

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2008に準拠して作成

オキサセフェム系抗生物質製剤

注射用ラタモキシセフナトリウム

シオマリン[®]静注用1gShiomarin[®]

剤形	注射用製剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品 ^{注1)} 注1) 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1瓶中 ラタモキシセフナトリウム 1g（力価）
一般名	和名：ラタモキシセフナトリウム 洋名：Latamoxef Sodium
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：1981年12月7日 薬価基準収載年月日：1981年12月28日 発売年月日：1982年1月18日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：塩野義製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	塩野義製薬株式会社 医薬情報センター TEL 0120-956-734 FAX 06-6202-1541 医療関係者向けホームページ http://www.shionogi.co.jp/med/

本IFは2019年3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、医薬品医療機器情報提供ホームページ
<http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認下さい。

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 年が経過した現在、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新たな IF 記載要領が策定された。

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。
- ② IF 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】

- ① IF 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。
- ② IF 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 2008」（以下、「IF 記載要領 2008」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 2008」は、平成 21 年 4 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 2008」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 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、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、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

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、今後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。

(2008 年 9 月)

目 次

I. 概要に関する項目	1	VII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	39
1. 開発の経緯.....	1	1. 警告内容とその理由.....	39
2. 製品の治療学的、製剤学的特性.....	1	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）.....	39
II. 名称に関する項目	2	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由.....	39
1. 販売名.....	2	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由.....	39
2. 一般名.....	2	5. 慎重投与内容とその理由.....	40
3. 構造式又は示性式.....	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法.....	41
4. 分子式及び分子量.....	2	7. 相互作用.....	42
5. 化学名（命名法）.....	2	8. 副作用.....	42
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	2	9. 高齢者への投与.....	47
7. CAS登録番号.....	2	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与.....	47
III. 有効成分に関する項目	3	11. 小児等への投与.....	47
1. 物理化学的性質.....	3	12. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	47
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	4	13. 過量投与.....	47
3. 有効成分の確認試験法.....	5	14. 適用上の注意.....	48
4. 有効成分の定量法.....	5	15. その他の注意.....	48
IV. 製剤に関する項目	6	16. その他.....	48
1. 剤形.....	6	IX. 非臨床試験に関する項目	49
2. 製剤の組成.....	6	1. 薬理試験.....	49
3. 注射剤の調製法.....	7	2. 毒性試験.....	49
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意.....	7	X. 管理的事項に関する項目	52
5. 製剤の各種条件下における安定性.....	7	1. 規制区分.....	52
6. 溶解後の安定性.....	8	2. 有効期間又は使用期限.....	52
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	9	3. 貯法・保存条件.....	52
8. 生物学的試験法.....	14	4. 薬剤取扱い上の注意点.....	52
9. 製剤中の有効成分の確認試験法.....	14	5. 承認条件等.....	52
10. 製剤中の有効成分の定量法.....	14	6. 包装.....	52
11. 力価.....	14	7. 容器の材質.....	52
12. 混入する可能性のある夾雑物.....	14	8. 同一成分・同効薬.....	52
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報.....	14	9. 国際誕生年月日.....	52
14. その他.....	14	10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	52
V. 治療に関する項目	15	11. 薬価基準収載年月日.....	53
1. 効能又は効果.....	15	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.....	53
2. 用法及び用量.....	15	13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容.....	53
3. 臨床成績.....	17	14. 再審査期間.....	53
VI. 薬効薬理に関する項目	19	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報.....	53
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群.....	19	16. 各種コード.....	53
2. 薬理作用.....	19	17. 保険給付上の注意.....	53
VII. 薬物動態に関する項目	27	XI. 文献	54
1. 血中濃度の推移・測定法.....	27	1. 引用文献.....	54
2. 薬物速度論的パラメータ.....	33	2. その他の参考文献.....	55
3. 吸収.....	33	XII. 参考資料	56
4. 分布.....	34	1. 主な外国での発売状況.....	56
5. 代謝.....	38	2. 海外における臨床支援情報.....	56
6. 排泄.....	38	XIII. 備考	56
7. 透析等による除去率.....	38	その他の関連資料.....	56

略号一覧表

略号	一般名	略号	一般名
ABPC	アンピシリン	CTM	セフォチアム
CAZ	セフトジジム	CTX	セフトキシム
CEZ	セファゾリン	PCG	ベンジルペニシリン
CMZ	セフメタゾール	SBT/CPZ	スルバクタム/セフォペラゾン

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ラタモキシセフナトリウムは、1976年塩野義製薬研究所において、グラム陰性菌に対する抗菌力増強を目的として6-アミノペニシラン酸から合成された、従来のセフェム系抗生物質とは化学構造が異なるオキサセフェム系抗生物質である。本邦では1978年から臨床研究が行われ、1981年12月に承認され、翌1982年1月に発売した。

また、本剤は2003年3月31日に再評価品目の指定（厚生労働省告示第141号）を受け、同年9月26日に再評価申請を行った結果、2004年9月30日に、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再評価結果（薬食発第0930002号）を得た。これを受けて同年10月8日「効能・効果」の一部変更を申請し、2005年1月12日承認された。

2. 製品の治療学的、製剤学的特性

- (1) グラム陰性菌及び嫌気性菌に広い抗菌スペクトル、強い抗菌力を示し、殺菌的に作用する。
〔*in vitro*〕（19～22頁）
- (2) 各種グラム陰性菌及び嫌気性菌が産生する β -lactamaseに安定である。〔*in vitro*〕（23～24頁）
- (3) 各種体液内、組織内への移行が良好であり、体内で代謝されずに未変化体のまま主として尿中に排泄される。（27～38頁）
- (4) 敗血症、急性気管支炎、肺炎、膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、胆嚢炎、胆管炎、子宮内感染、子宮付属器炎、化膿性髄膜炎等の感染症1294例（静注、点滴静注、筋注*投与例を含む）における有効率は81.8%（1058例）であった。（16頁）
- (5) 承認時における安全性評価対象例1938例（静注、点滴静注、筋注*投与例を含む）中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は124例（6.40%）に認められた。
再審査終了時における安全性評価対象例29000例（静注、点滴静注、筋注*投与例を含む）中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は1204例（4.15%）に認められた。（41、43～44頁）
（※：シオマリン筋注用は販売中止）
- (6) 重大な副作用：ショック、アナフィラキシー、痙攣を起こすことがある。急性腎障害、汎血球減少、溶血性貧血、偽膜性大腸炎、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、間質性肺炎、PIE症候群があらわれることがある。（41～42頁）

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

シオマリン®静注用1g

(2) 洋名

Shiomarin®

(3) 名称の由来

SHIONOGI + malonic acid + RIN (語呂調整)

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ラタモキシセフナトリウム (JAN) [日局]

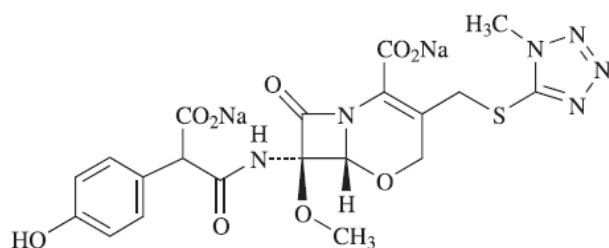
(2) 洋名 (命名法)

Latamoxef Sodium (JAN)

(3) ステム

オキサセファロスポラン酸誘導体系抗生物質：-oxef

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₀H₁₈N₆Na₂O₉S

分子量：564.44

5. 化学名 (命名法)

Disodium(6*R*, 7*R*)-7-[2-carboxylato-2-(4-hydroxyphenyl)acetylaminol]-7-methoxy-3-(1-methyl-1*H*-tetrazol-5-ylsulfanylmethyl)-8-oxo-5-oxa-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylate (IUPAC)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

略号：LMOX

治験成分記号：6059-S

7. CAS 登録番号

64953-12-4

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

湊 均ほか：塩野義製薬製造部部内報告（1980）；

ただし，引用文献番号が付されているものを除く

(1) 外観・性状¹⁾

白色～淡黄白色の粉末又は塊である。

(2) 溶解性¹⁾

表Ⅲ-1 溶解性

(測定温度 20 ± 5°C)

溶媒	溶質 1 g を溶かすに要する溶媒量*	日本薬局方による溶解性の用語
水	1 mL 未満	極めて溶けやすい
メタノール	1 mL 以上 10 mL 未満	溶けやすい
エタノール (95)	100 mL 以上 1000 mL 未満	溶けにくい

*：日局 16 通則 29 による

(3) 吸湿性

臨界相対湿度：約 67%RH

(4) 融点（分解点），沸点，凝固点

融点：80 ～ 95°C（分解）

(5) 酸塩基解離定数

$pK_{a1} = 2.50$ （ $\Delta 3$ -オキサセフェム核の 2 位カルボキシル基）

$pK_{a2} = 3.60$ （ベンジル位のカルボキシル基）

$pK_{a3} = 9.98$ （フェノール性水酸基）

[pH 滴定法]

(6) 分配係数

表Ⅲ-2 分配係数

(測定温度：20°C)

緩衝液 \ 溶媒	クロロホルム	酢酸エチル	ヘキサン
水	0.00007	0.0006	0.00007
pH 1 緩衝液	0.0007	1.87	0.00003
pH 3 緩衝液	0.00003	0.0938	0.00003
pH 5 緩衝液	0.0001	0.0009	0.00004
pH 7 緩衝液	0.00001	0.0009	0.00006
pH 9 緩衝液	0.00009	0.0003	0.00006

(7) その他の主な示性値

・吸光度 $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (270 nm)：200 ～ 230（脱水物に換算して 30 mg，水，1000 mL）

・旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ ：-32 ～ -40°（脱水物に換算したもの 0.5 g，pH 7.0 のリン酸塩緩衝液，50 mL，100 mm）¹⁾

・pH：5.0 ～ 7.0（1.0 g/水 10 mL）¹⁾

2. 有効成分の各種条件下における安定性

湊 均ほか：塩野義製薬製造部部内報告（1980）

(1) 苛酷試験

1) 温・湿度

- ① 保存条件：35℃，密栓，遮光，6ヵ月間
45℃，密栓，遮光，6ヵ月間
60℃，密栓，遮光，6ヵ月間

試験結果：力価の低下が経時的に加速された。

- ② 保存条件：25℃・40%RH（開栓，遮光，6ヵ月間）

試験結果：吸湿が著しく，それによると考えられる力価の低下や外観での色調の変化が著しかった。

2) 光

- 保存条件：25℃，密栓，室内光，27ヵ月間
25℃，開栓，50000 lx，72時間
外気温，密栓，太陽光，6ヵ月間

試験結果：光に対しては比較的安定で，室内散光ではほとんど変化はみられず，太陽光下でも外観の変化は著しいが，力価の低下はそれほど大きくなかった。

(2) 長期保存試験

保存条件：5℃，密栓，遮光，27ヵ月間

試験結果：5℃保存27ヵ月経時で，各試験項目についてほとんど変化を認めなかった。

表Ⅲ-3 有効成分の安定性（長期保存試験）

（3ロットの平均値）

試験項目		保存期間				
		試験開始時	12ヵ月	18ヵ月	24ヵ月	27ヵ月
外観	色	わずかに黄みの白色	同 左	同 左	黄みの白色	同 左
	形状	粉末又は塊	同 左	同 左	同 左	同 左
溶状		微黄色澄明	同 左	同 左	同 左	同 左
力価*		100	96.6	95.1	92.3	92.1
pH		5.72	6.42	6.56	6.66	6.71
旋光度 $[\alpha]_D^{20}$		-37.7°	-34.4°	-33.6°	-33.5°	-32.9°
含湿度 (%)		3.58	3.50	3.58	3.50	3.52
紫外吸収スペクトル		最大波長 224 ~ 228 nm 268 ~ 272 nm	同 左	同 左	同 左	同 左
薄層クロマトグラフィー		—	変化なし	同 左	同 左	同 左

*：初期値に対する残存率 (%) で表示，測定法；bioassay

湊 均ほか：塩野義製薬製造部部内報告（1980）

3. 有効成分の確認試験法

日局「ラタモキシセフナトリウム」の確認試験による。

4. 有効成分の定量法

日局「ラタモキシセフナトリウム」の定量法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 規格及び性状

表IV-1 組成・性状

販売名	シオマリン静注用1g
有効成分 (1 瓶中)	ラタモキシセフナトリウム 1 g (力価)
添加物	D-マンニトール 150 mg
性状・剤形	白色～淡黄白色の軽質の塊又は粉末で, においはなく, 水に極めて 溶けやすい。(注射剤) (凍結乾燥品)
pH	5.0 ~ 7.0 100 mg (力価) /mL 水溶液
浸透圧比 〔生理食塩液 に対する比〕	約 2 1 g (力価) /10 mL 水溶液
容器中の特殊 な気体の有無 及び種類	該当しない

(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「表IV-1 組成・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

上記「表IV-1 組成・性状」参照

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量

上記「表IV-1 組成・性状」参照

(2) 添加物

上記「表IV-1 組成・性状」参照

(3) 電解質の濃度

ラタモキシセフナトリウム 1 g (力価) 中に Na 88.4 mg (3.8 mEq) を含有する。

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

該当しない

3. 注射剤の調製法

4 mL以上の注射用水、5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液を加え、よく振盪して溶解する。ただし、点滴静注を行う場合、注射用水を用いると溶液が等張とならないため用いないこと。

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

湊 均ほか：塩野義製薬製造部部内報告（1980）

(1) 苛酷試験

1) 温・湿度

① 保存条件：60℃（密栓，遮光，6ヵ月間）

試験結果：力価の低下が経時的に加速された。

② 保存条件：25℃・40%RH（開栓，遮光，6ヵ月間）

試験結果：吸湿が大きく、それによると考えられる力価の低下や外観での色調の変化が著しかった。

2) 光

保存条件：25℃，密栓，室内光，24ヵ月間

25℃，開栓，50000 lx，72時間

外気温，密栓，太陽光，6ヵ月間

試験結果：室内光では24ヵ月間ほとんど変化は認められず，太陽光下でも外観の変化は著しいが，力価の低下はそれほど大きくなかった。

(2) 長期保存試験

保存条件：25℃，密栓，遮光，24ヵ月間

試験結果：25℃保存24ヵ月経時で，各試験項目についていずれも規格内にあり，安定であった。

表IV-2 製剤の安定性（長期保存試験）

（3ロットの平均値）

試験項目		保存期間			
		試験開始時	12ヵ月	18ヵ月	24ヵ月
外観	色	ほとんど白色	同 左	同 左	わずかに黄みの白色
	形状	軽質の塊又は粉末	同 左	同 左	同 左
溶状		微黄色澄明	同 左	同 左	同 左
力価*		100	100.9	96.7	95.6
pH		5.46	5.39	5.48	5.47
含湿度 (%)		0.64	0.63	0.73	0.66
紫外吸収 スペクトル		極大吸収 224 ~ 228 nm 268 ~ 272 nm	同 左	同 左	同 左
薄層クロマト グラフィー		—	変化なし	同 左	同 左

*：初期値に対する残存率 (%) で表示，測定法；bioassay

湊 均ほか：塩野義製薬製造部部内報告（1980）

6. 溶解後の安定性

シオマリン溶解後、室温保存では外観は黄色が強くなり、力価は徐々に低下した。

表IV-3 溶解後の安定性

分類	溶解液 (会社名)	配合量		観察 項目	25℃						3℃					
		液量	本剤		配合前	直後	1時間	3時間	6時間	24時間	48時間	24時間	48時間	72時間		
注射用水	大塚蒸留水 (大塚工場- 大塚製薬)	2 mL	0.5 g (力価)	外観	無色	淡黄色	淡黄色	淡黄色	淡黄色	黄色	黄色	淡黄色	淡黄色	淡黄色		
				pH	6.7	5.9	5.9	5.9	5.9	6.0	6.1	6.0	6.0	6.0		
				力価* (%)	—	100	98.9	101.8	102.8	105.3	93.9	102.0	103.3	100.7		
				浸透圧比	0	4.8	—	—	—	—	5.2	—	—	4.9		
		3 mL	0.5 g (力価)	外観	無色	淡黄色	淡黄色	淡黄色	淡黄色	黄色	黄色	淡黄色	淡黄色	淡黄色		
				pH	6.7	5.8	5.9	5.9	5.9	6.1	6.3	6.0	6.1	6.1		
				力価* (%)	—	100	98.4	99.0	95.8	93.7	87.4	100.4	102.9	100.2		
				浸透圧比	0	3.2	—	—	—	—	3.5	—	—	3.2		
		10 mL	1 g (力価)	外観	無色	微黄色	微黄色	微黄色	微黄色	淡黄色	黄色	微黄色	微黄色	微黄色		
				pH	6.7	5.9	5.9	5.9	5.9	6.0	6.1	6.0	6.0	6.0		
				力価* (%)	—	100	99.0	99.7	97.6	95.9	88.0	103.9	100.6	101.2		
				浸透圧比	0	1.9	—	—	—	—	2.1	—	—	2.0		
リドカイン製剤	キシロカイン 注ポリアンブ 0.5% (アストラゼ ネカ)	2 mL	0.5 g (力価)	外観	無色	淡黄色	淡黄色	淡黄色	淡黄色	黄色	黄色	淡黄色	淡黄色	淡黄色		
				pH	6.4	5.9	5.9	5.9	5.9	6.1	6.1	5.9	6.0	6.0		
				力価* (%)	—	100	96.7	102.8	102.6	93.0	79.6	106.2	103.3	97.1		
				浸透圧比	0.1	4.8	—	—	—	—	5.3	—	—	4.8		
		3 mL	0.5 g (力価)	外観	無色	淡黄色	淡黄色	淡黄色	淡黄色	黄色	黄色	淡黄色	淡黄色	淡黄色		
				pH	6.5	6.0	6.0	6.0	6.0	6.1	6.4	6.1	6.1	6.2		
				力価* (%)	—	100	100.0	97.3	97.5	94.0	86.4	98.9	98.3	97.4		
				浸透圧比	0.1	3.3	—	—	—	—	3.6	—	—	3.3		
		生理食塩液	大塚生食注 (大塚工場- 大塚製薬)	10 mL	1 g (力価)	外観	無色	微黄色	微黄色	微黄色	微黄色	淡黄色	淡黄色	微黄色	微黄色	微黄色
						pH	6.7	5.8	—	—	—	5.9	6.1	5.8	5.9	5.9
						力価* (%)	—	100	95.3	104.2	98.9	95.5	85.4	99.8	102.9	98.3
						浸透圧比	1.0	3.0	—	—	—	—	3.2	—	—	3.0
100 mL	1 g (力価)			外観	無色	無色	無色	無色	無色	無色	無色	微黄色	無色	無色	無色	
				pH	6.7	5.9	5.9	5.8	5.8	5.7	5.7	5.8	5.9	5.8		
				力価* (%)	—	100	101.4	100.7	96.7	92.2	84.4	98.7	98.7	101.8		
				浸透圧比	1.0	1.2	—	—	—	—	1.2	—	—	1.2		
500 mL	1 g (力価)			外観	無色	無色	無色	無色	無色	無色	無色	無色	無色	無色	無色	
				pH	6.6	6.0	6.0	6.0	6.0	5.9	5.7	6.0	5.9	5.9		
				力価* (%)	—	100	98.7	101.6	100.8	94.6	89.6	103.4	98.0	97.9		
				浸透圧比	1.0	1.0	—	—	—	—	1.0	—	—	1.0		
ブドウ糖液	ブドウ糖注 5%PL 「フソー」 (扶桑)	10 mL	1 g (力価)	外観	無色	微黄色	微黄色	微黄色	微黄色	淡黄色	黄色	微黄色	微黄色	微黄色		
				pH	4.6	5.8	5.8	5.8	5.8	6.0	6.1	5.9	5.9	6.0		
				力価* (%)	—	100	101.6	99.1	100.3	93.5	82.6	94.0	98.8	98.9		
				浸透圧比	1.1	4.8	—	—	—	—	3.4	—	—	3.2		
		100 mL	1 g (力価)	外観	無色	無色	無色	無色	無色	無色	無色	微黄色	無色	無色	無色	
				pH	4.6	5.8	5.9	5.9	5.9	5.9	5.9	5.9	5.9	5.9		
				力価* (%)	—	100	98.6	99.2	99.4	95.6	88.4	100.2	100.0	99.2		
				浸透圧比	1.1	1.3	—	—	—	—	1.3	—	—	1.3		
		500 mL	1 g (力価)	外観	無色	無色	無色	無色	無色	無色	無色	無色	無色	無色	無色	
				pH	4.6	5.7	5.7	5.8	5.8	5.8	5.9	5.8	5.8	5.8		
				力価* (%)	—	100	103.8	102.6	106.5	91.9	82.7	104.1	94.7	99.7		
				浸透圧比	1.1	1.1	—	—	—	—	1.1	—	—	1.1		

*：初期値に対する残存率(%)で表示，測定法；bioassay

山田秀雄ほか：塩野義製薬研究所所内報告（1978）

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

(1) 配合方法

I：シオマリン 1 g（力価）を当該配合薬剤 2 mL に溶解した後，この溶液を配合薬剤 100 mL に混合した。

II：シオマリン 1 g（力価）を注射用水 2 mL に溶解した後，この溶液に配合薬剤の規定量を混合した。

III：シオマリン 1 g（力価）を注射用水 10 mL に溶解し，その 1 mL を正確に量り，これを配合量の 1/10 量に混合した。

IV：シオマリン 1 g（力価）を輸液 500 mL に溶解した。

V：その他

V₁：シオマリン 1 g（力価）を注射用水 10 mL に溶解し，これを配合薬剤の規定量に混合した。

V₂：シオマリン 1 g（力価）を注射用水 5 mL に溶解し，これを配合薬剤の規定量に混合した。

V₃：シオマリン 1 g（力価）を生理食塩液 4 mL に溶解し，これを配合薬剤の規定量に混合し，生理食塩液で全量を 100 mL とした。

V₄：シオマリン 2 g（力価）を注射用水 20 mL に溶解し，これに配合薬剤の規定量を混合した。

V₅：シオマリン 1 g（力価）を注射用水 20 mL に溶解し，これに配合薬剤の規定量を混合した。

(2) 保存条件：室温保存

(3) 試験項目：配合直後，1，3，6，24 時間後の外観，pH，力価残存率（溶解直後を 100% として算出）について検討

(4) 配合試験薬剤

表Ⅳ-4 配合試験薬剤 (1)

配合剤					
分類	商品名	会社名	配合量	配合法	
対照	注射用水		100 mL	I	
	生理食塩液		100 mL	I	
糖類液	ブドウ糖注5%PL「フソー」	扶桑	100 mL	I	
	大塚糖液5%	大塚工場-大塚製薬	500 mL	IV	
	テルモ糖注50%	テルモ	500 mL	III	
	テルモ果糖注5%	テルモ	500 mL	III	
	マルトス輸液10%	大塚工場-大塚製薬	100 mL	I	
	キリット注5%	大塚工場-大塚製薬	500 mL	IV	
たん 白 ・ ア ミ ノ 酸 製 剤	プロテアミン12注射液	テルモ	200 mL	III	
	プラスアミノ輸液	大塚工場-大塚製薬	500 mL	IV	
血液代用剤・ 電解質	リンゲル液「フソー」	扶桑	100 mL	I	
	EL-3号輸液	エイワイファーマー陽進堂	100 mL	I	
	ラクテック注	大塚工場-大塚製薬	500 mL	IV	
	ラクテックG輸液	大塚工場-大塚製薬	100 mL	I	
	ラクテックD輸液	大塚工場-大塚製薬	500 mL	IV	
	ポタコールR輸液	大塚工場-大塚製薬	500 mL	IV	
	ソリタ-T2号輸液	エイワイファーマー陽進堂	100 mL	I	
	ソリタ-T3号輸液	エイワイファーマー陽進堂	500 mL	III	
	ソリタ-T4号輸液	エイワイファーマー陽進堂	100 mL	I	
	低分子デキストランL注	大塚工場-大塚製薬	100 mL	I	
	低分子デキストラン糖注	大塚工場-大塚製薬	500 mL	IV	
	フルクトラクト注	大塚工場-大塚製薬	500 mL	IV	
	KN1号輸液	大塚工場-大塚製薬	500 mL	IV	
	KN2号輸液	大塚工場-大塚製薬	500 mL	IV	
	KN3号輸液	大塚工場-大塚製薬	500 mL	IV	
	KN4号輸液	大塚工場-大塚製薬	500 mL	IV	
	KNMG3号輸液	大塚工場-大塚製薬	500 mL	IV	
	アスパラカリウム注10mEq	田辺三菱-田辺製薬販売	10 mL	II	
	ヘスパンダー輸液	フレゼニウス カービ ジャパン	100 mL	I	
	アクチット輸液	興和-興和創薬	500 mL	III	
基本輸液用	ハイカリック液-1号	テルモ	700 mL	III	
	ハイカリック液-2号	テルモ	700 mL	III	
ビタミン剤	B1	アリナミンF10注	武田	10 mg/2 mL	II
		アリナミンF50注		50 mg/20 mL	II
	その他	フラビタン注5mg	トーアエイヨー-アステラス	5 mg /1 mL	II
		ナイクリン注射液20mg	トーアエイヨー-アステラス	20 mg/1 mL	II
		パントール注射液100mg	トーアエイヨー-アステラス	50 mg/1 mL	II
	B	ピドキサール注10mg	中外製薬	10 mg/1 mL	II
	K	ケイツーN静注10mg	エーザイ	10 mg/2 mL	II
混合	ビタメジン静注用	第一三共	100 mg	II	
	ネオラミン・スリービー液 (静注用)	日本化薬	10 mL	III	

表IV-4 配合試験薬剤 (2)

配合剤				配合法
分類	商品名	会社名	配合量	
用肝臓	強力ネオミノファーゲンシー静注20mL	ミノファーゲンシーエーザイ	20 mL	II
止血剤	アドナ注(静脈用) 50mg	田辺三菱-田辺製薬販売	50 mg/10 mL	II
	トランサミン注5%	第一三共	250 mg/5 mL	II
強心剤	ネオフィリン注250mg	エーザイ	250 mg /10 mL	II
	エホチール注10mg	日本ベーリンガー	10 mg/1 mL	II
	ジギラノゲン注0.4mg	アイロム製薬=日本ジェネリック	0.4 mg/2 mL	II
血管	ペルサンチン静注10mg	日本ベーリンガー	10 mg/2 mL	II
官循環器	ニコリン注射液500mg	武田	500 mg/10 mL	II
消化器官用剤	ソルコセリル注2mL	東菱薬工-大鵬	2 mL	II
	プリンペラン注射液10mg	アステラス	10 mg/2 mL	II
	ザンタック注射液50mg	グラクソ・スミスクライン	50 mg/2 mL	V ₅₎
	タガメット注射液200mg	大日本住友	200 mg/2 mL	II
抗悪性腫瘍剤	注射用エンドキサン100mg	塩野義	100 mg	II
	オンコピン注射用1mg	日本化薬	1 mg	II
	エクザール注射用10mg	日本化薬	10 mg	II
	5-FU注250協和	協和キリン	250 mg/5 mL	II
	フトラフル注400mg	大鵬	400 mg/10 mL	II
	キロサイド注20mg	日本新薬	20 mg/1 mL	II
	ロイナーゼ注用5000	協和キリン	5000 K.U.	II
	コスメゲン静注用0.5mg	ノバルファーマ	0.5 mg	II
ホル副腎皮質	リンデロン注4mg(0.4%)	塩野義	4 mg /1 mL	II
	水溶性プレドニン20mg	塩野義	20 mg	II
	デカドロン注射液1.65mg	MSD	1.65 mg/0.5 mL	II
	ソル・コーテフ静注用500mg	ファイザー	500 mg	II
	ソル・コーテフ注射用100mg	ファイザー	100 mg	II
局鎮静	ソセゴン注射液15mg	丸石	15 mg/1 mL	II
抗生物質	クラフォラン注射用1g	サノフィ	1 g (力価)	II
	ブロアクト静注用1g	サノフィ	1 g (力価) /20 mL	V ₂₎
	ペントシリン注射用1g	富山化学-大正富山	1 g (力価) /4 mL (生食)	V ₃₎
	ビクシリン注射用1g	Meiji Seika ファルマ	1 g (力価) /4 mL (生食)	V ₃₎
	トブラシン注60mg	東和薬品-ジェイドルフ	60 mg (力価)	II
	パニマイシン注射液100mg	Meiji Seika ファルマ	100 mg (力価) /2 mL	V ₃₎
	アミカシン硫酸塩注射用200mg「日医工」	日医工	200 mg (力価) /2 mL (生食)	V ₃₎
	ゲンタシン注40	MSD	40 mg (力価) /1 mL	V ₃₎
	ホスミシンS静注用2g	Meiji Seika ファルマ	2 g (力価) /10 mL	V ₁₎
			4 g (力価) /20 mL	V ₁₎
	ミノマイシン点滴静注用100mg	ファイザー	200 mg (力価) /10 mL	V ₄₎
	塩酸バンコマイシン点滴静注用0.5g	塩野義	0.5 g (力価) /5 mL	V ₂₎

表Ⅳ-4 配合試験薬剤 (3)

分類	配合剤			配合法
	商品名	会社名	配合量	
その他	アミサリン注200mg	第一三共	200 mg/2 mL	Ⅱ
	テラプチク 静注45mg	エーザイ	45 mg/2 mL	Ⅱ
	メイロン静注7%	大塚工場-大塚製薬	1.4 g/20 mL	Ⅱ
	アタラックス-P注射液(50mg/mL)	ファイザー	50 mg/1 mL	V ₁)
	ピソルボン注4mg	日本ベーリンガー	4 mg/2 mL	V ₁)
	セファランチン注10mg	化研生薬	10 mg/2 mL	V ₁)
	注射用エフオーワイ100	小野薬品	100 mg	V ₁)
	ソルダクトン静注用200mg [※]	ファイザー	200 mg	V ₂)
	タチオン注射用100mg	長生堂-日本ジェネリック	100 mg	Ⅱ

※：併用注意

Ⅷ. 使用上の注意に関する項目 (一部抜粋)

7. 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
利尿剤 フロセミド等	腎障害が発現，悪化するおそれがあるので，併用する場合には腎機能に注意すること。	機序は明確ではないが，利尿剤による細胞内への水分再吸収低下のため，尿細管細胞中の抗菌薬濃度が上昇するとの説がある。

(5) 試験結果

外観変化が認められたものはネオフィリン注 250 mg (極微黄色針状結晶)，ミノマイシン点滴静注用 100 mg (着色：黄色)，注射用エフオーワイ 100 (白濁後沈殿)，ソルダクトン静注用 200 mg[※] (結晶析出)，24 時間以内に残存力価が 90%以下になったものはプロテアミン 12 注射液，ソリタ-T 3 号輸液，KNMG 3 号輸液，エホチール注 10 mg，5-FU 注 250 協和，フトラフル注 400 mg，パニマイシン注射液 100 mg，アミカシン硫酸塩注射用 200 mg「日医工」，ゲンタシン注 40，メイロン静注 7%であった。

表Ⅳ-5 24 時間以内に外観変化 (沈殿，結晶析出等) がみられた薬剤

商品名	配合剤		配合法	外観					pH		残存力価 ^{*1} (%)				
	会社名	配合量		直後	1時間後	3時間後	6時間後	24時間後	直後	6時間後	直後	1時間後	3時間後	6時間後	24時間後
ネオフィリン注 250mg	エーザイ	250 mg/10 mL	Ⅱ	*2	*2	*3	*3	*3	7.44	7.00	100	98.8	102.4	95.9	91.4
ミノマイシン点滴静注用100mg	ファイザー	200 mg (力価) /10 mL	V ₄)	*4	黄色	黄色	黄色	黄色	4.58	4.75	NT	NT	NT	NT	NT
注射用エフオーワイ100	小野薬品	100 mg	V ₁)	白濁	白濁	沈殿	沈殿	沈殿	6.08	6.28	100	NT	98.7	95.6	94.8
ソルダクトン静注用200mg [※]	ファイザー	200 mg	V ₂)	—	—	結晶析出	結晶析出	結晶析出	8.44	8.39	NT	NT	NT	NT	NT

—：変化なし，NT：not tested

*1：初期値に対する残存率 (%) で表示，測定法；bioassay，HPLC (High Performance Liquid Chromatography 液体クロマトグラフィー)

*2：極微黄色澄明，*3：極微黄色針状結晶，*4：混濁するも直ちに消失

※：併用注意

Ⅷ. 使用上の注意に関する項目（一部抜粋）

7. 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
利尿剤 フロセミド等	腎障害が発現，悪化するおそれがあるので，併用する場合には腎機能に注意すること。	機序は明確ではないが，利尿剤による細胞内への水分再吸収低下のため，尿細管細胞中の抗菌薬濃度が上昇するとの説がある。

表Ⅳ-6 24時間以内に残存力価が90%以下になった薬剤

商品名	配合剤		配合法	外観					pH		残存力価*1 (%)				
	会社名	配合量		直後	1時間後	3時間後	6時間後	24時間後	直後	6時間後	直後	1時間後	3時間後	6時間後	24時間後
プロテアミン12注射液	テルモ	200 mL	Ⅲ	—	—	—	—	—	6.40	6.10	100	96.2	89.2	91.7	80.5
ソリタ-T3号輸液	味の素製薬	500 mL	Ⅲ	—	—	—	—	—	5.14	5.16	100	96.9	98.2	96.0	88.1
KNMG3号輸液	大塚工場-大塚製薬	500 mL	Ⅳ	—	—	—	—	*2	5.04	5.04	100	101.5	99.2	98.8	88.7
エホチール注10mg	日本ベーリンガー	10 mg /1 mL	Ⅱ	*3	*3	*3	*3	*3	6.20	6.22	100	101.0	100.3	99.7	88.5
5-FU注250協和	協和キリン	250 mg/5 mL	Ⅱ	*4	*4	*4	*4	*4	8.60	8.10	100	102.6	101.7	93.8	74.2
フトラフル注400mg	大鵬	400 mg/10 mL	Ⅱ	*4	*4	*4	*4	*4	9.47	9.21	100	98.8	94.2	89.4	74.0
パニマイシン注射液100mg	Meiji Seikaファルマ	100 mg (力価) /2 mL	V ₃₎	*5	*5	*5	*5	*5	6.38	6.08	100	101.7	98.1	97.5	88.6
アミカシン硫酸塩注射液200mg「日医工」	日医工	200 mg (力価) /2 mL (生食)	V ₃₎	*5	*5	*5	*5	*5	6.30	5.99	100	100.3	102.1	98.2	89.1
ゲンタシン注40	MSD	40 mg (力価) /1 mL	V ₃₎	*5	*5	*5	*5	*5	5.83	5.72	100	100.2	101.4	97.9	89.8
メイロン静注7%	大塚工場-大塚製薬	1.4 g/20 mL	Ⅱ	—	—	—	—	—	8.32	8.38	100	97.6	93.6	89.8	65.8

—：変化なし

*1：初期値に対する残存率 (%) で表示，測定法；bioassay，HPLC

*2：微々黄色澄明，*3：極微黄色澄明，*4：微黄色澄明，*5：微黄緑色澄明

〔参 考〕

加藤 博ほか：塩野義製薬製造部内報告（1981～1983）
 松田繁雄ほか：塩野義製薬製造部内報告（1984）
 武田美代子ほか：塩野義製薬製造部内報告（1987）
 室井哲夫ほか：塩野義製薬製造部内報告（1988）
 坂元照男ほか：塩野義製薬製造部内報告（1991）
 戸谷貴行ほか：塩野義製薬製造部内報告（1993）
 幸保文治：輸液中における注射剤の配合変化，1981，pp. 299-306，医薬ジャーナル社，大阪

大塚製薬混注情報センター：輸液と配合変化，1981，**3** (4)，39
 大塚製薬混注情報センター：輸液と配合変化，1982，**4** (4)，55
 幸保文治：医薬ジャーナル，1981，**17** (4)，631
 幸保文治：医薬ジャーナル，1982，**18** (9)，1250
 幸保文治：医薬ジャーナル，1982，**18** (9)，1607
 幸保文治：医薬ジャーナル，1982，**18** (10)，1797
 幸保文治：医薬ジャーナル，1983，**19** (11)，2249
 後藤勝博ほか：病院薬学，1983，**9** (6)，498

2013年7月時点での各社添付文書を参考とした。使用に際しては最新の添付文書情報を確認すること。

表IV-7 pH変動試験²⁾

販売名	一般名又は成分 単位/容量	規格 pH 域	試料 pH	(A) 1/10 mol/L HCl (B) 1/10 mol/L NaOH	最終 pH 又は 変化点 pH	移動 指数	変化所見	浸透 圧比
シオマリン Lot No. 10330	1 g (力価) / 注射用水 10 mL	5.0 ~ 7.0	5.61	(A) 10 mL	3.57	2.04	変化なし	約 2
			5.65	(B) 10 mL	9.87	4.22	わずかに 青みを帯 びる	

(注) 浸透圧比：生理食塩液に対する比

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法
- (3) 日局一般試験法「ナトリウム塩の定性反応 (1)」による。

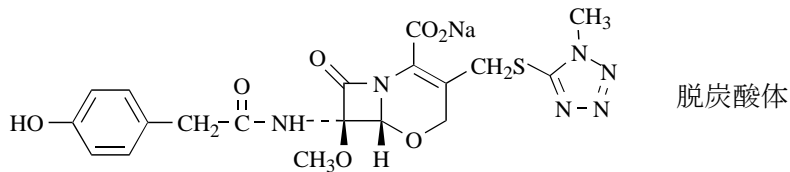
10. 製剤中の有効成分の定量法

局外規第四部その2「注射用ラタモキシセフナトリウム」の力価試験による。

11. 力価

本剤の力価は、ラタモキシセフ ($C_{20}H_{20}N_6O_9S$: 520.47) としての量を重量 (力価) で示す。標準ラタモキシセフ ($C_{20}H_{18}N_6Na_2O_9S$) の 1.085 mg は、1 mg (力価) を含有する。

12. 混入する可能性のある夾雑物



13. 治療上注意が必要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>

ラタモキシセフに感性の大腸菌，シトロバクター属，クレブシエラ属，エンテロバクター属，セラチア属，プロテウス属，モルガネラ・モルガニー，プロビデンシア属，インフルエンザ菌，バクテロイデス属，プレボテラ属（プレボテラ・ビビアを除く）

<適応症>

- 敗血症
- 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
- 腹膜炎
- 胆嚢炎，胆管炎，肝膿瘍
- 子宮内感染，子宮付属器炎，子宮旁結合織炎
- 化膿性髄膜炎

<効能・効果に関連する使用上の注意>

急性気管支炎への使用にあたっては、「抗微生物薬適正使用の手引き」⁶⁴⁾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。

(解説)

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知『抗微生物薬の「使用上の注意」の改訂について』（薬生安発 0327 第 1 号，平成 30 年 3 月 27 日付）を受け，「抗微生物薬適正使用の手引き」（厚生労働省健康局結核感染症課編）に基づき，抗微生物薬の適正使用がなされるよう注意喚起を図った。

2. 用法及び用量

通常，成人には 1 日 1 ～ 2 g（力価）を 2 回に分割して静脈内注射又は点滴静注する。

通常，小児には 1 日 40 ～ 80 mg（力価）/kg を 2 ～ 4 回に分割して静脈内注射又は点滴静注する。

なお，年齢，症状に応じて適宜増減するが，難治性又は重症感染症には，成人では 1 日 4 g（力価），小児では 1 日 150 mg（力価）/kg まで増量し，2 ～ 4 回に分割投与する。

参考：注射液の調製法

4 mL 以上の注射用水，5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液を加え，よく振盪して溶解する。ただし，点滴静注を行う場合，注射用水を用いると溶液が等張とならないため用いないこと。

<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，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。

[参 考]

高度の腎障害のある患者には慎重に投与すること。（海外データ）

表 V-1 腎機能障害時におけるシオマリンの用法・用量の目安^{3,4)}

腎機能検査値			シオマリンの用法・用量	
クレアチンクリアランス (mL/min)	血清クレアチニン (mg/dL)	BUN (mg/dL)	1回量 (通常量に対する%)	投与間隔
$50 \leq \sim < 80$	$1.4 < \sim \leq 1.8$	$20 < \sim \leq 29$	75%	12 時間ごと
$25 \leq \sim < 50$	$1.8 < \sim \leq 3.1$	$29 < \sim \leq 45$	50%	12 時間ごと
$5 \leq \sim < 25$	$3.1 < \sim \leq 7.5$	$45 < \sim \leq 75$	25%	12 時間ごと
< 5	$7.5 <$	$75 <$	25%	24 時間ごと

3 回の透析前後に 1 g（力価）投与しても血中濃度に蓄積性が認められないことから，血液透析患者には透析前後にそれぞれ 1 g（力価）の投与が望ましいとの報告がある⁵⁾。

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

承認時における一般臨床試験での有効性評価対象例は 1294 例（静注，点滴静注，筋注*投与例を含む）であり，有効率は 81.8%（1058 例）であった⁶⁾。

（※：シオマリン筋注用は販売中止）

表 V-2 疾患別臨床効果

疾患名	有効性評価対象例数	有効例数	有効率* (%)
敗血症	32	25	78.1
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	481	391	81.3
膀胱炎	305	230	75.4
腎盂腎炎	207	178	86.0
腹膜炎	49	39	79.6
胆嚢炎，胆管炎	107	91	85.0
肝膿瘍	5	4	—
子宮内感染，子宮付属器炎，子宮旁結合織炎	94	87	92.6
化膿性髄膜炎	14	13	92.9

*：有効率 (%) = (有効例数/有効性評価対象例数) × 100

松本慶蔵：Jpn. J. Antibiot., 1982, **35** (3), 704

表 V-3 分離菌別細菌学的効果

菌種	評価対象株数	消失株数	消失率* (%)
大腸菌	265	246	92.8
シトロバクター属	22	22	100
クレブシエラ属	143	125	87.4
エンテロバクター属	62	53	85.5
セラチア属	133	115	86.5
プロテウス属， モルガネラ・モルガニー， プロビデンシア属	86	82	95.3
インフルエンザ菌	100	99	99.0
バクテロイデス属， プレボテラ属（プレボテラ・ビビアを除く）	26	21	80.8

*：消失率 (%) = (消失株数/評価対象株数) × 100

松本慶蔵：Jpn. J. Antibiot., 1982, **35** (3), 704

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

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

セフェム系注射用抗生物質

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

1) 作用部位

細菌の細胞壁

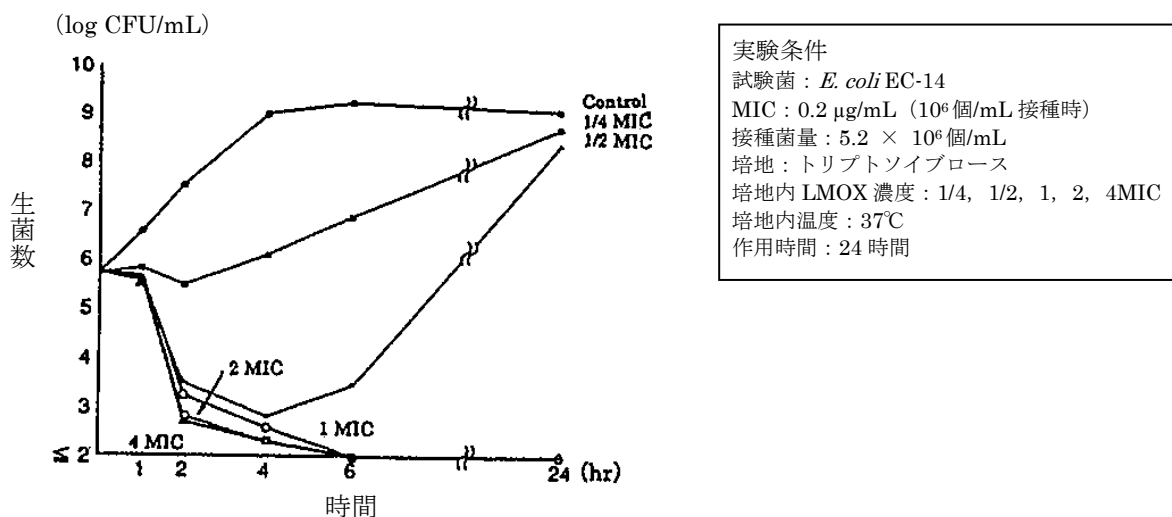
2) 作用機序

ラタモキシセフナトリウム (LMOX) の抗菌作用機序は、セフェム系抗生物質と同様、細菌の細胞壁合成阻害による。LMOX は、グラム陰性菌の細胞外膜透過性が良く、外膜と細胞質膜との間に存在する β -lactamase に対して安定であり、かつ、細胞質膜に存在するムレイン架橋酵素 (penicillin binding protein : PBP) に対する結合親和性が高い (大腸菌の場合、菌細胞の伸長時に必要なムレイン架橋酵素である 1a と 1b 及び細胞分裂時の隔壁合成に必要な酵素である 3 に強い結合親和性を示す) ため、各種グラム陰性菌に対して強い殺菌作用を発揮する。

① 殺菌作用 (*in vitro*)

LMOX の抗菌作用は殺菌的であり、その最小殺菌濃度 (MBC*) と最小発育阻止濃度 (MIC) はほぼ同値を示した⁸⁻¹⁰⁾。

* : Minimum Bactericidal Concentration ; 最小殺菌濃度



図VI-1 24時間連続作用時の生菌数変化

表VI-1 LMOX の MIC と MBC

菌名 (株数)	MIC 又は MBC 範囲 (µg/mL)
<i>E. coli</i> (29)	MIC* ¹ ≤ 0.1 ~ 0.78 MBC* ¹ ≤ 0.1 ~ 0.78
<i>B. fragilis</i> (3)	MIC* ² 0.1 ~ 6.25 MBC* ² 0.1 ~ 6.25

*1 : MIC ; 日本化学療法学会標準測定法に準じて測定 (接種菌量 : 10⁶ CFU/mL)

MBC 測定培地 ; 寒天平板培地

*2 : *B. fragilis* 3株の GAM ブイヨン 18時間培養菌の1白金耳量を、所要濃度の本剤を含有した GAM ブイヨンに接種し、24時間嫌気培養後肉眼的に MIC を判定した。次いで全培地を GAM 平板培地に画線塗抹、48時間嫌気培養後、菌発育がみられなかった最低薬剤濃度を MBC 値と判定した。

② 抗菌スペクトル (*in vitro*)

LMOX は大腸菌, クレブシエラ属, インフルエンザ菌をはじめ, プロテウス属, シトロバクター属, エンテロバクター属並びにセラチア属等のグラム陰性菌及びバクテロイデス属等の嫌気性菌に強い抗菌力を示す⁹⁻¹⁴⁾。

表VI-2 抗菌スペクトル

		好気性菌	
		MIC ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ($\mu\text{g/mL}$)
グラム陰性菌	<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	0.10	<i>Staphylococcus aureus</i> 209P JC-1*
	<i>Citrobacter freundii</i> IFO 12681	0.05	<i>Staphylococcus aureus</i> Smith*
	<i>Klebsiella pneumoniae</i> SRL-1	0.10	<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 14490*
	<i>Enterobacter cloacae</i> ATCC 13047	3.13	<i>Streptococcus pyogenes</i> ATCC 10389*
	<i>Enterobacter aerogenes</i> NCTC 1000	0.78	<i>Streptococcus viridans</i> *
	<i>Serratia marcescens</i> ATCC 13880	0.39	グラム陽性菌
	<i>Proteus mirabilis</i> IFO 3849	0.20	<i>Streptococcus pneumoniae</i> Type I *
	<i>Proteus vulgaris</i> ATCC 6380	0.20	<i>Streptococcus pneumoniae</i> Type II *
	<i>Morganella morganii</i> IF 3848	0.05	<i>Streptococcus pneumoniae</i> Type III *
	<i>Providencia rettgeri</i> Ret-6	0.05	<i>Enterococcus faecalis</i> *
	<i>Providencia inconstans</i> IFO 12930	0.05	<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341 *
	<i>Haemophilus influenzae</i> 88562	0.05	<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633 *
	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> *	0.05	<i>Bacillus cereus</i> IFO 3001 *
	<i>Neisseria meningitidis</i> *	≤ 0.013	<i>Corynebacterium diphtheriae</i> *
	<i>Shigella dysenteriae</i> *	0.20	嫌気性菌
	<i>Shigella sonnei</i> ATCC 11060 *	0.78	<i>Peptococcus anaerobius</i> ATCC 14956 *
	<i>Salmonella typhi</i> *	0.05	<i>Peptococcus prevotii</i> ATCC 9321 *
	<i>Salmonella paratyphi</i> A *	0.05	グラム陽性菌
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9721 *	1.56	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> B-38 *
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 25619 *	6.25	<i>Eubacterium limosum</i> ATCC 8486 *
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> Denken *	25	<i>Bifidobacterium adolescentis</i> 15703 *
	<i>Xanthomonas maltophilia</i> TB-127 *	6.25	<i>Propionibacterium acnes</i> P-15 *
	<i>Pseudomonas putrefaciens</i> IAM 1509 *	25	<i>Clostridium perfringens</i> JAM-3-1 *
	<i>Pseudomonas cepacia</i> ATCC 15416 *	25	<i>Clostridium difficile</i> 0858 *
	<i>Pseudomonas fluorescens</i> ATCC 13525 *	12.5	<i>Clostridium tetani</i> 0706 *
	<i>Pseudomonas pseudomallei</i> NCTC 1691 *	0.78	グラム陰性菌
<i>Pseudomonas putida</i> ATCC 17464 *	100	<i>Bacteroides fragilis</i> ss <i>fragilis</i> 2509	
<i>Alcaligenes faecalis</i> NCTC 655 *	0.10	<i>B. fragilis</i> ss <i>thetaitaomicron</i> IMA-9	
<i>Acinetobacter anitratus</i> NCTC 7844 *	100	<i>B. fragilis</i> ss <i>distasonis</i> Ju-11-1	
<i>Flavobacterium meningosepticum</i> *	50	<i>B. fragilis</i> ss <i>vulgatus</i> ES-15	
<i>Hafnia alvei</i> H-1 *	0.10	<i>B. fragilis</i> ss <i>ovatus</i> 2505	
<i>Yersinia enterocolitica</i> Knapp-1 *	0.20	<i>Bacteroides melaninogenicus</i>	
		<i>Fusobacterium varium</i> B-1083 *	
		<i>Fusobacterium necrophorum</i> S-45 *	
		<i>Fusobacterium nucleatum</i> FN-1 *	
		<i>Veillonella parvula</i> 10790 *	

MIC : 日本化学療法学会標準法に準じて測定 (接種菌量 : 10^6 個/mL)

* : 承認外菌種

③ 臨床分離株に対する LMOX の累積感受性分布 (*in vitro*)^{15,16)}

表VI-3 LMOX の MIC 分布 (1)

菌名	株数	LMOX の MIC (μg/mL) : 累積%を示す												
		≤ 0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	> 64	
グラム陰性菌	<i>E. coli</i>	162	6.8	61.1	85.2	92.0	98.1	99.4	100					
	<i>C. freundii</i> group*	62	6.5	56.5	72.6	77.4	80.6	85.5	90.3	95.2	96.8	100		
	<i>K. pneumoniae</i>	82	3.7	63.4	85.4	95.1	97.6							100
	<i>K. oxytoca</i>	56	3.6	71.4	87.5	94.6	98.2				100			
	<i>E. cloacae</i>	76	1.3	40.8	63.2	73.7	78.9	82.9	84.2	86.8	97.4	98.7		100
	<i>E. aerogenes</i>	42		21.4	61.9	66.7	73.8	81.0	90.5	95.2	97.6	100		
	<i>S. marcescens</i>	102			36.3	72.5	84.3	91.2	93.1			96.1	97.1	100
	<i>P. mirabilis</i>	66		53.0	90.9	100								
	<i>P. vulgaris</i>	65		9.2	81.5	98.5	100							
	<i>M. morgani</i>	61		27.9	91.8	100								
	<i>Providencia</i> spp.**	42	16.7	50.0	78.6	83.3		85.7	92.9	100				
	<i>H. influenzae</i>	94	35.1	39.4	51.1	76.6	95.7	100						

MIC 測定 : CLSI に準じた微量液体希釈法で測定 (2004 年臨床分離株)

* : *C. freundii* group 62 株の内訳は *C. freundii* 57 株, *C. braakii* 5 株

** : *Providencia* spp. 42 株の内訳は *P. rettgeri* 28 株, *P. stuartii* 13 株, *P. alcalifaciens* 1 株

表VI-3 LMOX の MIC 分布 (2)

菌名	株数	LMOX の MIC (μg/mL) : 累積%を示す												
		≤ 0.063	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	> 64	
性嫌菌気	<i>B. fragilis</i>	39					48.7	51.3	59.0	82.1	87.2	92.3	94.9	100

MIC 測定 : CLSI に準じた寒天平板希釈法で測定 (2004 年臨床分離株)

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 感染治療効果 (マウス)

各種グラム陰性菌によるマウス (ICR 系) の実験的腹腔内感染に対して, LMOX はセフェム系抗生物質 (CEZ, CMZ 等) よりもすぐれた治療効果を示した¹⁷⁾。

表VI-4 マウスにおける実験的腹腔内感染に対する治療効果

細菌	攻撃菌量 (ムチン添加) (CFU/mouse)	MIC (μg/mL) *1			ED ₅₀ (mg/kg) *2		
		LMOX	CEZ	CMZ	LMOX	CEZ	CMZ
<i>E. coli</i> EC-14	3 × 10 ⁴	0.1	0.78	0.78	0.049	2.35	1.18
<i>K. pneumoniae</i> KL-76	5 × 10 ⁶	0.2	1.56	1.56	0.23	3.75	3.76
<i>P. mirabilis</i> PR-4	4 × 10 ⁶	0.1	3.13	1.56	0.25	7.98	11.1
<i>P. vulgaris</i> CN-329* ³	7 × 10 ⁵	0.2	> 100	1.56	0.52	56.4	16.3
<i>P. rettgeri</i> RET-21	9 × 10 ⁶	0.39	> 100	6.25	2.77	363	97.6
<i>M. morgani</i> MOR-50* ³	3 × 10 ⁶	0.2	> 100	3.13	1.41	178	10.6
<i>E. aerogenes</i> TB-510* ⁴	1 × 10 ⁵	0.39	50	> 100	0.14	77.1	135
<i>E. cloacae</i> CL-25* ⁴	6 × 10 ⁵	0.39	> 100	> 100	0.10	> 500	133
<i>C. freundii</i> CT-23* ⁴	8 × 10 ⁵	0.1	50	1.56	0.089	74.9	9.80
<i>S. marcescens</i> ATCC-13880* ⁴	3 × 10 ⁴	0.39	> 100	12.5	0.99	> 500	60.1

*1 : 接種菌量 ; 10⁶ 個/mL

*2 : 薬剤は菌接種 1 及び 5 時間後の 2 回皮下注射し, ED₅₀ 値は 1 回の投与量で示した。

*3 : CEZ の承認外菌種

*4 : CEZ, CMZ の承認外菌種

2) β -lactamase に対する安定性 (*in vitro*)

各種グラム陰性菌及び嫌気性菌が産出する不活化酵素 (β -lactamase) に対して安定である (18-23)。

表VI-5 グラム陰性菌 15 株から得た不活化酵素に対する安定性

37°C, 4 時間作用後の残存力価 ($\mu\text{g/mL}$)

初期値 = 50 $\mu\text{g/mL}$

: 50 : 35 ~ 20
 : 50 ~ 35 : 20 ~ 2
 : < 2

薬 剤	細 菌														
	<i>E. coli</i> 35	<i>E. coli</i> ML-1410 RGN-238	<i>E. coli</i> ML-1410 RGN-823	<i>E. coli</i> 121	<i>K. pneumoniae</i> GN-69*1	<i>C. freundii</i> GN-346*3	<i>E. cloacae</i> No. 91*3	<i>P. mirabilis</i> GN-79	<i>P. vulgaris</i> GN-76*1	<i>P. vulgaris</i> No. 9*1	<i>P. rettgeri</i> GN-624*1	<i>P. inconstans</i> GN-627*2	<i>S. marcescens</i> No. 78*4	<i>P. aeruginosa</i> No. 47*5	<i>P. aeruginosa</i> No. 11*5
ABPC (アンピシリン)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
PIPC (ピペラシリン)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
CEZ (セファゾリン)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
CMZ (セフメタゾール)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
CTM (セフォチアム)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
CTX (セフォタキシム)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
CPZ (セフォペラゾン)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
CZX (セフチゾキシム)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
CMX (セフメノキシム)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
CAZ (セフトラジウム)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
CBPZ (セフブペラゾン)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
CTRX (セフトリアキソン)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
FMOX (フロモキシセフ)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
LMOX (ラタモキシセフ)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

NT : not tested

*1 : ABPC の承認外菌種

*2 : ABPC, CTM, CPZ, CBPZ の承認外菌種

*3 : ABPC, CEZ, CMZ, FMOX の承認外菌種

*4 : ABPC, CEZ, CMZ, CTM, FMOX の承認外菌種

*5 : ABPC, CEZ, CMZ, CTM, CTX, CZX, CMX, CBPZ, CTRX, FMOX, LMOX の承認外菌種

表VI-6 嫌気性菌7株から得た不活化酸素に対する安定性

37°C, 4 時間作用後の残存力価 (µg/mL)

初期値 = 50 µg/mL

□ : 50

◻ : 50 ~ 35

◻ : 35 ~ 20

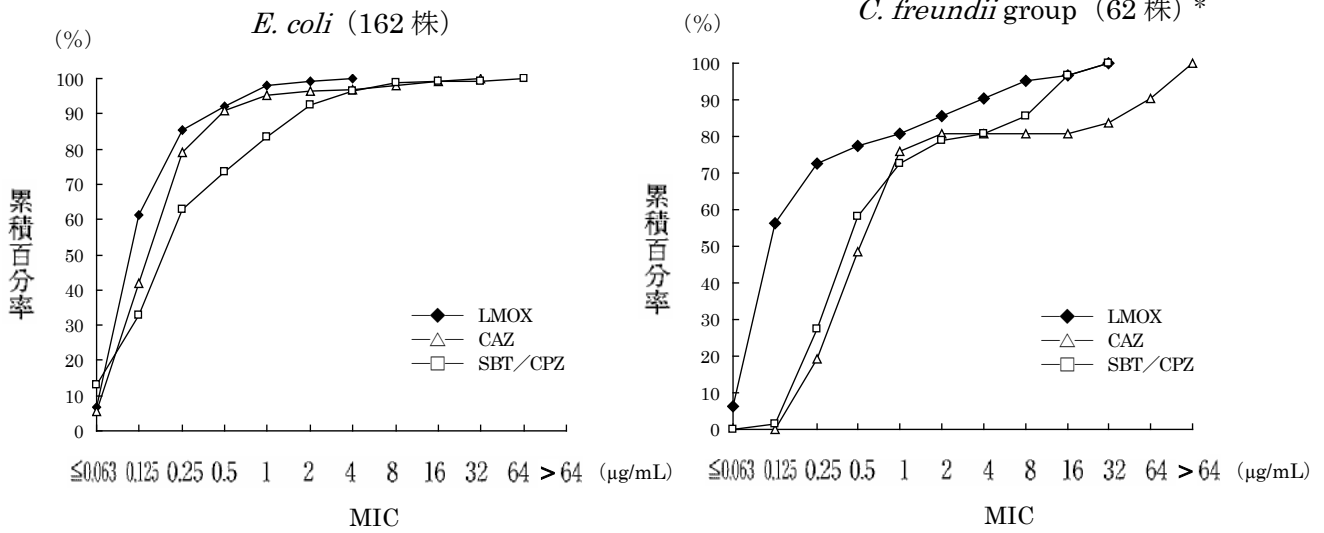
◻ : 20 ~ 2

◻ : < 2

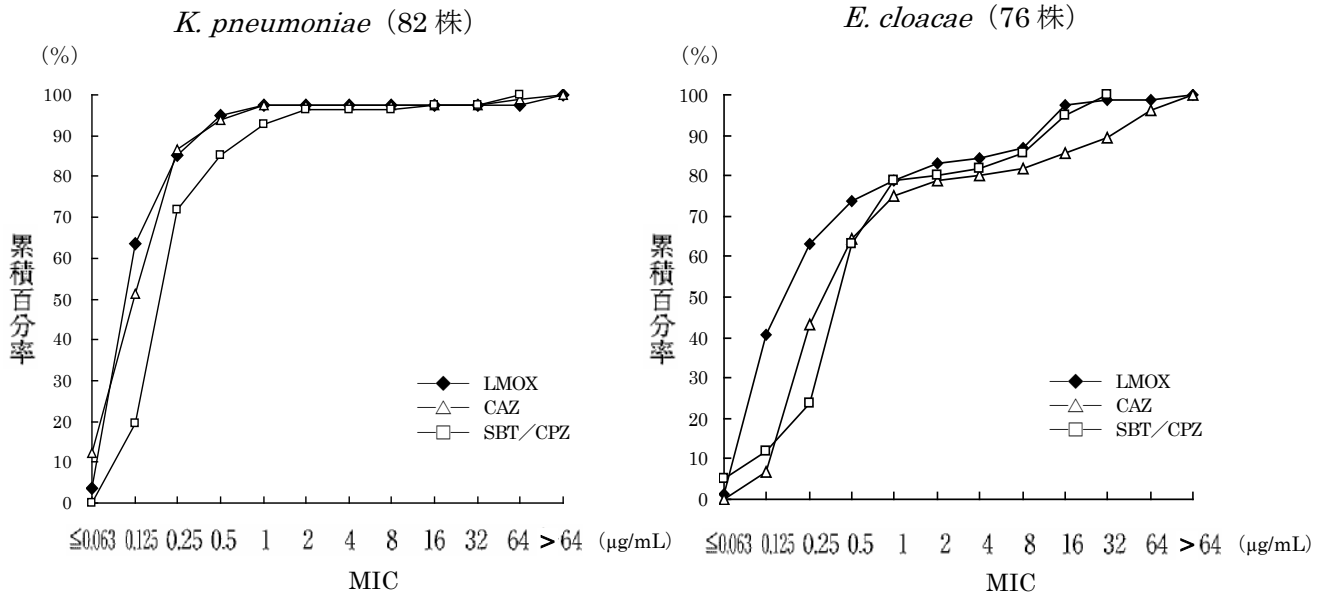
薬 剤	細 菌						
	<i>B. fragilis</i> No. 19*	<i>B. fragilis</i> No. 32*	<i>B. fragilis</i> No. 48*	<i>B. fragilis</i> No. 69*	<i>B. fragilis</i> GM7000*	<i>B. fragilis</i> GM7002*	<i>B. fragilis</i> GM7004*
ABPC (アンピシリン)	◻	◻	◻	◻	◻	◻	◻
PIPC (ピペラシリン)	◻	◻	◻	◻	◻	◻	◻
CEZ (セファゾリン)	◻	◻	◻	◻	◻	◻	◻
CMZ (セフメタゾール)	◻	◻	◻	◻	◻	◻	◻
CTM (セフォチアム)	◻	◻	◻	◻	◻	◻	◻
CTX (セフォタキシム)	◻	◻	◻	◻	◻	◻	◻
CPZ (セフォペラゾン)	◻	◻	◻	◻	◻	◻	◻
CZX (セフチゾキシム)	◻	◻	◻	◻	◻	◻	◻
CMX (セフメノキシム)	◻	◻	◻	◻	◻	◻	◻
CAZ (セフトジジム)	◻	◻	◻	◻	◻	◻	◻
CBPZ (セフブペラゾン)	◻	◻	◻	◻	◻	◻	◻
CTRX (セフトリアキソン)	◻	◻	◻	◻	◻	◻	◻
LMOX (ラタモキセフ)	◻	◻	◻	◻	◻	◻	◻

* : ABPC, CEZ, CTM の承認外菌種

3) 臨床分離株に対する抗菌力 (*in vitro*)^{15,16)}

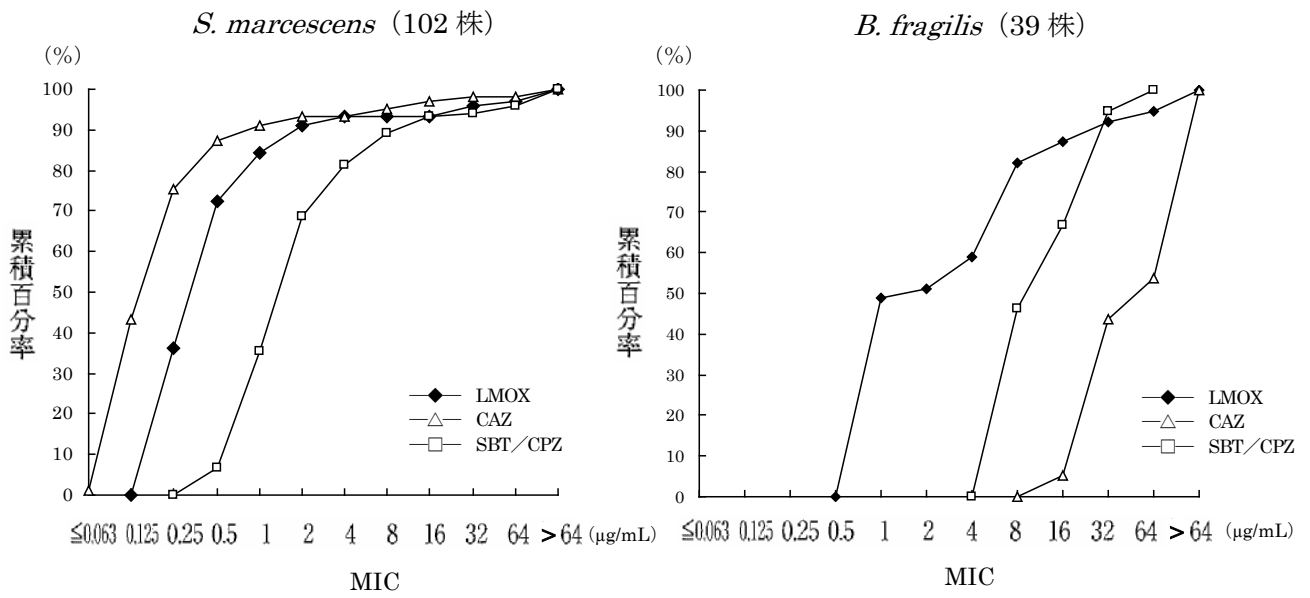


* : *C. freundii* group 62 株の内訳は *C. freundii* 57 株, *C. braakii* 5 株



MIC 測定 : CLSI に準じた微量液体希釈法で測定 (2004 年臨床分離株)

図VI-2 臨床分離株に対する MIC 分布 (1)



MIC 測定：CLSI に準じた微量液体希釈法又は寒天平板希釈法で測定（2004 年臨床分離株）

図VI-2 臨床分離株に対する MIC 分布 (2)

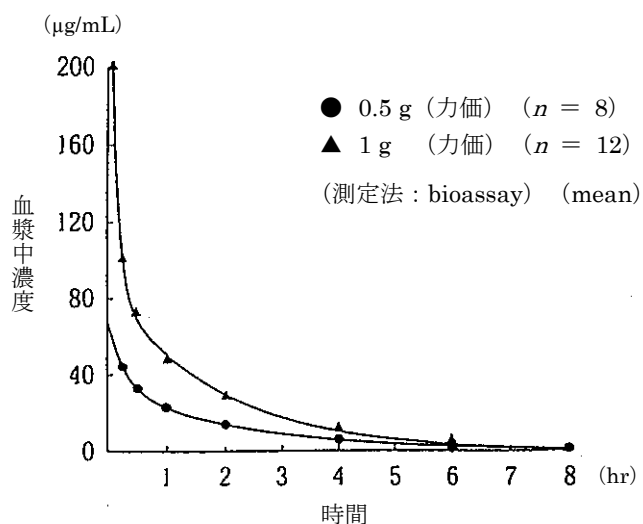
(3) 作用発現時間・持続時間

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
- (2) 最高血中濃度到達時間
- (3) 臨床試験で確認された血中濃度
 - 1) 健康成人
 - ① 静注時²⁴⁾



図VII-1 静注時の血漿中濃度（健康成人）

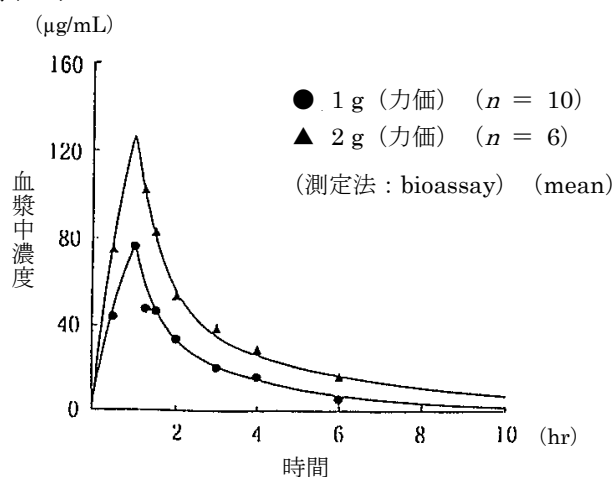
表VII-1 薬物動態パラメータ（健康成人）

記号	投与量 [g (力価)]	n	$C_{15\text{min}}^*$ ($\mu\text{g/mL}$)	$T_{1/2} (\beta)$ (hr)
●	0.5	8	44.3 \pm 7.5	1.55 \pm 0.32
▲	1	12	101.2 \pm 13.8	1.64 \pm 0.45

* : 血漿中濃度（投与 15 分値）

（測定法：bioassay）（mean \pm S.D.）

② 1 時間点滴静注時²⁴⁾



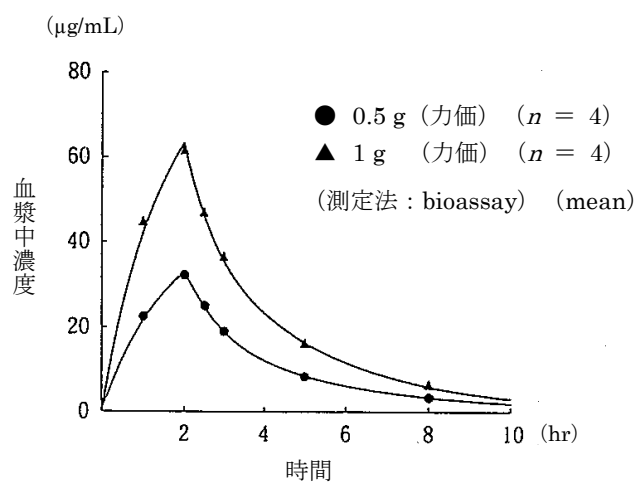
図VII-2 1 時間点滴静注時の血漿中濃度 (健康成人)

表VII-2 薬物動態パラメータ (健康成人)

記号	投与量 [g (力価)]	n	C _{max} (µg/mL)	T _{1/2} (β) (hr)
●	1	10	77.2 ± 9.1	2.21 ± 0.28
▲	2	6	133.8 ± 11.8	3.60 ± 1.56

(測定法 : bioassay) (mean ± S.D.)

③ 2 時間点滴静注時²⁴⁾



図VII-3 2 時間点滴静注時の血漿中濃度 (健康成人)

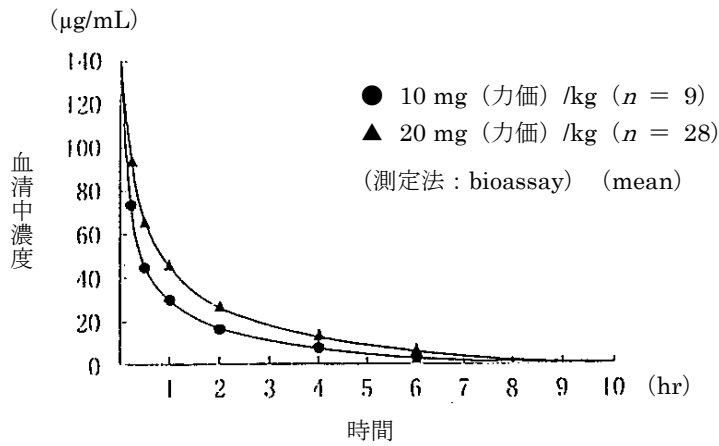
表VII-3 薬物動態パラメータ (健康成人)

記号	投与量 [g (力価)]	n	C _{max} (µg/mL)	T _{1/2} (β) (hr)
●	0.5	4	32.2 ± 1.9	1.91 ± 0.48
▲	1	4	61.4 ± 6.3	2.18 ± 0.23

(測定法 : bioassay) (mean ± S.D.)

2) 腎機能正常小児²⁵⁾

① 静注時



図VII-4 静注時の血清中濃度 (腎機能正常小児)

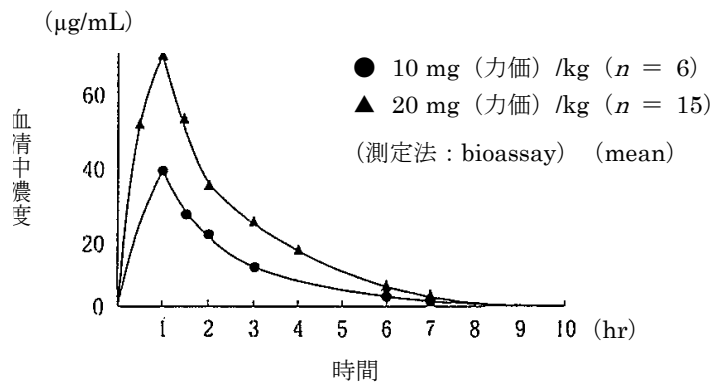
表VII-4 薬物動態パラメータ (腎機能正常小児)

記号	投与量 [mg (力価) /kg]	n	C _{15min} * (µg/mL)	T _{1/2} (β) (min)
●	10	9	76.0	83
▲	20	28	96.6	103

* : 血清中濃度 (投与 15 分値)

(測定法: bioassay) (mean)

② 1 時間点滴静注時



図VII-5 1 時間点滴静注時の血清中濃度 (腎機能正常小児)

表VII-5 薬物動態パラメータ (腎機能正常小児)

記号	投与量 [mg (力価) /kg]	n	C _{max} (µg/mL)	T _{1/2} (β) (min)
●	10	6	39.8	94
▲	20	15	71.4	103

(測定法: bioassay) (mean)

3) 高齢者

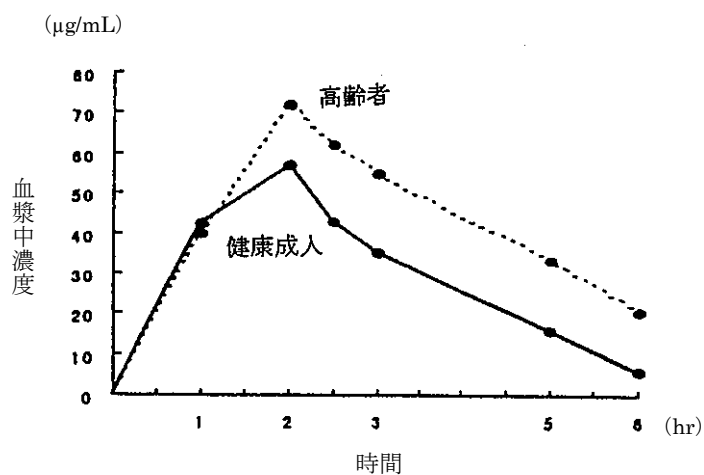
血清クレアチニン 1.4 mg/dL 以下の高齢者（平均年齢 71 歳）に 1 g（力価）2 時間点滴静注したときの血漿中濃度と半減期 ($T_{1/2}$) は下図のとおりであり、半減期 ($T_{1/2}$) は健康成人（平均年齢 28 歳）の約 2 倍に延長した²⁶⁾。

群	<i>n</i>	年齢 (歳) 注1	$T_{1/2}$ (β) 注2 (min)
—— 健康成人	6	28 ± 7.0	119
----- 高齢者	4	71 ± 4.5	255

注 1 : mean ± S.D.

(測定法 : bioassay)

注 2 : mean

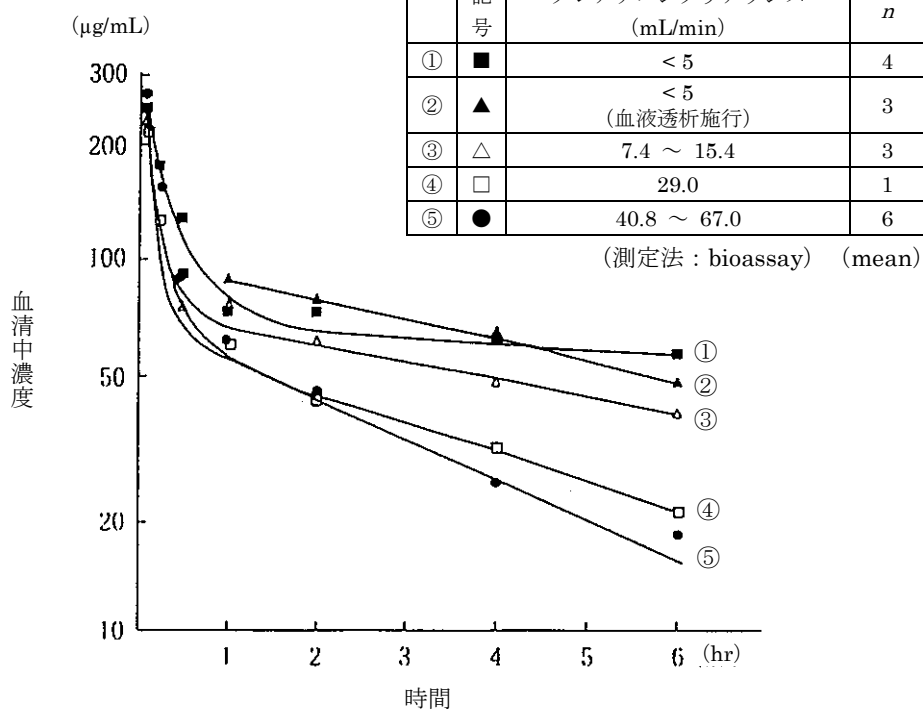


図Ⅶ-6 高齢者及び健康成人における 1 g（力価）2 時間点滴静注時の血漿中濃度の比較

4) 腎機能障害患者

腎機能の低下に伴い、血中半減期の延長及び尿中排泄遅延が認められた。したがって、腎機能障害患者に対する場合には投与量並びに投与間隔の適切な調節が必要である²⁷⁻²⁹⁾。

1 g (力価) 静注



図VII-7 静注時の血清中濃度 (腎機能障害患者)

表VII-6 薬物動態パラメータ (腎機能障害患者)

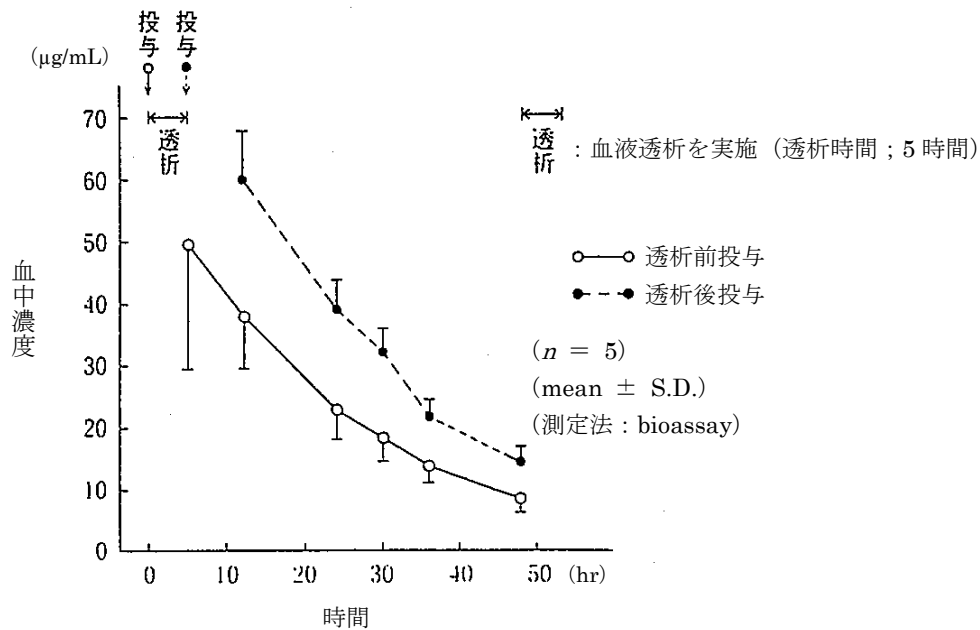
記号	クレアチンクリアランス (mL/min)	n	血清中濃度 (μg/mL)		T _{1/2} (β) (hr)
			5分値	1時間値	
■	< 5	4	240.0	71.4	12.25
▲	< 5 (血液透析施行)	3	NT	87.7	5.38
△	7.4 ~ 15.4	3	222.0	73.3	8.03
□	29.0	1	220.0	60.0	3.07
●	40.8 ~ 67.0	6	264.8	61.0	2.68

NT : not tested

(測定法 : bioassay) (mean)

5) 血液透析患者⁵⁾

1回の透析前後に1g（力価）静注時（血液透析患者5例，クロスオーバー法）



図VII-8 透析前又は透析後静注時の血中濃度（血液透析患者）

[参 考]

3回の透析前後に各1g（力価）静注時

血液透析患者7例に3回の透析前後に1g（力価）静注投与しても，血中濃度に蓄積性が認められなかったことから，血液透析患者には透析前後にそれぞれ1g（力価）の投与が望ましいとの報告がある⁵⁾。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

41頁「VIII. 7. 相互作用」の項参照

2) 併用薬の影響

41頁「VIII. 7. 相互作用」の項参照

(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) コンパートメントモデル

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

表VII-7 薬物速度論的パラメータ³⁰⁾

投与方法	投与量 [g (力価)]	n	K ₁₂ (hr ⁻¹)	K ₂₁ (hr ⁻¹)	K ₁₀ (hr ⁻¹)	T _{1/2} (β) (hr)	V (L)	
静注	0.5	4	2.31	2.33	0.94	1.6	10.36	
	1	4	4.65	3.57	1.34	1.3	8.52	
点滴静注	1時間	1	4	0.32	0.71	0.59	2.2	11.03
	2時間	1	4	0.45	0.93	0.58	2.1	11.57
		2	4	0.76	1.33	0.72	1.7	10.21

(測定法：bioassay) (mean)

(3) バイオアベイラビリティ

表VII-8 健康成人におけるAUC³⁰⁾

投与方法	投与量 [g (力価)]	n	AUC (μg/mL/hr)	
静注	0.5	4	102.3	
	1	4	201.7	
点滴静注	1時間	1	223.0	
	2時間	0.5	4	119.6
		1	4	221.0
		2	4	427.4

(測定法：bioassay) (mean)

(4) 消失速度定数

上記「表VII-7 薬物速度論的パラメータ」参照

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

上記「表VII-7 薬物速度論的パラメータ」参照

(7) 血漿蛋白結合率

限外ろ過法にて測定した血漿蛋白結合率は60%であった³¹⁾。

3. 吸収

該当しない

[参考]

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサル各動物を対象として、LMOXの静脈内又は筋肉内投与時の血漿中濃度を生物学的測定法により測定し、表VII-9に示した。血漿中濃度は各種動物共明らかに投与量と相関していた³¹⁾。

表VII-9 動物における血漿中濃度

動物種	n	投与経路	投与量 (mg/kg)	血漿中濃度 (µg/mL)							T _{1/2} (分)
				5分	10分	20分	60分	90分	120分	180分	
マウス (ICR系)	5	静脈内	20	61.7 ± 9.7	38.1 ± 2.6	17.1 ± 2.2	2.7 ± 0.3	0.9 ± 0.4	< 0.2	< 0.2	17
			40	99.5 ± 15.7	92.6 ± 14.3	39.7 ± 6.5	5.8 ± 2.0	1.9 ± 0.8	0.3 ± 0.1	< 0.2	—
ラット (SD系)	5	静脈内	20	79.1 ± 3.6	59.6 ± 7.8	31.7 ± 2.3	8.2 ± 1.5	0.9 ± 0.1	< 0.1		18
			40	149 ± 11.8	122 ± 15.0	75.0 ± 7.0	16.0 ± 1.1	1.3 ± 0.3	< 0.17 ± 0.14		—
ウサギ*	3	静脈内	20	122 ± 21.8	88.0 ± 10.6	19.7 ± 4.4		6.6 ± 4.7	2.3 ± 1.3		53
イヌ (ビーグル)	4	静脈内	20	91.8 ± 13.2			35.2 ± 3.3		17.6 ± 1.8	9.8 ± 1.5	75
			40	162 ± 16.6			64.0 ± 4.5		30.1 ± 2.8	16.8 ± 2.3	—
	4	筋肉内	20				37.5 ± 3.7		20.5 ± 1.2	11.7 ± 2.0	—
			40				71.0 ± 3.6		39.4 ± 4.1	21.9 ± 3.3	—
サル (赤毛)	3	静脈内	20	187 ± 37.2	126 ± 15.7	99.3 ± 12.0	47.8 ± 6.0		25.1 ± 3.4	11.6 ± 2.3	55

* : JW-NIBS系白色種

(測定法 : Band culture assay) (mean ± S.D.)

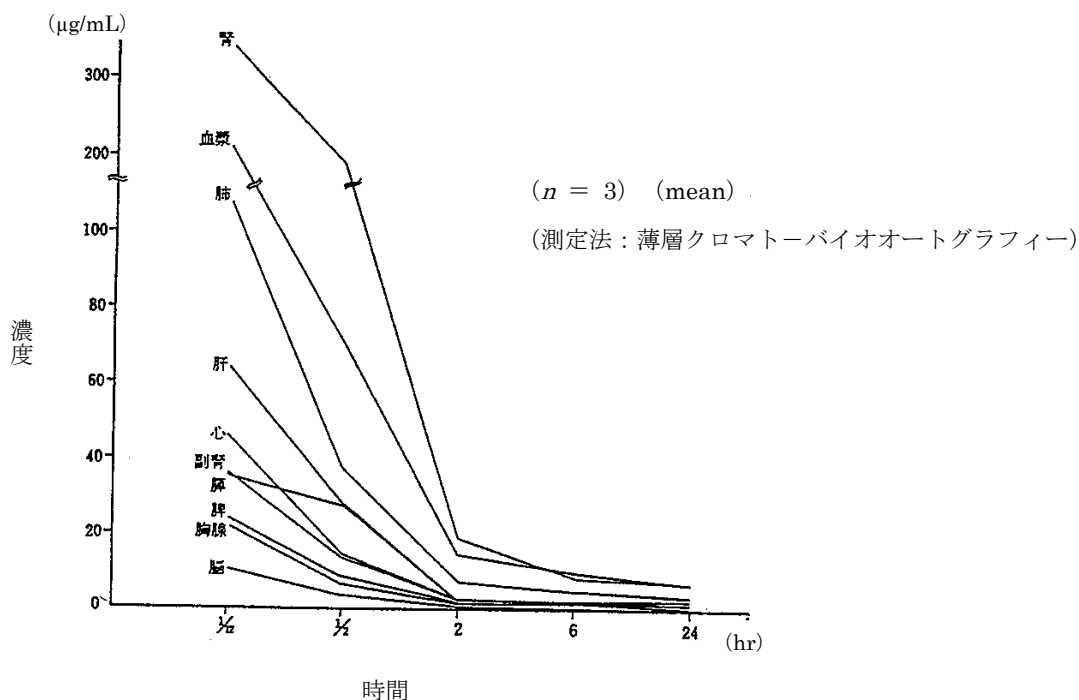
4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

[参考] 臓器・組織内分布 (ラット)

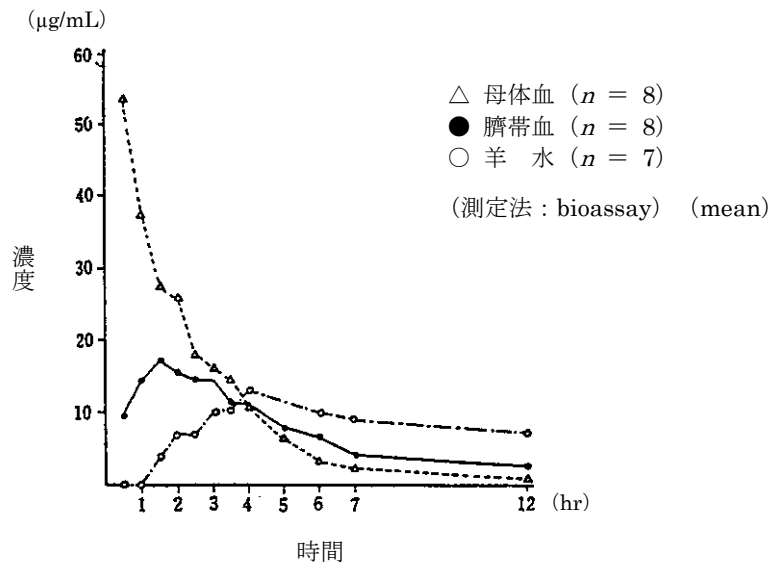
¹⁴C-標識 LMOX 40 mg (40 µCi) /kg をラット (SD系, n = 3) に単回静脈内投与したときの各臓器内濃度を図IX-1に示した。投与5分後では腎臓, 血漿, 肺, 肝臓, 心臓の順に高濃度を示し, その後減少した。24時間後のこれらの臓器ではLMOXはほとんど認められなかった³²⁾。



図VII-9 ラットにおけるLMOXの臓器内分布

(2) 血液—胎盤関門通過性

妊婦に1g（力価）を静注したときの母体血，臍帯血及び羊水中濃度推移は下図のとおりであった³³⁻³⁶。



図VII-10 妊婦における1g（力価）静注時の母体血，臍帯血，羊水中濃度

(3) 乳汁への移行性

産婦（5例）に1g（力価）を単回静注したときの母乳中濃度はすべて1.10 μg/mL以下の低濃度であった³⁵。

(4) 髄液への移行性

髄膜炎患児に1回25～68.5 mg（力価）/kgを静注したときの髄液中濃度は0.42～38.0 μg/mLを示した³⁷⁻⁴¹。

表Ⅶ-10 髄膜炎患児における髄液中への移行性

症例 No.	年齢・性	1回投与量・投与経路	治療歴日	投与後時間	髄液中濃度 (μg/mL)	血中濃度 (μg/mL)	起炎菌の消退 (MIC μg/mL 10 ⁸ , 10 ⁶)
1*	3ヵ月女	25 mg (力価) /kg・ 30分間点滴静注	3 6 8	1時間30分 1時間30分 1時間30分	2.4 2.6 3.6	30.6 38.9 -	<i>E. coli</i> (+) → (-) (0.1, 0.1)
2	10ヵ月女	31.25 mg (力価) /kg・静注	14	45分	2.17	(15分) 77.8	<i>H. influenzae</i> (+) → (-)
3*	2歳女	38.5 mg (力価) /kg・ 30分間点滴静注	2 6 6 12 16	30分 30分 4時間 30分 30分	3.27 1.53 - 2.69 2.59	- - 33.1 - -	<i>H. influenzae</i> (+) → (-) (0.05, 0.05)
4*	生後 12日女	47 mg (力価) /kg・静注	2 3 4 5 6 8	3時間30分 3時間30分 3時間15分 3時間35分 3時間30分 3時間45分	0.42 30.5 38.0 16.8 14.2 21.8	- - - - - -	<i>E. coli</i> (+) → (-) (0.1, -)
5*	2.2歳女	50 mg (力価) /kg・静注	3 4 5 6 9 12 16 23	60分 5時間 60分 30分 60分 78分 60分 60分	7.2 3.05 18.3 2.9 3.25 3.45 1.07 0.74	- - - - - 146 - -	<i>H. influenzae</i> (+) → (-) (0.05, 0.05)
6*	11ヵ月女	50 mg (力価) /kg・静注	2 3 4 5 6 8 12 16 22	60分 90分 60分 60分 90分 60分 75分 75分 8時間	8.9 13.2 6.2 5.0 4.3 4.6 11.8* 11.0 2.65	- - - - - - - - -	<i>H. influenzae</i> (+) → (-) (0.05, 0.05) * : 硬膜下貯留液
7*	1.8歳男	50 mg (力価) /kg・静注	2 3 4 5 6 9 12	60分 60分 5時間 60分 60分 60分 60分	0.49 2.6 Trace 17.2 2.8 11.7 3.0	94 - - - - - -	<i>H. influenzae</i> (+) → (-) (0.1, 0.05)
8*	1ヵ月女	65.2 mg (力価) kg・静注	23	60分	9.1	105.0	<i>E. coli</i> (+) → (-)
9*	3歳男	75 mg (力価) /kg・静注 68.5 mg (力価) /kg・静注 34.3 mg (力価) /kg・静注	2 4 6 8	60分 3時間30分 30分 36分	7.0 9.7 31.0 4.0	116.3 41.7 194.8 65.7	<i>H. influenzae</i> (+) → (-) (0.1, 0.1)

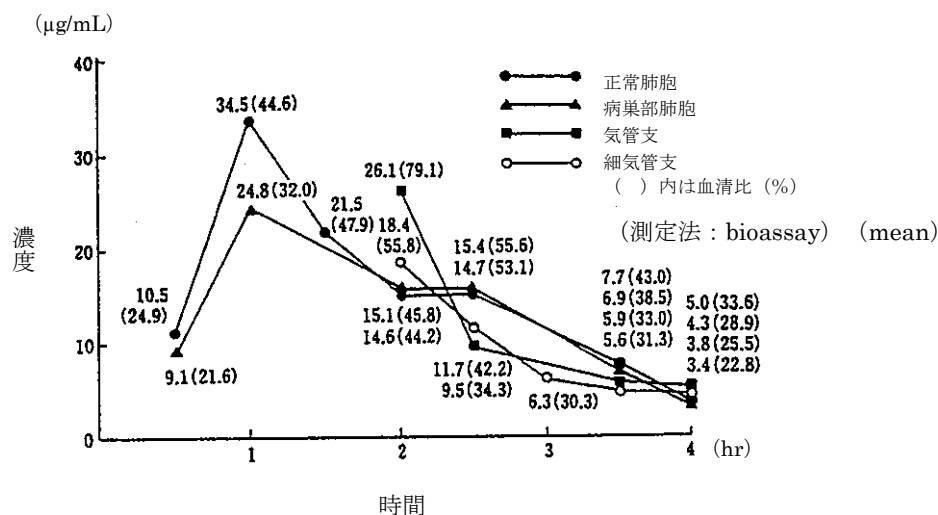
※：承認外用法・用量（15頁「Ⅴ. 2. 用法及び用量」の項参照）；1日投与量として小児用量〔150 mg (力価) /kg〕を超えた症例

MIC：日本化学療法学会標準測定法に準じて測定（接種菌量：10⁶ CFU/mL, 10⁸ CFU/mL）（測定法：bioassay）

(5) その他の組織への移行性

1) 肺組織内への移行性

開胸腫瘍摘出術，肺葉切除術施行患者 21 例に 1 g（力価）1 時間点滴静注した場合の濃度は，下図のような移行が認められた⁴²⁾。



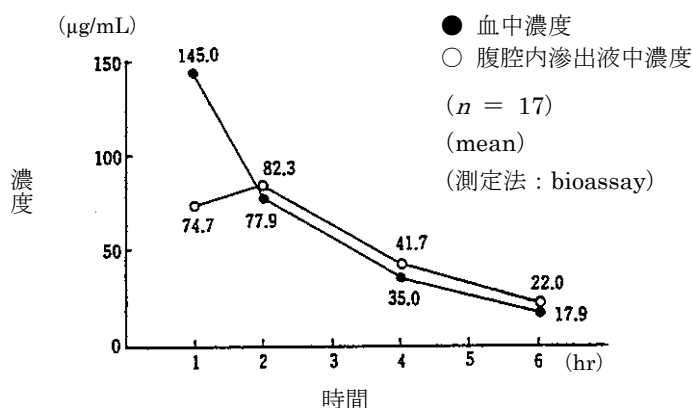
図VII-11 開胸術施行患者における 1 g（力価）1 時間点滴静注時の肺組織内濃度

2) 胆汁中への移行性

胆汁移行については，T 字管設置の患者 12 例に 1 g（力価）静注した場合は，3 ～ 4 時間後に平均 66 µg/mL の最高濃度が得られ，5 ～ 6 時間後でも平均 48 µg/mL を示した⁴³⁾。

3) 腹腔内滲出液中への移行性

胃癌患者 17 例の術後に，2 g（力価）を 1 時間点滴静注した場合の腹腔内滲出液中濃度は，投与後 2 時間で 82.3 µg/mL の最高値を示し，以後は血中濃度と同様に推移した⁴⁴⁾。



図VII-12 胃癌術後患者における 2 g（力価）1 時間点滴静注時の腹腔内滲出液中濃度

4) 子宮，子宮付属器組織内濃度

子宮筋腫で子宮単純全摘術施行患者 18 例に 1 g（力価）を静注したときの平均最高組織内濃度を下表に示す。子宮及び子宮付属器の各組織に移行が認められた³³⁾。

表Ⅶ-11 子宮単純全摘術施行患者における 1 g（力価）静注時の子宮及び子宮付属器の組織内濃度

部位	卵巣	卵管	子宮漿膜	子宮筋層	子宮内膜	子宮頸部
平均最高濃度 ($\mu\text{g/g}$)	21.8	32.0	44.1	28.0	27.8	24.9

(測定法：bioassay) (mean)

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

生体内では代謝されない⁴⁵⁾。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

健康成人に 1 g（力価）を静注し，経時的に採取した血液及び尿について薄層クロマトーバイオオートグラフィーを行ったが，代謝物は認められなかった³⁰⁾。

(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

シオマリンは腎を主要排泄経路とし，その腎排泄は糸球体ろ過によると考えられる²⁹⁾。

(2) 排泄率

(3) 排泄速度

健康成人に 1 回 0.5 g（力価）（8 例），1 g（力価）（26 例）静注後の尿中排泄率は，2 時間までに約 50 ～ 60%，6 時間までに約 75 ～ 80%であり，1 回 1 g（力価）（15 例），2 g（力価）（6 例）1 時間点滴静注後の尿中排泄率は，2 時間までに約 45 ～ 55%，6 時間までに約 74 ～ 83%であった。

また，健康成人 1 g（力価）（4 例）静注時の 6 ～ 8 時間での尿中濃度は約 145 $\mu\text{g/mL}$ であった⁴⁵⁾。

7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析：17.8%（12 時間まで）²⁹⁾

(2) 血液透析：82 ～ 90%（5 時間透析）⁴⁶⁾

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）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

本剤の再投与により重篤な過敏症があらわれるおそれがある。

【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）

本剤の投与により、過敏症があらわれるおそれがある。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

15 頁「V. 治療に関する項目」の項参照

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

15 頁「V. 治療に関する項目」の項参照

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

(解 説)

本剤の投与により、過敏症があらわれるおそれがある。

(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こしやすい体質を有する患者

(解 説)

本剤の投与により、過敏症があらわれるおそれがある。

(3) 高度の腎障害のある患者〔血中濃度が持続するので、投与量を減らすか、投与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)

本剤は主として腎臓から排泄される。腎機能に障害があり、排泄機能が低下している場合、体内残留時間が長くなり、副作用があらわれるおそれがある。

(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。〕

(解 説)

ビタミン K は主に食事から摂取され，同時に腸内細菌の合成により補われている。そのため，経口摂取の不良な患者や非経口栄養の患者等では本剤の投与により腸内細菌が抑制され，ビタミン K 欠乏症状があらわれることがある⁴⁷⁾。

(5) 高齢者〔「9. 高齢者への投与」の項参照〕

(解 説)

高齢者は生理機能が低下していることが多く，腎機能低下による血中濃度の持続，排泄により副作用があらわれやすい。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 本剤による**ショック、アナフィラキシー**の発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。
 - 1) 事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。
 - 2) 投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。
 - 3) 投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。

(解説)

アナフィラキシーショック等に対する安全対策としては、既往歴等について十分に問診を行うとともに、ショック等を早期に発見し、早急な対応をとることが大切である。

- (2) 投与期間中及び投与後少なくとも1週間は飲酒を避けること。[「7. 相互作用」の項参照]

(解説)

本剤は methyl tetrazole thiol 基 (N-MTT 基) を有しており、N-MTT 基を有する薬剤に特有な作用として、アルコールを摂取した場合、アルデヒド分解酵素を抑制し、アセトアルデヒドが蓄積されることがある⁴⁸⁾。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(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
利尿剤 フロセミド等	腎障害が発現，悪化するおそれがあるので，併用する場合には腎機能に注意すること。	機序は明確ではないが，利尿剤による細胞内への水分再吸収低下のため，尿細管細胞中の抗菌薬濃度が上昇するとの説がある。

[参 考]

Dodds, M. G. et al. : Br. J. Pharmacol., 1970, **40**, 227

Lawson, D. H. et al. : J. Infect. Dis., 1972, **126** (6), 593

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アルコール	臨床症状：飲酒により，顔面潮紅，心悸亢進，めまい，頭痛，嘔気等があらわれることがある。 措置方法：投与期間中及び投与後少なくとも1週間は飲酒を避けること。	本剤の3位側鎖にあるメチルテトラゾールチオール基は，アルコールの代謝過程において，アルデヒド脱水素酵素を阻害し，血中アセトアルデヒド濃度を上昇させ，ジスルフィラム様作用を示す。

[参 考]

Buening, M. K. et al. : JAMA, 1981, **245** (20), 2027

8. 副作用

(1) 副作用の概要

承認時における安全性評価対象例 1938 例（静注，点滴静注，筋注※投与例を含む）中，臨床検査値の異常変動を含む副作用は 124 例（6.40%）に認められた⁴⁹⁾。

再審査終了時における安全性評価対象例 29000 例（静注，点滴静注，筋注※投与例を含む）中，臨床検査値の異常変動を含む副作用は 1204 例（4.15%）に認められた⁴⁹⁾。

（※：シオマリ筋注用は販売中止）

(2) 重大な副作用と初期症状

- 1) **ショック，アナフィラキシー（0.1%未満）**：ショック，アナフィラキシー（呼吸困難，全身潮紅，浮腫等）を起こすことがあるので，観察を十分に行い，症状があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。
- 2) **急性腎障害（0.1%未満）**：急性腎障害等の重篤な腎障害があらわれることがあるので，定期的に検査を行うなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。

- 3) **汎血球減少，溶血性貧血（0.1%未満）**：汎血球減少，溶血性貧血があらわれることがあるので，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。
- 4) **偽膜性大腸炎（0.1%未満）**：偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎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，直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 5) **中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN），皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（0.1%未満）**：中毒性表皮壊死融解症，皮膚粘膜眼症候群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し，適切な処置を行うこと。
- 6) **間質性肺炎，PIE 症候群（0.1%未満）**：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。
- 7) **痙攣（頻度不明）**：腎不全の患者に大量投与すると痙攣等の神経症状を起こすことがあるので，このような症状があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

種類 \ 頻度	5%以上又は頻度不明	0.1 ~ 5%未満	0.1%未満
過敏症 ^{注1}	発疹，蕁麻疹，発赤，そう痒，発熱等		
血液 ^{注1}		好酸球増多，貧血（赤血球減少，ヘモグロビン減少，ヘマトクリット減少），顆粒球減少，血小板減少，プロトロンビン時間延長	
腎臓 ^{注1}		BUN 上昇，クレアチニン上昇，乏尿，蛋白尿	
肝臓 ^{注2}	AST（GOT）上昇，ALT（GPT）上昇，Al-P 上昇，ビリルビン上昇		
消化器		悪心，嘔吐，食欲不振，下痢等	
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，全身倦怠感
注1：症状（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。			
注2：異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。			

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1) 承認時の副作用及び臨床検査値の変動

承認時における安全性評価対象例 1938 例（静注，点滴静注，筋注*投与例を含む）中，臨床検査値の異常変動を含む副作用は 124 例（6.40%）に認められた⁴⁹⁾。

（※：シオマリン筋注用は販売中止）

表Ⅷ-1 承認時までの副作用等の発現状況

安全性評価対象例数		1938 例	
副作用発現例数		124 例	
副作用発現件数		201 件	
副作用発現率		6.40%	
副作用の種類		発現件数	発現件数率 (%)
皮膚付属器障害	発疹	2	0.10
	蕁疹	11	0.57
	皮疹	1	0.05
	そう痒感	1	0.05
	膨疹	1	0.05
中枢末梢神経系障害	頭痛	2	0.10
	しびれ (感)	1	0.05
胃腸系障害	下痢	8	0.41
	嘔吐	1	0.05
	悪心	5	0.26
	嘔気	4	0.21
	偽膜性大腸炎	1	0.05
	食欲不振	1	0.05
肝臓・胆管系障害	AST (GOT) 上昇	47	2.43
	ビリルビン値上昇	1	0.05
	ALT (GPT) 上昇	51	2.63
代謝栄養障害	Al-P 上昇	8	0.41
心・血管障害	ショック症状	1	0.05
赤血球障害	赤血球減少	3	0.15
	ヘモグロビン減少	3	0.15
	ヘマトクリット減少	3	0.15
	クームス試験陽性 (直接)	2	0.10
白血球網内系障害	白血球減少 (症)	3	0.15
	好酸球増多 (症)	17	0.88
血小板出血凝血障害	血小板減少 (症)	1	0.05
	プロトロンビン時間延長	1	0.05
泌尿器系障害	蛋白尿	1	0.05
	BUN 上昇	2	0.10
	クレアチニン上昇 (血中)	1	0.05
一般的全身障害	熱感	5	0.26
	発熱	5	0.26
	胸部不快感	1	0.05
	胸内苦悶感	1	0.05
	灼熱感	1	0.05
	胸痛	1	0.05
	全身倦怠感	2	0.10
	疼痛	1	0.05

2) 市販後の使用成績調査での副作用及び臨床検査値の異常変動

再審査終了時における安全性評価対象例 29000 例（静注，点滴静注，筋注*投与例を含む）中，臨床検査値の異常変動を含む副作用は 1204 例（4.15%）に認められた⁴⁹⁾。

（※：シオマリン筋注用は販売中止）

表Ⅷ-2 使用成績調査での副作用等の発現状況

安全性評価対象例数		29000 例	
副作用発現例数		1204 例	
副作用発現件数		1501 件	
副作用発現率		4.15%	
副作用の種類		発現件数	発現件数率 (%)
皮膚付属器障害	発疹・薬疹・皮疹	173	0.60
	そう痒感	19	0.07
	蕁麻疹	11	0.04
	その他	13	0.04
中枢末梢神経系障害	頭痛	9	0.03
	その他	10	0.03
胃腸系障害	下痢	61	0.21
	悪心・嘔気	58	0.20
	嘔吐	27	0.09
	その他	40	0.14
肝臓・胆管系障害	肝機能検査異常	218	0.75
	肝機能障害	210	0.72
	AST (GOT) ・ALT (GPT) 上昇	150	0.52
	その他	34	0.12
心・血管障害	ショック症状	10	0.03
	その他	3	0.01
赤血球障害	貧血	18	0.06
	赤血球減少	4	0.01
	その他	4	0.01
白血球網内系障害	好酸球増多	47	0.16
	白血球減少	33	0.11
	その他	10	0.03
血小板出血凝血障害	血小板減少	21	0.07
	出血傾向	13	0.04
	その他	38	0.13
泌尿器系障害	腎機能障害	17	0.06
	腎機能試験異常	14	0.05
	BUN 上昇	9	0.03
	その他	15	0.05
一般的全身障害	発熱	50	0.17
	熱感・灼熱感	31	0.11
	不快感	14	0.05
	ジスルフィラム様作用	4	0.01
	その他	42	0.14
その他	自律神経系障害，視覚障害，精神障害，代謝栄養障害，血管障害，呼吸系障害，抵抗機能障害	71	0.24

（調査期間：1981. 12 ～ 1987. 12）

厚生省薬務局安全課：医薬品副作用情報 No. 101, 1990, pp. 24-26

(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

市販後の使用成績調査 29000 例における合併症の有無別副作用発現率は下記のとおりである。

表Ⅷ-3 使用成績調査での背景別副作用の発現状況

	安全性評価対象例数	副作用発現例数（発現率%）
合併症あり	11527	582（5.05）
合併症なし	16643	593（3.56）
不明	3	0（－）
未記載	827	29（3.5）

（調査期間：1981.12～1987.12）

(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）】

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

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (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こしやすい体質を有する患者

重要な基本的注意

- (1) 本剤による**ショック，アナフィラキシー**の発生を確実に予知できる方法がないので，次の措置をとること。
 - 1) 事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお，抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。
 - 2) 投与に際しては，必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。
 - 3) 投与開始から投与終了後まで，患者を安静の状態に保たせ，十分な観察を行うこと。特に，投与開始直後は注意深く観察すること。

副作用

(1) 重大な副作用

- 1) **ショック, アナフィラキシー (0.1%未満)** : ショック, アナフィラキシー (呼吸困難, 全身潮紅, 浮腫等) を起こすことがあるので, 観察を十分に行い, 症状があらわれた場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

種類 \ 頻度	5%以上又は頻度不明	0.1 ~ 5%未満	0.1%未満
過敏症 ^{注1}	発疹, 蕁麻疹, 発赤, そう痒, 発熱等		

注1: 症状 (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。

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。]

11. 小児等への投与

該当しない

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

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)

セフェム系抗生物質の投与により赤血球膜が変化し, これに血漿蛋白成分が付着して非特異的に凝集が起こるために, 直接クームス試験が陽性を呈することがある⁵⁰⁾。

13. 過量投与

該当しない

14. 適用上の注意

- (1) **調製方法**：調製後は速やかに使用すること。なお、やむを得ず保存を必要とする場合でも、室温保存では 24 時間以内に、冷蔵庫保存では 72 時間以内に使用すること。
- (2) **静脈内注射時**：静脈内大量投与により血管痛、静脈炎、灼熱感を起こすことがあるので、これを予防するために注射液の調製、注射部位、注射方法等について十分注意し、その注射の速度はできるだけ遅くすること。

15. その他の注意

幼若ラットに皮下投与した試験において精巣萎縮、精子形成抑制作用が発現したとの報告がある。

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（マウス等）

マウス（ddY系，DS系），ラット（SD系，Wistar系），モルモット（Hartley系），ウサギ（日本白色種），ネコ，イヌ（ビーグル）を用いて中枢神経系，神経・筋接合部，呼吸・循環系，自律神経系，利尿，平滑筋臓器，胆汁分泌に及ぼす影響及び大量投与時の急性中毒症状を検討したが，臨床上特に問題となる作用や臨床成績での随伴症状に関係があると思われる作用を認めなかった⁵¹⁾。

(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⁵²⁾

表Ⅸ-1 急性毒性

(LD₅₀, mg/kg)

動物種	性	n	投与経路			
			経口	皮下	腹腔内	静脈内
マウス (ICR系)	雄	10	> 10000*	11600	9900	6000
	雌	10	> 10000*	9800	8600	5500
ラット (SD系)	雄	10	> 10000*	12500	12000	6000
	雌	10	> 10000*	9000	8100	6100

*：死亡例なし

(2) 反復投与毒性試験⁵³⁻⁵⁷⁾

表Ⅸ-2 亜急性毒性

動物種	n (性)	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	最大無作用量 (mg/kg/日)
ラット (SD系)	16	35日間	静脈内	760, 1260, 2100, 3500	1260
イヌ (ビーグル)	25 (雄) 24 (雌)	32日間	静脈内	400, 800, 1600	400
サル (赤毛)	11	30日間	静脈内	100, 300, 500	500以上

表Ⅸ-3 慢性毒性

動物種	性, n	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	最大無作用量 (mg/kg/日)
ラット (SD系)	雌雄 各 86	6ヵ月間	腹腔内	100, 300, 900, 2700	300 ~ 900
イヌ (ビーグル)	雌雄 各 15	6ヵ月間	腹腔内	100, 200, 400	200 ~ 400

(3) 生殖発生毒性試験

1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験（ラット）

ラット（SD系）に500～2000 mg/kg/日（雄：6週齢から同居前9週間，同居中及び21週齢まで，雌：11週齢から同居前14日間，同居中及び妊娠7日まで）の投与（雌－静脈内，雄－腹腔内）で，雌雄の生殖能力，胎児への影響は認められなかった。最大無作用量は2000 mg/kg/日であった⁵⁸⁾。

2) 胎児の器官形成期投与試験（ラット）

ラット（SD系）に500～2000 mg/kg/日（妊娠7～17日）の静脈内投与で催奇形性作用はみられず，胎児へのその他の影響も認められなかった。最大無作用量は2000 mg/kg/日であった⁵⁹⁾。

3) 周産期及び授乳期投与試験（ラット）

ラット（SD系）に500～2000 mg/kg/日（妊娠17日～分娩後21日）の静脈内投与で母動物（F₀）の分娩及び哺育への影響は認められなかったが，出生児（F₁）の死産児数及び出生後48時間以内の新生児死亡率が軽度増加した。また，F₁の出生児（F₂）には異常は認められなかった。最大無作用量は1000 mg/kg/日であった⁶⁰⁾。

(4) その他の特殊毒性

1) 抗原性試験（マウス等）

マウス（A/J, C3H/He, C57BL, DS系, ICR系），モルモット（Hartley系）及びウサギ（系統不明）を用いた抗原性試験において，LMOXは抗体産生及び過敏症誘発原性を示さず，セフェム系（CET, CEZ）あるいはペニシリン系（PCG, ABPC）薬剤との間にも免疫学的交差反応性は示さなかった⁶¹⁾。

2) クームス試験（*in vitro*）

ヒト赤血球にLMOX 40 mg/mLの高濃度を作用させて直接クームス反応試験を行ったが，陽性化はみられなかった⁶¹⁾。

3) 腎毒性（ウサギ）

ウサギ（JW-NIBS系白色種）にLMOXを500 mg/kg（雄3羽，雌3羽）及び2000 mg/kg（雄3羽，雌2羽）単回耳静脈内投与した結果，LMOXの腎毒性は弱いことが示された⁶²⁾。

表Ⅸ-4 腎毒性試験（単回耳静脈内投与）

薬剤	LMOX		CET		CEZ		CMZ	CTM	CTX
	500	2000	500	2000	500	2000	2000	2000	2000
尿所見									
沈渣	—	—	—	—	±	+1	—	+2	+3
蛋白	—	—	—	—	—	+1	—	+2	+3
血液生化学検査									
BUN	—	—	—	—	—	—	—	↑↑	↑
血清クレアチニン	—	—	—	—	—	—	—	↑	—
腎臓の病理組織学的検査									
近位尿細管変性・壊死	—	—	—	—	—	+1	—	+3	±
石灰沈着	—	—	—	—	—	±	—	+1	—
間質への細胞浸潤	—	—	—	—	—	—	—	—	±

—：異常なし，±：やや軽度，+1：軽度，+2：中等度，+3：強度

—：異常なし，↑：軽度，↑↑：中等度，↑↑↑：強度

4) 精子形成抑制作用（ラット）

生後 6 日齢の幼若雄ラット（SD 系，1 群 10 匹）に，LMOX 1000 mg/kg/日を 35 日間連続皮下投与したとき，軽度の精子形成抑制（精母細胞の減少）がみられた⁶³⁾。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤： シオマリン静注用 1 g 処方箋医薬品^{注1)}

注1) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ラタモキシセフナトリウム 該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：外箱等に表示（使用期間 2 年）

（7 頁「IV. 5. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて

47 頁「VIII. 14. 適用上の注意」の項参照

(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

40 頁「VIII. 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」の項参照

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

シオマリン静注用 1 g : 10 瓶（10 mL 容量瓶）

7. 容器の材質

バイアル：ガラス

ゴム栓：ゴム

キャップ：アルミニウム・ポリプロピレン

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：セフェム系注射用抗生物質

9. 国際誕生年月日

1981 年 12 月 7 日（国内開発）

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

表 X-1 承認年月日及び承認番号

承認年月日	1981 年 12 月 7 日
承認番号	15600EMZ01442000

11. 薬価基準収載年月日

1981年12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

一部変更承認年月日：2005年1月12日

追加承認された内容

再評価結果（薬食発第0930002号）による「効能・効果」の一部変更
15頁「V. 1. 効能又は効果」の項参照

13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

14. 再審査期間

再審査期間：1981年12月7日～1987年12月6日

再審査結果公表年月日：1989年9月5日

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の結果を得た。

再評価結果公表年月日：2004年9月30日

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の再評価結果（薬食発第0930002号）を得て、上記「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」に示す変更を行った。

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

表X-2 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
シオマリン静注用1g	111097501	6133400F3025	646130037

17. 保険給付上の注意

XI. 文献

(文献請求番号)

1. 引用文献

- 1) 第十六改正日本薬局方解説書, 2011, C-5088-5093, 廣川書店, 東京
- 2) 幸保文治著: 輸液中における注射剤の配合変化, 1981, p. 300, 医薬ジャーナル社
- 3) Bolton, W. K. et al. : Antimicrob. Agents Chemother., 1980, **18** (6), 933 198001142
- 4) Lam, M. et al. : Antimicrob. Agents Chemother., 1981, **19** (3), 461 198101363
- 5) 北島和一ほか: 臨床透析, 1987, **3** (11), 1833 198701334
- 6) 松本慶蔵: Jpn. J. Antibiot., 1982, **35** (3), 704 198201913
- 7) 横田 健ほか: Chemotherapy, 1980, **28** (S-7), 29 198000116
- 8) 吉田 正ほか: 社内資料 (24 時間連続作用時の *in vitro* 殺菌作用, 1981) 198101622
- 9) 吉田 正ほか: Chemotherapy, 1980, **28** (S-7), 86 198000111
- 10) 小林とよ子ほか: Chemotherapy, 1980, **28** (S-7), 42 198000114
- 11) 五島瑳智子ほか: Chemotherapy, 1980, **28** (S-7), 1 198000117
- 12) 西野武志ほか: Chemotherapy, 1980, **28** (S-7), 52 198000113
- 13) 真山三賀雄ほか: Chemotherapy, 1980, **28** (S-7), 139 198001141
- 14) 三橋 進ほか: Chemotherapy, 1980, **28** (S-7), 35 198000115
- 15) 藤村享滋ほか: 日本化学療法学会雑誌, 2008, **56** (5), 543 200802823
- 16) 吉田 勇ほか: 日本化学療法学会雑誌, 2008, **56** (5), 562 200802824
- 17) 松浦真三ほか: Chemotherapy, 1980, **28** (S-7), 171 198000136
- 18) 五島瑳智子ほか: Chemotherapy, 1982, **30** (S-1), 26 198200269
- 19) 五島瑳智子ほか: Chemotherapy, 1982, **30** (S-3), 44 198201629
- 20) 五島瑳智子ほか: Chemotherapy, 1983, **31** (S-1), 30 198302046
- 21) 五島瑳智子ほか: Chemotherapy, 1983, **31** (S-3), 46 198302047
- 22) 五島瑳智子ほか: Chemotherapy, 1984, **32** (S-7), 39 198402370
- 23) 五島瑳智子ほか: Chemotherapy, 1987, **35** (S-1), 1 198701913
- 24) 塩野義製薬集計; 山田秀雄ほか: Chemotherapy, 1980, **28** (S-7), 251
〔198000129〕を含む計 5 文献
- 25) 塩野義製薬集計; 目黒英典ほか: Jpn. J. Antibiot., 1981, **34** (4), 599
〔198100089〕を含む計 6 文献
- 26) 島田 馨ほか: 最新医学, 1981, **36** (5), 1006 198101001
- 27) 青木信樹ほか: Chemotherapy, 1980, **28** (S-7), 361 198000202
- 28) 西本幸男ほか: Chemotherapy, 1980, **28** (S-7), 523 198000239
- 29) 上田 泰ほか: Chemotherapy, 1980, **28** (S-7), 370 198000201
- 30) 山田秀雄ほか: Chemotherapy, 1980, **28** (S-7), 251 198000129
- 31) 吉田 正ほか: Chemotherapy, 1980, **28** (S-7), 194 198000133
- 32) 菅野浩一ほか: Chemotherapy, 1980, **28** (S-7), 207 198000132
- 33) 張 南薫ほか: Chemotherapy, 1980, **28** (S-7), 892 198000550
- 34) 松田静治ほか: Chemotherapy, 1980, **28** (S-7), 883 198000549

- 35) 高瀬善次郎ほか：Chemotherapy, 1980, **28** (S-7), 924 198000559
- 36) 本村龍太郎ほか：Chemotherapy, 1980, **28** (S-7), 953 198000562
- 37) 目黒英典ほか：Jpn. J. Antibiot., 1981, **34** (4), 599 198100089
- 38) 堀 誠ほか：Jpn. J. Antibiot., 1981, **34** (5), 764 198100088
- 39) 寺島 周ほか：Jpn. J. Antibiot., 1981, **34** (5), 747 198100086
- 40) 南谷幹夫ほか：Jpn. J. Antibiot., 1981, **34** (4), 608 198100105
- 41) 小林 裕ほか：Jpn. J. Antibiot., 1981, **34** (4), 587 198100100
- 42) 今泉宗久ほか：Jpn. J. Antibiot., 1983, **36** (8), 2081 198300230
- 43) 谷村 弘ほか：Chemotherapy, 1980, **28** (S-7), 661 198000339
- 44) 塚田昭一ほか：基礎と臨床, 1985, **19** (8), 4307 198500674
- 45) 嶋田甚五郎ほか：第 27 回日本化学療法学会西日本支部総会発表, 1979, 大阪 197901055
- 46) 本庄 昭：腎と透析, 1984, **17** (5), 731 198402357
- 47) 内田清久：感染症, 1985, **15** (5), 161 198501600
- 48) Buening, M. K. et al. : JAMA, 1981, **245** (20), 2027 198100196
- 49) 厚生省薬務局安全課：医薬品副作用情報 No. 101, 1990, pp. 24-26 199001923
- 50) 大谷英樹ほか：臨床と薬物治療, 1992, **11** (2), 230 199202381
- 51) 山本研一ほか：Chemotherapy, 1980, **28** (S-7), 1158 198001144
- 52) 小林文彦ほか：Chemotherapy, 1980, **28** (S-7), 1002 198000568
- 53) 村岡義博ほか：Chemotherapy, 1980, **28** (S-7), 1072 198001116
- 54) 小林文彦ほか：Chemotherapy, 1980, **28** (S-7), 1007 198001118
- 55) 小林文彦ほか：Chemotherapy, 1980, **28** (S-7), 1029 198001117
- 56) 村岡義博ほか：Chemotherapy, 1980, **28** (S-7), 1089 198001145
- 57) 村岡義博ほか：Jpn. J. Antibiot., 1982, **35** (1), 222 198201656
- 58) 小林文彦ほか：Chemotherapy, 1980, **28** (S-7), 1108 198001115
- 59) 長谷川靖彦ほか：Chemotherapy, 1980, **28** (S-7), 1119 198001114
- 60) 小林文彦ほか：Chemotherapy, 1980, **28** (S-7), 1142 198001113
- 61) 原田 稔ほか：Chemotherapy, 1980, **28** (S-7), 1191 198001112
- 62) 原田喜男ほか：Chemotherapy, 1980, **28** (S-7), 1202 198001111
- 63) 小林文彦ほか：社内資料（幼若雄ラットの精子形成に対する影響, 1985） 198503946
- 64) 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
<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000166612.pdf>

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

表XII-1 主な外国での発売状況

販売名	会社名	国名
Shiomarin	台湾塩野義	台湾
Shiomarin	Hailing Pharmaceutical Factory	中華人民共和国

2004年9月現在

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

®：登録商標

製造販売元

塩野義製薬株式会社

〒541-0045 大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号