

貯 法：室温保存

有効期間：3年

承認番号 22800AMX00096000

販売開始 2018年2月

経口用セフェム系抗生物質製剤
日本薬局方 セフテラム ピボキシル細粒

処方箋医薬品^{※1} **トミロン[®]細粒小児用20%**

TOMIRON[®] Fine granules 20% for pediatric

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

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	トミロン細粒小児用20%	
有効成分	1g中 日局 セフテラム ピボキシル200mg (力価)	
添加剤	シヨ糖脂肪酸エステル、精製白糖、クロスポビドン、カルメロースナトリウム、含水二酸化ケイ素、アスパルテム (L-フェニルアラニン化合物)、アセスルファミカリウム、タウマチン、三二酸化鉄、香料	

3.2 製剤の性状

販売名	トミロン細粒小児用20%	
色・剤形等	淡赤色の細粒 ^{※2} 。芳香を有し、味は甘い。	
識別コード (分包)	0.25g×240包	0.5g×240包
	△269	△270

注)本剤は着色のばらつきにより、まれに粒が白く見えることがある。

4. 効能又は効果

○小児

〈適応菌種〉

セフテラムに感性のレンサ球菌属、肺炎球菌、大腸菌、クレブシエラ属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、インフルエンザ菌

〈適応症〉

咽頭・喉頭炎、扁桃炎 (扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む)、急性気管支炎、肺炎、膀胱炎、腎盂腎炎、中耳炎、副鼻腔炎、猩紅熱

○成人 (嚥下困難等により錠剤の使用が困難な場合)

〈適応菌種〉

セフテラムに感性のレンサ球菌属、肺炎球菌、淋菌、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

〈適応症〉

咽頭・喉頭炎、扁桃炎 (扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む)、急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、尿道炎、バルトリン腺炎、子宮内感染、子宮付属器炎、中耳炎、副鼻腔炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎

5. 効能又は効果に関連する注意

〈咽頭・喉頭炎、扁桃炎 (扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む)、急性気管支炎、中耳炎、副鼻腔炎〉

「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. 用法及び用量

○小児

通常、小児に対しては、セフテラム ピボキシルとして1日量9～18mg (力価) /kgを3回に分割して経口投与する。

○成人 (嚥下困難等により錠剤の使用が困難な場合)

〈咽頭・喉頭炎、扁桃炎 (扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む)、急性気管支炎、膀胱炎、腎盂腎炎、バルトリン腺炎、子宮内感染、子宮付属器炎〉

通常、セフテラム ピボキシルとして成人1日150～300mg (力価)を3回に分割して食後経口投与する。

〈肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、尿道炎、中耳炎、副鼻腔炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎〉

通常、セフテラム ピボキシルとして成人1日300～600mg (力価)を3回に分割して食後経口投与する。

なお、年齢及び症状に応じて適宜増減する。

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 ショックを起こすおそれがあるので、十分な問診を行うこと。
[9.1.1、11.1.1参照]

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こと。[11.1.3参照]

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 セフェム系又は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 (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)
[8.2、11.1.1参照]

9.1.2 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
十分な問診を行うこと。アレルギー素因を有する患者は過敏症を起こしやすい。

9.1.3 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。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。[11.2参照]

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・投与間隔の適切な調節をするなど慎重に投与すること。高い血中濃度が持続することがある。[16.6.1参照]

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。妊娠後期にピボキシル基を有する抗生物質を投与された妊婦と、その出生児において低カルニチン血症の発現が報告されている。[9.7.2、11.1.8参照]

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。

9.7 小児等

9.7.1 低出生体重児、新生児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.7.2 カルニチンの低下に注意すること。血清カルニチンが低下する先天性代謝異常であることが判明した場合には投与しないこと。小児（特に乳幼児）においてピボキシル基を有する抗生物質の投与により、低カルニチン血症に伴う低血糖があらわれることがある。[9.5、11.1.8参照]

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。

- ・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。
- ・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。

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

〈共通〉

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（呼吸困難等）（いずれも頻度不明）

[8.2、9.1.1参照]

11.1.2 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）（いずれも頻度不明）

11.1.3 急性腎障害等の重篤な腎障害（頻度不明）

[8.3参照]

11.1.4 偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎（頻度不明）

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 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

11.1.6 無顆粒球症、血小板減少、溶血性貧血（いずれも頻度不明）

11.1.7 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。

〈小児〉

11.1.8 低カルニチン血症に伴う低血糖（頻度不明）

本剤を含むピボキシル基を有する抗生物質（セフテラム ピボキシル、セフジトレン ピボキシル、セフカペン ピボキシル塩酸塩水和物、テビベナム ピボキシル）の投与により、ピバリン酸（ピボキシル基を有する抗生物質の代謝物）の代謝・排泄に伴う血清カルニチン低下が報告されている。小児（特に乳幼児）に対してピボキシル基を有する抗生物質を投与した症例で低カルニチン血症に伴う低血糖があらわれることがあるので、痙攣、意識障害等の低血糖症状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⁾。[9.5、9.7.2参照]

11.2 その他の副作用

種類	0.1～2%未満 ^[注1]	0.1%未満 ^[注1]	頻度不明
過敏症	発疹	紅斑、そう痒、浮腫	関節痛、蕁麻疹、発熱、リンパ腺腫脹
血液	好酸球増多	顆粒球減少、血小板減少	—
肝臓	AST上昇、ALT上昇	Al-P上昇、LDH上昇	黄疸
消化器	下痢・軟便	悪心・嘔吐、腹痛	胃部不快感、食欲不振、腹部膨満感、胸やけ、心窩部痛
菌交代症	—	カンジダ症	口内炎
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） ^[注2] 、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	—	—	CK上昇、頭痛、めまい、全身倦怠感

注1) 10%細粒剤の臨床試験と承認後の使用成績調査を合算した発現頻度
注2) [9.1.3参照]

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

12.1 本剤の投与により、テストペ反応を除く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。

12.2 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。

16. 薬物動態

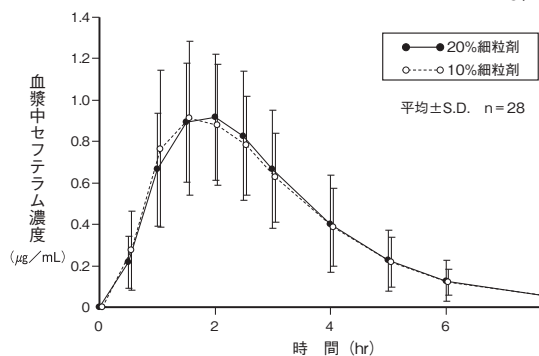
16.1 血中濃度

16.1.1 生物学的同索性

20%細粒剤と10%細粒剤をクロスオーバー法によりそれぞれ0.5gと1g（いずれもセフテラム ピボキシルとして100mg（力価））を健康成人男性28例に空腹時単回経口投与して血漿中セフテラム濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、C_{max}）について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80)～log(1.25)の範囲内であり、両剤の生物学的同索性が確認された³⁾。

	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC _{0-t} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
20%細粒剤	1.001±0.312	3.12±1.07	1.91±0.61	1.22±0.17
10%細粒剤	1.024±0.317	3.10±0.82	1.89±0.79	1.25±0.18

n=28、平均値±S.D.

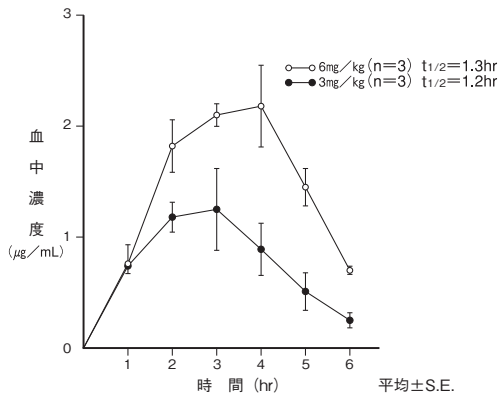


血漿中濃度並びにAUC、C_{max}等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の条件によって異なる可能性がある。

16.1.2 単回投与時

(1) 小児

小児に10%細粒剤^[注] 3mg/kg（3例）又は6mg/kg（3例）を食後単回経口投与したとき、抗菌活性体であるセフテラムの平均最高血中濃度は3～4時間後に得られ、その値はそれぞれ1.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 及び2.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。半減期は1.2～1.3時間であった⁴⁾。



(2) 成人

健康成人12例に10%細粒剤^(注) 1g (セフテラム ピボキシルとして100mg (力価)) を食後単回経口投与したときのC_{max}は1.57 μg/mL、AUC₀₋₇は5.11 μg・hr/mLであった⁽⁵⁾。

16.3 分布

16.3.1 組織内移行

喀痰、扁桃、耳漏、上顎洞粘膜、鼻茸、篩骨洞粘膜等へ良好な移行が認められた (錠剤^(注)、成人の場合)^{(6)~(9)}。

16.4 代謝

本剤は吸収時に腸管粘膜でエステラーゼにより代謝され、抗菌活性を有するセフテラムとピバリン酸になる⁽¹⁰⁾。ピバリン酸は、カルニチン抱合を受け、尿中にピパロイルカルニチンとして排泄される。

16.5 排泄

セフテラムは、活性体のまま一部胆汁中にも排泄されるが、主に尿中に排泄される⁽¹⁰⁾。

小児に10%細粒剤^(注) 3mg/kg (3例) 又は6mg/kg (3例) を食後単回経口投与したとき、平均最高尿中濃度は2~4時間後に得られ、その値はそれぞれ83 μg/mL及び156 μg/mLであった。投与後8時間までの平均尿中回収率は16~20%であった⁽⁴⁾。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害者の血中濃度

腎機能障害者 (成人) に100mg (錠剤^(注)) を食後単回経口投与したとき、次表のとおり、腎機能の低下に伴い血中半減期の延長が認められた⁽¹¹⁾。[9.2.1参照]

腎機能障害の程度 (Ccr : mL/min)	例数	血中半減期 (hr)
正常者 (Ccr ≥ 80)	4	0.83
軽度 (70 ≥ Ccr ≥ 40)	8	1.46
中等度 (30 ≥ Ccr ≥ 20)	6	4.36

注) 本剤と10%細粒剤及び10%細粒剤と錠剤の生物学的同等性が確認されている。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内臨床試験

国内の医療機関で実施された10%細粒剤^(注) の一般臨床試験では、総症例648例について効果が検討され、その概要は次表のとおりである。

疾患群	疾患名	有効率 (%)
呼吸器感染症	咽頭・喉頭炎	97.0 (96/ 99)
	扁桃炎 (扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む)	98.2 (164/167)
	急性気管支炎	93.8 (60/ 64)
	肺炎	94.9 (93/ 98)
尿路感染症	膀胱炎、腎盂腎炎	95.0 (76/ 80)
耳鼻科領域感染症	中耳炎	90.9 (50/ 55)
	副鼻腔炎	100 (3/ 3)
	猩紅熱	98.8 (81/ 82)

注) 本剤と10%細粒剤の生物学的同等性が確認されている。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

セフテラム ピボキシルは体内で代謝され、セフテラムとなり抗菌力を示す。作用機序は細菌の細胞壁合成阻害であり、ペニシリン結合タンパク (PBP) の3、1A、1Bsに強く結合して殺菌的に作用する⁽¹²⁾。

18.2 抗菌作用

18.2.1 セフテラムはグラム陽性・陰性菌に対し幅広い抗菌スペクトルを有し、特にグラム陽性のレンサ球菌属、肺炎球菌、グラム陰性の大腸菌、クレブシエラ属、インフルエンザ菌等に対し強い抗菌力を示した。さらに、従来の経口セフェム剤 (セファレキシン、セファクロル等) で感受性の低いプロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロピデンシア属に対しても優れた抗菌力を示し、その作用は殺菌的であった^{(12)~(14)}。

18.2.2 セフテラムは各種細菌産生のβ-ラクタマーゼに対し安定で、β-ラクタマーゼ産生株に対しても強い抗菌力を示した^{(12)~(14)}。

18.3 実験的感染症に対する治療効果

大腸菌、クレブシエラ・ニューモニエ、プロテウス・ミラビリス、プロテウス・ブルガリス等によるラット及びマウス実験的感染症において、優れた治療効果を示し、さらにβ-ラクタマーゼ産生株感染に対する治療効果も、セファレキシン、セファクロルより優れていた^{(12)~(14)}。

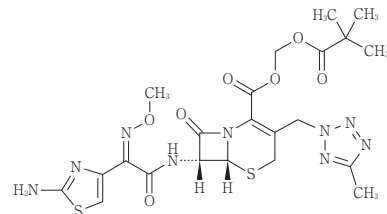
19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名: セフテラム ピボキシル (Cefteram Pivoxil)

略号: CFTM-PI

化学名: 2,2-Dimethylpropanoyloxymethyl(6*R*,7*R*)-7-[(*Z*)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(methoxyimino)acetylamino]-3-(5-methyl-2*H*-tetrazol-2-ylmethyl)-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylate

構造式:



分子式: C₂₂H₂₇N₉O₇S₂

分子量: 593.64

性状: 白色~微黄白色の粉末である。アセトニトリルに極めて溶けやすく、メタノール、エタノール (95) 又はクロロホルムに溶けやすく、水にほとんど溶けない。

融点: 約110℃付近で半融状態となり、その後徐々に着色し、発泡分解するが、明瞭な変化点は認められない。

20. 取扱い上の注意

本剤は吸湿しやすいため、湿気を避けて保存すること。バラ包装品は調剤時にその都度密栓すること (主成分の分解により特異臭がすることがある)。また、分包品はアルミビロー開封後なるべく速やかに使用すること。

22. 包装

100g (プラスチックボトル、乾燥剤入り)

0.25g×240包 (分包、乾燥剤入り)

0.5g×240包 (分包、乾燥剤入り)

23. 主要文献

- 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
- 杉江 秀夫ほか: 脳と発達. 1992; 24 (1): 79-80
- 社内資料 (生物学的同等性試験)
- 本廣 孝ほか: Jpn. J. Antibiot. 1989; 42 (9): 2023-2061
- 渡辺 啓子ほか: 化学療法領域. 1991; 7 (2): 349-360
- 力富 直人ほか: Chemotherapy. 1986; 34 (S-2): 535-545
- 藤巻 豊ほか: Chemotherapy. 1986; 34 (S-2): 913-926
- 栗山 一夫: 耳鼻臨床. 1986; 79 (8): 1363-1370
- 大西信治郎ほか: Chemotherapy. 1986; 34 (S-2): 927-933
- 才川 勇ほか: Chemotherapy. 1986; 34 (S-2): 158-165
- 福岡 義和ほか: Chemotherapy. 1986; 34 (S-2): 150-157
- 才川 勇ほか: Chemotherapy. 1986; 34 (S-2): 66-84
- 岡本 世紀ほか: Chemotherapy. 1986; 34 (S-2): 1-12
- 西野 武志ほか: Chemotherapy. 1986; 34 (S-2): 44-60

24. 文献請求先及び問い合わせ先

富士フイルム富山化学株式会社 製品情報センター

電話番号 0120-502-620

〒104-0031 東京都中央区京橋2-14-1 兼松ビル

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

FUJIFILM

富士フイルム 富山化学株式会社

〒104-0031 東京都中央区京橋 2-14-1 兼松ビル