

**2015年10月改訂(第16版, 使用上の注意の項の自主改訂)
*2012年4月改訂

日本標準商品分類番号
876132

貯法: 気密容器・室温保存(「取扱い上の注意」の項参照)
使用期限: 外箱等に表示(使用期間3年)

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

処方箋医薬品^{注1)}

フロモックス[®]錠 75mg

フロモックス[®]錠 100mg

Flomox[®]

 シオノギ製薬

	75mg	100mg
承認番号	20900AMZ00334	20900AMZ00335
薬価収載	1997年6月	1997年6月
販売開始	1997年6月	1997年6月
再審査結果	2005年3月	2005年3月
再評価結果	2004年9月	2004年9月
国際誕生	1997年4月	1997年4月

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分によるショックの既往歴のある患者

【原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とする が、特に必要とする場合には慎重に投与すること)】







本剤の成分又はセフェム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

1. 組成

販売名	フロモックス錠 75mg	フロモックス錠 100mg
成分・含量 (1錠中)	セフカペン ピボキシル塩酸塩水和物 75mg (力価)	セフカペン ピボキシル塩酸塩水和物 100mg (力価)
添加物	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, 三酸化鉄

2. 性状

販売名	フロモックス錠 75mg	フロモックス錠 100mg
性状・剤形	白色の円形のフィルムコーティング錠で、においはないか、又はわずかに特異なにおいがあり、味はない。	うすい赤色の円形のフィルムコーティング錠で、においはないか、又はわずかに特異なにおいがあり、味はない。
外形	 表面  裏面  側面	 表面  裏面  側面
大きさ	直径 約 7.6mm 厚さ 約 3.6mm	直径 約 8.6mm 厚さ 約 3.7mm
重量	約 0.17g	約 0.22g
識別コード	Ⓢ 654 75	Ⓢ 654 100

【効能・効果】

<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・ピビアを除く), 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,

注1) 注意-医師等の処方箋により使用すること

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

【用法・用量】

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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

本剤の使用にあたっては, 耐性菌の発現等を防ぐため, 原則として感受性を確認し, 疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。

【使用上の注意】**,*

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - (1) ペニシリン系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者
 - (2) 本人又は両親, 兄弟に気管支喘息, 発疹, 蕁麻疹等のアレルギー症状を起こしやすい体質を有する患者
 - (3) 高度の腎障害のある患者[血中濃度が持続するので, 投与量を減らすか, 投与間隔をあけて使用すること。(「薬物動態」の項参照)]
 - (4) 経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者, 全身状態の悪い患者[ビタミンK欠乏症状があらわれることがあるので観察を十分に行うこと。]
 - (5) 高齢者[「高齢者への投与」及び「薬物動態」の項参照]
2. 重要な基本的注意
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。
3. 副作用
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。
また, 臨床検査値の異常変動は, 検査を実施した安全性評価対象例2458例中, 199例(8.10%)に認められた¹⁾。
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。
(副作用の発現頻度は承認時, 再審査終了時の成績に基づく。)

(1) 重大な副作用

(いずれも自発報告等で認められたものであるため発現頻度は不明である。)

- 1) ショック, アナフィラキシー: ショック, アナフィラキシーがあらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 不快感, 口内異常感, 喘鳴, 眩暈, 便意, 耳鳴, 発汗, 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。
- 2) 急性腎不全: 急性腎不全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い, 異常が認められた場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。
- 3) 無顆粒球症, 血小板減少, 溶血性貧血: 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い, 異常が認められた場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。
- 4) 偽膜性大腸炎, 出血性大腸炎: 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。
- 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): 中毒性表皮壊死融解症, 皮膚粘膜眼症候群, 紅皮症 (剥脱性皮膚炎) があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。
- 6) 間質性肺炎, 好酸球性肺炎: 間質性肺炎, 好酸球性肺炎があらわれることがあるので, 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。
- 7) 劇症肝炎, 肝機能障害, 黄疸: 劇症肝炎等の重篤な肝炎, AST (GOT), ALT (GPT), 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ので, 定期的に検査を行うなど観察を十分に行い, 異常が認められた場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。
- 8) 横紋筋融解症: 筋肉痛, 脱力感, CK (CPK) 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。

(2) その他の副作用

種類\頻度	0.1~3%	0.1%未満	頻度不明*
過敏症 ^{注1}	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 (GPT) 上昇, AST (GOT) 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 (CPK) 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, 血清カルニチン低下

注1: 症状があらわれた場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。
 ※: 自発報告等で認められたものであるため発現頻度は不明である。

4. 高齢者への投与

高齢者には, 次の点に注意し, 用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

- (1) 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。[「薬物動態」の項参照]
 - (2) 高齢者ではビタミン K 欠乏による出血傾向があらわれることがある。
5. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与
- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には, 治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また, 妊娠後期にピボキシル基を有する抗生物質を投与された妊婦と, その出生児において低カルニチン血症の発現が報告されている。]

6. 小児等への投与

- (1) 低出生体重児, 新生児に対する安全性は確立していない。[使用経験がない。]
- (2) 小児 (特に乳幼児) においてピボキシル基を有する抗生物質 (小児用製剤) の投与により, 低カルニチン血症に伴う低血糖があらわれることがある。血清カルニチンが低下する先天性代謝異常であることが判明した場合には投与しないこと。[「その他の注意」の項参照]

7. 臨床検査結果に及ぼす影響

- (1) テステープ反応を除くベネディクト試薬, フェーリング試薬による尿糖検査では偽陽性を呈することがあるので注意すること。
- (2) 直接クームス試験陽性を呈することがあるので注意すること。

8. 適用上の注意

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

9. その他の注意

- (1) 動物試験 (イヌ) で CK (CPK) 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。
- (2) 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。また, 小児 (特に乳幼児) においては, ピボキシル基を有する抗生物質 (小児用製剤) の投与により, 低カルニチン血症に伴う低血糖があらわれることがあるので, ピボキシル基を有する抗生物質の投与に際してはカルニチンの低下に注意すること。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 健康成人

健康成人に 100mg (力価), 150mg (力価) を食後単回経口投与したときのセフカペンの血清中, 血漿中濃度及び薬物動態パラメータを図1・表1に示す。
 C_{max}, AUC はいずれも用量に比例して増加した^{2), 3)}。
 なお, 本剤の吸収は, 空腹時に比べ食後投与の方が良好であった²⁾。

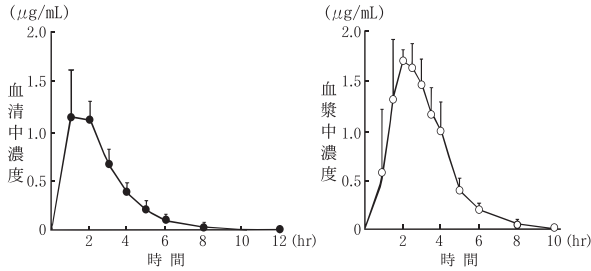


図1 経口投与時の血清中及び血漿中濃度

表1 薬物動態パラメータ

記号	投与量 [mg (力価)]	n	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	AUC ₀₋₁₂ (μg・hr/mL)	T _{1/2} (hr)
●	100	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 ^{注1}	1.09±0.21

注1: AUC₀₋₁₀

注: 異なる被験者群による

(測定法: bioassay) (mean±S. D.)

(2) 腎機能障害患者

腎機能障害成人患者に150mg (力価) を食後単回経口投与したときのT_{1/2}は、C_{cr}が40mL/min以上の症例では健康成人の値と大きな差はないが、40mL/min以下及び腎不全患者では腎機能の低下に従い延長し、Cmaxも高値を示し、AUCも増大する傾向を示した⁴⁾。

表2 薬物動態パラメータ

患者 No.	Ccr (mL/min)	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	AUC ₀₋₂₄ (μg・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

Ccr: クレアチニンクリアランス (測定法: bioassay)

(3) 高齢者

73~78歳の高齢患者に100mg (力価) を食後単回経口投与したときのセフカペンの血清中濃度及び薬物動態パラメータを図2・表3に示す。Ccrの程度により、T_{1/2}は延長する傾向を示した⁵⁾。

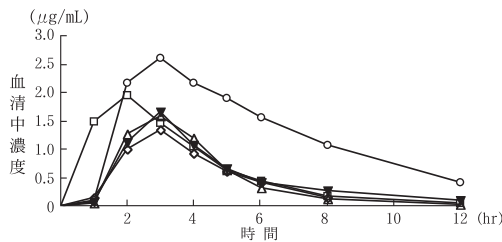


図2 経口投与時の血清中濃度

表3 薬物動態パラメータ

患者 No.	Ccr (mL/min)	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	AUC _{0-∞} (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)

2. 分布

喀痰、肺組織、胸水、扁桃組織、中耳分泌液、上顎洞粘膜・貯留液、皮膚組織、胆汁・胆嚢組織、女性性器組織、抜歯創貯留液、口腔内囊胞壁等への移行は良好であった。

なお、乳汁中への移行は認められなかった⁶⁾。

3. 代謝

セフカペン ピボキシル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、抗菌活性体であるセフカペンとピバリン酸及びホルムアルデヒドになる。セフカペンはほとんど代謝されることなく主として腎から排泄される。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^{7)~9)}。

4. 排泄

セフカペンは主として糸球体ろ過及び尿細管分泌により腎から尿中に排泄される¹⁰⁾。健康成人6例に150mg (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²⁾。

5. その他

血清蛋白結合率: 健康成人での血清蛋白結合率は、血清中濃度1~4μg/mLの範囲で約45%とほぼ一定であった²⁾。

【臨床成績】

承認時における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¹¹⁾。

表4 臨床成績

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

【薬効薬理】

1. 薬理作用

抗菌作用

- セフカペン ピボキシル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⁷⁾、活性体であるセフカペンとして抗菌力を示す¹²⁾。
- セフカペン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^{12), 13)}。また、ペニシリン耐性肺炎球菌及びアンピシリン耐性インフルエンザ菌に対しても抗菌力を示す^{14), 15)}。
- セフカペン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^{12), 16)}。
- 抗菌作用は試験管内では殺菌的であり、最小殺菌濃度は最小発育阻止濃度とほぼ一致している¹²⁾。

2. 作用機序

セフカペン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PBP (ペニシリン結合蛋白) 1, 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PPB3に高い結合親和性を示した^{14), 16)}。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般的名称: セフカペン ピボキシル塩酸塩水和物 (JAN) [日局]

Cefcapene Pivoxil Hydrochloride Hydrate

略号: CFPN-PI

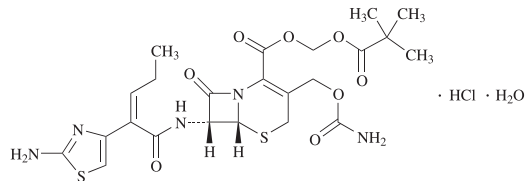
フロモックス錠 (4)

化学名：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

分子式：C₂₃H₂₉N₅O₈S₂ · HCl · H₂O

分子量：622.11

化学構造式：



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。

N,N-ジメチルホルムアミド又はメタノールに溶けやすく、エタノール (99.5) にやや溶けやすく、水に溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

融点：約 135 °C (分解)

分配係数：104 [pH7, 1-オクタノール/緩衝液]

【取扱い上の注意】

瓶入り—乾燥剤付きの瓶包装としている。

使用の都度密栓すること。

PTP 包装—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。

【包装】

フロモックス錠 75mg：PTP100 錠 (10 錠 × 10)、
PTP500 錠 (10 錠 × 50)

フロモックス錠 100mg：瓶 500 錠
PTP100 錠 (10 錠 × 10)、
PTP500 錠 (10 錠 × 50)

【主要文献】

[文献請求番号]

- 1) 塩野義製薬集計；柴孝也ほか：Chemotherapy, 1993, 41 (S-1), 264 [199302535] を含む計 133 文献
- 2) 中島光好ほか：Chemotherapy, 1993, 41 (S-1), 109 [199302520]
- 3) 桑山雅行ほか：Chemotherapy, 1993, 41 (S-1), 437 [199302557]
- 4) 青木信樹ほか：Jpn. J. Antibiot., 1993, 46 (12), 1063 [199301925]
- 5) 稲松孝思ほか：Chemotherapy, 1993, 41 (S-1), 133 [199302522]
- 6) 塩野義製薬集計；山崎透ほか：Chemotherapy, 1993, 41 (S-1), 358 [199302549] を含む計 28 文献
- 7) 木村靖雄ほか：Chemotherapy, 1993, 41 (S-1), 163 [199302526]
- 8) Totsuka, K. et al. : Antimicrob. Agents Chemother., 1992, 36 (4), 757 [199202411]
- 9) Nakashima, M. et al. : Antimicrob. Agents Chemother., 1992, 36 (4), 762 [199202427]
- 10) 柴孝也ほか：Chemotherapy, 1993, 41 (S-1), 264 [199302535]
- 11) 塩野義製薬集計；柴孝也ほか：Chemotherapy, 1993, 41 (S-1), 264 [199302535] を含む計 126 文献
- 12) 井上邦雄ほか：Chemotherapy, 1993, 41 (S-1), 1 [199302512]
- 13) 加藤直樹ほか：Chemotherapy, 1993, 41 (S-1), 40 [199302515]
- 14) 桑原京子ほか：Chemotherapy, 1993, 41 (S-1), 30 [199302514]
- 15) 木村美司ほか：日本化学療法学会雑誌, 1996, 44 (8), 595 [199600207]
- 16) 野村和秀ほか：Chemotherapy, 1993, 41 (S-1), 102 [199302519]

【文献請求先】

塩野義製薬株式会社 医薬情報センター
〒541-0045 大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号
電話 0120-956-734
FAX 06-6202-1541
<http://www.shionogi.co.jp/med/>

製造販売元

塩野義製薬株式会社

〒 541-0045 大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号