

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2018（2019年更新版）に準拠して作成

オキサセフェム系抗生物質製剤

注射用ラタモキシセフナトリウム

シオマリン[®] 静注用1gSHIOMARIN[®] for Intravenous Injection

剤形	注射剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1 瓶中 ラタモキシセフナトリウム 1g (力価)
一般名	和名：ラタモキシセフナトリウム (JAN) 洋名：Latamoxef Sodium (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：1981年12月7日 薬価基準収載年月日：1981年12月28日 販売開始年月日：1982年1月18日
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 https://med.shionogi.co.jp/

本IFは2022年1月改訂の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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

I Fを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いただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	8. トランスポーターに関する情報	37
1. 開発の経緯	1	9. 透析等による除去率	37
2. 製品の治療学的特性	1	10. 特定の背景を有する患者	38
3. 製品の製剤学的特性	1	11. その他	41
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	42
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	1. 警告内容とその理由	42
6. RMP の概要	2	2. 禁忌内容とその理由	42
II. 名称に関する項目	3	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	42
1. 販売名	3	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	42
2. 一般名	3	5. 重要な基本的注意とその理由	42
3. 構造式又は示性式	3	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	43
4. 分子式及び分子量	3	7. 相互作用	45
5. 化学名（命名法）又は本質	3	8. 副作用	46
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	50
III. 有効成分に関する項目	4	10. 過量投与	50
1. 物理化学的性質	4	11. 適用上の注意	50
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	12. その他の注意	51
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	IX. 非臨床試験に関する項目	52
IV. 製剤に関する項目	7	1. 薬理試験	52
1. 剤形	7	2. 毒性試験	52
2. 製剤の組成	7	X. 管理的事項に関する項目	55
3. 添付溶解液の組成及び容量	8	1. 規制区分	55
4. 力価	8	2. 有効期間	55
5. 混入する可能性のある夾雑物	8	3. 包装状態での貯法	55
6. 製剤の各種条件下における安定性	8	4. 取扱い上の注意	55
7. 調製法及び溶解後の安定性	10	5. 患者向け資材	55
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	11	6. 同一成分・同効薬	55
9. 溶出性	15	7. 国際誕生年月日	55
10. 容器・包装	16	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	55
11. 別途提供される資材類	16	9. 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	55
12. その他	16	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	56
V. 治療に関する項目	17	11. 再審査期間	56
1. 効能又は効果	17	12. 投薬期間制限に関する情報	56
2. 効能又は効果に関連する注意	17	13. 各種コード	56
3. 用法及び用量	18	14. 保険給付上の注意	56
4. 用法及び用量に関連する注意	19	XI. 文献	57
5. 臨床成績	19	1. 引用文献	57
VI. 薬効薬理に関する項目	21	2. その他の参考文献	58
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	21	XII. 参考資料	59
2. 薬理作用	21	1. 主な外国での発売状況	59
VII. 薬物動態に関する項目	29	2. 海外における臨床支援情報	59
1. 血中濃度の推移	29	XIII. 備考	60
2. 薬物速度論的パラメータ	31	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	60
3. 母集団（ポピュレーション）解析	32	2. その他の関連資料	60
4. 吸収	32		
5. 分布	33		
6. 代謝	37		
7. 排泄	37		

略語表

略語	略語内容
AUC	血中（血清中／血漿中）濃度-時間曲線下面積（area under the concentration-time curve）
CFU	コロニー形成単位（colony forming unit）
CLSI	臨床・検査標準協会（Clinical & Laboratory Standards Institute）
C _{max}	最高血中（血清中／血漿中）濃度（maximum blood (serum/plasma) concentration）
ED ₅₀	50%有効量（50% effective dose）
HPLC	高速液体クロマトグラフィー（high performance liquid chromatography）
MBC	最小殺菌濃度（minimum bactericidal concentration）
MIC	最小発育阻止濃度（minimum inhibitory concentration）
T _{1/2}	消失半減期（elimination half-life）
TEN	中毒性表皮壊死融解症（toxic epidermal necrolysis）
ABPC	アンピシリン（ampicillin）
CAZ	セフトジジム（ceftazidime）
CBPZ	セフブペラゾン（cefbuperazone：販売中止）
CET	セファロチン（cefalotin）
CEZ	セファゾリン（cefazolin）
CMX	セフメノキシム（cefmenoxime）
CMZ	セフメタゾール（cefmetazole）
CPZ	セフォペラゾン（cefoperazone）
CTM	セフォチアム（cefotiam）
CTRX	セフトリアキソン（ceftriaxone）
CTX	セフォタキシム（cefotaxime）
CZX	セフチゾキシム（ceftizoxime：注射剤は販売中止）
FMOX	フロモキシセフ（flomoxef）
LMOX	ラタモキシセフ（latamoxef）
PIPC	ピペラシリン（piperacillin）
SBT／CPZ	スルバクタム／セフォペラゾン（sulbactam／cefoperazone）

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

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

1989年9月5日に再審査結果が公表され、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。

また、本剤は2003年3月31日に再評価品目の指定（厚生労働省告示第141号）を受け、同年9月26日に再評価申請を行った結果、2004年9月30日に、製造（輸入）承認事項の一部を変更すれば薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再評価結果（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、2005年1月12日承認された。

2. 製品の治療学的特性

- (1) グラム陰性菌及び嫌気性菌に広い抗菌スペクトル、強い抗菌力を示し、殺菌的に作用する。
〔*in vitro*〕（「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照）
- (2) 各種グラム陰性菌及び嫌気性菌が産生するβ-lactamaseに安定である。〔*in vitro*〕（「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
- (3) 各種体液内、組織内への移行が良好であり、体内で代謝されずに未変化体のまま主として尿中に排泄される。（「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」、「VII. 5. 分布」、「VII. 6. 代謝」、「VII. 7. 排泄」の項参照）
- (4) 敗血症、急性気管支炎、肺炎、膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、胆嚢炎、胆管炎、子宮内感染、子宮付属器炎、化膿性髄膜炎等の感染症1294例（静注、点滴静注、筋注*投与例を含む）における有効率は81.8%（1058例）であった。（「V. 5. (7) その他」の項参照）

（※：シオマリン筋注用は販売中止）
- (5) 急性気管支炎では、「抗微生物薬適正使用の手引き」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。（「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照）
- (6) 重大な副作用：ショック、アナフィラキシー、急性腎障害、汎血球減少、溶血性貧血、偽膜性大腸炎、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、間質性肺炎、PIE 症候群、痙攣があらわれることがある。
（「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有・無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

(2023年11月時点)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

シオマリン®静注用1g

(2) 洋名

SHIOMARIN® for Intravenous Injection

(3) 名称の由来

SHIONOGI+malonic acid+RIN (語呂調整)

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ラタモキシセフナトリウム (JAN) [日局]

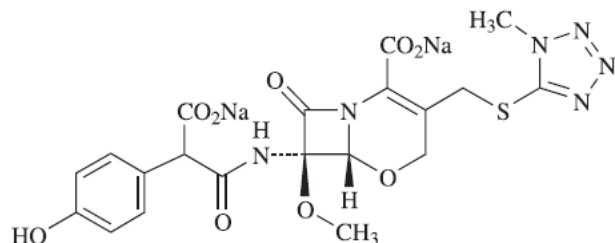
(2) 洋名 (命名法)

Latamoxef Sodium (JAN)

(3) ステム

オキサセファロスポラン酸誘導体系抗生物質：-oxef

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₀H₁₈N₆Na₂O₉S

分子量：564.44

5. 化学名 (命名法) 又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

一般名：ラタモキシセフナトリウム

略号：LMOX

治験成分記号：6059-S

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 [1]。

(2) 溶解性

表Ⅲ-1 溶解性

(測定温度 20±5℃)

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

*：日局 18 通則 30 による

(3) 吸湿性

臨界相対湿度：約 67%RH

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：80～95℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

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

$pK_{a2}=3.60$ （ベンジル位のカルボキシル基）

$pK_{a3}=9.98$ （フェノール性水酸基）

[pH 滴定法]

(6) 分配係数

表Ⅲ-2 分配係数

(測定温度：20℃)

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

(7) その他の主な示性値

- ・吸光度 $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (270 nm) : 200~230 (脱水物に換算して 30 mg、水、1000 mL)
- ・旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: $-32 \sim -40^\circ$ (脱水物に換算したもの 0.5 g、pH 7.0 のリン酸塩緩衝液、50 mL、100 mm) [1]
- ・pH : 5.0~7.0 (1.0 g/水 10 mL) [1]

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 苛酷試験

1) 温・湿度

- ① 保存条件 : 35°C、密栓、遮光、6 ヶ月間
45°C、密栓、遮光、6 ヶ月間
60°C、密栓、遮光、6 ヶ月間

試験結果 : 力価の低下が経時的に加速された。

- ② 保存条件 : 25°C・40%RH (開栓、遮光、6 ヶ月間)

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

2) 光

- 保存条件 : 25°C、密栓、室内光、27 ヶ月間
25°C、開栓、50000 lx、72 時間
外気温、密栓、太陽光、6 ヶ月間

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

(2) 長期保存試験

保存条件：5℃、密栓、遮光、27 ヶ月間

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

表Ⅲ-3 有効成分の安定性（長期保存試験）

(3 ロットの平均値)

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

*：初期値に対する残存率 (%) で表示、測定法；bioassay

湊 均ほか：塩野義製薬製造部内報告（1980）

3. 有効成分の確認試験法、定量法

(1) 確認試験法

日局「ラタモキシセフナトリウム」の確認試験による [1]。

1) 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。

2) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

標準品又は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。

3) 核磁気共鳴スペクトル測定法

^1H を測定するとき、 δ 3.5 ppm 付近及び δ 4.0 ppm 付近及び δ 4.0 ppm 付近にそれぞれ一対のシグナル A 及び B を示し、各シグナルの面積強度比 A : B はほぼ 1 : 1 である。

4) ナトリウム塩の定性反応

ナトリウム塩の定性反応 (1) の炎色反応試験 (1)（金属塩の炎色反応）を行うとき、黄色を呈する。

(2) 定量法

日局「ラタモキシセフナトリウム」の定量法による [1]。

高速液体クロマトグラフィー（HPLC）

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤（凍結乾燥品）

(2) 製剤の外観及び性状

表IV-1 製剤の外観及び性状

販売名	シオマリン静注用1g
性状・剤形	白色～淡黄白色の軽質の塊又は粉末で、においはなく、水に極めて溶けやすい。（注射剤）

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

表IV-2 製剤の物性

販売名	シオマリン静注用1g
pH	5.0～7.0 100 mg（力価）/mL 水溶液
浸透圧比 〔生理食塩液 に対する比〕	約2 1 g（力価）/10 mL 水溶液

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

表IV-3 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	シオマリン静注用1g
有効成分	1 瓶中 ラタモキシセフナトリウム 1 g（力価）
添加剤	D-マンニトール 150 mg

(2) 電解質等の濃度

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

(3) 熱量

該当しない

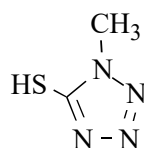
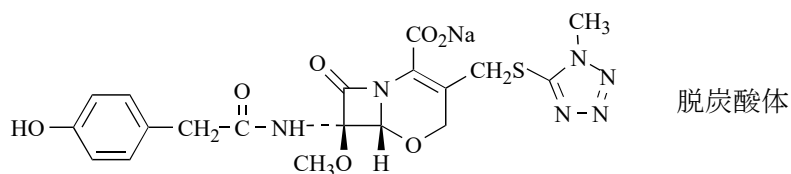
3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

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

5. 混入する可能性のある夾雑物



6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 苛酷試験

1) 温・湿度

① 保存条件：60°C（密栓、遮光、6 ヶ月間）

試験結果：力価の低下が経時的に加速された。

② 保存条件：25°C・40%RH（開栓、遮光、6 ヶ月間）

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

2) 光

保存条件：25°C、密栓、室内光、24 ヶ月間

25°C、開栓、50000 lx、72 時間

外気温、密栓、太陽光、6 ヶ月間

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

(2) 長期保存試験

保存条件：25℃、密栓、遮光、24 ヶ月間

試験結果：25℃保存 24 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-4 製剤の安定性（長期保存試験）

(3 ロットの平均値)

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

*：初期値に対する残存率 (%) で表示、測定法；bioassay

湊 均ほか：塩野義製薬製造部部内報告（1980）

7. 調製法及び溶解後の安定性

(1) 調製法

本剤1瓶に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。

「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照

(2) 溶解後の安定性

シオマリン溶解後、室温保存では外観は黄色が強くなり、力価は徐々に低下した。

表Ⅳ-5 溶解後の安定性

分類	溶解液	配合量		観察項目	25℃						3℃					
		液量	本剤		配合前	直後	1時間	3時間	6時間	24時間	48時間	24時間	48時間	72時間		
注射用水	大塚蒸留水	2 mL	0.5 g (力価)	外観	無色	淡黄色	淡黄色	淡黄色	淡黄色	黄色	黄色	淡黄色	淡黄色	淡黄色		
				pH	6.7	5.9	5.9	5.9	5.9	6.0	6.1	6.0	6.0	6.0		
				力価* (%)	—	100	98.9	101.8	102.8	105.3	93.9	102.0	103.3	100.7		
						浸透圧比	0	4.8	—	—	—	—	5.2	—	—	4.9
		3 mL	0.5 g (力価)	外観	無色	淡黄色	淡黄色	淡黄色	淡黄色	黄色	黄色	淡黄色	淡黄色	淡黄色		
				pH	6.7	5.8	5.9	5.9	5.9	6.1	6.3	6.0	6.1	6.1		
				力価* (%)	—	100	98.4	99.0	95.8	93.7	87.4	100.4	102.9	100.2		
						浸透圧比	0	3.2	—	—	—	—	3.5	—	—	3.2
		10 mL	1 g (力価)	外観	無色	微黄色	微黄色	微黄色	微黄色	淡黄色	黄色	微黄色	微黄色	微黄色		
	pH			6.7	5.9	5.9	5.9	5.9	6.0	6.1	6.0	6.0	6.0			
	力価* (%)			—	100	99.0	99.7	97.6	95.9	88.0	103.9	100.6	101.2			
					浸透圧比	0	1.9	—	—	—	—	2.1	—	—	2.0	
リドカイン製剤	キシロカイン 注ポリアンプ 0.5%	2 mL	0.5 g (力価)	外観	無色	淡黄色	淡黄色	淡黄色	淡黄色	黄色	黄色	淡黄色	淡黄色	淡黄色		
				pH	6.4	5.9	5.9	5.9	5.9	6.1	6.1	5.9	6.0	6.0		
				力価* (%)	—	100	96.7	102.8	102.6	93.0	79.6	106.2	103.3	97.1		
						浸透圧比	0.1	4.8	—	—	—	—	5.3	—	—	4.8
		3 mL	0.5 g (力価)	外観	無色	淡黄色	淡黄色	淡黄色	淡黄色	黄色	黄色	淡黄色	淡黄色	淡黄色		
				pH	6.5	6.0	6.0	6.0	6.0	6.1	6.4	6.1	6.1	6.2		
力価* (%)	—			100	100.0	97.3	97.5	94.0	86.4	98.9	98.3	97.4				
				浸透圧比	0.1	3.3	—	—	—	—	3.6	—	—	3.3		
生理食塩液	大塚生食注	10 mL	1 g (力価)	外観	無色	微黄色	微黄色	微黄色	微黄色	淡黄色	淡黄色	微黄色	微黄色	微黄色		
				pH	6.7	5.8	—	—	—	5.9	6.1	5.8	5.9	5.9		
				力価* (%)	—	100	95.3	104.2	98.9	95.5	85.4	99.8	102.9	98.3		
						浸透圧比	1.0	3.0	—	—	—	—	3.2	—	—	3.0
		100 mL	1 g (力価)	外観	無色	無色	無色	無色	無色	無色	無色	微黄色	無色	無色	無色	
				pH	6.7	5.9	5.9	5.8	5.8	5.7	5.7	5.8	5.9	5.8		
				力価* (%)	—	100	101.4	100.7	96.7	92.2	84.4	98.7	98.7	101.8		
						浸透圧比	1.0	1.2	—	—	—	—	1.2	—	—	1.2
		500 mL	1 g (力価)	外観	無色	無色	無色	無色	無色	無色	無色	無色	無色	無色	無色	
pH	6.6			6.0	6.0	6.0	6.0	5.9	5.7	6.0	5.9	5.9				
力価* (%)	—			100	98.7	101.6	100.8	94.6	89.6	103.4	98.0	97.9				
				浸透圧比	1.0	1.0	—	—	—	—	1.0	—	—	1.0		

*：初期値に対する残存率(%)で表示、測定法；bioassay

山田秀雄ほか：塩野義製薬研究所所内報告(1978)

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

(1) 配合方法

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

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

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

IV：シオマリン 1 g（力価）を輸液 500 mL に溶解した。

V：その他

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

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

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

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

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

(2) 保存条件：室温保存

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

(4) 配合試験薬剤

表IV-6 配合試験薬剤 (1)

分類	配合剤		配合法	
	商品名	配合量		
対照	注射用水	100 mL	I	
	生理食塩液	100 mL	I	
糖類液	大塚糖液5%	500 mL	IV	
	テルモ糖注50%	500 mL	III	
	マルトス輸液10%	100 mL	I	
	キリット注5%	500 mL	IV	
たんぱく質・アミノ酸製剤	プロテアミン12注射液	200 mL	III	
	プラスアミノ輸液	500 mL	IV	
血液代用剤・電解質	リンゲル液「フソー」	100 mL	I	
	EL-3号輸液	100 mL	I	
	ラクテック注	500 mL	IV	
	ラクテックG輸液	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	
	ソリタ-T2号輸液	100 mL	I	
	ソリタ-T3号輸液	500 mL	III	
	ソリタ-T4号輸液	100 mL	I	
	低分子デキストランL注	100 mL	I	
	低分子デキストラン糖注	500 mL	IV	
	フルクトラクト注	500 mL	IV	
	KN1号輸液	500 mL	IV	
	KN2号輸液	500 mL	IV	
	KN3号輸液	500 mL	IV	
	KN4号輸液	500 mL	IV	
	KNMG3号輸液	500 mL	IV	
	アスパラカリウム注10mEq	10 mL	II	
	ヘスパンダー輸液	100 mL	I	
	アクチット輸液	500 mL	III	
基本輸液	ハイカリック液-1号	700 mL	III	
	ハイカリック液-2号	700 mL	III	
ビタミン剤	B1	アリナミンF10注	10 mg/2 mL	II
		アリナミンF50注	50 mg/20 mL	II
	その他	フラビタン注5mg	5 mg /1 mL	II
		ナイクリン注射液20mg (販売中止)	20 mg/1 mL	II
	B	パントール注射液100mg	50 mg/1 mL	II
		ピドキサール注10mg	10 mg/1 mL	II
	K	ケイツー-N静注10mg	10 mg/2 mL	II
	混合	ビタメジン静注用	100 mg	II
ネオラミン・スリービー液 (静注用)		10 mL	III	

表IV-6 配合試験薬剤 (2)

配合剤			配合法
分類	商品名	配合量	
用肝 劑臟	強力ネオミノファーゲンシー静注20mL	20 mL	II
止 血 劑	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
強 心 劑	ネオフィリン注250mg	250 mg /10 mL	II
	エホチール注10mg	10 mg/1 mL	II
	ジギラノゲン注0.4mg	0.4 mg/2 mL	II
拡 張 劑	血管 ペルサンチン静注10mg (販売中止)	10 mg/2 mL	II
官 用 劑	循環 器 ニコリン注射液500mg	500 mg/10 mL	II
消 化 器 官 用 劑	ソルコセリル注2mL (販売中止)	2 mL	II
	プリンペラン注射液10mg	10 mg/2 mL	II
	ザンタック注射液50mg	50 mg/2 mL	V ₅₎
	タガメット注射液200mg	200 mg/2 mL	II
抗 悪 性 腫 瘍 劑	注射用エンドキサン100mg	100 mg	II
	オンコビン注射用1mg	1 mg	II
	エクザール注射用10mg	10 mg	II
	5-FU注250協和	250 mg/5 mL	II
	フトラフル注400mg (販売中止)	400 mg/10 mL	II
	キロサイド注20mg	20 mg/1 mL	II
	ロイナーゼ注用5000	5000 K.U.	II
	コスメゲン静注用0.5mg	0.5 mg	II
ホル モン 劑	副腎 皮質 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	II
	デカドロン注射液1.65mg	1.65 mg/0.5 mL	II
	ソル・コーテフ静注用500mg	500 mg	II
	ソル・コーテフ注射用100mg	100 mg	II
局 麻 劑	鎮 静 ソセゴン注射液15mg	15 mg/1 mL	II
抗 生 物 質	クラフォラン注射用1g	1 g (力価)	II
	ペントシリン注射用1g	1 g (力価) /4 mL (生食)	V ₃₎
	ビクシリン注射用1g	1 g (力価) /4 mL (生食)	V ₃₎
	トブラシン注60mg	60 mg (力価)	II
	パニマイシン注射液100mg	100 mg (力価) /2 mL	V ₃₎
	アミカシン硫酸塩注射用200mg「日医工」	200 mg (力価) /2 mL (生食)	V ₃₎
	ゲンタシン注40	40 mg (力価) /1 mL	V ₃₎
	ホスミシンS静注用2g	2 g (力価) /10 mL	V ₁₎
		4 g (力価) /20 mL	V ₁₎
	ミノマイシン点滴静注用100mg	200 mg (力価) /10 mL	V ₄₎
塩酸バンコマイシン点滴静注用0.5g	0.5 g (力価) /5 mL	V ₂₎	

表IV-6 配合試験薬剤 (3)

配合剤			配合法
分類	商品名	配合量	
その他	アミサリン注200mg	200 mg/2 mL	II
	テラプチク静注45mg	45 mg/2 mL	II
	メイロン静注7%	1.4 g/20 mL	II
	アタラックス-P注射液(50mg/ml)	50 mg/1 mL	V ₁)
	ピソルボン注4mg	4 mg/2 mL	V ₁)
	セファランチン注10mg	10 mg/2 mL	V ₁)
	注射用エフオーワイ100	100 mg	V ₁)
	ソルダクトン静注用200mg ^{注)}	200 mg	V ₂)
	タチオン注射用100mg	100 mg	II

注) : 併用注意

(5) 試験結果

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

※: フトラフル注 400mg は販売中止

表IV-7 24 時間以内に外観変化 (沈殿、結晶析出等) がみられた薬剤

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

—: 変化なし、N.T.: 測定せず

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

*2: 極微黄色澄明

*3: 極微黄色針状結晶

*4: 混濁するも直ちに消失

注) : 併用注意

表IV-8 24時間以内に残存力価が90%以下になった薬剤

配合剤		配合 法	外観					pH		残存力価*1 (%)				
商品名	配合量		直後	1時 間後	3時 間後	6時 間後	24時 間後	直後	6時 間後	直後	1時 間後	3時 間後	6時 間後	24時 間後
プロテアミン12 注射液	200 mL	Ⅲ	—	—	—	—	—	6.40	6.10	100	96.2	89.2	91.7	80.5
ソリタ-T3号輸液	500 mL	Ⅲ	—	—	—	—	—	5.14	5.16	100	96.9	98.2	96.0	88.1
KNMG3号輸液	500 mL	Ⅳ	—	—	—	—	*2	5.04	5.04	100	101.5	99.2	98.8	88.7
エホチール注10mg	10 mg /1 mL	Ⅱ	*3	*3	*3	*3	*3	6.20	6.22	100	101.0	100.3	99.7	88.5
5-FU注250協和	250 mg/5 mL	Ⅱ	*4	*4	*4	*4	*4	8.60	8.10	100	102.6	101.7	93.8	74.2
フトラフル注 400mg (販売中止)	400 mg/10 mL	Ⅱ	*4	*4	*4	*4	*4	9.47	9.21	100	98.8	94.2	89.4	74.0
パニマイシン 注射液100mg	100 mg (力価) /2 mL	V ₃	*5	*5	*5	*5	*5	6.38	6.08	100	101.7	98.1	97.5	88.6
アミカシン硫酸塩 注射用200mg 「日医工」	200 mg (力価) /2 mL (生食)	V ₃	*5	*5	*5	*5	*5	6.30	5.99	100	100.3	102.1	98.2	89.1
ゲンタシン注40	40 mg (力価) /1 mL	V ₃	*5	*5	*5	*5	*5	5.83	5.72	100	100.2	101.4	97.9	89.8
メイロン静注7%	1.4 g/20 mL	Ⅱ	—	—	—	—	—	8.32	8.38	100	97.6	93.6	89.8	65.8

—：変化なし

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

*2：微々黄色澄明

*3：極微黄色澄明

*4：微黄色澄明

*5：微黄緑色澄明

[参 考]

加藤 博ほか：塩野義製薬製造部内報告 (1981~1983)
 松田繁雄ほか：塩野義製薬製造部内報告 (1984)
 武田美代子ほか：塩野義製薬製造部内報告 (1987)
 室井哲夫ほか：塩野義製薬製造部内報告 (1988)
 坂元照男ほか：塩野義製薬製造部内報告 (1991)
 戸谷貴行ほか：塩野義製薬製造部内報告 (1993)
 幸保文治：輸液中における注射剤の配合変化. 大阪：
 医薬ジャーナル社：1981. p299-306

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

薬剤の販売名は2022年1月時点での各社電子添文を参考とした。

使用に際しては各社最新の電子添文を確認すること。

表IV-9 pH変動試験 [2]

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

(注) 浸透圧比：生理食塩液に対する比

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

10 瓶 [1 g×10]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

バイアル：ガラス

ゴム栓：ゴム

キャップ：アルミニウム・ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

〈適応菌種〉

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

〈適応症〉

敗血症、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、膿胸、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、胆嚢炎、胆管炎、肝膿瘍、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎、化膿性髄膜炎

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能・効果に関連する注意

〈急性気管支炎〉

「抗微生物薬適正使用の手引き」¹⁾を参照し、抗菌薬投与の必要性を判断した上で、本剤の投与が適切と判断される場合に投与すること。

（解説）

「効能・効果に関連する注意」の項に抗菌薬の適正使用に関する注意を追記
厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知『抗微生物薬の「使用上の注意」の改訂について』を受け、「抗微生物薬適正使用の手引き第二版」³⁾（厚生労働省健康局結核感染症課編）に基づき、抗微生物薬の適正使用がなされるよう注意喚起を図った。その後、添付文書新記載要領対応のため、記載整備を行った。

〔参考〕

1) 厚生労働省健康局結核感染症課編：抗微生物薬適正使用の手引き

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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

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

（解説）

「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤1瓶に4mL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。

14.1.2 調製後は速やかに使用すること。なお、やむを得ず保存を必要とする場合でも、室温保存では24時間以内に、冷蔵庫保存では72時間以内に使用すること。

14.2 薬剤投与時の注意

静脈内注射時は、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。

〔参考〕

高度の腎障害のある患者には、投与量を減らすか、投与間隔をあけて使用すること（外国人によるデータ）。

「Ⅶ. 10. (1) 腎機能障害患者」の項参照

表V-1 腎機能障害時におけるシオマリンの用法・用量の目安 [4] [5]

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

3回の透析前後に1g（力価）投与しても血中濃度に蓄積性が認められないことから、血液透析患者には透析前後にそれぞれ1g（力価）の投与が望ましいとの報告がある [6]。

「Ⅶ. 10. (4) 血液透析患者」の項参照

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

該当資料なし

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

承認時における一般臨床試験での有効性評価対象例は 1294 例（静注、点滴静注、筋注*投与例を含む）であり、有効率は 81.8%（1058 例）であった [7]。

（※：シオマリン筋注用は販売中止）

表 V-2 疾患別臨床効果

疾患名	有効性評価対象例数	有効例数	有効率* (%)
敗血症	32	25	78.1
急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、膿胸、慢性呼吸器病変の二次感染	481	391	81.3
膀胱炎	305	230	75.4
腎盂腎炎	207	178	86.0
腹膜炎	49	39	79.6
胆嚢炎、胆管炎	107	91	85.0
肝膿瘍	5	4	—
子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎	94	87	92.6
化膿性髄膜炎	14	13	92.9

*：有効率 (%) = (有効例数/有効性評価対象例数) × 100

表 V-3 分離菌別細菌学的効果

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

*：消失率 (%) = (消失株数/評価対象株数) × 100

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（注射剤）

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

1) 作用部位

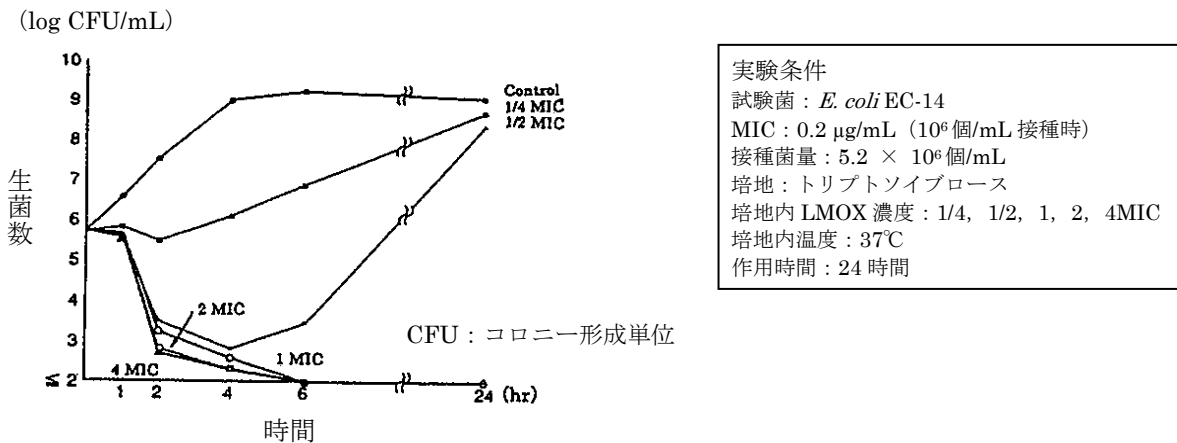
細菌の細胞壁

2) 作用機序

ラタモキシセフナトリウム（LMOX）の抗菌作用機序は、セフェム系抗生物質と同様、細菌の細胞壁合成阻害による。LMOX は、グラム陰性菌の細胞外膜透過性が良く、外膜と細胞質膜との間に存在する β -lactamase に対して安定であり、かつ、細胞質膜に存在するムレイン架橋酵素（penicillin binding protein : PBP）に対する結合親和性が高い（大腸菌の場合、菌細胞の伸長時に必要な PBP1a と 1b 及び細胞分裂時の隔壁合成に必要な酵素である 3 に強い結合親和性を示す）ため、各種グラム陰性菌に対して強い殺菌作用を発揮する [8]。

① 殺菌作用（*in vitro*）

LMOX の抗菌作用は殺菌的であり、その最小殺菌濃度（MBC）と最小発育阻止濃度（MIC）はほぼ同値を示した [9] [10] [11]。



図VI-1 24時間連続作用時の生菌数変化

表VI-1 LMOX の MIC と MBC

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

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

MBC 測定培地 ; 寒天平板培地

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

② 抗菌スペクトル (*in vitro*)

LMOX は、大腸菌、クレブシエラ属、インフルエンザ菌をはじめ、プロテウス属、シトロバクター属、エンテロバクター属並びにセラチア属等のグラム陰性菌及びバクテロイデス属等の嫌気性菌に強い抗菌力を示す [10] [11] [12] [13] [14] [15]。

表VI-2 抗菌スペクトル

好気性菌			
	MIC ($\mu\text{g/mL}$)		MIC ($\mu\text{g/mL}$)
	0.10	<i>Staphylococcus aureus</i> 209P JC-1*	6.25
	0.05	<i>Staphylococcus aureus</i> Smith*	6.25
	0.10	<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 14490*	12.5
	3.13	<i>Streptococcus pyogenes</i> ATCC 10389*	3.13
	0.78	<i>Streptococcus viridans</i> *	50
	0.39	<i>Streptococcus pneumoniae</i> Type I *	3.13
	0.20	<i>Streptococcus pneumoniae</i> Type II *	3.13
	0.20	<i>Streptococcus pneumoniae</i> Type III *	6.25
	0.05	<i>Enterococcus faecalis</i> *	> 100
	0.05	<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341 *	1.56
	0.05	<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633 *	3.13
	0.05	<i>Bacillus cereus</i> IFO 3001 *	50
	≤ 0.013	<i>Corynebacterium diphtheriae</i> *	6.25
	0.20		
グラム陰性菌	0.78	嫌気性菌	
	0.05	<i>Peptococcus anaerobius</i> ATCC 14956 *	1.56
	0.05	<i>Peptococcus prevotii</i> ATCC 9321 *	1.56
	1.56	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> B-38 *	6.25
	6.25	<i>Eubacterium limosum</i> ATCC 8486 *	6.25
	25	<i>Bifidobacterium adolescentis</i> 15703 *	0.78
	6.25	<i>Propionibacterium acnes</i> P-15 *	0.20
	25	<i>Clostridium perfringens</i> JAM-3-1 *	0.39
	25	<i>Clostridium difficile</i> 0858 *	50
	12.5	<i>Clostridium tetani</i> 0706 *	0.10
	0.78	<i>Bacteroides fragilis</i> ss <i>fragilis</i> 2509	0.39
	100	<i>B. fragilis</i> ss <i>thetaiotaomicron</i> IMA-9	0.78
	0.10	<i>B. fragilis</i> ss <i>distasonis</i> Ju-11-1	1.56
	100	<i>B. fragilis</i> ss <i>vulgatus</i> ES-15	1.56
	50	<i>B. fragilis</i> ss <i>ovatus</i> 2505	3.13
	0.10	<i>Bacteroides melaninogenicus</i>	0.39
	0.20	<i>Fusobacterium varium</i> B-1083 *	6.25
		<i>Fusobacterium necrophorum</i> S-45 *	0.39
		<i>Fusobacterium nucleatum</i> FN-1 *	1.56
		<i>Veillonella parvula</i> 10790 *	1.56

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

* : 承認外菌種

- ③ 臨床分離株に対する LMOX の 50% の菌株の発育を阻止する最小発育阻止濃度 (MIC₅₀) 及び 90% の菌株の発育を阻止する最小発育阻止濃度 (MIC₉₀) (*in vitro*) [16] [17]

表VI-3 LMOX の MIC 分布

	菌名	株数	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)
グラム陰性菌	<i>E. coli</i>	173	0.125	0.5
	<i>Citrobacter</i> spp. * ¹	79	0.125	16
	<i>K. pneumoniae</i>	108	0.125	0.25
	<i>K. oxytoca</i>	94	≤ 0.063	0.25
	<i>E. cloacae</i>	80	0.125	16
	<i>E. aerogenes</i>	66	0.125	4
	<i>S. marcescens</i>	103	0.25	1
	<i>P. mirabilis</i>	86	0.125	0.25
	<i>P. vulgaris</i>	65	0.25	0.25
	<i>M. morgani</i>	68	0.125	0.25
	<i>Providencia</i> spp. * ²	44	≤ 0.063	0.125
	<i>Haemophilus influenzae</i> (BLNAS) * ³	53	0.125	0.5
	<i>Haemophilus influenzae</i> (BLNAR) * ⁴	33	0.5	1
嫌気性菌	<i>B. fragilis</i>	56	2	32
	<i>Prevotella</i> spp. * ⁵	34	2	32

MIC 測定：臨床・検査標準協会 (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：10⁶ 個/mL)
(2012 年臨床分離株)

*1 : *Citrobacter freundii*, *Citrobacter braakii*, *Citrobacter werkmanii*, *Citrobacter youngae* の計 79 株

*2 : *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Providencia alcalifaciens* の計 44 株

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

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

*5 : *Prevotella bivia*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella melaninogenica*, *Prevotella oris*,
Prevotella buccae, *Prevotella oralis*, *Prevotella disiens* の計 34 株

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 感染治療効果

各種グラム陰性菌によるマウス (ICR 系) の実験的腹腔内感染に対して、LMOX はセフェム系抗生物質 (CEZ、CMZ 等) よりもすぐれた治療効果を示した [18]。

表VI-4 マウスにおける実験的腹腔内感染に対する治療効果

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

*1 : 接種菌量 ; 10⁶ 個/mL

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

*3 : CEZ の承認外菌種

*4 : CEZ、CMZ の承認外菌種

ED₅₀ : 50%有効量

LMOX : ラタモキシセフ、CEZ : セファゾリン、CMZ : セフメタゾール

2) β -lactamase に対する安定性 (*in vitro*)

各種グラム陰性菌及び嫌気性菌が産出する不活化酵素 (β -lactamase) に対して安定である [19] [20] [21] [22] [23] [24]。

表VI-5 グラム陰性菌 15 株から得た不活化酵素に対する安定性

37°C、4 時間作用後の残存力価 ($\mu\text{g/mL}$)
 初期値 = 50 $\mu\text{g/mL}$

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

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

N.T. : 測定せず

*1 : ABPC の承認外菌種

*2 : ABPC、CTM、CPZ、CBPZ の承認外菌種

*3 : ABPC、CEZ、CMZ、FMOX の承認外菌種

*4 : ABPC、CEZ、CMZ、CTM、FMOX の承認外菌種

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

#1 : CZX ; 注射剤は販売中止

#2 : CBPZ ; 販売中止

表VI-6 嫌気性菌 7 株から得た不活化酸素に対する安定性

37°C、4 時間作用後の残存力価 (µg/mL) 初期値 = 50 µg/mL

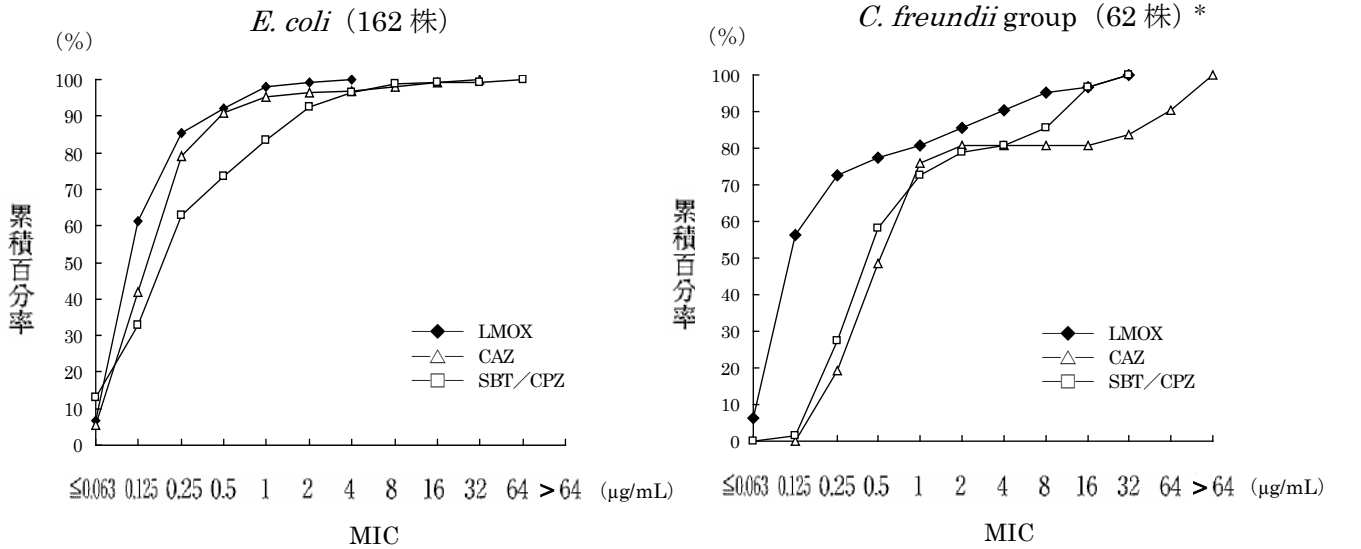
薬 剤	細 菌						
	<i>B. fragilis</i> No. 19*	<i>B. fragilis</i> No. 32*	<i>B. fragilis</i> No. 48*	<i>B. fragilis</i> No. 69*	<i>B. fragilis</i> GM7000*	<i>B. fragilis</i> GM7002*	<i>B. fragilis</i> GM7004*
ABPC (アンピシリン)	Dark Gray	White	White	Dark Gray	White	Dark Gray	Dark Gray
PIPC (ピペラシリン)	Light Gray	White	White	White	Light Gray	Light Gray	Light Gray
CEZ (セファゾリン)	Dark Gray	White	Light Gray	Dark Gray	White	Dark Gray	Dark Gray
CMZ (セフメタゾール)	Light Gray	White	White	White	Light Gray	Light Gray	White
CTM (セフォチアム)	Dark Gray	Light Gray	Dark Gray	Dark Gray	White	Dark Gray	Dark Gray
CTX (セフォタキシム)	Dark Gray	White	Light Gray	Dark Gray	White	Dark Gray	Dark Gray
CPZ (セフォペラゾン)	Dark Gray	Light Gray	Dark Gray	Dark Gray	White	Dark Gray	Dark Gray
CZX (セフチゾキシム) #1	Light Gray	White	Light Gray	Light Gray	White	Light Gray	Dark Gray
CMX (セフメノキシム)	Dark Gray	White	Light Gray	Dark Gray	White	Dark Gray	Dark Gray
CAZ (セフトラジウム)	Light Gray	Light Gray	Light Gray	Light Gray	White	Light Gray	Dark Gray
CBPZ (セフブペラゾン) #2	White	White	White	White	White	Light Gray	White
CTRX (セフトリアキソン)	Light Gray	White	Light Gray	Light Gray	White	Dark Gray	Light Gray
LMOX (ラタモキセフ)	White	White	White	White	White	Light Gray	White

* : ABPC、CEZ、CTM の承認外菌種

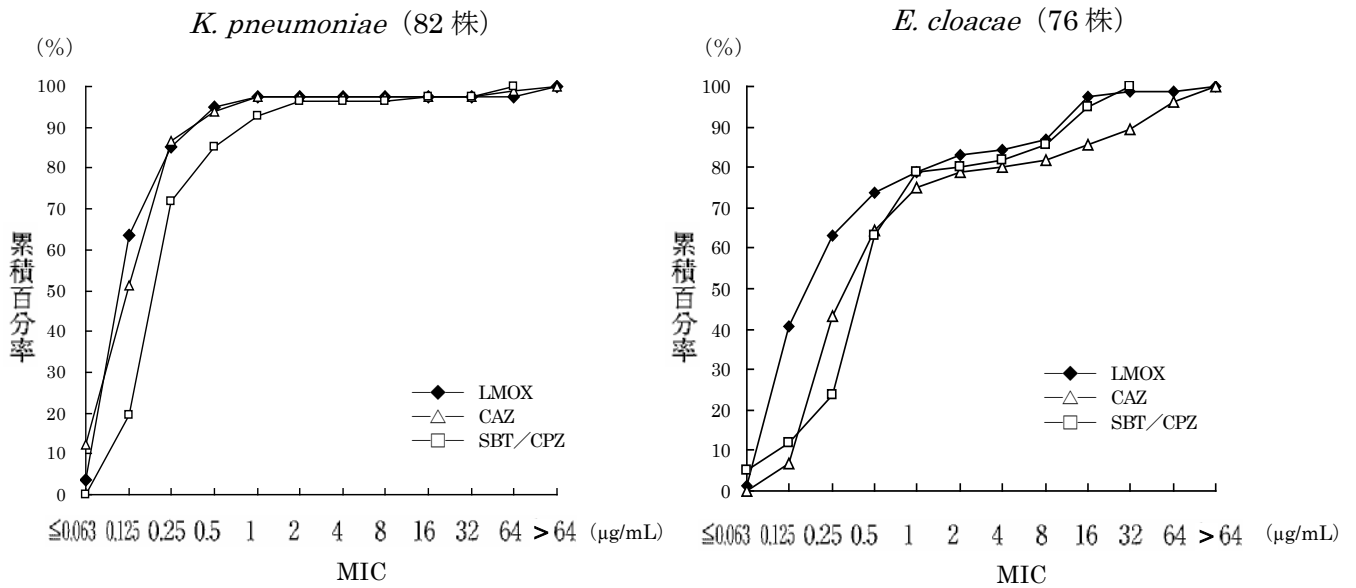
#1 : CZX ; 注射剤は販売中止

#2 : CBPZ ; 販売中止

3) 臨床分離株に対する抗菌力 (*in vitro*) [25] [26]



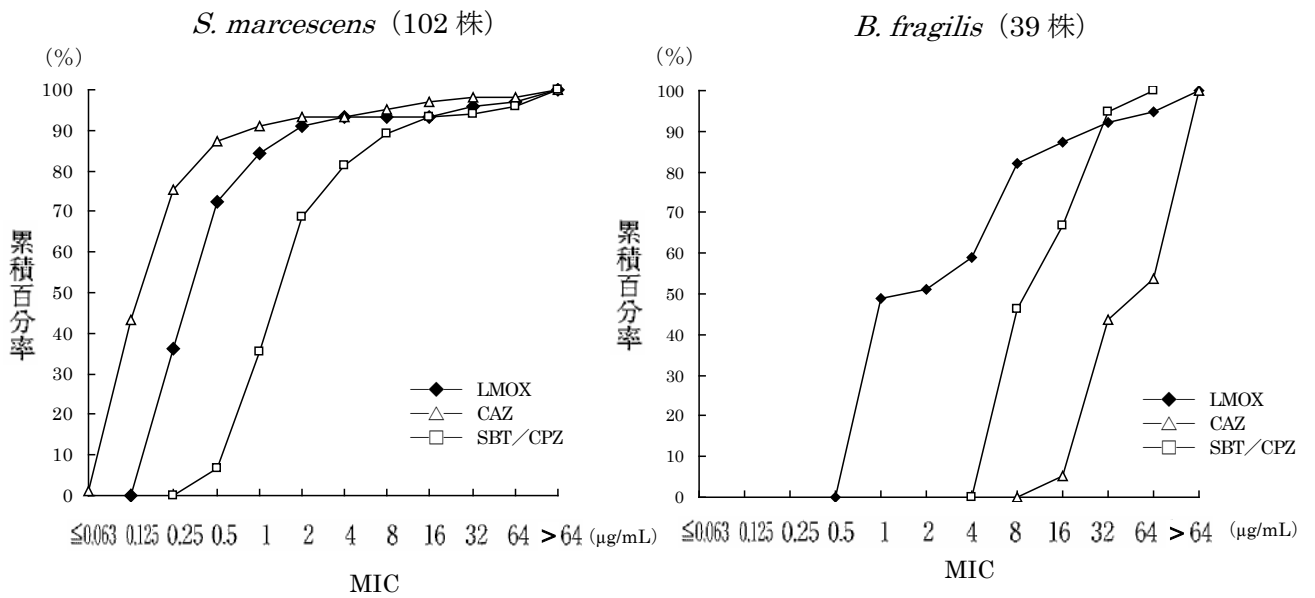
* : *C. freundii* group 62 株の内訳は *C. freundii* 57 株、*C. braakii* 5 株



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

LMOX : ラタモキシセフ、CAZ : セフトアジジム、SBT/CPZ : スルバクタム/セフォペラゾン

図VI-2 臨床分離株に対する MIC 分布 (1)



MIC 測定：CLSI に準じた微量液体希釈法又は寒天平板希釈法で測定（2004 年臨床分離株）
 LMOX：ラタモキシセフ、CAZ：セフトアジジム、SBT/CPZ：スルパクタム/セフォペラゾン

図VI-2 臨床分離株に対する MIC 分布 (2)

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

健康成人

健康成人 8 例に本剤 0.5 g (力価)、12 例に 1 g (力価) を静注時、10 例に 1 g (力価)、6 例に 2 g (力価) を 1 時間点滴静注時及び 4 例に 0.5 g (力価) と 1 g (力価) を 2 時間点滴静注時の血漿中濃度を図 VII-1、図 VII-2、図 VII-3 に、薬物動態パラメータを表 VII-1、表 VII-2、表 VII-3 にそれぞれ示す [27]。

① 静注時

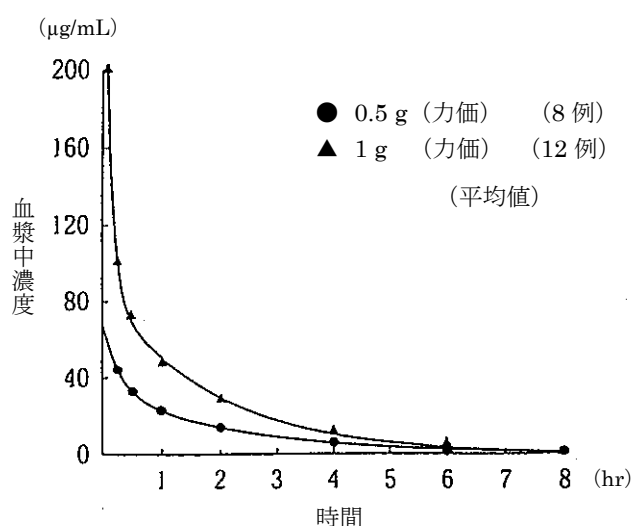


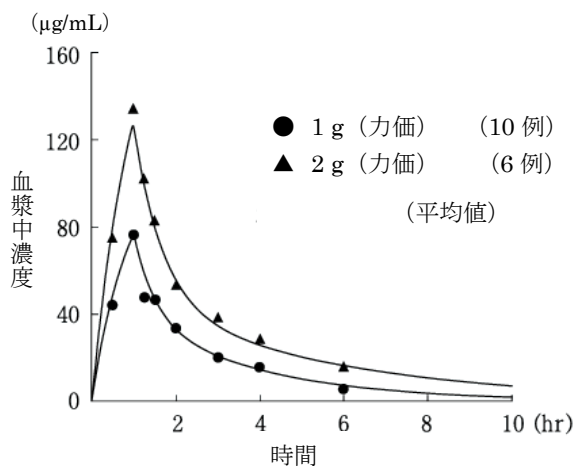
図 VII-1 血漿中濃度 (健康成人、静注)

表 VII-1 薬物動態パラメータ (健康成人、静注)

記号	投与量 [g (力価)]	例数	C _{15min} * (µg/mL)	T _{1/2} (β) (hr)
●	0.5	8	44.3 ± 7.5	1.55 ± 0.32
▲	1	12	101.2 ± 13.8	1.64 ± 0.45

* : 血漿中濃度 (投与 15 分値) (測定法 : bioassay) (平均値 ± 標準偏差)
T_{1/2} (β) : β 相の消失半減期

② 1時間点滴静注時



図VII-2 血漿中濃度 (健康成人、1時間点滴静注)

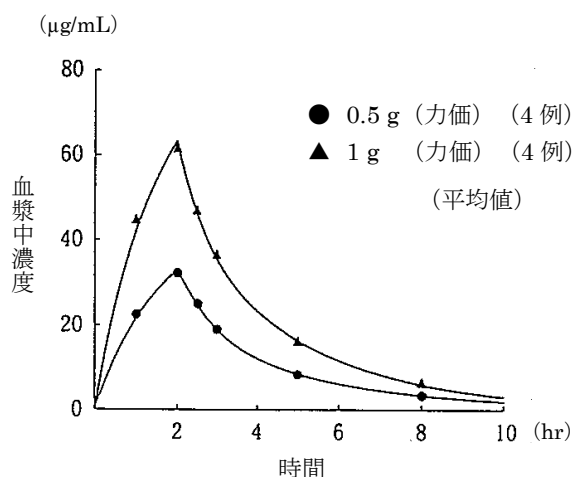
表VII-2 薬物動態パラメータ (健康成人、1時間点滴静注)

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

C_{max} : 最高血漿中濃度

(測定法 : bioassay) (平均値 ± 標準偏差)

③ 2時間点滴静注時



図VII-3 血漿中濃度 (健康成人、2時間点滴静注)

表VII-3 薬物動態パラメータ (健康成人、2時間点滴静注)

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

(測定法 : bioassay) (平均値 ± 標準偏差)

[参 考]

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサル各動物を対象として、LMOX の静脈内又は筋肉内投与時の血漿中濃度を生物学的測定法により測定し、表VII-4 に示した。血漿中濃度は各種動物共明らかに投与量と相関していた [28]。

表VII-4 動物における血漿中濃度

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

* : JW-NIBS 系白色種 (測定法 : Band culture assay) (平均値±標準偏差)
T_{1/2} : 消失半減期

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

本剤は methyl tetrazole thiol 基 (N-MTT 基) を有しており、N-MTT 基を有する薬剤に特有な作用として、アルコールを摂取した場合、アルデヒド分解酵素を抑制し、アセトアルデヒドが蓄積されることがある [29]。

「VIII. 7. (2) 併用注意とその理由」の項参照

2) 併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

表VII-5 薬物速度論的パラメータ [30]

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

K : 吸収速度定数

(測定法 : bioassay) (平均値)

V : 分布容積

(3) 消失速度定数

「表VII-5 薬物速度論的パラメータ」参照

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

「表VII-5 薬物速度論的パラメータ」参照

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当しない

[参考]

表VII-6 健康成人における AUC [30]

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

AUC : 血中濃度-時間曲線下面積

(測定法 : bioassay) (平均値)

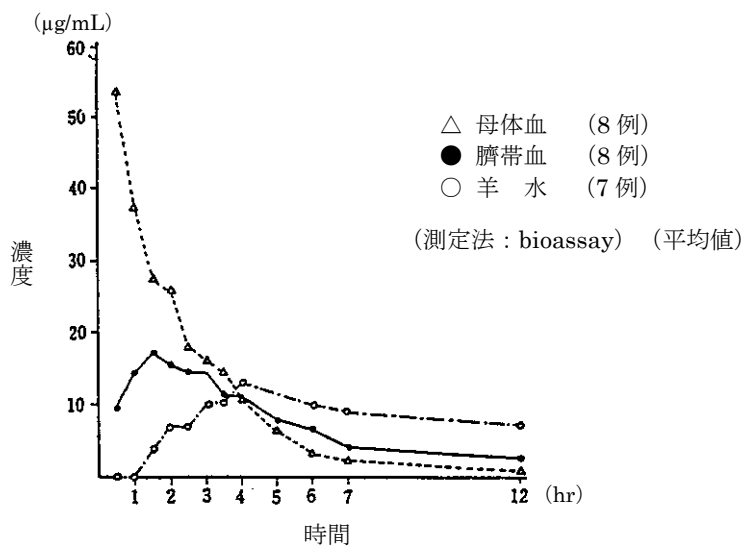
5. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

「VII. 5. (5) 5 臓器・組織内分布」の項参照

(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-4 のとおりであった [31] [32] [33] [34]。



図VII-4 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

授乳婦 5 例に本剤 1 g (力価) を静注した時、平均乳汁中濃度は 4 時間後で 0.78 $\mu\text{g/mL}$ 、6 時間後で 0.55 $\mu\text{g/mL}$ であった [33]。

「VIII. 6. (6) 授乳婦」の項参照

(4) 髄液への移行性

髄膜炎患児に1回 25~75 mg (力価) /kg を静注したときの髄液中濃度は Trace~38.0 µg/mL を示した [35] [36] [37] [38] [39]。

表Ⅶ-7 髄膜炎患児における髄液中への移行性

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

※：承認外用法・用量（「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）；1日投与量として小児用量

〔150 mg (力価) /kg〕を超えた症例

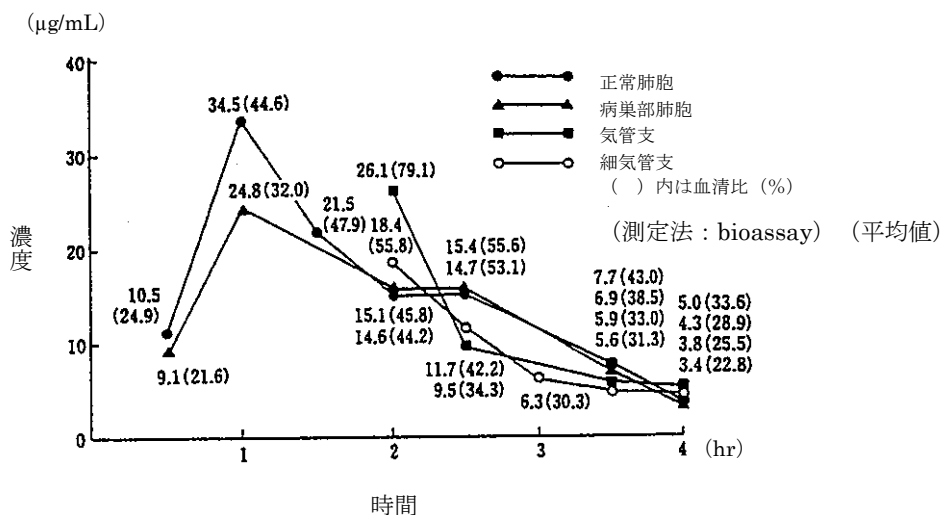
MIC：日本化学療法学会標準測定法に準じて測定（接種菌量：10⁶ CFU/mL、10⁸ CFU/mL）（測定法：bioassay）

(5) その他の組織への移行性

喀痰、胆嚢、胆汁、腹腔内滲出液、子宮、子宮付属器、骨盤死腔滲出液等の各種体液・組織への移行が認められている [40]。

1) 肺組織内への移行性

開胸腫瘍摘出術、肺葉切除術施行患者 21 例に 1 g (力価) 1 時間点滴静注した場合の濃度は、図VII-5 のような移行が認められた [41]。



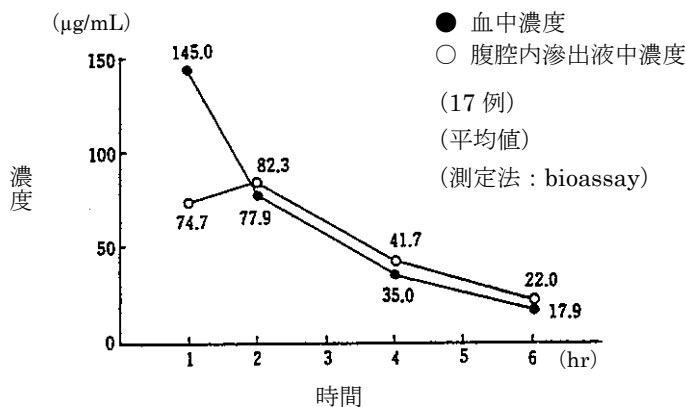
図VII-5 開胸術施行患者における 1 g (力価) 1 時間点滴静注時の肺組織内濃度

2) 胆汁中への移行性

胆汁移行については、T 字管設置の患者 12 例に本剤 1 g (力価) 静注した場合は、3~4 時間後に平均 66 µg/mL の最高濃度が得られ、5~6 時間後でも平均 48 µg/mL を示した [40]。

3) 腹腔内滲出液中への移行性

胃癌患者 17 例の術後に、2 g (力価) を 1 時間点滴静注した場合の腹腔内滲出液中濃度は、投与後 2 時間で 82.3 µg/mL の最高値を示し、以後は血中濃度と同様に推移した [42]。



図VII-6 胃癌術後患者における 2 g (力価) 1 時間点滴静注時の腹腔内滲出液中濃度

4) 子宮、子宮付属器組織内濃度

子宮筋腫で子宮単純全摘術施行患者 18 例に 1 g (力価) を静注したときの平均最高組織内濃度を下表に示す。子宮及び子宮付属器の各組織に移行が認められた [31]。

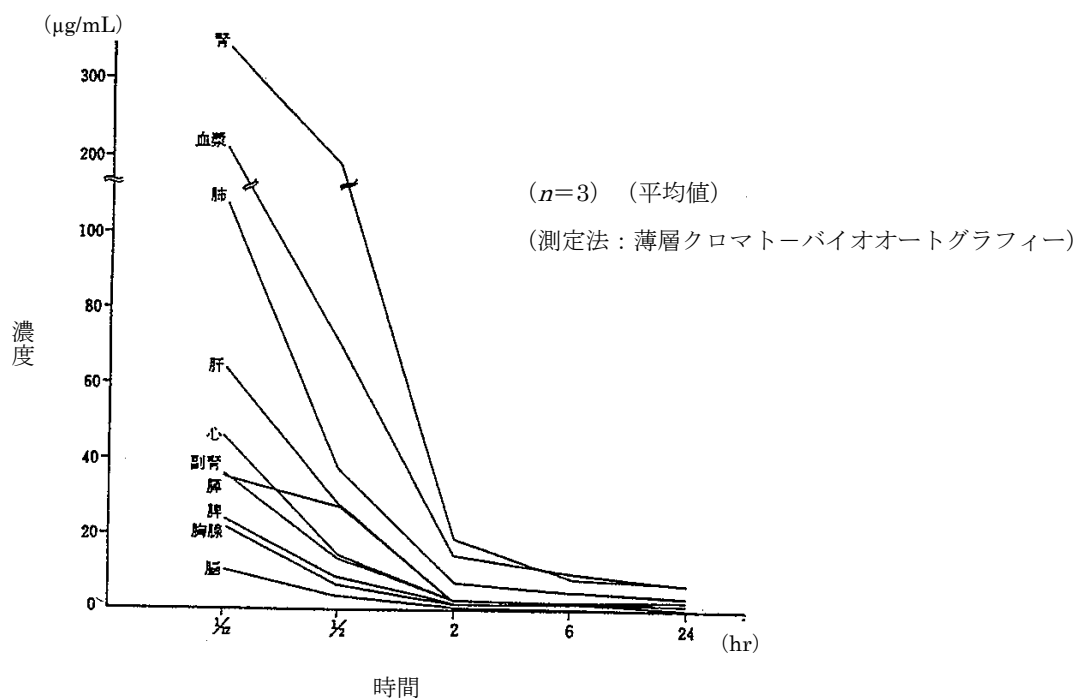
表VII-8 子宮単純全摘術施行患者における 1 g (力価) 静注時の子宮及び子宮付属器の組織内濃度

部位	卵巣	卵管	子宮漿膜	子宮筋層	子宮内膜	子宮頸部
平均最高濃度 (μg/g)	21.8	32.0	44.1	28.0	27.8	24.9

(測定法: bioassay) (平均値)

5) 臓器・組織内分布

¹⁴C-標識 LMOX 40 mg (40 μCi) /kg をラット (SD 系、n=3) に単回静脈内投与したときの各臓器内濃度を図VII-7 に示した。投与 5 分後では腎臓、血漿、肺、肝臓、心臓の順に高濃度を示し、その後減少した。24 時間後のこれらの臓器では LMOX はほとんど認められなかった [43]。



図VII-7 ラットにおける LMOX の臓器内分布

(6) 血漿蛋白結合率

限外ろ過法にて測定した血清蛋白結合率は 60% であった [28]。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

生体内では代謝されない [40]。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

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活性比、存在比率

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

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

シオマリンは腎を主要排泄経路とし、その腎排泄は糸球体ろ過によると考えられる [44]。

(2) 排泄率

主として腎より排泄され、健康成人 8 例に本剤 1 回 0.5 g（力価）又は 26 例に 1 g（力価）静注後の尿中排泄率は、2 時間までに約 50～60%、6 時間までに約 75～80%であり、15 例に 1 回 1 g（力価）又は 6 例に 2 g（力価）1 時間点滴静注後の尿中排泄率は、2 時間までに約 45～55%、6 時間までに約 74～83%であった。

また、健康成人 4 例に 1 g（力価）静注時の 6～8 時間での尿中濃度は約 145 µg/mL であった [40]。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析：17.8%（12 時間まで） [44]

(2) 血液透析：82～90%（5 時間透析） [45]

10. 特定の背景を有する患者

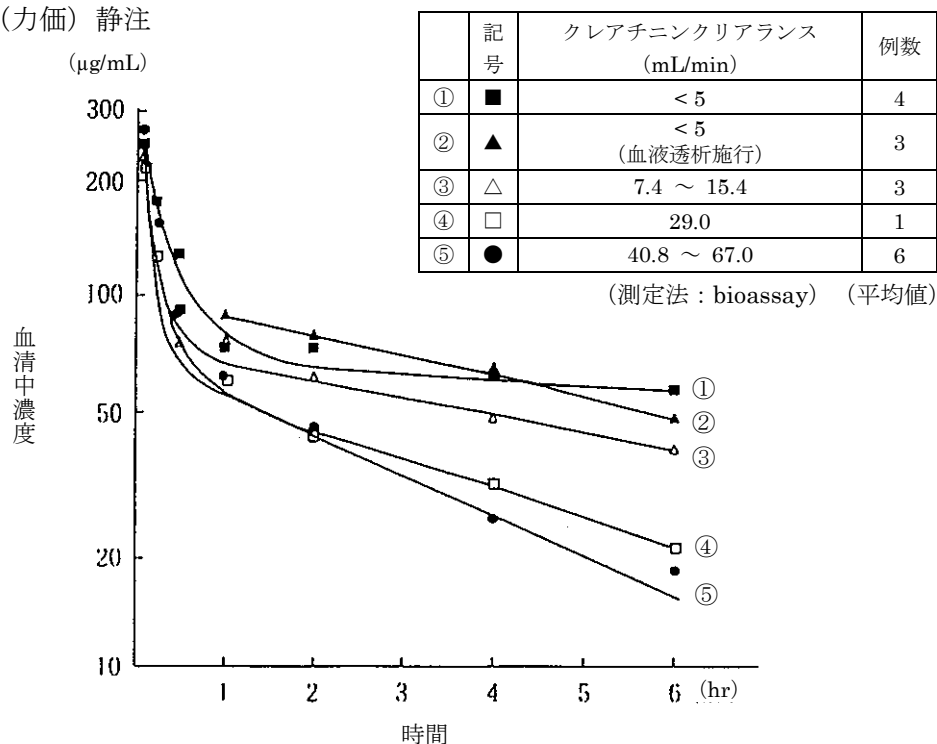
(1) 腎機能障害患者

腎機能障害患者に本剤 1 g (力価) 静注時の血清中濃度を図VII-8 に、薬物動態パラメータを表VII-9 に示す。腎機能の低下に伴い、血中半減期の延長及び尿中排泄遅延が認められた。

したがって、腎機能障害患者に対する場合には投与量並びに投与間隔の適切な調節が必要である [44] [46] [47]。

「VIII. 6. (2) 腎機能障害患者」の項参照

1 g (力価) 静注



図VII-8 血清中濃度 (腎機能障害患者、静注)

表VII-9 薬物動態パラメータ (腎機能障害患者、1 g (力価) 静注)

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

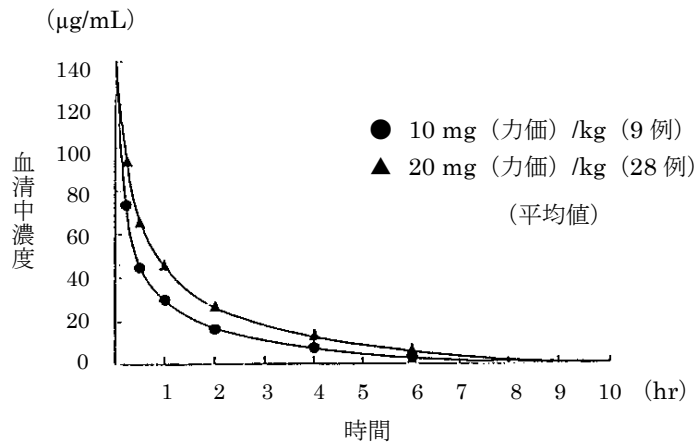
N.T.: 測定せず

(測定法: bioassay) (平均値)

(2) 小児

腎機能正常小児への本剤の静注時、1時間点滴静注時の血清中濃度を図VII-9、図VII-10に、薬物動態パラメータを表VII-10、表VII-11にそれぞれ示す [48]。

① 静注時



図VII-9 血清中濃度 (腎機能正常小児、静注)

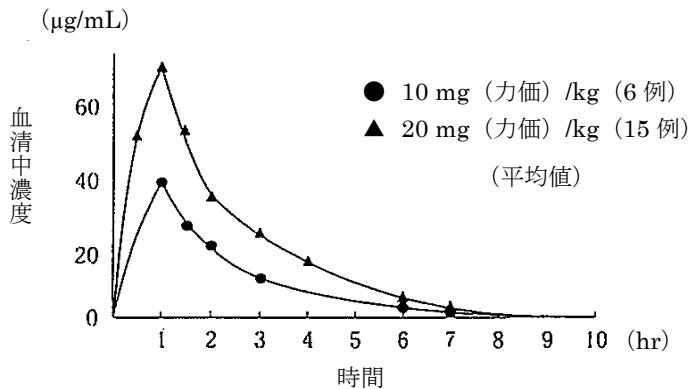
表VII-10 薬物動態パラメータ (腎機能正常小児、静注)

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

* : 血清中濃度 (投与 15 分値)

(測定法 : bioassay) (平均値)

② 1時間点滴静注時



図VII-10 血清中濃度 (腎機能正常小児、1時間点滴静注)

表VII-11 薬物動態パラメータ (腎機能正常小児、1時間点滴静注)

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

(測定法 : bioassay) (平均値)

(3) 高齢者

血清クレアチニン 1.4 mg/dL 以下の高齢者（平均年齢 71 歳）に 1 g（力価）2 時間点滴静注したときの血漿中濃度と $T_{1/2}$ は図 VII-11 のとおりであり、 $T_{1/2}$ は健康成人（平均年齢 28 歳）の約 2 倍に延長した [49]。

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

注 1 : 平均値 ± 標準偏差

(測定法 : bioassay)

注 2 : 平均値

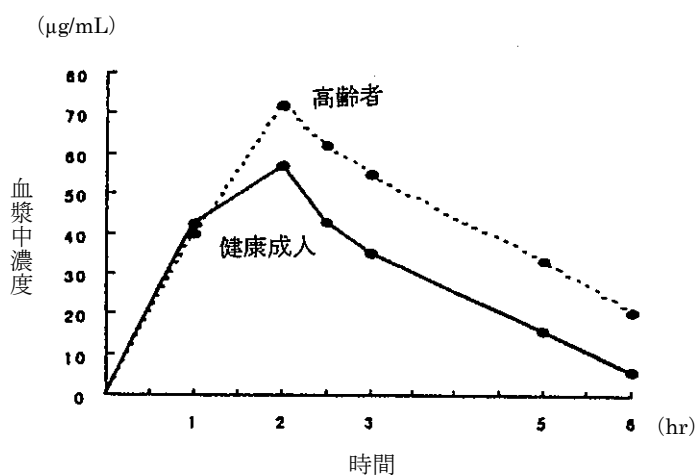


図 VII-11 高齢者及び健康成人における 1 g（力価）2 時間点滴静注時の血漿中濃度の比較

(4) 血液透析患者

血液透析患者 5 例に本剤を透析前又は透析後に静注した（クロスオーバー法）時の血中濃度を図 VII-12 に示す [6]。

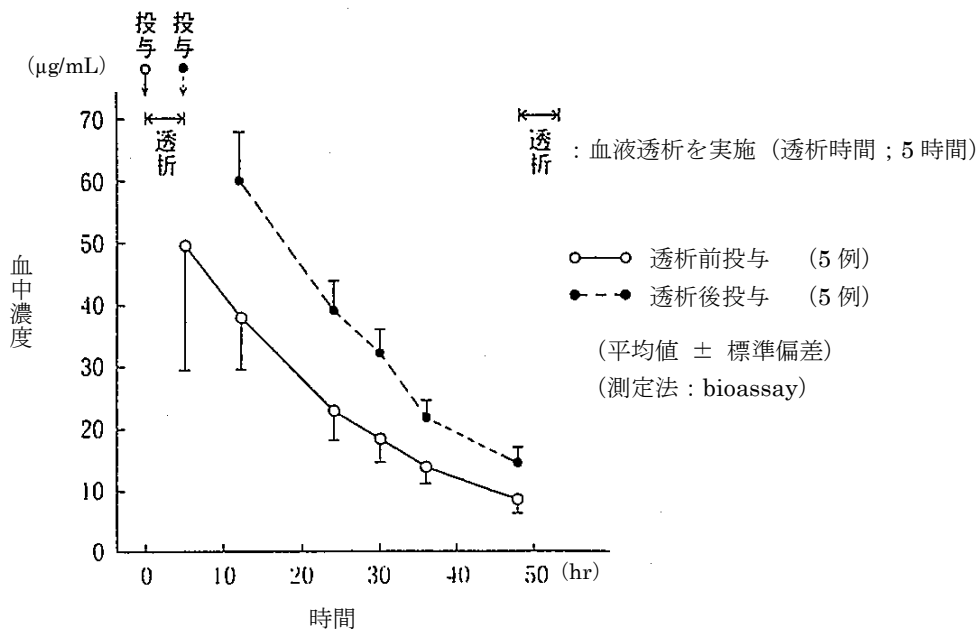


図 VII-12 血中濃度（血液透析患者、静注）

[参 考]

3回の透析前後に各1g（力価）静注時

血液透析患者7例に3回の透析前後に1g（力価）静注投与しても、血中濃度に蓄積性が認められなかったことから、血液透析患者には透析前後にそれぞれ1g（力価）の投与が望ましいとの報告がある [6]。

11. その他

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 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 [9.1.1 参照]

（解説）

本剤の再投与により重篤な過敏症があらわれるおそれがある。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 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。

8.2 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。 [11.1.1 参照]

8.2.1 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。

8.2.2 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。

8.2.3 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。

8.3 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うこと。 [11.1.2 参照]

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 セフェム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者（ただし、本剤に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと）

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しない。 [2.参照]

(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。

9.1.2 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。

9.1.3 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。

9.1.4 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

観察を十分に行うこと。ビタミン K 欠乏症状があらわれることがある。

(解説)

ビタミン K は主に食事から摂取され、同時に腸内細菌の合成により補われている。そのため、経口摂取の不良な患者や非経口栄養の患者等では本剤の投与により腸内細菌が抑制され、ビタミン K 欠乏症状があらわれることがある [50]。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 高度の腎障害のある患者

投与量を減らすか、投与間隔をあけて使用すること。血中濃度が持続する。 [16.6.1 参照]

(解説)

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

「VII. 10. (1) 腎機能障害患者」の項参照

9.2.2 腎不全の患者

大量投与すると痙攣等の神経症状を起こすことがある。 [11.1.7 参照]

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。低濃度であるがヒトで乳汁中へ移行することが報告されている。 [16.3.1 参照]

(解 説)

「VII. 5. (3) 乳汁への移行性」の項参照

(7) 小児等

設定されていない

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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。

9.8.1 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。

9.8.2 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。

(解 説)

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

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 : 227-236 (PMID : 5492895)

Lawson, D. H. et al. : J. Infect. Dis. 1972 ; 126 : 593-600 (PMID : 4664116)

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

(解 説)

本剤は methyl tetrazole thiol 基 (N-MTT 基) を有しており、N-MTT 基を有する薬剤に特有な作用として、アルコールを摂取した場合、アルデヒド分解酵素を抑制し、アセトアルデヒドが蓄積されることがある [29]。

[参 考]

Buening, M. K. et al. : JAMA. 1981 ; 245 : 2027 (PMID : 6453241)

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック（0.1%未満）、アナフィラキシー（頻度不明）

ショック、アナフィラキシー（呼吸困難、全身潮紅、浮腫等）を起こすことがある。〔8.2 参照〕

11.1.2 急性腎障害（頻度不明）

急性腎障害等の重篤な腎障害があらわれることがある。〔8.3 参照〕

11.1.3 汎血球減少、溶血性貧血（いずれも頻度不明）

11.1.4 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。

11.1.5 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）（いずれも頻度不明）

11.1.6 間質性肺炎、PIE 症候群（いずれも頻度不明）

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。

11.1.7 痙攣（頻度不明）

〔9.2.2 参照〕

(2) その他の副作用

11.2 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	発疹、発熱	そう痒	蕁麻疹、発赤
血液	好酸球増多、貧血（赤血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少）	血小板減少、プロトロンビン時間延長	顆粒球減少
腎臓	BUN 上昇	クレアチニン上昇、蛋白尿	乏尿
肝臓	AST 上昇、ALT 上昇、Al-P 上昇	ビリルビン上昇	
消化器	悪心、下痢	嘔吐、食欲不振	
菌交代症			口内炎、カンジダ症
ビタミン欠乏症			ビタミン K 欠乏症状（低プロトロンビン血症、出血傾向等）、ビタミン B 群欠乏症状（舌炎、口内炎、食欲不振、神経炎等）
その他	頭痛、全身倦怠感		

◆ 副作用頻度一覧表等

1) 承認時の副作用及び臨床検査値の変動

承認時における安全性評価対象例 1938 例（静注、点滴静注、筋注*投与例を含む）中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 124 例（6.40%）に認められた [51]。

（※：シオマリン筋注用は販売中止）

表Ⅷ-1 承認時までの副作用等の発現状況

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

2) 市販後の使用成績調査での副作用及び臨床検査値の異常変動

再審査終了時における安全性評価対象例 29000 例（静注、点滴静注、筋注*投与例を含む）中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 1204 例（4.15%）に認められた [51]。

（※：シオマリン筋注用は販売中止）

表Ⅷ-2 使用成績調査での副作用等の発現状況

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

（調査期間：1981. 12～1987. 12）

厚生省薬務局安全課：医薬品副作用情報 No. 101, 1990. p24-26

3) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

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

表Ⅷ-3 使用成績調査での背景別副作用の発現状況

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

（調査期間：1981.12～1987.12）

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

直接クームス試験陽性を呈することがある。

（解説）

セフェム系抗生物質の投与により赤血球膜が変化し、これに血漿蛋白成分が付着して非特異的に凝集が起こるために、直接クームス試験が陽性を呈することがある [52]。

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1. 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤 1 瓶に 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。

14.1.2 調製後は速やかに使用すること。なお、やむを得ず保存を必要とする場合でも、室温保存では 24 時間以内に、冷蔵庫保存では 72 時間以内に使用すること。

14.2. 薬剤投与時の注意

静脈内注射時は、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。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

(解 説)

「IX. 2. (7) その他の特殊毒性」の項参照

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」の項参照

(2) 安全性薬理試験

マウス (ddY系、DS系)、ラット (SD系、Wistar系)、モルモット (Hartley系)、ウサギ (日本白色種)、ネコ、イヌ (ビーグル) を用いて中枢神経系、神経・筋接合部、呼吸・循環系、自律神経系、利尿、平滑筋臓器、胆汁分泌に及ぼす影響及び大量投与時の急性中毒症状を検討したが、臨床特に関心となる作用や臨床成績での随伴症状に関係があると思われる作用を認めなかった [53]。

(3) 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

表Ⅸ-1 急性毒性 [54]

(LD₅₀, mg/kg)

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

* : 死亡例なし

LD₅₀ : 50%致死量

(2) 反復投与毒性試験

表Ⅸ-2 亜急性毒性 [55] [56] [57]

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

表Ⅸ-3 慢性毒性 [58] [59]

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

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験

ラット (SD 系) に 500~2000 mg/kg/日 (雄: 6 週齢から同居前 9 週間、同居中及び 21 週齢まで、雌: 11 週齢から同居前 14 日間、同居中及び妊娠 7 日まで) の投与 (雌-静脈内、雄-腹腔内) で、雌雄の生殖能力、胎児への影響は認められなかった。最大無作用量は 2000 mg/kg/日であった [60]。

2) 胎児の器官形成期投与試験

ラット (SD 系) に 500~2000 mg/kg/日 (妊娠 7~17 日) の静脈内投与で催奇形性作用はみられず、胎児へのその他の影響も認められなかった。最大無作用量は 2000 mg/kg/日であった [61]。

3) 周産期及び授乳期投与試験

ラット (SD 系) に 500~2000 mg/kg/日 (妊娠 17 日~分娩後 21 日) の静脈内投与で母動物 (F₀) の分娩及び哺育への影響は認められなかったが、出生児 (F₁) の死産児数及び出生後 48 時間以内の新生児死亡率が軽度増加した。また、F₁ の出生児 (F₂) には異常は認められなかった。最大無作用量は 1000 mg/kg/日であった [62]。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

1) 抗原性試験

マウス (A/J、C3H/He、C57BL、DS 系、ICR 系)、モルモット (Hartley 系) 及びウサギ (系統不明) を用いた抗原性試験において、LMOX は抗体産生及び過敏症誘発原性を示さず、セフェム系 (CET*1、CEZ) あるいはペニシリン系 (PCG*2、ABPC) 薬剤との間にも免疫学的交差反応性は示さなかった [63]。

*1: セファロチン

*2: ベンジルペニシリン

2) クームス試験

ヒト赤血球に LMOX 40 mg/mL の高濃度を作用させて直接クームス反応試験を行ったが、陽性化はみられなかった (*in vitro*) [63]。

3) 腎毒性

ウサギ (JW-NIBS 系白色種) に LMOX を 500 mg/kg (雄 3 羽、雌 3 羽) 及び 2000 mg/kg (雄 3 羽、雌 2 羽) 単回耳静脈内投与した結果、LMOX の腎毒性は弱いことが示された [64]。

表IX-4 腎毒性試験 (単回耳静脈内投与)

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

- : 異常なし、± : やや軽度、+1 : 軽度、+2 : 中等度、+3 : 強度

- : 異常なし、↑ : 軽度、↑↑ : 中等度、↑↑↑ : 強度

4) 精子形成抑制作用

生後 6 日齢の幼若雄ラット (SD 系、1 群 10 匹) に、LMOX 1000 mg/kg/日を 35 日間連続皮下投与したとき、軽度の精子形成抑制 (精母細胞の減少) がみられた [65]。

「VIII. 12. (2) 非臨床試験に基づく情報」の項参照

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：シオマリン静注用 1g 処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ラタモキシセフナトリウム 該当しない

2. 有効期間

有効期間：2年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：フルマリン静注用 0.5g、1g、フルマリンキット静注用 1g、
ベストコール静注用 0.5g、1g、
クラフォラン注射用 0.5g、1g 等セフェム系注射用抗生物質

7. 国際誕生年月日

1981年12月7日（日本）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

表X-1 承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名・履歴	製造販売 承認年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始年月日
シオマリン静注用 1g	1981年12月7日	15600EMZ01442000	1981年12月28日	1982年1月18日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

一部変更承認年月日：2005年1月12日

追加承認された内容

再評価結果（薬食発第 0930002 号）による「効能・効果」の一部変更

「V. 1. 効能又は効果」の項参照

10. 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：1989年9月5日

薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの結果を得た。

再評価結果公表年月日：2004年9月30日

製造（輸入）承認事項の一部を変更すれば薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再評価結果（薬食発第0930002号）を得て、「X. 9. 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。

11. 再審査期間

6年：1981年12月7日～1987年12月6日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

表X-2 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
シオマリン静注用 1g	6133400F3025	6133400F3025	111097501	646130037

14. 保険給付上の注意

設定されていない

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. 東京：廣川書店；2016. C-5680-5684
2. 幸保文治著：輸液中における注射剤の配合変化. 東京：医薬ジャーナル社；1981. p300
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 第二版 (<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000573655.pdf>)
4. Bolton, W. K. et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 1980 ; 18 : 933-938 198001142
5. Lam, M. et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 1981 ; 19 : 461-464 198101363
6. 北島和一ほか：臨床透析. 1987 ; 3 : 1833-1837 198701334
7. 松本慶蔵：Jpn. J. Antibiot. 1982 ; 35 : 704-713 (PMID : 6212703) 198201913
8. 横田健ほか：Chemotherapy. 1980 ; 28 (S-7) : 29-34 198000116
9. 社内資料：24時間連続作用時の *in vitro* 殺菌作用 198101622
10. 吉田正ほか：Chemotherapy. 1980 ; 28 (S-7) : 86-131 198000111
11. 小林とよ子ほか：Chemotherapy. 1980 ; 28 (S-7) : 42-52 198000114
12. 五島瑳智子ほか：Chemotherapy. 1980 ; 28 (S-7) : 1-28 198000117
13. 西野武志ほか：Chemotherapy. 1980 ; 28 (S-7) : 52-76 198000113
14. 真山三賀雄ほか：Chemotherapy. 1980 ; 28 (S-7) : 139-162 198001141
15. 三橋進ほか：Chemotherapy. 1980 ; 28 (S-7) : 35-42 198000115
16. 阿南直美ほか：Jpn. J. Antibiot. 2018 ; 71 : 129-156 201800355
17. 阿南直美ほか：Jpn. J. Antibiot. 2018 ; 71 : 193-223 201800415
18. 松浦真三ほか：Chemotherapy. 1980 ; 28 (S-7) : 171-177 198000136
19. 五島瑳智子ほか：Chemotherapy. 1982 ; 30 (S-1) : 26-50 198200269
20. 五島瑳智子ほか：Chemotherapy. 1982 ; 30 (S-3) : 44-62 198201629
21. 五島瑳智子ほか：Chemotherapy. 1983 ; 31 (S-1) : 30-47 198302046
22. 五島瑳智子ほか：Chemotherapy. 1983 ; 31 (S-3) : 46-68 198302047
23. 五島瑳智子ほか：Chemotherapy. 1984 ; 32 (S-7) : 39-62 198402370
24. 五島瑳智子ほか：Chemotherapy. 1987 ; 35 (S-1) : 1-21 198701913
25. 藤村享滋ほか：日本化学療法学会雑誌. 2008 ; 56 : 543-561 200802823
26. 吉田勇ほか：日本化学療法学会雑誌. 2008 ; 56 : 562-579 200802824
27. 塩野義製薬集計；山田秀雄ほか：Chemotherapy. 1980 ; 28 (S-7) : 251-262 [198000129] を含む計 5 文献
28. 吉田正ほか：Chemotherapy. 1980 ; 28 (S-7) : 194-206 198000133
29. Buening, M. K. et al. : JAMA. 1981 ; 245 : 2027 (PMID : 6453241) 198100196
30. 山田秀雄ほか：Chemotherapy. 1980 ; 28 (S-7) : 251-262 198000129
31. 張南薫ほか：Chemotherapy. 1980 ; 28 (S-7) : 892-901 198000550
32. 松田静治ほか：Chemotherapy. 1980 ; 28 (S-7) : 883-891 198000549
33. 高瀬善次郎ほか：Chemotherapy. 1980 ; 28 (S-7) : 924-934 198000559
34. 本村龍太郎ほか：Chemotherapy. 1980 ; 28 (S-7) : 953-965 198000562
35. 目黒英典ほか：Jpn.J.Antibiot. 1981 ; 34 : 599-607 (PMID : 6457168) 198100089
36. 堀誠ほか：Jpn. J. Antibiot. 1981 ; 34 : 764-781 (PMID : 6457175) 198100088
37. 寺島周ほか：Jpn. J. Antibiot. 1981 ; 34 : 747-756 (PMID : 6457173) 198100086
38. 南谷幹夫ほか：Jpn. J. Antibiot. 1981 ; 34 : 608-617 (PMID : 6457169) 198100105
39. 小林裕ほか：Jpn. J. Antibiot. 1981 ; 34 : 587-598 (PMID : 6457167) 198100100
40. 社内資料：吸収・分布・代謝・排泄ヒトでの試験 (シオマリン静注用 1 g) 202100087
41. 今泉宗久ほか：Jpn. J. Antibiot. 1983 ; 36 : 2081-2092 (PMID : 6655826) 198300230
42. 塚田昭一ほか：基礎と臨床. 1985 ; 19 : 4307-4312 198500674
43. 菅野浩一ほか：Chemotherapy. 1980 ; 28 : 207-235 198000132
44. 上田泰ほか：Chemotherapy. 1980 ; 28 (S-7) : 370-387 198000201
45. 本庄昭：腎と透析. 1984 ; 17 : 731-733 198402357

- | | |
|--|-----------|
| 46. 青木信樹ほか：Chemotherapy. 1980；28 (S-7)：361-369 | 198000202 |
| 47. 西本幸男ほか：Chemotherapy. 1980；28 (S-7)：523-529 | 198000239 |
| 48. 塩野義製薬集計；目黒英典ほか：Jpn.J.Antibiot. 1981；34：599-607
(PMID：6457168)〔198100089〕を含む計6文献 | |
| 49. 島田馨ほか：最新医学. 1981；36：1006-1012 | 198101001 |
| 50. 内田清久：感染症. 1985；15：161-168 | 198501600 |
| 51. 厚生省薬務局安全課：医薬品副作用情報 No.101. 1990. p24-26 | |
| 52. 大谷英樹ほか：臨床と薬物治療. 1992；11：230 | 199202381 |
| 53. 山本研一ほか：Chemotherapy. 1980；28 (S-7)：1158-1190 | 198001144 |
| 54. 小林文彦ほか：Chemotherapy. 1980；28 (S-7)：1002-1006 | 198000568 |
| 55. 村岡義博ほか：Chemotherapy. 1980；28 (S-7)：1072-1088 | 198001116 |
| 56. 小林文彦ほか：Chemotherapy. 1980；28 (S-7)：1007-1028 | 198001118 |
| 57. 小林文彦ほか：Chemotherapy. 1980；28 (S-7)：1029-1071 | 198001117 |
| 58. 村岡義博ほか：Chemotherapy. 1980；28 (S-7)：1089-1107 | 198001145 |
| 59. 村岡義博ほか：Jpn. J. Antibiot. 1982；35：222-239 (PMID：6461778) | 198201656 |
| 60. 小林文彦ほか：Chemotherapy. 1980；28 (S-7)：1108-1118 | 198001115 |
| 61. 長谷川靖彦ほか：Chemotherapy. 1980；28 (S-7)：1119-1141 | 198001114 |
| 62. 小林文彦ほか：Chemotherapy. 1980；28 (S-7)：1142-1157 | 198001113 |
| 63. 原田稔ほか：Chemotherapy. 1980；28 (S-7)：1191-1201 | 198001112 |
| 64. 原田喜男ほか：Chemotherapy. 1980；28 (S-7)：1202-1225 | 198001111 |
| 65. 社内資料：幼若雄ラットの精子形成に対する影響 | 198503946 |

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

主な外国（欧・米・カナダ・豪）では発売されていない（2022年1月現在）。

[参 考]

表XII-1 外国での発売状況

販売名	会社名	国名
Shiomarin	Hainan Hailing Chemipharma Corporation Ltd.	中華人民共和国

2022年1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

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

該当資料なし

®：登録商標



SHIONOGI

製造販売元

塩野義製薬株式会社

大阪市中央区道修町3-1-8