

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

### 経口用セフェム系抗生物質製剤

処方箋医薬品

**トミロン錠 50**  
**トミロン錠 100**  
**トミロン細粒小児用 20%**

**TOMIRON®** 日本薬局方 セフテラム ピボキシル錠  
 日本薬局方 セフテラム ピボキシル細粒

剤形	錠剤（フィルムコーティング錠）、細粒剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	錠50 : 1錠中日局セフテラム ピボキシル50mg（力価） 錠100 : 1錠中日局セフテラム ピボキシル100mg（力価） 細粒小児用20% : 1g中日局セフテラム ピボキシル200mg（力価）
一般名	和名：セフテラム ピボキシル（JAN） 洋名：Cefteram pivoxil（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 ・発売年月日	トミロン錠50・100 製造販売承認年月日：1987年 6月 30日 薬価基準収載年月日：1987年 8月 28日 発売年月日：1987年 8月 28日 トミロン細粒小児用20% 製造販売承認年月日：2016年 2月 15日 薬価基準収載年月日：2017年12月 8日 発売年月日：2018年 2月 26日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：富士フィルム富山化学株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	富士フィ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 ホームページ： <a href="http://fftc.fujifilm.co.jp/">http://fftc.fujifilm.co.jp/</a>

本IFは2019年4月（改訂の添付文書の記載に基づき作成した。  
 最新の添付文書情報は、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>にてご確認ください。

# IF利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用するには、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

### [IFの様式]

- ① 規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③ 表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

#### [IFの作成]

- ① IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」（以下、「IF記載要領2013」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [IFの発行]

- ① 「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

### 3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

# 目 次

I. 概要に関する項目		10. 製剤中の有効成分の定量法	8
1. 開発の経緯	1	11. 力価	8
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	12. 混入する可能性のある夾雑物	9
II. 名称に関する項目		13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に 関する情報	9
1. 販売名	2	14. その他	9
(1) 和名	2	V. 治療に関する項目	
(2) 洋名	2	1. 効能又は効果	10
(3) 名称の由来	2	2. 用法及び用量	12
2. 一般名	2	3. 臨床成績	14
(1) 和名(命名法)	2	(1) 臨床データパッケージ	14
(2) 洋名(命名法)	2	(2) 臨床効果	14
(3) ステム	2	(3) 臨床薬理試験	15
3. 構造式又は示性式	2	(4) 探索的試験	15
4. 分子式及び分子量	2	(5) 検証的試験	15
5. 化学名(命名法)	2	1) 無作為化並行用量反応試験	15
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	2) 比較試験	15
7. CAS登録番号	2	3) 安全性試験	16
III. 有効成分に関する項目		4) 患者・病態別試験	16
1. 物理化学的性質	3	(6) 治療の使用	16
(1) 外観・性状	3	1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・ 製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)	16
(2) 溶解性	3	2) 承認条件として実施予定の内容又は 実施した試験の概要	16
(3) 吸湿性	3	VI. 薬効薬理に関する項目	
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	3	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	17
(5) 酸塩基解離定数	3	2. 薬理作用	17
(6) 分配係数	3	(1) 作用部位・作用機序	17
(7) その他の主な示性値	3	(2) 薬効を裏付ける試験成績	17
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3	(3) 作用発現時間・持続時間	23
3. 有効成分の確認試験法	4	VII. 薬物動態に関する項目	
4. 有効成分の定量法	4	1. 血中濃度の推移・測定法	24
IV. 製剤に関する項目		(1) 治療上有効な血中濃度	24
1. 剤形	5	(2) 最高血中濃度到達時間	24
(1) 剤形の区別、外観及び性状	5	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	24
(2) 製剤の物性	5	(4) 中毒域	28
(3) 識別コード	5	(5) 食事・併用薬の影響	29
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨 及び安定なpH域等	5	(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した 薬物体内動態変動要因	30
2. 製剤の組成	6	2. 薬物速度論的パラメータ	30
(1) 有効成分(活性成分)の含量	6	(1) 解析方法	30
(2) 添加物	6	(2) 吸収速度定数	30
(3) その他	6	(3) バイオアベイラビリティ	30
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6	(4) 消失速度定数	30
4. 製剤の各種条件下における安定性	7	(5) クリアランス	30
5. 調製法及び溶解後の安定性	8	(6) 分布容積	30
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	8	(7) 血漿蛋白結合率	30
7. 溶出性	8		
8. 生物学的試験法	8		
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	8		

# 目 次

3. 吸収	30	13. 過量投与	53
4. 分布	31	14. 適用上の注意	53
(1) 血液—脳関門通過性	31	15. その他の注意	54
(2) 血液—胎盤関門通過性	31	16. その他	54
(3) 乳汁への移行性	31	IX. 非臨床試験に関する項目	
(4) 髄液への移行性	31	1. 薬理試験	55
(5) その他の組織への移行性	31	(1) 薬効薬理試験	55
5. 代謝	33	(2) 副次的薬理試験	55
(1) 代謝部位及び代謝経路	33	(3) 安全性薬理試験	55
(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種	34	(4) その他の薬理試験	55
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	34	2. 毒性試験	55
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	34	(1) 単回投与毒性試験	55
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	34	(2) 反復投与毒性試験	56
6. 排泄	35	(3) 生殖発生毒性試験	57
(1) 排泄部位及び経路	35	(4) その他の特殊毒性	58
(2) 排泄率	35	X. 管理的事項に関する項目	
(3) 排泄速度	35	1. 規制区分	59
7. トランスポーターに関する情報	40	2. 有効期間又は使用期限	59
8. 透析等による除去率	40	3. 貯法・保存条件	59
VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目		4. 薬剤取扱い上の注意点	59
1. 警告内容とその理由	41	(1) 薬局での取扱い上の留意点について	59
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	41	(2) 薬剤交付時の取扱いについて (患者等に留意すべき必須事項等)	59
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	41	(3) 調剤時の留意点について	59
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	41	5. 承認条件等	59
5. 慎重投与内容とその理由	41	6. 包装	59
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	42	7. 容器の材質	59
7. 相互作用	43	8. 同一成分薬・同効薬	60
(1) 併用禁忌とその理由	43	9. 国際誕生年月日	60
(2) 併用注意とその理由	43	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	60
8. 副作用	44	11. 薬価基準収載年月日	60
(1) 副作用の概要	44	12. 効能又は効果追加、用法及び用量 変更追加等の年月日及びその内容	61
(2) 重大な副作用と初期症状	45	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	64
(3) その他の副作用	46	14. 再審査期間	64
(4) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧	47	15. 投与期間制限医薬品に関する情報	64
(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術 の有無等背景別の副作用発現頻度	50	16. 各種コード	64
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び 試験法	51	17. 保険給付上の注意	64
9. 高齢者への投与	52	XI. 文献	
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	52	1. 引用文献	65
11. 小児等への投与	52	2. その他の参考文献	67
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	53	XII. 参考資料	
		1. 主な外国での発売状況	68
		2. 海外における臨床支援情報	68
		XIII. 備考	
		その他の関連資料	69

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

トミロン（セフテラム ピボキシル）は、従来のセフェム系経口剤よりも広範囲な抗菌スペクトルと、優れた抗菌力、 $\beta$ -ラクタマーゼに対する高い安定性を有する薬剤を目的に、富山化学工業株式会社（現：富士フィルム富山化学株式会社）総合研究所において開発されたプロドラッグ型経口用セフェム系抗菌薬セフテラム ピボキシルの錠剤及び細粒剤である。

本剤は1979年より基礎実験が、1983年より健康成人を対象とした臨床第I相試験が開始され、その後一般臨床試験、二重盲検比較試験を実施し、有効性、安全性、有用性が確認された。これらの成績に基づき、1987年6月に錠剤の承認を取得し、発売に至った。また、本剤は小児科領域における製剤として開発が望まれており、セフテラム ピボキシル10%細粒の開発を行った。1987年より基礎実験、臨床試験が実施され、小児科領域から分離された菌に対する抗菌力、優れた体内動態、小児科領域感染症に対する有効性、安全性が認められ、1990年6月に承認を取得し、発売に至った。

錠剤については、歯科口腔外科領域感染症に対しても有効性が期待できることから、1988年より一般臨床試験、二重盲検比較試験を実施し、1991年9月に適応を拡大し、細粒剤については、2008年10月に「成人（嚥下困難等により錠剤の使用が困難な場合）」として適応拡大している。

また、近年小児感染症の主要な原因菌である肺炎球菌やインフルエンザ菌の耐性化が問題となっており、セフェム系薬剤の高用量投与が各種診療ガイドラインで推奨されていることから、1回服用量を減らし、高用量投与でも良好な服薬コンプライアンスが得られ確実な治療効果が期待できる製剤として20%細粒の承認を2017年に取得し、10%製剤から20%製剤への変更を行った。

## 2. 製品の治療学的・ 製剤学的特性

### 治療学的特性

トミロン（セフテラム ピボキシル）は、経口投与後、腸管より吸収され、腸管壁のエステラーゼにより分解されて抗菌活性体のセフテラムとなる。

セフテラムはグラム陽性菌からグラム陰性菌に幅広い抗菌スペクトルを有する。肺炎球菌などのグラム陽性菌に対しては、アンピシリンと同等で、従来のセフェム系経口剤よりも優れた抗菌力を示し、グラム陰性菌に対しては、従来のペニシリン系、セフェム系経口剤よりも優れた抗菌力を示す。各種細菌の産生する $\beta$ -ラクタマーゼに対して高い安定性を有し、 $\beta$ -ラクタマーゼ産生の耐性菌に対しても優れた抗菌力を示す。

### 製剤学的特性

トミロン錠100は医療事故防止や服薬コンプライアンスの向上のため、錠剤に商品名（カタカナ）と含量を直接印字している。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

(1) 和名

[錠 剤] トミロン<sup>®</sup>錠50、トミロン<sup>®</sup>錠100

[細粒剤] トミロン<sup>®</sup>細粒小児用20%

(2) 洋名

[錠 剤] TOMIRON<sup>®</sup> tablet50、TOMIRON<sup>®</sup> tablet100

[細粒剤] TOMIRON<sup>®</sup> fine granules 20% for pediatric

(3) 名称の由来

特になし

### 2. 一般名

(1) 和名(命名法)

セフテラム ピボキシル (JAN)

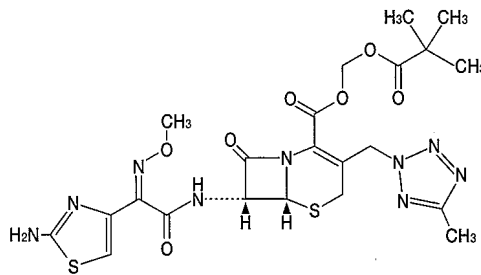
(2) 洋名(命名法)

Cefteram Pivoxil (JAN)

(3) ステム

cef-(セファロスポラン酸誘導体系抗生物質)

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>9</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub>

分子量：593.64

### 5. 化学名(命名法)

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 (IUPAC)

### 6. 慣用名、別名、略号、 記号番号

略 号：CFTM-PI

治験番号：T-2588

### 7. CAS登録番号

82547-81-7

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微黄白色の粉末である。

(2) 溶解性

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。

(3) 吸湿性<sup>1)</sup>

92.5%RH25℃ 2日間で吸湿度2.4%

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

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。

(5) 酸塩基解離定数<sup>1)</sup>

pKa=約3.0

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

吸光度  $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  (264nm) : 約355 (0.05mol/L塩酸・メタノール)

旋光度  $[\alpha]_D^{20}$  : +35～+43°

(脱水物に換算したもの0.4g、メタノール、20mL、100mm)

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 固体状態での安定性

保存条件		期間	外観	溶状	力価(%)
熱	60℃	30日	変化なし	変化なし	90～91
	50℃	6カ月	変化なし	変化なし	89～90
	40℃	12カ月	変化なし	変化なし	89～90
光	室内散光	12カ月	淡褐黄色	黄色澄明	91～94
	直射日光	60時間	淡黄褐色	黄褐色澄明	97～98
湿度	40℃, 75%RH, 開放	30日	変化なし	変化なし	87～89
	40℃, 75%RH, 密栓	3カ月	変化なし	変化なし	91～92
長期保存	室温	27カ月	変化なし	変化なし	88～90
	15℃	27カ月	変化なし	変化なし	95～97



### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性 (つづき)

##### (2) 懸濁溶液中での安定性

本品の約2mg/mLの懸濁溶液における温度、光に対する安定性及びpH1~7の緩衝溶液中での安定性を検討した。

保存条件		期間	力価(%)
温度	5℃	4日	約100
	25℃	4日	約89
	37℃	4日	約65
光	陽光ランプ (10,000ルクス)	48時間	約81
各種pH	pH1	4日	約66
	pH3	4日	約89
	pH5	4日	約85
	pH7	4日	約67

#### 3. 有効成分の確認試験法

日局「セフテラム ピボキシル」の確認試験法による。

#### 4. 有効成分の定量法



日局「セフテラム ピボキシル」の定量法による。

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

[錠 剤]

販売名	剤形	外 形	直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)	色調
トミロン®錠50	フィルムコーティング錠	 (文字色：グレー)	6.6	3.1	103	淡橙色
トミロン®錠100		 (文字色：茶色)	8.6	3.8	206	

[細粒剤]

販売名	性 状			
	色調	形状	味	におい
トミロン®細粒小児用20%	淡赤色	細粒	甘い	芳香

(2) 製剤の物性

[錠 剤] 硬度試験：50mg錠 約7kg

100mg錠 約9kg

崩壊試験又は溶出試験：日局「一般試験法 崩壊試験法」又は「一般試験法 溶出試験法」を行う時、その基準に適合する。


[細粒剤] トミロン細粒小児用20%

粒度分布：500 $\mu$ m以上 約0%

500～75 $\mu$ m 約96%

75 $\mu$ m以下 約4%


(3) 識別コード

[錠 剤] トミロン錠50  202

トミロン錠100 —

表示部位：PTP (Press Through Package)

[細粒剤] トミロン細粒小児用20%

0.25g分包  269

0.5g分包  270

表示部位：分包

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等

該当しない

## IV. 製剤に関する項目

### 2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の  
含量

販売名	主薬	セフテラム ピボキシル
トミロン <sup>®</sup> 錠50	1錠中	50mg (力価)
トミロン <sup>®</sup> 錠100	1錠中	100mg (力価)
トミロン <sup>®</sup> 細粒小児用20%	1g中	200mg (力価)

(2) 添加物

トミロン <sup>®</sup> 錠50 トミロン <sup>®</sup> 錠100	トミロン <sup>®</sup> 細粒小児用20%
乳糖水和物、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、カルメロースカルシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアロメロース、ポリオキシエチレン(105)ポリオキシプロピレン(5)グリコール、酸化チタン、カルナウバロウ、黄色5号	ショ糖脂肪酸エステル、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、アスパルテーム(L-フェニルアラニン化合物)、アセスルファムカリウム、タウマチン、三酸化鉄、香料

(3) その他

該当資料なし

3. 懸濁剤、乳剤の分散性  
に対する注意

該当しない

## IV. 製剤に関する項目

### 4. 製剤の各種条件下における安定性

[錠 剤]

保存条件			包装	力価	結果		
					期間	外観	力価(%)
苛酷試験	熱	40℃	PTP-アルミ	100mg	6カ月	変化なし	約94
			PTP	100mg	6カ月	変化なし	92~93
		60℃	PTP-アルミ	100mg	30日	変化なし	87~90
			PTP	100mg	30日	変化なし	約91
	光	室内散光	PTP	100mg	12カ月	わずかに退色	88~91
		直射日光	PTP	100mg	60時間	わずかに退色	95~97
湿度	40℃75%RH	PTP	100mg	2カ月	変化なし	73~77	
加速試験	40℃75%RH	PTP-アルミ	50mg	6カ月	変化なし	92~95	
		PTP-アルミ	100mg	6カ月	変化なし	92~94	
	室温	PTP-アルミ	50mg	6カ月	変化なし	96~99	
		PTP-アルミ	100mg	6カ月	変化なし	97~98	
長期保存試験	室温	PTP-アルミ	100mg	12カ月	変化なし	96~97	
		PTP-アルミ	100mg	24カ月	変化なし	94~95	
		PTP-アルミ	100mg	39カ月	変化なし	94~95	

[細粒剤]

トミロン細粒（20%製剤）の安定性は下表に示した通りであった。

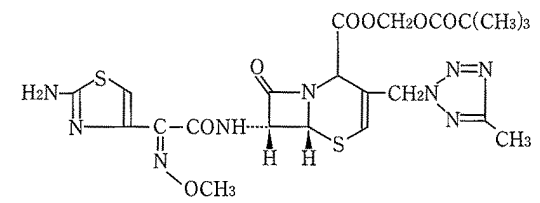
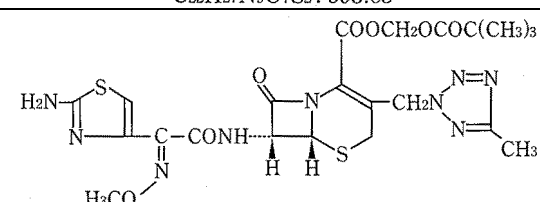
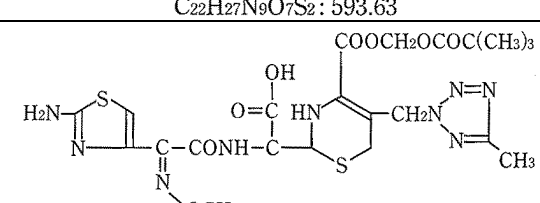
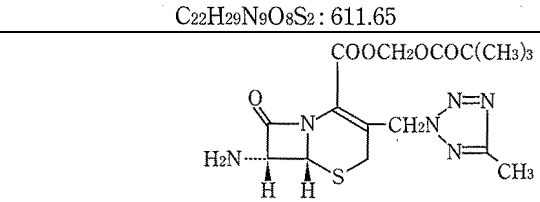
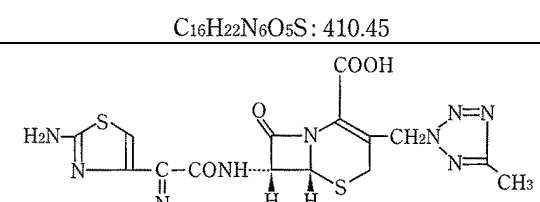
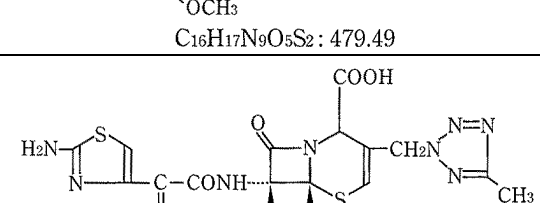
保存条件			包装	力価	結果		
					期間	外観	力価(%)
苛酷試験	光	25℃・D65ランプ(4000lx)	シャーレ開放	200mg	120万lx・hr(13日)	変化なし	92.3~93.3
			分包	200mg		変化なし	93.2~99.0
			分包-アルミ	200mg		変化なし	103.0~105.3
	湿度	40℃75%RH	シャーレ開放	200mg	1カ月	変化なし	77.2~79.4
加速試験	40℃75%RH	分包-アルミ	200mg	6カ月	変化なし	96.6~105.9	
		ポリ瓶	200mg	6カ月	変化なし	99.4~104.0	
長期保存試験	25℃60%RH	分包-アルミ	200mg	36カ月	変化なし	99.5~106.3	

## IV. 製剤に関する項目

5. 調製法及び溶解後の安定性	[細粒剤] 巻末の配合変化表を参照
6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)	[細粒剤] 巻末の配合変化表を参照
7. 溶出性	[錠 剤] (方法) 日局「セフテラム ピボキシル錠」の溶出試験による。 (結果) 本剤の溶出性は日局の判定基準に適合する。 [細粒剤] (方法) 局外規「セフテラム ピボキシル細粒」の溶出試験による。 (結果) 本剤の溶出性は局外規の判定基準に適合する。
8. 生物学的試験法	該当しない
9. 製剤中の有効成分の 確認試験法	[錠 剤] 日局「セフテラム ピボキシル錠」の確認試験法による [細粒剤] 日局「セフテラム ピボキシル細粒」の確認試験法による
10. 製剤中の有効成分の 定量法	[錠 剤] 日局「セフテラム ピボキシル錠」の定量法による [細粒剤] 日局「セフテラム ピボキシル細粒」の定量法による
11. 力価	セフテラム ( $C_{16}H_{17}N_9O_5S_2$ ) としての量を重量 (力価) で示す。 標準セフテラム ピボキシル ( $C_{22}H_{28}N_9O_7S_2 \cdot C_9H_{11}O_3S$ ) の1.656mgは、1mg (力価) を含有する。

## IV. 製剤に関する項目

### 12. 混入する可能性のある 夾雑物<sup>1)</sup>

	化学構造
T-2588A	 <p><math>C_{22}H_{27}N_9O_7S_2</math>: 593.63</p>
T-2588B	 <p><math>C_{22}H_{27}N_9O_7S_2</math>: 593.63</p>
T-2588C	 <p><math>C_{22}H_{29}N_9O_8S_2</math>: 611.65</p>
T-2588D	 <p><math>C_{16}H_{22}N_6O_5S</math>: 410.45</p>
T-2525	 <p><math>C_{16}H_{17}N_9O_5S_2</math>: 479.49</p>
T-2525A	 <p><math>C_{16}H_{17}N_9O_5S_2</math>: 479.49</p>

### 13. 注意が必要な容器・ 外観が特殊な容器に 関する情報

該当資料なし

### 14. その他

[細粒剤]

トミロン細粒小児用20%はイチゴ風味である。

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

#### [錠 剤]

##### <適応菌種>

セフト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

#### [細粒剤]

##### ○小児

##### <適応菌種>

セフト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>

セフト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

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果 (つづき)

[錠剤・細粒剤]

#### 〈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」<sup>3)</sup>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。

(解説)

「咽頭・喉頭炎」、「扁桃炎」、「急性気管支炎」、「感染性腸炎」又は「副鼻腔炎」のいずれかの効能・効果を有する抗微生物薬に共通の注意事項である。平成 29 年 6 月 1 日に、抗微生物薬の適正使用の推進を目的として、厚生労働省健康局結核感染症課より「抗微生物薬適正使用の手引き 第一版」<sup>3)</sup>が発出されたことを受け、本手引きに基づき抗微生物薬の適正使用がなされるよう注意喚起を行うために記載した（2018 年 3 月 27 日付 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知 薬生安発 0327 第 1 号『抗微生物薬の「使用上の注意」の改訂について』に基づく）。



## V. 治療に関する項目

### 2. 用法及び用量

#### [錠 剤]

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。

#### [細粒剤]

##### ○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。

#### [錠剤・細粒剤]

##### 〈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。

##### [細粒剤のみ]

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。

## V. 治療に関する項目

### 2. 用法及び用量 (つづき)

(解説)

#### 1. 高度の腎障害のある患者<sup>4)</sup>

腎機能障害者（成人）にトミロン錠100mgを投与した時、下表のとおり腎機能の低下に伴い血中半減期（ $T_{1/2}$ ）の延長及び血中濃度曲線下面積（AUC）の増大が認められた。この成績から連続投与時の血中濃度を算出したところ、腎機能正常者及び軽度障害者では1回100mg、1日3回の投与を続けても蓄積性は認められなかった。中等度障害者では最高血中濃度（ $C_{max}$ ）及び最低血中濃度（ $C_{min}$ ）が上昇することが推定され、1回投与量を半量に減量することにより、腎機能正常者の100mg1日3回投与時と同程度の $C_{max}$ が得られた。

したがって、腎機能障害患者では、障害の程度に応じて用法・用量の調節が必要である。

腎機能障害者の程度 ( $C_{cr}$ : mL/min)	例数	$T_{1/2}$ (hr)	$C_{max}$ ( $\mu$ g/mL)	AUC ( $\mu$ g·hr/mL)
正常者 ( $C_{cr} \geq 80$ )	4	0.83	0.78	2.6
軽度 ( $70 \geq C_{cr} \geq 40$ )	8	1.46	0.82	3.6
中等度 ( $30 \geq C_{cr} \geq 20$ )	6	4.36	1.39	12.9

【VII-1 (3) 3) 腎機能障害者、VII-6 3) 腎機能障害者参照】

2. 感染症治療における抗菌剤の選択にあたっては、起炎菌に感受性を示すことが原則である。抗菌剤の不適正な使用による耐性菌（MRSAなど）の増加が社会問題化していることから、耐性菌対策の一つとして、抗菌剤の適正な使用を促すために全ての抗菌剤に記載されている（平成5年1月19日付厚生省薬務局安全課通知 薬安第5号「抗菌性物質製剤の使用上の注意事項の変更について」に基づく）。

3. 成人（嚥下困難等により錠剤の使用が困難な場合）の適応拡大に伴い、記載した。

## V. 治療に関する項目

### 3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果

[錠 剤]

国内の医療機関で実施された一般臨床試験では、総症例2,243例について本剤の効果が検討され、その概要は次表のとおりである<sup>5,6)</sup>。

また、二重盲検比較試験で、呼吸器感染症<sup>7,8,9)</sup>、複雑性尿路感染症<sup>10)</sup>、産婦人科領域感染症<sup>11)</sup>、中耳炎<sup>12)</sup>、歯科・口腔外科領域感染症<sup>13)</sup>について有用性が認められている。なお、1日投与量は、大部分が150～600mgであった。

疾患群	疾患名	有効率(%)
呼吸器感染症	咽頭・喉頭炎	88.5(23/26)
	扁桃炎(扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む)	93.9(93/99)
	急性気管支炎	85.3(99/116)
	肺炎	85.6(131/153)
	慢性呼吸器病変の二次感染	72.9(258/354)
尿路感染症	膀胱炎	79.5(582/732)
	腎盂腎炎	74.3(107/144)
	尿道炎	90.4(122/135)
産婦人科領域感染症	バルトリン腺炎	96.0(24/25)
	子宮内感染	90.5(57/63)
	子宮付属器炎	84.6(11/13)
耳鼻科領域感染症	中耳炎	60.4(81/134)
	副鼻腔炎	79.2(38/48)
歯科・口腔外科領域感染症	歯周組織炎	90.2(46/51)
	歯冠周囲炎	91.1(51/56)
	顎炎	85.1(80/94)

5) Chemotherapy 34(S-2):1986を中心に富山化学集計

6) 佐々木次郎ほか: 歯科薬物療法 9(1):11, 1990

7) 小林宏行ほか: 感染症学雑誌 60(9):1078, 1986

8) 小林宏行ほか: 感染症学雑誌 60(9):1052, 1986

9) 馬場駿吉ほか: 耳鼻と臨床 32(6):1045, 1986

10) 河田幸道ほか: Chemotherapy 34(9):908, 1986

11) 松田静治ほか: Chemotherapy 34(10):1038, 1986

12) 河村正三ほか: 耳鼻と臨床 32(5):758, 1986

13) 佐々木次郎ほか: 歯科薬物療法 10(1):20, 1991

## V. 治療に関する項目

### (2) 臨床効果 (つづき)

[細粒剤]

10%細粒剤と20%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<sup>14)</sup>。

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)

14) Jpn. J. Antibiot. 42(8), (9), 1989を中心に富山化学集計

### (3) 臨床薬理試験

忍容性試験<sup>15)</sup>

健常成人男子6名を対象としてトミロン錠100mg(空腹時、食後)を単回投与した結果、副作用、生理学的検査の異常、臨床検査値の変動は認められなかった。

15) 小山 優ほか: Jpn. J. Antibiot. 40(1):55, 1987

### (4) 探索的試験

該当資料なし

### (5) 検証的試験

#### 1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

#### 2) 比較試験

細菌性肺炎<sup>7)</sup>、慢性気道感染症<sup>8)</sup>、急性陰窩性扁桃炎<sup>9)</sup>、複雑性尿路感染症<sup>10)</sup>、産婦人科性器感染症<sup>11)</sup>、化膿性中耳炎<sup>12)</sup>、歯科口腔外科領域感染症<sup>13)</sup>に対して、二重盲検比較試験を実施した結果、本剤の有用性が認められた。

7) 小林宏行ほか: 感染症学雑誌 60(9):1078, 1986

8) 小林宏行ほか: 感染症学雑誌 60(9):1052, 1986

9) 馬場駿吉ほか: 耳鼻と臨床 32(6):1045, 1986

10) 河田幸道ほか: Chemotherapy 34(9):908, 1986

11) 松田静治ほか: Chemotherapy 34(10):1038, 1986

12) 河村正三ほか: 耳鼻と臨床 32(5):758, 1986

13) 佐々木次郎ほか: 歯科薬物療法 10(1):20, 1991

## V. 治療に関する項目

---

3) 安全性試験	該当資料なし
4) 患者・病態別試験	該当資料なし
(6) 治療的使用	
1) 使用成績調査・特定 使用成績調査(特別 調査)・製造販売後 臨床試験(市販後臨 床試験)	該当しない
2) 承認条件として実施 予定の内容又は実施 した試験の概要	該当しない

# VI. 薬効薬理に関する項目

## 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

経口用セフェム系抗生物質及び経口用ペニシリン系抗生物質

## 2. 薬理作用

### (1) 作用部位・作用機序

ペニシリン結合タンパク (PBPs) の3、1A、1Bsに強く結合して細菌細胞壁の合成を阻害する結果、殺菌的に作用する<sup>16)</sup>。

### (2) 薬効を裏付ける試験成績

#### 1) 標準菌株に対する抗菌力<sup>17, 18)</sup>

好気性菌

1) 本剤の適応外菌種 (錠・細粒)    2) 本剤の適応外菌種 (小児のみ)    (10<sup>6</sup>cells/mL)

菌種	MIC (μg/mL)			
	セフェラム	セフェレキシ	セファクロ	アモキシリン
<i>Staphylococcus aureus</i> 209-P JC <sup>1)</sup>	1.56	3.13	0.78	0.10
<i>Staphylococcus aureus</i> Smith <sup>1)</sup>	1.56	1.56	0.78	0.10
<i>Staphylococcus aureus</i> Neumann <sup>1)</sup>	1.56	≤0.006	≤0.006	≤0.006
<i>Staphylococcus aureus</i> Terajima <sup>1)</sup>	3.13	12.5	3.13	0.20
<i>Staphylococcus aureus</i> E-46 <sup>1)</sup>	1.56	1.56	0.78	0.10
<i>Staphylococcus aureus</i> No. 80(PC-R) <sup>1)</sup>	1.56	1.56	1.56	0.78
<i>Staphylococcus epidermidis</i> <sup>1)</sup>	12.5	6.25	1.56	0.39
<i>Streptococcus pyogenes</i> S-23	≤0.006	0.78	0.20	0.012
<i>Streptococcus pyogenes</i> Cook	≤0.006	0.78	0.20	0.012
<i>Streptococcus pyogenes</i> C-203	0.012	0.20	0.10	≤0.006
<i>Streptococcus faecalis</i> <sup>1)</sup>	>100	>100	25	0.39
<i>Viridans group Streptococcus</i>	>100	>100	25	0.39
<i>Streptococcus pneumoniae</i> I	0.012	3.13	0.39	0.012
<i>Streptococcus pneumoniae</i> II	0.012	1.56	0.39	0.025
<i>Streptococcus pneumoniae</i> III	0.012	3.13	0.39	0.012
<i>Corynebacterium diphtheriae</i> <sup>1)</sup>	0.78	0.78	0.39	0.20
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341 <sup>1)</sup>	0.025	0.05	0.025	≤0.006
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633 <sup>1)</sup>	0.20	0.78	0.10	0.012
<i>Bacillus anthracis</i> <sup>1)</sup>	0.78	1.56	0.39	0.05
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	0.39	6.25	1.56	6.25
<i>Escherichia coli</i> NIH	0.05	6.25	1.56	3.13
<i>Escherichia coli</i> K-12	0.20	6.25	1.56	3.13
<i>Citrobacter freundii</i> NIH 10018-68 <sup>2)</sup>	0.39	>100	25	>100
<i>Salmonella typhi</i> T-287 <sup>1)</sup>	0.025	1.56	0.20	0.20
<i>Salmonella typhi</i> O-901 <sup>1)</sup>	0.05	3.13	0.78	0.39
<i>Salmonella paratyphi</i> A <sup>1)</sup>	0.05	6.25	0.78	0.39
<i>Salmonella paratyphi</i> B <sup>1)</sup>	0.05	3.13	0.39	0.39
<i>Salmonella enteritidis</i> <sup>1)</sup>	0.20	3.13	0.78	0.39
<i>Shigella dysenteriae</i> EW-7 <sup>1)</sup>	0.20	6.25	1.56	3.13
<i>Shigella flexneri</i> 2a EW-10 <sup>1)</sup>	0.10	6.25	0.78	1.56
<i>Shigella boydii</i> EW-28 <sup>1)</sup>	0.05	6.25	1.56	3.13
<i>Shigella sonnei</i> EW-33 <sup>1)</sup>	0.05	3.13	1.56	3.13
<i>Klebsiella pneumoniae</i> NCTC 9632	0.10	25	0.78	50
<i>Enterobacter cloacae</i> NCTC 9394 <sup>2)</sup>	0.39	>100	50	>100
<i>Enterobacter aerogenes</i> NCTC 10006 <sup>2)</sup>	0.39	>100	100	>100
<i>Hafnia alvei</i> NCTC 9540 <sup>1)</sup>	1.56	>100	25	>100
<i>Serratia marcescens</i> IFO 3736 <sup>2)</sup>	0.78	>100	>100	50
<i>Proteus mirabilis</i> 1287	≤0.006	6.25	0.78	0.39
<i>Proteus vulgaris</i> OX-19	0.012	12.5	12.5	6.25
<i>Morganella morganii</i> Kono	0.39	>100	>100	>100
<i>Providencia rettgeri</i> NIH 96	≤0.006	6.25	0.78	0.20
<i>Proteus inconstans</i> NIH 118	0.025	12.5	1.56	50
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC 10490 <sup>1)</sup>	1.56	>100	>100	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IAM 1095 <sup>1)</sup>	25	>100	>100	>100

測定方法：日本化学療法学会最小発育阻止濃度測定法に従う寒天平板希釈法等

# VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける  
試験成績 (つづき)

嫌気性菌

1) 本剤の適応外菌種 (錠・細粒)    2) 本剤の適応外菌種 (小児のみ)    (10<sup>6</sup>cells/mL)

菌種	MIC (μg/mL)			
	セフテラム	セファレキシン	セファクロル	アンピシリン
<i>P. asaccharolyticus</i> WAL 3218 <sup>2)</sup>	0.39	3.13	0.39	0.20
<i>P. asaccharolyticus</i> ATCC 13953 <sup>2)</sup>	≦0.025	≦0.025	≦0.025	≦0.025
<i>P. anaerobius</i> ATCC 27337 <sup>2)</sup>	0.20	1.56	0.78	0.10
<i>P. magnus</i> ATCC 29328 <sup>2)</sup>	0.05	0.39	0.10	≦0.025
グ <i>P. granulosum</i> ATCC 25564 <sup>2)</sup>	0.05	0.39	0.20	≦0.025
<i>S. intermedius</i> ATCC 27735	≦0.025	3.13	3.13	0.20
ラ <i>S. constellatus</i> ATCC 27823	0.10	6.25	3.13	0.20
<i>S. mutans</i> ATCC 25175	≦0.025	0.39	0.39	0.10
ム <i>E. limosum</i> ATCC 8486 <sup>1)</sup>	0.10	3.13	3.13	0.05
<i>E. plauti</i> VPI 0311 <sup>1)</sup>	3.13	6.25	25	≦0.025
陽 <i>E. cyclindroides</i> ATCC 27803 <sup>1)</sup>	≦0.025	≦0.025	≦0.025	≦0.025
<i>C. perfringens</i> ATCC 3624 <sup>1)</sup>	3.13	6.25	6.25	≦0.025
性 <i>C. perfringens</i> ATCC 13123 <sup>1)</sup>	1.56	0.39	0.10	≦0.025
<i>C. sordellii</i> ATCC 9714 <sup>1)</sup>	0.20	3.13	0.78	0.05
菌 <i>C. tertium</i> ATCC 19405 <sup>1)</sup>	25	12.5	25	0.39
<i>C. sporogenes</i> ATCC 3584 <sup>1)</sup>	6.25	3.13	1.56	0.20
<i>C. sporogenes</i> ATCC 19404 <sup>1)</sup>	6.25	1.56	1.56	0.20
<i>C. histolyticum</i> ATCC 19401 <sup>1)</sup>	3.13	3.13	1.56	0.10
<i>C. ramosum</i> ATCC 25582 <sup>1)</sup>	6.25	50	12.5	0.10
<i>C. novyi</i> type A ATCC 19402 <sup>1)</sup>	0.05	0.10	≦0.025	≦0.025
<i>B. fragilis</i> ATCC 25285 <sup>1)</sup>	6.25	25	100	12.5
<i>B. fragilis</i> GM 7000 <sup>1)</sup>	3.13	25	50	6.25
<i>B. thetaiotaomicron</i> ATCC 2741 <sup>1)</sup>	25	12.5	100	12.5
<i>B. thetaiotaomicron</i> ATCC 29741 <sup>1)</sup>	25	12.5	100	12.5
<i>B. thetaiotaomicron</i> WAL 3304 <sup>1)</sup>	50	25	100	12.5
<i>B. distasonis</i> ATCC 8503 <sup>1)</sup>	≦0.025	6.25	≦0.025	≦0.025
グ <i>B. distasonis</i> GM 7007 <sup>1)</sup>	6.25	6.25	50	≦0.025
<i>B. vulgatus</i> ATCC 29327 <sup>1)</sup>	0.20	0.78	1.56	0.39
ラ <i>B. uniformis</i> ATCC 8492 <sup>1)</sup>	1.56	3.13	6.25	1.56
<i>B. ovatus</i> ATCC 8483 <sup>1)</sup>	25	50	200	25
ム <i>B. capillosus</i> ATCC 29799 <sup>1)</sup>	6.25	≦0.025	0.78	0.20
<i>B. asaccharolyticus</i> ATCC 25260 <sup>1)</sup>	≦0.025	≦0.025	≦0.025	≦0.025
<i>B. asaccharolyticus</i> GAI 0412 <sup>1)</sup>	≦0.025	0.20	0.05	≦0.025
陰 <i>B. asaccharolyticus</i> GAI 0415 <sup>1)</sup>	≦0.025	≦0.025	≦0.025	≦0.025
性 <i>F. mortiferum</i> VPI 4249 <sup>1)</sup>	0.78	6.25	12.5	0.39
<i>F. mortiferum</i> VPI 5696 <sup>1)</sup>	0.39	3.13	6.25	0.39
<i>F. mortiferum</i> B-1083 <sup>1)</sup>	6.25	100	25	0.78
菌 <i>F. varium</i> ATCC 8501 <sup>1)</sup>	6.25	>100	25	1.56
<i>F. nucleatum</i> ATCC 10953 <sup>1)</sup>	≦0.025	0.20	0.10	≦0.025
<i>F. nucleatum</i> ATCC 25586 <sup>1)</sup>	≦0.025	≦0.025	≦0.025	≦0.025
<i>F. nucleatum</i> Fev-1 <sup>1)</sup>	0.20	0.20	0.20	≦0.025
<i>F. nucleatum</i> F-1 <sup>1)</sup>	0.05	0.20	0.20	≦0.025
<i>F. gonidiaformans</i> VPI 0487-A <sup>1)</sup>	≦0.025	0.10	0.05	≦0.025
<i>V. parvula</i> ATCC 10790 <sup>1)</sup>	0.39	0.20	0.05	≦0.025
<i>V. parvula</i> VPI 0546 <sup>1)</sup>	0.20	0.39	0.20	0.05

測定方法：日本化学療法学会最小発育阻止濃度測定法に従う寒天平板希釈法等

P. : *Peptostreptococcus*, S. : *Streptococcus*

E. : *Eubacterium*, C. : *Clostridium*

B. : *Bacteroides*, F. : *Fusobacterium*, V. : *Veillonella*

# VI. 薬効薬理に関する項目

## (2) 薬効を裏付ける 試験成績 (つづき)

### 2) 臨床分離株に対する抗菌力<sup>16~47)</sup>

トミロンの開発時及び市販後の抗菌力は以下の通りであった。市販後も外来感染症の主な起炎菌に対して変わらぬ抗菌力を示した。

[開発時]

(10<sup>6</sup>cells/mL)

菌種*	株数		MIC (μg/mL)															
			≤0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥100			
化膿レンサ球菌	170	株数	160	4	2	3	1											
		%	94.1	2.4	1.2	1.8	0.6											
		累積%	94.1	96.5	97.6	99.4	100											
口腔レンサ球菌 <sup>1)</sup>	84	株数	38	31	13	0	2											
		%	45.2	36.9	15.5	0.0	2.4											
		累積%	45.2	82.1	97.6	97.6	100											
肺炎球菌	236	株数	189	23	10	7	5	1	1									
		%	80.1	9.7	4.2	3.0	2.1	0.4	0.4									
		累積%	80.1	89.8	94.1	97.0	99.2	99.6	100									
ペプトストレプト コッカス属*	31	株数	25	3	3													
		%	80.6	9.7	9.7													
		累積%	80.6	90.3	100													
淋菌*	152	株数	146	5	1													
		%	96.1	3.3	0.7													
		累積%	96.1	99.3	100													
淋菌* (β-ラクタマーゼ産生)	85	株数	66	11	4	4												
		%	77.6	12.9	4.7	4.7												
		累積%	77.6	90.6	95.3	100												
大腸菌	1,048	株数			165	364	309	114	34	26	13	8	5	1	9			
		%			15.7	34.7	29.5	10.9	3.2	2.5	1.2	0.8	0.5	0.1	0.9			
		累積%			15.7	50.5	80.0	90.8	94.1	96.6	97.8	98.6	99.0	99.1	100			
大腸菌 (β-ラクタマーゼ産生)	88	株数		8	2	30	27	11	3	5	2							
		%		9.1	2.3	34.1	30.7	12.5	3.4	5.7	2.3							
		累積%		9.1	11.4	45.5	76.1	88.6	92.0	97.7	100							
シトロバクター・ フロインディイ*	276	株数			8	15	46	37	13	11	14	15	15	26	76			
		%			2.9	5.4	16.7	13.4	4.7	4.0	5.1	5.4	5.4	9.4	27.5			
		累積%			2.9	8.3	25.0	38.4	43.1	47.1	52.2	57.6	63.0	72.5	100			
肺炎桿菌	778	株数		19	169	301	172	48	20	14	13	9	6	3	4			
		%		2.4	21.7	38.7	22.1	6.2	2.6	1.8	1.7	1.2	0.8	0.4	0.5			
		累積%		2.4	24.2	62.9	85.0	91.1	93.7	95.5	97.2	98.3	99.1	99.5	100			
エンテロバクター・ クロアカエ*	466	株数			14	37	65	75	37	28	19	19	23	39	110			
		%			3.0	7.9	13.9	16.1	7.9	6.0	4.1	4.1	4.9	8.4	23.6			
		累積%			3.0	10.9	24.9	41.0	48.9	54.9	59.0	63.1	68.0	76.4	100			
セラチア・ マルセッセンス*	796	株数			2	4	46	114	114	90	81	65	59	69	152			
		%			0.3	0.5	5.8	14.3	14.3	11.3	10.2	8.2	7.4	8.7	19.1			
		累積%			0.3	0.8	6.5	20.9	35.2	46.5	56.7	64.8	72.2	80.9	100			
プロテウス グループ <sup>2)</sup>	1,724	株数		478	523	231	126	74	55	67	41	47	53	14	15			
		%		27.7	30.3	13.4	7.3	4.3	3.2	3.9	2.4	2.7	3.1	0.8	0.9			
		累積%		27.7	58.1	71.5	78.8	83.1	86.3	90.1	92.5	95.2	98.3	99.1	100			
インフルエンザ菌	396	株数	284	91	9	4	3	2	3									
		%	71.7	23.0	2.3	1.0	0.8	0.5	0.8									
		累積%	71.7	94.7	97.0	98.0	98.7	99.2	100									
インフルエンザ菌 (アンピシリン耐性)	24	株数	17	7														
		%	70.8	29.2														
		累積%	70.8	100														

★：小児の適応外菌種

1)：健康成人の口腔内、上気道に常在するレンサ球菌。ときに歯科口腔外科領域感染症の起炎菌となる。

2)：プロテウス・ミラビリス、プロテウス・ブルガリス、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア・レットグリ、プロビデンシア・インコンスタンス

トミロンの抗菌活性体はセフトラム

\*菌名は引用文献の記載としております。適応菌種についてはV-1. 効能又は効果をご参照ください。



## VI. 薬効薬理に関する項目

### (2) 薬効を裏付ける 試験成績 (つづき)

[市販後：1996年1月～12月] <sup>48)</sup>

(10<sup>6</sup>CFU/mL)

菌種*	株数	MIC (μg/mL)			
		Range	50%	80%	90%
化膿レンサ球菌	74	≤0.063～0.25	≤0.063	≤0.063	≤0.063
肺炎球菌* <sup>1</sup>	82	≤0.063～2	0.5	1	2
淋菌★* <sup>2</sup>	24	≤0.063～0.5	≤0.063	0.125	0.25
大腸菌* <sup>2</sup>	90	0.125～64	0.25	0.5	2
シトロバクター・フロインディイ★	49	≤0.063～>128	0.5	64	>128
クレブシエラ属* <sup>2</sup>	94	≤0.063～16	0.125	0.25	0.5
エンテロバクター・クロアカエ★	48	≤0.063～>128	1	>128	>128
セラチア・マルセッセンス★* <sup>2</sup>	50	≤0.063～>128	4	>128	>128
プロテウス・ミラビリス* <sup>2</sup>	39	≤0.063～0.25	≤0.063	≤0.063	0.125
インフルエンザ菌* <sup>2</sup>	93	≤0.063～2	≤0.063	≤0.063	≤0.063

★：小児の適応外菌種

\*<sup>1</sup> PISP20株、PRSP28株を含む。

PISP (ペニシリン中等度耐性肺炎球菌)：PCGのMIC値が0.12～1.0 μg/mL

PRSP (ペニシリン耐性肺炎球菌)：PCGのMIC値が≥2.0 μg/mL

\*<sup>2</sup> ABPC耐性菌を含む。

測定方法：日本化学療法学会標準法微量液体希釈法

\*菌名は引用文献の記載としております。適応菌種についてはV-1. 効能又は効果をご参照ください。

小児由来臨床分離*S. pneumoniae* (2012～2013年)、*H. influenzae* (2014年)、*S. pyogenes* (2015年)に対する本剤の抗菌活性は以下の通りであった<sup>49)</sup>。

菌種	株数	薬剤	MIC Range (μg/mL)	MIC <sub>50</sub> /MIC <sub>90</sub> (μg/mL)
<i>S. pneumoniae</i>	50	CFTM	0.0078～4	0.5 / 1
		CDTR	0.0078～2	0.25 / 0.5
		CFPN	0.0078～4	0.5 / 1
		CFDN	0.0625～8	1 / 8
		CVA/AMPC	0.0156～2	0.25 / 2
<i>H. influenzae</i>	49	CFTM	0.0039～2	0.5 / 1
		CDTR	0.0039～1	0.125 / 0.5
		CFPN	0.0078～4	1 / 2
		CFDN	0.25～16	4 / 8
		CVA/AMPC	0.25～32	4 / 16
<i>S. pyogenes</i>	32	CFTM	0.0039～0.0078	0.0078 / 0.0078
		CDTR	0.0078～0.0156	0.0078 / 0.0078
		CFPN	0.0078～0.0156	0.0156 / 0.0156
		CFDN	0.0078～0.0156	0.0156 / 0.0156
		CVA/AMPC	0.0156	0.0156 / 0.0156

CFTM；セフトラム、CDTR；セフジトレン、CFPN；セフカペン、CFDN；セフジニル、CVA/AMPC；クラブラン酸/アモキシシリン

測定法：Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) の微量液体希釈法、

CVA/AMPCは1:14の濃度比で、MICはAMPCとしての数値

# VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける  
試験成績 (つづき)

## 3) 殺菌作用

### ① MICとMBCの比較<sup>50)</sup>

トミロンの活性体セフテラムのMICとMBCを5菌種用いて検討したところ、いずれの菌株においてもMICとMBCは一致した。

(10<sup>4</sup>cells/mL)

菌種	MIC/MBC (μg/mL/μg/mL)			
	セフテラム	セファクロル	セファレキシン	アモキシシリン
<i>S. aureus</i> FDA 209 P JC-1 <sup>1)</sup>	3.13/3.13	0.78/0.78	1.56/3.13	0.1/0.2
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	0.78/0.78	6.25/6.25	12.5/25	6.25/6.25
<i>K. pneumoniae</i> PCI-602	0.0125/0.0125	0.78/0.78	6.25/6.25	25/50
<i>P. vulgaris</i> OX-19	0.0125/0.0125	6.25/12.5	25/25	3.13/6.25
<i>S. marcescens</i> IID620 <sup>2)</sup>	0.78/0.78	>100/>100	>100/>100	6.25/25

1) 本剤の適応外菌種 (錠・細粒)

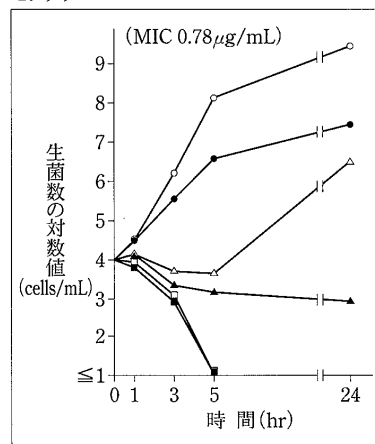
2) 本剤の適応外菌種 (小児のみ)

### ② 増殖曲線に及ぼす影響<sup>16, 17, 50)</sup>

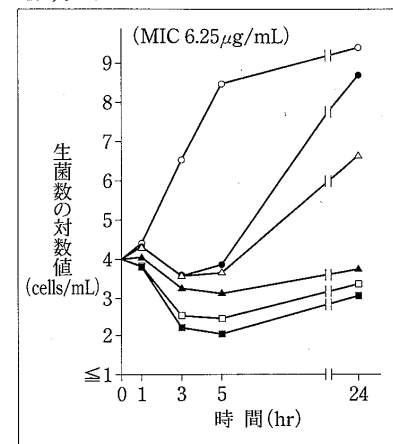
トミロンの活性体セフテラムは、*E. coli* NIHJ JC-2に対して、1MIC濃度で再増殖を阻止したが、セファクロル、セファレキシンは2MIC及び4MICでも再増殖を示した。

増殖曲線に及ぼす影響 (*E. coli* NIHJ JC-2)

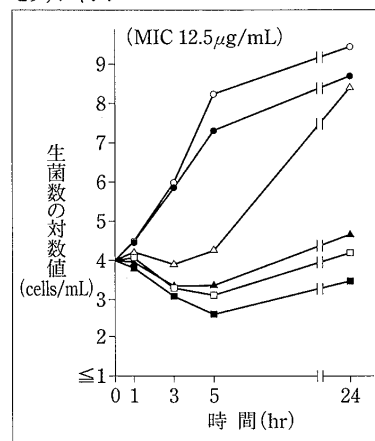
セフテラム



セファクロル



セファレキシン



○—○ コントロール

●—● 1/4MIC

△—△ 1/2MIC

▲—▲ MIC

□—□ 2MIC

■—■ 4MIC

培地: STB (Sensitivity test broth)

接種菌量: 10<sup>4</sup> cells/mL

## VI. 薬効薬理に関する項目

### (2) 薬効を裏付ける 試験成績 (つづき)

③ *In vitro* pharmacokinetic model (IVPM) における肺炎球菌に対する殺菌効果<sup>49)</sup>

セフテラム ピボキシル (CFTM-PI) 及びセフジトレン ピボキシル (CDTR-PI) をそれぞれ6mg (力価) /kg、1日3回経口投与時のCFTM及びCDTRのヒト血中濃度を再現した *in vitro* pharmacokinetic model (IVPM) を用いて、小児由来臨床分離 *S. pneumoniae* 4株 (D-6710, D-6715, D-6729, D-6751) に対する殺菌効果を検討した。その結果、99.9%殺菌到達時間に有意差は認められず、同程度の殺菌効果を示した。

臨床分離 *S. pneumoniae* に対する薬力学的パラメータ

パラメータ	CFTM (CFTM-PI 6mg/kg、 1日3回)	CDTR (CDTR-PI 6mg/kg、 1日3回)
MIC ( $\mu$ g/mL) <sup>a)</sup>	0.5	0.25
アルブミン添加時のMIC ( $\mu$ g/mL) <sup>b)</sup>	0.5~1	0.5~1
殺菌曲線上面積 ( $\Delta$ Log <sub>10</sub> CFU · hr/mL)	>89.3~>107	>91.2~>108
99.9%殺菌到達時間 (hr) <sup>c)</sup>	3.98~5.60	3.98~5.15

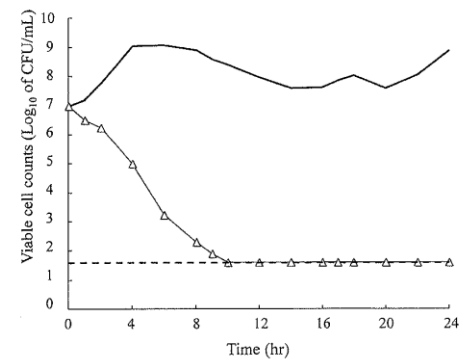
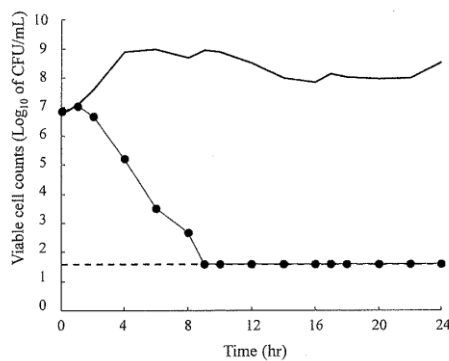
IVPM使用培地：4.5%ヒト血清アルブミン及び2.5%馬溶血液添加CAMHB

a) 2.5%馬溶血液添加CAMHB使用時のMIC

b) 4.5%ヒト血清アルブミン及び2.5%馬溶血液添加CAMHB使用時のMIC

c) 対応のある *t*検定, CFTM vs. CDTR (n=4), *p*=0.1958

IVPMにおけるCFTM及びCDTRの肺炎球菌に対する殺菌効果



菌株：*S. pneumoniae* D-6710, 培地：4.5%ヒト血清アルブミン及び2.5%馬溶血液添加CAMHB

—：コントロール

●：CFTM-PI 6mg/kg 1日3回 (8時間間隔) 経口投与時

△：CDTR-PI 6mg/kg 1日3回 (8時間間隔) 経口投与時

---：検出限界

# VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける  
試験成績 (つづき)

4) 実験的感染症に対する治療効果<sup>17, 39, 50)</sup>

マウス実験的全身感染症に対するトミロンの感染防御効果を検討した。  
トミロンは、β-ラクタマーゼ産生株、非産生株いずれに対しても最も小さいED<sub>50</sub>値を示し、比較薬剤より優れた感染防御効果が認められた。

	菌種 (感染菌量 cells/mouse)	薬剤 ※	ED <sub>50</sub> (mg/mouse)															MIC* <sub>2</sub> (μg/mL)
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	20	30	40	50		
β-ラクタマーゼ 非産生菌	<i>S.aureus</i> <sup>1)</sup> TMS-288 (3.0×10 <sup>8</sup> )	トミロン	5.04															3.12
		CFIX	>20															>100
		CCL	>20															25
		CVA/AMPC	>20															>100
	<i>S.pyogenes</i> C-203 (2.1×10 <sup>3</sup> )	トミロン	0.0053															0.012
		CCL	0.023															0.10
		CEX	0.067															0.20
	<i>S.pneumoniae</i> III (6.5×10 <sup>1</sup> )	トミロン	0.032															0.012
		CCL	0.40															0.39
		CEX	1.30															3.13
	<i>P.mirabilis</i> GN4754 (1.16×10 <sup>7</sup> )	トミロン	0.064* <sup>1</sup>															0.05
		CCL	3.81* <sup>1</sup>															0.78
CEX		37.1* <sup>1</sup>															6.25	
β-ラクタマーゼ 産生菌	<i>E.coli</i> 35 (5.0×10 <sup>7</sup> )	トミロン	0.37															≤0.012
		CFIX	31.7															25
		CCL	>40															>400
		CVA/AMPC	>40															50
	<i>K.pneumoniae</i> GN69 (3.0×10 <sup>9</sup> )	トミロン	2.52															0.39
		CFIX	6.29															0.2
		CCL	>20															1.56
		CVA/AMPC	10															6.25
	<i>P.vulgaris</i> GN76 (1.0×10 <sup>8</sup> )	トミロン	0.21															≤0.012
		CFIX	0.37															≤0.05
		CCL	>40															>400
		CVA/AMPC	>40															12.5
	<i>M.morganii</i> GN125 (1.0×10 <sup>8</sup> )	トミロン	0.13															≤0.012
		CFIX	0.26															1.56
		CCL	>40															>400
		CVA/AMPC	>40															100
	<i>S.marcescens</i> <sup>2)</sup> T-55 (3.0×10 <sup>8</sup> )	トミロン	0.12															0.78
		CCL	1.20															50
CEX		>4															100	
<i>E.cloacae</i> <sup>2)</sup> 113 (2.6×10 <sup>6</sup> )	トミロン	0.097															0.39	
	CCL	0.93															12.5	
	CEX	1.00															50	

\*1 mg/kg

\*2 MIC接種菌量：10<sup>6</sup>cells/mL

※CFIX：セフィキシム

CCL：セファクロル

CVA/AMPC：クラブラン酸/アモキシシリン

CEX：セファレキシム

1) 本剤の適応外菌種 (錠・細粒)

2) 本剤の適応外菌種 (小児のみ)

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

#### (1) 治療上有効な血中濃度

原因菌に対する抗菌力（最小発育阻止濃度：MIC）と感染部位への移行性により異なる。

#### (2) 最高血中濃度到達時間

[錠 剤] <sup>15, 51)</sup>

健康成人にトミロン錠100mgを食後単回投与した時の最高血中濃度到達時間（T<sub>max</sub>）は2.5時間であった。

また、200mg（100mg錠×2）を軽食後単回投与した時のT<sub>max</sub>は3時間であった。

[細粒剤]（10%細粒剤でのデータ）<sup>52, 53)</sup>

○小児

小児にトミロン細粒3又は6mg（力価）/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時間後に得られた。

○成人

健康成人12例にトミロン細粒100mg（力価）を食後経口投与したときの最高血中濃度到達時間（T<sub>max</sub>）は3時間であった。

#### (3) 臨床試験で確認された 血中濃度

[錠 剤] <sup>15, 51)</sup>

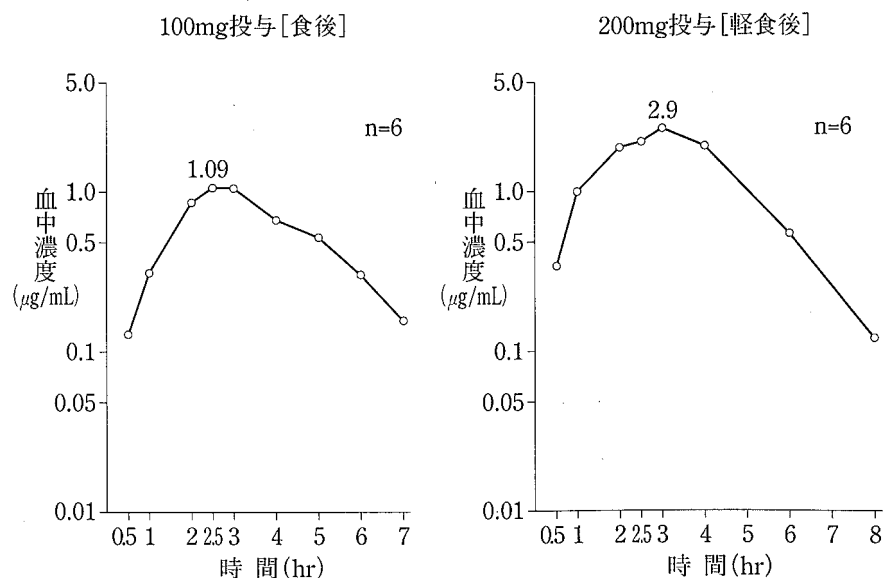
1) 健康成人

① 単回投与時

健康成人にトミロン錠100mgを食後単回投与した時の血中濃度ピーク値は、投与2.5時間後に得られ、1.09 μg/mLであった。

また、200mg（100mg錠×2）を軽食後単回投与した時のピーク値は2.9 μg/mL（投与3時間後）であった。なお、血中半減期（T<sub>1/2</sub>）は0.9時間であった。

単回投与後の血中濃度



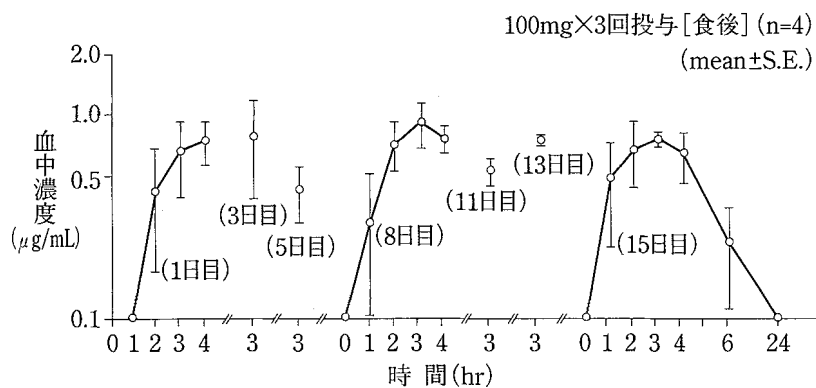
## VII. 薬物動態に関する項目

### (3) 臨床試験で確認された 血中濃度 (つづき)

#### ②連続投与時<sup>15)</sup>

健康成人にトミロンカプセル100mgを1日3回毎食後15日間連続投与し、蓄積性の有無について検討した。投与開始日と15日目の血中濃度はほぼ同様に推移し、連続投与による蓄積性は認められなかった。

連続投与時の血中濃度

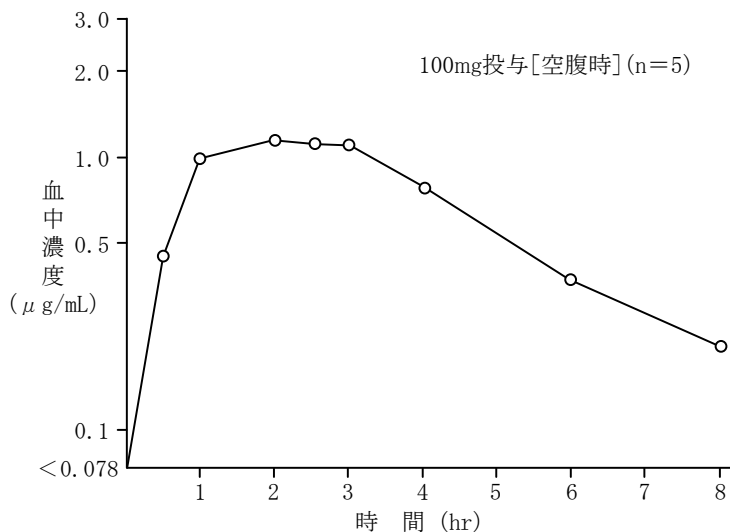


トミロンの連続投与についてはカプセル剤のみ検討された。しかし、トミロンの錠剤とカプセル剤の生物学的同等性については、100mg食後単回投与で検討され同等性が認められている。

#### 2) 高齢者<sup>54)</sup>

明らかな肝・腎障害のない65～87歳の高齢者5例にトミロン錠100mgを空腹時に経口投与し、血中濃度を測定したところ、ピーク値は服用後1～3時間にあり、0.72～1.9 μg/mLの濃度を示した。また、血中半減期 ( $T_{1/2}$ ) は、1.4時間であった。

高齢者の血中濃度

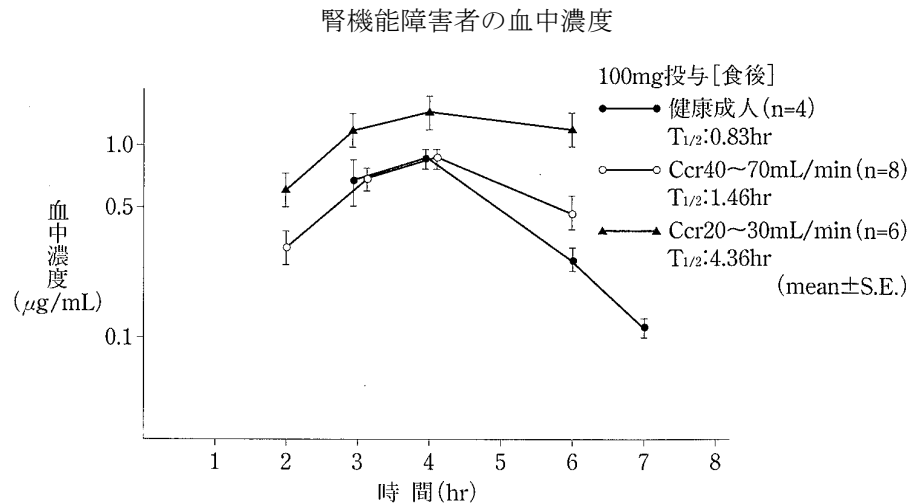


## VII. 薬物動態に関する項目

### (3) 臨床試験で確認された 血中濃度 (つづき)

#### 3) 腎機能障害者<sup>4)</sup>

腎機能障害者にトミロン錠100mgを食後単回経口投与した時の血中濃度推移を検討した結果、障害者では正常者に比し血中濃度は高く持続的で、約2～5倍の血中半減期 ( $T_{1/2}$ ) の延長が見られた。

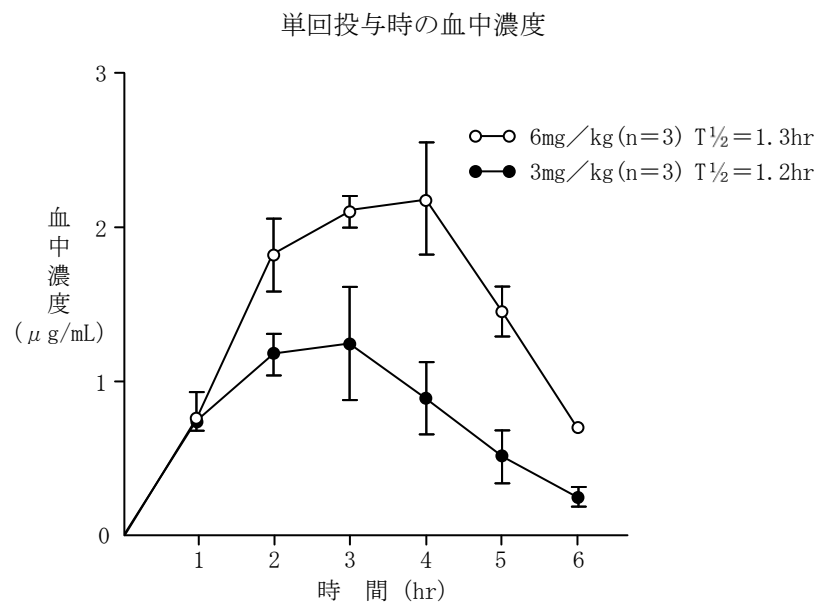


[細粒剤] (10%細粒剤でのデータ)

小児

#### ① 単回投与時<sup>52)</sup>

トミロン細粒3又は6mg (力価) /kgを8～10歳の小児に食後単回経口投与した時の最高血中濃度 ( $C_{max}$ ) はそれぞれ1.25  $\mu$ g/mL、2.18  $\mu$ g/mLで、血中半減期 ( $T_{1/2}$ ) はそれぞれ1.24hr、1.28hrであった。



## VII. 薬物動態に関する項目

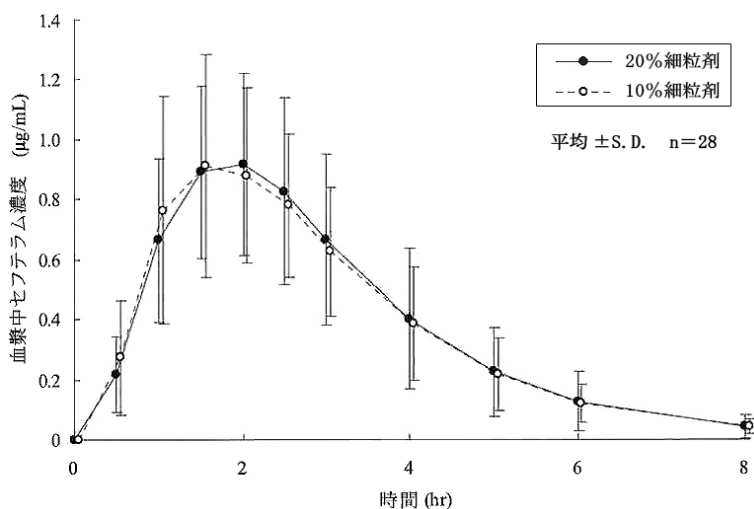
### (3) 臨床試験で確認された 血中濃度 (つづき)

<参考>10%細粒剤と20%細粒剤の生物学的同等性<sup>55)</sup>

健康成人男子 (28名) にセフテラム ピボキシル100mg力価 (トミロン細粒小児用10% 1g又はトミロン細粒小児用20% 0.5g) をクロスオーバー法で空腹時単回投与したときの、平均血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータはほぼ同様であった。

10%細粒剤投与時に対する20%細粒剤投与時のC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-t</sub>の幾何平均比 (90%信頼区間) は、いずれも生物学的同等性の判定基準である0.80~1.25の範囲内であった。

平均血漿中セフテラム濃度の推移



	C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC <sub>0-t</sub> (µg·hr/mL)	t <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (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

薬物動態パラメータの幾何平均比とその90%信頼区間

パラメータ	製剤	n	幾何平均	幾何平均比* (90%信頼区間)
C <sub>max</sub> (µg/mL)	20%細粒剤 0.5g	28	0.947	0.966 (0.895~1.042)
	10%細粒剤 1g	28	0.981	
AUC <sub>0-t</sub> (µg·hr/mL)	20%細粒剤 0.5g	28	2.95	0.985 (0.907~1.070)
	10%細粒剤 1g	28	3.00	

\*幾何平均比：20%細粒剤/10%細粒剤

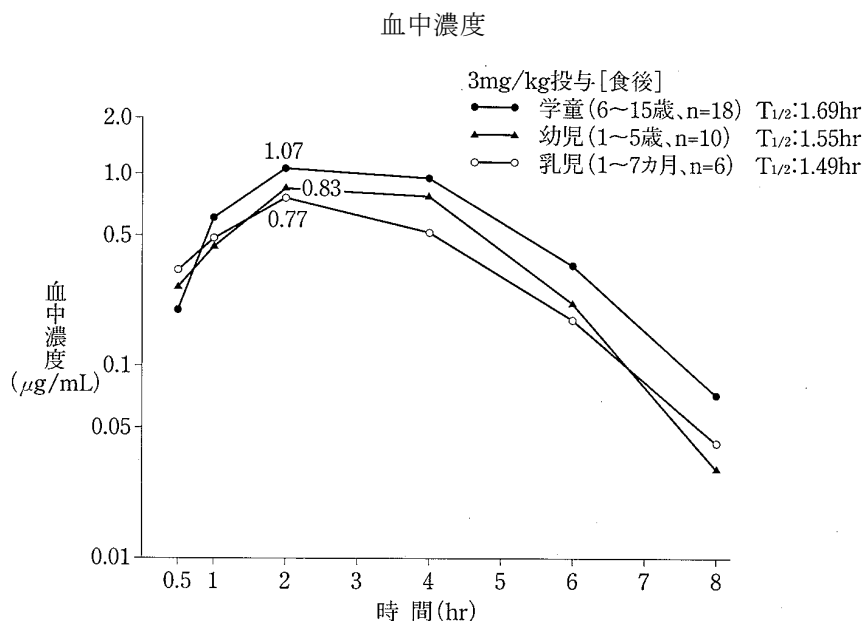


## VII. 薬物動態に関する項目

### (3) 臨床試験で確認された 血中濃度 (つづき)

#### ②年齢による影響<sup>56)</sup>

学童、幼児、乳児にトミロン細粒3mg (力価)/kgを食後投与した時、最高血中濃度 (Cmax) はいずれも2時間後に得られ、その値は年齢が高くなるほど高い傾向を示した。また血中半減期 ( $T_{1/2}$ ) は各年齢層とも近似した値であった。



#### <参考>錠剤と10%細粒剤の生物学的同等性<sup>53)</sup>

健康成人男子 (12名) にセフテラム ピボキシル100mg力価 (トミロン錠 100mg 1錠又はトミロン細粒小児用10% 1g) を食後投与し、血中濃度推移を比較した結果、血中濃度は錠剤、細粒剤ともにほぼ同等に推移し、生物学的同等性が確認された。

薬物動態パラメータは、錠剤、細粒剤でTmaxがそれぞれ2.5時間、3.0時間であり、この時のCmaxは1.66  $\mu\text{g/mL}$ 、1.57  $\mu\text{g/mL}$ 、AUC<sub>0-7</sub>も5.10  $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 、5.11  $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ と、差はなかった。

また、尿中回収率も24~25%で同等であった。

### (4) 中毒域

該当資料なし

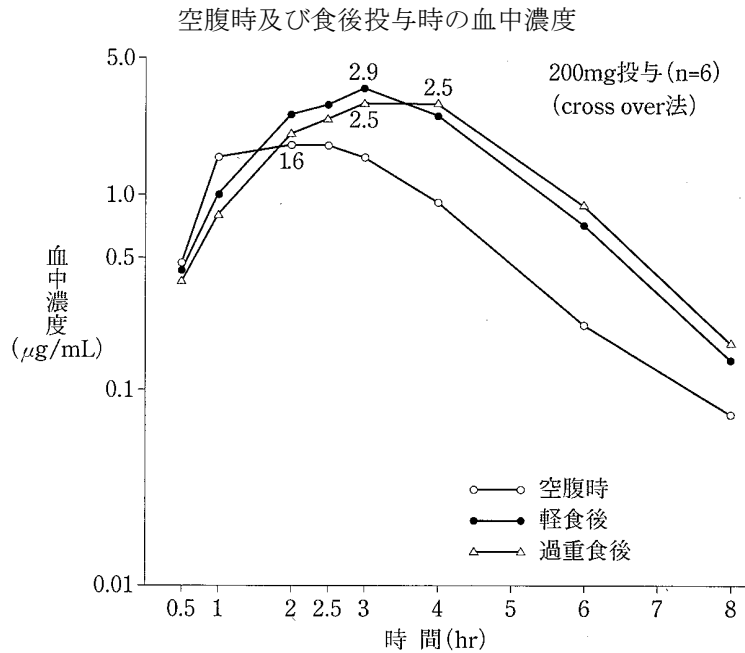
# VII. 薬物動態に関する項目

## (5) 食事・併用薬の影響

### 食事の影響

#### [錠剤] <sup>51)</sup>

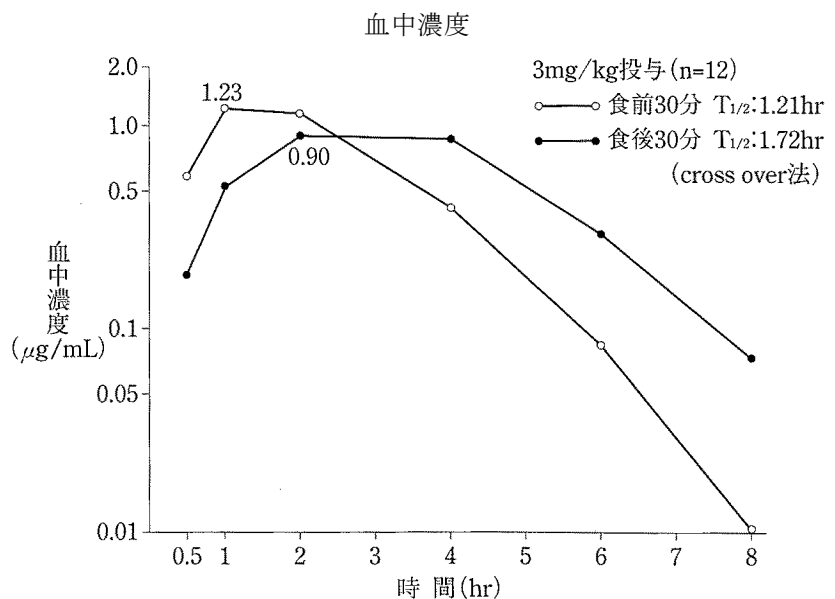
健康成人にトミロン錠200mg (100mg錠×2) を、空腹時、軽食後及び過重食後に単回経口投与し、血中濃度を検討した。ピーク値は、空腹時では投与2時間後に1.6 μg/mL、軽食後では3時間後に2.9 μg/mL、過重食後では3及び4時間後に2.5 μg/mLで、空腹時に比べ食後投与により高い値が得られた。



軽食：米飯100g及び副食（生卵1個、のり1袋、味噌汁1杯、漬物少々）  
 過重食：米飯300g及び副食（生卵1個、のり1袋、味噌汁1杯、漬物少々）

#### [細粒剤] (10%細粒剤でのデータ) <sup>56)</sup>

6～15歳の学童にトミロン細粒3mg (力価)/kgを食前及び食後に単回経口投与した時、食前投与の方が早く最高血中濃度に達し、その濃度もやや高かったが、4時間以降は食後投与の方が高くAUCも大きかった。



## VII. 薬物動態に関する項目

- (6) 母集団 (ポピュレーション)  
解析により判明した薬物体内  
動態変動要因

該当資料なし

### 2. 薬物速度論的パラメータ

- (1) 解析方法

1-コンパートメントモデル

- (2) 吸収速度定数 (Ka)

本剤投与時の薬物動態パラメータは下表の通りであった。

- (3) バイオアベイラビリティ

バイオアベイラビリティ及びクリアランスは該当資料なし。

- (4) 消失速度定数 (Kel)

- (5) クリアランス

[錠 剤] <sup>15, 51)</sup>

投与量 投与方法	n	Vd/F (L)	Ka (hr <sup>-1</sup> )	Kel (hr <sup>-1</sup> )	t <sub>lag</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (μg/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC (μg·hr/mL)
200mg空腹時	6	50.7	1.09	0.77	0.43	0.9	1.7	1.6	5.52
200mg軽食後	6	29.4	0.82	0.80	0.85	0.9	2.7	2.1	9.09
200mg過重食後	6	31.3	0.81	0.81	1.20	0.9	2.5	2.5	8.43
100mg空腹時	6	—	0.84	0.84	0.30	0.83	1.11	1.49	3.59
100mg食後	6	—	0.66	0.66	0.82	1.04	1.03	2.32	4.23

[細粒剤] <sup>52)</sup>

投与量 投与方法	n	T <sub>1/2</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (μg/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC (μg·hr/mL)
3.0mg/kg食後	3	1.24	1.25	3	5.36
6.0mg/kg食後	3	1.28	2.18	4	10.00

- (7) 血漿蛋白結合率

74.6% (ヒト、薬剤濃度25 μg/mL、測定方法：遠心限外濾過法) <sup>57)</sup>

### 3. 吸収

トミロンは経口投与後、小腸上部から吸収され、腸管壁のエステラーゼにより代謝されてセフテラムとして血中に移行する<sup>17)</sup>。

## VII. 薬物動態に関する項目

### 4. 分布

#### (1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

〈参考〉 動物におけるデータ<sup>58, 59)</sup>

マウス (ddY系) に<sup>14</sup>Cでラベルしたセフテラム ピボキシル50mg/kgを単回経口投与後、全身オートラジオグラフィーにより体内分布を検討すると、脳などの中枢神経系への移行はきわめてわずかであった。また、ラット (Wister系) 及びマウス (ddY系) に<sup>14</sup>Cでラベルしたセフテラム ピボキシル10mg/kgを単回経口投与後、経時的に臓器内濃度をラジオアッセイすると、脳への移行はほとんど認められなかった。

#### (2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

〈参考〉 動物におけるデータ<sup>59)</sup>

妊娠18～19日目の雌のマウス (ddY系) に<sup>14</sup>Cでラベルしたセフテラム ピボキシル10mg/kgを単回経口投与した。胎仔内濃度は投与後4時間で $0.1 \mu\text{g/g}$ と極めて低い数値であった。

#### (3) 乳汁への移行性

褥婦10例にトミロン200mgを食後単回経口投与した時の母乳中濃度は5例で6時間後に $0.021 \sim 0.031 \mu\text{g/mL}$ を示した以外は測定感度以下 ( $< 0.02 \mu\text{g/mL}$ ) であった<sup>60)</sup>。

#### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

#### (5) その他の組織への移行性

##### 1) 喀痰・気管支分泌物中濃度<sup>30)</sup>

慢性気管支炎患者1例にトミロン200mgを1日3回経口投与した。気管支分泌物中濃度は初回投与2時間半後に、 $1.2 \mu\text{g/mL}$ であった。また、喀痰中濃度は投与終了まで経時的に採取し、投与4日目にピーク値 $0.76 \mu\text{g/mL}$ を示した。

##### 2) 口蓋扁桃濃度<sup>61)</sup>

慢性扁桃炎患者8例にトミロン200mgを単回経口投与した時の口蓋扁桃濃度は、 $0.22 \sim 0.88 \mu\text{g/g}$  (12検体、2.5～4.25時間後) であった。

##### 3) 上顎洞粘膜内濃度<sup>61)</sup>

上顎嚢胞手術時4例にトミロン200mgを単回経口投与した時の上顎洞粘膜内濃度は、 $< 0.1 \sim 0.93 \mu\text{g/g}$  (4検体、2.17～3.55時間後) であった。

##### 4) 鼻茸内濃度<sup>62)</sup>

慢性副鼻腔炎及び鼻茸を有する4例にトミロン200mgを単回経口投与した時の鼻茸内濃度は、 $0.68 \sim 1.60 \mu\text{g/g}$  (4検体、2.75～3.75時間後) であった。

##### 5) 篩骨洞粘膜内濃度<sup>62)</sup>

慢性副鼻腔炎及び鼻茸を有する2例にトミロン200mgを単回経口投与した時の篩骨洞粘膜内濃度は、 $1.20 \sim 1.33 \mu\text{g/g}$  (2検体、2.83～3.33時間後) であった。

## VII. 薬物動態に関する項目

### (5) その他の組織への 移行性 (つづき)

#### 6) 耳漏中濃度<sup>63)</sup>

過去に鼓室形成術を受けた1例にトミロン200mgを食後単回経口投与した時の耳漏中濃度は、0～0.46  $\mu\text{g/mL}$  (0.5～24時間経時的)であった。

#### 7) 尿道分泌物中濃度<sup>45)</sup>

尿道炎患者3例にトミロン200mgを単回経口投与した時の尿道分泌物中濃度は、0.03～0.69  $\mu\text{g/mL}$  (2～6時間後)であった。

#### 8) 骨盤内性器組織内濃度<sup>32)</sup>

子宮全摘術施行患者39例にトミロン200mgを術前単回経口投与後、臓器摘出した時の肘静脈と子宮動脈血清中濃度はほぼ一致し、そのピーク値は、1.35～1.7  $\mu\text{g/mL}$  (2.17時間後)であった。

また、子宮腔部、子宮頸部、子宮内膜、子宮筋層、子宮外膜、卵管、卵巣の組織内濃度のピーク値は、0.475～1.09  $\mu\text{g/g}$  (3時間前後)であった。

#### 9) 悪露中濃度<sup>60)</sup>

褥婦35例 (44検体) にトミロン200mgを食後単回経口投与した時の悪露中濃度を測定し、解析した結果、最高濃度 ( $C_{\text{max}}$ ) は0.35  $\mu\text{g/g}$  (5.34時間後)で、血中から悪露中への移行率は $C_{\text{max}}$ 比で17.9%であった。

#### 10) 臍帯血・羊水中濃度<sup>32)</sup>

分娩前の妊婦71例にトミロン200mgを単回経口投与した時の母体血中濃度のピーク値は、1.85  $\mu\text{g/mL}$  (2.75時間後)、臍帯血中濃度のピーク値は、0.89  $\mu\text{g/mL}$  (3.6時間後)、羊水中濃度のピーク値は、6.0  $\mu\text{g/mL}$  (7.75時間後)であった。

#### 11) 抜歯創内濃度<sup>64)</sup>

抜歯前の65例にトミロン200mgを単回経口投与した時の抜歯創内濃度は、1.33～1.63時間後では0.09～1.93  $\mu\text{g/mL}$ であった。

#### 12) 歯肉内・顎骨濃度<sup>65)</sup>

口腔感染症を有する症例にトミロン200mgを1日3回食後経口投与した。投与3時間後の歯肉内濃度を10例検討したところ、<0.1～0.51  $\mu\text{g/mL}$ であった。同様に投与3時間後の顎骨への移行濃度を5例検討したところ、<0.1～0.19  $\mu\text{g/mL}$ であった。

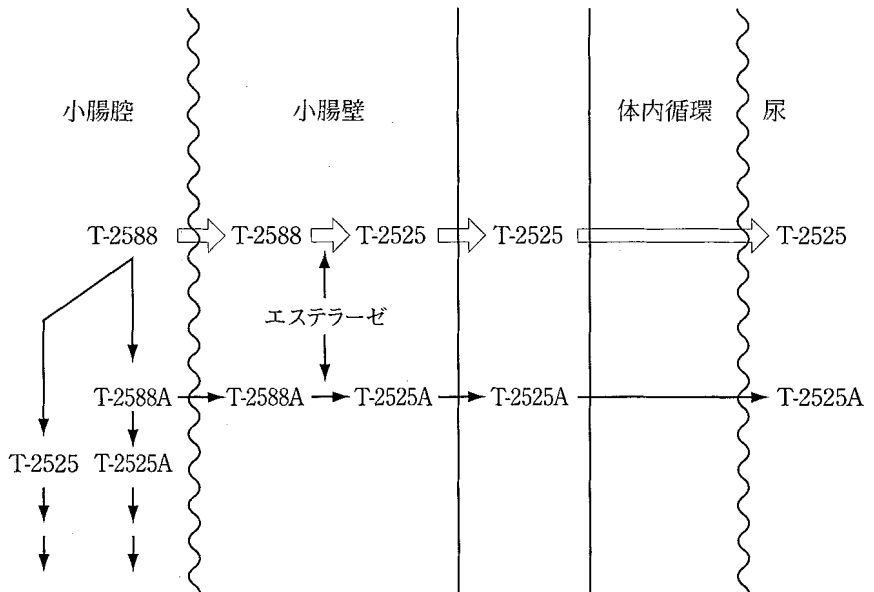
# VII. 薬物動態に関する項目

## 5. 代謝

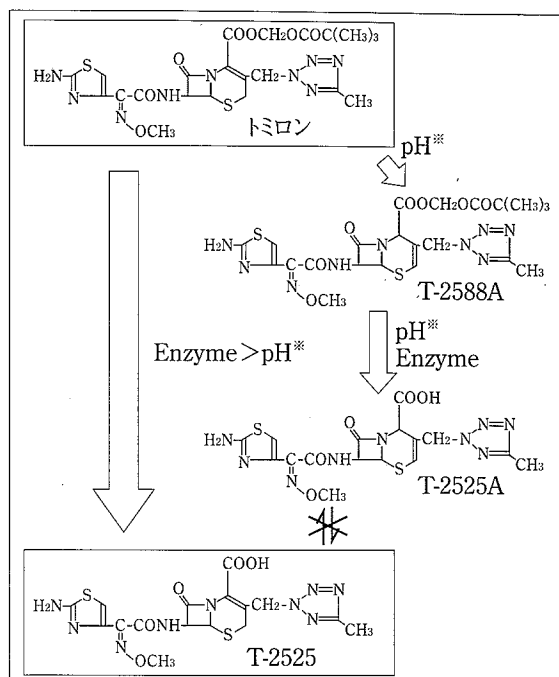
### (1) 代謝部位及び代謝経路

トミロン (T-2588) は腸管から吸収された後、腸管壁のエステラーゼにより代謝されて、抗菌活性を有するセフテラム (T-2525) となり、血中に移行して主に尿中に排泄される。しかし、ごく一部は、腸管壁でT-2588Aとなった後、エステラーゼにより抗菌活性をほとんど有しないT-2525Aとなり、血中に移行し尿中に排泄される。

推定代謝経路<sup>66)</sup>



in vitroでの分解<sup>67)</sup>



※中性又はアルカリ性  
T-2588 : トミロン  
T-2525 : セフテラム

## VII. 薬物動態に関する項目

(2) 代謝に関与する酵素  
(CYP450等)の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無  
及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無  
及び比率

トミロン代謝物のグラム陽性菌、グラム陰性菌に対する抗菌力は以下の通りであった<sup>68)</sup>。

化合物 接種菌量 試験菌	T-2588		T-2588A		T-2588B		T-2588C		T-2588D		T-2525		T-2525A	
	10 <sup>6</sup>	10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>8</sup>
<i>S. aureus</i> * ATCC 6538P	100	100	*2 >100	>100	>100	>100	>800	>800	>800	>800	3.13	3.13	>800	>800
<i>S. epidermidis</i> * ATCC 12228	50	100	>100	>100	>100	>100	>800	>800	>800	>800	3.13	3.13	>800	>800
<i>M. luteus</i> * ATCC 9341	0.78	0.78	12.5	12.5	25	50	>800	>800	800	>800	0.025	0.10	50	100
<i>M. luteus</i> * ATCC 10240	12.5	12.5	100	>100	100	>100	>800	>800	800	>800	0.78	0.78	800	>800
<i>B. subtilis</i> * ATCC 6633	6.25	25	50	>100	>100	>100	>800	>800	400	>800	0.39	1.56	400	>800
<i>E. coli</i> NIHJ	0.20	0.39	3.13	3.13	12.5	12.5	>800	>800	>800	>800	0.00625	0.0125	12.5	25
<i>E. coli</i> ATCC 27166	0.39	0.39	6.25	6.25	12.5	12.5	>800	>800	800	>800	0.0125	0.0125	25	25
<i>K. pneumoniae</i> ATCC 10031	0.39	0.78	6.25	6.25	25	50	>800	>800	>800	>800	0.0125	0.0125	25	25
<i>P. aeruginosa</i> * NCTC 10490	50	*1 >200	>100	>100	>100	>100	>800	>800	>800	>800	3.13	50	>800	>800

試験培地：ハートインフュージョン寒天培地

培養条件：37℃、18時間

接種菌量：10<sup>6</sup>cells/mL又は10<sup>8</sup>cells/mLの1白金耳

\*1：400 μg/mL以上で結晶析出のため測定不可

\*2：200 μg/mL以上で結晶析出のため測定不可

\*本剤の適応外菌種（錠・細粒）

(5) 活性代謝物の速度論  
的パラメータ

該当資料なし

# VII. 薬物動態に関する項目

## 6. 排泄

- (1) 排泄部位及び経路
- (2) 排泄率
- (3) 排泄速度

[錠 剤]

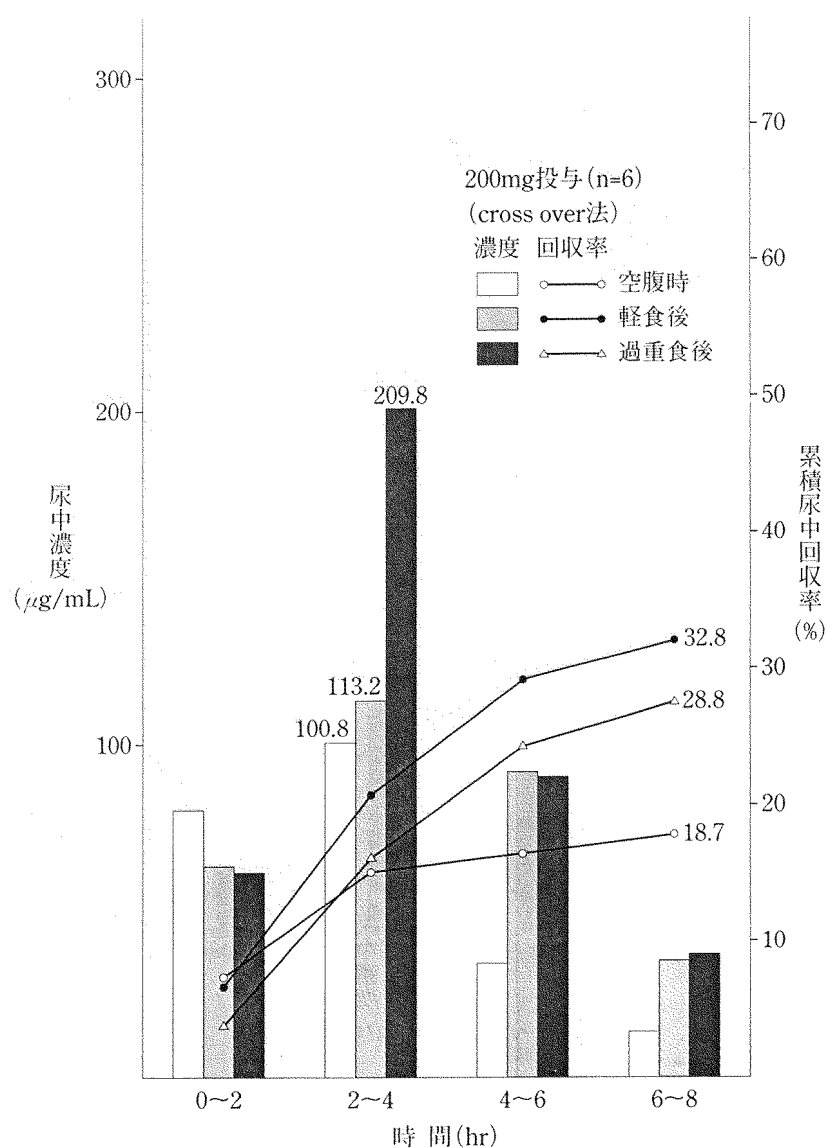
1) 健康成人における尿中排泄

① 単回投与時<sup>51)</sup>

健康成人にトミロン200mg (100mg錠×2) を、空腹時、軽食後及び過重食後に単回経口投与し、尿中排泄を検討した。

投与8時間までの尿中回収率は、空腹時に18.7%、軽食後で32.8%、過重食後では28.8%と、血中濃度と同様に、空腹時に比べ食後投与により高い値が得られた。

空腹時及び食後投与時の尿中排泄



軽食：米飯100g及び副食（生卵1個、のり1袋、味噌汁1杯、漬物少々）  
 過重食：米飯300g及び副食（生卵1個、のり1袋、味噌汁1杯、漬物少々）



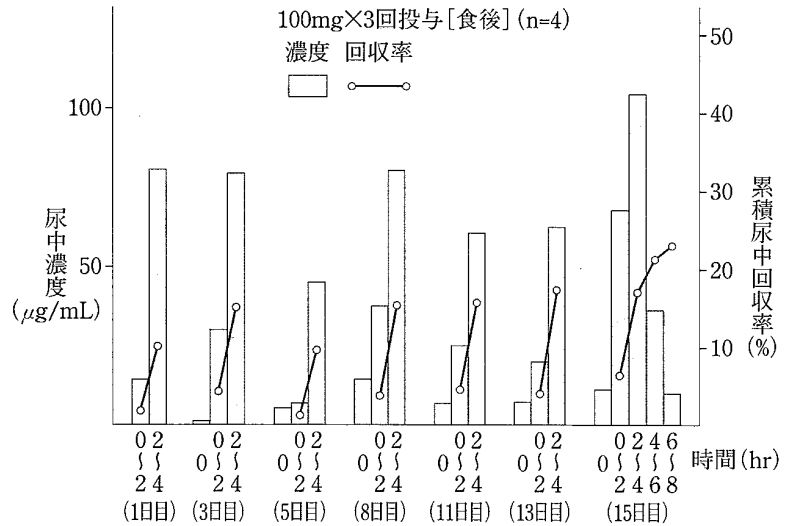
# VII. 薬物動態に関する項目

- (1) 排泄部位及び経路
- (2) 排泄率
- (3) 排泄速度  
(つづき)

## ②連続投与時<sup>15)</sup>

トミロンカプセル100mgを1日3回毎食後15日間連続投与した時の最終投与8時間までの尿中回収率は23%で、ほぼ1回投与時と同じであった。

連続投与時の尿中排泄

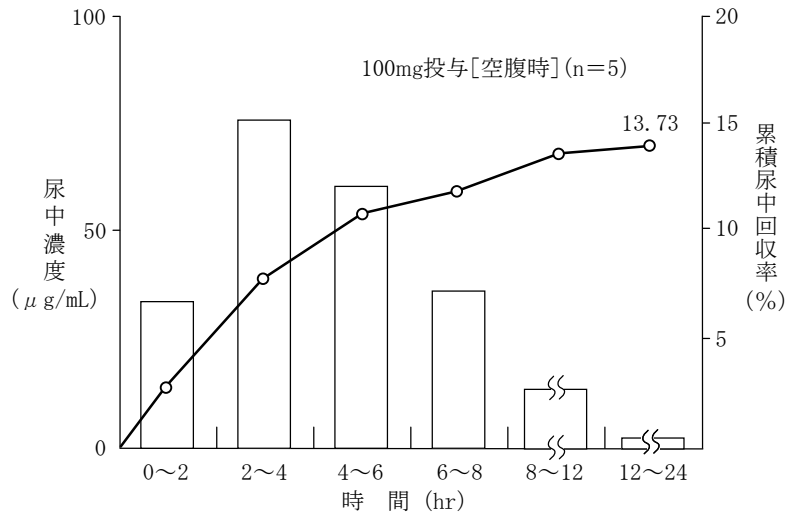


トミロンの連続投与についてはカプセル剤のみ検討された。しかし、トミロンの錠剤とカプセル剤の生物学的同等性については、100mg食後単回投与で検討され同等性が認められている。

## 2) 高齢者<sup>54)</sup>

明らかな肝・腎障害のない65～87歳の高齢者5例にトミロン錠100mgを空腹時に経口投与し、尿中濃度、尿中排泄率を測定したところ、尿中濃度の平均値のピーク値は、服薬後2～4時間で75.74 μg/mLを示し、24時間までの累積尿中排泄率は13.73%であった。

高齢者の尿中排泄



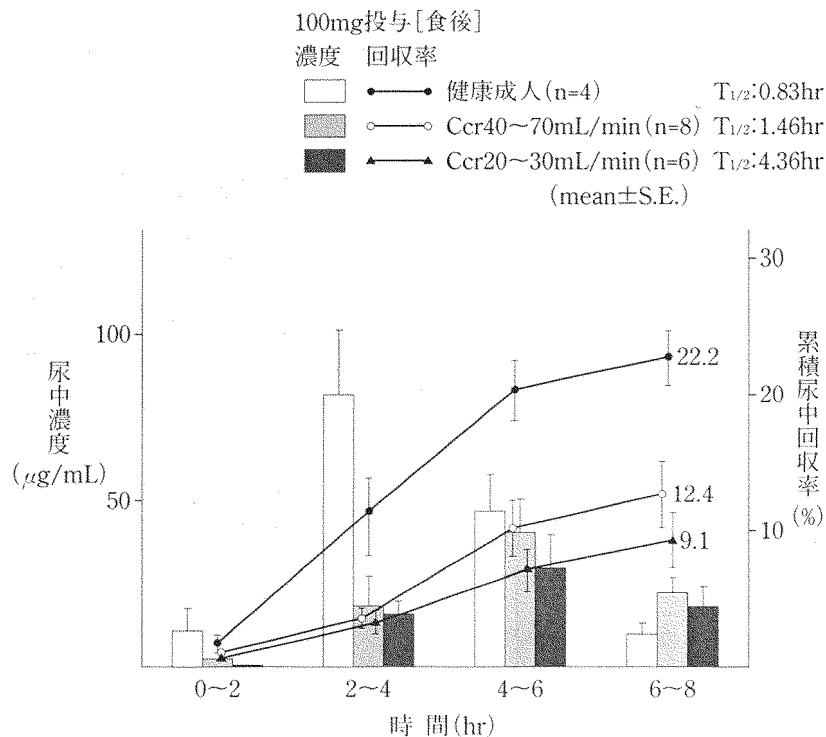
## VII. 薬物動態に関する項目

- (1) 排泄部位及び経路
- (2) 排泄率
- (3) 排泄速度  
(つづき)

### 3) 腎機能障害者<sup>4)</sup>

トミロン錠100mgを食後単回経口投与した時の尿中回収率は正常者では投与後8時間で22.2%となるが、クレアチニンクリアランス (Ccr) 40～70mL/minの障害者では12.4%、Ccr20～30mL/minの障害者では9.1%であった。

腎機能障害者の尿中排泄



### 4) プロベネシド併用時<sup>69)</sup>

健康成人3例を対象にトミロン錠100mg経口投与2時間前にプロベネシド0.5g、1時間前に0.25g、直前に0.25g、計1gを経口投与し、プロベネシドとの併用投与時の血中濃度、尿中濃度をクロス・オーバーにて測定した。6時間までの尿中回収率はトミロン単独投与時23.2%に対し、プロベネシド併用時16.6%と低下し、本剤の排泄には糸球体濾過のほか尿細管分泌が関与していると考えられた。

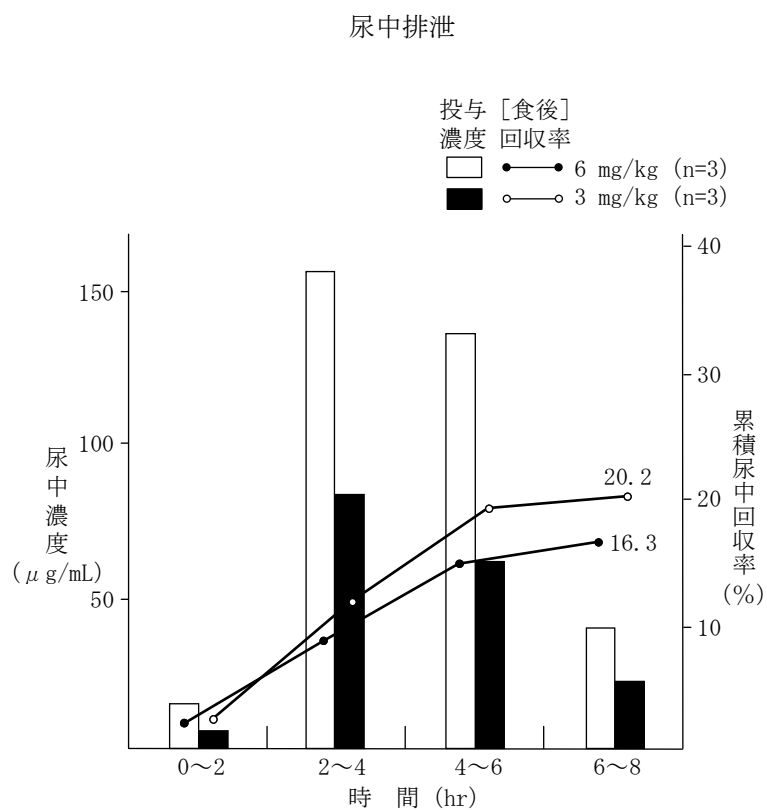
## VII. 薬物動態に関する項目

- (1) 排泄部位及び経路
- (2) 排泄率
- (3) 排泄速度  
(つづき)

[細粒剤] (10%細粒剤でのデータ)

### 1) 小児における尿中排泄<sup>52)</sup>

トミロン細粒3又は6mg (力価)/kgを8~10歳の小児に食後投与した時の最高尿中濃度はそれぞれ83.0  $\mu$ g/mL、156.0  $\mu$ g/mLで、投与後8時間までの回収率はそれぞれ20.2%、16.3%であった。

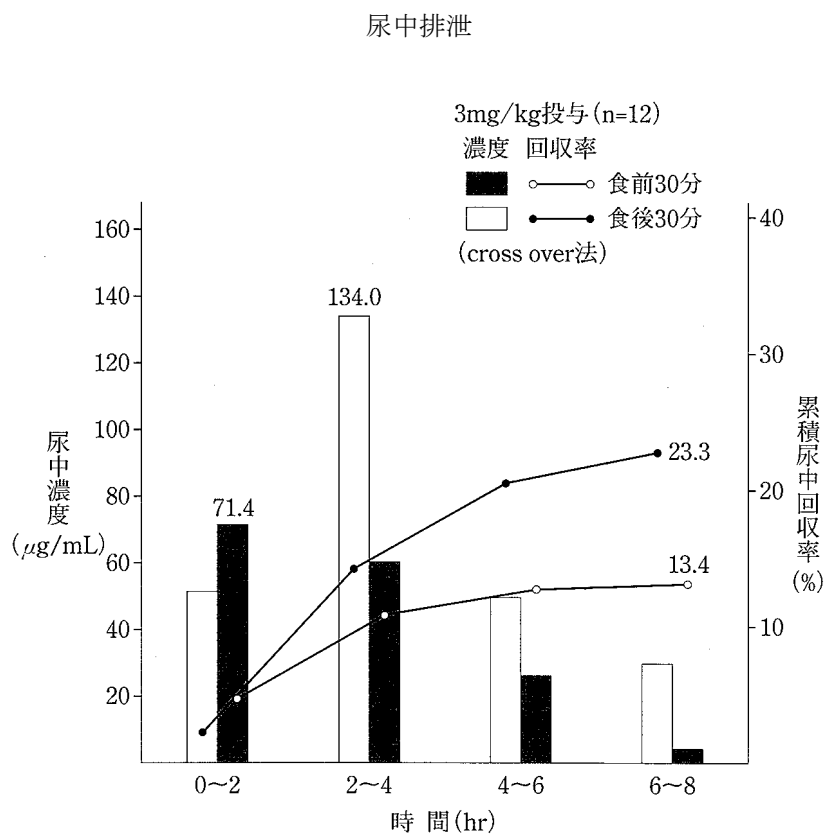


## VII. 薬物動態に関する項目

- (1) 排泄部位及び経路
- (2) 排泄率
- (3) 排泄速度  
(つづき)

### 2) 食事の影響 (小児)<sup>56)</sup>

6~15歳の学童12例にトミロン細粒3mg (力価)/kgを食前30分及び食後30分に単回経口投与した時、尿中回収率は食後投与の方が高かった。

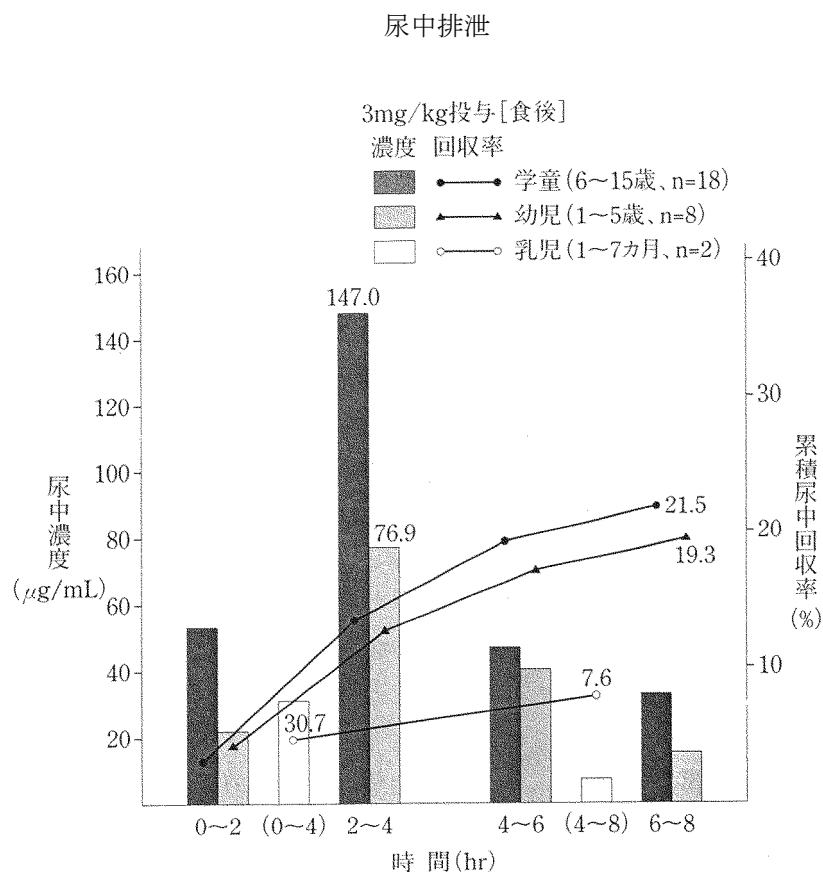


## VII. 薬物動態に関する項目

- (1) 排泄部位及び経路
- (2) 排泄率
- (3) 排泄速度  
(つづき)

### 3) 年齢による影響 (小児)<sup>56)</sup>

学童、幼児、乳児にトミロン細粒3mg (力価)/kgを食後投与した時、尿中濃度 (平均値) は幼児と学童はほぼ同様、乳児ではそれらより若干低い値を示し、8時間までの回収率もほぼ同様の経過であった。



### 7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

### 8. 透析等による除去率

該当資料なし

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由	該当しない
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	<p><b>【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】</b> 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(解説) 再投与により再び過敏症を起こす危険性が高いため禁忌とした。 過敏症を予防するためには、薬剤アレルギーの既往などについて問診を行い、以前に本剤による過敏症の既往がある場合は投与を避ける。</p> <p><b>【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)】</b> セフェム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(解説) 再投与により再び過敏症を起こす危険性が高いため原則禁忌とした。 ショックなどの過敏症を予防するためには、薬剤アレルギーの既往などについて問診を行い、以前に他のセフェム系抗菌剤に対し過敏症 (薬疹など) の既往がある場合は原則として投与を避ける。但し、ほかに代替薬剤がない場合などにおいては、過敏症の徴候がないかどうか患者の様子を観察しながら慎重に投与する。</p>
3. 効能又は効果に関連する 使用上の注意とその理由	「V. 治療に関する項目」を参照すること
4. 用法及び用量に関連する 使用上の注意とその理由	「V. 治療に関する項目」を参照すること
5. 慎重投与内容とその理由	<p>慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>(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〕</p> <p>(解説) ペニシリン系抗菌剤の基本骨格は、本剤のそれとは異なるがβ-ラクタム環が共通である。過敏症の原因 (抗原性) はβ-ラクタム環で、抗原性はペニシリン系とセフェム系は共通であるといわれており、以前にペニシリン系で過敏症が認められた場合、本剤でも起こる可能性がある。したがって、ショックなどの過敏症を予防するためには、薬剤アレルギーの既往などについて問診を行い、以前にペニシリン系による過敏症の既往がある場合は、ショックの徴候がないかどうか患者の様子を観察しながら慎重に投与する。</p>

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 5. 慎重投与内容とその理由 (つづき)

(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ししやすいので、十分な問診を行うこと〕

(解説)

鼻炎、気管支喘息、アトピー性皮膚炎などアレルギーを起ししやすい体質(アレルギー素因)をもつ患者は、アレルギー素因がない患者に比べショックなどの過敏症を起す確率が高い。またアレルギー素因は遺伝するため、両親や兄弟がそのような体質をもつ患者では過敏症が起こる可能性がある。したがって、ショックなどの過敏症を予防するためには、本人だけでなく両親や兄弟がアレルギーを起ししやすい体質かどうかについて問診を行うことが重要である。アレルギー素因がある場合は、ショックの徴候がないかどうか患者の様子を観察しながら慎重に投与する。

(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)〕

【V-2 用法及び用量参照】

(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(「副作用」(3)その他の副作用の項参照)〕

(解説)

抗生物質の投与により、腸内細菌叢が抑制され、腸内細菌が産生するビタミンKが欠乏し、さらには出血傾向が認められることがあるため慎重に投与する。

【→関連項目として、VIII-8(3)参照】

(5) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

【VIII-9 高齢者への投与参照】

### 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

[錠 剤]

ショックを起すおそれがあるので、十分な問診を行うこと。

(解説)

ショックは副作用の中で最も重篤で生命に対する危険性が高い。ショックを予防するためには、薬剤アレルギーの既往歴やアレルギーを起ししやすい体質かどうか(鼻炎、喘息、アトピー性皮膚炎など)について聞き取る問診が重要である。

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法(つづき)

[細粒剤]

(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。

(解説)

ショックは副作用の中で最も重篤で生命に対する危険性が高い。ショックを予防するためには、薬剤アレルギーの既往歴やアレルギーを起こしやすい体質かどうか(鼻炎、喘息、アトピー性皮膚炎など)について聞き取る問診が重要である。

(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(「副作用」(1) 重大な副作用の項参照)。

(解説)

ピボキシル基を有する抗生物質服用時には、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る。小児(特に乳幼児)では血中カルニチンが少ないため、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)に注意が必要である。

### 7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

該当しない



## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 8. 副作用

#### (1) 副作用の概要

##### [錠 剤]

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。

##### [細粒剤]

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。

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。

..... : 10%細粒剤のみ

..... : 20%細粒剤のみ

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### (2) 重大な副作用と初期 症状

#### (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。

[細粒剤のみ]

- 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<sup>70)</sup>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) 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。

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### (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。

#### [錠 剤]

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>	—
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

(再審査終了時)

注) 頻度不明

#### [細粒剤]

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>

(10%細粒剤の再審査終了時)

注1) 頻度不明

注2) 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。

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### (4) 項目別副作用発現頻度 及び臨床検査値異常一覧

[錠 剤]

承認時及び使用成績調査(1987年6月～1993年6月)【再審査終了時資料】

	承認時	使用成績調査	合 計
調 査 症 例 数	3,240	13,463	16,703
副 作 用 発 現 症 例 数	213	104	317
副 作 用 発 現 症 例 率 (%)	6.57	0.77	1.90
種 類	承 認 時 発 現 件 数 (%)	使 用 成 績 調 査 発 現 件 数 (%)	合 計 発 現 件 数 (%)
[皮膚・皮膚付属器障害]	10(0.31)	17(0.13)	27(0.16)
湿 疹	1(0.03)		1(0.01)
蕁 麻疹	1(0.03)	1(0.01)	2(0.01)
瘙 痒	1(0.03)		1(0.01)
かゆみ		1(0.01)	1(0.01)
丘疹性皮膚疹		1(0.01)	1(0.01)
発疹	5(0.15)	7(0.05)	12(0.07)
四肢皮膚疹		4(0.03)	4(0.02)
皮膚疹	2(0.06)	2(0.01)	4(0.02)
薬疹	1(0.03)	1(0.01)	2(0.01)
[中枢・末梢神経系障害]	5(0.15)	3(0.02)	8(0.05)
頭痛	3(0.09)		3(0.02)
手指しびれ		1(0.01)	1(0.01)
めまい	2(0.06)	2(0.01)	4(0.02)
[自律神経系障害]		2(0.01)	2(0.01)
潮紅		1(0.01)	1(0.01)
発赤		1(0.01)	1(0.01)
[その他の特殊感覚障害]	1(0.03)		1(0.01)
苦味感	1(0.03)		1(0.01)
[精神障害]	1(0.03)		1(0.01)
ねむけ	1(0.03)		1(0.01)
[消化管障害]	77(2.38)	64(0.48)	141(0.84)
嘔気	2(0.06)	2(0.01)	4(0.02)
悪心	7(0.22)	2(0.01)	9(0.05)
嘔吐	7(0.22)	3(0.02)	10(0.06)
下痢	27(0.83)	27(0.20)	54(0.32)
軟便	4(0.12)	5(0.04)	9(0.05)
口内炎・口角びらん	5(0.15)		5(0.03)
胃重感		4(0.03)	4(0.02)
胃もたれ感		1(0.01)	1(0.01)
胸やけ	3(0.09)	3(0.02)	6(0.04)
食欲不振	10(0.31)	5(0.04)	15(0.09)
食思不振	2(0.06)	2(0.01)	4(0.02)
腹痛	7(0.22)	3(0.02)	10(0.06)
胃鈍痛		1(0.01)	1(0.01)
胃不快感	8(0.25)	11(0.08)	19(0.11)
胃痛	1(0.03)	2(0.01)	3(0.02)
下腹部痛		1(0.01)	1(0.01)
上腹部痛		1(0.01)	1(0.01)
腹部不快感	3(0.09)	1(0.01)	4(0.02)
心窩部痛	3(0.09)	1(0.01)	4(0.02)
腹部膨満感	2(0.06)	2(0.01)	4(0.02)

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(4) 項目別副作用発現頻度  
及び臨床検査値異常一覧  
(つづき)

種 類	承認時 発現件数(%)	使用成績調査 発現件数(%)	合 計 発現件数(%)
[肝臓・胆管系障害]	81(2.50)	14(0.10)	95(0.57)
AST(GOT)上昇	57(1.76)	13(0.10)	70(0.42)
ALT(GPT)上昇	69(2.13)	12(0.09)	81(0.48)
ビリルビン値上昇	2(0.06)	1(0.01)	3(0.02)
LAP上昇		1(0.01)	1(0.01)
γ-GTP上昇	2(0.06)	4(0.03)	6(0.04)
[代謝・栄養障害]	17(0.52)	4(0.03)	21(0.13)
ALP上昇	9(0.28)	3(0.02)	12(0.07)
LDH上昇	4(0.12)	2(0.01)	6(0.04)
血清カリウム上昇	1(0.03)		1(0.01)
血糖値上昇	1(0.03)		1(0.01)
血清ナトリウム上昇	1(0.03)		1(0.01)
尿糖	1(0.03)		1(0.01)
[呼吸器系障害]	1(0.03)	1(0.01)	2(0.01)
咳		1(0.01)	1(0.01)
鼻汁	1(0.03)		1(0.01)
[赤血球障害]	1(0.03)		1(0.01)
血色素量低下	1(0.03)		1(0.01)
[白血球・網内系障害]	29(0.90)	6(0.04)	35(0.21)
好酸球增多	25(0.77)	4(0.03)	29(0.17)
白血球減少	3(0.09)	1(0.01)	4(0.02)
白血球增多		1(0.01)	1(0.01)
リンパ節腫大	1(0.03)		1(0.01)
好塩基球增多	1(0.03)		1(0.01)
[血小板・出血凝血障害]	1(0.03)		1(0.01)
血小板減少	1(0.03)		1(0.01)
[泌尿器系障害]	8(0.25)	2(0.01)	10(0.06)
血清クレアチニン上昇	2(0.06)		2(0.01)
クレアチンクリアランス低下	2(0.06)		2(0.01)
血尿	1(0.03)		1(0.01)
蛋白尿	1(0.03)		1(0.01)
排尿障害		1(0.01)	1(0.01)
BUN上昇	6(0.19)	1(0.01)	7(0.04)
[一般的全身障害]	5(0.15)	3(0.02)	8(0.05)
顔面浮腫		2(0.01)	2(0.01)
上眼の浮腫感	1(0.03)		1(0.01)
発熱	1(0.03)	1(0.01)	2(0.01)
全身倦怠感	3(0.09)		3(0.02)
顔面潮紅		1(0.01)	1(0.01)
手足の熱感	1(0.03)		1(0.01)
季肋部痛	1(0.03)		1(0.01)

注) 副作用の種類別小計は症例数

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(4) 項目別副作用発現頻度  
及び臨床検査値異常一覧  
(つづき)

[細粒剤] (10%細粒剤での結果)

承認時及び使用成績調査 (1990年6月～1994年6月) 【再審査終了時資料】

	承認時	使用成績調査	合計
調査症例数	708	5,510	6,218
副作用発現症例数	51	71	122
副作用発現症例率 (%)	7.20	1.29	1.96

種類	承認時 発現件数 (%)	使用成績調査 発現件数 (%)	合計 発現件数 (%)
[皮膚・皮膚付属器障害]	2 (0.28)	9 (0.16)	11 (0.18)
紅斑	1 (0.14)	1 (0.02)	2 (0.03)
瘙癢感	1 (0.14)		1 (0.02)
蕁麻疹様発疹		1 (0.02)	1 (0.02)
発疹	1 (0.14)	6 (0.11)	7 (0.11)
皮膚疹		1 (0.02)	1 (0.02)
[消化管障害]	23 (3.25)	55 (1.00)	78 (1.25)
嘔吐		1 (0.02)	1 (0.02)
下痢	21 (2.97)	51 (0.93)	72 (1.16)
軟便	2 (0.28)	2 (0.04)	4 (0.06)
黒色便		1 (0.02)	1 (0.02)
腹痛	1 (0.14)	1 (0.02)	2 (0.03)
[肝臓・胆管系障害]	9 (1.27)	6 (0.11)	15 (0.24)
AST (GOT) 上昇	8 (1.13)	5 (0.09)	13 (0.21)
ALT (GPT) 上昇	5 (0.71)	6 (0.11)	11 (0.18)
[代謝・栄養障害]		5 (0.09)	51 (0.08)
ALP 上昇		1 (0.02)	1 (0.02)
LDH 上昇		4 (0.07)	4 (0.06)
[赤血球障害]		1 (0.02)	1 (0.02)
ヘモグロビン減少		1 (0.02)	1 (0.02)
[白血球・網内系障害]	13 (1.84)	1 (0.02)	14 (0.23)
好中球減少		1 (0.02)	1 (0.02)
好酸球増多	13 (1.84)		13 (0.21)
[血小板・出血凝血障害]	4 (0.56)	1 (0.02)	5 (0.08)
血小板増多	4 (0.56)		4 (0.06)
血小板減少		1 (0.02)	1 (0.02)
[その他]	3 (0.42)		3 (0.05)
浮腫	1 (0.14)		1 (0.02)
カンジダ皮膚炎	2 (0.28)		2 (0.03)

注) 副作用の種類別小計は症例数

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(5) 基礎疾患、合併症、重症  
度及び手術の有無等背景  
別の副作用発現頻度

[錠 剤]

患者背景別副作用発現頻度

背 景 因 子		発現例数/症例数	発現率(%)
性 別	男 性	40/5,975	0.67
	女 性	64/7,486	0.85
年 齢	10歳未満*	0/88	0
	10～19歳	3/799	0.38
	20～29歳	18/2,104	0.86
	30～39歳	17/2,280	0.75
	40～49歳	15/2,023	0.74
	50～59歳	21/2,167	0.97
	60～69歳	20/2,039	0.98
	70～79歳	7/1,486	0.47
	80歳以上	3/476	0.63
1日投与量	150mg未満	0/12	0
	150mg以上300mg以下	50/7,938	0.63
	300mgを超え600mg以下	43/5,103	0.84
	600mgを超える	0/32	0
アレルギー歴	なし	89/12,969	0.69
	あり	8/293	2.73
合 併 症	なし	68/9,377	0.73
	あり	35/3,910	0.90

※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。(使用成績調査)  
(再審査終了時資料)

[細粒剤] (10%細粒剤での結果)

患者背景別副作用発現頻度

背 景 因 子		発現例数/症例数	発現率(%)
性 別	男 性	39/3,085	1.26
	女 性	32/2,423	1.32
年 齢	新生児(4週未満)	0/5	0
	乳児(1カ月～1歳未満)	22/385	5.71
	幼児(1歳～7歳未満)	44/4,153	1.06
	小児(7歳～16歳未満)	5/921	0.54
	成人(16歳～65歳)	0/37	0
	高齢者(65歳以上)	0/7	0
1日投与量	9mg/kg未満	2/266	0.75
	9mg/kg以上18mg/kg以下	58/4,726	1.23
	18mg/kgを超える	3/319	0.94
アレルギー歴	なし	64/4,997	1.28
	あり	5/418	1.20
合 併 症	なし	56/4,489	1.25
	あり	15/1,017	1.47

(使用成績調査)  
(再審査終了時資料)

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### (6) 薬物アレルギーに対する 注意及び試験法

#### 【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

#### 【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）】

セフェム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者

#### 【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しやすいため、十分な問診を行うこと〕

##### 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

###### (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。

###### (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。

[錠 剤]

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

(再審査終了時)

注) 頻度不明

[細粒剤]

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>

(10%細粒剤の再審査終了時)

注1) 頻度不明

注2) 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。



## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 9. 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。

(解説)

明らかな肝・腎障害のない高齢者にトミロン錠100mgを空腹時に単回投与した場合、若年者に比べて尿中回収率の低下、最高血中濃度到達時間 (Tmax) の遅延、血中半減期 (T<sub>1/2</sub>) の延長が見られた<sup>54)</sup>。

高齢者と若年者の薬動力学定数の比較

	年齢	体重 (kg)	Ccr (mL/min)	Tmax (hr)	Cmax (μg/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC (μg・hr/mL)	尿中回収率 (0-8hr:%)
高齢者 (n=5)	78.2	48.9	67.3	2.05	1.28	1.41	5.18	12.12
若年者 (n=6)	32.8	61.8	—	1.49	1.11	0.83	3.59	22.94

### 10. 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]

(解説)

ピボキシル基を有する抗生物質を小児等に投与した際には、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る。また、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症例も報告されている。

### 11. 小児等への投与

[錠 剤]

- (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（「その他の注意」の項参照）。

[細粒剤]

低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。

(解説)

[錠 剤] (2)

ピボキシル基を有する抗生物質服用時には、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る。小児（特に乳幼児）では血中カルニチンが少ないため、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）に注意が必要である。

【VIII-6 重要な基本的注意とその理由及び処置方法[細粒剤] (2) 参照】

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 12. 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。

(解説)

尿中のブドウ糖を検出するには、還元法（ベネディクト試薬）、酵素法（テストテープ、ダイアスティックス）など種々の方法がある。還元法は、試薬に含まれている銅イオン（ $\text{Cu}^{2+}$ ）をブドウ糖が還元することを利用したものである。尿中に排泄されたセフェム系抗菌剤が、試薬中のアルカリにより構造中のイオウ（S）を放出して銅イオンと反応するため、ブドウ糖が存在する時と同じように陽性を呈する。このため判定が困難となるので、テストテープ、ダイアスティックスなどの酵素法により確認する必要がある。

(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。

(解説)

クームス試験は、赤血球の表面に結合している抗体を検出することを目的とした検査方法で、溶血性貧血（赤血球が破壊されて起こる貧血）などの診断に用いられる。試験管内でセフェム系抗菌剤の投与により陽性を示すことがあるが、その主な機序として、セフェム系抗菌剤により赤血球膜が変性し、そこへ抗体を含む血清タンパクが吸着するためと考えられており、臨床的には必ずしも溶血は見られない。このほかペニシリン系抗菌剤と同様にアレルギー反応によるという説があり、赤血球膜に結合した薬剤に対してさらに抗体が結合するためと考えられているが、この場合は赤血球が破壊され溶血が起こる。

### 13. 過量投与

該当資料なし

### 14. 適用上の注意

[錠 剤]

**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）。

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 15. その他の注意

#### [錠 剤]

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<sup>70)</sup>。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。

【VIII-6 重要な基本的注意とその理由及び処置方法[細粒剤](2)参照】

### 16. その他

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」参照

#### (2) 副次的薬理試験

該当資料なし

#### (3) 安全性薬理試験

一般薬理試験成績<sup>71)</sup>

マウス、ラット、モルモット、ウサギ、ネコ及びイヌを用いてトミロンの中  
枢神経系、呼吸・循環器系、自律神経系、血液、腎機能等に及ぼす影響を検  
討した。その結果、トミロン1000mg/kg経口投与までは何ら作用を示さなかつ  
た。

また、トミロン200mg/kgまで増量しても、マウスで軽度の握力低下を認めた  
以外は特記すべき作用を示さなかつた。

#### (4) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験

急性毒性<sup>72, 73)</sup> : LD<sub>50</sub> (mg/kg)

動物	齢	性別	経口	皮下	腹腔内
マウス (ICR系)	6週	♂	>6,000	>6,000	>6,000
	6週	♀	>6,000	>6,000	5,860 (7,180~5,530)
ラット (SD系)	6週	♂	>6,000	>6,000	5,630 (7,770~4,940)
	6週	♀	>6,000	>6,000	5,090 (5,440~4,760)
幼若ラット (SD系)	6日	♂	>5,000	—	—
	6日	♀	>5,000	—	—
	14日	♂	>5,000	—	—
	14日	♀	>5,000	—	—
イヌ	17~18カ月	♂	>2,000	—	—

( ) : 95%信頼限界値

# IX. 非臨床試験に関する項目

## (2) 反復投与毒性試験

### 1) 亜急性毒性<sup>74~79)</sup>

試験薬剤	動物	齢	投与期間	投与経路	投与量(mg/kg/日)				最大無作用量 (mg/kg/日)
					結果				
T-2588	ラット (SD系)	6週	3カ月	経口	1,000	500	250	125	125未満
					雌のみに軽度の発育抑制				
					T-2588投与に起因すると思われる①軽度軟便②血糖値低下、軽度総蛋白減少、軽度A/G比増加③盲腸腔の拡張④肝と腎重量の軽度増加が認められたが、いずれも回復試験で明らかな回復傾向を示した。又、回復試験で精巢に異常はなかった。				
T-2588	幼若ラット (SD系)	6日	1カ月	経口	1,000	500	250	250	
					肝・腎重量の軽度増加、回復試験で対照群と有意差なし	雌のみ腎の軽度重量増加	異常なし		
T-2588	ビーグル犬	15カ月	3カ月	経口	800	400	200	200未満	
					一部に軽度の肝細胞内硝子様小体出現 肝細胞崩壊は認めず。				
					投与2カ月以降一部にAST(GOT)、ALT(GPT)の上昇				
T-2588	幼若ビーグル犬	3週	13週	経口	400	150	50	400	
					1例の肝細胞質内に小球状好酸性物質存在、回復試験後異常なし				
T-2525Na	幼若ラット (SD系)	6日	1カ月	皮下	1,000	500	250	500	
					A/G比軽度低下、回復試験では認められず。				
					各投与群ともに投与局所に炎症確認、死亡例なし				
T-2588F	幼若ラット (SD系)	6日	1カ月	皮下	700	350	175	350	
					軽度発育抑制、A/G比の軽度低下、雄のみに好中球比増加とリンパ球比減少、心と精のうの相対重量の減少、回復試験で異常認められず。				
					各投与群ともに投与局所に炎症確認、死亡例なし				

# IX. 非臨床試験に関する項目

## (2) 反復投与毒性試験 (つづき)

### 2) 慢性毒性<sup>80, 81)</sup>

試験薬剤	動物	齢	投与期間	投与経路	投与量(mg/kg/日)				最大無作用量 (mg/kg/日)
					結果				
T-2588	ラット (SD系)	6週	6カ月	経口	1,000	500	250	125	125
					軽度軟便			異常なし	
					血糖値低下、軽度総蛋白減少、軽度A/G比増加、肝・腎・子宮重量の軽度増加を認めたがいずれも回復傾向を示した。				
T-2588	ビーグル犬	12カ月	6カ月	経口	400	150	50	50	
					少数例に嘔吐、投与開始4週以降一部にAST(GOT)、ALT(GPT)の上昇、一部に軽度肝細胞内硝子様小体等を認めた。			異常なし	

## (3) 生殖発生毒性試験<sup>76, 82, 83)</sup>

試験薬剤	動物	齢	投与期間	投与経路	結果	最大無作用量 (mg/kg/日)
T-2588	ラット (SD系)	♂6週 ♀13週	♂交配成立まで ♀妊娠7日まで	経口	♂1,000mg/kg群では異常なし ♀1,000mg/kg群のみに卵巣重量、黄体数、着床数の軽度減少。交尾率、妊娠率、交尾までの日数など生殖能力に異常なし 胎仔1,000mg/kg群で生存胎仔数の減少 催奇形性作用なし	♂≥1,000 ♀ } 胎仔 } 500
T-2588	妊娠ラット (SD系)	12週	妊娠7～17日 (11日間)	経口	♀1,000mg/kg群で着床数減少 胎仔1,000mg/kg群で波状肋骨・左臍動脈の出現率増加 その他異常なし 出生仔1,000mg/kg群で生後3週、6週の生存率軽度低下 その他異常なし	♀ } 胎仔 } 500 出生仔 }
T-2588	幼若ラット (SD系)	6日	35日間	経口	幼若ラットにT-2588 1,000mg/kgを35日間経口投与した後12週齢まで飼育し、12週齢の雌と交配させた。生殖能力及びその胎仔に影響は認められなかった。	1,000

## IX. 非臨床試験に関する項目

### (4) その他の特殊毒性

#### 1) 変異原性試験

試験名	試験薬剤	結果
マウス骨髄を用いた染色体異常試験及び小核試験	T-2588	陰性

#### 2) 抗原性試験<sup>84)</sup>

試験方法	動物	投与日数	結果
T-2588とアジュバンド混合物を皮下10mg/body投与し抗体価を検討	ウサギ	週1回 7～10週	抗体価上昇を認めず。
T-2588及びT-2525とアジュバンド混合物を感作2週後にT-2588及びその類縁化合物のアナフィラキシーショックの発来性を検討	モルモット		アナフィラキシー様ショック症状を認めず。

#### 3) 腎・肝毒性<sup>85～87)</sup>

試験薬剤	動物	齢	投与期間	投与経路	投与量(mg/kg/日)	
					結果	
T-2588	ウサギ		5日間	経口	500	1,000
					血液化学検査、腎組織学的検査にセファレキシン投与群と同程度の変化あり、肝に関する臨床検査結果や組織学的検査結果に異常を認めず。	
T-2588	ガラクトサミン誘発肝炎ラット(SD系)	6週	1回	経口	125	1,000
			1日1回5日間		対照群と同程度で肝障害増強作用認めず。 回復程度は対照群と同様であり、肝障害治癒課程の影響認めず	
T-2588	ビーグル犬	9カ月	10週間	経口	400	
					トランスアミナーゼ上昇、一部の肝細胞質内に微細な硝子様小体確認、その他所見の変化認めず。	

#### 4) その他の試験<sup>18, 88, 89)</sup>

試験内容	試験薬剤	動物	齢	投与期間	投与量(mg/kg/日)	
					結果	
Disulfiram様作用	T-2588	ラット(SD系)	6週	7日間	500	
					Disulfiram様作用認めず。	
聴器に対する作用	T-2588	ラット(SD系)	6週	35日間	500	1,000
					聴器に対する影響を認めず。	
腸内細菌叢に及ぼす影響	T-2588 セファクロル アモキシシリン	マウス(ICR系)		1日2回 6日間	2mg/日	
					T-2588、セファクロルは <i>C. difficile</i> の異常増殖を認めず。 アモキシシリンでは <i>C. difficile</i> の異常増殖を認めた。	

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	製剤：処方箋医薬品—(注意) 医師等の処方箋により使用すること 有効成分：セフテラム ピボキシル 該当しない
2. 有効期間又は使用期限	使用期限：[錠 剤] 3年（外箱に表示の期限内に使用すること） [細粒剤] 3年（外箱又はラベルに表示の期限内に使用すること）
3. 貯法・保存条件	[錠 剤] 湿気を避けて室温保存すること また、光により徐々に退色することがあるので、アルミピロー包装 開封後の保存には注意すること [細粒剤] 湿気を避けて室温保存 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。
4. 薬剤取扱い上の注意点	
(1) 薬局での取り扱い上の留意点について	該当しない
(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）	「Ⅷ-14. 適用上の注意」参照 くすりのしおり：有り
(3) 調剤時の留意点について	該当資料なし
5. 承認条件等	該当しない
6. 包装	[錠 剤] トミロン錠50：100錠（PTP） トミロン錠100：100錠（PTP）、500錠（PTP） [細粒剤] トミロン細粒小児用20%：100g（ボトル） 0.25g×240包（分包品） 0.5g×240包（分包品）
7. 容器の材質	[錠 剤] PTP：ポリ塩化ビニル、アルミニウム [細粒剤] 分包：セロハン／ポリエチレン、アルミニウム ボトル：ポリエチレン



## X. 管理的事項に関する項目

---

8. 同一成分薬・同効薬	同一成分：なし 同効薬：セフェム系抗生物質
9. 国際誕生年月日	1987年 6月30日
10. 製造販売承認年月日 及び承認番号	製造販売承認年月日 [錠 剤] 1987年 6月30日 [細粒剤] 20%：2016年 2月15日 承認番号 [錠 剤] 50mg (62EM) 第1864号 100mg (62EM) 第1865号 [細粒剤] 20%：22800AMX00096000
11. 薬価基準収載年月日	[錠 剤] 1987年 8月28日 [細粒剤] 20%：2017年12月8日

## X. 管理的事項に関する項目

### 12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

[錠 剤]

効能・効果追加

承認年月日：1991年 9月 4日

効能又は効果

<適応菌種>ペプトストレプトコッカス属

<適応症>歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎

用法及び用量：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。

[20%細粒剤]

効能・効果追加

承認年月日：2016年2月15日

効能又は効果：

○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、プロビデンスシア属、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

用法及び用量：

○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。

## X. 管理的事項に関する項目

### 12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容(つづき)

効能・効果 再評価結果通知年月日：2004年 9月30日

[錠 剤]

	再 評 価 結 果	承 認 内 容
効 能 ・ 効 果	<p>&lt;適応菌種&gt;</p> <p>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</p> <p>&lt;適応症&gt;</p> <p>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</p>	<p>レンサ球菌属（ただし腸球菌を除く）、肺炎球菌、ペプトストレプトコッカス属、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（プロテウス・ミラビリス、プロテウス・ブルガリス、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア・レットゲリ、プロビデンシア・インコンスタンス）、インフルエンザ菌のうち、本剤感性菌による下記感染症</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・咽頭炎（咽頭炎・喉頭炎）、扁桃炎（扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍）、急性気管支炎、肺炎、慢性気管支炎、びまん性汎細気管支炎、気管支拡張症（感染時）、慢性呼吸器疾患の二次感染</li> <li>・腎盂腎炎、膀胱炎</li> <li>・淋菌性尿道炎</li> <li>・子宮付属器炎、子宮内膜炎、子宮内感染、バルトリン腺炎、バルトリン腺膿瘍</li> <li>・中耳炎、副鼻腔炎</li> <li>・歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎</li> </ul>

## X. 管理的事項に関する項目

### 12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容(つづき)

	再評価結果	承認内容
用法 ・ 用量	<p>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</p> <p>通常、セフテラム ピボキシルとして成人1日150～300mg（力価）を1日3回食後経口投与する。</p> <p>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</p> <p>通常、セフテラム ピボキシルとして成人1日300～600mg（力価）を1日3回食後経口投与する。</p> <p>なお、年齢及び症状に応じて適宜増減する。</p>	<p>咽喉頭炎（咽頭炎、喉頭炎）、扁桃炎（扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍）、急性気管支炎、腎盂腎炎、膀胱炎、子宮付属器炎、子宮内膜炎、子宮内感染、バルトリン腺炎、バルトリン腺膿瘍の場合</p> <p>通常、セフテラム ピボキシルとして成人1日150～300mg（力価）を1日3回食後経口投与する。</p> <p>慢性気管支炎、びまん性汎細気管支炎、気管支拡張症（感染時）、慢性呼吸器疾患の二次感染、肺炎、中耳炎、副鼻腔炎、淋菌性尿道炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎の場合</p> <p>通常、セフテラム ピボキシルとして成人1日300～600mg（力価）を1日3回食後経口投与する。</p> <p>なお、年齢及び症状に応じて適宜増減する。</p>

[10%細粒剤]

	再評価結果	承認内容
効能 ・ 効果	<p>&lt;適応菌種&gt;</p> <p>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</p> <p>&lt;適応症&gt;</p> <p>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</p>	<p>レンサ球菌属（ただし腸球菌を除く）、肺炎球菌、大腸菌、クレブシエラ属、プロテウス属（プロテウス・ミラビリス、プロテウス・ブルガリス、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア・レットゲリ、プロビデンシア・インコンスタンス）、インフルエンザ菌のうち、本剤感性菌による下記感染症</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・咽喉頭炎（咽頭炎、喉頭炎）、扁桃炎（扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍）、急性気管支炎、肺炎</li> <li>・尿路感染症（腎盂腎炎、膀胱炎）</li> <li>・猩紅熱</li> <li>・中耳炎、副鼻腔炎</li> </ul>

## X. 管理的事項に関する項目

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容(つづき)

	再評価結果	承認内容
用法・用量	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。なお、年齢及び症状に応じて適宜増減する。	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。なお、年齢及び症状に応じて適宜増減する。

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：[錠 剤] 1994年12月 7日  
 再 審 査 結 果：薬事法第14条第2項の各号のいずれにも該当しない。  
 再評価結果公表年月日：[錠剤] 2004年 9月30日  
 再 評 価 結 果：承認事項の一部変更すれば薬事法第14条第2項の各号のいずれにも該当しない。

14. 再審査期間

[錠 剤] 6年(1987年 6月30日～1993年 6月29日) (終了)

15. 投与期間制限医薬品に関する情報

厚生労働省告示第107号(平成18年3月6日付)で定められた「投与期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

16. 各種コード

販売名	HOT(9桁)番号	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算 コード
トミロン錠50	110921403	6132009F1023	616130407
トミロン錠100	110922104	6132009F2020	616130408
トミロン細粒小児用 20%	126039702	6132009C2023	622603901

17. 保険給付上の注意

該当しない

# XI. 文 献

## 1. 引用文献

- 1) 高道 章ほか：化学療法の領域3(12)：88, 1987
- 2) 高岡和子ほか：化学療法の領域13(1)：129, 1997
- 3) 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
- 4) 福岡義和ほか：Chemotherapy 34(S-2)：150, 1986
- 5) Chemotherapy 34(S-2)：1986を中心に富山化学集計
- 6) 佐々木次郎ほか：歯科薬物療法9(1)：11, 1990
- 7) 小林宏行ほか：感染症学雑誌60(9)：1078, 1986
- 8) 小林宏行ほか：感染症学雑誌60(9)：1052, 1986
- 9) 馬場駿吉ほか：耳鼻と臨床32(6)：1045, 1986
- 10) 河田幸道ほか：Chemotherapy 34(9)：908, 1986
- 11) 松田静治ほか：Chemotherapy 34(10)：1038, 1986
- 12) 河村正三ほか：耳鼻と臨床32(5)：758, 1986
- 13) 佐々木次郎ほか：歯科薬物療法10(1)：20, 1991
- 14) Jpn. J. Antibiot. 42(8), (9), 1989を中心に富山化学集計
- 15) 小山 優ほか：Jpn. J. Antibiot. 40(1)：55, 1987
- 16) 才川 勇ほか：Chemotherapy 34(S-2)：66, 1986
- 17) 西野武志ほか：Chemotherapy 34(S-2)：44, 1986
- 18) 沢 赫代ほか：Chemotherapy 34(S-2)：34, 1986
- 19) 横田 健ほか：Chemotherapy 34(S-2)：24, 1986
- 20) 斎藤 玲ほか：Chemotherapy 34(S-2)：265, 1986
- 21) 渡辺 彰ほか：Chemotherapy 34(S-2)：281, 1986
- 22) 柴 孝也ほか：Chemotherapy 34(S-2)：312, 1986
- 23) 小山 優ほか：Chemotherapy 34(S-2)：344, 1986
- 24) 加藤政仁ほか：Chemotherapy 34(S-2)：440, 1986
- 25) 三木文雄ほか：Chemotherapy 34(S-2)：446, 1986
- 26) 岡本緩子ほか：Chemotherapy 34(S-2)：455, 1986
- 27) 副島林造ほか：Chemotherapy 34(S-2)：477, 1986
- 28) 澤江義郎ほか：Chemotherapy 34(S-2)：483, 1986
- 29) 森 賢治ほか：Chemotherapy 34(S-2)：521, 1986
- 30) 力富直人ほか：Chemotherapy 34(S-2)：535, 1986
- 31) 那須 勝ほか：Chemotherapy 34(S-2)：552, 1986
- 32) 張 南薫ほか：Chemotherapy 34(S-2)：854, 1986
- 33) 高瀬善治郎ほか：Chemotherapy 34(S-2)：902, 1986
- 34) 鈴木賢二ほか：Chemotherapy 34(S-2)：941, 1986
- 35) 岡山 悟ほか：Chemotherapy 34(S-2)：570, 1986
- 36) 宮田和豊ほか：Chemotherapy 34(S-2)：764, 1986
- 37) 後藤俊弘ほか：Chemotherapy 34(S-2)：831, 1986
- 38) 河合美枝子ほか：Chemotherapy 34(S-2)：306, 1986
- 39) 五島瑳智子ほか：Chemotherapy 34(S-2)：13, 1986
- 40) 早瀬 満ほか：Chemotherapy 34(S-2)：436, 1986

# XI. 文 献

## 1. 引用文献 (つづき)

- 41) 岡野 学ほか：Chemotherapy 34(S-2)：708, 1986
- 42) 武田明久ほか：Chemotherapy 34(S-2)：718, 1986
- 43) 野々村光生ほか：Chemotherapy 34(S-2)：739, 1986
- 44) 大野 勲ほか：Chemotherapy 34(S-2)：274, 1986
- 45) 熊本悦明ほか：泌尿器科紀要32(10)：1551, 1986
- 46) 藤井 明ほか：Chemotherapy 34(S-2)：753, 1986
- 47) 金子明寛ほか：歯科薬物療法9(2)：113, 1990
- 48) 山口恵三ほか：Jpn. J. Antibiot. 51(1)：11, 1998
- 49) 二口直子ほか：Jpn. J. Antibiot. 70(5)：231, 2017
- 50) 岡本世紀ほか：Chemotherapy 34(S-2)：1, 1986
- 51) 斎藤 玲：Chemotherapy 34(S-2)：134, 1986
- 52) 本廣 孝ほか：Jpn. J. Antibiot. 42(9)：2023, 1989
- 53) 渡辺啓子ほか：化学療法の領域7(2)：349, 1991
- 54) 稲松孝思ほか：日本化学療法学会雑誌43(3)：366, 1995
- 55) 岩田 敏ほか：新薬と臨牀66(12)：1521, 2017
- 56) 中村はるひほか：Jpn. J. Antibiot. 42(9)：1981, 1989
- 57) 才川 勇ほか：Chemotherapy 34(S-2)：122, 1986
- 58) 才川 勇ほか：Jpn. J. Antibiot. 39(4)：991, 1986
- 59) 才川 勇ほか：Jpn. J. Antibiot. 39(4)：979, 1986
- 60) 伊藤俊哉ほか：Chemotherapy 34(S-2)：882, 1986
- 61) 藤巻 豊ほか：Chemotherapy 34(S-2)：913, 1986
- 62) 大西信治郎ほか：Chemotherapy 34(S-2)：927, 1986
- 63) 栗山一夫：耳鼻咽喉科臨床79(8)：1363, 1986
- 64) 佐々木次郎ほか：歯科薬物療法10(1)：1, 1991
- 65) 玉井健三ほか：日本口腔科学会雑誌37(1)：109, 1988
- 66) 才川 勇ほか：Chemotherapy 34(S-2)：158, 1986
- 67) 田井 賢ほか：化学療法の領域2(8)：1283, 1986
- 68) 高井 明ほか：富山化学工業(株) 社内報
- 69) 戸塚恭一：Chemotherapy 34(S-2)：331, 1986
- 70) 杉江秀夫ほか：脳と発達24(1)：79, 1992
- 71) 平井嗣郎：Jpn. J. Antibiot. 39(4)：958, 1986
- 72) 佐藤 盛ほか：Chemotherapy 34(S-2)：166, 1986
- 73) 中田弘子ほか：富山化学工業(株) 社内報
- 74) 佐藤 盛ほか：富山化学工業(株) 社内報
- 75) 中川重仁ほか：富山化学工業(株) 社内報
- 76) 中田弘子ほか：Jpn. J. Antibiot. 39(9)：2285, 1986
- 77) 永田良一ほか：富山化学工業(株) 社内報
- 78) 中田弘子ほか：富山化学工業(株) 社内報
- 79) 中田弘子ほか：富山化学工業(株) 社内報
- 80) 佐藤 盛ほか：Chemotherapy 34(S-2)：190, 1986

# XI. 文 献

---

## 1. 引用文献 (つづき)

- 81) 中川重仁ほか : Chemotherapy 34(S-2) : 212, 1986
- 82) 中田弘子ほか : 富山化学工業(株) 社内報
- 83) 小前憲久ほか : Chemotherapy 34(S-2) : 250, 1986
- 84) 高井 明ほか : Jpn. J. Antibiot. 38(6) : 1693, 1986
- 85) 永井章夫ほか : 富山化学工業(株) 社内報
- 86) 霜鳥智也ほか : Jpn. J. Antibiot. 39(9) : 2307, 1986
- 87) 中川重仁ほか : 富山化学工業(株) 社内報
- 88) 霜鳥智也ほか : Jpn. J. Antibiot. 39(9) : 2301, 1986
- 89) 永井章夫ほか : Jpn. J. Antibiot. 39(9) : 2324, 1986
- 90) 富山化学工業(株) 社内資料 (トミロン細粒小児用20%の配合変化試験)

## 2. その他の参考文献



## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売 状況

外国における発売状況（2018年10月現在）

国名	販売名	会社名	発売年	剤形	含量	効能・効果
韓国	TOMIRON	Han All社	1997年 1998年	錠 剤 細粒剤	100mg/錠 100mg/g	呼吸器感染症、 尿路感染症等
中国	TOMIRON	広州南新製薬有限公司	2001年	錠剤	50mg/錠 100mg/錠	呼吸器感染症、 尿路感染症等

### 2. 海外における臨床 支援情報

該当資料なし

## XIII. 備 考

---

その他の関連資料

# トミロン細粒小児用20%配合変化表<sup>90)</sup>

- (1) 保存条件：室温(実測 20.7～26.7℃)・120ルクス以上、グラシン紙分包  
 \*配合薬が冷蔵遮光保存の場合、冷蔵(8℃以下)・遮光  
 (2) 配合方法：トミロン細粒小児用20% 0.45g及び配合薬を分包に充填後、シールした。  
 (3) 測定項目：色調/外観(肉眼観察)、力価(HPLCによるセフテラム ビボキシルの定量)

## 1. 固形薬剤との配合試験

分類	配合薬	製造販売元	配合量(g)	色調/外観					力価残存率(%)			
				配合前	配合直後	3日	7日	14日	配合直後	3日	7日	14日
	トミロン細粒小児用20%のみ		—	淡赤色の細粒	淡赤色の細粒	—	—	—	100.0	99.5	100.5	98.6
抗てんかん剤	デバケン細粒40%	協和発酵キリン	0.38	白色の細粒	白色の細粒と淡赤色の細粒の混合物	—	—	—	100.0	100.7	100.9	99.3
	アレビアチン散10%	大日本住友	0.67	白色の粉末	白色の粉末と淡赤色の細粒の混合物	—	—	—	100.0	99.2	99.6	99.0
解熱鎮痛消炎剤	ブルフェン顆粒20%	科研	0.45	白色の顆粒	白色の顆粒と淡赤色の細粒の混合物	—	—	—	100.0	99.6	99.8	99.3
	ボンタール散50%	第一三共	0.20	白色の粉末	白色の粉末と淡赤色の細粒の混合物	—	—	—	100.0	99.4	98.8	98.1
	ロキソニン細粒10%	第一三共	0.13	白色の細粒	白色の細粒と淡赤色の細粒の混合物	—	—	—	100.0	98.8	100.3	97.5
	キョーリンAP2配合顆粒	杏林	0.11	白色の顆粒	白色の顆粒と淡赤色の細粒の混合物	—	—	—	100.0	99.4	99.8	100.5
	カロナール細粒20%	あゆみ	1.13	淡橙色の細粒	淡橙色の細粒と淡赤色の細粒の混合物	—	—	—	100.0	98.5	98.2	98.7
精神神経用剤	セレネース細粒1%	大日本住友	0.23	白色の細粒	白色の細粒と淡赤色の細粒の混合物	—	—	—	100.0	98.6	97.1	98.4
総合感冒剤	幼児用PL配合顆粒	塩野義	1.00	橙色の顆粒	橙色の顆粒と淡赤色の細粒の混合物	—	—	—	100.0	99.6	100.4	99.8
その他の中枢神経系用薬	アリセプトドライシロップ1%	エーザイ	0.22	淡黄色の細粒	淡黄色の細粒と淡赤色の細粒の混合物	—	—	—	100.0	98.4	99.7	98.7
	アリセプト細粒0.5%	エーザイ	0.44	白色の細粒	白色の細粒と淡赤色の細粒の混合物	—	—	—	100.0	99.0	100.2	99.2
利尿剤	ラシックス細粒4%	サノファイ	0.38	白色の粉末	白色の粉末と淡赤色の細粒の混合物	—	—	—	100.0	99.0	98.4	97.2
鎮咳剤	アストミン散10%	オーファンバシフィック	0.040	白色の粉末	白色の粉末と淡赤色の細粒の混合物	—	—	—	100.0	98.9	99.7	98.1
	メジコン散10%	塩野義	0.075	白色の粉末	白色の粉末と淡赤色の細粒の混合物	—	—	—	100.0	98.3	99.1	98.2
去たん剤	ムコダインDS50%	杏林	0.30	白色の細粒	白色の細粒と淡赤色の細粒の混合物	—	—	—	100.0	100.0	100.7	100.8
	小児用ムコソルバンDS1.5%	帝人ファーマ	0.30	白色の細粒	白色の細粒と淡赤色の細粒の混合物	—	—	—	100.0	100.3	99.5	98.0
	ピソルボン細粒2%	サノファイ	0.050	白色の細粒	白色の細粒と淡赤色の細粒の混合物	—	—	—	100.0	98.8	99.6	99.3
鎮咳去たん剤	アスピリン散10%	ニプロESファーマ	0.10	橙色の粉末	橙色の粉末と淡赤色の細粒の混合物	—	—	—	100.0	99.8	100.7	99.1
気管支拡張剤	ホクナリンドライシロップ0.1%小児用	マイランEPD	0.25	白色の顆粒	白色の顆粒と淡赤色の細粒の混合物	—	—	—	100.0	100.0	99.5	100.9
	テオロン散50%	エーザイ	0.15	白色の顆粒	白色の顆粒と淡赤色の細粒の混合物	—	—	—	100.0	100.5	99.4	99.2
	メプチンドライシロップ0.005%	大塚	0.38	白色の細粒	白色の細粒と淡赤色の細粒の混合物	—	—	—	100.0	99.4	99.9	99.3
止しゃ剤、整腸剤	ビオフェルミンR散	ビオフェルミン	0.50	白色の粉末	白色の粉末と淡赤色の細粒の混合物	—	—	—	100.0	99.0	98.2	99.7
	エンテロノールR散	E A ファーマ	0.50	白色の粉末	白色の粉末と淡赤色の細粒の混合物	—	—	—	100.0	100.3	100.4	101.6
	ロベミン小児用細粒0.05%	ヤンセンファーマ	0.40	淡橙色の細粒	淡橙色の細粒と淡赤色の細粒の混合物	—	—	—	100.0	99.8	99.7	100.0
	ピオラクチス散*	ヤクルト本社	0.22	微黄色の粉末	微黄色の粉末と淡赤色の細粒の混合物	—	—	—	100.0	99.7	98.3	100.7
	ラックビーR散	興和	0.50	白色の粉末	白色の粉末と淡赤色の細粒の混合物	—	—	—	100.0	97.1	98.9	99.0
	レベニン散	わかもと	0.50	白色の粉末	白色の粉末と淡赤色の細粒の混合物	—	—	—	100.0	100.6	100.0	101.1
	ミヤBM細粒	ミヤリサン	0.50	白色の細粒	白色の細粒と淡赤色の細粒の混合物	—	—	—	100.0	99.3	99.8	99.9
消化性潰瘍用剤	セルベックス細粒10%	エーザイ	0.11	白色の細粒	白色の細粒と淡赤色の細粒の混合物	—	—	—	100.0	99.3	100.0	98.7
制酸剤	酸化マグネシウム「NP」原末	ニプロ	0.25	白色の細粒	白色の細粒と淡赤色の細粒の混合物	—	—	—	100.0	100.0	98.6	99.6
甲状腺ホルモン製剤	チラーゼンス散0.01%	あすか	1.50	白色の粉末	白色の粉末と淡赤色の細粒の混合物	—	—	—	100.0	100.5	98.8	100.0
無機質製剤	グルコンサンK細粒4mEq/g	ポーラファーマ	0.55	白色の細粒	白色の細粒と淡赤色の細粒の混合物	—	—	—	100.0	99.3	99.1	98.8
抗ヒスタミン剤	ペリアクチン散1%	日医工	0.15	白色の粉末	白色の粉末と淡赤色の細粒の混合物	—	—	—	100.0	99.9	99.7	99.7
	ゼスラン小児用細粒0.6%	旭化成ファーマ	0.30	白色の細粒	白色の細粒と淡赤色の細粒の混合物	—	—	—	100.0	99.2	97.7	99.0
	ポララミンドライシロップ0.2%	高田	0.28	淡黄赤色の細粒	淡黄赤色の細粒と淡赤色の細粒の混合物	—	—	—	100.0	100.5	100.3	99.9
	ザジテンドライシロップ0.1%	サンファーマ	0.45	白色の細粒	白色の細粒と淡赤色の細粒の混合物	—	—	—	100.0	99.1	100.1	98.7
	セルテクトドライシロップ2%	協和発酵キリン	0.38	白色の細粒	白色の細粒と淡赤色の細粒の混合物	—	—	—	100.0	101.1	101.7	101.3
	リザベンドライシロップ5%	キッセイ	0.50	淡黄色の顆粒	淡黄色の顆粒と淡赤色の細粒の混合物	—	—	—	100.0	99.5	99.7	99.3
	アレギサールドライシロップ0.5%	ニプロESファーマ	0.60	白色の顆粒	白色の顆粒と淡赤色の細粒の混合物	—	—	—	100.0	100.0	100.4	99.7
	インタール細粒10%	サノファイ	1.00	白色の細粒	白色の細粒と淡赤色の細粒の混合物	—	—	—	100.0	100.1	100.4	99.6
	アレジオンドライシロップ1%	日本ベーリンガー	0.75	白色の粉末	白色の粉末と淡赤色の細粒の混合物	—	—	—	100.0	97.3	99.2	97.4
	オノンドライシロップ10%	小野	0.53	淡黄色の顆粒	淡黄色の顆粒と淡赤色の細粒の混合物	—	—	—	100.0	97.8	99.8	98.3
抗ウイルス剤	タミフルドライシロップ3%	中外	1.00	白色の顆粒	白色の顆粒と淡赤色の細粒の混合物	—	—	—	100.0	99.8	99.8	99.2

—：変化なし

- (1) 保存条件：冷蔵(実測1.9～6.4℃)・遮光、ガラス瓶密栓  
 (2) 配合方法：トミロン細粒小児用20% 0.45g及び配合薬に水5mLを加え、全体を混和した。  
 (3) 測定項目：色調/外観(肉眼観察)、力価(HPLCによるセフテラム ビボキシルの定量)

## 2. シロップ剤との配合試験

分類	配合薬			色調/外観				力価残存率(%)					
	品名	製造販売元	配合量(mL)	配合前	配合直後	3日	7日	14日	配合直後	3日	7日	14日	
	トミロン細粒小児用20%のみ			—	無色澄明の液	淡赤色の懸濁液	—	—	—	100.0	99.6	99.0	99.3
解熱鎮痛消炎剤	ボンタールシロップ3.25%	第一三共	3.0	白色の懸濁液	淡赤色の懸濁液	—	—	—	100.0	99.5	97.4	98.1	
	コロナールシロップ2%	あゆみ	11.3	淡黄褐色澄明の液	淡赤色の懸濁液	—	—	—	100.0	96.8	97.1	94.4	
精神神経用剤	ストラテラ内用液0.4%	日本イーライリリー	3.4	無色澄明の液	淡赤色の懸濁液	—	—	—	100.0	98.0	96.2	97.1	
	アストミンシロップ0.25%	オーファンバシフィック	2.7	橙色澄明の液	橙色の懸濁液	—	—	—	100.0	99.0	98.9	99.6	
鎮咳剤	フスコデ配合シロップ	マイランEPD	0.7	淡褐色澄明の液	淡褐色の懸濁液	—	—	—	100.0	98.4	99.0	98.4	
去たん剤	小児用ムコソルバンシロップ0.3%	帝人ファーマ	1.5	微黄色澄明の液	淡赤色の懸濁液	—	—	—	100.0	100.0	99.8	99.1	
	ムコダインシロップ5%	杏林	3.0	褐色澄明の液	褐色の懸濁液	—	—	—	100.0	98.7	98.8	98.8	
鎮咳去たん剤	アスベリンシロップ0.5%	ニプロESファーマ	2.0	白色の懸濁液	淡赤色の懸濁液	—	—	—	100.0	99.3	99.9	99.4	
	メジコン配合シロップ	塩野義	2.0	淡黄褐色澄明の液	淡黄褐色の懸濁液	—	—	—	100.0	99.6	99.7	99.3	
気管支拡張剤	イノリンシロップ0.1%	ニプロESファーマ	1.7	無色澄明の液	淡赤色の懸濁液	—	—	—	100.0	95.7	97.5	95.2	
	ベネトリンシロップ0.04%	G S K	3.8	無色澄明の液	淡赤色の懸濁液	—	—	—	100.0	98.1	98.8	97.8	
	ペロテックシロップ0.05%	日本ベーリンガー	3.8	無色澄明の液	淡赤色の懸濁液	—	—	—	100.0	98.1	98.0	97.8	
	メブチンシロップ5µg/mL	大塚	3.8	無色澄明の液	淡赤色の懸濁液	—	—	—	100.0	98.4	99.2	98.6	
	プリカニールシロップ0.5mg/mL	アストラゼネカ	2.3	無色澄明の液	淡赤色の懸濁液	—	—	—	100.0	99.1	98.2	98.5	
その他の消化器官用薬	プリンペランシロップ0.1%	アステラス	3.5	無色澄明の液	淡赤色の懸濁液	—	—	—	100.0	100.5	100.1	98.3	
	ゾフラン小児用シロップ0.05%	ノバルティスファーマ	3.3	無色澄明の液	淡赤色の懸濁液	—	—	—	100.0	98.5	98.5	98.1	
ビタミンB剤	フラビタンシロップ0.3%	トーアエイヨー	1.1	黄色澄明の液	黄色の懸濁液	—	—	—	100.0	98.7	99.5	98.1	
止血剤	トランサミンシロップ5%	ニプロファーマ	1.5	淡赤色澄明の液	淡赤色の懸濁液	—	—	—	100.0	98.2	96.4	97.0	
	タバジェルシロップ0.01%	G S K C H J	2.5	無色澄明の液	淡赤色の懸濁液	—	—	—	100.0	101.0	98.3	99.2	
抗ヒスタミン剤	ベリアクチンシロップ0.04%	日医工	4.0	無色澄明の液	淡赤色の懸濁液	—	—	—	100.0	97.7	97.8	96.6	
	ポララミンシロップ0.04%	高田	1.4	橙色澄明の液	橙色の懸濁液	—	—	—	100.0	100.4	99.2	100.2	
その他のアレルギー用薬	ザイザルシロップ0.05%	G S K	2.5	無色澄明の液	淡赤色の懸濁液	—	—	—	100.0	100.4	99.8	100.0	
	ザジテンシロップ0.02%	サンファーマ	3.0	無色澄明の液	淡赤色の懸濁液	—	—	—	100.0	99.7	99.7	99.6	
抗ウイルス剤	ビクロックスシロップ8%	小林化工	3.8	白色の懸濁液	白色の懸濁液	—	—	—	100.0	100.7	98.8	98.9	
	矯味、矯臭、着色剤	単シロップ	丸石製薬	5.0	無色澄明の液	淡赤色の懸濁液	—	—	—	100.0	97.7	95.1	97.2

—：変化なし

- (1) 保存条件：室温(実測 20.7~26.7℃)・120ルクス以上、ガラス瓶密栓  
 (2) 配合方法：トミロン細粒小児用 20% 0.45g に各一般飲料約 30mL を加え、全体を混和した。  
 (3) 測定項目：色調/外観 (肉眼観察)、力価 (HPLC によるセフテラム ビボキシルの定量)

### 3. 一般飲料との配合試験

一般飲料		色調/外観				力価残存率 (%)	
品名	会社名	配合前	配合直後	2分後	5分後	配合直後	5分後
精製水	小塚製薬	無色澄明の液	淡赤色の懸濁液	—	—	100.0	100.0
雪印メグミルク牛乳	雪印メグミルク	白色の懸濁液	白色の懸濁液	—	—	100.0	100.5
なっちゃん オレンジ	サントリー	橙色の懸濁液	橙色の懸濁液	—	—	100.0	99.3
なっちゃん りんご	サントリー	淡黄色の懸濁液	淡黄色の懸濁液	—	—	100.0	99.3
Dole® オレンジ100%	雪印メグミルク	橙色の懸濁液	橙色の懸濁液	—	—	100.0	98.1
Dole® アップル100%	雪印メグミルク	淡黄色の懸濁液	淡黄色の懸濁液	—	—	100.0	98.9
Dole® パイナップル100%	雪印メグミルク	橙色の懸濁液	橙色の懸濁液	—	—	100.0	100.7
アクエリアス	日本コカコーラ	白色の懸濁液	淡赤色の懸濁液	—	—	100.0	99.7
ポカリスエット	大塚製薬	白色の懸濁液	淡赤色の懸濁液	—	—	100.0	100.8
オーエスワン	大塚製薬工場	無色澄明の液	淡赤色の懸濁液	—	—	100.0	100.8
ヤクルト	ヤクルト本社	淡褐色の懸濁液	淡褐色の懸濁液	—	—	100.0	100.6
明治プロビオヨーグルトR-1ドリンクタイプ	明治	白色の懸濁液	白色の懸濁液	—	—	100.0	100.2
明治ブルガリアのむヨーグルトLB81プレーン	明治	白色の懸濁液	白色の懸濁液	—	—	100.0	100.2
おーいお茶	伊藤園	緑褐色澄明の液	緑褐色の懸濁液	—	—	100.0	98.8
爽健美茶	日本コカコーラ	褐色澄明の液	褐色の懸濁液	—	—	100.0	100.0
烏龍茶	サントリー	褐色澄明の液	褐色の懸濁液	—	—	100.0	102.3
午後の紅茶 ストレートティー	キリン	褐色澄明の液	褐色の懸濁液	—	—	100.0	98.8
午後の紅茶 レモンティー	キリン	黄色澄明の液	黄色の懸濁液	—	—	100.0	100.5
健康ミネラルむぎ茶	伊藤園	褐色澄明の液	褐色の懸濁液	—	—	100.0	98.6

—：変化なし

### 4. 一般食品との配合試験

一般食品		色調/外観				力価残存率 (%)	
品名	会社名	配合前	配合直後	5分後	15分後	配合直後	15分後
イチゴジャム	アヲハタ	赤色の半固形物	赤色の半固形物	—	—	100.0	97.8
プッチンプリン	江崎グリコ	黄白色の半固形物	黄白色の半固形物	—	—	100.0	100.0
エッセルスーパーカップ バニラ	明治	白色の半固形物	白色の半固形物	—	—	100.0	102.3
エッセルスーパーカップ チョコ	明治	褐色の半固形物	褐色の半固形物	—	—	100.0	103.4
ハーゲンダッツ バニラ	ハーゲンダッツ ジャパン	白色の半固形物	白色の半固形物	—	—	100.0	101.0

—：変化なし

- (1) 保存条件：室温(実測 20.7~26.7℃)・120ルクス以上、ガラス瓶密栓  
 (2) 配合方法：トミロン細粒小児用 20% 0.45g に各一般食品約 15mL を加え混和した。  
 (3) 測定項目：色調/外観 (肉眼観察)、力価 (HPLC によるセフテラム ビボキシルの定量)

### 5. 服薬ゼリーとの配合試験

服薬ゼリー			色調/外観				力価残存率 (%)	
性状	品名	会社名	配合前	配合直後	5分後	15分後	配合直後	15分後
酸性	おくすり飲めたね ピーチ味	龍角散	淡褐色澄明の半固形物	淡褐色の半固形物	—	—	100.0	99.7
	おくすり飲めたね いちご味	龍角散	淡赤色澄明の半固形物	淡赤色の半固形物	—	—	100.0	98.2
	ペースト状のオブラート プレーン味	ニュートリー	無色澄明の半固形物	淡赤色の半固形物	—	—	100.0	100.4
	ペースト状のオブラート イチゴ味	ニュートリー	無色澄明の半固形物	淡赤色の半固形物	—	—	100.0	99.6
	お薬じょうず服用ゼリー リンゴ	和光堂	無色澄明の半固形物	淡赤色の半固形物	—	—	100.0	102.0
中性	おくすり飲めたね チョコレート味	龍角散	褐色の半固形物	褐色の半固形物	—	—	100.0	96.6
	お薬じょうず服用ゼリー	和光堂	白色の半固形物	淡赤色の半固形物	—	—	100.0	102.0

—：変化なし

- (1) 保存条件：室温(実測 20.7~26.7℃)・120ルクス以上、ガラス瓶密栓  
 (2) 配合方法：トミロン細粒小児用 20% 0.45g に各服薬ゼリー約 15mL を加え混和した。  
 (3) 測定項目：色調/外観 (肉眼観察)、力価 (HPLC によるセフテラム ビボキシルの定量)

**FUJIFILM**

製造販売元  
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

171904000Z

TMR-2-003