

セフェム系抗生物質製剤

※ 処方箋医薬品（注意－医師等の
 処方箋により使用すること）

セフォビッド® 注射用1g

Cefobid® for Injection

セフォペラゾンナトリウム注射剤

	1g
承認番号	15600EMZ01423000
薬価収載	1981年12月
販売開始	1981年12月
再審査結果	1989年1月
再評価結果	2004年9月
国際誕生	1981年1月

貯 法：冷所保存（15℃以下）

使用期限：ラベル及び外箱等に表示（2年）

■禁 忌(次の患者には投与しないこと)

- (1) 本剤の成分によるショックの既往歴のある患者
- (2) リドカイン又は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(筋肉内注射の場合)

■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

■組成・性状

販売名	セフォビッド®注射用1g
成分	日局 セフォペラゾンナトリウム
含量 (1バイアル中)	1g(力価)
色・製剤	白色～帯黄白色の塊又は粉末で 用時溶解して用いる注射用製剤

● 溶解時のpH及び浸透圧比は下表のとおりである。

	静 注			筋 注
	日局 注射用水	日局 生理食塩液	日局 リドカイン 注射液(0.5w/v%)	日局 リドカイン 注射液(0.5w/v%)
濃 度	1g(力価) /4mL	1g(力価) /20mL	1g(力価) /100mL	1g(力価)/3mL
pH	5.3	5.0	5.0	5.4
浸透圧比 ^(注)	約1	約1	約1	約1

注)：生理食塩液に対する比

Na含有量：セフォペラゾンナトリウム 1g(力価)中、
 Na 1.55mEq(35.61mg)を含有する。

■効能・効果

〈適応菌種〉

セフォペラゾン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・レットゲリ、インフルエンザ菌、緑膿菌、バクテロイデス属、プレボテラ属

〈適応症〉

敗血症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、乳腺炎、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、前立腺炎(急性症、慢性症)、腹膜炎、胆嚢炎、胆管炎、肝膿瘍、バルトリン腺炎、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮傍結合織炎、化膿性髄膜炎

■用法・用量

[注射用]

セフォペラゾンナトリウムとして、通常成人には1日1～2g(力価)を2回に分けて静脈内注射または筋肉内注射する。小児にはセフォペラゾンナトリウムとして、1日25～100mg(力価)/kgを2～4回に分けて静脈内注射する。

難治性または重症感染症には症状に応じて、1日量成人では6g(力価)、小児では150mg(力価)/kgまで増量し、2～4回に分割投与する。

静脈内注射に際しては、日本薬局方注射用水、日本薬局方生理食塩液または日本薬局方ブドウ糖注射液に溶解し、緩徐に投与する。

なお、点滴による静脈内注射に際しては補液に溶解して用いる。

筋肉内注射に際しては、本剤0.5～1g(力価)を日本薬局方リドカイン注射液(0.5w/v%) 3mLに溶解して用いる。

● 点滴静注時の溶解にあたっての注意

点滴静注にあたっては、注射用水を使用しないこと(溶液が等張にならないため)。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. 高度の肝障害又は腎障害のある患者には、投与量・投与間隔の適切な調節をするなど慎重に投与すること(「薬物動態」4., 5.の項参照)。
2. 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少限の期間の投与にとどめること。

■使用上の注意

1. 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
 [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]
- (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
 [アレルギー素因を有する患者は過敏症を起こしやすいので、十分な問診を行うこと]
- (3) 高度の肝障害のある患者
 [高い血中濃度が持続することがある(「薬物動態」の項参照)]
- (4) 高度の腎障害のある患者
 [高い血中濃度が持続することがある(「薬物動態」の項参照)]

- (5) 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
 [食事摂取によりビタミンKを補給できない患者では、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(「4.副作用」(3)その他の副作用の項参照)]
- (6) 高齢者
 [「5.高齢者への投与」の項参照]

2. 重要な基本的注意

- (1) 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。
- 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。
 - 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。
 - 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) 投与期間中及び投与後少なくとも1週間は**飲酒**を避けさせること(「3.相互作用」の項参照)。

3. 相互作用

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(他のセフェム系薬剤)との併用により腎毒性の増強が報告されている。 併用する場合には腎機能に注意すること。	機序は不明であるが、利尿剤による水分吸収低下のため尿細管上皮細胞中の薬剤濃度が高まると考えられる。
アルコール	飲酒によりジスルフィラム様作用(潮紅、悪心、頻脈、多汗、頭痛等)があらわれるとの報告がある。 投与期間中及び投与後少なくとも一週間は飲酒を避けさせること。	本剤の側鎖N-メチルチオテトラゾール基が、アルデヒドデヒドロゲナーゼを阻害することにより、エタノールの代謝によって生じたアセトアルデヒドの血中濃度が上昇するためと考えられる。

4. 副作用¹⁾

開発時及び承認後6年間の調査(再審査終了時)において、34,102例中1,223例(3.59%)に副作用又は臨床検査値異常が認められた。
 副作用の主なものは発疹(0.78%)、下痢(0.53%)、痒痒(0.32%)、発熱(0.26%)、悪心・嘔吐(0.15%)等であった。臨床検査値異常の主なものは、AST(GOT)上昇(0.85%)、ALT(GPT)上昇(0.84%)、Al-P上昇(0.21%)等であった。

(1) 重大な副作用

- ショック(0.1%未満)、アナフィラキシー(呼吸困難等)(頻度不明)**: ショック、アナフィラキシー(呼吸困難)を起こすことがあるので、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。
- 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)(頻度不明^{注)})**: 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)があら

ら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。

- 急性腎不全(0.01%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。
- 偽膜性大腸炎(頻度不明^{注)})**: 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。
- 間質性肺炎、好酸球性肺炎(頻度不明^{注)})**: 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、好酸球性肺炎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。

注): 自発報告のため頻度不明。

(2) 重大な副作用(類薬)(頻度不明)

溶血性貧血: 他のセフェム系抗生物質(セファロチンナトリウム、セファロリジン等)で溶血性貧血があらわれることが報告されているので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。

(3) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	0.1~1%未満	0.1%未満	頻度不明 ^{注1)}
過敏症^{注2)}	発疹、痒痒、発熱、蕁麻疹	紅斑	
血液	顆粒球減少、好酸球増多	血小板減少	貧血
肝臓	AST(GOT)の上昇、ALT(GPT)の上昇、Al-Pの上昇	ビリルビンの上昇、黄疸	
消化器	下痢、悪心・嘔吐		
中枢神経			痙攣
菌交代症			口内炎、カンジダ症
その他	頭痛、浮腫、倦怠感、はてり感		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)

注1): 市販後の自発報告又は外国での報告のため頻度不明。

注2): 発現した場合には投与を中止すること。

5. 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。

- 高齢者では一般的に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。
- 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。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、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まわると判断される場合にのみ投与すること。

(2) 母乳中への移行が報告されているので、授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。

8. 臨床検査結果に及ぼす影響

(1) 本剤の投与により、ベネディクト試薬等の還元法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。

9. 過量投与

症状：β-ラクタム系抗生物質製剤の脳脊髄液中濃度が高くなると、痙攣等を含む神経系の副作用が起こる可能性がある。

処置：血液透析等を用いて体内から除去すること。

10. 適用上の注意

(1) **投与経路：**日局リドカイン注射液(0.5w/v%)で溶解した溶液は静脈内への注射を絶対避けること。

(2) **調製方法：**注射液の調製にあたっては、前記用法・用量欄に記載のある注意事項を参照のこと。また、溶解後は速やかに使用すること。

(3) **静脈内投与時：**静脈内大量投与により、まれに血管痛、血栓性静脈炎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、注射方法などについて十分注意し、注射速度をできるだけ遅くすること。

(4) **筋肉内投与時：**筋肉内注射にあたっては、組織、神経への影響を避けるため下記の点に注意すること。

- 1) 神経走行部位を避けるよう注意すること。
- 2) 繰り返し注射する場合には、例えば左右交互に注射するなど注射部位を変えて行うこと。
- 3) 新生児、低出生体重児、乳・幼・小児には筋肉内投与しないこと。
- 4) 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり血液の逆流をみた場合には直ちに針を抜き、部位を変えて注射すること。

11. その他の注意

幼若ラットに皮下投与した実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。

■薬物動態

1. 血中濃度²⁾

健常成人及び肝機能正常成人患者に静注又は筋注した際の血中濃度推移及び血中濃度半減期は次の通りである。

投与方法	投与量(n)	最高血中濃度及び到達時間	投与8時間後の血中濃度	半減期
静注	1g(力価)(n=19)	152.4 μ g/mL(15分後)	6.5 μ g/mL	117分
点滴静注(1時間)	1g(力価)(n=6)	125.0 μ g/mL(1時間後)	17.0 μ g/mL(7時間後)	160分
点滴静注(2時間)	2g(力価)(n=6)	223.4 μ g/mL(2時間後)	27.0 μ g/mL	131分
筋注	1g(力価)(n=5)	73.9 μ g/mL(1時間後)	8.9 μ g/mL	132分

2. 排泄

健常成人及び腎機能正常成人患者計19例に1g(力価)を静注後の尿中濃度は0～1時間で平均1,786 μ g/mL、4～6時間で平均203 μ g/mLであり、投与後6時間までの尿中回収率は平均27%である³⁾。

また、0.5g(力価)を静注後の胆汁中回収率は0～6時間で34.9%⁴⁾とかなり多量に胆汁中に排泄されることから腎機能低下患者でも蓄積が起りにくい。

3. 組織内移行

(1) 胆管にT-tubeドレナージを施行した成人患者に2g(力価)を30分かけて点滴静注した際の胆汁中濃度は1時間後に1,938 μ g/mL、6時間後に954 μ g/mLであり、セファゾリンの約26～37倍である^{2,5)}。

(2) 成人患者の喀痰・細気管支分泌物⁶⁾、腹水⁷⁾、子宮組織内⁸⁾、骨盤死腔浸出液⁹⁾、前立腺組織¹⁰⁾及び小児患者の髄液¹¹⁾などへの移行が良好なことが認められている。

4. 肝機能障害患者

肝機能障害患者の血中濃度半減期は正常者に比べ2～4倍の有意の延長が認められた¹²⁾。

対象患者の疾患名	例数	血中濃度半減期(hr)
正常者	4	1.45
肝細胞癌	4	3.10
慢性肝炎	5	3.06
急性肝炎	4	3.71
代償性肝硬変	15	3.54
非代償性肝硬変	6	5.08

5. 腎機能障害患者

健常成人及び腎機能障害患者に2g(力価)を静注した際の血中濃度の推移は3群間に著明な差は認められず、血中濃度半減期は1.59～2.15時間であり、腎機能障害の程度による大きな変動は認めなかった¹³⁾。

腎機能障害の程度(Ccr: mL/min)	例数	血中濃度半減期(hr)
正常(≥ 100)	7	1.59
50～60	2	1.72
<10	8	2.15

■臨床成績

臨床効果

(1) 一般臨床試験¹⁴⁾

1,764例についての一般臨床試験の成績概要は下記の通りである。1日投与量及び投与期間に関しては大部分の症例が1～2g、15日未満である。

疾患別臨床効果

感染症	例数	有効率(%) (有効以上)	感染症	例数	有効率(%) (有効以上)
敗血症	29	62.1	胆嚢炎	50	84.0
髄膜炎	11	90.9	胆管炎	33	66.7
腹膜炎	43	86.0	肝膿瘍	6	66.7
リンパ管炎・乳腺炎	26	80.8	腎盂腎炎	252	79.4
蜂巣炎	64	96.9	膀胱炎	388	77.1
創傷・熱傷及び術後	133	89.5	前立腺炎	27	100.0
二次感染			子宮付属器炎	23	82.6
肺炎	353	85.3	子宮内感染	39	97.4
気管支炎	160	80.0	バルトリン腺炎	9	100.0
気管支拡張症の感染時	36	77.8	子宮旁結合織炎	32	68.8
慢性呼吸器病変の二次感染	13	100.0			
肺化膿症・膿胸	37	70.3			

(2) 二重盲検比較試験^{15~18)}

呼吸器感染症、複雑性尿路感染症及び術後感染症に対する二重盲検比較試験により本剤の有用性が認められている。

■薬効薬理

1. 抗菌作用

- (1) グラム陰性菌・陽性菌及び嫌気性菌に対し幅広い抗菌スペクトルを有し、特に大腸菌、クレブシエラ属、プロテウス・ミラビリスに強い抗菌力を有する。さらに従来のセフェム系薬剤がほとんど抗菌力を示さない緑膿菌、セラチア属、エンテロバクター属、インフルエンザ菌、インドール陽性プロテウス及びバクテロイデス属に対しても優れた抗菌作用を示す。
- (2) 緑膿菌、大腸菌、エンテロバクター・クロアカなどの産生するセファロスポリナーゼによる加水分解に対してセファゾリン及びセファロチンより安定である¹⁹⁾。
- (3) 大腸菌、肺炎桿菌、緑膿菌、プロテウス属によるマウス及びラットの実験感染症に対して優れた治療効果を示し、*in vivo*においても、*in vitro*と同様、優れた抗菌力を発揮することが認められている。

2. 作用機序

本剤は、細菌増殖期の細胞壁合成系のうちペプチドグリカン架橋形成を強く阻害し、殺菌的に作用する。

■有効成分に関する理化学的知見

一般名：セフォペラゾンナトリウム(Cefoperazone Sodium)

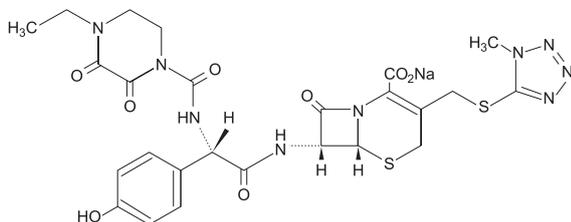
略号：CPZ

化学名：Monosodium (6*R*, 7*R*)-7-[(2*R*)-2-[(4-ethyl-2,3-dioxopiperazine-1-carbonyl) amino]-2-(4-hydroxyphenyl) acetylamino]-3-(1-methyl-1*H*-tetrazol-5-ylsulfanylmethyl)-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylate

分子式：C₂₅H₂₆N₉NaO₈S₂

分子量：667.65

構造式：



力価：セフォペラゾンナトリウムの力価は、セフォペラゾン(C₂₅H₂₇N₉O₈S₂)としての量を質量(力価)で示す。

セフォペラゾン標準品(C₂₅H₂₇N₉O₈S₂・2H₂O)の1.056mgが1mg(力価)に対応する。

性状：セフォペラゾンナトリウムは、白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。水に極めて溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けにくい。

■包装

セフォビッド注射用1g：10バイアル(15mLバイアル)

■主要文献

- 1) 厚生省薬務局：医薬品副作用情報(94)：11,1989
- 2) Shimizu, K. : Clin Ther 3(Special issue)：60,1980
- 3) 清水 喜八郎：第27回 日本化学療法学会 総会：51,1979
- 4) 小林 展章ほか：医学と薬学 9(4)：1091,1983
- 5) 中島 泰廣ほか：Chemotherapy(Tokyo) 28(Suppl.6)：641,1980
- 6) 松本 慶蔵ほか：Chemotherapy(Tokyo) 28(Suppl.6)：545,1980
- 7) 山田 好則ほか：Chemotherapy(Tokyo) 28(Suppl.6)：584,1980
- 8) 野口 浩ほか：産婦人科の世界 40(5)：475,1988
- 9) 長田 久文ほか：産婦人科の世界 33(1)：53,1981
- 10) 宮田 和豊ほか：西日本泌尿器科 43(3)：413,1981
- 11) 黒須 義字ほか：小児科臨床 34(1)：128,1981
- 12) 垣内 佐十志ほか：Jpn J Antibiot 38(8)：2026,1985
- 13) 嶋田 甚五郎ほか：Chemotherapy(Tokyo) 32(3)：164,1984
- 14) Chemotherapy(Tokyo) 28(S-6)CEFOPERAZONE論文特集号(1980)を中心に集計
- 15) 中川 圭一ほか：Chemotherapy(Tokyo) 29(4)：375,1981
- 16) 中川 圭一ほか：感染症学雑誌 54(12)：798,1980
- 17) 坂 義人ほか：Chemotherapy(Tokyo) 28(Suppl.6)：947,1980
- 18) 酒井 克治ほか：Chemotherapy(Tokyo) 32(6)：371,1984
- 19) 南 新三郎ほか：Chemotherapy(Tokyo) 28(Suppl.6)：1,1980

■文献請求先

* 主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

富士フィルムファーマ株式会社 お客様相談室
〒106-0031 東京都港区西麻布二丁目26番30号
☎ 0120-121210 FAX：03-6418-3880

* 製造販売元

富士フィルムファーマ株式会社
東京都港区西麻布二丁目26番30号