

使用上の注意改訂のお知らせ

経口用セフェム系抗生物質製剤

指定医薬品・処方せん医薬品

トミロン[®]錠100

セフテラム ピボキシル錠

2005年12月

製造販売

富山化学工業株式会社

発売



昭和薬品化工株式会社

お問い合わせ先：商品情報部

☎0120-369873

この度、標記製品の「使用上の注意」を改訂致しましたので、お知らせ申し上げます。今後のご使用に際しましては、下記内容をご参照下さいますようお願い申し上げます。

1. 改訂内容（ ：自主改訂箇所）

改 訂 後			改 訂 前		
【使用上の注意】			【使用上の注意】		
3. 副作用			3. 副作用		
(3) その他の副作用			(3) その他の副作用		
次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。			次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。		
種 類	0.1～2%未満 又は頻度不明	0.1%未満	種 類	0.1～2%未満 又は頻度不明	0.1%未満
現行通り	現行通り	現行通り	現行通り	現行通り	現行通り
そ の 他	CK (CPK) 上昇 ^{注)} 血清カルニチン低下 ^{注)}	頭痛、めまい 全身倦怠感	そ の 他	CK (CPK) 上昇 ^{注)}	頭痛、めまい 全身倦怠感
注) 頻度不明 (再審査終了時)			注) 頻度不明 (再審査終了時)		
6. 小児等への投与			6. 小児等への投与		
(1) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児に対する安全性は確立していない。			低出生体重児、新生児、乳児、幼児に対する安全性は確立していない。		
(2) 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）の長期投与により、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（「9. その他の注意」の項参照）。					
9. その他の注意			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（セフテラム ピボキシル、セフジトレン ピボキシル、塩酸セフカペン 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、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）の単独、又は切り替えながらの長期投与により、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。			血清中のカルニチンを低下させることが報告されている。		

《今回の改訂内容につきましては医薬品安全対策情報（DSU）No.145（2005年12月）に掲載される予定です。》

5ページより改訂後の「禁忌」「使用上の注意」全文が記載されていますので、併せてご覧下さい。

2. 改訂理由

●自主改訂

「その他の副作用」の項に「血清カルニチン低下」を追記し、「小児等への投与」および「その他の注意」の項に「幼児における低カルニチン血症に伴う低血糖」に関する注意を記載しました。

本剤による「血清カルニチン低下」については「その他の注意」の項に記載し、注意喚起してきましたが、このたび幼児において本剤の小児用製剤を含むピボキシル基を有する抗生物質の単剤での長期投与、又はこれら数種の薬剤を切り替えながら長期投与したことによる「低カルニチン血症に伴う低血糖」が報告されました。そのため、「その他の注意」の項を改め「ピボキシル基を有する抗生物質の単剤、又は切り替えながらの長期投与」について注意喚起するとともに、「小児等への投与」の項に「幼児における低カルニチン血症に伴う低血糖」に関する注意を記載しました。

また、錠剤を投与された成人における「低カルニチン血症に伴う低血糖」の報告はありませんが、本剤を含むピボキシル基を有する抗生物質の代謝・排泄の機序として「血清カルニチン低下」は起こり得る事象であるため、「その他の副作用」の項に追記し、より注意を喚起することとしました。

【ピボキシル基を有する抗生物質の一覧】⇒4 ページに掲載

[報告例数]

ピボキシル基を有する抗生物質（小児用製剤）による「低カルニチン血症に伴う低血糖」は5例報告されています。

No.	性 年齢	使用理由 (合併症・既往歴)	医薬品名・投与日数	臨床症状	血糖値及び 血中カルニチン値（最低値）	転帰
1	男 1歳	上気道炎 (気管支喘息) (痙攣) (精神発達遅延症)	メイアクト 130mg/日を55日間に間歇的に 35日間内服	痙攣 意識障害	血糖値：20mg/dL 総カルニチン：7.6μmol/L	回復
2	女 1歳	咽頭炎 (なし)	フロモックス、メイアクトの2剤を74日間に 間歇的に50日間内服 (フロモックス50日間、メイアクト1回)	痙攣 意識障害	血糖値：12mg/dL 遊離カルニチン：9.6μmol/L	回復
3	男 1歳	中耳炎 (なし)	メイアクト 120mg/日を半年間ほぼ毎日内服	痙攣 意識障害	血糖値：11mg/dL 遊離カルニチン：6.2μmol/L	回復
4*	男 1歳	中耳炎、咽頭炎 (なし)	メイアクト 120mg/日 34日間、フロモックス 90～120mg/日 19日間、トミロン 120～ 150mg/日 34日間を141日間に間歇的に内服	痙攣 意識障害	血糖値：18mg/dL 総カルニチン：4.1μmol/L 遊離カルニチン：3.2μmol/L	回復
5*	男 4歳	鼻咽頭炎 (なし)	メイアクト 14日間、フロモックス 21日間、ト ミロン 17日間を77日間に間歇的に内服	痙攣 不穏状態	血糖値：26mg/dL 総カルニチン：5.6μmol/L 遊離カルニチン：4.4μmol/L	回復

*：3～4ページの症例概要において、副作用症例の詳細を掲載しています。

3. 出荷予定時期

改訂後の添付文書が封入された製品は次のように出荷される予定です。当分の間、新旧両製品が流通しご迷惑をおかけしますが、何卒ご配慮のほどよろしくお願い致します。

製品名	包装規格	切替製造番号	※出荷開始予定時期
トミロン錠 100	100錠 (PTP)	未定	2006年5月頃
	500錠 (PTP)	未定	2006年4月頃

※代理店様へのお荷予定時期

4. 症例概要

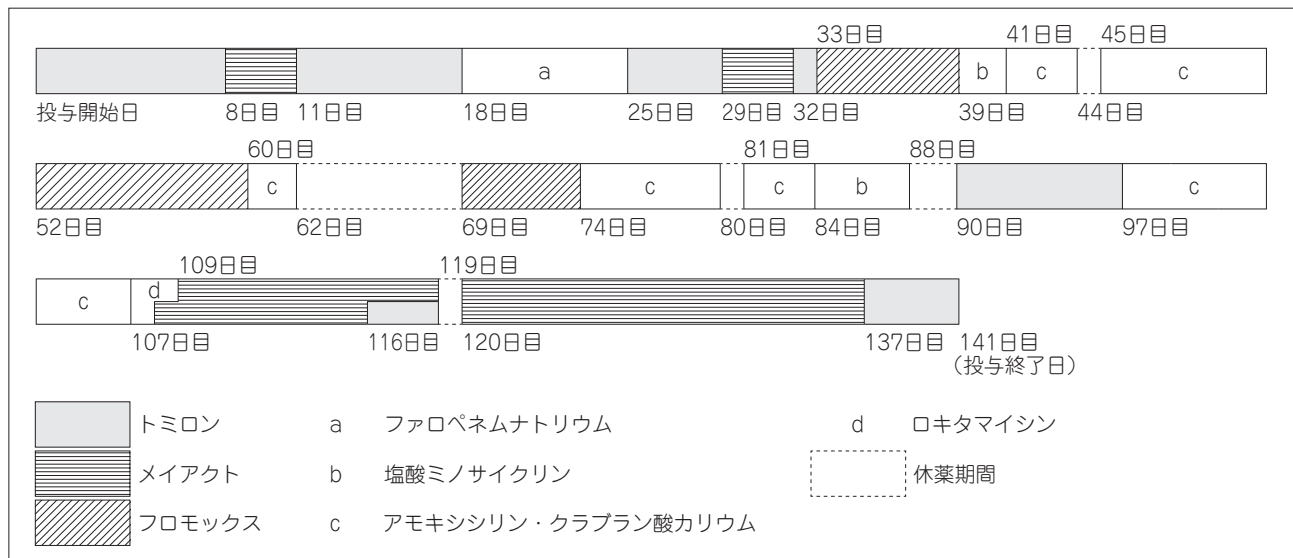
ピボキシル基を有する抗生物質（小児用製剤）による「低カルニチン血症に伴う低血糖」について、代表的な副作用症例（2例）の概要を紹介します。

【症例概要1】

●症例の経過

患者		副作用		転帰				
性 年齢	使用理由	経過及び処置						
男 1歳	中耳炎 咽頭炎	投与開始日	中耳炎、咽頭炎で、近医 A 耳鼻科、B 小児科から抗生物質の処方をそれぞれ受けていた。 中耳炎、咽頭炎を再発するため、メイアクト（120mg/日、34日間）、フロモックス（90～120mg/日、19日間）、トミロン（120～150mg/日、34日間）、及び他の抗生物質を間歇的に交互に処方された。	回復				
	投与開始142日目 (中止1日後)	6:20	しゃっくりを頻回に起こし、視点が合わず、呼びかけにも応じず、全身性の痙攣を起こし始めた。					
		6:50	C院時間外受診。上肢を中心とする痙攣が持続。内科当直医にて、ジアゼパム坐剤挿肛し、点滴確保。その後SpO ₂ の低下を認め、酸素投与開始。					
		8:30	採血、CT施行。 血糖18mg/dL（再検にて19mg/dL）。					
		11:00	デキストロメーター施行し、血糖43mg/dL、20%グルコース静注。総カルニチン4.1μmol/L、アシルカルニチン0.9μmol/Lと低値であった。 抗生物質投与のためと思われる低カルニチン血症にて低ケトン性低血糖、痙攣と診断。					
	中止2日後		状態安定。点滴中止後も血糖安定。					
	中止3日後		MRI、グルカゴン負荷、インスリン負荷試験等行うもいずれも結果は正常。検査後も状態安定し、低ケトン性低血糖症、痙攣は回復。					
	中止8日後		退院。					
	中止78日後		低カルニチン血症は回復。					
臨床検査値								
		中止 1日後	中止 3日後	中止 16日後	中止 30日後	中止 40日後	中止 70日後	中止 86日後
	総カルニチン (μmol/L)	4.1	4.6	9.4	14.3	15.8	23.2	36.3
	遊離カルニチン (μmol/L) (基準値：20-80)	3.2	3.7	9.0	12.4	13.4	20.6	29.7
	血糖 (mg/dL)	18	92	86	100	—	—	—
	血中ケトン体 (μmol/L)	125	—	—	—	—	—	—
	血中アンモニア (μg/dL)	130	59	—	—	—	—	—
併用薬：ヒバベンズ酸チペピジン、塩酸アンプロキシソール、塩酸シプロヘプタジン、塩酸ツロブテロール								

●薬剤投与の経過

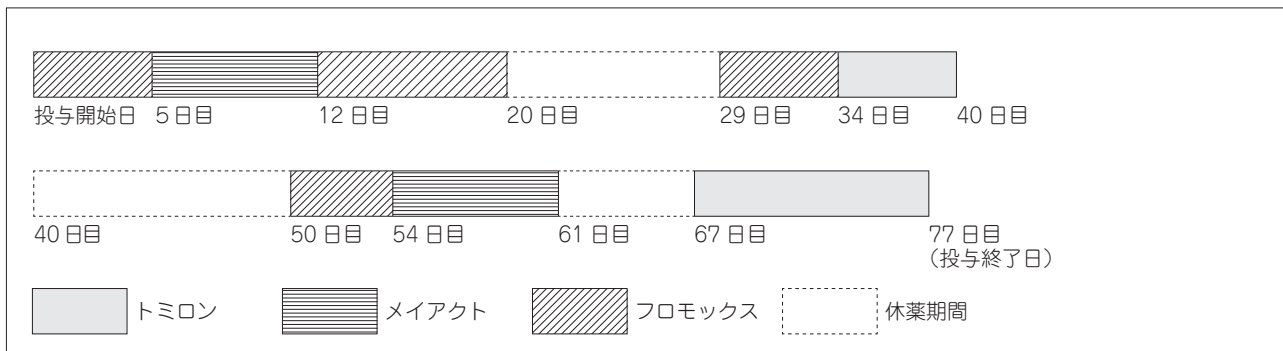


【症例概要 2】

●症例の経過

患者		副作用		転帰		
性 年齢	使用理由	経過及び処置				
男 4歳	鼻咽頭炎	投与開始日	鼻咽頭炎に対しメイアクト（14日間）、フロモックス（21日間）、トミロン（17日間）をA院にて間歇的に交互に処方された（3剤とも投与量不明）。	回復		
		投与77日目 （投与中止日）	夕飯をほとんど残し、食事摂取が不良であった。			
		中止1日後	8:30 不穏状態となり救急車でB院来院。来院後まもなく痙攣あり。低血糖（血糖値 26mg/dL）、低カルニチン血症（総カルニチン 5.6μmol/L、遊離カルニチン 4.4μmol/L）を確認し、ブドウ糖輸液を行い、経過観察した。			
		中止2日後	12:00 意識レベルの改善を認めた。血糖値 64mg/dL。			
		中止4日後	輸液中止、以後低血糖なし。			
		中止約2ヵ月後	回復により、退院した。			
			カルニチンを 40mg/kg/日で 10日間経口投与した。			
臨床検査値						
			中止1日後	中止26日後	中止76日後	中止313日後
	総カルニチン (μmol/L)	5.6	14.1	21.3	63.1	
	遊離カルニチン (μmol/L)	4.4	11.7	16.0	54.0	
	血糖 (mg/dL)	26	—	116	113	
	血中ケトン体 (μmol/L) (3-ヒドロキシ酪酸)	200	—	—	—	
	血中アンモニア (μg/dL)	44	—	—	—	
併用薬：なし						

●薬剤投与の経過



【ピボキシル基を有する抗生物質の一覧】

(2005年12月現在)

一般名 (略号)	販売名 (販売会社)
セフトラム ピボキシル (CFTM-PI)	トミロン細粒小児用 100/錠 50/錠 100 (大正富山/昭和薬品化工*) *昭和薬品化工は「トミロン錠 100」のみを販売 セトラート細粒小児用 10% (沢井製薬) ソマトロン細粒小児用 100 (大洋薬品) テラセフロン細粒 100mg 小児用 (日医工) テラミロン細粒小児用 10% (東和薬品) ポキシロン細粒小児用 10%/錠 100mg (長生堂製薬)
セフジトレン ピボキシル (CDTR-PI)	メイアクト MS 小児用細粒/錠 100 (明治製薬)
塩酸セフカペン ピボキシル (CFPN-PI)	フロモックス小児用細粒 100mg/錠 75mg/錠 100mg (塩野義製薬)
塩酸ピブメシリナム (PMPC)	メリシン錠 50mg (武田薬品)

【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

＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞

1. 高度の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」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小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）〕
- (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
〔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（「3. 副作用」(3) その他の副作用の項参照）〕
- (5) 高齢者
〔「4. 高齢者への投与」の項参照〕

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

承認時までの調査では、副作用（臨床検査値の変動を含む）は3,240例中213例（6.57%）であった。また、承認後6年間（1987年6月～1993年6月）の使用成績調査では、13,463例中104例（0.77%）であった。

再審査終了時において、副作用は総症例16,703例中317例（1.90%）に認められ、発現件数は456件であった。その主なものは、下痢54件（0.32%）、発疹24件（0.14%）、食欲不振19件（0.11%）、胃部不快感19件（0.11%）、ALT（GPT）上昇81件（0.48%）、AST（GOT）上昇70件（0.42%）、好酸球増多29件（0.17%）等であった。

なお、本項には承認時以降発現した頻度が不明な副作用も含む。

(1) 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状（呼吸困難等）（頻度不明）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。
- 2) 中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明）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。
- 3) 急性腎不全等の重篤な腎障害（頻度不明）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。
- 4) 偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎（頻度不明）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。
- 5) 肝機能障害、黄疸（頻度不明）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。
- 6) 無顆粒球症、血小板減少（頻度不明）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。

5. 改訂後の「禁忌」「使用上の注意」全文（ ：改訂箇所）（続き）

(2) 重大な副作用（類薬）

- 1) 溶血性貧血が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）であらわれることが報告されているので、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。
- 2) 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 症候群等が他のセフェム系抗生物質であらわれることが報告されているので、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

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

種 類	0.1～2%未満 又は頻度不明	0.1%未満
過 敏 症	発疹、紅斑 ^{注)} 、関節痛 ^{注)}	蕁麻疹、痒疹、発熱浮腫、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 (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、黄疸 ^{注)}	Al-P 上昇、LDH 上昇
消 化 器	下痢・軟便、悪心・嘔吐、食欲不振、胃部不快感	腹部膨満感、胸やけ腹痛、心窩部痛
菌交代症	カンジダ症 ^{注)}	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)} 、ビタミン B 群欠乏症状（舌炎、口内炎、食欲不振、神経炎等） ^{注)}	—
そ の 他	CK (CPK) 上昇 ^{注)} 血清カルニチン低下 ^{注)}	頭痛、めまい 全身倦怠感

注) 頻度不明

(再審査終了時)

4. 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。

5. 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回ると判断される場合にのみ投与すること。

6. 小児等への投与

- (1) 低出生体重児、新生児、乳児、幼児に対する安全性は確立していない。
- (2) 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）の長期投与により、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（「9. その他の注意」の項参照）。

7. 臨床検査結果に及ぼす影響

- (1) 本剤の投与により、テストテープ反応を除くクリニテスト、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) 直接クーモ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（セフテラム ピボキシル、セフジトレン ピボキシル、塩酸セフカペン 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、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）の単独、又は切り替えながらの長期投与により、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。

医薬品添付文書改訂情報として、総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページ (<http://www.info.pmda.go.jp/>) に最新添付文書並びに医薬品安全対策情報 (DSU) が掲載されています。併せてご利用下さい。