

# 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

## セフェム系抗生物質製剤 **メイセリン<sup>®</sup>** 静注用1g **MEICELIN<sup>®</sup> FOR INJECTION 1g** 注射用セフミノクスナトリウム水和物

剤形	注射剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1バイアル中 日局セフミノクスナトリウム水和物 1g（力価）含有
一般名	和名：セフミノクスナトリウム水和物 洋名：Gefminox Sodium Hydrate
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2008年3月13日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2008年6月20日（販売名変更による） 発売年月日：2008年7月（販売名変更による）
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元： <b>Meiji Seika ファルマ株式会社</b>
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	Meiji Seika ファルマ株式会社 くすり相談室 TEL：(0120)093-396、(03)3273-3539 FAX：(03)3272-2438 受付時間 9時～17時（土・日・祝日及び当社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.meiji-seika-pharma.co.jp/medical/">https://www.meiji-seika-pharma.co.jp/medical/</a>

本 IF は 2019 年 3 月改訂（第 5 版）の添付文書の記載に基づき改訂した。最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ <https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

## IF 利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

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

最新版の e-IF は、（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 判、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

#### [IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

### 3. IF の利用にあたって

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

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

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。

また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

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

### 4. 利用に際しての留意点

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

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

(2013 年 4 月改訂)

# 目 次

## I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 …… 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 …… 1

## II. 名称に関する項目

1. 販売名 …… 2
  - (1) 和名 …… 2
  - (2) 洋名 …… 2
  - (3) 名称の由来 …… 2
2. 一般名 …… 2
  - (1) 和名 (命名法) …… 2
  - (2) 洋名 (命名法) …… 2
  - (3) ステム …… 2
3. 構造式又は示性式 …… 2
4. 分子式及び分子量 …… 2
5. 化学名 (命名法) …… 2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 …… 2
7. CAS 登録番号 …… 2

## III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 …… 3
  - (1) 外観・性状 …… 3
  - (2) 溶解性 …… 3
  - (3) 吸湿性 …… 3
  - (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点 …… 3
  - (5) 酸塩基解離定数 …… 3
  - (6) 分配係数 …… 3
  - (7) その他の主な示性値 …… 3
2. 有効成分の各種条件下における安定性 …… 3
3. 有効成分の確認試験法 …… 5
4. 有効成分の定量法 …… 5

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 …… 6
  - (1) 剤形の区別、規格及び性状 …… 6
  - (2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等 …… 6
  - (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類 …… 6
2. 製剤の組成 …… 6
  - (1) 有効成分 (活性成分) の含量 …… 6
  - (2) 添加物 …… 6
  - (3) 電解質の濃度 …… 6
  - (4) 添付溶解液の組成及び容量 …… 6
  - (5) その他 …… 6
3. 注射剤の調製法 …… 6
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 …… 6
5. 製剤の各種条件下における安定性 …… 7
6. 溶解後の安定性 …… 7

7. 他剤との配合変化 (物理化学的変化) …… 8
8. 生物学的試験法 …… 8
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 …… 8
10. 製剤中の有効成分の定量法 …… 8
11. 力価 …… 9
12. 混入する可能性のある夾雑物 …… 9
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 …… 9
14. その他 …… 9

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 …… 10
2. 用法及び用量 …… 10
3. 臨床成績 …… 10
  - (1) 臨床データパッケージ …… 10
  - (2) 臨床効果 …… 10
  - (3) 臨床薬理試験 …… 10
  - (4) 探索的試験 …… 11
  - (5) 検証的試験 …… 11
    - 1) 無作為化並行用量反応試験 …… 11
    - 2) 比較試験 …… 11
    - 3) 安全性試験 …… 11
    - 4) 患者・病態別試験 …… 11
    - (6) 治療的使用 …… 11
      - 1) 使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験 …… 11
      - 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 …… 12

## 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 13
2. 薬理作用 …… 13
  - (1) 作用部位・作用機序 …… 13
  - (2) 薬効を裏付ける試験成績 …… 13
  - (3) 作用発現時間・持続時間 …… 14

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 …… 15
  - (1) 治療上有効な血中濃度 …… 15
  - (2) 最高血中濃度到達時間 …… 15
  - (3) 臨床試験で確認された血中濃度 …… 15
  - (4) 中毒域 …… 17
  - (5) 食事・併用薬の影響 …… 17
  - (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 …… 17
2. 薬物速度論的パラメータ …… 17
  - (1) 解析方法 …… 17
  - (2) 吸収速度定数 …… 17
  - (3) バイオアベイラビリティ …… 17

(4) 消失速度定数	18
(5) クリアランス	18
(6) 分布容積	18
(7) 血漿蛋白結合率	18
3. 吸収	18
4. 分布	18
(1) 血液-脳関門通過性	18
(2) 血液-胎盤関門通過性	18
(3) 乳汁への移行性	18
(4) 髄液への移行性	18
(5) その他の組織への移行性	19
5. 代謝	20
(1) 代謝部位及び代謝経路	20
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種	20
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	20
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	20
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	20
6. 排泄	20
(1) 排泄部位及び経路	20
(2) 排泄率	20
(3) 排泄速度	20
7. トランスポーターに関する情報	20
8. 透析等による除去率	20

## 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	21
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	21
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意 とその理由	21
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意 とその理由	21
5. 慎重投与内容とその理由	21
6. 重要な基本的注意とその理由及び 処置方法	21
7. 相互作用	21
(1) 併用禁忌とその理由	21
(2) 併用注意とその理由	22
8. 副作用	22
(1) 副作用の概要	22
(2) 重大な副作用と初期症状	23
(3) その他の副作用	23
(4) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧	24
(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	26
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び 試験法	27
9. 高齢者への投与	27
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	27
11. 小児等への投与	27
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	27

13. 過量投与	27
14. 適用上の注意	28
15. その他の注意	28
16. その他	28

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	29
(1) 薬効薬理試験	29
(2) 副次的薬理試験	29
(3) 安全性薬理試験	29
(4) その他の薬理試験	29
2. 毒性試験	29
(1) 単回投与毒性試験	29
(2) 反復投与毒性試験	29
(3) 生殖発生毒性試験	29
(4) その他の特殊毒性	29

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	30
2. 有効期間又は使用期限	30
3. 貯法・保存条件	30
4. 薬剤取扱い上の注意点	30
(1) 薬局での取扱い上の留意点について	30
(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)	30
(3) 調剤時の留意点について	30
5. 承認条件等	30
6. 包装	30
7. 容器の材質	30
8. 同一成分・同効薬	30
9. 国際誕生年月日	30
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	31
11. 薬価基準収載年月日	31
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	31
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及 びその内容	31
14. 再審査期間	31
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	31
16. 各種コード	31
17. 保険給付上の注意	31

## XI. 文献

1. 引用文献	32
2. その他の参考文献	33

## XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	34
2. 海外における臨床支援情報	34

## XIII. 備考

その他の関連資料	35
----------	----

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

1973年、明治製菓株式会社中央研究所（現 Meiji Seika ファルマ株式会社 医薬研究所）における新規抗生物質の探索において、*Streptomyces chartreusis* が産生する物質の中に、新規セファマイシン系抗生物質(SF-1623)を見出した。種々の検討の結果、SF-1623 がグラム陰性菌の一部に比較的強い抗菌力を有することが判明したので、更に強力な抗菌活性を有する誘導體合成の研究を行った。特に、天然のセファマイシン系抗生物質が7位側鎖にアミノ酸構造を有することに着目し、7位側鎖にアミノ酸構造を有する化合物を種々合成した。

その結果、7位にD-システイン構造を持つアミノ酸側鎖を有し、3位にN-メチルテトラゾールチオメチル基を有する誘導體セフミノクスナトリウム(CMNX)が、広範囲の病原細菌に対し強い抗菌力を有し、また、マウスにおける実験感染症において *in vitro* 抗菌作用から推定されるよりもより優れた感染防御作用を示すことが見出された。

本剤は、水又は含水溶媒から7分子の水を含む結晶として比較的容易に結晶化され、その結晶は純度が高く、安定性も優れていることが明らかとなり、注射用メイセリン®が1987年6月に承認を得て、同年8月に発売に至った。

また、注射用メイセリン®は、2008年6月20日付厚生労働省告示第339号にて医療事故防止に係わる販売名変更品として、新たに「メイセリン®静注用1g」の販売名で薬価基準収載され、同年7月発売となった。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 7β側鎖にD-アミノ酸 (D-cysteine) 構造を有するため、ペニシリン結合蛋白 (PBP) への作用に加え、ペプチドグリカンへの作用という従来のセフェム剤とは異なる2種類の作用機作を示し、複数のバルジを形成して溶菌する結果、強い短時間殺菌力を発揮する (13 ページ)。
- (2) マウス生体内において、*in vitro* (MIC) から推定されるよりもより強い効果発現が認められた (13～14 ページ)。
- (3) 増殖の鈍化する条件においても殺菌力を示した (13 ページ)。
- (4) *E. coli*, *K. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Proteus* 属など日常検出頻度の高い菌種及び嫌気性菌の *Bacteroides* に対して強い抗菌力を示し、また、β-ラクタマーゼにも安定である (13 ページ)。
- (5) 血中濃度半減期が約 2.5 時間と持続性に優れ、また、女性生殖器、腹水等各組織への移行性が良好である (15、19 ページ)。
- (6) 各科領域感染症に臨床効果を示した (10～12 ページ)。
- (7) 使用成績調査 13,431 例中 237 例 (1.76%) に副作用が認められ、主な副作用は肝臓・胆管系障害、白血球・網内系障害、皮膚・皮膚付属器障害、消化管障害、その他、発熱、BUN 上昇等であった (再審査終了時)。

重大な副作用 (いずれも 0.1%未満) として、ショック、汎血球減少症、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 (「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目」参照)。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

メイセリン®静注用 1g

#### (2) 洋名

MEIGELIN® FOR INJECTION 1g 以下®を省略する。

#### (3) 名称の由来

Meiji Cephem 系

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

セフミノクスナトリウム水和物 (JAN)

#### (2) 洋名 (命名法)

Cefminox Sodium Hydrate (JAN)

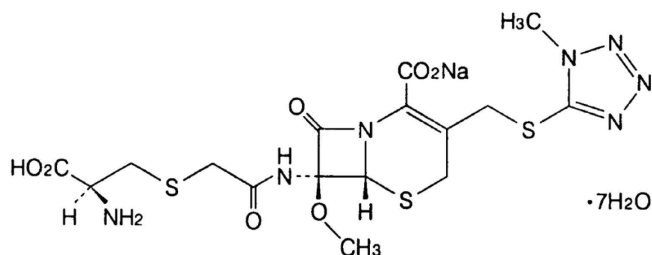
cefminox (INN)

#### (3) ステム<sup>1)</sup>

cef-: antibiotics, cephalosporanic acid derivatives

### 3. 構造式又は示性式

構造式:



### 4. 分子式及び分子量

分子式:  $C_{16}H_{20}N_7NaO_7S_3 \cdot 7H_2O$

分子量: 667.66

### 5. 化学名 (命名法)

Monosodium (6*R*, 7*S*)-7-[2-[(2*S*)-2-amino-2-carboxyethylsulfanyl]acetylamino]-7-methoxy-3-(1-methyl-1*H*-tetrazol-5-ylsulfanylmethyl)-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylate heptahydrate (IUPAC)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号: CMNX

治験番号: MT-141

### 7. CAS 登録番号

75498-96-3 (Cefminox Sodium Hydrate)

75481-73-1 (Cefminox)

### 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～微黄白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

水に溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール(95)にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

臨界相対湿度は約 91%RH である。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：83℃～87℃(発泡分解)

発泡分解を伴うため正確な融点を測定することは困難である。

(5) 酸塩基解離定数

pKa：2.3、8.3

(6.67 mg/mL の 0.1 mol/L 塩酸溶液 10 mL を 1 mol/L 水酸化ナトリウム溶液で滴定)

(6) 分配係数

(log<sub>10</sub> 1-オクタノール層/水層、20±5℃)

pH2.0	pH4.0～6.0
-3.0	<-3.0

(7) その他の主な示性値

旋光度  $[\alpha]_D^{20}$ ：：+62～+72° (50 mg、水、10 mL、100 mm)

pH：4.5～6.0 (本品 0.70 g を水 10 mL に溶かした液)

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

- (1) セフミノクスナトリウム水和物の温度、湿度、光に対する安定性及び長期安定性を検討した結果は以下のとおりである。

保存条件及び試験項目

保 存 条 件		保存期間	試 験 項 目	
温 度	40℃、密封	6 箇月間	力価、pH、含湿度、溶状、外観、吸光度、旋光度、副成物含量(HPLC)、TLC	
	50℃、密封	2 箇月間		
湿 度	25℃ 91%RH 密 封	6 箇月間		
	温度と湿度	40℃ 75%RH		開 放
		25℃		
40℃	7 日間			
光	蛍光灯下、密封 (約 4500 ルクス)	14 日間		
	直射日光下、密封	6 時間		
長 期	室温、密封	27 箇月間		力価、pH、含湿度、溶状、外観、吸光度、旋光度、副成物含量(HPLC)、TLC、無菌、毒性物質、発熱性物質、強熱残分、重金属、ヒ素、イソプロパノール含量、確認試験

1) 温度に対する安定性

50℃で pH が経時的にわずかに低下し、40℃6 箇月及び 50℃2 箇月で外観及び溶状がごくわずかに黄色を帯びた以外は、測定したすべての項目において特に変化は認められず、安定であった。



2) 湿度及び温度と湿度に対する安定性

密封容器では、40℃75%RH で 6 箇月の外観及び溶状がごくわずかに黄色を帯びた以外は、測定したすべての項目において特に変化は認められず、安定であった。

開放容器では吸湿性は認められず、また、測定したすべての項目において特に変化は認められず安定であった。

3) 光に対する安定性

蛍光灯光下(約 4500 ルクス)、直射日光下ともに、測定したすべての項目において特に変化は認められず、安定であった。

4) 長期安定性

測定したすべての項目において特に変化は認められず安定であった。

(2) 水溶液中での安定性

セフミノクスナトリウム水和物の水溶液中での安定性について検討した結果は以下のとおりである。

保存条件及び試験項目

保存条件		保存期間	試験項目
濃度	10%、25℃	7 日間	力価、pH、外観、副成物含量(HPLC)、TLC
	7%、25℃		
	1%、25℃		
	0.1%、25℃		
温度	7%、5℃	7 日間	力価、pH、外観、副成物含量(HPLC)
	7%、25℃	48 時間	
	7%、40℃		
光	7%、蛍光灯光下	7 日間	力価、pH、外観、副成物含量(HPLC)
	7%、直射日光下	6 時間	
pH	pH3、5、6、7、9 1%、25℃	48 時間	力価(HPLC)、pH
	pH3、4、5、6、7、8、9 0.1%、25℃	72 時間	

1) 濃度に対する安定性

いずれの濃度でも、力価は 3 日目に 90%以下となり、pH は 7 日間で 5.0~5.5 から 3.8~4.2 へと低下し、外観は濃度に比例して経時的に黄色に着色した。

本品は水溶液中では比較的不安定であったが、水溶液の濃度による安定性の大きな差は認められなかった。

2) 温度に対する安定性

5℃では pH のわずかな低下が、25℃及び 40℃では力価の低下、pH の低下、着色が認められた。

水溶液中では温度に対しては比較的不安定であるが、5℃~40℃では同一の反応様式で分解されるものと考えられた。

3) 光に対する安定性

遮光条件での結果とほぼ同様の分解パターンを示し、安定性に対する光の影響はほとんどないと判断された。

4) pH に対する安定性

pH7 でわずかに黄色を帯びたが、pH5 及び 6 では水溶液中での分解とほぼ同様のパターンを示した。

一方、pH9 では力価が 74%まで低下し、外観も 24 時間目から黄色を帯びるなど、pH3~7 の条件、あるいは、水溶液中より不安定で分解のパターンも異なっていた。

5) pH に対する安定性の速度論的検討

測定したすべての pH において、擬一次反応に従って分解すると推定される結果が得られた。また、各 pH での速度定数の対数と pH の関係をプロットしたところ、本品は pH6 付近で最も安定で、アルカリ側で特に不安定であった。

### 3. 有効成分の確認試験法

(日局「セフミノクスナトリウム水和物」の確認試験による)

- (1) 本品の水溶液(1→50000)につき、紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はセフミノクスナトリウム標準品について同様に操作して得られたスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。
- (2) 本品につき、赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトル又はセフミノクスナトリウム標準品のスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。
- (3) 本品の核磁気共鳴スペクトル測定用重水溶液(1→30)につき、核磁気共鳴スペクトル測定用 3-トリメチルシリルプロパンスルホン酸ナトリウムを内部基準物質として核磁気共鳴スペクトル測定法により  $^1\text{H}$  を測定するとき、 $\delta$  3.2 ppm 付近に多重線のシグナル A を  $\delta$  3.5 ppm 付近に単一線のシグナル B を、 $\delta$  4.0 ppm 付近に単一線のシグナル C を、 $\delta$  5.1 ppm 付近に単一線のシグナル D を示し、各シグナルの面積強度比 A : B : C : D はほぼ 2 : 3 : 3 : 1 である。
- (4) 本品の水溶液(1→100)は、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「セフミノクスナトリウム水和物」の定量法による)

微生物学的力価試験法の円筒平板法(試験菌 : *Escherichia coli* NIHJ)

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、外観及び性状

区別：用時溶解して用いる注射剤（注射用粉末）

外観及び性状：

形 状	色
結晶性の粉末	白色～微黄白色

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

pH	浸透圧比	濃 度
4.5～6.0	約 0.6	50 mg(力価)/mL 溶液

(浸透圧比：日局生理食塩液対比)

#### (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量

1 バイアル中に下記の成分を含有する。

有効成分	日局セフミノクスナトリウム水和物	1 g(力価)

#### (2) 添加物

該当しない

#### (3) 電解質の濃度

本剤は、1.92 mEq/g(力価)のナトリウムを含有する。

#### (4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

#### (5) その他

### 3. 注射剤の調製法

静脈内注射の場合：1 g（力価）当り 20 mL の注射用水、糖液又は電解質溶液に溶解する。

点滴静注の場合：1 g（力価）当り 100～500 mL の糖液又は電解質溶液に溶解する。

#### 適用上の注意

##### 2) 調製時

①点滴静注の場合は、糖液又は電解質溶液に溶解すること。注射用水のみに溶解しないこと（溶液が等張にならないため）。

②アミノフィリン水和物、ピリドキサルリン酸エステル水和物と配合すると、力価低下又は着色が起きるので配合しないこと。また、フルスルチアミン、チオクト酸、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム及びコバマミドと配合すると、経時的に着色するので、配合後は速やかに使用すること。

### 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

保存条件及び試験項目

保存条件		保存期間	試験項目
温度	40℃	6 箇月間	力価、pH、含湿度、溶状、外観、TLC
	50℃	2 箇月間	
湿度	25℃、91%RH	6 箇月間	
光	蛍光灯光下 (約 4500 ルクス)	14 日間	
	直射日光下	6 時間	
長期	室温	39 箇月間	力価、pH、無菌、発熱性物質、毒性物質、含湿度、不溶性異物、性状、確認試験、浸透圧比、溶状

### 1) 温度に対する安定性

40℃で 6 箇月目に外観がわずかに黄色を帯び、50℃で経時的に pH がわずかに低下し、2 箇月目の外観及び溶状がわずかに黄色を帯びた以外は、測定したすべての項目において特に変化は認められず、安定であった。

### 2) 湿度に対する安定性

測定したすべての項目において特に変化は認められず安定であった。

### 3) 光に対する安定性

測定したすべての項目において特に変化は認められず安定であった。

### 4) 長期安定性

36 箇月以降の試料の性状の観察で、色がわずかに黄色を帯びた白色となった以外は、いずれの項目においても変化は認められなかった。なお、36 箇月以降の試料で認められた色の変化の程度は軽微であり、本品の規格の範囲内であった。

## 6. 溶解後の安定性

### 適用上の注意

#### 3) 溶解後

溶解後は速やかに使用すること。なお、保存する必要がある場合は、室温保存では 12 時間、冷蔵庫保存では 24 時間以内に使用すること。

メイセリン静注用 1 g(力価) 製剤の溶解後の安定性 [5℃、50 mg(力価)/mL]

溶解液の種類	試験項目	保存期間			
		溶解直後	1日	3日	5日
注射用水	力価残存率(%)	100	100.6	98.2	98.8
	pH	5.30	5.11	4.89	4.62
	外観	無色澄明で不溶物質を認めない	変化なし	変化なし	ほぼ無色澄明で不溶物質を認めない
生理食塩液	力価残存率(%)	100	100.6	100.4	98.2
	pH	5.19	5.05	4.84	4.58
	外観	無色澄明で不溶物質を認めない	変化なし	変化なし	ほぼ無色澄明で不溶物質を認めない
5%ブドウ糖 注射液	力価残存率(%)	100	101.2	99.8	99.4
	pH	5.11	5.03	4.83	4.56
	外観	無色澄明で不溶物質を認めない	変化なし	変化なし	ほぼ無色澄明で不溶物質を認めない

メイセリン静注用1 g(力価)製剤の溶解後の安定性〔25℃、50 mg(力価)／mL〕

溶解液の種類	試験項目	保存期間			
		溶解直後	3時間	6時間	24時間
注射用水	力価残存率(%)	100	100.4	100.2	97.6
	pH	5.30	4.97	4.84	4.63
	外観	無色澄明で不溶物質を認めない	変化なし	変化なし	ほぼ無色澄明で不溶物質を認めない
生理食塩液	力価残存率(%)	100	101.8	100.6	97.0
	pH	5.19	4.89	4.73	4.55
	外観	無色澄明で不溶物質を認めない	変化なし	変化なし	ほぼ無色澄明で不溶物質を認めない
5%ブドウ糖注射液	力価残存率(%)	100	101.6	100.4	96.4
	pH	5.11	4.80	4.71	4.53
	外観	無色澄明で不溶物質を認めない	変化なし	変化なし	ほぼ無色澄明で不溶物質を認めない

## 7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

### 適用上の注意

#### 調製時

- ①点滴静注の場合は、糖液又は電解質溶液に溶解すること。注射用水のみに溶解しないこと（溶液が等張にならないため）。
- ②アミノフィリン水和物、ピリドキサルリン酸エステル水和物と配合すると、力価低下又は着色が起きるので配合しないこと。また、フルスルチアミン、チオクト酸、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム及びコバマミドと配合すると、経時的に着色するので、配合後は速やかに使用すること。

#### (1) pH変動試験

(1 g/20 mL DW)

試料 pH	(A) 1/10N HCl (B) 1/10N NaOH mL	最終 pH または 変化点 pH	移動 指数	変化所見	浸透 圧比 (約)	pH変動域						
						0	2	4	6	7	8	10
5.37	(A) 10.0	2.31	3.06	—	0.5							
	(B) 10.0	11.00	5.63	—	0.7							

#### (2) 配合変化試験

「XIII. 備考」の項参照。

## 8. 生物学的試験法

本剤の力価は、円筒平板法により試験菌 *Escherichia coli* NIHJ を用いて測定する。

## 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) 呈色反応（塩酸ヒドロキシアンモニウム、塩化第二鉄試液）
- (2) 呈色反応（ニンヒドリン試液）
- (3) 紫外可視吸光度測定法
- (4) 定性反応（塩化バリウム試液、ナトリウム塩の定性反応）

## 10. 製剤中の有効成分の定量法

「III. 4. 有効成分の定量法」の項参照

## 11. 力価

本剤の力価は、セフミノクス (C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>7</sub>O<sub>7</sub>S<sub>3</sub> : 519.58) 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

名 称	構 造 式
副 成 物 I	
副 成 物 II	
副 成 物 III	
副 成 物 IV	
分 解 物 I	
分 解 物 II	

## 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

## 14. その他

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

#### <適応菌種>

セフミノクスに感性のレンサ球菌属、肺炎球菌、大腸菌、肺炎桿菌、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、扁桃炎（扁桃周囲膿瘍を含む）、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、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、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎

#### 効能・効果に関連する使用上の注意

扁桃炎（扁桃周囲膿瘍を含む）、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」<sup>2)</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

通常、成人には1日2g(力価)を2回に分割し、静脈内注射又は点滴静注する。小児には1回20mg(力価)/kgを1日3~4回静脈内注射又は点滴静注する。

なお、年齢、症状により適宜増減するが、敗血症、難治性又は重症感染症には、成人では1日6g(力価)まで増量し3~4回に分割して投与する。

静脈内注射の場合は、1g(力価)当り20mLの注射用水、糖液又は電解質溶液に溶解して緩徐に注射する。

また、点滴静注の場合は、1g(力価)当り100~500mLの糖液又は電解質溶液に溶解して1~2時間かけて静注する。

#### 用法・用量に関連する使用上の注意

- (1) 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。
- (2) 高度の腎障害のある患者には、投与量を減ずるか、投与間隔をあけて使用すること。（「慎重投与」及び【薬物動態】の項参照）

### 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<sup>3~5)</sup>

一般臨床試験及び比較試験（呼吸器感染症及び尿路感染症）での成績は、以下のとおりに要約される。

有効性評価対象症例1,487例での有効率は73.9% (1,099/1,487)で、疾患別臨床効果は、敗血症（敗血症の疑いを含む）45.5% (45/99)、扁桃炎（扁桃周囲膿瘍を含む）91.3% (42/46)、急性気管支炎及び慢性呼吸器病変の二次感染（慢性気管支炎、細気管支炎、気管支拡張症（感染時）、慢性呼吸器疾患の二次感染）82.7% (162/196)、肺炎80.9% (266/329)、肺膿瘍（肺化膿症）92.3% (12/13)、腎盂腎炎75.0% (129/172)、膀胱炎56.1% (210/374)、胆嚢炎90.6% (48/53)、胆管炎82.1% (23/28)、腹膜炎（腹膜炎、骨盤腹膜炎）92.1% (70/76)、子宮付属器炎（卵管炎、卵管溜膿腫を含む）96.0% (24/25)、子宮内感染（子宮内膜炎を含む）94.1% (48/51)、子宮旁結合織炎（子宮旁結合織炎、骨盤死腔炎）80.0% (20/25)であった。

#### (3) 臨床薬理試験

##### 1) 単回投与試験 忍容性試験<sup>6)</sup>

健康成人21名に、本剤を0.5g1回筋注、0.5及び1g1回静注、1及び2g1回点滴静注、さ

らに1g静注及び2g点滴静注による11回の連続投与を行った結果、自覚症状、理学的検査、一般血液検査、血液生化学検査、尿検査などに関する検討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。

[中川圭一ほか：Chemotherapy, 32(S-5)：104-113, 1984]

注)本剤の成人に対して承認されている用法・用量は「1日2g(力価)を2回に分割し、静脈内注射又は点滴静注」である。

## 2) 反復投与試験

該当資料なし

## (4) 探索的試験

該当資料なし

## (5) 検証的試験

### 1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

### 2) 比較試験

#### ①呼吸器感染症<sup>3)</sup>

本剤とセフトキシム(対照薬)を慢性呼吸器感染症及びその急性増悪症例と、細菌性肺炎及び肺化膿症患者に、1回1gを1日2回、14日間点滴静注し、臨床効果、症状改善、細菌学的効果、副作用、臨床検査値異常化の有無を判定した。その結果、本剤はセフトキシムよりも有意にすぐれた臨床的有用性を持つと考えられた。

[三木文雄ほか：感染症学雑誌, 59(2)：115-163, 1985]

#### ②尿路感染症<sup>4)</sup>

本剤を複雑尿路感染症の患者に1回1g、1日2回、5日間静注し、セフトキシム(対照薬)との群間比較試験を行った。この結果、本剤の有効性が認められた。

[熊澤浄一ほか：西日本泌尿器科, 46(6)：1491-1516, 1984]

### 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)

有効性解析対象症例12,730例から、「判定不能」275例を除く12,455例のうち、『改善』は「著明改善」2,650例(21.3%)と「改善」7,469例(60.0%)の計10,119例で、「改善率\*」は81.2%(10,119/12,455)であった。



承認適応疾患別の全般改善度

疾患名	成績 (改善率*)
敗血症	211 / 375 (56.3%)
扁桃炎	1,205 / 1,299 (92.8%)
扁桃周囲膿瘍	445 / 476 (93.5%)
気管支炎	1,168 / 1,398 (83.5%)
細気管支炎	58 / 70 (82.9%)
気管支拡張症 (感染時)	80 / 99 (80.8%)
慢性呼吸器疾患 の二次感染	573 / 780 (73.5%)
肺炎	2,137 / 2,803 (76.2%)
肺化膿症	86 / 113 (76.1%)
腎盂腎炎	833 / 963 (86.5%)
膀胱炎	1,084 / 1,409 (76.9%)
胆嚢炎	321 / 377 (85.1%)
胆管炎	171 / 243 (70.4%)
腹膜炎	457 / 575 (79.5%)
骨盤腹膜炎	296 / 342 (86.5%)
子宮付属器炎	231 / 256 (90.2%)
子宮内感染	451 / 517 (87.2%)
骨盤死腔炎	221 / 259 (85.3%)
子宮旁結合織炎	91 / 101 (90.1%)
計	10,119 / 12,455 (81.2%)

\* : (「著明改善」+「改善」) / (「有効性解析対象症例」-「判定不能」) ×100(%)

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

## VI. 薬効薬理に関する項目

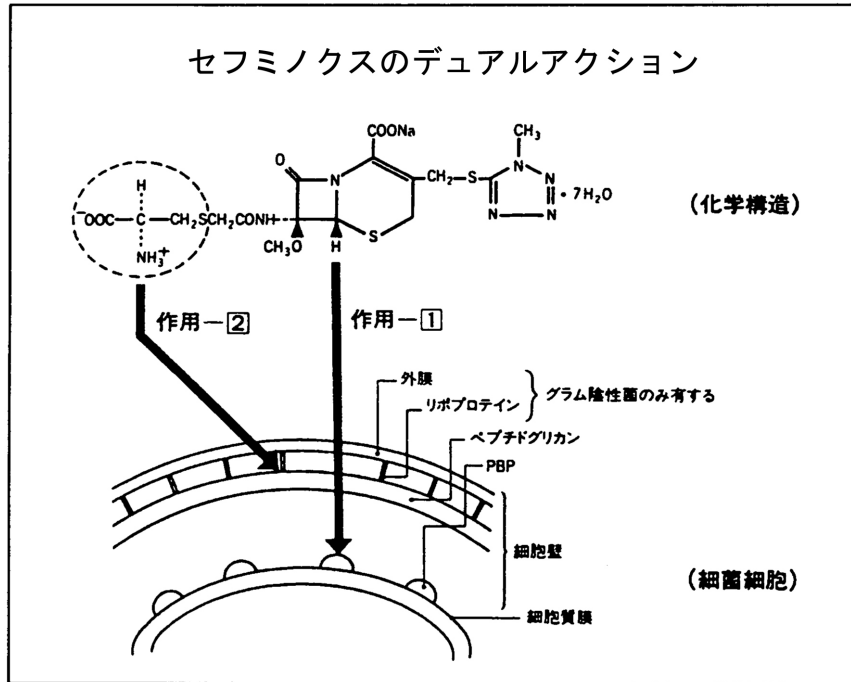
### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

セフェム系抗生物質

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序<sup>7, 8)</sup>

セフミノクスは、 $\beta$ -ラクタム抗生物質の通常的作用点であるペニシリン結合蛋白に強い親和性を示し、細胞壁の合成を阻害するとともに、ペプチドグリカンに結合してペプチドグリカンとリポ蛋白との結合を阻害することにより溶菌を促進し、短時間で強い殺菌力を示す。



作用-1 ペニシリン結合蛋白・PBP との結合(セフェム剤共通)

セフミノクスは、PBP-2 以外の PBP に高い結合親和性を示す。

作用-2 ペプチドグリカンに対する作用(セフミノクスに特有)

7 $\beta$  位側鎖末端の D-アミノ酸(D-cysteine)がペプチドグリカンに結合し、リポ蛋白(ペプチドグリカンと外膜を結合させている蛋白質)とペプチドグリカンの結合を阻害する。

#### *in vitro* 抗菌作用<sup>9~11)</sup>

- 1) セフミノクスは、グラム陽性菌及びグラム陰性菌に広く抗菌活性を示し、特に、大腸菌、肺炎桿菌、インフルエンザ菌、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属及びバクテロイデス・フラジリスに対し、強い抗菌力を示す。
- 2) 細菌の増殖期のみならず定常期初期まで抗菌作用を示し、MIC より低濃度でも殺菌作用が認められ短時間で溶菌させる。生体内抗菌力は、MIC から予想されるより強い。
- 3) 大腸菌、プロテウス・ブルガリス、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア・レットゲリ、バクテロイデス・フラジリス等の各種細菌が産生する $\beta$ -ラクタマーゼに対し安定である。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

実験的マウス感染症に対する防御効果<sup>12)</sup>

実験的マウス全身感染症に対する防御効果について皮下投与で検討した。

実験的マウス感染症の防御効果

試 験 菌	接種菌量 (CFU/mouse)	MIC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	ED <sub>50</sub> (mg/kg)
<i>S. pneumoniae</i> Type I	$1.6 \times 10^4$	1.56	480
<i>E. coli</i> No. 29	$4.2 \times 10^9$	1.56	23.0
<i>K. pneumoniae</i> PCI 602	$1.5 \times 10^4$	1.56	7.0
<i>S. marcescens</i> No. 1	$1.4 \times 10^6$	1.56	5.5
<i>P. morgani</i> 1510	$1.9 \times 10^8$	0.78	9.0
<i>P. rettgeri</i> J-0096	$2.5 \times 10^7$	0.20	2.8
<i>P. vulgaris</i> 0X-19	$1.8 \times 10^8$	0.10	2.0

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

#### (1) 治療上有効な血中濃度

起炎菌、疾患により異なる。

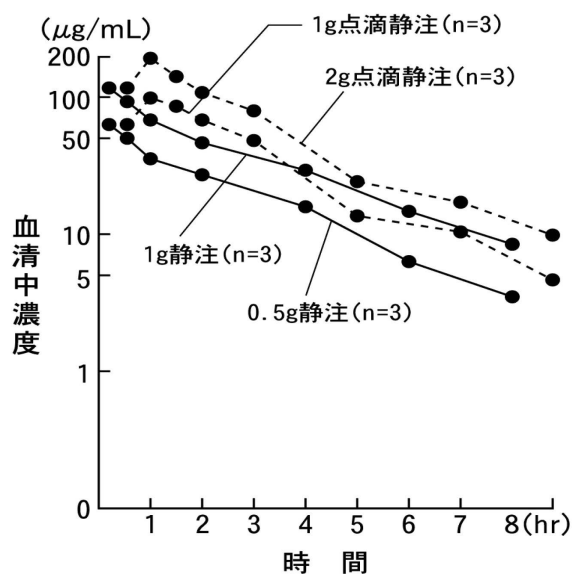
#### (2) 最高血中濃度到達時間

「VII. 1. (3) 通常用量での血中濃度」の項 参照

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 健康成人<sup>6)</sup>

腎機能の正常な成人男子に静脈内投与した場合の血清中濃度の推移は以下のとおりで、用量依存性を示した。



健康成人男子における血清中濃度の推移

薬物動態パラメータ

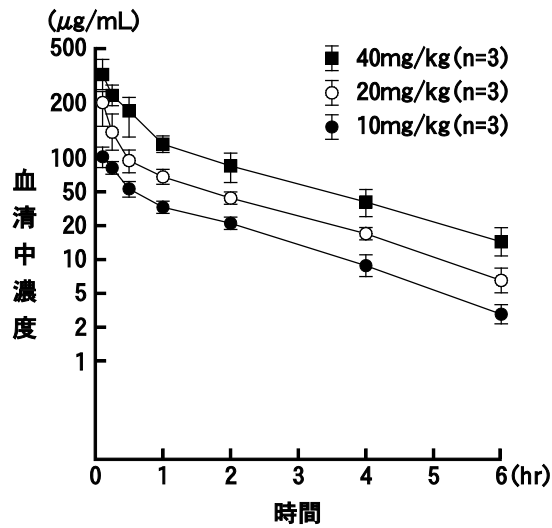
投与方法		$T_{max}$ (hr)	$C_{max}$ ( $\mu$ g/mL)	$T_{1/2}$ (hr)
静注	0.5 g	53.3 $\mu$ g/mL (投与15分後)		2.40
	1 g	106.4 $\mu$ g/mL (投与15分後)		2.46
点滴静注 (1 hr)	1 g	点滴終了時	98.4	2.48
	2 g	点滴終了時	181.4	2.17

(平均値、n=3)

2) 小児

① 静注<sup>13)</sup>

小児 (n=9) に静注した場合の血清中濃度は、以下のとおりで、用量依存性を示した。



小児における血清中濃度の推移 (平均値±S. E.)

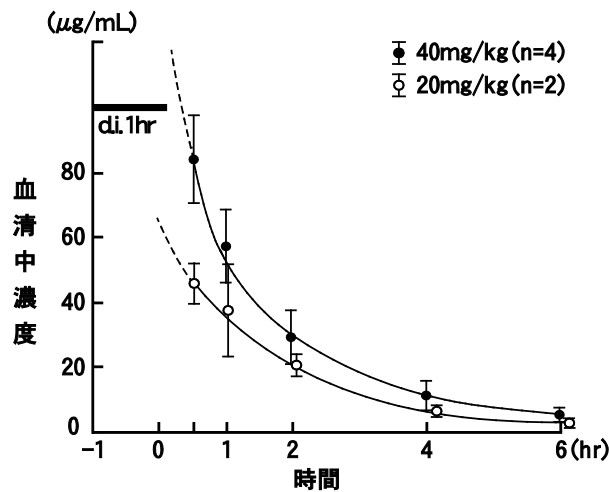
薬物動態パラメータ

投与量(mg/kg)	例数	投与5分後の血清中濃度(μg/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)
10	3	109.4	1.74
20	3	218.1	1.62
40	3	357.1	1.84

(平均値、n=3)

② 点滴静注<sup>14)</sup>

腎機能の正常な小児患者に 40 mg/kg、20 mg/kg を 1 時間で点滴静注した時の血清中濃度は以下のとおりで、用量依存性を示した。



小児における血清中濃度の推移 (平均値±S. D.)

薬物動態パラメータ

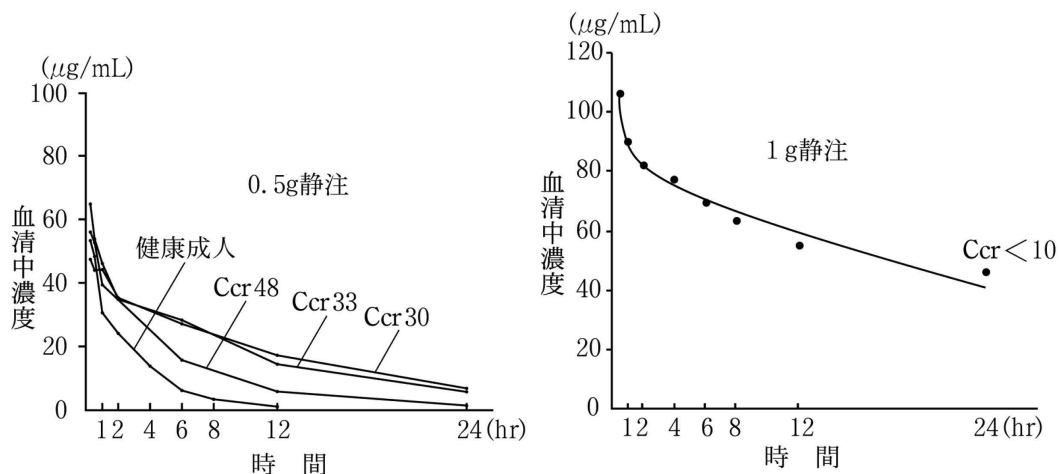
投与量(mg/kg)	例数	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (μg/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)
20	2	点滴終了時	86.5	1.12
40	4		187.1	0.91

注) T<sub>max</sub>、C<sub>max</sub> は各 1 例のみ測定

(平均値)

### 3) 腎機能障害患者<sup>15、16)</sup>

腎機能障害成人患者に 0.5 g 又は 1 g 静注した場合の血清中濃度の推移は以下のとおりで、障害の程度に応じて血清中濃度の減衰が遅れ、半減期の延長が認められた。



腎機能障害患者における血清中濃度の推移

薬物動態パラメータ

Ccr (mL/min)	投与量 (g)	例数	$T_{1/2\beta}$ (hr)
健康成人	0.5	3	2.40
48	0.5	1	4.84
33	0.5	1	8.40
30	0.5	1	9.27
10未満	1	4	24.41

#### (4) 中毒域

該当資料なし

#### (5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

#### (6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法<sup>6)</sup>

静脈内投与の場合は、two compartment open model に従い、測定した血清中濃度により、各種薬物動学的パラメータを算出した。

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

### (3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

#### (4) 消失速度定数<sup>6)</sup>

健康成人での薬動学的定数

薬動学的定数	投与量及び投与方法			
	0.5 g, i. v.	1 g, i. v.	1 g, d. i.	2 g, d. i.
$\alpha$ (hr <sup>-1</sup> )	2.04	2.13	1.17	3.65
$\beta$ (hr <sup>-1</sup> )	0.29	0.28	0.30	0.32
$K_{e1}$ (hr <sup>-1</sup> )	0.45	0.45	0.45	0.60
$T_{1/2\beta}$ (hr)	2.40	2.46	2.48	2.17
$V_{d\beta}$ (L/man)	11.36	11.81	12.20	11.43
AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ )	152.5	303.6	292.8	547.9
CL (L/hr/mL)	3.28	3.33	3.42	3.68

i. v. : 静注 d. i. : 点滴静注 (n=3)

#### (5) クリアランス

「VII. 2. (4) 消失速度定数」の項参照

#### (6) 分布容積

「VII. 2. (4) 消失速度定数」の項参照

#### (7) 血漿蛋白結合率<sup>17)</sup>

限外濾過法により測定したヒト血漿蛋白との結合率は、5~100  $\mu\text{g}/\text{mL}$  の濃度範囲で一定で約 61% であった (*in vitro*)。

### 3. 吸収

該当しない

### 4. 分布

#### (1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

#### (2) 血液—胎盤関門通過性<sup>18)</sup>

母体に 1 g を静注した時の胎盤通過性は、臍帯血中、羊水中にピーク時それぞれ 37  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (1 時間 12 分後)、55  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (2 時間 25~45 分後) であった。

#### (3) 乳汁への移行性<sup>18)</sup>

母体に 1 g を静注した時の新生児血中残存濃度及び母乳中における移行率は測定限界値以下であった。

#### (4) 髄液への移行性

##### 1) 成人<sup>19)</sup>

脳神経外科領域患者に 2 g を静注したときの髄液中の濃度の最高値は、以下の通りであった。

疾患名	例数	最高値到達時間 (髄液内・hr)	血中濃度 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	髄液中濃度 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	髄液中濃度/ 血中濃度
破裂脳動脈瘤	10	1~2	143.1*	5.9*	4.2%
聴神経鞘腫	1	1~2	207.6	7.7	3.7%
モヤモヤ病	1	2~3	124.3	3.6	2.9%
左中大脳動脈閉塞	1	2~3	160.0	1.1	0.7%

注) 本剤の承認されている適応症に髄膜炎は含まれない。

\* 10 例の平均値

2) 小児<sup>20, 21)</sup>

小児髄膜炎患者に 30 mg/kg 静注したときの髄液中濃度は、20 分後で 6.3 μg/mL、57 mg/kg 静注したときの髄液中濃度は、60 分後で 7.3 μg/mL であった。

静脈内投与における小児での髄液中移行

年齢	体重 (kg)	投与量	血中濃度 (μg/mL)	髄液中濃度 (μg/mL)	髄液中濃度 / 血中濃度
8 歳 10 箇月	26.7	800 mg (30 mg/kg)	86.1* <sup>1</sup>	6.3* <sup>1</sup>	7.3%
2 歳 11 箇月	14.0	800 mg (57 mg/kg)	136.8* <sup>2</sup>	7.3* <sup>2</sup>	5.3%

\*1: 投与 20 分後、\*2: 投与 60 分後

注) 本剤の小児に対して承認されている用法・用量は 1 回 20 mg (力価) / kg である。また、承認されている適応症に髄膜炎は含まれない。

(5) その他の組織への移行性

1) 喀痰中濃度<sup>22)</sup>

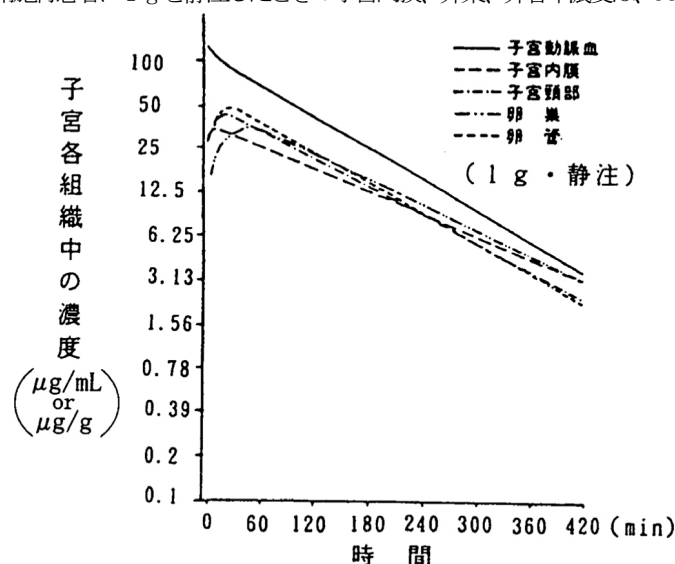
慢性気管支炎患者に 1 g を点滴静注したときの喀痰中濃度は、0.38~0.48 μg/mL であった。

2) 腹水中濃度<sup>23, 24)</sup>

腹膜炎患者に 1 g 静注したときの腹水中濃度は、13.4~139.5 μg/mL であり、小児に 20 mg/kg 静注したときは 17.9~63.2 μg/mL であった。

3) 女性性器組織中濃度<sup>25)</sup>

子宮全摘除術施行患者に 1 g を静注したときの子宮内膜、卵巣、卵管中濃度は、33.7~45.8 μg/g であった。



子宮組織中のセフミノクスの濃度

4) 胆嚢組織中濃度<sup>26)</sup>

胆道疾患患者に 1 g を静注したときの胆汁中濃度は、4.6~36.0 μg/mL であった。

5) 肺組織中濃度<sup>27)</sup>

開胸手術患者の手術直前に 1 g、1 時間点滴静注を行い、術中薬剤の肺組織内移行を経時的に検討した。

正常肺 (肺胞) 組織内濃度は投与開始後 2.5、3、4 時間値がそれぞれ平均で 28.80、26.50、17.80 μg/g であり、細気管支組織内濃度は 19.6、18.40、20.53 μg/g であった。

また、肺門リンパ節組織内移行及び閉塞性肺炎病巣部への移行も良好であった。

6) 腓組織中濃度<sup>28)</sup>

腓頭十二指腸切除患者に 2 g/50 kg を静注したときの腓液内濃度は、投与 20 分後に最高値 4.9 ± 2.9 μg/mL を示し以後漸減したが、投与 180 分後も 1.9 ± 0.8 μg/mL と高値を維持した。



## 5. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

体内で代謝されることなく、ほとんどが尿中に排泄される。

### (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

該当資料なし

### (4) 代謝物の活性の有無及び比率

ヒトでは抗菌性を有する代謝物は認められていない<sup>6)</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

主として腎より排泄される<sup>6)</sup>。

### (2) 排泄率

#### 1) 尿中排泄

##### ① 健康成人<sup>6)</sup>

成人(腎機能正常者)に 1 g を静注(n=3)若しくは点滴静注(n=3)したときの尿中排泄率は、6 時間までで約 80%、12 時間までで約 90%であった。

##### ② 小児<sup>13)</sup>

小児に 10、20、40 mg/kg 静注したときの尿中濃度を平均で見ると、いずれの投与量群も 0～2 時間で最高値を示し、各々 1,582、3,304、4,618  $\mu\text{g/mL}$  であった。また、6 時間までの平均回収率は各々 82.8、69.8、81.3%であった(各 n=3)。

##### ③ 腎機能障害者<sup>15、16)</sup>

腎機能障害成人患者の尿中排泄率は、高度腎障害( $\text{Ccr} < 10$ )で 24 時間までで約 10%、中等度障害者( $\text{Ccr} = 48$ )で 6 時間までで約 50%、12 時間までで約 63%であった。

#### 2) 胆汁中排泄<sup>26)</sup>

##### ① 胆嚢胆汁中濃度

胆道疾患患者に 0.5 g を静注したときの胆嚢胆汁中濃度は、投与 2 時間後に 0～9.2  $\mu\text{g/mL}$  (n=3)、また、1 g を静注したときの胆嚢胆汁中濃度は、投与 2 時間後に 1.3～48.2  $\mu\text{g/mL}$  (平均 13.8  $\mu\text{g/mL}$ 、n=28)であった。

##### ② 胆管胆汁中濃度

胆管胆汁中濃度は、0.5 g を静注した 1 例で 13.7  $\mu\text{g/mL}$ 、1 g を静注した 3 例では平均 14.9  $\mu\text{g/mL}$  であった。

### (3) 排泄速度

「VII. 6. (2) 排泄率」の項 参照

## 7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 8. 透析等による除去率

該当資料なし

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

該当しない

### 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

**禁忌**（次の患者には投与しないこと）

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

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

### 5. 慎重投与内容とその理由

**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ししやすい体質を有する患者
- 3) 高度の腎障害のある患者[高い血中濃度が維持する。（【薬物動態】の項参照）]
- 4) 高齢者[「高齢者への投与」の項参照]
- 5) 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。]

### 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

**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。
- 2) 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ので投与期間中及び投与後少なくとも1週間は飲酒を避けさせること。

### 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

[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。	不明
アルコール	ジスルフィラム様作用 (顔面潮紅、心悸亢進、めまい、頭痛、嘔気等) があらわれるおそれがあるので、投与期間中及び投与後少なくとも1週間は飲酒を避けさせること。	アルコール代謝過程において、アルデヒド脱水素酵素を阻害し、血中アルデヒド濃度の上昇をもたらす。

**重要な基本的注意**  
 2) 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ので投与期間中及び投与後少なくとも1週間は飲酒を避けさせること。

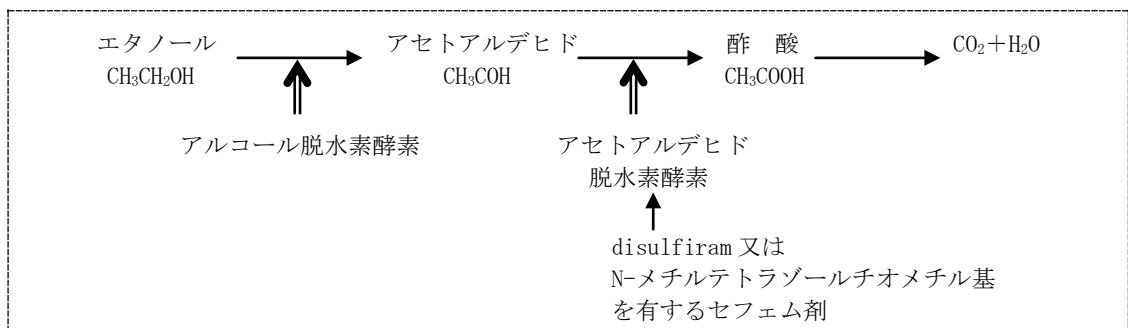
1) フロセミド等の利尿剤との併用<sup>29)</sup>

セフェム系抗生物質は糸球体ろ過によるよりも、主に近位直尿細管に存在する organic pathway を介して血管側から尿中へ分泌されて尿中排泄されるが、その際に細胞内に蓄積して細胞壊死をきたすものと考えられている。このため同じ経路で尿中排泄されるフロセミド、パラアミノ馬尿酸、キノジンなどの薬剤との併用は腎毒性を強め、また脱水も助長因子であるとされている。しかし、フロセミドの併用によりセフェム系抗生物質の腎毒性が増強される機序については、諸説論じられているものの、フロセミドの直接作用によるものか、脱水による二次的なものかは明らかではなく、未だに定説はない。

2) アルコール代謝への影響<sup>30)</sup>

明らかではないが、3位側鎖のN-メチルテトラゾールチオメチル基がジスルフィラム様作用を有すると考えられている。

これは、嫌酒薬のジスルフィラムがエタノールの代謝過程の中で生ずるアセトアルデヒドの脱水素酵素を阻害することにより起こるアセトアルデヒドの体内蓄積によって、種々の宿酔症状と似た状態がセフェム剤でも惹起されるためである。



8. 副作用

(1) 副作用の概要

**副作用**  
 市販後使用成績調査の結果は以下のとおりであった。  
 調査症例 13, 431 例中副作用発現症例数は 237 例 (1.76%) であり、副作用発現件数は 291 件であった。  
 主な副作用は肝臓・胆管系障害 (肝機能障害、ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇等) 117 例 (0.87%)、白血球・網内系障害 (好酸球増多、顆粒球減少等) 32 例 (0.24%)、皮膚・皮膚付属器障害 (発疹、皮疹等) 32 例 (0.24%)、消化管障害 (下痢、嘔気等) 22 例 (0.16%)、その他、発熱 7 例 (0.05%)、BUN 上昇 4 例 (0.03%) 等であった。(注射用メイセリンの再審査終了時)

(2) 重大な副作用と初期症状

1) 重大な副作用	
①	ショック (0.1%未満) を起こすことがあるので観察を十分に行い、不快感、口内異常感、喘鳴、眩暈、便意、耳鳴、発汗等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
②	汎血球減少症 (0.1%未満) があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
③	偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎 (0.1%未満) があらわれることがあるので観察を十分に行い、腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
2) 重大な副作用 (類薬)	
①	他のセフェム系抗生物質で、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) があらわれることが報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
②	他のセフェム系抗生物質で、急性腎障害等の重篤な腎障害 (0.1%未満) があらわれることが報告されているので、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。
③	他のセフェム系抗生物質で、溶血性貧血 (0.1%未満) があらわれることが報告されているので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
④	他のセフェム系抗生物質で発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線像異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎、PIE 症候群 (0.1%未満) 等があらわれることが報告されているので、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。

(3) その他の副作用

その他の副作用		
種類\頻度	0.1~5%未満	0.1%未満
過 敏 症 <sup>注1)</sup>	発疹等	発赤、痒痒、発熱等
腎 臓 <sup>注2)</sup>	—	BUN 上昇、血中クレアチニン上昇、乏尿、蛋白尿、血尿等の腎障害
血 液 <sup>注2)</sup>	顆粒球減少、好酸球増多等	赤血球減少、ヘマトクリット値低下、ヘモグロビン減少、血小板減少、プロトロンビン時間延長等
肝 臓 <sup>注3)</sup>	AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P の上昇等	γ-GTP、LAP、LDH、ビリルビンの上昇等、黄疸
消 化 器 <sup>注3)</sup>	下痢等	嘔気、嘔吐、食欲不振等
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	—	全身倦怠感

注 1) 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。  
注 2) 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、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。  
注 3) 観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止する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

	承認時迄の調査	使用成績調査の累計 〔昭和62年8月 ～ 平成5年6月まで〕	計
調査施設数	271	1131	1338
調査症例数	2089	13431	15520
副作用発現症例数	212	237	449
副作用発現件数	339	291	630
副作用発現症例率	10.15%	1.76%	2.89%

副作用の種類	副作用発現件数(%)		
	承認時迄の調査	使用成績調査の累計 〔昭和62年8月 ～ 平成5年6月まで〕	計
皮膚・皮膚付属器障害	27(1.29)	32(0.24)	59(0.38)
眼瞼周囲の発赤	1(0.05)	0	1(0.01)
湿疹	0	1(0.01)	1(0.01)
掻痒	3(0.14)	0	3(0.02)
かゆみ	0	1(0.01)	1(0.01)
掻痒感	0	1(0.01)	1(0.01)
鮮紅色丘疹	0	1(0.01)	1(0.01)
発疹	0	16(0.12)	16(0.10)
中毒疹	0	1(0.01)	1(0.01)
皮疹	24(1.15)	7(0.05)	31(0.20)
薬疹	0	4(0.03)	4(0.03)
中枢・末梢神経系障害	0	2(0.01)	2(0.01)
眩暈	0	1(0.01)	1(0.01)
めまい	0	1(0.01)	1(0.01)
自律神経系障害	0	2(0.01)	2(0.01)
動悸	0	2(0.01)	2(0.01)
視覚障害	0	1(0.01)	1(0.01)
複視	0	1(0.01)	1(0.01)
その他の特殊感覚障害	0	1(0.01)	1(0.01)
にがみ	0	1(0.01)	1(0.01)
精神障害	0	1(0.01)	1(0.01)
興奮	0	1(0.01)	1(0.01)
不眠	0	1(0.01)	1(0.01)
消化管障害	13(0.62)	22(0.16)	35(0.23)
嘔気	3(0.14)	5(0.04)	8(0.05)
悪心	0	1(0.01)	1(0.01)
吐き気	0	1(0.01)	1(0.01)
嘔吐	3(0.14)	1(0.01)	4(0.03)
下痢	10(0.48)	9(0.07)	19(0.12)
食欲不振	3(0.14)	1(0.01)	4(0.03)
食思不振	0	1(0.01)	1(0.01)
上腹部痛	0	1(0.01)	1(0.01)
腹痛	0	2(0.01)	2(0.01)
舌苔	0	2(0.01)	2(0.01)
肝臓・胆管系障害	98(4.69)	117(0.87)	215(1.39)
LAP上昇	5(0.24)	0	5(0.03)
黄疸	1(0.05)	2(0.01)	3(0.02)
肝機能異常	0	6(0.04)	6(0.04)
肝機能検査異常	0	3(0.02)	3(0.02)

副作用の種類	副作用発現件数(%)		
	承認時迄の調査	使用成績調査の累計 〔昭和62年8月 5 平成5年6月まで〕	計
肝機能障害	0	44(0.33)	44(0.28)
肝障害	0	15(0.11)	15(0.10)
AST(GOT)上昇	76(3.64)	25(0.19)	101(0.65)
血中ALT(GPT)上昇	0	1(0.01)	1(0.01)
ALT(GPT)上昇	78(3.73)	37(0.28)	115(0.74)
ビリルビン値上昇	3(0.14)	1(0.01)	4(0.03)
トランスアミナーゼ(値)上昇	0	3(0.02)	3(0.02)
γ-GTP上昇	5(0.24)	2(0.01)	7(0.05)
<b>代謝・栄養障害</b>	<b>29(1.39)</b>	<b>16(0.12)</b>	<b>45(0.29)</b>
A1-P上昇	24(1.15)	8(0.06)	32(0.21)
LDH上昇	4(0.19)	4(0.03)	8(0.05)
血清カリウム上昇	2(0.10)	1(0.01)	3(0.02)
低蛋白血症	0	1(0.01)	1(0.01)
血清総蛋白減少	0	1(0.01)	1(0.01)
電解質異常	0	1(0.01)	1(0.01)
<b>呼吸器系障害</b>	<b>0</b>	<b>1(0.01)</b>	<b>1(0.01)</b>
くしゃみ発作	0	1(0.01)	1(0.01)
鼻汁	0	1(0.01)	1(0.01)
<b>赤血球障害</b>	<b>12(0.57)</b>	<b>7(0.05)</b>	<b>19(0.12)</b>
貧血	0	4(0.03)	4(0.03)
Hb減少	0	1(0.01)	1(0.01)
赤血球減少	8(0.38)	3(0.02)	11(0.07)
ヘマトクリット値減少	4(0.19)	1(0.01)	5(0.03)
ヘモグロビン減少	10(0.48)	0	10(0.06)
網赤血球減少	1(0.05)	0	1(0.01)
<b>白血球・網内系障害</b>	<b>50(2.39)</b>	<b>32(0.24)</b>	<b>82(0.53)</b>
顆粒球減少(症)	0	2(0.01)	2(0.01)
好中球減少	4(0.19)	3(0.02)	7(0.05)
好酸球増多(症)	39(1.87)	19(0.14)	58(0.37)
単球増多(症)	0	3(0.02)	3(0.02)
白血球減少(症)	8(0.38)	5(0.04)	13(0.08)
白血球増多(症)	0	1(0.01)	1(0.01)
汎血球減少(症)	0	1(0.01)	1(0.01)
<b>血小板・出血凝血障害</b>	<b>6(0.29)</b>	<b>5(0.04)</b>	<b>11(0.07)</b>
血小板増加	0	2(0.01)	2(0.01)
血小板増多(症)	1(0.05)	0	1(0.01)
血小板減少(症)	4(0.19)	3(0.02)	7(0.05)
プロトロンビン時間延長	1(0.05)	0	1(0.01)
<b>泌尿器系障害</b>	<b>8(0.38)</b>	<b>7(0.05)</b>	<b>15(0.10)</b>
血中クレアチニン上昇	2(0.10)	1(0.01)	3(0.02)
腎機能障害	0	1(0.01)	1(0.01)
腎障害	0	1(0.01)	1(0.01)
尿蛋白陽性	2(0.10)	0	2(0.01)
BUN上昇	4(0.19)	4(0.03)	8(0.05)
乏尿	0	1(0.01)	1(0.01)
<b>一般的全身障害</b>	<b>5(0.24)</b>	<b>12(0.09)</b>	<b>17(0.11)</b>
胸部不快感	0	1(0.01)	1(0.01)
頭重(感)	0	1(0.01)	1(0.01)
発熱	3(0.14)	7(0.05)	10(0.06)
倦怠(感)	1(0.05)	0	1(0.01)
ほてり	0	1(0.01)	1(0.01)

副作用の種類	副作用発現件数(%)		
	承認時迄の調査	使用成績調査の累計 〔昭和62年8月〕 ↓ 〔平成5年6月まで〕	計
顔面潮紅	1(0.05)	1(0.01)	2(0.01)
熱感	0	1(0.01)	1(0.01)
適用部位障害	1(0.05)	0	1(0.01)
注射部発赤	1(0.05)	0	1(0.01)
抵抗機構障害	0	2(0.01)	2(0.01)
アフタ性口内炎	0	1(0.01)	1(0.01)
生殖器カンジダ症	0	1(0.01)	1(0.01)

#### (5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

##### ①性別

副作用発現率は、「男」(160/6,929 : 2.31%)、「女」(77/6,501 : 1.18%)であった。

##### ②年齢

副作用発現率は、「～15歳」(8/1,353 : 0.59%)、「～39歳」(26/2,813 : 0.92%)、「～59歳」(70/3,413 : 2.05%)、「～79歳」(115/4,746 : 2.42%)、「80歳～」(18/1,105 : 1.63%)であった。

##### ③入・外区分

副作用発現率は、「入院」(229/12,579 : 1.82%)、「外来」(4/620 : 0.65%)、「入・外」(3/201 : 1.49%)であった。

##### ④一日投与量

副作用発現率は、「～1g」(5/826 : 0.61%)、「～2g」(107/6,983 : 1.53%)、「～3g」(12/633 : 1.90%)、「～4g」(94/4,730 : 1.99%)、「～5g」(3/58 : 5.17%)、「5g<」(6/191 : 3.14%)であった。

##### ⑤年齢別(～15歳)・一日投与量

副作用発現率は、「～1g」(5/571 : 0.88%)、「～2g」(2/596 : 0.34%)、「～3g」(0/135 : 0.00%)、「～4g」(1/44 : 2.27%)、「～5g」(0/5 : 0.00%)、「5g<」(0/2 : 0.00%)であった。

また、「体重当りの一日投与量」による副作用発現率は、以下のとおりであった。

体重当りの一日投与量	副作用発現症例率
～40 mg/kg	2.11%(3/142)
～80 mg/kg	0.33%(2/613)
～120 mg/kg	0.56%(3/538)
120 mg/kg<	0.00%(0/46)

##### ⑥年齢別(～59歳)・一日投与量

副作用発現率は「～1g」(0/57 : 0.00%)、「～2g」(28/1,743 : 1.61%)、「～3g」(6/145 : 4.14%)、「～4g」(30/1,387 : 2.16%)、「～5g」(2/18 : 11.11%)、「5g<」(1/60 : 1.67%)であった。

##### ⑦年齢別(～15歳)・総投与量

体重当りの総投与量	累積症例数	副作用発現症例数
～120 mg/kg	1,331	0
～280 mg/kg	1,229	5
～560 mg/kg	915	1
～1,200 mg/kg	293	2
1,200 mg/kg<	24	0

##### ⑧併用薬の有無

副作用発現率は、「なし」(76/6,712 : 1.13%)、「あり」(161/6,717 : 2.40%)であった。

##### ⑨合併症の有無

副作用発現率は、「なし」(77/6,299 : 1.22%)、「あり」(158/7,088 : 2.23%)であった。

##### ⑩薬剤アレルギーの有無

副作用発現率は、「なし」(214/12,979 : 1.65%)、「あり」(17/258 : 6.59%)であった。

##### ⑪その他アレルギーの有無

副作用発現率は、「なし」(221/12,869 : 1.72%)、「あり」(8/321 : 2.49%)であった。

## (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。

## 9. 高齢者への投与

**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、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(使用経験が少ない)。]

## 11. 小児等への投与

**小児等への投与**  
低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

**臨床検査結果に及ぼす影響**  
1) ヤッフエ反応によるクレアチニン検査では、クレアチニン値がみかけ上、高値を示す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。

## 13. 過量投与

該当資料なし



## 14. 適用上の注意

### 適用上の注意

#### 1) 投与経路

静脈内注射又は点滴静注にのみ使用すること。

#### 2) 調製時

①点滴静注の場合は、糖液又は電解質溶液に溶解すること。注射用水のみに溶解しないこと(溶液が等張にならないため)。

②アミノフィリン水和物、ピリドキサルリン酸エステル水和物と配合すると、力価低下又は着色が起きるので配合しないこと。また、フルスルチアミン、チオクト酸、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム及びコバマミドと配合すると、経時的に着色するので、配合後は速やかに使用すること。

#### 3) 溶解後

溶解後は速やかに使用すること。なお、保存する必要がある場合は、室温保存で12時間、冷蔵庫保存では24時間以内に使用すること。

#### 4) 投与时

静脈内大量投与により血管痛、静脈炎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

### その他の注意

1) 幼若ラットに皮下投与した実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。

2) 本剤の投与により、クロストリジウム・ディフィシル、クレブシエラ・オキシトカが出現する可能性があるとの報告がある。

## 16. その他

## Ⅷ. 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

一般薬理作用に関する動物実験の結果では、中枢神経系、体性神経系、呼吸・循環器系、消化器系に作用せず、血液、腎・肝機能に対する影響は認められなかったが、肝のアルデヒド脱水素酵素に対する阻害作用が認められた。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験<sup>31)</sup>

セフミノクスのLD<sub>50</sub> (mg/kg)

動物種 投与経路	マウス (Jcl-ICR)		ラット (Wistar)	
	♂	♀	♂	♀
静脈内	6,100	5,200	6,600	5,700
腹腔内	—	—	8,600	8,550
筋肉内	8,200	8,600	9,600	9,700
皮下	—	—	>15,000	>15,000

(Litchfield-Wilcoxon 法)

(2) 反復投与毒性試験<sup>32~35)</sup>

ラット(静脈内、筋肉内)、イヌ(静脈内)に30日間投与した場合の最大無作用量は400~800 mg/kg/日であった。また、ラット(筋肉内)、イヌ(静脈内)に182日間投与した場合の最大無作用量はいずれも400 mg/kg/日であった。

(3) 生殖発生毒性試験<sup>36~38)</sup>

ラットの妊娠前及び妊娠初期、器官形成期、周産期及び授乳期に200~1,600 mg/kg/日を投与したが、親の生殖能、仔の発育分化、仔の生殖能に対する影響は認められなかった。

(4) その他の特殊毒性

1) 腎毒性<sup>39)</sup>

ウサギに400~1,600 mg/kg/日を5日間投与した場合、800 mg/kg/日以上投与量群で腎毒性が観察されたが、その強さは、対照薬としたセファロチンよりやや強くセファゾリンより弱かった。

2) 抗原性<sup>40)</sup>

マウス、ラット、モルモット、ウサギを用いた試験において、抗原性(抗体産生能及びアナフィラキシー反応)はほとんど認められなかった。また、セフメタゾール、セファゾリン、ベンジルペニシリン、アンピシリンとの間に、免疫学的交差性はほとんど認められなかった。なお、クームス反応陽性化は認められなかった。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：メイセリン静注用 1g

処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：セフミノクスナトリウム水和物

該当しない

### 2. 有効期間又は使用期限

有効期間：3年

使用期限：バイアル及び外箱に最終年月表示

### 3. 貯法・保存条件

貯 法：室温保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当資料なし

#### (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）

「Ⅷ. 6. 重要な基本的注意 2）」の項参照

#### (3) 調剤時の留意点について

「Ⅷ. 14. 適用上の注意」の項参照

くすりのしおり：有

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

1 バイアル中 1 g（力価）含有 10 バイアル

### 7. 容器の材質

バイアル瓶：ガラス

キャップ：アルミニウム

ゴム栓：ゴム

ラベル：ポリプロピレン

キャップ：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：セフメタゾールナトリウム、セフペラゾンナトリウムなど

### 9. 国際誕生年月日

1987年6月30日

**10. 製造販売承認年月日及び承認番号**

メイセリン静注用 1g

製造販売承認年月日：2008年3月13日

承認番号：22000AMX00816000

注射用メイセリン（旧販売名）

製造販売承認年月日：1987年6月30日

承認番号：(62EM)第1848号

**11. 薬価基準収載年月日**

メイセリン静注用 1g : 2008年6月20日

注射用メイセリン（旧販売名）：1987年8月28日

**12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容**

該当しない

**13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容**

再審査結果：1996年3月7日

抗菌薬再評価：2004年9月30日

**14. 再審査期間**

1987年6月30日～1993年6月29日（終了）

**15. 投薬期間制限医薬品に関する情報**

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

**16. 各種コード**

販売名	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード
メイセリン静注用 1g	111076003	6132422D2035	620007514

**17. 保険給付上の注意**

該当しない

## XI. 文 献

### 1. 引用文献

- 1) The use of stems in the selection of International Nonproprietary Names (INN) for pharmaceutical substances (WHO) 2013
- 2) 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
- 3) 三木文雄ほか：感染症学雑誌. 1985;59(2) : 115-163
- 4) 熊澤浄一ほか：西日本泌尿器科. 1984;46(6) : 1491-1516
- 5) 明治製菓集計：Chemotherapy. 1984;32(S-5)  
Jpn J Antibiot. 1985;38(3)  
Jpn J Antibiot. 1985;38(5)を中心に集計
- 6) 中川圭一ほか：Chemotherapy. 1984;32(S-5) : 104-113
- 7) 松橋通生ほか：Chemotherapy. 1984;32(S-5) : 11-16
- 8) 鶴岡 勉ほか：Eur J Biochem. 1985 Sep 2;151(2) :209-216 (PMID : 3928375)
- 9) 西野武志ほか：Chemotherapy. 1984;32(S-5) : 34-54
- 10) 岡本了一ほか：Chemotherapy. 1984;32(S-5) : 1-10
- 11) 渡辺忠洋ほか：Jpn J Antibiot. 1984 Jun;37(6) :1058-1069 (PMID : 6092738)
- 12) Shigeharu Inouye, *et al.* : Antimicrob Agents Chemother. 1984 Nov;26(5) :722-729 (PMID : 6440478)
- 13) 本廣 孝ほか：Jpn J Antibiot. 1985 Mar;38(3) :791-804 (PMID:3839864)
- 14) 富増邦夫ほか：Jpn J Antibiot. 1985 Mar;38(3) :805-812 (PMID:3897610)
- 15) 守殿貞夫ほか：新薬と臨床. 33(9) : 1266-1272, 1984
- 16) 宮田和豊ほか：Chemotherapy. 1984;32(S-5) : 454-463
- 17) Komiya, I., *et al.* : J Pharmacobiodyn. 1984 Aug;7(8) :545-555 (PMID:6512677)
- 18) 高瀬善次郎ほか：Chemotherapy. 1984;32(S-5) : 529-534
- 19) 伊藤治英ほか：腫瘍と感染. 1990;3(8) : 659-663
- 20) 佐藤 肇ほか：Jpn J Antibiot. 1985 Mar;38(3) :679-692. (PMID:3839861)
- 21) 岡田隆滋ほか：Jpn J Antibiot. 1985 Mar;38(3) :743-750 (PMID:3875739)
- 22) 重野芳輝ほか：Chemotherapy. 1984;32(S-5) : 290-302
- 23) 板垣和夫ほか：Jpn J Antibiot. 1990 Oct;43(10) :1667-1673 (PMID:2086810)
- 24) 中村 孝ほか：Jpn J Antibiot. 1985 May;38(5) :1178-1194 (PMID:3930784)
- 25) 高瀬善次郎ほか：産婦人科の世界. 1985;37(6) : 637-650
- 26) 谷村 弘ほか：Chemotherapy. 1984;32(S-5) : 349-369
- 27) 今泉宗久ほか：Jpn J Antibiot. 1992 Aug;45(8) :1039-1049 (PMID:1433893)
- 28) 藤井秀樹ほか：Chemotherapy. 1994;42(6) : 723-728
- 29) 堀岡正義編：DI 実例集(第7集). 1988:150-152, 薬業時報社
- 30) 仲川義人編：医薬品相互作用 第2版. 1998:922-927, 医薬ジャーナル社
- 31) 暮部 勝ほか：Jpn J Antibiot. 1984 May;37(5) :847-853 (PMID:6434760)
- 32) 暮部 勝ほか：Jpn J Antibiot. 1984 May;37(5) :855-889 (PMID:6434761)
- 33) 暮部 勝ほか：Jpn J Antibiot. 1984 Jun;37(6) :1100-1136 (PMID:6436547)
- 34) 暮部 勝ほか：Jpn J Antibiot. 1984 May;37(5) :890-917 (PMID:6434762)
- 35) 暮部 勝ほか：Jpn J Antibiot. 1984 Jun;37(6) :1137-1162 (PMID:6436548)
- 36) 暮部 勝ほか：Jpn J Antibiot. 1984 Jun;37(6) :1176-1185 (PMID:6436550)
- 37) 暮部 勝ほか：Jpn J Antibiot. 1984 Jun;37(6) :1186-1210 (PMID:6436551)
- 38) 暮部 勝ほか：Jpn J Antibiot. 1984 Jun;37(6) :1211-1127 (PMID:6436552)
- 39) 暮部 勝ほか：明治製菓中央研究所報告. 1981
- 40) 暮部 勝ほか：Jpn J Antibiot. 1984 Jul;37(7) :1417-1427 (PMID:6436554)

## 2. その他の参考文献

第十七改正日本薬局方

抗菌性物質医薬品ハンドブック 2000 株式会社

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

国名	販売名	会社名	含量	発売年月
China	MEICELIN 美士靈	汕頭明治	1 g/vial	2006.4
	MEICELIN 美士靈	広東明治	1 g/vial	2012.10
	MEICELIN 美士靈	哈爾濱誉衡薬業有限公司 HARBIN GLORIA PHARMACEUTICALS CO., LTD.	0.5 g/vial	2011.1
	MEICELIN 美士靈	重慶薬友製薬有限責任公司 YAOPHARMA	0.25 g/vial、 1.0 g/vial	2013.4
Korea	MEICELIN	Yungjin	0.5 g/vial、 1 g/vial	1991.2
Thailand	MEICELIN	Thai Meiji	1 g/vial	2000.8
Spain	TENCEF	TEDEC-MEIJII	2 g/vial	1994.10

(2019年3月現在)

### 2. 海外における臨床支援情報

#### (1) 妊婦に関する海外情報

該当資料なし

#### (2) 小児等に関する記載

該当資料なし

## XIII. 備 考

### その他の関連資料

メイセリン静注用 1g と同成分のバイアル製剤を用いた配合変化試験

#### 試験方法

##### 1. 試験製剤

日抗基（案、試験実施当時）「注射用セフミノクスナトリウム」に適合した 500 mg（力価）バイアル製剤

##### 2. 配合方法

###### (1) 補液類との配合

試験製剤（500 mg（力価））を各補液類に溶かし、20 mg（力価）/mL とした。

###### (2) その他の注射剤との配合

試験製剤（500 mg（力価））を生理食塩液に溶かし、これに各配合注射剤を加えた後、再び生理食塩液を加え、20 mg（力価）/mL とした。

ただし、5-FU 注 250mg 及び注射用エフオーワイ 100 については、試験製剤（500 mg（力価））を 5%ブドウ糖注射液に溶かし、これに配合注射剤を加えて溶かした後、再び 5%ブドウ糖注射液を加えて 1 mg（力価）/mL とした。

##### 3. 保存条件

室温（約 23℃）、室内散光下

##### 4. 試験項目および試験方法

###### (1) 力価

日抗基（案、試験実施当時）「注射用セフミノクスナトリウム」の力価試験法の（1）円筒平板法に準じて測定した。ただし、本試験においては配合相手薬剤の一つである 5-FU 注 250mg 自身が試験菌である *Esherichia coli* NIHJ に抗菌力を示すため、5-FU 注 250mg が影響を与えない *Vibrio percolans* ATCC8461 を試験菌とした。

###### (2) 外観

色調の変化及び沈殿、濁りの生成を肉眼で観察した。

###### (3) pH

pH 測定法により測定した。

##### 5. 測定時間

配合直後、配合 1 時間、3 時間、6 時間、24 時間後

##### 6. 試験実施時期

1981 年（昭和 56 年）12 月～1982 年（昭和 57 年）2 月

なお、配合補液、薬剤及び製造販売元は、2019 年 5 月現在の名称で示した。



配合変化試験結果

製品名（製造販売元）	試験項目	配合直後	保存時間			
			1 時間後	3 時間後	6 時間後	24 時間後
ビタミン注射液 500mg （武田テバ薬品）	力価残存率（%）	100	98.4	99.5	99.0	100.5
	pH	6.57	6.63	6.70	6.63	6.47
	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
ビタミン静注用 （第一三共）	力価残存率（%）	100	91.9	92.8	93.8	94.3
	pH	4.78	4.80	4.80	4.80	4.78
	外観	桃色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
マルトス輸液 10% （大塚製薬工場）	力価残存率（%）	100	102.1	101.0	95.8	92.7
	pH	5.01	4.73	4.60	4.46	4.17
	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
大塚生食注 （大塚製薬工場）	力価残存率（%）	100	99.5	99.5	99.5	104.1
	pH	5.30	5.04	4.88	4.78	4.45
	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
リンゲル液「オーツカ」 （大塚製薬工場）	力価残存率（%）	100	98.5	97.0	101.0	101.0
	pH	5.48	5.06	4.99	4.70	4.28
	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
ソリタ-T 1 号輸液 （エイワイファーマ）	力価残存率（%）	100	104.7	102.6	105.7	103.6
	pH	5.21	5.14	5.14	5.09	4.90
	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
ソリタ-T 3 号輸液 （エイワイファーマ）	力価残存率（%）	100	102.2	100.0	95.7	95.2
	pH	5.19	5.14	5.10	5.02	4.84
	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
ソリタ-T 4 号輸液 （エイワイファーマ）	力価残存率（%）	100	99.5	99.5	99.0	98.0
	pH	5.11	5.01	4.97	4.90	4.65
	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
E L-3 号輸液 （エイワイファーマ）	力価残存率（%）	100	98.5	99.0	99.0	96.5
	pH	5.40	5.19	5.18	5.02	4.71
	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし

配合変化試験結果（続き）

製品名（製造販売元）	試験項目	配合直後	保存時間			
			1 時間後	3 時間後	6 時間後	24 時間後
フィジオゾール 3 号輸液 （大塚製薬工場）	力価残存率（%）	100	99.5	100.5	99.5	98.4
	pH	4.53	4.55	4.50	4.40	4.19
	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
ラクテック注 （大塚製薬工場）	力価残存率（%）	100	99.5	98.4	103.6	100.0
	pH	6.18	5.96	5.81	5.53	5.01
	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
ラクテック G 輸液 （大塚製薬工場）	力価残存率（%）	100	103.7	104.9	100.4	103.1
	pH	6.06	5.77	5.62	5.53	5.07
	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
ポタコール R 輸液 （大塚製薬工場）	力価残存率（%）	100	97.0	99.5	99.0	95.5
	pH	5.06	5.05	5.03	4.99	4.86
	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
トランサミン注 5 % （第一三共）	力価残存率（%）	100	98.5	98.0	99.0	97.0
	pH	6.58	6.57	6.50	6.41	6.10
	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
アドナ注（静脈用） 50mg （ニプロ ES ファーマ）	力価残存率（%）	100	95.6	93.1	95.6	95.6
	pH	5.40	5.35	5.23	5.06	4.62
	外観	橙褐色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
デカドロン注射液 3.3mg （アスペンジャパン）	力価残存率（%）	100	99.5	97.0	99.5	99.0
	pH	6.81	6.80	6.73	6.70	6.30
	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
リンデロン注 2mg (0.4%) （シオノギファーマ）	力価残存率（%）	100	101.0	106.8	100.5	101.0
	pH	6.46	6.51	6.23	6.22	5.23
	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
注射用エフオーワイ 100 （丸石製薬）	力価残存率（%）	100	97.4	97.2	101.0	98.2
	pH	5.00	4.79	4.53	4.50	4.32
	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし

配合変化試験結果（続き）

製品名（製造販売元）	試験項目	配合直後	保存時間			
			1 時間後	3 時間後	6 時間後	24 時間後
5-FU 注 250mg※ （協和発酵キリン）	力価残存率（%）	100	103.0	103.0	103.0	95.3
	pH	7.81	7.78	7.82	7.80	7.75
	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
ネオフィリン注 250mg*1 （エーザイ）	力価残存率（%）	100	91.1	87.4	81.1	56.3
	pH	8.42	8.40	8.31	8.23	7.99
	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
アリナミンF25 注*2 （武田テバ薬品）	力価残存率（%）	100.0	96.5	97.0	98.5	97.5
	pH	4.51	4.57	4.49	4.49	4.48
	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	微黄色澄明
ソル・コーテフ注射用 100mg*2 （ファイザー）	力価残存率（%）	100	95.5	96.5	97.5	97.0
	pH	6.90	6.86	6.80	6.74	6.36
	外観	無色澄明	変化なし	変化なし	変化なし	微黄色澄明

※5-FU 注 250mg は、現在はバイアル製剤が販売されている。

\*1：使用上の注意（9）適用上の注意 2）調製時②に記載のある成分を含有する（力価低下または着色が起きるので配合しないこと）。

\*2：使用上の注意（9）適用上の注意 2）調製時②に記載のある成分を含有する（配合により経時的に着色するので、配合後は速やかに使用すること）。

製造販売元

**Meiji Seika ファルマ株式会社**

東京都中央区京橋 2 - 4 - 16

IFMM005206