

貯 法：室温保存
有効期間：2年オキサセフェム系抗生物質製剤
注射用ラタモキシセフナトリウム処方箋医薬品^{注)}

承認番号	15600EMZ01442000
販売開始	1982年1月

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

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 [9. 1. 1 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

販売名	シオマリン静注用1g
性状・剤形	白色～淡黄白色の軽質の塊又は粉末で、においはなく、水に極めて溶けやすい。(注射剤)
pH	5.0～7.0 100mg (力価) /mL 水溶液
浸透圧比 〔生理食塩液に対する比〕	約2 1g (力価) /10mL 水溶液

4. 効能・効果

〈適応菌種〉

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

〈適応症〉

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

5. 効能・効果に関連する注意

〈急性気管支炎〉

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

6. 用法・用量

通常、成人には1日1～2g (力価) を2回に分割して静脈内注射又は点滴静注する。

通常、小児には1日40～80mg (力価) /kg を2～4回に分割して静脈内注射又は点滴静注する。

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

8. 重要な基本的注意

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

8.2 本剤によるショック、アナフィラキシーの発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。[11. 1. 1 参照]

8.2.1 事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生

物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。

8.2.2 投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。

8.2.3 投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。

8.3 急性腎障害等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。[11. 1. 2 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 セフェム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者（ただし、本剤に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと）治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しない。[2. 参照]

9.1.2 ペニシリン系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者

9.1.3 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギー症状を起こしやすい体質を有する患者

9.1.4 経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者、全身状態の悪い患者

観察を十分に行うこと。ビタミンK 欠乏症状があらわれることがある。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 高度の腎障害のある患者

投与量を減らすか、投与間隔をあけて使用すること。血中濃度が持続する。[16. 6. 1 参照]

9.2.2 腎不全の患者

大量投与すると痙攣等の神経症状を起こすことがある。[11. 1. 7 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。低濃度であるがヒトで乳汁中へ移行することが報告されている。[16. 3. 1 参照]

9.8 高齢者

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

9.8.1 生理機能が低下していることが多く副作用が発現しやすい。

9.8.2 ビタミンK 欠乏による出血傾向があらわれることがある。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
利尿剤 フロセミド等	腎障害が発現、悪化するおそれがあるので、併用する場合には腎機能に注意すること。	機序は明確ではないが、利尿剤による細胞内への水分再吸収低下のため、尿管細胞中の抗菌薬濃度が上昇するとの説がある。

シオマリン静注用 (2)

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

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

- 11.1.1 ショック (0.1%未満)、アナフィラキシー (頻度不明)
ショック、アナフィラキシー (呼吸困難、全身潮紅、浮腫等) を起こすことがある。[8.2 参照]
- 11.1.2 急性腎障害 (頻度不明)
急性腎障害等の重篤な腎障害があらわれることがある。[8.3 参照]
- 11.1.3 汎血球減少、溶血性貧血 (いずれも頻度不明)
- 11.1.4 偽膜性大腸炎 (0.1%未満)
偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎があらわれることがある。腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には、直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 11.1.5 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (いずれも頻度不明)
- 11.1.6 間質性肺炎、PIE 症候群 (いずれも頻度不明)
発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎、PIE 症候群等があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 11.1.7 痙攣 (頻度不明)
[9.2.2 参照]

11.2 その他の副作用

種類\頻度	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症	発疹、発熱	そう痒	蕁麻疹、発赤
血液	好酸球増多、貧血 (赤血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少)	血小板減少、プロトロンビン時間延長	顆粒球減少
腎臓	BUN 上昇	クレアチニン上昇、蛋白尿	乏尿
肝臓	AST 上昇、ALT 上昇、ALP 上昇	ビリルビン上昇	
消化器	悪心、下痢	嘔吐、食欲不振	
菌交代症			口内炎、カンジダ症
ビタミン欠乏症			ビタミン K 欠乏症状 (低プロトロンビン血症、出血傾向等)、ビタミン B 群欠乏症状 (舌炎、口内炎、食欲不振、神経炎等)
その他	頭痛、全身倦怠感		

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

直接クームス試験陽性を呈することがある。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

- 14.1.1 本剤1瓶に4mL以上の注射用水、5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液を加え、よく振盪して溶解する。ただし、点滴静注を行う場合、注射用水を用いると溶液が等張とならないため用いないこと。

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

14.2 薬剤投与時の注意

静脈内注射時は、静脈内大量投与により血管痛、静脈炎、灼熱感を起こすことがあるので、これを予防するために注射液の調製、注射部位、注射方法等について十分注意し、その注射の速度はできるだけ遅くすること。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健康成人8例に本剤0.5g(力価)、12例に1g(力価)を静注時、10例に1g(力価)、6例に2g(力価)を1時間点滴静注時及び4例に0.5g(力価)と1g(力価)を2時間点滴静注時の血漿中濃度を図16-1、図16-2、図16-3に、薬物動態パラメータを表16-1、表16-2、表16-3にそれぞれ示す²⁾。

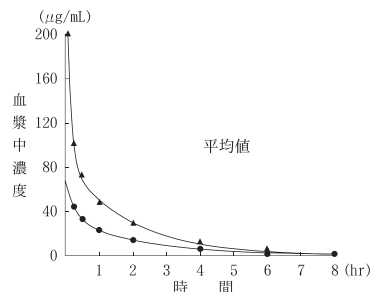


図16-1 血漿中濃度 (健康成人、静注)

表 16-1 薬物動態パラメータ (健康成人、静注)

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

※：血漿中濃度 (投与15分値)

(測定法：bioassay) (平均値±標準偏差)

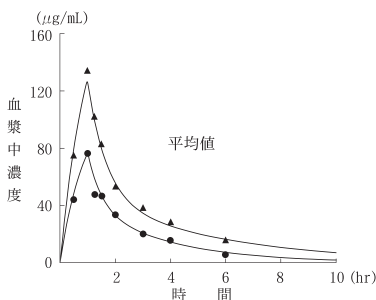


図16-2 血漿中濃度 (健康成人、1時間点滴静注)

表 16-2 薬物動態パラメータ (健康成人、1時間点滴静注)

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

(測定法：bioassay) (平均値±標準偏差)

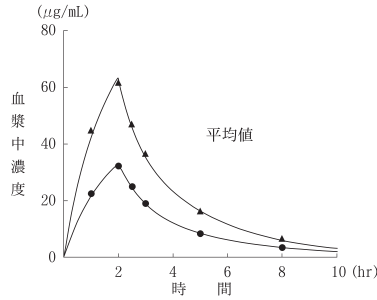


図16-3 血漿中濃度 (健康成人、2時間点滴静注)

表 16-3 薬物動態パラメータ (健康成人、2時間点滴静注)

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

(測定法: bioassay) (平均値 ± 標準偏差)

16.3 分布

16.3.1 組織移行

胆汁移行については、T字管設置の患者12例に本剤1g (力価) 静注した場合は、3~4時間後に平均66 μg/mLの最高濃度が得られ、5~6時間後でも平均48 μg/mLを示した。その他髄液、喀痰、胆嚢、腹腔内滲出液、臍帯血、羊水、子宮、子宮付属器、骨盤死腔滲出液等の各種体液・組織への移行が認められている³⁾。乳汁移行については、授乳婦5例に本剤1g (力価) を静注した時、平均乳汁中濃度は4時間後で0.78 μg/mL、6時間後で0.55 μg/mLであった⁴⁾。[9.6 参照]

16.3.2 蛋白結合率

限外ろ過法にて測定した血清蛋白結合率は60%であった⁵⁾。

16.4 代謝

生体内では代謝されない³⁾。

16.5 排泄

主として腎より排泄され、健康成人8例に本剤1回0.5g (力価) 又は26例に1g (力価) 静注後の尿中排泄率は、2時間までに約50~60%、6時間までに約75~80%であり、15例に1回1g (力価) 又は6例に2g (力価) 1時間点滴静注後の尿中排泄率は、2時間までに約45~55%、6時間までに約74~83%であった。また、健康成人4例に1g (力価) 静注時の6~8時間での尿中濃度は約145 μg/mLであった³⁾。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

(1) 腎機能障害患者に本剤1g (力価) 静注時の血清中濃度を図16-4に、薬物動態パラメータを表16-4に示す。腎機能の低下に伴い、血中半減期の延長及び尿中排泄遅延が認められた^{6)~8)}。

[9.2.1 参照]

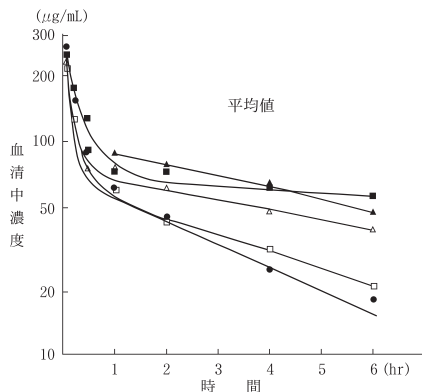


図16-4 血清中濃度 [腎機能障害患者、静注]

表 16-4 薬物動態パラメータ [腎機能障害患者、1g (力価) 静注]

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

N.T.: 測定せず

(測定法: bioassay) (平均値)

(2) 血液透析患者5例に本剤を透析前又は透析後に静注した時の血清中濃度を図16-5に示す⁹⁾。

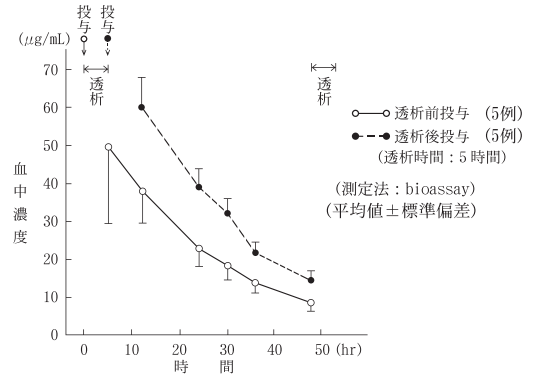


図16-5 血清中濃度 (血液透析患者、静注)

3回の透析前後に1g (力価) 投与しても血清中濃度に蓄積性が認められないことから、血液透析患者には透析前後にそれぞれ1g (力価) の投与が望ましいとの報告がある⁹⁾。

16.6.2 小児

腎機能正常小児への本剤の静注時、1時間点滴静注時の血清中濃度を図16-6、図16-7に、薬物動態パラメータを表16-5、表16-6にそれぞれ示す¹⁰⁾。

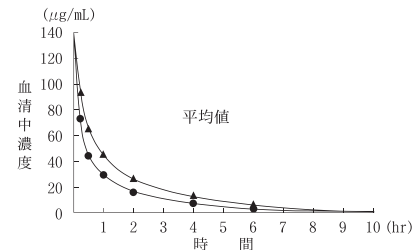


図16-6 血清中濃度 (腎機能正常小児、静注)

表 16-5 薬物動態パラメータ (腎機能正常小児、静注)

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

*: 血清中濃度 (投与15分値)

(測定法: bioassay) (平均値)

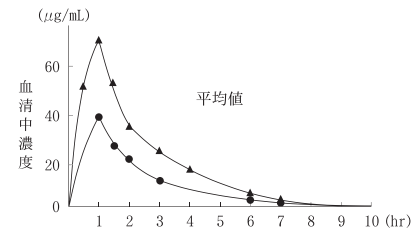


図16-7 血清中濃度 (腎機能正常小児、1時間点滴静注)

表 16-6 薬物動態パラメータ (腎機能正常小児、1時間点滴静注)

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

(測定法: bioassay) (平均値)

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

承認時における一般臨床試験での有効性評価対象例は1294例（静注、点滴静注、筋注※投与例を含む）であり、有効率は81.8%（1058例）であった（表17-1）¹¹⁾。（※シオマリン筋注用は販売中止）

表17-1 臨床成績

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

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

細菌の細胞壁合成を阻害することにより抗菌作用を発揮し、作用は殺菌的である。ペニシリン結合蛋白 (PBP) に結合親和性を有し、特にムレイン架橋酵素阻害作用を示すことにより抗菌力を示す¹²⁾。

18.2 抗菌作用

ラタモキシセフナトリウムは、試験管内ではグラム陰性菌の大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンスシア属、インフルエンザ菌に対して抗菌力を示す。嫌気性菌では、バクテロイデス属、プレボテラ属（プレボテラ・ピビアを除く）に対し抗菌力を示す。また、各細菌が産生する不活化酵素β-ラクタマーゼに対して極めて安定である^{12)~14)}。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ラタモキシセフナトリウム

(Latamoxef Sodium) (JAN) [日局]

略号：LMOX

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

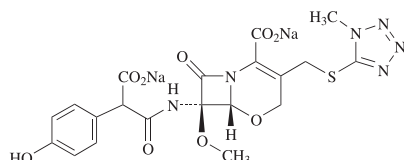
分子式：C₂₀H₁₈N₆Na₂O₆S

分子量：564.44

性状：白色～淡黄白色の粉末又は塊である。

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

化学構造式：



融点：80～95℃（分解）

分配係数：0.0006 [酢酸エチル/水]

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

22. 包装

10 瓶 [1g×10]

23. 主要文献

[文献請求番号]

- 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
- 塩野義製薬集計；山田秀雄ほか：Chemotherapy. 1980；28(S-7)：251-262 [198000129] を含む計 5 文献
- 社内資料：吸収・分布・代謝・排泄 ヒトでの試験(シオマリン静注用 1g) [202100087]
- 高瀬善次郎ほか：Chemotherapy. 1980；28(S-7)：924-934 [198000559]
- 吉田正ほか：Chemotherapy. 1980；28(S-7)：194-206 [198000133]
- 青木信樹ほか：Chemotherapy. 1980；28(S-7)：361-369 [198000202]
- 西本幸男ほか：Chemotherapy. 1980；28(S-7)：523-529 [198000239]
- 上田泰ほか：Chemotherapy. 1980；28(S-7)：370-387 [198000201]
- 北島和一ほか：臨床透析. 1987；3：1833-1837 [198701334]
- 塩野義製薬集計；目黒英典ほか：Jpn. J. Antibiot. 1981；34：599-607 [198100089] を含む計 6 文献
- 松本慶蔵：Jpn. J. Antibiot. 1982；35：704-713 [198201913]
- 横田健ほか：Chemotherapy. 1980；28(S-7)：29-34 [198000116]
- 五島瑳智子ほか：Chemotherapy. 1980；28(S-7)：1-28 [198000117]
- 吉田正ほか：Chemotherapy. 1980；28(S-7)：86-131 [198000111]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

塩野義製薬株式会社 医薬情報センター

〒541-0045 大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号

電話 0120-956-734

FAX 06-6202-1541

<https://www.shionogi.co.jp/med/>

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

塩野義製薬株式会社

大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号