

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領（1998年9月）に準拠して作成



剤形	注射剤
規格・含量	クラフォラン注射用 0.5g : 日局セフトキシムナトリウム 0.5g (力価) クラフォラン注射用 1g : 日局セフトキシムナトリウム 1g (力価)
一般名	和名：セフトキシムナトリウム (JAN) 洋名：Cefotaxime Sodium (JAN)
製造販売承認年月日	承認年月日：2006年(平成18年)8月9日
薬価基準収載・発売年月日	薬価基準収載年月日：2006年(平成18年)12月8日 発売年月日：1981年(昭和56年)12月28日
開発・製造・輸入・発売・提携・販売会社名	製造販売：サノフィ株式会社
担当者の連絡先・電話番号・FAX番号	

I F 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

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会（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、I Fと略す）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとI F記載要領が策定された。

2. I Fとは

I Fは「医療用医薬品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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。

3. I Fの様式・作成・発行

規格はA4判、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。I Fは日病薬が策定した「I F記載要領」に従って記載するが、本I F記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「I F記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはI Fが改訂・発行される。

4. I Fの利用にあたって

I F策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてI Fの内容を充実させ、I Fの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段にI F作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全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」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目 次

I. 概要に関する項目			
1. 開発の経緯	1	8. 混入する可能性のある夾雑物	14
2. 製品の特徴及び有用性	1	9. 生物学的試験法	14
		10. 製剤中の有効成分の確認試験法	14
		11. 製剤中の有効成分の定量法	14
		12. 力価	15
		13. 容器の材質	15
		14. その他	15
II. 名称に関する項目		V. 治療に関する項目	
1. 販売名	2	1. 効能又は効果	16
(1) 和名	2	2. 用法及び用量	16
(2) 洋名	2	(1) 用法及び用量	16
(3) 名称の由来	2	(2) 用法及び用量に関連する使用上の注意	16
2. 一般名	2	3. 臨床成績	17
(1) 和名(命名法)	2	(1) 臨床効果	17
(2) 洋名(命名法)	2	(2) 臨床薬理試験：忍容性試験	17
3. 構造式又は示性式	2	(3) 探索的試験：用量反応探索試験	17
4. 分子式及び分子量	2	(4) 検証的試験	18
5. 化学名(命名法)	2	1) 無作為化並行用量反応試験	18
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	2) 比較試験	18
7. CAS登録番号	3	3) 安全性試験	19
		4) 患者・病態別試験	19
		(5) 治療的使用	19
		1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験	19
		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	19
III. 有効成分に関する項目		VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 有効成分の規制区分	4	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	20
2. 物理化学的性質	4	2. 薬理作用	20
(1) 外観・性状	4	(1) 作用部位・作用機序	20
(2) 溶解性	4	(2) 薬効を裏付ける試験成績	21
(3) 吸湿性	4		
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	4	VII. 薬物動態に関する項目	
(5) 酸塩基解離定数	4	1. 血中濃度の推移・測定法	24
(6) 分配係数	4	(1) 治療上有効な血中濃度	24
(7) その他の主な示性値	4	(2) 最高血中濃度到達時間	24
3. 有効成分の各種条件下における安定性	5	(3) 通常用量での血中濃度	24
4. 有効成分の確認試験法	7	(4) 中毒症状を発現する血中濃度	27
5. 有効成分の定量法	8	2. 薬物速度論的パラメータ	28
		(1) 吸収速度定数	28
		(2) バイオアベイラビリティ	28
		(3) 消失速度定数	28
		(4) クリアランス	28
		(5) 分布容積	28
IV. 製剤に関する項目			
1. 剤形	10		
(1) 剤形の区別、規格及び性状	10		
(2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等	10		
(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類	10		
2. 製剤の組成	10		
(1) 有効成分(活性成分)の含量	10		
(2) 添加物	10		
3. 注射剤の調製法	10		
4. 製剤の各種条件下における安定性	11		
5. 溶解後の安定性	12		
6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	12		
7. 電解質の濃度	13		

(6) 血漿蛋白結合率	28
3. 吸収	29
4. 分布	29
(1) 血液-脳関門通過性	29
(2) 胎児への移行性	29
(3) 乳汁中への移行性	30
(4) 髄液への移行性	30
(5) その他の組織への移行性	30
5. 代謝	32
(1) 代謝部位及び代謝経路	32
(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種	32
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	32
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	33
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	33
6. 排泄	34
(1) 排泄部位	34
(2) 排泄率	34
(3) 排泄速度	36
7. 透析等による除去率	37
(1) 腹膜透析	37
(2) 血液透析	38
(3) 直接血液灌流	39

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	40
2. 禁忌内容とその理由	40
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	40
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	40
5. 慎重投与内容とその理由	40
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	41
7. 相互作用	43
(1) 併用禁忌とその理由	43
(2) 併用注意とその理由	43
8. 副作用	43
(1) 副作用の概要	43
1) 重大な副作用と初期症状	44
2) その他の副作用	45
(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	45
(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	48
(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	49

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. 適用上及び薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき必須事項等)	51
15. その他の注意	51
16. その他	51

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理	52
2. 毒性	52
(1) 単回投与毒性試験	52
(2) 反復投与毒性試験	53
(3) 生殖発生毒性試験	54
(4) その他の特殊毒性	54

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限	56
2. 貯法・保存条件	56
3. 薬剤取扱い上の注意点	56
4. 承認条件	56
5. 包装	56
6. 同一成分・同効薬	56
7. 国際誕生年月日	56
8. 製造販売承認年月日及び承認番号	56
9. 薬価基準収載年月日	57
10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	57
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	57
12. 再審査期間	57
13. 長期投与の可否	57
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	57
15. 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

主な外国での発売状況	60
------------	----

XIII. 備考

その他の関連資料	63
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

クラフォランは、1975年にフランスのルセル・ユクラフ社の研究所（現 サノフィ社）で発見され、ドイツのヘキスト社（現 サノフィ社）と共同開発された注射用セフェム系抗生物質である。7-アミノセファロスポラン酸の7位のアミノ基をアミノチアゾリル *syn*-メトキシイミノアセチル基を導入することにより、 β -ラクタマーゼに対する安定性の増加、抗菌活性の強化、抗菌域の拡大が得られた。

本剤の基礎および臨床試験は、第27回日本化学療法学会総会（昭和54年6月、福岡）、第10回 International Congress of Chemotherapy（1977年9月）および第18回 International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy（1978年10月）で紹介された。

2. 製品の特徴及び有用性

1. クラフォランはグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して幅広い抗菌力を有する。とくに多くのグラム陰性菌に対して強い抗菌力を示し、その作用は殺菌的である。
2. 臨床分離株に対して、大腸菌、クレブシエラ、プロテウスの他、従来のセフェム系抗生物質では効力の弱かったインフルエンザ菌、セラチアなどのグラム陰性桿菌に対しても強い抗菌力を示す。
3. クラフォランは、PBP（Penicillin Binding Protein）の I a、I b および III に強い親和性を有し、細菌細胞壁の生合成を阻害することにより強い殺菌力を示す。
4. β -ラクタマーゼに対する安定性については、ペニシリナーゼやセファロスポリナーゼによる加水分解に強い抵抗性を示す。
5. 組織・体液へ速やかに移行し、特に髄膜炎時の髄液中への移行は良好である。
6. 呼吸器感染症、複雑性尿路感染症に優れた成績が得られているとともに、特に敗血症、亜急性細菌性心内膜炎、髄膜炎を含む重症感染症に対し有用性が認められている。また産婦人科、小児科領域においても、有用性は高い評価が得られている。
7. 副作用および臨床検査値異常は36,798例中724例（1.97%）に認められ、その主なものは、発疹180件（0.49%）、ALT（GPT）上昇172件（0.47%）、AST（GOT）上昇126件（0.34%）、発熱47件（0.13%）、下痢33件（0.09%）等であった。（再審査終了時）

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

クラフォラン® 注射用0.5g

クラフォラン® 注射用1g

(2) 洋名

Claforan® Injection 0.5g

Claforan® Injection 1g

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

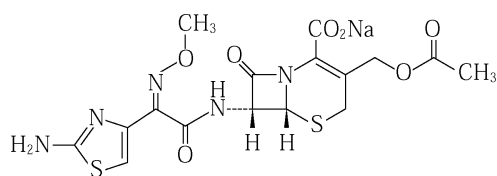
セフトキシムナトリウム (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Cefotaxime Sodium (JAN, JP, USP, EP)

Cefotaxime (INN)

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{16}H_{16}N_5NaO_7S_2$

分子量 : 477.45

5. 化学名 (命名法)

Monosodium(6*R*,7*R*)-3-acetoxymethyl-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)

Ⅱ. 名称に関する項目

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号：CTX（日本化学療法学会）

記号番号：HR756, RU24756

7. CAS 登録番号

Cefotaxime : 63527-52-6

Cefotaxime Na : 64485-93-4

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分

特になし

2. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～淡黄白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

水に溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、エタノール（95）に極めて溶けにくい。

(3) 吸湿性

臨界相対湿度80%以上。（23℃および25℃）

吸湿量は20～25℃、相対湿度46～68%において4～7時間後、約5%でほぼ一定となる。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点（分解点）：明らかな融点および分解点は300℃までみとめられない。

(5) 酸塩基解離定数

pKa＝約3.4：4位のカルボキシル基

pKa＝約2.4および11.5：セファロスポリン骨格7位の置換基

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

施光度： $[\alpha]_D^{20}$ ：+58°～+64°（乾燥物に換算して0.25g、水、25mL、100mm）

吸光度： $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ （262nm）：400～440（脱水物に換算して1mg、0.01mol/L塩酸試液、100mL）

pH：4.5～6.5〔100mg(力価)/mL溶液〕

Ⅲ. 有効成分に関する項目

3. 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

(1) 室温における安定性

本品は気密容器中、室温で27ヵ月保存するとき、ほとんど変化が認められず安定である。

表Ⅲ－1. 室温における安定性

試験項目		保存期間	Initial	12ヵ月	24ヵ月	27ヵ月
外観およびにおい			白色～微黄白色の結晶性粉末で、においはないかわずかに特異なおいがする。	変化なし	変化なし	変化なし
溶状			淡黄色透明	変化なし	変化なし	変化なし
施光度 $[\alpha]_D^{20}$			+60.2~+61.6	+59.8~+61.4	+60.5~+61.5	+60.4~+61.4
吸光度	A262nm ($E_{1cm}^{1\%}$)		416~425	415~425	413~426	414~425
	A400nm		0.210~0.286	0.289~0.467	0.375~0.589	0.386~0.624
pH			4.9~5.0	4.9	4.9	4.9
力価	円筒平板法 [μg (力価)/mg] (%)		908 (100.0)	903 (99.5)	891 (98.1)	887 (97.6)
	HPLC法 [μg (力価)/mg] (%)		903 (100.0)	894 (99.1)	881 (97.5)	877 (97.2)
紫外吸収スペクトル			—	変化なし	変化なし	変化なし
赤外吸収スペクトル			—	変化なし	変化なし	変化なし
薄層クロマトグラフィー			—	変化なし	変化なし	変化なし

(2) 熱に対する安定性

本品は気密容器中、50℃で3ヵ月間保存するとき、外観および溶状に黄色味を増し、わずかに特異なおいを認め、力価が約5%低下した。

40℃で3ヵ月間および30℃で12ヵ月間保存するとき、外観がわずかに黄色味を帯びるほかはほとんど変化をみとめず安定である。

(3) 湿気に対する安定性

ガラス容器中で開封状態下、30℃、相対湿度75%で3ヵ月間保存するとき、外観はわずかに黄色味を増し、施光度および力価はわずかに低下する傾向をみとめ、水分は1ヵ月後6%に達した。気密状態下では外観がわずかに黄色味を帯びるほかは変化をみとめず安定である。

(4) 光に対する安定性

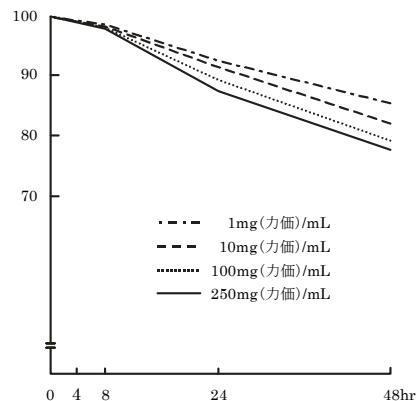
本品は気密容器中、直射日光の当たらない室内で3ヵ月間保存するとき、変化をみとめず安定である。人工太陽光で室内散光2年間あるいは3年間に相当する光量を照射するとき、外観は経時的に黄色味を帯び、わずかに特異なおいを発し、力価はわずかに低下するほかはほとんど変化をみとめず安定である。

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 水溶液における安定性

(1) 各種濃度における安定性

本品の1mg(力価)/mL、10mg(力価)/mL、100mg(力価)/mL および250mg(力価)/mL 水溶液を25℃、48時間保存したとき、高濃度になるにつれて外観は経時的に黄色味を増し、力価は低下する。8時間保存するとき力価は約98%であり、ほとんど変化をみとめず安定である。本品の水溶液は低濃度になるにしたがい安定である。



図Ⅲ－１．セフトキシムナトリウムの各種濃度での安定性 (25℃)

(2) 温度に対する安定性

本品の250mg(力価)/mL 水溶液を25℃で48時間および37℃で10時間保存するとき、高温になるにつれて外観は黄色味を増し、pH は低下し、力価は約75%に低下する。薄層クロマトグラムにおいてはデスアセチルセフトキシムおよびダイマーがわずかであるが増加する。

本品の水溶液は低温になるにしたがい安定である。

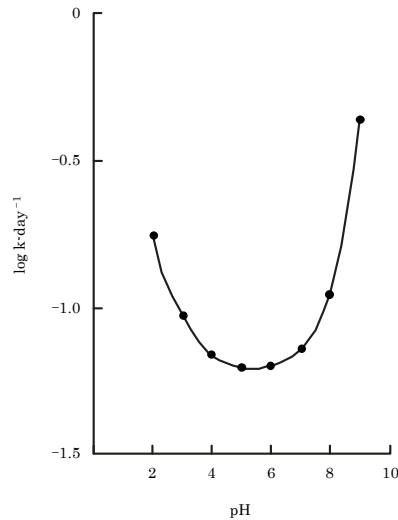
(3) 光に対する安定性

本品の250mg(力価)/mL 水溶液を室内散光下48時間保存するときいずれの試験においても遮光した対照溶液と差をみとめず、室内散光の影響はない。

(4) 各種 pH における安定性

各種 pH2～9の緩衝液に溶かした本品の1mg(力価)/mL 溶液を25℃、3日間保存するとき、次図に示すように、本品の水溶液の安定領域は、pH4～7である。

Ⅲ. 有効成分に関する項目



図Ⅲ-2. セフトキシムナトリウムの各種 pH における安定性 (25°C)

(5) 加速変化試験による主な反応生成物

デスアセチルセフトキシム
ダイマー

(6) 強制劣化品

- 1) セフトキシムナトリウムは、固体状態では熱に対してかなり安定であり、50°C-3カ月の加熱でも4~5%の力価の低下しかみられない。
- 2) これに反し、セフトキシムナトリウムは水溶液にすると、加熱により劣化しやすく、37°C-10時間の加熱で25%の力価の低下がみられる。
- 3) バイオオートグラムで観察するとき、1) および2) で得られる強制劣化品はセフトキシムナトリウムのスポット以外に、阻止像を示す分解物をもたない。
- 4) マウスを用いて急性毒性試験を行うとき、1) および2) で得られる強制劣化品は、非劣化品とほぼ同じ LD₅₀値を与え、強制劣化品の毒性の増加はみられない。

4. 有効成分の確認試験法

日本薬局方 第十六改正「セフトキシムナトリウム 確認試験」より

1. 本品2mg を0.01mol/L 塩酸試液に溶かし、100mL とする。この液につき、紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定し、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。
2. 本品につき、赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

Ⅲ. 有効成分に関する項目

3. 本品の核磁気共鳴スペクトル測定用重水溶液（1→125）につき、核磁気共鳴スペクトル測定用3-トリメチルシリルプロパンスルホン酸ナトリウムを内部基準物質として核磁気共鳴スペクトル測定法により¹H を測定するとき、 δ 2.1ppm 付近、 δ 4.0ppm 付近及び δ 7.0ppm 付近にそれぞれ単一線のシグナル A、B 及び C を示し、各シグナルの面積強度比 A : B : C はほぼ3 : 3 : 1である。
4. 本品はナトリウム塩の定性反応（1）を呈する。

5. 有効成分の定量法

日本薬局方 第十六改正「セフォタキシムナトリウム 定量法」より

本品及びセフォタキシム標準品約40mg（力価）に対応する量を精密に量り、それぞれを移動相 A に溶かし、正確に50mL とし、試料溶液及び標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液10 μ L ずつを正確にとり、次の条件で液体クロマトグラフィーにより試験を行い、それぞれの液のセフォタキシムのピーク面積 A_T 及び A_S を求める。

$$\text{セフォタキシム (C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}_2) \text{ の量 } [\mu\text{g (力価)}] = M_S \times A_T / A_S \times 1000$$

M_S : セフォタキシム標準品の秤取量 [mg (力価)]

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：235nm）

カラム：内径4.6mm、長さ15cm のステンレス管に5 μ m の液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲルを充てんする。

カラム温度：30℃付近の一定温度

移動相 A：0.05mol/L リン酸水素二ナトリウム試液にリン酸を加えて pH6.25に調整し、この液860mL にメタノール140mL を加える。

移動相 B：0.05mol/L リン酸水素二ナトリウム試液にリン酸を加えて pH6.25に調整し、この液600mL にメタノール400mL を加える。

移動相の送液：移動相 A 及び移動相 B の混合比を次のように変えて濃度勾配制御する。

注入後の 時間 (分)	移動相 A (vol%)	移動相 B (vol%)
0~7	100	0
7~9	100→80	0→20
9~16	80	20
16~45	80→0	20→100
45~50	0	100

流量：毎分約 1.3mL セフォタキシムの保持時間が約 14 分になるように調整する。

Ⅲ. 有効成分に関する項目

システム適合性

システムの性能：標準溶液1mL に水7.0mL 及びメタノール2.0mL を加えて振り混ぜる。この液に炭酸ナトリウム十水和物25mg を加えて振り混ぜ、室温で10分間放置した後、酢酸(100) 3滴及び標準溶液1mL を加えて振り混ぜる。この液10 μ L につき、上記の条件で操作するとき、セフトキシムに対する相対保持時間約0.3のデスアセチルセフトキシム、セフトキシムの順に溶出し、その分離度は20以上であり、セフトキシムのピークのシンメトリー係数は2以下である。

システムの再現性：標準溶液10 μ L につき、上記の条件で試験を6回繰り返すとき、セフトキシムのピーク面積の相対標準偏差は2.0%以下である。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

区別：用時溶解して用いる注射剤

規格：クラフォラン注射用0.5g：1バイアル中 日局セフトキシムナトリウム0.5g（力価）

クラフォラン注射用 1g：1バイアル中 日局セフトキシムナトリウム 1g（力価）

性状：白色～淡黄白色の結晶性粉末である。

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

表IV－1. 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

溶解液	濃度	pH	浸透圧比 ^{注)}
注射用水	1g(力価)/4mL	4.5～6.5	2.5～3.5
0.5%塩酸リドカイン注射液	1g(力価)/4mL		

注) 生理食塩液に対する比

安定な pH 域：pH4～7（25℃）

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

本品は、表示された力価の90～120%を含む。

(2) 添加物

なし

3. 注射剤の調製法

静脈内注射に際しては、注射用水、生理食塩液又はブドウ糖注射液に溶解し、緩徐に注射する。また補液に加えて点滴静注することもできる。筋肉内注射に際しては、0.5%リドカイン注射液に溶解して注射する。

表IV－2. 注射液の調製

注射用製剤	投与経路	溶解液	溶解液量
クラフォラン注射用0.5g（力価）	静脈内	注射用水、5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液	2mL 以上
クラフォラン注射用 1g（力価）			4mL 以上
クラフォラン注射用0.5g（力価）	筋肉内	0.5%リドカイン注射液	2mL
クラフォラン注射用 1g（力価）			4mL

IV. 製剤に関する項目

4. 製剤の各種条件下における安定性

1. 室温における安定性

各製剤は室温で27ヵ月保存するとき、ほとんど変化がみとめられず安定である。

2. 熱に対する安定性

各製剤は50℃で3ヵ月間保持するとき、外観および溶状に黄色味を帯びる傾向をみとめ力価が約5%低下した。さらに40℃で3ヵ月間及び30℃で12ヵ月間保存するとき、外観がわずかに黄色味を帯びるほかはほとんど変化をみとめず安定である。

3. 湿気に対する安定性

各製剤は30℃、相対湿度75%で12ヵ月間保存するとき、外観がわずかに黄色味を帯びるほかは変化をみとめず安定である。

4. 光に対する安定性

各製剤は直射日光に当たらない室内散光下で6ヵ月間保存するとき、外観がわずかに黄色味を帯びるほかは変化をみとめず安定である。人工太陽光で室内散光2年あるいは3年間に相当する光量を照射するとき、外観および溶状は経時的に黄色味を帯び、わずかに特異なおおいを発し、力価がわずかに低下するほかはほとんど変化をみとめず安定である。

表IV-3. 室温における安定性

検体	試験項目		保 存 期 間			
			Initial	12 ヶ月	24 ヶ月	27 ヶ月
0.5g (力価)	外 観		ほとんど白色の結晶性粉末でにおいはない	変化なし	変化なし	変化なし
	力価 (%)	Bioassay	100	98.9	98.0	97.8
		HPLC	100	99.2	97.7	97.7
1g (力価)	外 観		微黄白色か又はほとんど白色の結晶性粉末でにおいはない	変化なし	変化なし	変化なし
	力価 (%)	Bioassay	100	99.0	97.6	97.4
		HPLC	100	99.3	97.9	97.7

IV. 製剤に関する項目

5. 溶解後の安定性

表IV-4. 溶解後の安定性

溶解液	クラフォラン濃度	保存条件	保存期間	安定性
注射用 蒸留水	100mg(力価)/mL 250mg(力価)/mL	5℃	7日間	力価は約94~97%に低下するほかは変化を認めない。
		25℃	2日間	外観はわずかに黄色味を増し、pHはわずかに低下し、残存力価は約80%に低下する。少なくとも8時間保存するときはほとんど変化を認めず安定である。
5%ブドウ糖注射液 生理食塩液	10mg(力価)/mL 100mg(力価)/mL	25℃ 室内 散光下	2日間	外観はわずかに黄色味を増し、pHはわずかに低下し、残存力価は約80%に低下する。少なくとも8時間保存するときはほとんど変化を認めず安定である。
0.5% リドカイン 注射液	125mg(力価)/mL 250mg(力価)/mL	5℃	7日間	力価は約94~97%に低下するほかは変化を認めず安定である。
		25℃	2日間	外観はわずかに黄色味を増し、pHはわずかに低下する傾向が認められ、残存力価は約80%に低下する。少なくとも8時間保存するときはほとんど変化を認めず安定である。

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

1. 注射用セフトキシムナトリウムと市販注射剤との配合例で変化ありと報告のあったものについて記す。

表IV-5. 他剤との配合変化

アクラシノン注射用	直後微濁
アリナミンF注射液	24h 後色調変化力価低下
イノバン注	5h 後力価低下 24h 後 pH 低下
ウインタミン	直後結晶析出
注射用エフオーワイ	5h 後色調変化 24h 後力価低下
塩酸バンコマイシン点滴静注用 0.5g	6h 後に黄色濁りあり
注射用エンドキサン	24h 後色調変化力価低下
ガストロゼピン注	配合後 pH 変動
カルチコール注射液	24h 後色調変化力価低下
コントミン	直後結晶析出
サクシゾン	24h 後色調変化
セファランチン注射液	直後白沈
ソリターT3号	6h 後力価低下
ソルコセル注	24h 後色調変化力価低下
ソル・コーテフ	24h 後結晶析出力価低下
ソルダクトン	3h 後沈澱析出
タチオン注射用	24h 後色調変化力価低下
注射用テラルピシン	直後結晶析出
チエナム点滴用	12h 後力価 88.4%に低下

IV. 製剤に関する項目

ドプラム注	直後力価 10.4%沈殿析出
トランサミン注	24h 後色調変化力価低下
ナイクリン注射液	6h 後色調変化 24h 後力価低下
ニコリン注射液	24h 後色調変化力価低下
ネオフィリン注	24h 後色調変化 6hr 後 pH 低下力価低下
静注用ピタノイリン	24h 後色調変化 6h 後力価低下
5-FU注 250 協和	24h 後色調変化 6h 後力価低下
フィジオゾール	24h 後力価低下
フェジン	24h 後力価低下混濁
フトラフル注	3h 後色調変化 24h 後 pH 低下
プリンペラン注射液	24h 後色調変化力価低下
プロテアミン XT 注射液	24h 後力価低下
ペルサンチン注射液	24h 後色調変化力価低下
ペンタジン注射液	直後白濁するがすぐ溶解し淡黄色澄明となる 24h 後力価低下
マイトマイシン注用	5h 後色調変化
メイロン	6h 後色調変化 24h 後力価低下
ラシックス注 20mg	24h 後色調変化力価低下
リンデロン注	24h 後 pH 低下力価低下
注射用ルシドロール	直後混濁
ルネトロン注射液	24h 後色調変化力価低下
ロイコン注射液	24h 後色調変化力価低下

* : 製品名は、試験実施時のもの。

2. pH 変動試験

表IV-6. pH 変動試験表

pH	1	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
	白濁		←7.5						10→				着色の増加
(1g)			3.54	5.35						10.59			

試料 pH	(A)0.1mol/L HCl 滴加量(mL) (B)0.1mol/L NaOH 滴加量(mL)	変化点 pH あるいは 最終 pH	移動 指数	外 観
5.35	(A) 7.5	3.54	1.81	白 濁
	(B) 10.0	10.59	5.24	着色の増加

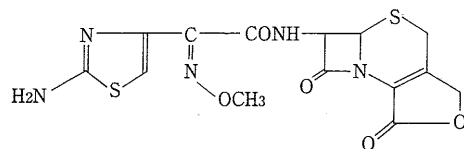
7. 電解質の濃度

本剤1g 中にナトリウム2.09mEq を含有する。

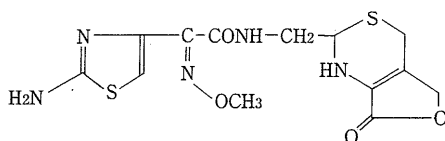
IV. 製剤に関する項目

8. 混入する可能性のある夾雑物

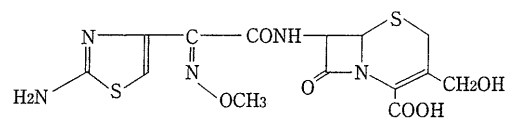
デスアセチルセフトキシムラクトン, デスラクタムセフトキシム, デスアセチルセフトキシム, ダイマー(推定)



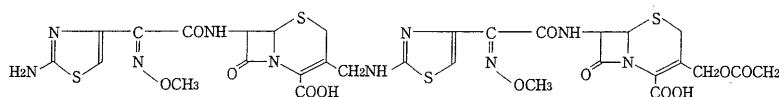
デスアセチルセフトキシムラクトン



デスラクタムセフトキシム



デスアセチルセフトキシム



ダイマー(推定構造)

図IV-1. 混入する可能性のある類縁物質

9. 生物学的試験法

局外規第四部「注射用セフトキシムナトリウム 力価試験」より

円筒平板法 「セフトキシムナトリウム」の力価試験(1)を準用する。

10. 製剤中の有効成分の確認試験法

「Ⅲ. 有効成分に関する項目 4」7頁参照

11. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

12. 力価

本品の力価は、セフォタキシム ($C_{16}H_{17}N_5O_7S_2:455.47$) としての量を質量(力価)で示す。

13. 容器の材質

バイアル：無色透明のガラス

キャップ：ポリプロピレン+アルミニウム

ゴム栓：ブチルゴム系ゴム

14. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

<適応菌種>

セフト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

<適応症>

敗血症、感染性心内膜炎、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、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、バルトリン腺炎、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎、化膿性髄膜炎

2. 用法及び用量

(1) 用法及び用量

通常成人には、セフトキシムとして1日1～2g(力価)を2回に分けて静脈内又は筋肉内に注射する。

通常小児には、セフトキシムとして1日50～100mg(力価)/kgを3～4回に分けて静脈内に注射する。

なお、難治性又は重症感染症には症状に応じて、1日量を成人では4g(力価)まで増量し、2～4回に分割投与する。また小児では150mg(力価)/kgまで増量し、3～4回に分割投与する。

なお、小児の化膿性髄膜炎では300mg(力価)/kgまで増量できる。

静脈内注射に際しては、注射用水、生理食塩液又はブドウ糖注射液に溶解し、緩徐に注射する。また補液に加えて、点滴静注することもできる。筋肉内注射に際しては、0.5%リドカイン注射液に溶解して注射する。

<注射液の調製>

表V-1. 注射液の調製

注射用製剤	投与経路	溶解液	溶解液量
クラフォラン注射用0.5g(力価)	静脈内	注射用水、5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液	2mL以上
クラフォラン注射用1g(力価)			4mL以上
クラフォラン注射用0.5g(力価)	筋肉内	0.5%リドカイン注射液	2mL
クラフォラン注射用1g(力価)			4mL

(2) 用法及び用量に関連する使用上の注意

本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。

V. 治療に関する項目

3. 臨床成績

(1) 臨床効果

表V-2. 一般臨床試験

疾患名		菌種	有効率
敗血症		レンサ球菌属、大腸菌、クレブシエラ属等	66.7% (28/42)
感染性心内膜炎		レンサ球菌属等	80.0% (4/5)
呼吸器感染症	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	レンサ球菌属、肺炎球菌、大腸菌、肺炎桿菌、インフルエンザ菌等	73.0% (465/637)
尿路感染症	膀胱炎、腎盂腎炎	大腸菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属等	68.7% (673/979)
胆道感染症	胆嚢炎、胆管炎	大腸菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属等	83.9% (78/93)
女性生殖器感染症	バルトリン腺炎、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎	大腸菌、クレブシエラ属、ペプトストレプトコッカス属、バクテロイデス属等	93.2% (164/176)
化膿性髄膜炎		レンサ球菌属、肺炎球菌、大腸菌、インフルエンザ菌等	92.1% (35/38)

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験¹⁾

健康成人32例を対象に単回投与試験および連続投与試験を実施した。単回投与試験は、静注（0.5g、1g各1例）、筋注（0.5g、1g各3例）、静注（0.5g、1g、2g各3例）、点滴静注（1g、2g各3例）の順に実施した。引き続き連続投与試験として、筋注（0.5g×2回/日、2.5日（計5回）3例）、点滴静注（1gおよび2g×2回/日（計2回））を実施した。

臨床症状においては、静注および点滴静注の全例に異常を認めなかった。筋注例では、0.5g連続投与の1例に疼痛が認められたが、その程度は軽度であり、10分後にはほぼ消失した。1g投与の1例では疼痛が強く30分間残存し、その1日後にも局所に圧痛が残存した。その他の異常所見は認められなかった。

生理学所見としては、血圧、脈拍、体温などを測定した。全例において、本剤投与に起因すると考えられる異常は認められなかった。

血液学的・血液化学的所見としては、点滴静注1g×2回/日投与群の1例に血糖値の上昇が認められたが、その後の再投与の検査結果から食事による影響と判明した。その他には、本剤投与による異常は認められなかった。

[真下啓明 他：日本化学療法学会雑誌 **28(S-1)**：194-217, 1980]

(3) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

1. 呼吸器感染症

(1)セフトキシム投与群（1日4gを2回に分けて点滴静注）111例とセファゾリン投与群（1日4gを2回に分けて点滴静注）107例とを well controlled study 法にて比較試験したところ、有効率はそれぞれ62.4%、65.1%で両群間に有意差は認められなかった²⁾。

[三木文雄 他：感染症学雑誌 54(11)：627-693, 1980]

(2)セフトキシム投与群（1日2gを2回に分けて点滴静注）154例とセファゾリン投与群（1日4gを2回に分けて点滴静注）150例とを well controlled study 法にて比較試験したところ、有効率はそれぞれ69.9%、64.5%であった³⁾。

[北本 治 他：感染症学雑誌 54(9)：471-517, 1980]

2. 複雑性尿路感染症

(1)セフトキシム投与群（1回1gを1日2回、5日間静注）131例とセファゾリン投与群（1回2gを1日2回、5日間静注）133例とを二重盲検法により比較したところ、有効率はそれぞれ67%、42%で、セフトキシム投与群が有意に優れていた（ $P < 0.001$ ）⁴⁾。

[大川光央 他：日本化学療法学会雑誌 29(1)：9-29, 1981]

(2)セフトキシム投与群（1日2gを2回に分けて点滴静注5日間投与）128例とスルベニシリン投与群（1日10gを2回に分けて点滴静注、5日間投与）133例とを well controlled study 法にて比較試験したところ、有効率はそれぞれ65%、44%で、セフトキシム群が1%以下の危険率で有意に優れていた⁵⁾。

[清水保夫 他：日本化学療法学会雑誌 29(2)：107-131, 1981]

(3)セフトキシム投与群（1回1gを1日2回、5日間静注）85例とセフトゾール投与群（1回2gを1日2回、5日間静注）87例を well controlled study 法にて比較試験したところ、有効率はそれぞれ67.0%、40.2%で、セフトキシム群の方が有意に優れていた⁶⁾。

[熊沢浄一 他：西日本泌尿器科 42(6)：1293-1310, 1980]

3. 術後感染症

セフトキシム投与群（1回1gを1日2回、A層は7日、B層は14日間の点滴静注）128例とセフトキシム投与群（1回1gを1日2回、A層7日、B層14日間の点滴静注）131例とを well controlled study 法にて比較試験を行なった。A層（術後創感染症例）の有効率は、セフトキシム群（71例）84.5%、セフトキシム群（74例）75.7%で、B層（術後腹腔内感染症例および術後死腔内感染症例）では、セフトキシム群（57例）は73.7%、セフトキシム群（57例）は68.4%となり、A層、B層とも両群薬剤間に有意の差はなかった⁷⁾。

[酒井克治 他：日本化学療法学会雑誌 34(4)：331-358, 1986]

V. 治療に関する項目

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

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

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

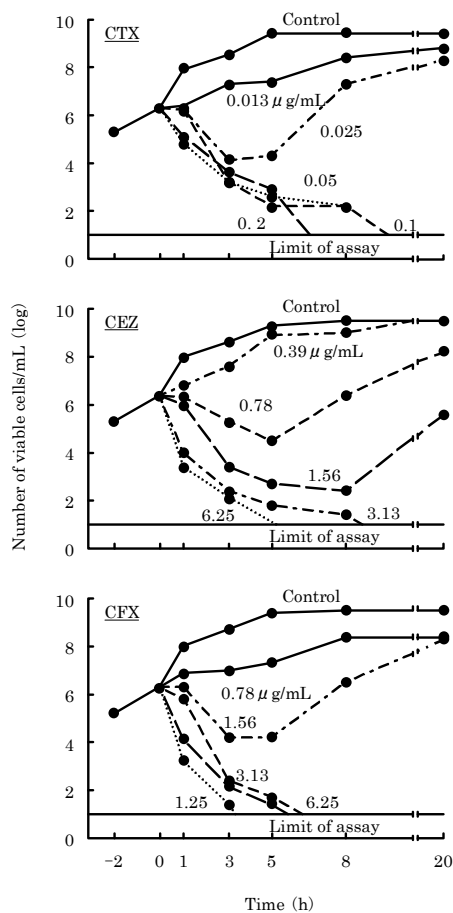
2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位……細菌細胞壁

作用機序……細菌細胞壁の生合成阻害（PBP_s の I a、I b、III に強い親和性を有する。β-lactamase に強い抵抗性を示す）

効 果……殺菌的⁸⁾



図VI-1. *E. coli* ML4704 に対する CTX、CEZ、CFX の殺菌作用

E. coli ML4707 に対する CTX、CEZ あるいは CFX の MIC 値はそれぞれ 0.05、1.56 あるいは 3.13 μg/mL

CTX : セフトキシム、CEZ : セファゾリン、CFX : セフォキシチン

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1. 抗菌スペクトラム

(1) グラム陽性菌⁹⁾ (10⁶cells/mL)

(*承認適応外)

表VI-1. グラム陽性菌

菌種名	MIC (µg/mL)		
	CTX	CTM	CAZ
<i>Staphylococcus aureus</i> 209-P JC	3.13 *	0.2	6.25
<i>Staphylococcus aureus</i> SMITH	1.56 *	0.39	6.25
<i>Staphylococcus aureus</i> TERAJIMA	1.56 *	0.78	12.5
<i>Staphylococcus aureus</i> NEUMANN	1.56 *	0.39	6.25
<i>Staphylococcus aureus</i> E-46	1.56 *	0.39	6.25
<i>Staphylococcus aureus</i> No.80(PCG ^r)	1.56 *	0.39	6.25
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	6.25 *	1.56	25
<i>Streptococcus pyogenes</i> S-23①	0.012	0.05	0.1
<i>Streptococcus pyogenes</i> COOK①	0.012	0.05	0.2
<i>Viridans group Streptococcus</i> ①	100	>100	>100
<i>Streptococcus pneumoniae</i> type I ①	0.012	0.1	0.2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> type II ①	0.024	0.1	0.2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> type III ①	0.012	0.1	0.2
<i>Enterococcus faecalis</i> ①	100 *	>100 *	>100
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341	0.05 *	0.2 *	0.39 *
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	1.56 *	0.78 *	>100 *
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	0.1 *	0.1 *	1.56 *
<i>Bacillus anthracis</i>	6.25 *	1.56 *	50 *

①sensitivity test agar supplemented with 10% horse blood

(1991年)

(2) グラム陰性菌⁹⁾ (10⁶cells/mL)

(*承認適応外)

表VI-2. グラム陰性菌

菌種名	MIC (µg/mL)		
	CTX	CTM	CAZ
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> ①	≦0.006 *	0.024 *	0.012 *
<i>Neisseria meningitidis</i> ①	≦0.006 *	0.024 *	0.024 *
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 10211②	≦0.006	0.39	0.24
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	0.1	0.1	0.2
<i>Escherichia coli</i> NIH	0.024	0.05	0.1
<i>Escherichia coli</i> KC-14	0.05	0.05	0.1
<i>Escherichia coli</i> K-12	0.024	0.05	0.05
<i>Citrobacter freundii</i> NIH 10018-68	0.1	0.2	0.39
<i>Salmonella typhi</i> T-287	0.012 *	0.024 *	0.05 *
<i>Salmonella typhi</i> 0-901	0.012 *	0.05 *	0.05 *
<i>Salmonella paratyphi</i> A	0.012 *	0.05 *	0.05 *
<i>Salmonella paratyphi</i> B	0.012 *	0.05 *	0.05 *
<i>Salmonella enteritidis</i>	0.024 *	0.05 *	0.1 *
<i>Shigella dysenteriae</i> EW-7	0.024 *	0.1 *	0.2 *
<i>Shigella flexneri</i> 2a EW-10	0.024 *	0.05 *	0.1 *
<i>Shigella boydii</i> EW-28	0.012 *	0.05 *	0.05 *
<i>Shigella sonnei</i> EW-33	0.024 *	0.1 *	0.05 *
<i>Klebsiella pneumoniae</i> KC-1	0.024	0.1	0.05
<i>Klebsiella pneumoniae</i> NCTC 9632	0.024	0.2	0.05
<i>Enterobacter cloacae</i> NCTC 9394	0.2	1.56	0.39
<i>Enterobacter aerogenes</i> NCTC 10006	0.2	3.13	0.39
<i>Hafnia alvei</i> NCTC 9540	0.78 *	1.56 *	0.78 *
<i>Serratia marcescens</i> IFO 3736	0.2	6.25 *	0.2
<i>Serratia marcescens</i> T-55	0.39	6.25 *	0.39
<i>Proteus vulgaris</i> OX-19	≦0.006	6.25	0.024
<i>Proteus mirabilis</i> 1287	≦0.006	0.1	0.024
<i>Morganella morganii</i> KONO	1.56	3.13	0.78
<i>Providencia rettgeri</i> NIH 96	≦0.006	≦0.006	≦0.006
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IAN 1095	25 *	>100 *	1.56
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> No.12	12.5 *	>100 *	0.78
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> E-2	12.5 *	>100 *	0.78
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NC-5	50 *	>100 *	3.13
<i>Pseudomonas maltophilia</i> ATCC 13637	100 *	>100 *	6.25
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> IFO 12552	50 *	>100 *	12.5

①gonococcus medium(Eiken) ②supplemented with 5% fildel's enrichment(Difco) (1991年)

CTX: セフトリアム

CTM: セフトラジム

CAZ: セフトラジム

VI. 薬効薬理に関する項目

(3) 嫌気性菌⁹⁾ (10⁶cells/mL)

(*承認適応外)

表VI-3. 嫌気性菌

菌種名	MIC (µg/mL)		
	CTX	CTM	CAZ
<i>Clostridium tetani</i>	0.2 *	0.2 *	1.56 *
<i>Clostridium perfringens</i>	3.13 *	6.25 *	3.13 *
<i>Clostridium sporogenes</i>	3.13 *	1.56 *	25 *
<i>Bacteroides fragilis</i> GM-700	0.78	12.5 *	6.25
<i>Bacteroides fragilis</i> ATCC 25285	3.13	50 *	12.5
<i>Bacteroides fragilis</i> V-420-2	100	>100 *	>100
<i>Bacteroides fragilis</i> V-283	50	>100 *	>100
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> 5600	>100	>100 *	>100
<i>Bacteroides distasomis</i> Clin-99-3	3.13	100 *	50
<i>Bacteroides vulgatus</i> ES-14	1.56	12.5 *	12.5
<i>Bacteroides ovatus</i> Ju-6-1	12.5	50	100

(*承認外菌種)
(1991年)

(4) マウス実験的感染症に対する治療効果^{10,11)}

表VI-4. マウス実験的感染症に対する治療効果

菌種名	接種菌量 (Cells/mouse)	CTX		CEZ		CMZ	
		MIC	ED ₅₀	MIC	ED ₅₀	MIC	ED ₅₀
<i>Klebsiella pneumoniae</i> Kc-1	4.9×10 ³	0.012	0.18	1.56	2.1	0.39	3.2
<i>Serratia marcescens</i> T-55	3.0×10 ⁶	0.10	0.70	>100*	>32*	3.13*	3.0*
<i>Proteus vulgaris</i> No.109	1.5×10 ⁷	0.045	0.63	>100	>16	0.78	0.45
<i>Proteus vulgaris</i> No.115	2.0×10 ⁷	0.045	0.099	100	1.55	1.56	0.39
<i>Morganella morganii</i> No.101	2.3×10 ⁶	0.012	0.29	>100	5.4	3.13	0.36

菌種名	接種菌量 (Cells/mouse)	CTX		CEZ		CFX	
		MIC	ED ₅₀	MIC	ED ₅₀	MIC	ED ₅₀
<i>Proteus mirabilis</i> GN79	4×10 ⁷	≤0.19	0.19	50	12.6	12.5	20
<i>Citrobacter freundii</i> GN346	2×10 ⁶	25	1.25	>100*	>20*	100*	0.99*

単位 MIC : µg/mL ED₅₀ : mg/mouse

(* : 承認適応外)
(1980年)

(5) β-ラクタマーゼに対する安定性⁸⁾

クラフォランは各種ペニシリナーゼやセファロスポリナーゼによる加水分解に強い抵抗性を示すことが認められた。

表VI-5. β-ラクタマーゼに対する安定性

産生菌株	β-lactamase の型	Specific Activity (U/mg of protein)	相対加水分解速度 ^a						
			CTX	CER	CXM	CEZ	CET	CEX	PCG
<i>E.coli</i> W3630(Rms212 ^a)	PCase type I	2.10	<0.1	18.2	<0.1	7.2	7.3	<1.3	100
<i>E.coli</i> W3630(Rms213 ^a)	PCase type II	0.23	<0.1	3.9	<0.1	4.6	9.2	<2.6	100
<i>P.aeruginosa</i> M14259(Rms139 ^a)	PCase typeIV	0.66	<0.1	8.6	<0.1	<0.5	<0.5	<0.6	100
<i>K.pneumoniae</i> GN69	PCase ^b	0.97	<0.1	15.1	<0.1	2.7	2.8	<0.5	100
<i>E.coli</i> GN5482	CSase	0.24	<0.1	100	<0.1	135	691	55.5	28.7
<i>P.aeruginosa</i> GN918	CSase	0.24	<0.1	100	<0.1	160	480	62.9	24.8
<i>P.vulgaris</i> GN76	CSase	0.40	>28.0	100	148	357	204	52.0	21.0
<i>E.cloacae</i> GN7471	CSase	3.68	<0.1	100	<0.1	50	402	54.0	83.1
<i>C.freundii</i> GN346	CSase	3.27	<0.1	100	<0.1	120	127	81.1	7.0
<i>P.morganii</i> GN5406	CSase	0.14	<0.1	100	<0.1	74	242	31.0	121.0

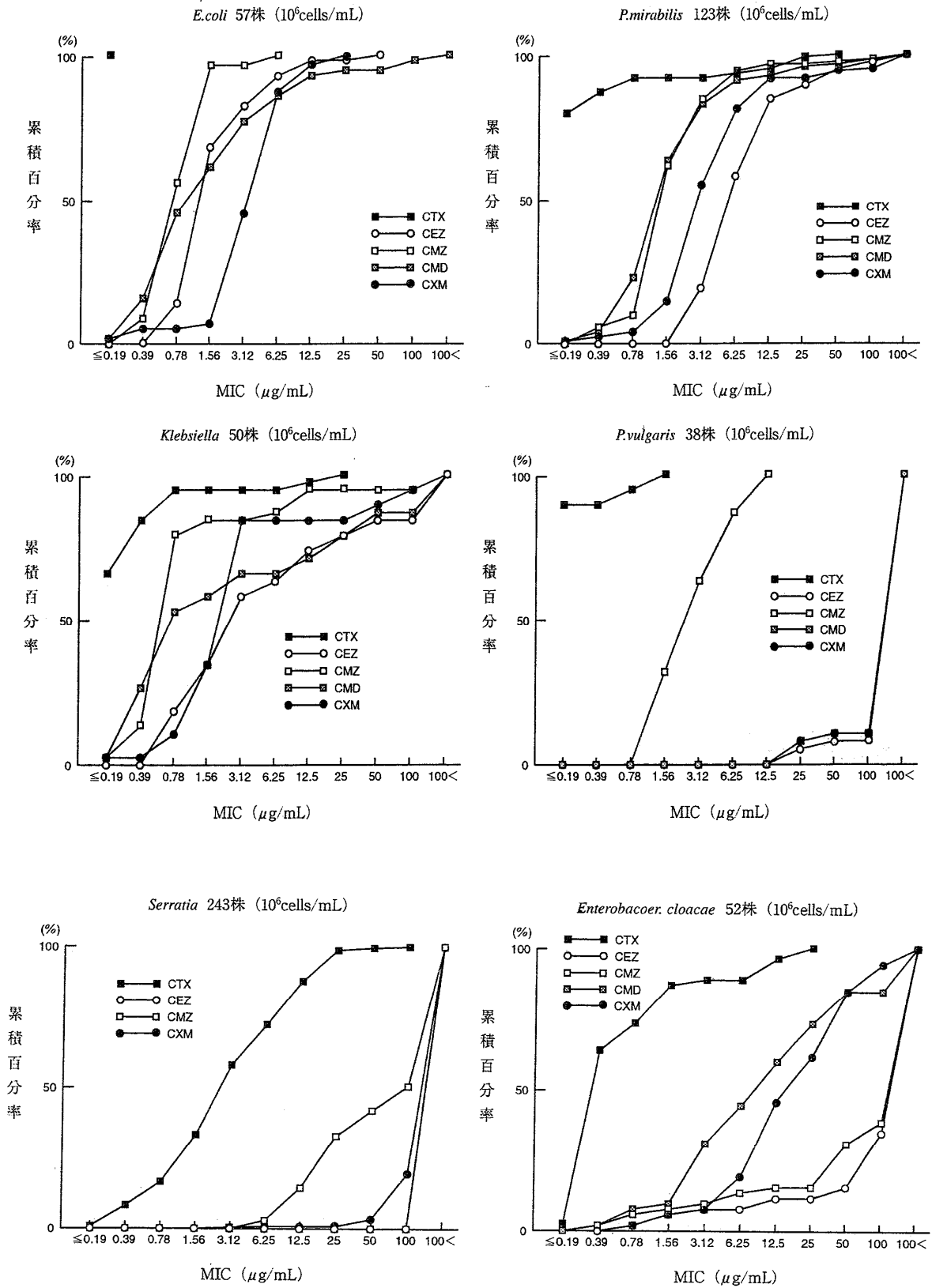
a. 基質特異性は、基質とした PCG、CER の加水分解速度を 100 とした時、他の薬剤との相対加水分解速度で表した。

b. I 型の Chromosome-mediated PCase.

(1980年)

VI. 薬効薬理に関する項目

(6) 臨床分離株に対する抗菌力¹⁾



図VI-2. 臨床分離株に対する抗菌力

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

感染部位、起炎菌の種類等により異なる。

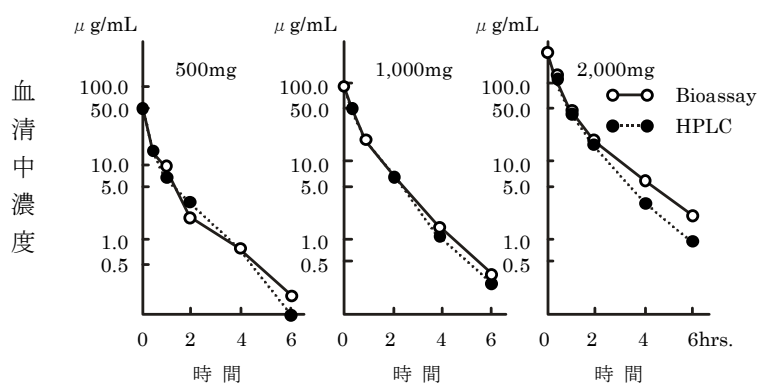
(2) 最高血中濃度到達時間

該当資料なし

(3) 通常用量での血中濃度

1. 健康成人¹⁾

(1) 静注



図VII-1. 健康成人における単回静脈内投与時のクラフォラン血清中濃度

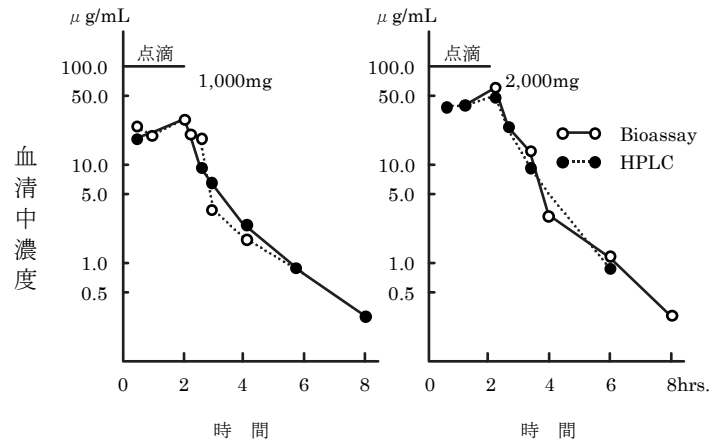
健康成人各3例にクラフォラン0.5g、1.0g、2.0g を静注した時、投与5分後の血清中濃度は平均50.4µg/mL、125µg/mL、238.3µg/mL であり、6時間後には0.2µg/mL、0.4µg/mL、1.8µg/mL を示した。

また消失半減期はそれぞれ47分、56分、52分であった (Bioassay 法)。

(2) 点滴静注

健康成人各3例にクラフォラン1g および2g を2時間で点滴静注した血清中濃度は点滴終了時に最高値に達し、その平均は28.1µg/mL、54.6µg/mL、6時間後には0.8µg/mL、1.2µg/mL を示し、消失半減期はそれぞれ56分、48分であった (Bioassay 法)。

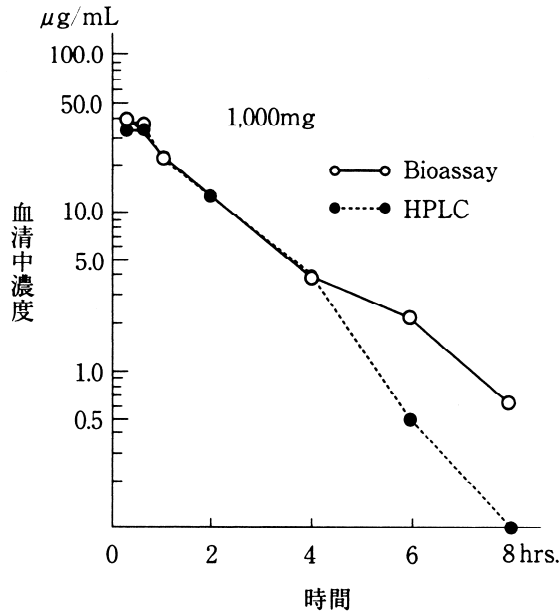
VII. 薬物動態に関する項目



図VII-2. 健康成人における点滴静注時のクラフォランの血清中濃度

(3) 筋注

健康成人3名にクラフォラン1g を筋注した場合の血清中濃度は、15分後に最高値38.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を示し、6時間後には平均2.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を示し消失半減期は78分であった（Bioassay法）。



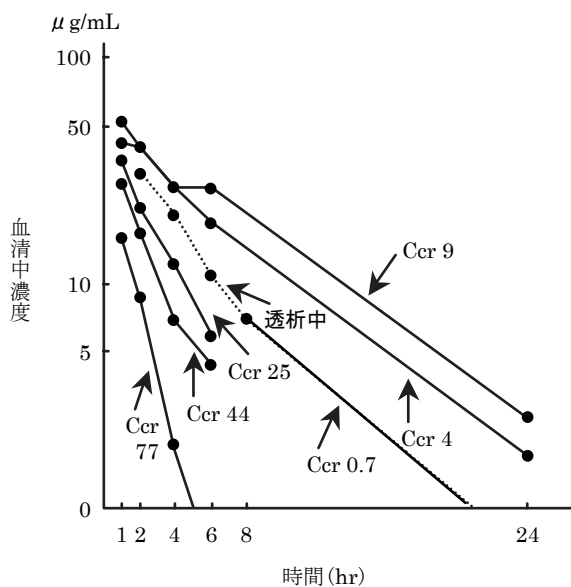
図VII-3. 健康成人における筋注時のクラフォランの血清中濃度

VII. 薬物動態に関する項目

2. 腎機能障害者¹²⁾

静注

腎機能障害患者10例（Ccr：0～77mL/min/1.48m²）にクラフォラン1gを静注した時の血中濃度を示す。



図VII-4. 腎機能障害患者における静注時のクラフォランの血清中濃度

腎機能低下が重度になるにしたがい、クラフォランの血清中濃度はより高い濃度が持続し、半減期が延長した。

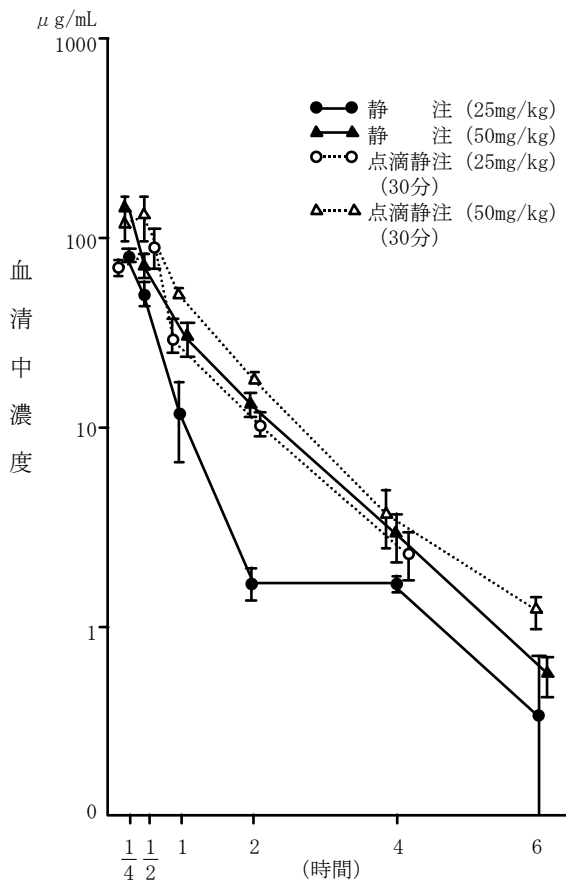
表VII-1. 腎機能障害者における静注時のクラフォランの血清中濃度消失半減期 (hr)

	Ccr (mL/min/1.48m ²)				透析中
	77	44	25	4	
Bioassay	0.9	1.9	2.26	4.3	約 3
HPLC	0.8	1.34	1.43	2.4	約 1.5

VII. 薬物動態に関する項目

3. 小児^{13,14)}

小児（1歳～10歳）にクラフォラン25mg/kg、50mg/kg を静注または点滴静注した時の血清中濃度を示した。



図VII-5. 小児におけるクラフォランの血清中濃度

(4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数

該当しない

(2) バイオアベイラビリティ

該当しない

(3) 消失速度定数

表VII-2および表VII-3の薬物動力学定数を参照。

(4) クリアランス

表VII-2および表VII-3の薬物動力学定数を参照。

(5) 分布容積

表VII-2. 健康成人における静注時の血清中クラフォラン濃度の薬動力学定数¹⁾

投与量	体重	薬動力学定数						Total Clearance (mL・min ⁻¹ ・kg ⁻¹)
		T1/2 β (hr)	K (hr ⁻¹)	V ₁ (mL・kg ⁻¹)	k ₁₂ (hr ⁻¹)	k ₂₁ (hr ⁻¹)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}\cdot\text{mL}^{-1}$)	
0.5g	64.0kg	0.836	2.61	81	1.46	1.51	31.4	3.52
1g	70.3kg						82.6	

表VII-3. 健康成人における筋注時の血清中クラフォラン濃度の薬動力学定数¹⁾

投与量	体重	薬動力学定数				Total Clearance (mL・min ⁻¹ ・kg ⁻¹)
		T1/2 β (hr)	K _a (hr ⁻¹)	K (hr ⁻¹)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}\cdot\text{mL}^{-1}$)	
0.5g	57.7kg	0.836	1.99	2.61	43.3	3.52
1g	62.3kg				78.0	

(6) 血漿蛋白結合率

表VII-4. ヒト血漿蛋白に対する結合率 (%) ¹⁵⁾

限外濾過法	平衡透析法
70.13 ± 2.406	61.31 ± 3.354

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

3. 吸収

静脈内投与：該当しない

筋肉内投与：該当資料なし

<参考>

ラット及びイヌに ^{14}C -セフトキシム ($9.93\mu\text{Ci}/\text{mg}$) $10\text{mg}/\text{kg}$ を静脈内あるいは筋肉内投与し、血漿中濃度推移について検討した。その結果、ラットでは、筋肉内投与2分後には放射活性が血漿中に認められ、20分後にピークに達し、以後速やかに減少した。筋肉内および静脈内の両投与経路とも、初期相の血中半減期は約30分であった。

イヌでは、筋肉内投与10～12分後に、血漿中放射活性はピークに達し、その後4時間までは速やかに減少し、その初期相の半減期は1時間であった。静脈内投与時の減衰パターンも筋肉内投与時と類似しており、その半減期は50分であった*1)。

4. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

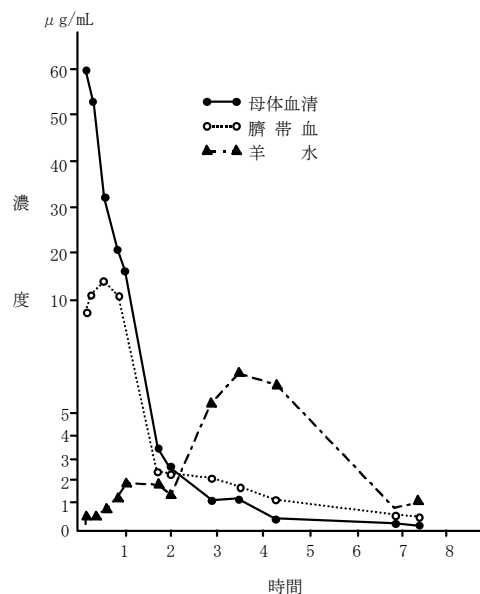
該当資料なし

<参考>

S.D 系ラットにクラフォラン $20\text{mg}/\text{kg}$ を筋注した場合、脳内濃度が投与15分後に $0.38\mu\text{g}/\text{g}$ となったが30分後には検出 (Bioassay 法) されなかった¹⁶⁾。

(2) 胎児への移行性

ヒト胎盤通過性は、臍帯血清中濃度においては母体血清中濃度の約4分の1強の移行であった。羊水中への移行は母体血清中濃度の約10分の1 (1g 静脈投与時 $6\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上) が認められ、各菌種の MIC 値を上回る値であった¹⁷⁾。



図Ⅶ-6. 母体血清からの臍帯血および羊水への移行 (1g 静注)

VII. 薬物動態に関する項目

表VII-5. 母体・臍帯血清、羊水の最高濃度及び最高濃度到達時間

	最高濃度到達時間	最高濃度
母体の血清中濃度	投与後 10 分以内	58.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (平均)
臍帯血清中濃度	約 30 分	13.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (平均)
羊水中濃度	3~4 時間	6.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (最高値)

(1g 静注)

(3) 乳汁中への移行性

産褥期の授乳中の褥婦5例において、クラフォラン1g 静注したところ投与後6時間までは母乳汁中への移行はほとんど見られなかった¹⁷⁾。

(4) 髄液への移行性

小児の髄膜炎における炎症時の髄液中濃度は50mg(力価)/kg 静注で、2.55~13.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった¹⁴⁾。

(5) その他の組織への移行性

1. 喀痰中濃度

慢性気管支炎1例にクラフォラン4g を点滴静注し、喀痰中濃度を経時的に測定したところ、点滴終了約1時間後、最高値1.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を示した¹⁸⁾。

呼吸器感染症患者3例にクラフォラン0.5g、1g および2g を点滴静注し、喀痰への移行を検討した。その結果、喀痰中最高濃度はそれぞれ0.54 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、0.42 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、0.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。2g 投与例で気道局所分泌物内濃度は2.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、2.74 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で喀痰中最高濃度の4倍以上の値であった¹⁹⁾。

2. 胆汁中濃度^{20,21)}

胆道系の疾患を有する患者10例に1g を静注したところ、最高胆汁濃度は2.2~20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で10例中7例では1~2時間後に最高値を示した。

また、8例に1g を1時間かけて点滴静注したところ最高胆汁濃度は2.0~23.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で8例中6例で1~2時間後に最高値を示した。

3. 子宮組織内濃度

子宮動脈血中濃度はクラフォラン1g を静注後0.33時間で93.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。卵巣、卵管、内膜、筋層、漿膜、頸部、膣部、各組織でのクラフォラン濃度を解析した結果、子宮各組織内の濃度は1g 静注後0.30~0.48時間で最高値に達し、2.68~4.39 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった²²⁾。

4. 胸水及び腹水中濃度

癌性胸膜炎患者2例にクラフォラン1g を1時間かけて点滴静注した時の胸水中濃度は4.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (投与終了2時間後)、5.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (同4.5時間後)であった²³⁾。

急性虫垂炎患者7例においてクラフォラン1g 静注10~18分後の腹水内濃度は1.3~23.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で7例中6例が9.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上を示した²⁴⁾。

5. 胆・組織内濃度

胆石症患者10例に対しクラフォラン1g を手術中に静注し、投与後25~75分の胆・壁濃度を測定したところ1.8~8.4 $\mu\text{g}/\text{g}$ の値を示した²⁴⁾。

6. 扁桃組織内濃度

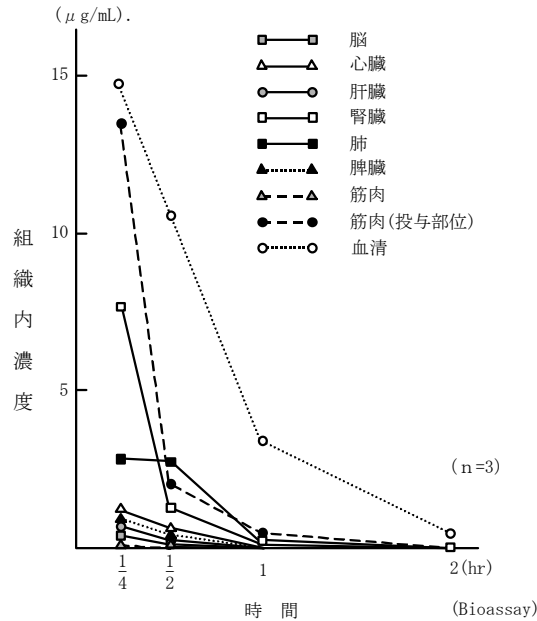
扁桃摘出患者(学童)4例にクラフォラン0.5g (13~25mg/kg) 筋注後の扁桃組織内濃度を測定した。その結果、投与後30分に摘出した2例はそれぞれ1.0、0.6 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、50分後の1例は1.1 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、60分後の1例は0.3 $\mu\text{g}/\text{g}$ であった²⁵⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

<参考>

1. ラット（筋注）

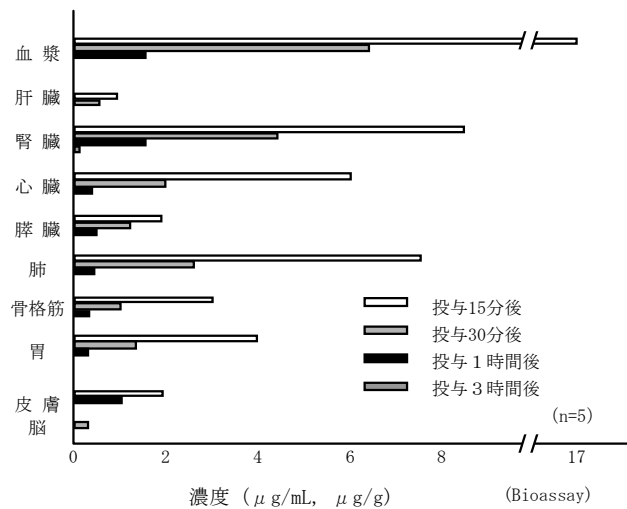
SD系ラットにクラフォラン20mg/kgを筋注したときの臓器内移行は血清、投与部位、腎、肺、心、脾、肝の順に高く分布した（投与15分後）¹⁶⁾。



図VII-7. 組織内濃度

2. ラット（静注）

SD系ラットにクラフォラン20mg/kgを静脈内投与したときの臓器内濃度は腎臓で最も高く、次いで肺、心臓、胃、骨格筋、脾臓の順であり肝臓、脳、皮膚では低濃度であった（投与15分後）^{*2)}。



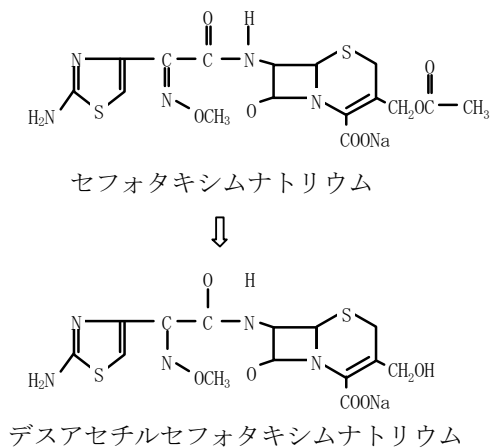
図VII-8. 組織内濃度

VII. 薬物動態に関する項目

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路^{16, 26)}

生体内において3位のアセトキシメチルが脱アセチル化され、デスアセチルセフトキシムとなる。



図VII-9. 代謝物の化学構造

表VII-6. 健康成人3名にクラフォラン1gを1時間点滴静注したときの尿中排泄量と回収率

尿中回収物質	回収率 (%)				総計
	点滴静注中	点滴終了後 (時間)			
		0-2	2-4	4-6	
セフトキシム	33.7	18.1	3.3	0.8	55.9
デスアセチルセフトキシム	6.0	4.9	1.8	0.6	13.3

(HPLC)

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

VII. 薬物動態に関する項目

(4) 代謝物の活性の有無及び比率¹⁰⁾

代謝物デスアセチルセフトキシムは *Pseudomonas cepacia* の場合を除いて、クラフォランに比べ抗菌力が低下した。

表VII-7. セフトキシムとデスアセチルセフトキシムの抗菌力

菌名	MIC (µg/mL)			
	セフトキシム		デスアセチルセフトキシム	
	10 ⁻⁸	10 ⁻⁶	10 ⁻⁸	10 ⁻⁶
<i>Staphylococcus aureus</i> 209-P JC*	3.13	1.56	25	6.25
<i>Escherichia coli</i> NIH JC-2	0.1	0.05	0.78	0.39
<i>Klebsiella pneumoniae</i> Kc-1	0.024	0.012	0.19	0.19
<i>Enterobacter cloacae</i> NCTC 9394	0.39	0.19	3.13	1.56
<i>Enterobacter aerogenes</i>	0.1	0.024	3.13	0.39
<i>Serratia marcescens</i> IFO 3736	0.39	0.19	6.25	3.13
<i>Proteus mirabilis</i> 1287	0.006	0.003	0.1	0.05
<i>Proteus vulgaris</i> OX-19	0.006	0.003	0.19	0.1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> No.12*	25	12.5	>100	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> E-2*	50	12.5	>100	>100
<i>Pseudomonas cepacia</i> ATCC 25416*	50	12.5	12.5	6.25
<i>Pseudomonas maltophilia</i> ATCC 13637*	>100	100	>100	>100

(* : 承認適応外)

<参考>

1. ウサギ²⁷⁾

ウサギにクラフォラン20mg/kg を静脈内投与し、HPLC 法により本剤の尿中排泄状況について検討した。未変化体は投与0~1時間に最も多く排泄（投与量の約9.5%）され、投与6時間までの総排泄量は17%であった。これに対し、デスアセチルセフトキシムは、投与後1時間までに投与量の約34%、6時間後までの総排泄量は約57%であった。

2. ラット^{*2)}

ラットにクラフォラン20mg/kg を静脈内投与し、その尿中排泄について HPLC 法により検討した。未変化体およびデスアセチルセフトキシムとして、投与後6時間までに投与量の85.7%が尿中に回収され、それぞれの排泄割合は1 : 2.6で、尿中へは未変化体よりデスアセチル体として多く排泄された。

3. イヌ^{*3)}

クラフォラン20mg/kg をビーグル犬に静脈内投与した実験において、HPLC 法にて測定した未変化体およびデスアセチルセフトキシム尿中排泄量は、ほぼ等しく、合計で投与8時間以内に投与量の約77%が排泄された。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

6. 排泄

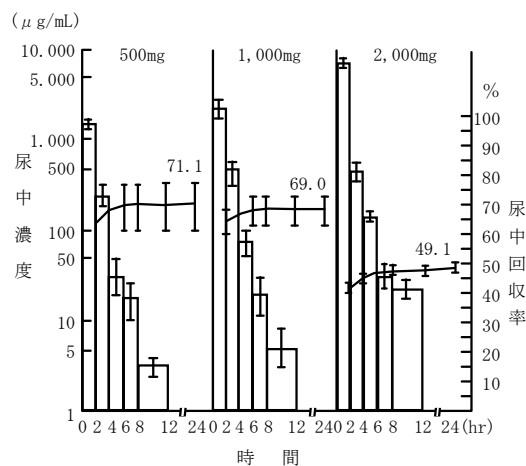
(1) 排泄部位

クラフォランの主要排泄経路は腎であると考えられる。健康成人でのプロベネシド併用時の血中半減期の延長、尿中排泄の遅延より、クラフォランの腎排泄の機序は尿細管分泌が優位と考えられた²⁸⁾。

(2) 排泄率

1. 静注 (Bioassay) ¹⁾

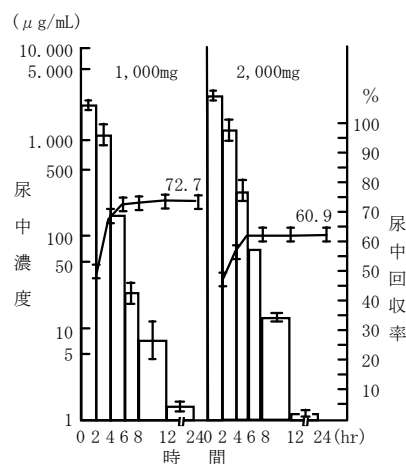
健康成人にクラフォラン0.5g、1g、2g を静注した場合、24時間までの尿中回収率は平均71.1%、69.0%、49.1%であった。



図Ⅶ-10. 健康成人の尿中濃度と回収率

2. 点滴静注 (Bioassay) ¹⁾

健康成人にクラフォラン1g および2g を2時間かけて点滴静注した場合、尿中回収率は点滴終了時まで50.2%、42.4%、24時間までに72.7%、60.9%を示した。

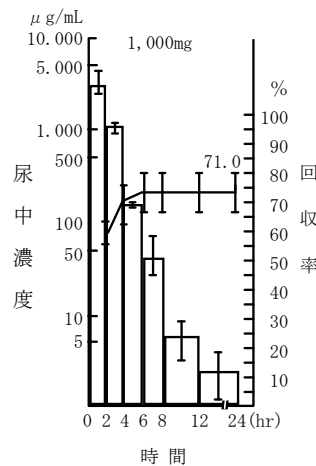


図Ⅶ-11. 健康成人の尿中濃度と回収率

VII. 薬物動態に関する項目

3. 筋注 (Bioassay) ¹⁾

健康成人にクラフォラン1g を筋注した場合、24時間までの尿中回収率は、71.0%であった。



図VII-12. 健康成人の尿中濃度と回収率

<参考>

各種動物において、¹⁴C-セフトキシム (9.93μCi/mg) 10mg/kg を静脈内あるいは筋肉内投与し、尿内、糞中および呼気中への排泄についての検討した。

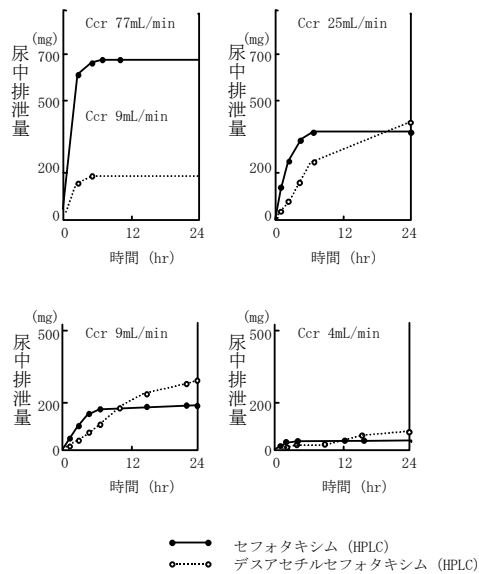
ラットでは、筋肉内投与および静脈内投与後の排泄プロフィールは類似しており、投与量の約60%が6時間以内に尿中に排泄された。糞中への排泄は、筋肉内投与時約11%、静脈内投与時約17%であり、呼気中への排泄は認められなかった。総回収率は、筋肉内投与時平均95.2%、静脈内投与時平均97.2%であり、両投与経路とも性差は認められなかった。

さらにクラフォランをイヌに筋肉内および静脈内投与したとき、それぞれ投与量の約85%および約90%が尿中に排泄され、その大部分は6時間以内に排泄された。糞中への排泄はそれぞれ投与量の約5%および9%であった。平均総回収率は、筋肉内投与時94.5%、静脈内投与時99.3%であった*1)。

4. 静注 (腎機能障害者) ¹²⁾

種々の障害度を有する腎機能障害患者 (CCr : 4~77mL/min) にクラフォラン1g を静注した場合のセフトキシムおよび代謝物 (デスアセチルセフトキシム) の尿中排泄を測定した。腎機能低下が重度になるにしたがい、セフトキシムの尿中排泄が遅れ、代謝物の尿中排泄が増えた。

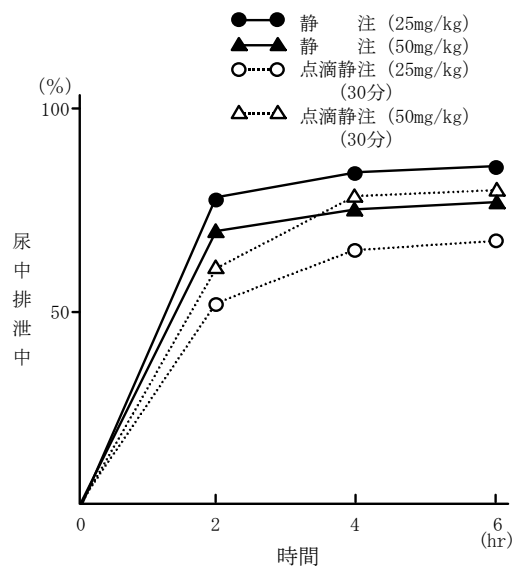
VII. 薬物動態に関する項目



図VII-13. 腎機能障害患者の尿中排泄量

5. 小児¹³⁾

小児（6～9歳）クラフォラン25mg/kg、50mg/kg を静注または点滴静注した時の結果を示す。尿中排泄率は67.0～85.6%であった。



図VII-14. 小児における尿中排泄

(3) 排泄速度

健康成人（腎機能正常者）に1回0.5、1、2g 静注後、6時間後までにそれぞれ70.3、68.4、48.4%が尿中に排泄された。1、2g 点滴静注後には6時間までに72.0%、60.2%が尿中に排泄された。また、1g 静注後の尿中濃度は0～2時間で約2,312 μ g/mL、2～4時間で約440 μ g/mL、4～6時で約73 μ g/mLであった¹⁾。

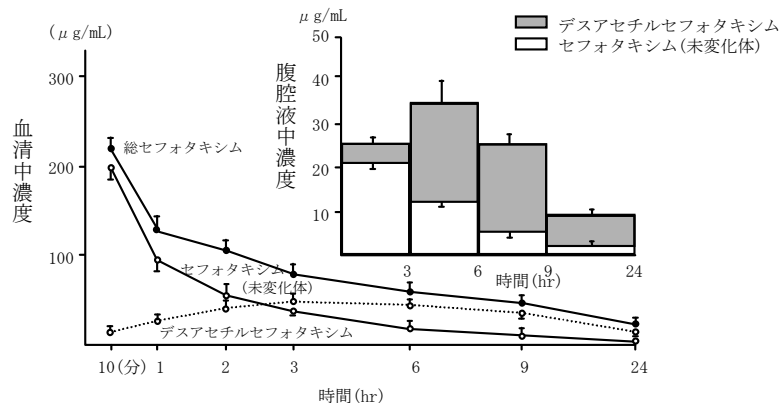
Ⅶ. 薬物動態に関する項目

7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析²⁹⁾

1. 静注

CAPD 患児にクラフォラン（50mg/kg）を10分間で静注したとき腹腔液内への移行は3時間、6時間、9時間で22.5 μ g/mL、13.2 μ g/mL、5.8 μ g/mL となり、投与量に対する腹腔内への移行率は5%と低値であった。セフトキシムとデスアセチルセフトキシムの合計では3時間26.0 μ g/mL、6時間34.43 μ g/mL、9時間25.61 μ g/mL、24時間8.26 μ g/mL となり、投与量に対する腹腔液内への移行率は8%であった。



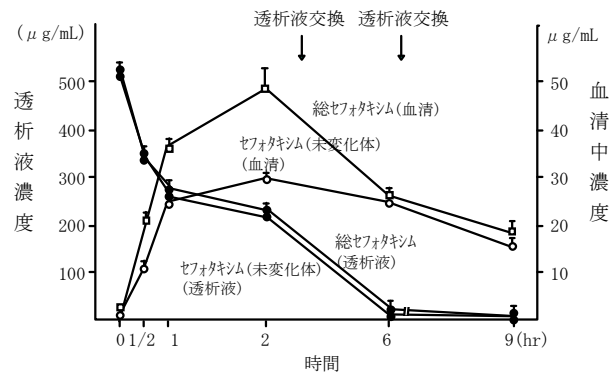
図Ⅶ-15. CAPD 患児における血清中および腹腔液中濃度

血中のセフトキシム（未変化体）と総セフトキシムの差がデスアセチルセフトキシムの量となる。上段の棒グラフでは斜線の部分がデスアセチルセフトキシムの濃度を示す。

2. 腹腔内投与

CAPD 患児におけるクラフォラン腹腔内投与（0.5g/L）では投与開始時、1/2時間、1時間、3時間後のセフトキシム（未変化体）の透析液中濃度は500 μ g/mL、331 μ g/mL、256 μ g/mL、223 μ g/mL であり、デスアセチルセフトキシムとの総セフトキシムもほぼ同様である。しかし血清中移行濃度は3時間まで上昇するものの、透析液を変えてから徐々に減少し、未変化体の血清中半減期は2.67hr、と健常人に比し延長が認められ、総セフトキシムは4.33hr とさらに著明な延長がみられている。この原因は、未変化体がデスアセチルセフトキシムに変化し、未変化体+デスアセチルセフトキシム（総セフトキシム）としての排泄が、遅延していることに起因している。

VII. 薬物動態に関する項目

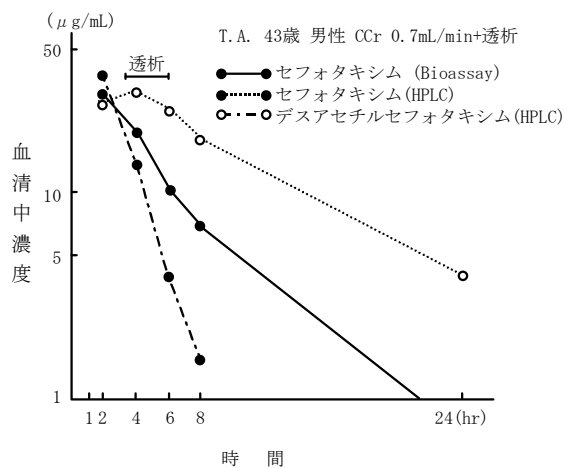


図VII-16. CAPD 患児における血清中および腹腔内透析液濃度

(2) 血液透析

1. 静注¹²⁾

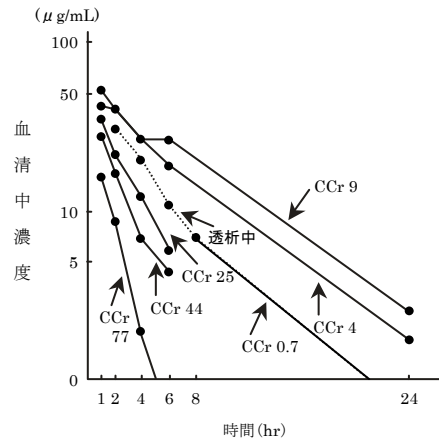
血液透析はクラフォラン1g 静注3時間後から5時間行った。血液透析は Kill 型。1.0m²のダイアライザーを使い、血液流量190mc/min、透析液流量500mL/min の Single pass 方式で行った。セフトキシム、デスアセチルセフトキシムの血中濃度は血液透析により低下した。



図VII-17. 腎機能障害者における血清中濃度

VII. 薬物動態に関する項目

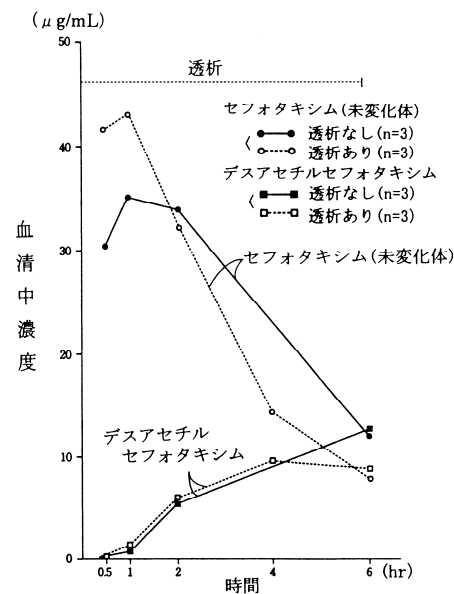
腎機能の低下に伴い、血中からの排泄が遅延し、血中半減期の延長が認められ、尿中からの排泄が低下する。



図VII-18. 腎機能障害者における血清中濃度

2. 筋注時*4)

血液透析患者3例について、クラフォランおよびデスアセチルセフトキシムの血清中濃度が血液透析により受ける影響について検討した。セフトキシムの血清中濃度は、6時間の血液透析により低下する傾向が認められたが、その低下は軽度で、透析時の血清中濃度半減期は非透析時の2/3に短縮したにとどまった。またデスアセチルセフトキシムも血液透析による除去効果が認められた。



図VII-19. 腎機能障害者における血清中濃度

クロスオーバー法 (n=3)

(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

2. 禁忌内容とその理由

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤によるショックの既往歴のある患者
2. リドカイン等のアニリド系局所麻酔剤に対し過敏症の既往歴のある患者（筋注用の溶解液としてリドカイン等のアニリド系局所麻酔剤を用いる場合）

【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）】

本剤の成分又はセフェム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

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 2 - (2)」16頁参照。

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) ペニシリン系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギー症状を起こしやすい体質を有する患者
- (3) 高度の腎障害のある患者 [血中濃度が持続するので減量又は投与間隔をあけて投与すること。] [（「VII. 薬物動態に関する項目」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。]
- (5) 高齢者 [「9. 高齢者への投与」の項参照]

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

本剤によるショック、アナフィラキシーの発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。

- ①事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。
- ②投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。
- ③投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。

抗菌薬投与に関連するアナフィラキシーショック対策について（2004年版概要）³⁰⁾

(1) 抗菌薬静脈内投与の際の重要な基本的注意事項

抗菌薬によるショック、アナフィラキシーの発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。

- 1) 事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質等によるアレルギー歴を必ず確認すること。
- 2) 投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。
- 3) 投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に投与開始直後は注意深く観察すること。

(2) アナフィラキシーショックの発現予防のために行わなければならないこと

- 1) 患者の薬剤投与歴およびアレルギー歴に関する問診を十分に行う。
- 2) 抗菌薬に関連するアレルギー歴がある患者の場合
 - ①抗菌薬にショックの既往がある患者については、以下のように判断する。
 - i) 当該抗菌薬の投与は禁忌とする。
 - ii) 類似抗菌薬の投与は原則禁忌とするが、同じβ-ラクタム系薬でも系統が異なる抗菌薬の皮膚反応試験陰性を確認した上で、慎重に投与することが許容される。ただし、アナフィラキシー発現のリスクが大きいことを認識して対処する。
 - ②抗菌薬にショック以外の過敏症の既往のある患者については、次のように判断する。
 - i) 当該抗菌薬の投与は原則禁忌とするが、皮膚反応試験陰性を確認した上で、慎重に投与することが許容される。ただし、アナフィラキシー発現のリスクがあることを認識して対処する。
 - ii) 類似の抗菌薬については慎重な投与を行う。
 - ③ ①-i)および②-i)における皮膚反応試験は、プリックテストから始める必要があり、当該注射薬を用いることとする。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。

(3) 投与時の観察

- 1) 投与方法：
 - ①投与開始後は注意深く観察する。
 - ②下記の症状が現れたら、速やかに投与中止し、適切な処置を行う。

即時型アレルギー反応を疑わせる症状

- ①注射局所の反応：注射部位から中枢にかけての皮膚発赤、膨疹、疼痛、掻痒感、
- ②全身反応：しびれ感、熱感、頭痛、眩暈、耳鳴り、不安、頻脈、血圧低下、不快感、口内・咽喉部異常感、口渇、咳嗽、喘鳴、腹部蠕動、発汗、悪寒、発疹

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(4) ショック等の発生時に必要な薬剤例（成人および小児）

- 1) エピネフリン（ボスミン®） → アナフィラキシー初期治療薬
- 2) ヒドロコルチゾン（ソル・コーテフ®, など） → 副腎皮質ステロイド薬
- 3) マレイン酸クロルフェニラミン（ポララミン注®） → 抗ヒスタミン薬
- 4) アミノフィリン（ネオフィリン®） → 気管支拡張薬
- 5) ドパミン（イノバン®, など） → 昇圧薬
- 6) 輸液製剤（生理食塩水あるいは乳酸リンゲル液）

(5) ショックの症状と程度

- 1) ショックおよびアナフィラキシーが発現した場合には、症状に応じて対処する。

	血圧低下	意識障害	気道閉塞症状	症状の程度
軽症	(－)	(－)	(－)	軽度
中等症	(＋)	(－)	(±)	中等度
重症	(＋)	(＋)	(＋)	重度

- 2) 呼吸管理が十分に行えない医療施設において、中等症～重症のショックおよびアナフィラキシーが発現した場合には、出来る限りの対応をしながら、対応可能な施設に速やかに移送する。

(6) 救急処置の具体例

- 1) 自覚および他覚症状の異常がみられたら、速やかに当該抗菌薬の静注を中止する。
- 2) バイタルサインのチェック、症状と程度をチェックする。
- 3) **軽症の場合**
 - ① 輸液投与：静脈ルートを確保して、必要な薬剤の使用に備える。
 - ② 酸素投与：必要に応じて行う。
 - ③ 対症療法：必要に応じて行う。
 - a. マレイン酸クロルフェニラミン（ポララミン注®）
 - b. コハク酸ヒドロコルチゾン（ソル・コーテフ®）
 - ④ エピネフリン0.1%液（ボスミン®）0.2～0.5mg を皮下注：症状の改善がみられない場合に投与。

4) **中等症～重症の場合**

- ① エピネフリンの投与：
 - (成人) エピネフリン0.1%液（ボスミン®）0.2～1.0mg を皮下注あるいは筋注。
あるいは、エピネフリン0.1%液（ボスミン®）0.25mg の10倍希釈をゆっくり静注。
効果不十分な場合、5～15分おきに追加投与する。
 - (小児) エピネフリン0.1%液（ボスミン®）0.01mg/kg（最大0.3mg）を皮下注射する。
あるいは、エピネフリン0.1%液（ボスミン®）0.01mg/kg の10倍希釈をゆっくり静注。
効果不十分な場合、5～15分おきに追加投与する。
- ② 輸液投与：乳酸加リンゲル液など20mL/Kg/時間程度で開始。
*心不全、腎不全患者や高齢者の場合には適宜減量する。
- ③ 酸素投与および気道確保：
 - a. 高濃度（60%以上）の酸素投与。
 - b. 効果不十分な場合、気管内挿管を行い、100%酸素での人工呼吸に切り替える。喉頭浮腫が強く気管内挿管が不可能な場合は輪状甲状切開を行う。
- ④ 循環管理：必要に応じて下記の処置を行う。
 - a. 昇圧剤投与：血圧低下が遷延する際は、ドパミン5～20μg/kg/分を併用する。
- ⑤ ステロイド投与
 - (成人) コハク酸ヒドロコルチゾン（ソル・コーテフ®）500mg～1000mg 点滴静注
 - (小児) コハク酸ヒドロコルチゾン（ソル・コーテフ®）100～200mg 点滴静注
*4～6時間毎に静注
- ⑥ 抗ヒスタミン薬
 - (成人) マレイン酸クロルフェニラミン（ポララミン注®）5mg 静注
 - (小児) マレイン酸クロルフェニラミン（ポララミン注®）2.5～5mg 静注

（平成16年9月日本化学療法学会皮内反応検討特別部会作成）

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
利尿剤 フロセミド 等	類似化合物（他のセフェム系抗生物質）で腎障害増強作用が報告されているので、腎機能に注意すること。	機序は明確でないが、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。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

副作用 セフォタキシムナトリウムとして総計36,798例での調査において、副作用は724例（1.97%）で、副作用発現件数1,002件であった。その主なものは発疹180件（0.49%）、ALT（GPT）上昇172件（0.47%）、AST（GOT）上昇126件（0.34%）、発熱47件（0.13%）、下痢33件（0.09%）等であった。（再審査終了時）

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1) 重大な副作用と初期症状

1. 重大な副作用

1) ショック…

ショックを起こすことがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) アナフィラキシー…

アナフィラキシー（発赤、呼吸困難、浮腫等）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) 急性腎不全…

急性腎不全があらわれるので、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、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

4) 偽膜性大腸炎…

偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎があらわれることがある。腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

5) 汎血球減少症、溶血性貧血、無顆粒球症、血小板減少症…

汎血球減少症、溶血性貧血、無顆粒球症、血小板減少症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、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

6) 肝機能障害、黄疸…

AST（GOT）、ALT（GPT）の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸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。

7) 間質性肺炎、PIE 症候群…

他のセフェム系抗生物質で発熱、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。

8) 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）、急性汎発性発疹性膿疱症…

中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、急性汎発性発疹性膿疱症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、適切な処置を行うこと。

< 初期症状 >

ショック：呼吸困難、全身潮紅、浮腫、寒気、冷や汗、口や手足のしびれ、悪心、吐き気、尿意・便意が起きる、喘鳴など

アナフィラキシー：呼吸困難、蕁麻疹、全身潮紅、かゆい、眼・唇の周りのはれる、ふらふら感、冷や汗、速い脈、意識喪失など

急性腎不全：体がだるい、むくみ、尿が赤くなる（血尿）、吐き気、頭痛、過呼吸、下痢、便秘、四肢のしびれ感、出血斑など

偽膜性大腸炎：下痢、血便、腹痛、発熱、悪心・嘔吐など

汎血球減少症、溶血性貧血、無顆粒球症、血小板減少症：動悸、息切れ、体がだるい、顔やまぶたのうらが白っぽい、頭痛、発熱、のどの痛み、出血しやすいなど

肝機能障害、黄疸：発熱、発疹、全身倦怠感、嘔気、嘔吐、下痢、皮膚、白目の黄色化など

間質性肺炎、PIE 症候群：発熱、咳嗽、呼吸困難、息切れなど

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）：皮膚の発疹やただれ、発熱、口の中のただれ、水腫、目が充血するなど

急性汎発性発疹性膿疱症：高熱とともに急速に全身性に5mm 大以下の小膿疱が浮腫性紅斑やびまん性紅斑上に多発など

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

2) その他の副作用

その他の副作用			
	頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
過 敏 症 ^{注1)}		発疹、発熱	掻痒等
肝 臓 ^{注2)}		AST(GOT)上昇、 ALT(GPT)上昇等	黄疸
血 液			貧血、好酸球増多
消 化 器			下痢、悪心・嘔吐、 腹痛等
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)		
菌交代症	口内炎		カンジダ症
そ の 他	注射部位反応(腫脹、 壊死等)、めまい		手足のしびれ感、視力 障害、呼吸困難、頭 痛、浮腫、全身倦怠感

注1)症状が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
注2)異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

表Ⅷ－1. 副作用発現状況一覧表

対 象 \ 時 期	承認時迄の 調 査	使用成績の調査の累計 (1981年9月19日～ 1987年9月18日)	計
調 査 施 設 数 ①	163	3,027	3,190
調 査 症 例 数 ②	2,569	34,229	36,798
副作用発現症例数③	58	666	724
副作用発現件数④	63	939	1,002
副作用発現症例率 (③/②×100) (%)	2.26	1.95	1.97
副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
皮膚付属器官障害	27 (1.05)	190 (0.56)	217 (0.59)
紅斑性発疹	—	2 (0.01)	2 (0.01)
紅斑	—	7 (0.02)	7 (0.02)
紅斑性皮疹	—	1 (0.003)	1 (0.003)
湿疹	—	3 (0.01)	3 (0.01)
蕁麻疹	—	12 (0.04)	12 (0.03)
膨疹	—	1 (0.003)	1 (0.003)
そう痒感	4 (0.16)	14 (0.04)	18 (0.05)
発疹	25 (0.97)	155 (0.45)	180 (0.49)
皮疹	—	6 (0.02)	6 (0.02)
薬疹	—	2 (0.01)	2 (0.01)
中枢末梢神経系障害	2 (0.08)	1 (0.003)	3 (0.01)
手指しびれ	1 (0.04)	—	1 (0.003)
めまい	—	1 (0.003)	1 (0.003)
指先異和感	1 (0.04)	—	1 (0.003)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表Ⅷ－１．副作用発現状況一覧表（つづき）

副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
自律神経系障害	—	1 (0.003)	1 (0.003)
発赤	—	1 (0.003)	1 (0.003)
視覚障害	1 (0.04)	—	1 (0.003)
視力障害	1 (0.04)	—	1 (0.003)
胃腸系障害	9 (0.35)	53 (0.15)	62 (0.17)
嘔気	1 (0.04)	4 (0.01)	5 (0.01)
むかつき	—	2 (0.01)	2 (0.01)
嘔吐	2 (0.08)	6 (0.02)	8 (0.02)
下痢	4 (0.16)	29 (0.08)	33 (0.09)
食欲不振	1 (0.04)	5 (0.01)	6 (0.02)
腹痛	1 (0.04)	2 (0.01)	3 (0.01)
悪心	1 (0.04)	3 (0.01)	4 (0.01)
血便	—	2 (0.01)	2 (0.01)
軟便	—	1 (0.003)	1 (0.003)
胸やけ	—	1 (0.003)	1 (0.003)
胃不快感	—	1 (0.003)	1 (0.003)
口唇浮腫	—	1 (0.003)	1 (0.003)
肝臓胆管系障害	1 (0.04)	300 (0.88)	301 (0.82)
黄疸	1 (0.04)	5 (0.01)	6 (0.02)
肝機能異常	—	12 (0.04)	12 (0.03)
肝機能悪化	—	7 (0.02)	7 (0.02)
L A P 上昇	—	11 (0.03)	11 (0.03)
肝機能障害	—	42 (0.12)	42 (0.11)
肝機能低下	—	1 (0.003)	1 (0.003)
肝障害	—	18 (0.05)	18 (0.05)
AST(GOT)上昇	—	126 (0.37)	126 (0.34)
ALT(GPT)上昇	—	172 (0.50)	172 (0.47)
ビリルビン値上昇	—	24 (0.07)	24 (0.07)
血清トランスアミラーゼ上昇	—	3 (0.01)	3 (0.01)
γ-GTP 上昇	—	2 (0.01)	2 (0.01)
肝腫大	—	1 (0.003)	1 (0.003)
一過性肝機能障害	—	2 (0.01)	2 (0.01)
肝機能検査異常	—	2 (0.01)	2 (0.01)
代謝栄養障害	—	55 (0.16)	55 (0.15)
アルカリフォスファターゼ上昇	—	28 (0.08)	28 (0.08)
L D H 上昇	—	29 (0.08)	29 (0.08)
アミラーゼ上昇	—	2 (0.01)	2 (0.01)
血管心臓外障害	1 (0.04)	11 (0.03)	12 (0.03)
静脈炎	1 (0.04)	—	1 (0.003)
血管痛	—	1 (0.003)	1 (0.003)
発赤	—	10 (0.03)	10 (0.03)
呼吸器系障害	1 (0.04)	—	1 (0.003)
呼吸困難	1 (0.04)	—	1 (0.003)
赤血球障害	—	8 (0.02)	8 (0.02)
貧血	—	3 (0.01)	3 (0.01)
赤血球減少	—	4 (0.01)	4 (0.01)
ヘマトクリット値減少	—	2 (0.01)	2 (0.01)
ヘモグロビン減少	—	2 (0.01)	2 (0.01)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表Ⅷ－１．副作用発現状況一覧表（つづき）

副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
白血球網内系障害	—	52 (0.15)	52 (0.14)
顆粒球減少(症)	—	4 (0.01)	4 (0.01)
好中球減少	—	1 (0.003)	1 (0.003)
好酸球増多(症)	—	18 (0.05)	18 (0.05)
白血球減少(症)	—	28 (0.08)	28 (0.08)
無顆粒球症	—	1 (0.003)	1 (0.003)
血小板出血凝血障害	—	16 (0.05)	16 (0.04)
血小板減少(症)	—	16 (0.05)	16 (0.04)
泌尿器系障害	2 (0.08)	33 (0.10)	35 (0.10)
血中クレアチニン上昇	—	9 (0.03)	9 (0.02)
血尿	1 (0.04)	—	1 (0.003)
多尿	—	1 (0.003)	1 (0.003)
尿異常	—	1 (0.003)	1 (0.003)
BUN上昇	—	24 (0.07)	24 (0.07)
乏尿	1 (0.04)	—	1 (0.003)
腎不全悪化	—	3 (0.01)	3 (0.01)
尿量減少	—	1 (0.003)	1 (0.003)
蛋白尿	—	2 (0.01)	2 (0.01)
一般的全身障害	15 (0.58)	56 (0.16)	71 (0.19)
悪寒	1 (0.04)	2 (0.01)	3 (0.01)
頭痛	1 (0.04)	—	1 (0.003)
発熱	7 (0.27)	40 (0.12)	47 (0.13)
気分不良	—	1 (0.003)	1 (0.003)
全身けん怠(感)	—	5 (0.01)	5 (0.01)
悪寒・発熱	6 (0.23)	—	6 (0.02)
発疹を伴う高熱	—	2 (0.01)	2 (0.01)
熱感	—	1 (0.003)	1 (0.003)
のぼせ	—	1 (0.003)	1 (0.003)
顔面潮紅	—	3 (0.01)	3 (0.01)
顔面浮腫	—	1 (0.003)	1 (0.003)
下肢浮腫	—	1 (0.003)	1 (0.003)
適用部位障害	1 (0.04)	1 (0.003)	2 (0.01)
筋注部位硬結	1 (0.04)	—	1 (0.003)
注射部発赤腫脹	—	1 (0.003)	1 (0.003)
抵抗機能障害	—	1 (0.003)	1 (0.003)
口腔カンジダ症	—	1 (0.003)	1 (0.003)

注) 肝臓・腎臓・血液の臨床検査値の異常は承認後は副作用として集計に加えているが、承認時迄の調査では臨床検査値の変動としており、また判定の基準も異なるため集計には加えていない。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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

1. 性別

表Ⅷ－2. 性別

対 象	性 別			合 計
	男	女	不明及び 未 記 載	
調 査 症 例 数	16,844	17,167	218	34,225
副 作 用 発 現 症 例 数	384	279	3	666
副 作 用 発 現 件 数	559	394	4	957
副 作 用 発 現 症 例 率	2.28%	1.63%	1.38%	1.95%

2. 年齢別

表Ⅷ－3. 年齢別

対 象	年 齢 別	年 齢 別					不 明	合 計
		15才 以下	16～ 30才	31～ 50才	51～ 70才	71才 以上		
調 査 症 例 数		2,474	3,548	8,126	10,938	8,742	401	34,229
副 作 用 発 現 症 例 数		54	68	168	225	146	5	666
副 作 用 発 現 件 数		73	88	237	329	220	10	957
副 作 用 発 現 症 例 率		2.18%	1.92%	2.07%	2.06%	1.67%	1.25%	1.95%

3. 使用理由

表Ⅷ－4. 使用理由

対 象	使用理由	使用理由									合 計
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	
調 査 症 例 数		478	413	8,590	2,074	5,966	513	12,007	3,426	123	34,229
副 作 用 発 現 症 例 数		10	18	189	33	94	12	240	67	3	666
副 作 用 発 現 件 数		14	31	251	43	143	18	357	96	4	957
副 作 用 発 現 症 例 率		2.05%	4.36%	2.20%	1.22%	1.58%	2.34%	2.00%	1.96%	2.44%	1.95%

- | | |
|--------------------|------------|
| 1. 敗血症、亜急性細菌性心内膜炎 | 2. 髄膜炎 |
| 3. 呼吸器感染症 | 4. 消化器感染症 |
| 5. 泌尿器感染症 | 6. 女性性器感染症 |
| 7. 外科 | 8. その他 |
| 9. 創傷・熱傷及び手術後の二次感染 | |

4. 一日投与量別

表Ⅷ－5. 一日投与量別

対 象	一 日 投 与 量 別								不 明 及 び 未 記 載	合 計
	1g以下	1gを 超 え 2g以下	2gを 超 え 3g以下	3gを 超 え 4g以下	4gを 超 え 6g以下	6gを 超 え 8g以下	8gを 超 える も の			
調 査 症 例 数	2,527	16,485	1,861	12,393	691	68	16	188	34,229	
副 作 用 発 現 症 例 数	35	280	51	271	15	5	1	8	666	
副 作 用 発 現 件 数	43	373	72	421	21	9	2	16	957	
副 作 用 発 現 症 例 率	1.39%	1.70%	2.74%	2.19%	2.17%	7.35%	6.25%	4.26%	1.95%	

※承認された用法・用量は「V. 治療に関する項目 2-(1)」16頁を参照

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

5. 併用薬の有無

表VIII-6. 併用薬の有無

対 象	性 別			合 計
	無	有	不明及び 未 記 載	
調 査 症 例 数	9,699	15,349	9,211	34,225
副 作 用 発 現 症 例 数	169	368	129	666
副 作 用 発 現 件 数	250	537	170	957
副 作 用 発 現 症 例 率	1.75%	2.40%	1.40%	1.95%

6. 基礎疾患および合併症の有無別

表VIII-7. 基礎疾患および合併症の有無別

対 象	性 別			合 計
	無	有	不明及び 未 記 載	
調 査 症 例 数	8,807	19,678	5,744	34,229
副 作 用 発 現 症 例 数	159	440	67	666
副 作 用 発 現 件 数	228	636	93	957
副 作 用 発 現 症 例 率	1.81%	2.24%	1.17%	1.95%

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤によるショックの既往歴のある患者
2. リドカイン等のアニリド系局所麻酔剤に対し過敏症の既往歴のある患者（筋注用の溶解液としてリドカイン等のアニリド系局所麻酔薬剤を用いる場合）

【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）】

本剤の成分又はセフェム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者

【使用上の注意】

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

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

重要な基本的注意

本剤によるショック、アナフィラキシーの発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。

- ① 事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。
- ② 投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。
- ③ 投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用

(1) 重大な副作用

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

(2) その他の副作用

過敏症 0.1～5%未満：発疹、発熱、0.1%未満：痒痒等

症状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。

9. 高齢者への投与

高齢者への投与

高齢者には、次の点に注意し、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

- (1) 高齢者では生理機能が低下していることが多く副作用が発現しやすい。
- (2) 高齢者ではビタミン K 欠乏による出血傾向があらわれることがある。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊婦、授乳婦に対する安全性は確立していない。〕

11. 小児等への投与

適用上の注意

筋肉内注射時：乳幼児、小児には筋肉内注射をしないこと。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

臨床検査結果に及ぼす影響

- (1) 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) ヤッフエ反応によるクレアチニン検査では、クレアチニン値がみかけ上高値を示すことがあるので注意すること。
- (3) 直接クームス試験陽性を呈することがある。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

13. 過量投与

該当資料なし

<参考>

セファロスポリン系³¹⁾

症状：消化器症状：悪心、嘔吐、下痢、腹痛

腎臓障害：50歳以上の高齢者および、腎機能が低下している患者で著しい。

血液障害：ビタミンK不足による低プロトロンビン血症、血小板異常、好中球減少

過敏症：じん麻疹、痒痒、発熱

精神神経症状：めまい、昏睡、痙攣、幻覚

その他：溶血性貧血、肝障害

14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

適用上の注意

(1) 調製方法：

1) 点滴静注の際には、注射用水を使用しないこと。〔溶液が低張となるため浮腫等があらわれることがある〕

2) 溶解後は速やかに使用すること。

(2) 注射速度：

点滴静注にあたっては、原則として 100～300mL の補液に溶解し、およそ 1 時間かけて点滴静注する。また、500mL の補液に溶解し、およそ 2 時間かけて点滴静注することもできる。

静脈内大量投与により、まれに静脈炎を起こすことがあるので、注射液の調製、注射部位、注射方法等について十分注意し、注射速度はできるだけ遅くすること。

(3) 静脈内注射時：静脈内注射に際し、薬液が血管外に漏れると、注射部位に腫脹・壊死等を起こすことがあるので、薬液が血管外に漏れないように慎重に投与すること。

(4) 筋肉内注射時：

1) 筋肉内注射により、注射部位に疼痛、硬結をみることがあるので、繰り返し注射する場合には、同一部位への反復注射は避けること。

なお、注射時疼痛を緩和するためにリドカイン注射液に溶解したときには、静脈内注射には使用しないこと。

2) 乳幼児、小児には筋肉内注射をしないこと。

3) 筋肉内注射にあたっては、神経走行部位を避けるよう注意して注射すること。

15. その他の注意

特になし

16. その他

特になし

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理

特記すべき一般薬理作用は示さなかった。

表Ⅷ-1. 一般薬理

	実験項目	投与方法	動物	結果
中枢神経系	自発的運動量に及ぼす影響 ^{32,*5)}	皮下注	マウス	500mg/kg で影響なし
	能動性・随意性に及ぼす影響 ^{32,*5)}	皮下注	マウス	500mg/kg で影響なし
	ヘキソバルビタール誘導時間に対する作用 ^{32,*5)}	皮下注	マウス	500mg/kg で作用なし
	5-ハイドロオキシトリプトファン誘導行動症候群に対する作用 ^{*5)}	皮下注	マウス	500mg/kg で作用なし
	L-dopa 誘導行動症候群に対する作用 ^{*5)}	皮下注	マウス	500mg/kg で作用なし
	ペンチレンテトラゾール誘導痙攣に対する作用 ^{32,*5)}	皮下注	マウス	500mg/kg で作用なし
	ストリキニーネ誘導痙攣に対する作用 ^{*5)}	皮下注	マウス	500mg/kg で作用なし
	電撃痙攣に対する作用 ^{32,*5)}	皮下注	マウス	500mg/kg で作用なし
循環器系	血圧、呼吸、心拍数、心電図 ^{31,*5)}	静脈内	イヌ	150mg/kg 以上で一過性の呼吸興奮
	末梢血流量 ^{32,*5)}	静脈内	イヌ	150mg/kg 以上で軽度な増加
泌尿器系	利尿に対する作用 ³²⁾	静注	ラット	1,500mg/kg で尿排泄量わずかに減少
	電解質に及ぼす影響 ³²⁾	静注	ラット	150mg/kg で影響なし
血液凝固	血液凝固時間に及ぼす影響 ^{*5)}	皮下注	ウサギ	500mg/kg で影響なし
	ワルファリン抗凝固作用増強 ^{*5)}	皮下注	ラット	50mg/kg でワルファリンの作用をわずかに増強
血糖	血糖に及ぼす影響 ^{*5)}	皮下注	ウサギ	500mg/kg でわずかに血糖低下

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験³³⁾

表Ⅷ-2. 単回投与毒性試験

動物種	投与経路	静脈内	腹腔内	皮下	経口
	マウス	雄	8,700	10,000	14,000
	雌	8,350	11,000	12,950	>20,000
ラット	雄	7,000	10,200	18,400	>20,000
	雌	7,000	10,400	19,400	>20,000
ウサギ	雄	1,880	—	—	—
	雌	2,100	—	—	—

LD₅₀(mg/kg)

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

(2) 反復投与毒性試験

1. 亜急性毒性

1000、500、及び125mg/kg/day の用量でクラフォランをラットに1ヵ月間連続静脈内投与した時の亜急性毒性について検討した。本剤の連日投与により、特に一般症状の変化は観察されず、また体重及び飼料摂取量は、いずれの薬物投与群においても全実験期間を通じて対照群と異なることはなく、死亡例は全く認められなかった。対照群を含めた各群で注射部位に軽度の出血及び炎症性変化が認められ、最高投与群ではその程度がやや強かった。また、盲腸の軽度から中等度拡大がみられ、1000mg/kg/day 投与群の一部の例では2週間の回復期間後も盲腸拡大が軽度ながら認められた³³⁾。

また、3,000、1,000、300mg/kg/day の用量でラットに1ヵ月間、皮下投与したところ、本剤の連日投与により、特に一般症状の変化は観察されず、また、体重および飼料摂取量は、いずれの薬物投与群においても全実験期間を通じて対照群と異なることはなく、死亡例は認められなかった³⁴⁾。

2. 慢性毒性³⁵⁾

1000、300及び100mg/kg/day の用量でクラフォランをラットに6ヵ月間連続皮下投与した時の慢性毒性について検討した。

本剤の連日投与により、いずれの薬物投与群においても、特に一般症状の変化は観察されず、視覚及び聴覚への影響も認められなかった。体重、飼料摂取量、摂水量においても全実験期間を通じて薬物投与群と対照群との間に差はみられず、死亡例は認められなかった。投与局所の皮下出血に伴う二次的諸反応（血液像の変化、骨髄の赤血球造血亢進像など）及び盲腸の拡大がみられたが、これらの変化は1ヵ月間の回復期間後いずれも正常に復した。

表Ⅹ-3. 最大無作用量

	投与期間	動物種	投与経路	mg/kg/day
亜急性毒性試験	1ヵ月	ラット	静脈内	500
		ラット	皮下	1000
		イヌ	筋肉内	179
		幼若イヌ	皮下	1000
亜慢性毒性試験	3ヵ月	ラット	皮下	400
		イヌ	静脈内	1000
慢性毒性試験	6ヵ月	ラット	皮下	300
		イヌ	筋肉内	100

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

(3) 生殖発生毒性試験

1. 妊娠前・妊娠初期投与試験³⁶⁾

マウス静脈内投与では2,000mg/kg/day までの用量で雄雌の生殖能力、胎児への影響は認められなかった。

2. 器官形成期投与試験

マウス静脈内投与では2,000mg/kg/day までの用量で催奇形作用はみられず、その他、胎児への影響も認められなかった³⁶⁾。

妊娠ウサギにクラフォランを静脈内に投与した結果、最高用量投与群である50mg/kg/day で1例、12.5mg/kg/day で2例が死亡し、対照群でも1例の死亡例が認められた。また、投与期間中に流産した例が、50mg/kg/day 投与群で1例、25mg/kg/day 投与群で3例、12.5mg/kg/day 投与群で1例観察され、対照群でも2例認められた。しかし、死亡例、流産例の出現頻度に対照群との間で有意差は見られなかった。妊娠末期における生存母獣の開腹結果、黄体数、着床数は対照群との間で有意差は見られなかったが、胎児死亡については、25mg/kg/day 投与群で増加した。25mg/kg/day 投与群を除いたすべての投与群では対照群と差異は見られなかった。また、外表、内臓および骨格において薬物投与に起因すると思われる異常の出現は認められなかった³⁷⁾。

3. 周産期・授乳期投与試験³⁶⁾

マウス静脈内投与では2,000mg/kg/day までの用量では妊娠、分娩、新生児への影響は認められなかった。

(4) その他の特殊毒性

1. 溶血性³²⁾

注射用蒸留水にてクラフォランの25%溶液を調製後ヒト血液と混和し、30分間37℃で加温後遠心分離した上清について溶血は観察されなかった。

2. 腎毒性

ウサギに500mg/kg を10日間静脈内投与した場合、蛋白尿、血尿はほとんど認めず、血清クレアチニンも正常であった。病理組織学的には3羽中1羽に近位尿細管上皮細胞の空胞化、腫大を認めたにすぎなかった³⁸⁾。

ラットに本剤(1,000mg、静脈内)単独、及び本剤とゲンタマイシン(GM、30mg/kg、筋肉内)、フロセミド(100mg/kg、経口)を28日間連続投与し、単独及び併用時の毒性を比較した。GMあるいはフロセミドにより惹起された腎障害の頻度や程度の本剤による増強は認められなかった³⁹⁾。

3. 抗原性⁴⁰⁾

PCA 反応、定量沈降反応、定量沈降ハプテン阻止反応などにおいて、本剤はセファロチン(CET)、セファロリジン(CER)、セファゾリン(CEZ)及びペニシリンG(PCG)との交差反応性は弱い。

また試験管内直接クームス試験陽性化は CER や PCG より弱く CEZ と同程度であった。

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

4. 局所刺激性

ウサギを用い、本剤を皮内（1～25%溶液）あるいは結股・内（10～40%溶液）に適用しても、局所刺激性は軽微であった⁴⁰⁾。

またビーグル犬の静脈内（1g）に14日間連続投与した場合の局所刺激性についても検討したが何らかの変化も認められなかった*6)。さらに、ウサギ及びラットを用い、筋肉内（25及び40%溶液）に単回投与、あるいは7日間連続投与した時の局所障害性は、CEZの場合とほぼ同程度でCETやCERに比べ明らかに軽微であった⁴⁰⁾。

5. 変異原性

Ames らの方法に従い、*salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535およびTA1537をテスト菌株として用い、また S-9Mix の存在の有無により検討したところ、S-9Mix の存在の有無にかかわらず12.5～1,600mg 濃度では変異原性は認められなかった*7)。マウスにおける小核試験においても、4,500mg/kg 及び9,000mg/kg の投与量でも変異原性は認められなかった*8)。

6. 聴覚毒性*9)

正常モルモットにおけるクラフォラン単独（1,000mg/kg/day、静脈内）投与時の聴覚への影響及びアミノ配糖体系抗生物質のカナマイシン（KM、100mg/kg/day、筋肉内）やGM（50mg/kg/day、筋肉内）あるいは利尿剤であるフロセミド（45mg/kg/day、経口）を連続投与したのち、本剤（1,000mg/kg/day、静脈内）を投与し、上述の薬剤により誘発される聴覚毒性を本剤が増悪するか否かについて検討した。さらに実験的腎障害モルモットに本剤を投与した時の聴覚への影響についても併せて検討した結果、audiometerによる耳介反射閾値やコルチ器有毛細胞の酵素組織化学的検査に異常は認められなかった。従って、セフトキシムの聴覚への影響はほとんど認められず、またフロセミド、GM、KMにより誘発される聴覚毒性をも増悪する傾向はほとんどないと考えられる。

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限

有効期間：2年（安定性試験結果に基づく）

2. 貯法・保存条件

室温保存（本品は光によって外観が徐々に着色するので、開封後の保存には注意すること。）

3. 薬剤取扱い上の注意点

処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

4. 承認条件

特になし

5. 包装

クラフォラン注射用0.5g（力価）：10バイアル

クラフォラン注射用 1g（力価）：10バイアル

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：セフトラックス注射用0.5・1g

同 効 薬：セフォペラゾンナトリウム、セフメノキシム塩酸塩、セフトリアキソンナトリウム水和物、セフトラジジム水和物、セフトジジムナトリウム、ラタモキシセフナトリウムなど

7. 国際誕生年月日

1979年12月18日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号

クラフォラン注射用0.5g

承認年月日：2006年（平成18年）8月 9日

承認番号：21800AMX10712000

クラフォラン注射用1g

承認年月日：2006年（平成18年）8月 9日

承認番号：21800AMX10713000

<参考>旧製品名承認年月日・承認番号

承認年月日：1981年（昭和56年）年9月19日

承認番号：15600MZY00196000

X. 取扱い上の注意等に関する項目

9. 薬価基準収載年月日

1981年（昭和56年）12月28日

10. 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

効能又は効果追加年月日：1987年（昭和62年）5月29日

創傷・熱傷及び手術後の二次感染

効能又は効果変更年月日：2005年（平成17年）1月26日

再評価結果により効能又は効果の変更。

「V. 治療に関する項目 1. 効能又は効果」参照

用法及び用量変更年月日：2011年（平成23年）12月22日

小児の化膿性髄膜炎では300mg（力価）/kg まで増量できる。

「V. 治療に関する項目 2. 用法及び用量」参照

11. 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：薬事法（昭和35年法律第145号）第14条第2項各号のいずれにも該当しない

再審査結果公表年月日：1990年9月5日

再評価結果：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。

12. 再審査期間

6年間：1981年9月19日～1987年9月18日（終了）

13. 長期投与の可否

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

クラフォラン注射用0.5g（力価）：6132409D1050

クラフォラン注射用 1g（力価）：6132409D2056

15. 保険給付上の注意

特になし

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 真下啓明 他：日本化学療法学会雑誌 **28**(S-1)：194-217, 1980 [CF_0010]
- 2) 三木文雄 他：感染症学雑誌 **54**(11)：627-693, 1980 [CF_0010]
- 3) 北本 治 他：感染症学雑誌 **54**(9)：471-517, 1980 [CF_0002]
- 4) 大川光央 他：日本化学療法学会雑誌 **29**(1)：9-29, 1981 [CF_0003]
- 5) 清水保夫 他：日本化学療法学会雑誌 **29**(2)：107-131, 1981 [CF_0004]
- 6) 熊沢浄一 他：西日本泌尿器科 **42**(6)：1293-1310, 1980 [CF_0005]
- 7) 酒井克治 他：日本化学療法学会雑誌 **34**(4)：331-358, 1986 [CF_0283]
- 8) 益吉真次 他：日本化学療法学会雑誌 **28**(S-1)：1-11, 1980 [CF_0006]
- 9) 西野武志 他：日本化学療法学会雑誌 **39**(S-1)：46-58, 1991 [CF_0007]
- 10) 西野武志 他：日本化学療法学会雑誌 **28**(S-1)：42-64, 1980 [CF_0008]
- 11) 五島磋智子 他：日本化学療法学会雑誌 **28**(S-1)：23-32, 1980 [CF_0009]
- 12) 薄田芳丸 他：日本化学療法学会雑誌 **28**(S-1)：293-303, 1980 [CF_0011]
- 13) 本廣 孝 他：日本化学療法学会雑誌 **28**(S-1)：570-589, 1980 [CF_0012]
- 14) 小林 裕 他：日本化学療法学会雑誌 **28**(S-1)：548-555, 1980 [CF_0013]
- 15) 荒谷春恵 他：日本化学療法学会雑誌 **28**(S-1)：65-72, 1980 [CF_0014]
- 16) 中山一誠 他：日本化学療法学会雑誌 **28**(S-1)：606-622, 1980 [CF_0015]
- 17) 高瀬善次郎 他：日本化学療法学会雑誌 **28**(S-1)：848-856, 1980 [CF_0016]
- 18) 可部順三郎 他：日本化学療法学会雑誌 **28**(S-1)：266-273, 1980 [CF_0017]
- 19) 松本慶蔵 他：日本化学療法学会雑誌 **28**(S-1)：436-446, 1980 [CF_0018]
- 20) 由良二郎 他：日本化学療法学会雑誌 **28**(S-1)：631-640, 1980 [CF_0019]
- 21) 谷村 弘 他：日本化学療法学会雑誌 **28**(S-1)：641-654, 1980 [CF_0020]
- 22) 高瀬善次郎 他：産婦人科の世界 **32**(11)：1345-1364, 1980 [CF_0021]
- 23) 副島林造 他：日本化学療法学会雑誌 **28**(S-1)：370-378, 1980 [CF_0022]
- 24) 葛西洋一 他：日本化学療法学会雑誌 **28**(S-1)：81-88, 1980 [CF_0023]
- 25) 波多野努 他：日本化学療法学会雑誌 **28**(S-1)：866-870, 1980 [CF_0024]
- 26) 沢江義郎 他：日本化学療法学会雑誌 **28**(S-1)：391-405, 1980 [CF_0025]
- 27) 重栖幹夫 他：日本化学療法学会雑誌 **28**(S-1)：116-121, 1980 [CF_0026]
- 28) 清水喜八郎 他：日本化学療法学会雑誌 **28**(S-1)：228-236, 1980 [CF_0027]
- 29) 香坂隆夫 他：腎と透析 **28**(6)：1163-1168, 1990 [CF_0028]
- 30) 斎藤 厚 他：抗菌薬投与に関連するアナフィラキシー対策のガイドライン, 2004 [CF_0289]
- 31) 西 勝英 監修：薬・毒物中毒救急マニュアル 改定 5 版 162, 1994 [CF_0029]
- 32) 桜井真矢 他：応用薬理 **21**(3)：521-531, 1980 [CF_0030]
- 33) 森岡 浩 他：日本化学療法学会雑誌 **28**(S-1)：98-108, 1980 [CF_0031]
- 34) 森岡 浩：応用薬理 **20**(6)：1247-1263, 1980 [CF_0032]
- 35) 森岡 浩 他：応用薬理 **21**(1)：143-160, 1981 [CF_0033]
- 36) 杉崎孝之 他：応用薬理 **21**(2)：351-373, 1981 [CF_0034]
- 37) 杉崎孝之 他：応用薬理 **21**(2)：375-384, 1981 [CF_0035]
- 38) 武田 元 他：日本化学療法学会雑誌 **28**(S-1)：286-292, 1981 [CF_0036]

XI. 文 献

- 39) 森岡 浩 他：応用薬理 **21**(1)：161-177, 1981 [CF_0037]
40) 田中幸子 他：日本化学療法学会雑誌 **28**(S-1)：122-128, 1980 [CF_0038]
41) 桜井真矢 他：日本化学療法学会雑誌 **28**(S-1)：109-115, 1980 [CF_0039]

2. その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

主な外国での発売状況

セフォタキシムは、アメリカをはじめ世界約100カ国において発売されており、主な発売国は以下のとおりである（2011年7月現在）。

また、本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

[効能又は効果]

<適応菌種>

セフォタ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

<適応症>

敗血症、感染性心内膜炎、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、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、バルトリン腺炎、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎、化膿性髄膜炎

[用法及び用量]

通常成人には、セフォタキシムとして1日1～2g(力価)を2回に分けて静脈内又は筋肉内に注射する。

通常小児には、セフォタキシムとして1日50～100mg(力価)/kg を3回～4回に分けて静脈内に注射する。

なお、難治性又は重症感染症には症状に応じて、1日量を成人では4g(力価)まで増量し、2～4回に分割投与する。また小児では150mg(力価)/kg まで増量し、3～4回に分割投与する。

なお、小児の化膿性髄膜炎では300mg(力価)/kg まで増量できる。

静脈内注射に際しては、注射用水、生理食塩液又はブドウ糖注射液に溶解し、緩徐に注射する。また補液に加えて、点滴静注することもできる。筋肉内注射に際しては、0.5%リドカイン注射液に溶解して注射する。

表XII-1. 主な海外発売国

国名	販売名	発売年	用量
アメリカ	Claforan	1981	0.5, 1, 2, 10g
ドイツ	Claforan	1980	0.5, 1, 2g
フランス	Claforan	1980	0.5, 1g
イタリア	Claforan Zariviz	1980	0.25, 0.5, 1, 2g
スペイン	Claforan Primafen	1981	0.25, 0.5, 1, 2g
スイス	Claforan	1981	1.2g
オランダ	Claforan	1981	0.25, 0.5, 1, 2g
スウェーデン	Claforan	1982	0.5, 1, 2g
カナダ	Claforan	1982	0.5, 1, 2g
オーストラリア	Claforan	1982	0.5, 1, 2g
韓国	Claforan	1982	0.5, 1g
中国	Claforan	1996	0.5, 1g

2000年6月時点

XII. 参考資料

表XII-2. 米国における添付文書の概要

<p>効能・効果</p>	<p>本剤感受性菌による以下の重症感染症の治療を適応とする。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 下気道感染症（含む肺炎） <ul style="list-style-type: none"> 肺炎球菌（旧名：肺炎双球菌）、化膿連鎖球菌（A 群連鎖球菌）およびその他の連鎖球菌（<i>E. faecalis</i> などの腸球菌を除く）、黄色ブドウ球菌（ペニシリナーゼ産生株およびペニシリナーゼ非産生株）、大腸菌、クレブシエラ属、インフルエンザ菌（アンピシリン耐性株を含む）、パラインフルエンザ菌、<i>Proteus mirabilis</i>、<i>Serratia marcescens</i>、エンテロバクター属、プロテウス属（インドール陽性）、<i>Pseudomonas</i> 属（緑膿菌を含む）。 2. 泌尿生殖器感染症 <ul style="list-style-type: none"> 尿路感染症 <ul style="list-style-type: none"> 腸球菌属、表皮ブドウ球菌、黄色ブドウ球菌（ペニシリナーゼ産生株およびペニシリナーゼ非産生株）、シトロバクター属、エンテロバクター属、大腸菌、クレブシエラ属、<i>Proteus mirabilis</i>、<i>Proteus vulgaris</i>、<i>Providencia stuartii</i>、モルガン菌、<i>Providencia rettgeri</i>、<i>Serratia marcescens</i>、<i>Pseudomonas</i> 属（緑膿菌を含む）。 合併症のない淋病（淋菌性頸管炎／淋菌性尿道炎および淋菌性直腸炎） 淋菌（ペニシリナーゼ産生株を含む）。 3. 婦人科系の感染症 <ul style="list-style-type: none"> 骨盤内炎症性疾患、子宮内膜炎および骨盤蜂巣炎 <ul style="list-style-type: none"> 表皮ブドウ球菌、連鎖球菌属、腸球菌属、エンテロバクター属、クレブシエラ属、大腸菌、<i>Proteus mirabilis</i>、バクテロイデス属（<i>B. fragilis</i> を含む）、クロストリジウム属、および嫌気性球菌（ペプトストレプトコッカス属およびペプトコッカス属を含む）、および <i>Fusobacterium</i> 属（<i>F. nucleatum</i> を含む）。 4. 菌血症／敗血症 <ul style="list-style-type: none"> 大腸菌、クレブシエラ属、<i>Serratia marcescens</i>、黄色ブドウ球菌、および連鎖球菌属（肺炎球菌を含む）。 5. 皮膚および皮膚組織感染症 <ul style="list-style-type: none"> 黄色ブドウ球菌（ペニシリナーゼ産生株およびペニシリナーゼ非産生株）、表皮ブドウ球菌、化膿連鎖球菌（A 群連鎖球菌）、およびその他の連鎖球菌、腸球菌属、アシネトバクター属、大腸菌、<i>Citrobacter</i> 属（<i>C. freundii</i>）、エンテロバクター属、クレブシエラ属、<i>Proteus mirabilis</i>、<i>Proteus vulgaris</i>、モルガン菌、<i>Providencia rettgeri</i>、シュードモナス属、<i>Serratia marcescens</i>、バクテロイデス属、および嫌気性球菌（ペプトストレプトコッカス属およびペプトコッカス属を含む）。 6. 腹腔内感染症（腹膜炎を含む） <ul style="list-style-type: none"> 連鎖球菌属、大腸菌、クレブシエラ属、バクテロイド属、および嫌気性球菌（ペプトストレプトコッカス属およびペプトコッカス属を含む）、<i>Proteus mirabilis</i> およびクロストリジウム属。 7. 骨および／または関節炎 <ul style="list-style-type: none"> 黄色ブドウ球菌（ペニシリナーゼ産生株およびペニシリナーゼ非産生株）、連鎖球菌属（化膿連鎖球菌を含む）、<i>Pseudomonas</i> 属（緑膿菌を含む）、および <i>Proteus mirabilis</i>。 8. 中枢神経系の感染症（髄膜炎、脳室炎など） <ul style="list-style-type: none"> 髄膜炎菌、インフルエンザ菌、肺炎球菌、肺炎桿菌および大腸菌。
--------------	---

XII. 参考資料

表XII-2. 米国における添付文書の概要（つづき）

用法・用量	溶解後に筋肉内または静脈内注射できる。1日最大投与量は、12g を超えてはならない。		
	クラフォラン用量ガイドライン		
	感染症の種類	1日投与量 (g)	投与頻度および投与経路
	男性および女性における淋菌性尿道炎／淋菌性子宮頸管炎	0.5	0.5g/日を筋肉内注射（単回投与）
	女性における淋菌性直腸炎	0.5	0.5g/日を筋肉内注射（単回投与）
	男性における淋菌性直腸炎	1	1g/日を筋肉内注射（単回投与）
	合併症のない感染症	2	1g を12時間ごとに筋肉内または静脈内注射
	中等度から重度の感染症	3-6	1-2g を8時間ごとに筋肉内または静脈内注射
	一般に比較的高用量の抗生物質の投与が必要と考えられている感染症（敗血症など）	6-8	2g を6-8時間ごとに静脈内注射
	生命を脅かす感染症	12以下	2g を4時間ごとに静脈内注射
	<p>帝王切開患者</p> <p>臍帯のクランプ後すぐに、1g の用量で、静注経路から1回目の投与を行う。 2回目と3回目の投与は、1g の用量で、静注または筋注経路から、それぞれ1回目の投与の6時間後および12時間後に行う。</p>		
	<p>新生児、乳児および小児</p> <p>新生児（出生直後～1ヶ月齢時）： 0～1週齢 50mg/kg を12時間ごとに静脈内注射 1～4週齢 50mg/kg を8時間ごとに静脈内注射</p> <p>早産児と満期産児を分けて考える必要はない。</p> <p>乳児および小児（1ヶ月齢～12歳）：体重が50kg未満の場合には、体重1kgあたり50～180mg/日を、4～6回分として等量に分割して筋注または静脈内注射することが勧められる。それよりも高い用量は、比較的重症度の高い感染症または髄膜炎などの重篤な感染症において用いるべきである。体重が50kg以上の場合は、成人に対して通常用いられる用量を用いるべきである。1日最大投与量は、12g を超えてはならない。</p>		
	<p>腎機能障害（重篤な腎不全も含む）</p> <p>クレアチニンクリアランスの概算値が20mL/分/1.73m²未満の患者においては、セフトキシムナトリウムの投与量を2分の1に減量する。 血清クレアチニン値のみが得られている場合には、以下の式（患者の性別、体重および年齢に基づく）を用いて、血清クレアチニン値をクレアチニンクリアランス値に換算することができる。</p> <p style="text-align: center;"> $\text{男性：} \frac{\text{体重(kg)} \times (140 - \text{年齢[歳]})}{72 \times \text{血清クレアチニン値}}$ $\text{女性：} \frac{\text{体重(kg)} \times (140 - \text{年齢[歳]})}{72 \times \text{血清クレアチニン値}} \times 0.85$ </p>		

XII. 備 考

その他の関連資料

<社内資料>

- *1) Macdonald C. : 社内資料, 1978
- *2) 重栖幹夫 他 : 社内資料
- *3) 重栖幹夫 他 : 社内資料
- *4) 大川光央 他 : 社内資料
- *5) Scholtholt J. : 社内資料, 1979
- *6) Glomot R., et al : 社内資料, 1978
- *7) Geriche D. : 社内資料, 1978
- *8) Glomot R., et al. : 社内資料, 1978
- *9) 森岡 浩 他 : 社内資料

