

## 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

オキサセフェム系抗生物質製剤

日本薬局方 注射用フロモキシセフナトリウム

フルマリン®静注用0.5g

フルマリン®静注用1g

フルマリン®キット静注用1g

Flumarin®

剤形	注射用製剤			
製剤の規制区分	処方箋医薬品 <sup>注1)</sup> 注1) 注意－医師等の処方箋により使用すること			
規格・含量	静注用 0.5 g	: 1 瓶中	フロモキシセフナトリウム 0.5 g (力価)	
	静注用 1 g	: 1 瓶中	フロモキシセフナトリウム 1 g (力価)	
	キット静注用 1 g	: 1 キット中	フロモキシセフナトリウム 1 g (力価)	
一般名	和名: フロモキシセフナトリウム (JAN) 洋名: Flomoxef Sodium (JAN)			
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日		静注用0.5 g	静注用1 g	キット静注用1 g
	製造販売承認年月日	1988年 3月 29日	1988年 3月 29日	2000年 9月 22日
	薬価基準収載年月日	1988年 5月 27日	1988年 5月 27日	2000年 11月 24日
発売年月日	1988年 5月 27日	1988年 5月 27日	2001年 1月 25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 <a href="http://www.shionogi.co.jp/med/">http://www.shionogi.co.jp/med/</a>			

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

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

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

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

## 2. IF とは

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

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

### 【IF の様式】

- ① 規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- 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 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

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	<b>1</b>	<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	<b>48</b>
1. 開発の経緯 .....	1	1. 警告内容とその理由 .....	48
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） .....	48
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	<b>3</b>	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 .....	48
1. 販売名 .....	3	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 .....	48
2. 一般名 .....	3	5. 慎重投与内容とその理由 .....	48
3. 構造式又は示性式 .....	3	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 .....	50
4. 分子式及び分子量 .....	3	7. 相互作用 .....	50
5. 化学名（命名法） .....	3	8. 副作用 .....	51
6. 慣用名，別名，略号，記号番号 .....	4	9. 高齢者への投与 .....	58
7. CAS 登録番号 .....	4	10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 .....	58
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	<b>5</b>	11. 小児等への投与 .....	58
1. 物理化学的性質 .....	5	12. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	58
2. 有効成分の各種条件下における安定性 .....	6	13. 過量投与 .....	58
3. 有効成分の確認試験法 .....	7	14. 適用上の注意 .....	58
4. 有効成分の定量法 .....	7	15. その他の注意 .....	59
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	<b>8</b>	16. その他 .....	59
1. 剤形 .....	8	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	<b>60</b>
2. 製剤の組成 .....	8	1. 薬理試験 .....	60
3. 注射剤の調製法 .....	9	2. 毒性試験 .....	61
4. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意 .....	10	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	<b>65</b>
5. 製剤の各種条件下における安定性 .....	10	1. 規制区分 .....	65
6. 溶解後の安定性 .....	12	2. 有効期間又は使用期限 .....	65
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化） .....	13	3. 貯法・保存条件 .....	65
8. 生物学的試験法 .....	14	4. 薬剤取扱い上の注意点 .....	65
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 .....	14	5. 承認条件等 .....	65
10. 製剤中の有効成分の定量法 .....	14	6. 包装 .....	65
11. 力価 .....	14	7. 容器の材質 .....	66
12. 混入する可能性のある夾雑物 .....	14	8. 同一成分・同効薬 .....	66
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 .....	14	9. 国際誕生年月日 .....	66
14. その他 .....	14	10. 製造販売承認年月日及び承認番号 .....	66
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	<b>15</b>	11. 薬価基準収載年月日 .....	66
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 .....	67
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 .....	67
3. 臨床成績 .....	17	14. 再審査期間 .....	67
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	<b>24</b>	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 .....	67
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 .....	24	16. 各種コード .....	68
2. 薬理作用 .....	24	17. 保険給付上の注意 .....	68
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	<b>30</b>	<b>XI. 文献</b> .....	<b>69</b>
1. 血中濃度の推移・測定法 .....	30	1. 引用文献 .....	69
2. 薬物速度論的パラメータ .....	36	2. その他の参考文献 .....	71
3. 吸収 .....	37	<b>XII. 参考資料</b> .....	<b>72</b>
4. 分布 .....	38	1. 主な外国での発売状況 .....	72
5. 代謝 .....	45	2. 海外における臨床支援情報 .....	74
6. 排泄 .....	46	<b>XIII. 備考</b> .....	<b>75</b>
7. トランスポーターに関する情報 .....	47	その他の関連資料 .....	75
8. 透析等による除去率 .....	47		

略号一覧表

略号	一般名
ABPC	アンピシリン
CAZ	セフトジジム
CER	セファロリジン (販売中止)
CET	セファロチン
CEZ	セファゾリン
CMD	セファマンドール (販売中止)
CMX	セフメノキシム
CMZ	セフメタゾール
CPZ	セフォペラゾン
CTM	セフォチアム
CTX	セフォタキシム
CZX	セフチゾキシム
FMOX	フロモキセフ
FOM	ホスホマイシン
LMOX	ラタモキセフ
PCG	ベンジルペニシリン
PIPC	ピペラシリン

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

フルマリンは、1982年塩野義製薬研究所において創製されたオキサセフェム系抗生物質フロモキシセフナトリウムの注射用製剤である。本剤は、従来のオキサセフェム剤の7位側鎖と3位側鎖の化学修飾を行い、主要グラム陰性菌に対する抗菌力を有し、更にグラム陽性菌に対しても強い抗菌力を示すことを目標に、また安全性の面からジスルフィラム（アンタブース）様作用、腎毒性の弱いことを指標として開発された。

1983年から臨床試験を開始し、1988年3月承認、同年5月発売に至った。更に、1990年8月には中耳炎、副鼻腔炎が効能・効果として追加承認された。

1988年3月から使用成績調査及び特別調査を実施し、1994年6月に再審査申請を行った結果、1996年12月に薬事法第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審査結果を得た。なお、この再審査において、未熟児・新生児の用法・用量を追加し、表現を整えることが望ましいとの評価判定を受け、1996年12月に「用法・用量」の一部変更を申請し、1997年2月に「未熟児、新生児」の用法・用量が追加承認された。

また、利便性、無菌性にすぐれたキット製品が2000年9月追加承認された。

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の再評価結果（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、フルマリン静注用0.5g・1gは2005年1月12日に、フルマリンキット静注用1gは2005年2月10日にそれぞれ承認された。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) ブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌等のグラム陽性菌に抗菌力を示す。特に黄色ブドウ球菌（MSSA）に抗菌力を示す。〔*in vitro*〕（「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照）
- (2) グラム陽性菌のほか、大腸菌、クレブシエラ属、インフルエンザ菌等のグラム陰性菌、バクテロイデス・フラジリスを含む嫌気性菌に対しても抗菌力を示す。〔*in vitro*〕（「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照）
- (3) 各種体液内、組織内への移行が良好であり、体内でほとんど代謝されず、未変化体のまま主として尿中に排泄される。（「VII. 1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」、 「VII. 4. 分布」及び「VII. 5. (1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照）
- (4) ブドウ球菌属を含む各種感染症からの分離菌に対し、高い菌消失率を示した。（「V. 3. (2) 臨床効果」の項参照）
- (5) キット製品では、溶解操作を簡便、確実かつ無菌的に、短時間で行うことができる。また、保管スペース及び廃棄物を軽減することができる。（「IV. 3. (2) フルマリンキット静注用1g（力価）」の項参照）

- (6) 重大な副作用：ショック，アナフィラキシーを起こすことがある。急性腎障害，汎血球減少，無顆粒球症，血小板減少，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，肝機能障害，黄疸があらわれることがある。（「Ⅷ. 8. (2) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

フルマリン®静注用0.5g

フルマリン®静注用1g

フルマリン®キット静注用1g

#### (2) 洋名

Flumarin®

#### (3) 名称の由来

fluor (フッ素) + MARIN [シオノギの既存セフェム剤 (例: Shiomarin) をイメージするシステム名称]

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

フロモキシセフナトリウム (JAN) [日局]

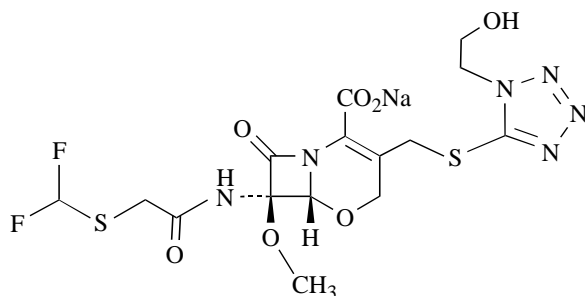
#### (2) 洋名 (命名法)

Flomoxef 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: C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>NaO<sub>7</sub>S<sub>2</sub>

分子量: 518.45

### 5. 化学名 (命名法)

Monosodium (6*R*,7*R*)-7-[(difluoromethylsulfanyl)acetyl]amino}-3-[1-(2-hydroxyethyl)-1*H*-tetrazol-5-ylsulfanyl]methyl]-7-methoxy-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：FMOX

治験成分記号：6315-S

**7. CAS 登録番号**

92823-03-5

### 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～淡黄白色の粉末又は塊である<sup>1)</sup>。

##### (2) 溶解性

表Ⅲ-1 溶解性<sup>1)</sup>

(測定温度 20 ± 5℃)

溶媒	溶質 1g 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 (99.5)	30 mL 以上 100 mL 未満	やや溶けにくい

\*：日局 17 通則 30 による

##### (3) 吸湿性

臨界相対湿度：約 60%RH

##### (4) 融点（分解点），沸点，凝固点

融点：100 ～ 150℃（分解）

##### (5) 酸塩基解離定数

$pK_a = 2.74$  [電位差滴定法]， $pK_a = 2.68$  [紫外可視吸光度測定法]（カルボキシル基）

##### (6) 分配係数

0.001 [1-オクタノール/水]

##### (7) その他の主な示性値

- ・吸光度  $E_{1cm}^{1\%}$  (269 nm)：220 ～ 240（脱水物に換算したもの 30 mg，水，2000 mL）
- ・旋光度  $[\alpha]_D^{20}$ ：-8 ～ -13° [脱水物に換算したもの 1 g，水/エタノール (99.5) 混液 (4 : 1)，50 mL，100 mm]<sup>1)</sup>
- ・pH：4.0 ～ 5.5 (0.1 g/mL 水溶液)<sup>1)</sup>

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

### (1) 苛酷試験

試験項目：性状，pH，吸光度，旋光度，水分，力価，溶状，紫外吸収スペクトル，  
薄層クロマトグラフィー，液体クロマトグラフィー

表Ⅲ-2 有効成分の安定性（苛酷試験）

保存条件	保存期間	試験結果
40℃，遮光，密栓	6 ヶ月間	力価の低下が経時的に加速された。
50℃，遮光，密栓	4 ヶ月間	
60℃，遮光，密栓	4 ヶ月間	
室温，30%RH，遮光，開栓	6 ヶ月間	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。
室温，40%RH，遮光，開栓	6 ヶ月間	
室温，50%RH，遮光，開栓	4 ヶ月間	
25℃，白色光（10000 lx），密栓	720 時間	いずれの試験項目においても，規格内であった。

力価測定法： *Bacillus subtilis* ATCC 6633 による円筒平板法及び HPLC（High Performance Liquid Chromatography；液体クロマトグラフィー）

高岸 靖ほか：塩野義製薬製造部部内報告（1985）

### (2) 長期保存試験

保存条件：5℃，密栓，遮光

27 ヶ月経過時のいずれの試験項目においても，規格内であった。表Ⅲ-3 に結果を示す。

表Ⅲ-3 有効成分の安定性（長期保存試験）

試験項目	保存期間					
	試験開始時	12 ヶ月	18 ヶ月	24 ヶ月	27 ヶ月	
性状	白色の粉末又は塊で，においはない。	同左	同左	同左	同左	
確認試験	適合	—	—	—	適合	
pH	4.67	4.74	4.75	4.64	4.69	
吸光度	231	231	228	229	227	
旋光度	-11.1°	-10.6°	-9.8°	-10.0°	-9.4°	
無菌試験	無菌	—	—	—	無菌	
発熱性物質試験	陰性	—	—	—	陰性	
毒性物質試験	陰性	—	—	—	陰性	
水分（%）	0.34	1.10	1.17	1.13	1.16	
重金属試験（ppm）	12	—	—	—	<20	
力価*（%）	円筒平板法	100	97.7	97.5	98.0	97.4
	HPLC	100	100.1	100.4	99.3	98.8
溶状	微黄色澄明	同左	同左	同左	同左	
テトラゾールチオール体（%）	0.47	0.66	0.57	0.58	0.73	
残留溶媒（%）	エタノール	検出せず	—	—	—	検出せず
	ジクロロメタン	検出せず	—	—	—	検出せず
	イソブタノール	0.0032	—	—	—	0.0047
	酢酸エチル	検出せず	—	—	—	検出せず

\*：初期値に対する残存率（%）で表示，測定法； *Bacillus subtilis* ATCC 6633 による円筒平板法及び HPLC

高岸 靖ほか：塩野義製薬製造部部内報告（1985）

### 3. 有効成分の確認試験法

日局「フロモキシセフナトリウム」の確認試験法<sup>1)</sup>

#### (1) 酸素フラスコ燃焼法

酸素フラスコ燃焼法により得た検液にアリザリンコンプレキソン試液／pH 4.3の酢酸・酢酸カリウム緩衝液／硝酸セリウム(Ⅲ)試液(1:1:1)を加えるとき、青紫色を呈する。

#### (2) 紫外可視吸光度測定法

参照スペクトルと同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

#### (3) 赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)

参照スペクトルと同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

#### (4) 核磁気共鳴スペクトル測定法

#### (5) ナトリウム塩の定性反応(1)を呈する。

### 4. 有効成分の定量法

日局「フロモキシセフナトリウム」の定量法<sup>1)</sup>

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

表IV-1 剤形, 外観及び性状

販売名	フルマリン静注用0.5g	フルマリン静注用1g	フルマリンキット静注用1g
性状・剤形	白色～淡黄白色の軽質の塊又は粉末である。(注射剤) (凍結乾燥品)	白色～淡黄白色の軽質の塊又は粉末である。(注射剤) (凍結乾燥品)	白色～淡黄白色の軽質の塊又は粉末である。(注射剤) (凍結乾燥品)

キット：1つのプラスチック容器に隔壁を設けて、上室に薬剤、下室に溶解液を充てんした注射剤

#### (2) 溶液及び溶解時の pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 安定な pH 域等

表IV-2 製剤の pH, 浸透圧比

販売名	フルマリン静注用0.5g	フルマリン静注用1g	フルマリンキット静注用1g
pH	4.0 ~ 5.5 100 mg (力価) /mL 水溶液	4.0 ~ 5.5 100 mg (力価) /mL 水溶液	4.0 ~ 6.0 1 g (力価) /100 mL 生理食塩液
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	約 2 1 g (力価) /10 mL 水溶液	約 1 1 g (力価) /100 mL 生理食塩液

キット：1つのプラスチック容器に隔壁を設けて、上室に薬剤、下室に溶解液を充てんした注射剤

#### (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

表IV-3 容器中の特殊な気体の有無及び種類

販売名	フルマリン静注用0.5g	フルマリン静注用1g	フルマリンキット静注用1g
容器中の特殊な気体の有無及び種類	窒素	窒素	該当しない

キット：1つのプラスチック容器に隔壁を設けて、上室に薬剤、下室に溶解液を充てんした注射剤

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分 (活性成分) の含量

表IV-4 成分・含量

販売名	フルマリン静注用0.5g	フルマリン静注用1g	フルマリンキット静注用1g
有効成分 (1 瓶中又は 1 キット中)	フロモキシセフナトリウム 0.5 g (力価)	フロモキシセフナトリウム 1 g (力価)	フロモキシセフナトリウム 1 g (力価)

キット：1つのプラスチック容器に隔壁を設けて、上室に薬剤、下室に溶解液を充てんした注射剤

#### (2) 添加物

表IV-5 添加物

販売名	フルマリン静注用0.5g	フルマリン静注用1g	フルマリンキット静注用1g
添加物	塩化ナトリウム 25 mg	塩化ナトリウム 50 mg	塩化ナトリウム 50 mg

キット：1つのプラスチック容器に隔壁を設けて、上室に薬剤、下室に溶解液を充てんした注射剤

### (3) 電解質の濃度

フロモキシセフナトリウム 1 g (力価) 中に Na 46.3 mg (2.0 mEq) を含有する。

なお、製剤としては 0.5 g (力価) : Na 33.0 mg (1.4 mEq) , 1 g (力価) : Na 66.0 mg (2.9 mEq) を含有する。

### (4) 添付溶解液の組成及び容量

表IV-6 添付溶解液の組成及び容量

販売名	フルマリン静注用0.5g	フルマリン静注用1g	フルマリンキット静注用1g
添付溶解液 (1キット中)	—	—	日局生理食塩液 100 mL

キット：1つのプラスチック容器に隔壁を設けて、上室に薬剤、下室に溶解液を充てんした注射剤

### (5) その他

該当しない

## 3. 注射剤の調製法

#### (1) フルマリン静注用 0.5 g (力価) 及び 1 g (力価) 各 10 mL 容量瓶

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。

#### (2) フルマリンキット静注用 1 g (力価)

溶解液（日局生理食塩液）部分を手で押して隔壁を開通させ、更に溶解液部分を繰り返し押し  
て薬剤を完全に溶解する。

（詳しい溶解方法については、キット製品の外袋及びカバーシートに記載の「溶解操作方法」  
を参照のこと。）

#### [参 考]

キット製品の有用性<sup>2)</sup>

対象：薬剤師 5 名，看護師 5 名の合計 10 名

調製方法

(1) キット法：キット製剤を用いる。

(2) TN 法：バイアル製剤と両頭針付き生理食塩液ボトルを用いる。

(3) 注射器法：バイアル製剤と注射器及び生理食塩液を用いる。

結果

#### 1. 利便性

調製法間の比較では、薬剤と溶解液の組み合わせの柔軟さを除いて、溶解操作の簡便性、細菌汚染の可能性、調製時の危険性、溶解濃度の正確性、保管、廃棄等のいずれにおいてもキット法が最も高い評価をうけた。

#### 2. 調剤作業時間（1セット調製，3セット同時調製）

① 必要器材取り揃え，② 開封，溶解準備，③ 溶解操作，④ ラベリング，⑤ プライミング，⑥ 分別廃棄の 6 工程において，1セット調製，3セット同時調製共に①，③，⑥及び総作業時間のいずれもキット法での作業時間が最も短かった。

表IV-7 調剤作業時間

(秒)

		①	②	③	④	⑤	⑥	総作業時間
1 セ ット	キット法	9.97	10.51	5.28	15.25	21.80	19.82	82.63
	TN法	11.00	12.07	33.80	15.71	19.41	24.96	116.95
	注射器法	17.51	27.29	69.08	16.52	19.13	24.29	173.83
3 セ ット	キット法	12.41	31.07	12.37	38.79	60.10	36.86	191.60
	TN法	16.19	22.54	82.89	42.15	50.12	41.99	255.89
	注射器法	23.16	42.09	181.33	42.79	50.69	41.67	381.73

3. 薬剤残存量測定

TN法及び注射器法に用いた使用済み空バイアル中のフロモキシセフナトリウム残存率はTN法で約5.3%、注射器法で約3.6%であった。キット製剤の薬剤バッグ部分の薬剤残存量は実質的に0であり、このことは投与薬剤量の正確性を示唆している。

4. 異物混入試験

キット法は注射器法よりも異物混入が少なく、TN法と同程度であった。

5. 保管及び廃棄時の容積・重量

キット法はTN法、注射器法と比較し、容積、重量共最小であった。

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

(1) フルマリン静注用1g(瓶製品)

1) 苛酷試験

表IV-8 製剤の安定性(静注用1g, 苛酷試験)

保存条件		保存期間	試験結果
			残存力価* (%)
加温	40°C, 遮光, 密栓	1ヵ月間	95.3
		3ヵ月間	92.1
		6ヵ月間	88.4
	60°C, 遮光, 密栓	2ヵ月間	90.5
		4ヵ月間	81.3
		6ヵ月間	75.2
加湿	室温, 遮光, 開栓 30%RH	2ヵ月間	89.0
		4ヵ月間	80.0
		6ヵ月間	73.5
	室温, 遮光, 開栓 50%RH	2ヵ月間	82.8
		4ヵ月間	61.7
曝光	25°C, 密封, 白色光 (10000 lx)	240時間	98.7
		480時間	97.6
		720時間	97.9

\*: 初期値に対する残存率(%)で表示, 測定法; *Bacillus subtilis* ATCC 6633による円筒平板法

高岸 靖ほか: 塩野義製薬製造部内報告(1985)

2) 長期保存試験

保存条件：25℃，密栓，遮光

表IV-9 に示すとおり，27 ヶ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-9 製剤の安定性（静注用1g，長期保存試験）**

試験項目	保存期間					
	試験開始時	12 ヶ月	18 ヶ月	24 ヶ月	27 ヶ月	
性状	白色の軽質の塊又は粉末で， においはない。	同左	同左	同左	同左	
確認試験	適合	—	—	—	適合	
溶状	微黄色澄明	同左	同左	同左	同左	
テトラゾールチオール体 (%)	0.61	0.76	0.31	0.47	0.55	
pH	4.84	4.47	4.34	4.51	4.70	
無菌試験	適合	—	—	—	適合	
発熱性物質試験	陰性	—	—	—	陰性	
毒性物質試験	陰性	—	—	—	陰性	
水分 (%)	0.38	0.37	0.40	0.42	0.42	
重量偏差試験	適合	—	—	—	適合	
力価* (%)	円筒平板法	100	97.7	97.5	96.8	95.6
	HPLC	100	99.0	98.1	97.1	94.5

\*：初期値に対する残存率 (%) で表示，測定法；*Bacillus subtilis* ATCC 6633 による円筒平板法及び HPLC

高岸 靖ほか：塩野義製薬製造部内報告（1985）

(2) フルマリンキット静注用1g（キット製品）

保存条件：25℃，60%RH，散光

表IV-10 に示すとおり，25 ヶ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-10 製剤の安定性（キット静注用1g，長期保存試験）**

試験項目	保存期間				
	試験開始時	12 ヶ月	18 ヶ月	24 ヶ月	25 ヶ月
性状	白色の粉末	白色の粉末	微黄白色の粉末	微黄白色の粉末	微黄白色の粉末
確認試験	適合	適合	適合	適合	適合
溶状	無色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明
テトラゾールチオール体 (%)	0.25	0.39	0.30	0.38	0.43
pH	4.95	5.08	5.28	4.84	5.01
無菌試験	適合	適合	—	—	適合
水分 (%)	0.48	0.51	0.63	0.58	0.53
力価* (%)	100	95.7	95.2	94.1	93.7

\*：初期値に対する残存率 (%) で表示，測定法；HPLC

吉川一正ほか：塩野義製薬研究所内報告（2000）



## 6. 溶解後の安定性

表IV-11 に示すとおり、フルマリン溶解後、25℃保存では外観は黄色が強くなり、力価は徐々に低下した。また、キット製品についての安定性を表IV-12 に示す。

**表IV-11 溶解後の安定性（瓶製品）**

(1ロットの測定値)

分類	溶解液	配合量		観察項目	25℃					5℃
		液量	フルマリン		溶解直後	1時間	3時間	6時間	24時間	24時間
注射用水	大塚蒸留水	2 mL	0.5 g	外観	淡黄色	淡黄色	淡黄色	淡黄色	淡黄色	淡黄色
				pH	5.25	5.43	5.47	5.60	5.88	5.44
				力価* (%)	100	101	100	99	96	97
				浸透圧比	4.5	—	—	—	—	—
	10 mL	1 g	外観	微黄色	淡黄色	淡黄色	淡黄色	淡黄色	微黄色	
			pH	5.28	5.46	5.47	5.54	6.00	5.43	
			力価* (%)	100	97	102	99	92	97	
			浸透圧比	2.0	—	—	—	—	—	
生 理 食 塩 液	10 mL	1 g	外観	微黄色	微黄色	微黄色	微黄色	淡黄色	微黄色	
			pH	5.10	5.30	5.48	5.63	5.68	5.37	
			力価* (%)	100	100	97	95	96	101	
			浸透圧比	2.9	—	—	—	—	—	
	100 mL	1 g	外観	無色	無色	無色	無色	無色	無色	
			pH	5.35	5.41	5.43	5.35	5.53	5.37	
			力価* (%)	100	101	97	92	84	101	
			浸透圧比	1.2	—	—	—	—	—	
	500 mL	1 g	外観	無色	無色	無色	無色	無色	無色	
			pH	4.87	5.33	5.37	5.34	5.34	5.11	
			力価* (%)	100	98	100	97	90	100	
			浸透圧比	1.0	—	—	—	—	—	
ブ ド ウ 糖 注 射 液	10 mL	1 g	外観	微黄色	微黄色	微黄色	微黄色	淡黄色	微黄色	
			pH	5.44	5.47	5.40	5.49	5.83	5.40	
			力価* (%)	100	99	94	97	92	103	
			浸透圧比	3.0	—	—	—	—	—	
	100 mL	1 g	外観	無色	無色	無色	無色	無色	無色	
			pH	5.39	5.24	5.20	5.16	5.39	5.31	
			力価* (%)	100	98	104	99	98	100	
			浸透圧比	1.2	—	—	—	—	—	
	500 mL	1 g	外観	無色	無色	無色	無色	無色	無色	
			pH	5.09	4.93	4.92	4.92	4.85	4.96	
			力価* (%)	100	102	98	102	94	102	
			浸透圧比	1.1	—	—	—	—	—	

\*：初期値に対する残存率 (%) で表示，測定法；bioassay

梅田常二ほか：塩野義製薬研究所所内報告（1986）

**表IV-12 溶解後の安定性（キット製品）**

(1ロットの測定値)

試験項目	室温・室内光					5℃・遮光
	試験開始時	1時間	3時間	6時間	24時間	24時間
外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
pH	4.95	5.07	5.07	5.11	5.30	5.15
力価* (%)	100	99.6	99.5	97.6	91.6	98.7
浸透圧比	1.19	1.20	1.19	1.20	1.21	1.20

\*：初期値に対する残存率 (%) で表示，測定法；bioassay

吉川一正ほか：塩野義製薬研究所所内報告（1999）

## 7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

表Ⅳ－13 配合変化試験結果（外観変化が認められた薬剤）

配合薬剤	外観変化
ソセゴン注射液15mg	1時間後 白色結晶析出
ネオフィリン注250mg	3時間後 針状結晶析出
ソルダクトン静注用100mg <sup>※</sup>	1時間後 白色結晶析出
20%マンニトール注射液「YD」	6時間後 微細針状結晶析出（20%マンニトール単品でも封を切って6時間後同様の結晶析出）
ソル・コーテフ注射用100mg, ソル・コーテフ静注用500mg	24時間後 白色沈殿
ウテメリン注50mg	24時間後 微量針状結晶析出
ファンギゾン注射用50mg	配合直後より黄色濁
フロリードF注200mg	配合直後より微白濁, 3時間後 白色結晶析出

※：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－14 配合変化試験結果（力価残存率が90%以下になった薬剤）

配合薬剤	力価残存率
ネオフィリン注250mg	1時間後 66.3%
モリアミンS注	24時間後 84.2%
モリプロンF輸液	6時間後 79.3%
メイロン静注7%	24時間後 86.5%
フトラフル注400mg	3時間後 80.9%
アドリアシン注用10	24時間後 89.9%
ゲンタシン注60	24時間後 89.2%
硫酸ストレプトマイシン注射用1g「明治」	24時間後 84.5%

室井哲夫ほか：塩野義製薬製造部内報告（1984）  
 澤田 實ほか：塩野義製薬製造部内報告（1993）  
 澤田 實ほか：塩野義製薬製造部内報告（1994）  
 藤田俊生ほか：薬学雑誌, 1988, 108 (8), 777

注意）薬剤の販売名は2019年1月時点での各社添付文書を参考とした。

使用に際しては各社最新の添付文書情報を確認すること。

「ⅩⅢ. 備考 その他の関連資料」の項参照

表Ⅳ-15 pH変動試験

保存条件：26.5℃，60%RH

商品名	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 (mL)	最終 pH 又は 変化点 pH	移動指数	変化所見	浸透圧比
フルマリン Lot No. FM8201	1 g (力価) /DW 10 mL	4.0 ~ 5.5	5.13	(A) 10	2.74	2.39	—	約 2
				(B) 10	11.31	6.18	わずかに黄変	
フルマリン Lot No. 8001	0.5 g (力価) /DW 10 mL	4.0 ~ 5.5	4.98	(A) 10	2.16	2.82	—	約 2
				(B) 10	11.65	6.67	黄色	

幸保文治（日本大学医学部薬理学）：パーソナルデータ（1988）

## 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

日局「注射用フロモキシセフナトリウム」の確認試験法<sup>1)</sup>

赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

参照スペクトルと同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

## 10. 製剤中の有効成分の定量法

日局「注射用フロモキシセフナトリウム」の定量法<sup>1)</sup>

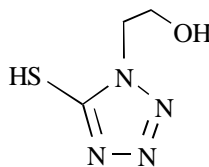
液体クロマトグラフィー

## 11. 力価

本剤の力価は、フロモキシセフ（C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub>：496.47）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

Hydroxyethyltetrazolethiol (HTT)



## 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>

フロモキシセフに感性のブドウ球菌属，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，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，ペプトストレプトコッカス属，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，感染性心内膜炎
- 外傷・熱傷及び手術創等の二次感染
- 咽頭・喉頭炎，扁桃炎，急性気管支炎，慢性呼吸器病変の二次感染
- 膀胱炎，腎盂腎炎，前立腺炎（急性症，慢性症）
- 尿道炎
- 腹膜炎，腹腔内膿瘍
- 胆嚢炎，胆管炎
- バルトリン腺炎，子宮内感染，子宮付属器炎，子宮旁結合織炎
- 中耳炎，副鼻腔炎

#### <効能・効果に関連する使用上の注意>

咽頭・喉頭炎，扁桃炎，急性気管支炎，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」<sup>3)</sup>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

#### 1. フルマリン静注用 0.5g 及びフルマリン静注用 1g

通常，成人にはフロモキシセフナトリウムとして1日1～2g（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60～80mg（力価）/kgを3～4回に分割して静脈内注射又は点滴静注する。

通常，未熟児，新生児には1回20mg（力価）/kgを生後3日までは1日2～3回，4日以降は，1日3～4回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4g（力価）まで増量し，2～4回に分割投与する。また未熟児，新生児，小児では1日150mg（力価）/kgまで増量し，3～4回に分割投与する。

## 2. フルマリンキット静注用 1g

通常、成人にはフロモキセフナトリウムとして 1 日 1 ～ 2 g (力価) を 2 回に分割して点滴静注する。

通常、小児には 1 日 60 ～ 80 mg (力価) /kg を 3 ～ 4 回に分割して点滴静注する。

通常、未熟児、新生児には 1 回 20 mg (力価) /kg を生後 3 日までは 1 日 2 ～ 3 回、4 日以降は、1 日 3 ～ 4 回点滴静注する。

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) まで増量し、2 ～ 4 回に分割投与する。また未熟児、新生児、小児では 1 日 150 mg (力価) /kg まで増量し、3 ～ 4 回に分割投与する。

参考：注射液の調製法

「IV. 3. 注射剤の調製法」の項参照

### <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. **低出生体重児（未熟児）・新生児**では在胎週数、投与時の体重を考慮すること。[「VIII. 11. 小児等への投与」及び「VII. 薬物動態に関する項目」の項参照]

[参 考]

#### 1. 腎機能障害時の投与量

高度の腎障害のある患者では高い血中濃度が持続し腎障害が増悪する可能性があるため、投与量を減らすか、投与間隔をあけるなど慎重に投与する。腎機能障害時におけるフルマリンの用法・用量の目安を表 V-1 に示す。

表 V-1 腎機能障害時におけるフルマリンの用法・用量の目安<sup>4)</sup>

クレアチンクリアランス (mL/min)	1 回量 通常量に対する%	投与間隔
60 ≤ Ccr < 80	70%	8 ～ 12 時間ごと
40 ≤ Ccr < 60	50%	8 ～ 12 時間ごと
20 ≤ Ccr < 40	40%	8 ～ 12 時間ごと
Ccr < 20	20%	24 時間ごと

中村光男ほか：最新医学，1987，**42** (8)，1715 より改変

#### 2. 透析時の補正投与量<sup>5)</sup>

- (1) 血液透析 (HD) 療法，血液ろ過 (HF) 療法を受けている腎不全患者には，血液浄化療法前後にそれぞれ 1 g の投与
- (2) 携帯式自己腹膜透析 (CAPD) 療法：1 日 1 回 1 g

筒井信博ほか：Chemotherapy，1987，**35** (S-1)，518

### 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

承認時及び効能・効果の追加承認時における一般臨床試験での有効性評価対象例は 1513 例であり、有効率は 74.0% (1120 例) であった<sup>6-8)</sup>。疾患別有効率と分離菌別細菌学的効果を表V-2, 表V-3に示す。

**表V-2 疾患別有効率**

疾患名	有効例数/有効性評価対象例数	有効率* (%)
敗血症, 感染性心内膜炎	20/26	76.9
外傷・熱傷及び手術創等の二次感染	31/45	68.9
咽頭・喉頭炎, 扁桃炎, 急性気管支炎	136/145	93.8
慢性呼吸器病変の二次感染	99/125	79.2
膀胱炎, 腎盂腎炎	416/660	63.0
前立腺炎 (急性症, 慢性症)	19/20	95.0
腹膜炎, 腹腔内膿瘍	102/125	81.6
胆嚢炎, 胆管炎	61/85	71.8
バルトリン腺炎	25/26	96.2
子宮内感染	87/96	90.6
子宮付属器炎	40/44	90.9
子宮旁結合織炎	29/30	96.7
中耳炎	26/47	55.3
副鼻腔炎	29/39	74.4
合計	1120/1513	74.0

\* : 有効率 (%) = (有効例数/有効性評価対象例数) × 100

清水喜八郎 : Jpn. J. Antibiot., 1988, **41** (12), 1809

馬場駿吉ほか : 耳鼻と臨床, 1989, **35** (S-1), 375

馬場駿吉ほか : 耳鼻と臨床, 1989, **35** (S-1), 394

**表V-3 分離菌別細菌学的効果**

菌種	消失株数/評価対象株数	消失率* (%)
ブドウ球菌属	288/322	89.4
レンサ球菌属	108/114	94.7
肺炎球菌	87/90	96.7
淋菌	35/43	81.4
モラクセラ (ブランハメラ) ・カタラーリス	25/25	100
大腸菌	256/278	92.1
クレブシエラ属	122/129	94.6
プロテウス属 ※	88/97	90.7
インフルエンザ菌	137/155	88.4
ペプトストレプトコッカス属	31/32	96.9
バクテロイデス属 ※	53/57	93.0

※ : 菌種同定データの詳細は不明のため, 承認時記載のままとした。

\* : 消失率 (%) = (消失株数/評価対象株数) × 100

清水喜八郎 : Jpn. J. Antibiot., 1988, **41** (12), 1809

馬場駿吉ほか : 耳鼻と臨床, 1989, **35** (S-1), 375

馬場駿吉ほか : 耳鼻と臨床, 1989, **35** (S-1), 394

[参 考]

尿道炎：承認時における一般臨床試験において、尿道炎は全症例 1 日 1 回\*投与であり、有効性評価対象例 43 例中、有効率は 81.4% (35 例) であった<sup>6)</sup>。

\*：承認外用法・用量（「V. 2. 用法及び用量」の項参照）

清水喜八郎：Jpn. J. Antibiot., 1988, **41** (12), 1809

(3) 臨床薬理試験<sup>9)</sup>

健康成人男性 30 例を対象として、本剤 0.5 g (力価)，1 g (力価)，2 g (力価) を点滴静注，静注及び筋注\*し，単回投与での安全性を確認した後，点滴静注で 1 g (力価) 又は 2 g (力価) の 1 日 2 ～ 3 回投与 (反復投与)，次いで 1 日 2 g (力価) 又は 4 g (力価) を 2 分割で点滴静注により 8 日間連続投与し，本剤の忍容性を検討した。

- 1) 自他覚所見：単回投与及び反復投与において本剤によると考えられる異常は認められなかった。連続投与では 2 g (力価) / 日投与の 1 例で腹鳴，軟便～下痢が投与 3 日目にみられたが，投与継続中に消失した。
- 2) 一般臨床検査：止血・凝固系 (プロトロンビン時間，プロトロンビン活性，ヘパプラスチンテスト，出血時間，血小板凝集能) を含め正常域内の変動を示すにとどまり，本剤によると考えられる異常は認められなかった。

\*：承認外用法・用量（「V. 2. 用法及び用量」の項参照）

安永幸二郎ほか：Chemotherapy, 1987, **35** (S-1), 494

(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

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）

① 使用成績調査

ア. 収集症例：1988年3月29日から1994年3月28日の6年間で、全国1953施設から27651例を収集した。

イ. 疾患別臨床効果

表V-4に示すように、有効性評価対象例は24558例であり、有効率は81.0%（19886例）であった。

表V-4 疾患別有効率

疾患名	(著効+有効) 例数/ 有効性評価対象例数	有効率* (%)
敗血症, 感染性心内膜炎	584/997	58.6
外傷・熱傷及び手術創等の二次感染	3732/4710	79.2
咽頭・喉頭炎, 扁桃炎, 急性気管支炎	6930/8282	83.7
慢性呼吸器病変の二次感染	1674/2358	71.0
膀胱炎, 腎盂腎炎	2990/3552	84.2
前立腺炎(急性症, 慢性症), 尿道炎	204/228	89.5
腹膜炎, 腹腔内膿瘍	1404/1659	84.6
胆嚢炎, 胆管炎	1100/1319	83.4
バルトリン腺炎	31/31	100
子宮内感染	489/572	85.5
子宮付属器炎	210/231	90.9
子宮旁結合織炎	201/238	84.5
中耳炎	134/154	87.0
副鼻腔炎	203/227	89.4
合計	19886/24558	81.0

\* : 有効率 (%) = [(著効+有効) 例数/有効性評価対象例数] × 100



ウ. 年齢別臨床効果

表V-5に示すように、有効性評価対象例を小児（生後1日～15歳）、成人（16～64歳）、高齢者（65～99歳2ヵ月）に3区分した年齢別有効率は、小児89.5%（2166例/2419例）、成人83.9%（10393例/12388例）、高齢者75.1%（7326例/9750例）であり、加齢に伴い有効率は低下した。

**表V-5 年齢別有効率**

適応疾患群	小児 (0～15歳)		成人 (16～64歳)		高齢者 (65～99歳)	
	(著効+有効)例数/ 有効性評価対象例数	有効率* (%)	(著効+有効)例数/ 有効性評価対象例数	有効率* (%)	(著効+有効)例数/ 有効性評価対象例数	有効率* (%)
全身性感染症	90/128	70.3%	304/508	59.8%	189/360	52.5%
創傷感染症	253/307	82.4%	2530/3143	80.5%	949/1260	75.3%
呼吸器感染症	1639/1786	91.8%	3401/4003	85.0%	3564/4851	73.5%
泌尿器感染症	45/48	93.8%	1352/1524	88.7%	1797/2208	81.4%
胆道感染症	4/4	—	628/727	86.4%	468/588	79.6%
腹腔内感染症	94/103	91.3%	821/936	87.7%	262/364	72.0%
女性性器感染症	7/8	—	1094/1252	87.4%	57/68	83.8%
耳鼻感染症	34/35	97.1%	263/295	89.2%	40/51	78.4%
合計	2166/2419	89.5%	10393/12388	83.9%	7326/9750	75.1%

\*：有効率（%）＝〔（著効+有効）例数/有効性評価対象例数〕×100（年齢不明1例）

エ. 重症度別臨床効果

表V-6に示すように、全症例（24558例）のうち軽症が25.2%（6186例）、中等症が61.7%（15146例）、重症が12.3%（3029例）であり、有効率は軽症80.6%（4983例/6186例）、中等症84.4%（12788例/15146例）、重症65.6%（1988例/3029例）であった。有効率は必ずしも軽症、中等症、重症の順に低下したわけではないが、重症例の有効率が最も低い点はほぼすべての適応疾患に共通していた。

**表V-6 重症度別有効率**

適応疾患群	軽症		中等症		重症	
	(著効+有効)例数/ 有効性評価対象例数	有効率* (%)	(著効+有効)例数/ 有効性評価対象例数	有効率* (%)	(著効+有効)例数/ 有効性評価対象例数	有効率* (%)
全身性感染症	48/61	78.7%	320/461	69.4%	209/467	44.8%
創傷感染症	1478/1963	75.3%	1936/2301	84.1%	240/319	75.2%
呼吸器感染症	1845/2240	82.4%	5873/7048	83.3%	866/1324	65.4%
泌尿器感染症	911/1077	84.6%	2134/2480	86.0%	144/212	67.9%
胆道感染症	221/269	82.2%	762/879	86.7%	117/169	69.2%
腹腔内感染症	184/211	87.2%	692/797	86.8%	301/394	76.4%
女性性器感染症	264/325	81.2%	817/903	90.5%	63/83	75.9%
耳鼻感染症	32/40	80.0%	254/277	91.7%	48/61	78.7%
合計	4983/6186	80.6%	12788/15146	84.4%	1988/3029	65.6%

\*：有効率（%）＝〔（著効+有効）例数/有効性評価対象例数〕×100（重症度判定不能197例）

オ. 適応菌種別臨床効果

表V-7 分離菌別細菌学的効果

菌種	消失株数/評価対象株数	消失率* (%)
ブドウ球菌属	870/1144	76.0
レンサ球菌属	757/911	83.1
肺炎球菌	207/228	90.8
淋菌	21/22	95.5
モラクセラ (ブランハメラ) ・カタラーリス	54/56	96.4
大腸菌	1056/1148	92.0
クレブシエラ属	392/479	81.8
プロテウス属 ※	316/370	85.4
インフルエンザ菌	287/315	91.1
ペプトストレプトコッカス属	21/22	95.5
バクテロイデス属 ※	84/93	90.3

※：菌種同定データの詳細は不明のため，承認時記載のままとした。

\*：消失率 (%) = (消失株数/評価対象株数) × 100

カ. 安全性

「表VIII-3 臨床検査値の異常変動を含む副作用の発現状況」参照

再審査時の評価資料

② 特別調査

ア. 造血器疾患併発感染症に対する調査<sup>10)</sup>

- a. 目的：基礎疾患に造血器疾患を有する患者に併発する各種感染症に対するフルマリンの有効性及び安全性を検討した。
- b. 有効率：有効性評価対象例 564 例における有効率は 59.0% (333 例) であった。
- c. 菌消失率：起炎菌が検出された症例は 67 例であり，細菌学的効果 (菌消失率) は 71.6% (48 株/67 株) であった。
- d. 安全性：安全性評価対象例 622 例中，副作用は 11 例 (1.8%)，12 件に認められた。主なものは皮疹 6 件，発熱 2 件のアレルギー症状で，下痢，頭痛，心窩部痛，全身違和感が各々 1 件であった。また，臨床検査値異常変動は 7.2% (45 例/624 例) に発現し，主なものは肝機能異常，腎機能異常，電解質異常であった。

塩野義製薬集計；巽典之ほか：最新医学，1990，45 (4)，824 を含む計 4 文献

イ. empiric therapy に関する調査<sup>注</sup>

- a. 目的：各科領域感染症における初期治療としての empiric therapy に対するフルマリンの有効性及び安全性を検討した。
- b. 産婦人科領域感染症<sup>11)</sup>：有効性評価対象例 50 例における有効率は 94.0% (47 例) であった。細菌学的効果 (菌消失率) は 94.7% (36 株/38 株) であった。安全性評価対象例 110 例中、副作用が認められた症例はなく、臨床検査値異常変動は肝機能検査値異常 2 例 (1.8%) であった。
- c. 泌尿器科領域感染症<sup>12)</sup>：UTI 薬効評価基準による総合臨床効果の判定は、急性単純性腎盂腎炎では 95.5% (21 例/22 例)，慢性複雑性腎盂腎炎の急性増悪例では 76.7% (23 例/30 例)，急性前立腺炎では 1 例/2 例の有効率を示した。細菌学的効果 (菌消失率) は 70.4% (50 株/71 株) であった。安全性評価対象例 64 例中、副作用が認められた症例はなく、臨床検査値異常変動は好酸球増多 1 例と肝機能異常 1 例であった。
- d. 外科領域感染症<sup>13)</sup>：有効性評価対象例 222 例における有効率は 87.4% (194 例) であった。細菌学的効果 (菌消失率) は 50.0% (29 株/58 株) であった。臨床効果と菌消失率が相関していなかったことについては、菌の減少を示した例が 24.1% (14 株/58 株) と多かったこと、本剤投与と同時に外科的処置が施行されたこと等があげられる。安全性評価対象例 254 例中、副作用は 3 例 (1.2%) に認められ、発熱 1 例、嘔気・嘔吐 1 例、上腹部痛 1 例であった。また、臨床検査値異常変動は肝機能異常 6 例 (2.4%) であった。
- e. 耳鼻咽喉科領域感染症<sup>14)</sup>：有効性評価対象例 191 例における有効率は 90.1% (172 例) であった。細菌学的効果は単独菌感染症例で 77.9% (81 例/104 例)，複数菌感染症例で 69.2% (18 例/26 例) の菌消失率を示した。安全性評価対象例 210 例中、副作用は嘔吐 1 例 (0.5%) であった。また、臨床検査値異常変動は 7 例 (3.3%) に認められ、肝機能異常 5 例、腎機能障害 1 例、白血球減少 1 例であった。
- f. 慢性下気道感染症<sup>15)</sup>：有効性評価対象例 50 例における有効率は 72.0% (36 例) であった。細菌学的効果は単独菌感染症例で 7 例/9 例，複数菌感染症例で 1 例/1 例の菌消失率を示した。安全性評価対象例 62 例中、副作用が認められた症例はなく、臨床検査値異常変動は肝機能異常 6 例であった。

注：本剤の効能・効果については「V. 1. 効能又は効果」の項参照

千村哲朗ほか：化学療法の領域，1992，**8** (2)，129

後藤俊弘ほか：化学療法の領域，1992，**8** (11)，2236

島田光生ほか：臨牀と研究，1993，**70** (4)，1253

村上信五ほか：耳鼻臨床，1993，**86** (7)，1053

後藤陽一郎ほか：医学と薬学，1994，**31** (6)，1401

ウ. 呼吸器感染症に対する調査<sup>注</sup>

- a. 目的：基礎疾患を有する難治性呼吸器感染症，高齢者の呼吸器感染症，慢性気道感染症における併用療法についてそれぞれの有用性を検討した。
- b. 基礎疾患を有する難治性呼吸器感染症<sup>16)</sup>：有効性評価対象例 127 例における有効率は 58.3% (74 例) であった。基礎疾患別での有効率は慢性呼吸器疾患では 65.5% (38 例/58 例)，肺癌 44.4% (20 例/45 例)，その他の悪性腫瘍 76.9% (10 例/13 例) 等であった。安全性評価対象例 157 例中，副作用は 3 例 (1.9%) に認められ，発疹，耳鳴，肝障害が各々 1 例であった。また，臨床検査値異常変動は 13 例 (8.3%) に認められ，肝機能異常 11 例，腎機能異常 1 例，血液凝固系異常 1 例であった。
- c. 高齢者の呼吸器感染症<sup>17)</sup>：65 歳以上の有効性評価対象例 51 例における有効率は 82.4% (42 例) で，65 歳未満のコントロール群の 92.6% (25 例/27 例) より低い成績であった。安全性評価対象例 84 例中，副作用は高齢者群 1 例 (1.2%) に発疹，発熱が認められた。また，臨床検査値異常変動は 7 例 (8.3%) に認められ，肝機能異常 5 例と好酸球増多 2 例であり，6 例は高齢者群であった。基礎疾患，低栄養状態，感染防御能の低下を内在した高齢者では，**pharmacokinetics** を考慮した慎重な薬剤の投与が望まれる。
- d. 慢性気道感染症における併用療法<sup>18)</sup>：有効性評価対象例 144 例における有効率は 71.5% (103 例/144 例) であった。併用群別有効率は FMOX+FOM 投与群 68.9% (31 例/45 例)，FMOX+CMD<sup>#</sup> 投与群 67.9% (19 例/28 例)，FMOX+アミノグリコシド系投与群では 74.6% (53 例/71 例) であった。安全性評価対象例 211 例中，副作用は 3 例 (1.4%) に認められ，薬疹 2 例と下痢 1 例であった。また，臨床検査値異常変動は 21 例 (10.0%) に認められ，肝機能異常 12 例，腎機能異常 3 例，血液検査異常 6 例であった。

#：2018 年 6 月現在，CMD は国内では発売されていない。

注：本剤の効能・効果については「V. 1. 効能又は効果」の項参照

島田 馨ほか：化学療法の領域，1990, **6** (8), 1747

佐藤篤彦ほか：化学療法の領域，1993, **9** (10), 1999

小田切繁樹ほか：化学療法の領域，1995, **11** (4), 118

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（注射）

### 2. 薬理作用

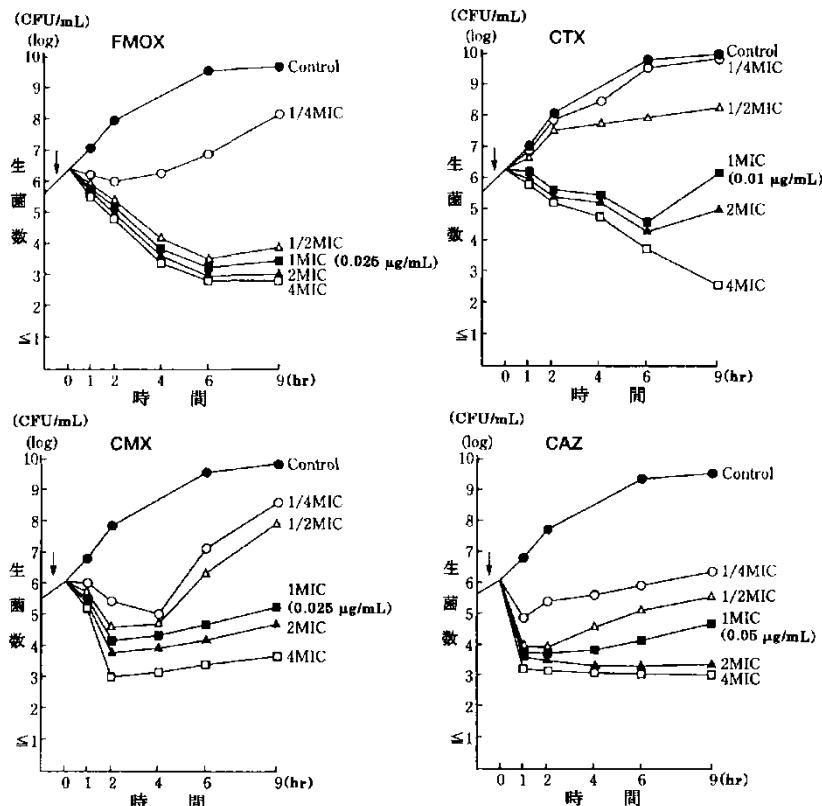
#### (1) 作用部位・作用機序

フロモキシセフナトリウム（FMOX）の抗菌作用の機序は、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。FMOX はブドウ球菌必須のムレイン架橋酵素（ペニシリン結合蛋白：PBP）である PBP-2 及び 3, *E. coli* の細胞伸長時に必要な PBP-1A 及び 1B を低濃度で同時に抑え、PBP-3 にも結合親和性を示す。必須のムレイン架橋酵素を低濃度で同時に抑える β ラクタム剤は殺菌力にすぐれていることが知られており、FMOX はグラム陽性、陰性菌共に、幅広い抗菌スペクトルを有する<sup>19, 20)</sup>。

#### 1) 殺菌作用 (*in vitro*)

図VI-1、表VI-1 のとおり FMOX 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<sup>21, 22)</sup>。

試験菌株：*E. coli* C11



図VI-1 殺菌作用

表VI-1 FMOX の MIC 及び MBC

菌名 (株数)	MIC 又は MBC 範囲 ( $\mu\text{g/mL}$ )
<i>S. aureus</i> (20)	MIC 0.19 ~ 3.13
	MBC 0.19 ~ 3.13
<i>E. coli</i> (20)	MIC 0.10 ~ 1.56
	MBC 0.10 ~ 1.56

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

MBC 測定培地：寒天平板培地

2) 抗菌スペクトル (*in vitro*) 21, 23-25)

表VI-2 FMOXの抗菌スペクトル

		好気性菌	
		MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )
		<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0.1
		<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	0.1
		<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	0.1
		<i>Escherichia coli</i> EC-14	0.05
		<i>Escherichia coli</i> 377 *3	0.2
		<i>Escherichia coli</i> 73 *4	0.1
		<i>Klebsiella pneumoniae</i> SRL-1	0.05
		<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 13883	0.1
		<i>Klebsiella</i> sp. 363 *4	0.05
		<i>Klebsiella oxytoca</i> ATCC 13182	0.05
		<i>Klebsiella pneum</i> subsp. <i>ozaenae</i>	0.05
		<i>Proteus mirabilis</i> PR-4	0.2
		<i>Proteus mirabilis</i> IFO 3849	0.2
		<i>Proteus vulgaris</i> CN-329	0.39
		<i>Proteus vulgaris</i> V-3 *3	0.78
グ		<i>Morganella morganii</i> IFO 3848	0.39
ラ		<i>Morganella morganii</i> MOR-9 *3	0.78
		<i>Providencia rettgeri</i> IFO 3850	0.1
		<i>Providencia stuartii</i> IFO 12930	0.1
ム		<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 10211	0.2
陰		<i>Citrobacter freundii</i> IFO 12681 *5	0.39
性		<i>Enterobacter cloacae</i> NCTC 9394 *5	0.78
		<i>Enterobacter cloacae</i> ATCC 13047 *5	50
		<i>Enterobacter cloacae</i> 233 *5	12.5
菌		<i>Enterobacter aerogenes</i> ATCC 13048 *5	3.13
		<i>Serratia marcescens</i> ATCC 13880 *5	0.78
		<i>Shigella dysenteriae</i> *5	0.1
		<i>Shigella flexneri</i> Var Y *5	0.1
		<i>Shigella sonnei</i> ATCC 11060 *5	0.39
		<i>Salmonella typhi</i> *5	0.05
		<i>Salmonella paratyphi</i> A *5	0.1
		<i>Salmonella schottmuelleri</i> NCTC 0925 *5	0.05
		<i>Hafnia alvei</i> H-1 *5	0.1
		<i>Edwardsiella tarda</i> ATCC 15947 *5	0.025
		<i>Yersinia enterocolitica</i> Knapp-1 *5	0.2
		<i>Alcaligenes faecalis</i> NCTC 655 *5	0.1
		<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> NCTC 7844 *5	> 100
		<i>Flavobacterium meningosepticum</i> NCTC 0925 *5	25
		<i>Pseudomonas cepacia</i> ATCC 15416 *5	25
		<i>Xanthomonas maltophilia</i> TB-127 *5	50
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 25619 *5	> 100
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i> D *5	> 100
		<i>Staphylococcus aureus</i> 209P JC-1	0.2
		<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	0.2
		<i>Staphylococcus aureus</i> Smith	0.39
		<i>Staphylococcus aureus</i> C-14 *1	0.39
グ		<i>Staphylococcus aureus</i> 3131M *2	1.56
ラ		<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 14990	0.39
		<i>Streptococcus pyogenes</i> ATCC 10389	0.39
		<i>Streptococcus pyogenes</i> C 203	0.39
		<i>Streptococcus pneumoniae</i> Type I	0.1
		<i>Streptococcus pneumoniae</i> Type II	0.2
		<i>Streptococcus pneumoniae</i> Type III	0.2
陽		<i>Enterococcus faecalis</i> *5	100
性		<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633 *5	0.39
菌		<i>Bacillus cereus</i> IFO 3001 *5	1.56
		<i>Bacillus anthracis</i> *5	0.39
		<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341 *5	0.1
		<i>Corynebacterium diphtheriae</i> Toront *5	0.1
嫌気性菌			
		<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i> WAL 3218	0.2
		<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> B-38	0.78
グ		<i>Eubacterium lentum</i> H-1 *5	6.25
ラ		<i>Eubacterium limosum</i> ATCC 8486 *5	0.78
ム		<i>Propionibacterium acnes</i> ATCC 11827 *5	0.2
陽		<i>Clostridium perfringens</i> ATCC 13123 *5	$\leq$ 0.006
性		<i>Clostridium perfringens</i> Sakai *5	0.78
菌		<i>Clostridium difficile</i> ATCC 17859 *5	6.25
		<i>Bacteroides fragilis</i> GM 7000	0.39
		<i>Bacteroides fragilis</i> ATCC 25285	0.39
グ		<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> WAL 3304	6.25
		<i>Bacteroides vulgatus</i> ATCC 29327	0.78
ム		<i>Bacteroides distasonis</i> Ju-11-1	3.13
陰		<i>Bacteroides ovatus</i> 2505	3.13
性		<i>Fusobacterium varium</i> ATCC 8501 *5	1.56
菌		<i>Fusobacterium necrophorum</i> S-45 *5	0.05
		<i>Fusobacterium nucleatum</i> K-3 *5	0.05
		<i>Fusobacterium mortiferum</i> F-1-9 *5	0.78
		<i>Veillonella parvula</i> 10790 *5	0.05

\*1: ペニシリン耐性菌

\*2: メチシリン耐性菌

\*3: セファロスポリナーゼ産生菌

\*4: ペニシリナーゼ産生菌

\*5: 承認外菌種

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

3) 臨床分離株に対する MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub> 値 (*in vitro*)<sup>26, 27)</sup>

表VI-3 他抗生物質との抗菌力の比較

菌種	株数	MIC <sub>50</sub> (µg/mL)			MIC <sub>90</sub> (µg/mL)			
		FMOX	CEZ	CMZ	FMOX	CEZ	CMZ	
グラム陽性菌	<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	86	0.5	0.5	—	0.5	0.5	—
	<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	91	32	—	—	> 64	—	—
	<i>Staphylococcus epidermidis</i> (MSSE)	13	0.5	0.25	—	1	0.25	—
	<i>Staphylococcus epidermidis</i> (MRSE)	73	4	2	—	32	64	—
	<i>Streptococcus pyogenes</i>	58	0.25	0.125	—	0.25	0.125	—
	<i>Streptococcus agalactiae</i>	68	0.5	0.25	—	0.5	0.25	—
	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (gPSSP)	17	0.125	0.125	—	0.25	0.25	—
	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (gPISP)	56	0.25	0.125	—	0.5	1	—
	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (gPRSP)	34	4	4	—	8	8	—
グラム陰性菌	<i>Escherichia coli</i>	173	≦0.063	2	1	0.125	> 64	2
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	108	≦0.063	1	1	0.125	4	4
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	94	≦ 0.063	4	0.5	≦ 0.063	> 64	1
	<i>Proteus mirabilis</i>	86	0.125	4	1	0.25	> 64	2
	<i>Proteus vulgaris</i>	65	0.25	> 64	2	0.5	> 64	2
	<i>Providencia</i> spp. * <sup>1</sup>	44	≦ 0.063	—	1	0.5	—	4
	<i>Morganella morganii</i>	68	4	—	8	8	—	8
	<i>Moraxella catarrhalis</i>	49	0.25	—	—	0.25	—	—
	<i>Haemophilus influenzae</i> (BLNAS)	53	1	—	—	4	—	—
	<i>Haemophilus influenzae</i> (BLNAR)	33	8	—	—	8	—	—
嫌気性菌	グラム陽性嫌気性球菌* <sup>2</sup>	32	0.25	—	1	4	—	16
	<i>Bacteroides fragilis</i>	56	2	—	16	32	—	64

\*1 : *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Providencia alcalifaciens* の計 44 株

\*2 : 菌種名と株数は以下の通りであった。

*Fingoldia magna*, *Peptoniphilus asaccharolyticus*, *Parvimonas micra*, *Peptostreptococcus anaerobius*,  
*Anaerococcus vaginalis* の計 32 株

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 (接種菌量 : 10<sup>6</sup> 個/mL)

(2012 年臨床分離株)

MSSA : メチシリン感性黄色ブドウ球菌

MRSA : メチシリン耐性黄色ブドウ球菌

MSSE : メチシリン感性表皮ブドウ球菌

MRSE : メチシリン耐性表皮ブドウ球菌

gPSSP 注 : genotype ペニシリン感性肺炎球菌

gPISP 注 : genotype ペニシリン中等度耐性肺炎球菌

gPRSP 注 : genotype ペニシリン耐性肺炎球菌

注 : PBP (ペニシリン結合蛋白) 遺伝子である *pbp1a*, *pbp 2b*, *pbp 2x* における変異の有無を PCR 法により確認し, 変異のない株を gPSSP, いずれか一つ又は二つの PBP に変異が認められた株を gPISP, 三つの PBP 全てに変異が認められた株を gPRSP とした。

BLNAS : β-lactamase-negative, ampicillin-susceptible *H.influenzae*

BLNAR : β-lactamase-negative, ampicillin intermediate and resistant *H.influenzae*

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 感染治療効果 (マウス)

表VI-4に示すように、*S. aureus* (MRSA) によるマウス (ICR系) の実験的腹腔内感染に対して、FMOXはすぐれた治療効果を示した。グラム陰性菌による感染に対する治療効果も良好であった<sup>21, 28)</sup>。

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

菌名	攻撃菌量 /マウス (ムチン添加)	MIC (μg/mL) *2			ED <sub>50</sub> (mg/kg) *3		
		FMOX	CEZ	CTM	FMOX	CEZ	CTM
<i>S. aureus</i> Smith	3 × 10 <sup>6</sup>	0.2	0.2	0.39	0.26	0.12	0.17
<i>S. pyogenes</i> C-203	1 × 10 <sup>3</sup> *1	0.2	0.1	0.05	3.1	0.6	0.4
<i>E. coli</i> EC-14	2 × 10 <sup>5</sup>	0.05	0.78	0.1	0.16	2.24	0.17
<i>P. vulgaris</i> CN-329	3 × 10 <sup>5</sup>	0.39	50	3.13	1.47	46.6	2.86
<i>K. pneumoniae</i> SRL-1	2 × 10 <sup>4</sup> *1	0.05	1.56	0.1	27.5	200	30.6

菌名	攻撃菌量 /マウス	MIC (μg/mL) *2			ED <sub>50</sub> (mg/マウス) *4		
		FMOX	CEZ	CAZ	FMOX	CEZ	CAZ
<i>S. aureus</i> TMS 288 (MRSA)	3 × 10 <sup>8</sup>	12.5	> 100	> 100	1.98	20	> 20
<i>S. aureus</i> TMS 274 (MRSA)	1 × 10 <sup>9</sup>	6.25	> 100	> 100	7.93	> 20	> 20
<i>K. pneumoniae</i> 3K 25	1 × 10 <sup>6</sup>	0.05	—	0.19	0.99	—	5.0

\*1: ムチン (-)

\*2: 接種菌量 10<sup>6</sup> CFU/mL

\*3: 薬剤は菌接種後 1 及び 5 時間の 2 回皮下注射し、7 日後の生存率より PROBIT 法により求めた。

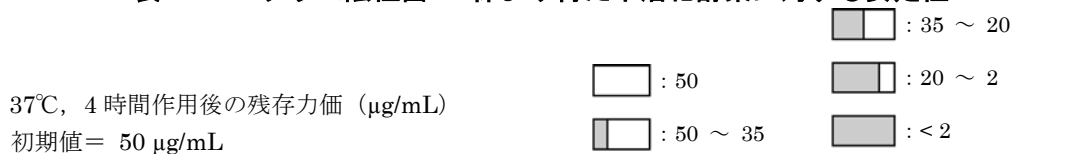
\*4: 薬剤は菌接種 1 時間後に皮下投与し、7 日後の生存率から Van der Waerden 法により求めた。



2)  $\beta$ -lactamase に対する安定性 (*in vitro*)

表VI-5, 図VI-2 に示すように, FMOX は, *E. coli* 35 以外のグラム陰性菌が産生する不活化酵素 ( $\beta$ -lactamase) に対して極めて安定であった<sup>21, 23)</sup>。

表VI-5 グラム陰性菌 14 株より得た不活化酵素に対する安定性



薬剤 \ 細菌	細菌													
	<i>P. rettigeri</i> GN-624*2	<i>P. stuartii</i> GN-627*4	<i>C. freundii</i> GN-346*5	<i>E. cloacae</i> No.91*5	<i>S. marcescens</i> No.78*6	<i>E. coli</i> 35*1	<i>P. vulgaris</i> GN-76*3	<i>P. aeruginosa</i> No.11*7	<i>P. mirabilis</i> GN-79*1	<i>E. coli</i> ML-1410 RGN-823*1	<i>K. pneumoniae</i> GN - 69*2	<i>E. coli</i> ML-1410 RGN-238*1	<i>P. vulgaris</i> No.9*3	<i>P. aeruginosa</i> No. 47*7
Richmond type	Ia					Ib	Ic	Id	II	III	IV	V		
PCG														
ABPC														
PIPC														
CEZ														
CMZ														
CTM									NT					
CTX														
CPZ														
CZX														
CMX														
LMOX														
CAZ														
FMOX														

NT : 実施せず

\*1 : PCG の承認外菌種

\*2 : PCG, ABPC の承認外菌種

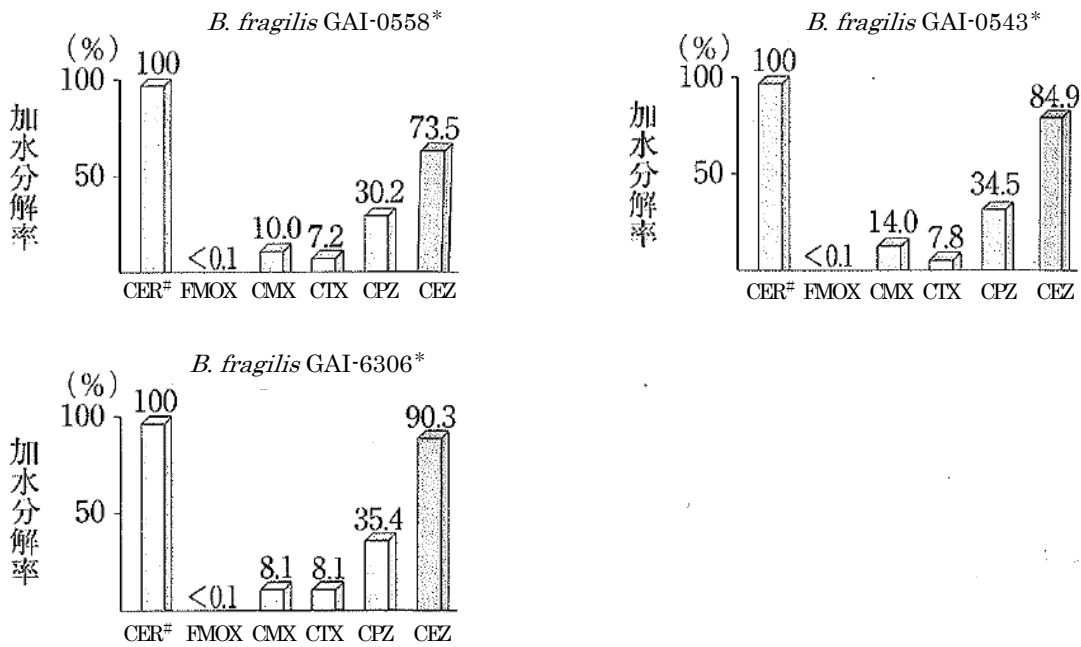
\*3 : PCG, ABPC, CEZ の承認外菌種

\*4 : PCG, ABPC, CTM, CPZ の承認外菌種

\*5 : FMOX, PCG, ABPC, CEZ, CMZ の承認外菌種

\*6 : FMOX, PCG, ABPC, CEZ, CMZ, CTM, の承認外菌種

\*7 : FMOX, PCG, ABPC, CEZ, CMZ, CTM, CTX, CZX, CMX, LMOX の承認外菌種



\* : CEZ の承認外菌種  
 # : CER は国内では発売されていない。

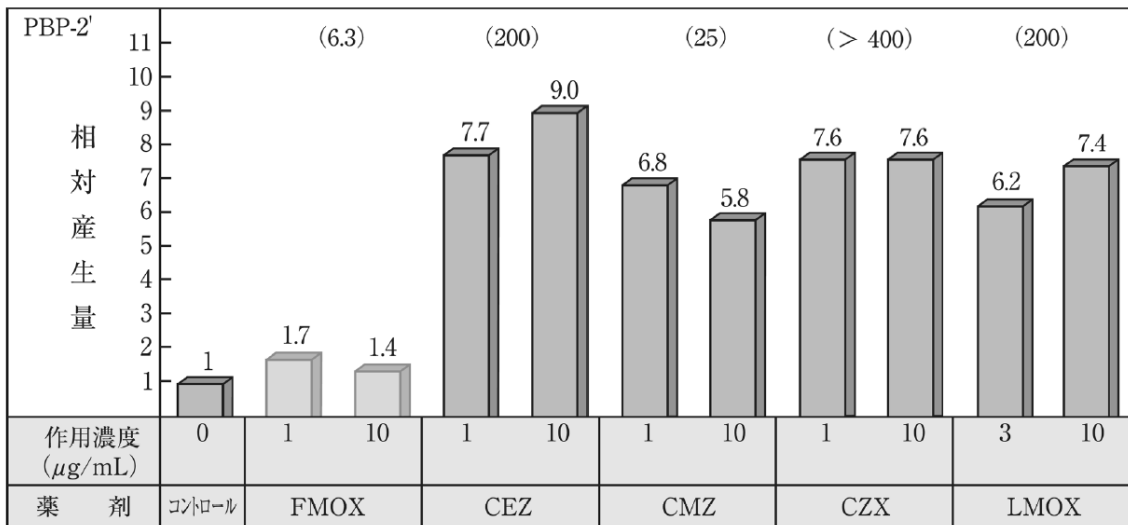
図VI-2 B. fragilis 3株より得た不活化酵素に対する安定性

3) PBP-2' (MRSA が産生するペニシリン結合蛋白) の誘導能 (in vitro)

図VI-3 に示すように、ペニシリナーゼ産生の MRSA 株\* (メチシリンに対する MIC 12.5 µg/mL) で FMOX は非誘導時の 1.7 倍しか PBP-2' を誘導せず、MIC も 6.3 µg/mL であった<sup>20</sup>。FMOX は、メチリシン耐性黄色ブドウ球菌の主要な耐性機構の一つである PBP-2' を誘導しにくい特徴を有する<sup>19, 20</sup>。

\* : CZX, LMOX の承認外菌種

試験菌株 SR 3636 : コアグララーゼ IV 型, エンテロトキシン A 産生 ( ) 内は MIC µg/mL



図VI-3 PBP-2' の誘導能

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 最高血中濃度到達時間

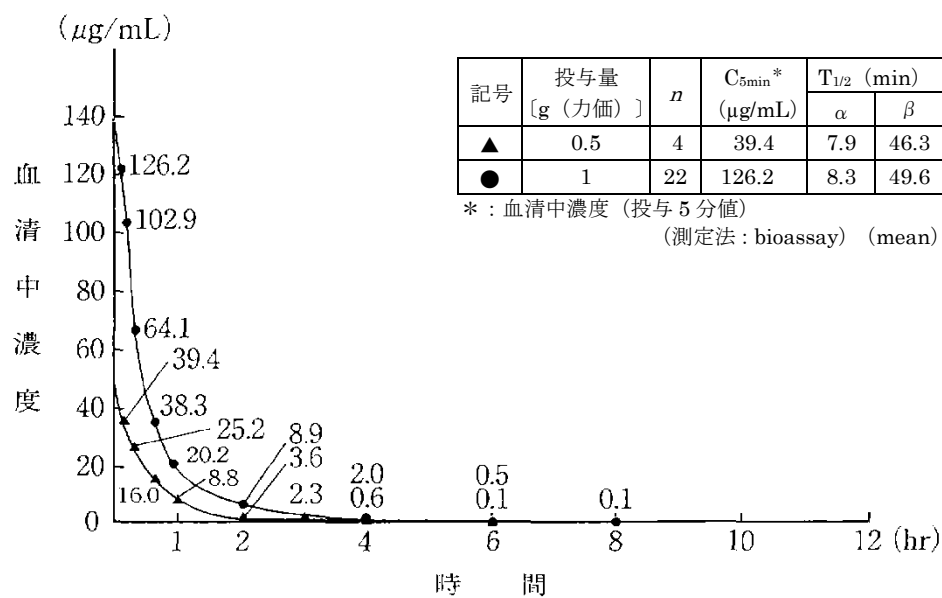
該当しない

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 健康成人

##### ① 静注時<sup>9, 29-32)</sup>

0.5 g (力価), 1 g (力価) を静注したときの血清中濃度推移と半減期 ( $T_{1/2}$ ) は図VII-1のとおりであった。

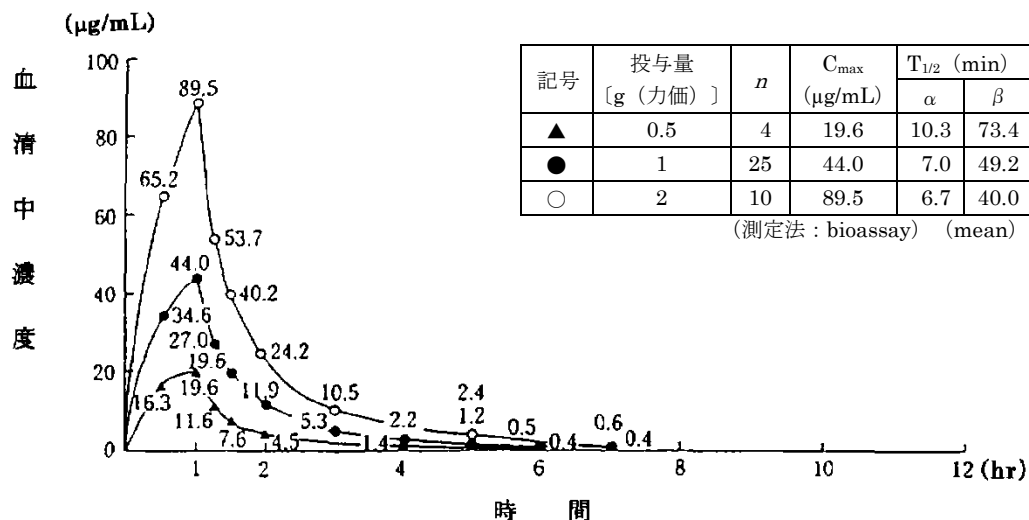


図VII-1 静注時の血清中濃度 (健康成人)

② 点滴静注時

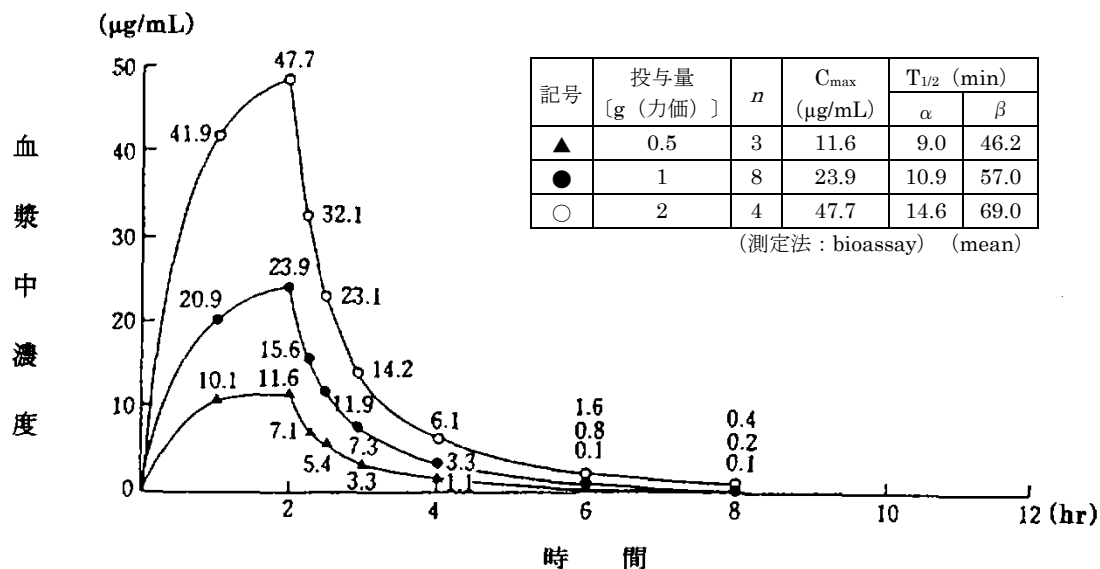
0.5 g (力価), 1 g (力価), 2 g (力価) を点滴静注したときの血清中濃度推移と半減期 ( $T_{1/2}$ ) は図VII-2, 図VII-3 に示すとおりであった。

ア. 1 時間点滴静注<sup>9, 29, 33)</sup>



図VII-2 1 時間点滴静注時の血清中濃度 (健康成人)

イ. 2 時間点滴静注<sup>9, 32)</sup>



図VII-3 2 時間点滴静注時の血漿中濃度 (健康成人)

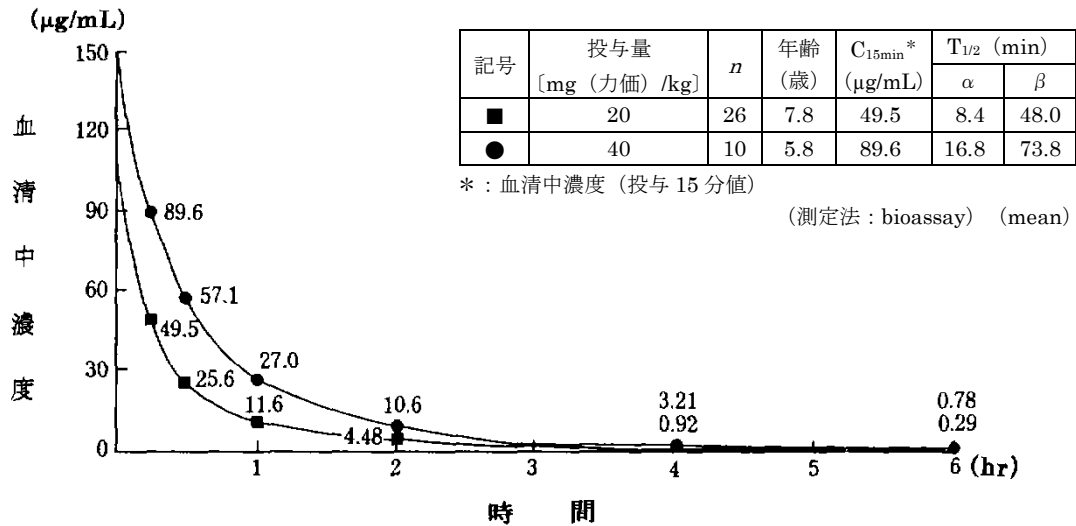
③ 連続投与時

健康成人 5 例に 1 回 1 g (力価), 1 時間点滴静注にて 12 時間ごとに 15 回 (8 日間) 連続投与した場合の血漿中濃度, 尿中排泄率の推移において, 蓄積傾向は認められなかった<sup>9)</sup>。

2) 腎機能正常小児

① 静注時

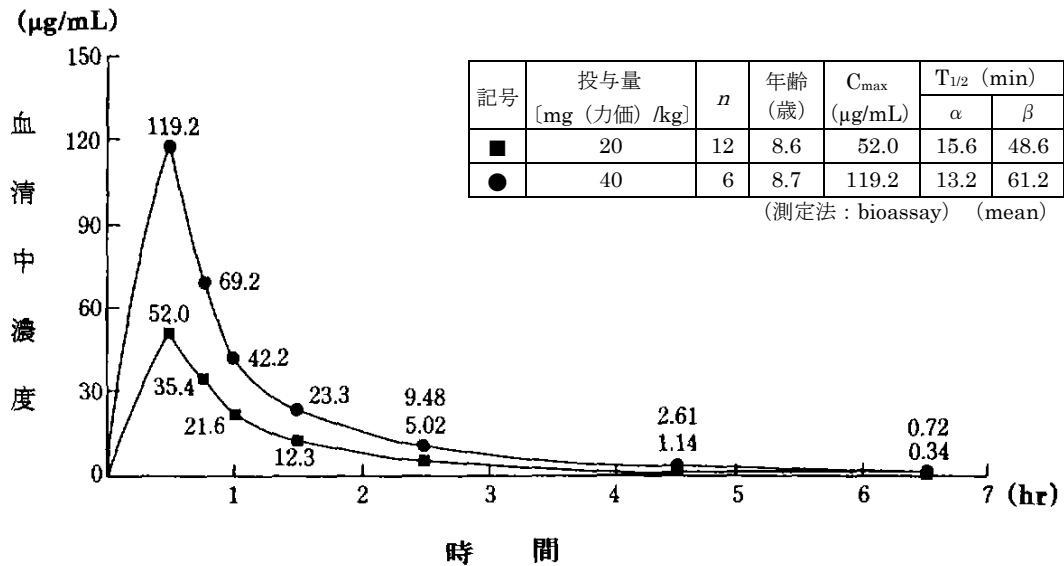
20 mg (力価) /kg 及び 40 mg (力価) /kg を静注したときの血清中濃度推移と半減期 ( $T_{1/2}$ ) は図VII-4 に示すとおりであった<sup>34-40)</sup>。



図VII-4 静注時の血清中濃度 (腎機能正常小児)

② 点滴静注時

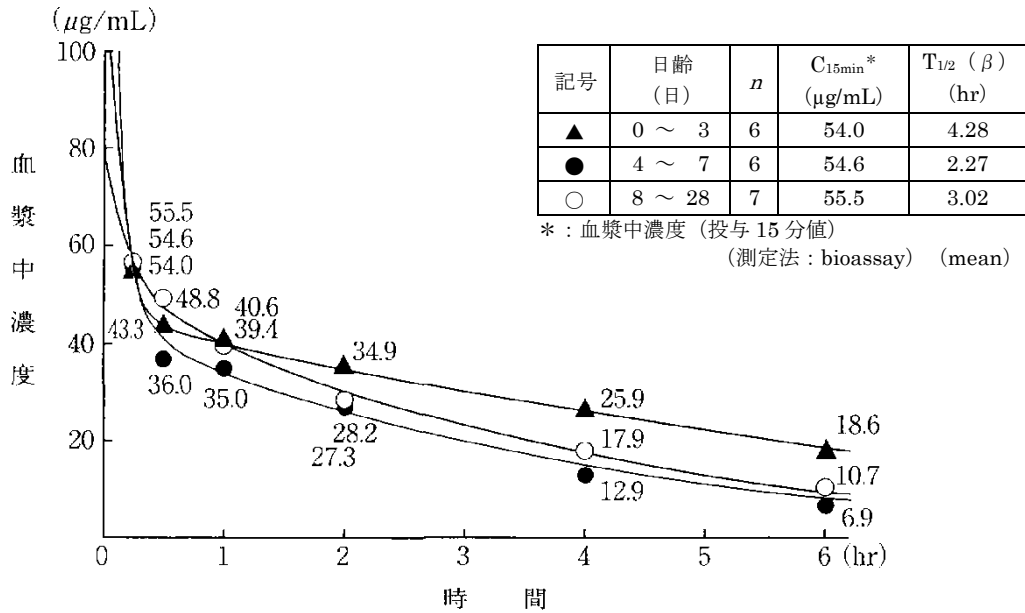
20 mg (力価) /kg 及び 40 mg (力価) /kg を 30 分点滴静注したときの血清中濃度推移と半減期 ( $T_{1/2}$ ) は図VII-5 に示すとおりであった<sup>38, 40-43)</sup>。



図VII-5 30分点滴静注時の血清中濃度 (腎機能正常小児)

3) 低出生体重児（未熟児）

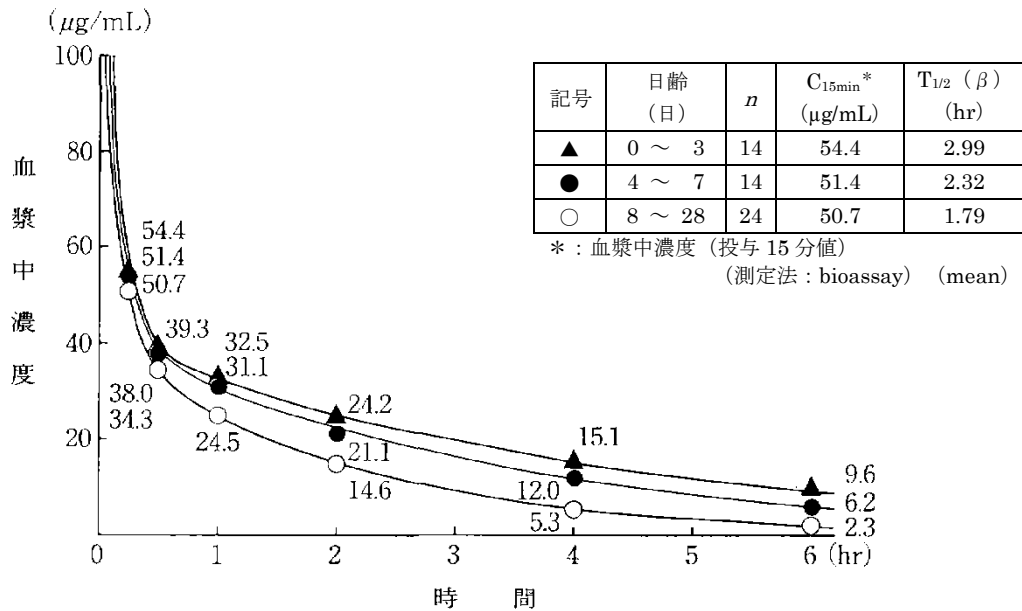
低出生体重児（未熟児）に 20 mg（力価）/kg を静注したときの血漿中濃度推移と半減期（ $T_{1/2}$ ）は図VII-6に示すとおりであった<sup>44)</sup>。



図VII-6 静注時の血漿中濃度〔低出生体重児（未熟児）〕

4) 新生児

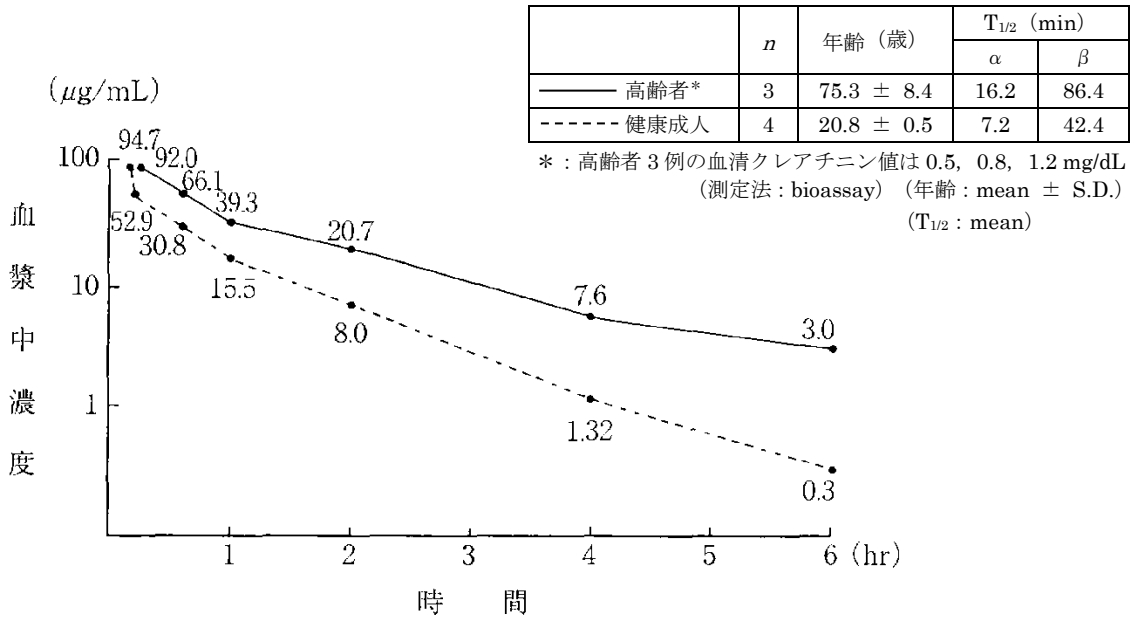
新生児に 20 mg（力価）/kg を静注したときの血漿中濃度推移と半減期（ $T_{1/2}$ ）は図VII-7に示すとおりであった<sup>44)</sup>。



図VII-7 静注時の血漿中濃度（新生児）

5) 高齢者

血清クレアチニン 1.5 mg/dL 以下の高齢者 (平均年齢 75.3 ± 8.4 歳) に 1 g (力価) 静注したときの血漿中濃度推移と半減期 ( $T_{1/2}$ ) は図VII-8 に示すとおりであり、半減期は健康成人 (平均年齢 20.8 ± 0.5 歳) の約 2 倍に延長した<sup>32)</sup>。

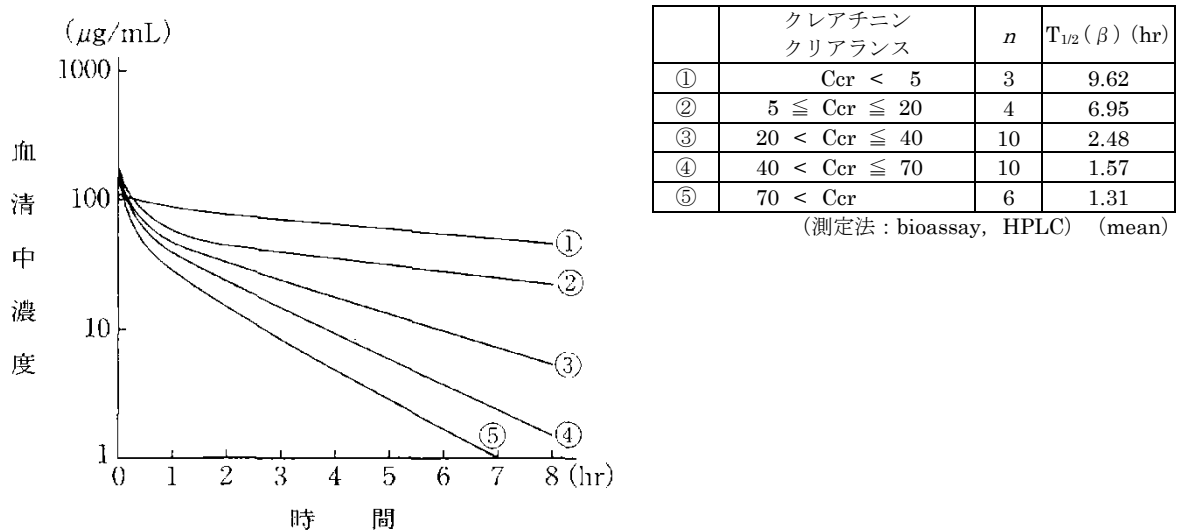


図VII-8 高齢者及び健康成人における 1 g (力価) 静注時の血漿中濃度の比較

6) 腎機能障害患者

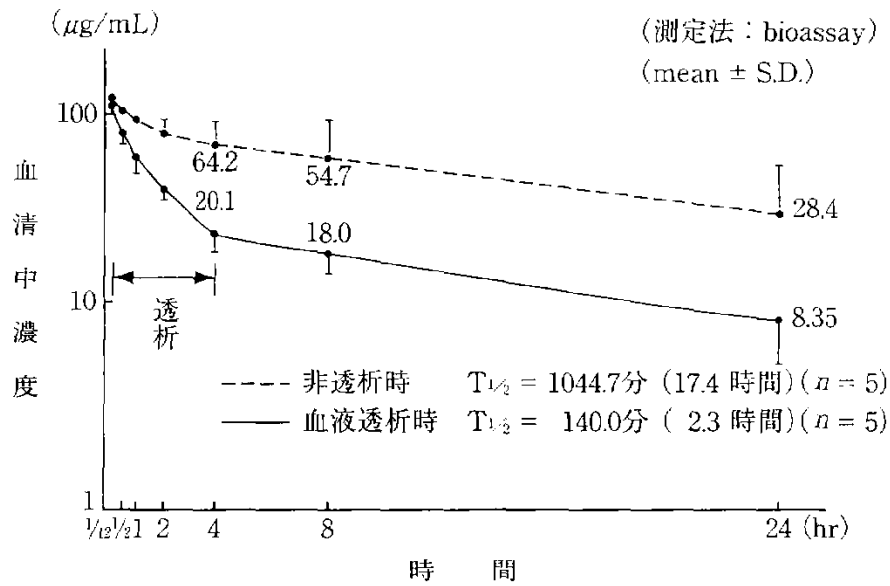
腎機能障害患者に 1 g (力価) を 1 回静注したときの血清中濃度推移と半減期 ( $T_{1/2}$ ) は図VII-9 に示すとおりであり、クレアチニンクリアランスを指標とした腎機能の低下に応じて血中からの消失は遅延し、半減期の延長傾向が認められた<sup>4, 30, 31)</sup>。

したがって、腎機能障害患者に投与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。



図VII-9 静注時の血清中濃度 (腎機能障害患者)

7) 血液透析患者<sup>30)</sup>



図Ⅶ-10 静注時の血清中濃度 (血液透析患者)

(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

該当資料なし

2) 併用薬の影響

「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. 薬物速度論のパラメータ

表VII-1 薬物速度論のパラメータ<sup>9, 29-33)</sup>

投与方法	投与量 [g (力価)]	n	薬物速度論のパラメータ							
			C <sub>max</sub> (μg/mL)	T <sub>1/2</sub> (β) (min)	K <sub>12</sub> (hr <sup>-1</sup> )	K <sub>21</sub> (hr <sup>-1</sup> )	K <sub>10</sub> (hr <sup>-1</sup> )	V (L)	AUC (μg · hr/mL)	
静注	0.5	4	39.4	46.3	1.710	2.733	1.738	9.70	29.7	
	1	22	126.2	49.6	1.728	2.231	1.878	7.24	73.5	
点滴 静注	1時間	1	25	44.0	49.2	1.830	1.942	2.008	7.40	66.4
		2	10	89.5	40.0	2.419	2.557	2.109	7.16	132.4
	2時間	1	8	23.9	57.0	1.182	1.479	1.848	9.30	58.2
		2	4	47.7	69.0	0.737	1.006	1.718	9.97	116.8

(測定法 : bioassay) (mean)

### (1) 解析方法

単回投与及び連続投与を実施してデータを測定し、2-コンパートメントモデルにて解析した<sup>9)</sup>。

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

### (3) バイオアベイラビリティ

該当しない

### (4) 消失速度定数

「表VII-1 薬物速度論のパラメータ」参照

### (5) クリアランス

該当資料なし

### (6) 分布容積

「表VII-1 薬物速度論のパラメータ」参照

### (7) 血漿蛋白結合率<sup>45)</sup>

ヒト血清の血清蛋白結合率は35%であった。

測定方法 : 限外ろ過

試験濃度 : 100 μg/mL

### 3. 吸収

該当しない

[参 考]

マウス (ICR 系) , ラット (SD 系) , ウサギ (日本白色種) , イヌ (ビーグル) 及びサル (カニクイザル) の各動物を対象として, FMOX の静注又は筋注時の血漿中濃度を生物学的測定法により測定し, 表VII-2に示した。

いずれの動物種でも用量に相関した血漿中濃度を示した。小動物より大動物になるに従い  $T_{1/2}$  が延長し, AUC も大きくなった<sup>45)</sup>。

表VII-2 動物における血漿中濃度

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	血漿中濃度 (µg/mL)							$T_{1/2}$ (分)	AUC (µg · hr/mL)
			5分	10分	30分	60分	120分	180分	240分		
マウス (n = 5)	静注	20	30.2 ± 3.29	18.5 ± 2.66	* 8.56 ± 1.07	0.86 ± 0.13	< 0.2	NT	NT	15.8	10.6
ラット (n = 5)	静注	20	55.4 ± 4.7	33.5 ± 6.4	7.14 ± 2.25	0.87 ± 0.12	< 0.1	NT	NT	11.3	17.7
		40	99.1 ± 6.1	54.1 ± 6.1	12.9 ± 2.8	2.05 ± 0.72	NT	NT	NT		
ウサギ (n = 5)	静注	20	97.9 ± 6.5	56.6 ± 6.2	13.7 ± 4.1	4.3 ± 1.6	0.8 ± 0.3	< 0.3	< 0.1	28.6	34.0
イヌ (n = 5)	静注	20	81.6 ± 9.3	** 51.1 ± 0.9	34.2 ± 4.7	19.3 ± 2.4	7.58 ± 2.49	5.03 ± 3.29	1.55 ± 0.73	50.1	63.9
サル (n = 5)	静注	20	80.1 ± 15.7	** 39.2 ± 10.4	22.8 ± 5.1	10.8 ± 3.2	2.91 ± 0.91	0.81 ± 0.45	NT	31.5	41.5
		40	157 ± 15.7	** 77.9 ± 14.3	38.6 ± 7.3	17.6 ± 4.1	5.10 ± 1.86	1.90 ± 0.92	NT		
	筋注	20	17.2 ± 4.6	** 28.2 ± 3.4	21.2 ± 3.6	11.7 ± 2.2	3.72 ± 1.20	1.52 ± 0.82	NT	—	—
		40	53.4 ± 5.4	** 57.8 ± 7.3	46.1 ± 2.1	25.7 ± 3.8	9.82 ± 3.81	4.32 ± 2.43	NT		

mean ± S.D. \* : 20分値 \*\* : 15分値 NT : 実施せず

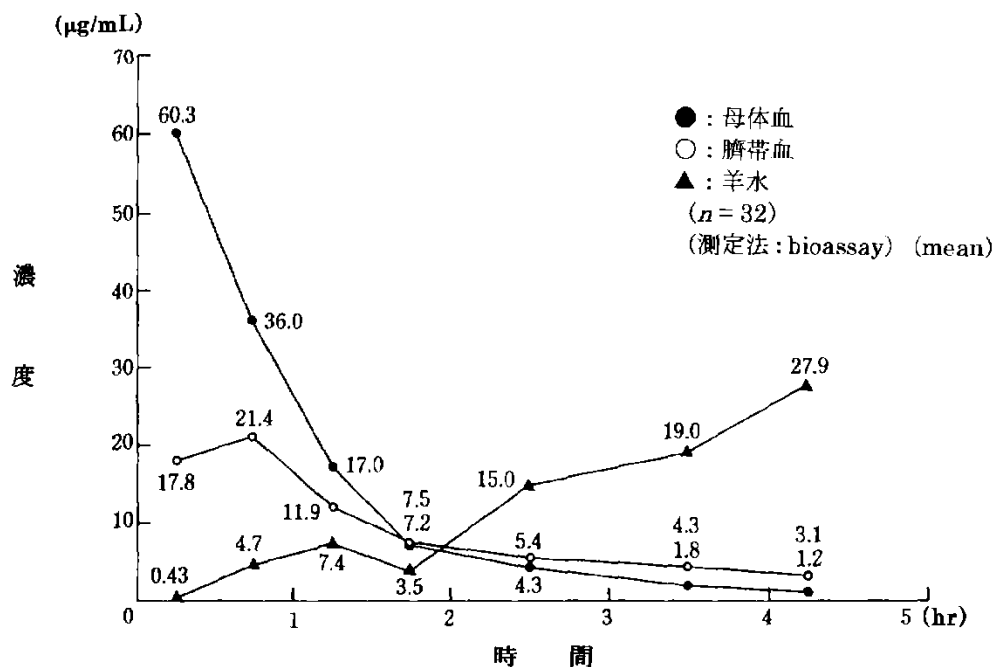
#### 4. 分布

##### (1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

##### (2) 血液—胎盤関門通過性

妊婦に 1 g (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図VII-11 に示すとおりであった<sup>46)</sup>。



図VII-11 妊婦における 1 g (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 1 g (力価) を 1 回静注したときの母乳中の平均濃度は 1 時間後に 0.25 µg/mL, 3 時間後に 0.43 µg/mL, 6 時間後では 0.27 µg/mL の低濃度であった<sup>46)</sup>。

#### (4) 髄液への移行性

表VII-3 に示すとおり，髄膜炎\*患児に1回20～50 mg (力価) /kg を静注又は点滴静注したときの髄液中濃度は0.68～16.85 µg/mLであった<sup>34, 38, 41)</sup>。

表VII-3 髄膜炎\*患児における髄液中への移行性

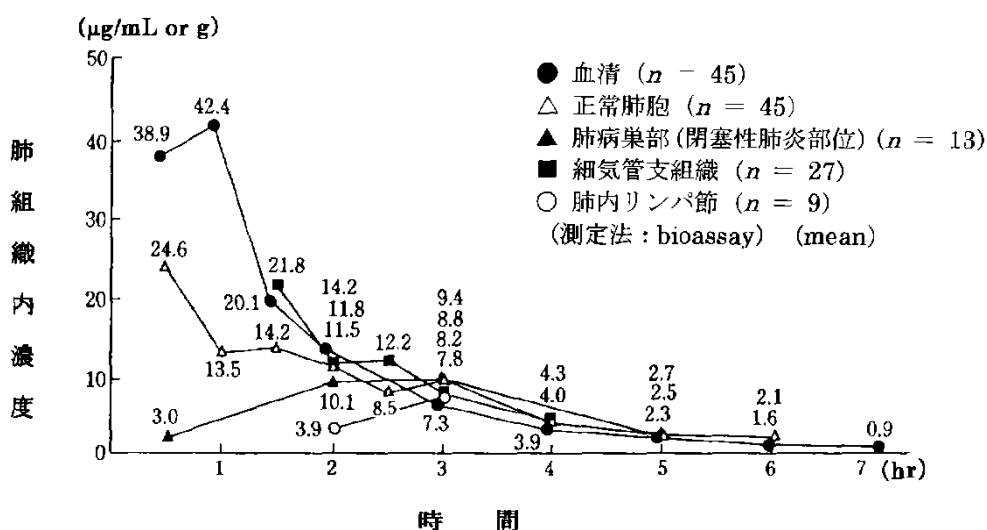
症例 No.	年齢 (性) 体重	投与方法	病日	投与量 [mg (力価) /kg]	投与後 (時間)	血清 (µg/mL)	髄液 (µg/mL)	髄液/血清比 (%)		
1	1 ヶ月 (女) 3.6 kg	点滴静注 30分	1	20	直後	7.3	3.53	48.6		
					1.0	5.6	5.39	96.1		
					2.0	2.7	—	—		
					4.0	—	3.02	—		
2	5歳 (男) 17.5 kg	静注	—	40	2.0	6.1	0.68	11.2		
					9	20	1.0	14.7	0.85	5.8
					2.0	13.9	2.81	20.2		
3	10歳8ヵ月 (男) 50 kg	静注	1	50	1.5	21.2	16.85	79.5		
			2	50	1.0	29.2	3.65	12.5		
			3	50	4.0	0.68	2.03	299		
			11	40	1.5	30.6	1.46	4.8		
			15	40	1.5	8.28	1.05	12.7		

\*：承認外効能・効果（「V. 1. 効能又は効果」の項参照）  
（測定法：bioassay）

#### (5) その他の組織への移行性

##### 1) 肺組織内濃度

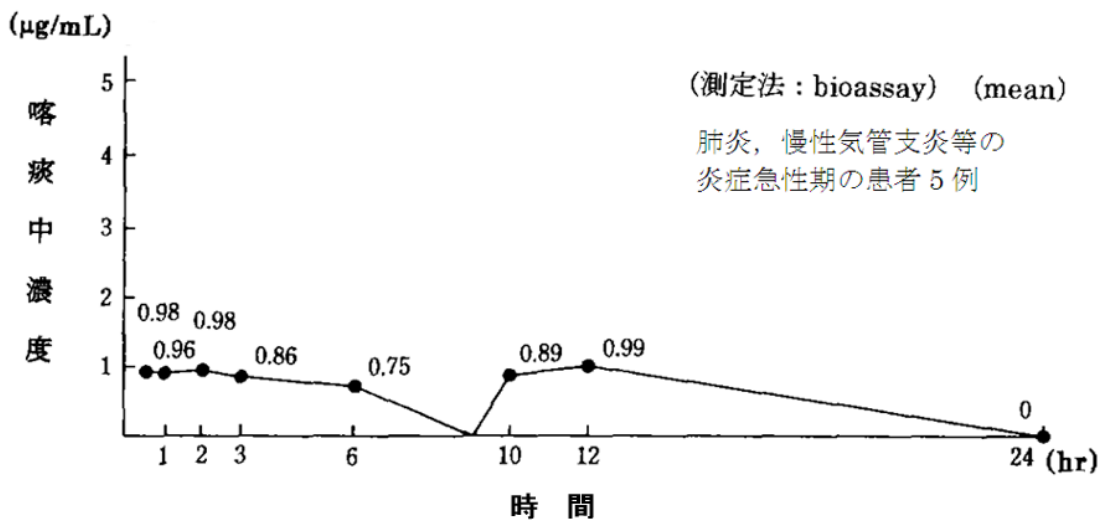
開胸術施行患者（肺癌，転移性肺腫瘍，炎症性肺腫瘍，肺真菌症）に1 g (力価) 1時間点滴静注したときの肺各組織への移行は図VII-12 に示すとおりであった<sup>47)</sup>。



図VII-12 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各組織内濃度

2) 喀痰中移行

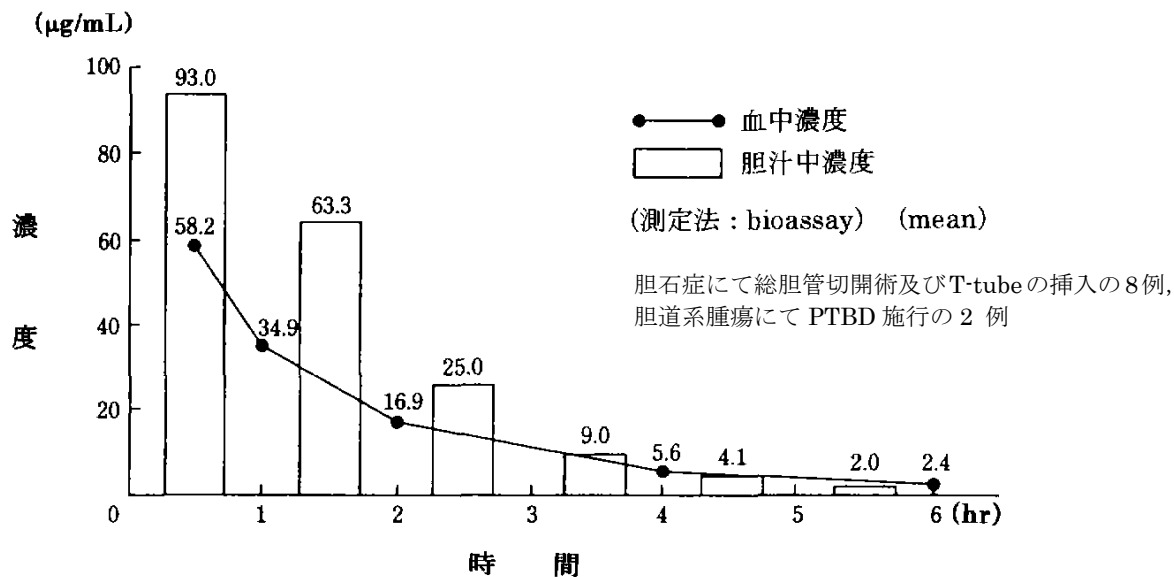
肺炎，慢性気管支炎等の炎症急性期の患者 5 例に 1 g（力価）1 日 2 回 1 時間点滴静注したときの喀痰中濃度は，図VII-13 に示すとおり，投与後 30 分に最高値 0.98  $\mu\text{g}/\text{mL}$  を示し，2 回目の投与後もほぼ同じ動態を示した<sup>48)</sup>。



図VII-13 慢性気管支炎患者等における 1 g（力価）1 時間（2 回/日）点滴静注時の喀痰中濃度

3) 胆汁中移行

図VII-14 に示すとおり，胆石症にて総胆管切開術及び T-tube の挿入の 8 例，胆道系腫瘍にて PTBD 施行の 2 例を対象として，1 g（力価）静注したときの胆汁中濃度は 0 ~ 1 時間で平均 93.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$  の最高値を示した<sup>49)</sup>。



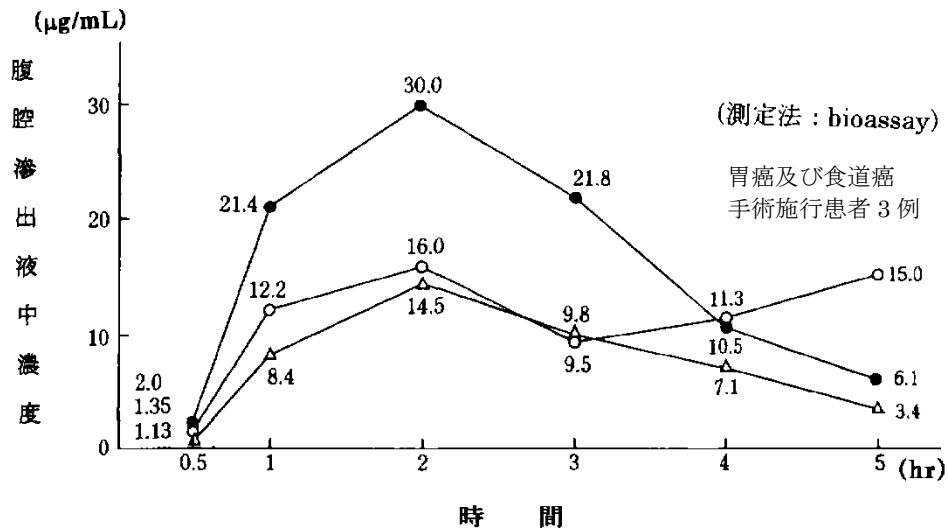
図VII-14 胆石症及び胆道系腫瘍患者における 1 g（力価）静注時の胆汁中濃度

4) 胆嚢組織内濃度

胆嚢摘出患者における胆嚢組織内濃度は、1 g (力価) 静注 (9 例) で 18.6  $\mu\text{g/g}$ 、2 g (力価) 静注 (5 例) で 151.9  $\mu\text{g/g}$ 、2 g (力価) 1 時間点滴静注 (6 例) では 18.9  $\mu\text{g/g}$  であった<sup>6)</sup>。

5) 腹腔内滲出液中移行

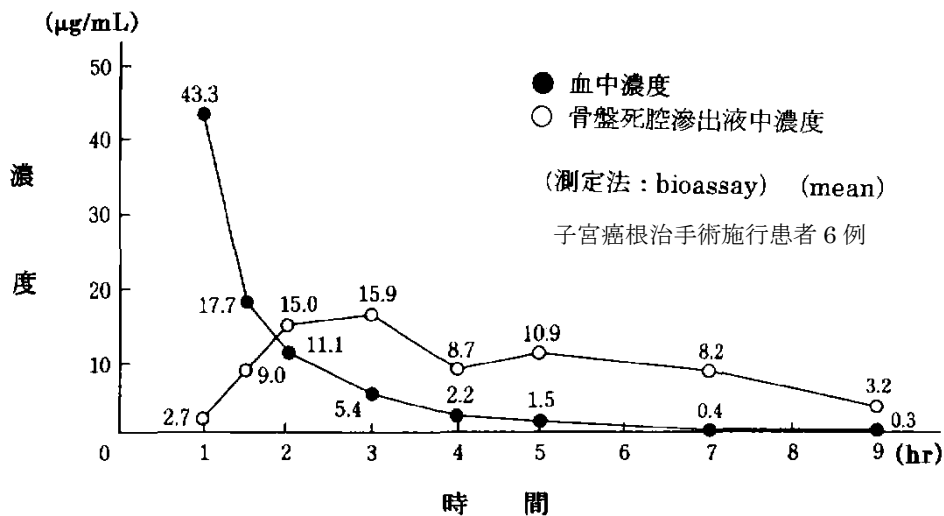
図VII-15 に示すとおり、胃癌及び食道癌患者 3 例の術後に 1 g (力価) 1 時間点滴静注したときの腹腔内滲出液中濃度は、投与後 2 時間で 14.5 ~ 30.0  $\mu\text{g/mL}$  (平均 20.2  $\mu\text{g/mL}$ ) の最高値を示した<sup>50)</sup>。



図VII-15 胃癌及び食道癌患者における 1 g (力価) 1 時間点滴静注時の腹腔内滲出液中濃度

6) 骨盤死腔滲出液中移行

図VII-16 に示すとおり、子宮癌根治手術施行患者 6 例に 1 g (力価) 1 時間点滴静注したときの骨盤死腔滲出液中濃度は、投与後 3 時間で平均 15.9  $\mu\text{g/mL}$  の最高値を示し、以後緩徐に減少した<sup>51)</sup>。



図VII-16 子宮癌根治手術施行患者における 1 g (力価) 1 時間点滴静注時の骨盤死腔滲出液中濃度

7) 子宮，子宮付属器組織内濃度

子宮筋腫等で腹式子宮単純全摘術を行った症例の術前に 1 g (力価) を静注したときの平均最高組織内濃度は表VII-4 に示すとおりであり，子宮組織，子宮付属器の各組織に良好な移行を示した<sup>52)</sup>。

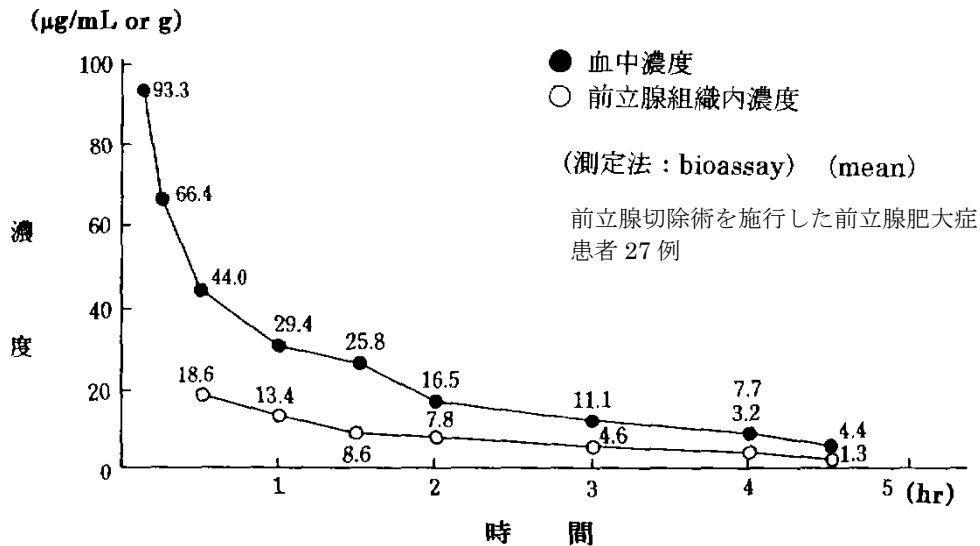
表VII-4 腹式子宮単純全摘術施行患者における 1 g (力価) 静注時の組織内濃度

部位	内膜 (n = 146)	筋層 (n = 159)	頸部 (n = 143)	腔部 (n = 156)	卵管 (n = 150)	卵巢 (n = 142)
平均最高濃度 (μg/g)	22.3	25.4	31.2	29.2	44.6	25.1

(測定法 : bioassay) (mean)

8) 前立腺組織内濃度

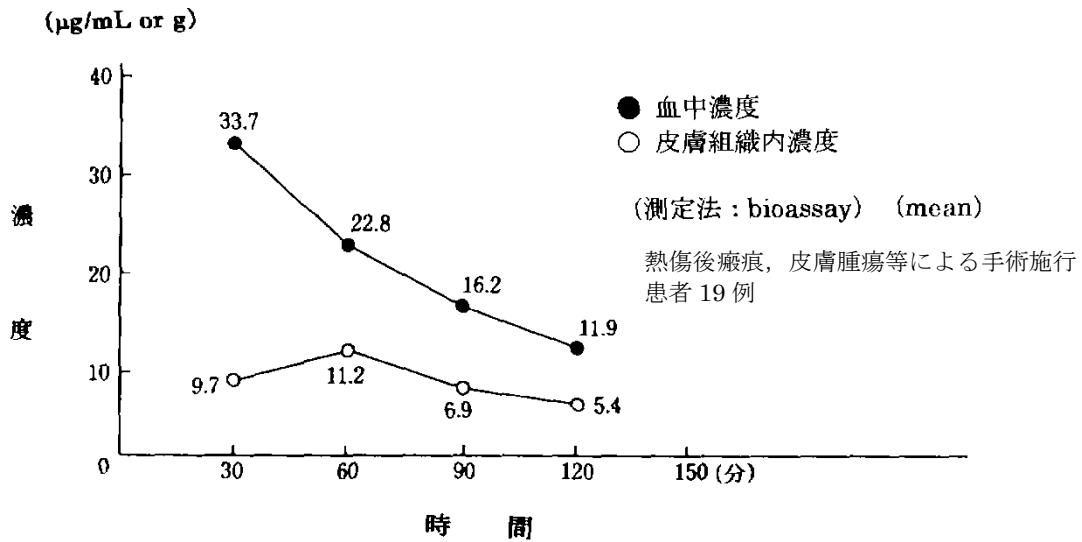
図VII-17 に示すとおり，前立腺切除術を施行した前立腺肥大症患者 27 例に 1 g (力価) 静注したときの前立腺組織内濃度は 30 分で平均 18.6 μg/g を示し，時間の経過に伴って血中濃度にほぼ比例して減少した<sup>53)</sup>。



図VII-17 前立腺肥大患者における 1 g (力価) 静注時の前立腺組織内濃度

9) 皮膚組織内濃度

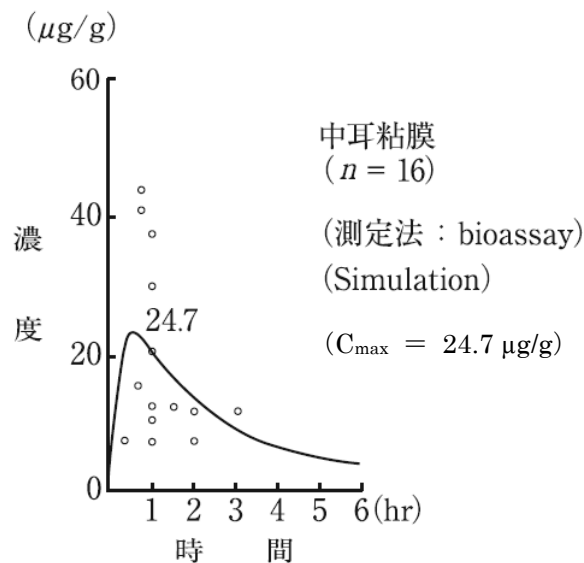
図VII-18に示すとおり，熱傷後瘢痕，皮膚腫瘍等による手術施行患者19例に1g（力価）静注したときの皮膚組織内濃度は投与後60分で11.2  $\mu\text{g/g}$ の最高値を示し，120分で5.4  $\mu\text{g/g}$ であった<sup>54</sup>。



図VII-18 熱傷後瘢痕等による手術施行患者における1g（力価）静注時の皮膚組織内濃度

10) 中耳粘膜内濃度

中耳炎患者16例に1g（力価）静注したときの中耳粘膜内濃度を図VII-19に示す<sup>55</sup>。



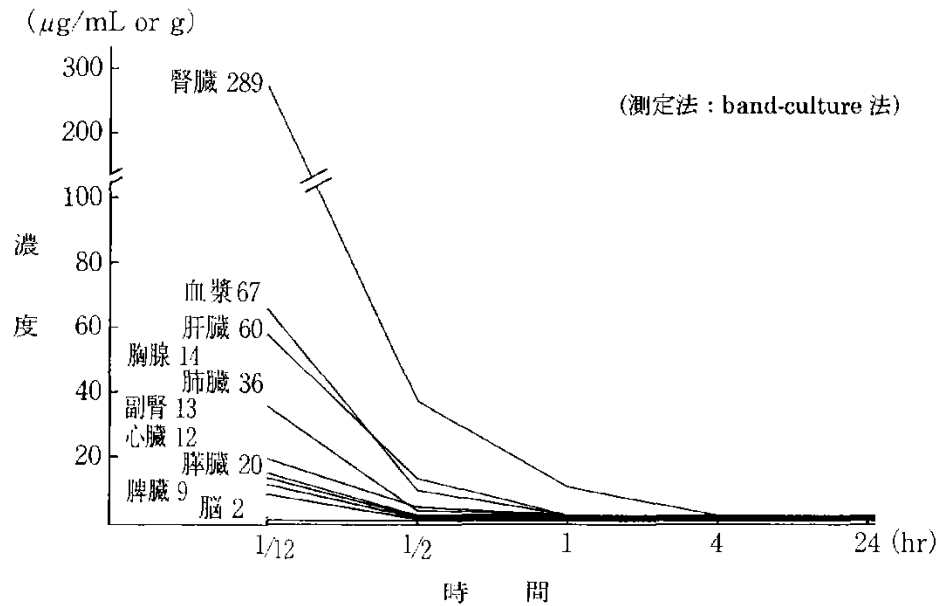
図VII-19 中耳炎患者における1g（力価）静注時の中耳粘膜内濃度



[参 考]

ラット臓器内分布 ( $n = 3$ )

$^{14}\text{C}$ -標識フロモキシセフナトリウム  $20 \text{ mg}/50 \mu\text{Ci}/\text{kg}$  を1回静注したときの各臓器内濃度は図VII-20に示すとおりであり、5分後では腎臓が最も高く、次いで血漿、肝臓、肺臓、脾臓の順であった。24時間後にはすべての組織で  $1 \mu\text{g}/\text{g}$  以下に低下し、残留性は認められなかった<sup>56)</sup>。

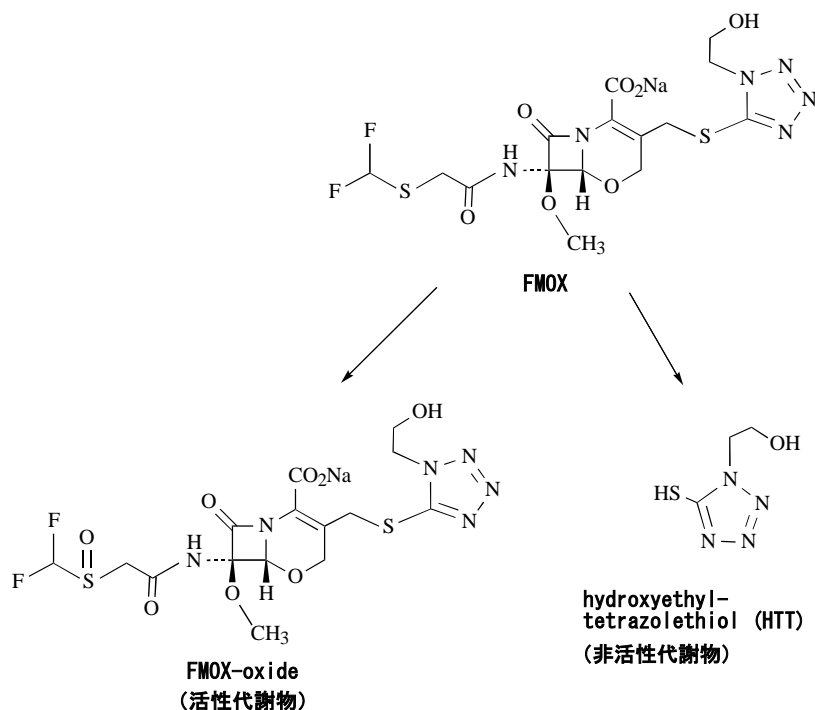


図VII-20 ラットにおけるFMOXの臓器内分布

## 5. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

生体内でわずかに代謝（肝臓での代謝）を受けるが、大部分（12時間で80～90%）が未変化体として尿中に排泄される<sup>9)</sup>。図VII-21にFMOXの代謝経路を示す。



図VII-21 FMOXの代謝経路

### (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2g（力価）を単回1時間点滴静注した後の血漿及び尿について、薄層クロマトーバイオオートグラフィーによる活性代謝物の検索を行った。

血漿ではFMOXの単一スポットのみが認められた。尿では2～4時間でFMOXのほかに小さなスポットが検出された。これは活性代謝物FMOX-oxideと同定され、24時間までの尿中回収率は投与量の0.1～0.3%であった。

また、健康成人26例で液体クロマトグラフィーにより血漿と尿について、非活性代謝物HTTが認められた。この代謝物は、血漿中には最高濃度1.0～4.3µg/mLを示し、0～24時間で尿中に回収された量は投与量の約10～23%に相当した<sup>9)</sup>。

### (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

主として腎から尿中に排泄される。

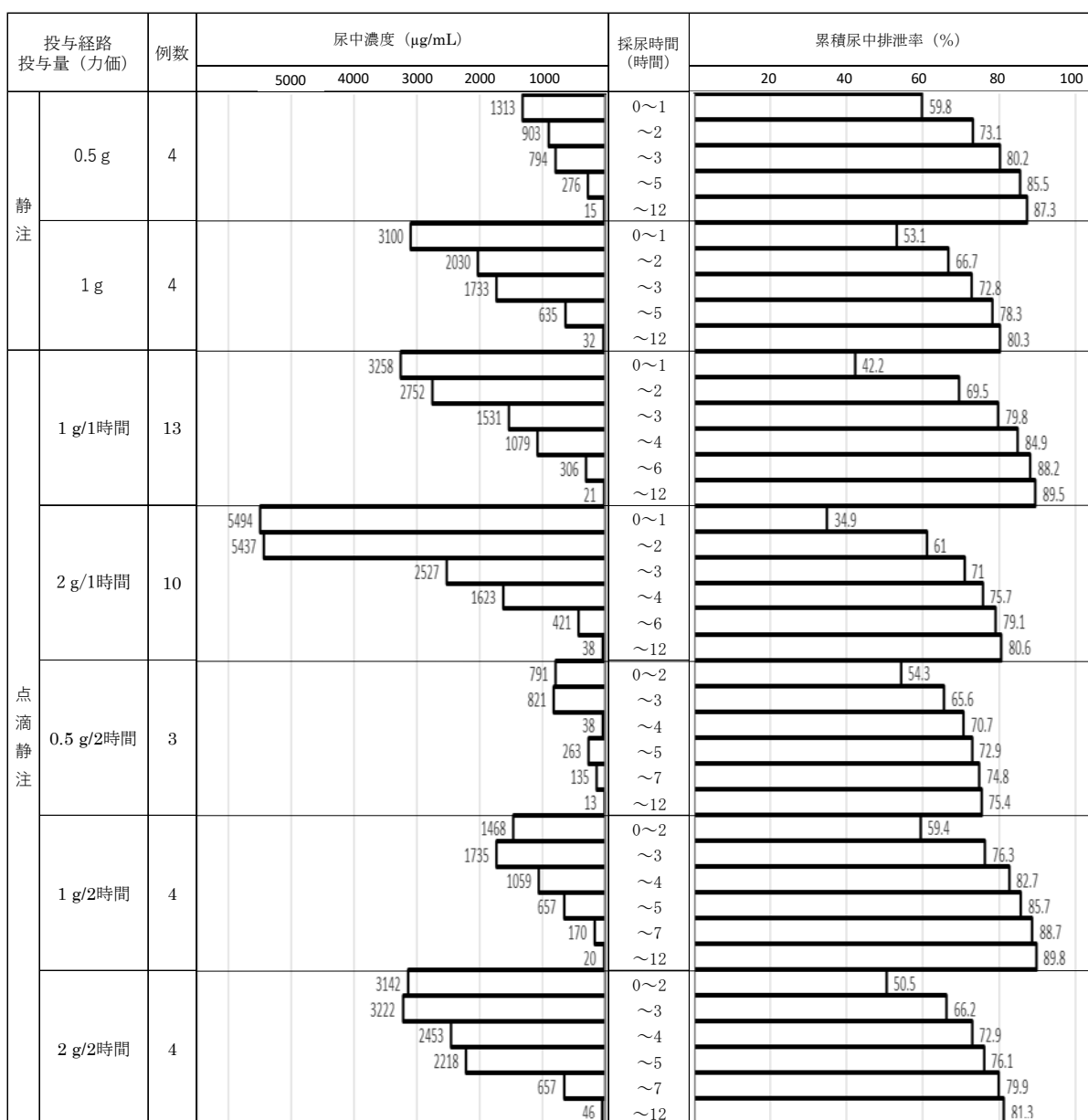
健康成人4例での検討結果では、プロベネシド併用時において尿中排泄の遅延が認められることから糸球体ろ過と共に尿細管分泌も関与していると考えられる<sup>30)</sup>。

### (2) 排泄率

「VII. 6. (3) 排泄速度」の項参照

### (3) 排泄速度

図VII-22に示すとおり、健康成人での0.5g(力価)、1g(力価)静注あるいは1g(力価)、2g(力価)1時間点滴静注、0.5g(力価)、1g(力価)、2g(力価)2時間点滴静注後の尿中排泄率は、投与量に関係なく、2時間までに平均50～70%、12時間までに平均80～90%であった<sup>9)</sup>。



(測定法: bioassay)

図VII-22 健康成人における経時的尿中濃度と累積尿中排泄率

## 7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 8. 透析等による除去率

- (1) 腹膜透析：携帯式自己腹膜透析（CAPD）施行成人 2 症例での平均は 24.37%（24 時間）<sup>5)</sup>
- (2) 血液透析：約 80%<sup>57)</sup>

## 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を起こすおそれがある。

#### 【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

「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

「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) 瓶及びキット共通

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、体内濃度が高くなり、また体内残留時間が長くなるため、副作用があらわれるおそれがある。

「表V-1 腎機能障害時におけるフルマリンの用法・用量の目安」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。]

(解説)

ビタミン K は主に食物から摂取され、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<sup>58)</sup>。

5) 高齢者 [「VIII. 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、排泄の遅延により副作用があらわれやすい。

「VII. 1. (3) 5) 高齢者」の項参照

## (2) キットのみ

1) 心臓、循環器系機能障害のある患者 [ナトリウムの負荷及び循環血液量を増すことから心臓に負担をかけ、症状が悪化するおそれがある。]

(解説)

キットは日局生理食塩液 100 mL に溶解して投与する。日局生理食塩液 100 mL 中には、15.4 mEq の Na<sup>+</sup>を含有するため、循環血液量及びナトリウムが増加し、心臓に負担をかけるおそれがある。

「IV. 2. (3) 電解質の濃度」の項参照

2) 腎障害のある患者 [水分、塩化ナトリウムの過剰投与に陥りやすく、症状が悪化するおそれがある。]

(解説)

「高度の腎障害のある患者」は以前から「慎重投与」の対象として添付文書等に記載してきたが、重ねて注意を喚起した。

生理食塩液を用いる他キット製品でも、同様の記載がみられる。

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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。

## 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

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

承認時及び効能・効果の追加承認時における安全性評価対象例 3314 例中、副作用は 78 例 (2.35%) に、また臨床検査値の異常変動は、検査を実施した安全性評価対象例 3054 例中、334 例 (10.94%) に認められた<sup>6-8)</sup>。

再審査終了時における安全性評価対象例 27651 例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 810 例 (2.93%) に認められた<sup>59)</sup>。

(副作用の発現頻度は、承認時、再審査終了時の成績及び自発報告等に基づく。)

### (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，喘鳴，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，無顆粒球症 (0.1%未満)，血小板減少，溶血性貧血 (頻度不明)**：汎血球減少，無顆粒球症，血小板減少，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) **肝機能障害，黄疸 (頻度不明)**：AST (GOT)，ALT (GPT)，Al-P， $\gamma$ -GTP，LAP 等の上昇，黄疸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) その他の副作用

種類 \ 頻度	0.1 ~ 5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 <sup>注1</sup>	発疹	蕁麻疹, そう痒, 発赤, 発熱, 顔面潮紅, 皮膚感覚異常感	
血液 <sup>注1</sup>	貧血 (赤血球減少, ヘモグロビン減少, ヘマトクリット減少), 好酸球増多, 顆粒球減少	血小板減少又は増多	
腎臓 <sup>注1</sup>		BUN 上昇, クレアチニン上昇, 蛋白尿	乏尿
肝臓 <sup>注2</sup>	AST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上昇, AI-P 上昇, $\gamma$ -GTP 上昇	黄疸, LAP 上昇	
消化器	下痢	軟便, 悪心, 嘔吐, 腹部膨満感	
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		頭重感, 全身倦怠感, 尿道異和感, 血清アミラーゼ上昇, 尿アミラーゼ上昇	
<p>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。</p>			

#### (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

##### 1) 承認時及び効能・効果の追加承認時における副作用及び臨床検査値の異常変動<sup>6-8)</sup>

###### ① 副作用

表Ⅷ-1 に示すとおり、安全性評価対象例 3314 例中、副作用は 78 例 (2.35%) に認められた。発現件数は 92 件で、その主なものは発疹等の過敏症状と軟便、下痢、悪心、嘔気等の消化器症状であった。なお、副作用による投与中止例は 51 例で、これらの副作用はすべて投与継続中あるいは中止後に消失又は改善した。

表Ⅷ-1 副作用の発現状況

安全性評価対象例数	3314 例
副作用発現例数	78 例
副作用発現件数	92 件
副作用発現率	2.35%

副作用の種類	発現例数 (発現率%)	副作用発現時期			副作用発現時の処置		
		3日以内	4～7日	8～14日	投与中止	投与継続	
過敏 症状	発疹	32 (0.97)	18	13	1	27	5
	発赤	1 (0.03)	1	0	0	1	0
	そう痒感	3 (0.09)	2	0	1	2	1
	発熱	6 (0.18)	2	2	2	5	1
	顔面潮紅	1 (0.03)	1	0	0	1	0
消化 器 症 状	悪心、嘔気	3 (0.09)	2	1	0	2	1
	嘔吐	2 (0.06)	2	0	0	1	1
	食欲不振	1 (0.03)	1	0	0	0	1
	腹部膨満感	2 (0.06)	0	1	1	0	2
	下腹部不快感	1 (0.03)	0	1	0	0	1
	口内炎	1 (0.03)	0	0	1	0	1
	軟便、下痢	29 (0.88)	20	8	1	7	22
そ の 他	頭重感	1 (0.03)	1	0	0	0	1
	頭痛	1 (0.03)	1	0	0	1	0
	全身倦怠感	2 (0.06)	1	0	1	2	0
	舌のしびれ	2 (0.06)	0	0	2	1	1
	口内異和感	2 (0.06)	1	0	1	0	2
	皮膚感覚異常感	1 (0.03)	1	0	0	0	1
	尿道異和感	1 (0.03)	1	0	0	1	0

(調査期間：1983年～1988年)

② 臨床検査値の異常変動

検査を実施した安全性評価対象例 3054 例中、臨床検査値の異常変動は 334 例 (10.94%) に認められた。異常例数は表Ⅷ-2 のとおりであり、ほとんどの異常は一過性で投薬終了又は継続投与の過程で正常値に回復した。

表Ⅷ-2 臨床検査値の異常変動

臨床検査値評価対象例数	3054 例
臨床検査値異常変動発現例数	334 例
臨床検査値異常変動発現率	10.94%

検査項目		投与前後測定 実施症例数	発現例数	発現率 (%)	
血液検査	赤血球減少	3008	12	0.40	
	ヘモグロビン減少	3008	11	0.37	
	ヘマトクリット値減少	2993	11	0.37	
	白血球減少	3033	21	0.69	
	好中球減少	2241	2	0.09	
	好酸球増多	2261	55	2.43	
	血小板数異常	2788	19	0.68	
血液生化学検査	肝機能	AST (GOT) 上昇	2916	174	5.97
		ALT (GPT) 上昇	2906	204	7.02
		Al-P 上昇	2622	39	1.49
		ビリルビン値上昇	1977	7	0.35
		γ-GTP 上昇	155	3	1.9
		LAP 上昇	101	1	1.0
	腎機能	BUN 上昇	2843	10	0.35
		血清クレアチニン上昇	2714	4	0.15
		尿蛋白陽性	2100	3	0.14
		血清アミラーゼ上昇	2	1	—
直接クームス試験陽性	251	1	0.4		
尿アミラーゼ上昇	2	1	—		
プロトロンビン時間延長	649	5	0.8		
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	486	6	1.2		
出血時間延長	202	1	0.5		

(調査期間：1983 年～ 1988 年)

2) 再審査終了時における副作用及び臨床検査値の異常変動<sup>59)</sup>

表Ⅷ-3 臨床検査値の異常変動を含む副作用の発現状況

対象	時期	使用成績調査の累計 (1988.3.29 ~ 1994.3.28)
安全性評価対象例数		27651 例
副作用発現例数		810 例
副作用発現件数		1068 件
副作用発現率 (%)		2.93%

副作用の種類	副作用の種類別発現 例数・発現率 (%)	
皮膚・皮膚付属器障害	73	0.26
湿疹	2	0.01
蕁麻疹	7	0.03
膨疹	1	0.00
そう痒感	6	0.02
冷汗	1	0.00
小丘疹	1	0.00
発疹	30	0.11
そう痒性皮疹	1	0.00
皮疹	17	0.06
薬疹	12	0.04
中枢・末梢神経系障害	3	0.01
意識障害	1	0.00
頭痛	2	0.01
自律神経系障害	6	0.02
全身発赤	2	0.01
発赤	3	0.01
発汗	1	0.00
消化管障害	79	0.29
胃炎	1	0.00
嘔気	5	0.02
悪心	5	0.02
嘔吐	3	0.01
偽膜性大腸炎	3	0.01
下痢	51	0.18
軟便	2	0.01
口唇のあれ	1	0.00
口内炎	3	0.01
食欲不振	2	0.01
腹痛	1	0.00
下腹部痛	1	0.00
心窩部痛 (心窩部の疼痛)	1	0.00
下血	1	0.00
腫脹〔口唇〕	1	0.00

副作用の種類	副作用の種類別発現 例数・発現率 (%)	
肝臓・胆管系障害	486	1.76
黄疸	1	0.00
肝機能異常	236	0.85
肝障害	62	0.22
血清 AST (GOT) 上昇	125	0.45
血清 ALT (GPT) 上昇	141	0.51
ビリルビン値上昇	9	0.03
トランスアミナーゼ (値) 上昇	7	0.03
肝酵素上昇	6	0.02
γ-GTP 上昇	34	0.12
代謝・栄養障害	35	0.13
ALP 上昇	34	0.12
LDH 上昇	1	0.00
心・血管障害 (一般)	2	0.01
ショック症状	1	0.00
血圧低下	1	0.00
血管 (心臓外) 障害	2	0.01
下腿血栓性静脈炎	1	0.00
血管痛	1	0.00
赤血球障害	30	0.11
クームス試験陽性〔直接〕	1	0.00
血球減少 (症)〔汎〕	1	0.00
貧血	21	0.08
赤血球減少	5	0.02
ヘマトクリット値減少	5	0.02
ヘモグロビン減少	4	0.01
白血球・網内系障害	120	0.43
無顆粒球症	1	0.00
顆粒球減少 (症)	3	0.01
好中球減少	4	0.01
好中球増加	1	0.00
好酸球増多 (症)	87	0.31
白血球減少	28	0.10

副作用の種類	副作用の種類別発現例数・発現率 (%)	
	例数	発現率 (%)
血小板・出血凝血障害	28	0.10
血小板増加	15	0.05
血小板減少 (症)	8	0.03
出血傾向	3	0.01
プロトロンビン時間延長	2	0.01
APTT 延長	1	0.00
泌尿器系障害	29	0.10
クレアチニン上昇 [血中]	6	0.02
赤色尿	2	0.01
尿潜血陽性	1	0.00
腎機能異常	10	0.04
BUN 上昇	11	0.04

副作用の種類	副作用の種類別発現例数・発現率 (%)	
	例数	発現率 (%)
一般的全身障害	16	0.06
胸部不快感	1	0.00
背 (部) 痛	1	0.00
発熱	12	0.04
潮紅 [顔面]	1	0.00
灼熱感	1	0.00
高熱 [異常]	1	0.00
抵抗機構障害	3	0.01
菌交代現象	3	0.01

厚生省薬務局：医薬品研究，1997，28 (6)，494

(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

表Ⅷ-4 背景別副作用の発現状況

		評価対象例数	副作用発現例数	副作用発現件数	副作用発現率 (%)
合併症の有無	あり	7353	303	421	4.12
	なし	20169	503	642	2.49
	不明	109	3	4	2.75
	未記載	20	1	1	5.00
重症度	軽症	6684	171	233	2.56
	中等症	16767	487	637	2.90
	重症	3685	137	180	3.72
	判定不能	278	10	13	3.60
	不明	232	5	5	2.16
	未記載	5	0	0	0.00
アレルギー歴	あり	781	48	59	6.15
	なし	26176	723	958	2.76
	不明	669	39	51	5.83
	未記載	25	0	0	0.00
計		27651	810	1068	2.93

使用成績調査 (1988.3.29 ~ 1994.3.28)

(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) 瓶及びキット共通（一部抜粋）

- 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

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（一部抜粋）

- 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，喘鳴，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（一部抜粋）

種類 \ 頻度	0.1 ～ 5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 <sup>注1</sup>	発疹	蕁麻疹，そう痒，発赤，発熱，顔面潮紅，皮膚感覚異常感	

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。

## 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

低出生体重児（未熟児）では、腎が発達段階にあるため血中濃度の半減期が延長し、高い血中濃度が長時間持続するおそれがあるので、慎重に投与すること。〔「V. 2. <用法・用量に関連する使用上の注意>」の項及び「VII. 薬物動態に関する項目」の項参照〕

## 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) ベネディクト試薬及びフェーリング試薬は、硫酸銅の還元による変色反応を利用した検査である。セフェム系抗生物質のβラクタム環が開裂するとき遊離するイオウにより、CuSやCu<sub>2</sub>Sが生じ、試験結果が偽陽性を呈することがある<sup>60)</sup>。
- (2) 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<sup>61)</sup>。

## 13. 過量投与

該当しない

## 14. 適用上の注意

- (1) **調製時**：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6時間以内に、冷蔵庫保存では24時間以内に使用すること。ただし、キット製品の場合は残液は決して使用しないこと。
- (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

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

## 16. その他

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<sup>62)</sup>

表Ⅸ-1 一般薬理

試験項目	動物種*	投与経路	投与量 (mg/kg)	試験成績	
一般症状	マウス (n = 3)	静脈内	250 ~ 2500	500 mg/kg 以上：自発運動減少，体温下降	
	イヌ (n = 2 ~ 3)	静脈内	125 ~ 3000	250 mg/kg 以上：嘔吐	
中枢神経系	正常体温	ウサギ (n = 6)	静脈内	50 ~ 1000	影響なし
	発熱体温	ラット (n = 8)	静脈内	100 ~ 2500	500 mg/kg 以上：軽度の解熱作用
	自発運動	マウス (n = 10)	静脈内	1000 ~ 2500	1750 mg/kg 以上：運動量減少
	抗痙攣作用	マウス (n = 10)	静脈内	2500	影響なし
	痙攣誘発作用	マウス (n = 10)	静脈内	1000 ~ 2500	影響なし
	鎮痛作用	マウス (n = 10)	静脈内	1000 ~ 2500	影響なし
	強化麻酔作用	マウス (n = 10)	静脈内	500 ~ 2500	2500 mg/kg：30%の強化
自律神経系	瞬膜収縮作用	ネコ (n = 3 ~ 4)	静脈内	1000	影響なし
	降圧反応及び徐脈	ネコ (n = 3 ~ 4)	静脈内	1000	影響なし
呼吸・循環器系	呼吸，血压，心電図	ネコ (n = 3 ~ 5)	静脈内	100 ~ 1000	1000 mg/kg：軽度の血压下降，心拍数の低下
		イヌ (n = 6)	静脈内	1000 ~ 2000	2000 mg/kg：血压上昇，心拍数増加
	摘出気管	モルモット (n = 6)	<i>in vitro</i>	10 <sup>-5</sup> ~ 10 <sup>-2</sup> mol/L	10 <sup>-4</sup> mol/L 以上：弛緩作用が認められる。
消化管	炭素末輸送能	マウス (n = 10)	静脈内	1000 ~ 2500	2500 mg/kg：軽度亢進
	胃運動	ウサギ (n = 7)	静脈内	125 ~ 500	250 mg/kg 以上：一過性の亢進
	摘出回腸運動	ウサギ (n = 4 ~ 6)	<i>in vitro</i>	10 <sup>-4</sup> ~ 10 <sup>-3</sup> mol/L	影響なし
胆汁分泌	ラット (n = 5)	静脈内	300 (8日間連続投与)	胆汁酸のプールサイズ増加，投与終了日の胆汁流量減少，胆汁酸の総排出量減少	
神経・筋接合部	横隔膜神経	ラット (n = 6)	<i>in vitro</i>	10 <sup>-3</sup> mol/L	影響なし
	坐骨神経・筋接合部	ラット (n = 4 ~ 6)	静脈内	500 ~ 2000	2000 mg/kg：一過性軽度抑制あり

\*：系統；マウス (ddY)，ラット (SD, Wistar)，モルモット (Hartley) 種；ウサギ (日本白色種，ニュージーランド白色種)，イヌ (ビーグル)

試験項目	動物種*	投与経路	投与量 (mg/kg)	試験成績	
その他	尿量	ラット (n = 8)	静脈内	1000 ~ 2000	影響なし
	電解質排泄	ラット (n = 8)	静脈内	1000 ~ 2000	1000 mg/kg 以上：軽度 Cl 排泄減少
	生体子宮	ラット (n = 6)	静脈内	500 ~ 2000	1000 mg/kg 以上：軽度抑制
	摘出子宮	ラット (n = 6)	<i>in vitro</i>	10 <sup>-3</sup> mol/L	影響なし

\*：系統；ラット (SD, Wistar)

#### (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<sup>63-65)</sup>

表IX-2 急性毒性試験

(LD<sub>50</sub>, mg/kg)

動物種	性	n	投与経路	
			静脈内	皮下
マウス (ICR系)	雄	10	9513	> 14400
	雌	10	8043	13500
マウス (dd系)	雄	10	9564	—
	雌	10	8251	—
ラット (SD系)	雄	8	7086	> 10000
	雌	8	7745	> 10000
ラット (Wistar系)	雄	8	6417	—
	雌	8	6917	—

(14日間観察)

### (2) 反復投与毒性試験<sup>63, 66-70)</sup>

表IX-3 亜急性毒性試験

動物種	n	投与期間	投与経路	投与量*	最大無影響量*	試験成績
ラット (SD系)	雌雄各 10	35日間	静脈内	750, 1500, 3000	750**	1500 mg/kg/日以上：投与局所障害 3000 mg/kg/日：脱力，歩行失調等
	雌雄各 16 ~ 24	90日間	静脈内	400, 800, 1600	400**	800 mg/kg/日以上：AST (GOT) 及び ビリルビン脂質軽度上昇
イヌ (ビーグル)	雌雄各 4	30日間	静脈内	250, 500, 1000	250	500 mg/kg/日以上：血小板数減少及び 全血凝固時間延長
	雌雄各 2 ~ 6	90日間	静脈内	200, 400, 800	200	400 mg/kg/日以上：トリグリセリド軽 度増加，肝臓重量軽度増加

\*：単位；mg/kg/日，\*\*：盲腸拡張を除く

表Ⅸ-4 慢性毒性試験

動物種	n	投与期間	投与経路	投与量*	最大無影響量*	試験成績
ラット (SD系)	雌雄 各 20 ~ 30	6 ヶ月間	腹腔内	200, 400, 800, 1600	400**	800 mg/kg/日以上：トリグリセリド軽度低下，腎糸球体上皮細胞に微細ヒアリン滴様物質出現
イヌ (ビーグル)	雌雄各 6	6 ヶ月間	静脈内	100, 200, 400	200***	400 mg/kg/日：一過性の軽度な嘔吐，肝臓重量軽度増加

\*：単位；mg/kg/日，\*\*：盲腸拡張を除く，\*\*\*：投与局所刺激性を除く

(3) 生殖発生毒性試験<sup>71-74)</sup>

表Ⅸ-5 生殖・発生毒性

試験項目	動物種	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	試験成績
妊娠前及び 妊娠初期	ラット (SD系) 雄雌 n = 28	静脈内	400, 800, 1600	雌雄親動物の生殖能，胎児の生存性，発育，外形，骨格への影響は認められなかった。 400 mg/kg/日以上：盲腸肥大（雌雄） 1600 mg/kg/日：軽度の体重増加抑制（雄） 最大無影響量 親動物繁殖性：1600 mg/kg/日 胎児：1600 mg/kg/日
胎児の 器官形成期	ラット (SD系) n = 35 ~ 36	静脈内	200*, 400*, 800, 1600, 3200	母動物の妊娠期間，分娩，哺育，胎児の生存性，催奇形性，出生児の生存性，発育分化，繁殖性に異常は認められなかった。 400 mg/kg/日以上：胎児の発育抑制 800 mg/kg/日以上：母動物の摂餌量の抑制 3200 mg/kg/日：出生児の体重増加抑制 最大無影響量 母動物毒性：800 mg/kg/日以下 胎児生存性・催奇形性：3200 mg/kg/日 胎児発育：200 mg/kg/日 出生児体重：1600 mg/kg/日 出生児その他：3200 mg/kg/日
	ウサギ (JW種) n = 14 ~ 16	静脈内	1.5, 3, 6.25, 12.5, 25	生存胎児に催奇形性は認められなかった。 3 mg/kg/日：母動物の盲腸重量増加 6.25 mg/kg/日：母動物の摂餌量低下，13 ~ 29%に流産，用量依存的な胎児生存率の低下 最大無影響量 母動物毒性：1.5 mg/kg/日 胎児催奇形性：25 mg/kg/日 胎児生存性・発育：3 mg/kg/日
周産期及び 授乳期	ラット (SD系) n = 26 ~ 27	静脈内	400, 800, 1600	母動物の妊娠期間，分娩，哺育，F <sub>1</sub> 出生児の生存性，発育分化，生殖能，F <sub>2</sub> 胎児，F <sub>2</sub> 出生児への影響は認められなかった。 400 mg/kg/日以上：母動物に軟便 1600 mg/kg/日：母動物の体重増加の抑制，出生児の軽度の低体重 最大無影響量 母動物毒性：400 mg/kg/日以下 F <sub>1</sub> 出生児：1600 mg/kg/日（盲腸肥大を除く） F <sub>2</sub> 胎児・出生児：1600 mg/kg/日

\*：雌各 n = 12，胎児試験のみ実施

#### (4) その他の特殊毒性

##### 1) 抗原性 (マウス等)

マウス (C3H/He 及び C57BL/6J 系) , ラット (Wistar 系) 及びモルモット (Hartley 系) を用いた抗原性試験において, FMOX は抗体産生能及び過敏症誘発原性を示さなかった。

FMOX ハプテンと LMOX 及び CMZ ハプテンの間には, 交差反応性が認められたが, PCG や CET との間には交差反応性は認められなかった<sup>75)</sup>。

##### 2) 変異原性 (*in vitro*)

細菌を用いた復帰変異試験とヒトリンパ球培養細胞及びマウス骨髄細胞を用いた染色体異常試験において変異原性は認められなかった<sup>76, 77)</sup>。

##### 3) クームス試験 (*in vitro*)

FMOX は 40 mg/mL の高濃度においても, ヒト赤血球直接クームス反応を陽性化する作用を示さなかった<sup>75)</sup>。

##### 4) 腎毒性 (ウサギ)

ウサギ (日本白色種) を用いた腎毒性試験結果を表IX-6 に示す<sup>78)</sup>。

表IX-6 腎毒性試験

薬物	n	投与量 (mg/kg)	検査日	BUN* <sup>1</sup> (mg/dL)	クレアチニン* <sup>1</sup> (mg/dL)	病理組織学的所見* <sup>2</sup>				
						腎皮質の壊死				
						異常 なし	極めて 軽度	軽度	中等度	強度
生理食塩液	4	—	投与前 投与後	19 ± 2 16 ± 1	1.13 ± 0.09 1.10 ± 0.11	4	0	0	0	0
FMOX	4	1000	投与前 投与後	20 ± 1 21 ± 3	1.05 ± 0.05 1.35 ± 0.13	1	3	0	0	0
CEZ	4	1000	投与前 投与後	21 ± 0 53 ± 9* <sup>3</sup>	1.03 ± 0.03 2.53 ± 0.25* <sup>3</sup>	0	0	1	3	0

一元分類分散分析によって投与群間の全体比較を行い, 有意差が認められた場合には, 対照群と各検体投与群間の比較を DUNNETT 法により行った。

\*1 : mean ± S.E.

\*2 : 腎病変の認められた動物数

\*3 : p < 0.01

##### 5) 筋注局所刺激性 (ウサギ)

ウサギ (日本白色種, 雌, 各 3 羽/群) の外側広筋内に FMOX の 25% 溶液 1 mL を 1 回筋注したときの局所刺激性は, 生理食塩液よりは強いが, 0.425% 酢酸と同程度であり, 1.7% 酢酸に比べるとはるかに弱かった。また, 静脈内注射による血管刺激性は生理食塩液と同程度であった<sup>79)</sup>。

##### 6) 精子形成抑制作用 (ラット)

幼若ラット (SD 系, 雄) に FMOX を 30, 100, 300, 1000 mg/kg/日 (各 10 匹/群) , 生後 6 ~ 40 日齢まで 35 日間, 皮下投与し, 精子形成抑制作用を検討した。FMOX の幼若ラット精子形成抑制作用は 3 位側鎖に NMTT を有する抗生物質に比し極めて弱く, 大量投与 (1000 mg/kg/日) で生ずるごく軽度の抑制も休薬により完全に回復を認めたことより, FMOX の精子形成抑制作用はほとんどないものと推定される<sup>80)</sup>。

7) 血液凝固系及び血小板凝集能抑制作用 (ラット) <sup>81)</sup>

- ① FMOX をラット (SD 系, 雄) に 300 mg/kg/日 7 日間連続静脈内注射 (通常飼料飼育ラット : 6 匹, ビタミン K 欠乏飼料飼育ラット : 3 匹) を行ったが, ラット肝の  $\gamma$ -glutamylcarboxylase を阻害しなかった。
- ② FMOX は, 300 mg/kg/日 7 日間連続投与 (各 4 ~ 5 匹/群) において通常飼料飼育ラットではプロトロンビン時間に影響を与えなかったが, ビタミン K 欠乏飼料飼育ラットではプロトロンビン時間を延長した。
- ③ FMOX は 300 mg/kg/日 8 日間連続投与 (各 5 匹/群) を行っても, ラット血小板の ADP 及びコラーゲンによる凝集を抑制しなかった。

8) アルコールとの相互作用 (ラット)

ラット (Wistar 系, 雄) に FMOX を単回又は反復皮下投与して, 最終投与の 18 時間後にエタノール (200 mg/kg) を経口負荷した場合, その 1 時間後の肝アルデヒド脱水素酵素 (ALDH) 活性及び血中アセトアルデヒド濃度を測定した結果を表 IX-7 に示す <sup>82)</sup>。

表 IX-7 アルコールとの相互作用

	薬物	n	投与経路	投与量 (mg/kg)	肝 ALDH 活性 (nmol/min/mg protein)	血中濃度
						アセトアルデヒド (nmol/mL)
単回投与	生理食塩液	各 4	皮下	—	16.16 ± 0.88	5.4 ± 0.6
	FMOX		皮下	1000	13.81 ± 1.20	6.9 ± 0.9
	ジスルフィラム		経口	500	3.73 ± 0.11	197.4 ± 30.9
反復投与	生理食塩液	各 4	皮下	—	24.62 ± 1.21	5.1 ± 0.6
	FMOX		皮下	1000 × 3 日	23.70 ± 0.97	3.3 ± 0.2
	ジスルフィラム		経口	250 × 3 日	8.13 ± 0.62	103.7 ± 18.1

(mean ± S.E.)

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製剤： フルマリン静注用 0.5 g 処方箋医薬品<sup>注1)</sup>  
フルマリン静注用 1 g 処方箋医薬品<sup>注1)</sup>  
フルマリンキット静注用 1 g 処方箋医薬品<sup>注1)</sup>

注1) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：フロ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）

（「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

（「X. 4. 薬剤取扱い上の注意点」の項参照）

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取り扱い上の留意点について

キット製品では、下記の点に注意すること。

1. 製品の品質を保持するため、本品を包んでいる外袋は使用時まで開封しないこと。
2. 次の場合には使用しないこと。
  - (1) 外袋が破損しているときや溶解液が漏出しているとき。
  - (2) 隔壁の開通前に薬剤が溶解しているとき。
  - (3) 薬剤が変色しているときや、薬剤溶解前に溶解液が着色しているとき。
3. 容器の液目盛りはおよその目安として使用すること。

「VIII. 14. 適用上の注意」の項参照

#### (2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

くすりのしおり：あり

<https://www.shionogi.co.jp/med/products/index.html>

#### (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

フルマリン静注用 0.5 g : 10 瓶（10 mL 容量瓶）

フルマリン静注用 1 g : 10 瓶（10 mL 容量瓶）

フルマリンキット静注用 1 g : 10 キット

## 7. 容器の材質

### (1) 瓶製品

ガラス瓶

バイアル：ガラス（0.5 g, 1 g 10 mL 容量瓶）

ゴム栓：ゴム

キャップ：ポリプロピレン・アルミニウム

### (2) キット製品

溶解液部分：ポリエチレン，ゴム

薬剤部分：ポリエチレン，ポリプロピレン，アルミニウム，ポリエステル

## 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

1988年3月29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

	フルマリン静注用0.5g	フルマリン静注用1g	フルマリンキット静注用1g
製造販売承認年月日	1988年3月29日	1988年3月29日	2000年9月22日
承認番号	16300EMZ02008000	16300EMZ02009000	21200AMZ00576000

## 11. 薬価基準収載年月日

フルマリン静注用 0.5 g : 1988年5月27日

フルマリン静注用 1 g : 1988年5月27日

フルマリンキット静注用 1 g : 2000年11月24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：1990年8月30日

追加承認された内容

「中耳炎，副鼻腔炎」の効能・効果追加

「V. 1. 効能又は効果」の項参照

一部変更承認年月日：1997年2月19日

追加承認された内容

「未熟児，新生児」の用法・用量追加

「V. 2. 用法及び用量」の項参照

一部変更承認年月日：2005年1月12日（フルマリン静注用0.5g・1g），  
2005年2月10日（フルマリンキット静注用1g）

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

「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

再審査結果公表年月日：1996年12月12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。

承認内容について有効性，安全性の問題はないが，未熟児・新生児の臨床データから未熟児・新生児用法・用量を追加し，表現を整えることが望ましいとの評価判定により，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。

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。

## 14. 再審査期間

再審査期間：1988年3月29日～1994年3月28日

## 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
フルマリン静注用0.5g	111098201	6133401F1027	646130301
フルマリン静注用1g	111099901	6133401F2023	646130302
フルマリンキット静注用1g	113816001	6133401G1022	640443048

## 17. 保険給付上の注意

## XI. 文献

(文献請求番号)

### 1. 引用文献

- 1) 第十七改正日本薬局方解説書, 2016, C-4887-4895, 廣川書店, 東京
- 2) 松原 肇ほか: 新薬と臨牀, 2000, **49** (10), 1033 200002190
- 3) 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
- 4) 中村光男ほか: 最新医学, 1987, **42** (8), 1715 198700962
- 5) 筒井信博ほか: Chemotherapy, 1987, **35** (S-1), 518 198702203
- 6) 清水喜八郎: Jpn. J. Antibiot., 1988, **41** (12), 1809 198801524
- 7) 馬場駿吉ほか: 耳鼻と臨牀, 1989, **35** (S-1), 375 198900419
- 8) 馬場駿吉ほか: 耳鼻と臨牀, 1989, **35** (S-1), 394 198900420
- 9) 安永幸二郎ほか: Chemotherapy, 1987, **35** (S-1), 494 198701922
- 10) 塩野義製薬集計; 巽 典之ほか: 最新医学, 1990, **45** (4), 824 [199000112]  
を含む計 4 文献
- 11) 千村哲朗ほか: 化学療法の領域, 1992, **8** (2), 129 199200013
- 12) 後藤俊弘ほか: 化学療法の領域, 1992, **8** (11), 2236 199200954
- 13) 島田光生ほか: 臨牀と研究, 1993, **70** (4), 1253 199300887
- 14) 村上信五ほか: 耳鼻臨牀, 1993, **86** (7), 1053 199300886
- 15) 後藤陽一郎ほか: 医学と薬学, 1994, **31** (6), 1401 199400434
- 16) 島田 馨ほか: 化学療法の領域, 1990, **6** (8), 1747 199000493
- 17) 佐藤篤彦ほか: 化学療法の領域, 1993, **9** (10), 1999 199301356
- 18) 小田切繁樹ほか: 化学療法の領域, 1995, **11** (4), 118 199500156
- 19) 横田 健ほか: Chemotherapy, 1987, **35** (S-1), 33 198701915
- 20) 村上和久ほか: Chemotherapy, 1987, **35** (S-1), 108 198701928
- 21) 五島瑳智子ほか: Chemotherapy, 1987, **35** (S-1), 1 198701913
- 22) 伊予部志津子ほか: Chemotherapy, 1987, **35** (S-1), 22 198701914
- 23) 沢 赫代ほか: Chemotherapy, 1987, **35** (S-1), 44 198701916
- 24) 亀田康雄ほか: Chemotherapy, 1987, **35** (S-1), 76 198701918
- 25) 西野武志ほか: Chemotherapy, 1987, **35** (S-1), 57 198701917
- 26) 阿南直美ほか: Jpn. J. Antibiot, 2018, **71** (4), 129 201800355
- 27) 阿南直美ほか: Jpn. J. Antibiot, 2018, **71** (5), 193 201800415
- 28) 三和秀明ほか: Chemotherapy, 1987, **35** (S-1), 121 198701921
- 29) 斉藤 玲ほか: Chemotherapy, 1987, **35** (S-1), 523 198701923
- 30) 北條敏夫ほか: Chemotherapy, 1987, **35** (S-1), 613 198701924
- 31) 熊田徹平ほか: Chemotherapy, 1987, **35** (S-1), 632 198701925
- 32) 島田 馨ほか: Chemotherapy, 1987, **35** (S-1), 649 198701926
- 33) 藤井 明ほか: Chemotherapy, 1987, **35** (S-1), 1059 198701927
- 34) 目黒英典ほか: Jpn. J. Antibiot., 1987, **40** (8), 1337 198701833
- 35) 佐藤 肇ほか: Jpn. J. Antibiot., 1987, **40** (8), 1349 198701829

- 36) 岩井直一ほか : Jpn. J. Antibiot., 1987, **40** (8), 1377 198701826
- 37) 久野邦義ほか : Jpn. J. Antibiot., 1987, **40** (8), 1393 198701831
- 38) 西村忠史ほか : Jpn. J. Antibiot., 1987, **40** (8), 1426 198701828
- 39) 細田禎三ほか : Jpn. J. Antibiot., 1987, **40** (8), 1462 198701815
- 40) 本廣 孝ほか : Jpn. J. Antibiot., 1987, **40** (8), 1515 198701816
- 41) 伊藤正寛ほか : Jpn. J. Antibiot., 1987, **40** (8), 1407 198701832
- 42) 東野博彦ほか : Jpn. J. Antibiot., 1987, **40** (8), 1439 198701818
- 43) 柳島正博ほか : Jpn. J. Antibiot., 1987, **40** (8), 1502 198701817
- 44) 藤井良知ほか : Jpn. J. Antibiot., 1993, **46** (7), 518 199301069
- 45) 木村靖雄ほか : Chemotherapy, 1987, **35** (S-1), 161 198701949
- 46) 高瀬善次郎ほか : Chemotherapy, 1987, **35** (S-1), 1279 198701934
- 47) 今泉宗久ほか : Jpn. J. Antibiot., 1991, **44** (1), 22 199100105
- 48) 林 泉 : Chemotherapy, 1987, **35** (S-1), 593 198701935
- 49) 由良二郎ほか : Chemotherapy, 1987, **35** (S-1), 842 198701940
- 50) 原田和則ほか : Chemotherapy, 1987, **35** (S-1), 903 198701942
- 51) 出口晴彦ほか : Chemotherapy, 1987, **35** (S-1), 1320 198701933
- 52) 松田静治ほか : Jpn. J. Antibiot., 1988, **41** (12), 1822 198801588
- 53) 星 宣次ほか : Chemotherapy, 1987, **35** (S-1), 968 198701932
- 54) 井上邦雄ほか : 基礎と臨床, 1990, **24** (8), 4117 199000404
- 55) 柴 孝也 : 第 34 回日本化学療法学会総会 新薬シンポジウム発表, 1986, 倉敷 198603041
- 56) 溝尻顕爾ほか : Chemotherapy, 1987, **35** (S-1), 187 198701939
- 57) 栗山 学ほか : Chemotherapy, 1987, **35** (S-1), 1032 198701938
- 58) 内田清久 : 感染症, 1985, **15** (5), 161 198501600
- 59) 厚生省薬務局 : 医薬品研究, 1997, **28** (6), 494 199700343
- 60) D'Arcy, P. F. : Pharmacy International, 1984, **5** (1), 4 198402862
- 61) 大谷英樹ほか : 臨床と薬物治療, 1992, **11** (2), 230 199202381
- 62) 山本研一ほか : Chemotherapy, 1987, **35** (S-1), 315 198701955
- 63) 村岡義博ほか : Chemotherapy, 1987, **35** (S-1), 207 198701951
- 64) 満園東治ほか : 社内資料 (マウスにおける急性毒性試験, 1986) 198603530
- 65) 古川 仁ほか : 社内資料 (ラットにおける急性毒性試験, 1986) 198603529
- 66) 奈良 博ほか : Chemotherapy, 1987, **35** (S-1), 226 198701953
- 67) 村岡義博ほか : 社内資料 (ラットにおける亜急性毒性試験, 1986) 198603532
- 68) Chesterman, H. et al. : Chemotherapy, 1987, **35** (S-1), 251 198701989
- 69) 小林文彦ほか : Chemotherapy, 1987, **35** (S-1), 270 198701952
- 70) 満園東治ほか : Chemotherapy, 1987, **35** (S-1), 292 198702001
- 71) 小林文彦ほか : Chemotherapy, 1987, **35** (S-1), 351 198701956
- 72) 長谷川靖彦ほか : Chemotherapy, 1987, **35** (S-1), 370 198702002
- 73) 長谷川靖彦ほか : 応用薬理, 1987, **34** (6), 475 198701836
- 74) 長谷川靖彦ほか : Chemotherapy, 1987, **35** (S-1), 404 198702003
- 75) 原田 稔ほか : Chemotherapy, 1987, **35** (S-1), 435 198701954

- |   |           |
|---|-----------|
| 76) 脇阪義治ほか：社内資料（復帰変異試験, 1986)                       | 198603531 |
| 77) 白取 治ほか：基礎と臨床, 1987, <b>21</b> (9), 3923         | 198700801 |
| 78) 原田喜男ほか：Chemotherapy, 1987, <b>35</b> (S-1), 452 | 198701957 |
| 79) 矢原 功ほか：社内資料（局所刺激性試験, 1986)                      | 198603528 |
| 80) 小林文彦ほか：社内資料（精子形成抑制作用, 1985)                     | 198503945 |
| 81) 内田清久ほか：Chemotherapy, 1987, <b>35</b> (S-1), 470 | 198702537 |
| 82) 松原尚志ほか：Chemotherapy, 1987, <b>35</b> (S-1), 460 | 198701958 |

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本邦における効能・効果，用法・用量は以下のとおりであり，外国での承認状況とは異なる。

効能・効果

<適応菌種>

フロモキシセフに感性のブドウ球菌属，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，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，ペプトストレプトコッカス属，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，感染性心内膜炎
- 外傷・熱傷及び手術創等の二次感染
- 咽頭・喉頭炎，扁桃炎，急性気管支炎，慢性呼吸器病変の二次感染
- 膀胱炎，腎盂腎炎，前立腺炎（急性症，慢性症）
- 尿道炎
- 腹膜炎，腹腔内膿瘍
- 胆嚢炎，胆管炎
- バルトリン腺炎，子宮内感染，子宮付属器炎，子宮旁結合織炎
- 中耳炎，副鼻腔炎

#### <効能・効果に関連する使用上の注意>

咽頭・喉頭炎，扁桃炎，急性気管支炎，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」<sup>3)</sup>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。

用法・用量

#### 1. フルマリン静注用0.5g 及びフルマリン静注用1g

通常，成人にはフロモキシセフナトリウムとして1日1～2g（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60～80mg（力価）/kgを3～4回に分割して静脈内注射又は点滴静注する。

通常，未熟児，新生児には1回20mg（力価）/kgを生後3日までは1日2～3回，4日以降は，1日3～4回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4g（力価）まで増量し，2～4回に分割投与する。また未熟児，新生児，小児では1日150mg（力価）/kgまで増量し，3～4回に分割投与する。

## 2. フルマリンキット静注用1g

通常、成人にはフロモキシセフナトリウムとして1日1～2g（力価）を2回に分割して点滴静注する。

通常、小児には1日60～80mg（力価）/kgを3～4回に分割して点滴静注する。

通常、未熟児、新生児には1回20mg（力価）/kgを生後3日までは1日2～3回、4日以降は、1日3～4回点滴静注する。

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4g（力価）まで増量し、2～4回に分割投与する。また未熟児、新生児、小児では1日150mg（力価）/kgまで増量し、3～4回に分割投与する。

### <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. **低出生体重児（未熟児）・新生児**では在胎週数、投与時の体重を考慮すること。〔「VIII. 11. 小児等への投与」及び「VII. 薬物動態に関する項目」の項参照〕

表XII-1 外国での発売状況

国名	大韓民国
会社	IL DONG PHARMACEUTICAL CO., LTD.
販売名	Flumarin
剤形・規格	0.5g（力価）：1瓶中 フロモキシセフナトリウム 0.5g（力価）
発売年	1991年
効能・効果	ブドウ球菌属，レンサ球菌属（腸球菌を除く），肺炎球菌，ペプトストレプトコッカス属，ブランハメラ・カタラーリス，淋菌，大腸菌，クレブシエラ属，プロテウス属，インフルエンザ菌，バクテロイデス属のうち本剤感性菌による下記感染症 1. 敗血症，感染性心内膜炎 2. 外傷・手術創等の表在性二次感染 3. 咽喉頭炎，扁桃炎，気管支炎，気管支拡張症の感染時，慢性呼吸器疾患の二次感染 4. 腎盂腎炎，膀胱炎，前立腺炎，淋菌性尿道炎 5. 胆のう炎，胆管炎 6. 腹膜炎，骨盤腹膜炎，ダグラス窩膿瘍 7. 子宮付属器炎，子宮内感染，骨盤死腔炎，子宮旁結合織炎，バルトリン腺炎 8. 中耳炎，副鼻腔炎
用法・用量	「V. 治療に関する項目」参照（「2. フルマリンキット静注用1g」を除く）

国名	中華人民共和国
会社	C&O Pharmaceutical Technology (Holdings) Limited
販売名	Flumarin
剤形・規格	1g (力価) : 1 瓶中 フロモキシセフナトリウム 1g (力価)
発売年	1997 年
効能・効果	本剤に感受性のある下記病原菌による中重篤感染症 敗血症, 感染性心内膜炎 外傷・手術創等の表在性二次感染 肺炎, 扁桃体周囲膿瘍, 膿胸, 気管支炎, 気管支拡張症感染, 慢性呼吸器疾患の急性発作感染 腎盂腎炎, 膀胱炎, 前立腺炎, 淋菌性尿道炎 胆のう炎, 胆管炎 腹膜炎, 骨盤腹膜炎, ダグラス窩膿瘍 子宮付属器炎, 子宮内膜炎, 骨盤死腔炎, 子宮旁結合織炎, バルトリン腺炎
用法・用量	成人: フロモキシセフナトリウムとして 1 日 1 ~ 2g, 1 日 2 回 (12 時間毎), 難治性又は重症感染症には 1 日 4g (力価) まで増量し, 2 ~ 4 回に分割投与する。 小児: フロモキシセフナトリウムとして 1 日 60 ~ 80 mg/kg を 3 ~ 4 回に分割投与する。早産児, 新生児には 1 回 20mg/kg, 出生後 3 日以内 1 日 2~3 回, 4 日以降 1 日 3~4 回投与する。年齢, 症状に応じて適宜増減する。早産児, 新生児, 小児では 1 日 150 mg (力価) /kg まで増量し, 3 ~ 4 回に分割投与する。 用法: 静脈注射又は点滴, 点滴時間は少なくとも 30 分以上必要。

国名	台湾
会社	TAIWAN SHIONOGI & CO., LTD.
販売名	Flumarin
剤形・規格	1g (力価) : 1 瓶中 フロモキシセフナトリウム 1g (力価)
発売年	1997 年
効能・効果	本剤に感受性のある下記病原菌による重篤感染症 ブドウ球菌属, レンサ球菌属 (腸球菌を除く), 肺炎球菌, ペプトストレプトコッカス属, ブランハメラ・カタラーリス, 淋菌, 大腸菌, クレブシエラ属, プロテウス属, インフルエンザ菌, バクテロイデス属
用法・用量	「V. 治療に関する項目」参照 (「2. フルマリンキット静注用 1g」を除く)

(2018 年 5 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

他剤との配合変化

##### 1. 配合方法

- I : フルマリン 1 g (力価) を当該配合薬剤 2 mL に溶解した後、この溶液に配合薬剤を混合し 100 mL とした。
- I' : フルマリン 1 g (力価) を注射用水 10 mL に溶解した。
- II : フルマリン 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 : フルマリン 1 g (力価) を注射用水 2 mL に溶解した後、この溶液に各種配合薬剤を一括配合したものを混合した。
- IV : フルマリン 1 g (力価) を配合薬剤に混合した。
- IV' : フルマリン 0.5 g (力価) を注射用水 1 mL に溶解した後、配合薬剤 10 mL と混合した。
- V : フルマリン 1 g (力価) を生理食塩液 10 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。
- VI : フルマリン 1 g (力価) を生理食塩液 100 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。
- VII : フルマリン 1 g (力価) を生理食塩液 200 mL に溶解した後、この溶液に配合薬剤を混合した。
- VIII : フルマリン 1 g (力価) を生理食塩液 5 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。
- VIII' : フルマリン 1 g (力価) を注射用水 5 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。
- IX : フルマリン 1 g (力価) を注射用水 5 mL に溶解した後、配合薬剤を溶解した生理食塩液 500 mL に混合した。
- X : フルマリン 1 g (力価) を注射用水 20 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。
- XI : フルマリン 1 g (力価) を注射用水 5 mL に溶解した後、配合薬剤を溶解した注射用水 500 mL に混合した。

2. 保存条件：室温保存

3. 試験項目：配合方法に示す方法で調製した後、調製直後、1, 2, 3, 6 及び 24 時間後の外観、pH、残存力価（溶解直後を 100% として算出、力価測定：bioassay）について検討した。

##### 4. 配合試験薬剤

表 XIII-1 配合試験薬剤 (1)

分類	配合薬剤		配合法
	商品名	配合量	
感覚神経系及び 医薬品 器管用	ソセゴン注射液15mg	15 mg/1 mL	II
	カシワドール静注	20 mL	II
	アタラックス-P注射液(25mg/mL)	25 mg/1 mL	II
	ブスコパン注 20mg	20 mg/1 mL	II
個々の器管系用 医薬品	ネオフィリン注 250mg	250 mg/10 mL	II
	ドブトレックス注射液100mg	200 mg/100 mL (生食)	II
	アミサリン注200mg	200 mg/2 mL	II
	インデラル注射液2mg	0.1%/2 mL	VIII'
	ソルダクトン静注用100mg <sup>※</sup>	100 mg	VIII'
	ラシックス注20mg <sup>※</sup>	20 mg/2 mL	II
	ベルサンチン静注10mg	10 mg/2 mL	II
	ニコリン注射液250mg	250 mg/2 mL	II
	20%マンニトール注射液「YD」	100 mL	I
テラプチク 静注45mg	45 mg/3 mL	II	

※：併用注意

#### VII. 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XIII-1 配合試験薬剤(2)

配合薬剤			配合法
分類	商品名	配合量	
個々の器官系用医薬品	ビスルボン注4mg	4 mg/2 mL	VIII'
	タガメット注射液200mg	200 mg/2 mL	II
	ガスター注射液20mg	20 mL	VIII'
	ソルコセル注2mL	2 mL	II
	ブリンペラン注射液10mg	10 mg/2 mL	II
	ソル・コーテフ注射用100mg	100 mg/2 mL	II
	ソル・コーテフ静注用500mg	500 mg/4 mL	II
	デカドロン注射液3.3mg	4 mg/1 mL	II
	リンデロン注4mg(0.4%)	4 mg/1 mL	II
	水溶性プレドニン20mg	20 mg/2 mL	II
	ソル・メドロール静注用40mg	40 mg	VIII'
	プロスタルモン・F注射液1000	1 mg/1 mL	VIII'
	ウテメリン注50mg	1%/5 mL	VIII'
	セファランチン注10mg	10 mg/2 mL	VIII'
代謝性医薬品	アリナミンF10注	10 mg/2 mL	II
	アリナミンF50注	50 mg/20 mL	II
	フラビタン注射液10mg	10 mg/1 mL	II
	ナイクリン注射液20mg	20 mg/1 mL	II
	パントール注射液100mg	100 mg/1 mL	II
	ビドキサール注10mg	10 mg/1 mL	II
	ビタシミン注射液100mg	100 mg/1 mL	II
	ネオラミン・スリービー液(静注用)	10 mL	VIII
	ビタメジン静注用	1パイアル/20 mL (20%ブドウ糖)	II
	アスパラカリウム注10mEq	10 mL	II
	大塚糖液5%	100 mL	I
	ブドウ糖注20%PL「フソー」	10 mL	IV
	ブドウ糖注20%PL「フソー」	100 mL	IV
	ブドウ糖注20%PL「フソー」	500 mL	IV
	マルトス輸液10%	100 mL	I
	キリット注5%	100 mL	I
	アミノレバン点滴静注	500 mL	IV
	モリアミンS注	100 mL	I
	モリブロンF輸液	200 mL	IV
	プラスアミノ輸液	500 mL	IV
	アデラビン9号注1mL	1 mL	VIII
	大塚生食注	100 mL	I
	ソリタ-T1号輸液	100 mL	I
	KN1号輸液	500 mL	IV
	低分子デキストラン糖注	500 mL	IV
	ソリタ-T3号輸液	100 mL	I
	KN3号輸液	500 mL	IV
	フルクトラクト注	500 mL	IV
	フィジオゾール3号輸液	100 mL	I
	EL-3号輸液	100 mL	I
KNMG3号輸液	500 mL	IV	

表 XIII-1 配合試験薬剤 (3)

配合薬剤			配合法
分類	商品名	配合量	
代謝性医薬品	KN4号輸液	500 mL	IV
	ソリタ-T4号輸液	100 mL	I
	KN2号輸液	500 mL	IV
	ソリタ-T2号輸液	100 mL	I
	ラクテック注	100 mL	I
	ラクテック注	500 mL	IV
	ハルトマン液「コバヤシ」	100 mL	I
	低分子デキストランL注	100 mL	I
	ラクテックD輸液	500 mL	IV
	ポタコールR輸液	500 mL	IV
	リンゲル液「フソー」	100 mL	I
	アドナ注（静脈用）50mg	50 mg/10 mL	II
	トランサミン注5%	250 mg/5 mL	II
	レプチラーゼ注1単位	1 mL/1 管	VIII'
	強力ネオミノファーゲンシー静注20mL	20 mL	II
	タチオン注射用100mg	100 mg/2 mL	II
	メイロン静注7%	7%/20 mL	II
	アデホス-Lコーワ注40mg	40 mg/2 mL	VIII
	ミラクリッド注射液5万単位	50000 単位	IX
	レガベキサートメシル酸塩注射用100mg「タカタ」	300 mg	IX
	注射用フサン10	30 mg	IX
	ヴィーンD輸液	500 mL	IV
	ヴィーンF輸液	500 mL	IV
	ヴィーン3G輸液	500 mL	IV
	フィジオ140輸液	500 mL	IV
	ビーフリード輸液	500 mL	IV
	カルチコール注射液8.5%5mL	5 mL	IV
	カルチコール注射液8.5%10mL	10 mL	IV
塩化カルシウム注2%「NP」	20 mL	X	
塩化カルシウム注2%「NP」	20 mL	VI	
組織細胞機能用医薬品	フトラフル注400mg	10 mL	II
	キロサイド注20mg	20 mg/1 mL	II
	マイトマイシン注用2mg	2 mg（力価）/10 mL	II
	ブレオ注射用15mg	15 mg（力価）/5 mL（生食）	II
	ダウノマイシン静注用 20mg	20 mg（力価）/10 mL（生食）	II
	アドリアシン注用10	10 mg（力価）/5 mL	II
	オンコピン注射用1mg	1 mg/10 mL	II
	エクザール注射用10mg	10 mg/10 mL	II
	ロイナーゼ注用5000	5000 KU/200 mL（生食）	II
	ピシバニール注射用1KE	1 KE/2 mL（生食）	II
病原生物に対する医薬品	塩酸バンコマイシン点滴静注用0.5g	0.5 g	VI
	ハベカシン注射液100mg	100 mg（力価）	VI
	トブラシン注60mg	60 mg（力価）/1.5 mL	II
	アミカシン硫酸塩注射液100mg「日医工」	100 mg（力価）	VI
	ペントシリン注射用2g	2 g（力価）/10 mL	II

表 XIII-1 配合試験薬剤 (4)

配合薬剤			配合法
分類	商品名	配合量	
病原生物に対する医薬品	シオマリン静注用1g	1 g (力価) /10 mL (生食)	V
	ゲンタシン注60	60 mg (力価) /100 mL (5%ブドウ糖)	IV
	ホスミシンS静注用1g	1 g (力価) /10 mL	II
	チエナム点滴静注用0.5g	500 mg (力価)	VI
	スルペラゾン静注用1g	1 g (力価) /10 mL (生食)	V
	ミノマイシン点滴静注用100mg	100 mg (力価) /5 mL	II
	硫酸ストレプトマイシン注射用1g「明治」	1 g (力価) /100 mL (5%ブドウ糖)	IV
	ファンギゾン注射用50mg	50 mg (力価)	XI
	フロリードF注200mg	1%/20 mL	VII
治療を主目的としない医薬品	大塚蒸留水	10 mL	I'
	ウログラフィン注60%	60%/20 mL	II
	オムニパーク300注10mL	10 mL	IV'
多種配合	ラクテックG輸液	250 mL	III
	ソリタ-T3号輸液	200 mL	
	アスバラカリウム注10mEq	10 mL	
	ラクテックG輸液	100 mL	III
	ラステット注100mg/5mL	50 mg/2.5 mL	

5. 試験結果

表 XIII-2 配合変化試験結果 (外観変化が認められた薬剤)

配合薬剤	配合方法	外観変化
ソセゴン注射液15mg	II	1時間後 白色結晶析出
ネオフィリン注250mg	II	3時間後 針状結晶析出
ソルダク トン 静注用100mg <sup>※</sup>	VIII'	1時間後 白色結晶析出
20%マンニトール注射液「YD」	I	6時間後 微細針状結晶析出 (20%マンニトール単品でも封を切って6時間後同様の結晶析出)
ソル・コーテフ注射用100mg, ソル・コーテフ静注用500mg	II	24時間後 白色沈殿
ウテメリン注50mg	VIII'	24時間後 微量針状結晶析出
ファンギゾン注射用50mg	XI	配合直後より黄色濁
フロリードF注200mg	VII	配合直後より微白濁, 3時間後 白色結晶析出

※: 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 XIII-3 配合変化試験結果（力価残存率が90%以下になった薬剤）

配合薬剤	配合方法	力価残存率
ネオフィリン注250mg	II	1時間後 66.3%
モリアミンS注	I	24時間後 84.2%
モリプロンF輸液	IV	6時間後 79.3%
メイロン静注7%	II	24時間後 86.5%
フトラフル注400mg	II	3時間後 80.9%
アドリアシン注用10	II	24時間後 89.9%
ゲンタシン注60	IV	24時間後 89.2%
硫酸ストレプトマイシン注射用1g「明治」	IV	24時間後 84.5%

室井哲夫ほか：塩野義製薬製造部部内報告（1984）

澤田 實ほか：塩野義製薬製造部部内報告（1993）

澤田 實ほか：塩野義製薬製造部部内報告（1994）

藤田俊生ほか：薬学雑誌，1988，108（8），777

注意）薬剤の販売名は2019年1月時点での各社添付文書を参考とした。

使用に際しては各社最新の添付文書情報を確認すること。

®：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