

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2018（2019年更新版）に準拠して作成

経口用セフェム系抗生物質製剤

日本薬局方 セフカペン ピボキシル塩酸塩錠・セフカペン ピボキシル塩酸塩細粒

フロモックス[®]錠75mgフロモックス[®]錠100mgフロモックス[®]小児用細粒100mgFLOMOX[®] Tablets / Fine Granules for Pediatric

剤形	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)} 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	錠 75 mg : 1 錠中 セフカペン ピボキシル塩酸塩水和物 75 mg (力価) 錠 100 mg : 1 錠中 セフカペン ピボキシル塩酸塩水和物 100 mg (力価) 小児用細粒 100 mg : 1 g 中 セフカペン ピボキシル塩酸塩水和物 100 mg (力価)
一般名	和名：セフカペン ピボキシル塩酸塩水和物 (JAN) 洋名：Cefcapene Pivoxil Hydrochloride Hydrate (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：1997年4月22日 薬価基準収載年月日：1997年6月20日 販売開始年月日：1997年6月20日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：塩野義製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	塩野義製薬株式会社 医薬情報センター TEL 0120-956-734 FAX 06-6202-1541 医療関係者向けホームページ https://med.shionogi.co.jp/

本IFは2022年4月改訂のフロモックス錠75mg、100mgの電子化された添付文書（電子添文）、
2022年1月改訂のフロモックス小児用細粒100mgの電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

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）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際には、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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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

I Fを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いただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	8. トランスポーターに関する情報	59
1. 開発の経緯	1	9. 透析等による除去率	59
2. 製品の治療学的特性	1	10. 特定の背景を有する患者	59
3. 製品の製剤学的特性	2	11. その他	61
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	62
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	1. 警告内容とその理由	62
6. RMP の概要	2	2. 禁忌内容とその理由	62
II. 名称に関する項目	3	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	62
1. 販売名	3	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	62
2. 一般名	3	5. 重要な基本的注意とその理由	62
3. 構造式又は示性式	3	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	63
4. 分子式及び分子量	3	7. 相互作用	66
5. 化学名（命名法）又は本質	3	8. 副作用	66
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	80
III. 有効成分に関する項目	5	10. 過量投与	80
1. 物理化学的性質	5	11. 適用上の注意	81
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	12. その他の注意	82
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	IX. 非臨床試験に関する項目	83
IV. 製剤に関する項目	7	1. 薬理試験	83
1. 剤形	7	2. 毒性試験	84
2. 製剤の組成	8	X. 管理的事項に関する項目	86
3. 添付溶解液の組成及び容量	8	1. 規制区分	86
4. 力価	8	2. 有効期間	86
5. 混入する可能性のある夾雑物	8	3. 包装状態での貯法	86
6. 製剤の各種条件下における安定性	9	4. 取扱い上の注意	86
7. 調製法及び溶解後の安定性	10	5. 患者向け資材	86
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	10	6. 同一成分・同効薬	86
9. 溶出性	11	7. 国際誕生年月日	87
10. 容器・包装	12	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	87
11. 別途提供される資材類	12	9. 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	87
12. その他	12	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	87
V. 治療に関する項目	13	11. 再審査期間	87
1. 効能又は効果	13	12. 投薬期間制限に関する情報	87
2. 効能又は効果に関連する注意	14	13. 各種コード	88
3. 用法及び用量	14	14. 保険給付上の注意	88
4. 用法及び用量に関連する注意	14	XI. 文献	89
5. 臨床成績	15	1. 引用文献	89
VI. 薬効薬理に関する項目	26	2. その他の参考文献	90
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	26	XII. 参考資料	91
2. 薬理作用	26	1. 主な外国での発売状況	91
VII. 薬物動態に関する項目	44	2. 海外における臨床支援情報	91
1. 血中濃度の推移	44	XIII. 備考	92
2. 薬物速度論的パラメータ	47	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	92
3. 母集団（ポピュレーション）解析	47	2. その他の関連資料	93
4. 吸収	48		
5. 分布	48		
6. 代謝	55		
7. 排泄	57		

略語表

略語	略語内容
AUC	血中（血清中／血漿中）濃度-時間曲線下面積（area under the concentration-time curve）
Ccr	クレアチニンクリアランス（creatinine clearance）
CFU	コロニー形成単位（colony forming unit）
C _{max}	最高血中（血清中／血漿中）濃度（maximum blood (serum/plasma) concentration）
ED ₅₀	50%有効量（50% effective dose）
HPLC	高速液体クロマトグラフィー（high performance liquid chromatography）
MBC	最小殺菌濃度（minimum bactericidal concentration）
MIC	最小発育阻止濃度（minimum inhibitory concentration）
MRSA	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> ）
PBP	ペニシリン結合蛋白（penicillin-binding protein）
PRSP	ペニシリン耐性肺炎球菌（penicillin-resistant <i>Streptococcus pneumoniae</i> ）
T _{1/2}	消失半減期（elimination half-life）
TEN	中毒性表皮壊死融解症（toxic epidermal necrolysis）
T _{max}	最高血中（血清中／血漿中）濃度到達時間（time to maximum blood (serum/plasma) concentration）
Vd/F	みかけの分布容積（apparent volume of distribution）
ABPC	アンピシリン（ampicillin）
AMPC	アモキシシリン（amoxicillin）
CCL	セファクロル（cefactor）
CDTR	セフジトレン（cefditoren）
CER	セファロリジン（cefaloridine：販売中止）
CFDN	セフジニル（cefdinir）
CFIX	セフィキシム（cefixime）
CFPN	セフカペン（cefcapene）
CFPN-PI	セフカペン ピボキシル（cefcapene pivoxil）
CFTM	セフテラム（cefteram）
CFTM-PI	セフテラム ピボキシル（cefteram pivoxil）
CFX	セフォキシチン（cefoxitin：販売中止）
CPDX	セフポドキシム（cefpodoxime）
CPDX-PR	セフポドキシム プロキセチル（cefpodoxime proxetil）
CTM	セフォチアム（cefotiam：経口剤は販売中止）
PCG	ベンジルペニシリン（benzylpenicillin）

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

フロモックス（一般名：セフカペン ピボキシル塩酸塩水和物、略号：CFPN-PI）は1985年に塩野義製薬株式会社の研究所で創製されたエステル型経口用セフェム系抗生物質である。

グラム陽性菌からグラム陰性菌まで幅広い抗菌スペクトルを有する化合物を見出すため、セフェム母核の3位及び7位両側鎖部分の化学修飾による合成、スクリーニングを進めてきた。その結果、黄色ブドウ球菌、レンサ球菌等のグラム陽性菌及びグラム陰性菌に対して強い抗菌力を有する化合物としてセフカペン（略号：CFPN）を創製した。しかし、CFPNは経口吸収されないことから種々のエステル化を試み、最も良好な経口吸収を示す化合物として、ピバロイルオキシメチルエステルであるCFPN-PIを選択した。

1997年4月22日に製造承認を取得し、1997年6月20日に販売を開始した。

また、2003年3月31日に再評価品目の指定（厚生労働省告示第141号）を受け、同年9月26日に再評価申請を行った結果、2004年9月30日に、製造（輸入）承認事項の一部を変更すれば薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないと再評価結果（薬食発第0930002号）を得た。これを受けて同年10月12日「効能・効果」の一部変更を申請し、同年12月17日に承認された。

1997年4月22日からフロモックス錠75mg、100mgは5801例、小児用細粒100mgは3073例の使用成績調査を実施し、2003年7月18日に再審査申請を行った結果、2005年3月17日に薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないと再審査結果を得た。

なお、フロモックス小児用細粒100mgは嚥下困難等により錠剤の使用が困難な成人患者における服用性の向上を目的に、成人（嚥下困難等により錠剤の使用が困難な場合）に対する「効能・効果」及び「用法・用量」が2008年11月25日に追加承認された。

2. 製品の治療学的特性

- (1) メチシリン感性黄色ブドウ球菌、レンサ球菌属、肺炎球菌等のグラム陽性菌からシトロバクテリウム属、セラチア属及びプロテウス属を含む多くのグラム陰性菌に幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌力を有する。〔*in vitro*〕（「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照）
- (2) ペニシリン耐性肺炎球菌（PRSP）及びアンピシリン（ABPC）耐性を含むインフルエンザ菌に対して抗菌力を示す。〔*in vitro*〕（「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照）
- (3) 各種βラクタマーゼに対して安定性を示す。〔*in vitro*〕（「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
- (4) βラクタマーゼ産生菌による動物感染モデルにおいて良好な治療効果を示す。〔マウス〕（「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
- (5) 黄色ブドウ球菌のペニシリン結合蛋白（PBP）1、2、3及び大腸菌の隔壁合成に必須なPBP3に結合親和性を示し、殺菌作用を示す。〔*in vitro*〕（「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」及び「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
- (6) 承認時における国内の一般臨床試験での各種感染症に対する有効率は、通常用量で、成人84.9%（1070例/1261例）、小児95.6%（240例/251例）であった。（「V. 5. (7) その他」の項参照）

- (7) 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、副鼻腔炎では、「抗微生物薬適正使用の手引き」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。（「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照）
- (8) 重大な副作用：ショック、アナフィラキシー、急性腎障害、無顆粒球症、血小板減少、溶血性貧血、偽膜性大腸炎、出血性大腸炎、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）、紅皮症（剥脱性皮膚炎）、間質性肺炎、好酸球性肺炎、劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、横紋筋融解症、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。（「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）
- #：フロモックス小児用細粒のみ

3. 製品の製剤学的特性

- (1) CFPN-PI は苦みを有するため、錠剤には水溶性のフィルムコーティングを施した。（「IV. 1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照）
- (2) 細粒剤の場合は、苦みを抑制するための製法の検討と甘みの付与を行った。（「IV. 2. (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤」の項参照）
- (3) CFPN-PI は光にやや不安定なため、錠剤の場合には水溶性フィルムに遮光性のある成分を配合し、細粒剤については製剤での遮光が困難であるため遮光包装とした。（「III. 2. 有効成分の各種条件下における安定性」、「IV. 1. (2) 製剤の外観及び性状」及び「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有・無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

(2023年12月時点)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

フロモックス®錠75mg

フロモックス®錠100mg

フロモックス®小児用細粒100mg

(2) 洋名

FLOMOX® Tablets / Fine Granules for Pediatric

(3) 名称の由来

塩野義製薬株式会社で開発された Flomoxef をイメージ

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

セフカペン ピボキシル塩酸塩水和物（JAN） [日局]

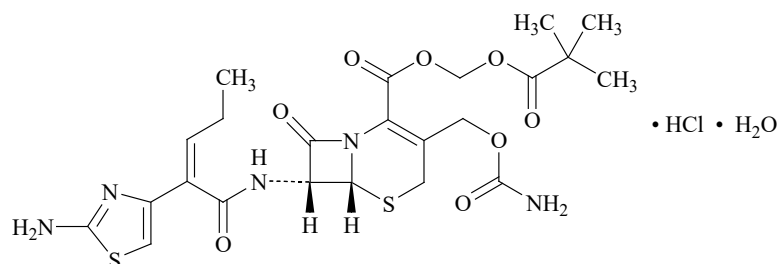
(2) 洋名（命名法）

Cefcapene Pivoxil Hydrochloride Hydrate（JAN） [日局]

(3) ステム

抗生物質、セファロsporin酸誘導体：cef-

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式： $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_8\text{S}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$

分子量：622.11

5. 化学名（命名法）又は本質

2,2-Dimethylpropanoyloxymethyl(6*R*,7*R*)-7-[(2*Z*)-2-(2-aminothiazol-4-yl)pent-2-enoylamino]-3-carbamoyloxymethyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylate monohydrochloride monohydrate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

一般名：セフカペン ピボキシル塩酸塩水和物

略号：CFPN-PI

治験成分記号：S-1108

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～微黄白色の結晶性の粉末又は塊で、わずかに特異なおいがある [1]。

(2) 溶解性

表Ⅲ-1 溶解性 [1]

(測定温度 20±5℃)

溶媒	溶質 1 g を溶かすに要する溶媒量*		日本薬局方による溶解性の用語
N,N-ジメチルホルムアミド	1 mL 以上	10 mL 未満	溶けやすい
メタノール	1 mL 以上	10 mL 未満	溶けやすい
エタノール (99.5)	10 mL 以上	30 mL 未満	やや溶けやすい
水	100 mL 以上	1000 mL 未満	溶けにくい
ジエチルエーテル	10000 mL 以上		ほとんど溶けない

*：日局 18 通則 30 による

(3) 吸湿性

高湿度下で保存しても潮解等の顕著な吸湿変化を示さない。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 135℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

pKa=約 3.7（チアゾール環）〔滴定終点測定法（電位差滴定法）、紫外可視吸光度測定法〕

(6) 分配係数

104 [pH 7、1-オクタノール/緩衝液]

(7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ ：+51～+54°（脱水物に換算して 0.1 g、メタノール、10 mL、100 mm） [1]

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 苛酷試験及び長期保存試験

試験項目：外観、におい、吸光度、旋光度、類縁物質、含湿度、力価、赤外吸収スペクトル

表Ⅲ-2 有効成分の安定性

試験区分	保存条件	保存期間	試験結果（外観・におい）	残存力価*
苛酷試験	25℃、75%RH、遮光、開栓	6 ヶ月	淡赤白色、特異臭	99.2%
	40℃、75%RH、遮光、開栓	6 ヶ月	淡赤色、特異臭	96.5%
	25℃、白色光 5000 lx、開栓	30 日	曝光面のみ淡黄褐色、特異臭	96.0%
	40℃、75%RH、遮光、密栓	6 ヶ月	淡赤白色、特異臭	99.1%
	60℃、75%RH、遮光、密栓	6 ヶ月	淡橙赤白色、特異臭	97.7%
長期保存試験	5℃、遮光、密栓	39 ヶ月	変化なし	100%

*：初期値に対する残存率（%）を示す。測定法；円筒平板法

社内報告（1993 年）

(2) 強制分解による生成物

CFPN-PI-trans、 Δ^2 -CFPN-PI、CFPN、エステル型二量体のオリゴマー様物質等が副生成物、分解産物として生じ、混入する可能性がある。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

(1) 確認試験法

日局「セフカペン ピボキシル塩酸塩水和物」の確認試験による [1]

1) 紫外可視吸光度測定法

標準品又は参照スペクトルと同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

2) 赤外吸収スペクトル測定法（ペースト法）

標準品と同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

3) 核磁気共鳴スペクトル測定法

^1H を測定するとき、 δ 6.3 ppm 付近に三重線のシグナル A を、 δ 6.7 ppm 付近に単一線のシグナル B を示し、各シグナルの面積強度比 A : B はほぼ 1 : 1 である。

4) 硝酸銀試液により白色の沈殿を生じる。

(2) 定量法

日局「セフカペン ピボキシル塩酸塩水和物」の定量法による [1]

高速液体クロマトグラフィー（HPLC）

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠、細粒剤

(2) 製剤の外観及び性状

表IV-1 製剤の外観及び性状

販売名		フロモックス錠75mg	フロモックス錠100mg	フロモックス小児用細粒100mg
性状・剤形		白色の円形のフィルムコーティング錠である。	うすい赤色の円形のフィルムコーティング錠である。	赤白色の細粒である。
外形	表面			—
	裏面			
	側面			
大きさ		直径 約 7.6 mm 厚さ 約 3.6 mm	直径 約 8.6 mm 厚さ 約 3.7 mm	—
質量		約 0.17 g	約 0.22 g	—

(3) 識別コード

表IV-2 識別コード

販売名	フロモックス錠75mg	フロモックス錠100mg	フロモックス小児用細粒100mg
識別コード	654 75	654 100	—
記載場所	錠、PTPシート	錠、PTPシート	—

(4) 製剤の物性

1) 錠剤

該当資料なし

2) 細粒剤

製剤均一性

日局一般試験法「製剤均一性試験法 2. 質量偏差試験」を実施するとき、日局の判定基準に適合する。

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

表IV-3 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	フロモックス錠75mg	フロモックス錠100mg	フロモックス小児用細粒100mg
有効成分	1錠中 セフカペン ピボキシル 塩酸塩水和物 75 mg (力価)	1錠中 セフカペン ピボキシル 塩酸塩水和物 100 mg (力価)	1g中 セフカペン ピボキシル 塩酸塩水和物 100 mg (力価)
添加剤	トウモロコシデンプン、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、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール 6000、白糖、タルク	トウモロコシデンプン、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、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール 6000、白糖、タルク、三二酸化鉄	硬化油、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、粉末還元麦芽糖水アメ、D-マンニトール、ステアリン酸マグネシウム、アスパルテーム (L-フェニルアラニン化合物)、キシリトール、ヒドロキシプロピルセルロース、アルファー化デンプン、含水二酸化ケイ素、三二酸化鉄、トウモロコシデンプン、ポリオキシエチレン (160) ポリオキシプロピレン (30) グリコール、エタノール、エチルバニリン、グリセリン、1-メントール、バニリン、プロピレングリコール、ベンジルアルコール、香料

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

本剤の力価はセフカペン (C₁₇H₁₉N₅O₆S₂ : 453.49) としての量を質量 (力価) で示す [1]。

5. 混入する可能性のある夾雑物

CFPN-PI-trans、Δ²-CFPN-PI、CFPN、エステル型二量体のオリゴマー様物質等が副生成物、分解産物として生じ、混入する可能性がある。

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 錠剤

表IV-4 製剤の安定性（錠剤）

試験区分	保存条件		保存形態	保存期間	性状（外観・におい）		残存力価 ^{*1}	
					錠 75 mg	錠 100 mg	錠 75 mg	錠 100 mg
苛酷試験	60℃	75%RH 遮光	無包装	10日	うすい橙色、わずかに特異臭		90.6%	
	40℃		無包装	30日	橙色を帯びた白色、わずかに特異臭		92.6%	
	30℃	68%RH 遮光	PTP包装	60日	変化なし		99.3% ^{*2}	
	25℃	94%RH 遮光	瓶包装 ^{*3,4}	3ヵ月	ほとんど変化なし、ごくわずかに特異なおい		97.5%	
			無包装	30日	わずかに黄色を帯びた白色、特異臭		97.3%	
	25℃	白色光 5000 lx	無包装	30日	ほとんど変化なし	変化なし	97.0%	97.7%
長期保存試験	25℃	60%RH	PTP+アルミ包装+紙箱	36ヵ月	変化なし	変化なし	96.6% ^{*2,5}	96.5% ^{*2,5}

*1：初期値に対する残存率（%）を示す。測定法；円筒平板法

*2：測定法；HPLC

*3：乾燥剤入りポリエチレン瓶

*4：瓶包装は販売中止

*5：表示含量に対する含量（%）

社内報告（1993年）

社内報告（1999年）

社内資料 [2]

(2) 細粒剤

表IV-5 製剤の安定性（細粒剤）

試験区分	保存条件	保存形態	保存期間	性状（外観・におい）	残存力価 ^{*1}
長期保存試験	25℃、60%RH	SP包装	36ヵ月	変化なし	98.7%
		瓶包装 ^{*2}		変化なし	98.9%

*1：表示含量に対する含量（%）、測定法；HPLC

*2：乾燥剤入りポリエチレン瓶

社内報告（2015年）

表IV-6 製剤の安定性（細粒剤：無包装）

保存条件		保存形態	保存期間	結果*
25℃/60%RH	加湿 (長期保存条件)	褐色ガラス瓶 蓋無し	14日	性状、溶出性：変化なし 類縁物質、含量：変化あり（規格内） 水分：変化あり（規格外）
25℃/75%RH	加湿	褐色ガラス瓶 蓋無し	14日	性状、溶出性：変化なし 類縁物質：変化あり（規格内） 含量：7, 14日目；変化あり（規格外） 水分：変化あり（規格外）
40℃	加温	褐色ガラス瓶 蓋あり	14日	性状、溶出性、水分：変化なし 類縁物質、含量：変化あり（規格内）
25℃/60%RH	光照射 (4000 lx)	無色透明ガラス瓶 蓋あり	60万 lx·hr	性状、溶出性、含量：変化なし 類縁物質：変化あり（規格内）

*：加湿、加温条件下での水分以外の試験項目は3, 7, 14日目に測定（水分は14日目のみ測定）

試験項目：性状、類縁物質、水分、溶出性、含量（HPLC）

社内資料 [3]

7. 調製法及び溶解後の安定性

フロモックス小児用細粒 100mg

(1) 調製法

服用にあたって、やむを得ず本剤を牛乳、ジュース、水等に懸濁する必要がある場合には速やかに服用すること。時間の経過とともに力価が低下する。

「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照

(2) 溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

(1) 方法：フロモックス小児用細粒 100mg 1包と配合比（重量比）に応じた配合薬剤を混合した。

保存期間中、各検体は以下のとおり保存した。

- ・性状試験用検体；シャーレ開放系にて保存
- ・含量試験用検体；50 mL メスフラスコに投入し蓋を閉めず開放系にて保存

(2) 保存条件：25℃・75%RH、遮光

(3) 試験項目：配合直後、1、3、7日後の性状、含量について検討した。

(4) 試験結果

表IV-7 配合変化試験結果（性状変化が認められた薬剤）

(1ロットの成績)

配合薬剤 商品名	配合比 ^注	7日経過時の外観
ホクナリンドライシロップ0.1%小児用	1	全体的に固化状態
ポララミンドライシロップ0.2%	2	
アスベリンドライシロップ2%	0.6	
クレマスチンDS0.1%「タカタ」	2	
アイピーディンドライシロップ5%	2	
単シロップ	1	
クラリチンドライシロップ1%	1	湿潤固化物の赤色化
幼児用PL配合顆粒	2	部分的に固化又は湿潤固化及び斑点状に湿潤固化状態
ペミラストンドライシロップ0.5%	0.5	
レベニン散	2	わずかに湿潤固化状態
ペリアクチンシロップ0.04%	8	色の変化を認めた

注：配合比はフロモックス小児用細粒 100mg を1としたときに混合する対象薬剤の重量比を表す。

社内報告（2009年）

表IV-8 配合変化試験結果（含量低下が認められた薬剤）

（1ロットの成績）

配合薬剤 商品名	配合比 ^注	試験項目	保存期間			
			初期値	1日	3日	7日
ペリアクチンシロップ0.04%	8	含量* (%)	98.3	90.6	78.1	65.4
幼児用PL配合顆粒	2	含量* (%)	99.9	98.2	96.6	93.7

*：表示含量に対する含量（%）、測定法；HPLC

注：配合比はフロモックス小児用細粒 100mg を 1 としたときに混合する対象薬剤の重量比を表す。

社内報告（1999年）

薬剤の販売名は 2023 年 9 月時点での各社電子添文を参考とした。
使用に際しては各社最新の電子添文を確認すること。

9. 溶出性

(1) 錠剤

日局一般試験法「溶出試験法パドル法」で試験、試験液；崩壊試験法第 2 液

表IV-9 溶出試験（錠剤）

錠剤	ロット番号	溶出率（%）*		
		最小値	最大値	平均値
75 mg 錠	T1301	91.4	93.3	92.2
	T1302	88.0	89.2	88.8
	T1303	86.4	88.5	87.5
	T1304	89.3	92.2	90.5
	T1305	87.8	90.8	89.1
100 mg 錠	T1301	86.0	86.9	86.6
	T1302	85.7	87.9	87.0
	T1303	83.7	87.0	85.1
	T1304	85.9	87.9	86.8
	T1305	85.4	87.0	86.3

*：初期値に対する溶出率（%）

社内報告（1993年）

(2) 細粒剤

日局一般試験法「溶出試験法パドル法」により試験を行うとき、これに適合する（本剤の 30 分間の溶出率は 75%以上である）。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

〈フロモックス錠75mg〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

500錠 [10錠 (PTP) ×50]

〈フロモックス錠100mg〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

500錠 [10錠 (PTP) ×50]

〈フロモックス小児用細粒100mg〉

100g [瓶、乾燥剤入り]

120包 [0.5g (SP) ×120]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

1) 錠剤

PTP包装

PTPシート 表面：ポリプロピレン

裏面：アルミニウム

2) 細粒剤

SP包装

アルミSPシート：ポリエチレン、アルミニウム、セロハン

瓶包装

瓶 本体：ポリエチレン

キャップ：ブリキ

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

[フロモックス錠75mg、100mg]

〈適応菌種〉

セフカペンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、淋菌、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（プレボテラ・ビビアを除く）、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、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、尿道炎、子宮頸管炎、胆嚢炎、胆管炎、バルトリン腺炎、子宮内感染、子宮付属器炎、涙嚢炎、麦粒腫、瞼板腺炎、外耳炎、中耳炎、副鼻腔炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎

[フロモックス小児用細粒100mg]

○小児

〈適応菌種〉

セフカペ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（プレボテラ・ビビアを除く）、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、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〉

セフカペンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、淋菌、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（プレボテラ・ビビアを除く）、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、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、尿道炎、子宮頸管炎、胆嚢炎、胆管炎、バルトリン腺炎、子宮内感染、子宮付属器炎、涙嚢炎、麦粒腫、瞼板腺炎、外耳炎、中耳炎、副鼻腔炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能・効果に関連する注意

〈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〉

「抗微生物薬適正使用の手引き」^[4]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）

「効能・効果に関連する注意」の項に抗菌薬の適正使用に関する注意を追記
厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知『抗微生物薬の「使用上の注意」の改訂について』を受け、「抗微生物薬適正使用の手引き第二版」^[5]（厚生労働省健康局結核感染症課編）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図った。その後、添付文書新記載要領対応のため、記載整備を行った。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〔フロモックス錠75mg、100mg〕

通常、成人にはセフカペン ピボキシル塩酸塩水和物として1回100mg（力価）を1日3回食後経口投与する。

なお、年齢及び症状に応じて適宜増減するが、難治性又は効果不十分と思われる症例には1回150mg（力価）を1日3回食後経口投与する。

〔フロモックス小児用細粒100mg〕

○小児

通常、小児にはセフカペン ピボキシル塩酸塩水和物として1回3mg（力価）/kgを1日3回食後経口投与する。

なお、年齢、体重及び症状に応じて適宜増減する。

○成人（嚥下困難等により錠剤の使用が困難な場合）

通常、成人にはセフカペン ピボキシル塩酸塩水和物として1回100mg（力価）を1日3回食後経口投与する。

なお、年齢及び症状に応じて適宜増減するが、難治性又は効果不十分と思われる症例には1回150mg（力価）を1日3回食後経口投与する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

1) 空腹時単回経口投与* [6]

CFPN-PI 10*、25*、50*、100、150、200*、400* mg (力価) を健康成人各 2 例に空腹時に単回投与した結果、一般症状、血圧、心拍数、呼吸数、体温、ECG 及び臨床検査所見に CFPN-PI によると考えられる異常所見は認められなかった。

2) 食後単回経口投与 [6]

健康成人 6 例に対して、CFPN-PI を 1 週間の休薬期間を設けて 75*、150、200* mg (力価) の順にそれぞれ食後単回投与した結果、一般症状、血圧、心拍数、呼吸数、体温、ECG 及び臨床検査所見に CFPN-PI によると考えられる異常所見は認められなかった。

3) 食後反復経口投与 [6]

健康成人に対して、CFPN-PI 1 回 150 mg (力価) (5 例) 又は 200* mg (力価) (8 例) を 1 日 3 回、8 日間、300* mg (力価) (6 例) を 1 日 2 回*、8 日間投与した結果、150 mg (力価) 投与の 1 例で投与 2 日目に軟便、300* mg (力価) 投与の 1 例で投与 8 日目に下痢が認められた以外は、CFPN-PI によると考えられる異常所見は認められなかった。

*：承認外用法・用量（「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

(3) 用量反応探索試験

1) 呼吸器感染症 [7]

軽症あるいは中等症の慢性気道感染症（びまん性汎細気管支炎を除く）を対象とし、本剤の 1 日投与量は推定常用量として 450 mg (力価)、推定最大安全量として 600* mg (力価)、推定最低有効量として 300 mg (力価) を設定した（各群 3 例）。各投与量を 1 日 3 回、14 日間食後経口投与した結果、本剤の常用量は 450 mg (力価) /日、最大安全量は 600* mg (力価) /日、最小有効量は 300 mg (力価) /日であると推定された。

慢性気道感染症（びまん性汎細気管支炎を除く）を対象とし、本剤 450 mg (力価) /日（14 例）、600* mg (力価) /日（17 例）又はセフテラム ピボキシル（CFTM-PI）600 mg (力価) /日（15 例）を 1 日 3 回に分け、14 日間食後経口投与した。その結果、慢性気道感染症を主とする呼吸器感染症に対する本剤の至適用量は、1 回 150 mg (力価)、1 日 3 回と判断された。

*：承認外用法・用量（「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

2) 尿路感染症^[8]

複雑性尿路感染症を対象とし、本剤の1日投与量は推定常用量として300 mg（力価）、推定最大安全量として450 mg（力価）、推定最低有効量として225* mg（力価）を設定した〔300 mg（力価）/日群（12例）、450 mg（力価）/日群（9例）、225* mg（力価）/日群（6例）〕。各投与量を1日3回、7日間経口投与した結果、3用量を投与したすべての症例において有効性が証明された。

複雑性下部尿路感染症を対象とし、本剤300 mg（力価）/日（16例）、450 mg（力価）/日（15例）又はCFTM-PI 300 mg（力価）/日（8例）を1日3回に分け、7日間経口投与した結果、複雑性尿路感染症に対する本剤の至適用量は、1回100 mg（力価）、1日3回と判断された。

*：承認外用法・用量（「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

3) 浅在性化膿性疾患^[9]

浅在性化膿性疾患を対象とし、本剤225* mg（力価）/日（17例）、450 mg（力価）/日（17例）又はセファクロル（CCL）750 mg（力価）/日（17例）を1日3回に分け、7日間食後経口投与した。その結果、浅在性化膿性疾患に対する本剤の至適用量は、1回150 mg（力価）、1日3回と判断された。

*：承認外用法・用量（「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

「V. 5. (7) その他」の項参照

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

「V. 5. (6) 1) ② 市販後臨床試験」の項参照

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

① 使用成績調査

ア. 収集症例

〔フロモックス錠75mg、100mg〕

1997年4月22日から1999年4月21日の2年間、連続調査方式による使用成績調査を実施し、951施設から5801症例を収集した。

〔フロモックス小児用細粒100mg〕

1997年4月22日から1999年4月21日の2年間、連続調査方式による使用成績調査を実施し、566施設から3073症例を収集した。

イ. 疾患群別臨床効果

〔フロモックス錠75mg、100mg〕

有効性評価対象例5695例のうち、臨床効果判定不能又は未記載症例84例、感染症状未記載例33例、臨床効果不整合例10例の計126例（除外理由の重複を含む）を除いた5569例が臨床効果評価対象例であり、有効率は94.6%（5270例/5569例）であった。

表V-1 疾患群別臨床効果（フロモックス錠75mg、100mg）

疾患	（著効＋有効）例数 /臨床効果評価対象例数	有効率* （%）
皮膚科領域感染症	595/629	94.6
外科領域感染症	283/292	96.9
呼吸器感染症	2878/3027	95.1
尿路感染症	818/868	94.2
性感染症	26/30	86.7
胆道感染症	20/20	100
産婦人科領域感染症	56/59	94.9
眼科領域感染症	28/28	100
耳鼻科領域感染症	448/493	90.9
歯科、口腔外科領域感染症	118/123	95.9
合計	5270/5569	94.6

*：有効率（%）＝（著効＋有効）例数/臨床効果評価対象例数×100

[フロモックス小児用細粒100mg]

有効性評価対象例 3038 例のうち、臨床効果判定不能又は未記載症例 43 例、感染症状未記載例 15 例、臨床効果不整合例 1 例の計 59 例を除いた 2979 例が臨床効果評価対象例であり、有効率は 94.7% (2822 例/2979 例) であった。

表V-2 疾患群別臨床効果（フロモックス小児用細粒100mg）

疾患	(著効+有効) 例数 /臨床効果評価対象例数	有効率* (%)
皮膚科領域感染症	359/380	94.5
呼吸器感染症	1997/2096	95.3
尿路感染症	67/70	95.7
耳鼻科領域感染症	342/375	91.2
猩紅熱	57/58	98.3
合計	2822/2979	94.7

* : 有効率 (%) = (著効+有効) 例数/臨床効果評価対象例数×100

ウ. 原因菌別細菌学的効果

[フロモックス錠75mg、100mg]

細菌学的効果評価対象症例 607 例における適応菌種別の菌消失率は表V-3 のとおりであった。

表V-3 分離菌別細菌学的効果（フロモックス錠75mg、100mg）

分離菌	評価対象株数	消失株数	消失率* (%)
ブドウ球菌属	197	183	92.9
レンサ球菌属、肺炎球菌	188	171	91.0
淋菌	7	7	—
モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス	9	7	—
大腸菌	116	113	97.4
シトロバクター属	8	7	—
クレブシエラ属	31	29	93.5
エンテロバクター属	11	11	100
セラチア属	2	2	—
プロテウス属	10	9	90.0
モルガネラ・モルガニー	1	1	—
プロビデンス属	1	1	—
インフルエンザ菌	51	47	92.2
ペプトストレプトコッカス属	11	11	100
バクテロイデス属、プレボテラ属 (プレボテラ・ビビアを除く)	10	10	100
アクネ菌	1	1	—

* : 消失率 (%) = 消失株数/細菌学的効果評価対象株数×100

[フロモックス小児用細粒100mg]

細菌学的効果評価対象症例 326 例における適応菌種別の菌消失率は表V-4 のとおりであった。

表V-4 分離菌別細菌学的効果（フロモックス小児用細粒100mg）

分離菌	評価対象株数	消失株数	消失率* (%)
ブドウ球菌属	94	90	95.7
レンサ球菌属、肺炎球菌	150	144	96.0
モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス	8	8	—
大腸菌	11	10	90.9
クレブシエラ属	3	2	—
エンテロバクター属	2	1	—
インフルエンザ菌	82	77	93.9

*：消失率（%）＝消失株数/細菌学的効果評価対象株数×100

エ. 安全性

[フロモックス錠75mg、100mg]

「表VIII-5 副作用（臨床検査値の異常変動を含む）の発現状況（フロモックス錠 75mg、100mg）」参照

[フロモックス小児用細粒100mg]

「表VIII-6 副作用（臨床検査値の異常変動を含む）の発現状況（フロモックス小児用細粒 100mg）」参照

② 市販後臨床試験

ア. 軟便又は下痢患者におけるフロモックス錠 100mg 投与時の吸収性（尿中回収率）の検討

a. 目的

本剤感性菌による各種感染症の入院患者（20歳以上79歳以下）のうち、軟便又は下痢患者（ただし、排便回数が1日2～6回の患者とする）における本剤100mg投与時の吸収性を、初回投与後12時間における尿中回収率を指標として検討した。併せて本剤の有効性、安全性も検討した。

b. 調査実施期間：2000年1月～2001年3月に4施設から8例を収集した。

c. 対象疾患（軟便又は下痢を有する本剤感性菌による下記感染症患者で、20歳以上79歳以下の入院患者）

- ・外科領域感染症：外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、乳腺炎、肛門周囲膿瘍、胆嚢炎、胆管炎
- ・呼吸器感染症：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
- ・尿路感染症：腎盂腎炎、膀胱炎

d. 試験方法：多施設共同によるオープン試験

e. 投与方法及び期間：本剤100mgを1日3回食後経口投与した。投与期間は疾病の治療上必要な最小限の期間にとどめた。

f. 結果

- ・尿中回収率：尿中回収率評価対象例6例における本剤投与後12時間までの尿中回収率の平均値は30.1%（95%信頼区間；15.0～45.1%）であった。
- ・有効性：有効性評価対象例6例中、著効1例、有効4例、無効1例であった。また、全投与対象例8例中7例に有効であった。
- ・安全性：安全性評価対象例8例中、自他覚的副作用及び臨床検査値異常は1例も認められなかった。

以上より、軟便、下痢を有する感染症患者に対しては通常用法・用量で治療を行っても安全性に問題はなく、吸収性及び有効性が著しく低下することはないと考えられた。

イ. 併用薬によるフロモックス錠 100mg 投与時の吸収性（尿中回収率）の検討

a. 目的

本剤感性菌による各種感染症の入院患者（20歳以上）において、併用薬（臨床使用上使用頻度の高い消化器官用剤又は発熱時に使用頻度の高い非ステロイド性消炎鎮痛剤を選択）が、本剤100mgの吸収性に及ぼす影響について、併用時の初回投与後12時間における本剤の尿中回収率を指標として検討した。併せて本剤の有効性、安全性も検討した。

b. 調査実施期間：2000年1月～2002年3月に9施設から60例を収集した。

c. 対象疾患（消化器官用剤又は非ステロイド性消炎鎮痛剤の投与を必要とする20歳以上の入院している本剤感性菌による下記感染症患者）

- ・呼吸器感染症：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
- ・尿路感染症：腎盂腎炎、膀胱炎

d. 試験方法：多施設共同によるオープン試験

e. 規定併用薬

下記 5 種類の併用薬を規定し、いずれか 1 薬剤を併用した。

- ・消化器官用剤：H₂受容体拮抗剤（ファモチジン）、制酸剤（水酸化アルミニウム・ゲル）、
防御因子増強剤（テプレノン）
- ・非ステロイド性消炎鎮痛剤：酸性非ステロイド性消炎鎮痛剤（ロキソプロフェンナトリウ
ム）、塩基性非ステロイド性消炎鎮痛剤（チアラミド塩酸塩）

f. 投与方法及び期間

- ・フロモックス錠 100mg：1 日 3 回食後経口投与した。投与期間は疾病の治療上必要な最小
限の期間にとどめた。
- ・規定併用薬：上記 5 薬剤の「用法・用量」に従って投与した。規定併用薬投与群は各 12 例
（計 60 例）であった。

g. 結果

- ・吸収性（尿中回収率）：吸収性評価対象例 44 例において規定併用薬 H₂ 受容体拮抗剤
（6 例）、制酸剤（12 例）、防御因子増強剤（8 例）、酸性非ス
テロイド性消炎鎮痛剤（10 例）、塩基性非ステロイド性消炎鎮痛
剤（8 例）投与群での本剤尿中回収率の平均値はそれぞれ、25.6%、
23.9%、24.2%、27.0%、25.5%であった。吸収性評価対象例
44 例全体の平均尿中回収率は 25.2%（95%信頼区間；22.7～
27.7%）であった。一元分類分散分析の結果から、規定併用薬投
与群間で有意差は認められなかった（p 値：0.9315）。
- ・有効性：有効性評価対象例 33 例での臨床効果は、著効 4 例、有効 26 例、無効 3 例であり、
有効率は 90.9%（30 例/33 例、95%信頼区間；75.7～98.1%）であった。また、
全投与対象例 60 例においても同様の成績であった。
- ・安全性：安全性評価対象例 60 例中、副作用は 10 例（17%）であった。ALT 上昇が 4 例
（7%）と最も多く、次いで AST 上昇 3 例（5%）、発疹、頭痛、下痢、トランス
アミナーゼ（値）上昇、血小板減少（症）、好酸球増多（症）が各 1 例（2%）で
あった。いずれも程度は軽微であった。

以上より、本剤の抗菌効果を発揮するために十分な吸収が各症例において行われていた可能性が考えられ、今回の規定併用薬投与において、特に本剤の吸収に影響を及ぼすものは認められなかった。

ウ. 小児感染症患者におけるフロモックス小児用細粒 100mg の有効性、安全性及び血中動態の検討

a. 目的

開発段階では、一般的に乳児等の低年齢層での血中動態を検討することは極めて困難であるが、市販後においては、本剤の有効性を再確認する必要があることから、これらの症例に限定することなく、本剤 100 mg の幅広い年齢層（16 歳未満）の小児感染症患者における有効性、安全性及び薬物動態、特に体重 10 kg 以下^{注1}と 10 kg 超^{注2}の小児患者間での薬物動態の差と有効性の関係を検討した。

注1：有効性評価対象例 115 例中、体重 10 kg 以下の症例は 55 例であった。そのうち「6 ヶ月以上 1 歳未満」が 45.5%を占め最も多かった〔10.5 ヶ月±6.1 ヶ月（平均年齢±標準偏差）〕。

注2：有効性評価対象例 115 例中、体重 10 kg 超の症例は 60 例であった。そのうち「2 歳以上 6 歳未満」が 68.3%を占め最も多かった〔51.3 ヶ月±27.1 ヶ月（平均年齢±標準偏差）〕。

b. 調査実施期間：1998 年 10 月～2000 年 9 月に 15 施設から 129 例を収集した。

c. 対象疾患（入院・外来を問わない、16 歳未満で下記の本剤感性菌による小児感染症患者）

- ・呼吸器感染症：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
- ・尿路感染症：腎盂腎炎、膀胱炎

d. 試験方法：多施設共同によるオープン試験

e. 投与方法及び期間

本剤 1 回 3 mg（力価）/kg を 1 日 3 回食後経口投与した。本試験の投与にあたり、添付文書の「使用上の注意」を参照の上投与した。投与期間は疾病の治療上必要な最小限の期間にとどめた。

f. 結果

- ・薬物動態解析：薬物動態評価対象例 110 例のうち、一人あたり投与後 4 点の血清中濃度測定値が経時的に得られた患者は 18 例（体重 10 kg 以下の群の患者 12 例、体重 10 kg 超の患者 6 例）であった。この 18 例に対して、患者ごとに薬物動態解析を行った結果、体重が 10 kg 以下の患者と 10 kg 超の患者との間に最高血清中濃度（C_{max}）、血清中濃度-時間曲線下面積（AUC）、消失半減期（T_{1/2}）について臨床上有意味があると思われる差は認められなかった。得られた全血清中濃度データに対してポピュレーション解析を適用した結果、みかけのクリアランス（CL/F）、みかけの分布容積（Vd/F）は共に体重に比例することが示され、また、体重が 10 kg 以下の患者と 10 kg 超の患者との間で薬物動態に差は認められなかった。以上の結果から、体重あたりの投与量によって、小児患者間でほぼ類似した血清中濃度推移が得られることが示された。
- ・有効性：有効性評価対象例 115 例のうち、呼吸器感染症の群での有効率は 88.1%（96 例/109 例）であった。なお、体重 10 kg 以下の小児の呼吸器感染症での有効率は 90.0%（45 例/50 例）であった。

H. influenzae が最も多く検出されたが、菌消失率は 79.5% (31 株/39 株) であった。また、PRSP を含む肺炎球菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC) を他の経口セフェム剤と比較した結果、本剤が強い抗菌力を保持していることが確認された。

- ・安全性：安全性評価対象例 128 例中、副作用は体重 10 kg 以下の群の患者 15 例、体重 10 kg 超の患者 3 例の計 18 例 (14.1%) に認められた。内訳は下痢 10 例 (7.8%)、軟便 5 例 (3.9%)、泥状便 1 例 (0.8%)、嘔吐 1 例 (0.8%) の消化管障害 17 例、発疹 1 例 (0.8%) であった。消化管障害の程度は、軽度が 14 例であった。軽度の下痢等の消化管障害が最も多くなった背景には、本試験において被験者に乳児が多く含まれていたため (平均月齢 30.4 ヶ月) と考えられた。

臨床検査値異常評価対象例 116 例中、臨床検査値異常が認められたのは 11 例 (9.5%) であった。主なものは AST 上昇、ALT 上昇の各 4 例 (3.4%)、Al-P 上昇 1 例 (0.9%) 等であった。

安全性評価対象例 128 例について、副作用を総括して「安全である」、「ほぼ安全である」、「安全性に問題がある^{注1}」、「安全でない」の 4 段階又は「判定不能」とし、安全性判定を行った。承認された用法・用量の投与で全体の安全率^{注2}は 91.4% (117 例/128 例) であった。本剤が「安全でない」と判定された症例はなかった。

注 1：「副作用 (症状・臨床検査値) を認め、本試験薬の減量あるいは対症療法等を必要としたが投与継続可能な程度」が定義である。該当の 8 例は投与継続可能であった。

注 2：安全率 (%) = (安全である + ほぼ安全である) / 計 × 100、「計」は判定不能 3 例を含む安全性評価対象例 128 例

以上より、小児患者における体重あたりの投与量では、患者間でほぼ類似した血清中濃度推移が得られ、体重 10 kg 以下の小児において承認された用法・用量で十分な臨床効果が確認された。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

1) 疾患群別臨床効果

[成人]

承認時における国内の一般臨床試験のうち、1回100mg（力価）、1日3回投与での有効性評価対象例は1261例であり、有効率は84.9%（1070例）であった^[10]。

表V-5 疾患群別臨床効果（成人）

疾患	有効例数/有効性評価対象例数	有効率* (%)
皮膚科領域感染症	64/70	91.4
外科領域感染症	52/56	92.9
呼吸器感染症	299/347	86.2
尿路感染症	201/266	75.6
性感染症	83/91	91.2
胆道感染症	16/17	94.1
産婦人科領域感染症	101/106	95.3
眼科領域感染症	68/79	86.1
耳鼻科領域感染症	82/114	71.9
歯科、口腔外科領域感染症	104/115	90.4
合計	1070/1261	84.9

*：有効率（%）＝（著効＋有効）例数/有効性評価対象例数×100

[小児]

承認時における国内の一般臨床試験での有効性評価対象例は251例であり、有効率は95.6%（240例）であった^[11]。

表V-6 疾患群別臨床効果（小児）

疾患	有効例数/有効性評価対象例数	有効率* (%)
皮膚科領域感染症	29/33	87.9
呼吸器感染症	152/157	96.8
尿路感染症	19/21	90.5
耳鼻科領域感染症	9/9	—
猩紅熱	31/31	100
合計	240/251	95.6

*：有効率（%）＝（著効＋有効）例数/有効性評価対象例数×100

2) 原因菌別細菌学的効果

[成人]

承認時における国内の一般臨床試験国内 292 施設での有効性評価対象株は 1308 株であり、菌消失率は 91.4% (1195 株) であった [10]。

表 V-7 分離菌別細菌学的効果 (成人)

分離菌	評価対象株数	消失株数	消失率* (%)
ブドウ球菌属	379	322	85.0
レンサ球菌属、肺炎球菌	212	208	98.1
淋菌	84	80	95.2
モラクセラ (ブランハメラ) ・カタラーリス	27	26	96.3
大腸菌	197	182	92.4
シトロバクター属	22	19	86.4
クレブシエラ属	85	76	89.4
エンテロバクター属	30	28	93.3
セラチア属	17	12	70.6
プロテウス属	18	16	88.9
モルガネラ・モルガニー	8	8	—
プロビデンシア属	3	1	—
インフルエンザ菌	81	78	96.3
ペプトストレプトコッカス属	91	88	96.7
バクテロイデス属、プレボテラ属 (プレボテラ・ビビアを除く)	29	29	100
アクネ菌	25	22	88.0
合計	1308	1195	91.4

* : 消失率 (%) = 消失株数/消失率評価対象株数×100

[小児]

承認時における国内の一般臨床試験国内 39 施設での有効性評価対象株は 184 株であり、菌消失率は 90.2% (166 株) であった [11]。

表 V-8 分離菌別細菌学的効果 (小児)

分離菌	評価対象株数	消失株数	消失率* (%)
ブドウ球菌属	38	31	81.6
レンサ球菌属、肺炎球菌	75	70	93.3
モラクセラ (ブランハメラ) ・カタラーリス	11	10	90.9
大腸菌	11	11	100
クレブシエラ属	3	3	—
エンテロバクター属	1	1	—
プロテウス属	3	3	—
インフルエンザ菌	42	37	88.1
合計	184	166	90.2

* : 消失率 (%) = 消失株数/消失率評価対象株数×100

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

セフェム系抗生物質（経口剤）

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

1) 作用機序

CFPN は細菌の細胞壁合成を阻害することにより抗菌作用を発揮し、その作用は殺菌的である。

黄色ブドウ球菌では致死標的といわれている PBP1、2、3 のすべてに高い結合親和性を示した。また、大腸菌及びプロテウス・ブルガリスでは隔壁合成に必須な酵素である PBP3 に高い結合親和性を示した [12] [13] (*in vitro*)。

2) 抗菌作用

① CFPN-PI 塩酸塩水和物は吸収時に腸管壁のエステラーゼにより加水分解を受け [14]、活性体である CFPN として抗菌力を示す [15]。

② CFPN は試験管内では好気性及び嫌気性のグラム陽性菌からグラム陰性菌まで幅広い抗菌スペクトルを有する [15] [16]。

また、PRSP 及び ABPC 耐性インフルエンザ菌に対しても抗菌力を示す [12] [17]。

③ CFPN は試験管内では各種細菌の産生する β -ラクタマーゼに安定である [13] [15]。

④ 抗菌作用は試験管内では殺菌的であり、最小殺菌濃度 (MBC) は MIC とほぼ一致している [15]。

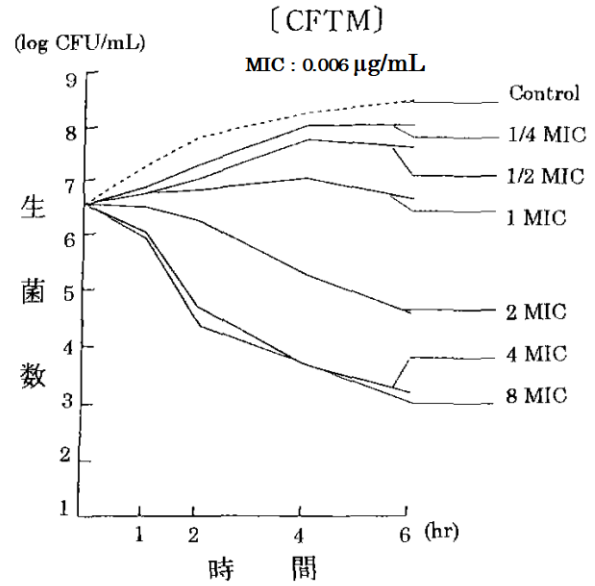
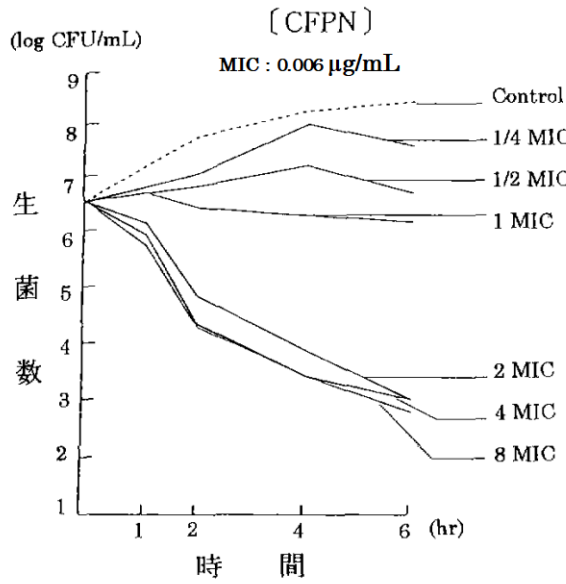
3) 抗菌作用試験 (*in vitro*)

① CFPN、セフテラム (CFTM) 6 時間連続作用時の生菌数の変化

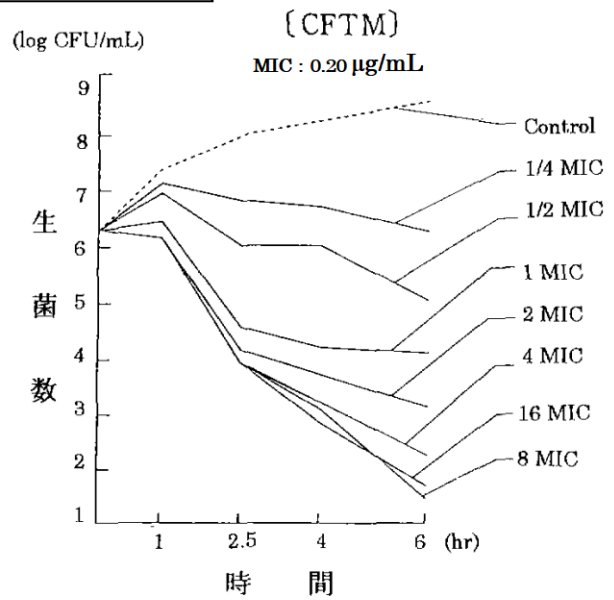
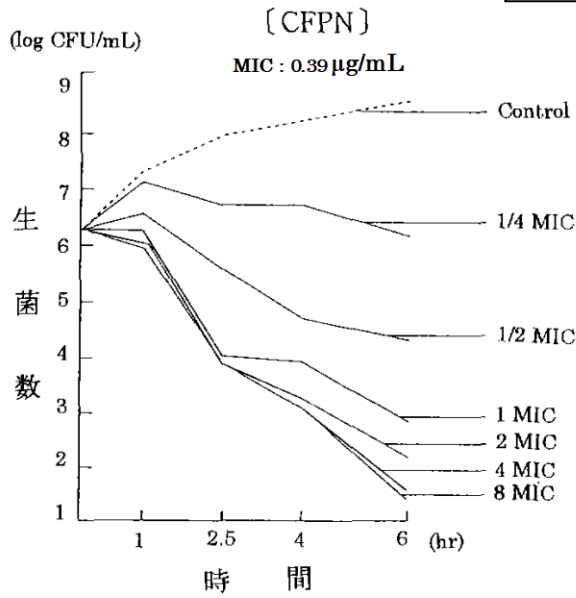
S. pneumoniae Type I 株に CFPN を一定濃度作用させると 0.006 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (1 MIC) で静菌的作用がみられ、0.013 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (2 MIC) 以上で生菌数が減少した。0.025 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (4 MIC) 以上では再増殖が抑制され、CFPN は CFTM と比較すると同程度又はやや上回る殺菌効果を示した。

E. coli NIHJ JC-2 株に CFPN を作用させた場合は 0.20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (1/2 MIC) 以上で生菌数の減少がみられた。3.13 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (8 MIC) では再増殖が抑制され、CFTM とほぼ同程度の殺菌力を示した [18]。

S. pneumoniae Type I



E. coli NIHJ JC-2



培地: Mueller-Hinton broth (Difco)

CFU : コロニー形成単位

CFPN : セフカペン、CFTM : セフテラム

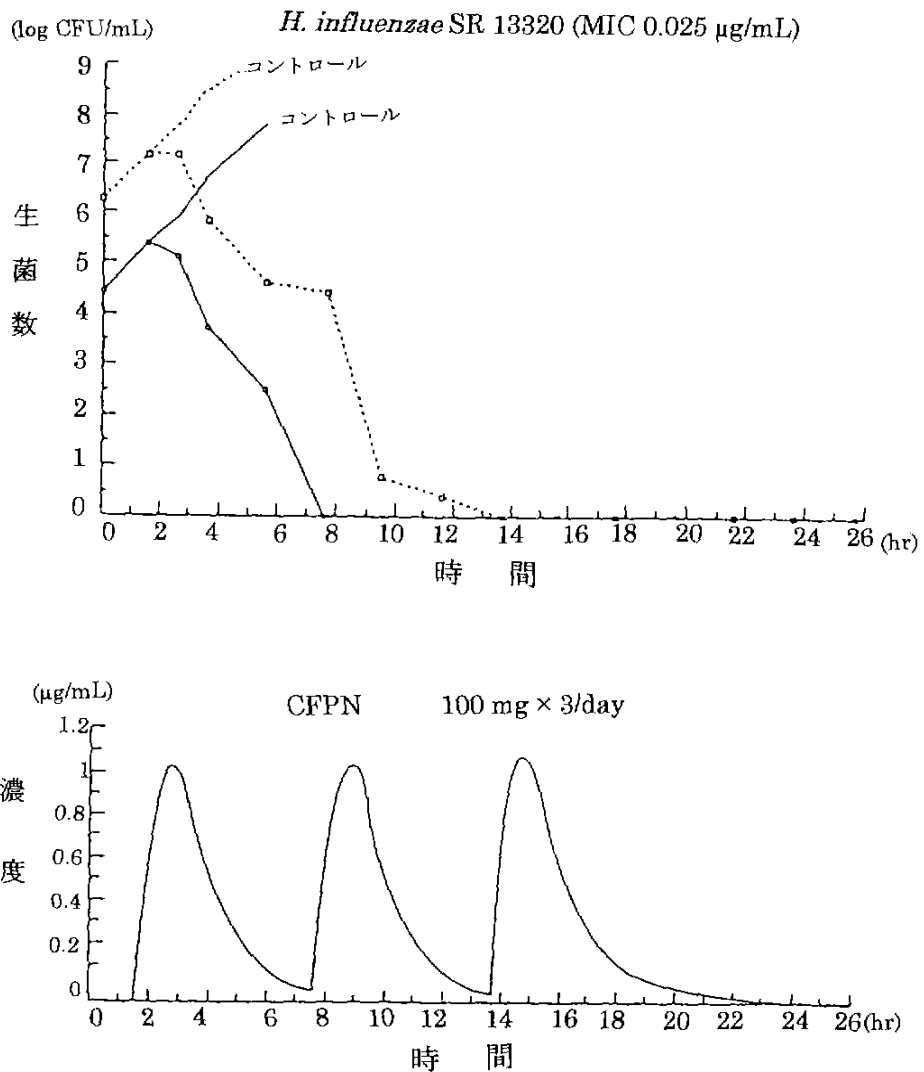
図VI-1 6時間連続作用時の生菌数の変化

② 成人 100 mg 1日3回投与時血中濃度 simulation 時の生菌数の変化

成人にフロモックス錠 100mg を 1日3回投与したときの血中濃度に simulate して CFPN を培地内で *H. influenzae* に作用させると 10^7 CFU/mL 接種した株において 14 時間作用で 検出限界以下に殺菌された [19]。

表VI-1 成人 100 mg 1日3回 血中濃度 simulation 時の生菌数の変化

試験菌	<i>H. influenzae</i> SR 13320
MIC	0.025 $\mu\text{g/mL}$
接種菌量	10^5 及び 10^7 CFU/mL
培地	チョコレート寒天培地
培地内薬剤濃度	成人血中濃度 (100 mg 食後投与) に simulate した CFPN 濃度
作用時間	24 時間



図VI-2 連続 24 時間作用時の生菌数の変化

③ MIC と MBC の対比

CFPN は試験した大半の菌種において MIC と MBC に差は認められず、強い殺菌効果を示した [15]。

表VI-2 MIC*とMBC**の対比

試験菌	MIC/MBC (µg/mL)				
	CFPN	CFTM	CTM [#]	CCL	CFIX
<i>S. aureus</i> FDA 209P JC-1	1.56/3.13	12.5/12.5	0.78/1.56	6.25/12.5	100/100
<i>S. aureus</i> Terajima	0.78/1.56	3.13/3.13	0.39/0.39	0.78/1.56	12.5/25
<i>S. aureus</i> Smith	1.56/1.56	3.13/6.25	0.78/0.78	1.56/1.56	25/25
<i>S. epidermidis</i> IID 866	0.39/0.78	1.56/3.13	0.39/0.78	1.56/3.13	6.25/12.5
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	3.13/3.13	1.56/1.56	0.78/0.78	25/25	1.56/1.56
<i>E. coli</i> K-12	3.13/3.13	3.13/3.13	1.56/1.56	12.5/12.5	3.13/3.13
<i>E. cloacae</i> 963	6.25/6.25	6.25/6.25	>100/>100	>100/>100	50/50
<i>S. marcescens</i> IAM 1184	0.78/0.78	0.78/0.78	6.25/>50	>100/>100	0.10/0.20
<i>K. pneumoniae</i> PC 1602	0.013/0.013	0.025/0.025	0.10/0.10	0.78/1.56	0.05/0.05
<i>P. mirabilis</i> IFO 3849	0.20/0.20	0.10/0.20	0.78/0.78	1.56/3.13	0.013/0.013
<i>M. morgani</i> IFO 3848	0.20/0.20	>12.5/>12.5	>12.5/>12.5	100/100	0.78/1.56
<i>P. vulgaris</i> OX-19	0.20/0.39	0.20/0.20	>12.5/>12.5	100/100	0.025/0.025

* : 測定法 ; 液体希釈法、培地 ; STB [Sensitivity test broth (Nissui)]、接種菌量 ; $9.0 \times 10^4 \sim 1.0 \times 10^7$ CFU/mL

** : 試験菌を STB 培地にて一夜培養し、その培養菌液をもう一度新鮮 STB で 4~5 時間培養する。この菌液を希釈して薬剤添加の同培地に最終濃度が、約 5×10^5 CFU/mL になるように接種した。37℃、18 時間培養後、肉眼で濁度の認められない最小濃度を MIC とした。MIC 以上の濃度を含む培地から各 50 µL 採取して残存菌数を測定した。接種菌数の 99.9% 以上を殺菌した最小薬剤濃度を MBC とした。

CFPN : セフカペン、CFTM : セフテラム、CTM[#] : セフォチアム、CCL : セファクロル、CFIX : セフィキシム

: CTM の経口剤は販売中止

4) 抗菌スペクトル (*in vitro*)

メチシリン感性黄色ブドウ球菌、レンサ球菌属、肺炎球菌等のグラム陽性菌及び従来多くの経口用セフェム系抗生物質の弱点とされてきたシトロバクター属、セラチア属及びプロテウス属等を含む多くのグラム陰性菌に幅広い抗菌スペクトルを示す [18]。

表VI-3 好気性菌の抗菌スペクトル

菌 株	MIC ($\mu\text{g/mL}$)	菌 株	MIC ($\mu\text{g/mL}$)
グラム陽性菌		グラム陰性菌	
<i>Staphylococcus</i>		<i>Escherichia</i>	
<i>aureus</i> FDA 209P JC-1	0.78	<i>coli</i> NIHJ JC-2	0.39
<i>aureus</i> ATCC 25923	0.39	<i>coli</i> EC-14	0.10
<i>aureus</i> Smith	0.78	<i>Klebsiella</i>	
<i>aureus</i> 3131 (L-MRSA 注)	100	<i>pneumoniae</i> ATCC 13883	0.78
<i>epidermidis</i> ATCC 14990	0.20	<i>oxytoca</i> ATCC 13182	0.39
<i>Streptococcus</i>		<i>Salmonella</i>	
<i>pyogenes</i> ATCC 10389	≤ 0.006	<i>typhi</i> SR 1009#	0.10
<i>pneumoniae</i> Type I	≤ 0.006	<i>paratyphi</i> SR 1010#	0.20
<i>pneumoniae</i> Type II	0.025	<i>typhimurium</i> ATCC 13311#	0.78
<i>pneumoniae</i> Type III	0.025	<i>Proteus</i>	
<i>agalactiae</i> ATCC 9925	0.025	<i>mirabilis</i> IFO 3849	0.10
<i>sanguis</i> ATCC 10556	0.025	<i>vulgaris</i> ATCC 13315	≤ 0.006
<i>mitis</i> ATCC 9811	0.05	<i>Morganella</i>	
<i>Enterococcus</i>		<i>morganii</i> ATCC 8076	≤ 0.006
<i>faecalis</i> ATCC 19433#	50	<i>Providencia</i>	
<i>Micrococcus</i>		<i>rettgeri</i> ATCC 29944	0.05
<i>luteus</i> ATCC 9431#	0.013	<i>stuartii</i> ATCC 29914	0.20
<i>Bacillus</i>		<i>Citrobacter</i>	
<i>cereus</i> IFO 3001#	3.13	<i>freundii</i> ATCC 8090	0.20
<i>subtilis</i> ATCC 6633#	0.39	<i>Enterobacter</i>	
		<i>aerogenes</i> ATCC 13048	0.78
		<i>cloacae</i> NCTC 9394	0.39
		<i>Serratia</i>	
		<i>marcescens</i> ATCC 13880	1.56
		<i>Haemophilus</i>	
		<i>influenzae</i> ATCC 9327	0.025
		<i>Pseudomonas</i>	
		<i>aeruginosa</i> PAO1#	12.5
		<i>cepacia</i> ATCC 25416#	3.13
		<i>Alcaligenes</i>	
		<i>faecalis</i> ATCC 8750#	6.25

注：MRSA；メチシリン耐性黄色ブドウ球菌

培地：Mueller-Hinton agar (Difco)

MIC：日本化学療法学会標準測定法に準じて測定（接種菌量： 10^6 CFU/mL）

#：承認外菌種

表VI-4 嫌気性菌の抗菌スペクトル

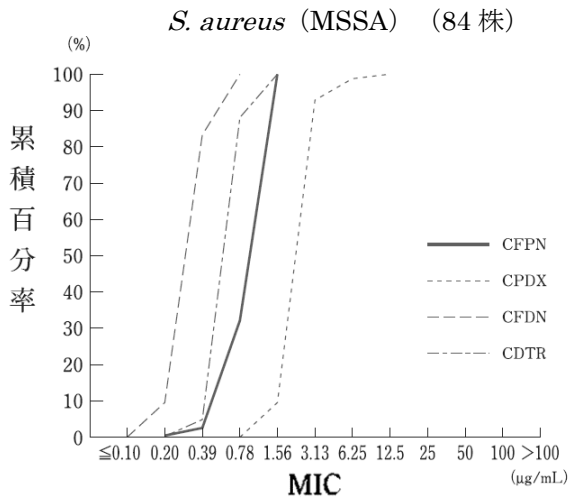
菌 株	MIC ($\mu\text{g/mL}$)	菌 株	MIC ($\mu\text{g/mL}$)
グラム陽性菌		グラム陰性菌	
<i>Peptostreptococcus</i>		<i>Veillonella</i>	
<i>anaerobius</i> ATCC 27337	0.05	<i>parvula</i> ATCC 10790#	0.10
<i>asaccharolyticus</i> ATCC 14963	≤ 0.006	<i>Bacteroides</i>	
<i>productus</i> ATCC 27340	0.78	<i>fragilis</i> ATCC 25285	3.13
<i>magnus</i> ATCC 29328	0.20	<i>vulgatus</i> ATCC 29327	0.10
<i>prevotii</i> ATCC 9321	0.20	<i>Fusobacterium</i>	
<i>Staphylococcus</i>		<i>varium</i> ATCC 8501#	0.39
<i>saccharolyticus</i> ATCC 14953#	0.10	<i>necrophorum</i> ATCC 25286#	≤ 0.006
<i>Streptococcus</i>		<i>mortiferum</i> ATCC 9817#	0.20
<i>constellatus</i> ATCC 27823#	0.20		
<i>Eubacterium</i>			
<i>limosum</i> ATCC 8486#	0.05		
<i>Propionibacterium</i>			
<i>acnes</i> ATCC 11827	0.025		
<i>Bifidobacterium</i>			
<i>adolescentis</i> JCM 1250#	0.39		
<i>Clostridium</i>			
<i>perfringens</i> ATCC 13124#	0.20		
<i>difficile</i> ATCC 9689#	12.5		

培地：GAM agar (Nissui)

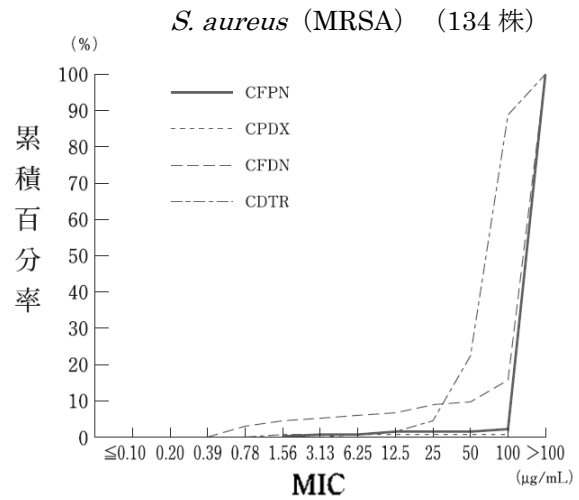
MIC：日本化学療法学会標準測定法に準じて測定（接種菌量： 10^6 CFU/mL）

#：承認外菌種

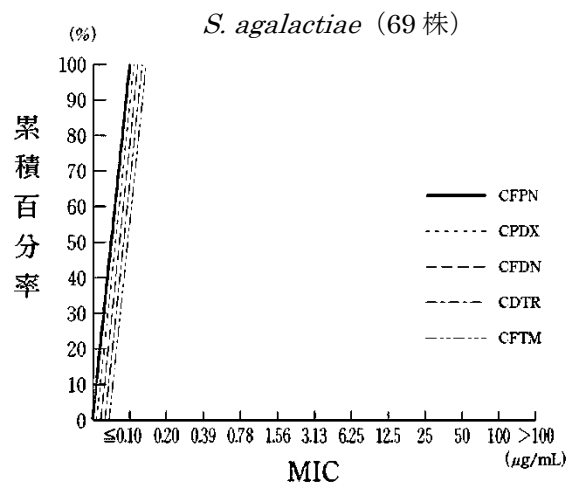
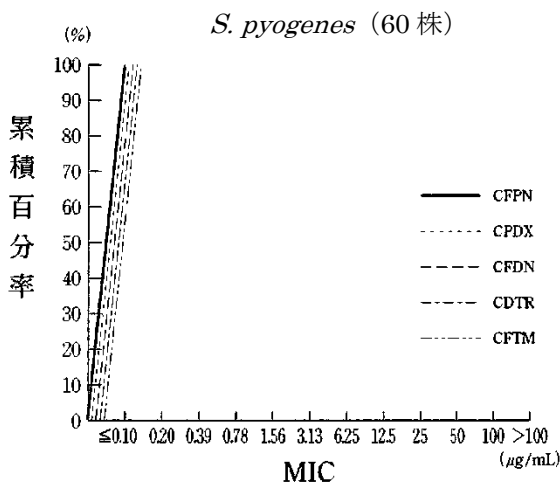
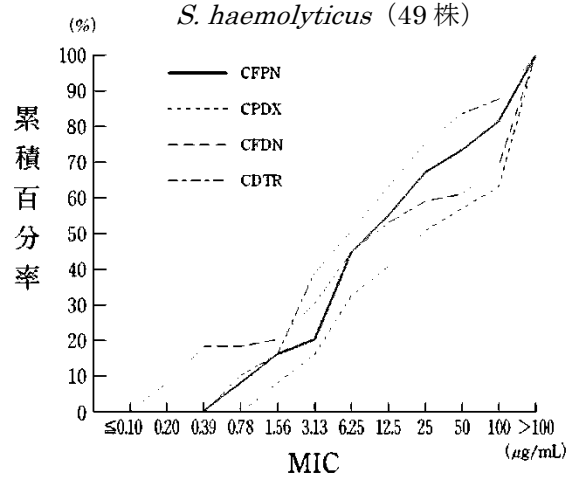
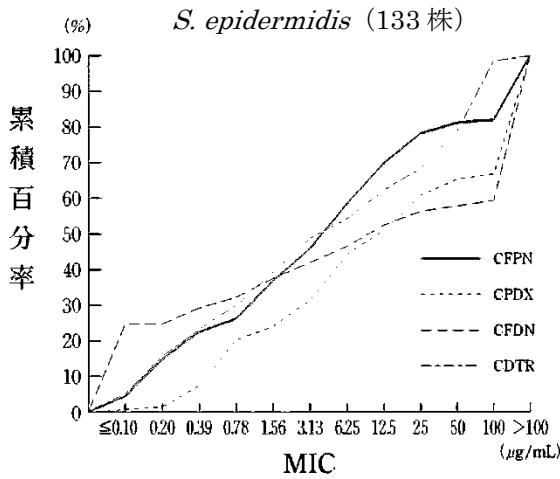
5) 臨床分離株に対する MIC 分布 (*in vitro*) [20] [21]



MSSA : メチシリン感性黄色ブドウ球菌



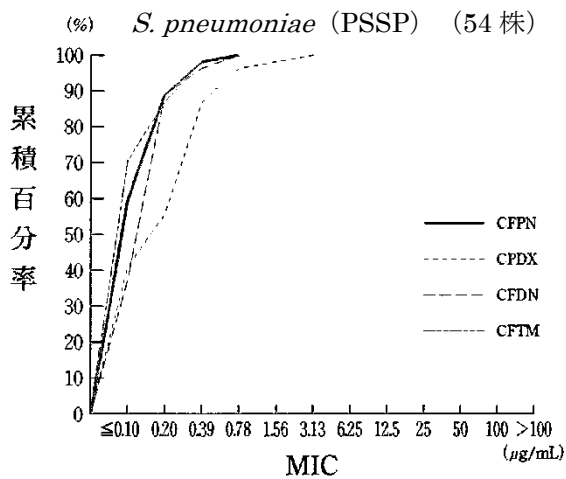
MRSA : オキサシリン (MPIPC#) の MIC が 6.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上
: MPIPC は販売中止



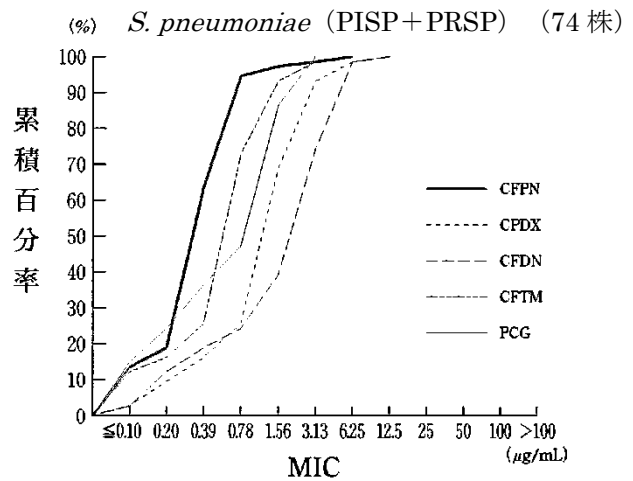
MIC : 日本化学療法学会標準測定法 (寒天平板希釈法) に準じて測定 (2000 年臨床分離株)

CFPN : セフカペン、CPDX : セフボドキシム、CFDN : セフジニル、CDTR : セフジトレン、CFTM : セフテラム

図VI-3 臨床分離株に対する MIC 分布 (*in vitro*) (1)



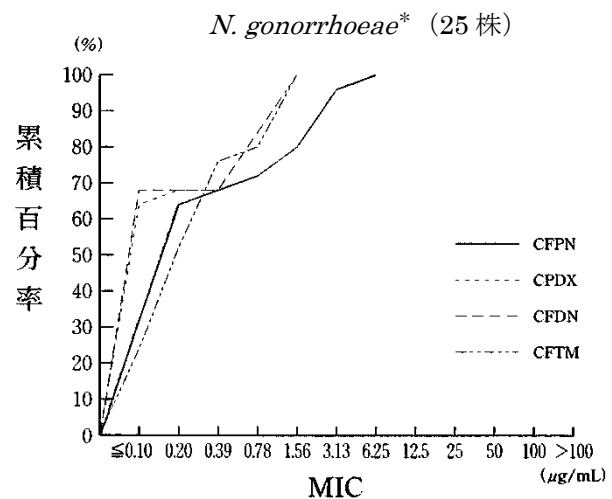
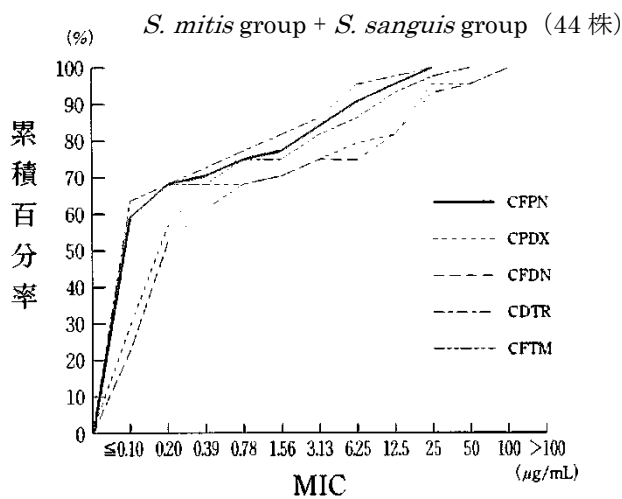
PSSP : ペニシリン感性肺炎球菌



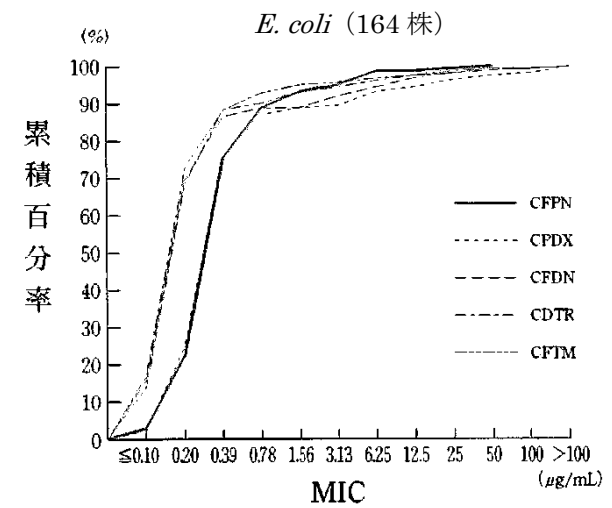
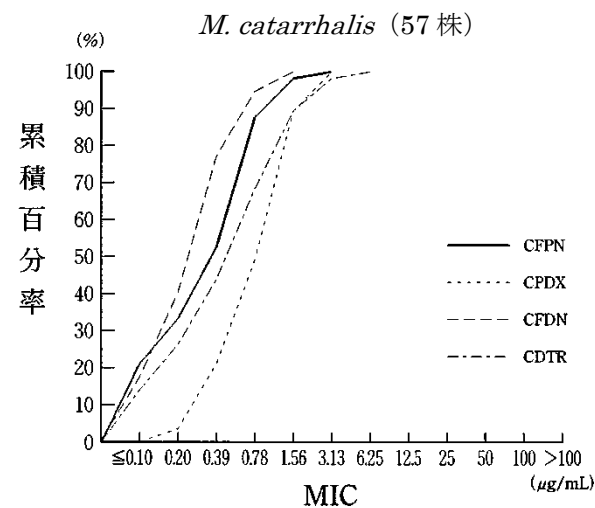
PISP : ペニシリン中等度耐性肺炎球菌

[ベンジルペニシリン (PCG) の MIC が 0.1~0.78 μg/mL]

PRSP : PCG の MIC が 1.56 μg/mL



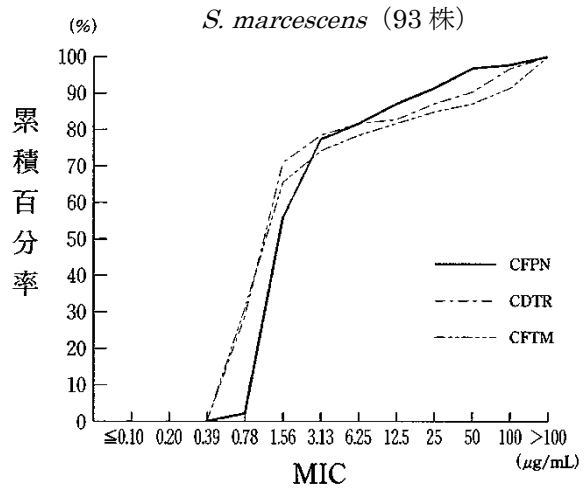
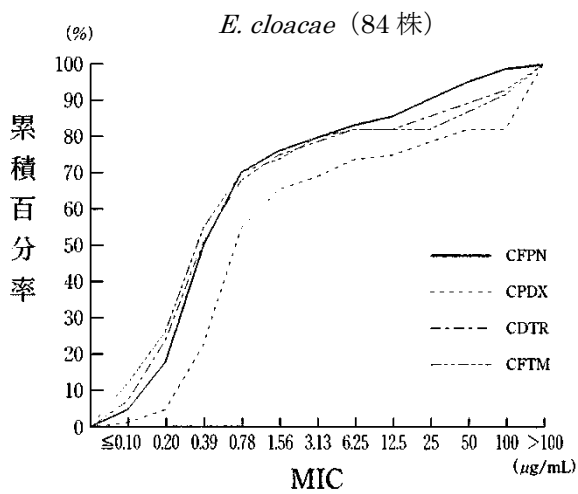
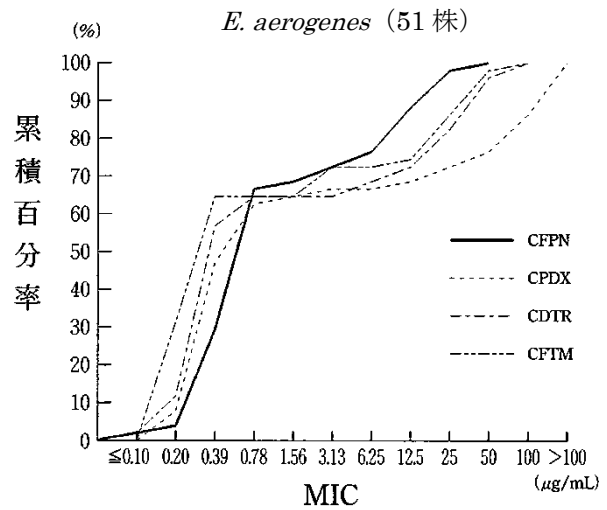
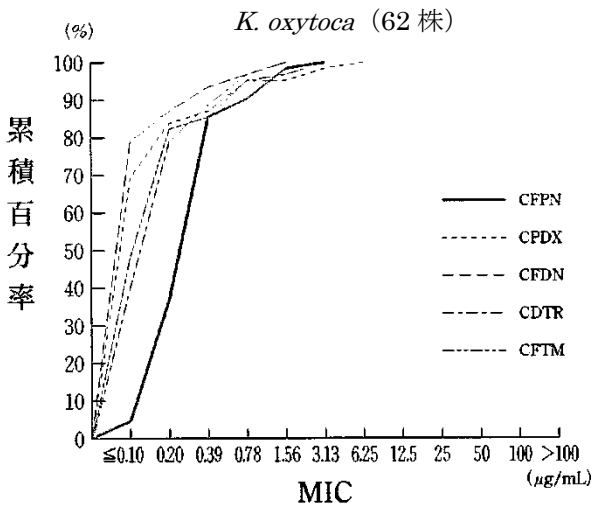
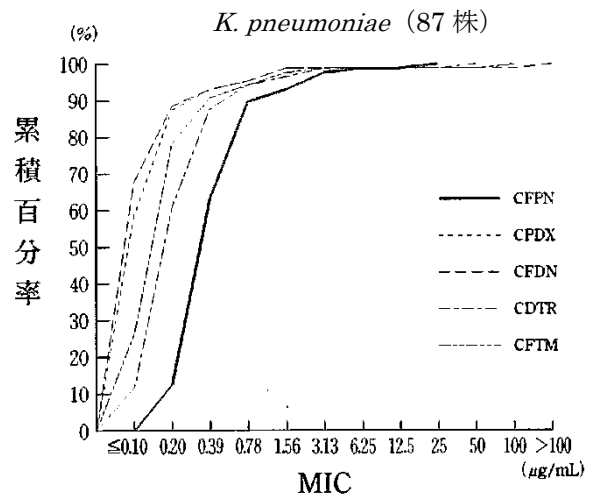
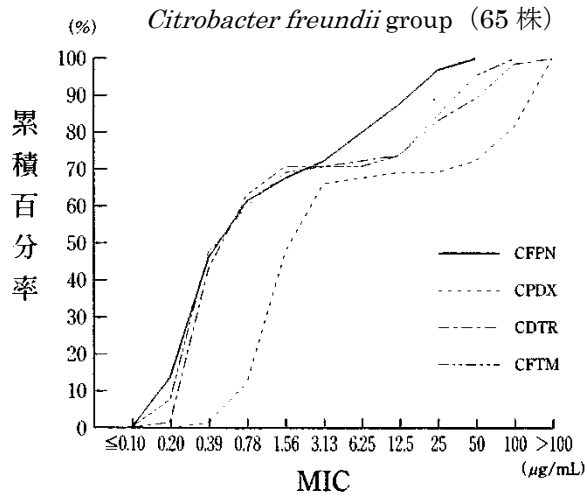
* : 小児は承認外菌種



MIC : 日本化学療法学会標準測定法 (寒天平板希釈法) に準じて測定 (2000年臨床分離株)

CFPN : セフカペン、CPDX : セフボドキシム、CFDN : セフジニル、CDTR : セフジトレン、CFTM : セフテラム
PCG : ベンジルペニシリン

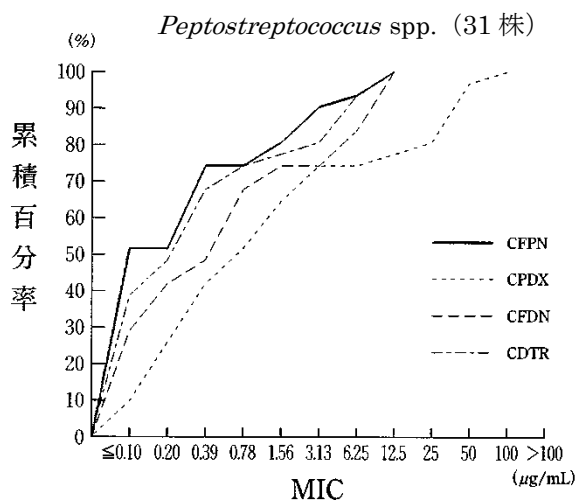
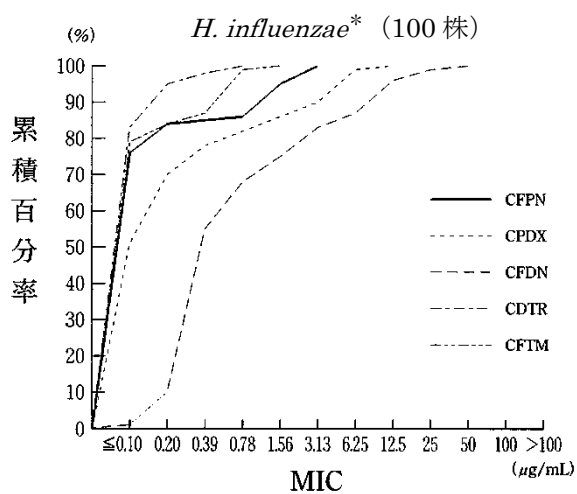
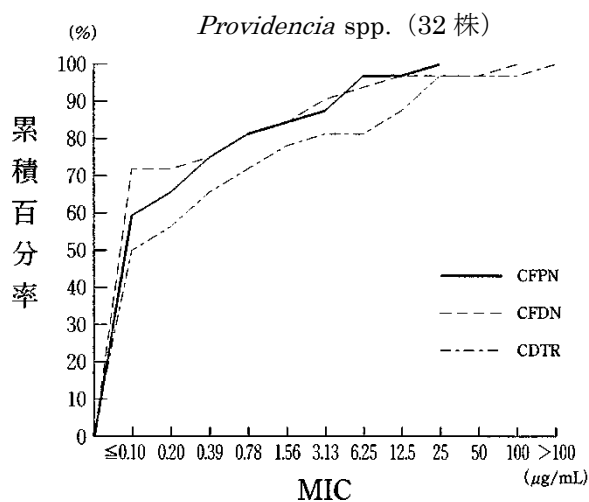
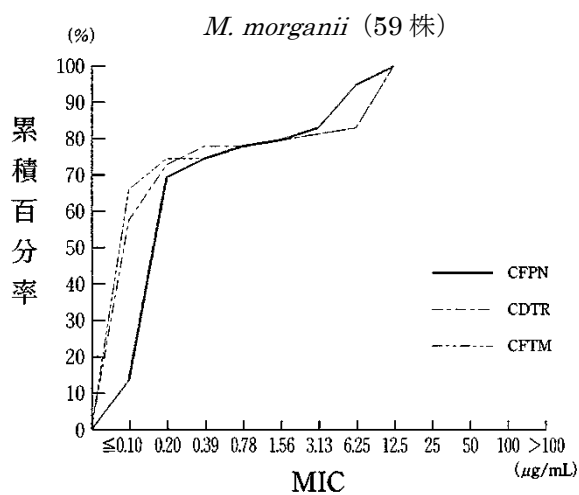
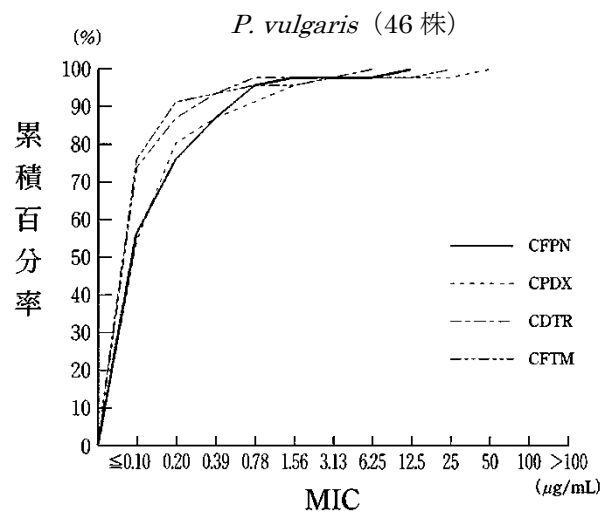
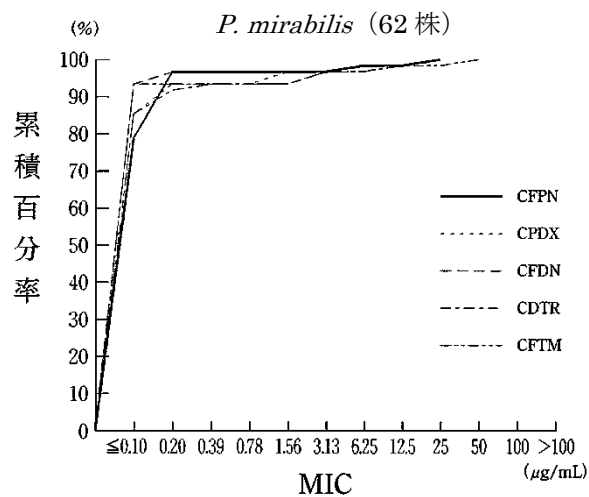
図VI-3 臨床分離株に対するMIC分布 (*in vitro*) (2)



MIC：日本化学療法学会標準測定法（寒天平板希釈法）に準じて測定（2000年臨床分離株）

CFPN：セフカペン、CPDX：セフボドキシム、CFDN：セフジニル、CDTR：セフジトレン、CFTM：セフテラム

図VI-3 臨床分離株に対するMIC分布 (*in vitro*) (3)

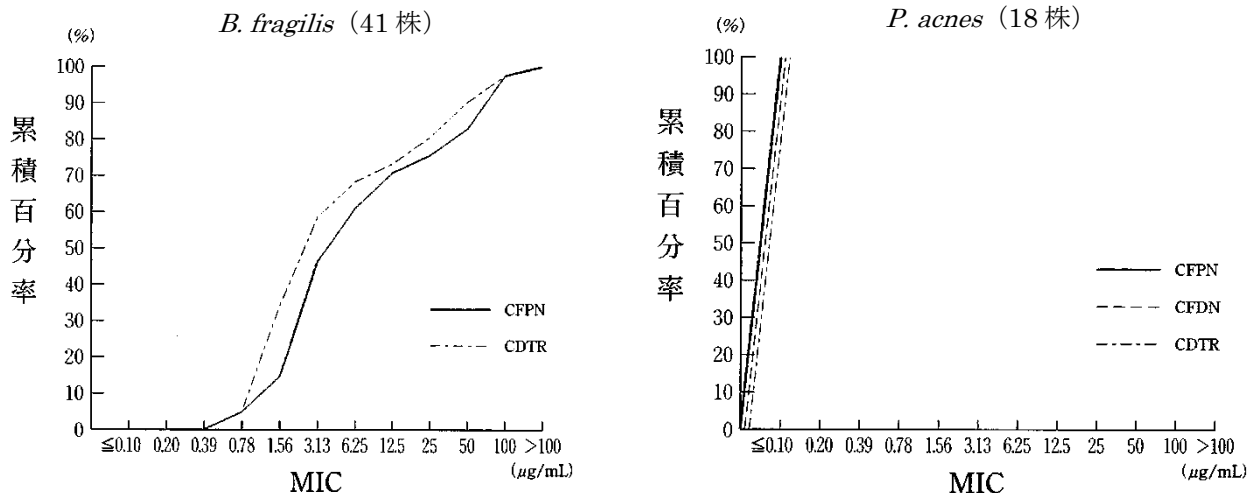


* : ABPC 耐性を含む

MIC : 日本化学療法学会標準測定法 (寒天平板希釈法) に準じて測定 (2000 年臨床分離株)

CFPN : セフカペン、CPDX : セフボドキシム、CFDN : セフジニル、CDTR : セフジトレン、CFTM : セフテラム

図VI-3 臨床分離株に対する MIC 分布 (*in vitro*) (4)



MIC：日本化学療法学会標準測定法（寒天平板希釈法）に準じて測定（2000年臨床分離株）
 CFPN：セフカペン、CFDN：セフジニル、CDTR：セフジトレン

図VI-3 臨床分離株に対するMIC分布（*in vitro*）(5)

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) マウスでの実験的細菌感染症に対する治療効果

グラム陽性菌感染並びにグラム陰性菌感染に対して、CFPN-PIは対照薬に比べ *in vitro* 抗菌活性を反映したバランスのとれた良好な治療効果を示した [22] [23] [24]。

① 腹腔内感染

*E. coli*を感染菌とした腹腔内感染ではCFPN-PIは *in vitro* 抗菌活性に応じた良好な治療効果を示した。

表VI-5 腹腔内感染に対する治療効果

感染菌	薬剤	ED ₅₀ (mg/マウス)	95%信頼限界	MIC (μg/mL)
<i>E. coli</i> C-11	CFPN-PI	0.0063	0.004-0.011	0.008
	CFTM-PI	0.013	0.007-0.022	0.008
	CCL	0.025	0.017-0.037	0.5
	CPDX-PR	0.010	0.006-0.017	0.063
	CFDN	0.020	0.012-0.034	0.063

動物：ICR系雄マウス、4週齢、1群6匹

感染方法：感染菌液（ 6.9×10^6 CFU/マウス）を腹腔内に接種

投与方法：感染1時間後に1回経口投与

判定：感染7日後の生存率からVan der Waerden法でED₅₀を算出

ED₅₀：50%有効量

CFPN-PI：セフカペン ピボキシル、CFTM-PI：セフテラム ピボキシル、CCL：セファクロル、

CPDX-PR：セフポドキシム プロキセチル、CFDN：セフジニル

② 呼吸器感染に対する治療効果

K. pneumoniae を感染菌とした呼吸器感染に対し CFPN-PI は良好な治療成績を示した。

表VI-6 呼吸器感染に対する治療効果

感染菌	薬剤	ED ₅₀ (mg/マウス)	95%信頼限界	MIC (μg/mL)
<i>K. pneumoniae</i> B-54	CFPN-PI	0.131	0.0658-0.261	0.10
	CFTM-PI	0.305	0.151-0.631	0.10
	CCL	3.62	N.C.	0.39
	CFIX	0.0119	0.00701-0.0201	≤0.006

動物：ddY 系雄マウス、1 群 8 匹

感染方法：感染菌液 (10⁹ CFU/mL) を噴霧感染

投与方法：感染直後及び翌日から 1 日 2 回 3 日間の計 7 回経口投与

判定：感染 6 日後の生存率から Probit 法で ED₅₀ 並びに信頼限界を算出

N.C.：(not counted) 算出できず

CFPN-PI：セフカペン ピボキシル、CFTM-PI：セフテラム ピボキシル、CCL：セファクロル、CFIX：セフィキシム

③ 皮下感染に対する治療効果

ペニシリナーゼ (PCase) 産生の *S. aureus* による皮下感染に対する CFPN-PI の ED₅₀ は最も小さく、CFPN-PI の効果はいずれの対照薬よりも 7 倍以上強かった。

表VI-7 皮下感染に対する治療効果

感染菌	薬剤	ED ₅₀ (mg/kg/dose)	95%信頼限界	MIC (μg/mL)
<i>S. aureus</i> SR14 (PCase 産生菌)	CFPN-PI	5.99	1.50-13.7	1.56
	CFTM-PI*	39.7	14.1-303	3.13
	CCL	62.8	N.C.	3.13
	AMPC	>100	N.C.	1.56

動物：ICR 系雌マウス、5 週齢、1 群 8~15 匹

感染方法：感染菌液 (2×10⁸ CFU/マウス) を背部皮下に接種

投与方法：感染 1 及び 5 時間後に 2 回経口投与

判定：感染 48 時間後に膿瘍面積を測定し、薬剤非投与群の平均値を 100%として求めた膿瘍形成抑制率から Probit 法で ED₅₀ 並びに信頼限界を算出

N.C.：(not counted) 算出できず

*：*S. aureus* は承認外菌種

CFPN-PI：セフカペン ピボキシル、CFTM-PI：セフテラム ピボキシル、CCL：セファクロル、AMPC：アモキシシリン

④ 尿路感染に対する治療効果

表VI-8 尿路感染に対する治療効果

感染菌	薬剤	ED ₅₀ (mg/kg/dose)	95%信頼限界	MIC (μg/mL)
<i>P. mirabilis</i> SR434	CFPN-PI	1.23	0.72-2.10	0.20
	CFTM-PI	0.85	0.44-1.60	0.10
	CCL	15.0	3.71-15.3	3.13
	AMPC	4.31	2.49-7.59	1.56

動物：ICR 系雌マウス、5 週齢、1 群 10~15 匹

感染方法：感染菌液 (1~2×10³ CFU/マウス) を経尿道的に膀胱内に接種

投与方法：感染 6 時間後及び翌日から 1 日 2 回 3 日間の計 7 回経口投与

判定：感染 4 日後の腎内菌数が 10⁴ CFU/g 未満を有効とし、各投与量群の有効率から Logit 法で ED₅₀ 並びに信頼限界を算出

CFPN-PI：セフカペン ピボキシル、CFTM-PI：セフテラム ピボキシル、CCL：セファクロル、AMPC：アモキシシリン

2) β ラクタマーゼに対する安定性 (*in vitro*)

E. coli ML 1410 の産生するペニシリナーゼを除く各種ペニシリナーゼに安定であった。一方各種のセファロスポリナーゼに対しては安定であったが *F. odoratum* や *X. maltophilia* の産生するオキシイミノセファロスポリナーゼに対しては他の対照薬と同様に不安定であった [13] [15]。

表VI-9 ペニシリナーゼに対する安定性

産生株	相対最大加水分解速度 (%) *					
	CFPN	CFTM	CTM ^{#1}	CCL	CFIX	CER ^{#2}
<i>K. pneumoniae</i> GN 69	0.031	0.31	9.8	8.0	<0.01	100
<i>K. oxytoca</i> SR 537	0.23	7.1	0.66	7.1	0.081	100
<i>E. coli</i> W3110 (RTEM)	0.02	0.16	20	22	0.019	100
<i>E. coli</i> ML 1410 (RGN 238)	2.1	53	3.5	68	8.7	100

* : CER^{#2} の V_{max} (最大加水分解速度) を 100 としたときの相対値

CFPN : セフカペン、CFTM : セフテラム、CTM^{#1} : セフォチアム、CCL : セファクロル、CFIX : セフィキシム、CER^{#2} : セファロリジン

#1 : CTM の経口剤は販売中止

#2 : CER は販売中止

表VI-10 セファロスポリナーゼに対する安定性

産生株	相対加水分解速度 (%) *1				
	CFPN	CFTM	CCL	CFIX	CER [#]
セファロスポリナーゼ					
<i>E. coli</i> GN 5482	0.2	0.1	356	1.1	100
<i>E. cloacae</i> GN 7471	0.4	0.3	85 ^{*2}	0.3 ^{*2}	100
<i>C. freundii</i> GN 7391	0.1	0.2	31 ^{*2}	0.2 ^{*2}	100
オキシイミノセファロスポリナーゼ					
<i>K. oxytoca</i> GN 10650	1.2	0.2	116	6.7	100
<i>F. odoratum</i> GN 14053	833 ^{*2}	244 ^{*2}	261 ^{*2}	156 ^{*2}	100
<i>X. maltophilia</i> GN 12873 (L-1)	328 ^{*2}	70 ^{*2}	179 ^{*2}	64 ^{*2}	100

*1 : 100 μ mol/L の基質の加水分解速度を測定し、CER[#]を 100 とした相対値

*2 : 承認外菌種

CFPN : セフカペン、CFTM : セフテラム、CCL : セファクロル、CFIX : セフィキシム、CER[#] : セファロリジン

: CER は販売中止

3) PBP に対する親和性 (*in vitro*) [12] [13]

表VI-11 *S. aureus* ATCC 25923 のPBP に対するCFPN、CCL の親和性

薬剤 \ PBP	(IC ₅₀ , µg/mL) *			
	1	2	3	4
CFPN	0.12	0.05	0.18	>25
CCL	0.15	3.13	<0.05	>25

* : ¹⁴C-標識 PCG の PBP への結合を 50% 阻害するのに必要な薬剤濃度
 CFPN : セフカペン、CCL : セファクロル

表VI-12 *E. coli* K12 のPBP に対するCFPN、CCL の親和性

薬剤 \ PBP	(IC ₅₀ , µg/mL) *						
	1a	1bs	2	3	4	5	6
CFPN	0.15	1.05	2.3	<0.025	12.5	>12.5	>12.5
CCL	1.15	12.5	>50	1.7	0.87	>50	>50

* : ¹⁴C-標識 PCG の PBP への結合を 50% 阻害するのに必要な薬剤濃度
 CFPN : セフカペン、CCL : セファクロル

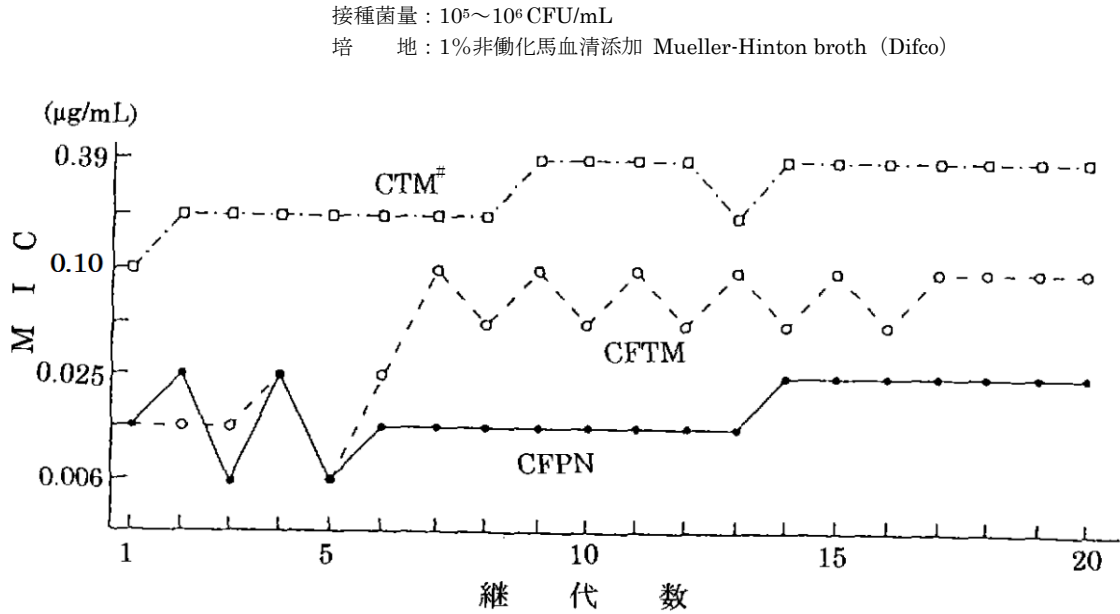
表VI-13 *P. vulgaris* 33 のPBP に対するCFPN、CFTM の親和性

薬剤 \ PBP	(IC ₅₀ , µg/mL) *					
	1a	1b	2	3	4	5
CFPN	<0.1	1.1	1.2	<0.1	1.4	>12.5
CFTM	>12.5	7.5	2.0	<0.1	2.5	>12.5

* : ¹⁴C-標識 PCG の PBP への結合を 50% 阻害するのに必要な薬剤濃度
 CFPN : セフカペン、CFTM : セフテラム

4) 試験管内耐性獲得 (*in vitro*)

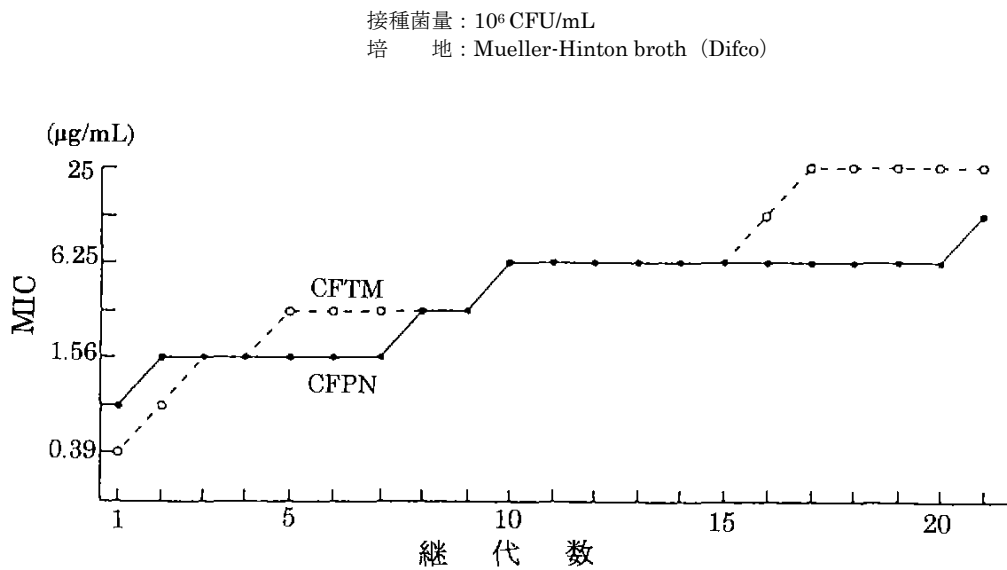
S. pneumoniae Type I 株に CFPN を作用させると 13 代継代培養しても耐性化はみられず、14 代目で MIC 値は 2 倍上昇した程度であった。CFTM を作用させた場合には 7 代継代培養すると MIC 値は 8 倍上昇し、以後その状態が続いた [25]。



CTM# : セフォチアム、CFTM : セフテラム、CFPN : セフカペン
: CTM の経口剤は販売中止

図VI-4 *S. pneumoniae* Type I に対する継代培養

E. coli NIHJ JC-2 株は CFPN 存在下で、21 代継代培養しても 16 倍の MIC 上昇にとどまり、CFTM の 64 倍上昇に比べ耐性化しにくい傾向がみられた [25]。



CFTM : セフテラム、CFPN : セフカペン

図VI-5 *E. coli* NIHJ JC-2 に対する継代培養

5) 連続経口投与時のヒト腸内細菌叢に及ぼす影響

健康成人男性に CFPN-PI を 1 回 150 mg (力価) 1 日 3 回 (5 例) 及び 1 回 300* mg (力価) 1 日 2 回* (6 例)、8 日間食後連続経口投与した第 I 相試験において、ヒト腸内細菌叢に及ぼす影響について検討した。腸内細菌叢は 150 mg (力価) 投与群及び 300* mg (力価) 投与群のいずれにおいても同様の推移を示した。投与期間中好気性菌においては *Enterobacteriaceae*、*Streptococci* の減少、*Enterococci* の増加がみられたが総菌数の変動はほとんどみられなかった。一方、嫌気性菌においては、特に糞便中の β ラクタマーゼ非活性者において、投与中に *Bacteroidaceae* をはじめとする各種嫌気性菌生菌数及び総菌数の減少がみられた。しかし投与終了後 7~14 日目には好気性菌、嫌気性菌とも投与前の菌数に回復した [6]。(「図 VI-6 連続経口投与時の腸内細菌叢の変動 [健康成人男性、CFPN-PI 300* mg (力価) \times 2 回*/日・8 日間食後経口投与]」参照)

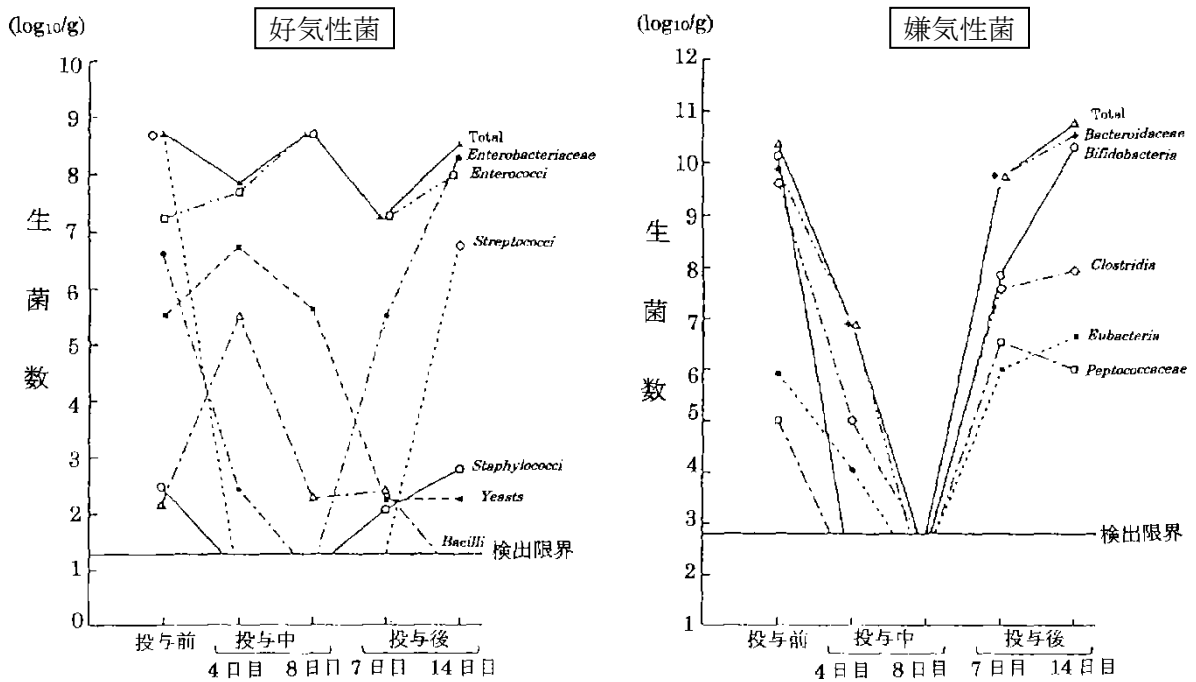
小児では感染症の男児 5 例 (年齢 2 歳 4 ヶ月~9 歳 3 ヶ月; 体重 12.0~42.0 kg) に小児用細粒 1 回 2.3~6.0 mg/kg (力価) ** を 1 日 3 回、5~11 日間経口投与したが、糞便中の細菌叢の変化は症例により若干ばらつきがみられ、5 例中 3 例において主要な好気性菌、嫌気性菌が著明に減少し、好気性総菌数の軽度減少、嫌気性総菌数の著明な減少がみられたものの投与終了後 2~5 日で速やかな回復がみられた。他の 2 例では主要な好気性菌、嫌気性菌の菌数に大きな変動はみられなかった [26]。これらの変化の有無は糞便中の β ラクタマーゼ活性との間に相関関係がみられた [6] [26]。

* : 承認外用法・用量 (「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照)

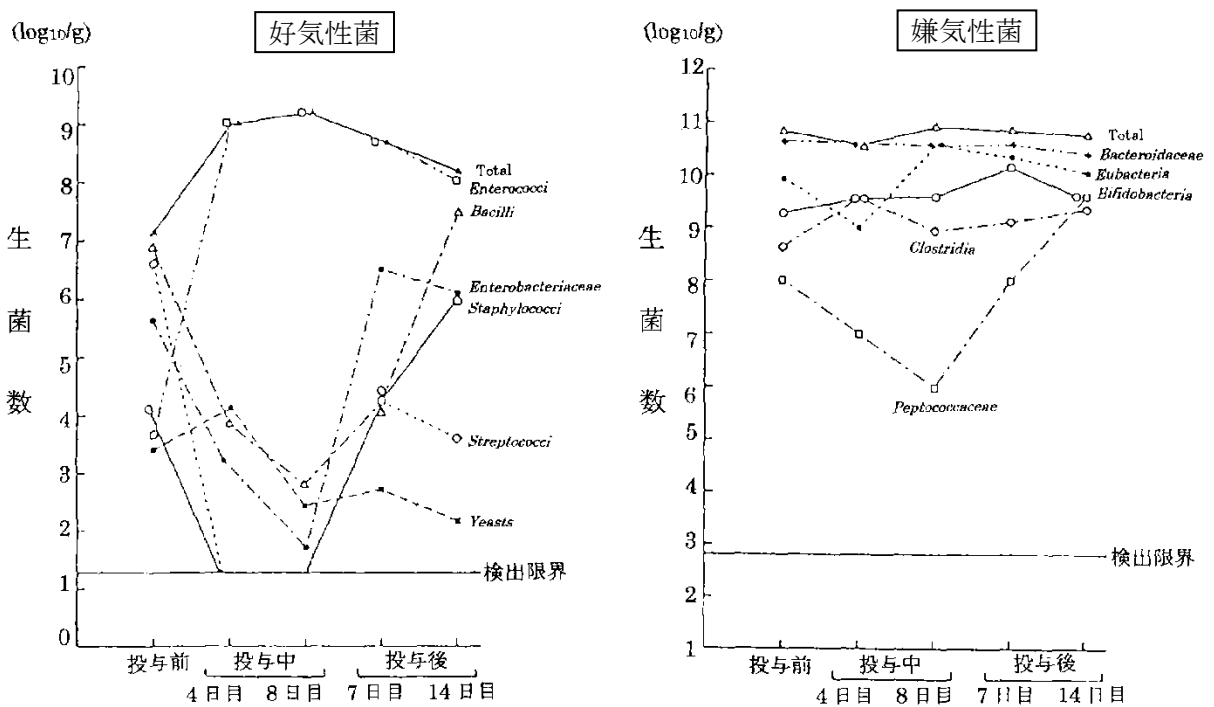
** : 一部に承認外用法・用量を含む (「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照)

健康成人男性 6 例に CFPN-PI 300* mg (力価) × 2 回*/日・8 日間食後連続経口投与時における、糞便中の β ラクタマーゼ非活性者及び β ラクタマーゼ活性者各 1 例での腸内細菌叢の変動の結果を下図に示した [6]。

① 糞便中 β ラクタマーゼ非活性者 (1 例)



② 糞便中 β ラクタマーゼ活性者 (1 例)



図VI-6 連続経口投与時の腸内細菌叢の変動〔健康成人男性、CFPN-PI 300* mg (力価) × 2 回*/日・8 日間食後経口投与〕

* : 承認外用法・用量 (「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照)

(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

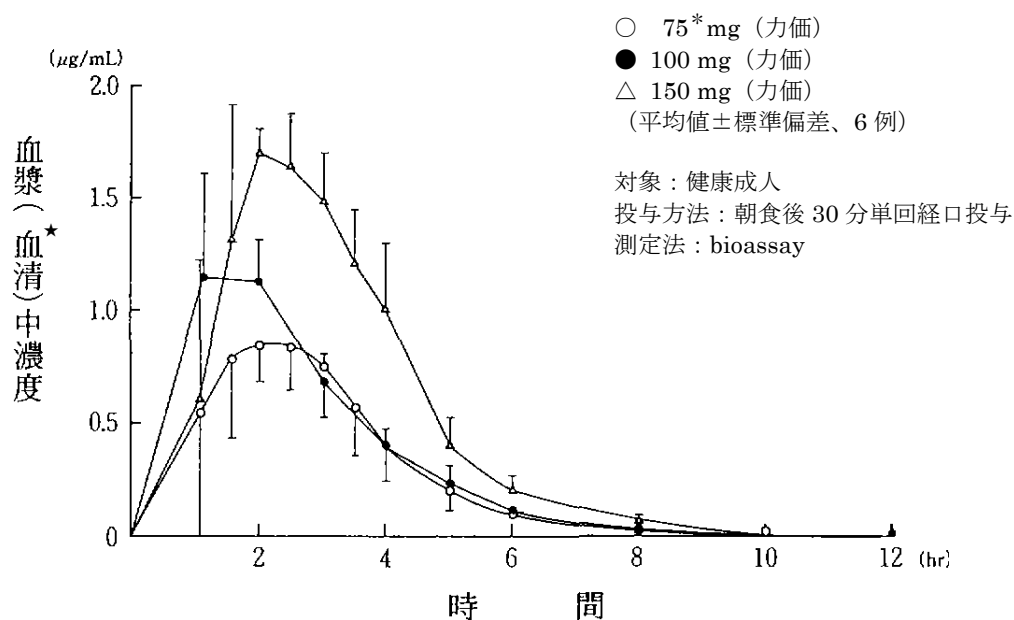
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人単回経口投与

健康成人に CFPN-PI を朝食後 30 分単回投与したときの CFPN の血清中、血漿中濃度を図 VII-1、薬物動態パラメータを表 VII-1 に示す。最高血清中／血漿中濃度到達時間 (T_{max}) はいずれの投与量でも 1~2 時間前後にみられ、 C_{max} 、AUC はいずれも用量に比例して増加した。いずれの投与量でも $T_{1/2}$ は約 1 時間であり体内動態の線形性が示された [6] [27]。



(★:100 mg 投与例)

図 VII-1 CFPN-PI を朝食後 30 分単回経口投与時の CFPN の血漿 (血清) 中濃度

表 VII-1 CFPN-PI を朝食後 30 分単回経口投与時の CFPN の薬物動態パラメータ

投与量 [mg (力価)]	例数	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	T_{max} (hr)	AUC_{0-10} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	$T_{1/2}$ (hr)
75*	6	1.04 ± 0.21	2.1 ± 0.9	3.00 ± 0.38	0.88 ± 0.10
100 注	6	1.28 ± 0.33	1.3 ± 0.5	3.86 ± 0.52**	1.01 ± 0.11
150	6	1.82 ± 0.10	2.2 ± 0.5	5.79 ± 0.66	1.09 ± 0.21

(測定法：bioassay) (平均値±標準偏差)

AUC_{0-10} ：投与後 0 から 10 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積

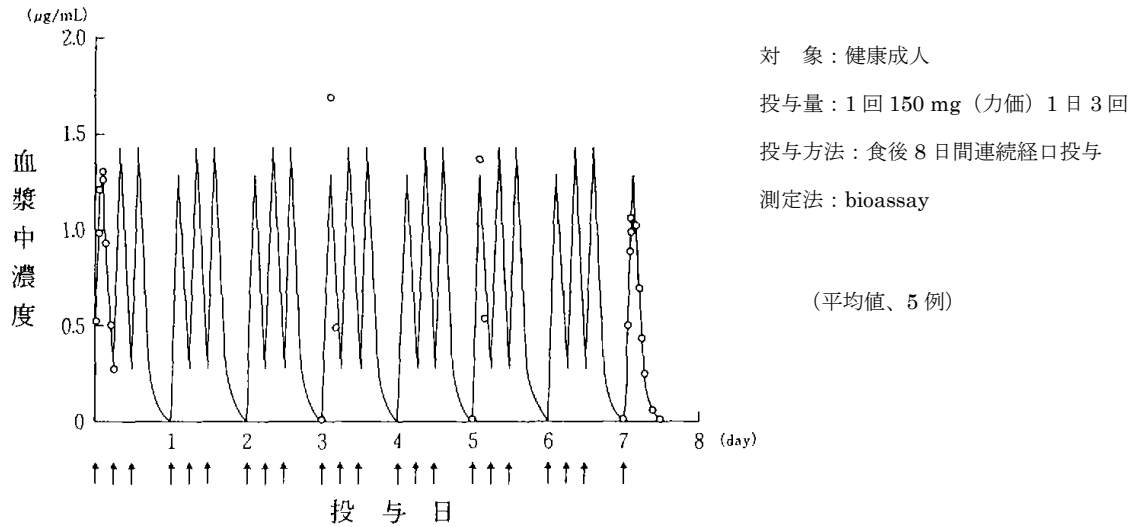
※： AUC_{0-12} ：投与後 0 から 12 時間までの血清中濃度-時間曲線下面積

注：100 mg (力価) のみ異なる被験者群による。

*：承認外用法・用量（「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

2) 健康成人反復経口投与

初回投与量と最終回投与後の血漿中濃度を比較すると T_{max} 、 $T_{1/2}$ はほぼ一定であるが、反復投与によって吸収率がやや低下し、血漿中濃度もやや低下していた。蓄積性は認められなかった [6]。



図VII-2 健康成人へのCFPN-PI反復経口投与での血漿中濃度

表VII-2 健康成人へのCFPN-PI反復経口投与での薬物動態パラメータ

投与条件	例数	投与回数	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T_{max} (hr)	AUC_{0-6} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	$T_{1/2}$ (hr)
150 mg (力価) 1日 3回	5	1投目	1.43 ± 0.32	2.5 ± 0.5	4.62 ± 0.99	1.18 ± 0.24
		22投目	1.27 ± 0.38	2.8 ± 1.4	3.85 ± 0.95	1.20 ± 0.35

AUC_{0-6} : 投与後0から6時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (測定法: bioassay) (平均値 \pm 標準偏差)

(3) 中毒域

該当資料なし

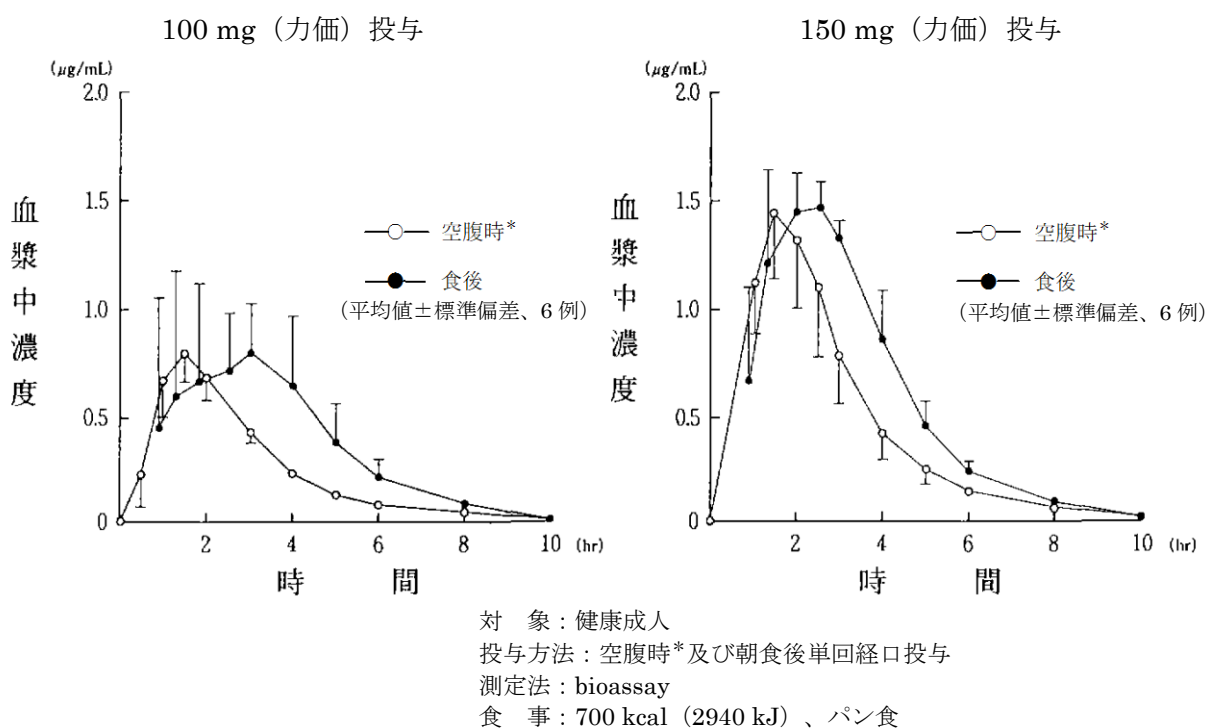
(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響 [食事：700 kcal (2940 kJ)、パン食]

空腹時*投与試験で100 mg (力価)、150 mg (力価)を投与した被験者に、朝食後30分に同用量投与後のC_{max}は高くなる傾向を示し、AUCは有意に増大した。

(paired t 検定：p<0.05)

CFPN-PIは食後投与により吸収率が増大するものと思われる。これらの成績を反映して、臨床試験は食後で行った [6]。



図VII-3 空腹時*及び食後にCFPN-PIを経口投与時のGFPNの血漿中濃度

表VII-3 空腹時*及び食後にCFPN-PIを経口投与時のGFPNの薬物動態パラメータ

投与量 [mg (力価)]	例数	投与条件	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (hr)	AUC ₀₋₁₀ (µg·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
100	6	空腹時*	0.79 ± 0.16	1.4 ± 0.2	2.27 ± 0.35	1.03 ± 0.15
		食後	1.08 ± 0.27	2.5 ± 1.0	3.32 ± 0.44	1.10 ± 0.29
150	6	空腹時*	1.55 ± 0.23	1.6 ± 0.4	4.34 ± 0.70	0.99 ± 0.20
		食後	1.56 ± 0.12	2.3 ± 0.5	5.36 ± 0.46	1.21 ± 0.15

食事：700 kcal (2940 kJ)、パン食

(測定法：bioassay) (平均値±標準偏差)

*：承認外用法・用量（「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

2) 併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

表Ⅶ-4 健康成人の薬物動態パラメータ（フロモックス錠）^[28]

投与方法	例数	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (hr)	AUC ₀₋₁₀ (μg・hr/mL)	T _{1/2} (hr)	K _{ab} (hr ⁻¹)	K _{el} (hr ⁻¹)	Vd/F (L)
食直後 200* mg (力価) 単回投与	6	2.39	2.83	8.22	1.06	1.55	0.66	43.5
食後 30 分 200* mg (力価) 単回投与		2.44	3.17	7.66	0.96	1.51	0.82	37.5

K_{ab} : 吸収速度定数

(測定法 : bioassay) (平均値)

K_{el} : 消失速度定数

* : 承認外用法・用量（「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

「表Ⅶ-4 健康成人の薬物動態パラメータ（フロモックス錠）」参照

(3) 消失速度定数

「表Ⅶ-4 健康成人の薬物動態パラメータ（フロモックス錠）」参照

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

「表Ⅶ-4 健康成人の薬物動態パラメータ（フロモックス錠）」参照

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

ラットでは小腸のいずれの部位からも吸収されるが、小腸上部からの吸収が最も良好であった。経口投与後の吸収率は非絶食群で 35%、絶食群で 25%と推定された [29]。

表Ⅶ-5 ラット及びイヌにおける CFPN-PI 単回投与後の薬物動態パラメータ

動物種	投与方法	n	食餌	C _{max} ($\mu\text{gEq/mL}$)	T _{max} (hr)	AUC ₀₋₂₄ ($\mu\text{gEq} \cdot \text{hr/mL}$)	T _{1/2} (hr)
ラット (SD系)	経口	4	絶食	1.7	0.5	5.12	1.31
	経口	5	非絶食	2.4	0.5	7.09	0.80
	静脈内	4	非絶食	—	—	20.51	0.63
イヌ (ビーグル)	経口	3	絶食	5.76	1.0	33.00	1.71

(測定法：液体シンチレーションカウンター法) (平均値)

投与量：ラット；thiazole-¹⁴C-標識 CFPN-PI 20 mg (力価) /kg 経口投与、¹⁴C-標識 CFPN-Na 20 mg (力価) /kg 静脈内投与

イヌ；thiazole-¹⁴C-標識 CFPN-PI 20 mg (力価) /kg 経口投与

AUC₀₋₂₄：投与後 0 から 24 時間までの血中濃度-時間曲線下面積

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

妊娠 19 日目のラット (SD 系) に thiazole-¹⁴C-標識 CFPN-PI 20 mg (力価) /kg を単回経口投与後の母体血液、組織、及び子宮、卵巣、胎盤中放射能濃度は非妊娠ラットの約 2 倍を示したが、これらの母体血漿中濃度に対する比率は、非妊娠ラットと同様に低い値であった。胎児全身及び各組織内放射能濃度も低いことから CFPN の胎盤通過性、胎児移行性は共に低いと思われる [30]。

(3) 乳汁への移行性

[フロモックス錠 (成人) のデータ]

産褥婦人 (4 例) に CFPN-PI 200* mg (力価) 投与時の血清中濃度は、2 時間後にピーク値 $3.08 \pm 0.07 \mu\text{g/mL}$ (平均値 \pm 標準偏差) を示したが、乳汁濃度はいずれも検出限界 ($0.01 \mu\text{g/mL}$) 以下であり、乳汁移行は認められなかった [31]。

*：承認外用法・用量 (「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照)

(4) 髄液への移行性

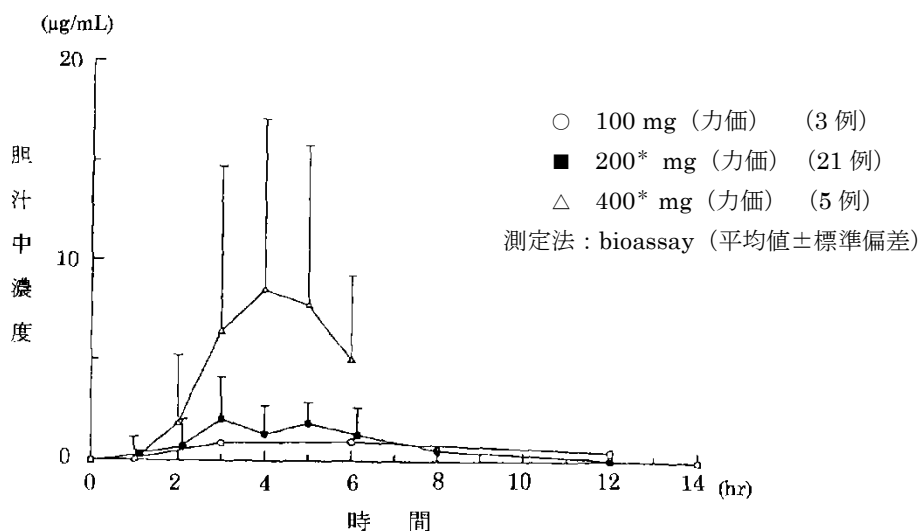
該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

[フロモックス錠 (成人) のデータ]

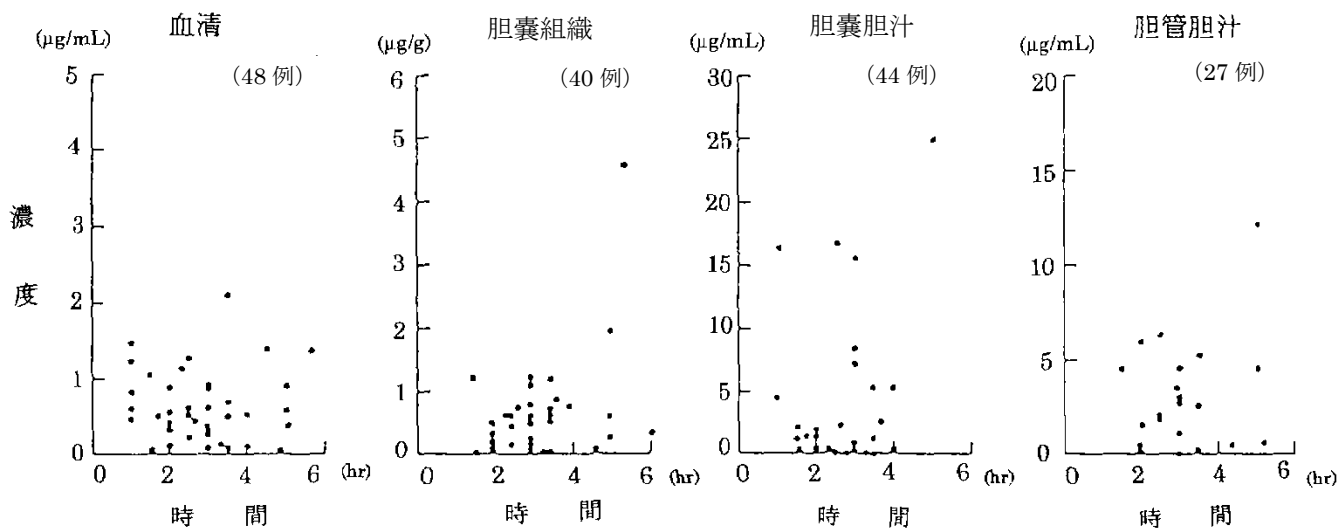
1) 胆汁及び胆嚢組織内濃度

CFPN-PI 経口投与時の CFPN の胆汁中濃度はばらつきが大きいと投与量に対応して濃度が上昇した。200* mg (力価) 投与時、胆汁中濃度がピークになる 3~6 時間にかけて胆汁/血清中濃度比は 1.4~2.5 であった。200* mg (力価) 投与時の胆嚢組織中濃度は血清中と同程度の濃度で推移したが、胆嚢胆汁及び胆管胆汁中では数倍高く推移した [32] [33] [34] [35] [36] [37] [38]。



* : 承認外用法・用量 (「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照)

図VII-4 CFPN-PI 投与時の CFPN の胆汁中濃度



(測定法 : bioassay)

図VII-5 CFPN-PI 200* mg (力価) 投与時の CFPN の胆嚢組織及び胆汁中濃度

* : 承認外用法・用量 (「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照)

2) 喀痰中濃度

呼吸器感染症の患者に CFPN-PI 200* mg (力価) を投与し、経時的に測定した CFPN の最高喀痰中濃度は最高血清中濃度の 4~8%であり、CFPN の喀痰移行性は良好と考えられる [39]。

表VII-6 呼吸器感染症患者に CFPN-PI 200* mg (力価) を投与時の CFPN の喀痰中濃度

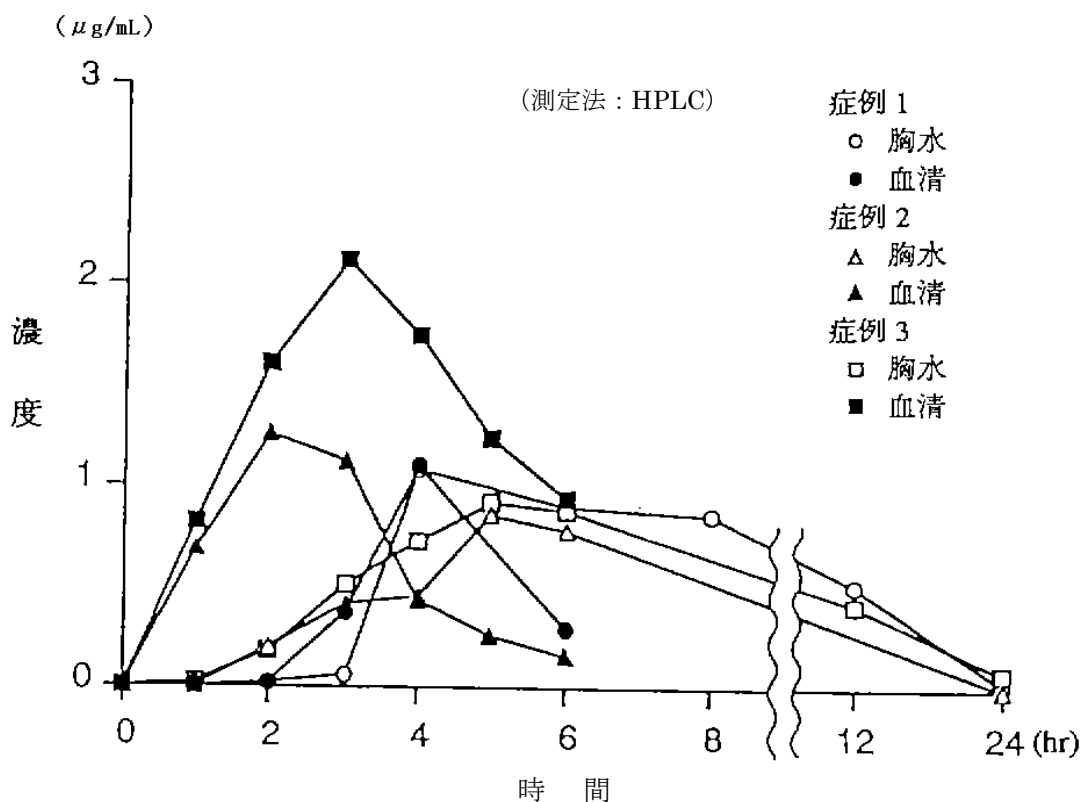
患者 No.	最高血清中濃度 (μg/mL)	最高喀痰中濃度 (μg/mL)	喀痰/血清×100 (%)
1	2.40	0.20	8.33
2	2.60	0.12	4.62
3	2.50	0.11	4.40

(測定法: bioassay)

*: 承認外用法・用量 (「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照)

3) 胸水中濃度

がん性胸膜炎患者に CFPN-PI 200* mg (力価) を投与したときの CFPN 胸水中濃度は血清中濃度よりやや遅れてピークに達するが、ピーク値における胸水中濃度は血清中濃度の 75%と高く、胸水への良好な移行性が示された。更に、投与後 6 時間以降では血清中濃度より高く推移し、胸水からの消失は遅く、24 時間後にも検出された [40]。



図VII-6 がん性胸膜炎患者に CFPN-PI 200* mg (力価) を投与時の CFPN 胸水中濃度

*: 承認外用法・用量 (「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照)

4) 肺組織内濃度

肺切除術前に CFPN-PI 200* mg (力価) の投与を受けた患者から、同時に採取した肺組織中濃度は血清中濃度の約 40% であり、比較的良好な肺組織への移行が認められた [32]。

表Ⅶ-7 肺切除時に CFPN-PI 200* mg (力価) を投与時の CFPN の肺組織中濃度

患者 No.	血清中濃度 (µg/mL)	肺組織内濃度 (µg/g)	肺組織/血清×100 (%) **2
1	0.17	0.10	58.8
2	0.33	0.08	24.2
3	0.60	0.17	28.3
4**1	1.04	0.35	33.7
4**1	0.92	0.28	30.8
5	0.25	0.11	44.0
6	0.17	0.09	52.9
7	0.57	0.32	56.1
8	0.27	0.19	70.4
9	0.27	0.12	44.4
10	0.17	0.09	52.9
11	0.39	0.13	33.3
12	0.52	0.23	44.2
13	0.44	0.21	47.7
14	0.30	0.13	39.4

※1：患者 No. 4 については 2 回測定

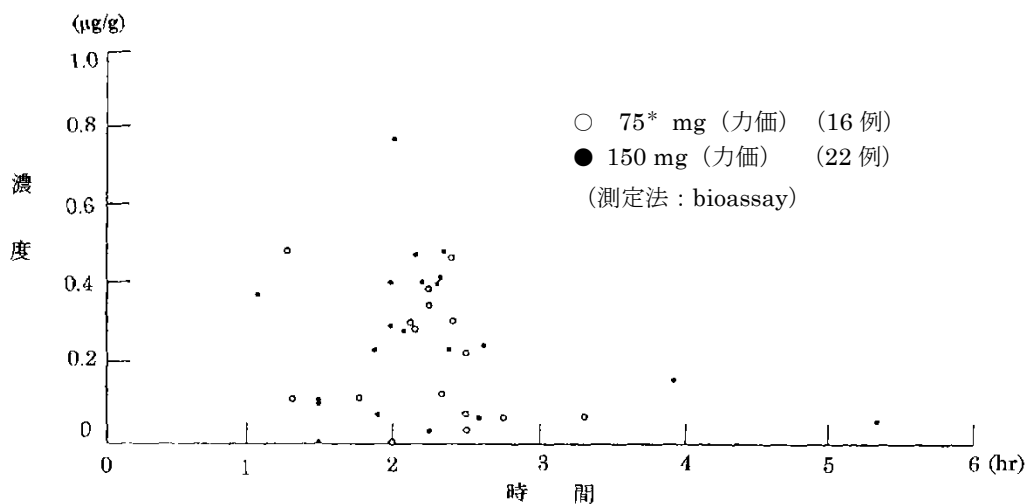
(測定法：bioassay)

※2：全測定例の平均値±標準偏差；44.1±12.4 (%)

*：承認外用法・用量（「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

5) 皮膚組織内濃度

皮膚科における CFPN-PI 75* mg (力価)、150 mg (力価) 投与時の CFPN の皮膚組織内濃度はばらつきが大きく、用量相関性も明瞭ではないが、血中濃度と同様に約 2 時間後に最も高くなる傾向であり、150 mg (力価) 投与症例で最も高濃度の 0.77 µg/g が観察された [41] [42] [43] [44]。



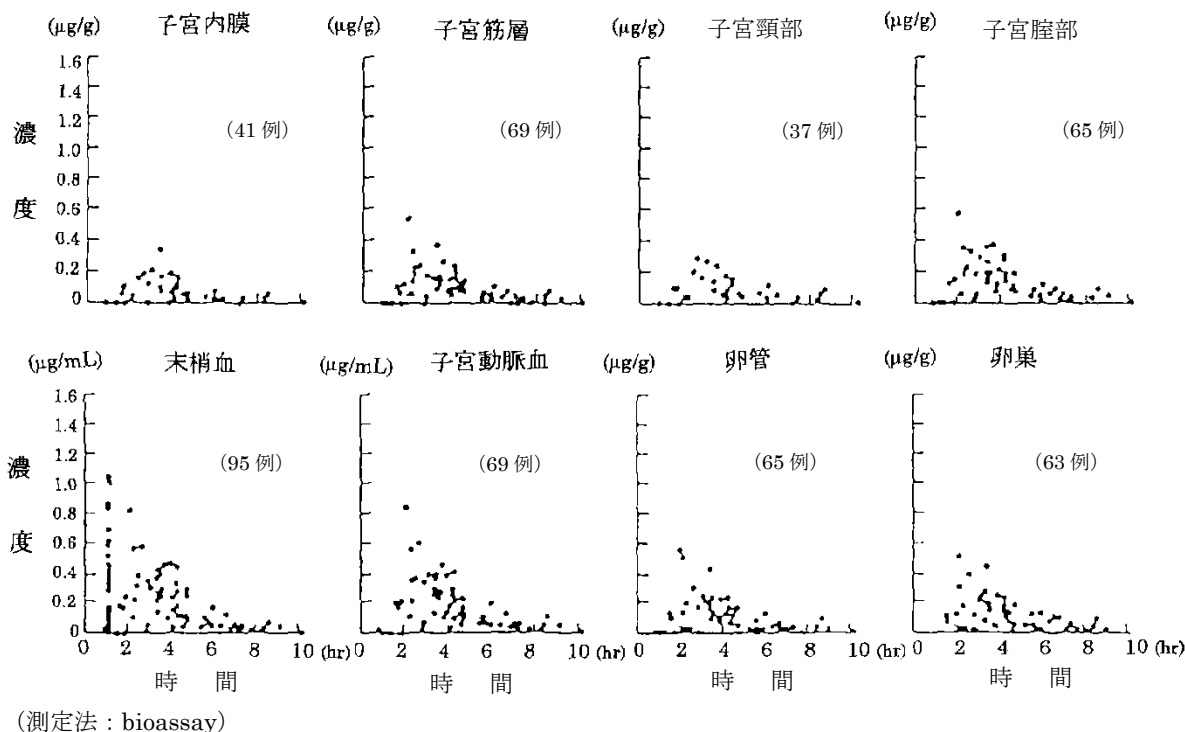
*：承認外用法・用量（「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

図Ⅶ-7 皮膚疾患患者に CFPN-PI を投与時の CFPN の皮膚組織内濃度

6) 子宮及び子宮付属器内濃度

子宮筋腫等で子宮全摘術を受ける患者に CFPN-PI 100 mg (力価)、200* mg (力価) を術前投与し血清中及び摘出した子宮、子宮付属器組織中 CFPN の濃度を測定した。症例間のばらつきは大きい、血清中、各組織間では濃度に著しい差は認められず、一様に分布すると思われる。組織中濃度は子宮動脈血中濃度のほぼ 1/2 程度で、パラレルに推移していた [31] [45] [46] [47] [48] [49] [50]。

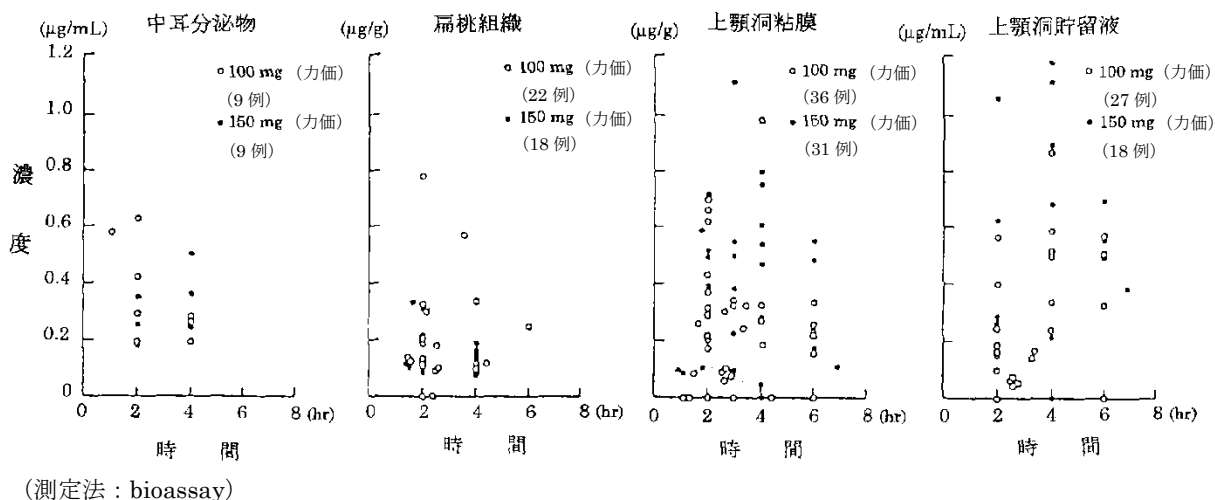
* : 承認外用法・用量 (「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照)



図Ⅶ-8 子宮全摘術時に CFPN-PI 投与時の CFPN の子宮組織中濃度 [投与量 : 100 mg (力価)]

7) 耳鼻咽喉科領域組織

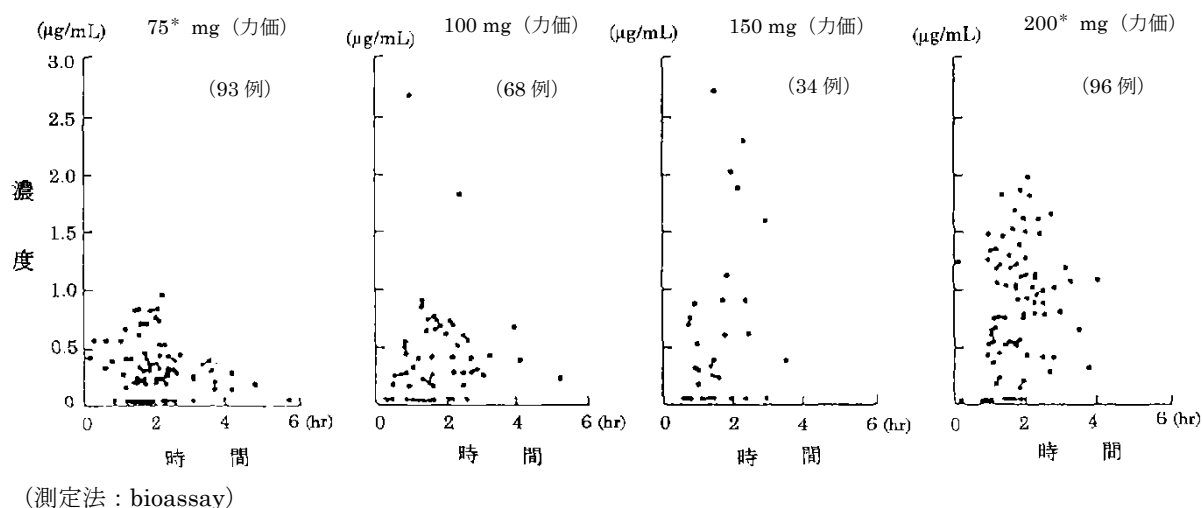
CFPN-PI 100 mg (力価)、150 mg (力価) 投与時の CFPN の各組織中濃度にはばらつきがみられたが、扁桃、中耳分泌液中では血清中濃度のほぼ 1/2、上顎洞粘膜、上顎洞貯留液中では同程度の濃度であり、いずれも良好な移行性を示した [51] [52] [53] [54] [55] [56]。



図Ⅶ-9 耳鼻咽喉科領域の患者に CFPN-PI 投与時の CFPN の組織内濃度

8) 抜歯創貯留液中濃度

抜歯予定患者に CFPN-PI を投与時の CFPN の抜歯創貯留液中濃度は 75* mg (力価)、100 mg (力価) 投与に比べ、150 mg (力価) 投与では高濃度を示した [57]。



(測定法 : bioassay)

* : 承認外用法・用量 (「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照)

図VII-10 CFPN-PI 投与時の抜歯創貯留液中濃度

9) 口腔内嚢胞壁内濃度

CFPN-PI 200* mg (力価) を投与時の CFPN の口腔内嚢胞壁内濃度は血清中濃度の平均 54% であり、良好な移行性が認められた [57]。

* : 承認外用法・用量 (「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照)

表VII-8 口腔内疾患患者に CFPN-PI を投与時の CFPN の口腔内嚢胞壁内濃度

患者 No.	血清中濃度 (µg/mL)	口腔内嚢胞壁内濃度 (µg/g)	組織/血清×100 (%) *
1	0.75	0.28	37.3
2	1.23	0.37	30.1
3	0.47	1.00	212.8
4	1.69	0.53	31.4
5	0.50	<0.08	—
6	1.76	0.15	8.5
7	1.86	0.57	30.6
8	1.20	0.52	43.3
9	0.15	0.14	93.3
10	1.57	0.71	45.2
11	0.54	<0.08	—
12	1.11	0.33	29.7
13	1.03	0.57	55.3
14	1.12	0.30	26.8
15	0.51	0.18	35.3
16	0.41	0.26	63.4
17	0.77	0.47	61.0
18	0.55	0.31	56.4

(測定法 : bioassay)

※ : 組織/血清×100 (%) の平均値±標準偏差 ; 53.8±46.7 (口腔内嚢胞壁内濃度が側定限界以下の 2 例を除く 16 例)

10) その他

① 単回経口投与後の組織内放射能濃度

雄ラット (SD 系) に thiazole-¹⁴C-標識 CFPN-PI 20 mg (力価) /kg 経口投与後の組織内放射能濃度は、1 時間後に最高値を示し、腎臓が最も高く、次に肝臓が高かった。その他の組織では血漿中濃度より低かった [30]。

表Ⅶ-9 組織内放射能濃度 [投与量 : 20 mg (力価) /kg]

組織	放射能濃度 (μgEq/mL or g)			
	1 時間	4 時間	8 時間	24 時間
血漿	3.01	0.75	0.20	0.12
全血	1.75	0.50	0.17	0.11
眼球	0.34	0.12	0.05	0.04
心臓	0.48	0.17	0.10	0.06
肺	1.24	0.39	0.19	0.14
肝臓	3.59	1.07	0.50	0.35
腎臓	15.24	5.51	1.02	0.50
脾臓	0.34	0.15	0.10	N.D.
骨格筋	0.31	0.11	0.07	0.04
皮膚	1.31	0.47	0.14	0.08
前立腺	0.63	0.16	0.12	0.05

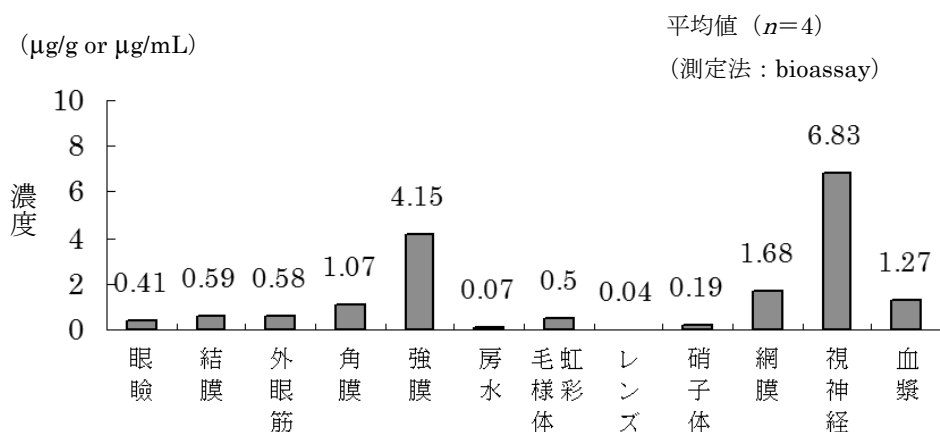
平均値 (n=3)、N.D.: 検出限界以下 (測定法: 液体シンチレーションカウンター法)

② 反復経口投与後の組織内放射能濃度

雄ラット (SD 系) に thiazole-¹⁴C-標識 CFPN-PI 20 mg (力価) /kg を 1 日 2 回、連続 15 回経口投与後の組織内放射能濃度は、甲状腺、副腎が単回投与時に比べて高い濃度を示した以外は単回投与とほぼ同程度の濃度であり、蓄積性もみられなかった [30]。

③ 眼組織内濃度

ウサギ (JW-NIBS 系) に CFPN-PI 20 mg (力価) /kg を経口投与後 2 時間の眼組織では、bioassay によると強膜、視神経に高濃度の CFPN が検出され、その他の組織にも移行が認められた [58]。



図Ⅶ-11 眼組織内濃度 (白色ウサギ)

ウサギ (有色ウサギ) に CFPN-PI 20 mg (力価) /kg を経口投与した場合も、HPLC での測定によると、ピーク値として涙液 0.92、角膜 0.84、房水 0.21 $\mu\text{g/mL}$ (g) の濃度が認められた。なお、虹彩、毛様体、硝子体、水晶体では検出限界以下であったことから、CFPN のメラニンへの吸着は低いものと思われる [58]。

(6) 血漿蛋白結合率

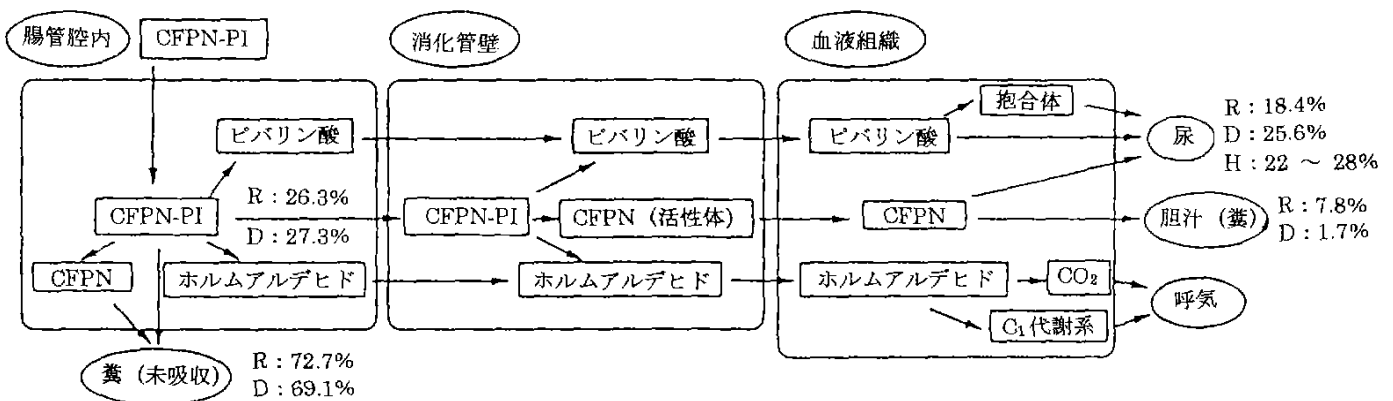
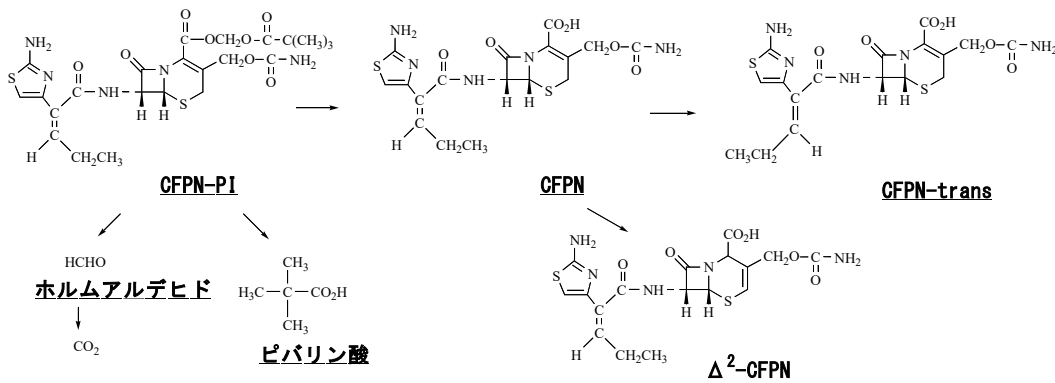
健康成人での血清蛋白結合率は、血清中濃度 1~4 $\mu\text{g/mL}$ の範囲で約 45% とほぼ一定であった [6]。(限外ろ過法)

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

1) CFPN-PI の代謝部位・代謝経路

CFPN-PI 塩酸塩水和物は吸収時に腸管壁のエステラーゼにより加水分解され、抗菌活性体である CFPN となり、その代謝物としては Δ^2 -CFPN、CFPN-trans が推定されている。なお、ピバロイルオキシメチル側鎖はホルムアルデヒドとピバリン酸に分解される [6]。



数値は CFPN-PI 又は CFPN の投与量に対する割合を示す。

投与量は、ラット、イヌは絶食後 20 mg (力価) /kg、ヒトは空腹時 50~200 mg (力価)

R: ラット、D: イヌ、H: ヒト

図VII-12 CFPN-PI の代謝経路

2) 尿、胆汁中代謝物

ラット (SD 系) に thiazole-¹⁴C-標識 CFPN-PI を経口投与した後の尿と胆汁の薄層クロマトーオートラジオグラムで、尿中には代謝物はほとんど認められなかった。胆汁中には CFPN-trans や構造不明の高極性代謝物が認められたが、これらの投与量に対する割合は低かった。各種動物に CFPN-PI を経口投与後の薄層クロマトーバイオオートグラムでも、いずれの動物の尿においても CFPN に由来する抗菌スポットのみが認められ、その他の活性代謝物は検出されなかった。CFPN が代謝を受ける割合は極めて低いと思われる [14] [29]。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

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活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

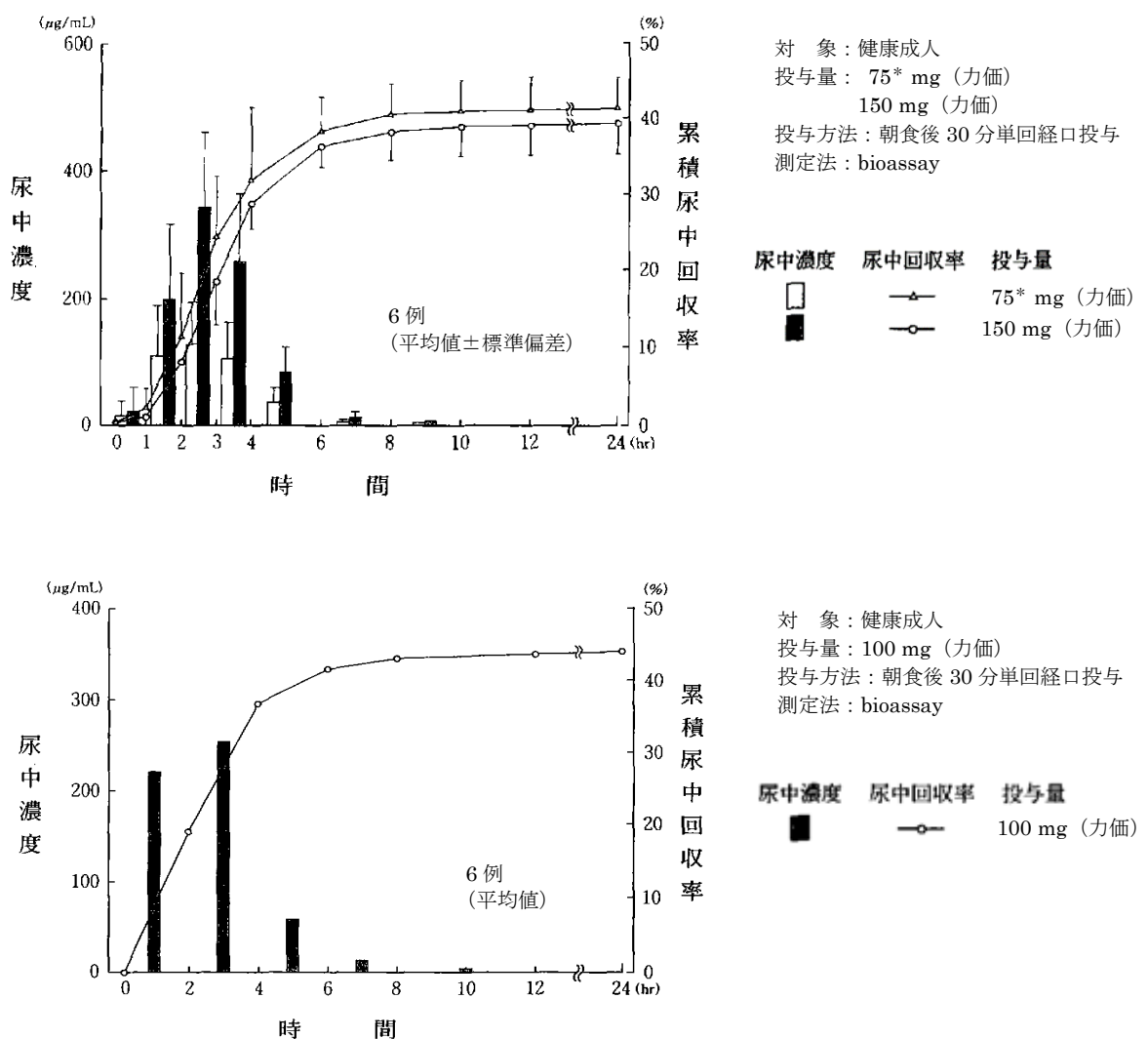
(1) 排泄部位及び経路

CFPN-PI 塩酸塩水和物は吸収時に腸管壁のエステラーゼにより加水分解され、抗菌活性体である CFPN とピバリン酸及びホルムアルデヒドになる [6]。CFPN はほとんど代謝されることなく、糸球体ろ過及び尿細管分泌により主として腎から尿中に排泄される [59]。ピバリン酸はカルニチン抱合を受け、ほぼ 100% がピバロイルカルニチンとして速やかに尿中に排泄される。ホルムアルデヒドは大部分が二酸化炭素として呼気中に排泄される [14] [60] [61]。

(2) 排泄率

健康成人 6 例に 75* mg (力価)、100 mg (力価)、150 mg (力価) を朝食後 30 分単回経口投与したときの尿中回収率は 0~24 時間で約 40% であった [6] [27]。

1) 健康成人・朝食後 30 分単回経口投与 (パン食) [6] [27]



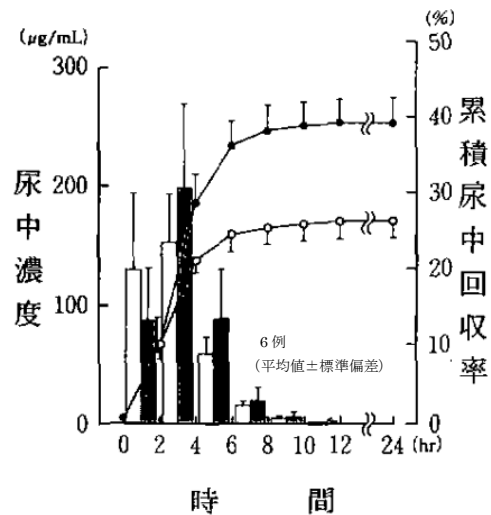
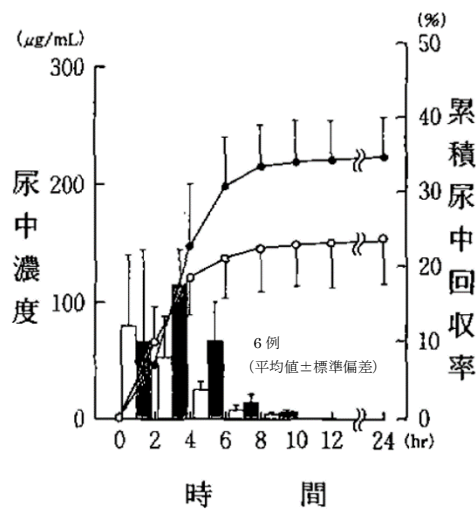
*: 承認外用法・用量 (「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照)

図VII-13 食後投与時の尿中濃度及び尿中回収率

2) 食事の影響 [6]

100 mg (力価) 投与

150 mg (力価) 投与



対象：健康成人
投与方法：空腹時*及び朝食後単回経口投与
濃度測定法：bioassay

尿中濃度 尿中回収率
□ ○ 空腹時*
■ ● 食後

*：承認外用法・用量（「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

図VII-14 尿中排泄に対する食事の影響

3) 小児患者・食後単回経口投与時の尿中回収率

小児 4 例に 3 mg (力価) /kg を食後単回経口投与したときの尿中回収率は 0~8 時間で約 20~30%であった [11]。

4) 健康成人・反復投与時の尿中回収率

初回投与と最終回投与後の尿中回収率を比較すると、反復投与により尿中回収率はやや低下していたが蓄積性は認められなかった [6]。

表VII-10 反復投与時尿中回収率

投与条件	例数	投与回数	尿中回収率 (0~6 hr) (%)
150 mg (力価) 1日3回	5	1投目	34.3 ± 2.7
		22投目	25.2 ± 7.4

(測定法：bioassay) (平均値±標準偏差)

5) thiazole-¹⁴C-標識 CFPN-PI を投与後の放射能排泄率 [29]

表Ⅶ-11 放射能排泄率〔投与量：20 mg（力価）/kg〕

動物種 (n) 投与条件	投与 経路	試料	放射能排泄率〔投与量に対する割合 (%)〕			
			0~2 時間	0~6 時間	0~24 時間	0~48 時間
ラット (n = 6) 絶食	経口	尿	10.8	16.1	18.0	18.4
		糞	—	—	69.8	80.5
ラット (n = 5) 非絶食	経口	尿	16.3	22.8	27.5	28.1
		糞	—	—	57.9	70.8
胆管カニューレ ラット (n = 5) 絶食	経口	尿	2.2	6.6	13.0	17.1
		胆汁	0.8	2.5	5.1	7.8
		糞	—	—	41.0	57.6
イヌ (n = 3) 絶食	経口	尿	11.9	23.6	25.3	25.6
		糞	—	—	70.2	70.8
胆管カニューレ イヌ (n = 3) 絶食	経口	尿	7.4	19.4	25.3	28.2
		胆汁	0.5	1.3	1.7	1.7
		糞	—	—	23.5	67.2

—：測定せず (測定法：液体シンチレーションカウンター法) (平均値)

ラット：SD 系、イヌ：ビーグル

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害成人患者単回経口投与

腎機能障害成人患者 9 例に CFPN-PI を 150 mg（力価）食後単回経口投与したときの $T_{1/2}$ は、クレアチニンクリアランス（Ccr）が 40 mL/min 以上の症例では健康成人の値と大きな差はないが、40 mL/min 以下及び腎不全患者では腎機能の低下に従い延長し、 C_{max} も高値を示し、AUC も増大する傾向を示した [62]。（「Ⅷ. 6. (2) 腎機能障害患者」の項参照）

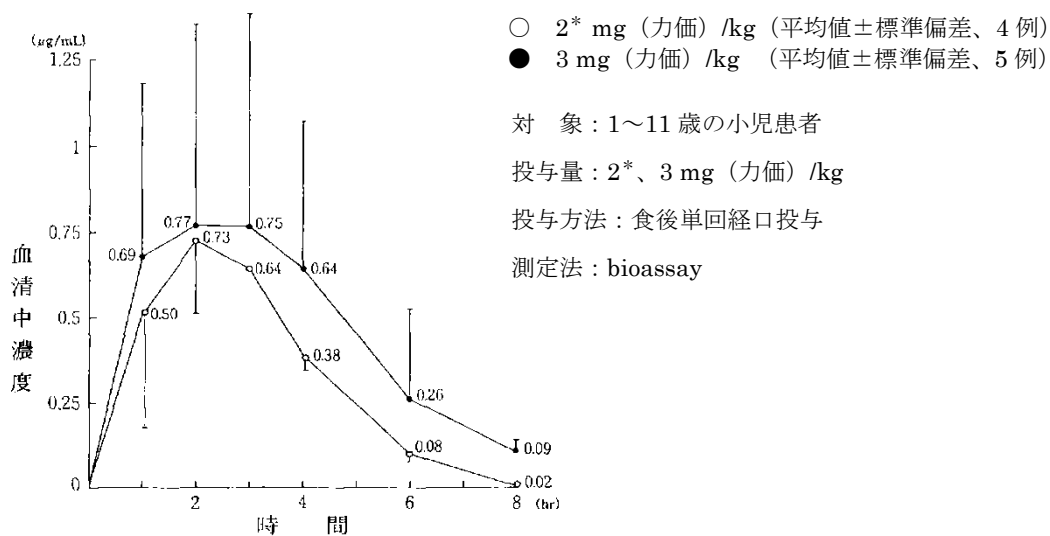
表Ⅶ-12 腎機能障害成人患者単回経口投与時の薬物動態パラメータ

患者 No.	Ccr (mL/min)	C_{max} (μ g/mL)	T_{max} (hr)	AUC ₀₋₂₄ (μ g · hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)
1	63.1	1.73	4.00	9.47	1.86
2	57.5	1.54	6.00	10.70	2.42
3	47.7	1.23	6.00	8.41	2.58
4	44.4	1.27	4.00	6.05	1.00
5	44.2	2.98	4.00	14.68	1.99
6	39.0	2.46	4.00	22.75	3.67
7	37.0	2.27	3.00	17.67	3.71
8	<5	2.68	6.00	30.83	7.82
9	<5	3.56	6.00	56.33	14.77

(測定法：bioassay)

(2) 小児患者食後単回経口投与

小児患者に 2*、3 mg (力価) /kg の用量を食後単回経口投与した。CFPN の血清中濃度、AUC は用量に依存し、 $T_{1/2}$ はいずれの用量でも 1 時間強と成人の値とほぼ一致していた。これらの小児患者での薬物動態パラメータは成人と大きく異ならないが、同用量での血清中濃度は成人の場合の約 1/2 と低値を示し、成人に比較し高用量を設定する必要性が示唆された [11]。



図VII-15 小児患者にCFPN-PIを食後単回経口投与時の血清中濃度

表VII-13 小児患者にCFPN-PIを食後単回経口投与時の薬物動態パラメータ

投与量 [mg (力価) /kg]	例数	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (μg · hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)
2*	4	0.79 ± 0.19	2.3 ± 0.5	2.65 ± 0.63	1.28 ± 0.40
3	5	1.03 ± 0.48	2.4 ± 1.5	3.99 ± 2.77	1.27 ± 0.65

(測定法：bioassay) (平均値±標準偏差)

$AUC_{0-\infty}$ ：投与後0から無限大時間までの血清中濃度-時間曲線下面積

*：承認外用法・用量（「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

(3) 高齢患者単回経口投与

73～78 歳の高齢患者 5 例に 100 mg（力価）を食後単回経口投与したときの CFPN の血清中濃度を図 VII-16、薬物動態パラメータを表 VII-14 に示す。Ccr の程度により、 $T_{1/2}$ は延長する傾向を示した [63]。（「VIII. 6. (8) 高齢者」の項参照）

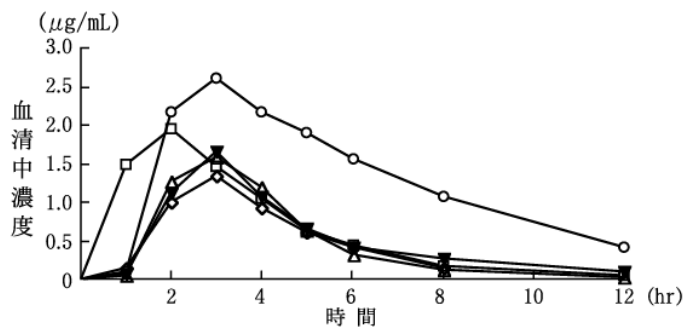


図 VII-16 高齢患者に CFPN-PI を食後単回経口投与時の血清中濃度

表 VII-14 高齢患者に CFPN-PI を食後単回経口投与時の薬物動態パラメータ

患者 No.	Ccr (mL/min)	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (μg · hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)	
1	◇	76.1	1.35	3.00	5.09	1.19
2	□	20.0	1.96	2.00	7.95	1.78
3	△	52.3	1.58	3.00	5.59	0.97
4	▼	32.4	1.67	3.00	6.52	5.21
5	○	20.0	2.60	3.00	17.17	3.67

(測定法 : bioassay)

なお、高齢者では、健康人と比較すると $T_{1/2}$ は延長する傾向を示した [63] [64]。

表 VII-15 高齢者単回経口投与時の薬物動態パラメータ

投与量 [mg (力価)]	例数	C_{max} (μg/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (μg · hr/mL)	$T_{1/2}$ (hr)	血清クレアチニン (mg/dL)	尿中回収率 (0~24 hr) (%)
100	10	1.48 ± 0.64	3.4 ± 1.4	8.39 ± 4.81	2.42 ± 1.34	1.2 ± 0.58	24.3 ± 6.49
150	5	1.47 ± 0.65	4.0 ± 1.9	5.96 ± 2.13	1.39 ± 0.10	0.8 ± 0.15	25.4 ± 6.71

(測定法 : bioassay) (平均値 ± 標準偏差)

11. その他

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 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 [9.1.1 参照]

（解説）

本剤の再投与により重篤な過敏症があらわれることがある。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 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。

8.2 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。 [11.1.1 参照]

（解説）

セフェム系薬剤では副作用としてアナフィラキシーショックが起こることが知られており、ショック等のアレルギー反応を防止するために十分な問診を行うこと。

8.3 急性腎障害等の重篤な腎障害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うこと。 [11.1.2 参照]

8.4 無顆粒球症、血小板減少、溶血性貧血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うこと。 [11.1.3 参照]

8.5 劇症肝炎等の重篤な肝炎、肝機能障害、黄疸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うこと。 [11.1.7 参照]

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 セフェム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者（ただし、本剤に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと）

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しない。 [2. 参照]

(解 説)

本剤の投与により、過敏症があらわれるおそれがある。

9.1.2 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

(解 説)

本剤の投与により、過敏症があらわれるおそれがある。

9.1.3 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

(解 説)

本剤の投与により、過敏症があらわれるおそれがある。

9.1.4 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

観察を十分に行うこと。ビタミン K 欠乏症状があらわれることがある。

(解 説)

ビタミン K は主に食物から摂取され、同時に腸内細菌の合成により補われている。そのため、経口摂取不良な患者や非経口栄養の患者等では本剤の投与により腸内細菌が抑制され、ビタミン K 欠乏症状があらわれるおそれがある。

(2) 腎機能障害患者

[フロモックス錠75mg、100mg]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎不全又は高度の腎障害（クレアチニンクリアランス 40 mL/min 以下）のある患者

投与量を減らすか、投与間隔をあけて使用すること。血中濃度が持続する。[16.6.1 参照]

(解 説)

本剤は主として腎臓から排泄される。腎機能に障害があり、排泄機能が低下している場合、体内濃度が高くなり、また体内残留時間が長くなるため、副作用があらわれるおそれがある。

[フロモックス小児用細粒100mg]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎不全又は高度の腎障害（成人ではクレアチニンクリアランス 40 mL/min 以下）のある患者

投与量を減らすか、投与間隔をあけて使用すること。血中濃度が持続する。[16.6.1 参照]

(解 説)

[フロモックス錠 75mg、100mg] の「Ⅷ. 6. (2) 腎機能障害患者 9.2.1 (解 説)」の項参照

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

[フロモックス錠75mg、100mg]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。[9.7.2、15.1 参照]

(解 説)

「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.9 (解 説)」の項参照

[フロモックス小児用細粒100mg]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。[9.7.2、11.1.9 参照]

(解 説)

「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.9 (解 説)」の項参照

(6) 授乳婦

設定されていない

(7) 小児等

[フロモックス錠75mg、100mg]

9.7 小児等

9.7.1 低出生体重児、新生児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.7.2 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。小児（特に乳幼児）においてピボキシル基を有する抗生物質（小児用製剤）の投与により、低カルニチン血症に伴う低血糖があらわれることがある。 [9.5、15.1 参照]

(解 説)

「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.9 (解 説)」の項参照

[フロモックス小児用細粒100mg]

9.7 小児等

9.7.1 低出生体重児、新生児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.7.2 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。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の投与により、低カルニチン血症に伴う低血糖があらわれることがある。 [9.5、11.1.9 参照]

(解 説)

「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.9 (解 説)」の項参照

(8) 高齢者

[フロモックス錠75mg、100mg]

9.8 高齢者

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。

9.8.1 本剤は腎排泄型の薬剤であり、高齢者では一般に生理機能が低下していることが多く、高齢者を対象とした本剤の薬物動態の検討において、副作用は認められなかったが、健康成人に比べ尿中回収率はやや低く、血中半減期も延長する傾向が認められている。[16.6.2 参照]

9.8.2 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。

[フロモックス小児用細粒100mg]

9.8 高齢者

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。

9.8.1 本剤は腎排泄型の薬剤であり、高齢者では一般に生理機能が低下していることが多く、高齢者を対象としたセフカペン ピボキシル塩酸塩錠の薬物動態の検討において、副作用は認められなかったが、健康成人に比べ尿中回収率はやや低く、血中半減期も延長する傾向が認められている。[16.6.2 参照]

9.8.2 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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用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するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

[フロモックス錠75mg、100mg]

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

不快感、口内異常感、喘鳴、眩暈、便意、耳鳴、発汗、呼吸困難、血圧低下等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。 [8.2 参照]

11.1.2 急性腎障害（頻度不明）

急性腎障害等の重篤な腎障害があらわれることがある。 [8.3 参照]

11.1.3 無顆粒球症、血小板減少、溶血性貧血（いずれも頻度不明）

[8.4 参照]

11.1.4 偽膜性大腸炎、出血性大腸炎（いずれも頻度不明）

偽膜性大腸炎、出血性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎があらわれることがあるので、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。

11.1.5 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）、紅皮症（剥脱性皮膚炎）（いずれも頻度不明）

11.1.6 間質性肺炎、好酸球性肺炎（いずれも頻度不明）

発熱、咳嗽、呼吸困難等の症状があらわれた場合には投与を中止し、速やかに胸部 X 線検査、血液検査等を実施し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

[フロモックス小児用細粒100mg]

11.1 重大な副作用

〈小児、成人共通〉

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

不快感、口内異常感、喘鳴、眩暈、便意、耳鳴、発汗、呼吸困難、血圧低下等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。 [8.2 参照]

11.1.2 急性腎障害（頻度不明）

急性腎障害等の重篤な腎障害があらわれることがある。 [8.3 参照]

11.1.3 無顆粒球症、血小板減少、溶血性貧血（いずれも頻度不明）

[8.4 参照]

11.1.4 偽膜性大腸炎、出血性大腸炎（いずれも頻度不明）

偽膜性大腸炎、出血性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎があらわれることがあるので、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。

11.1.5 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）、紅皮症（剥脱性皮膚炎）（いずれも頻度不明）

11.1.6 間質性肺炎、好酸球性肺炎（いずれも頻度不明）

発熱、咳嗽、呼吸困難等の症状があらわれた場合には投与を中止し、速やかに胸部 X 線検査、血液検査等を実施し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

[フロモックス錠75mg、100mg]

11.1.7 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

劇症肝炎等の重篤な肝炎、AST、ALT、Al-P 等の上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。[8.5 参照]

(解 説)

国内において、本剤との因果関係を否定できない「劇症肝炎」が6例報告されたことから、「重大な副作用」の項に追記し、注意喚起を図ることとなった。代表的な症例の概要を次頁に示す。

[フロモックス小児用細粒100mg]

〈小児、成人共通〉

11.1.7 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

劇症肝炎等の重篤な肝炎、AST、ALT、Al-P 等の上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。[8.5 参照]

(解 説)

国内において、本剤との因果関係を否定できない「劇症肝炎」が6例報告されたことから、「重大な副作用」の項に追記し、注意喚起を図ることとなった。代表的な症例の概要を次頁に示す。

症例の概要（劇症肝炎－フロモックス小児用細粒）

患者		1日投与量 投与期間	副作用					
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置					
男・10歳 未満	上気道炎 (てんかん)	50 mg 1日間	(投与約3年6ヵ月前) (投与約2年8ヵ月前) 投与日 中止1日後 2日後 3日後 4日後 5日後 7日後 8日後 11日後 14日後	てんかん発症のため、カルバマゼピン投与開始 （当科紹介時 300 mg/日投与中） てんかんに対し、フェニトイン投与開始 （当科紹介時 110 mg/日投与中） 発熱を認めたため、午前中に前医受診 白血球数 16000 /mm ³ 、CRP 2.1 mg/dL、AST 49 IU/L、ALT 29 IU/L 塩酸セフカペン ピボキシル細粒、水薬（詳細不明）を処方され帰宅 いずれも1回のみ服用 同日夜からうとうとしました。 うとうとする時間が長く、服薬もできなかった。 前医再診、血液検査で肝不全と診断され、当科紹介転院。当科入院時、AST 7070 IU/L、ALT 4100 IU/L、PT 8%、肝性昏睡IV度が認められたため、劇症肝炎と診断された。CV（中心静脈）確保後、メシル酸ナファモスタット、ステロイドパルス、塩酸セフォチアム、グリチルリチン・グリシン・システイン配合剤を点滴投与、ラクツロース、硫酸カナマイシンを経鼻注入、D-ソルビトール・D-マンニトール配合剤を点滴投与 第1回血漿交換＋血液透析施行 カルバマゼピン、フェニトイン投与中止 AST 2985 IU/L、ALT 1886 IU/L、PT 31% 第2回血漿交換＋血液透析施行、JCS（Japan Coma Scale）は1桁に意識レベル改善 AST 569 IU/L、ALT 769 IU/L、PT 34% 第3回血漿交換＋血液透析施行 AST 171 IU/L、ALT 381 IU/L、PT 82% 人工肝補助療法は施行せず、経過観察 脳波所見改善 肝不全用成分栄養剤を経鼻注入開始 CV 抜去 経口摂取開始 DLST 施行：塩酸セフカペン ピボキシル（陽性）、フェニトイン（陽性）、カルバマゼピン（陽性） 軽快〔AST 43 IU/L、ALT 62 IU/L、PT 96%〕 全身状態良好にて、他院へ転院 ウイルス検査結果（入院時）：IgM-HA 抗体（-）、IgM-HBc 抗体（-）、HBs 抗原（-）、HCV 抗体（-）、EBV-VCA IgG：80 倍、EBV-VCA IgM：<10 倍、EBV-EBNA：40 倍、CMV IgG：14.3、CMV IgM：0.21、エコーウイルス抗体 11 型：<8 倍、アデノウイルス抗体（CF）：<4 倍、コクサッキーウイルス抗体 A9 型：16 倍、コクサッキーウイルス抗体 B3 型：16 倍				
既往歴								
なし								
併用薬	フェニトイン、カルバマゼピン							
臨床検査 の推移		投与前 (投与日)	2日後	3日後	4日後	5日後	14日後	
	AST (IU/L)	49	7070	2985	569	171	43	
	ALT (IU/L)	29	4100	1886	769	381	62	
	Al-P (IU/L)	926	1328	—	—	—	—	
	LDH (IU/L)	267	6460	558	340	194	226	
	γ-GTP (IU/L)	—	203	—	—	—	—	
	総ビリルビン (mg/dL)	0.21	2.6	2.1	2.4	1.4	0.6	
	アンモニア (μg/dL)	—	79	111	86	97	37	
プロトロンビン時間 (%)	—	8	31	34	82	96		

症例の概要（劇症肝炎－フロモックス錠）

患者		1日投与量 投与期間	副作用				
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置				
男・50代	抜歯後の 感染予防 (なし)	300 mg 3日間	投与開始日 投与開始3日目 (投与終了日) 投与終了約2週間後 18日後 20日後 26日後 27日後 28日後 29日後 33日後 34日後 36日後 38日後 39日後 41日後 42日後	<p>某歯科医にて、抜歯後の感染予防として塩酸セフカペン ピボキシル錠を処方された。 同時に塩化リゾチーム、ピオヂアスターゼ 1000 配合剤も処方された。 塩酸セフカペン ピボキシル錠、塩化リゾチーム、ピオヂアスターゼ 1000 配合剤の投与終了</p> <p>黄疸、全身倦怠感を自覚</p> <p>近医にて、肝障害〔AST 908 IU/L、ALT 1211 IU/L、総ビリルビン 10.6 mg/dL、直接ビリルビン 7.0 mg/dL〕を指摘</p> <p>A病院に入院。グリチルリチン・グリシン・システイン配合剤 100 mL/日、FFP（新鮮凍結血漿）輸注開始</p> <p>AST 815 IU/L、ALT 1176 IU/L、総ビリルビン 25.1 mg/dL、直接ビリルビン 16.1 mg/dL、アルブミン 2.3 g/dL、アンモニア 165 µg/dL、PT 28%、HPT 17%と改善は乏しい。</p> <p>当院へ転院。意識状態は肝性脳症Ⅱ度、AST 667 IU/L、ALT 915 IU/L、総ビリルビン 27.2 mg/dL、直接ビリルビン 17.3 mg/dL、アンモニア 121 µg/dL、PT 30%、HPT 22%</p> <p>直ちに血漿交換施行</p> <p>血液検査値より改善を認めたため、血漿交換行わず、FFP輸注のみ行った。</p> <p>AST 438 IU/L、ALT 690 IU/L、総ビリルビン 31.0 mg/dL、直接ビリルビン 17.4 mg/dL、アンモニア 221 µg/dL、PT 31%、HPT 21%と悪化、意識状態も肝性脳症Ⅳ度と悪化</p> <p>ステロイドパルス療法（コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム 1 g×3日、以後漸減）、血漿交換連日（4日間）、持続ろ過透析連日を開始</p> <p>意識は肝性脳症Ⅳ～Ⅴ度と不変。血漿交換を一旦中止し、FFP輸注</p> <p>肝再生を促すため、ソマトロピン 3.9 mg 皮下注射投与（3日間）</p> <p>意識状態は肝性脳症Ⅱ度程度に改善。血液検査でも改善傾向</p> <p>午後より高熱発現。意識レベルもやや低下。イミペネム/シラスタチン 0.5 g/日、γ-グロブリン 2.5 g/日と共に、エンドトキシン吸着療法を施行</p> <p>カテーテル培養、血液培養でMRSA 検出、テイコプラニン 800 mg/日追加</p> <p>やや解熱傾向であったが、意識状態はⅢ～Ⅳ度に低下、尿量も減少傾向</p> <p>腎機能も徐々に悪化、BUN 47 mg/dL、クレアチニン 3.2 mg/dL</p> <p>血圧低下に対し、塩酸ドパミン、塩酸ドブタミン、ノルエピネフリン使用していたが、徐々に血圧低下、死亡</p> <p>死因：劇症肝炎、敗血症</p> <p>副作用と死亡の関連性：あり</p> <p>剖検所見：あり</p> <p>IgM-HA（-）、HBs Ag（-）、anti-HBs（+）、HBV-DNA：<3.7 LEG/mL、anti-HCV（-）、HCV-PCR（-）、CMV-IgM（-）、CMV-IgG（+）、EBV-VCA IgG：160 倍、EBV-VCA IgA：<10 倍、EBV-VCA IgM：<10 倍、EBV-EA IgA：<10 倍、EBV-EA IgG：<10 倍、抗 EBNA：40 倍、PV-19 IgM（-）、抗核抗体：18.9</p>			
既往歴							
なし							
併用薬	塩化リゾチーム、ピオヂアスターゼ 1000 配合剤						
臨床検査 の推移		投与終了					
		18日後	26日後	27日後	29日後	37日後	41日後
	AST (IU/L)	908	815	667	438	62	77
	ALT (IU/L)	1211	1176	915	690	82	71
	Al-P (IU/L)	409	—	391	—	315	410
	LDH (IU/L)	855	—	395	—	343	668
	γ-GTP (IU/L)	229	—	—	—	33	36
	総ビリルビン (mg/dL)	10.6	25.1	27.2	31.0	26.8	31.5
	直接ビリルビン (mg/dL)	7.0	16.1	17.3	17.4	15.7	18.1
	アルブミン (g/dL)	—	2.3	—	—	3.3	3.2
	アンモニア (µg/dL)	—	165	121	221	74	132
プロトロンビン時間 (%)	—	28	30	31	—	—	
ヘパプラスチンテスト (%)	—	17	22	21	—	—	

[フロモックス錠75mg、100mg]

11.1.8 横紋筋融解症（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような場合には、直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

[フロモックス小児用細粒100mg]

〈小児、成人共通〉

11.1.8 横紋筋融解症（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、このような場合には、直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

[フロモックス小児用細粒100mg]

〈小児〉

11.1.9 低カルニチン血症に伴う低血糖（頻度不明）

本剤を含むピボキシル基を有する抗生物質（セフカペン ピボキシル塩酸塩水和物、セフトレン ピボキシル、セフテラム ピボキシル、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。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、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。[9.5、9.7.2 参照]

（解説）

「低カルニチン血症に伴う低血糖」は、「フロモックス錠」では「小児等」の項に、「フロモックス小児用細粒」では「重大な副作用」の項に、それぞれ幼児にピボキシル基を有する抗生物質を長期投与された症例での報告について記載し、注意喚起を図ることとなった。

その後、ピボキシル基を有する抗生物質を乳児に投与した症例や投与期間が短い症例においても低カルニチン血症に伴う低血糖の報告が集積されていること、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ことから、「フロモックス錠」では「妊婦」及び「小児等」の項に、「フロモックス小児用細粒」では「重大な副作用」、「妊婦」及び「小児等」の項に、それぞれこれらの報告症例を反映させて、小児（特に乳幼児）及び妊婦に対して、ピボキシル基を有する抗生物質の投与期間に関わらず、注意喚起を図ることとなった。その後、添付文書新記載要領対応のため、記載整備を行った。代表的な症例の概要を次頁に示す。

症例の概要 1 (低カルニチン血症に伴う低血糖)

患者		1日投与量 投与期間	副作用		
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置		
男・1歳	喘息性 気管支炎 (なし)	100 mg 2日間	投与開始日	喘鳴、咳嗽あり。喘息性気管支炎として、本剤 100 mg/日 を投与開始 夜より発熱あり。一晩中、体を頻回にピクピクさせ目覚 めることが多く、不穏状態が続いた。 機嫌悪く、体温 39.3 度、体のピクつき、嘔吐あり。意識 レベル清明。項部硬直、ケルニッヒ徴候は認めず。 精査・加療のため採血。血糖 45 mg/dL のため、カルニ チン濃度を含む諸検査を実施 静注 (20%ブドウ糖20 mL)、点滴 (ブドウ糖-電解質液 200 mL+20%ブドウ糖20 mLを2回、ブドウ糖-電解質 液200 mL+20%ブドウ糖20 mL+ビタミンB ₁ 1A+ビ タミンB ₂ 1A+ミノサイクリン塩酸塩40 mgを1回) を施 行 ジアゼパム坐薬4 mg及びアセトアミノフェン坐薬 100 mgを挿入 点滴終了時、症状は落ち着き、低カルニチン血症の回復 を認めた。	
既往歴			投与 2 日目 (投与中止日)		中止 1 日後
なし			中止 5 日後		咳嗽続くも発熱なく、機嫌も良好で、特に異常を認めず。
併用薬	ツロブテロール、チペピジンヒベンズ酸塩、クレマスチンフマル酸塩、オキサトミド				
臨床検査 の推移			投与中止		
			1 日後		
	血糖 (mg/dL)			45	
	ケトン体 (μmol/L)			3820	
	総カルニチン (μmol/L)			38.2	
	遊離カルニチン (μmol/L)			14.3	
アシルカルニチン (μmol/L)			23.9		

____ : 発現日

症例の概要 2 (低カルニチン血症に伴う低血糖)

患者		1日投与量 投与期間	副作用			
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置			
女・20代 (母体)	腎盂腎炎 (なし)	300 mg (母体) 84日間	【母体経過】 投与 28 日前 本剤投与開始日 投与 84 日目 投与終了 1 日後 投与終了 2 日後 投与終了 14 日後 投与終了 20 日後 【新生児経過】 出生時所見 <u>生後 5 日</u> 生後 6 日 生後 11 日 生後 12 日 生後 33 日	腎盂腎炎と診断され入院 フロモキシセフナトリウム、アジスロマイシン水和物を投与 (計 5 日間) (妊娠 27 週 2 日) 本剤 (錠剤) 300 mg/日内服開始 本剤投与終了 (妊娠 39 週 2 日) 陣痛発来し、入院。前期破水のため、セフメタゾールナトリウムを点滴投与 (2 日間) 正常経膈分娩にて児を娩出。産後、セフジニルを経口投与 (4 日間) 母体のタンデムマス C0 : 5.473、C5 : 1.088 母体に対しても L 体カルニチン製剤の投与を開始 (30 日分)		
既往歴						
なし						
併用薬 (母体)	フロモキシセフナトリウム、アジスロマイシン水和物、セフメタゾールナトリウム、セフジニル					
臨床検査 の推移		正常範囲		生後		
		低値	高値	5 日	33 日	
	空腹時血糖 (mg/dL)	—	—	—	111	
	タンデムマス C0	9	—	4.183	64.933	
	タンデムマス C5	—	1	2.552	0.299	

_____ : 発現日

(2) その他の副作用

[フロモックス錠75mg、100mg]

11.2 その他の副作用			
種類\頻度	0.1～5%	0.1%未満	頻度不明
過敏症	発疹	蕁麻疹、そう痒感、発赤、紅斑、腫脹	関節痛、発熱
血液	好酸球増多	貧血(赤血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少)	顆粒球減少、血小板減少
肝臓	ALT 上昇、AST 上昇、LDH 上昇、Al-P 上昇、 γ -GTP 上昇		黄疸
腎臓	BUN 上昇、蛋白尿、血尿	クレアチニン上昇	浮腫
消化器	下痢、腹痛、胃不快感、胃痛、嘔気、嘔吐	食欲不振、便秘、口渇、口内しびれ感	
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	CK 上昇、アルドラーゼ上昇	めまい、頭痛、倦怠感、眠気	心悸亢進、四肢しびれ感、筋肉痛、血清カルニチン低下

[フロモックス小児用細粒100mg]

11.2 その他の副作用			
種類\頻度	0.1～3%	頻度不明	
過敏症		発疹、蕁麻疹、そう痒感、発赤、紅斑、腫脹、発熱、関節痛	
血液	好酸球増多	顆粒球減少、貧血(赤血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少)、血小板減少	
肝臓	ALT 上昇、AST 上昇	LDH 上昇、Al-P 上昇、 γ -GTP 上昇、黄疸	
腎臓		BUN 上昇、蛋白尿、血尿、クレアチニン上昇、浮腫	
消化器	下痢	腹痛、胃不快感、胃痛、嘔気、嘔吐、食欲不振、便秘、口渇、口内しびれ感	
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	CK 上昇	めまい、頭痛、アルドラーゼ上昇、倦怠感、眠気、心悸亢進、四肢しびれ感、筋肉痛	

◆ 副作用頻度一覧表等

1) 承認時における副作用の発現状況及び臨床検査値の異常変動

① 成人

承認時における安全性評価対象例 3207 例中、副作用は 111 例（3.46%）に認められた。主なものは、発疹 5 件、蕁麻疹 3 件等の過敏症状と下痢 41 件、軟便 10 件、胃不快感 11 件等の消化器症状であった [65]。

表Ⅷ-1 副作用の発現状況（成人）

安全性評価対象例数	3207 例
副作用発現例数	111 例
副作用発現率	3.46%
副作用発現件数	133 件

副作用の種類		発現 件数	発現件数率 (%)	副作用の種類		発現 件数	発現件数率 (%)
過敏 症状	発疹	5	0.16	その 他	頭痛	2	0.06
	薬疹	2	0.06		眠気	1	0.03
	湿疹	2	0.06		めまい	1	0.03
	蕁麻疹	3	0.09		口渇	2	0.06
	発赤	1	0.03		口内しびれ感	1	0.03
	腫脹	2	0.06		倦怠感	1	0.03
	紅斑	2	0.06		ふらつき	1	0.03
	そう痒感	2	0.06		気分不良	1	0.03
					痰のつまった感じ	1	0.03
消化 器 症 状	悪心・嘔気	9	0.28		微熱	1	0.03
	嘔吐	4	0.12		冷感	1	0.03
	心窩部痛	2	0.06		尿失禁	1	0.03
	胃痛	6	0.19				
	腹痛	4	0.12				
	心窩部不快感	2	0.06				
	胃不快感	11	0.34				
	腹部不快感	1	0.03				
	腹部膨満感	1	0.03				
	胃腸障害	1	0.03				
	食欲不振	3	0.09				
	下痢	41	1.28				
	軟便	10	0.31				
	便秘	3	0.09				
胸やけ・むかつき	2	0.06					

承認時における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 2458 例中、199 例 (8.10%) に認められた。主なものは、ALT 上昇 93 例/2367 例 (3.93%)、AST 上昇 77 例/2368 例 (3.25%)、好酸球増多 42 例/2044 例 (2.05%) 等であった [65]。

表Ⅷ-2 臨床検査値の異常変動 (成人)

臨床検査値評価対象例数	2458 例
臨床検査値異常発現例数	199 例
臨床検査値異常発現率	8.10%
臨床検査値異常発現件数	294 件

検査項目		測定症例数	異常例数	発現率 (%)
血液学的検査	赤血球数減少	2427	1	0.04
	ヘモグロビン減少	2428	2	0.08
	ヘマトクリット減少	2426	1	0.04
	白血球数減少	2430	5	0.21
	好酸球増多	2044	42	2.05
	好中球減少	2057	2	0.10
	リンパ球増多	2076	1	0.05
	単球増多	2055	4	0.19
	血小板数増多	2311	1	0.04
	血液生化学的検査	AST 上昇	2368	77
ALT 上昇		2367	93	3.93
Al-P 上昇		2271	11	0.48
γ-GTP 上昇		63	3	5
総ビリルビン上昇		2071	1	0.05
LDH 上昇		1964	9	0.46
BUN 上昇		2335	10	0.43
クレアチニン上昇		2319	1	0.04
CK (CPK) 上昇		956	14	1.5
アルドラーゼ上昇		583	3	0.5
血清カリウム上昇		1858	2	0.11
血清ナトリウム上昇		1861	1	0.05
アミラーゼ上昇		4	1	—
尿検査	尿蛋白陽性	1752	3	0.17
	尿糖陽性	1746	1	0.06
	尿沈渣 (赤血球) 陽性	958	2	0.2
	(白血球) 陽性	971	1	0.1
	(円柱) 陽性	750	1	0.1
	(上皮細胞) 陽性	749	1	0.1

② 小児

承認時における安全性評価対象例 558 例中、副作用は 18 例（3.2%）に認められた。内訳は、下痢 14 例（2.5%）、軟便 3 例（0.5%）、ふらふら感 1 例（0.2%）であった [11]。

表Ⅷ-3 副作用の発現状況（小児）

安全性評価対象例数	558 例
副作用発現例数	18 例
副作用発現率	3.2%
副作用発現件数	18 件

副作用の種類		発現例数	発現率 (%)
消化器 症状	下痢	14	2.5
	軟便	3	0.5
その他	ふらふら感	1	0.2

承認時における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 309 例中、19 例（6.1%）に認められた。主なものは好酸球増多 9 例/298 例（3.0%）、AST 上昇 6 例/280 例（2.1%）、ALT 上昇 7 例/280 例（2.5%）等であった [11]。

表Ⅷ-4 臨床検査値の異常変動（小児）

臨床検査値評価対象例数	309 例
臨床検査値異常発現例数	19 例
臨床検査値異常発現率	6.1%
臨床検査値異常発現件数	25 件

検査項目		測定症例数	異常例数	発現率 (%)
血液学的 検査	白血球数減少	308	1	0.3
	好酸球増多	298	9	3.0
血液生化学的 検査	AST 上昇	280	6	2.1
	ALT 上昇	280	7	2.5
	CK (CPK) 上昇	121	2	1.7

2) 再審査終了時における臨床検査値の異常変動を含む副作用の発現状況

① フロモックス錠75mg、100mg

再審査終了時における安全性評価対象例 5766 例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 149 例 (2.58%) に認められた。主なものは、下痢 35 例 (0.61%)、肝機能異常 16 例 (0.28%)、発疹 13 例 (0.23%)、ALT 上昇 13 例 (0.23%)、AST 上昇 12 例 (0.21%) 等であった [66]。

表Ⅷ-5 副作用（臨床検査値の異常変動を含む）の発現状況（フロモックス錠 75mg、100mg）

対象	時期	使用成績調査の累計 (1997.4.22~1999.4.21)
調査施設数		951 施設
安全性評価対象例数		5766 例
副作用発現例数		149 例
副作用発現件数		181 件
副作用発現率		2.58%

副作用の種類	副作用の種類別発現例数・発現率 (%)	
皮膚・皮膚付属器障害	17	0.29
蕁麻疹	1	0.02
そう痒感	4	0.07
発疹	13	0.23
中枢・末梢神経系障害	4	0.07
頭痛	2	0.03
めまい	3	0.05
精神障害	1	0.02
眠気	1	0.02
消化管障害	65	1.13
胃炎	1	0.02
嘔気	3	0.05
嘔吐	2	0.03
下痢	35	0.61
口唇炎	1	0.02
口内炎	2	0.03
口渇	1	0.02
食欲不振	2	0.03
腹痛	5	0.09
胃不快感	6	0.10
胃痛	8	0.14
粘液便	1	0.02
胃腸障害	2	0.03
肝臓・胆管系障害	34	0.59
肝機能異常	16	0.28
AST 上昇	12	0.21
ALT 上昇	13	0.23
ビリルビン血症	1	0.02
γ-GTP 上昇	1	0.02

副作用の種類	副作用の種類別発現例数・発現率 (%)	
代謝・栄養障害	4	0.07
Al-P 上昇	1	0.02
LDH 上昇	4	0.07
心拍数・心リズム障害	1	0.02
心悸亢進	1	0.02
血管（心臓外）障害	2	0.03
発赤	2	0.03
赤血球障害	3	0.05
貧血	3	0.05
白血球・網内系障害	17	0.29
顆粒球減少（症）	1	0.02
好中球減少	2	0.03
好酸球増多（症）	8	0.14
白血球減少（症）	5	0.09
白血球増多（症）	2	0.03
白血球分画異常	1	0.02
血小板・出血凝血障害	5	0.09
血小板増多（症）	2	0.03
血小板減少（症）	3	0.05
泌尿器系障害	4	0.07
血中クレアチニン上昇	1	0.02
腎機能異常	1	0.02
BUN 上昇	3	0.05
一般的全身障害	2	0.03
浮腫	1	0.02
脱力（感）	1	0.02
抵抗機構障害	3	0.05
菌交代症	3	0.05

② フロモックス小児用細粒100mg

再審査終了時における安全性評価対象例 3047 例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 131 例 (4.30%) に認められた。主なものは、下痢 114 例 (3.74%)、発疹 7 例 (0.23%)、蕁麻疹 4 例 (0.13%)、嘔吐 4 例 (0.13%) 等であった [67]。

表Ⅷ-6 副作用（臨床検査値の異常変動を含む）の発現状況（フロモックス小児用細粒 100mg）

対象	時期	使用成績調査の累計 (1997.4.22~1999.4.21)
調査施設数		566 施設
安全性評価対象例数		3047 例
副作用発現例数		131 例
副作用発現件数		138 件
副作用発現率		4.30%

副作用の種類	副作用の種類別発現 例数・発現率 (%)	
皮膚・皮膚付属器障害	11	0.36
蕁麻疹	4	0.13
発疹	7	0.23
消化管障害	118	3.87
嘔吐	4	0.13
下痢	114	3.74
口唇炎	1	0.03
口内炎	1	0.03
腹痛	1	0.03
粘液便	1	0.03

副作用の種類	副作用の種類別発現 例数・発現率 (%)	
肝臓・胆管系障害	2	0.07
肝機能異常	1	0.03
AST 上昇	1	0.03
白血球・網内系障害	1	0.03
好酸球増多 (症)	1	0.03
抵抗機構障害	2	0.07
真菌感染 (症)	1	0.03
菌交代症	1	0.03

3) 背景別副作用の発現状況

① フロモックス錠75mg、100mg [66]

表Ⅷ-7 背景別副作用の発現状況（フロモックス錠75mg、100mg）

項目	カテゴリー	安全性評価 対象例数	副作用発現 例数	副作用発現率 (%)	p 値	
患者 背景 要因	重症度	軽症	2474	65	2.63	p=0.2986
		中等症	3073	75	2.44	
		重症	216	9	4.2	
		判定不能	3	0	—	
	基礎疾患・ 合併症の有無	なし	4049	80	1.98	p<0.0001*
		あり	1700	69	4.06	
		不明	17	0	—	
	アレルギー 歴の有無	なし	5293	127	2.40	p=0.0014*
		あり	271	15	5.5	
		不明	202	7	3.5	
要 治 因 療	併用薬の有無	なし	1103	15	1.36	p=0.0044*
		あり	4663	134	2.87	

* : p<0.05 で各カテゴリー間の副作用発現率に有意差があることを示す (χ²検定)。

使用成績調査 (1997.4.22~1999.4.21)

② フロモックス小児用細粒100mg^[67]

表Ⅷ-8 背景別副作用の発現状況（フロモックス小児用細粒100mg）

項目	カテゴリー	安全性評価対象例数	副作用発現例数	副作用発現率 (%)	p 値	
患者背景要因	年齢	29 日未満	1	0	—	p<0.0001*
		29 日以上 24 ヶ月未満	783	67	8.6	
		24 ヶ月以上 6 歳未満	1580	52	3.29	
		6 歳以上 16 歳未満	675	12	1.8	
		16 歳以上 65 歳未満	4	0	—	
		65 歳以上	4	0	—	
	重症度	軽症	1107	45	4.07	p=0.8450
		中等症	1835	82	4.47	
		重症	105	4	3.8	
	基礎疾患・合併症の有無	なし	2573	102	3.96	p=0.0531
		あり	473	28	5.9	
		不明	1	1	—	
	アレルギー歴の有無	なし	2629	105	3.99	p=0.1942
		あり	347	19	5.5	
		不明	71	7	10	
要因療	併用薬の有無	なし	371	10	2.7	p=0.1041
		あり	2676	121	4.52	

* : p<0.05 で各カテゴリー間の副作用発現率に有意差があることを示す (χ^2 検定)。

使用成績調査 (1997.4.22~1999.4.21)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

12.1 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。

12.2 直接クームス試験陽性を呈することがある。

(解説)

尿糖検査： 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方法は、尿をアルカリ性として加熱することにより発現するブドウ糖の還元作用を利用した呈色反応であるが、セフカペンはアルカリ下での加熱により一部分解し、イオウ基 (-S-) がはずれ、ブドウ糖と同様に還元作用を示すようになり、呈色反応に影響を及ぼすと考えられている。

直接クームス試験：セフカペンと血漿蛋白が生体内で化学的に結合し、この complex が非特異的に赤血球に結合するために凝集が起こり、直接クームス試験が陽性であると見違えるためであろうと考えられている。

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

[フロモックス錠75mg、100mg]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

(解説)

日薬連発第54号(平成31年1月17日)「新記載要領に基づく医療用医薬品添付文書等の作成にあたってのQ&Aについて」に基づく注意喚起である。

[フロモックス小児用細粒100mg]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤服用時の注意

14.1.1 本剤は主薬の苦みを防ぐ製剤になっているので、細粒をつぶしたり、溶かしたりすることなく、水等で速やかに服用すること。

14.1.2 服用にあたって、やむを得ず本剤を牛乳、ジュース、水等に懸濁する必要がある場合には速やかに服用すること。時間の経過とともに力価が低下する。

[参考]

表Ⅷ-9 細粒剤(旧処方品)の牛乳、ジュース等に懸濁後の力価(%)

温度	懸濁液	懸濁後の力価* (%)			
		懸濁直後	6時間	24時間	72時間
5℃ (遮光)	牛乳	97.9	99.2	97.2	99.5
		95.2	94.4	91.0	84.0
	ネクター (ミックス)	99.1	97.6	100.2	98.7
		98.5	100.6	99.2	94.5
	ポカリスエット	97.5	98.8	98.5	98.4
		98.3	98.9	98.4	96.8
	水	97.6	—	98.7	98.4
		98.9	—	98.4	98.9

温度	懸濁液	懸濁後の力価* (%)				
		懸濁直後	3時間	6時間	12時間	24時間
25℃ (遮光)	牛乳	97.9	—	94.8	95.4	90.2
		95.2	89.0	84.5	75.0	—
	ネクター (ミックス)	99.1	—	99.3	98.5	96.0
		98.5	—	94.7	93.0	84.3
	ポカリスエット	97.5	—	100.0	98.2	96.5
		98.3	—	99.9	97.0	89.7
	水	97.6	—	—	—	99.4
		98.9	—	—	—	95.6

上段：50 mg (力価) /4 mL、下段：50 mg (力価) /100 mL

*：表示含量に対する含量(%)、測定法；HPLC

社内報告(1996年)

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

[フロモックス錠75mg、100mg]

15.1 臨床使用に基づく情報

本剤を含むピボキシル基を有する抗生物質（セフカペン ピボキシル塩酸塩水和物、セフジトレン ピボキシル、セフテラム ピボキシル、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。 [9.5、9.7.2 参照]

(解 説)

「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.9 (解 説)」の項参照

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

動物試験（イヌ）で CK の上昇を伴う筋細胞障害（骨格筋の病理組織学的検査）が認められている。

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」の項参照

(2) 安全性薬理試験

表Ⅸ-1 一般薬理

試験項目		動物種*	n	投与経路	投与量 (mg/kg)	試験成績	文献番号
一般症状		マウス	4	経口	100~800	800 mg/kg : 活動性低下	[68]
		イヌ	3	経口	100~800	200 mg/kg 以上 : 各群 3 例中 1 例嘔吐	
中枢神経系	自発運動	マウス	6	経口	80, 800	影響なし	
	鎮痛作用	マウス	10	経口	80, 800	影響なし	
	麻酔増強作用	マウス	10	経口	80, 800	影響なし	
	抗痙攣作用	マウス	20	経口	80, 800	影響なし	
	痙攣誘発作用	マウス	20	経口	80, 800	影響なし	
	体温	ウサギ	6	経口	800	影響なし	
	脳波	イヌ	3	経口	100~800	影響なし	
体性神経系	懸垂試験	マウス	10	経口	80, 800	影響なし	
	神経・筋接合部	ラット	4	経口	800	影響なし	
自律神経系	瞬膜収縮反応	ネコ	3	十二指腸内	800	影響なし	
	血圧反応	ネコ	3	十二指腸内	800	影響なし	
呼吸・循環器系	呼吸、血圧、心拍数	イヌ	3	経口	100~800	影響なし	
	呼吸、血圧、心電図、血流量	ネコ	3	十二指腸内	800	影響なし	
平滑筋、消化器系	炭末輸送能	マウス	10	経口	200~1600	影響なし	
		マウス	10	静脈内	100, 200, 400*	影響なし	
	胃・回腸自動運動	ウサギ	3	経口	500	影響なし	
				十二指腸内	1000		
		ウサギ	4~5	静脈内	50, 100, 200*	100 mg/kg : 5 例中 4 例で、胃運動一過性に抑制 200 mg/kg : 5 例中 1 例で、回腸運動亢進	
	胃液分泌	ラット	8	経口	500, 1000, 2000	影響なし	
	胆汁分泌	ラット	8	経口	250~2000	影響なし	
腎機能	尿量	ラット	8	経口	200~1600	影響なし	
	電解質排泄	ラット	8	経口	200~1600	影響なし	
	尿中クレアチニン	ラット	8	経口	200~1600	影響なし	
	尿浸透圧	ラット	8	経口	200~1600	影響なし	
	尿 pH	ラット	8	経口	200~1600	影響なし	

* : 系統 ; マウス (ddY)、ラット (Wistar)、ウサギ (日本白色種、ニュージーランド白色種)、イヌ (ビーグル)

※ : CFPN・Na 水溶液を使用

(3) 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

表Ⅸ-2 単回投与毒性試験 [69] [70]

[致死量、mg (力価) /kg]

動物種	性	<i>n</i>	経口
ラット (SD系)	雄	6	>5000
	雌	6	>5000
イヌ (ビーグル)	雄	1	>2000
	雌	1	>2000

(2) 反復投与毒性試験

1) ラット (SD系)

CFPN-PI 100、300 及び 1000 mg (力価) /kg/日の用量で、1、3 及び 6 ヶ月経口投与試験を行った。全試験を通して、CFPN-PI 投与全群に抗生剤大量投与時に普遍的な盲腸拡張等の変化がみられたが、休薬により回復した。ほかに、3 ヶ月投与試験では、300 mg (力価) /kg/日以上の投与群で骨格筋に筋細胞障害、卵巣に黄体の減少及びのう胞卵胞の出現が認められた。骨格筋の変化は 6 ヶ月間経口投与しても増強せず、卵巣の変化も対照群における加齢性の変化と差がみられなくなった。無毒性量は、1 ヶ月投与試験では 1000 mg (力価) /kg/日、3 ヶ月及び 6 ヶ月投与試験では 100 mg (力価) /kg/日と推定される。

2) イヌ (ビーグル)

CFPN-PI 125、250 及び 500 mg (力価) /kg/日の用量を 1 ヶ月経口投与した結果、500 mg (力価) /kg/日投与群雌 1 例の骨格筋に単核細胞浸潤が認められた。無毒性量は 250 mg (力価) /kg/日と推定される。CFPN-PI 100、200 及び 400 mg (力価) /kg/日の 3 ヶ月経口投与では 100 mg (力価) /kg/日投与群から骨格筋に一過性の血漿 CK (CPK) ・AST ・ALT 活性上昇を伴う筋細胞障害が認められた。CFPN-PI 25、50 及び 100 mg (力価) /kg/日の 6 ヶ月間経口投与でも、100 mg (力価) /kg/日投与群に筋細胞障害が認められたが、3 ヶ月間投与時の変化に比してむしろ軽減していた。無毒性量は 50 mg (力価) /kg/日と推定される。

表Ⅸ-3 反復投与毒性試験 [71] [72] [73] [74] [75] [76]

動物種	性	<i>n</i>	投与期間	投与経路	投与量 [mg (力価) /kg/日]	無毒性量 [mg (力価) /kg/日]
ラット (SD系)	雄	10~16	1 ヶ月	経口	100, 300, 1000	1000
	雌	10~16				
	雄	10~16	3 ヶ月	経口	100, 300, 1000	100
雌	10~16					
イヌ (ビーグル)	雄	20~30	6 ヶ月	経口	100, 300, 1000	100
	雌	20~30				
	雄	3~6	1 ヶ月	経口	125, 250, 500	250
	雌	3~6				
	雄	3~6	3 ヶ月	経口	100, 200, 400	確定していない
	雌	3~6				
雄	4~8	6 ヶ月	経口	25, 50, 100	50	
雌	4~8					

(3) 遺伝毒性試験

変異原性

細菌を用いる復帰突然変異試験、*in vitro*及び*in vivo*染色体異常試験並びにマウス(ICR系)小核試験において、変異原性は認められなかった [77] [78] [79] [80]。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

ラット (SD 系) の妊娠前及び妊娠初期 (雄: 交配 66 日前～剖検前日まで、雌: 交配 16 日前～妊娠 7 日)、胎児の器官形成期 (妊娠 7～17 日)、周産期及び授乳期 (妊娠 17 日～出産後 20 日まで) に 100、300、1000 mg (力価) /kg/日を 1 日 1 回経口投与した結果、300 mg (力価) /kg/日以上での投与で、胎児の生存数・発育、出生時の体重等に軽度な影響がみられ、周産期及び授乳期投与では、1000 mg (力価) /kg/日投与の一部の母動物で分娩・哺育不良が認められた。しかしながら、すべての投与期において催奇形性は認められず、親動物の交尾・受胎、出生児の形態分化、反射機能・行動、生殖能等は正常であった [81] [82] [83]。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

1) 抗原性

モルモット (Hartley 系)、マウス (C3H/He 系、C57BL/6J 系) 及びラット (WS 系) を用いた ASA、PCA 又は ELISA 法において、CFPN-PI に免疫原性及び過敏症誘発原性は認められず、CFPN ハプテンとセフォキシチン (CFX^{#1})、CTM^{#2}、PCG、セファロチン (CET) 各ハプテンとの間に免疫学的交差反応性も認められなかった。CFPN-Na はヒト赤血球直接グームス反応陽性化作用を示さなかった [84]。

#1: CFX は販売中止

#2: CTM の経口剤は販売中止

2) 腎毒性

ウサギ (日本白色種) に 250、500、1000 mg (力価) /kg を単回経口投与した結果、腎臓への影響は認められなかった [85]。

3) 代謝物の毒性

ラット (SD 系) 及びイヌ (ビーグル) に CFPN-Na、ピバリン酸ナトリウム及びホルムアルデヒドを 3 ヶ月間静脈内投与した結果、ピバリン酸ナトリウム投与群に CFPN-PI 経口投与群と同様の骨格筋細胞障害が認められたことから、CFPN-PI 経口投与時の骨格筋細胞障害はピバロイルオキシメチル側鎖から発生するピバリン酸に起因することが明らかになった。また、主代謝物の毒性は CFPN-PI の毒性と質的に変わらず、主代謝物が異質の毒性を示すことはないと思われる [86] [87]。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：フロモックス錠75mg 処方箋医薬品^{注)}
フロモックス錠100mg 処方箋医薬品^{注)}
フロモックス小児用細粒100mg 処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：セフカペン ピボキシル塩酸塩水和物 該当しない

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

[フロモックス錠75mg、100mg]

20. 取扱い上の注意

防湿性の高い PTP とアルミ袋により品質保持を図っている。アルミ袋開封後は PTP 包装のまま保存すること。

[フロモックス小児用細粒100mg]

20. 取扱い上の注意

瓶包装は使用の都度密栓すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材

- ・溶連菌感染症のおはなし

フロモックス錠 75mg、100mg

<https://med.shionogi.co.jp/products/medicine/flomox-tablets.html>

フロモックス小児用細粒 100mg

<https://med.shionogi.co.jp/products/medicine/flomox-pediatric.html>

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：セフゾンカプセル50mg、100mg、セフゾン細粒小児用10%、
メイアクトMS錠100mg、メイアクトMS小児用細粒10% 等

7. 国際誕生年月日

1997年4月22日（日本）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

表X-1 承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名・履歴	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
フロモックス錠 75mg	1997年4月22日	20900AMZ00334000	1997年6月20日	1997年6月20日
フロモックス錠 100mg	1997年4月22日	20900AMZ00335000	1997年6月20日	1997年6月20日
フロモックス小児用 細粒100mg	1997年4月22日	20900AMZ00346000	1997年6月20日	1997年6月20日

9. 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

一部変更承認年月日：2004年12月17日

再評価結果（薬食発第0930002号）による「効能・効果」の一部変更

「V. 1. 効能又は効果」の項参照

フロモックス小児用細粒100 mg

一部変更承認年月日：2008年11月25日

追加承認された内容

「成人（嚥下困難等により錠剤の使用が困難な場合）」の効能・効果、用法・用量追加

「V. 1. 効能又は効果」及び「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：2005年3月17日

薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの結果を得た。

再評価結果公表年月日：2004年9月30日

製造（輸入）承認事項の一部を変更すれば薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再評価結果（薬食発第0930002号）を得て、上記「X. 9. 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」に示す変更を行った。

11. 再審査期間

6年：1997年4月22日～2003年4月21日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

表X-2 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準記載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
フロモックス錠75mg	6132016F1023	6132016F1023	110936801	610411057
フロモックス錠100mg	6132016F2020	6132016F2020	110937501	610411058
フロモックス小児用細粒 100mg	6132016C1027	6132016C1027	110935101	610411059

14. 保険給付上の注意

設定されていない

XI. 文献

(文献請求番号)

1. 引用文献

1. 第十八改正日本薬局方解説書. 東京：廣川書店；2021. C-2818-2832
2. 社内資料：フロモックス錠 75mg 及び 100mg 長期保存試験結果について 202200052
3. 社内資料：フロモックス小児用細粒 100mg 無包装状態の安定性試験結果 202300330
4. 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
5. 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 第二版
(<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000573655.pdf>)
6. 中島光好ほか：Chemotherapy. 1993；41 (S-1)：109-125 199302520
7. 齋藤厚ほか：Chemotherapy. 1993；41 (S-1)：373-394 199302551
8. 河田幸道ほか：Chemotherapy. 1993；41 (S-1)：483-498 199302562
9. 荒田次郎ほか：Chemotherapy. 1994；42：311-324 199401534
10. 塩野義製薬集計；柴孝也ほか：Chemotherapy. 1993；41 (S-1)：264-271
〔199302535〕を含む計 126 文献
11. 藤井良知ほか：Jpn. J. Antibiot. 1995；48：921-941 (PMID：7563586) 199500753
12. 桑原京子ほか：Chemotherapy. 1993；41 (S-1)：30-39 199302514
13. 野村和秀ほか：Chemotherapy. 1993；41 (S-1)：102-108 199302519
14. 木村靖雄ほか：Chemotherapy. 1993；41 (S-1)：163-176 199302526
15. 井上邦雄ほか：Chemotherapy. 1993；41 (S-1)：1-12 199302512
16. 加藤直樹ほか：Chemotherapy. 1993；41 (S-1)：40-49 199302515
17. 木村美司ほか：日本化学療法学会雑誌. 1996；44：595-609 199600207
18. 小松良英ほか：Chemotherapy. 1993；41 (S-1)：77-93 199302517
19. 社内資料：血中濃度 simulation 時の菌数変化 199600667
20. 吉田勇ほか：日本化学療法学会雑誌. 2003；51：179-208 200300757
21. 吉田勇ほか：日本化学療法学会雑誌. 2003；51：209-232 200300756
22. 辻明良ほか：Chemotherapy. 1993；41 (S-1)：13-29 199302513
23. 西野武志ほか：Chemotherapy. 1993；41 (S-1)：50-76 199302516
24. 三和秀明ほか：Chemotherapy. 1993；41 (S-1)：94-101 199302518
25. 社内資料：試験管内耐性獲得 199401530
26. 岩田敏ほか：Jpn. J. Antibiot. 1993；46：1045-1062 (PMID：8107268) 199301926
27. 桑山雅行ほか：Chemotherapy. 1993；41 (S-1)：437-447 199302557
28. 齋藤玲ほか：Chemotherapy. 1993；41 (S-1)：201-210 199302529
29. 溝尻顕爾ほか：Chemotherapy. 1993；41 (S-1)：177-188 199302527
30. 溝尻顕爾ほか：Chemotherapy. 1993；41 (S-1)：189-200 199302528
31. 山元貴雄ほか：Chemotherapy. 1993；41 (S-1)：618-626 199302579
32. 井上文之ほか：Chemotherapy. 1993；41 (S-1)：138-143 199302523
33. 佐藤毅ほか：Chemotherapy. 1993；41 (S-1)：515-520 199302566
34. 高橋孝行ほか：Chemotherapy. 1993；41 (S-1)：521-531 199302567
35. 安田秀喜ほか：Chemotherapy. 1993；41 (S-1)：532-535 199302568
36. 清水武昭ほか：Chemotherapy. 1993；41 (S-1)：540-546 199302570
37. 由良二郎ほか：Chemotherapy. 1993；41 (S-1)：547-552 199302571
38. 森本健ほか：Chemotherapy. 1993；41 (S-1)：553-565 199302572
39. 山崎透ほか：Chemotherapy. 1993；41 (S-1)：358-364 199302549
40. 小橋吉博ほか：Chemotherapy. 1993；41 (S-1)：313-320 199302543
41. 池亨仁ほか：Chemotherapy. 1993；41 (S-1)：863-865 199302622
42. 渡辺晋一ほか：Chemotherapy. 1993；41 (S-1)：866-869 199302623
43. 富澤尊儀ほか：Chemotherapy. 1993；41 (S-1)：499-505 199302563
44. 山本康生ほか：Chemotherapy. 1993；41 (S-1)：511-514 199302565

45. 藤井哲哉ほか：Chemotherapy. 1993；41 (S-1)：584-588 199302575
46. 松田静治ほか：Chemotherapy. 1993；41 (S-1)：589-593 199302576
47. 長南薫ほか：Chemotherapy. 1993；41 (S-1)：594-601 199302577
48. 玉舎輝彦ほか：Chemotherapy. 1993；41 (S-1)：602-617 199302578
49. 高杉信義ほか：Chemotherapy. 1993；41 (S-1)：627-635 199302580
50. 山中恵ほか：Chemotherapy. 1993；41 (S-1)：636-644 199302581
51. 新川敦ほか：Chemotherapy. 1993；41 (S-1)：645-655 199302582
52. 宮本直哉ほか：Chemotherapy. 1993；41 (S-1)：656-670 199302583
53. 原田保ほか：Chemotherapy. 1993；41 (S-1)：671-680 199302584
54. 鶴田至宏ほか：Chemotherapy. 1993；41 (S-1)：681-685 199302585
55. 遠藤史郎ほか：Chemotherapy. 1993；41 (S-1)：686-693 199302586
56. 宮崎康博ほか：Chemotherapy. 1993；41 (S-1)：694-700 199302587
57. 佐々木次郎ほか：Chemotherapy. 1993；41 (S-1)：718-734 199302590
58. 大石正夫ほか：新しい眼科. 1993；10：1925-1945 199302706
59. 柴孝也ほか：Chemotherapy. 1993；41 (S-1)：264-271 199302535
60. Totsuka, K. et al.：Antimicrob. Agents Chemother. 1992；36：757-761
(PMID：1503437) 199202411
61. Nakashima, M. et al.：Antimicrob. Agents Chemother. 1992；36：762-768
(PMID：1503438) 199202427
62. 青木信樹ほか：Jpn. J. Antibiot. 1993；46：1063-1074 (PMID：8107269) 199301925
63. 稲松孝思ほか：Chemotherapy. 1993；41 (S-1)：133-137 199302522
64. 寺本信嗣ほか：Chemotherapy. 1993；41 (S-1)：126-132 199302521
65. 塩野義製薬集計；柴孝也ほか：Chemotherapy. 1993；41 (S-1)：264-271
〔199302535〕を含む計 133 文献
66. 石川陽子ほか：日本化学療法学会雑誌. 2004；52：490-507 200500627
67. 石川陽子ほか：日本化学療法学会雑誌. 2004；52：508-519 200500618
68. 堤内正美ほか：医薬品研究. 1993；24：487-514 199302671
69. 藪内一也ほか：医薬品研究. 1993；24：183-185 199302672
70. 佐藤誠二ほか：医薬品研究. 1993；24：186-192 199302685
71. 藪内一也ほか：医薬品研究. 1993；24：193-207 199302673
72. 伊藤文男ほか：医薬品研究. 1993；24：1129-1145 199302700
73. 佐藤誠二ほか：医薬品研究. 1993；24：208-230 199302674
74. 岡本孝夫ほか：医薬品研究. 1993；24：1146-1173 199302701
75. 奈良博ほか：医薬品研究. 1993；24：1223-1238 199302670
76. 岡本孝夫ほか：医薬品研究. 1993；24：1239-1260 199302680
77. 西本洋司ほか：医薬品研究. 1993；24：3-7 199302676
78. 高瀬史朗ほか：医薬品研究. 1993；24：8-13 199302684
79. 高瀬史朗ほか：医薬品研究. 1993；24：14-17 199302677
80. 近藤耕治ほか：医薬品研究. 1993；24：18-20 199302678
81. 原勝巳ほか：医薬品研究. 1993；24：21-37 199302681
82. 長谷川靖彦ほか：医薬品研究. 1993；24：39-78 199302682
83. 駒井義生ほか：医薬品研究. 1993；24：878-914 199302683
84. 原田稔ほか：医薬品研究. 1993；24：1042-1060 199302675
85. 小林文彦ほか：医薬品研究. 1993；24：231-243 199302679
86. 鹿島秀敏ほか：医薬品研究. 1993；24：1175-1197 199302702
87. 鈴木泰二ほか：医薬品研究. 1993；24：1198-1222 199302690
88. 社内資料：フロモックス製剤 粉碎時の安定性試験 201600358

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能・効果、用法・用量は、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

(本邦の効能・効果、用法・用量は「V. 1. 効能又は効果」及び「V. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照)

表XII-1 外国での発売状況

国名	中華人民共和国
会社名	北京華為製薬有限公司
販売名	Yansuan Toubao kapinzhi Keli
剤形・規格	50 mg (力価) 小児用細粒
承認年月日	2023年4月4日
効能・効果	小児 【適応菌種】 セフカペ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(ブランハマセラ)・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(プレボテラ・ビビアを除く)属、アクネ菌 【適応症】 ○皮膚軟部組織感染症、リンパ炎及びリンパ管炎、慢性膿皮症 ○咽頭炎、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 咽頭炎、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、副鼻腔炎に使用する場合は、中国の抗菌薬使用ガイドラインに従って臨床医が抗菌薬使用の必要性を判断すること。
用法・用量	【用量】 経口。 通常、小児には体重1 kgあたり3 mg(力価)を1日3回食後に投与する。投与量は患者の年齢、体重、病気の重症度に基づいて調整すること。

(2023年12月時点)

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1) 粉碎

28℃、40%付近の室内環境下で、フロモックス錠 75mg、100mg、小児用細粒 100mg^{**}をそれぞれメノウ鉢で粉碎し、試料とした。試験結果を表 XIII-1 に示す [88]。

表 XIII-1 粉碎時の安定性

25℃/75%RH、開放、遮光

本剤	試験項目	粉碎直後	結果
75 mg 錠	外観	ほとんど白色	粉碎後 3 日目より、わずかに黄味を帯びた白色に変化、及び固化傾向が見られた。
	水分	規格内	粉碎後 1 日目より増加し、規格値を超えた。
	含量*	規格内	規格内
100 mg 錠	外観	わずかに赤色を帯びた白色	粉碎後 3 日目より、わずかに黄味を帯びた白色に変化、及び固化傾向が見られた。
	水分	規格内	粉碎後 1 日目より増加し、規格値を超えた。
	含量*	規格内	規格内
小児用細粒 100 mg ^{**}	外観	うすい赤白色	粉碎後 3 日目より、濃い赤白色に変化、及び固化傾向が見られた。
	水分	規格内	粉碎後 1 日目より増加し、規格値を超えた。
	含量*	規格内	規格内

25℃、開放、5000 lx

本剤	試験項目	粉碎直後	結果
75 mg 錠	外観	ほとんど白色	粉碎後 1 日目より、明るい黄色に変化、14 日目には黄色に変化した。
	水分	規格内	規格内
	含量*	規格内	規格内
100 mg 錠	外観	わずかに赤色を帯びた白色	粉碎後 1 日目より、濃い黄色に変化した。
	水分	規格内	規格内
	含量*	規格内	規格内
小児用細粒 100 mg ^{**}	外観	うすい赤白色	粉碎後 1 日目より、褐色を帯びた赤白色に変化した。
	水分	規格内	規格内
	含量*	規格内	規格内

*：測定法；HPLC

※：フロモックス小児用細粒 100mg は「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

1) フロモックス錠 75mg、100mg

個別に照会すること

2) フロモックス小児用細粒 100mg

個別に照会すること（「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照）

2. その他の関連資料

該当資料なし

®：登録商標



SHIONOGI

製造販売元

塩野義製薬株式会社

大阪市中央区道修町 3 - 1 - 8