

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 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 セフテラム ピボキシル錠
トミロン[®]錠 100
TOMIRON[®] Tablets

剤 形	錠剤（フィルムコーティング錠）
製 剤 の 規 制 区 分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規 格 ・ 含 量	1錠中日局セフテラム ピボキシル100mg（力価）
一 般 名	和名：セフテラム ピボキシル（J A N） 洋名：Cefteram Pivoxil（J A N）
製造販売承認年月日 薬 価 基 準 収 載 ・ 発 売 年 月 日	製造販売承認年月日：1987 年 6 月 30 日 薬価基準収載年月日：1987 年 8 月 28 日 発 売 年 月 日：1987 年 8 月 28 日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：富士フイルム富山化学株式会社 発 売：株式会社ジーシー昭和薬品
医薬情報担当者の連絡先	
問 い 合 わ せ 窓 口	株式会社ジーシー昭和薬品 TEL：0120-648-914 FAX：03-5689-1576 <受付時間>9:00～17:30（土・日・祝日・弊社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.gc-showayakuhin.com/medical/

本 I F は 2022 年 4 月改訂の添付文書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。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020 年 4 月改訂)

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、I F 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I Fの位置付け、I F記載様式、I F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I F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I FはP D F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I Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、P M D A）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I F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I F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、「I F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. I Fとは

I F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。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F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I F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I F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。

I F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. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、P M D A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I Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F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、I F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、I F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、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をP M D A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

1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的特性 1
3. 製品の製剤学的特性 1
4. 適正使用に関して周知すべき特性 1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 1
 - (1)承認条件 1
 - (2)流通・使用上の制限事項 1
6. RMPの概要 2

II. 名称に関する項目 3

1. 販売名 3
 - (1)和名 3
 - (2)洋名 3
 - (3)名称の由来 3
2. 一般名 3
 - (1)和名（命名法） 3
 - (2)洋名（命名法） 3
 - (3)ステム（s t e m） 3
3. 構造式又は示性式 3
4. 分子式及び分子量 3
5. 化学名（命名法）又は本質 3
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号 3

III. 有効成分に関する項目 4

1. 物理化学的性質 4
 - (1)外観・性状 4
 - (2)溶解性 4
 - (3)吸湿性¹⁾ 4
 - (4)融点（分解点）, 沸点, 凝固点 4
 - (5)酸塩基解離定数¹⁾ 4
 - (6)分配係数 4
 - (7)その他の主な示性値 4
2. 有効成分の各種条件下における安定性 4
 - (1)固体状態での安定性 4
 - (2)懸濁溶液中での安定性 5
3. 有効成分の確認試験法, 定量法 5

IV. 製剤に関する項目 6

1. 剤形 6
 - (1)剤形の区別 6
 - (2)製剤の外観及び性状 6
 - (3)識別コード 6
 - (4)製剤の物性 6
 - (5)その他 6
2. 製剤の組成 6
 - (1)有効成分（活性成分）の含量及び添加剤 6
 - (2)電解質等の濃度 6
 - (3)熱量 6
3. 添付溶解液の組成及び容量 6
4. 力価 6
5. 混入する可能性のある夾雑物¹⁾ 7

6. 製剤の各種条件下における安定性 8
7. 調製法及び溶解後の安定性 8
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化） 8
9. 溶出性 8
10. 容器・包装 8
 - (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 8
 - (2)包装 8
 - (3)予備容量 8
 - (4)容器の材質 8
11. 別途提供される資材類 9
12. その他 9

V. 治療に関する項目 10

1. 効能又は効果 10
2. 効能又は効果に関連する注意 10
3. 用法及び用量 10
 - (1)用法及び用量の解説 10
 - (2)用法及び用量の設定経緯・根拠 10
4. 用法及び用量に関連する注意 10
5. 臨床成績 11
 - (1)臨床データパッケージ 11
 - (2)臨床薬理試験 11
 - (3)用量反応探索試験 11
 - (4)検証的試験 11
 - (5)患者・病態別試験 11
 - (6)治療的使用 11
 - (7)その他 11

VI. 薬効薬理に関する項目 13

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 13
2. 薬理作用 13
 - (1)作用部位・作用機序 13
 - (2)薬効を裏付ける試験成績 14
 - (3)作用発現時間・持続時間 20

VII. 薬物動態に関する項目 21

1. 血中濃度の推移 21
 - (1)治療上有効な血中濃度 21
 - (2)臨床試験で確認された血中濃度 21
 - (3)中毒域 22
 - (4)食事・併用薬の影響 23
2. 薬物速度論的パラメータ 24
 - (1)解析方法 24
 - (2)吸収速度定数 24
 - (3)消失速度定数 24
 - (4)クリアランス 24
 - (5)分布容積 24
 - (6)その他 24
3. 母集団(ポピュレーション)解析 25
 - (1)解析方法 25
 - (2)パラメータ変動要因 25
4. 吸収 25

5. 分布.....	25	(2)反復投与毒性試験.....	41
(1)血液－脳関門通過性.....	25	(3)遺伝毒性試験.....	42
(2)血液－胎盤関門通過性.....	25	(4)がん原性試験.....	42
(3)乳汁への移行性.....	25	(5)生殖発生毒性試験 ^{65,68,69)}	42
(4)髄液への移行性.....	25	(6)局所刺激性試験.....	42
(5)その他の組織への移行性.....	25	(7)その他の特殊毒性.....	42
(6)血漿蛋白結合率.....	26	X. 管理的事項に関する項目.....	44
6. 代謝.....	27	1. 規制区分.....	44
(1)代謝部位及び代謝経路.....	27	2. 有効期間.....	44
(2)代謝に關与する酵素(CYP等)の分子種、 寄与率.....	28	3. 包装状態での貯法.....	44
(3)初回通過効果の有無及びその割合.....	28	4. 取扱い上の注意.....	44
(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	28	5. 患者向け資材.....	44
7. 排泄.....	29	6. 同一成分・同効薬.....	44
8. トランスポーターに関する情報.....	31	7. 国際誕生年月日.....	44
9. 透析等による除去率.....	31	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.....	45
10. 特定の背景を有する患者.....	31	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.....	45
(1)腎機能障害者の血中濃度.....	31	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びそ の内容.....	45
11. その他.....	31	11. 再審査期間.....	46
VII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目.....	32	12. 投薬期間制限に関する情報.....	46
1. 警告内容とその理由.....	32	13. 各種コード.....	46
2. 禁忌内容とその理由.....	32	14. 保険給付上の注意.....	46
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由.....	32	XI. 文献.....	47
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.....	32	1. 引用文献.....	47
5. 重要な基本的注意とその理由.....	32	2. その他の参考文献.....	48
6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	33	XII. 参考資料.....	49
(1)合併症・既往歴等のある患者.....	33	1. 主な外国での発売状況.....	49
(2)腎機能障害患者.....	33	2. 海外における臨床支援情報.....	49
(3)肝機能障害患者.....	33	XIII. 備考.....	50
(4)生殖能を有する者.....	34	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.....	50
(5)妊婦.....	34	(1)粉碎.....	50
(6)授乳婦.....	34	(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過 性.....	50
(7)小児等.....	34	2. その他の関連資料.....	50
(8)高齢者.....	34		
7. 相互作用.....	34		
(1)併用禁忌とその理由.....	34		
(2)併用注意とその理由.....	34		
8. 副作用.....	35		
(1)重大な副作用と初期症状.....	35		
(2)その他の副作用.....	35		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	38		
10. 過量投与.....	38		
11. 適用上の注意.....	39		
12. その他の注意.....	39		
(1)臨床使用に基づく情報.....	39		
(2)非臨床試験に基づく情報.....	39		
IX. 非臨床試験に関する項目.....	40		
1. 薬理試験.....	40		
(1)薬効薬理試験.....	40		
(2)安全性薬理試験.....	40		
(3)その他の薬理試験.....	40		
2. 毒性試験.....	40		
(1)単回投与毒性試験.....	40		

略 語 集

略語及び専門用語	用語の説明
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血漿中薬物濃度時間曲線下面積
AUC _{0-t}	最終測定点までの血漿中薬物濃度時間曲線下面積
Ccr	クレアチニンクリアランス
C _{max}	最高血漿中濃度
CRP	C-反応性たん白
MBC	最小殺菌濃度
MIC	最小発育阻止濃度
PD	薬力学
PK	薬物動態
PPK	母集団薬物動態
t _{1/2}	消失半減期
T _{max}	最高血漿中濃度到達時間

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

トミロン錠 100（セフテラム ピボキシル）は、従来のセフェム系経口剤よりも広範囲な抗菌スペクトルと、優れた抗菌力、β-ラクタマーゼに対する高い安定性を有する薬剤を目的に、富山化学工業株式会社（現：富士フイルム富山化学株式会社）において開発されたプロドラッグ型経口用セフェム系抗菌薬セフテラム ピボキシルの錠剤である。

本剤は 1979 年より基礎実験が、1983 年より健康成人を対象とした臨床第 I 相試験が開始され、その後一般臨床試験、二重盲検比較試験を実施し、有効性、安全性、有用性が確認された。これらの成績に基づき、1987 年 6 月に錠剤の承認を取得し、発売に至った。

また、歯科口腔外科領域感染症に対しても有効性が期待できることから、1988 年より一般臨床試験、二重盲検比較試験を実施し、1991 年 9 月に適応を拡大している。

2. 製品の治療学的特性

トミロン錠 100（セフテラム ピボキシル）は、経口投与後、腸管より吸収され、腸管壁のエステラーゼにより分解されて抗菌活性体のセフテラムとなる。

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

3. 製品の製剤学的特性

トミロン錠 100 は医療事故防止や服薬コンプライアンスの向上のため、錠剤に商品名（カタカナ）と含量を直接印字している。【「IV. 1. 剤型」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

(2021 年 10 月現在)

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

トミロン錠 100

(2) 洋名

TOMIRON® tablets 100

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

セフテラム ピボキシル（JAN）

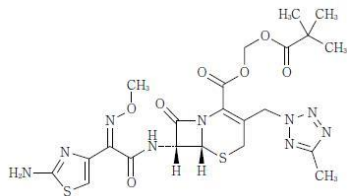
(2) 洋名（命名法）

Cefteram Pivoxil（JAN）

(3) ステム（stem）

cef-（セファロスポラン酸誘導体系抗生物質）

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₂H₂₇N₉O₇S₂

分子量：593.64

5. 化学名（命名法）又は本質

2,2-Dimethylpropanoyloxymethyl (6*R*,7*R*)-7-[(*Z*)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(methoxyimino)acetyl-amino]-3-(5-methyl-2*H*-tetrazol-2-ylmethyl)-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylate (IUPAC)

6. 慣用名，別名，略号，記号番号

略号：CFTM-PI

治験番号：T-2588

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微黄白色の粉末である。

(2) 溶解性

アセトニトリルに極めて溶けやすく、メタノール、エタノール（95）又はクロロホルムに溶けやすく、水にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性¹⁾

92.5%RH25℃ 2 日間で吸湿度 2.4%

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 110℃付近で半融状態となり、その後徐々に着色し、発泡分解するが、明瞭な変化点は認められない。

(5) 酸塩基解離定数¹⁾

pKa＝約 3.0

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

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

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ ：+35～+43°

(脱水物に換算したもの 0.4g、メタノール、20mL、100 mm)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 固体状態での安定性

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

Ⅲ. 有効成分に関する項目

(2) 懸濁溶液中での安定性

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

保 存 条 件		期 間	力 価 (%)
温 度	5℃	4 日	約 100
	25℃	4 日	約 89
	37℃	4 日	約 65
光	陽光ランプ (10,000 ルックス)	48 時間	約 81
各 種 pH	pH1	4 日	約 66
	pH3	4 日	約 89
	pH5	4 日	約 85
	pH7	4 日	約 67

3. 有効成分の確認試験法, 定量法

日局「セフテラム ピボキシル錠」の確認試験法による。

日局「セフテラム ピボキシル錠」の定量法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

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

(3) 識別コード

なし

(4) 製剤の物性

硬度試験：約 9 kg

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

(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

有効成分(活性成分)の含量

1 錠中、セフテラム ピボキシル 100mg（力価）含有

添加剤

乳糖水和物、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、カルメロースカルシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、ポリオキシエチレン(105)ポリオキシプロピレン(5)グリコール、酸化チタン、カルナウバロウ、黄色 5 号

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

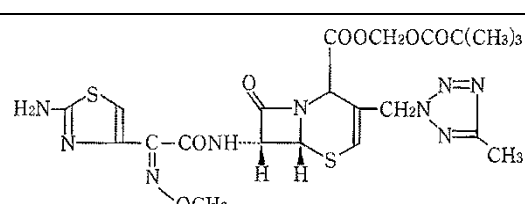
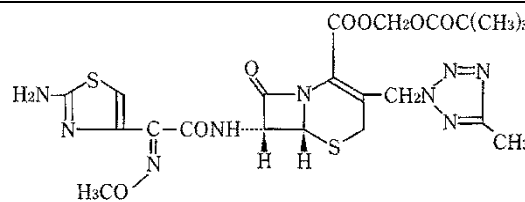
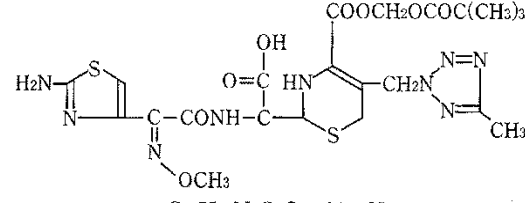
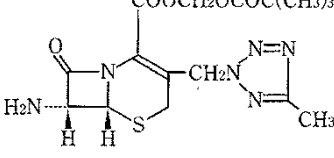
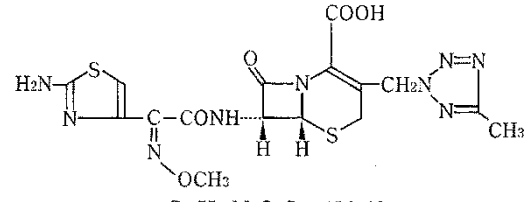
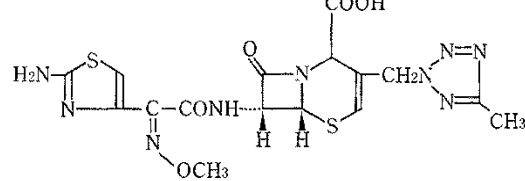
該当しない

4. 力価

セフテラム ($C_{16}H_{17}N_9O_5S_2$) としての量を重量（力価）で示す。

標準セフテラム ピボキシル ($C_{22}H_{28}N_9O_7S_2 \cdot C_9H_{11}O_3S$) の 1.656mg は、1mg（力価）を含有する。

5. 混入する可能性のある夾雑物¹⁾

	化 学 構 造
T-2588A	 $C_{22}H_{27}N_9O_7S_2$: 593.63
T-2588B	 $C_{22}H_{27}N_9O_7S_2$: 593.63
T-2588C	 $C_{22}H_{29}N_9O_8S_2$: 611.65
T-2588D	 $C_{16}H_{22}N_6O_5S$: 410.45
T-2525	 $C_{16}H_{17}N_9O_5S_2$: 479.49
T-2525A	 $C_{16}H_{17}N_9O_5S_2$: 479.49

IV. 製剤に関する項目

6. 製剤の各種条件下における安定性

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

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

（方法）日局「セフテラム ピボキシル錠」の溶出試験による。

（結果）本剤の溶出性は日局の判定基準に適合する。

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

該当資料なし

(2) 包装

100 錠 [10 錠 (PTP) ×10、乾燥剤入り]、500 錠 [10 錠 (PTP) ×50、乾燥剤入り]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニル、アルミニウム

IV. 製剤に関する項目

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

〈適応菌種〉

セフトラムに感性のレンサ球菌属、肺炎球菌、淋菌、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、インフルエンザ菌、ペプトストレプトコッカス属

〈適応症〉

咽頭・喉頭炎、扁桃炎（扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む）、急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、尿道炎、バルトリン腺炎、子宮内感染、子宮付属器炎、中耳炎、副鼻腔炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は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」²⁾を参照し、抗菌薬投与の必要性を判断した上で、本剤の投与が適切と判断される場合に投与すること。

（解説）

「咽頭・喉頭炎」、「扁桃炎」、「急性気管支炎」、「感染性腸炎」、「中耳炎」又は「副鼻腔炎」のいずれかの効能又は効果を有する抗微生物薬に共通の注意事項である（「中耳炎」に関しては小児を禁忌とする薬剤を除く）。抗微生物薬の適正使用の推進を目的として、厚生労働省健康局結核感染症課より発行された「抗微生物薬適正使用の手引き」に基づき、抗微生物薬の適正使用がなされるよう注意喚起を行うために記載した（2018年3月27日付 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知 薬生安発 0327 第1号『抗微生物薬の「使用上の注意」の改訂について』及び2020年9月8日付 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知 薬生安発 0908 第2号『抗微生物薬の「使用上の注意」の改訂について』に基づく）。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈咽頭・喉頭炎、扁桃炎（扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む）、急性気管支炎、膀胱炎、腎盂腎炎、バルトリン腺炎、子宮内感染、子宮付属器炎〉

通常、セフトラム ピボキシルとして成人1日150～300mg（力価）を3回に分割して食後経口投与する。

〈肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、尿道炎、中耳炎、副鼻腔炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎〉

通常、セフトラム ピボキシルとして成人1日300～600mg（力価）を3回に分割して食後経口投与する。

なお、年齢及び症状に応じて適宜増減する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照

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

忍容性試験³⁾

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

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

a) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

b) 比較試験

細菌性肺炎⁴⁾、慢性気道感染症⁵⁾、急性陰窩性扁桃炎⁶⁾、複雑性尿路感染症⁷⁾、産婦人科性器感染症⁸⁾、化膿性中耳炎⁹⁾、歯科口腔外科領域感染症¹⁰⁾に対して、二重盲検比較試験を実施した結果、本剤の有用性が認められた。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（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

使用成績調査

該当しない

特定使用成績調査（特別調査）

該当しない

製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

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

また、二重盲検比較試験で、呼吸器感染症、複雑性尿路感染症、産婦人科領域感染症、中耳炎、歯科・口腔外科領域感染症について有用性が認められた^{4~10)}。なお、1 日投与量は、大部分が 150~600mg であった。

V. 治療に関する項目

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

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

経口用セフェム系抗生物質及び経口用ペニシリン系抗生物質

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ペニシリン結合タンパク（PBPs）の 3、1A、1Bs に強く結合して細菌細胞壁の合成を阻害する結果、殺菌的に作用する¹¹⁾。

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 標準菌株に対する抗菌力 (*in vitro*)^{12, 13)}

① 好気性菌

1) 本剤の適応外菌種 (10⁶ cells/mL)

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

測定方法：日本化学療法学会最小発育阻止濃度測定法に従う寒天平板希釈法等

VI. 薬効薬理に関する項目

②嫌気性菌

1) 本剤の適応外菌種 (10⁶ cells/mL)

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

測定方法：日本化学療法学会最小発育阻止濃度測定法に従う寒天平板希釈法等

P. : *Peptostreptococcus*、*S.* : *Streptococcus*

E. : *Eubacterium*、*C.* : *Clostridium*

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

VI. 薬効薬理に関する項目

2) 臨床分離株に対する抗菌力 (*in vitro*) ^{11~42)}

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

① 開発時

(10⁶cells/mL)

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

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

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

トミロンの抗菌活性体はセフトラム

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

VI. 薬効薬理に関する項目

②市販後：1996年1月～12月⁴³⁾

(10⁶CFU/mL)

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

*1 PISP20株、PRSP28株を含む。

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

PRSP（ペニシリン耐性肺炎球菌）：PCGのMIC値が≥2.0μg/mL

*2 ABPC耐性菌を含む。

測定方法：日本化学療法学会標準法微量液体希釈法

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

小児由来臨床分離 *S. pneumoniae* (2012～2013年)、*H. influenzae* (2014年)、*S. pyogenes* (2015年)に対する本剤の抗菌活性は以下の通りであった⁴⁴⁾。

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

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

測定法：Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) の微量液体希釈法、
CVA/AMPCは1:14の濃度比で、MICはAMPCとしての数値

VI. 薬効薬理に関する項目

3) 殺菌作用

①MIC と MBC の比較⁴⁵⁾

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

(10^4 cells/mL)

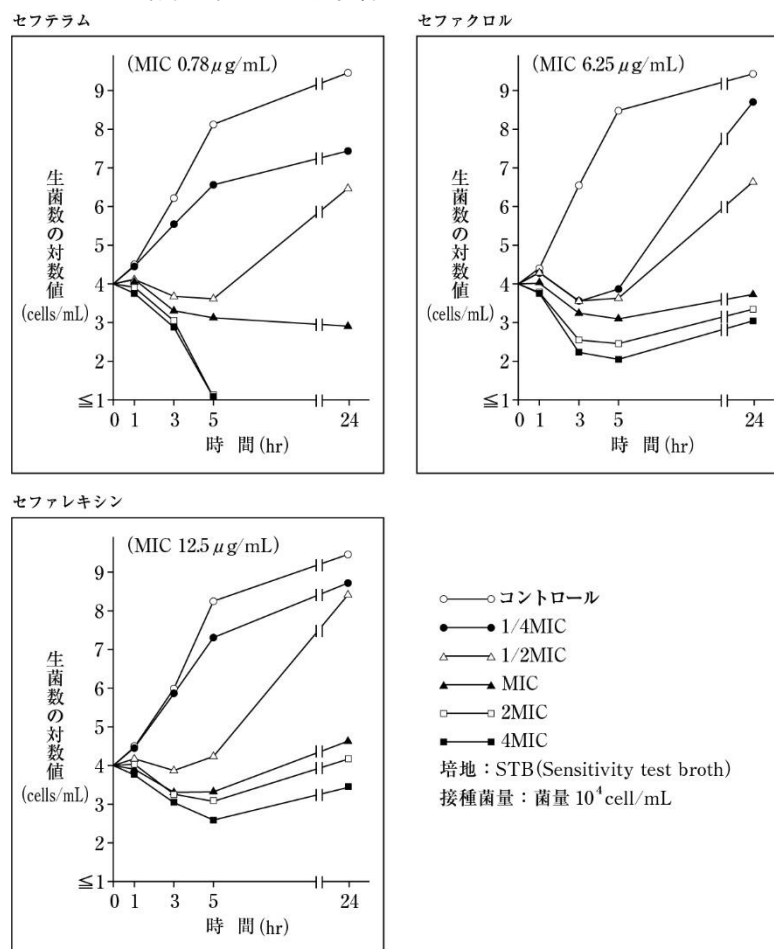
菌 種	MIC/MBC (μ g/mL / μ g/mL)			
	セフテラム	セファクロル	セファレキシン	アモキシシリン
<i>S. aureus</i> FDA 209 P JC-1 ¹⁾	3.13/3.13	0.78/0.78	1.56/3.13	0.1/0.2
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	0.78/0.78	6.25/6.25	12.5/25	6.25/6.25
<i>K. pneumoniae</i> PCI-602	0.0125/0.0125	0.78/0.78	6.25/6.25	25/50
<i>P. vulgaris</i> OX-19	0.0125/0.0125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

1) 本剤の適応外菌種

②増殖曲線に及ぼす影響^{11, 12, 45)}

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

増殖曲線に及ぼす影響 (*E. coli* NIHJ JC-2)



VI. 薬効薬理に関する項目

③ *In vitro* pharmacokinetic model (IVPM) における肺炎球菌に対する殺菌効果⁴⁴⁾

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

臨床分離 *S. pneumoniae* に対する薬力学的パラメータ

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

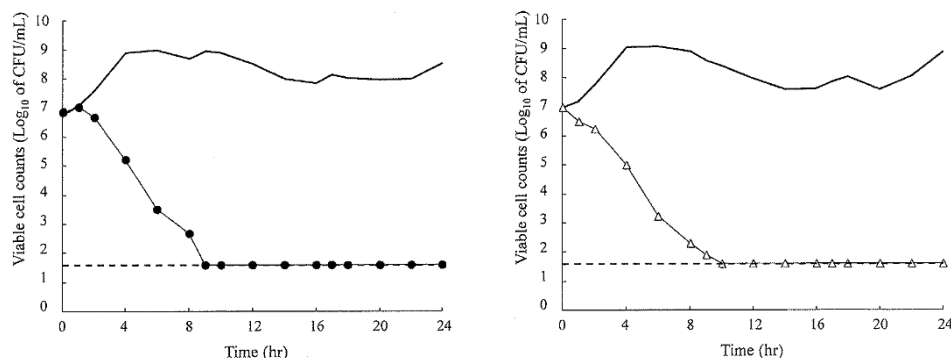
IVPM 使用培地：4.5%ヒト血清アルブミン及び2.5%馬溶血液添加 CAMHB

a) 2.5%馬溶血液添加 CAMHB 使用時の MIC

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

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

IVPM における CFTM 及び CDTR の肺炎球菌に対する殺菌効果



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

—：コントロール

●：CFTM-PI 6mg/kg 1日3回 (8時間間隔) 経口投与時

△：CDTR-PI 6mg/kg 1日3回 (8時間間隔) 経口投与時

---：検出限界

VI. 薬効薬理に関する項目

4) 実験的感染症に対する治療効果^{12, 34, 45)}

マウス実験的全身感染症に対するトミロンの感染防御効果を検討した。

トミロンは、 β -ラクタマーゼ産生株、非産生株いずれに対しても最も小さいED₅₀値を示し、比較薬剤より優れた感染防御効果が認められた。

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

*1 mg/kg

*2 MIC 接種菌量: 10^6 cells/mL

※CFIX: セフィキシム

CCL: セファクロル

CVA/AMPC: クラブラン酸/アモキシシリン

CEX: セファレキシン

1) 本剤の適応外菌種

(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

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

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

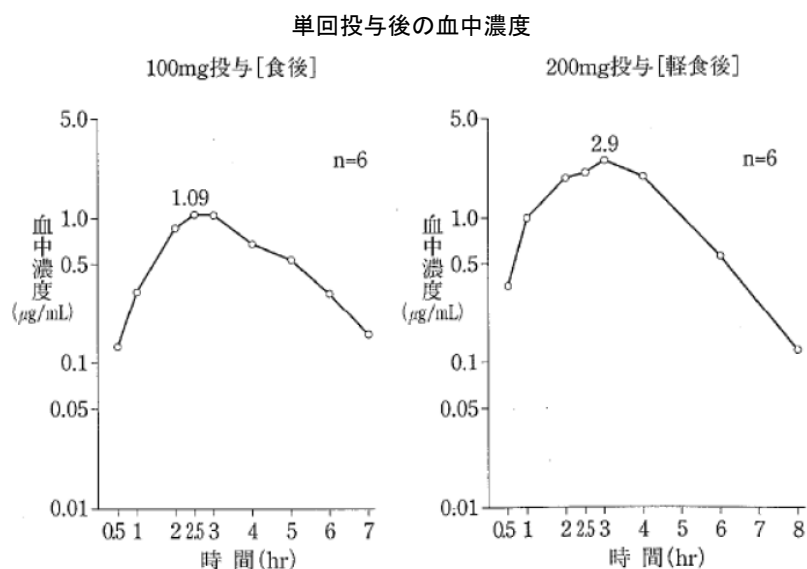
①健康成人

〔単回投与時〕^{3, 46)}

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

また、200mg (100mg 錠 $\times$ 2) を軽食後単回投与した時のピーク値は 2.9 $\mu\text{g/mL}$ (投与 3 時間後) であった。

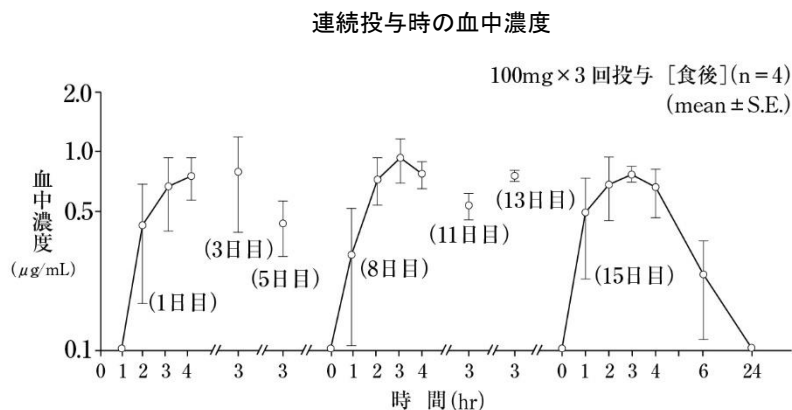
なお、血中半減期 ($T_{1/2}$) は 0.9 時間であった。



〔連続投与時〕³⁾

健康成人にトミロンカプセル 100mg を 1 日 3 回毎食後 15 日間連続投与し、蓄積性の有無について検討した。

投与開始日と 15 日目の血中濃度はほぼ同様に推移し、連続投与による蓄積性は認められなかった。

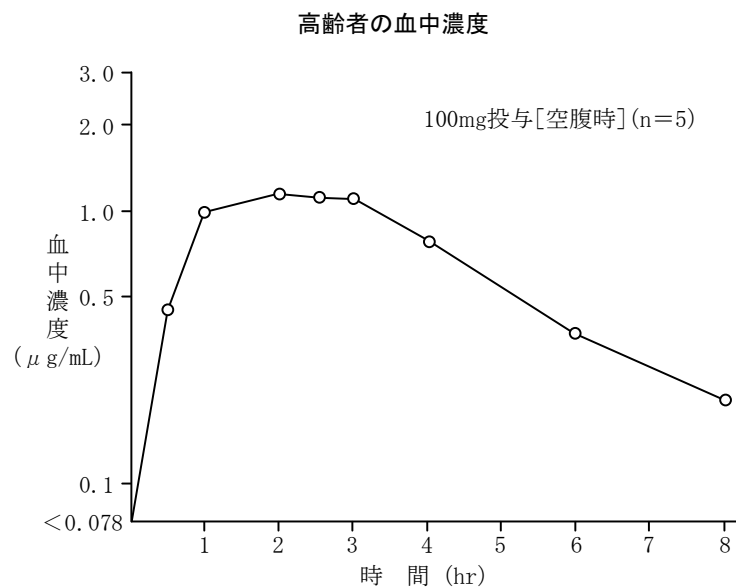


トミロンの連続投与についてはカプセル剤のみ検討された。しかし、トミロンの錠剤とカプセル剤の生物学的同等性については、100mg 食後単回投与で検討され同等性が認められている。

VII. 薬物動態に関する項目

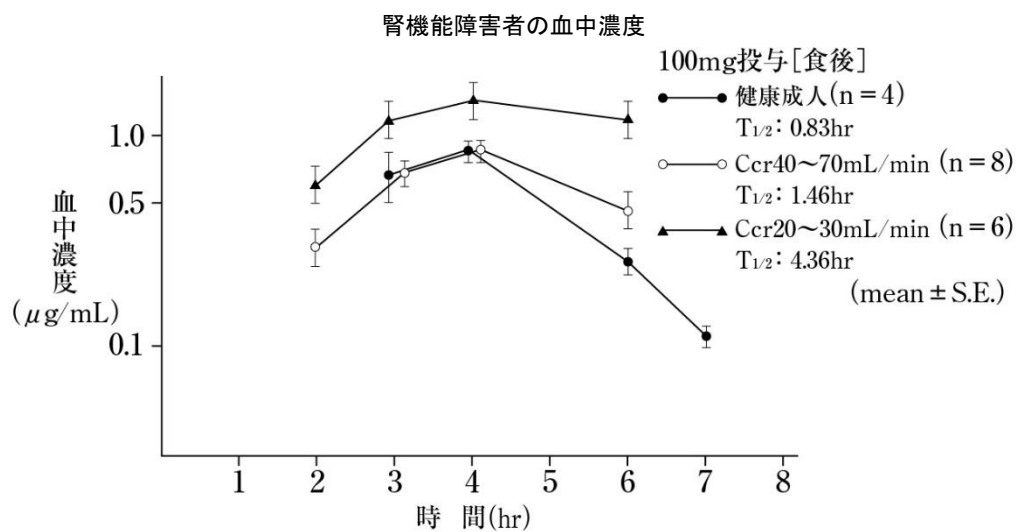
②高齢者⁴⁷⁾

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



③腎機能障害者⁴⁸⁾

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



(3) 中毒域

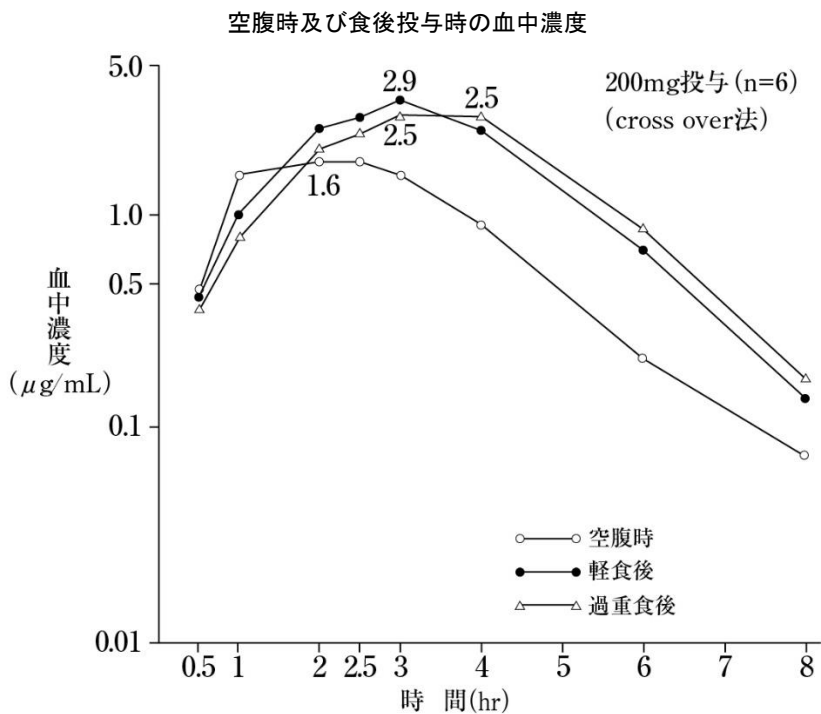
該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(4) 食事・併用薬の影響

食事の影響⁴⁶⁾

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



軽 食：米飯 100g 及び副食 (生卵 1 個、のり 1 袋、味噌汁 1 杯、漬物少々)

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

VII. 薬物動態に関する項目

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

1-コンパートメントモデル

(2) 吸収速度定数

本剤投与時の薬物動態パラメータは下表の通りであった^{3, 46)}。

投与量 投与方法	n	Vd/F (L)	Ka (hr ⁻¹)	Kel (hr ⁻¹)	tlag (hr)	T _{1/2} (hr)	Cmax (µg/mL)	Tmax (hr)	AUC (µg·hr/mL)
200mg空腹時	6	50.7	1.09	0.77	0.43	0.9	1.7	1.6	5.52
200mg軽食後	6	29.4	0.82	0.80	0.85	0.9	2.7	2.1	9.09
200mg過重食後	6	31.3	0.81	0.81	1.20	0.9	2.5	2.5	8.43
100mg空腹時	6	—	0.84	0.84	0.30	0.83	1.11	1.49	3.59
100mg食後	6	—	0.66	0.66	0.82	1.04	1.03	2.32	4.23

(3) 消失速度定数

「VII. 2. (2) 吸収速度定数」の項参照

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

「VII. 2. (2) 吸収速度定数」の項参照

(6) その他

該当しない

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

トミロンは経口投与後、小腸上部から吸収され、腸管壁のエステラーゼにより代謝されてセフテラムとして血中に移行する¹²⁾。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

〈参考〉動物におけるデータ^{49,50)}

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

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

〈参考〉動物におけるデータ⁵⁰⁾

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

(3) 乳汁への移行性

褥婦 10 例にトミロン 200mg を食後単回経口投与した時の母乳中濃度は 5 例で 6 時間後に $0.021\sim0.031\text{ }\mu\text{g/mL}$ を示した以外は測定感度以下 ($<0.02\text{ }\mu\text{g/mL}$) であった⁵¹⁾。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

1) 喀痰・気管支分泌物中濃度²⁵⁾

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

2) 口蓋扁桃濃度⁵²⁾

慢性扁桃炎患者 8 例にトミロン 200mg を単回経口投与した時の口蓋扁桃濃度は、 $0.22\sim0.88\text{ }\mu\text{g/g}$ (12 検体、2.5～4.25 時間後) であった。

3) 上顎洞粘膜内濃度⁵²⁾

上顎嚢胞手術時 4 例にトミロン 200mg を単回経口投与した時の上顎洞粘膜内濃度は、 $<0.1\sim0.93\text{ }\mu\text{g/g}$ (4 検体、2.17～3.55 時間後) であった。

4) 鼻茸内濃度⁵³⁾

慢性副鼻腔炎及び鼻茸を有する 4 例にトミロン 200mg を単回経口投与した時の鼻茸内濃度は、 $0.68\sim1.60\text{ }\mu\text{g/g}$ (4 検体、2.75～3.75 時間後) であった。

VII. 薬物動態に関する項目

5) 篩骨洞粘膜内濃度⁵³⁾

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

6) 耳漏中濃度⁵⁴⁾

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

7) 尿道分泌物中濃度⁴⁰⁾

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

8) 骨盤内性器組織内濃度²⁷⁾

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

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

9) 悪露中濃度⁵¹⁾

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

10) 臍帯血・羊水中濃度²⁷⁾

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

11) 抜歯創内濃度⁵⁵⁾

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

12) 歯肉内・顎骨濃度⁵⁶⁾

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

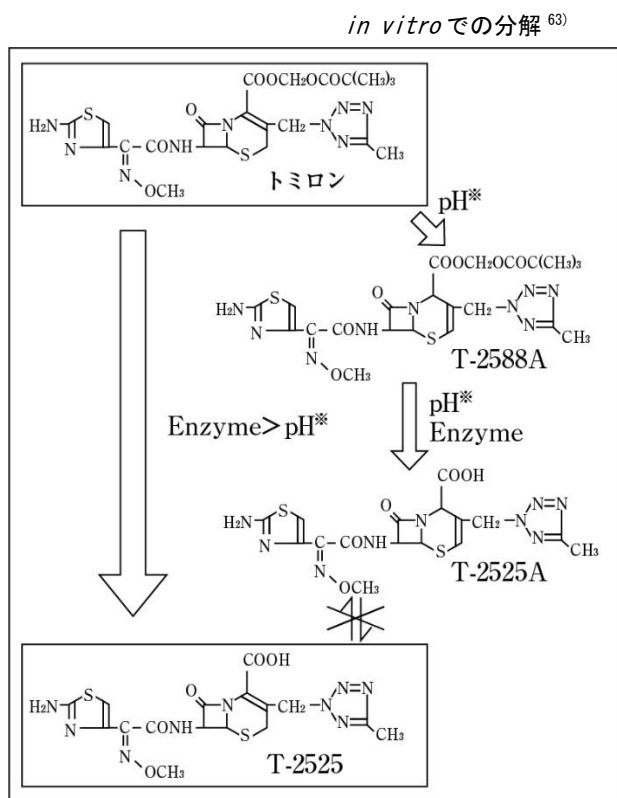
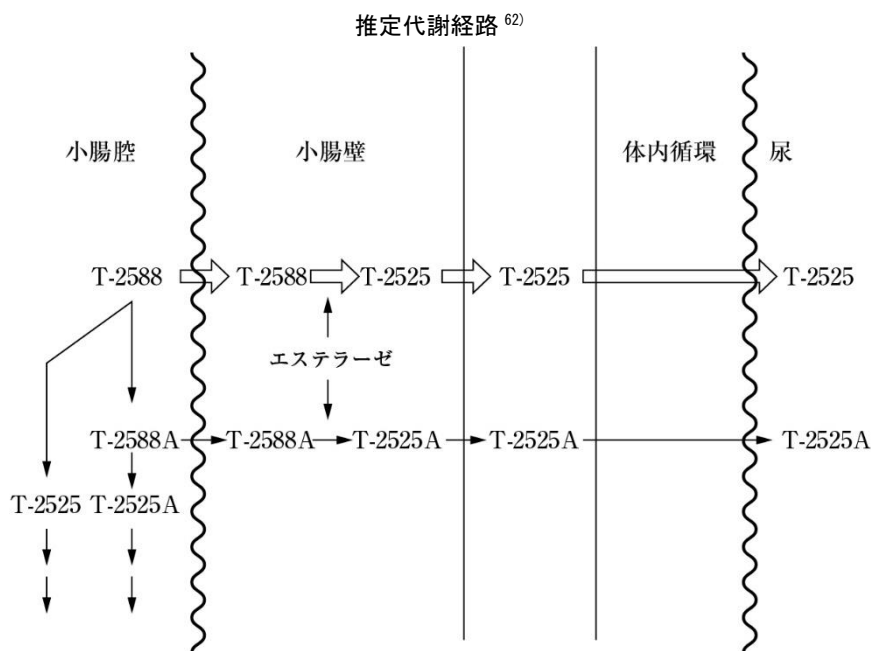
(6) 血漿蛋白結合率

74.6% (ヒト、薬剤濃度 25 $\mu\text{g/mL}$ 、測定方法：遠心限外濾過法)⁵⁷⁾

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

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



VII. 薬物動態に関する項目

(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

トミロン代謝物のグラム陽性菌、グラム陰性菌に対する抗菌力は以下の通りであった⁵⁸⁾。

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

試験培地：ハートインフュージョン寒天培地

培養条件：37℃、18時間

接種菌量：10⁶cells/mL 又は 10⁸cells/mL の1白金耳

*1：400 µg/mL 以上で結晶析出のため測定不可

*2：200 µg/mL 以上で結晶析出のため測定不可

*本剤の適応外菌種

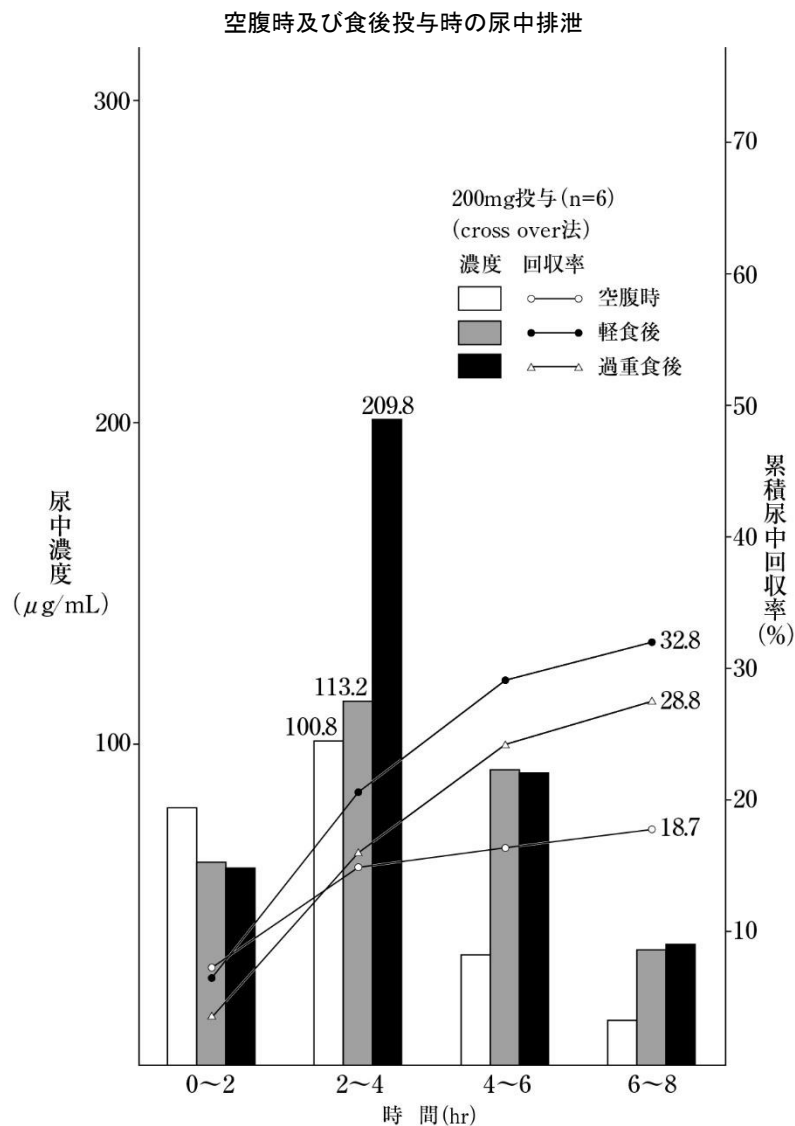
7. 排泄

1) 健康成人における尿中排泄

① 単回投与時⁴⁶⁾

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

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



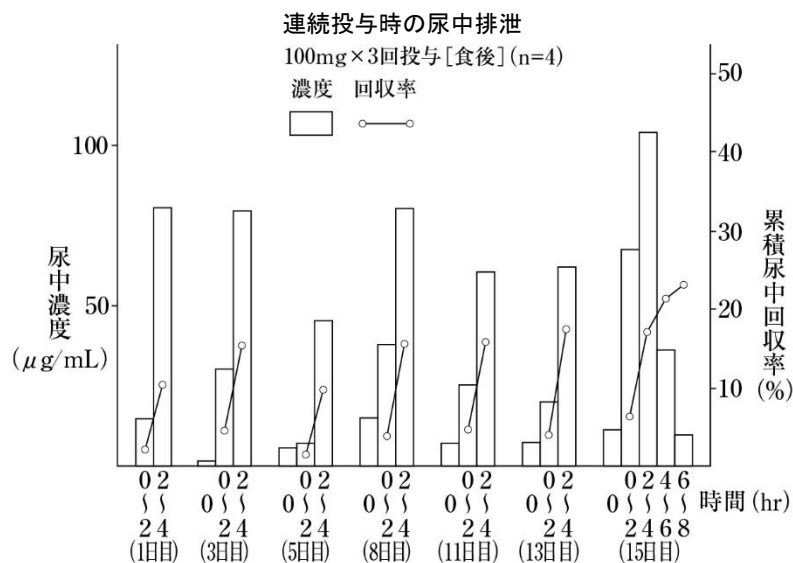
軽食：米飯 100g 及び副食（生卵 1 個、のり 1 袋、味噌汁 1 杯、漬物少々）

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

VII. 薬物動態に関する項目

②連続投与時³⁾

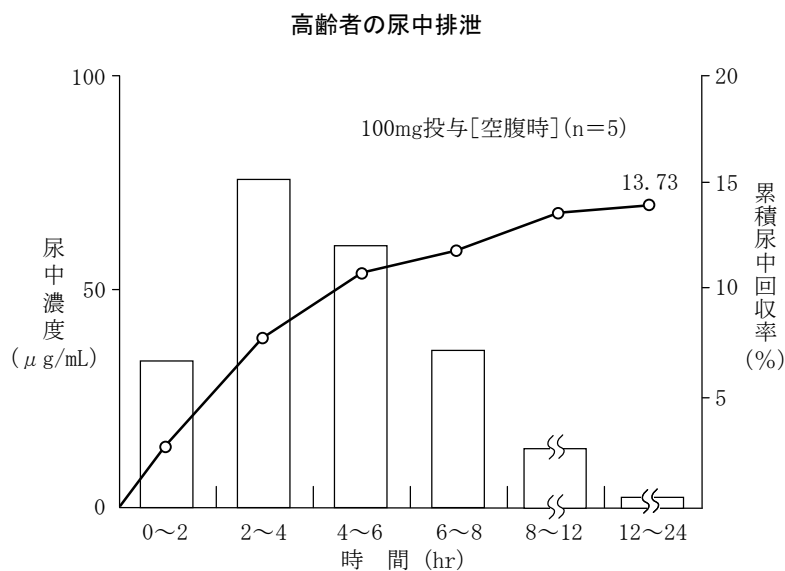
トミロンカプセル 100mg を 1 日 3 回毎食後 15 日間連続投与した時の最終投与 8 時間までの尿中回収率は 23%で、ほぼ単回投与時と同じであった。



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

2) 高齢者⁴⁾

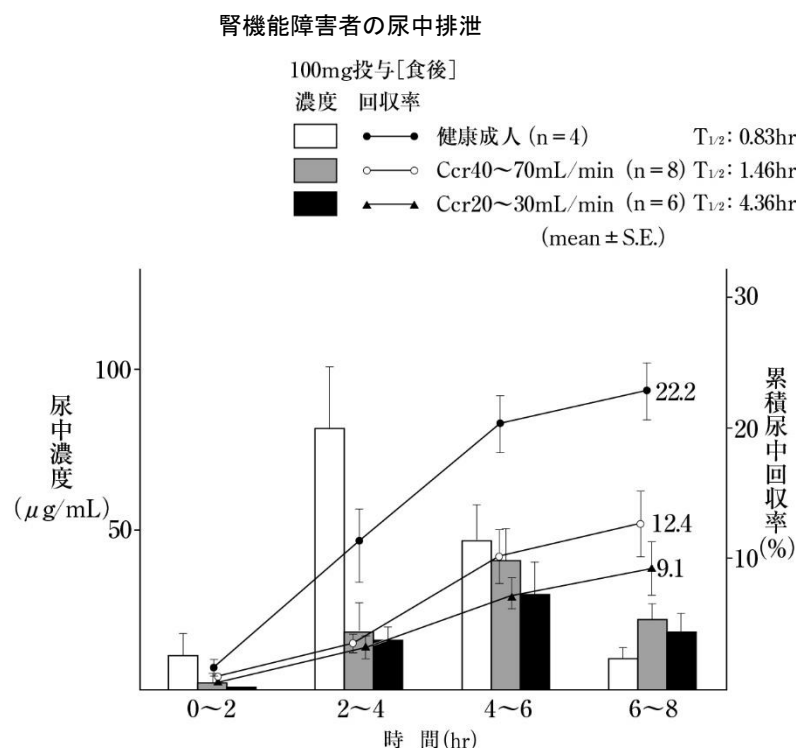
明らかな肝・腎障害のない 65～87 歳の高齢者 5 例にトミロン錠 100mg を空腹時に経口投与し、尿中濃度、尿中排泄率を測定したところ、尿中濃度の平均値のピーク値は、服薬後 2～4 時間で 75.74 μg/mL を示し、24 時間までの累積尿中排泄率は 13.73%であった。



VII. 薬物動態に関する項目

3) 腎機能障害者⁴⁸⁾

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



4) プロベネシド併用時⁵⁹⁾

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

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) 腎機能障害者の血中濃度

「VII. 7. 排泄-3)」の項参照

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

該当しない

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

（解説）

再投与により再び過敏症を起こす危険性が高いため禁忌とした。

過敏症を予防するためには、薬剤アレルギーの既往などについて問診を行い、以前に本剤による過敏症の既往がある場合は投与を避ける。

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 ショックを起こすおそれがあるので、十分な問診を行うこと。[9.1.1、11.1.1 参照]

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こと。[11.1.3 参照]

（解説）

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

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

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 セフェム系又は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（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）
[8.2、11.1.1 参照]
- 9.1.2 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギー症状を起こしやすい体質を有する患者
十分な問診を行うこと。アレルギー素因を有する患者は過敏症を起こしやすい。
- 9.1.3 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。食事摂取によりビタミンKを補給できない患者では、ビタミンK欠乏症状があらわれることがある。[11.2 参照]

(解説)

- 9.1.1 ショックなどの過敏症を予防するためには、薬剤アレルギーの既往などについて問診を行い、以前に他のセフェム系抗菌剤に対し過敏症（薬疹など）の既往がある場合は原則として投与を避ける。但し、ほかに代替薬剤がない場合などにおいては、過敏症の徴候がないかどうか患者の様子を観察しながら慎重に投与する。
また、ペニシリン系抗菌剤の基本骨格は、本剤のそれとは異なるがβ-ラクタム環が共通である。過敏症の原因（抗原性）はβ-ラクタム環で、抗原性はペニシリン系とセフェム系は共通であるといわれており、以前にペニシリン系で過敏症が認められた場合、本剤でも起こる可能性がある。したがって、ショックなどの過敏症を予防するためには、薬剤アレルギーの既往などについて問診を行い、以前にペニシリン系による過敏症の既往がある場合は、ショックの徴候がないかどうか患者の様子を観察しながら慎重に投与する。
- 9.1.2 鼻炎、気管支喘息、アトピー性皮膚炎などアレルギーを起こしやすい体質（アレルギー素因）をもつ患者は、アレルギー素因がない患者に比べショックなどの過敏症を起こす確率が高い。またアレルギー素因は遺伝するため、両親や兄弟がそのような体質をもつ患者では過敏症が起こる可能性がある。したがって、ショックなどの過敏症を予防するためには、本人だけでなく両親や兄弟がアレルギーを起こしやすい体質かどうかについて問診を行うことが重要である。アレルギー素因がある場合は、ショックの徴候がないかどうか患者の様子を観察しながら慎重に投与する。
- 9.1.3 抗生物質の投与により、腸内細菌叢が抑制され、腸内細菌が産生するビタミンKが欠乏し、さらには出血傾向が認められることがある。

【→関連項目として、「Ⅷ. 8. (2) その他の副作用」の項参照】

(2) 腎機能障害患者

- 9.2 腎機能障害患者
- 9.2.1 高度の腎障害のある患者
投与量・投与間隔の適切な調節をするなど慎重に投与すること。高い血中濃度が持続することがある。
[16.6.1 参照]

9.2.1 高度の腎障害のある患者⁴⁸⁾

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

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

【「Ⅶ. 1. (2)③腎機能障害者」及び「Ⅶ. 7. 3)腎機能障害者」の項参照】

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

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)

9.5 ピボキシル基を有する抗生物質を小児等に投与した際には、カルニチン排泄が亢進し、低カルニチン血症に至ることがある。また、妊婦の服用により出生児に低カルニチン血症が認められた症例も報告されている。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

(7) 小児等

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)

9.7.2 ピボキシル基を有する抗生物質服用時には、カルニチン排泄が亢進し、低カルニチン血症に至ることがある。小児（特に乳幼児）では血中カルニチンが少ないため、血中カルニチンの低下に伴う低血糖症状（意識レベル低下、痙攣等）に注意が必要である。

(8) 高齢者

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。

- ・生理機能が低下していることが多く副作用が発現しやすい。
- ・ビタミンK 欠乏による出血傾向があらわれることがある。

(解説)

9.8 明らかな肝・腎障害のない高齢者にトミロン錠 100mg を空腹時に単回投与した場合、若年者に比べて尿中回収率の低下、最高血中濃度到達時間（T_{max}）の遅延、血中半減期（T_{1/2}）の延長がみられた⁴⁷⁾。

高齢者と若年者の薬動力学定数の比較

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

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

該当しない

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（呼吸困難等）（いずれも頻度不明）

[8.2、9.1.1 参照]

11.1.2 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（いずれも頻度不明）

11.1.3 急性腎障害等の重篤な腎障害（頻度不明）

[8.3 参照]

11.1.4 偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎（頻度不明）

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 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

11.1.6 無顆粒球症、血小板減少、溶血性貧血（いずれも頻度不明）

11.1.7 間質性肺炎、PIE 症候群（いずれも頻度不明）

発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎、PIE 症候群等があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

種 類	0.1～2%未満 ^{注1)}	0.1%未満 ^{注1)}	頻度不明
過敏症	発疹	蕁麻疹、そう痒、発熱、浮腫、リンパ腺腫脹	紅斑、関節痛
血液	好酸球増多	顆粒球減少、血小板減少	—
肝臓	AST 上昇、ALT 上昇	Al-P 上昇、LDH 上昇	黄疸
消化器	下痢・軟便、悪心・嘔吐、食欲不振、胃部不快感	腹部膨満感、胸やけ、腹痛、心窩部痛	—
菌交代症	—	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） ^{注2)} 、ビタミン B 群欠乏症状（舌炎、口内炎、食欲不振、神経炎等）
その他	—	頭痛、めまい、全身倦怠感	CK 上昇、血清カルニチン低下

注 1) 臨床試験と承認後の使用成績調査を合算した発現頻度

注 2) [9.1.3 参照]

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

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

	承認時	使用成績調査	合 計
調 査 症 例 数	3,240	13,463	16,703
副 作 用 発 現 症 例 数	213	104	317
副作用発現症例率 (%)	6.57	0.77	1.90

種 類	承 認 時 発現件数(%)	使用成績調査 発現件数(%)	合 計 発現件数(%)
[皮膚・皮膚付属器障害]	10(0.31)	17(0.13)	27(0.16)
湿 疹	1(0.03)		1(0.01)
蕁 麻疹	1(0.03)	1(0.01)	2(0.01)
瘙 痒	1(0.03)		1(0.01)
かゆみ		1(0.01)	1(0.01)
丘 疹 性 皮 疹		1(0.01)	1(0.01)
発 疹	5(0.15)	7(0.05)	12(0.07)
四肢 皮 疹		4(0.03)	4(0.02)
皮 疹	2(0.06)	2(0.01)	4(0.02)
薬 疹	1(0.03)	1(0.01)	2(0.01)
[中枢・末梢神経系障害]	5(0.15)	3(0.02)	8(0.05)
頭 痛	3(0.09)		3(0.02)
手 指 し び れ		1(0.01)	1(0.01)
め ま い	2(0.06)	2(0.01)	4(0.02)
[自律神経系障害]		2(0.01)	2(0.01)
潮 紅		1(0.01)	1(0.01)
発 赤		1(0.01)	1(0.01)
[その他の特殊感覚障害]	1(0.03)		1(0.01)
苦 味 感	1(0.03)		1(0.01)
[精神障害]	1(0.03)		1(0.01)
ね む け	1(0.03)		1(0.01)
[消化管障害]	77(2.38)	64(0.48)	141(0.84)
嘔 気	2(0.06)	2(0.01)	4(0.02)
悪 心	7(0.22)	2(0.01)	9(0.05)
嘔 吐	7(0.22)	3(0.02)	10(0.06)
下 痢	27(0.83)	27(0.20)	54(0.32)
軟 便	4(0.12)	5(0.04)	9(0.05)
口内炎・口角びらん	5(0.15)		5(0.03)
胃 重 感		4(0.03)	4(0.02)
胃 も た れ 感		1(0.01)	1(0.01)
胸 や け	3(0.09)	3(0.02)	6(0.04)
食 欲 不 振	10(0.31)	5(0.04)	15(0.09)
食 思 不 振	2(0.06)	2(0.01)	4(0.02)
腹 痛	7(0.22)	3(0.02)	10(0.06)
胃 鈍 痛		1(0.01)	1(0.01)
胃 不 快 感	8(0.25)	11(0.08)	19(0.11)
胃 痛	1(0.03)	2(0.01)	3(0.02)
下 腹 部 痛		1(0.01)	1(0.01)
上 腹 部 痛		1(0.01)	1(0.01)
腹 部 不 快 感	3(0.09)	1(0.01)	4(0.02)
心 窩 部 痛	3(0.09)	1(0.01)	4(0.02)
腹 部 膨 満 感	2(0.06)	2(0.01)	4(0.02)

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

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

注)副作用の種類別小計は症例数

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

2) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

患者背景別副作用発現頻度

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

※低出生体重児、新生児、乳児、幼児に対する安全性は確立していない。(使用成績調査)

(再審査終了時資料)

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 本剤の投与により、テストテープ反応を除くベネディクト試薬等の還元法による尿糖検査では、偽陽性を呈することがあるので注意すること。

12.2 直接クームス試験陽性を呈することがあるので注意すること。

(解説)

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

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

10. 過量投与

該当資料なし

11. 適用上の注意

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。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

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（セフトラム ピボキシル、セフジトレン ピボキシル、セフカペン ピボキシル塩酸塩水和物、テビペネム ピボキシル）の投与により、ピバリン酸（ピボキシル基を有する抗生物質の代謝物）の代謝・排泄に伴う血清カルニチン低下が報告されている⁶⁰⁾。[9.5、9.7.2 参照]

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

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

一般薬理試験成績⁶¹⁾

マウス、ラット、モルモット、ウサギ、ネコ及びイヌを用いてトミロンの中枢神経系、呼吸・循環器系、自律神経系、血液、腎機能等に及ぼす影響を検討した。その結果、トミロン 1,000mg/kg経口投与までは何ら作用を示さなかった。

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

(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

急性毒性^{62,63)} : LD₅₀ (mg/kg)

動 物	齢	性別	経 口	皮 下	腹 腔 内
マウス (ICR 系)	6 週	♂	>6,000	>6,000	>6,000
	6 週	♀	>6,000	>6,000	5,860 (7,180~5,530)
ラット (SD 系)	6 週	♂	>6,000	>6,000	5,630 (7,770~4,940)
	6 週	♀	>6,000	>6,000	5,090 (5,440~4,760)
幼若ラット (SD 系)	6 日	♂	>5,000	—	—
	6 日	♀	>5,000	—	—
	14 日	♂	>5,000	—	—
	14 日	♀	>5,000	—	—
イヌ	17~18 カ月	♂	>2,000	—	—

() : 95%信頼限界値

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(2) 反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性^{64, 65)}

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

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

2) 慢性毒性^{66, 67)}

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

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験^{65, 68, 69)}

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

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

1) 変異原性試験

試 験 名	試験薬剤	結 果
マウス骨髄を用いた染色体異常試験及び小核試験	T-2588	陰性

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

2) 抗原性試験⁷⁰⁾

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

3) 腎・肝毒性^{71, 72)}

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

4) その他の試験^{13, 73, 74)}

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

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：セフトラム ピボキシル 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

20. 取扱い上の注意

アルミピロー包装開封後は、湿気を避けて遮光して保存すること。光により徐々に退色することがある。

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：なし

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：セフェム系抗生物質

7. 国際誕生年月日

1987年6月30日

X. 管理的事項に関する項目

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

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

販売名	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
トミロン錠 100	1987 年 6 月 30 日	16200EMZ01865000	1987 年 8 月 28 日	1987 年 8 月 28 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

効能・効果追加

承認年月日：1991 年 9 月 4 日

効能又は効果

＜適応菌種＞ペプトストレプトコッカス属

＜適応症＞歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎

用法及び用量：通常、セフテラム ピボキシルとして成人 1 日 300～600mg（力価）を 3 回に分割して食後経口投与する。

なお、年齢及び症状に応じて適宜増減する。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：1994 年 12 月 7 日

再審査結果：薬事法第 14 条第 2 項の各号のいずれにも該当しない。

再評価結果公表年月日：2004 年 9 月 30 日

再評価結果：承認事項の一部を変更すれば薬事法第 14 条第 2 号各号のいずれにも該当しない。

効能・効果 再評価結果通知年月日：2004 年 9 月 30 日

	再 評 価 結 果	承 認 内 容
効 能 ・ 効 果	＜適応菌種＞ セフテラムに感性のレンサ球菌属、肺炎球菌、淋菌、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンス属、インフルエンザ菌、ペプトストレプトコッカス属 ＜適応症＞ 咽頭・喉頭炎、扁桃炎（扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む）、急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、尿道炎、バルトリン腺炎、子宮内感染、子宮付属器炎、中耳炎、副鼻腔炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎	レンサ球菌属（ただし腸球菌を除く）、肺炎球菌、ペプトストレプトコッカス属、淋菌、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属（プロテウス・ミラビリス、プロテウス・ブルガリス、モルガネラ・モルガニー、プロビデンス・レットゲリ、プロビデンス・インコンスタンス）、インフルエンザ菌のうち、本剤感性菌による下記感染症 ・咽喉頭炎（咽頭炎・喉頭炎）、扁桃炎（扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍）、急性気管支炎、肺炎、慢性気管支炎、びまん性汎細気管支炎、気管支拡張症（感染時）、慢性呼吸器疾患の二次感染 ・腎盂腎炎、膀胱炎 ・淋菌性尿道炎 ・子宮付属器炎、子宮内膜炎、子宮内感染、バルトリン腺炎、バルトリン腺膿瘍 ・中耳炎、副鼻腔炎 ・歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎

X. 管理的事項に関する項目

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

11. 再審査期間

6 年（1987 年 6 月 30 日～1993 年 6 月 29 日）（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

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

13. 各種コード

販売名	HOT（9 桁）番号	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算 コード	個別医薬品コード （YJ コード）
トミロン錠 100	110922102	6132009F2020	616130408	6132009F2020

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 高道 章ほか：化学療法の領域 3(12)：88, 1987
- 2) 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
- 3) 小山 優ほか：Jpn. J. Antibiot. 40(1)：55, 1987
- 4) 小林宏行ほか：感染症学雑誌 60(9)：1078, 1986
- 5) 小林宏行ほか：感染症学雑誌 60(9)：1052, 1986
- 6) 馬場駿吉ほか：耳鼻と臨床 32(6)：1045, 1986
- 7) 河田幸道ほか：Chemotherapy 34(9)：908, 1986
- 8) 松田静治ほか：Chemotherapy 34(10)：1038, 1986
- 9) 河村正三ほか：耳鼻と臨床 32(5)：758, 1986
- 10) 佐々木次郎ほか：歯科薬物療法 10(1)：20, 1991
- 11) 才川 勇ほか：Chemotherapy 34(S-2)：66, 1986
- 12) 西野武志ほか：Chemotherapy 34(S-2)：44, 1986
- 13) 沢 赫代ほか：Chemotherapy 34(S-2)：34, 1986
- 14) 横田 健ほか：Chemotherapy 34(S-2)：24, 1986
- 15) 斎藤 玲ほか：Chemotherapy 34(S-2)：265, 1986
- 16) 渡辺 彰ほか：Chemotherapy 34(S-2)：281, 1986
- 17) 柴 孝也ほか：Chemotherapy 34(S-2)：312, 1986
- 18) 小山 優ほか：Chemotherapy 34(S-2)：344, 1986
- 19) 加藤政仁ほか：Chemotherapy 34(S-2)：440, 1986
- 20) 三木文雄ほか：Chemotherapy 34(S-2)：446, 1986
- 21) 岡本緩子ほか：Chemotherapy 34(S-2)：455, 1986
- 22) 副島林造ほか：Chemotherapy 34(S-2)：477, 1986
- 23) 澤江義郎ほか：Chemotherapy 34(S-2)：483, 1986
- 24) 森 賢治ほか：Chemotherapy 34(S-2)：521, 1986
- 25) 力富直人ほか：Chemotherapy 34(S-2)：535, 1986
- 26) 那須 勝ほか：Chemotherapy 34(S-2)：552, 1986
- 27) 張 南薫ほか：Chemotherapy 34(S-2)：854, 1986
- 28) 高瀬善治郎ほか：Chemotherapy 34(S-2)：902, 1986
- 29) 鈴木賢二ほか：Chemotherapy 34(S-2)：941, 1986
- 30) 岡山 悟ほか：Chemotherapy 34(S-2)：570, 1986
- 31) 宮田和豊ほか：Chemotherapy 34(S-2)：764, 1986
- 32) 後藤俊弘ほか：Chemotherapy 34(S-2)：831, 1986
- 33) 河合美枝子ほか：Chemotherapy 34(S-2)：306, 1986
- 34) 五島瑤智子ほか：Chemotherapy 34(S-2)：13, 1986
- 35) 早瀬 満ほか：Chemotherapy 34(S-2)：436, 1986
- 36) 岡野 学ほか：Chemotherapy 34(S-2)：708, 1986
- 37) 武田明久ほか：Chemotherapy 34(S-2)：718, 1986
- 38) 野々村光生ほか：Chemotherapy 34(S-2)：739, 1986
- 39) 大野 勲ほか：Chemotherapy 34(S-2)：274, 1986
- 40) 熊本悦明ほか：泌尿器科紀要 32(10)：1551, 1986
- 41) 藤井 明ほか：Chemotherapy 34(S-2)：753, 1986
- 42) 金子明寛ほか：歯科薬物療法 9(2)：113, 1990
- 43) 山口恵三ほか：Jpn. J. Antibiot. 51(1)：11, 1998
- 44) 二口直子ほか：Jpn. J. Antibiot. 70(5)：231, 2017
- 45) 岡本世紀ほか：Chemotherapy 34(S-2)：1, 1986
- 46) 斎藤 玲：Chemotherapy 34(S-2)：134, 1986

- 47) 稲松孝思ほか：日本化学療法学会雑誌 43(3)：366, 1995
- 48) 福岡義和ほか：Chemotherapy 34(S-2)：150, 1986
- 49) 才川 勇ほか：Jpn. J. Antibiot. 39(4)：991, 1986
- 50) 才川 勇ほか：Jpn. J. Antibiot. 39(4)：979, 1986
- 51) 伊藤俊哉ほか：Chemotherapy 34(S-2)：882, 1986
- 52) 藤巻 豊ほか：Chemotherapy 34(S-2)：913, 1986
- 53) 大西信治郎ほか：Chemotherapy 34(S-2)：927, 1986
- 54) 栗山一夫：耳鼻咽喉科臨床 79(8)：1363, 1986
- 55) 佐々木次郎ほか：歯科薬物療法 10(1)：1, 1991
- 56) 玉井健三ほか：日本口腔科学会雑誌 37(1)：109, 1988
- 57) 才川 勇ほか：Chemotherapy 34(S-2)：122, 1986
- 58) 富山化学工業(株)社内資料：代謝物の活性(1987 年 6 月承認)
- 59) 戸塚恭一：Chemotherapy 34(S-2)：331, 1986
- 60) 杉江秀夫ほか：脳と発達 24(1)：79, 1992
- 61) 平井嗣郎：Jpn. J. Antibiot. 39(4)：958, 1986
- 62) 佐藤 盛ほか：Chemotherapy 34(S-2)：166, 1986
- 63) 富山化学工業(株)社内資料：単回投与毒性試験（急性毒性）（1987 年 6 月承認）
- 64) 富山化学工業(株)社内資料：反復投与毒性試験（亜急性毒性）（1987 年 6 月承認）
- 65) 中田弘子ほか：Jpn. J. Antibiot. 39(9)：2285, 1986
- 66) 佐藤 盛ほか：Chemotherapy 34(S-2)：190, 1986
- 67) 中川重仁ほか：Chemotherapy 34(S-2)：212, 1986
- 68) 富山化学工業(株)社内資料：生殖発生毒性試験(1987 年 6 月承認)
- 69) 小前憲久ほか：Chemotherapy 34(S-2)：250, 1986
- 70) 高井 明ほか：Jpn. J. Antibiot. 38(6)：1693, 1986
- 71) 富山化学工業(株)社内資料：特殊毒性（腎・肝毒性）（1987 年 6 月承認）
- 72) 霜鳥智也ほか：Jpn. J. Antibiot. 39(9)：2307, 1986
- 73) 霜鳥智也ほか：Jpn. J. Antibiot. 39(9)：2301, 1986
- 74) 永井章夫ほか：Jpn. J. Antibiot. 39(9)：2324, 1986

2. その他の参考文献

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

外国における発売状況（2018 年 10 月現在）

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

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XⅢ. 備考

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

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

該当資料なし



株式会社 ジーシー昭和薬品

2022 年 4 月
J-TMR2204GCS