

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

処方箋医薬品^{注)}

合成セファロスポリン製剤 エポセリン[®]坐剤 125 エポセリン[®]坐剤 250

EPOCELIN[®] Suppositories 125 / Suppositories 250
(セフチゾキシムナトリウム坐剤)

剤形	坐剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	坐剤 125mg : 1個中 日局 セフチゾキシムナトリウム 125mg (力価) を含有 坐剤 250mg : 1個中 日局 セフチゾキシムナトリウム 250mg (力価) を含有
一般名	和名：セフチゾキシムナトリウム 洋名：Ceftizoxime Sodium
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：1986年7月1日 薬価基準収載年月日：1986年8月25日 発売年月日：1986年10月1日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	販売元：日本ジェネリック株式会社 製造販売元：長生堂製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本ジェネリック株式会社 お客様相談室 TEL 0120-893-170 FAX 0120-893-172 医療関係者向けホームページ： http://www.nihon-generic.co.jp/medical/index.html

本IFは2019年4月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

<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、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」(<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>)から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する PMDA ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

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

2. IF とは

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

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

[IF の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

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

[IF の発行]

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

3. IF の利用にあたって

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

電子媒体の IF については, PMDA 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 PMDA ホームページで確認する。

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

4. 利用に際しての留意点

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

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

(2013 年 4 月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	
1. 開発の経緯	6
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	7
15. 刺激性	19
16. その他	20
II. 名称に関する項目	
1. 販売名	8
2. 一般名	8
3. 構造式又は示性式	8
4. 分子式及び分子量	8
5. 化学名(命名法)	9
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	9
7. CAS 登録番号	9
III. 有効成分に関する項目	
1. 物理化学的性質	10
2. 有効成分の各種条件下における安定性	11
3. 有効成分の確認試験法	11
4. 有効成分の定量法	11
IV. 製剤に関する項目	
1. 剤形	12
2. 製剤の組成	13
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法	13
4. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意	13
5. 製剤の各種条件下における安定性	13
6. 溶解後の安定性	18
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	18
8. 溶出性	18
9. 生物学的試験法	18
10. 製剤中の有効成分の確認試験法	18
11. 製剤中の有効成分の定量法	19
12. 力価	19
13. 混入する可能性のある夾雑物	19
14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	19
V. 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	21
2. 用法及び用量	21
3. 臨床成績	22
VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	25
2. 薬理作用	25
VII. 薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移・測定法	38
2. 薬物速度論的パラメータ	39
3. 吸収	40
4. 分布	40
5. 代謝	41
6. 排泄	42
7. トランスポーターに関する情報	43
8. 透析等による除去率	43
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	44
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	44
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	44
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	44
5. 慎重投与内容とその理由	44
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	45
7. 相互作用	45
8. 副作用	46
9. 高齢者への投与	50
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与	50

11. 小児等への投与	50
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	50
13. 過量投与	50
14. 適用上の注意	50
15. その他の注意	51
16. その他	51

XⅢ. 備考

その他の関連資料	61
----------	----

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	52
2. 毒性試験	52

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	55
2. 有効期間又は使用期限	55
3. 貯法・保存条件	55
4. 薬剤取扱い上の注意点	55
5. 承認条件等	55
6. 包装	56
7. 容器の材質	56
8. 同一成分・同効薬	56
9. 国際誕生年月日	56
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	56
11. 薬価基準収載年月日	56
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	56
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	57
14. 再審査期間	57
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	57
16. 各種コード	57
17. 保険給付上の注意	57

XⅠ. 文献

1. 引用文献	58
2. その他の参考文献	59

XⅡ. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	60
2. 海外における臨床支援情報	60

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

エポセリン®坐剤 125 及びエポセリン®坐剤 250 は、セフチゾキシムナトリウムを有効成分とする合成セファロスポリン製剤である。

セフチゾキシムナトリウムは、藤沢薬品工業株式会社(現：アステラス製薬株式会社)中央研究所において開発されたセファロスポリン系誘導体で、7 位に aminothiazolyl-methoxyimino 基を有し、3 位に置換基のない構造式を持つ第三世代のセフェム系抗生物質である。

本剤は、静注時のみならず筋注時にも速やかに高い血清中濃度が得られ、喀痰、胆汁、髄液等へも高濃度に移行することから、まず筋注用製剤、静注用製剤が開発され(現在、製造販売は行われていない)、1981 年 12 月に成人の感染症に対する承認を得た。そして、小児科領域の感染症についても 1985 年 1 月に追加承認を得た。

その後、 β ラクタム系抗生物質の注射剤または経口剤の投与が困難な患者、特に小児に対する有用な薬物投与の手段として坐剤に注目し、直腸からの吸収促進作用に優れかつ直腸粘膜刺激作用の弱いカプリン酸ナトリウム(吸収促進剤)を見出した京都薬品工業株式会社との共同開発により、セフチゾキシムの坐剤化に成功し、1986 年 7 月に坐剤が追加承認され、エポセリン®坐剤 125 及びエポセリン®坐剤 250 として 1986 年 10 月に販売が開始された。

なお、承認後の 1986 年 7 月から市販後調査を実施し 4274 例を収集して再審査申請を行い、1994 年 3 月 4 日付にて薬事法第 14 条第 2 項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しないものとして再審査結果が公示された。

また、抗菌剤有効性再評価の指定を受け再評価申請を行った結果、2004 年 9 月 30 日付にて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ものとして再評価結果が公示された。

その後、2005 年 4 月に長生堂製薬株式会社がアステラス製薬株式会社より承継を受け、製造販売を行っている。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1) 本剤は、合成セファロスポリン製剤である。

(2) 製剤上の特性

本剤に配合された CA-NA (炭素数 10 のカプリン酸ナトリウム塩) は直腸粘膜よりのセフチゾキシムナトリウムの透過性を促進させる作用を有し、本剤を直腸内に挿入した場合にはセフチゾキシムナトリウムの吸収は良好であり、かつ本剤の安定性は高い。

(3) 抗菌力

抗菌スペクトルはグラム陽性菌、グラム陰性菌の広範囲にわたっており、特にグラム陽性球菌ではレンサ球菌属、肺炎球菌、グラム陰性桿菌では大腸菌、クレブシエラ属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、インフルエンザ菌等に対して強い抗菌力を示すほか、シトロバクター属、エンテロバクター属、セラチア属、ペプトストレプトコッカス属、バクテロイデス属及びプレボテラ・メラノジェニカを含む嫌気性菌に対しても優れた抗菌力を示す。作用形式は殺菌的である。^{1~4)} また、各種細菌の産生する β -lactamase に安定で、 β -lactamase 産生菌にも優れた抗菌力を示す。^{1, 5, 6)}

(4) 感染治療効果⁷⁾

マウス実験的感染症(腹腔内感染症、上行性尿路感染症及び呼吸器感染症)において、ED₅₀、生菌数により治療効果を比較した結果、セフチゾキシムナトリウム注射剤とほぼ同等の治療効果が認められた。

(5) 臨床的有用性及び安全性

本剤の投与が有用と考えられる小児呼吸器感染症、尿路感染症患児を対象とした一般臨床試験では、有効率 90%以上と優れた臨床効果あるいは細菌学的効果が得られた。また、入院治療を必要とする肺炎患児を対象とした比較試験では、有効率はセフチゾキシム坐剤 97.1% (34/35)、セフチゾキシム注射剤 93.8% (30/32)であり、セフチゾキシム注射剤に匹敵する効果が認められた⁸⁾。本剤は注射投与に何らかの制約や困難を伴う症例(血管確保の困難な小児や注射による投与が困難な症例等)に新たな治療の道を提供する。安全性については、全試験 321 例中 48 例(15.0%)に副作用が認められたが、下痢あるいは坐剤挿入時の局所刺激性が主なものであり、臨床上特に問題となる所見はなかった⁹⁾。なお、重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー、血液障害、肝障害、腎障害、大腸炎、間質性肺炎、PIE 症候群があらわれることがある。また、類薬による重大な副作用として、皮膚障害があらわれることがある。([VIII.8. (2) 重大な副作用と初期症状]の項参照)

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名：

エポセリン[®]坐剤 125

エポセリン[®]坐剤 250

(2) 洋名：

EPOCELIN[®] Suppositories 125

EPOCELIN[®] Suppositories 250

(3) 名称の由来：

特になし

2. 一般名

(1) 和名(命名法)：

セフトゾキシムナトリウム(JAN)

(2) 洋名(命名法)：

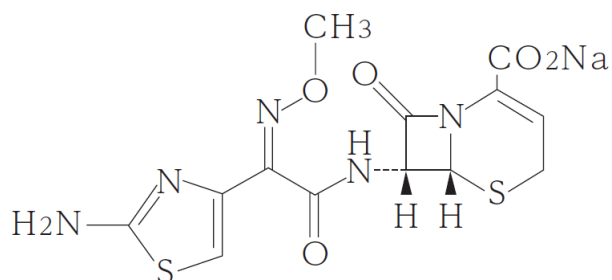
Ceftizoxime Sodium (JAN)

Ceftizoxime (INN)

(3) ステム：

セファロスポラン酸誘導体系抗生物質：cef-

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₃H₁₂N₅NaO₅S₂

分子量：405.38

5. 化学名(命名法)

Monosodium(6*R*,7*R*)-7-[(*Z*)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(methoxyimino)acetylamino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylate
(IUPAC)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

略号 : CZX

開発番号 : FK-749

7. CAS 登録番号

68401-82-1

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状：

白色～淡黄色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性：

1) 原薬

水に極めて溶けやすく、メタノールに溶けにくく、エタノール(95)にほとんど溶けない。

2) 原薬が塩の場合：遊離酸又は塩基の溶解性

水又はメタノールに極めて溶けにくく、エタノール(95)、アセトン、酢酸エチル、クロロホルム、1-プロパノール又は2-プロパノールにほとんど溶けない。

(3) 吸湿性：

臨界湿度：約 90% (25℃)

(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点：

融点：約 260℃(分解)

(5) 酸塩基解離定数：

pKa₁：約 2.95 (2-アミノチアゾール環のアミノ基)

pKa₂：約 2.78 (セファロsporin母核のカルボキシル基)

(6) 分配係数：

3.0×10^{-4} (1-オクタノール/水系)

(7) その他の主な示性値：

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ ：+ 125 ～ + 145° (脱水物に換算したもの 0.25g, 水, 25mL, 100mm)

吸光度 $E_{1cm}^{1\%}$ (235nm)：410 ～ 450 (脱水物に換算して 1.6mg, 水, 100mL)

pH：1.0g を水 10mL に溶かした液の pH は 6.0 ～ 8.0 である。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 固体状態における安定性

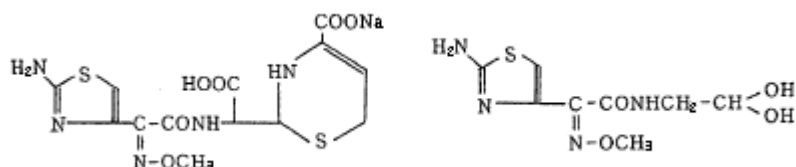
保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果
40℃, 75%RH	ポリエチレン袋+缶 (2重)	6ヵ月	性状・確認試験・水分・pH・旋光度・純度試験・含量	変化なし

(2) 溶液状態における安定性

水溶液の安定な pH 域：2.0 ～ 7.0

(3) 苛酷試験による主生成物

100℃, 120 時間保存したときの生成物



3. 有効成分の確認試験法

日局「セフチゾキシムナトリウム」の確認試験による。

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)
- (3) 核磁気共鳴スペクトル測定法
- (4) ナトリウム塩の定性反応(1)

4. 有効成分の定量法

日局「セフチゾキシムナトリウム」の定量法による。

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 投与経路：

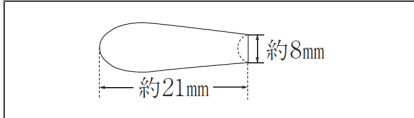
直腸

(2) 剤形の区別, 外観及び性状：

坐剤 125mg

剤形・性状：白色～帯黄白色の紡錘形坐剤

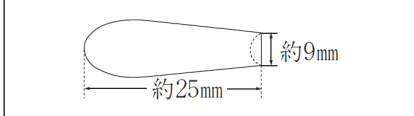
外形：

	全長	約 21 mm
	重量	750 mg

坐剤 250mg

剤形・性状：白色～帯黄白色の紡錘形坐剤

外形：

	全長	約 25 mm
	重量	1250mg

(3) 製剤の物性：

本剤は、日本薬局方 融点測定法により試験を行うとき、その融点は 34 ～ 37℃である。

(4) 識別コード：

坐剤 125mg： $\begin{matrix} \text{CH} \\ \text{1E} \end{matrix}$

坐剤 250mg： $\begin{matrix} \text{CH} \\ \text{2E} \end{matrix}$

(5) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 安定な pH 域等：

該当しない

(6) 無菌の有無：

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量：

坐剤 125mg：1 個中 日局 セフチゾキシムナトリウム 125mg (力価) 含有

坐剤 250mg：1 個中 日局 セフチゾキシムナトリウム 250mg (力価) 含有

(2) 添加物：

坐剤 125mg	坐剤 250mg
カプリン酸ナトリウム, ハードファット	

(3) 添付溶解液の組成及び容量：

該当しない

3. 用時溶解して使用する製剤の調製法

該当しない

4. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 長期安定性試験

坐剤 125mg¹⁰⁾

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

保存形態	試験項目	開始時	2年
最終包装製品 (坐剤用プラスチック製容器)	性状	適合	適合
	確認試験	適合	適合
	溶融温度試験	35℃	36℃
	水分	適合	適合
	力価試験	セフチゾキシム ナトリウム	98.8%
定量試験	カプリン酸 ナトリウム	101.8%	102.3%

長期保存試験(15℃, 30 ヶ月)の結果, 外観及び含量等は規格の範囲内であり, 冷所保存における 2 年間の安定性が確認された。

保存形態	試験項目	開始時	3 ヶ月	6 ヶ月	12 ヶ月	18 ヶ月	24 ヶ月	30 ヶ月	
坐剤用プラスチック製容器 + アルミピロー	性状	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	
	水分	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	
	溶融温度試験	35.1℃	34.8℃	34.8℃	34.9℃	34.8℃	34.9℃	34.8℃	
	力価試験	セフチゾキシムナトリウム	101.2 %	102.0 %	101.5 %	100.3 %	102.0 %	100.2 %	99.8 %
	定量試験	カプリン酸ナトリウム	99.2 %	99.1 %	99.5 %	98.2 %	100.9 %	101.0 %	100.6 %

坐剤 250mg¹¹⁾

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

保存形態	試験項目	開始時	2 年	
最終包装製品 (坐剤用プラスチック製容器)	性状	適合	適合	
	確認試験	適合	適合	
	溶融温度試験	36℃	36℃	
	水分	適合	適合	
	力価試験	セフチゾキシムナトリウム	102.3%	102.1%
	定量試験	カプリン酸ナトリウム	101.2%	101.0%

長期保存試験(15℃, 30ヵ月)の結果, 外観及び含量等は規格の範囲内であり, 冷所保存における2年間の安定性が確認された。

保存形態	試験項目	開始時	3ヵ月	6ヵ月	12ヵ月	18ヵ月	24ヵ月	30ヵ月	
坐剤用プラスチック製容器 + アルミピロー	性状	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	
	水分	適合	適合	適合	適合	適合	適合	適合	
	溶融温度試験	35.2℃	34.9℃	34.8℃	34.5℃	34.8℃	34.9℃	34.8℃	
	力価試験	セフチゾキシムナトリウム	100.6%	100.9%	101.1%	101.2%	100.7%	99.2%	100.1%
	定量試験	カプリン酸ナトリウム	99.2%	99.2%	99.7%	99.6%	99.1%	100.5%	99.5%

(2) 苛酷試験

坐剤 125mg

苛酷試験の結果, いずれの項目もほとんど変化を認めず安定であった。

保存条件	保存形態	試験項目	開始時	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月	6ヵ月	
30±1℃	坐剤用プラスチック製容器 + アルミピロー	性状	適合	適合	適合	適合	適合	
		水分	適合	適合	適合	適合	適合	
		溶融温度試験	35.1℃	34.8℃	35.1℃	34.7℃	34.6℃	
		力価試験	セフチゾキシムナトリウム	100.9%	103.4%	99.4%	100.8%	101.3%
		定量試験	カプリン酸ナトリウム	99.5%	99.5%	97.2%	99.3%	99.9%

苛酷試験の結果, 外観が経日によりわずかに黄白色を帯びる以外, ほとんど変化を認めず安定であった。

保存条件	保存形態	試験項目	開始時	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月	
30±1℃, 75%RH	坐剤用プラスチック製容器	性状	適合 (白色)	適合 (微帯黄白色)	適合 (微帯黄白色)	適合 (帯黄白色)	
		水分	適合	適合	適合	適合	
		溶融温度試験	35.1℃	34.5℃	34.9℃	33.5℃	
		力価試験	セフチゾキシムナトリウム	100.9 %	101.0 %	101.1 %	102.4 %
		定量試験	カプリン酸ナトリウム	99.5 %	100.6 %	100.6 %	99.7 %

苛酷試験の結果, 外観が経日によりわずかに黄白色を帯びる以外, ほとんど変化を認めず安定であった。

保存条件	保存形態	試験項目	開始時	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月	
室内散光 (500lux)	坐剤用プラスチック製容器	性状	適合 (白色)	適合 (微帯黄白色)	適合 (微帯黄白色)	適合 (帯黄白色)	
		水分	適合	適合	適合	適合	
		溶融温度試験	35.1℃	34.8℃	35.0℃	34.7℃	
		力価試験	セフチゾキシムナトリウム	100.9 %	99.9 %	99.9 %	101.6 %
		定量試験	カプリン酸ナトリウム	99.5 %	98.7 %	100.7 %	99.1 %

坐剤 250mg

苛酷試験の結果, いずれの項目もほとんど変化を認めず安定であった。

保存条件	保存形態	試験項目	開始時	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月	6 ヶ月	
30±1℃	坐剤用プラスチック製容器 + アルミピロー	性状	適合	適合	適合	適合	適合	
		水分	適合	適合	適合	適合	適合	
		溶融温度試験	35.2℃	34.6℃	34.9℃	35.1℃	34.4℃	
		力価試験	セフチゾキシムナトリウム	100.2 %	100.5 %	100.1 %	99.4 %	99.6 %
		定量試験	カプリン酸ナトリウム	99.0 %	98.6 %	100.6 %	100.1 %	98.0 %

苛酷試験の結果, 外観が経日によりわずかに黄白色を帯びる以外, ほとんど変化を認めず安定であった。

保存条件	保存形態	試験項目	開始時	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月	
30±1℃, 75%RH	坐剤用プラスチック製容器	性状	適合 (白色)	適合 (微帯黄白色)	適合 (微帯黄白色)	適合 (帯黄白色)	
		水分	適合	適合	適合	適合	
		溶融温度試験	35.2℃	34.4℃	35.0℃	34.2℃	
		力価試験	セフチゾキシムナトリウム	100.2 %	100.4 %	100.2 %	100.1 %
		定量試験	カプリン酸ナトリウム	99.0 %	99.1 %	99.7 %	100.1 %

苛酷試験の結果, 外観が経日によりわずかに黄白色を帯びる以外, ほとんど変化を認めず安定であった。

保存条件	保存形態	試験項目	開始時	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月	
室内散光 (500lux)	坐剤用プラスチック製容器	性状	適合 (白色)	適合 (微帯黄白色)	適合 (微帯黄白色)	適合 (帯黄白色)	
		水分	適合	適合	適合	適合	
		溶融温度試験	35.2℃	34.5℃	34.8℃	34.3℃	
		力価試験	セフチゾキシムナトリウム	100.2 %	100.8 %	101.3 %	99.2 %
		定量試験	カプリン酸ナトリウム	99.0 %	98.8 %	99.0 %	100.3 %

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)

該当しない

8. 溶出性

該当しない

9. 生物学的試験法

該当しない

10. 製剤中の有効成分の確認試験法

(1) 塩酸 N-(1-ナフチル)エチレンジアミン溶液による呈色反応液は, 紫色を呈する。

(2) 薄層クロマトグラフィー

展開溶媒：アセトン・酢酸エチル・水・ギ酸混液

薄層板：薄層クロマトグラフィー用シリカゲル

判定：試料溶液及び標準溶液から得た主スポットは黄褐色を呈し, それらの R_f 値は等しい。

11. 製剤中の有効成分の定量法

- (1) 円筒平板法
- (2) 液体クロマトグラフィー

12. 力価

本剤の力価は、セフチゾキシム ($C_{13}H_{13}N_5O_5S_2$: 383.40) としての量を質量(力価)で示す。

13. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

14. 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

15. 刺激性

局所刺激性(直腸粘膜に及ぼすカプリン酸ナトリウム添加濃度の影響)

(1) 動物による試験

異なる含量のカプリン酸ナトリウムを添加したセフチゾキシム坐剤を日本白色種ウサギ及び雑犬に単回, SD系ラットに1日2回2日間, ビーグル犬に1日2回2日間及び5週間, また幼若 Wister 系ラット(5, 10 及び 21 日齢)には単回, 幼若ビーグル犬には成熟犬と同様2日間及び5週間直腸内に投与した結果, ウサギへの 125mg 力価坐剤(カプリン酸ナトリウム 3%, 4% 及び 5% 添加)投与では肉眼的観察で直腸粘膜に極めて軽度の発赤がみられ, また, ラット及びイヌの2日間投与試験ではカプリン酸ナトリウムの添加濃度の増加とともに強くなる傾向が認められたが, 成犬での 500mg 力価坐剤(カプリン酸ナトリウム 4% 及び 5% 添加)及び幼若犬での 125mg 力価坐剤(カプリン酸ナトリウム 3% 添加) 5 週間投与試験において, 一般状態並びに投与局所で異常が認められなかったことから, セフチゾキシム坐剤は推定臨床常用量において問題となる刺激作用の発現は全くないものと思われた。

(2) ヒトによる試験

健常成人 8 例について, カプリン酸ナトリウム 3%, 4% または 5% を添加した 500mg 力価坐剤を直腸内投与したときの刺激性を異物感, 排便感, 灼熱感及び疼痛の 4 項目について検討した結果, 3 剤において各項目に明らかな違いはなく, 臨床上特に問題にすべき所見はみられなかったが, 添加率が増加するに従い刺激性がやや増加する傾向にあった。なお, やや刺激性が増加する 4% または 5% 添加の 500mg 力価坐剤を 5 日間連続投与したが, いずれも連続投与により刺激性が増すことはなく, 忍容性にも特に問題はなかった。

16. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

<適応菌種>

セフチゾキシムに感性のレンサ球菌属, 肺炎球菌, 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, ペプトストレプトコッカス属, バクテロイデス属, プレボテラ・メラニノジェニカ

<適応症>

急性気管支炎, 肺炎, 慢性呼吸器病変の二次感染, 膀胱炎, 腎盂腎炎

<効能・効果に関連する使用上の注意>

急性気管支炎への使用にあたっては、「抗微生物薬適正使用の手引き」¹²⁾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, 小児に体重 kg 当りセフチゾキシムとして 1 日 20 ~ 70mg (力価) を, 3 ~ 4 回に分けて肛門内に挿入する。なお, 年齢, 症状により適宜増減する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- (1) 本剤の使用にあたっては, 耐性菌の発現等を防ぐため, 原則として感受性を確認し, 疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。
- (2) 高度の腎障害のある患者では, 血中濃度が持続するので, 腎障害の程度に応じて投与量を減量し, 投与の間隔をあけて使用すること。

<解説>

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

- (2) セフチゾキシム注射剤では腎機能低下に伴い血清中濃度半減期の著明な延長が認められており、セフチゾキシム坐剤においても、血中濃度が長期間持続し副作用の発現頻度が高くなるおそれがあるため、腎障害の程度に応じて投与量を減量したり、投与間隔をあけたりして慎重に投与すべきである。
 ([VII.1.血中濃度の推移・測定法(3)臨床試験で確認された血中濃度]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^{8, 13)}：

比較試験(肺炎)を含む臨床試験の概要は以下のとおりであった。

1) 呼吸器感染症

肺炎球菌, インフルエンザ菌等による気管支炎, 肺炎に対する有効率はそれぞれ 94.3% (50/53 例), 96.1% (74/77 例)であった。また, 小児細菌性肺炎を対象としてセフチゾキシムナトリウム静注剤を対照薬にした比較試験で, 本剤は静注剤と同等の有効性が確認された。

2) 尿路感染症

大腸菌, クレブシエラ属等による尿路感染症(腎盂腎炎, 膀胱炎)に対する有効率は 92.2% (47/51 例)であった。

一般臨床試験⁸⁾

		著効	有効	やや有効	無効	計	有効率(%)
呼吸器感染症	肺炎	46	28	2	1	77	96.1
	気管支炎	34	16	2	1	53	94.3
	小計	80	44	4	2	130	95.4
尿路感染症	腎盂腎炎	9	1	1		11	90.9
	膀胱炎	1	1			2	100.0
	尿路感染症	22	13	1	2	38	92.1
	小計	32	15	2	2	51	92.2
合計		112	59	6	4	181	94.5

比較試験¹³⁾

		著効	有効	やや有効	無効	計	有効率(%)
肺炎	CZX 坐剤	14	20		1	35	97.1
	CZX 注射剤	15	15	1	1	32	93.8

8) Jpn.J.Antibiotics 38(10)1985 Ceftizoxime 坐剤特集 I より

13) 藤井良知 他 : Jpn.J.Antibiotics 39(5)1279,1986

(3) 臨床薬理試験 :

健康成人 8 例を対象としたセフチゾキシム坐剤 500mg (力価)の単回投与試験¹⁴⁾, 及び健康成人 29 例を対象としたセフチゾキシム坐剤 250mg (力価)の 1 日 2 回, 3 日間連続投与試験を実施した。その結果, 両試験において局所刺激性(異物感, 排便感, 灼熱感, 疼痛等)が大部分の症例に認められたが, いずれも一過性でその程度も臨床上問題となるものはなかった。また, 局所刺激性以外に連続投与試験で腹痛, 下痢がみられたが軽度一過性であり, 耐薬性は良好であった。一過性下痢の原因は局所刺激による大腸の運動亢進, 又は心理的影響が大きいと考えられた。

注) 本剤の承認されている用法・用量は, 以下の通りである。

通常, 小児に体重 kg 当りセフチゾキシムとして 1 日 20 ~ 70mg (力価)を, 3 ~ 4 回に分けて肛門内に挿入する。

なお, 年齢, 症状により適宜増減する。

14) 本廣 孝 他 : Jpn.J.Antibiotics 38(10)3013,1985

(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¹³⁾ :

セフチゾキシム注射剤(静注)を対照薬として小児細菌性肺炎を対象に比較試験(封筒法)を実施した。セフチゾキシム坐剤 250mg を 1 回 1 個, 1 日 4 回直腸内投与(50 ~ 100mg/kg/日), セフチゾキシム注射剤を 1 回 15mg/kg, 1 日 4 回 one shot 静注(60mg/kg/日)でそれぞれ 7 日間連続投与した。その結果, セフチゾキシム坐剤の臨床効果は 97.1% (34/35 例)と高い有効率を示し, セフチゾキシム注射剤 93.8% (30/32 例)とほぼ同等であった。細菌学的効果は両群とも 93.8% (15/16 例)の菌消失率を示し, また有用性でも両群間に有意差はなかった。

注) 本剤の承認されている用法・用量は、以下の通りである。
通常、小児に体重 kg 当りセフチゾキシムとして 1 日 20 ～ 70mg
(力価)を、3 ～ 4 回に分けて肛門内に挿入する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

13) 藤井良知 他 : Jpn.J.Antibiotics 39(5)1279,1986

3) 安全性試験 :

該当資料なし

4) 患者・病態別試験 :

該当資料なし

(6) 治療的使用 :

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

① 使用成績調査

該当資料なし

注) 本項は「新医薬品の再審査の申請のために行う使用の成績等に関する調査の実施方法に関するガイドライン」(1993 年 6 月 28 日薬安第 54 号)又は「医療用医薬品の使用成績調査等の実施方法に関するガイドライン」(1997 年 3 月 27 日薬安第 34 号)により実施された調査・試験データに基づき記載することとされており、本剤は 1992 年 6 月 30 日に再審査期間を終了しているため該当資料はない。

② 特定使用成績調査

該当資料なし

③ 製造販売後臨床試験

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要 :

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

セフェム系抗生物質

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序：

作用部位：細菌の細胞壁

作用機序：作用機序は細菌細胞壁の合成阻害であり、ペニシリン結合蛋白(PBP)の 1b に最も強い親和性を有し、次いで 1a, 3 である。また、グラム陰性菌の外膜透過性は良好である。^{15~17)}

1) ペニシリン結合蛋白(PBP)に対する結合親和性¹⁵⁾

E.coli NIHJ JC-2 を対象に PBP に対する結合親和性について検討したところ、セフチゾキシムはペニシリン結合蛋白(PBP)の 1b に最も強い親和性を有し、ついで 1a, 3 であった。

2) 外膜透過性

グラム陰性菌の外膜透過性は良好で、その外膜透過係数はセフォチアム(CTM)、セフメタゾール(CMZ)の 5~6 倍、セフォキシチン(CFX)、セフロキシム(CXM)、セフォタキシム(CTX)の 10 倍以上であった¹⁶⁾。また、EDTA 添加によりグラム陰性菌外膜に障害を与え、非添加の場合との MIC を比較すると、セフチゾキシムの *S.marcescens* に対する MIC は EDTA 添加によってもほとんど変化はなく、外膜透過性の良好なことが示唆された¹⁷⁾。

3) 架橋形成阻害¹⁷⁾

セフチゾキシムによる細胞壁ペプチドグリカン架橋形成阻害を *S.marcescens* について検討したところ、MIC は低く、強力な阻害作用をうかがわせた。

4) マクロファージ食菌作用¹⁵⁾

E.coli NIHJ JC-2 は 1/2MIC のセフチゾキシムの存在で著明に長くなり、マウス腹腔マクロファージによく食菌され、マクロファージ細胞内で破壊されることを認めた。

一方、薬剤の存在しない条件では菌細胞の伸長はみられず、多数のものがマクロファージに食菌されるが細胞内で増殖がみられ、長時間の培養によりマクロファージを破壊してしまうこともあった。

5) β -lactamase に対する安定性・親和性

① β -lactamase に対する安定性

各種細菌の産生する β -lactamase に安定で、 β -lactamase 産生菌にも優れた抗菌力を示した。

セフチゾキシムは、9種の代表的タイプ及び ABPC 耐性 *S.aureus* の β -lactamase (ペニシリナーゼ型) に対して安定であった¹⁸⁾。また、菌種特異的な染色体支配 β -lactamase (セファロスポリナーゼ型) に対して概して強い抵抗性を示し⁵⁾、また、*B.fragilis* 由来の β -lactamase に対し著しく安定であることが認められた¹⁾。

β -lactamase に対する安定性

(セファロリジンまたはペニシリン G の加水分解速度を 100 とする相対値)¹⁸⁾

薬 剤	セファロスポリナーゼ型					ペニシリナーゼ型				
	Ia(1)	Ia(2)	Ib	Ic	Id	II	III	IV	V	<i>S.aureus</i>
セフチゾキシム	1.3	1.2	3.0	4.6	0.7	0.4	0.07	0.6	0.04	< 1.0
セフォチアム	18.5	49.7	53	198	35	1.2	4.2	8.7	1.4	< 1.3
セフメタゾール	< 0.1	0.4	< 0.3	< 1.1	< 1.1	< 0.3	0.2	< 1.0	0.03	< 1.6
セファゾリン	49.5	114	94	392	164	0.1	4.5	15.2	0.8	3.8
セファロリジン	100	100	100	100	100	0.4	18.3	32.6	6.7	4.5
ペニシリン G	< 0.1	16.8	138	54.7	88.8	100	100	100	100	100

薬剤濃度：50 μ g/mL

β -lactamase 分離株：

Ia(1) : *S.marcescens* No.78, Ia(2) : *E.cloacae* No.91, Ib : *E.coli* No.35(C⁺),

Ic : *P.vulgaris* No.9, Id : *Ps.aeruginosa* No.11(C⁺), II : *P.mirabilis* No.133

III : *E.coli* No.18(R⁺), IV : *K.pneumoniae* No.134, V : *Ps.aeruginosa* No.47(R⁺)

S.aureus : *S.aureus* No.35

② β -lactamase に対する親和性⁶⁾

各種 β -lactamase に対する親和性 *Km* は、セフチゾキシムが非常に分解を受けにくいのでペニシリナーゼに対しては ABPC, セファロスポリナーゼに対しては CER を基質にしたときの阻害定数 (*Ki* 値) から検討した。セフチゾキシムは、すべての型のペニシリナーゼに対し低い親和性を示し、また、*P.vulgaris* の産生する Ic 型のセファロスポリナーゼに対しても親和性が非常に低かった。

β -lactamase に対する結合親和性

酵素		Ia	Ic	II	III	IV	V
Specific activity		21.4	4.1	158.1	1200	84.7	40.7
K_m *(mM)		323	111	148	54	61	35
K_i 値	セフチゾキシム	0.26	3300	11200	15500	10100	120
	セフォタキシム	0.012	1960	N.D.**	23300	N.D.	58.5
	セフォキシチン	0.002	5.4	6230	3160	5100	191
	セフメタゾール	0.004	12.0	2960	960	1200	80
	ラタモキシセフ	0.012	65.7	503	158	36.3	5.4

由来 Ia : *E.cloacae* Nek 39, Ic : *P.vulgaris* 33, II : *P.mirabilis* JY 10,

III : *E.coli* CSH 2(pRK1), IV : *Klebsiella* sp.42, V : *E.coli* CSH 2(pRE 45)

K_m * : Ia, Ic 型 β -lactamase はセファロリジンに対するものを, II, III, IV, V 型 β -lactamase はアンピシリンに対するものを示す。

N.D.** : 測定せず

6) 抗菌スペクトル^{1~4)}

抗菌スペクトルはグラム陽性菌, グラム陰性菌の広範囲にわたっており, 特にグラム陽性球菌ではレンサ球菌属, 肺炎球菌, グラム陰性桿菌では大腸菌, クレブシエラ属, プロテウス属, モルガネラ・モルガニー, プロビデンシア属, インフルエンザ菌等に対して強い抗菌力を示すほか, シトロバクター属, エンテロバクター属, セラチア属, ペプトストレプトコッカス属, バクテロイデス属及びプレボテラ・メラニノジェニカを含む嫌気性菌に対しても優れた抗菌力を示す。作用形式は殺菌的である。

好気性菌の抗菌スペクトル²⁾

標準菌株		MIC (μ g/mL)			
		CZX	CTM	CMZ	CEZ
グラム陽性菌	<i>Staphylococcus aureus</i> 209-P JC-1	6.25	0.20	0.39	0.10
	<i>Staphylococcus aureus</i> Smith	3.13	0.39	0.78	0.20
	<i>Staphylococcus aureus</i> Terajima	3.13	0.78	0.78	0.78
	<i>Staphylococcus aureus</i> Newman	3.13	0.39	0.78	0.39
	<i>Staphylococcus aureus</i> 80(PC-G ^r)	6.25	0.78	0.78	0.78
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	12.5	0.78	0.78	0.78

標準菌株		MIC ($\mu\text{g/mL}$)			
		CZX	CTM	CMZ	CEZ
グラム陽性菌	<i>Streptococcus pyogenes</i> S-23*	≤ 0.01	0.05	0.78	0.10
	<i>Streptococcus pyogenes</i> Cook*	0.02	0.05	0.78	0.02
	<i>Enterococcus faecalis</i> *	> 100	> 100	50	100
	<i>Streptococcus viridans</i> *	> 100	> 100	25	100
	<i>Streptococcus pneumoniae</i> type I *	0.05	0.10	0.39	0.10
	<i>Streptococcus pneumoniae</i> type II *	0.05	0.20	0.78	0.20
	<i>Streptococcus pneumoniae</i> type III*	0.05	0.20	0.78	0.20
	<i>Corynebacterium diphtheriae</i> *	0.78	0.78	0.39	0.39
	<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341	0.10	0.20	0.20	0.39
	<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	1.56	0.20	0.39	0.20
	<i>Bacillus anthracis</i>	50	1.56	1.56	0.20
グラム陰性菌	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> *	≤ 0.01	0.02	0.78	0.39
	<i>Neisseria meningitidis</i> *	≤ 0.01	0.05	0.20	0.39
	<i>Haemophilus influenzae</i> I **	≤ 0.01	0.78	6.25	12.5
	<i>Haemophilus parainfluenzae</i> **	≤ 0.01	0.10	0.39	0.78
	<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	0.05	0.10	0.78	1.56
	<i>Escherichia coli</i> NIH	0.05	0.05	0.78	1.56
	<i>Escherichia coli</i> K-12	0.02	0.05	0.39	1.56
	<i>Citrobacter freundii</i> NIH 10018-68	0.10	0.20	3.13	3.13
	<i>Salmonella typhi</i> T-287	≤ 0.01	0.05	0.20	1.56
	<i>Salmonella typhi</i> O-901	≤ 0.01	0.05	0.39	1.56
	<i>Salmonella paratyphi</i> A	≤ 0.01	0.05	0.39	1.56
	<i>Salmonella paratyphi</i> B	0.02	0.10	0.39	1.56
	<i>Salmonella enteritidis</i>	≤ 0.01	0.05	0.20	0.78
	<i>Shigella dysenteriae</i> EW 7	0.02	0.10	0.78	1.56
	<i>Shigella flexneri</i> EW 10	0.02	0.05	0.39	1.56
<i>Shigella boydii</i> EW 28	0.02	0.05	0.78	1.56	

標準菌株		MIC ($\mu\text{g/mL}$)			
		CZX	CTM	CMZ	CEZ
グラム陰性菌	<i>Shigella sonnei</i> EW 33	≤ 0.01	0.05	0.39	1.56
	<i>Klebsiella pneumoniae</i> NCTC 9632	0.02	0.20	0.78	3.13
	<i>Enterobacter cloacae</i> NCTC 9394	0.20	0.39	50	100
	<i>Enterobacter aerogenes</i> NCTC 10006	0.10	3.13	> 100	> 100
	<i>Hafnia alvei</i> NCTC 9540	0.05	1.56	1.56	> 100
	<i>Serratia marcescens</i> IFO 3736	0.20	12.5	6.25	> 100
	<i>Proteus vulgaris</i> OX 19	≤ 0.01	0.78	1.56	12.5
	<i>Proteus mirabilis</i> 1278	≤ 0.01	0.10	1.56	3.13
	<i>Morganella morgani</i> Kono	6.25	6.25	6.25	> 100
	<i>Providencia rettgeri</i> NIH 96	≤ 0.01	0.05	0.20	1.56
	<i>Providencia inconstans</i> NIH 118	≤ 0.01	0.10	0.78	12.5
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC 10490	1.56	> 100	> 100	> 100
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IAM 1095	12.5	> 100	> 100	> 100
	<i>Pseudomonas maltophilia</i> ATCC 13637	50	> 100	50	> 100
	<i>Pseudomonas cepacia</i> ATCC 25416	6.25	> 100	25	> 100
	<i>Pseudomonas pseudomallei</i> NCTC 1691	1.56	100	3.13	100
	<i>Pseudomonas stutzeri</i> ATCC 17588	6.25	50	25	> 100
	<i>Alcaligenes faecalis</i> NCTC 655	3.13	3.13	0.78	25
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> 51	12.5	> 100	> 100	> 100	

培地：ハートインフュージョン寒天(ニッスイ)

方法：寒天拡散法(画線法) (10^6 cells/mL)

*GC寒天 **チョコレート寒天

嫌気性菌の抗菌スペクトル¹⁾

標準菌株		MIC ($\mu\text{g/mL}$)		
		CZX	CFX	CEZ
グラム陽性菌	<i>Clostridium perfringens</i> SAKAI	0.78	0.78	≤ 0.19
	<i>Bifidobacterium adolescentis</i> ATCC 15706	≤ 0.19	1.56	0.78
	<i>Bifidobacterium adolescentis</i> ATCC 15705	0.39	0.39	0.39
	<i>Eubacterium aerofaciens</i> ATCC 25986	0.78	6.25	1.56
	<i>Eubacterium lentum</i> H-1	6.25	3.13	12.5
	<i>Propionibacterium acnes</i> ATCC 11828	≤ 0.19	≤ 0.19	≤ 0.19
	<i>Propionibacterium avidum</i> ATCC 25577	≤ 0.19	≤ 0.19	≤ 0.19
	<i>Propionibacterium granulosum</i> ATCC 25564	≤ 0.19	0.78	0.78
	<i>Peptococcus variabilis</i> ATCC 14956	0.39	≤ 0.19	0.78
	<i>Peptococcus variabilis</i> ATCC 14955	1.56	≤ 0.19	0.78
	<i>Peptococcus variabilis</i> B-40	0.78	≤ 0.19	≤ 0.19
	<i>Peptococcus aerogenes</i> ATCC 14963	≤ 0.19	≤ 0.19	≤ 0.19
	<i>Peptococcus saccharolyticus</i> ATCC 14953	≤ 0.19	0.39	≤ 0.19
	<i>Peptococcus asaccharolyticus</i> TCH-2	≤ 0.19	≤ 0.19	≤ 0.19
	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> O-82	≤ 0.19	0.78	≤ 0.19
	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> B-38	0.39	0.78	0.39
	<i>Peptostreptococcus micros</i> Moore 5462	≤ 0.19	≤ 0.19	≤ 0.19
<i>Gaffkya anaerobia</i> 5253	0.78	0.39	0.39	
グラム陰性菌	<i>Bacteroides fragilis</i> GM 7004	25	6.25	100
	<i>Bacteroides fragilis</i> GM 7001	0.78	6.25	12.5
	<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> GM 7005	12.5	25	50
	<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> GM 7006	6.25	25	25
	<i>Bacteroides distasonis</i> GM 7007	0.78	12.5	12.5
	<i>Bacteroides praeacvtus</i> ATCC 25539	≤ 0.19	3.13	≤ 0.19
	<i>Bacteroides melaninogenicus ss.intermedius</i> O-33	≤ 0.19	≤ 0.19	≤ 0.19
	<i>Bacteroides melaninogenicus ss.melaninogenicus</i> GUI 1011	≤ 0.19	≤ 0.19	0.78

標準菌株		MIC ($\mu\text{g/mL}$)		
		CZX	CFX	CEZ
グラム陰性菌	<i>Bacteroides asaccharolyticus</i> Gy-2	≤ 0.19	≤ 0.19	≤ 0.19
	<i>Fusobacterium necrophorum</i> S-45	≤ 0.19	≤ 0.19	≤ 0.19
	<i>Fusobacterium nucleatum</i> U-5	≤ 0.19	≤ 0.19	≤ 0.19
	<i>Fusobacterium varium</i> ATCC 8501	0.78	3.13	3.13
	<i>Fusobacterium freundii</i> ATCC 9817	0.39	1.56	0.78
	<i>Veillonella parvula</i> NH-5	≤ 0.19	0.19	≤ 0.19
	<i>Megasphaera elsdenii</i> ATCC 25940	≤ 0.19	≤ 0.19	≤ 0.19

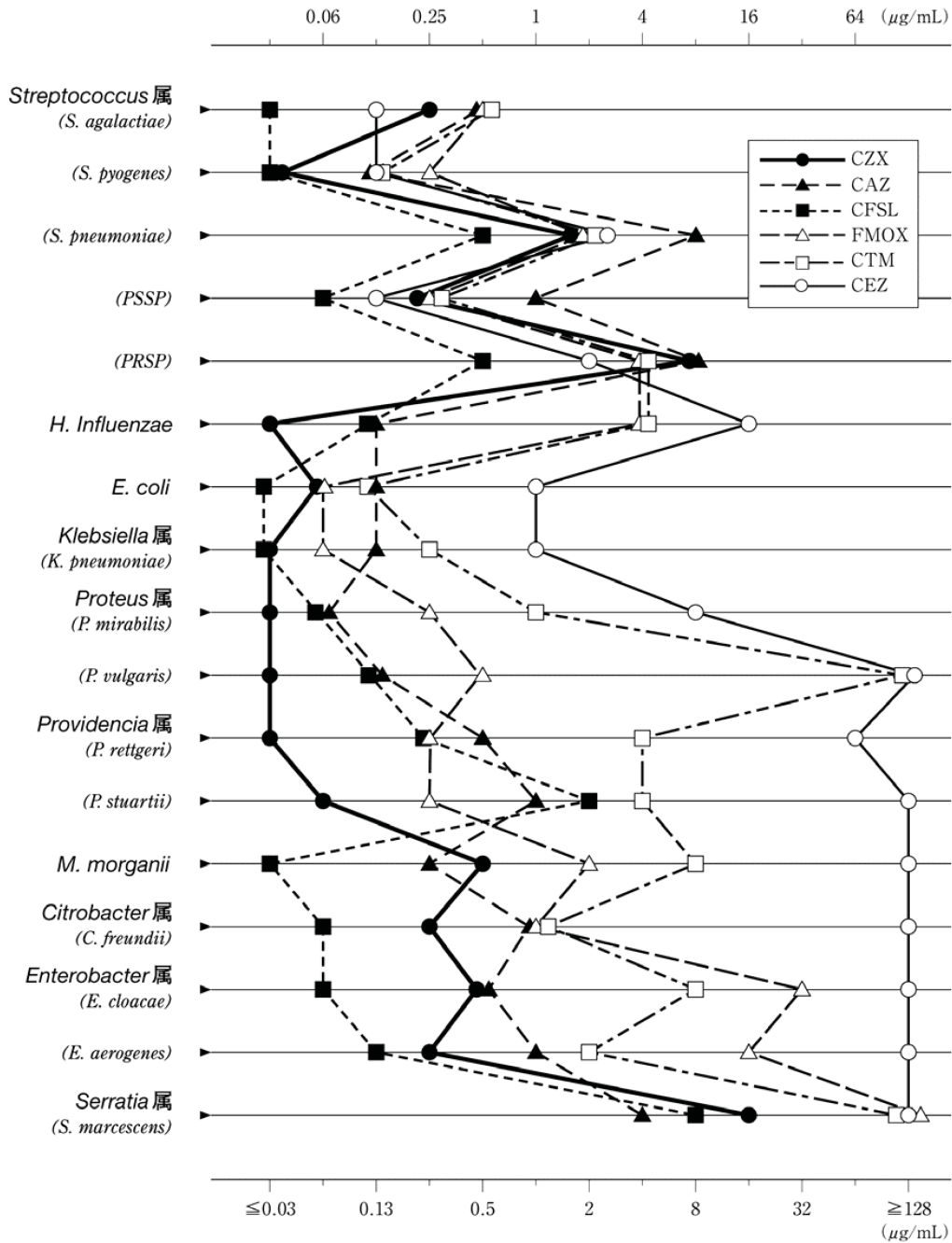
培地：GAM 寒天(ニッスイ)

(10^6 cells/mL)

7) 臨床分離菌株に対する抗菌作用¹⁹⁾

1995年に分離された新鮮臨床分離株に対するセフトゾキシムの抗菌力を測定した。

新鮮臨床分離株(1995年)に対する80%発育阻止濃度



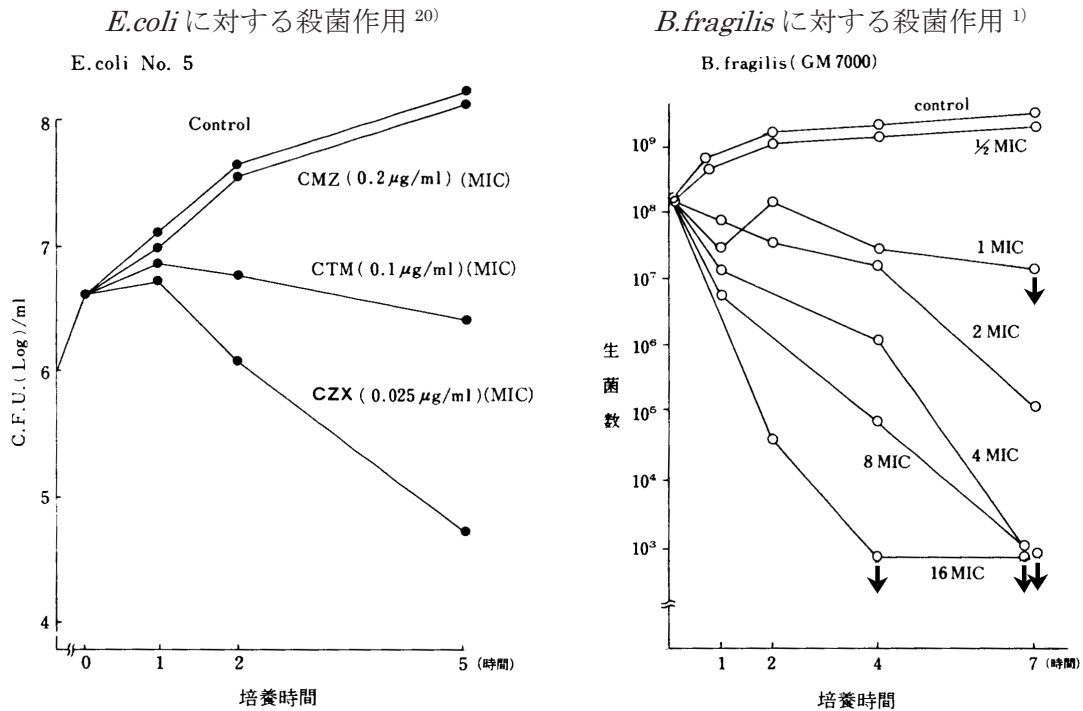
PSSP : Penicillin Sensitive *Streptococcus pneumoniae*

PRSP : Penicillin Resistant *Streptococcus pneumoniae*

8) 殺菌作用

① 増殖曲線に及ぼす影響

セフチゾキシムの *E.coli*, *K.pneumoniae* に対する殺菌作用は、他のセファロスポリン系抗生剤と同様 MIC 以上で優れていた²⁾。とくに、*E.coli* No.5 に対しては、1/8MIC においても5時間まで殺菌効果を示した。また、*B.fragilis* では1MICで静菌的、2MIC以上で殺菌的に作用した¹⁾。



② 最小殺菌濃度(MBC)

接種菌量を約 10^6 cells/mL とし、 37°C 18 時間培養後接種菌量の 99.9% を殺菌する最小濃度を最小殺菌濃度 (MBC) として求めた。セフチゾキシムは、*E.coli* (3 株) に対し対照とした他剤の約 1/4 ~ 1/10 の優れた MBC を示し、*K.pneumoniae* (4 株) についても同様に 1/40 ~ 1/190 の優れた殺菌効果を示した³⁾。

嫌気性菌 *B.thetaiotaomicron*, *B.vulgatus* 及び *B.distasonis* では MIC と MBC の値が一致した。 β -lactamase 活性の低い *B.fragilis* の MIC と MBC の値の間には差異が認められた¹⁾。

9) 交叉耐性³⁾

E.coli, *K.pneumoniae*, *P.mirabilis*, *P.vulgaris*, *S.marcescens*, *E.cloacae* においてはセフチゾキシムとセフォチアム, セフォペラゾン, セフメタゾール, セファゾリンとの間に交叉耐性は認められなかったが、*C.freundii* においてセフチゾキシムとセフォチアム, セフォペラゾン間で交叉耐性の傾向が認められた。

10) 殺菌作用に及ぼす血清補体の影響¹⁵⁾

E.coli NIHJ JC-2 に対する CZX の殺菌作用はヒト血清と補体の共存下で増強した。

11) *In vitro* kinetic model における殺菌性

セフチゾキシムをヒトに 0.5, 1 あるいは 2g 静注したときに得られる血清中濃度変化を与える実験モデル系で検討した。

E.coli (MIC : 0.05 μ g/mL (10⁶cells/mL), 1.56 (10⁸cells/mL)) では 0.5g 静注したときの血清中濃度で 8 時間にわたり殺菌的に作用して再増殖をおさえた。

E.cloacae, *C.freundii* 及び *S.marcescens* では、10⁸ 個/mL 接種時の MIC が 6.25 μ g/mL までは 1g 静注時の血清中濃度で 8 時間にわたり殺菌的に作用して再増殖を抑制したが、その MIC が 25 μ g/mL では再増殖が認められ、それを阻止するには 2g 静注時の血清中濃度変化を必要とした。

12) 膀胱モデルにおける殺菌効果²¹⁾

セフチゾキシムをヒトに 128mg 静注したときに排泄される尿中濃度を 12 時間にわたりシミュレートした *in vitro* 膀胱モデルで、*E.coli* に対する殺菌作用を検討したところ、投与開始後 23 時間にわたり菌の発育は阻止された。

13) 直腸内投与時の細菌叢に及ぼす影響²²⁾

小児では Enterobacteriaceae を著明に減少させ、セフチゾキシムに感受性をもたない Enterococcus を増加させる傾向を示したが、腸内細菌叢を構成する優勢菌である嫌気性菌には著明な変動をもたらさなかった。これらの腸内細菌叢の変動は、投与終了後に速やかに回復する傾向が認められた。

(2) 薬効を裏付ける試験成績：

1) 皮下投与

① マウスにおける治療効果

グラム陽性菌では、*S.aureus* 44 及び 47 では対照 3 剤(セフォチアム, セフメタゾール, セファゾリン)に比しその効果に遜色はなく、*Strept.pyogenes* C-203 ではより優れた成績が得られた。

グラム陰性菌では *E.coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Serratia* 属による感染に対しては *in vitro* の抗菌力を反映し、対照薬剤に比しはるかに強い効果が認められた。セファゾリン耐性 *E.coli*, セファゾリン耐性 *K.pneumoniae*, セフォチアム耐性 *K.pneumoniae*, セフォキシチン耐性 *K.pneumoniae* 及びセファゾリン耐性 *S.marcescens*, セフォキシチン耐性 *S.marcescens* などの他剤耐性菌にもセフチゾキシムは有効であった。

② ラットにおける実験的腎盂腎炎に対する治療効果

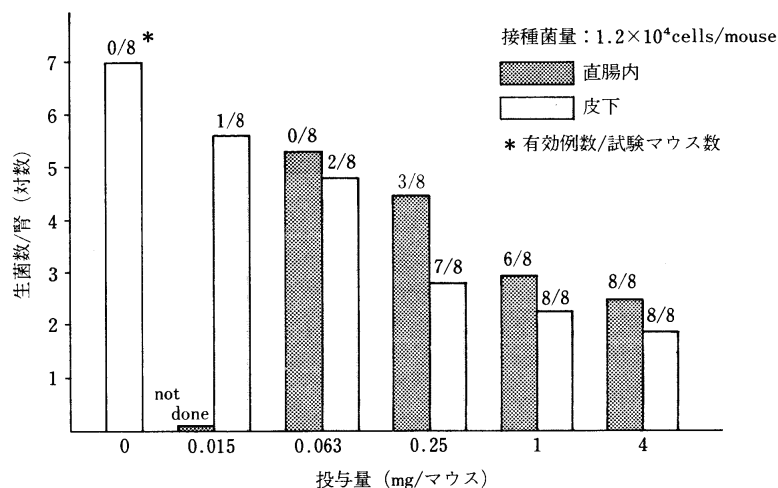
ラットの左腎実質に *E.coli* 181 を感染させセフチゾキシム 5mg/kg を感染 24 時間後 1 回, 2 日目 2 回, 3 日目 2 回計 5 回皮下投与したところ, 最終投与翌日の腎内生菌数は減少し治療効果が認められた。また, セフチゾキシム治療による腎内生菌数の減少効果は, 対照のセフォチアム, セフメタゾールに比べ有意に優れていた。

2) 直腸内投与⁷⁾

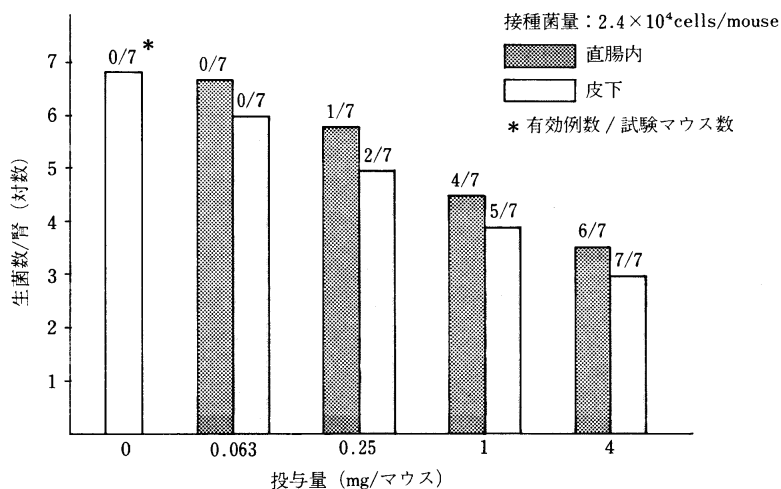
① 上行性尿路感染症に対する治療効果

E.coli KC-14 及び *S.marcescens* T-55 によるマウス (n=8 or 7) の上行性尿路感染症に対する直腸内投与時の治療効果は皮下投与に比べ, 若干劣っているものの比較的優れた治療効果が認められた。なお, 腎内生菌数は 1×10^4 cells/腎以下を有効と判定した。

E.coli KC-14 による上行性尿路感染症の治療効果



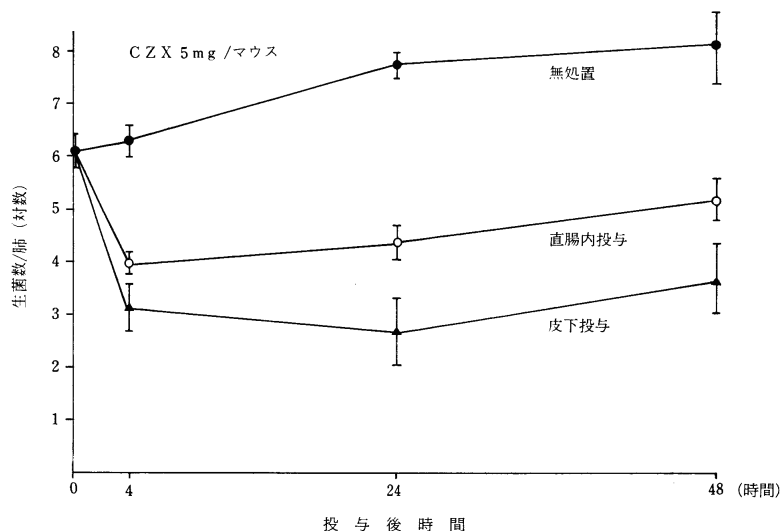
S.marcescens T-55 による上行性尿路感染症の治療効果



②呼吸器感染症に対する治療効果

K.pneumoniae DT-S によるマウス呼吸器感染症に対する治療効果については、肺における除菌効果及び再増殖抑制効果のいずれにおいても皮下投与に比べ直腸内投与で若干劣っていた。

K.pneumoniae DT-S によるマウス呼吸器感染症に対する治療効果 (n=5)



③腹腔内感染症に対する治療効果

グラム陽性菌として *S.aureus* Smith, *S.pneumoniae* III, *S.pyogenes* C-203, グラム陰性菌として *E.coli* 444, *K.pneumoniae* KC-1, *E.cloacae* 113, *P.mirabilis* 434, *M.morganii* 101 及び *S.marcescens* T-55 によるマウス腹腔内感染症に対する治療効果を検討した。すなわち、各希釈菌液と 6% gastric mucin の等量混合液を雄マウス腹腔内に 0.5mL 接種し、2 時間後にセフトゾキシム坐剤及びセフトゾキシム注射液を直腸内及び皮下に投与した。生死観察は 7 日間行い、Litchfield-Wilcoxon 法により ED₅₀ を求めた。

グラム陽性菌及びグラム陰性菌によるマウス腹腔内感染に対し、直腸内投与時において皮下投与時に比べ若干劣るものの優れた治療効果が認められた。

i. グラム陽性菌感染

S.aureus 及び *S.pyogenes* 感染における直腸内投与で ED₅₀ は皮下投与の約 1/2 であった。*S.pneumoniae* 感染ではいずれの投与経路でもほぼ同等の治療効果であった。

ii. グラム陰性菌感染

E.coli 感染では直腸内投与の治療効果は皮下投与時とほぼ同等であった。*K.pneumoniae*、*P.mirabilis* 及び *M.morganii* 感染では直腸内投与における ED₅₀ も皮下投与時の約 1/2 であった。一方、*E.cloacae* 及び *S.marcescens* では直腸内投与の ED₅₀ は皮下投与の約 1/5 であった。

マウス実験的腹腔内感染症に対する治療効果

菌 株	攻撃菌量 (cells/mouse)	ムチン	MIC ($\mu\text{g/mL}$)	ED ₅₀ (mg/mouse)	
				直腸内	皮下
<i>S.aureus</i> Smith	7.5 × 10 ⁵ 40LD ₅₀	+	0.78	0.145 (0.097-0.216)	0.068 (0.056-0.082)
<i>S.pneumoniae</i> III	2.0 × 10 ³ 80LD ₅₀	-	0.013	1.10 (0.76-1.59)	1.00 (0.68-1.47)
<i>S.pyogenes</i> C-203	3.0 × 10 ⁴ 2000LD ₅₀	-	0.003	0.270 (0.195-0.374)	0.140 (0.053-0.373)
<i>E.coli</i> 444	5.0 × 10 ⁵ 800LD ₅₀	+	0.025	0.065 (0.045-0.093)	0.054 (0.036-0.081)
<i>K.pneumoniae</i> KC-1	4.5 × 10 ³ 1000LD ₅₀	+	0.025	0.088 (0.066-0.118)	0.055 (0.031-0.097)
<i>E.cloacae</i> 113	7.5 × 10 ⁴ 15LD ₅₀	+	0.1	0.0026 (0.0018-0.0038)	0.00058 (0.00040-0.00085)
<i>P.mirabilis</i> 434	4.0 × 10 ⁶ 75LD ₅₀	+	0.013	0.12 (0.087-0.166)	0.056 (0.038-0.082)
<i>M.morganii</i> 101	3.0 × 10 ⁵ 80LD ₅₀	+	0.025	0.021 (0.016-0.027)	0.012 (0.007-0.021)
<i>S.marcescens</i> T-55	2.0 × 10 ⁵ 70LD ₅₀	+	0.1	0.064 (0.046-0.090)	0.011 (0.007-0.018)

() : 95% 信頼限界

注) 本剤の適応症は、急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎である。

(3) 作用発現時間・持続時間 :

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度：

起炎菌の MIC（最小発育阻止濃度）以上の濃度

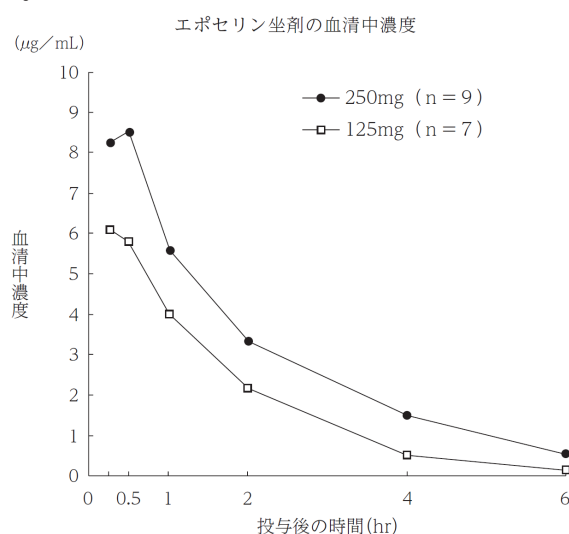
(2) 最高血中濃度到達時間⁸⁾：

坐剤 125mg：15 分

坐剤 250mg：30 分

(3) 臨床試験で確認された血中濃度：

患児 7 例(平均年齢 2.1 歳, 平均体重 11.4kg)に本剤 125mg (平均 11.1mg/kg), 患児 9 例(平均年齢 4.4 歳, 平均体重 16.1kg)に 250mg (平均 15.8mg/kg)を直腸内に投与した。血清中濃度ピーク値はそれぞれ 6.01 μ g/mL (投与 15 分後), 8.59 μ g/mL (投与 30 分後)を示した。また, 血清中濃度半減期は 1.21 時間(125mg 投与时), 1.33 時間(250mg 投与时)であった⁸⁾。



<参考>

1) 健康成人に連続投与した試験

健康成人男子にセフチゾキシム坐剤 250mg あるいはセフチゾキシム坐剤 500mg を 1 日 3 回ずつ 13 回連続投与した試験でセフチゾキシム坐剤 250mg 投与群の C_{max} , $AUC_{0-\infty}$ は初回投与後の 1.0 ~ 1.1 倍, 尿中排泄率は 1.4 倍であったが, セフチゾキシム坐剤 500mg 投与群ではいずれのパラメータも 0.7 倍に低下し, 蓄積性に関して一定の傾向は認められなかった。セフチゾキシム坐剤からのセフチゾキシムの吸収は比較的速やかに行われること及びセフチゾキシムの消失速度は比較的速いことなどを考慮すると, セフチゾキシム坐剤を連続投与しても蓄積性は示さないと考えられた。

2) 腎障害患者に静脈内投与した試験²³⁾

健康成人と腎機能障害患者にセフトゾキシム 0.5g を静注し、血清中濃度を測定した結果、血清中濃度半減期は腎機能低下に伴い、著明な延長を認めた。また、血液透析中の血清中濃度半減期は 3.18 時間であった。

(4) 中毒域：

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響：

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：

該当資料なし

(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¹⁴⁾：

坐剤 125mg：24.7% (小児において血清中濃度を静脈内投与*と比較)

坐剤 250mg：29.2% (小児において血清中濃度を静脈内投与*と比較)

*社内資料(小児申請時)

<参考>

23.6% (健康成人において $AUC_{0-\infty}$ を静脈内投与と比較して算出)

26.1% (健康成人において尿中排泄率を静脈内投与と比較して算出)

(4) 消失速度定数¹⁴⁾：

坐剤 125mg：1.10±0.09 (hr⁻¹)

坐剤 250mg：0.91±0.05 (hr⁻¹)

(5) クリアランス：

該当資料なし

(6) 分布容積：

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率²⁴⁾：

ヒト血清蛋白とセフトゾキシム 30μg/mL との結合率を限外濾過法により測定した。その結果、結合率は 31% であった。

3. 吸収

吸収部位：直腸

吸収率：該当資料なし

腸肝循環：該当資料なし

<参考>

ラットに ^{14}C -セフチゾキシム 10mg/kg を静脈内投与後の 2 時間までの胆汁を別のラットの十二指腸内に投与して腸肝循環を検討した。腸管から再吸収される量は投与量の約 3% で腸肝循環の影響は小さいと考えられた。

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性：

該当資料なし

<参考> ²⁵⁾

ラットにセフチゾキシムとして 25mg/kg を直腸内投与後 1 時間までの脳内濃度は測定限界以下であった。

(2) 血液－胎盤関門通過性：

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性：

該当資料なし

(4) 髄液への移行性：

該当資料なし

<参考>

髄膜炎患者 4 例にセフチゾキシムを 1g, 2g を静注し、髄液中濃度を測定した結果、投与 1 時間後の採取例では 4.7 ~ 6.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で血清中濃度比 21 ~ 22% であった ²⁶⁾。また、12 時間後の採取例でも 0.41 ~ 3.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった ²⁷⁾。

(5) その他の組織への移行性 :

患児 17 例(6 ~ 11 歳)に本剤 250mg (平均 10.4mg/kg)を直腸内投与したときの扁桃組織内濃度は、投与 30 分後に 2.73 μ g/g となり、2 時間後には 0.74 μ g/g に低下した。また、扁桃組織内濃度は血清中濃度の約 30%であった²⁸⁾。

<参考>²⁵⁾

ラットにセフチゾキシムとして 25mg/kg の投与量で、セフチゾキシム坐剤を直腸内投与した時の主要臓器内濃度は投与 15 分後に最高濃度を示し、その濃度は腎>肺>心>精巣の順に高かった。

ラット直腸内投与時における臓器内濃度 (n=3, Mean \pm S.E.)

組織	臓器内濃度(μ g/g)		
	15 分	30 分	60 分
肝	7.8 \pm 0.6	2.7 \pm 1.6	—
腎	45.1 \pm 2.4	28.4 \pm 4.1	7.4 \pm 1.8
心	3.6 \pm 0.3	1.6 \pm 0.8	—
肺	6.4 \pm 0.9	4.2 \pm 1.1	1.7 \pm 1.7
精巣	2.2 \pm 0.2	1.2 \pm 0.6	—
脳	—	—	—

— : 測定限界以下

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路 :

該当資料なし

(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 :

該当資料なし

(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：

〔(3)排泄速度〕の項参照

(2) 排泄率：

〔(3)排泄速度〕の項参照

(3) 排泄速度：

1) 尿中排泄¹⁴⁾

患児にセフチゾキシム 125mg (平均 5.2mg/kg), 250mg (平均 9.2mg/kg)を直腸内投与したときの尿中回収率(投与後 6 時間まで)は,それぞれ 31.4%, 32.2%であった。また,投与後 2 時間までの尿中濃度は 270.8 μ g/mL (125mg 投与時), 622.7 μ g/mL (250mg 投与時)であった。

小児にセフチゾキシム坐剤 125 あるいはセフチゾキシム坐剤 250 を投与したときの尿中濃度及び尿中排泄率

(Mean \pm S.E.)

		時間			
		0-2	2-4	4-6	0-6
CZX 坐剤 125 (n=9)	濃度(μ g/mL)	270.8 \pm 55.5	95.6 \pm 19.3	37.4 \pm 6.7	—
	排泄率(%)	25.1 \pm 2.2	4.5 \pm 0.5	1.7 \pm 0.2	31.4 \pm 2.7
CZX 坐剤 250 (n=11)	濃度(μ g/mL)	622.7 \pm 110.6	279.4 \pm 73.4	74.2 \pm 18.8	—
	排泄率(%)	24.6 \pm 2.5	5.9 \pm 1.0	1.6 \pm 0.2	32.2 \pm 3.1

—：測定限界以下

2) 胆汁中排泄

該当資料なし

<参考>²⁵⁾

ラットにセフチゾキシムとして 25mg/kg を直腸内投与した時の胆汁中セフチゾキシム排泄率を,セフチゾキシム筋肉内投与時と比較した結果,直腸内投与時の胆汁中排泄率は 2.7%で,筋肉内投与時の約 1/2 であった。

ラットにおける胆汁中排泄 (n=6, Mean±S.E.)

投与経路	投与量 (mg(力価)/kg)	胆汁中排泄率(%)			
		0-2 時間	2-4 時間	4-6 時間	計
直腸内	25	2.4±0.7	0.3±0.1	0.1±0.0	2.7±0.6
筋肉内	25	5.2±0.4	0.1±0.0	—	5.3±0.4

—：測定限界以下

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

<参考> ²⁹⁾

慢性腎不全のため持続腹膜透析療法 (CAPD) を受けている患者 (5 例) にセフチゾキシム 1g を静注し、血清及び透析液中の濃度を HPLC 法で経時的に測定した。その結果、セフチゾキシム投与 5 分後及び 6 時間後の平均血清中濃度はそれぞれ 127.7, 57.5 μ g/mL で、消失半減期は 10.2 時間であった。一方、透析液中の平均濃度は、投与 1 時間後に 9.72 μ g/mL, 6 時間後には 26.5 μ g/mL にまで上昇していた。また、セフチゾキシムの腹膜クリアランスは 2.2±0.79mL/min で、透析液への移行率は 5.3±1.95% であった。

(2) 血液透析

該当資料なし

<参考> ²⁹⁾

慢性腎不全のため血液透析療法 (HD) を受けている患者 (5 例) にセフチゾキシム 1g を静注し、血清及び透析液中の濃度を HPLC 法で経時的に測定した。その結果、セフチゾキシム投与 5 分後及び 5 時間後の平均血清中濃度は、それぞれ 104 μ g/mL, 12.1 μ g/mL で、消失半減期は 2.19 時間であった。5 時間あたりの透析液へのセフチゾキシムの移行率は 69.8% であった。

(3) 直接血液灌流

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(現段階では定められていない)

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)】

セフェム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者

<解説>

β -ラクタム系抗生物質一般の注意事項である。

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

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

〔V.治療に関する項目〕を参照

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

〔V.治療に関する項目〕を参照

5. 慎重投与内容とその理由

- (1) ペニシリン系抗生物質に対し、過敏症の既往歴のある患者
- (2) 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギー症状を起しやすい体質を有する患者

<解説>

β -ラクタム系抗生物質一般の注意事項である。

ペニシリンアレルギーの既往のある患者ではセフェム系抗生物質に対する過敏症の発現頻度が高いとする報告があり、また本人又はその家族に薬剤アレルギー歴、アレルギー疾患などがある患者では、それらの素因を持たない患者に比べ β -ラクタム系抗生物質に対する過敏症状の発現頻度が高いことから、アレルギー歴、アレルギー素因のある患者には慎重に投与すべきである。

(3) 高度の腎障害のある患者〔V.2.用法及び用量〕の項参照)

<解説>

セフチゾキシム注射剤では腎機能低下に伴い血清中濃度半減期の著明な延長が認められており、セフチゾキシム坐剤においても、血中濃度が長期間持続し副作用の発現頻度が高くなるおそれがあるため、腎障害の程度に応じて投与量を減量したり、投与間隔をあけたりして慎重に投与すべきである。〔VII.1.血中濃度の推移・測定法〕の項参照)

(4) 経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者、全身状態の悪い患者〔ビタミン K 欠乏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。〕

<解説>

抗生物質一般の注意事項である。

抗生物質の投与により腸内細菌叢が変動しビタミン K の合成が阻害されるため、経口的なビタミン K の摂取が不良な患者では出血傾向などへの注意が必要である。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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、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。

<解説>

抗菌薬投与の一般的な注意事項であり、投与に際してアナフィラキシーショックをはじめとする過敏症状を的確に予防する方法は現在のところ確立されていない。本剤は血中に吸収されることが知られており、投与前には、患者の薬剤投与歴及びアレルギー歴に関する問診を十分に行い、特に抗生物質等によるアレルギー歴を必ず確認すること。〔8. (6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法〕の項参照)

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由：

該当しない(現段階では定められていない)

(2) 併用注意とその理由：

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ワルファリンカリウム	ワルファリンカリウムの作用が増強されるおそれがある。ただし、本剤に関する症例報告はない。	腸内細菌によるビタミン K の産生を抑制することがある。
利尿剤 フロセミド等	腎障害が増強されるおそれがある。	機序は明らかではないが、他のセフェム系抗生物質で、腎障害が増強されるとの報告がある。

<解説>

ワルファリンカリウム：広域スペクトルを有する抗生物質ではその強力な殺菌作用のために腸内細菌を乱し、ビタミン K の合成を阻害することがある。一方、ワルファリンはビタミン K に拮抗することにより抗凝固作用を示すため、併用した場合、抗凝固作用が増強される可能性がある。

利尿剤（フロセミド等）：機序は明らかではないが、他のセフェム系抗生物質で、フロセミド等の利尿剤と併用することで、腎障害が増強されるとの報告がある^{30, 31)}。なお、セフチゾキシムについては、SD 系ラットで 500, 1000, 2000, 3000mg/kg 静脈内投与におけるフロセミド併用（100mg/kg 皮下投与）時の腎障害の程度を検討した結果、500, 1000, 2000mg/kg では何ら変化はみられなかったが、3000mg/kg 投与群では軽度の腎障害が認められた。その程度は他のセファロsporin 剤に比べ明らかに弱いものであった^{32, 33)}。

8. 副作用

(1) 副作用の概要：

承認時及び市販後の調査における総症例数 4,595 例中本剤によるものとして 224 例(4.87%)に 256 件の副作用及び臨床検査値の変動が報告された。副作用は下痢・軟便 150 件(3.26%)が最も多く、その他には肛門部痛 24 件(0.52%)、腹痛 15 件(0.33%)等がみられた。また、主な臨床検査値の変動は、AST (GOT) 上昇 18 件(0.39%)、ALT (GPT) 上昇 15 件(0.33%)等であった⁹⁾。

(再審査結果通知：1994 年 3 月)

(2) 重大な副作用と初期症状：

1) 重大な副作用

- ① **ショック**：ショック(0.1%未満)を起こすことがあるので、観察を十分に行い、不快感、口内異常感、喘鳴、眩暈、便意、耳鳴、発汗等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- ② **アナフィラキシー**：アナフィラキシー(呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等)(0.1%未満)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- ③ **血液障害**：汎血球減少(0.1%未満)、無顆粒球症(0.1%未満、初期症状：発熱、咽頭痛、頭痛、倦怠感等)、溶血性貧血(0.1%未満、初期症状：発熱、ヘモグロビン尿、貧血症状等)、血小板減少(0.1%未満、初期症状：点状出血、紫斑等)があらわれることがあるので、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 **肝障害**：黄疸(0.1%未満)、AST (GOT)、ALT (GPT)、Al-Pの上昇(各0.1～5%未満)等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。
- ⑤ **腎障害**：急性腎障害等の重篤な腎障害(0.1%未満)があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- ⑥ **大腸炎**：偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎(0.1%未満)があらわれることがある。腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- ⑦ **間質性肺炎、PIE 症候群**：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎、PIE 症候群(各0.1%未満)等があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

2) 重大な副作用(類薬)

皮膚障害：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)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、発熱、頭痛、関節痛、皮膚や粘膜の紅斑・水疱、皮膚の緊張感・灼熱感・疼痛等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用：

	0.1～5%未満	0.1%未満
過敏症 ^{注)}	発疹, 蕁麻疹, 紅斑, そう痒, 発熱	リンパ腺腫脹, しびれ
血液	顆粒球減少, 好酸球増多	貧血
消化器	下痢, 排便感, 腹痛	悪心, 嘔吐
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	投与局所の疼痛	投与局所のびらん, 頭痛

注) 発現した場合には, 投与を中止し, 適切な処置を行うこと。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧：

	承認時までの調査	使用成績調査	計
調査症例数	321	4,274	4,595
副作用発現症例数	48	176	224
副作用発現件数	58	198	256
副作用発現症例率(%)	14.95	4.12	4.87
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例件数(%)		
過敏症	0	7(0.16)	7(0.15)
発疹	0	7(0.16)	7(0.15)
消化器障害	32(9.97)	140(3.28)	172(3.74)
下痢・軟便	26(8.10)	124(2.90)	150(3.26)
排便感・排便回数増加	3(0.93)	3(0.07)	6(0.13)
嘔気	0	1(0.02)	1(0.02)
嘔吐	0	2(0.05)	2(0.04)
食欲不振	0	1(0.02)	1(0.02)
腹痛	3(0.93)	12(0.28)	15(0.33)
血便	0	1(0.02)	1(0.02)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例件数(%)		
適用部障害	7(2.18)	21(0.49)	28(0.61)
肛門部痛	6(1.87)	18(0.42)	24(0.52)
肛門周囲のびらん	1(0.31)	2(0.05)	3(0.07)
肛門周囲発赤	0	1(0.02)	1(0.02)
血液障害	4(1.25)	4(0.09)	8(0.17)
白血球減少	0	2(0.05)	2(0.04)
好中球減少	0	1(0.02)	1(0.02)
血小板増多	0	1(0.02)	1(0.02)
好酸球増多	4(1.25)	0	4(0.09)
肝障害	9(2.80)	10(0.23)	19(0.41)
AST (GOT) 上昇	8(2.49)	10(0.23)	18(0.39)
ALT (GPT) 上昇	7(2.18)	8(0.19)	15(0.33)
γ -GTP 上昇	0	1(0.02)	1(0.02)
その他	0	3(0.07)	3(0.07)
全身倦怠感	0	1(0.02)	1(0.02)
顔面蒼白	0	1(0.02)	1(0.02)
驚口瘡	0	1(0.02)	1(0.02)

(5) 基礎疾患, 合併症, 重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度 :
 該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法：

[2.禁忌内容とその理由]

[5.慎重投与内容とその理由]

[6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法]

[8.副作用]の項参照

<参考>投与時の注意事項³⁴⁾

投与前には、患者の薬剤投与歴及びアレルギー歴に関する問診を十分に行い、特に抗生物質等によるアレルギー歴を必ず確認すること。

薬剤アレルギーが疑われる患者において抗菌薬を投与せざるを得ない場合には、予め皮膚反応試験を行い、即時型アレルギーの存在を確認することに臨床的意義が認められている。皮膚反応試験にはプリックテスト及び皮内反応試験があり、プリックテストから行うのがより安全である。なお、事前にアレルギー専門医に相談することが望ましい。

9. 高齢者への投与

該当しない(現段階では定められていない)

10. 妊婦,産婦,授乳婦等への投与

該当しない(現段階では定められていない)

11. 小児等への投与

低出生体重児,新生児に対する安全性は確立していない。(使用経験が少ない。)

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

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

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

- (1) 投与経路：本剤は直腸投与にのみ使用し、経口投与しないこと。
- (2) 投与時：本剤はできるだけ排便後に用いること。

15. その他の注意

該当資料なし

16. その他

該当しない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験 ([VI. 薬効薬理に関する項目]参照) :

(2) 副次的薬理試験 :

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験³⁵⁾ :

マウス, ラット, モルモット, ウサギ, ネコ, イヌ及びサルにおいて検討したところ, 中枢神経系, 呼吸・循環器系, 自律神経系, 運動神経系及び内臓平滑筋に対して有意な作用は認められなかった。

(4) その他の薬理試験 :

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験³⁶⁾ :

ICR 系マウス, SD 系ラット, New Zealand White 系ウサギ及びビーグルまたは雑犬に, セフチゾキシムを静脈内, 腹腔内, 皮下及び経口投与し, 急性毒性を検討した。

その結果, セフチゾキシムの急性毒性は低く, いずれの投与経路においても性及び動物種間に特に差はみられなかった。

LD₅₀ (mg/kg)

動物種	マウス		ラット		ウサギ		イヌ	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
静脈内	6,420	5,150	5,860	5,570	> 3,200	> 3,200*	> 3,200*	> 3,200*
腹腔内	8,930	9,140	9,200	8,130				
皮下	> 10,000*	> 10,000*	> 10,000*	> 10,000*			> 3,200*	> 3,200*
経口	> 10,000*	> 10,000*	> 10,000*	> 10,000*	> 3,200*	> 3,200*	> 3,200*	> 3,200*

*死亡例なし

(2) 反復投与毒性試験³⁶⁾ :

SD系ラットにセフチゾキシム 100～1,000mg/kg を静脈内に4週間,皮下に13週間及び26週間投与し,またビーグル犬に32～320mg/kg を筋肉内に4週間,静脈内に100～1,000mg/kg を13週間,32～320mg/kg を26週間投与し,反復投与毒性を検討した。その結果,高投与量で投与局所障害作用が認められたが,いずれの試験においても,その他には薬物によると思われる特記すべき異常所見は認められなかった。

(3) 生殖発生毒性試験^{36,37)} :

1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験

SD系ラットにセフチゾキシム 100～1,000mg/kg を雄には交配前63日間及び交尾確認まで,雌には交配前14日間,交配期間及び妊娠7日まで皮下投与し,影響を検討した。その結果,薬物によると思われる特記すべき異常所見は認められなかった。

2) 胎子の器官形成投与試験

SD系ラット雌にセフチゾキシム 100～1,000mg/kg を妊娠7日より妊娠17日まで皮下投与し,影響を検討した。その結果,薬物によると思われる特記すべき異常所見はみられなかった。

また,New Zealand White系ウサギ雌にセフチゾキシム 32～320mg/kg を妊娠6日より妊娠18日まで静脈内投与し,影響を検討した。その結果,薬物によると思われる特記すべき異常所見は認められなかった。

3) 周産期及び授乳期投与試験

SD系ラット雌にセフチゾキシム 100～1,000mg/kg を妊娠17日より出産後21日まで皮下投与し,影響を検討した。その結果,薬物によると思われる特記すべき異常所見は認められなかった。

(4) その他の特殊毒性 :

1) 抗原性³⁸⁾

日本白色ウサギにセフチゾキシム-蛋白結合体またはセフチゾキシムをアジュバントと共に皮下投与し,IgG及びIgM型抗体の産生を検討した。その結果,セファゾリンと同程度のIgG及びIgM型抗体の産生が認められたが,セファロチン,ペニシリンGより産生能は弱かった。

また,BALB/c系マウスにセフチゾキシム-蛋白結合体を,アジュバントと共に腹腔内投与し,IgE型抗体の産生を検討した。その結果,ペニシリンGと同程度のIgE型抗体の産生が認められた。

セフチゾキシム,セファゾリン,セファロチン,ペニシリンGの各沈降抗体を用い,交差性を検討した。その結果,免疫学的交差性は弱かった。

2) 局所刺激性

日本白色種ウサギ及び雑犬に単回、SD系ラットに1日2回2日間、ビーグル犬に1日2回2日間及び5週間、また幼若Wistar系ラットには単回、幼若ビーグルには成熟犬と同様2日間及び5週間³⁹⁾、それぞれセフチゾキシムを直腸内に投与して検討した。その結果、臓器(主要臓器及び直腸粘膜)の肉眼的観察及び病理組織学的検査に異常は認められなかった。

3) 変異原性

細菌を用いた復帰変異性試験⁴⁰⁾ならびにICR系マウスを用いた小核試験⁴¹⁾、優性致死試験⁴²⁾により、変異原性を検討した。その結果、いずれの試験においてもセフチゾキシムは突然変異誘発性を示さなかった。

4) 腎臓への作用

New Zealand White系ウサギに、セフチゾキシム100～1,000mg/kgを1回静脈内投与し、腎臓に及ぼす影響を検討した。その結果、薬物によると思われる特記すべき異常所見は認められなかった³⁶⁾。

また、同系ウサギにセフチゾキシム32～320mg/kgを14日間静脈内投与し、検討した。その結果、薬物によると思われる特記すべき異常所見はみられなかった。

SD系ラット及びビーグル犬での反復投与毒性試験においても腎臓への影響はみられなかった⁴³⁾。

5) 利尿剤併用時の腎毒性^{44, 45)}

SD系ラットにセフチゾキシム500～3,000mg/kgを静脈内投与し、利尿剤フロセミド(100mg/kgを皮下投与)併用時の腎臓に及ぼす影響を検討した。その結果、3,000mg/kg投与群で軽度の腎障害を認めた。しかしその程度はセファロチン、セファロリジンに比べ明らかに弱いものであった。

6) 溶血性³⁵⁾

セフチゾキシムは赤石法による判定でヒト、イヌ、ウサギの血液に対し溶血作用を示さなかった。

7) 依存性

セフチゾキシムの中樞神経系に関する一般薬理試験及び毒性試験の結果をもとにセフチゾキシムの依存性について考察したところ、依存性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

(1) 製剤：処方箋医薬品^注

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

(2) 有効成分：該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：2年(安定性試験結果に基づく)

3. 貯法・保存条件

室温保存([4.薬剤取扱い上の注意点]の項参照)

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について：

1) 15℃以下で保存することが望ましい。

2) アルミ袋開封後は、光及び湿気により黄変することがあるため、冷暗所で保存することが望ましい。

(2) 薬剤交付時の取り扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)：

[VIII.14.適用上の注意]

[(1)薬局での取り扱い上の留意点について]の項参照

患者指導箋：

日本ジェネリック医療関係者向けホームページ：製品情報ページ[患者指導箋]参照

<http://www.nihon-generic.co.jp/medical/index.html>

くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について：

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

坐剤 125mg

20 個

坐剤 250mg

20 個

7. 容器の材質

坐剤 125mg

坐剤用プラスチック製容器(ポリ塩化ビニル, ポリエチレン), ピロー(セロハン・
ポリエチレン・アルミニウムラミネートフィルム), 紙箱

坐剤 250mg

坐剤用プラスチック製容器(ポリ塩化ビニル, ポリエチレン), ピロー(セロハン・
ポリエチレン・アルミニウムラミネートフィルム), 紙箱

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：セファゾリンナトリウム, セフォタキシムナトリウム, セフォチアム塩
酸塩, セフォペラゾンナトリウム, セフメタゾールナトリウム

9. 国際誕生年月日

1981 年 12 月 7 日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	承認年月日	承認番号
エポセリン坐剤 125	1986 年 7 月 1 日	16100EMZ01723000
エポセリン坐剤 250	1986 年 7 月 1 日	16100EMZ01724000

11. 薬価基準収載年月日

販売名	薬価基準収載年月日	薬価基準経過措置期限
エポセリン坐剤 125	1986 年 8 月 25 日	—
エポセリン坐剤 250	1986 年 8 月 25 日	—

12. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：1994年3月4日

内容：「薬事法第14条第2項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しない。」と判定された。

再評価結果公表年月日：2004年9月30日

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

	変更前	変更後
効能・効果	セフチゾキシムに感性の連鎖球菌属(腸球菌を除く), 肺炎球菌, インフルエンザ菌, 大腸菌, クレブシエラ属, プロテウス属, セラチア属, エンテロバクター属, シトロバクター属, ペプトコッカス属, ペプトストレプトコッカス属, バクテロイデス属による下記感染症 <ul style="list-style-type: none"> ・気管支炎, 肺炎 ・尿路感染症(腎盂腎炎, 膀胱炎) 	<p><適応菌種> セフチゾキシムに感性のレンサ球菌属, 肺炎球菌, 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, ペプトストレプトコッカス属, バクテロイデス属, プレボテラ・メラニノジェニカ</p> <p><適応症> 急性気管支炎, 肺炎, 慢性呼吸器病変の二次感染, 膀胱炎, 腎盂腎炎</p>

14. 再審査期間

1986年7月1日～1992年6月30日(終了)

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は, 投薬期間に関する制限は定められていない。

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
エポセリン坐剤 125	111093704	6132700J1022	666130005
エポセリン坐剤 250	111094404	6132700J2029	666130006

17. 保険給付上の注意

該当しない

1. 引用文献

- 1) 渡辺邦友 他：日本化学療法学会雑誌 28(S-5)50,1980
- 2) 西野武志 他：日本化学療法学会雑誌 28(S-5)58,1980
- 3) 西田 実 他：日本化学療法学会雑誌 28(S-5)83,1980
- 4) 上田 泰 他：日本化学療法学会雑誌 28(S-5)247,1980
- 5) 三橋 進 他：日本化学療法学会雑誌 28(S-5)1,1980
- 6) 横田 健 他：日本化学療法学会雑誌 28(S-5)38,1980
- 7) 尾花芳樹：Jpn.J.Antibiotics 38(12)3458,1985
- 8) Jpn.J.Antibiotics 38(10)1985 Ceftizoxime 坐剤特集 I より
- 9) 厚生省薬務局：医薬品副作用情報別冊 平成 5 年度新医薬品等の副作用のまとめ,1995
- 10) 長生堂製薬株式会社 社内資料(安定性試験に関する資料)
- 11) 長生堂製薬株式会社 社内資料(安定性試験に関する資料)
- 12) 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
- 13) 藤井良知 他：Jpn.J.Antibiotics 39(5)1279,1986
- 14) 本廣 孝 他：Jpn.J.Antibiotics 38(10)3013,1985
- 15) 横田 健 他：日本化学療法学会雑誌 28(S-5)44,1980
- 16) 高乗 仁：日本化学療法学会雑誌 28(6)848,1980
- 17) Takata,N.et al. : Antimicrob.Agents Chemother.19(3)397,1981
- 18) 高乗 仁：日本化学療法学会雑誌 28(S-5)98,1980
- 19) 星野和夫 他：Pharma Med.15(2)132,1997
- 20) 浅野英夫 他：日本化学療法学会雑誌 28(S-5)104,1980
- 21) Greenwood,D.et al : Antimicrob.Agents Chemother.17(3)397,1980
- 22) 岩田 敏 他：長生堂製薬株式会社 社内資料
- 23) 山作房之輔 他：日本化学療法学会雑誌 28(S-5)338,1980
- 24) 村川武雄 他：日本化学療法学会雑誌 28(S-5)111,1980
- 25) 西村憲一 他：Jpn.J.Antibiotics 38(12)3449,1985
- 26) 澤江義郎 他：日本化学療法学会雑誌 28(S-5)405,1980
- 27) 岩田吉一 他：日本化学療法学会雑誌 30(3)316,1982
- 28) 木下治二 他：Jpn.J.Antibiotics 38(10)3070,1985
- 29) 長谷川廣文 他：診療と新薬 23(1)110,1986
- 30) Dodds,M.G.et al : Br.J.Pharmacol.40 227,1970
- 31) Lawson,D.H.et al : J.Infect.Dis.126(6)593,1972
- 32) 福原幸輝 他：長生堂製薬株式会社 社内資料
- 33) 福原幸輝 他：長生堂製薬株式会社 社内資料
- 34) 齋藤 厚 他：日本化学療法学会雑誌 52(10)583,2004
- 35) Honda,F.et al. : Arzneim.-Forsch.30(10)1680,1980
- 36) Fukuhara,K.et al. : Arzneim.-Forsch.30(10)1669,1980

- 37) 福原幸輝 他 : Jpn.J.Antibiotics 34(4)466,1981
- 38) 野々山重男 他 : 日本化学療法学会雑誌 28(S-5)119,1980
- 39) 伊藤位一 他 : 長生堂製薬株式会社 社内資料
- 40) 山下達雄 他 : 長生堂製薬株式会社 社内資料
- 41) 山下達雄 他 : 長生堂製薬株式会社 社内資料
- 42) 福原幸輝 他 : 長生堂製薬株式会社 社内資料
- 43) 福原幸輝 他 : 長生堂製薬株式会社 社内資料
- 44) 福原幸輝 他 : 長生堂製薬株式会社 社内資料
- 45) 福原幸輝 他 : 長生堂製薬株式会社 社内資料

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XⅢ. 備考

その他の関連資料

該当資料なし