

薬事・食品衛生審議会
医薬品第二部
議事第二次第

[審議事項]

- 議題1 医薬品インライタ錠1mg及び同錠5mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題2 医薬品ジスロマック点滴静注用500mg及び同錠250mgの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 議題3 医薬品シムビコートタービュヘイラー30吸入及び同60吸入の製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について
- 議題4 医薬品オーキシス9 μ gタービュヘイラー28吸入及び同60吸入の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否、再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題5 ベンダムスチン塩酸塩を希少疾病用医薬品として指定することの可否について
- 議題6 乳濁細胞培養A型インフルエンザHAワクチン（H5N1株及びプロトタイプワクチン）を希少疾病用医薬品として指定することの可否について
- 議題7 生物学的製剤基準の一部改正について

[報告事項]

- 議題1 医薬品メイアクトMS小児用細粒10%の製造販売承認事項一部変更承認について
- 議題2 医療用医薬品の再審査結果について
- 議題3 医療用医薬品の承認条件の解除について
- 議題4 優先審査指定品目の審査結果について
- 議題5 希少疾病用医薬品の指定の解除について
- 議題6 レフルノミドの安全対策のための用法・用量の変更について

[その他]

平成24年5月31日医薬品第二部会審議品目・報告品目一覧

審議・報告	販売名 (会社名)	会社名	製造・輸入・製販別	承認・一変別	成分名	効能・効果等	備考	再審査期間	毒・劇薬
審議	インライタ錠1mg 同 錠5mg	ファイザー(株)	製販 製販	承認 承認	アキシチニブ	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌を効能・効果とする新有効成分含有医薬品		8年	原体:劇薬 製剤:劇薬
審議	①ジスロマック点滴静注用500mg ② 同 錠250mg	ファイザー(株)	製販 製販	一変 一変	アジスロマイシン水和物	骨盤内炎症性疾患の効能・効果を追加とする新効能・新用量医薬品		①残余(平成29年6月30日まで) ②4年	原体:非該当 製剤:非該当
審議	シムビコートタービューヘイラー30吸入 同 60吸入	アストラゼネカ(株)	製販 製販	一変 一変	ブデソニド・ホルモテロールフルマル酸塩水和物	気管支喘息(吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 β 2刺激剤の併用が必要な場合)を効能・効果とし、維持療法として定期吸入することに加え頓用での吸入を可能とする新用量医薬品		4年	原体:劇薬 製剤:非該当
審議	オーキシス9 μ gタービューヘイラー28吸入 同 60吸入	アストラゼネカ(株)	製販 製販	承認 承認	ホルモテロールフルマル酸塩水和物	慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎、肺気腫)の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解を効能・効果とする新効能・新用量医薬品		4年	原体:劇薬 製剤:非該当
報告	メイアクトMS小児用細粒10%	Meiji Seikaファルマ(株)	製販	一変	セフジレンピボキシル	肺炎、中耳炎、副鼻腔炎の効能・効果における用法用量を追加する新用量医薬品		—	原体:非該当 製剤:非該当

希少疾病用医薬品の指定について

【医薬品第二部会】

No.	医薬品の名称	予定される効能又は効果	申請者の名称
1	ベンダムスチン塩酸塩	<p>慢性リンパ性白血病</p> <p>※慢性リンパ性白血病(以下、CLL)は、成熟した小型リンパ球が末梢血、骨髄、リンパ節などで蓄積する悪性腫瘍であり、溶血性貧血、低ガンマグロブリン血症などを合併する重篤な疾患である。平成20年人口動態統計・患者調査より、本邦における患者数は患者数は約820人と推計されている。</p> <p>本邦では、フルダラビンやシクロホスファミド等がCLLに対する適応症を取得しているものの、造血幹細胞移植以外に治癒が期待できる治療法や延命効果が検証された治療薬はなく、医療上の必要性は高いと考える。</p> <p>本剤は欧米で既に承認されており、また国内においても臨床試験が計画中であること等から、本剤の開発の可能性はあると考える。</p>	シンバイオ製薬株式会社
2	乳濁細胞培養A型インフルエンザHAワクチン(H5N1株及びプロトタイプワクチン)	<p>新型インフルエンザの予防</p> <p>※H5N1型をはじめとする鳥インフルエンザは60%を超える死亡率が報告されており、重大なパンデミックの発生が懸念されている。本邦においては、現在までに症状を伴うH5N1型インフルエンザ感染例は報告されていないが、H5型に対する抗体陽性例が98例報告されている。</p> <p>本剤は、アヒル胚由来幹細胞(EB66細胞)を用いて製造される、H5N1株又はパンデミックウイルス株のHA抗原を用いて製造されるワクチンであり、従来の鶏卵を用いた製造方法に比べて弱毒化工程を省略でき、より短期間でのワクチン製造が可能であること、高病原性鳥インフルエンザが鶏に蔓延した場合に鶏卵の確保が困難となる可能性があるが、本剤の製造は鶏卵の供給に依存しないことなどの利点がある。</p> <p>国内では、第Ⅱ相試験が実施されている。</p>	一般財団法人化学及血清療法研究所

生物学的製剤基準の一部改正について

医薬食品局審査管理課

1. 制度の概要

薬事法(昭和35年法律第145号)第42条第1項において、厚生労働大臣は、保健衛生上特別の注意を要する医薬品につき、薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて、その製法、性状、品質、貯法等に関し、必要な基準を設けることができるとされており、同条第1項の規定に基づき、生物学的製剤基準(平成16年厚生労働省告示第155号)において、ワクチン及び血液製剤等の生物学的製剤について、その製法、性状、品質、貯法等に関する基準を具体的に定めている。

2 改正の概要

今般、生物学的製剤基準の医薬品各条の部「洗浄人赤血球浮遊液」、「解凍人赤血球濃厚液」及び「pH4処理酸性人免疫グロブリン」の条について、その試験方法等の一部を改正する。

平成24年5月31日 医薬品第二部会 報告品目(再審査結果)

番号	販売名	申請者名	一般名又は有効成分名	再審査に係る効能・効果	再審査期間	承認年月日
1	①キロサイドN注400mg	日本新薬(株)	シタラビン	急性骨髄性白血病	10年	平成12年1月18日
				急性リンパ性白血病		平成12年1月18日
				悪性リンパ腫	上記の残余期間(平成22年1月17日まで)	平成14年11月11日
	②キロサイドN注1g			急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、悪性リンパ腫	①の残余期間(平成22年1月17日まで)	平成21年12月2日
2	イトリゾール内用液1%	ヤンセンファーマ(株)	イトラコナゾール	<適応菌種> カンジダ属 <適応症> 口腔咽頭カンジダ症、食道カンジダ症	4年	平成18年7月26日

平成24年5月31日 医薬品第二部会 承認条件に係る報告書の審査結果

報告議題	販売名	承認取得者名	一般名	対象となる 効能・効果	用法・用量	承認条件	承認年月日
3	ネクサパール錠200mg	バイエル薬品株式会社	ソラフェニブシル酸塩	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌	通常、成人にはソラフェニブとして1回400mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。	製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。	平成20年1月25日

希少疾病用医薬品の指定の取消しについて

【医薬品第二部会】

No.	指定番号	医薬品の名称	予定される効能又は効果	申請者の名称	指定日
1	(7薬A)第78号	ソマトロピン(遺伝子組換え)	後天性免疫不全症候群の除脂肪体重の維持・増加	メルクセローノ株式会社	平成7年4月1日

レフルノミドの安全対策のための用法・用量の変更について

1. 製品の概要

一般名：レフルノミド

販売名：アラバ錠 10mg、同 20mg、同 100mg（サノフィ・アベンティス株式会社）

効能・効果：関節リウマチ

用法・用量：通常、成人にはレフルノミドとして1日1回 100mg 錠 1錠の3日間経口投与から開始し、その後、維持量として1日1回 20mg を経口投与する。
なお、維持量は、症状、体重により適宜1日1回 10mg に減量する。

2. レフルノミドの用法・用量について

レフルノミドの投与に当たっては、初期投与として1日1回 100mg を3日間投与するいわゆるローディングドーズの投与が行われてきた。一方、最近の臨床試験等において、初期段階から維持投与量を投与した場合においても、ローディングドーズを投与した場合と比べて、有効性は変わらず、むしろ有害事象の発現が低い傾向にあることが明らかになった。

3. 用法・用量の変更について

より安全性を高める観点から、一律にローディングドーズを投与するのではなく、患者の状態等に応じて初期から維持用量で投与を開始できる選択肢を設けることが適切と考え、「用法及び用量」、「用法及び用量に関連する使用上の注意」及び「臨床成績」を変更するとともに、当該変更について医療機関への周知を図ることとする。

(新聞発表用)

1	販売名	メイアクトMS小児用細粒10%
2	一般名	セフジトレン ピボキシル
3	申請者名	Meiji Seika ファルマ株式会社
4	成分・含量	1g中にセフジトレン ピボキシル100mg(力価)含有
5	用法・用量	<p>(1) 小児 <肺炎、中耳炎、副鼻腔炎の場合> <u>通常、小児にはセフジトレン ピボキシルとして1回3mg(力価)/kgを1日3回食後に経口投与する。</u> <u>なお、必要に応じて1回6mg(力価)/kgまで投与できるが、成人での上限用量の1回200mg(力価)1日3回(1日600mg(力価))を超えないこととする。</u></p> <p><上記以外の疾患の場合> 通常、小児にはセフジトレン ピボキシルとして1回3mg(力価)/kgを1日3回食後に経口投与する。 なお、年齢及び症状に応じて適宜増減するが、<u>成人での上限用量の1回200mg(力価)1日3回(1日600mg(力価))を超えないこととする。</u></p> <p>(2) 成人(嚥下困難等により錠剤の使用が困難な場合) 通常、成人にはセフジトレン ピボキシルとして1回100mg(力価)を1日3回食後に経口投与する。 なお、年齢及び症状に応じて適宜増減するが、重症又は効果不十分と思われる場合は、1回200mg(力価)を1日3回食後に経口投与する。</p> <p>(下線部変更)</p>

6	<p>効能・効果</p>	<p>(1) 小児 <適応菌種> セフジトレンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、インフルエンザ菌、百日咳菌、ペプトストレプトコッカス属、バクテロイデス属、プレボテラ属、アクネ菌 <適応症> 表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肛門周囲膿瘍、咽頭・喉頭炎、扁桃炎（扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む）、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、中耳炎、副鼻腔炎、歯周組織炎、顎炎、猩紅熱、百日咳</p> <p>(2) 成人（嚥下困難等により錠剤の使用が困難な場合） <適応菌種> セフジトレンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、インフルエンザ菌、ペプトストレプトコッカス属、バクテロイデス属、プレボテラ属、アクネ菌 <適応症> 表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、乳腺炎、肛門周囲膿瘍、咽頭・喉頭炎、扁桃炎（扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む）、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、胆嚢炎、胆管炎、バルトリン腺炎、子宮内感染、子宮付属器炎、眼瞼膿瘍、涙嚢炎、麦粒腫、頬板腺炎、中耳炎、副鼻腔炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎</p>
7	<p>備考</p>	<p>添付文書（案）を別紙として添付 本剤はセフェム系抗生物質製剤であり、今回、肺炎、中耳炎及び副鼻腔炎における用法・用量の変更について申請した。</p>

2012年5月作成

日本標準商品分類番号

876132

貯法	遮光・室温保存 （「取扱い上の注意」の項参照）	経口用セフェム系抗生物質製剤 処方せん医薬品 ^{※1}	承認番号	22000AMX02180000
使用期限	外箱に最終年月表示		薬価収載	2008年12月
日本薬局方 セフジトレン ピボキシル細粒 メリアクト MS [®] 小児用細粒 10% MEIACT MS [®] FINE GRANULES 10%			販売開始	2009年1月
			効能追加	2009年11月

注1) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分によるショックの既往歴のある患者

原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）
本剤の成分又はセフェム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

(1) 組成

メリアクト MS 小児用細粒 10%は、1g 中に下記の成分を含有する。

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

(2) 製剤の性状

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

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

【効能・効果】

(1) 小児

<適応菌種>

セフジトレンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、インフルエンザ菌、百日咳菌、ペプトストレプトコッカス属、バクテロイデス属、プレボテラ属、アクネ菌

<適応症>

表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肛門周囲膿瘍、咽頭・喉頭炎、扁桃炎（扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む）、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、中耳炎、副鼻腔炎、歯周組織炎、顎炎、猩紅熱、百日咳

(2) 成人（嚥下困難等により錠剤の使用が困難な場合）

<適応菌種>

セフジトレンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、インフルエンザ菌、ペプトストレプトコッカス属、バクテロイデス属、プレボテラ属、アクネ菌

<適応症>

表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、乳腺炎、肛門周囲膿瘍、咽頭・喉頭炎、扁桃炎（扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む）、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、胆嚢炎、胆管炎、バルトリン腺炎、子宮内感染、子宮付属器炎、眼瞼膿瘍、涙管炎、麦粒腫、陰板腺炎、中耳炎、副鼻腔炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎

【用法・用量】

(1) 小児

<肺炎、中耳炎、副鼻腔炎の場合>

通常、小児にはセフジトレン ピボキシルとして1回 3mg (力価)/kg を1日3回食後に経口投与する。

なお、必要に応じて1回 6mg (力価)/kg まで投与できるが、成人での上限用量の1回 200mg (力価) 1日3回 (1日 600mg (力価)) を超えないこととする。

<上記以外の疾患の場合>

通常、小児にはセフジトレン ピボキシルとして1回 3mg (力価)/kg を1日3回食後に経口投与する。

なお、年齢及び症状に応じて適宜増減するが、成人での上限用量の1回 200mg (力価) 1日3回 (1日 600mg (力価)) を超えないこととする。

(2) 成人（嚥下困難等により錠剤の使用が困難な場合）

通常、成人にはセフジトレン ピボキシルとして1回 100mg (力価) を1日3回食後に経口投与する。

なお、年齢及び症状に応じて適宜増減するが、重症又は効果不十分と思われる場合は、1回 200mg (力価) を1日3回食後に経口投与する。

用法・用量に関連する使用上の注意

- 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。
- 高度の腎障害のある患者には、投与間隔をあけて使用すること。（「慎重投与」及び【薬物動態】の項参照）
- 本剤は小児用製剤であるが、嚥下困難等により錠剤の使用が困難な場合には成人に使用することができる。その場合は、メリアクト MS 錠 100mg の添付文書を参照すること。

【使用上の注意】

- (1) 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
- 1) ペニシリン系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者
 - 2) 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギー症状を起こしやすい体質を有する患者
 - 3) 高度の腎障害のある患者〔血中濃度が持続する。（「薬物動態」の項参照）〕
 - 4) 経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者、高齢者、全身状態の悪い患者〔ビタミンK欠乏症状があらわれることがあるので観察を十分に行うこと。〕
 - 5) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

(2) 重要な基本的注意

- 1) ショックを起こすおそれがあるので、十分な問診を行うこと。
- 2) 本剤を含むピボキシル基を有する抗生物質（セフトレン ピボキシル、セフカペン ピボキシル塩酸塩水和物、セフテラム ピボキシル、テビベナム ピボキシル）の投与により、ピバリン酸（ピボキシル基を有する抗生物質の代謝物）の代謝・排泄に伴う血清カルニチン低下が報告されている¹⁾。また、小児（特に乳幼児）においては、ピボキシル基を有する抗生物質の投与により、低カルニチン血症に伴う低血糖があらわれることがあるので、ピボキシル基を有する抗生物質の投与に際してはカルニチンの低下に注意すること。（「副作用」の項参照）
- 3) 3歳未満で1回6mg(力価)/kgを1日3回投与した場合、下痢・軟便の発現頻度が高いので、これらの症状が認められた場合には症状に応じて対症療法等の適切な処置を行うこと。〔「小児等への投与」の項参照〕

(3) 副作用

本剤と旧細粒剤、及び旧細粒剤と顆粒剤の生物学的同等性が確認されている。

顆粒剤の承認時データ

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

旧細粒剤と顆粒剤の再審査終了時データ

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

用法・用量一変申請時データ

肺炎、中耳炎、副鼻腔炎小児患者を対象とした1回6mg(力価)/kg1日3回による臨床試験の結果、安全性評価対象例115例中36例(31.3%)に副作用が認められた。主なものは、下痢・軟便28例(24.3%)であった。また、臨床検査値の異常変動は、検査を実施した安全性評価対象例113例中7例(6.2%)に認められた。主なものは、血小板数増加等であった。

1) 重大な副作用

- ①ショック、アナフィラキシー様症状(0.1%未満)を起こすことがあるので、観察を十分に行い、不快感、口内異常感、喘鳴、眩暈、便意、耳鳴、発汗等の異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- ②偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎(0.1%未満)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- ③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)(0.1%未満)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- ④発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線像異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎、PIE症候群(0.1%未満)等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- ⑤黄疸、AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-Pの著しい上昇等を伴う肝機能障害(0.1%未満)があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- ⑥急性腎不全等の重篤な腎障害(0.1%未満)があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- ⑦無顆粒球症(0.1%未満)、溶血性貧血(0.1%未満)があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- ⑧低カルニチン血症に伴う低血糖(頻度不明)が、小児(特に乳幼児)に対してピボキシル基を有する抗生物質を投与した症例であらわれることがあるので、痙攣、意識障害等の低血糖症状が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」の項参照）

2) その他の副作用²⁾

種類/頻度	0.1~5%未満	0.1%未満
過敏症 ³⁾	発疹	蕁麻疹、紅斑、痒痒、発熱、リンパ節腫脹、関節痛
血液 ⁴⁾	好酸球増多	顆粒球減少、血小板減少
肝臓 ⁴⁾	AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇	黄疸、Al-Pの上昇
腎臓	—	BUN上昇、血中クレアチニン上昇、蛋白尿
消化器	下痢、軟便、嘔気、胃不快感、腹痛	腹部膨満感、悪心、嘔吐
菌交代症	—	口内炎、カンジダ症
ビタミン欠乏症	—	ビタミンK欠乏症状(低プロトロンビン血症、出血傾向等)、ビタミンB群欠乏症状(舌炎、口内炎、食欲不振、神経炎等)
その他	—	頭痛、めまい、浮腫、しびれ
投与期間が長い患者では、臨床検査値異常(AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、好酸球増多等)の発現率が高くなる傾向がみられる ⁵⁾		

- 注2) 副作用発現頻度は、承認時と再審査終了時のデータ(錠剤、顆粒剤、旧細粒剤)を合わせて集計した値に基づく。
- 注3) 症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 注4) 観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 注5) このような患者には、定期的に検査を行うなど注意すること。

(4) 高齢者への投与

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

- 1) 本剤は腎機能低下患者で排泄が遅延が認められているため、高齢者では血中濃度が高く推移する可能性がある。
- 2) 類薬で、高齢者ではビタミンK欠乏による出血傾向があらわれるとの報告がある。

(5) 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、妊娠後期にピボキシル基を有する抗生物質を投与された妊婦と、その出生児において低カルニチン血症の発現が報告されている。]

(6) 小児等への投与

- 1) 低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。
- 2) 3歳未満で1回6mg(力価)/kgを1日3回投与した場合、下痢・軟便の発現頻度が高いので、注意すること。(肺炎、中耳炎、副鼻腔炎の患者を対象とした1回6mg(力価)/kg1日3回による臨床試験における下痢・軟便の副作用発現率は3歳未満で36.2%(17例/47例)、3歳以上で16.2%(11例/68例)であった。〔「重要な基本的注意」の項参照。〕

(7) 臨床検査結果に及ぼす影響

- 1) テステープ反応を除くベネディクト試薬、フェーリング試薬、クリニテストによる尿糖検査では偽陽性を呈することがあるので注意すること。
- 2) 直接グーモス試験陽性を呈することがあるので注意すること。

【薬物動態】

本剤と旧細粒剤、及び旧細粒剤と顆粒剤の生物学的同等性が確認されている。

顆粒剤の承認時データ

(1) 吸収・分布

1) 血中濃度²⁾

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

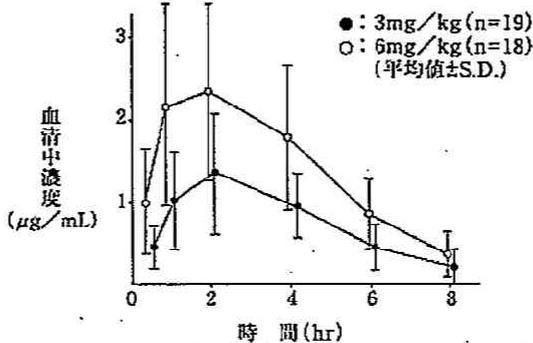


図1 腎機能の正常な小児患者のセフジトレンの血清中濃度

表1 腎機能の正常な小児患者の薬物動態パラメータ

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

【参考】

2) 体液、組織内濃度(マイアクト錠100の場合)^{3~7)} 患者の喀痰、扁桃組織、上顎洞粘膜、皮膚組織、抜歯創内等への移行が認められた。

3) 蛋白結合⁸⁾

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

(2) 代謝・排泄^{2, 9~12)}

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

【参考】

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

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

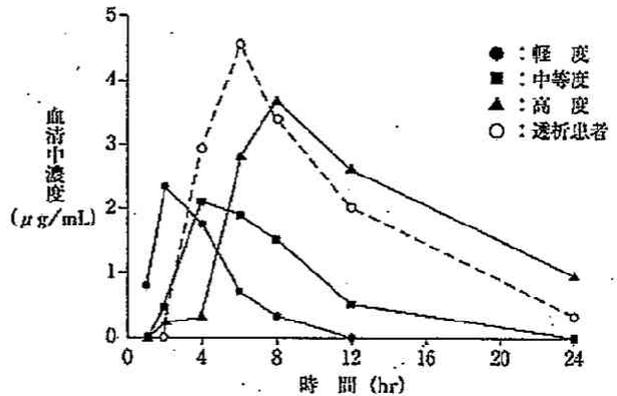


図2 腎機能障害患者におけるセフジトレンの血清中濃度

表2 腎機能障害患者の薬物動態パラメータ

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

※: 非透析日

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

【臨床成績】

本剤と旧細粒剤、及び旧細粒剤と顆粒剤の生物学的同等性が確認されている。

〈顆粒剤の承認時臨床成績〉²⁾

1) 皮膚科領域感染症

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

2) 外科領域感染症

肛門周囲膿瘍に対する有効率は100%（1/1）であった。

3) 呼吸器感染症

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

4) 尿路感染症

腎盂腎炎、膀胱炎に対する有効率は94.6%（35/37）であった。

5) 猩紅熱

猩紅熱に対する有効率は100%（36/36）であった。

6) 百日咳

百日咳に対する有効率は100%（11/11）であった。

7) 耳鼻科領域感染症

中耳炎、副鼻腔炎に対する有効率は100%（18/18）であった。

〈旧細粒剤の効能追加承認時臨床成績〉¹⁴⁾

歯科・口腔外科領域感染症

歯周組織炎、顎炎に対する有効率は98.4%（62/63）であった。

〈用法・用量一変申請時臨床成績〉¹⁵⁾

肺炎、中耳炎、副鼻腔炎小児患者を対象とした1回6mg（力価）/kg 1日3回による臨床成績での有効率及び耐性度別の細菌学的効果は次のとおりであった。

表3 臨床効果

疾患名	有効例数/有効性評価対象例数	有効率 (%)
肺炎	14/14	100
中耳炎	71/79	89.9
副鼻腔炎	12/13	92.3

表4 細菌学的効果

原因菌	陰性化株数/株数計	消失率 (%)
肺炎球菌 ^{注6)}	10/12	83.3
PSSP (ペニシリンG MIC: ≤0.06 µg/mL) ^{注7)}	6/6	100
PISP (ペニシリンG MIC: 0.12~1 µg/mL) ^{注7)}	2/4	-
PRSP (ペニシリンG MIC: ≥2 µg/mL) ^{注7)}	2/2	-
インフルエンザ菌	28/32	87.5
アンピシリン感性 (MIC: ≤1 µg/mL)	12/12	100
アンピシリン中等度耐性 (MIC: 2 µg/mL)	2/3	-
アンピシリン耐性 (MIC: ≥4 µg/mL)	14/17	82.4
モラクセラ (ブランハメラ) ・カタラーリス	4/4	-
化膿レンサ球菌	4/4	-

注6) マクロライド耐性肺炎球菌 (クラリスロマイシン: MIC ≥ 1 µg/mL) 12株を含む

注7) 経口ペニシリンVの基準 (CLSI法)

【薬効薬理】

(1) 抗菌作用^{16~22)}

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

(2) 作用機序^{16, 18, 20)}

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

(3) 実験的感染症に対する治療効果^{17, 18, 20)}

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

【有効成分に関する理化学的知見】

性状：セフトレレン ピボキシルは淡黄白色～淡黄色の結晶性の粉末である。本品はメタノールにやや溶けにくく、アセトニトリル又はエタノール (95) に溶けにくく、ジエチルエーテルに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。本品は希塩酸に溶ける。

一般名：セフトレレン ピボキシル Cefditoren Pivoxil

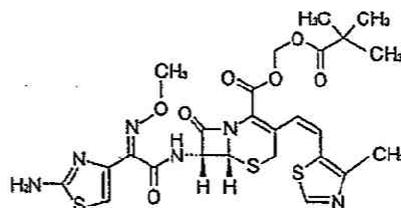
略号：CDTR-PI

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

分子式：C₂₅H₂₈N₆O₇S₃

分子量：620.72

構造式：



融点：196~201°C (分解)

分配係数：

(log₁₀ 1-オクタノール層/水層、25±2°C)

pH 2.0	pH 4.0~6.0
0.92	>3.0

【取扱い上の注意】

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

【包装】

1g 中 100 mg (力価) 含有

ボトル 100 g

分包 0.3 g×240 包 (3 連包×80 枚)

0.5 g×120 包 (3 連包×40 枚)

【主要文献】

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

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

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

〈製品情報問い合わせ先〉

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

製造販売元

Meiji Seika ファルマ株式会社

104-8002 東京都中央区京橋 2-4-16