

ー 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。ー

経口用セフェム系抗生物質製剤

メイアクトMS[®]小児用細粒10%

メイアクトMS[®]錠100_{mg}

適正使用のお願い

2012年4月

Meiji Seika ファルマ株式会社

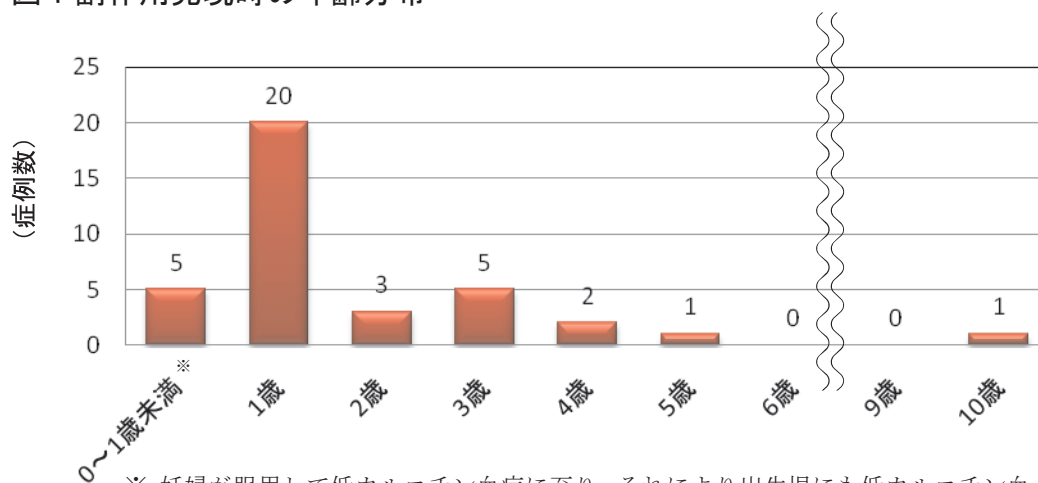
ピボキシル基を有する抗菌薬投与による 小児等の重篤な低カルニチン血症と低血糖について

ピボキシル基を有する抗菌薬（4 ページ参照）は中耳炎などの感染症の治療に汎用されていますが、小児等に投与した際に、重篤な低カルニチン血症に伴って低血糖症、痙攣、脳症等を起こし、後遺症に至る症例も報告されています。

ピボキシル基を有する抗菌薬服用時には、カルニチン排泄が亢進し、低カルニチン血症に至ることがあり、小児（特に乳幼児）では血中カルニチンが少ないため、下記の事項にご留意くださいますようお願い申し上げます。

- 小児（特に乳幼児）への投与においては、血中カルニチンの低下に伴う低血糖症状（意識レベル低下、痙攣等）に注意してください。（図：副作用発現時の年齢分布参照）
- 長期投与に限らず、投与開始翌日に低カルニチン血症に伴う低血糖を起こした報告もあります。（症例3参照）
- 妊婦の服用により出生児に低カルニチン血症が認められた報告もあります。（症例4参照）

図：副作用発現時の年齢分布



※ 妊婦が服用して低カルニチン血症に至り、それにより出生児にも低カルニチン血症が発現した1例を含む（3 ページ症例4参照）

表：低カルニチン血症、低血糖の副作用報告収集状況

(2012年1月31日までに収集した企業報告及び公表文献より)

項目	症例数
全て	38※
うち後遺症有り	3
副作用発現までの投与期間	
14日間未満	9※※
14日間以上	27
不明	2
食事の摂取状況	
不良	16
良好	5
不明	17
副作用の症状	
低血糖	31
痙攣・振戦症状 (ピクつき、四肢の硬直含む)	24

※：3ページ症例4の母親の症例も1例として含む

※※：最短は2日間（投与開始翌日に発現）

低カルニチン血症、低血糖に至る機序^{1) 2)}

ピボキシシル基を有する抗菌薬は、消化管吸収を促進する目的で、活性成分本体にピバリン酸がエステル結合されています。これらの薬は吸収後、代謝を受けてピバリン酸と活性本体になります。ピバリン酸はカルニチン抱合を受けピバロイルカルニチンとなり、尿中へ排泄されます。この結果、血清カルニチンが低下することが知られています。

カルニチンは、食物からの摂取のほか、アミノ酸からの生合成により体内に供給されます。また、ミトコンドリア内での脂肪酸β酸化に必須な因子です。空腹、飢餓状態では通常、脂肪酸β酸化によって必要なエネルギーを確保し、糖新生を行います。しかし、カルニチン欠乏状態だと脂肪酸β酸化ができず、糖新生が行えないため、低血糖を来します。

1): Melegh B, et al. Biochem Pharmacol. 1987; 36: 3405-3409.

2): Holme E, et al. Lancet. 1989; 2(8661): 469-473.

「代表的な症例」

症例 1

1歳 男性 体重12kg、急性中耳炎、既往歴：肺動脈狭窄
両側急性中耳炎によりセフトレンピボキシル150mg(力価)/日投与開始し、その後症状改善しないため200mg(力価)/日に変更。投与開始から約4ヶ月後(増量2日後)、**前日の夕食は通常通り摂取していたが**、翌日、**全身強直痙攣**を認めた。血糖値低下(21mg/dL)、血中カルニチン値の低下、**痙攣、意識レベル低下(JCS100)、脳浮腫**が認められ、ブドウ糖(点滴静注)、カルニチン製剤、ジアゼパム、マンニトール等を投与。発現4日目で意識レベルは改善したが、**左半身に麻痺、てんかん発作が残った**ため、抗てんかん薬の投与を開始し、約2年間治療継続した。その後麻痺は改善、てんかん発作はみられていない。

症例 2

0歳 男性 体重9kg、咽頭炎
風邪に対し、セフトレンピボキシル、セフカペンピボキシルを約4ヶ月間欠的に投与されていた(セフトレンピボキシル総計28日間、セフカペンピボキシル総計28日間)。**前日は普段通り食事を取っていたが**、翌日ぐったりして元気がないため近医受診。**血糖値11mg/dL**、低カルニチン血症を認め、診察中に低血糖が原因と考えられる**痙攣**を起こしたため、ブドウ糖点滴静注後、入院となった。発現5日目に回復。

症例 3

1歳 男性 体重12 kg、喘息
喘息性気管支炎にセフカペンピボキシル100 mg(力価)/日を投与開始した。発熱に伴う食事摂取量の減少もあり、**投与開始翌日より**体を頻繁にピクつかせ不穏状態であり、その翌日受診。**体をピクつかせ、嘔吐あり**。検査により低血糖(45 mg/dL)、低カルニチン血症が認められ、ブドウ糖点滴、ジアゼパム等の薬物療法の後、当日回復。

症例 4

母親：20歳代、腎盂腎炎 出生児：男性 出生時体重2898 g
母体は腎盂腎炎のため**妊娠27週目に**セフカペンピボキシル300 mg(力価)/日投与開始。妊娠39週目陣痛発来し入院、セフカペンピボキシル投与中止。児は、正常経膈分娩にて出生後、先天性代謝異常マススクリーニングにて低カルニチン血症が認められた。その後、検査にて母体にも低カルニチン血症が認められたため、出生児及び母体にカルニチン製剤投与し、1ヶ月後カルニチン値の正常化を確認。母体及び出生児に、特に症状は見られなかった。

関連情報：

日本小児科学会雑誌に、「ピボキシル基含有抗菌薬投与による二次性カルニチン欠乏症への注意喚起」が掲載されています。(日本小児科学会雑誌116巻4号P. 804~806 (2012年))

ピボキシル基を有する抗菌薬に関するその他の注意事項は、医薬品医療機器総合機構のホームページでご覧になれます。

(<http://www.info.pmda.go.jp>) > 医薬品関連情報 > 添付文書情報 (医薬品) をご参照ください。

ピボキシル基を有する抗菌薬の商品名 (製造販売会社名)

セフカペン ピボキシル塩酸塩水和物 :

フロモックス錠 75mg/100mg/小児用細粒 100mg (塩野義製薬株式会社)
セフカペンピボキシル塩酸塩錠 75mg/100mg/小児用細粒 10%「サワイ」 (沢井製薬株式会社)
セフカペンピボキシル塩酸塩錠 75mg/100mg「トーワ」 (シー・エイチ・オー新薬株式会社)
セフカペンピボキシル塩酸塩錠 75mg/100mg/細粒小児用 100mg「TCK」 (辰巳化学株式会社)
セフカペンピボキシル塩酸塩錠 75mg/100mg/細粒小児用 10%「CH」 (長生堂製薬株式会社)
セフカペンピボキシル塩酸塩細粒小児用 10%「トーワ」 (東和薬品株式会社)
セフカペンピボキシル塩酸塩錠 75mg/100mg/細粒 10%小児用「日医工」 (日医工株式会社)
セフカペンピボキシル塩酸塩細粒小児用 10%「JG」 (日本ジェネリック株式会社)
セフカペンピボキシル塩酸塩錠 75mg/100mg/細粒小児用 10%「マイラン」 (マイラン製薬株式会社)
セフカペンピボキシル塩酸塩錠 75mg/100mg/細粒小児用 10%「YD」 (株式会社 陽進堂)

セフジトレン ピボキシル :

メイアクト MS 錠 100mg/小児用細粒 10% (Meiji Seika ファルマ株式会社)
セフジトレンピボキシル小児用細粒 10%「タイヨー」 (テバ製薬株式会社)
セフジトレンピボキシル錠 100mg/小児用細粒 10%「サワイ」 (沢井製薬株式会社)
セフジトレンピボキシル錠 100mg/小児用細粒 10%「CH」 (長生堂製薬株式会社)
セフジトレンピボキシル錠 100mg/細粒小児用 10%「トーワ」 (東和薬品株式会社)
セフジトレンピボキシル錠 100mg/細粒 10%小児用「日医工」 (日医工株式会社)
セフジトレンピボキシル小児用細粒 10%「EMEC」 (メディサ新薬株式会社)

セフテラム ピボキシル :

トミロン錠 50/100/細粒小児用 10% (富山化学工業株式会社)
セトラート錠 100mg/細粒小児用 10% (沢井製薬株式会社)
ソマトロン細粒小児用 100 (テバ製薬株式会社)
テラミロン細粒小児用 10% (東和薬品株式会社)
テラセフロン細粒 100mg 小児用 (日医工株式会社)

テビペナム ピボキシル :

オラペナム小児用細粒 10% (Meiji Seika ファルマ株式会社)

ピブメシリナム塩酸塩 :

メリシン錠 50mg (武田薬品工業株式会社)



これらの医薬品を切り替えて使用しても、ピボキシル基を有する抗菌薬を継続して投与したことになります。
なお、長期の漫然とした使用は避けてください。

本情報は、医薬品医療機器総合機構の情報提供ホームページにおいて、「PMDAからの医薬品適正使用のお願い」として以下の留意点と共に紹介されているものです。併せてご覧ください。

(http://www.info.pmda.go.jp/iyaku_info/tekisei_pmda.html)

本情報の留意点

- * 「PMDAからの医薬品適正使用のお願い」は、薬事法に基づき報告された副作用感染症症例等の中から、既に添付文書等で注意喚起しているものの、同様の報告の減少が見られない事例などについて、医薬品の適正使用推進の観点から医療関係者により分かりやすい形で情報提供を行うものです。
- * この情報の作成に当たり、作成時における正確性については万全を期しておりますが、その内容を将来にわたり保証するものではありません。
- * この情報は、医療従事者の裁量を制限したり、医療従事者に義務や責任を課すものではなく、医薬品の適正使用を推進するための情報として作成したものです。

お問い合わせ先 : Meiji Seika ファルマ株式会社 くすり相談室
〒104-8002 東京都中央区京橋 2-4-16 電話 03-3273-3539

— 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。 —

「使用上の注意」改訂のお知らせ

2012年4月

経口用セフェム系抗生物質製剤

メリアクトMS[®]小児用細粒10% メリアクトMS[®]錠100mg

一般名：セフジトレン ピボキシル

Meiji Seika ファルマ株式会社
東京都中央区京橋 2 - 4 - 16

この度、標記製品の「使用上の注意」を改訂致しますのでお知らせ申し上げます。
今後のご使用に際しましては、新しい「使用上の注意」をご参照賜りますようお願い申し上げます。

I. 改訂内容の概要

1. メリアクトMS小児用細粒10%

- (1) 「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項の「低カルニチン血症に伴う低血糖」に関する注意喚起について改訂しました。(課長通知に基づく改訂)
- (2) 「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の設定理由に、「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」を追記しました。(課長通知に基づく改訂)

2. メリアクトMS錠100mg

- (1) 「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の設定理由に、「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」を追記しました。(課長通知に基づく改訂)
- (2) 「小児等への投与」及び「その他の注意」の項の「低カルニチン血症に伴う低血糖」に関する注意喚起について改訂しました。(課長通知に基づく改訂)

II. 改訂内容（該当部分のみ）

1. メイアクトMS小児用細粒10%

改 訂 後	改 訂 前
<p>(2)重要な基本的注意</p> <p>1) (省略 変更なし)</p> <p>2)本剤を含むピボキシル基を有する抗生物質（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、セフテラム ピボキシル、<u>テビペネム ピボキシル</u>）の投与により、<u>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。また、小児（特に乳幼児）においては、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ので、ピボキシル基を有する抗生物質の投与に際してはカルニチンの低下に注意すること。（「副作用」の項参照）</u></p>	<p>(2)重要な基本的注意</p> <p>1) (省略)</p> <p>2)本剤を含むピボキシル基を有する抗生物質（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、セフテラム ピボキシル）の投与により、<u>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。また、<u>幼児</u>においては、ピボキシル基を有する抗生物質の<u>単独、又は切り替えながらの長期投与</u>により、低カルニチン血症に伴う低血糖の発現が報告されているので、ピボキシル基を有する抗生物質の投与に際してはカルニチンの低下に注意すること。（「副作用」の項参照）</u></p>
<p>(3)副作用</p> <p>1)重大な副作用</p> <p>①～⑦ (省略 変更なし)</p> <p>⑧低カルニチン血症に伴う低血糖（頻度不明）が、<u>小児（特に乳幼児）</u>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あらわれることがあるので、<u>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。（「重要な基本的注意」の項参照）</u></p>	<p>(3)副作用</p> <p>1)重大な副作用</p> <p>①～⑦ (省略)</p> <p>⑧低カルニチン血症に伴う低血糖（頻度不明）が、<u>幼児</u>に対してピボキシル基を有する抗生物質を<u>長期投与</u>した症例で報告されているので、<u>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。（「重要な基本的注意」の項参照）</u></p>
<p>(5)妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>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。また、<u>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。</u>]</p>	<p>(5)妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>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。]</p>

_____：厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知による改訂箇所

.....：厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知による削除箇所

2. メイアクトMS錠100mg

改 訂 後	改 訂 前
<p>(5)妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>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。また、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。]</p>	<p>(5)妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>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。]</p>
<p>(6)小児等への投与</p> <p>1) (省略 変更なし)</p> <p>2) <u>小児(特に乳幼児)</u>においてピボキシル基を有する抗生物質(小児用製剤)の投与により、<u>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。</u>(「その他の注意」の項参照)</p>	<p>(6)小児等への投与</p> <p>1) (省略)</p> <p>2) <u>幼児</u>においてピボキシル基を有する抗生物質(小児用製剤)の<u>長期投与</u>により、<u>低カルニチン血症に伴う低血糖の発現が報告されている。</u>(「その他の注意」の項参照)</p>
<p>(9)その他の注意</p> <p>本剤を含むピボキシル基を有する抗生物質(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、セフテラム ピボキシル、<u>テビペネム ピボキシル</u>)の投与により、<u>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。</u>また、<u>小児(特に乳幼児)</u>においては、<u>ピボキシル基を有する抗生物質(小児用製剤)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ので、ピボキシル基を有する抗生物質の投与に際してはカルニチンの低下に注意すること。</u></p>	<p>(9)その他の注意</p> <p>本剤を含むピボキシル基を有する抗生物質(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、セフテラム ピボキシル)の投与により、<u>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。</u>また、<u>幼児</u>においては、<u>ピボキシル基を有する抗生物質(小児用製剤)の<u>単独、又は切り替えながらの長期投与</u>により、<u>低カルニチン血症に伴う低血糖の発現が報告されているので、ピボキシル基を有する抗生物質の投与に際してはカルニチンの低下に注意すること。</u></u></p>

_____ : 厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知による改訂箇所

..... : 厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知による削除箇所

Ⅲ. 改訂理由

厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知による改訂

1. メイアクトMS小児用細粒10%の「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項の改訂

メイアクトMS錠100mgの「小児等への投与」、「その他の注意」の項の改訂

「低カルニチン血症に伴う低血糖」につきましては、幼児(1～6歳)において本剤を含むピボキシル基を有する抗生物質(小児用製剤)を長期投与した症例で、重篤な臨床症状を伴う報告がありましたので、2005年(平成17年)12月に「使用上の注意」を改訂して注意喚起をしていました。単剤で長期投与した症例だけでなく、数種のピボキシル基を有する抗生物質を切り替えながらの投与で結果的に長期投与となった症例も含まれていましたので、ピボキシル基を有する抗生物質を切り替えながら投与することに対しても注意喚起をしていました。

この度、乳児や短期投与時に「低カルニチン血症に伴う低血糖」の報告がありましたので、再度「使用上の注意」の改訂指示が出されました。また、ピボキシル基を有する抗生物質名の追記、記載整備の指示も出されました。

(1) 「幼児」を「小児(特に乳幼児)」に改訂した理由

「乳児」での報告もありましたので、「小児(特に乳幼児)」の記載を指示されました。なお、「新生児」、「乳児」、「小児(7～14歳)」での「低カルニチン血症に伴う低血糖」の報告状況は以下の通りです。

- ・「新生児(出生後4週未満)」：現時点では、本剤及び他のピボキシル基を有する抗生物質で報告がない事を独立行政法人医薬品医療機器総合機構に確認しました。
- ・「乳児(出生後4週～1歳未満)」：本剤で報告がありました(症例概要：5頁)。
- ・「小児(7～14歳)」：本剤での報告はありませんが、ピボキシル基を有する抗生物質で10歳での報告がありました。

(2) 「単独、又は切り替えながら」、「長期」を削除した理由

単剤投与、切り替えながらの投与のどちらにおいても「低カルニチン血症に伴う低血糖」の報告がありましたので、削除する指示が出されました。また、投与開始翌日に「低カルニチン血症に伴う低血糖」を起こした報告(代表的な症例1：6頁)もあり、投与期間に関わらず注意喚起する指示が出されました。

2. 「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の設定理由への追記(メイアクトMS小児用細粒10%、メイアクトMS錠100mg共通)

妊娠後期に他のピボキシル基を有する抗生物質を長期投与された妊婦と、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ました(代表的な症例2：6頁)。設定理由としてその旨を追記する指示が出されました。

IV. 症例の概要

乳児の症例概要を以下に示します。また、今回の改訂に関する他のピボキシル基を有する抗生物質の代表的な2症例の概要を6頁に示します。

<症例概要（乳児）>

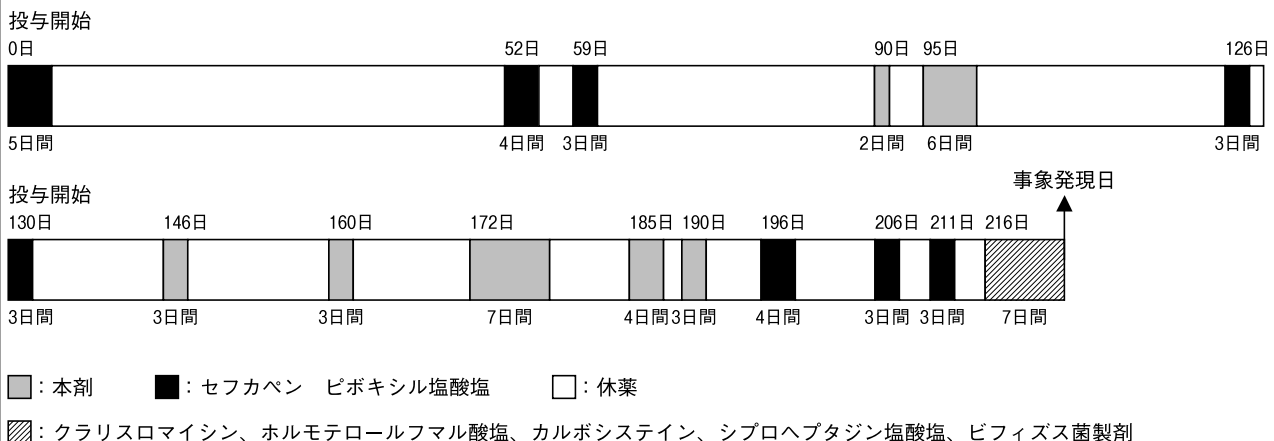
患者		副作用		転帰
性・年齢	使用理由	経過及び処置		
男 11ヶ月	中耳炎 咽頭炎	低カルニチン血症 投与開始日 投与開始216日目 (中止3日後) 中止8日後 中止9日後(発現日) 中止10日後 中止14日後 中止26日後 中止から約1年後	頻繁に風邪をひき、たびたび小児科、耳鼻咽喉科に受診し、約7ヶ月間にわたり、本剤(小児用製剤)(81~141mg(力価)/日、合計28日間)、セフカペン ピボキシル塩酸塩(60~141mg(力価)/日、計28日間)を間歇的に処方されていた。 近医受診し、クラリスロマイシン(150mg(力価)/日)、ホルモテロールフマル酸塩、カルボシステイン、シプロヘプタジン塩酸塩、ピフィズス菌製剤を7日分処方された。 普段通り夕食を食べた。 朝ぐったりして元気がないため、近医より紹介受診した。受診時GCS 2桁、AST: 542IU/L、ALT: 504IU/L、ケトン体: 0.8mmol/L、pH: 7.291、pCO ₂ : 41.6、BE: -6.4、遊離カルニチン: 4.7μmol/L。診察中に低血糖が原因と考えられるけいれんをおこしたため、ブドウ糖静注後入院した。 頭部CT異常なし、脳波異常なし、血漿アミノ酸分析異常なし、点滴で経過観察したが、入院同日夜から寝がえりをするようになった。 意識清明のため経口摂取開始。 低血糖もないため点滴終了した。 入院時の尿の有機酸分析でケトシス、著明なジカルボン酸尿、血清カルニチン著明低値があったため、血清カルニチン再検したが、正常下限だった。 総カルニチン: 30.0μmol/L、遊離カルニチン: 24.2μmol/L 低カルニチン血症に対して特に治療は行っていない。 退院後一年経過したが、元気になっている。	回復

臨床検査値

	施設基準値	中止9日後	中止10日後	中止26日後
総カルニチン(μmol/L)	45-91	—	—	30.0
遊離カルニチン(μmol/L)	36-74	4.7	—	24.2
血糖(mg/dL)	50-150	11	119	—
血中ケトン体(mmol/L)	—	0.8	—	—
血中アンモニア(μg/dL)	25-84	124	99	—

併用薬：なし

投与状況



<代表的な症例 1 (短期投与例)>

1歳 男性 体重12kg、喘息
喘息性気管支炎にセフカペン ピボキシル100mg(力価)/日を投与開始した。発熱に伴う食事摂取量の減少もあり、投与開始翌日より体を頻繁にピクつかせ不穏状態であり、その翌日受診。体をピクつかせ、嘔吐あり。検査により低血糖(45mg/dL)、低カルニチン血症が認められ、ブドウ糖点滴、ジアゼパム等の薬物療法の後、当日回復。

<代表的な症例 2 (妊婦への投与)>

母親：20歳代、腎盂腎炎 出生児：男性 出生時体重2898g
母体は腎盂腎炎のため妊娠27週目にセフカペン ピボキシル300mg(力価)/日投与開始。妊娠39週目陣痛発来し入院、セフカペン ピボキシル投与中止。児は、正常経膈分娩にて出生後、先天性代謝異常マススクリーニングにて低カルニチン血症が認められた。その後、検査にて母体にも低カルニチン血症が認められたため、出生児及び母体にカルニチン製剤投与し、1ヶ月後カルニチン値の正常化を確認。母体及び出生児に、特に症状は見られなかった。

貯法	遮光・室温保存(「取扱い上の注意」の項参照)
使用期限	外箱に最終年月表示

経口用セフェム系抗生物質製剤
処方せん医薬品^{注1)}

承認番号	22000AMX02180000
薬価収載	2008年12月
販売開始	2009年1月
効能追加	2009年11月

日本薬局方 セフジトレンピボキシル細粒
メリアクトMS[®]小児用細粒10%
MEIACT MS[®] FINE GRANULES 10%

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

【組成・性状】

(1)組成

メリアクトMS小児用細粒10%は、1g中に下記の成分を含有する。

有効成分	セフジトレン	ピボキシル	100mg(力価)
添加物	ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、精製白糖、アスパルテーム(L-フェニルアラニン化合物)、塩化ナトリウム、黄色五号、その他1成分香料、デキストリン、アラビアゴム、プロピレングリコール、バニリン、エチルバニリン		

(2)製剤の性状

剤形	色	味	におい	包装上の識別コード
細粒	だいたい色	甘味及びわずかな苦味	芳香	M-23

※本剤とメリアクト小児用細粒(以下、旧細粒剤)、及び旧細粒剤とメリアクト小児用顆粒(以下、顆粒剤)の生物学的同等性が確認されている。

【効能・効果】

(1)小児

<適応菌種>

セフジトレンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス、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、百日咳菌、ペプトストレプトコッカス属、バクテロイデス属、プレボテラ属、アクネ菌

<適応症>

表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肛門周囲膿瘍、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、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、中耳炎、副鼻腔炎、歯周組織炎、顎炎、猩紅熱、百日咳

(2)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>

セフジトレンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス、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、プレボテラ属、アクネ菌

<適応症>

表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、乳腺炎、肛門周囲膿瘍、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、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、胆嚢炎、胆管炎、バルトリン腺炎、子宮内感染、子宮付属器炎、眼瞼膿瘍、涙嚢炎、麦粒腫、瞼板腺炎、中耳炎、副鼻腔炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎

【用法・用量】

(1)小児

通常、小児にセフジトレンピボキシルとして1回3mg(力価)/kgを1日3回食後に経口投与する。
なお、年齢及び症状に応じて適宜増減する。

(2)成人(嚥下困難等により錠剤の使用が困難な場合)

通常、成人にはセフジトレンピボキシルとして1回100mg(力価)を1日3回食後に経口投与する。
なお、年齢及び症状に応じて適宜増減するが、重症又は効果不十分と思われる場合は、1回200mg(力価)を1日3回食後に経口投与する。

用法・用量に関連する使用上の注意

- (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。
- (2)高度の腎障害のある患者には、投与間隔をあけて使用すること。(「慎重投与」及び【薬物動態】の項参照)
- (3)成人での上限用量の1回200mg(力価)1日3回(1日600mg(力価))を超えないよう留意すること。
- (4)本剤は小児用製剤であるが、嚥下困難等により錠剤の使用が困難な場合には成人に使用することができる。その場合は、メリアクトMS錠100mgの添付文書を参照すること。

【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

注1) 注意-医師等の処方せんにより使用すること

- 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
- 3)高度の腎障害のある患者〔血中濃度が持続する。(【薬物動態】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、高齢者、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〔「高齢者への投与」の項参照〕

(2)重要な基本的注意

- 1)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。
- **2)本剤を含むピボキシル基を有する抗生物質(セフトレン ピボキシル、セフカペン ピボキシル塩酸塩水和物、セフテラム ピボキシル、テビペネム 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¹⁾。また、小児(特に乳幼児)においては、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ので、ピボキシル基を有する抗生物質の投与に際してはカルニチンの低下に注意すること。(「副作用」の項参照)

(3)副作用

本剤と旧細粒剤、及び旧細粒剤と顆粒剤の生物学的同等性が確認されている。

顆粒剤の承認時データ

顆粒剤における副作用等の発現頻度は次のとおりであった。安全性評価対象症例456例中19例(4.17%)に副作用が報告され、その内容は、消化器症状(下痢のみ)17件(3.73%)及びアレルギー症状(発疹、発赤各1件)2件(0.44%)であった。また、臨床検査値の変動は3.60%(10/278)に認められ、その主なものは、AST(GOT)上昇0.45%(1/222)、ALT(GPT)上昇0.90%(2/222)等の肝機能異常、好酸球増多1.97%(5/254)等の血液像異常であった。

旧細粒剤と顆粒剤の再審査終了時データ

旧細粒剤と顆粒剤の市販後使用成績調査の結果、全国875施設から、総症例5,821例の臨床例が報告された。副作用発現症例数は136例(2.34%)であり、副作用発現件数は146件であった。主な副作用は、消化管障害(下痢、軟便等)121例(2.08%)、皮膚・皮膚付属器障害(発疹、蕁麻疹)10例(0.17%)等であった。

1)重大な副作用

- ①**ショック、アナフィラキシー様症状**(0.1%未満)を起こすことがあるので、観察を十分に行い、不快感、口内異常感、喘鳴、眩暈、便意、耳鳴、発汗等の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**偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎**(0.1%未満)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- ③**皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)**(0.1%未満)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。
- ④発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線像異常、好酸球増多等を伴う**間質性肺炎、PIE症候群**(0.1%未満)等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。

- ⑤黄疸、AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-Pの著しい上昇等を伴う**肝機能障害**(0.1%未満)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。
- ⑥**急性腎不全等の重篤な腎障害**(0.1%未満)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。
- ⑦**無顆粒球症**(0.1%未満)、**溶血性貧血**(0.1%未満)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。
- **⑧**低カルニチン血症に伴う低血糖**(頻度不明)が、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。(「重要な基本的注意」の項参照)

2)その他の副作用^{注2)}

種類\頻度	0.1~5%未満	0.1%未満
過敏症 ^{注3)}	発疹	蕁麻疹、紅斑、痒痒、発熱、リンパ節腫脹、関節痛
血液 ^{注4)}	好酸球増多	顆粒球減少、血小板減少
肝臓 ^{注4)}	AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇	黄疸、Al-Pの上昇
腎臓	—	BUN上昇、血中クレアチニン上昇、蛋白尿
消化器	下痢、軟便、嘔気、胃不快感、腹痛	腹部膨満感、悪心、嘔吐
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、めまい、浮腫、しびれ 投与期間が長い患者では、臨床検査値異常(AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、好酸球増多等)の発現率が高くなる傾向がみられる ^{注5)}

注2) 副作用発現頻度は、承認時と再審査終了時のデータ(錠剤、顆粒剤、旧細粒剤)を合わせて集計した値に基づく。
 注3) 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。
 注4) 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。
 注5) このような患者には、定期的に検査を行うなど注意すること。

(4)高齢者への投与

- 高齢者とそれ以外の成人では副作用に差がみられなかったが、一般に高齢者では生理機能が低下しているため、次の点に注意して、投与間隔を変更するなどして投与すること。
- 1)本剤は腎機能低下患者で排泄が遅延が認められているので、高齢者では血中濃度が高く推移する可能性がある。
 - 2)類薬で、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との報告がある。

**** (5)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。また、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。]

(6)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。

(7)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。

【薬物動態】

本剤と旧細粒剤、及び旧細粒剤と顆粒剤の生物学的同等性が確認されている。

顆粒剤の承認時データ

(1)吸収・分布

1) 血中濃度²⁾

腎機能の正常な小児患者に1回3 mg/kg、6 mg/kgをそれぞれ食後経口投与した場合、セフジトレンの血中濃度・薬物動態パラメータは、図1・表1のとおりであり、用量依存性を示した。

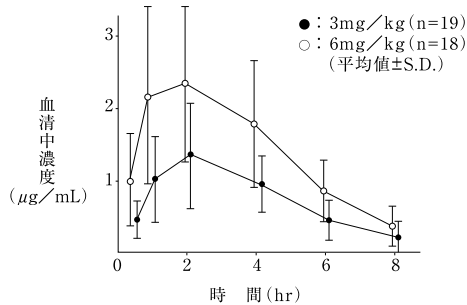


図1 腎機能の正常な小児患者のセフジトレンの血中濃度

表1 腎機能の正常な小児患者の薬物動態パラメータ

投与量	Cmax (µg/mL)	T _{1/2} (hr)	AUC ^{0→∞} (µg·hr/mL)
● : 3 mg/kg (n=19)	1.45	2.25	7.16
○ : 6 mg/kg (n=18)	2.85	1.68	11.90

【参考】

2) 体液、組織内濃度 (メイアクト錠100の場合)^{3~7)}

患者の喀痰、扁桃組織、上顎洞粘膜、皮膚組織、抜歯創内等への移行が認められた。

3) 蛋白結合⁸⁾

限外濾過法により測定したヒト血清蛋白との結合率は25 µg/mLの濃度で91.5%であった (in vitro)。

(2) 代謝・排泄^{2, 9-12)}

セフジトレン ピボキシルは、吸収時に代謝を受け、抗菌活性を有するセフジトレンとピバリン酸になる。ピバリン酸は、カルニチン抱合をうけ、尿中にピバロイルカルニチンとして排泄される。セフジトレンは、ほとんど代謝を受けることなく、主として尿、及び胆汁中に排泄される。腎機能が正常な小児患者に1回3 mg/kg、6 mg/kgをそれぞれ食後経口投与した場合、セフジトレンとしての尿中排泄率(0~8時間)は、それぞれ約20%、17%であった。

【参考】

(3) 腎機能障害時の血清中濃度及び尿中排泄 (メイアクト錠100の場合)¹³⁾

腎機能障害患者及び人工透析導入患者(いずれも成人)に200mgを食後経口投与した場合、セフジトレンの血清中濃度・薬物動態パラメータは、図2・表2のとおりであり、いずれの場合も高値で推移し、腎機能の障害の程度に応じたT_{1/2}の遅延が認められた。

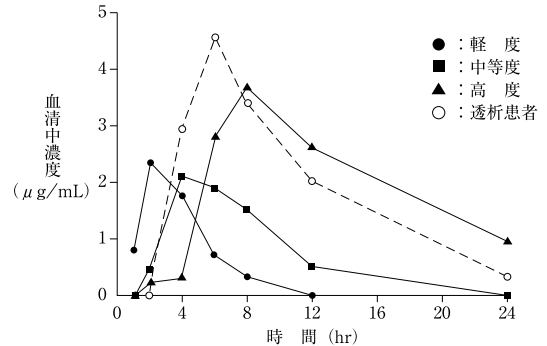


図2 腎機能障害患者におけるセフジトレンの血清中濃度

表2 腎機能障害患者の薬物動態パラメータ

患者条件 [Ccr (mL/min)]	例数	Tmax (hr)	Cmax (µg/mL)	T _{1/2} (hr)	AUC ^{0→∞} (µg·hr/mL)
軽度 [51~70]	3	2	2.32	1.13	10.2
中等度 [30~50]	4	4	2.17	2.06	16.4
高度 [<30]	2	8	3.70	5.68	53.5
透析患者*	1	6	4.60	5.37	50.2

※：非透析日

また、尿中排泄率は腎機能の障害の程度が大きくなるにつれて低下し、排泄の遅延が認められた。

【臨床成績】

本剤と旧細粒剤、及び旧細粒剤と顆粒剤の生物学的同等性が確認されている。

〈顆粒剤の承認時臨床成績²⁾〉

1) 皮膚科領域感染症

表在性皮膚感染症(伝染性膿痂疹)、深在性皮膚感染症(蜂巣炎、化膿性爪囲(廓)炎)、リンパ管・リンパ節炎(リンパ管(節)炎)、慢性膿皮症(皮下膿瘍)に対する有効率は93.1% (54/58)であった。

2) 外科領域感染症

肛門周囲膿瘍に対する有効率は100% (1/1)であった。

3) 呼吸器感染症

咽頭・喉頭炎(咽喉頭炎(咽喉膿瘍))、急性気管支炎、扁桃炎(扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む)、肺炎に対する有効率は97.9% (277/283)であった。

4) 尿路感染症

腎盂腎炎、膀胱炎に対する有効率は94.6% (35/37)であった。

5) 猩紅熱

猩紅熱に対する有効率は100% (36/36)であった。

6) 百日咳

百日咳に対する有効率は100% (11/11)であった。

7) 耳鼻科領域感染症

中耳炎、副鼻腔炎に対する有効率は100% (18/18)であった。

〈旧細粒剤の効能追加承認時臨床成績¹⁴⁾〉

歯科・口腔外科領域感染症

歯周組織炎、顎炎に対する有効率は98.4% (62/63)であった。

【薬効薬理】

(1)抗菌作用¹⁵⁻²¹⁾

- 1)セフジトレン ピボキシルは、吸収時に腸管壁で代謝を受けてセフジトレンとなり、抗菌力を示す。
- 2)セフジトレンは、試験管内でグラム陽性・陰性菌に対し幅広い抗菌スペクトルを有し、特に、グラム陽性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、グラム陰性の大腸菌、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス、クレブシエラ属、プロテウス属、インフルエンザ菌及び嫌気性菌のペプトストレプトコッカス属、アクネ菌、バクテロイデス属、プレボテラ属等に対して強い抗菌力を示した。また、β-ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌(BLNR)に対しても強い抗菌力を示した。
- 3)セフジトレンは、試験管内で各種細菌の産生するβ-ラクタマーゼに対して安定で、β-ラクタマーゼ産生株に対しても強い抗菌力を示した。

(2)作用機序^{15,17,19)}

セフジトレンの作用機序は細菌細胞壁の合成阻害である。各種細菌のペニシリン結合蛋白(PBP)への親和性が高く、殺菌的に作用する。

(3)実験的感染症に対する治療効果^{16,17,19)}

セフジトレン ピボキシルは、黄色ブドウ球菌、肺炎球菌、大腸菌、肺炎桿菌、プロテウス属等によるマウス実験的感染症に対して、優れた治療効果を示し、また、β-ラクタマーゼ産生株感染に対する治療効果も、類薬と同等もしくは優れていた。

【有効成分に関する理化学的知見】

性状：セフジトレン ピボキシルは淡黄白色～淡黄色の結晶性の粉末である。

本品はメタノールにやや溶けにくく、アセトニトリル又はエタノール(95)に溶けにくく、ジエチルエーテルに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。本品は希塩酸に溶ける。

一般名：セフジトレン ピボキシル Cefditoren Pivoxil

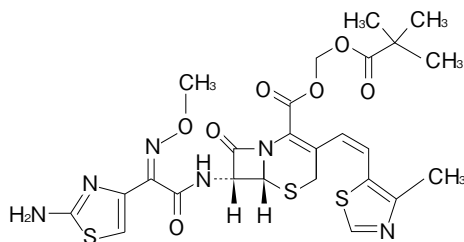
略号：CDTR-PI

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

分子式：C₂₅H₂₈N₆O₇S₃

分子量：620.72

構造式：



融点：196～201℃(分解)

分配係数：(log₁₀ 1-オクタノール層/水層、25±2℃)

pH2.0	pH4.0～6.0
0.92	>3.0

【取扱い上の注意】

防湿のため、ボトル入製剤は調剤後必ず密栓すること。ボトル入製剤を分包した場合は光、湿気を避けて保存すること。また、分包製剤は湿気を避けて保存し、服用時に開封するよう指示すること。

【包装】

1g中100mg(力価)含有

ボトル	100g
分包	0.3g×240包(3連包×80枚)
	0.5g×120包(3連包×40枚)

【主要文献】

- 1) 藤井良知ほか：Jpn. J. Antibiot., 46 (10) : 926, 1993
- 2) 藤井良知ほか：Jpn. J. Antibiot., 46 (1) : 95, 1993
- 3) 高橋 淳ほか：Chemotherapy, 40 (S-2) : 434, 1992
- 4) 馬場駿吉ほか：耳鼻と臨床, 38 (5) : 663, 1992
- 5) 西園浩文ほか：Chemotherapy, 40 (S-2) : 643, 1992
- 6) 秋山尚範ほか：Chemotherapy, 40 (S-2) : 619, 1992
- 7) 佐々木次郎ほか：Chemotherapy, 40 (S-2) : 664, 1992
- 8) 松元 隆ほか：Chemotherapy, 40 (S-2) : 120, 1992
- 9) ME1207単回投与におけるME1206およびその代謝物の尿中、糞便中排泄率(社内資料)
- 10) 柴 孝也ほか：Chemotherapy, 40 (11) : 1310, 1992
- 11) 由良二郎ほか：Chemotherapy, 41 (1) : 24, 1993
- 12) ME1207の生体内動態(社内資料)
- 13) 青木信樹ほか：Chemotherapy, 40 (S-2) : 371, 1992
- 14) 金子明寛ほか：歯科薬物療法, 22 (1) : 1, 2003
- 15) 横田 健ほか：Chemotherapy, 40 (S-2) : 7, 1992
- 16) 五島睦智子ほか：Chemotherapy, 40 (S-2) : 16, 1992
- 17) 西野武志ほか：Chemotherapy, 40 (S-2) : 37, 1992
- 18) 渡辺邦友ほか：Chemotherapy, 40 (S-2) : 30, 1992
- 19) 河原條勝己ほか：Chemotherapy, 40 (S-2) : 51, 1992
- 20) 田村 淳ほか：Chemotherapy, 40 (S-2) : 1, 1992
- 21) 生方公子ほか：日本化学療法学会雑誌, 50 (11) : 794, 2002

【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。

Meiji Seika ファルマ株式会社 くすり相談室
〒104-8002 東京都中央区京橋2-4-16

〈製品情報問い合わせ先〉

Meiji Seika ファルマ株式会社 くすり相談室 電話(03)3273-3539
FAX(03)3272-2438

貯法	室温保存（「取扱い上の注意」の項参照）
使用期限	外箱に最終年月表示

経口用セフェム系抗生物質製剤
処方せん医薬品^{注1)}

承認番号	21700AMZ00757000
薬価収載	2006年7月
販売開始	2006年7月

日本薬局方セフトレンピボキシル錠
メリアクトMS[®]錠100mg
MEIACT MS[®] TABLETS 100_{mg}

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

【用法・用量】

通常、成人にはセフトレン ピボキシルとして1回100mg（力価）を1日3回食後に経口投与する。なお、年齢及び症状に応じて適宜増減するが、重症又は効果不十分と思われる場合は、1回200mg（力価）を1日3回食後に経口投与する。

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。
- 高度の腎障害のある患者には、投与間隔をあけて使用すること。（「慎重投与」及び【薬物動態】の項参照）

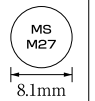
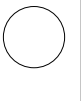
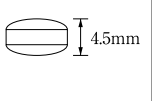
【組成・性状】

(1)組成

メリアクトMS錠100mgは、1錠中に下記の成分を含有する。

有効成分	セフトレン ピボキシル	100mg（力価）
添加物	ヒプロメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、部分アルファー化デンプン、クロスカルメロースナトリウム、D-マンニトール、ステアリン酸マグネシウム、酸化チタン、マクロゴール400、カルナウバロウ、その他1成分	

(2)製剤の性状

剤形	色	外形			重量 (mg)
		表	裏	側面	
フィルムコート錠	白色				197.0

※本剤とメリアクト錠100の生物学的同等性が確認されている。

【効能・効果】

<適応菌種>

セフトレンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、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、プレボテラ属、アクネ菌

<適応症>

表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、乳腺炎、肛門周囲膿瘍、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、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、胆嚢炎、胆管炎、バルトリン腺炎、子宮内感染、子宮付属器炎、眼瞼膿瘍、涙嚢炎、麦粒腫、瞼板腺炎、中耳炎、副鼻腔炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎

【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）

- 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
- 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
- 高度の腎障害のある患者〔血中濃度が持続する。（【薬物動態】の項参照）〕
- 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
- 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。〕

(2)重要な基本的注意

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。

(3)副作用

本剤とメリアクト錠100の生物学的同等性が確認されている。

メリアクト錠100の承認時データ

安全性評価対象症例2,909例中127例（4.37%）に副作用が報告され、その主なものは、下痢、軟便、嘔気、胃不快感等の消化器症状121件（4.16%）及び発疹等のアレルギー症状16件（0.55%）であった。また、臨床検査値の変動は8.17%（187/2,289）に認められ、その主なものは、AST（GOT）上昇3.37%（73/2,167）、ALT（GPT）上昇4.21%（91/2,164）等の肝機能異常、好酸球増多2.63%（47/1,790）等の血液像異常であった。

メリアクト錠100の再審査終了時データ

市販後使用成績調査の結果、全国792施設から、総症例4,907例の臨床例が報告された。副作用発現症例数は35例（0.71%）であり、副作用発現件数は39件であった。主な副作用は、消化管障害（下痢、嘔気、悪心、胃不快感等）25例（0.51%）、肝臓・胆管系障害（肝機能異常、肝機能障害、AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇）5例（0.10%）等であった。

注1) 注意－医師等の処方せんにより使用すること

1) 重大な副作用

- ① **ショック、アナフィラキシー様症状** (0.1%未満) を起こすことがあるので、観察を十分に行い、不快感、口内異常感、喘鳴、眩暈、便意、耳鳴、発汗等の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 **偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎** (0.1%未満) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- ③ **皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症 (Lyell症候群)** (0.1%未満) 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。
- ④ 発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線像異常、好酸球増多等を伴う**間質性肺炎、PIE症候群** (0.1%未満) 等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。
- ⑤ 黄疸、AST (GOT)、ALT (GPT)、AI-Pの著しい上昇等を伴う**肝機能障害** (0.1%未満) 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。
- ⑥ **急性腎不全等の重篤な腎障害** (0.1%未満) 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。
- ⑦ **無顆粒球症** (0.1%未満)、**溶血性貧血** (0.1%未満) 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。

2) その他の副作用^{注2)}

種類\頻度	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^{注3)}	発疹	蕁麻疹、紅斑、痒痒、発熱、リンパ節腫脹、関節痛	——
血液 ^{注4)}	好酸球増多	顆粒球減少、血小板減少	——
肝臓 ^{注4)}	AST (GOT)、ALT (GPT)の上昇	黄疸、AI-Pの上昇	——
腎臓	——	BUN上昇、血中クレアチニン上昇、蛋白尿	——
消化器	下痢、軟便、嘔気、胃不快感、腹痛	腹部膨満感、悪心、嘔吐	——
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、めまい、浮腫、しびれ	血清カルニチン低下
	投与期間が長い患者では、臨床検査値異常 (AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、好酸球増多等) の発現率が高くなる傾向がみられる ^{注5)}		

注2) 副作用発現頻度は、承認時と再審査終了時のデータ (錠剤、顆粒剤、細粒剤) を合わせて集計した値に基づく。

- 注3) 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。
- 注4) 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。
- 注5) このような患者には、定期的に検査を行うなど注意すること。

(4) 高齢者への投与

高齢者とそれ以外の成人では副作用に差がみられなかったが、一般に高齢者では生理機能が低下しているため、次の点に注意して、投与間隔を変更するなどして投与すること。

- 1) 本剤は腎機能低下患者で排泄が遅延が認められているため、高齢者では血中濃度が高く推移する可能性がある。
- 2) 類薬で、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との報告がある。

** (5) 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。また、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。]

(6) 小児等への投与

1) 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 (使用経験が少ない)。

**2) 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 (小児用製剤) 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。 (「その他の注意」の項参照)

(7) 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。

(8) 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、更には穿孔をお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)

** (9) その他の注意

本剤を含むピボキシル基を有する抗生物質 (セフトレン ピボキシル、セフカペン ピボキシル塩酸塩水和物、セフテラム ピボキシル、テビベネム 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。また、小児 (特に乳幼児) においては、ピボキシル基を有する抗生物質 (小児用製剤) 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ので、ピボキシル基を有する抗生物質の投与に際してはカルニチンの低下に注意すること。

【薬物動態】

本剤とメイアクト錠100の生物学的同等性が確認されている。

メイアクト錠100の承認時データ

(1) 吸収・分布

1) 血中濃度^{1,2)}

健康成人に1回100mg、200mgをそれぞれ食後経口投与した場合、セフトレンの血清中濃度・薬物動態パラメータは、図1・表1のとおりであり、用量依存性を示した。また、空腹時より食後投与の方が、吸収は良好であった。

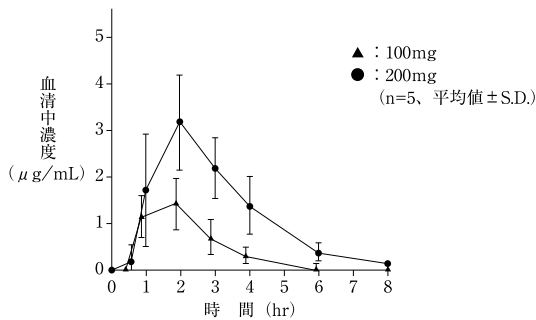


図1 健康成人におけるセフジトレンの血清中濃度

表1 健康成人の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	Tmax (hr)	Cmax (µg/mL)	T½ (hr)	AUC ^{0→∞} (µg·hr/mL)
100	1.4	1.66	0.80	3.67
200	2.0	3.44	1.06	10.02

2) 体液、組織内濃度^{3~11)}

患者の喀痰、扁桃組織、上顎洞粘膜、皮膚組織、乳腺組織、胆嚢組織、子宮腔部、子宮頸部、腺板腺組織、抜歯創内等への移行が認められた。また、乳汁中への移行は認められなかった。

3) 蛋白結合¹²⁾

限外濾過法により測定したヒト血清蛋白との結合率は25 µg/mLの濃度で91.5%であった (*in vitro*)。

(2) 代謝・排泄^{1, 9, 13~15)}

セフジトレン ピボキシルは、吸収時に代謝を受け、抗菌活性を有するセフジトレンとピバリン酸になる。ピバリン酸は、カルニチン抱合をうけ、尿中にピバロイルカルニチンとして排泄される。セフジトレンは、ほとんど代謝を受けることなく、主として尿、及び胆汁中に排泄される。健康成人に1回100mg、200mgをそれぞれ食後経口投与した場合、セフジトレンとしての尿中排泄率(0~24時間)は約20%であった。なお、本剤の連続投与(200mg×3回/日、8日間)では、蓄積性は認められなかった。

(3) 腎機能障害時の血清中濃度及び尿中排泄¹⁶⁾

腎機能障害患者及び人工透析導入患者(いずれも成人)に200mgを食後経口投与した場合、セフジトレンの血清中濃度・薬物動態パラメータは、図2・表2のとおりであり、いずれの場合も高値で推移し、腎機能の障害の程度に応じたT½の遅延が認められた。

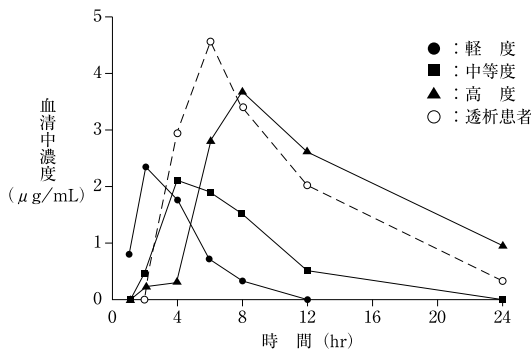


図2 腎機能障害患者におけるセフジトレンの血清中濃度

表2 腎機能障害患者の薬物動態パラメータ

患者条件 [Ccr (mL/min)]	例数	Tmax (hr)	Cmax (µg/mL)	T½ (hr)	AUC ^{0→∞} (µg·hr/mL)
軽度 [51~70]	3	2	2.32	1.13	10.2
中等度 [30~50]	4	4	2.17	2.06	16.4
高度 [<30]	2	8	3.70	5.68	53.5
透析患者*	1	6	4.60	5.37	50.2

※：非透析日

また、尿中排泄率は腎機能の障害の程度が大きくなるにつれて低下し、排泄の遅延が認められた。

【臨床成績】

本剤とメリアクト錠100の生物学的同等性が確認されている。

〈メリアクト錠100の承認時臨床成績〉

国内の医療機関で実施された臨床試験で、メリアクト錠100の効果が検討された2,456例(一般臨床試験：1,965例、比較試験：491例)の概要は、次のとおりであった^{4, 9, 17~27)}。

1) 皮膚科領域感染症

表在性皮膚感染症(伝染性膿痂疹、毛囊炎)、深在性皮膚感染症(せつ、せつ腫症、よう、丹毒、蜂巣炎、化膿性爪囲(廓)炎、ひょう疽)、リンパ管・リンパ節炎(リンパ管(節)炎)、慢性膿皮症(皮下膿瘍、汗腺炎、感染性粉瘤、慢性膿皮症)に対する有効率は87.8% (288/328)であった。

2) 外科領域感染症

乳腺炎、肛門周囲膿瘍、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染に対する有効率は78.9% (105/133)であった。

3) 呼吸器感染症

咽頭・喉頭炎(咽喉頭炎(咽喉膿瘍))、急性気管支炎、扁桃炎(扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む)、慢性呼吸器病変の二次感染(慢性気管支炎、気管支拡張症(感染時)、慢性呼吸器疾患の二次感染)、肺炎、肺化膿症に対する有効率は84.9% (666/784)であった。

4) 尿路感染症

腎盂腎炎、膀胱炎に対する有効率は77.7% (453/583)であった。

5) 胆道感染症

胆嚢炎、胆管炎に対する有効率は85.7% (30/35)であった。

6) 産婦人科領域感染症

子宮付属器炎、子宮内感染、バルトリン腺炎に対する有効率は92.9% (143/154)であった。

7) 耳鼻科領域感染症

中耳炎、副鼻腔炎に対する有効率は72.3% (141/195)であった。

8) 眼科領域感染症

麦粒腫、眼瞼膿瘍、涙嚢炎、腺板腺炎に対する有効率は89.7% (78/87)であった。

9) 歯科・口腔外科領域感染症

歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎に対する有効率は85.4% (134/157)であった。

【薬効薬理】

(1) 抗菌作用^{28~34)}

- セフジトレン ピボキシルは、吸収時に腸管壁で代謝を受けてセフジトレンとなり、抗菌力を示す。
- セフジトレンは、試験管内でグラム陽性・陰性菌に対し幅広い抗菌スペクトルを有し、特に、グラム陽性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、グラム陰性の大腸菌、モラクセラ(プランハメラ)・カタラーリス、クレブシエラ属、プロテウス属、インフルエンザ菌及び嫌気性菌のペプトストレプトコッカス属、アクネ菌、バクテロイデス属、プレボテラ属等に対して強い抗菌力を示した。また、β-ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌(BLNAR)に対しても強い抗菌力を示した。
- セフジトレンは、試験管内で各種細菌の産生するβ-ラクタマーゼに対して安定で、β-ラクタマーゼ産生株に対しても強い抗菌力を示した。

(2)作用機序^{28, 30, 32)}

セフジトレンの作用機序は細菌細胞壁の合成阻害である。各種細菌のペニシリン結合蛋白(PBP)への親和性が高く、殺菌的に作用する。

(3)実験的感染症に対する治療効果^{29, 30, 32)}

セフジトレン ピボキシルは、黄色ブドウ球菌、肺炎球菌、大腸菌、肺炎桿菌、プロテウス属等によるマウス実験的感染症に対して、優れた治療効果を示し、また、β-ラクタマーゼ産生株感染に対する治療効果も、類薬と同等もしくは優れていた。

【有効成分に関する理化学的知見】

性状：セフジトレン ピボキシルは淡黄白色～淡黄色の結晶性の粉末である。

本品はメタノールにやや溶けにくく、アセトニトリル又はエタノール(95)に溶けにくく、ジエチルエーテルに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

本品は希塩酸に溶ける。

一般名：セフジトレン ピボキシル Cefditoren Pivoxil

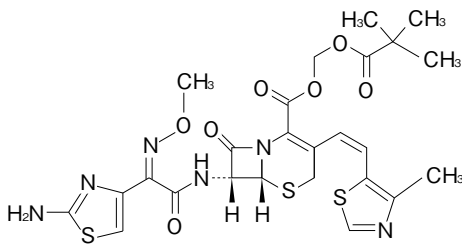
略号：CDTR-PI

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

分子式：C₂₅H₂₈N₆O₇S₃

分子量：620.72

構造式：



融点：196～201℃(分解)

分配係数：(log₁₀ 1-オクタノール層/水層, 25±2℃)

pH2.0	pH4.0～6.0
0.92	>3.0

【取扱い上の注意】

開封後は、湿気を避けて保存すること。

【包装】

- 1錠中 100mg(力価)含有
- PTP包装 100錠(10錠×10シート)
- 500錠(10錠×50シート)

【主要文献】

- 1) 島田 馨ほか：Chemotherapy, 40 (S-2) : 105, 1992
- 2) 斎藤 玲ほか：Chemotherapy, 40 (S-2) : 308, 1992
- 3) 高橋 淳ほか：Chemotherapy, 40 (S-2) : 434, 1992
- 4) 馬場駿吉ほか：耳鼻と臨床, 38 (5) : 663, 1992
- 5) 西園浩文ほか：Chemotherapy, 40 (S-2) : 643, 1992
- 6) 秋山尚範ほか：Chemotherapy, 40 (S-2) : 619, 1992
- 7) 谷村 弘ほか：Chemotherapy, 40 (S-2) : 573, 1992
- 8) 保田仁介ほか：Chemotherapy, 40 (S-2) : 610, 1992
- 9) 由良二郎ほか：Chemotherapy, 41 (1) : 24, 1993
- 10) 大石正夫ほか：Chemotherapy, 40 (S-2) : 651, 1992
- 11) 佐々木次郎ほか：Chemotherapy, 40 (S-2) : 664, 1992
- 12) 松元 隆ほか：Chemotherapy, 40 (S-2) : 120, 1992
- 13) ME1207単回投与におけるME1206およびその代謝物の尿中、糞便中排泄率(社内資料)
- 14) 柴 孝也ほか：Chemotherapy, 40 (11) : 1310, 1992
- 15) ME1207の生体内動態(社内資料)
- 16) 青木信樹ほか：Chemotherapy, 40 (S-2) : 371, 1992
- 17) 柴 孝也ほか：Chemotherapy, 40 (12) : 1472, 1992
- 18) 柴 孝也ほか：Chemotherapy, 40 (12) : 1499, 1992
- 19) 荒川創一ほか：西日本泌尿器科, 54 (8) : 1418, 1992
- 20) 荒田次郎ほか：Chemotherapy, 41 (1) : 57, 1993
- 21) 後藤 元ほか：Chemotherapy, 40 (S-2) : 333, 1992
- 22) 鈴木恵三ほか：Chemotherapy, 40 (S-2) : 488, 1992
- 23) 岡田弘二ほか：産婦人科の世界, 45 (2) : 149, 1993
- 24) 荒田次郎ほか：Chemotherapy, 41 (2) : 211, 1993
- 25) 河村正三ほか：耳鼻と臨床, 38 (5) : 644, 1992
- 26) 大石正夫ほか：基礎と臨床, 26 (9) : 4059, 1992
- 27) 佐々木次郎ほか：歯科薬物療法, 11 (2) : 112, 1992
- 28) 横田 健ほか：Chemotherapy, 40 (S-2) : 7, 1992
- 29) 五島嗟智子ほか：Chemotherapy, 40 (S-2) : 16, 1992
- 30) 西野武志ほか：Chemotherapy, 40 (S-2) : 37, 1992
- 31) 渡辺邦友ほか：Chemotherapy, 40 (S-2) : 30, 1992
- 32) 河原條勝己ほか：Chemotherapy, 40 (S-2) : 51, 1992
- 33) 田村 淳ほか：Chemotherapy, 40 (S-2) : 1, 1992
- 34) 生方公子ほか：日本化学療法学会雑誌, 50 (11) : 794, 2002

【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。

Meiji Seika ファルマ株式会社 くすり相談室
〒104-8002 東京都中央区京橋2-4-16

〈製品情報問い合わせ先〉

Meiji Seika ファルマ株式会社 くすり相談室 電話(03)3273-3539
FAX(03)3272-2438