

# 使用上の注意改訂のお知らせ

2015年10月

経口用セフェム系抗生物質製剤

処方箋医薬品

## トミロン<sup>®</sup>細粒小児用10%

日本薬局方 セフテラム ピボキシル細粒

## トミロン<sup>®</sup>錠50・100

日本薬局方 セフテラム ピボキシル錠

製造販売

**富山化学工業株式会社**



発売

**大正富山医薬品株式会社**

〒170-8635 東京都豊島区高田3-25-1

お問い合わせ先: ☎0120-591-818

メディカルインフォメーションセンター

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。  
改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまで日数を要しますので、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

#### <トミロン細粒小児用10%>

改訂後 (____:改訂箇所)	改訂前
<p>【使用上の注意】</p> <p><b>2. 重要な基本的注意</b></p> <p>(1) 現行通り (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。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。<u>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</u> (「3. 副作用」(1) 重大な副作用の項参照)。</p>	<p>【使用上の注意】</p> <p><b>2. 重要な基本的注意</b></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。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 (「3. 副作用」(1) 重大な副作用の項参照)。</p>

#### <トミロン錠50・100>

改訂後 (____:改訂箇所)	改訂前
<p>【使用上の注意】</p> <p><b>6. 小児等への投与</b></p> <p>(1) 現行通り (省略)</p> <p>(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。<u>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</u> (「9. その他の注意」の項参照)。</p>	<p>【使用上の注意】</p> <p><b>6. 小児等への投与</b></p> <p>(1) (省略)</p> <p>(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 (「9. その他の注意」の項参照)。</p>

《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. 244 (2015年11月) に掲載される予定です。》

2 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）

従来より血清カルニチン低下に関する注意喚起の記載をしておりますが、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の注意喚起を明確にするために追記しました。

### <トミロン細粒小児用 10%> 改訂後の「禁忌」「使用上の注意」全文（\_\_\_\_:改訂箇所）

#### 【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。
3. 本剤は小児用製剤であるが、嚥下困難等により錠剤の服用が困難な場合には成人に使用することができる。なお、その場合にはトミロン錠（成人）のデータを参照すること。

#### 【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  
〔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

- (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（セフェラムピボキシル、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。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。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（「3. 副作用」(1)重大な副作用の項参照）。

##### 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708例中51例（7.20%）であった。また、承認後4年間（1990年6月～1994年6月）の使用成績調査では、5,510例中71例（1.29%）であった。  
再審査終了時において、副作用は総症例6,218例中122例（1.96%）に認められ、発現件数は144件であった。その主なものは、下痢72件（1.16%）、好酸球増多13件（0.21%）、AST(GOT)上昇13件（0.21%）、ALT(GPT)上昇11件（0.18%）等であった。  
一方、同一成分であるトミロン錠での結果は、再審査終了時において、副作用（臨床検査値の変動を含む）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。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（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) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）、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。
- 7) 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（「2. 重要な基本的注意」の項参照）。

##### (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。

＜トミロン細粒小児用 10%＞ 改訂後の「禁忌」「使用上の注意」全文（\_\_\_:改訂箇所）(続き)

(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、関節痛 <sup>注1)</sup>	蕁麻疹 <sup>注2)</sup> 、紅斑、そう痒、発熱 <sup>注2)</sup> 、浮腫 リンパ腺腫脹 <sup>注2)</sup>
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 <sup>注1)</sup>	Al-P 上昇、LDH 上昇
消 化 器	下痢・軟便 胃部不快感 <sup>注2)</sup> 食欲不振 <sup>注2)</sup>	悪心・嘔吐 腹部膨満感 <sup>注2)</sup> 胸やけ <sup>注2)</sup> 、腹痛 心窩部痛 <sup>注2)</sup>
菌交代症	—	口内炎 <sup>注2)</sup> 、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) <sup>注1)</sup> 、ビタミンB群欠乏症状(舌炎、口内炎、食欲不振、神経炎等) <sup>注1)</sup>	—
そ の 他	CK(CPK)上昇 <sup>注1)</sup>	頭痛 <sup>注2)</sup> 、めまい <sup>注2)</sup> 全身倦怠感 <sup>注2)</sup>

(再審査終了時)

注1) 頻度不明

注2) 本剤の調査では頻度が不明であったため、同一成分であるトミロン錠の調査結果である。

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) 本剤の投与により、テストープ反応を除くベネディクト試験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。

＜トミロン錠 50・100＞ 改訂後の「禁忌」「使用上の注意」全文（\_\_\_:改訂箇所）

【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。

＜トミロン錠 50・100＞ 改訂後の「禁忌」「使用上の注意」全文（\_\_\_:改訂箇所）(続き)

(1) 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー（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) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）、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。

(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 <sup>注)</sup> 、関節痛 <sup>注)</sup>	蕁麻疹、そう痒、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 <sup>注)</sup>	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 <sup>注)</sup>	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) <sup>注)</sup> 、ビタミン B 群欠乏症状(舌炎、 口内炎、食欲不振、神 経炎等) <sup>注)</sup>	—

種 類	0.1～2%未満 又は頻度不明	0.1%未満
そ の 他	CK(CPK)上昇 <sup>注)</sup> 、血清カ ルニチン低下 <sup>注)</sup>	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、幼児に対する安全性は確立していない。
- (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。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（「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。

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。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。

医薬品添付文書改訂情報として、

PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」(<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>)に最新添付文書並びに医薬品安全対策情報（DSU）が掲載されます。併せてご利用下さい。