

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

経口用セフェム系抗生物質製剤

セフチブテン水和物カプセル

セフテム[®]カプセル100mgセフテム[®]カプセル200mgSeftem[®]

剤形	硬カプセル剤
製剤の規制区分	処方せん医薬品 ^{注1)} 注1) 注意－医師等の処方せんにより使用すること
規格・含量	カプセル 100 mg : 1 カプセル中 セフチブテン水和物 100 mg (力価) カプセル 200 mg : 1 カプセル中 セフチブテン水和物 200 mg (力価)
一般名	和名 : セフチブテン水和物 洋名 : Ceftibuten Hydrate
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日 : 1992 年 10 月 2 日 薬価基準収載年月日 : 1992 年 11 月 27 日 発売年月日 : 1992 年 11 月 30 日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元 : 塩野義製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	塩野義製薬株式会社 医薬情報センター TEL 0120-956-734 FAX 06-6202-1541 医療関係者向けホームページ http://www.shionogi.co.jp/med/

本 IF は 2009 年 6 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、医薬品医療機器情報提供ホームページ
<http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認下さい。

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

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

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

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

2. IF とは

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

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

【IF の様式】

- ① 規格は A4 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。

② IF 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】

① IF 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。

② IF 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 (PDF) から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

【IF の発行】

① 「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。

② 上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。

③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

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

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

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	VII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	34
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	34
2. 製品の治療学的、製剤学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	34
II. 名称に関する項目	2	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	34
1. 販売名	2	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	34
2. 一般名	2	5. 慎重投与内容とその理由	34
3. 構造式又は示性式	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法.....	35
4. 分子式及び分子量	2	7. 相互作用	35
5. 化学名（命名法）	2	8. 副作用.....	35
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	2	9. 高齢者への投与	40
7. CAS 登録番号	3	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	40
III. 有効成分に関する項目	4	11. 小児等への投与	41
1. 物理化学的性質	4	12. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	41
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	13. 過量投与	41
3. 有効成分の確認試験法	7	14. 適用上の注意	41
4. 有効成分の定量法	7	15. その他の注意	41
IV. 製剤に関する項目	8	16. その他.....	41
1. 剤形.....	8	IX. 非臨床試験に関する項目	42
2. 製剤の組成	9	1. 薬理試験	42
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意.....	9	2. 毒性試験	43
4. 製剤の各種条件下における安定性	9	X. 管理的事項に関する項目	46
5. 調製法及び溶解後の安定性	9	1. 規制区分	46
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	10	2. 有効期間又は使用期限.....	46
7. 溶出性.....	10	3. 貯法・保存条件	46
8. 生物学的試験法	11	4. 薬剤取扱い上の注意点.....	46
9. 製剤中の有効成分の確認試験法.....	11	5. 承認条件等.....	46
10. 製剤中の有効成分の定量法	11	6. 包装	46
11. 力価.....	11	7. 容器の材質.....	46
12. 混入する可能性のある夾雑物.....	11	8. 同一成分・同効薬.....	46
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報..	11	9. 国際誕生年月日	46
14. その他	11	10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	47
V. 治療に関する項目	12	11. 薬価基準収載年月日	47
1. 効能又は効果.....	12	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	47
2. 用法及び用量.....	12	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	47
3. 臨床成績.....	12	14. 再審査期間.....	47
VI. 薬効薬理に関する項目	16	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	47
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群.....	16	16. 各種コード.....	47
2. 薬理作用	16	17. 保険給付上の注意	47
VII. 薬物動態に関する項目	26	XI. 文献	48
1. 血中濃度の推移・測定法.....	26	1. 引用文献	48
2. 薬物速度論的パラメータ	29	2. その他の参考文献.....	49
3. 吸収	30	XII. 参考資料	50
4. 分布	30	1. 主な外国での発売状況.....	50
5. 代謝	32	2. 海外における臨床支援情報.....	50
6. 排泄.....	33	XIII. 備考	50
7. トランスポーターに関する情報.....	33	その他の関連資料.....	50
8. 透析等による除去率.....	33		

略号	一般名	略号	一般名
ABPC	アンピシリン	CFIX	セフィキシム
CCL	セファクロル	CFTM	セフテラム
CER	セファロリジン（販売中止）	CXM	セフロキシム
CET	セファロチン	CZX	セフチゾキシム
CETB	セフチブテン	LMOX	ラタモキセフ
CEX	セファレキシン	PCG	ベンジルペニシリン

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

セフェムは塩野義製薬研究所で創製された経口用セフェム系抗生物質である。化学構造は非エステル型で、セフェム核 3 位に H, 更に 7 位側鎖を化学修飾した結果、経口吸収がよく、抗菌力がすぐれたものとして本剤が選ばれた。1984 年に基礎試験を、1985 年から臨床試験を開始し、1992 年 10 月 2 日に承認を得て発売に至った。

1992 年 10 月 2 日から 10888 例の使用成績調査を実施し、1998 年 12 月 25 日に再審査申請を行った結果、2000 年 3 月 8 日に薬事法第 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再審査結果を得た。また、本剤は、2004 年 9 月 30 日付「抗菌薬再評価結果に基づき適応菌種等の読替えが必要となる有効成分等の範囲及び取扱いについて（薬食審査発第 0930006 号）」に基づき、同年 10 月 12 日「効能・効果」の一部変更を申請し、2005 年 1 月 12 日承認された。

2. 製品の治療学的、製剤学的特性

- (1) 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、その作用は殺菌的である。〔*in vitro*〕（16 ～ 17 頁）
- (2) インフルエンザ菌、大腸菌等のグラム陰性菌に対して抗菌力を示した。〔*in vitro*〕（18 ～ 21 頁）
- (3) 経口吸収がよいので、投与量に比例した血中濃度と AUC を示し、高い組織内濃度・尿中濃度を示した。〔ヒト、ラット〕（26 ～ 33 頁）
- (4) 急性気管支炎、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎等に対して有効性を示した。（12 ～ 15 頁）
- (5) 承認時における一般臨床試験での有効性評価対象例は 327 例であり、有効率は 77.1% (252 例) であった。（12 頁）
- (6) 承認時における安全性評価対象例 2279 例中、副作用は 54 例（2.37%）に認められた。また、臨床検査値の異常変動は、検査を実施した安全性評価対象例 1662 例中、77 例（4.63%）に認められた。
再審査終了時における安全性評価対象例 10818 例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 94 例（0.87%）に認められた。（35, 37 ～ 38 頁）
- (7) 重大な副作用：ショック、アナフィラキシーを起こすことがある。急性腎不全、偽膜性大腸炎があらわれることがある。また、他のセフェム系抗生物質で溶血性貧血、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、間質性肺炎、PIE 症候群があらわれることがある。（36 頁）

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

セフテム®カプセル100mg

セフテム®カプセル200mg

(2) 洋名

Seftem®

(3) 名称の由来

Safety “安全”な cephem “セフェム”であってほしいとの願望から語呂合わせをして Seftem とした。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

セフチブテン水和物（JAN）〔日局〕

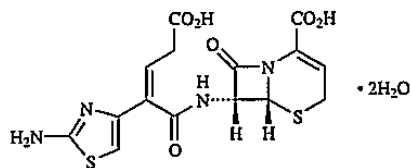
(2) 洋名（命名法）

Ceftibuten Hydrate（JAN, INN）

(3) ステム

抗生物質，セファロスポリン酸誘導体：cef-

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₅H₁₄N₄O₆S₂ · 2H₂O

分子量：446.46

5. 化学名（命名法）

(6*R*,7*R*)-7-[(2*Z*)-2-(2-Aminothiazol-4-yl)-4-carboxybut-2-enoylamino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid dihydrate (IUPAC)

6. 慣用名，別名，略号，記号番号

略 号：CETB

治験成分記号：7432-S

7. CAS 登録番号

118081-34-8

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

奥田秀毅ほか：塩野義製薬製造部内報告（1990）

(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

表Ⅲ－1 溶解性

(測定温度 20℃)

溶媒	溶質 1 g を溶かすに 要する溶媒量 (mL)	日本薬局方による溶解性の用語
<i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド	2.9	溶けやすい
ジメチルスルホキシド	3.2	溶けやすい
アセトン	3260	極めて溶けにくい
エタノール (99.5)	7500	極めて溶けにくい
メタノール	8300	極めて溶けにくい
水	10000 以上	ほとんど溶けない
アセトニトリル	10000 以上	ほとんど溶けない
エタノール (95)	10000 以上	ほとんど溶けない
1-プロパノール	10000 以上	ほとんど溶けない
酢酸エチル	10000 以上	ほとんど溶けない
ジエチルエーテル	10000 以上	ほとんど溶けない
クロロホルム	10000 以上	ほとんど溶けない
ヘキサン	10000 以上	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

わずかに吸湿性を示す。

(4) 融点（分解点），沸点，凝固点

融点：約 235℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

$pK_{a1} = 2.17$ （セフェム環上 2 位のカルボキシル基）

$pK_{a2} = 3.67$ （7 位側鎖のカルボキシル基）

$pK_{a3} = 4.07$ （アミノチアゾール基）

[Peck と Benet の溶解度法]

(6) 分配係数

表Ⅲ－2 分配係数（有機層/水層）

(測定温度 25℃)

溶媒	緩衝液					
	水	pH 1	pH 3	pH 5	pH 7	pH 9
クロロホルム	0.244	0.075	0.055	0.000	0.008	0.007
酢酸エチル	0.091	0.109	0.103	0.016	0.017	0.019
1-オクタノール	0.040	0.097	0.044	0.005	0.004	0.010

(7) その他の主な示性値

- ・旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: +135 ~ +155°⁴⁵⁾

〔脱水物に換算したもの 0.3 g, pH 8.0 の抗生物質用 0.1 mol/L リン酸塩緩衝液, 50 mL, 100 mm〕

- ・吸光度 $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (263 nm) : 320 ~ 345

〔脱水物に換算して 20 mg, 0.1 mol/L リン酸塩緩衝液 (pH 8.0) , 1000 mL〕

- ・pH : 3.5 ~ 4.5 (飽和溶液)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 苛酷試験及び長期保存試験

本品は、加温、加湿、曝光の苛酷条件で保存したときは不安定であるが、気密容器に入れ 5℃ で遮光保存するとき 27 ヶ月経時で、各試験項目についてほとんど変化を認めなかった。

試験項目：性状、確認試験、pH、吸光度、旋光度、含湿度、力価（円筒平板法、液体クロマトグラフィー）、分解物の確認（液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー）

表Ⅲ－3 有効成分の安定性

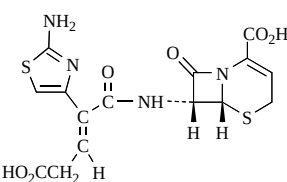
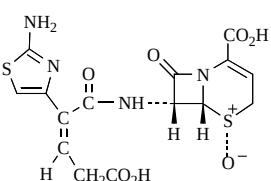
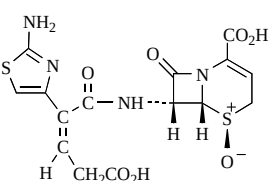
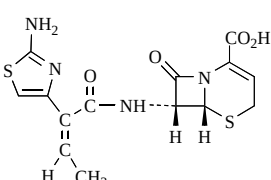
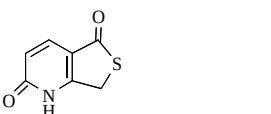
(3 ロットの平均値)

試験区分		保存条件	保存期間	試験結果
苛酷試験	加温	40℃，密栓，遮光	6 ヶ月	力価残存率は 89 ～ 95%，外観等の変化を認める。本品は熱に対して不安定である。
	加湿	25℃，75%RH，遮光	6 ヶ月	力価残存率は 88 ～ 95%，外観等の変化を認める。本品は湿度に対して不安定である。
	加温加湿	40℃，75%RH，遮光	6 ヶ月	力価残存率は 76 ～ 81%，外観等に大きな変化を認める。本品は加温，加湿に不安定である。
	曝光	25℃，白色光 10000 lx	28 日	力価残存率 94 ～ 97%，外観等にわずかな変化を認める。本品は光に対して比較的不安定である。
	溶液 (25℃)	水溶液，遮光	8 時間	この溶液中ではトランス体への異性化が進み，力価残存率は 88 ～ 90%である。
		酸性溶液，遮光	8 時間	この溶液中では異性化速度が速くなり，力価残存率は 53 ～ 55%である。
		アルカリ溶液，遮光	3 時間	この溶液中では力価残存率は 16 ～ 20%である。
		0.1 mol/L リン酸塩緩衝液（pH 8.0）	168 時間	この溶液中では比較的安定で，168 時間後の力価残存率は 64 ～ 66%，溶液中での安定性は pH に依存し，pH 8 付近で最も安定である。
長期保存試験		5℃，密栓，遮光	27 ヶ月	力価残存率は 27 ヶ月で 95%，外観等にわずかな変化を認めるが，規格には適合している。

奥田秀毅ほか：塩野義製薬製造部部内報告（1990）

(2) 強制分解による生成物

表Ⅲ－4 強制分解による生成物

分解生成物 (生成条件)	構造式
トランス体 (酸性, 中性, アルカリ溶液)	
L ₂ (光・酸化)	
L ₃ (光・酸化)	
N ₁ (加温)	
N ₂ (酸性溶液 加温・加湿)	

L₂, L₃ : 光照射下で生成する分解物

N₁, N₂ : 保存中あるいは強制劣化時に見出される主要分解物

奥田秀毅ほか：塩野義製薬製造部部内報告（1990）

3. 有効成分の確認試験法

日局「セフチブテン水和物」の確認試験による⁴⁵⁾。

(1) 紫外可視吸光度測定法

参照スペクトルと同一波長に同様の強度の吸収を認める。

(2) 赤外吸収スペクトル測定法（ペースト法）

参照スペクトルと同一波数に同様の強度の吸収を認める。

(3) 核磁気共鳴スペクトル測定法

4. 有効成分の定量法

日局「セフチブテン水和物」の定量法による⁴⁵⁾。

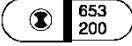
液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

表IV－1 組成・性状

販売名	セフテムカプセル100mg	セフテムカプセル200mg
成分・含量 (1カプセル中)	セフチブテン水和物 100 mg (力価)	セフチブテン水和物 200 mg (力価)
添加物	結晶セルロース, ステアリン酸マグネシウム カプセル本体中: ラウリル硫酸ナトリウム, ゼラチン, ポリソルベート 80, 酸化チタン, 青色 1 号, 赤色 3 号	結晶セルロース, カルメロースカルシウム, ステアリン酸マグネシウム, 含水二酸化ケイ素 カプセル本体中: ラウリル硫酸ナトリウム, ゼラチン, ポリソルベート 80, 酸化チタン, 青色 1 号, 赤色 3 号
性状・剤形	キャップ及びボディが白色で, キャップとボディの接合部に青色のバンドシールを施した不透明な硬カプセル	キャップが淡青色, ボディが白色で, キャップとボディの接合部に青色のバンドシールを施した不透明な硬カプセル
外形		
大きさ	2 号カプセル	2 号カプセル
重量	約 0.29 g	約 0.35 g
識別コード	 653 100	 653 200

(2) 製剤の物性

崩壊性：局外規第四部その 2「崩壊試験法（1）即放性製剤」の試験を行った結果を示す。

表IV－2 崩壊試験結果

(1 ロットにつき繰り返し 3 回測定)

製剤名	ロット番号	崩壊時間 (分)		
		最小値	最大値	平均値
カプセル 100 mg	T5Z21	1.8	2.1	1.9
	T5Z22	1.6	2.2	1.9
	T5Z23	1.7	2.0	1.8
	T5Z24	1.9	2.4	2.2
	T5Z25	2.1	2.4	2.2
カプセル 200 mg	T4921	2.9	3.0	2.9
	T4922	2.7	2.9	2.8
	T4923	3.0	3.2	3.1
	T9X01	2.4	2.8	2.6
	T9X02	2.4	2.8	2.6

奥田秀毅ほか：塩野義製薬製造部部内報告（1990）

(3) 識別コード

上記「表IV－1 組成・性状」参照

(4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

8 頁「表Ⅳ－1 組成・性状」参照

(2) 添加物

8 頁「表Ⅳ－1 組成・性状」参照

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

表Ⅳ－3 製剤の安定性

(3 ロットの測定値)

	試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験項目				
					性状		含湿度 (%)	力価* (%)	崩壊試験 (分)
					カプセル	内容物			
カプセル 100 mg	苛酷試験	25℃， 白色光 10000 lx	PTP 包装	試験 開始時	キャップ，ボディ共に 白色で，キャップとボ ディの接合部に青色の バンドシールを施した 硬カプセル	微黄白色の結晶性の粉 末で，わずかに特異な におい	8.79 ～ 9.07	100	1.9
				7 日	変化なし	変化なし	8.36 ～ 8.79	99.6 ～ 101.1	2.1 ～ 2.5
				14 日	変化なし	変化なし	8.55 ～ 8.86	98.5 ～ 99.5	2.2 ～ 2.4
				28 日	変化なし	変化なし	8.62 ～ 8.77	99.4 ～ 100.5	3.0 ～ 3.6
	長期保 存試験	室温 散光	PTP 包装	試験 開始時	キャップ，ボディ共に 白色で，キャップとボ ディの接合部に青色の バンドシールを施した 硬カプセル	微黄白色の結晶性の粉 末で，わずかに特異な におい	8.79 ～ 9.07	100	1.9
				12 ヶ月	変化なし	変化なし	8.22 ～ 8.51	96.0 ～ 97.3	2.2 ～ 2.5
				18 ヶ月	変化なし	変化なし	8.63 ～ 8.91	94.2 ～ 96.0	2.0 ～ 2.3
				24 ヶ月	変化なし	変化なし	8.29 ～ 8.47	93.2 ～ 94.9	2.5 ～ 2.6
カプセル 200 mg	長期保 存試験	室温 散光	PTP 包装	試験 開始時	キャップが淡青色，ボ ディが白色で，キャッ プとボディの接合部に 青色のバンドシールを 施した硬カプセル	微黄白色の結晶性の粉 末で，わずかに特異な におい	10.46 ～ 10.75	100	2.8 ～ 3.1
				6 ヶ月	変化なし	変化なし	10.50 ～ 10.91	97.2 ～ 98.0	1.8 ～ 1.9
				12 ヶ月	変化なし	淡黄白色，わずかに特異 なおい	10.95 ～ 11.00	96.3 ～ 97.0	2.2 ～ 2.4
				24 ヶ月	変化なし	淡黄白色，わずかに特異 なおい	10.84 ～ 10.93	95.2 ～ 96.0	1.8 ～ 2.1

*：初期値に対する残存率（％）で表示，測定法；HPLC（High Performance Liquid Chromatography；
液体クロマトグラフィー）

奥田秀毅ほか：塩野義製薬製造部内報告（1990）

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

7. 溶出性

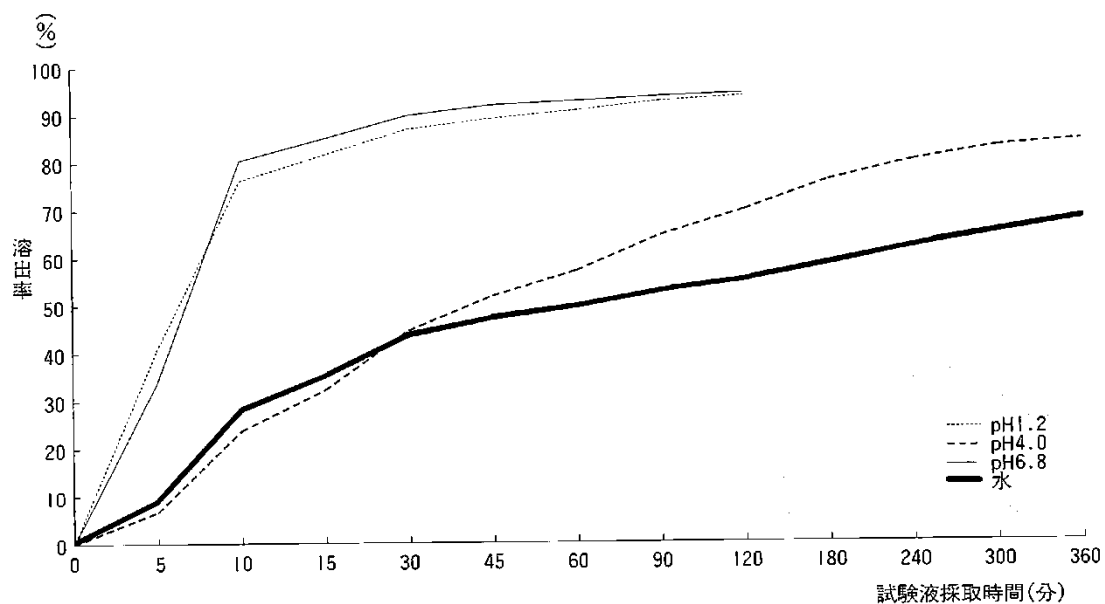
(1) カプセル 100 mg

局外規「セフチブテンカプセル」の溶出試験による¹⁾。

試験液：水，pH 1.2，pH 4.0，pH 6.8（基準液）

回転数：50 rpm

界面活性剤：使用せず



図Ⅳ－1 溶出試験（カプセル 100 mg）

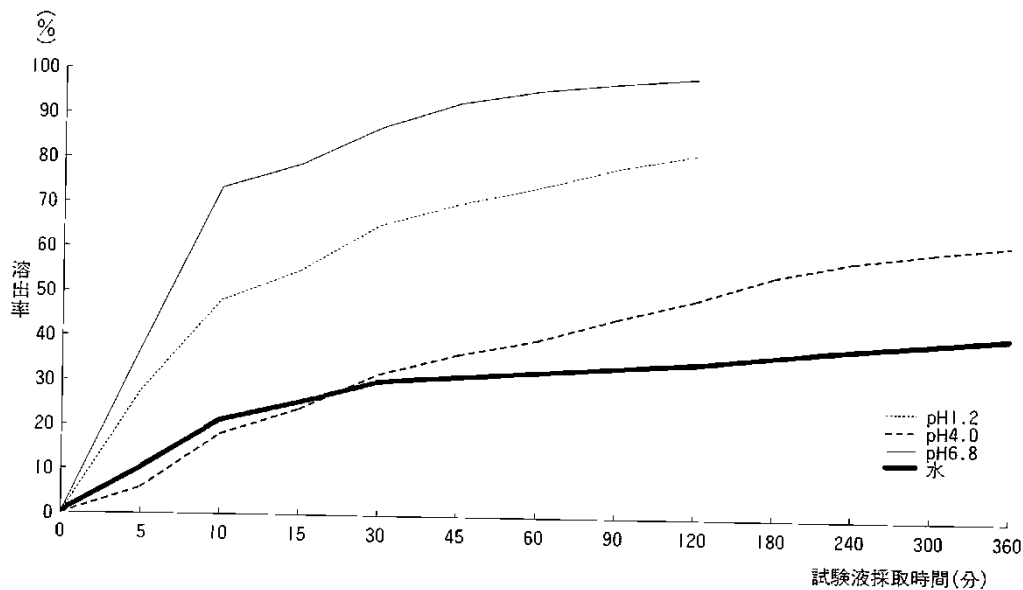
(2) カプセル 200 mg

局外規「セフチブテンカプセル」の溶出試験による¹⁾。

試験液：水、pH 1.2, pH 4.0, pH 6.8（基準液）

回転数：50 rpm

界面活性剤：使用せず



図IV-2 溶出試験（カプセル 200 mg）

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

薄層クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

局外規第四部「セフチブテンカプセル」の力価試験による。

抗生物質の微生物学的力価試験法（円筒平板法）

11. 力価

本剤の力価は、セフチブテン ($C_{15}H_{14}N_4O_6S_2$: 410.42) としての量を質量（力価）で示す。

標準セフチブテン ($C_{15}H_{14}N_4O_6S_2 \cdot HCl \cdot H_2O$) の 1.133 mg は 1 mg（力価）を含有する。

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

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>

本剤に感性の淋菌，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，モルガネラ・モルガニー，プロビデンシア・レットゲリ，インフルエンザ菌

<適応症>

- 急性気管支炎，慢性呼吸器病変の二次感染
- 膀胱炎，腎盂腎炎，前立腺炎（急性に限る）
- 尿道炎

2. 用法及び用量

〔急性気管支炎，慢性呼吸器病変の二次感染，膀胱炎，腎盂腎炎，前立腺炎（急性に限る）の場合〕

通常，成人にはセフトブテン水和物として1回200 mg（力価）を1日2回経口投与する。

〔尿道炎の場合〕

通常，成人にはセフトブテン水和物として1回100 mg（力価）を1日3回経口投与する。

なお，年齢及び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>

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。

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

1) 疾患別臨床効果

承認時における一般臨床試験での有効性評価対象例は327例であり，有効率は77.1%（252例）であった²⁾。

表V-1 疾患別有効率

疾患名	有効性評価対象例数	有効例数	有効率* (%)
急性気管支炎	14	11	78.6
慢性呼吸器病変の二次感染	158	120	75.9
膀胱炎（複雑性を除く）	6	4	—
複雑性膀胱炎	69	52	75.4
腎盂腎炎	33	24	72.7
前立腺炎（急性に限る）	27	25	92.6
尿道炎	20	16	80.0
合 計	327	252	77.1

*：有効率（%）＝有効例数/有効性評価対象例数×100

塩野義製薬集計；松本哲朗ほか：Chemotherapy, 1989, **37** (S-1), 513を含む計77文献

2) 分離菌別細菌学的効果

承認時における一般臨床試験での評価対象株は 692 株であり, 菌消失率は 92.2% (638 株) であった²⁾。

表 V-2 分離菌別細菌学的効果

分離菌	評価対象株数	消失株数	消失率* (%)
淋菌	67	67	100
大腸菌	306	292	95.4
クレブシエラ属	99	91	91.9
エンテロバクター属	34	24	70.6
セラチア属	50	39	78.0
プロテウス属	34	34	100
モルガネラ・モルガニー	7	7	—
プロビデンシア・レットゲリ	4	4	—
インフルエンザ菌	91	80	87.9

* : 消失率 (%) = 消失株数/評価対象株数 × 100

塩野義製薬集計 ; 松本哲朗ほか : Chemotherapy, 1989, **37** (S-1), 513 を含む計 77 文献

(3) 臨床薬理試験

健康成人 18 例に対して本剤 10*, 20*, 25*, 50*, 100, 200 mg (力価) 単回投与, 健康成人 6 例に対して 1 回 100 mg (力価) 1 日 2 回*14 日間及び 1 回 200 mg (力価) 1 日 2 回 7 日間連続投与を行い, 本剤の忍容性を検討した。

この結果, 自覚症状, 他覚所見, 血液学的検査, 血液生化学検査, 尿検査, 止血・凝固系等において本剤によると思われる異常は認められなかった³⁾。

* : 承認外用法・用量 (12 頁「2. 用法及び用量」の項参照)

中島光好ほか : Chemotherapy, 1989, **37** (S-1), 78

(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

1) 無作為化並行用量反応試験

二重盲検群間比較試験による用量設定試験

複雑性尿路感染症 (グラム陰性菌) を対象とし, 本剤 400 mg (力価) /日 (分 2), 600 mg* (力価) /日 (分 3) 又は CCL 1500 mg (力価) /日 (分 3) を原則として 5 日間経口投与した。その結果, 複雑性尿路感染症に対する本剤の至適用量は, 400 mg (力価) /日 (分 2) と判断された⁴⁾。

* : 承認外用法・用量 (12 頁「2. 用法及び用量」の項参照)

表V-3 用量設定比較試験

対象疾患	用法・用量		有効率*1 (%)
複雑性尿路感染症	セフテム	400 mg (力価) 〔200 mg (力価) × 2 回/日〕	91.2 (31/34)
	セフテム	600 mg*2 (力価) 〔200 mg (力価) × 3 回/日〕	92.2 (47/51)
	CCL	1500 mg (力価) 〔500 mg (力価) × 3 回/日〕	85.4 (41/48)

*1：有効率 (%) = 有効例数/有効性評価対象例数 × 100

*2：承認外用法・用量 (12 頁「2. 用法及び用量」の項参照)

熊澤浄一ほか：西日本泌尿器科，1990, **52** (7), 904

2) 比較試験

CCL を対照薬として実施した二重盲検比較試験の成績は下表のとおりである。

表V-4 比較臨床試験

対象疾患	用法・用量		投与期間	有効率*1 (%)
慢性気道感染症 ⁵⁾	セフテム	400 mg (力価) /日 (分 2)	14 日	71.8 (51/71)
	CCL	1500 mg (力価) /日 (分 3)	14 日	71.6 (53/74)
複雑性尿路感染症 ⁶⁾	セフテム	300 mg*2 (力価) /日 (分 3)	5 日	61.0 (72/118)
	CCL	1500 mg (力価) /日 (分 3)	5 日	80.2 (89/111)
複雑性尿路感染症 ⁷⁾ (グラム陰性菌)	セフテム	400 mg (力価) /日 (分 2)	5 日	87.4 (97/111)
	CCL	1500 mg (力価) /日 (分 3)	5 日	78.7 (74/94)

*1：有効率 (%) = 有効例数/有効性評価対象例数 × 100

*2：承認外用法・用量 (12 頁「2. 用法及び用量」の項参照)

那須 勝ほか：Chemotherapy, 1989, **37** (S-1), 619

熊澤浄一ほか：Chemotherapy, 1989, **37** (S-1), 644

熊澤浄一ほか：西日本泌尿器科，1990, **52** (7), 921

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）

1992年10月2日の承認から1998年10月1日までの6年間にわたり市販後調査を実施した結果、2204施設から10888例を収集した。

① 疾患別有効率

有効性評価対象例は10503例であり、有効率は88.6%（9304例）であった。

表V-5 疾患別有効率

疾患名	有効性評価対象例数	有効例数	有効率* (%)
急性気管支炎	2971	2655	89.4
慢性呼吸器病変の二次感染	821	664	80.9
腎盂腎炎	571	501	87.7
膀胱炎	5811	5205	89.6
前立腺炎（急性に限る）	276	228	82.6
尿道炎	53	51	96.2
合 計	10503	9304	88.6

*：有効率（%）＝有効例数/有効性評価対象例数×100

② 分離菌別細菌学的効果

評価対象株は1258株であり、菌消失率は91.1%（1146株）であった。

表V-6 分離菌別細菌学的効果

分離菌	評価対象株数	消失株数	消失率* (%)
淋菌	23	23	100
大腸菌	908	855	94.2
クレブシエラ属	124	103	83.1
エンテロバクター属	46	32	69.6
セラチア属	38	27	71.1
プロテウス属	56	53	94.6
モルガネラ・モルガニー	15	12	80.0
プロビデンス・レットグリー	6	5	—
インフルエンザ菌	42	36	85.7

*：消失率（%）＝消失株数/評価対象株数×100

③ 安全性

37～38頁「表Ⅷ-1 副作用（臨床検査値異常変動を含む）の発現状況」参照

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. 薬理学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

1) 作用部位

細菌の細胞壁

2) 作用機序

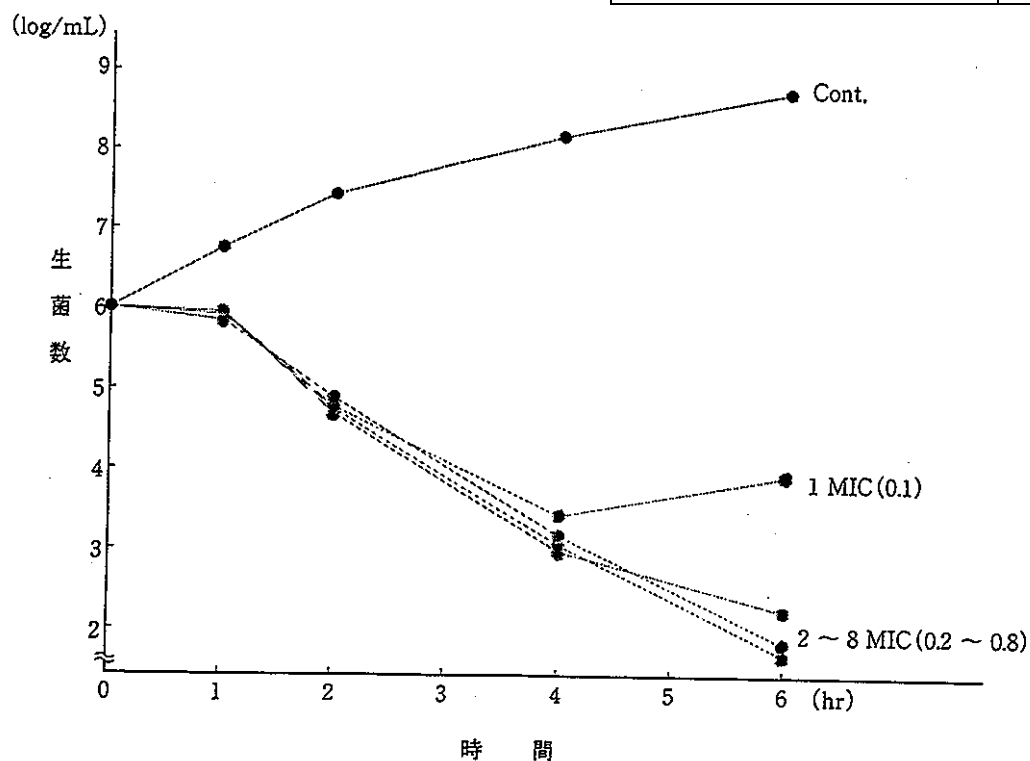
細菌の細胞壁合成を阻害することにより抗菌作用を発揮し、その作用は殺菌的である⁸⁾。

① 殺菌作用 (*in vitro*)

ア. CETB 連続作用時の生菌数変化

CETB 1 MIC 以上連続作用により生菌数は減少し、4 時間で 99%の殺菌率を示した⁹⁾。

試験菌	MIC	培地
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	0.1 µg/mL	Mueller-Hinton broth
培地内薬剤濃度		作用時間
1, 2, 4, 8 MIC		6 時間

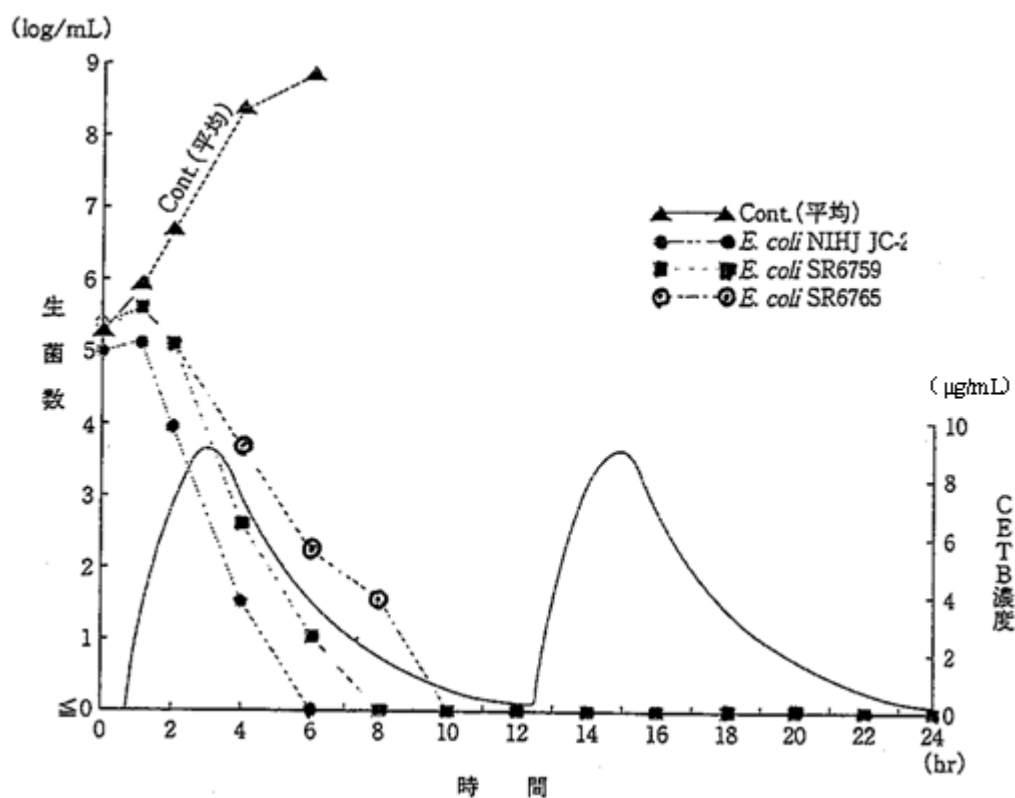


図VI-1 連続作用時の生菌数変化

イ．成人血中濃度 simulation 時の生菌数変化

成人に CETB 200 mg（力価）投与したときの血中濃度を 2 回 simulation して，CETB を培地内で *E. coli* に作用させると，生菌数は速やかに減少し，2 回目の作用により細菌は再増殖しなかった¹⁰⁾。

試験菌と MIC	培地
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2 0.2 µg/mL <i>E. coli</i> SR6759 0.39 µg/mL <i>E. coli</i> SR6765 0.39 µg/mL	Mueller-Hinton broth
培地内薬剤濃度	作用時間
成人血中濃度（200 mg）に simulation した CETB 濃度	12 時間 × 2



図VI-2 成人血中濃度 simulation 時の生菌数変化

② 抗菌スペクトル (*in vitro*)

CETB は緑膿菌を除く広範囲のグラム陰性菌に抗菌スペクトルを有する^{11,12)}。

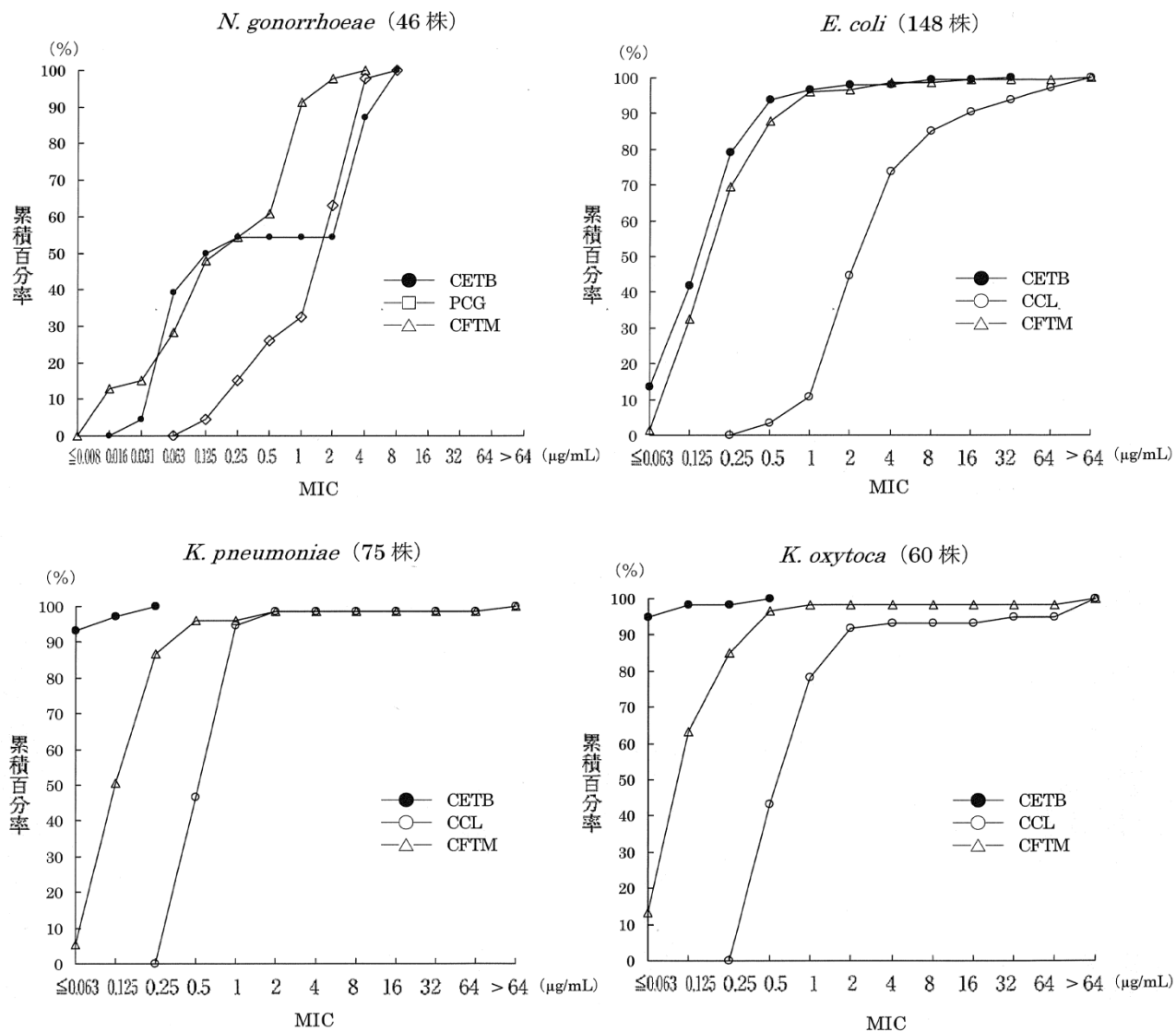
表VI-1 CETB の抗菌スペクトル

好気性菌					
グラム陰性菌		MIC ($\mu\text{g/mL}$)		MIC ($\mu\text{g/mL}$)	
	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0.006	グラム陰性菌	<i>Staphylococcus aureus</i> 209P JC *	> 100
	<i>Neisseria meningitidis</i> *	0.012		<i>Staphylococcus aureus</i> Smith *	> 100
	<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 10211	0.025		<i>Staphylococcus epidermidis</i> *	> 100
	<i>Escherichia coli</i> NIH JC-2	0.2		<i>Streptococcus pyogenes</i> S-23 *	0.39
	<i>Escherichia coli</i> K-12	0.1		<i>Streptococcus pyogenes</i> C-203 *	0.39
	<i>Citrobacter freundii</i> NIH 10018-68*	0.78		<i>Enterococcus faecalis</i> *	> 100
	<i>Salmonella typhi</i> T-287*	0.013		<i>Streptococcus pneumoniae</i> I *	3.13
	<i>Salmonella paratyphi</i> A *	0.013		<i>Streptococcus pneumoniae</i> II *	3.13
	<i>Salmonella enteritidis</i> *	0.013		<i>Streptococcus pneumoniae</i> III *	3.13
	<i>Salmonella enteritidis</i> *	0.2		<i>Bacillus subtilis</i> ATCC6633*	6.25
	<i>Shigella dysenteriae</i> EW-7*	0.2			
	<i>Shigella sonnei</i> EW-33*				
	<i>Klebsiella pneumoniae</i> NCTC 9632	0.013	嫌気性菌		
	<i>Enterobacter cloacae</i> NCTC 9394	0.78	グラム陰性菌	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> ATCC 27337*	3.13
	<i>Enterobacter aerogenes</i> NCTC 10006	0.78		<i>Streptococcus intermedius</i> ATCC 27335*	25
	<i>Hafnia alvei</i> NCTC 9540*	0.1		<i>Staphylococcus saccharolyticus</i> ATCC 13953*	12.5
	<i>Serratia marcescens</i> IFO 3736	0.1		<i>Propionibacterium acnes</i> ATCC 11828*	1.56
	<i>Proteus mirabilis</i> 1287	0.013		<i>Eubacterium lentum</i> ATCC 25559*	> 200
	<i>Proteus vulgaris</i> OX-19	0.025		<i>Clostridium perfringens</i> ATCC 13123*	1.56
	<i>Morganella morganii</i> Kono	0.05			
	<i>Providencia rettgeri</i> NIH96	≤ 0.006		<i>Bacteroides fragilis</i> GAI 0558*	> 200
	<i>Providencia alcalifaciens</i> NIH118*	≤ 0.006		<i>Bacteroides vulgatus</i> ATCC 8482*	0.20
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> No. 12*	50		<i>Bacteroides distasonis</i> ATCC 8503*	0.39
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NC-5*	100	<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> ATCC 29741 *	50	
	<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> Ac-54*	12.5	<i>Bacteroides uniformis</i> GAI 5466*	3.13	
			<i>Prevotella melaninogenica</i> ATCC 29147*	0.05	
			<i>Prevotella intermedia</i> ATCC 25611 *	0.39	
			<i>Fusobacterium nucleatum</i> ATCC 25586*	0.78	
			<i>Fusobacterium mortiferum</i> GAI 5576*	3.13	
		<i>Porphyromonas asaccharolytica</i> ATCC 25260*	≤ 0.025		
		<i>Veillonella parvula</i> ATCC 10790*	3.13		

MIC：日本化学療法学会標準法に準じて測定（接種菌量 10^6 個/mL）

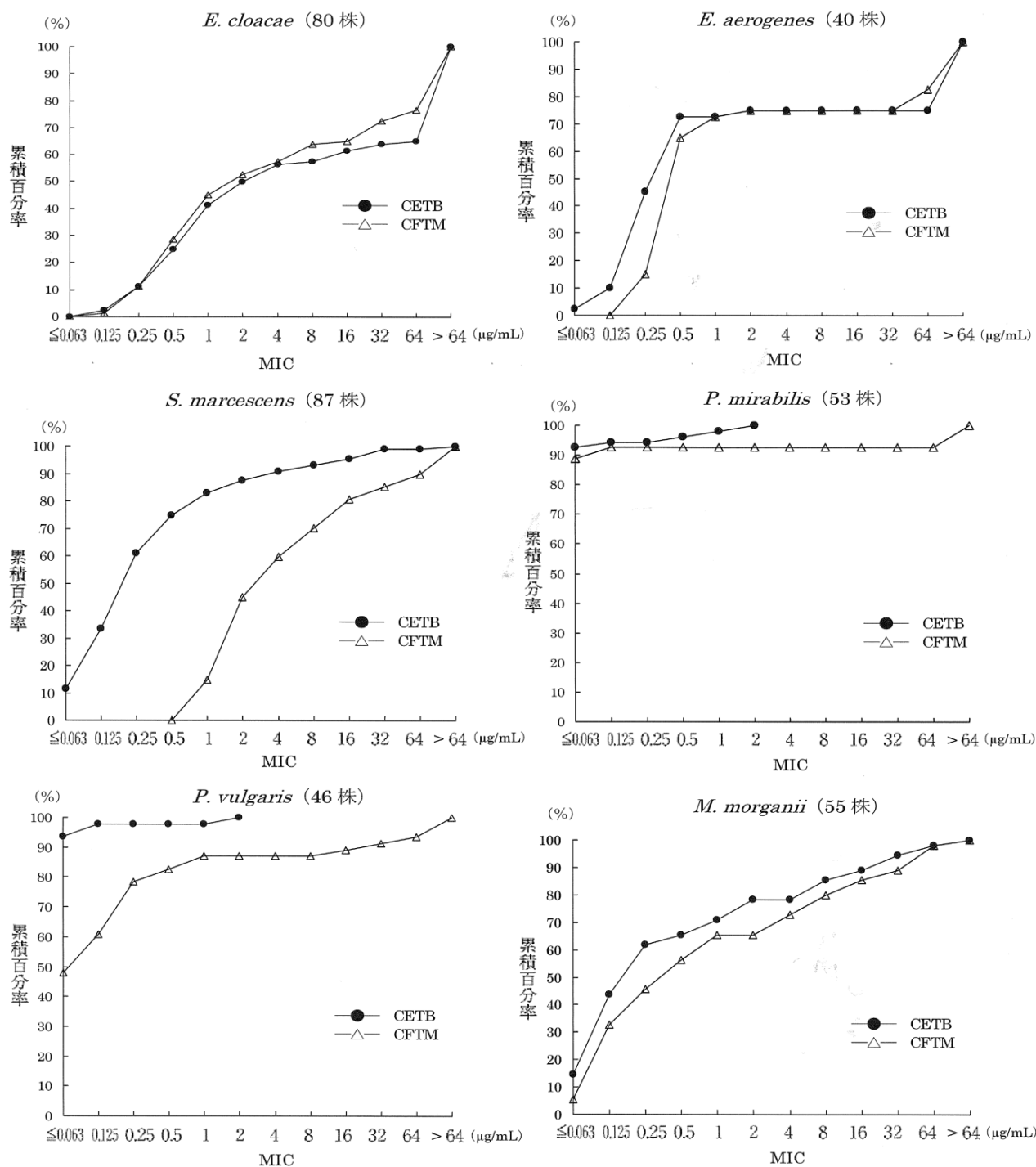
*：承認外菌種

③ 臨床分離株に対する抗菌力 (*in vitro*)¹³⁾



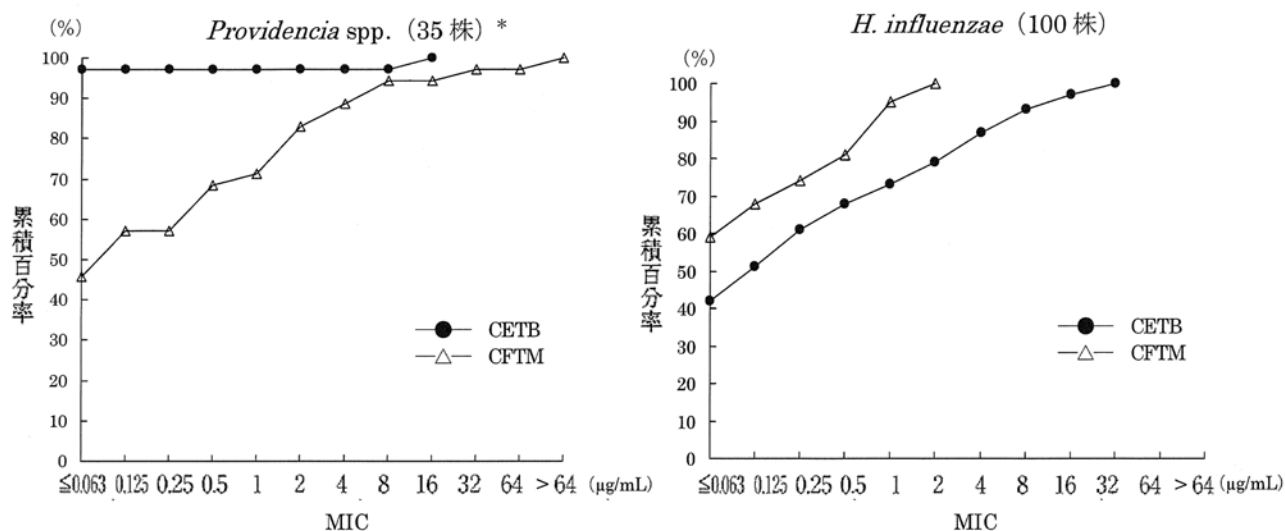
MIC 測定：CLSI に準じた微量液体希釈法又は寒天平板希釈法で測定

図VI-3 臨床分離株に対する MIC 分布 (1)



MIC 測定：CLSI に準じた微量液体希釈法で測定

図VI-3 臨床分離株に対する MIC 分布 (2)



MIC 測定：CLSI に準じた微量液体希釈法で測定

*： *Providencia* spp. 35 株の内訳は *P. rettgeri* 19 株， *P. stuartii* 16 株であり， CETB の承認菌種は *P. rettgeri* のみである。

図VI-3 臨床分離株に対する MIC 分布 (3)

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 感染治療効果

① マウス実験的腹腔内感染症に対する治療効果 ¹¹⁾

動物：マウス (ddY 系)，雄，体重 18 ～ 20 g， $n = 10$

試験方法：感染菌を腹腔内に接種，2 時間後薬剤を 1 回経口投与

判定方法：感染 7 日後の生存率から 50%有効量 (ED₅₀) を算出

MIC：日本化学療法学会標準法に準じて測定

表VI-2 マウス腹腔内感染に対する治療効果

試験菌株	攻撃菌量 (cells/マウス)	ムチン	薬剤名	ED ₅₀ (mg/マウス) [95%信頼限界]	MIC (μg/mL)
<i>E. coli</i> KC-14	1.7×10^4	+	CETB	0.0021 [0.0017 ～ 0.0024]	0.1
			CFIX	0.026 [0.022 ～ 0.030]	0.2
			CCL	0.040 [0.033 ～ 0.047]	0.78
<i>K. pneumoniae</i> KC-1	4.4×10^3	+	CETB	0.0049 [0.0035 ～ 0.0069]	0.013
			CFIX	0.015 [0.011 ～ 0.020]	0.025
			CCL	0.098 [0.071 ～ 0.14]	0.39
<i>P. mirabilis</i> 434	5.8×10^6	+	CETB	0.0016 [0.0012 ～ 0.0022]	0.025
			CFIX	0.0083 [0.0055 ～ 0.0125]	0.013
			CCL	0.052 [0.040 ～ 0.066]	1.56
<i>S. marcescens</i> T-55	6.1×10^6	+	CETB	0.0049 [0.0031 ～ 0.0076]	0.1
			CFIX	0.0081 [0.0034 ～ 0.019]	0.2
			CCL*	> 3.0	50

*： *S. marcescens* は承認外菌種

② マウス実験的呼吸器感染症に対する治療効果¹¹⁾

動物：マウス（ddY系），雄，体重 18 ～ 20 g, $n = 10$

試験方法：*K. pneumoniae* DT-S, 10^9 CFU/mL 菌液を噴霧感染，感染 15 時間後から，1 日 3 回 7 日間，計 21 回経口投与

判定方法：（SD₅₀^注）感染 8 日後の生存率から算出

（ED₅₀）感染 8 日後での肺あたりの生菌数が 10^2 cells 未満のものを有効と判定し，有効率から算出

MIC：日本化学療法学会標準法に準じて測定

表VI-3 マウス呼吸器感染に対する治療効果

試験菌株	試験薬剤	SD ₅₀ ^注 (mg/マウス) [95%信頼限界]	ED ₅₀ (mg/マウス) [95%信頼限界]	MIC (μg/mL)
<i>K. pneumoniae</i> DT-S	CETB	0.014 [0.0086 ～ 0.022]	0.23 [0.11 ～ 2.95]	0.025
	CFIX	0.028 [0.016 ～ 0.049]	0.16 [0.080 ～ 0.58]	0.025
	CCL	0.92 [0.80 ～ 1.09]	> 3.0	0.39

注：50%生存率

③ マウス実験的尿路感染症に対する治療効果¹¹⁾

動物：マウス（ddY系），雌，体重 18 ～ 20 g, $n = 8$

試験方法：*P. mirabilis* 434, 5×10^3 CFU/0.125 mL を経尿道接種，感染 4 時間後 1 回経口投与

判定方法：感染 24 時間後の腎内生菌数が 10^4 CFU/g 未満を有効と判定し，有効率から ED₅₀ を算出

MIC：日本化学療法学会標準法に準じて測定

表VI-4 マウス尿路感染に対する治療効果

試験菌株	試験薬剤	ED ₅₀ (mg/マウス) [95%信頼限界]	MIC (μg/mL)
<i>P. mirabilis</i> 434	CETB	0.010 [0.0015 ～ 0.027]	0.025
	CFIX	0.0079 [0.0028 ～ 0.016]	0.013
	CCL	0.064 [0.036 ～ 0.14]	1.56

2) ペニシリン結合蛋白（PBP）に対する親和性（*in vitro*）

CETB は *E. coli* の隔壁合成酵素である PBP-3 に対する親和性が強かった。

このことが，CETB が *E. coli* に強い抗菌力を示す原因と考えられた¹⁴⁾。

表VI-5 *E. coli* K12 の PBP に対する CETB, CEX の親和性（ID₅₀^{*}, μg/mL）

薬剤 \ PBP	1a	1bs	2	3	4	5	6
CETB	20	6	> 400	0.025	> 400	> 400	> 400
CEX	0.062	> 12.5	6.3	1.0	2.3	> 12.5	> 12.5

*：¹⁴C-標識 PCG の PBP への結合を 50%阻止するのに必要な薬剤濃度

3) β -lactamase に対する安定性 (*in vitro*)

各種グラム陰性菌の β ラクタマーゼに対する β ラクタム剤の安定性を、ペニシリナーゼでは ABPC を、セファロスポリナーゼでは CER を 100 とした場合の相対加水分解速度で示した。CETB はペニシリナーゼに対してもセファロスポリナーゼに対しても安定であった¹⁵⁾。

表 VI-6 β -lactamase に対する安定性

産生菌株		リッチモンド の分類*1	相対加水分解速度（％）					
			ABPC	CER [#]	CETB	CFIX	CFTM	CXM
ペニシリンナーゼ型	<i>E. coli</i> 121	Ⅱ	100	1064.0	< 0.1	13.7	17.7	< 0.1
	<i>P. mirabilis</i> GN 79	Ⅱ	100	16.3	< 0.1	3.7	3.6	< 0.1
	<i>E. coli</i> ML 1410（RGN 823）	Ⅲ	100	21.6	< 0.1	0.4	0.2	< 0.1
	<i>K. pneumoniae</i> GN 69*2	Ⅳ	100	17.7	< 0.1	3.5	0.2	< 0.1
	<i>E. coli</i> ML 1410（RGN 238）	Ⅴ	100	18.0	< 0.1	3.3	9.1	2.9
セファロリンナーゼ型	<i>E. coli</i> 35	Ⅰ	63.3	100	< 0.1	13.6	2.7	< 0.1
	<i>C. freundii</i> GN 346*3	Ⅰ	< 0.1	100	< 0.1	4.0	1.1	< 0.1
	<i>P. rettgeri</i> GN 624	Ⅰ	< 0.1	100	< 0.1	3.3	1.2	< 0.1
	<i>P. inconstans</i> GN 627*4	Ⅰ	< 0.1	100	< 0.1	3.2	2.6	< 0.1
	<i>P.morganii</i> GN 125	Ⅰ	< 0.1	100	< 0.1	< 0.1	2.6	< 0.1

*1 : グラム陰性菌の産生するセファロスポリナーゼ型 β ラクタマーゼを I 型とし、ペニシリナーゼ型 β ラクタマーゼを II ~ V 型の 4 群に分ける分類

*2 : ABPC は承認外菌種

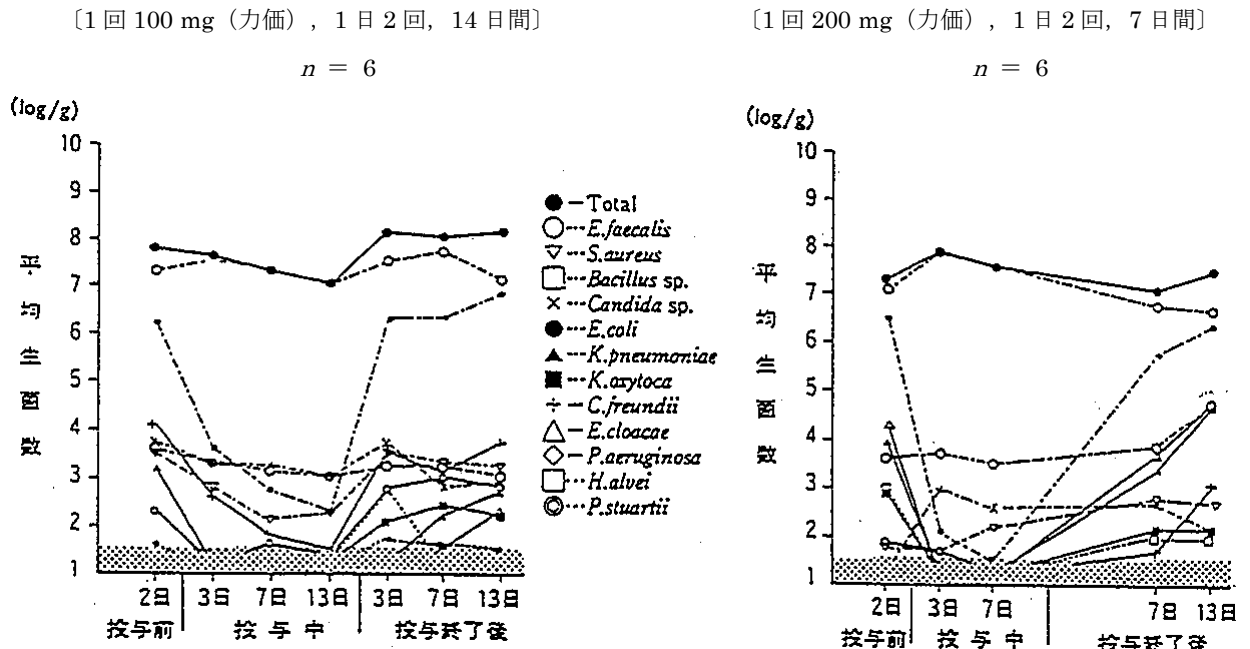
*3 : ABPC, CETB 及び CFIX は承認外菌種

*4 : CETB は承認外菌種

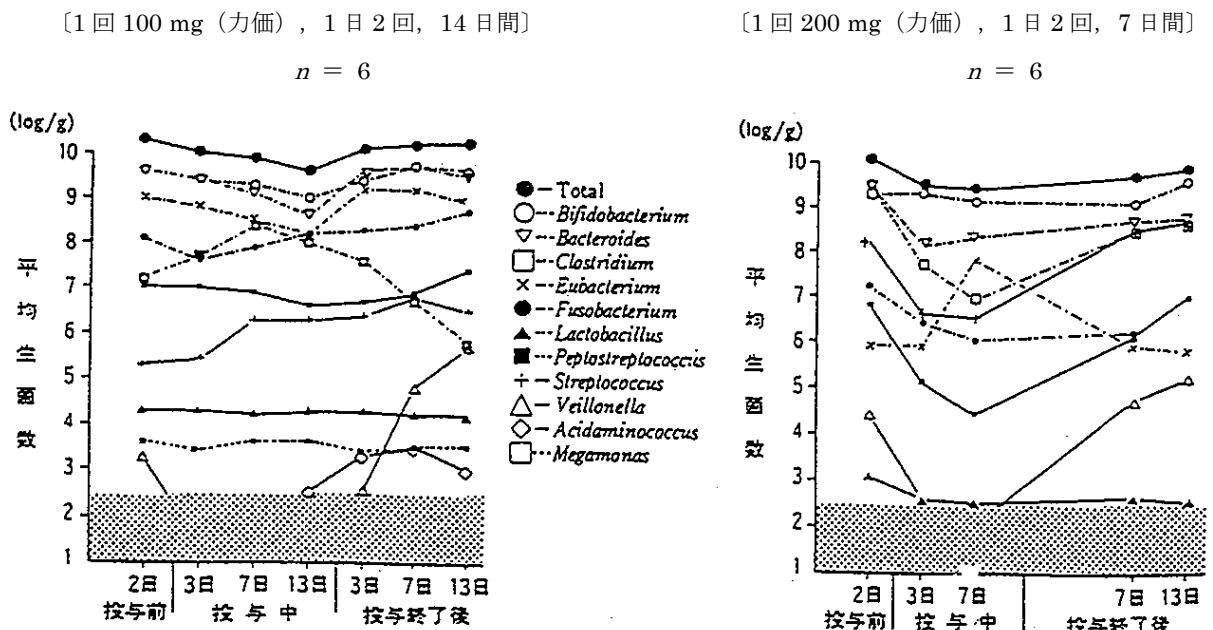
: CER は販売中止

4) 腸内細菌叢に及ぼす影響

健康成人男性に CETB 1 回 100 mg (力価), 1 日 2 回, 14 日間及び 1 回 200 mg (力価), 1 日 2 回, 7 日間投与して腸内細菌叢に及ぼす影響を検討した。両投与法とも同様な結果であった。CETB 投与中に CETB に感性の好気性菌種 *E. coli*, *Klebsiella* 属, *E. cloacae*, *C. freundii* 等の菌量の減少が認められたが, 投与終了 7 日目にはほぼ回復し, 更に 13 日目には完全に回復した。嫌気性菌にはほとんど影響は認められなかった。なお, 全体の菌量の減少はわずかであった³⁾。



図VI-4 腸内好気性菌に及ぼす影響



図VI-5 腸内嫌気性菌に及ぼす影響

(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

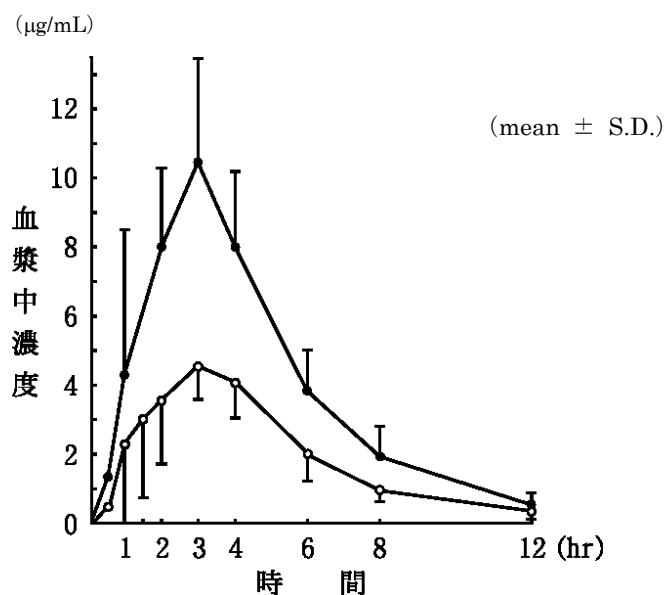
(1) 治療上有効な血中濃度

(2) 最高血中濃度到達時間

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人空腹時単回投与

健康成人に 100 mg（力価）及び 200 mg（力価）を空腹時単回経口投与したときの血漿中薬物濃度及び薬物動態パラメータを図Ⅶ－1・表Ⅶ－1 に示す³⁾。



図Ⅶ－1 空腹時単回経口投与時の血漿中濃度（健康成人）

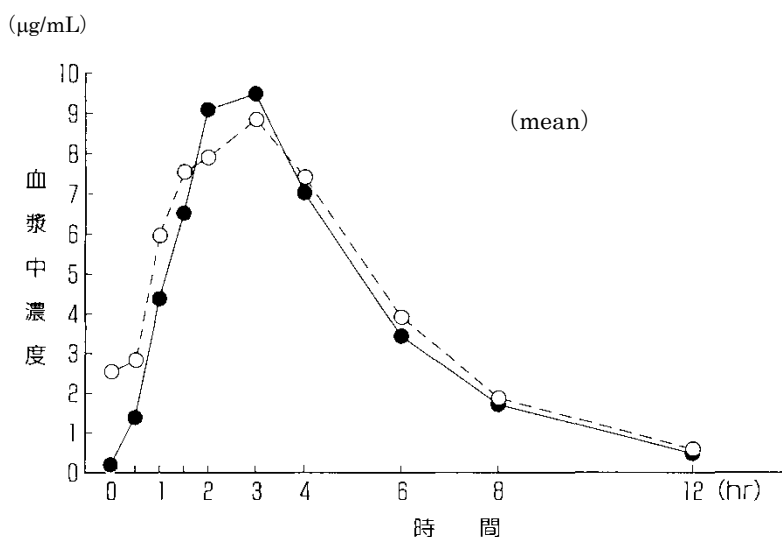
表Ⅶ－1 空腹時単回経口投与時の薬物動態パラメータ（健康成人）

記号	投与量 〔mg（力価）〕	<i>n</i>	<i>C</i> _{max} (μg/mL)	<i>T</i> _{max} (hr)	AUC _{0-12 hr} (μg・hr/mL)	<i>T</i> _{1/2} (hr)
○	100	6	5.6 ± 0.7	2.8 ± 0.9	23.1 ± 3.1	1.5 ± 0.2
●	200		11.6 ± 2.0	2.6 ± 0.7	48.3 ± 5.7	1.9 ± 0.3

（測定法：bioassay）（mean ± S.D.）

2) 健康成人空腹時連続投与

健康成人に1回200 mg（力価）1日2回7日間連続投与では、 C_{max} は初回投与10.6 $\mu\text{g/mL}$ 、最終投与10.9 $\mu\text{g/mL}$ と変わらず、蓄積性は認められなかった³⁾。



図Ⅶ-2 空腹時連続経口投与時の血漿中濃度（健康成人）

表Ⅶ-2 空腹時連続経口投与時の薬物動態パラメータ（健康成人）

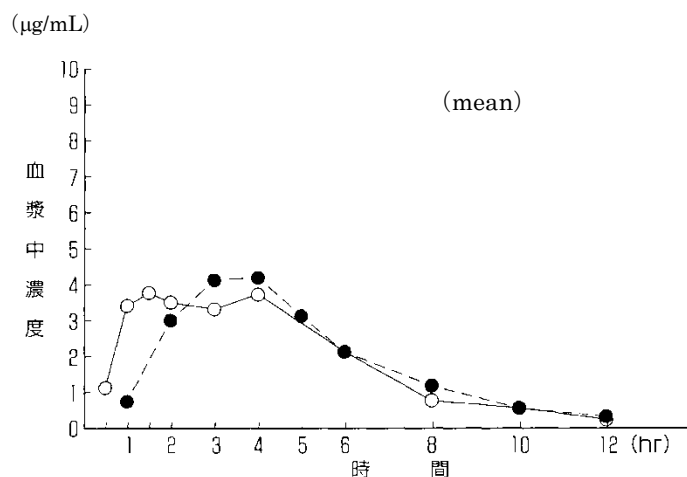
記号	投与回数	<i>n</i>	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T_{max} (hr)	$AUC_{0-12\text{ hr}}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	$T_{1/2}$ (hr)
●	1投目	6	10.6	2.4	45.6	1.77
○	13投目		10.9	2.4	48.7	2.20

（測定法：bioassay）（mean）

3) 食事の影響^{3,16)}

① 軽食〔パン食：530 kcal（2226 kJ）〕

健康成人6例に100 mg（力価）をクロスオーバー法により空腹時及び食後単回経口投与したときの血漿中薬物濃度及び薬物動態パラメータを図Ⅶ-3、28頁の表Ⅶ-3示す。軽食程度の食事摂取では吸収が若干遅れるだけで食事の影響は少なかった³⁾。



図Ⅶ-3 空腹時又は食後単回経口投与時の血漿中濃度（健康成人）

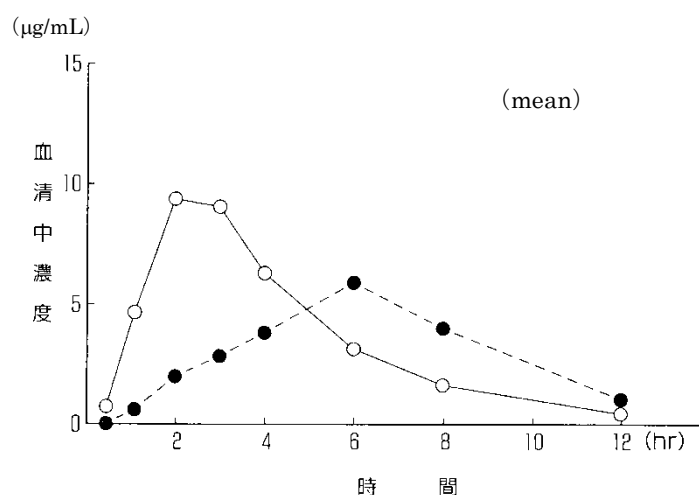
表Ⅶ-3 空腹時又は食後単回経口投与時の薬物動態パラメータ（健康成人）

記号	投与条件	投与量 [mg（力価）]	<i>n</i>	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-12 hr} (μg・hr/mL)	T _{1/2} (hr)
○	空腹時	100	6	6.1	2.6	24.2	1.6
●	食後	100		5.1	3.2	23.2	1.7

（測定法：bioassay）（mean）

② 普通食〔米食：850 kcal（3570 kJ）〕

健康成人 6 例に 200 mg（力価）をクロスオーバー法により空腹時及び食後単回経口投与したときの血清中薬物濃度及び薬物動態パラメータを図Ⅶ-4、表Ⅶ-4 に示す。普通食摂取では AUC が低くなり、T_{1/2} が延長し、AUC が減少するなど食事の影響が若干認められた¹⁶⁾。



図Ⅶ-4 空腹時又は食後単回経口投与時の血清中濃度（健康成人）

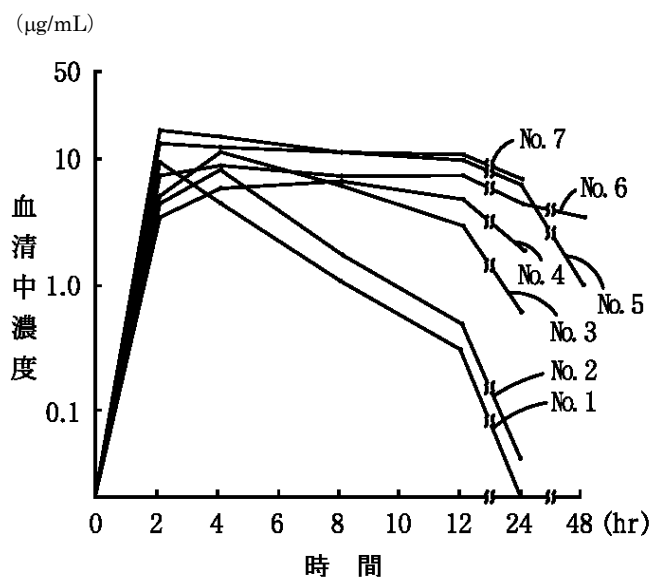
表Ⅶ-4 空腹時又は食後単回経口投与時の薬物動態パラメータ（健康成人）

記号	投与条件	投与量 [mg（力価）]	<i>n</i>	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-12 hr} (μg・hr/mL)	T _{1/2} (hr)
○	空腹時	200	6	10.8	2.3	43.2	1.7
●	食後	200		6.3	4.7	35.5	2.2

（測定法：HPLC）（mean）

4) 腎機能障害患者

腎機能障害患者に 200 mg（力価）を食後単回経口投与したときでは、腎機能の低下に伴い、 $T_{1/2}$ は延長し、AUC は増加した¹⁷⁾。



図Ⅶ-5 食後単回経口投与時の血清中濃度（腎機能障害患者）

表Ⅶ-5 食後単回経口投与時の薬物動態パラメータ（腎機能障害患者）

腎機能	No.	Ccr (mL/min)	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-∞} (μg・hr/mL)	T _{1/2} (hr)
正常群	1	131	13.76	0.76	38.70	1.93
	2	90	9.14	3.25	45.63	1.17
中等度障害群	3	38.3	11.82	3.71	101.07	3.54
	4	31.4	6.67	6.76	117.70	6.88
高度障害群	5	< 10	13.01	2.53	324.54	18.24
	6	6.8	8.37	3.70	586.14	28.88
	7	< 10	16.93	0.89	423.84	16.12

（測定法：bioassay）

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

27 頁「1. (3) 3) 食事の影響」参照

2) 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

健康成人に 100 mg（力価），200 mg（力価）を空腹時単回経口投与したときの吸収速度定数（ K_{ab} ），消失速度定数（ K_{el} ），分布容積（ V/F ）を示した¹⁸⁾。

表Ⅶ－6 薬物動態パラメータ

投与量 〔mg（力価）〕	n	K_{ab} (hr^{-1})	K_{el} (hr^{-1})	V/F (L)
100	9	0.521	0.489	8.84
200	21	0.616	0.465	9.95

(One compartment open model)

(3) バイオアベイラビリティ

26 頁「表Ⅶ－1 空腹時単回経口投与時の薬物動態パラメータ（健康成人）」参照

(4) 消失速度定数

上記「表Ⅶ－6 薬物動態パラメータ」参照

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

上記「表Ⅶ－6 薬物動態パラメータ」参照

(7) 血漿蛋白結合率

血清蛋白結合率：健康成人での血清蛋白結合率は，血清中濃度が 0.8 ～ 16 $\mu\text{g/mL}$ の範囲内では平均 65.2%とほぼ一定であった（限外ろ過法）³⁾。

3. 吸収

吸収率：約 70%³⁾（健康成人の投与後 24 時間までの尿中排泄率より推定）

〔 $n = 6$ ，投与量：25*，50*，100，200 mg（力価）〕

*：承認外用法・用量（12 頁「2. 用法及び用量」の項参照）

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

〔参 考〕

32 頁「表Ⅶ－9 ラットにおける CETB の臓器内分布」

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

200 mg（力価）経口投与後のヒト母乳中濃度はいずれの時間においても測定限界以下であった¹⁹⁾。

表Ⅶ－7 血清中及び母乳中濃度

Case No.	血清 (μg/mL)				母乳 (μg/mL)			
	1 hr	2 hr	4 hr	6 hr	1 hr	2 hr	4 hr	6 hr
1	0.04	0.7	4.7	2.0	ND	ND	ND	ND
2	0.2	2.6	5.1	3.2	ND	ND	ND	ND
3	0.07	0.5	4.4	3.0	ND	ND	ND	ND
mean	0.10	1.27	4.73	2.73	—	—	—	—
± S.D.	0.09	1.16	0.35	0.64	—	—	—	—

ND : < 0.03

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

1) 喀痰中濃度

慢性気道感染症の患者 2 例に 200 mg（力価）を経口投与し、投与後 8 ～ 12 時間までの血清中及び喀痰中濃度を測定した。

喀痰中濃度のピーク値は、0.73 及び 0.26 μg/mL で、対血清濃度比はそれぞれ 6.0 及び 3.3% であった。一般にβラクタム剤では、喀痰中对血清濃度比は約 0.1 ～ 8% であることから考えて、喀痰中移行は良好と考えられる²⁰⁾。

2) 前立腺組織内濃度

前立腺肥大患者 14 例に前立腺腺腫切除術前に 200 mg（力価）を経口投与し、組織採取時に血清中及び切除前立腺組織内濃度を測定した。

血清中濃度は 60, 120, 180 分でそれぞれ 6.62, 8.51, 8.61 μg/mL であり、前立腺組織内濃度はそれぞれ 3.78, 4.22, 2.49 μg/g であった。対血清濃度比率はそれぞれ 87, 50, 29% であった²¹⁾。

表Ⅶ－8 前立腺組織内濃度

症例	採取時間 (分)	濃度		組織/血清濃度比率 (%)
		血清 (μg/mL)	前立腺組織 (μg/g)	
1	60	9.87	2.60	26
2	60	3.36	4.95	147
平均	60	6.62	3.78	87
3	120	6.90	2.50	36
4	120	4.41	2.40	54
5	120	9.03	5.15	57
6	120	9.87	3.25	33
7	120	6.93	3.25	47
8	120	9.24	3.60	39
9	120	10.3	3.85	37
10	120	9.45	10.9	115
11	120	10.5	3.05	29
平均	120	8.51	4.22	50
12	180	8.19	2.09	25
13	180	6.72	2.15	32
14	180	12.4	3.6	29
15	180	7.14	2.10	29
平均	180	8.61	2.49	29

[参 考]

臓器内分布（ラット）

ラット（SD 系）に ^{14}C -標識 CETB 20 mg（力価）/kg を絶食下で単回経口投与した場合、大部分の組織は投与 30 分で最高値に達した。組織濃度は腎臓が最も高く、次いで血漿，肝臓，肺，脂肪の順であった²²⁾。

表Ⅶ-9 ラットにおける CETB の臓器内分布

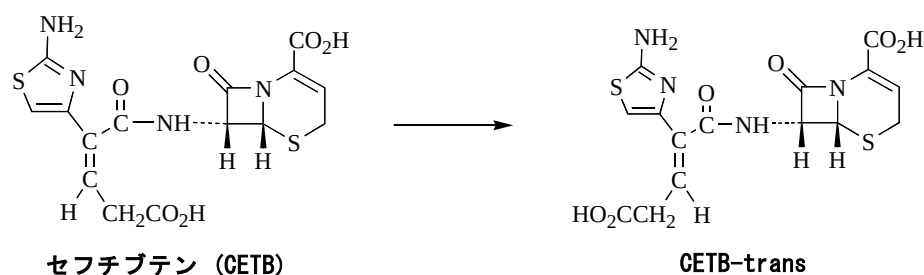
組織	濃度 ($\mu\text{g/mL or g}$)			
	15 分	30 分	4 時間	24 時間
血漿	7.25 $\pm$ 0.35	9.18 $\pm$ 1.01	0.75 $\pm$ 0.11	0.03 $\pm$ 0.00
全血	4.11 $\pm$ 0.35	5.23 $\pm$ 0.66	0.40 $\pm$ 0.07	0.01 $\pm$ 0.01
肝	5.40 $\pm$ 1.04	6.76 $\pm$ 0.95	0.67 $\pm$ 0.17	0.05 $\pm$ 0.03
肺	3.83 $\pm$ 0.79	5.28 $\pm$ 1.61	0.38 $\pm$ 0.12	0.01 $\pm$ 0.01
心	1.80 $\pm$ 0.24	2.18 $\pm$ 0.39	0.17 $\pm$ 0.03	0.01 $\pm$ 0.01
腎	33.10 $\pm$ 2.35	49.85 $\pm$ 3.96	5.45 $\pm$ 0.87	0.51 $\pm$ 0.14
脾	1.60 $\pm$ 0.71	2.00 $\pm$ 0.14	0.17 $\pm$ 0.06	0.01 $\pm$ 0.00
脳	0.12 $\pm$ 0.01	0.18 $\pm$ 0.02	0.04 $\pm$ 0.01	0.01 $\pm$ 0.01
筋肉	1.08 $\pm$ 0.20	1.68 $\pm$ 0.61	0.12 $\pm$ 0.03	0.02 $\pm$ 0.02
脂肪	1.78 $\pm$ 0.43	5.18 $\pm$ 4.06	1.53 $\pm$ 1.51	0.03 $\pm$ 0.02
骨髄	1.46 $\pm$ 0.06	2.24 $\pm$ 0.42	0.21 $\pm$ 0.04	0.01 $\pm$ 0.02
精巣	0.66 $\pm$ 0.05	1.12 $\pm$ 0.13	0.16 $\pm$ 0.02	0.00 $\pm$ 0.01
精囊	1.68 $\pm$ 0.63	2.07 $\pm$ 0.18	2.21 $\pm$ 1.17	0.06 $\pm$ 0.04

（測定法：液体シンチレーションカウンター）（ $n = 3$, mean $\pm$ S.D.）

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

経口投与時の活性代謝物として、セフチブテン（CETB）の 7 位側鎖の異性化した CETB-trans の生成が認められた（血漿中には血中濃度の約 5%，尿中には投与量の約 8%）。代謝部位は血液，組織と考えられ，代謝後尿中へ排泄される^{3,23,24)}。



図Ⅶ-6 CETB の代謝

(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

代謝物 CETB-trans の抗菌力は CETB の約 1/8 である²⁴⁾。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

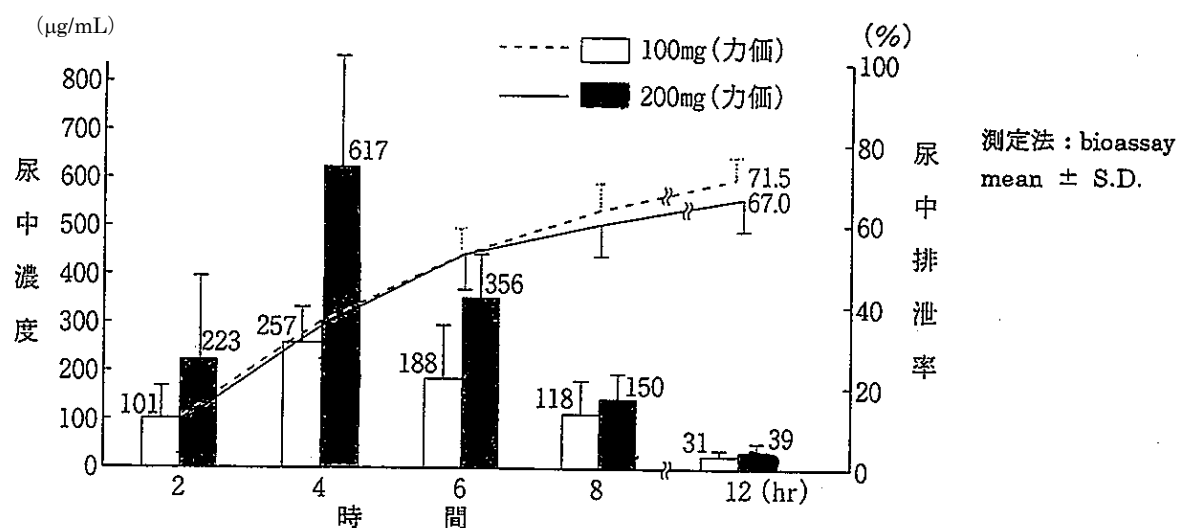
(1) 排泄部位及び経路

主として腎臓より排泄される。腎排泄機序としては糸球体ろ過のほかに尿細管分泌の関与も示唆されている¹⁶⁾。

(2) 排泄率

(3) 排泄速度

健康成人に 100 mg (力価) ($n = 9$) 及び 200 mg (力価) ($n = 21$) を空腹時単回経口投与後の尿中排泄率は、12 時間までの累積でそれぞれ 71.5% 及び 67.0% であった^{3,16,25,26)}。



図Ⅶ-7 単回経口投与時の累積尿中排泄率 (健康成人・空腹時)

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分によるショックの既往歴のある患者

（解 説）

本剤の再投与により、重篤な過敏症があらわれるおそれがある。

【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

（解 説）

本剤の投与により、過敏症があらわれるおそれがある。

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

12 頁「V. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

(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

（解 説）

本剤の投与により、過敏症があらわれるおそれがある。

(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

（解 説）

本剤の投与により、過敏症があらわれるおそれがある。

(3) 高度の腎障害のある患者〔血中濃度が持続するので、投与量を減らすか、投与間隔をあけて使用すること。（「VII. 薬物動態に関する項目」の項参照）〕

（解 説）

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

(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)

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

(5) 高齢者〔「9. 高齢者への投与」の項参照〕

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

ショックがあらわれるおそれがあるので、十分な問診を行うこと。

(解 説)

セフェム系薬剤では、副作用としてアナフィラキシーショックが起こることが知られており、ショック等のアレルギー反応を防止するために十分な問診を行うこと。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

該当しない

8. 副作用

(1) 副作用の概要

承認時における安全性評価対象例 2279 例中、副作用は 54 例（2.37%）に認められた。また、臨床検査値の異常変動は、検査を実施した安全性評価対象例 1662 例中、77 例（4.63%）に認められた²⁷⁾。

再審査終了時における安全性評価対象例 10818 例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 94 例（0.87%）に認められた。（副作用の発現頻度は、承認時、再審査終了時の成績及び自発報告等に基づく。）

(2) 重大な副作用と初期症状

(1) 重大な副作用

- 1) **ショック、アナフィラキシー（0.1%未満）**：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) **急性腎不全（0.1%未満）**：急性腎不全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い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) **偽膜性大腸炎（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。

(2) 重大な副作用（類薬）

他のセフェム系抗生物質で、次の副作用が報告されているので、症状（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。

- 1) **溶血性貧血**：溶血性貧血があらわれることがある。
- 2) **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）**：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。
- 3) **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。

(3) その他の副作用

種類 \ 頻度	0.1 ～ 1%	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^{注1}		発疹、蕁麻疹、そう痒、発熱	紅斑
血液 ^{注1}	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）、顆粒球減少	
腎臓 ^{注1}		BUN上昇、クレアチニン上昇	
肝臓 ^{注2}	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇	AI-P上昇、LDH上昇、ビリルビン上昇	
消化器	下痢、腹痛、胃痛・胃不快感	悪心・嘔吐、食欲不振	
菌交代症		口内炎	カンジダ症

頻度 種類	0.1 ～ 1%	0.1%未満	頻度不明
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		頭重感，全身倦怠感，めまい	
注 1：症状（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。			
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。			

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

承認時における安全性評価対象例 2279 例中，副作用は 54 例（2.37%）に認められた。また，臨床検査値の異常変動は，検査を実施した安全性評価対象例 1662 例中，77 例（4.63%）に認められた²⁷⁾。

再審査終了時における安全性評価対象例 10818 例中，臨床検査値の異常変動を含む副作用は 94 例（0.87%）に認められた。（副作用の発現頻度は，承認時、再審査終了時の成績及び自発報告等に基づく。）

表Ⅷ－1 副作用（臨床検査値異常変動を含む）の発現状況

時期 対象	承認時までの状況 (1986. 3 ～ 1990. 1)		使用成績調査の累計 (1992. 10. 2 ～ 1998. 10. 1)		計	
調査施設数	196		2201		2365	
安全性評価対象例数	2279		10818		13097	
副作用発現例数	131		94		225	
副作用発現件数	192		118		310	
副作用発現率 (%)	5.75		0.87		1.72	
副作用の種類	副作用の種類別発現例数・発現率 (%)					
皮膚・皮膚付属器障害	5	0.22	15	0.14	20	0.15
湿疹	0	—	1	0.01	1	0.01
蕁麻疹	0	—	2	0.02	2	0.02
水疱〔口唇〕	0	—	1	0.01	1	0.01
そう痒（症）	1	0.04	3	0.03	4	0.03
脱毛（症）	1	0.04	0	—	1	0.01
発疹	3	0.13	10	0.09	13	0.10
中枢・末梢神経系障害	6	0.26	8	0.07	14	0.11
頭痛	4	0.18	5	0.05	9	0.07
めまい	2	0.09	3	0.03	5	0.04
聴覚・前庭障害	1	0.04	1	0.01	2	0.02
耳鳴	1	0.04	1	0.01	2	0.02
精神障害	1	0.04	0	—	1	0.01
不眠（症）	1	0.04	0	—	1	0.01

時期 対象	承認時までの状況 (1986. 3 ～ 1990. 1)		使用成績調査の累計 (1992. 10. 2 ～ 1998. 10. 1)		計	
副作用の種類	副作用の種類別発現例数・発現率 (%)					
消化管障害	39	1.71	40	0.37	79	0.60
嘔気	9	0.39	4	0.04	13	0.10
嘔吐	4	0.18	2	0.02	6	0.05
下痢	14	0.61	11	0.10	25	0.19
口唇炎	1	0.04	0	—	1	0.01
口内炎	1	0.04	2	0.02	3	0.02
口渇	2	0.09	1	0.01	3	0.02
膨満〔胃〕	0	—	1	0.01	1	0.01
食欲不振	2	0.09	6	0.06	8	0.06
腹痛	13	0.57	5	0.05	18	0.14
不快感〔胃〕	4	0.18	10	0.09	14	0.11
便秘	2	0.09	1	0.01	3	0.02
肝臓・胆管系障害	44	1.93	16	0.15	60	0.46
肝機能異常	0	—	7	0.06	7	0.05
AST (GOT) 上昇	29	1.27	6	0.06	35	0.27
ALT (GPT) 上昇	34	1.49	8	0.07	42	0.32
血清ビリルビン上昇	6	0.26	0	—	6	0.05
間接ビリルビン上昇	1	0.04	0	—	1	0.01
LAP 上昇	1	0.04	0	—	1	0.01
代謝・栄養障害	17	0.75	2	0.02	19	0.15
Al-P 上昇	9	0.39	0	—	9	0.07
LDH 上昇	6	0.26	2	0.02	8	0.06
血中カリウム低下	1	0.04	0	—	1	0.01
血清アミラーゼ上昇	1	0.04	0	—	1	0.01
心拍数・心リズム障害	1	0.04	0	—	1	0.01
頻脈	1	0.04	0	—	1	0.01
呼吸器系障害	0	—	1	0.01	1	0.01
喀血	0	—	1	0.01	1	0.01
血痰	0	—	1	0.01	1	0.01
赤血球障害	2	0.09	3	0.03	5	0.04
貧血	0	—	1	0.01	1	0.01
赤血球減少	1	0.04	2	0.02	3	0.02
ヘマトクリット値減少	1	0.04	2	0.02	3	0.02
ヘモグロビン減少	2	0.09	2	0.02	4	0.03
白血球・網内系障害	20	0.88	4	0.04	24	0.18
好中球減少	1	0.04	0	—	1	0.01
好酸球増多 (症)	17	0.75	1	0.01	18	0.14
白血球減少 (症)	2	0.09	2	0.02	4	0.03
白血球増多 (症)	0	—	1	0.01	1	0.01
血小板・出血凝血障害	0	—	2	0.02	2	0.02
血小板増多 (症)	0	—	2	0.02	2	0.02
泌尿器系障害	6	0.26	6	0.06	12	0.09
血中クレアチニン上昇	2	0.09	1	0.01	3	0.02
血尿	0	—	1	0.01	1	0.01
腎機能異常	0	—	2	0.02	2	0.02
BUN 上昇	4	0.18	3	0.03	7	0.05
一般的全身障害	8	0.35	3	0.03	11	0.08
過敏症状	0	—	1	0.01	1	0.01
苦悶感〔胸内〕	1	0.04	0	—	1	0.01
発熱	1	0.04	0	—	1	0.01
倦怠 (感)	5	0.22	1	0.01	6	0.05
浮腫	1	0.04	0	—	1	0.01
ほてり	0	—	1	0.01	1	0.01
抵抗機構障害	0	—	1	0.01	1	0.01
菌交代現象	0	—	1	0.01	1	0.01

塩野義製薬社内資料 (1999)

(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

市販後の使用成績調査(1992. 10. 2 ～ 1998. 10. 1)での安全性評価対象例 10818 例について，投与中に発現した副作用発現率を患者背景要因及び治療要因の各カテゴリー間で比較したところ，下記要因で有意差が認められた ($p < 0.05$)。使用理由（疾患群）では，承認外疾患群での発現率が高く，尿路感染症群で低かった。罹病期間では，7 日以内に比べて 8 日以上で高かった。合併症の有無，既往歴の有無，アレルギー歴の有無，併用薬の有無ではそれぞれ，「あり」が「なし」より高かった。投与期間では，「1 日以上 3 日以内」で高く，「22 日以上 28 日以内」で低かった。総投与量では，特に「200 mg 以上 1200 mg 以下」で高かった。

表Ⅷ-2 患者背景要因，治療要因別副作用等の発現状況

項目	カテゴリー	安全性評価 対象例数	副作用 発現例数	副作用発現率 (%)	p 値
合 計		10818	94	0.87	
使用理由（疾患群）	呼吸器感染症群	3802	41	1.08	0.0373*
	尿路感染症群	6764	47	0.69	
	承認外疾患群	252	6	2.38	
罹病期間	3日以内	5926	42	0.71	0.0306*
	4日以上 7日以内	2561	17	0.66	
	8日以上 14日以内	946	13	1.37	
	15日以上 30日以内	614	9	1.47	
	31日以上	559	8	1.43	
	未記載	1	1	—	
	不明	211	4	1.90	
合併症の有無	あり	4825	56	1.16	0.0034*
	なし	5993	38	0.63	
既往歴の有無	あり	2035	30	1.47	0.0012*
	なし	8632	63	0.73	
	未記載	2	1	—	
	不明	149	0	0	
アレルギー歴の有無	あり	298	6	2.01	0.0249*
	なし	10387	84	0.81	
	未記載	1	1	—	
	不明	132	3	2.27	
投与期間	1 日以上 3 日以内	642	19	2.96	$\leq 0.0001^*$
	4 日以上 7 日以内	6346	38	0.60	
	8 日以上 14 日以内	2960	26	0.88	
	15 日以上 21 日以内	418	7	1.67	
	22 日以上 28 日以内	244	1	0.41	
	29 日以上 272 日以内	208	3	1.44	
総投与量 (力価)	200 mg 以上 1200 mg 以下	652	18	2.76	$\leq 0.0001^*$
	1200 mg 超 2800 mg 以下	6025	36	0.60	
	2800 mg 超 5600 mg 以下	3182	27	0.85	
	5600 mg 超 8400 mg 以下	497	8	1.61	
	8400 mg 超 72000 mg 以下	462	5	1.08	
併用薬の有無	あり	6702	75	1.12	0.0003*
	なし	4116	19	0.46	

*：検定法； χ^2 検定，有意水準 0.05（両側）

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分によるショック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）】

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

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

ショックがあらわれるおそれがあるので，十分な問診を行うこと。

副作用

(1) 重大な副作用

- 1) ショック，アナフィラキシー（0.1%未満）：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。

(3) その他の副作用

頻度 種類	0.1 ～ 1%	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^{注1}		発疹，蕁麻疹，そう痒， 発熱	紅斑

注1：症状（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。

9. 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

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕

11. 小児等への投与

低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

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，クリニテスト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

該当しない

14. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。
(PTP シートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)

15. その他の注意

該当しない

16. その他

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

表Ⅸ-1 一般薬理²⁸⁾

試験項目		動物種（系統） <i>n</i> /群	投与 経路	投与量 〔mg（力価）/kg〕	試験成績
一般症状		マウス（ddY系） 3～4/群	単回 経口	500, 1000, 2000, 4000	粗大行動に著しい影響なし
		イヌ（ビーグル） 3/群	単回 経口	400, 1000	1000 mg（力価）/kg：1例に 嘔吐
中枢神経系	自発運動	マウス（ddY系） 9～18/群	経口	200, 600, 1000, 2000	600 mg（力価）/kg以上：自 発運動の減少
	鎮痛作用	マウス（ddY系） 10/群	経口	20, 2000	影響なし
	麻酔増強作用	マウス（ddY系） 10/群	経口	200, 1000, 2000	2000 mg（力価）/kg：軽度の 麻酔増強作用
	体温	マウス（ddY系） 8/群	経口	500, 1000, 2000, 4000	2000 mg（力価）/kg以上： 軽度の体温下降作用
		ウサギ（日本白色種） 8～9/群	経口	200, 1000	影響なし
	痙攣誘発作用	マウス（ddY系） 10/群	経口	4000	影響なし
	抗痙攣作用	マウス（ddY系） 10/群	経口	200, 2000	影響なし
	脳波	イヌ（ビーグル） <i>n</i> ＝計8	経口	400, 1000	影響なし
呼吸・循環器及び 自律神経系	呼吸，血圧，心 電図	無麻酔イヌ（ビーグル） <i>n</i> ＝計8	単回 経口	40, 1000	影響なし
		麻酔ネコ 4/群	十二指 腸内	1000	影響なし
	降圧反応，瞬膜 収縮反応，血圧 反応	麻酔ネコ 4/群	十二指 腸内	1000	影響なし
	摘出右心房	モルモット（Hartley系） 6/群	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁴ mol/L	影響なし
平滑筋系	炭素末輸送能	マウス（ddY系） 10/群	単回 経口	125, 250, 500, 1000	500 mg（力価）/kg以上：軽 度の亢進
	生体位胃・回腸 運動	ウサギ （ニュージールランド白色種） 6/群	十二指 腸内	1000	軽度の亢進
	生体位子宮運 動	ラット（Wistar系） 6/群	十二指 腸内	1000	影響なし
神経・筋接合部		ラット（Wistar系） 5/群	経口	1000	影響なし
腎機能	尿量，電解質排 泄，クレアチン 排泄，尿浸透 圧，pH	ラット（Wistar系） 8/群	経口	62.5, 125, 250, 500, 1000	250 mg（力価）/kg：尿中ク レアチニンの排泄量増加 （用量依存性はなし） 1000 mg（力価）/kg：尿量の 減少

試験項目		動物種（系統） n/群	投与 経路	投与量 〔mg（力価）/kg〕	試験成績
その他	胃液分泌	ラット（Wistar 系） 10/群	十二指 腸内	40, 100, 200, 1000	1000 mg（力価）/kg：胃液分 泌量の減少
	血糖	ウサギ （ニュージーランド白色種） 6/群	経口	200, 1000	影響なし

(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

表Ⅸ-2 急性毒性試験²⁹⁾

〔LD₅₀, mg（力価）/kg〕

動物種 （系統）	性	n	投与経路
			経口
ラット （SD 系）	雄	8	> 10000
	雌	8	> 10000
イヌ （ビーグル）	雄	2	> 5000
	雌	2	> 5000

(2) 反復投与毒性試験

表Ⅸ-3 亜急性毒性・慢性毒性試験³⁰⁻³⁵⁾

動物種 （系統）	性, n/群	投与 期間	投与 経路	投与量*1	最大無 影響量*1	主な所見
ラット （SD 系）	雄雌 各 10 ～ 20/群	1 ヶ月	経口	300, 1000, 3000	300*2	1000 mg（力価）/kg/日以上：食餌効率の 低下，総蛋白質・トリグリセリド軽度 減少（雄），心臓重量の軽度減少 3000 mg（力価）/kg/日：軽度の自発運動 抑制，眼瞼下垂，カリウム軽度減少， 肝臓・脾臓重量の軽度減少（雄）
	雄雌 各 18/群	3 ヶ月	経口	300, 1000, 3000	300*2	1000 mg（力価）/kg/日以上：食餌効率の 低下（雄），結腸・回腸の軽度弛緩・ 拡張 3000 mg（力価）/kg/日：総蛋白質の軽度 減少（雄），トリグリセリド減少（雄）
イヌ （ビーグル）	雄雌 各 3 ～ 6/群	1 ヶ月	経口	200, 400, 800	800	800 mg（力価）/kg/日：著しい毒性は発 現しなかった。
	雄雌 各 3 ～ 6/群	3 ヶ月	経口	200, 400, 800	400	800 mg（力価）/kg/日：軽度流涎，尿浸 透圧の軽度上昇（雌）
ラット （SD 系）	雄雌 各 20 ～ 30/群	6 ヶ月	経口	100, 300, 1000	100*2	300 mg（力価）/kg/日以上：尿量の軽度 減少，尿比重の上昇 1000 mg（力価）/kg/日：トリグリセリド 軽度減少（雄）
イヌ （ビーグル）	雄雌 各 4 ～ 7/群	6 ヶ月	経口	150, 300, 600	300	600 mg（力価）/kg/日：検体投与前後の 流涎

*1：単位；mg（力価）/kg/日

*2：盲腸拡張を除く

(3) 生殖発生毒性試験

表Ⅲ-4 生殖・発生毒性³⁶⁻⁴⁰⁾

試験項目	動物種 (系統) 性, <i>n</i> /群	投与 経路	投与量 [mg (力価) /kg/日]	試験成績
妊娠前及び 妊娠初期	ラット (SD 系) 雌雄 各 24/群	経口	500, 1000, 2000	雌雄親動物の繁殖性, 胎児の生存性, 発育, 外部形態 への影響は認められなかった。 500 mg (力価) /kg/日以上: 軟便, 下痢 (雌雄) 2000 mg (力価) /kg/日: 体重増加抑制 (雄) 最大無影響量 親動物毒性: 500 mg (力価) /kg/日以下 繁殖性: 2000 mg (力価) /kg/日 胎 児: 2000 mg (力価) /kg/日
胎児の 器官形成期	ラット (SD 系) 雌 35/群	経口	62.5, 250, 1000, 4000	母動物の分娩, 哺育, 胎児の生存性, 出生児の生存性, 発育分化, 生殖能に異常は認められなかった。 1000 mg (力価) /kg/日以上: 出生児の体重増加抑制 4000 mg (力価) /kg/日: 胎児の発育抑制 最大無影響量 母動物毒性: 62.5 mg (力価) /kg/日以下 分娩・哺育: 4000 mg (力価) /kg/日 胎児生存性・催奇形性: 4000 mg (力価) /kg/日 発 育: 1000 mg (力価) /kg/日 出生児体重: 250 mg (力価) /kg/日 その他: 4000 mg (力価) /kg/日
	ウサギ (日本白色種) 雌 14 ~ 16/群	経口	2.5, 10, 40	生存胎児に催奇形性は認められなかった。 2.5 mg (力価) /kg/日: 母動物の盲腸重量増加 40 mg (力価) /kg/日: 母動物の体重増加抑制, 摂餌量 低下, 胎児体重の低下 最大無影響量 母動物毒性: 2.5 mg (力価) /kg/日 (盲腸重量増加を考慮) 胎児生存性・催奇形性: 40 mg (力価) /kg/日 発 育: 10 mg (力価) /kg/日
周産期及び 授乳期	ラット (SD 系) 雌 22 ~ 24/群	経口	125, 500, 2000	母動物の妊娠維持, 分娩, 哺育, F ₁ 出生児の生存性, 発育分化, 生殖能, F ₂ 胎児, F ₂ 出生児への影響は認め られなかった。 125 mg (力価) /kg/日以上: 母動物に軟便, 出生児の 離乳前の体重増加抑制 2000 mg (力価) /kg/日: 出生児の離乳後の体重増加 抑制 最大無影響量 母動物毒性: 125 mg (力価) /kg/日以下 分娩・哺育: 2000 mg (力価) /kg/日 F ₁ 出生児離乳前体重: 125 mg (力価) /kg/日以下 離乳後体重: 500 mg (力価) /kg/日 その他: 2000 mg (力価) /kg/日 F ₂ 胎児・出生児: 2000 mg (力価) /kg/日

(4) その他の特殊毒性

1) 変異原性 (*in vitro*, マウス)

細菌を用いる復帰突然変異試験・誘発突然変異頻度試験, ヒト・リンパ球培養細胞を用いる染色体異常試験及びマウス (ICR 系) 骨髓細胞を用いる染色体異常試験において CETB の変異原性は認められなかった^{41,42)}。

2) 抗原性 (マウス等)

マウス (C3H/He 系, C57BL/6J 系), ラット (Wistar 系) 及びモルモット (Hartley 系) を使用し, CETB の抗原性を比較した。CETB は免疫原性を示さず, 過敏症誘発原性も示さなかった。また, CETB は CZX との間に交差反応性が認められたが, PCG, CET, CCL, LMOX との間には交差反応性は認められなかった⁴³⁾。

3) 腎毒性 (ウサギ)

ウサギ (日本白色種) に CETB 1000 mg (力価) /kg を 1 回経口投与し, CETB の腎毒性を検討したが, 腎臓への影響は認められなかった⁴⁴⁾。

4) *in vitro* クームス試験

CETB は 40 mg (力価) /mL の高濃度においても, ヒト赤血球直接クームス反応陽性化作用を示さなかった⁴³⁾。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤 : セフテムカプセル 100 mg 処方せん医薬品^{注 1)}

セフテムカプセル 200 mg 処方せん医薬品^{注 1)}

注 1) 注意－医師等の処方せんにより使用すること

有効成分：セフチブテン水和物 該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：外箱等に表示（使用期間 2 年）

3. 貯法・保存条件

室温保存

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

該当資料なし

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

41 頁「Ⅷ. 14. 適用上の注意」の項参照

くすりのしおり：あり

<https://www.shionogi.co.jp/med/products/index.html>

(3) 調剤時の留意点について

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

セフテムカプセル 100 mg : PTP 100 カプセル（10 カプセル× 10）

セフテムカプセル 200 mg : PTP 100 カプセル（10 カプセル× 10）

7. 容器の材質

PTP シート：ポリエチレン，アルミニウム

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：セフカペン ピボキシル塩酸塩水和物，セファクロル等

9. 国際誕生年月日

1992 年 3 月 3 日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

表X-1 承認年月日及び承認番号

	セフテムカプセル100mg	セフテムカプセル200mg
承認年月日	1992年10月2日	1992年10月2日
承認番号	20400AMZ01115000	20400AMZ01116000

11. 薬価基準収載年月日

1992年11月27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

一部変更承認年月日：2005年1月12日

再評価結果に準じる読み替え品目（薬食審査発第0930006号）による「効能・効果」の一部変更
12頁「V. 1. 効能又は効果」の項参照

13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

14. 再審査期間

再審査期間：1992年10月2日～1998年10月1日

再審査結果公表年月日：2000年3月8日

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

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

表X-2 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
セフテムカプセル100mg	110721001	6129001M1020	616120011
セフテムカプセル200mg	110722701	6129001M2027	616120012

17. 保険給付上の注意

XI. 文献

(文献請求番号)

1. 引用文献

- 1) 日本公定書協会編：医療用医薬品 品質情報集 No. 19, 2004,
pp. 157-158, 245, 薬事日報社, 東京
- 2) 塩野義製薬集計：松本哲朗ほか：Chemotherapy, 1989, **37** (S-1), 513
〔198901998〕を含む計 77 文献
- 3) 中島光好ほか：Chemotherapy, 1989, **37** (S-1), 78 198901957
- 4) 熊澤淨一ほか：西日本泌尿器科, 1990, **52** (7), 904 199001598
- 5) 那須 勝ほか：Chemotherapy, 1989, **37** (S-1), 619 198902001
- 6) 熊澤淨一ほか：Chemotherapy, 1989, **37** (S-1), 644 198902002
- 7) 熊澤淨一ほか：西日本泌尿器科, 1990, **52** (7), 921 199001597
- 8) 横田 健ほか：Chemotherapy, 1989, **37** (S-1), 33 198901961
- 9) 永田 弘ほか：Chemotherapy, 1989, **37** (S-1), 701 198902003
- 10) 佐々木 繁ほか：社内資料（血中濃度シミュレーション時の生菌数変化,
1992） 199202352
- 11) 西野武志ほか：Chemotherapy, 1989, **37** (S-1), 54 198901959
- 12) 渡辺邦友ほか：Chemotherapy, 1989, **37** (S-1), 44 198901960
- 13) 吉田 勇ほか：日本化学療法学会雑誌, 2006, **54** (4), 355 200601191
- 14) 野村和秀ほか：Chemotherapy, 1989, **37** (S-1), 730 198902005
- 15) 五島瑳智子ほか：Chemotherapy, 1989, **37** (S-1), 1 198901872
- 16) 柴 孝也ほか：Chemotherapy, 1989, **37** (S-1), 199 198901946
- 17) 和田光一ほか：Chemotherapy, 1989, **37** (S-1), 164 198901951
- 18) 尾熊隆嘉：社内資料（空腹時単回投与時の吸収速度定数, 消失速度定数
及び分布容積, 1989） 198902299
- 19) 山元貴雄ほか：Chemotherapy, 1989, **37** (S-1), 600 198901993
- 20) 隆杉正和ほか：Chemotherapy, 1989, **37** (S-1), 298 198901978
- 21) 荒川創一ほか：西日本泌尿器科, 1989, **51** (6), 2101 198901936
- 22) 溝尻顕爾ほか：Chemotherapy, 1989, **37** (S-1), 783 198902028
- 23) 中清水 弘ほか：Chemotherapy, 1989, **37** (S-1), 756 198902014
- 24) 木村靖雄ほか：Chemotherapy, 1989, **37** (S-1), 738 198902012
- 25) 斎藤 玲ほか：Chemotherapy, 1989, **37** (S-1), 123 198901871
- 26) 片平潤一ほか：Chemotherapy, 1989, **37** (S-1), 208 198901945
- 27) 塩野義製薬集計：松本哲朗ほか：Chemotherapy, 1989, **37** (S-1), 513
〔198901998〕を含む計 82 文献
- 28) 山本研一ほか：Chemotherapy, 1989, **37** (S-1), 1093 198902024
- 29) 小林文彦ほか：Chemotherapy, 1989, **37** (S-1), 804 198902030
- 30) 小林文彦ほか：Chemotherapy, 1989, **37** (S-1), 816 198902031
- 31) 小林文彦ほか：Chemotherapy, 1989, **37** (S-1), 833 198902032

- | | |
|---|-----------|
| 32) 古川 仁ほか：Chemotherapy, 1989, 37 (S-1), 858 | 198902033 |
| 33) 奈良 博ほか：Chemotherapy, 1989, 37 (S-1), 883 | 198902034 |
| 34) 矢原 功ほか：Chemotherapy, 1989, 37 (S-1), 919 | 198902035 |
| 35) 奈良 博ほか：Chemotherapy, 1989, 37 (S-1), 945 | 198902036 |
| 36) 長谷川靖彦ほか：Chemotherapy, 1989, 37 (S-1), 972 | 198902037 |
| 37) 長谷川靖彦ほか：Chemotherapy, 1989, 37 (S-1), 990 | 198902018 |
| 38) 長谷川靖彦ほか：Chemotherapy, 1989, 37 (S-1), 1040 | 198902020 |
| 39) 長谷川靖彦ほか：Chemotherapy, 1991, 39 (3), 253 | 199102348 |
| 40) 長谷川靖彦ほか：Chemotherapy, 1989, 37 (S-1), 1026 | 198902019 |
| 41) 脇阪義治ほか：Chemotherapy, 1989, 37 (S-1), 1073 | 198902021 |
| 42) 高瀬史朗ほか：Chemotherapy, 1989, 37 (S-1), 1079 | 198902022 |
| 43) 原田 稔ほか：Chemotherapy, 1989, 37 (S-1), 1127 | 198902025 |
| 44) 小林文彦ほか：Chemotherapy, 1989, 37 (S-1), 1084 | 198902023 |
| 45) 第十六改正日本薬局方解説書, 2011, C-2470-2474, 廣川書店, 東京 | |

2. その他の参考文献

XII. 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

®：登録商標

製造販売元

塩野義製薬株式会社

〒541-0045 大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号