

トミロン[®]細粒小児用20%

**2018年10月改訂（第3版 製造販売会社名の変更）

*2018年6月改訂（使用上の注意改訂等）

貯法：湿気を避けて室温保存（「取扱い上の注意」の項参照）

使用期限：外箱又はラベルに表示の期限内に使用すること

日本標準商品分類番号

876132

経口用セフェム系抗生物質製剤

処方箋医薬品[※]

承認番号	22800AMX00096000
薬価収載	2017年12月
販売開始	2018年2月

トミロン[®]細粒小児用20%

日本薬局方 セフテラム ピボキシル細粒

TOMIRON[®]

【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】

販売名	トミロン [®] 細粒小児用20%	
成分	日局 セフテラム ピボキシル	
含量(1g中)	200mg(力価)	
添加物	シヨ糖脂脂肪酸エステル、精製白糖、クロスボビドン、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	
色・剤形等	淡赤色の細粒。芳香を有し、味は甘い。	
識別コード(分包)	0.25g×240包	0.5g×240包
	Δ269	Δ270

●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ります。

【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

* 〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉

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、副鼻腔炎への使用にあたっては、「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。

【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、子宮付属器炎の場合

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、顎炎の場合

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。

〈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しやすいつ体制を有する患者
〔アレルギー素因を有する患者は過敏症を起しやすいため、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）〕

注) 処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

- (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

本剤と10%細粒剤の生物学的同等性が確認されている。

10%細粒剤の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。

10%細粒剤の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。

(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)急性腎障害等の重篤な腎障害(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²⁾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。

(3)その他の副作用^{注1)}

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 ^{注2)}	蕁麻疹 ^{注3)} 、紅斑、そう痒、発熱 ^{注3)} 、浮腫、リンパ腺腫脹 ^{注3)}
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2)}	Al-P上昇、LDH上昇
消化器	下痢・軟便、胃部不快感 ^{注3)} 、食欲不振 ^{注3)}	悪心・嘔吐、腹部膨満感 ^{注3)} 、胸やけ ^{注3)} 、腹痛、心窩部痛 ^{注3)}
菌交代症	—	口内炎 ^{注3)} 、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) ^{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) ^{注2)}	—
その他	CK(CPK)上昇 ^{注2)}	頭痛 ^{注3)} 、めまい ^{注3)} 、全身倦怠感 ^{注3)}

(10%細粒剤の再審査終了時)

注1)10%細粒剤の副作用発現頻度

注2)頻度不明

注3)10%細粒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。

【薬物動態】

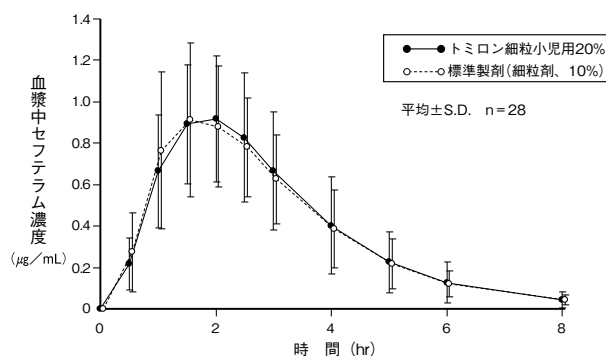
本剤と10%細粒剤及び10%細粒剤と錠剤の生物学的同等性が確認されている。

1. 血中濃度

トミロン細粒小児用20%と標準製剤(10%)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))健康成人男子に絶食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、両剤の生物学的同等性が確認された³⁾。

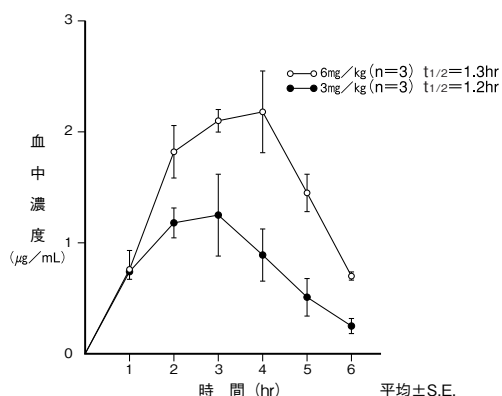
	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC _{0-t} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
トミロン細粒小児用20%	1.001 ± 0.312	3.12 ± 1.07	1.91 ± 0.61	1.22 ± 0.17
標準製剤(細粒剤、10%)	1.024 ± 0.317	3.10 ± 0.82	1.89 ± 0.79	1.25 ± 0.18

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。

小児に10%細粒剤 3 mg/kg又は 6 mg/kgを食後経口投与したとき、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⁾。



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

2. 組織内移行(トミロン錠 成人の場合)

喀痰⁶⁾、扁桃⁷⁾、耳漏⁸⁾、上顎洞粘膜⁹⁾、鼻茸⁹⁾、篩骨洞粘膜⁹⁾等へ良好な移行が認められた。

3. 代謝・排泄

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 3 mg/kg又は 6 mg/kgを食後経口投与したとき、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 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 及び156 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 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⁾。

4. 腎機能障害者の血中濃度(トミロン錠 成人の場合)

腎機能障害者に100mgを食後単回投与したとき、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ている¹¹⁾。

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

5. 溶出挙動¹²⁾

トミロン細粒小児用20%は日本薬局方外医薬品規格第3部に定められたセフテラムピボキシル細粒の溶出規格に適合していることが確認されている。

【臨床成績】

本剤と10%細粒剤の生物学的同等性が確認されている。

国内の医療機関で実施された10%細粒剤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)

【薬効薬理】

1. 抗菌作用

- (1)本剤の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。
- (2)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、プロビ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¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾。
- (3)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¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾。

2. 作用機序

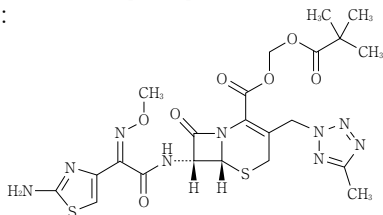
作用機序は細菌の細胞壁合成阻害である。ペニシリン結合タンパク(PBP)の3、1A、1Bsに強く結合して殺菌的に作用する¹³⁾。

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¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾。

【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(6R,7R)-7-
[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-
(methoxyimino)acetylamino]-3-(5-methyl-
2H-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。

【取扱い上の注意】

本剤は吸湿しやすいため、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、分包品はアルミピロー開封後なるべく速やかに使用すること。長期保存する場合は湿気を避けて保存すること。

安定性試験¹⁶⁾

分包品(乾燥剤入りアルミピロー包装)を用いた長期保存試験(25℃、60%RH、3年間)の結果、トミロン細粒小児用20%(分包品)は通常の市場流通下において3年間安定であることが確認された。

バラ包装品(乾燥剤入りポリエチレン瓶)を用いた加速試験(40℃、75%RH、6ヵ月)の結果、トミロン細粒小児用20%(バラ包装品)は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

【包装】

トミロン細粒小児用20%：100g
0.25g×240包 0.5g×240包

*【主要文献】

- 1)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
- 2)杉江秀夫ほか：脳と発達, **24**(1), 79-80(1992)
- 3)社内資料(生物学的同等性試験)
- 4)本廣孝ほか：Jpn. J. Antibiot., **42**(9), 2023-2061(1989)
- 5)渡辺啓子ほか：化学療法の領域, **7**(2), 349-360(1991)
- 6)力富直人ほか：Chemotherapy, **34**(S-2), 535-545(1986)
- 7)藤巻豊ほか：Chemotherapy, **34**(S-2), 913-926(1986)

- 8)栗山一夫：耳鼻臨床, **79**(8), 1363-1370(1986)
- 9)大西信治郎ほか：Chemotherapy, **34**(S-2), 927-933(1986)
- 10)才川勇ほか：Chemotherapy, **34**(S-2), 158-165(1986)
- 11)福岡義和ほか：Chemotherapy, **34**(S-2), 150-157(1986)
- 12)社内資料(溶出試験)
- 13)才川勇ほか：Chemotherapy, **34**(S-2), 66-84(1986)
- 14)岡本世紀ほか：Chemotherapy, **34**(S-2), 1-12(1986)
- 15)西野武志ほか：Chemotherapy, **34**(S-2), 44-60(1986)
- 16)社内資料(安定性試験)

【文献請求先】

大正富山医薬品株式会社 メディカルインフォメーションセンター
〒170-8635 東京都豊島区高田3-25-1
電話 0120-591-818

発売
**大正富山医薬品株式会社**
東京都豊島区高田3-25-1

**
FUJIFILM

製造販売元
富士フイルム 富山化学株式会社
東京都中央区京橋二丁目14番1号

®登録商標

5-VF

8H01N