

貯法	室温保存(「取扱い上の注意」の項参照)
使用期限	外箱に最終年月表示

経口用セフェム系抗生物質製剤
処方箋医薬品^{注1)}

承認番号	22900AMX00440000
薬価収載	2017年6月
販売開始	2017年7月

日本薬局方 セフジトレン ピボキシル錠
セフジトレンピボキシル錠100mg「OK」
CEFDITOREN PIVOXIL Tablets 100mg「OK」



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

効能・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、中耳炎、副鼻腔炎への使用にあたっては、「抗微生物薬適正使用の手引き」¹⁾を参照し、抗菌薬投与の必要性を判断した上で、本剤の投与が適切と判断される場合に投与すること。

【用法・用量】

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

(1)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。
(2)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)

【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)高齢者[「高齢者への投与」の項参照]
- 5)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[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。]

(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

安全性評価対象症例2,909例中127例(4.37%)に副作用が報告され、その主なものは、下痢、軟便、嘔気、胃不快感等の消化器症状121件(4.16%)及び発疹等のアレルギー症状16件(0.55%)であった。また、臨床検査値の変動は8.17%(187/2,289)に認められ、その主なものは、AST(GOT)上昇3.37%(73/2,167)、ALT(GPT)上昇4.21%(91/2,164)等の肝機能異常、好酸球増多2.63%(47/1,790)等の血液像異常であった。(セフジトレン ピボキシル製剤の承認時データ)市販後使用成績調査の結果、全国792施設から、総症例4,907例の臨床例が報告された。副作用発現症例数は35例(0.71%)であり、副作用発現件数は39件であった。主な副作用は、消化管障害(下痢、嘔気、悪心、胃不快感等)25例(0.51%)、肝臓・胆管系障害(肝機能異常、肝機能障害、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇)5例(0.10%)等であった。(セフジトレン ピボキシル製剤の再審査終了時データ)

【組成・性状】

(1)組成

セフジトレンピボキシル錠100mg「OK」は、1錠中に下記の成分を含有する。

有効成分	日局セフジトレン	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、部分アルファー化デンプン、クロスカルメロースナトリウム、D-マンニトール、ステアリン酸マグネシウム、酸化チタン、マクロゴール400、カルナウバロウ、その他1成分		

(2)製剤の性状

剤形	色	外形			重量(mg)
		表	裏	側面	
フィルムコーティング錠	白色				197.0

【効能・効果】

<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、瞼板腺炎、中耳炎、副鼻腔炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎

注1) 注意-医師等の処方箋により使用すること

1) 重大な副作用

- ① **ショック、アナフィラキシー** (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)、AI-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 **急性腎障害等の重篤な腎障害** (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。

2) その他の副作用^{注2)}

種類\頻度	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^{注3)}	発疹	蕁麻疹、紅斑、痒痒、発熱、リンパ節腫脹、関節痛	—
血液 ^{注4)}	好酸球増多	顆粒球減少、血小板減少	—
肝臓 ^{注4)}	AST (GOT)、ALT (GPT)の上昇	黄疸、AI-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	血清カルニチン低下
	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 ^{注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、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、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない (使用経験が少ない)。

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)

(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、フェーリング試薬による尿糖検査では偽陽性を呈することがあるので注意すること。

2) 直接クームス試験陽性を呈することがあるので注意すること。

(8) 適用上の注意

薬剤交付時

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている)

(9) その他の注意

本剤を含むピボキシル基を有する抗生物質 (セフジトレン ピボキシル、セフカペン ピボキシル塩酸塩水和物、セフテラム ピボキシル、テビベネム ピボキシル) の投与により、ピバリン酸 (ピボキシル基を有する抗生物質の代謝物) の代謝・排泄に伴う血清カルニチン低下が報告されている。また、小児 (特に乳幼児) においては、ピボキシル基を有する抗生物質 (小児用製剤) の投与により、低カルニチン血症に伴う低血糖があらわれることがあるので、ピボキシル基を有する抗生物質の投与に際してはカルニチンの低下に注意すること。

【薬物動態】

(1) 吸収・分布

1) 血中濃度^{2,3)}

健康成人に1回100mg、200mg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。また、空腹時より食後投与の方が、吸収は良好であった。

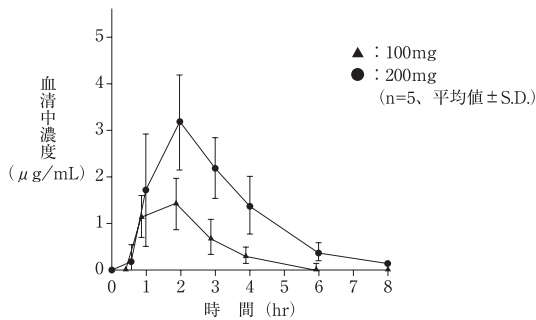


図1 健康成人におけるセフジトレンの血清中濃度

表1 健康成人の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	Tmax (hr)	Cmax (μg/mL)	T _{1/2} (hr)	AUC ^{0→∞} (μg·hr/mL)
100	1.4	1.66	0.80	3.67
200	2.0	3.44	1.06	10.02

2) 体液、組織内濃度^{4~12)}

患者の喀痰、扁桃組織、上顎洞粘膜、皮膚組織、乳腺組織、胆嚢組織、子宮腔部、子宮頸部、膵臓組織、抜歯創内等への移行が認められた。また、乳汁中への移行は認められなかった。

3) 蛋白結合¹³⁾

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

(2) 代謝・排泄^{2, 10, 14~16)}

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、尿中にピパ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、及び胆汁中に排泄される。健康成人に1回100mg、200mg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(0~24時間)は約20%であった。なお、本剤の連続投与(200mg×3回/日、8日間)では、蓄積性は認められなかった。

(3) 腎機能障害時の血清中濃度及び尿中排泄¹⁷⁾

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。

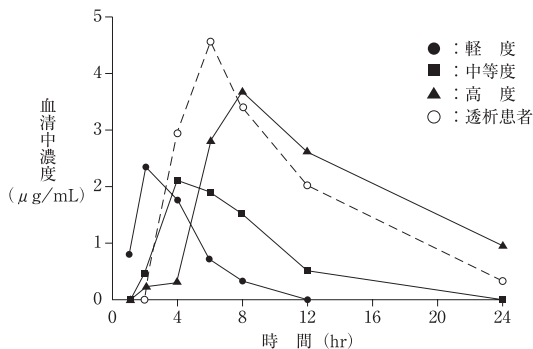


図2 腎機能障害患者におけるセフジトレンの血清中濃度

表2 腎機能障害患者の薬物動態パラメータ

患者条件 [Ccr (mL/min)]	例数	Tmax (hr)	Cmax (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。

(4) 溶出挙動¹⁸⁾

セフジトレンピボキシル錠100mg「OK」は、日本薬局方医薬品各条に定められたセフジトレン ピボキシル錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

【臨床成績】

国内の医療機関で実施された臨床試験で、効果が検討された2,456例(一般臨床試験:1,965例、比較試験:491例)の概要は、次のとおりであった^{5, 10, 19~29)}。(セフジトレン ピボキシル製剤の承認時臨床成績)

1) 皮膚科領域感染症

表在性皮膚感染症(伝染性膿痂疹、毛囊炎)、深在性皮膚感染症(せつ、せつ腫症、よう、丹毒、蜂巣炎、化膿性爪囲(廓)炎、ひょう疽)、リンパ管・リンパ節炎(リンパ管(節)炎)、慢性膿皮症(皮下膿瘍、汗腺炎、感染性粉瘤、慢性膿皮症)に対する有効率は87.8%(288/328)であった。

2) 外科領域感染症

乳腺炎、肛門周囲膿瘍、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染に対する有効率は78.9%(105/133)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)、慢性呼吸器病変の二次感染(慢性気管支炎、気管支拡張症(感染時)、慢性呼吸器疾患の二次感染)、肺炎、肺化膿症に対する有効率は84.9%(666/784)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77.7%(453/583)であった。

5) 胆道感染症

胆嚢炎、胆管炎に対する有効率は85.7%(30/35)であった。

6) 産婦人科領域感染症

子宮付属器炎、子宮内感染、バルトリン腺炎に対する有効率は92.9%(143/154)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72.3%(141/195)であった。

8) 眼科領域感染症

麦粒腫、眼瞼膿瘍、涙嚢炎、膵臓炎に対する有効率は89.7%(78/87)であった。

9) 歯科・口腔外科領域感染症

歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎に対する有効率は85.4%(134/157)であった。

【薬効薬理】**(1) 抗菌作用^{30~36)}**

1) セフジトレン ピボキシルは、吸収時に腸管壁で代謝を受けてセフジトレンとなり、抗菌力を示す。

2) セフジトレンは、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(プランハメラ)・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。

3)セフジトレンは、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^{30, 32, 34)}

セフジト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^{31, 32, 34)}

セフジトレン 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：セフジトレン 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：セフジトレン ピボキシル Cefditoren Pivoxil

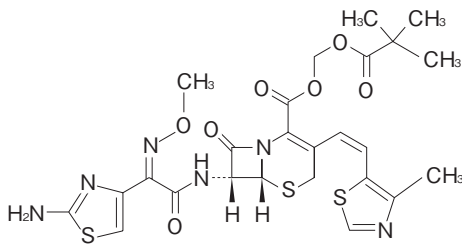
略号：CDTR-PI

化学名：2,2-Dimethylpropanoyloxymethyl (6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(methoxyimino)acetylamino]-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℃(分解)

分配係数：(log₁₀ 1-オクタノール層/水層、25±2℃)

pH2.0	pH4.0～6.0
0.92	>3.0

【取扱い上の注意】

開封後は、湿気を避けて保存すること。

安定性試験³⁷⁾

包装製品を用いた長期保存試験(25℃、相対湿度60%、36ヵ月)の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、セフジトレンピボキシル錠100mg「OK」は通常の市場流通下において3年間安定であることが確認された。

【包装】

PTP包装 100錠(10錠×10シート)
500錠(10錠×50シート)

【主要文献】

- 1) 厚生労働省健康局結核感染症課編：抗微生物薬適正使用の手引き
- 2) 島田 馨ほか：Chemotherapy, 40 (S-2) : 105, 1992
- 3) 斎藤 玲ほか：Chemotherapy, 40 (S-2) : 308, 1992
- 4) 高橋 淳ほか：Chemotherapy, 40 (S-2) : 434, 1992
- 5) 馬場駿吉ほか：耳鼻と臨床, 38 (5) : 663, 1992
- 6) 西園浩文ほか：Chemotherapy, 40 (S-2) : 643, 1992
- 7) 秋山尚範ほか：Chemotherapy, 40 (S-2) : 619, 1992
- 8) 谷村 弘ほか：Chemotherapy, 40 (S-2) : 573, 1992
- 9) 保田仁介ほか：Chemotherapy, 40 (S-2) : 610, 1992
- 10) 由良二郎ほか：Chemotherapy, 41 (1) : 24, 1993
- 11) 大石正夫ほか：Chemotherapy, 40 (S-2) : 651, 1992
- 12) 佐々木次郎ほか：Chemotherapy, 40 (S-2) : 664, 1992
- 13) 松元 隆ほか：Chemotherapy, 40 (S-2) : 120, 1992
- 14) 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)
- 15) 柴 孝也ほか：Chemotherapy, 40 (11) : 1310, 1992
- 16) ME1207の生体内動態(社内資料)
- 17) 青木信樹ほか：Chemotherapy, 40 (S-2) : 371, 1992
- 18) セフジトレンピボキシル錠100mg「OK」の溶出性(日本薬局方溶出試験)に関する資料(社内資料)
- 19) 柴 孝也ほか：Chemotherapy, 40 (12) : 1472, 1992
- 20) 柴 孝也ほか：Chemotherapy, 40 (12) : 1499, 1992
- 21) 荒川創一ほか：西日本泌尿器科, 54 (8) : 1418, 1992
- 22) 荒田次郎ほか：Chemotherapy, 41 (1) : 57, 1993
- 23) 後藤 元ほか：Chemotherapy, 40 (S-2) : 333, 1992
- 24) 鈴木恵三ほか：Chemotherapy, 40 (S-2) : 488, 1992
- 25) 岡田弘二ほか：産婦人科の世界, 45 (2) : 149, 1993
- 26) 荒田次郎ほか：Chemotherapy, 41 (2) : 211, 1993
- 27) 河村正三ほか：耳鼻と臨床, 38 (5) : 644, 1992
- 28) 大石正夫ほか：基礎と臨床, 26 (9) : 4059, 1992
- 29) 佐々木次郎ほか：歯科薬物療法, 11 (2) : 112, 1992
- 30) 横田 健ほか：Chemotherapy, 40 (S-2) : 7, 1992
- 31) 五島嵯智子ほか：Chemotherapy, 40 (S-2) : 16, 1992
- 32) 西野武志ほか：Chemotherapy, 40 (S-2) : 37, 1992
- 33) 渡辺邦友ほか：Chemotherapy, 40 (S-2) : 30, 1992
- 34) 河原條勝己ほか：Chemotherapy, 40 (S-2) : 51, 1992
- 35) 田村 淳ほか：Chemotherapy, 40 (S-2) : 1, 1992
- 36) 生方公子ほか：日本化学療法学会雑誌, 50 (11) : 794, 2002
- 37) セフジトレンピボキシル錠100mg「OK」の安定性に関する資料(社内資料)

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

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下さい。

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
フリーダイヤル(0120)093-396 電話(03)3273-3539
FAX(03)3272-2438

販売元

Meiji Seika ファルマ株式会社
東京都中央区京橋 2-4-16

製造販売元

大蔵製薬株式会社
京都府宇治市槇島町十一65-1