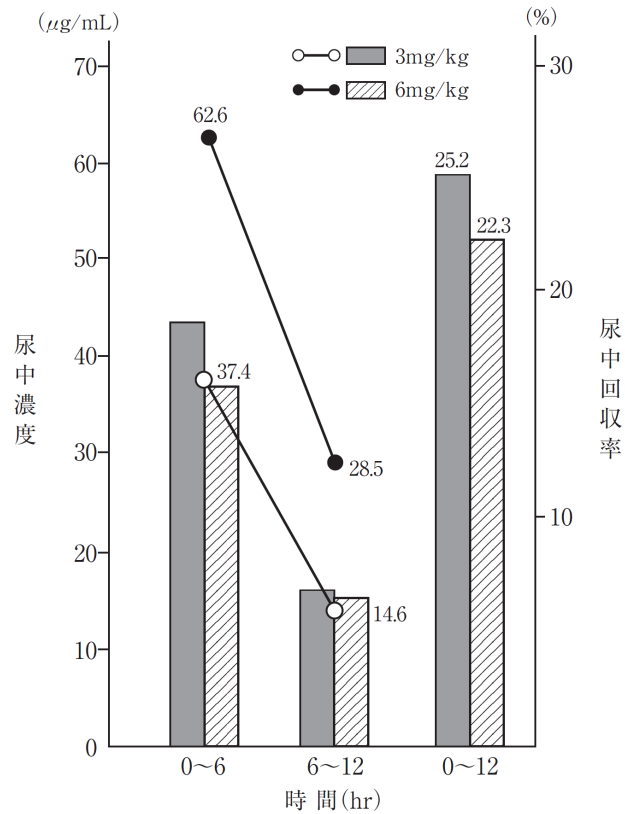


2) 小児

腎機能が正常な小児患者における多施設集計データでは、1.5、3.0、6.0mg (力価) /kg 経口投与時の尿中排泄率(0～12時間)は約13～20%であった([1. (3) 3]小児)の項参照)^{23, 24)}。

小児3例でのcross-over試験では、3mg (力価) /kg 及び6mg (力価) /kg を服用後12時間までの尿中回収率はそれぞれ平均25.2%及び22.3%であった⁴³⁾。

経口投与時の尿中濃度と尿中回収率(小児, n=3)



(3) 排泄速度 :

[(2) 排泄率]の項参照

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

腹膜透析⁴⁴⁾：

CAPD を受けている患者に 400mg (力価) を投与した時, 72 時間までに除去されたセフィキシムは投与量の 1.6% であった(外国人データ)。

血液透析：

週 3 回の血液透析を受けている患者を対象に, 非透析時に 100mg (力価) を 1 回服用し血中濃度を測定した。また透析時に 100mg (力価) を 1 回経口投与し 12 時間後から血液透析を実施した。

非透析時の血清中濃度は平均 $2.9\mu\text{g/mL}$ (T_{max} : 7.3hr), 半減期は 8.6 時間であった。透析時の血中半減期は 3.26 時間であり, 非透析時に比べて約 40% に短縮していた(国内のデータ)⁴⁵⁾。

週 3 回の血液透析を受けている患者に 400mg (力価) を投与した時, 投与 24 時間後までの AUC には, 非透析時と透析時で有意差が認められなかった(外国人データ)⁴⁴⁾。

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(現段階では定められていない)

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)】

本剤の成分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)】

セフェム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者

<解説>

β -ラクタム系抗生物質一般の注意事項であり、本剤の成分によるショックの既往歴のある患者は、本剤の投与によりショックを含む過敏症状を発現する可能性が非常に高く、投与すべきでない。また、セフェム系の抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者も、本剤の投与により過敏症状を発現する可能性が高いため、投与はできる限り避けるべきである。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

[V.治療に関する項目]を参照

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

[V.治療に関する項目]を参照

5. 慎重投与内容とその理由

- (1) ペニシリン系抗生物質に対し、過敏症の既往歴のある患者
- (2) 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギー症状を起しやすい体質を有する患者
- (3) 高度の腎障害のある患者([V.2.用法及び用量]及び[VII.薬物動態に関する項目]の項参照)
- (4) 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。]
- (5) 高齢者([9.高齢者への投与]の項参照)

<解説>

- (1) (2) β -ラクタム系抗生物質一般の注意事項であり,セフェム系抗生物質に対する過敏症の発現頻度がペニシリンアレルギーの既往のある患者で高いとする報告があり,また本人又はその家族に薬剤アレルギー歴,アレルギー疾患などがある患者では,それらの素因を持たない患者に比べ β -ラクタム剤に対する過敏症状の発現頻度が高いことから,アレルギー歴,アレルギー素因のある患者には慎重に投与すべきである。
- (4) 抗生物質一般の注意事項であり,抗生物質の投与により腸内細菌叢が変動しビタミン K の合成が阻害されるため,経口的なビタミン K の摂取が不良な患者では出血傾向などの注意が必要である。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

ショックがあらわれるおそれがあるので,十分な問診を行うこと。

<解説>

β -ラクタム系抗生物質一般の注意事項であり,同系統によるショックなどの過敏症状が多数報告されており,本剤においても過敏症状の発現に留意する必要がある。

アナフィラキシーショックをはじめとする過敏症状を的確に予防する方法は現在のところ確立されておらず,最も重要なことは問診による予防である。なお,過敏症状が発現した場合には,投与は中止し,必要に応じ対症療法を行うこと。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由：

該当しない(現段階では定められていない)

(2) 併用注意とその理由：

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ワルファリンカリウム	ワルファリンカリウムの作用が増強されるおそれがある。ただし,本剤に関する症例報告はない。	腸内細菌によるビタミン K の産生を抑制することがある。

8. 副作用

(1) 副作用の概要：

総症例 12,879 例中 294 例(2.28%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。その副作用症状は、下痢等の消化器症状 112 例(0.87%)、発疹等の皮膚症状 29 例(0.23%)、また、臨床検査値異常は、ALT (GPT) 上昇 78 例(0.61%)、AST (GOT) 上昇 58 例(0.45%)、好酸球増多 26 例(0.20%)等であった。

(再審査結果通知：1996 年 12 月)

(2) 重大な副作用と初期症状：

- 1) **ショック**：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、不快感、口内異常感、喘鳴、眩暈、便意、耳鳴、発汗等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) **アナフィラキシー**：アナフィラキシー(呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等)(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、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) **皮膚障害**：中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN, 0.1%未満)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群, 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、発熱、頭痛、関節痛、皮膚や粘膜の紅斑・水疱、皮膚の緊張感・灼熱感・疼痛等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) **血液障害**：無顆粒球症(0.1%未満, 初期症状：発熱、咽頭痛、頭痛、倦怠感等)、溶血性貧血(0.1%未満, 初期症状：発熱、ヘモグロビン尿、貧血症状等)、血小板減少(0.1%未満, 初期症状：点状出血、紫斑等)があらわれることがあり、また、他のセフェム系抗生物質で汎血球減少があらわれることが報告されているので、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) **腎障害**：急性腎障害等の重篤な腎障害(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。
- 6) **大腸炎**：偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎(0.1%未満)があらわれることがある。腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7) **間質性肺炎、PIE 症候群**：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎、PIE 症候群(各 0.1%未満)等があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

8) 肝機能障害, 黄疸 : AST (GOT), ALT (GPT), Al-P の上昇等を伴う肝機能障害 (0.1%未満), 黄疸 (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, 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) その他の副作用 :

	0.1 ~ 5%未満	0.1%未満
過敏症 ^{注)}	発疹, 蕁麻疹, 紅斑	そう痒, 発熱, 浮腫
血液	好酸球増多	顆粒球減少
肝臓	AST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上昇, Al-P 上昇	
腎臓		BUN 上昇
消化器	下痢, 胃部不快感	悪心, 嘔吐, 腹痛, 胸やけ, 食欲不振, 腹部膨満感, 便秘
菌交代症		口内炎, カンジダ症
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)
その他		頭痛, めまい

注) 発現した場合には, 投与を中止し, 適切な処置を行うこと。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧 :

	承認時迄の調査	使用成績調査 (1987年6月30日~1993年6月29日)
調査施設数	428	1,750
調査症例数 (①)	2,562	10,317
副作用発現症例数 (②)	146	148
副作用発現件数	186	201
副作用発現症例率 (%) (②/①×100)	5.70	1.43

副作用の種類	副作用発現件数(%)	
皮膚・皮膚付属器障害	9 (0.35)	20 (0.19)
発疹	7 (0.27)	13 (0.13)
蕁麻疹	0	1 (0.01)
紅斑	0	3 (0.03)
口唇水疱	0	1 (0.01)
そう痒感	2 (0.08)	1 (0.01)
脱毛(症)	0	1 (0.01)
中枢・末梢神経系障害	1 (0.04)	2 (0.02)
めまい	1 (0.04)	2 (0.02)
自律神経系障害	0	1 (0.01)
心悸亢進	0	1 (0.01)
聴覚・前庭障害	0	1 (0.01)
耳鳴	0	1 (0.01)
その他の特殊感覚障害	1 (0.04)	1 (0.01)
口のにがみ	1 (0.04)	0
味覚異常	0	1 (0.01)
精神障害	0	1 (0.01)
眠気	0	1 (0.01)
消化管障害	52 (2.03)	60 (0.58)
下痢	14 (0.55)	37 (0.36)
軟便	8 (0.31)	3 (0.03)
嘔気	2 (0.08)	1 (0.01)
嘔吐	4 (0.16)	3 (0.03)
胃不快感	7 (0.27)	9 (0.09)
心窩部不快感	0	1 (0.01)
食欲不振	6 (0.23)	3 (0.03)
心窩部痛	4 (0.16)	0
腹痛	3 (0.12)	0
胃痛	2 (0.08)	1 (0.01)
胸やけ	2 (0.08)	0
呑酸	1 (0.04)	0
腹部膨満感	2 (0.08)	0
便秘	2 (0.08)	0
口内炎	0	6 (0.06)
舌の荒れ	1 (0.04)	0
舌炎	0	2 (0.02)
肝臓・胆管系障害	54 (2.11)	41 (0.40)
肝機能障害	0	5 (0.05)
血清 AST (GOT) 上昇	32 (1.25)	26 (0.25)
血清 ALT (GPT) 上昇	46 (1.80)	32 (0.31)
血清ビリルビン上昇	1 (0.04)	1 (0.01)
γ-GTP 上昇	0	1 (0.01)

代謝・栄養障害	10 (0.39)	10 (0.10)
Al-P 上昇	8 (0.31)	10 (0.10)
血清アミラーゼ上昇	2 (0.08)	0
血管(心臓外)障害	0	1 (0.01)
顔面発赤	0	1 (0.01)
赤血球障害	0	2 (0.02)
赤血球減少	0	2 (0.02)
血色素減少	0	2 (0.02)
ヘマトクリット値減少	0	1 (0.01)
白血球・網内系障害	21 (0.82)	11 (0.11)
白血球減少	3 (0.12)	2 (0.02)
顆粒球減少	0	1 (0.01)
好酸球増多	18 (0.70)	8 (0.08)
単球増多	1 (0.04)	0
血小板・出血凝血障害	1 (0.04)	6 (0.06)
血小板減少	1 (0.04)	3 (0.03)
血小板増加	0	3 (0.03)
泌尿器系障害	3 (0.12)	4 (0.04)
血中クレアチニン上昇	0	1 (0.01)
BUN 上昇	3 (0.12)	4 (0.04)
一般的全身障害	2 (0.08)	5 (0.05)
顔面浮腫	0	2 (0.02)
倦怠感	0	2 (0.02)
不快感	0	1 (0.01)
頭痛	1 (0.04)	0
発熱	1 (0.04)	0
抵抗機構障害	0	1 (0.01)
性器カンジダ症	0	1 (0.01)

(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 :

[2.禁忌内容とその理由]

[5.慎重投与内容とその理由]

[6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法]

[8.副作用]の項参照

9. 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

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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

<解説>

SD系ラットに100～1,000mg/kgを妊娠前・妊娠初期、320～3,200mg/kgを器官形成期、周産期・授乳期のそれぞれに経口投与して生殖に及ぼす影響を検討したところ、催奇形性作用は認められず、繁殖能、新生仔の生長、発育、生殖能にも異常は認められていない([IX.2 (3)生殖発生毒性試験]の項参照)。しかし、本剤の妊婦における安全性は確立していないため記載した。

11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

<解説>

本剤は低出生体重児、新生児への使用経験がないため、安全性は確立していない。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

- (1) テステープ反応を除くベネディクト試薬、フェーリング試薬による尿糖検査では偽陽性を呈することがあるので注意すること。
- (2) 直接クームス試験陽性を呈することがあるので注意すること。

<解説>

- (1) ベネディクト試薬またはフェーリング試薬と尿糖の反応：

(還元反応)



セフェム系抗生物質を投与された患者の尿では、尿中に排泄されたセフェム系抗生物質が試薬を還元することにより偽陽性を呈することがある。

- (2) 本剤の試験管内直接クームス陽性化能について検討した結果、32mg/mLの高濃度においても反応の陽性化を導かず、溶血性貧血をもたらす可能性は少ないと考えられている。ただし、セフェム系抗生物質全般の特性からして、本剤でも陽性化の可能性があるので記載した。

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

- (1) カプセル剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]
- (2) 細粒剤交付時：牛乳、ジュース等に懸濁したまま放置しないよう注意すること。

<解説>

- (1) 日薬連発第 240 号(平成 8 年 3 月 27 日付)及び第 304 号(平成 8 年 4 月 18 日付)「PTP 誤飲対策について」に従い設定した。
- (2) 細粒をジュース類に懸濁した場合、経時的に明らかな力価低下がみられた。また、牛乳との懸濁液の場合は 10 日目で力価残存率 94%と経時的な力価低下傾向にあることから記載した。

15. その他の注意

幼若ラットに経口投与した試験において、1,000mg/kg 以上で精子形成抑制作用が発現したとの報告がある。

<解説>

成熟ラット、成熟イヌ及び 2 週齢と 8 週齢幼若イヌ、21 日齢幼若ラットでの反復投与毒性試験⁴⁷⁾、またラットでの生殖試験⁴⁹⁾の結果では精巣及び生殖能に変化は認められず、4 日齢の幼若ラットでの反復投与毒性試験⁴⁸⁾でのみ 1,000mg/kg 以上の大量投与群(経口)で精母細胞の減少がみられた〔IX.2 (3)生殖発生毒性試験〕の項参照)。

16. その他

該当しない

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]参照) :
- (2) 副次的薬理試験 :
該当資料なし
- (3) 安全性薬理試験⁴⁶⁾ :
中枢神経系, 呼吸・循環器系, 自律神経・運動神経系及び消化器系に対して事実上の作用は認められなかった。
- (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⁴⁷⁾ :

単回投与毒性 LD₅₀ (mg/kg)

動物種 性 投与経路	マウス		ラット	
	雄	雌	雄	雌
経口	> 10,000*	> 10,000*	> 10,000*	> 10,000*
皮下	> 10,000	> 10,000*	> 10,000*	> 10,000*
静脈内	5,840	4,420	6,990	7,870

※死亡例なし

- (2) 反復投与毒性試験 :

成熟 SD 系ラットに CFIX 100, 320 及び 1,000mg/kg を 13 週間, 成熟イヌに 100, 200 及び 400mg/kg を 5 週間それぞれ経口投与した。いずれの試験においても薬物投与によると思われる異常所見は認められなかった⁴⁷⁾。

幼若 SD 系ラット(4 日齢)に 22 日間経口投与した時, 1,000mg/kg 以上の投与群で精母細胞の減少が, 3,200mg/kg 投与群で体重増加の抑制に伴う精巣重量の減少がみられた⁴⁸⁾。しかし, 21 日齢の幼若ラットに 3,200mg/kg まで 5 週間経口投与した試験及び幼若イヌに 100, 200, 400mg/kg を 5 週間経口投与した試験では同所見はみられなかった⁴⁷⁾。成熟 SD 系ラットに 100, 320 及び 1,000mg/kg を 53 週間経口投与した試験では, 薬物投与によると思われる有意の変化として, 1,000mg/kg の雌で体重増加度抑制, 雄で尿蛋白質量の増加, 腎重量の増加及び慢性腎症の増強等がみられた⁴⁷⁾。

(3) 生殖発生毒性試験⁴⁹⁾ :

SD系ラットにCFIX100～1,000mg/kgを妊娠前・妊娠初期、320～3,200mg/kgを器官形成期、周産期・授乳期のそれぞれに経口投与して生殖に及ぼす影響を検討したが、繁殖能に影響はみられず、催奇形作用も認められなかった。また、新生仔の生長、発育、生殖能にも異常は認められなかった。

(4) その他の特殊毒性 :

1) 抗原性⁵⁰⁾

マウスにCFIX単独及びCFIXとアジュバントを併用投与したとき、いずれもIgE抗体の産生は認められなかった。

また、モルモットではアジュバントとの併用で抗CFIX IgG及びIgM抗体は産生されずCEX及びCCLにくらべ免疫原性は弱いものであった。

さらに、マウス及びモルモットを用いた免疫交差反応性の試験では、CFIXはCEX、CCL及びCETと全く交差反応性を示さなかった。

2) 腎毒性⁵⁰⁾

ウサギに1,000mg/kgまでを単回経口投与し、腎への影響を検討した結果、薬物による異常所見はなんら認められなかった。SD系ラットに560mg/kgを単独ないし利尿剤と併用し、2週間連続経口投与したが、薬物による異常所見はなんら認められず、利尿剤による腎障害を増悪させることもなかった。

3) 遺伝毒性⁵⁰⁾

CFIXは、細菌を用いた復帰変異試験ならびにマウスを用いた小核試験において突然変異誘発性を示さなかった。

4) 溶血性⁴⁶⁾

CFIXは赤石法による判定でウサギの血液に対して溶血作用を示さなかった。

5) 刺激性⁵⁰⁾

ウサギ皮膚一時刺激性及び眼粘膜刺激性試験のいずれにおいてもCFIXの局所刺激性はきわめて弱いものであった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

- (1) 製剤：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
- (2) 有効成分：該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：製造後 2 年(安定性試験結果に基づく)

3. 貯法・保存条件

カプセル 50mg, カプセル 100mg：室温保存, 気密容器
細粒 50mg：室温保存

4. 薬剤取り扱い上の注意点

- (1) 薬局での取り扱い上の留意点について：
該当資料なし
- (2) 薬剤交付時の取り扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)：
〔Ⅷ.14.適用上の注意〕の項参照

くすりのしおり：有り
- (3) 調剤時の留意点について：
該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

カプセル 50mg
PTP：100 カプセル(10 カプセル×10)
カプセル 100mg
PTP：100 カプセル(10 カプセル×10)
細粒 50mg
バラ：100g
分包：1g×120

7. 容器の材質

カプセル 50mg

PTP : PTP (ポリ塩化ビニルフィルム, アルミニウム箔), 紙箱

カプセル 100mg

PTP : PTP (ポリ塩化ビニルフィルム, アルミニウム箔), 紙箱

細粒 50mg

バラ : ポリエチレン製容器, ポリエチレン製内蓋(乾燥剤付き), ポリプロピレン製キャップ, 紙箱

分包 : 分包(ポリエチレン・セロハンラミネートフィルム), 乾燥剤, ピロー(アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム), 紙箱

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬 : なし

同効薬 : セフポドキシム プロキシセチル, セフジニル, セフテラム ピボキシル等

9. 国際誕生年月日

1987年6月30日(国内開発)

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	承認年月日	承認番号
セフспанカプセル 50mg	1987年6月30日	16200EMZ01861000
セフспанカプセル 100mg	1987年6月30日	16200EMZ01862000
セフспан細粒 50mg	1987年6月30日	16200EMZ01860000

11. 薬価基準収載年月日

販売名	薬価基準収載年月日	薬価基準経過措置期限
セフспанカプセル 50mg	1987年8月28日	—
セフспанカプセル 100mg	1987年8月28日	—
セフспан細粒 50mg	1987年8月28日	—

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

該当しない

13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：1996年12月12日

内容：「製造(輸入)承認事項の一部を変更すれば薬事法第14条第2項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しない。」と判定された。

「効能・効果」の適応菌種のうち腸球菌については有効性が確認できなかったため, 下記のとおり変更。

「レンサ球菌属」→「レンサ球菌属(腸球菌を除く)」

再評価結果公表年月日：2004年9月30日

内容：「製造(輸入)承認事項の一部を変更すれば薬事法第14条第2項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しない。」と判定された。

	変更前	変更後
効能・効果	レンサ球菌属(腸球菌を除く), 肺炎球菌, 淋菌, ブランハメラ・カタラーリス, 大腸菌, クレブシエラ属, セラチア属, プロテウス属, インフルエンザ菌のうち, セフィキシム感性菌による下記感染症 ○気管支炎, 気管支拡張症(感染時), 慢性呼吸器疾患の二次感染, 肺炎 ○腎盂腎炎, 膀胱炎, 淋菌性尿道炎 ○胆のう炎, 胆管炎 ○猩紅熱 ○中耳炎, 副鼻腔炎	<適応菌種> 本剤に感性のレンサ球菌属, 肺炎球菌, 淋菌, モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス, 大腸菌, クレブシエラ属, 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, インフルエンザ菌 <適応症> 急性気管支炎, 肺炎, 慢性呼吸器病変の二次感染, 膀胱炎, 腎盂腎炎, 尿道炎, 胆嚢炎, 胆管炎, 中耳炎, 副鼻腔炎, 猩紅熱

14. 再審査期間

1987年6月30日～1993年6月29日(6年, 終了)

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は, 投薬期間に関する制限は定められていない。

ただし, 使用上の注意には以下の記載がある。

<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。

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
セフspanカプセル 50mg	110918404	6132008M1028	616130405
セフspanカプセル 100mg	110919104	6132008M2024	616130406
セフspan細粒 50mg	110917704	6132008C1022	616130404

17. 保険給付上の注意

該当しない

1. 引用文献

- 1) 長生堂製薬株式会社 社内資料(安定性試験に関する資料)
- 2) 長生堂製薬株式会社 社内資料(安定性試験に関する資料)
- 3) 長生堂製薬株式会社 社内資料(安定性試験に関する資料)
- 4) 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
- 5) 今野 淳 他：日本化学療法学会雑誌,34(11)：1150,1986
- 6) 今野 淳 他：日本化学療法学会雑誌,34(11)：1184,1986
- 7) 荒川創一 他：西日本泌尿器科,48(2)：645,1986
- 8) 馬場駿吉 他：Jpn.J.Antibiot.,40(1)：1,1987
- 9) Nakashima,M.et al.：J.Clin.Pharmacol.,27(5)：425,1987
- 10) 小川道雄 他：日本化学療法学会雑誌,33(S-6)：103,1985
- 11) 上村利明 他：日本化学療法学会雑誌,33(S-6)：109,1985
- 12) 横田 健 他：日本化学療法学会雑誌,33(S-6)：13,1985
- 13) 西野 武志 他：日本化学療法学会雑誌,33(S-6)：75,1985
- 14) 松本 佳巳 他：日本化学療法学会雑誌,33(S-6)：123,1985
- 15) 井上 松久 他：日本化学療法学会雑誌,33(S-6)：1,1985
- 16) 五島瑛智子 他：日本化学療法学会雑誌,33(S-6)：29,1985
- 17) 沢 赫代 他：日本化学療法学会雑誌,33(S-6)：59,1985
- 18) 長生堂製薬株式会社 社内資料
- 19) 長生堂製薬株式会社 社内資料
- 20) 長生堂製薬株式会社 社内資料
- 21) 島田 馨 他：日本化学療法学会雑誌,33(S-6)：298,1985
- 22) 長生堂製薬株式会社 社内資料
- 23) Jpn.J.Antibiot.,39(4)：1986 Cefixime 特集号より集計
- 24) 長生堂製薬株式会社 社内資料
- 25) 前田浩志 他：Jpn.J.Antibiot.,39(10)：2716,1986
- 26) 長生堂製薬株式会社 社内資料
- 27) Nakashima,M.et al.：臨床薬理,17(3)：559,1986
- 28) 坂本 博 他：日本化学療法学会雑誌,33(S-6)：157,1985
- 29) 長生堂製薬株式会社 社内資料
- 30) 高瀬善次郎 他：日本化学療法学会雑誌,33(S-6)：785,1985
- 31) 松田静治 他：日本化学療法学会雑誌,33(S-6)：779,1985
- 32) 小山 優 他：日本化学療法学会雑誌,33(S-6)：312,1985
- 33) 松本文夫 他：日本化学療法学会雑誌,33(S-6)：337,1985
- 34) 林 泉 他：日本化学療法学会雑誌,33(S-6)：253,1985
- 35) 山本真志 他：日本化学療法学会雑誌,33(S-6)：459,1985
- 36) 三木文雄 他：日本化学療法学会雑誌,33(S-6)：401,1985
- 37) 藤巻 豊 他：日本化学療法学会雑誌,33(S-6)：796,1985

- 38) 木下治二 他：日本化学療法学会雑誌,33(S-6)：817,1985
- 39) 大西信治郎 他：日本化学療法学会雑誌,33(S-6)：807,1985
- 40) 谷村弘 他：日本化学療法学会雑誌,33(S-6)：499,1985
- 41) 長生堂製薬株式会社 社内資料
- 42) 長生堂製薬株式会社 社内資料
- 43) 岩井直一 他：Jpn.J.Antibiot.,39(4)：1087,1986
- 44) Guay,D.R.P.et al.：Antimicrob.Ag.Chemother.,30(3)：485,1986
- 45) 小阪 忍 他：診療と新薬,26(2)：241,1989
- 46) 長生堂製薬株式会社 社内資料
- 47) 伊藤位一 他：基礎と臨床,20(7)：3509,1986
- 48) 長生堂製薬株式会社 社内資料
- 49) 藤井登志之 他：基礎と臨床,20(7)：3541,1986
- 50) 小原 要 他：基礎と臨床,20(11)：5863,1986

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XⅢ. 備考

その他の関連資料

該当資料なし