

貯法	室温保存（「取扱い上の注意」の項参照）
使用期限	外箱に最終年月表示

経口用カルバペネム系抗生物質製剤  
処方箋医薬品<sup>注1)</sup>  
**オラペネム<sup>®</sup>小児用細粒10%**  
ORAPENEM<sup>®</sup> FINE GRANULES 10% FOR PEDIATRIC  
テビペネム ピボキシル細粒

承認番号	22100AMX00643000
薬価収載	2009年6月
販売開始	2009年8月

**禁忌**（次の患者には投与しないこと）

- (1)本剤の成分によるショックの既往歴のある患者
- (2)バルプロ酸ナトリウムを投与中の患者〔てんかんの発作が再発するおそれがある。（「相互作用」の項参照）〕

**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）  
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

**【組成・性状】**

**(1)組成**

オラペネム小児用細粒10%は、1g中に下記の成分を含有する。

有効成分	テビペネム ピボキシル	100mg(力価)
添加物	結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、タルク、エチルセルロース、セタノール、ラウリル硫酸ナトリウム、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー、ポリオキシエチレンノニルフェニルエーテル、クエン酸トリエチル、精製白糖、アスパルテーム(L-フェニルアラニン化合物)、赤色102号、黄色5号、他2成分香料、バニリン、エチルバニリン	

**(2)製剤の性状**

剤形	色	におい
細粒	帯黄淡赤色	芳香

**包装上の識別コード**

0.5g分包	MS001
--------	-------

**【効能・効果】**

**<適応菌種>**

テビペネムに感性の黄色ブドウ球菌、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、インフルエンザ菌

**<適応症>**

肺炎、中耳炎、副鼻腔炎

- ・肺炎球菌にはペニシリン耐性肺炎球菌及びマクロライド耐性肺炎球菌を含む。
  - ・インフルエンザ菌にはアンピシリン耐性インフルエンザ菌を含む。
- 【臨床成績】及び【薬効薬理】の項参照

**効能・効果に関連する使用上の注意**

カルバペネム系抗生物質の臨床的位置づけを考慮した上で、本剤の使用に際しては、他の抗菌薬による治療効果が期待できない症例に限り使用すること。

**【用法・用量】**

通常、小児にはテビペネム ピボキシルとして1回4mg(力価)/kgを1日2回食後に経口投与する。なお、必要に応じて1回6mg(力価)/kgまで増量できる。

**用法・用量に関連する使用上の注意**

本剤の投与期間は、7日間以内を目安とすること。なお、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)カルバペネム系、ペニシリン系及びセフェム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〔テビペネムの排泄が遅延する。（【薬物動態】の項参照）〕
- 4)経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者、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)てんかん等の痙攣性疾患の既往歴のある患者〔痙攣をおこすおそれがある。〕

**(2)重要な基本的注意**

- \*\*1) ショック、アナフィラキシーを起こすおそれがあるので、十分な問診を行うこと。
- \*\*2) 本剤を含むピボキシル基を有する抗生物質(テビペネム 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、セフテラム 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<sup>1,2)</sup>。また、小児(特に乳幼児)においては、ピボキシル基を有する抗生物質の投与により、低カルニチン血症に伴う低血糖があらわれることがあるので、ピボキシル基を有する抗生物質の投与に際してはカルニチンの低下に注意すること。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。〔副作用〕の項参照
- 3) 3歳未満では下痢・軟便の発現頻度が高いので、これらの症状が認められた場合には症状に応じて対症療法等の適切な処置を行うこと。〔小児等への投与〕の項参照

注1) 注意－医師等の処方箋により使用すること

③相互作用

【併用禁忌】（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
バルプロ酸ナトリウム (デパケン、バレリン、ハイセリン等)	バルプロ酸の血中濃度が低下し、てんかんの発作が再発するおそれがある。	発現機序は不明。

④副作用

小児の安全性評価症例440例中、副作用は101例(23.0%)に認められた。主なものは、下痢・軟便86例(19.5%)であった。また、臨床検査値の異常変動は、検査を実施した安全性評価対象症例432例中、23例(5.3%)に認められた。主なものは、血小板数増加7例(1.6%)であった。(承認時)

1) 重大な副作用

低カルニチン血症に伴う低血糖(頻度不明)が、小児(特に乳幼児)に対してピボキシル基を有する抗生物質を投与した症例であられることがあるので、痙攣、意識障害等の低血糖症状が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。【「重要な基本的注意」の項参照】

2) 重大な副作用(類案)

- \*\*①他のカルバペネム系抗生物質で、ショック、アナフィラキシーを起こすことが報告されているので、観察を十分に行い、不快感、口内異常感、喘鳴、眩暈、便意、耳鳴、発汗等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他のカルバペネム系抗生物質で、痙攣、意識障害等の中枢神経症状があらわれることが報告されているので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。特に腎障害や中枢神経障害のある患者に起こりやすいので、投与する場合には注意すること。
- ③他のカルバペネム系抗生物質で、偽膜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報告されているので、観察を十分に行い、腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- ④他のカルバペネム系抗生物質で、急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることが報告されているので、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。
- ⑤他のカルバペネム系抗生物質で、無顆粒球症、溶血性貧血、汎血球減少症があらわれることが報告されているので、血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- ⑥他のカルバペネム系抗生物質で、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)があらわれることが報告されているので、観察を十分に行い、発熱、紅斑、痒感、眼充血、口内炎等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- ⑦他のカルバペネム系抗生物質で、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報告されているので、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。
- ⑧他のカルバペネム系抗生物質で、劇症肝炎等の重篤な肝障害、黄疸があらわれることが報告されているので、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。

3) その他の副作用

下記副作用があらわれることがあるので、このような異常が認められた場合には、症状に応じ、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

種類\頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満
過敏症	——	発疹	紅斑、皮膚炎
血液	——	血小板増多	白血球増多、好酸球増多
肝臓	——	——	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇
腎臓	——	——	血中尿素増加、着色尿、排尿困難、尿蛋白陽性
消化器	下痢・軟便(19.5%)	嘔吐	口内炎、腹痛、上腹部痛、変色便、口渇
その他	——	——	頭痛、傾眠、倦怠感、発熱、咳嗽、鼻出血

(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) 3歳未満では下痢・軟便の発現頻度が高いので、注意すること。【承認時における下痢・軟便の副作用発現率は3歳未満で34.6%(46例/133例)、3歳以上で13.0%(40例/307例)であった。【「重要な基本的注意」の項参照】】

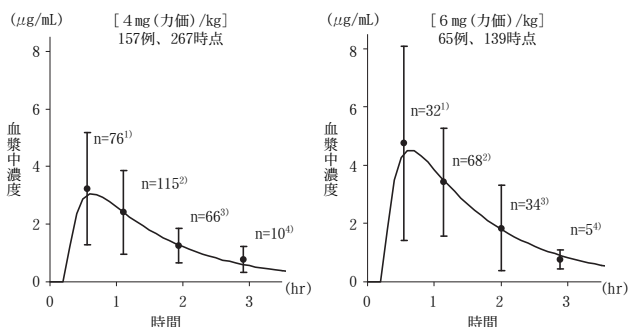
(7) 臨床検査結果に及ぼす影響

- \*\*①) テステープ反応を除くベネディクト試薬、フェーリング試薬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。

【薬物動態】

(1) 血漿中濃度<sup>3)</sup>

小児患者に1回4mg(力価)/kg及び6mg(力価)/kgをそれぞれ食後経口投与した場合、テビペネムの血漿中濃度・薬物動態パラメータは図1・表1のとおりであった。



—— 母集団平均パラメータによりシミュレートした血漿中濃度推移  
 1) 0.75時間以下、2) 0.75時間超1.5時間以下、3) 1.5時間超2.5時間以下、  
 4) 2.5時間超のそれぞれの実測値のMean±S.D.

図1 小児患者における4mg(力価)/kg及び6mg(力価)/kg投与時の血漿中テビペネム濃度

表1 小児患者の薬物動態パラメータ

投与量	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (μg/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-12hr</sub> (μg・hr/mL)
4 mg (力価)/kg (n=157)	0.74±0.26	3.46±1.65	1.04±0.67	5.49±0.91
6 mg (力価)/kg (n=65)	0.69±0.22	5.20±2.84	0.99±0.50	8.04±1.68

母集団薬物動態解析 (Mean±S. D.)

(2)蛋白結合<sup>4)</sup>

限外濾過法により測定したヒト血清蛋白との結合率は1.0及び10μg/mLの濃度でいずれも67.0%であった (*in vitro*)。

(3)組織内移行<sup>5, 6)</sup>

患者喀痰、中耳粘膜、上顎洞粘膜、篩骨洞粘膜、口蓋扁桃組織 (いずれも成人) 及び中耳分泌液 (小児) への移行が認められた。

(4)代謝<sup>7, 8)</sup>

1) テビペネム ピボキシルは消化管から吸収された後、抗菌活性を有するテビペネムになる。テビペネムは、主として尿中に排泄され、一部は更に代謝を受けβ-ラクタム環が開裂したテビペネム開環体として尿中に排泄される。

2) ヒト腎デヒドロペプチダーゼ-Iに安定性を示す。

(5)排泄<sup>9, 10)</sup>

主として腎より排泄され、小児患者3例に1回4 mg (力価)/kgを食後経口投与したときのテビペネムとしての尿中の排泄率は32.7 (2時間30分後) ~57.9% (5時間55分後) であった。また、健康成人男性12例に250mg (力価) 食後経口投与したときのテビペネムとしての尿中排泄率 (0~24時間) は、約62%であった。

[参考]

(6)腎機能低下者(成人)の薬物動態<sup>11)</sup>

腎機能低下者及び腎機能正常者 (いずれも成人) にテビペネムピボキシル錠剤250mg (力価) を単回経口投与した結果、腎機能の低下の程度に応じて、血漿中テビペネムのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-∞</sub>の増加、T<sub>1/2</sub>の延長、腎クリアランスの低下、尿中テビペネムの排泄率の低下がみられた。

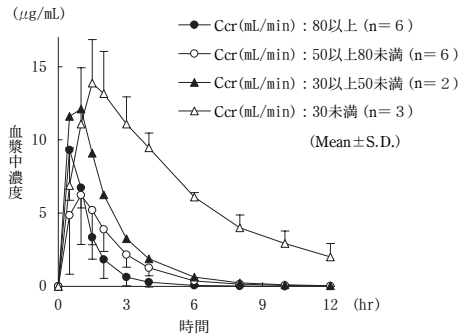


図2 腎機能低下者及び腎機能正常者に単回経口投与時の血漿中テビペネム濃度

表2 腎機能低下者及び腎機能正常者の薬物動態パラメータ

Cr (mL/min)	例数	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (μg/mL)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-∞</sub> (μg・hr/mL)	CLr (mL/min)	尿中排泄率 (0~12hr) (%)
80以上	6	0.67 ±0.26	9.9 ±2.8	0.88 ±0.26	12.3 ±4.0	207.1 ±46.2	57.6 ±5.7
50以上 80未満	6	1.33 ±0.88	7.2 ±2.9	1.49 ±0.33	16.5 ±4.6	118.3 ±27.4	44.5 ±6.9
30以上 50未満	2	0.75	13.3	1.44	29.2	74.3	52.1
30未満	3	1.50 ±0.00	13.9 ±3.0	4.11 ±1.76	92.6 ±9.7	15.4 ±4.4	29.5 ±9.5

(Mean±S. D.)

[参考]

(7)H<sub>2</sub>-受容体拮抗薬(ファモチジン)、制酸剤(乾燥水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム)併用時(成人)の薬物動態<sup>12)</sup>

テビペネム ピボキシル細粒200mg (力価) 単回経口投与において、単独投与に比較して胃内pHを上昇させる薬物であるファモチジン、制酸剤(乾燥水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム)を併用した場合の血漿中テビペネムのC<sub>max</sub>は約40~60%、AUC<sub>0-∞</sub>は約70~80%、尿中排泄率は約80%であり、T<sub>max</sub>は約10~30分遅延した。

[参考]

(8)プロベネシド併用時(成人)の薬物動態<sup>13)</sup>

テビペネム ピボキシル錠剤250mg (力価) 単回経口投与において、腎尿細管分泌を抑制する薬物であるプロベネシドの併用によって血漿中テビペネムのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-∞</sub>の増加、T<sub>1/2</sub>の延長、腎クリアランスの低下、尿中テビペネムの排泄率の低下がみられた。

[臨床成績]

(1)比較試験成績<sup>14)</sup>

中耳炎小児患者を対象に、高用量のセフジトレン ピボキシルを対照とした二重盲検比較試験を実施した結果、臨床効果について、投与終了時(中止時)の有効率では、本剤98.2% (108例/110例)、対照薬92.6% (87例/94例)であった。細菌学的効果については、投与3日後の消失率では本剤98.2% (55株/56株)、対照薬80.3% (53株/66株)であり、投与終了時(中止時)の消失率では、本剤100% (69株/69株)、対照薬98.5% (64株/65株)であった。

(2)疾患別臨床成績<sup>9, 14~17)</sup>

肺炎、中耳炎及び副鼻腔炎小児患者を対象とした臨床試験での有効率及び細菌学的効果は次のとおりであった。

表3 臨床効果

疾患名	有効例数/有効性 評価対象例数	有効率 (%)
肺炎	58/59	98.3
中耳炎	301/307	98.0
副鼻腔炎	29/36	80.6

表4 細菌学的効果

原因菌	陰性化株数/ 株数計	消失率 (%)
肺炎球菌 <sup>注2)</sup>	102/102	100
PSSP (ペニシリンG MIC: ≤0.06μg/mL)	49/49	100
PISP (ペニシリンG MIC: 0.12~1μg/mL)	29/29	100
PRSP (ペニシリンG MIC: ≥2μg/mL)	24/24	100
インフルエンザ菌	105/107	98.1
アンピシリン感性(MIC: ≤1μg/mL)	62/62	100
アンピシリン中等度耐性 (MIC: 2μg/mL)	23/23	100
アンピシリン耐性(MIC: ≥4μg/mL)	20/22	90.9
モラクセラ(ブランハメラ)・カタラリス	10/10	100
化膿レンサ球菌	9/9	100
黄色ブドウ球菌	1/1	—

注2): マクロライド耐性肺炎球菌(クラリスロマイシン: MIC≥1μg/mL) 89株含む。



【薬効薬理】

(1)抗菌作用<sup>18)</sup>

- 1) テビペネム ピボキシルは、吸収時に腸管壁で代謝を受けてテビペネムとなり、抗菌力を示す。
- 2) テビペネムは、グラム陽性菌及びグラム陰性菌に対し、幅広い抗菌スペクトルを示し、ブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌 (PRSPを含む)、モラクセラ (ブランハメラ)・カタラーリス (β-ラクタマーゼ産生菌を含む)、インフルエンザ菌 (アンピシリン耐性インフルエンザ菌を含む) に対して強い抗菌力を示した。特に、小児の中耳炎、副鼻腔炎及び肺炎の原因菌である、ペニシリン耐性肺炎球菌、マクロライド耐性肺炎球菌に対して、従来の経口抗菌薬に比べ極めて強い抗菌力を示した。

(2)作用機序<sup>19)</sup>

テビペネムの作用機序は細菌細胞壁の合成阻害である。各種細菌のペニシリン結合蛋白 (PBP) への親和性が高く、殺菌的に作用する。ペニシリン耐性肺炎球菌においてはPBP1A、2Xあるいは2Bに変異が認められ、テビペネムはこれらのPBPに対しても、他の経口β-ラクタム系抗菌薬に比べて高い結合親和性を示した。

【有効成分に関する理化学的知見】

**性状：** テビペネム ピボキシルは白色の結晶性の粉末である。本品はメタノール及びアセトニトリルに溶けやすく、エタノール (99.5) にやや溶けやすく、エーテルに溶けにくく、水には極めて溶けにくい。

**一般名：** テビペネム ピボキシル Tebipenem Pivoxil

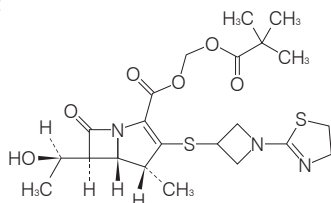
**略号：** TBPM-PI

**化学名：** (+)-hydroxymethyl (4R, 5S, 6S)-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-4-methyl-7-oxo-3-[[1-(2-thiazolin-2-yl)-3-azetidiny]thio]-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylate, 2-pivalate

**分子式：** C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>

**分子量：** 497.63

**構造式：**



**融点：** 134°C

**分配係数：** (1-オクタノール/薄めたMcIlvaine緩衝液)

pH3.0	pH4.0	pH5.0	pH6.0	pH7.0
0.0216	0.123	0.977	7.82	64.0

【取扱い上の注意】

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

【承認条件】

使用施設を把握すると共に施設の抽出率、施設数を考慮して以下の対策を講ずること。

- (1)適切な製造販売後調査 (感受性調査を含む) を継続し、情報を収集すること。
- (2)収集した情報を解析し、適正な使用を確保するために医療機関に対し、必要な情報提供を継続すること。

【包装】\*

1g中 100mg (力価) 含有

\* ボトル 50g, 100g

分包 0.5g×120包 (2連包×60枚)

【主要文献】

- 1) 藤井良知：Jpn. J. Antibiot., 46(10)：926, 1993
- 2) 堀 誠治ほか：日本化学療法学会雑誌, 57(S-1)：192, 2009
- 3) 小児患者における薬物動態 (社内資料)
- 4) 木島功嗣ほか：Jpn. J. Antibiot., 62(3)：214, 2009
- 5) 馬場駿吉ほか：Jpn. J. Antibiot., 62(2)：127, 2009
- 6) 砂川慶介：日本化学療法学会雑誌, 57(4)：279, 2009
- 7) 中島光好ほか：日本化学療法学会雑誌, 57(S-1)：90, 2009
- 8) ヒト腎DHP-Iに対する安定性 (社内資料)
- 9) 岩田 敏ほか：日本化学療法学会雑誌, 57(S-1)：137, 2009
- 10) 中島光好ほか：Jpn. J. Antibiot., 62(2)：136, 2009
- 11) 中島光好ほか：日本化学療法学会雑誌, 57(S-1)：109, 2009
- 12) 中島光好ほか：日本化学療法学会雑誌, 57(S-1)：99, 2009
- 13) 中島光好ほか：日本化学療法学会雑誌, 57(S-1)：103, 2009
- 14) 鈴木賢二ほか：日本化学療法学会雑誌, 57(S-1)：167, 2009
- 15) 砂川慶介ほか：日本化学療法学会雑誌, 57(S-1)：115, 2009
- 16) 山中 昇ほか：日本化学療法学会雑誌, 57(S-1)：125, 2009
- 17) 馬場駿吉ほか：日本化学療法学会雑誌, 57(S-1)：151, 2009
- 18) 山田恵子ほか：日本化学療法学会雑誌, 57(S-1)：1, 2009
- 19) 菅野利恵ほか：日本化学療法学会雑誌, 57(S-1)：15, 2009

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】\*

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

Meiji Seika ファルマ株式会社 くすり相談室

〒104-8002 東京都中央区京橋2-4-16

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

FAX (03) 3272-2438