

貯 法：室温保存

有効期間：3年

処方箋医薬品^注)

承認番号	販売開始
22100AMX00643000	2009年8月

経口用カルバペネム系抗生物質製剤

テビペネム ピボキシル細粒

オラペネム[®]小児用細粒10%ORAPENEM[®] FINE GRANULES FOR PEDIATRIC

注)注意 - 医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 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]
2.2 バルプロ酸ナトリウムを投与中の患者[10.1参照]

3. 組成・性状**3.1 組成**

販売名	有効成分(1g中)	添加剤
オラペネム 小児用細粒 10%	テビペネム ピボキシ ル100mg(力価)	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

3.2 製剤の性状

販売名	剤形	色	におい
オラペネム小児用細粒 10%	細粒	帯黄淡赤色	芳香

4. 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

5. 効能・効果に関連する注意**〈効能共通〉**

5.1 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。

5.2 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。[17.1.2、18.2.2参照]

5.3 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。[17.1.2、18.2.2参照]

〈中耳炎、副鼻腔炎〉

5.4 「抗微生物薬適正使用の手引き」¹⁾を参照し、抗菌薬投与の必要性を判断した上で、本剤の投与が適切と判断される場合に投与すること。

6. 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。

7. 用法・用量に関連する注意

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。

8. 重要な基本的注意

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。[11.1.2参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意**9.1 合併症・既往歴等のある患者**

9.1.1 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(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)
[2.1参照]

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

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。ビタミンK欠乏症状があらわれることがある。

9.1.4 てんかん等の痙攣性疾患の既往歴のある患者

痙攣を起こすおそれがある。[11.1.3参照]

9.1.5 中枢神経障害のある患者

痙攣、意識障害等の中枢神経障害が起りやすい。[11.1.3参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 高度の腎障害のある患者

(1)テビペネムの排泄が遅延する。[16.6.1参照]

(2)痙攣、意識障害等の中枢神経障害が起りやすい。[11.1.3参照]

9.2.2 軽度又は中等度の腎障害のある患者

痙攣、意識障害等の中枢神経障害が起りやすい。[11.1.3参照]

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。[11.1.1参照]

9.7 小児等

9.7.1 低出生体重児、新生児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.7.2 3歳未満では下痢・軟便の発現頻度が高いため、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。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。

9.7.3 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。[11.1.1参照]

10. 相互作用**10.1 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、パレリン等) [2.2参照]	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。

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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 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(テビベネム 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、ビバリン酸(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^{2,3)}。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、9.7.3参照]

11.1.2 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。[8参照]

11.1.3 痙攣、意識障害(いずれも頻度不明)

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。[9.1.4、9.1.5、9.2.1、9.2.2参照]

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、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.5 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報告されている。

11.1.6 重篤な肝障害(頻度不明)

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。

11.2 その他の副作用

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上昇、ALT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

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ので注意すること。

12.2 直接タームス試験陽性を呈することがあるので注意すること。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 防湿のため、ボトル入製剤は調剤後必ず密栓すること。

14.1.2 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。

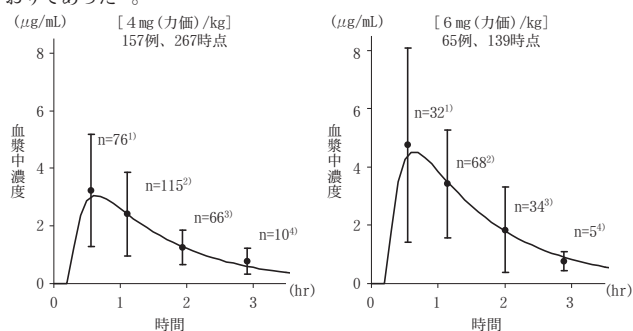
14.2 薬剤交付時の注意

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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

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、テビベネムの血漿中濃度・薬物動態パラメータは図1・表1のとおりであった⁴⁾。



— 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ベネム濃度

表1 小児患者の薬物動態パラメータ

投与量	Tmax (hr)	Cmax (µg/mL)	T1/2 (hr)	AUC0-12hr (µg·hr/mL)
4mg(力価)/kg (n=157)	0.74±0.26	3.46±1.65	1.04±0.67	5.49±0.91
6mg(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.)

16.3 分布

16.3.1 蛋白結合

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⁵⁾ (in vitro)。

16.3.2 組織内移行

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^{6,7)}。

16.4 代謝

16.4.1 テビベネム 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ベネムになる。テビベネムは、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ベネム開環体として尿中に排泄される⁸⁾。

16.4.2 ヒト腎アデヒドロペプチダーゼIに安定性を示す⁹⁾ (in vitro)。

16.5 排泄

主として腎より排泄され、小児患者3例に1回4mg(力価)/kgを食後経口投与したときのテビベ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¹⁰⁾。

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ベネムとしての尿中排泄率(0~24時間)は、約62%であった¹¹⁾。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能低下者(成人)の薬物動態

腎機能低下者及び腎機能正常者(いずれも成人)にテビベネム 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、血漿中テビベネムのCmax及びAUC0-∞の増加、T1/2の延長、腎クリアランスの低下、尿中テビベネムの排泄率の低下がみられた¹²⁾。[9.2.1参照]

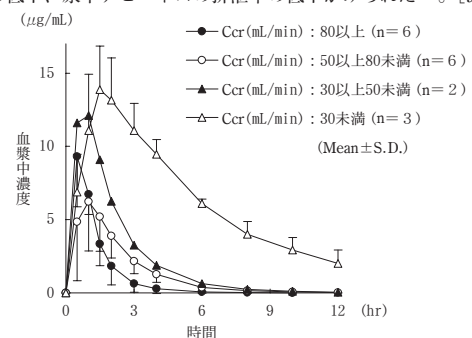


図2 腎機能低下者及び腎機能正常者に単回経口投与時の血漿中テビベネム濃度

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

Ccr (mL/min)	例数	Tmax (hr)	Cmax (µg/mL)	T1/2 (hr)	AUC0-∞ (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.)

16.7 薬物相互作用

16.7.1 H₂-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

テビベネム 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ベネムのCmaxは約40~60%、AUC0-∞は約70~80%、尿中排泄率は約80%であり、Tmaxは約10~30分遅延した¹³⁾。

16.7.2 プロベネシド併用時(成人)の薬物動態

テビベネム ピボキシル錠剤250mg(力価)単回経口投与において、腎尿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ベネムのCmax及びAUC0-∞の増加、T1/2の延長、腎クリアランスの低下、尿中テビベネムの排泄率の低下がみられた¹⁴⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相二重盲検比較試験

中耳炎小児患者を対象に、高用量のセフトレノピボキシルを対照とした二重盲検比較試験(本剤投与群：1回4mg/kg 1日2回 7日間投与 112例、対照薬投与群：1回4.2mg/kg以上6.0mg/kg未満 1日3回 7日間 104例)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、本剤投与群98.2%(108例/110例)、対照薬投与群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投与群98.2%(55株/56株)、対照薬投与群80.3%(53株/66株)であり、投与終了時(中止時)の消失率では、本剤投与群100%(69株/69株)、対照薬投与群98.5%(64株/65株)であった。

副作用発現率は、本剤投与群15.3%(17/111例)であった。主なものは、本剤投与群で下痢・軟便9.9%(11/111例)であった。また、臨床検査値に関する副作用発現頻度は、本剤投与群1.8%(2/109例)であった。主なものは、本剤投与群で血中尿酸増加1.8%(2/109例)であった¹⁵⁾。

17.1.2 疾患別国内臨床試験成績

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^{10,15~18)}。[5.2、5.3参照]

表1 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2 細菌学的効果

原因菌	陰性化株数/株数計	消失率(%)
肺炎球菌 ^{注)}	102/102	100
PSSP (ペニシリンG MIC: ≤0.06 μg/mL)	49/49	100
PISP (ペニシリンG MIC: 0.12~1 μg/mL)	29/29	100
PRSP (ペニシリンG MIC: ≥2 μg/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: ≤1 μg/mL)	62/62	100
アンピシリン中等度耐性(MIC: 2 μg/mL)	23/23	100
アンピシリン耐性(MIC: ≥4 μg/mL)	20/22	90.9
モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス	10/10	100
化膿レンサ球菌	9/9	100
黄色ブドウ球菌	1/1	—

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

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

テビベ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、テビベネムはこれらの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¹⁹⁾。

18.2 抗菌作用

18.2.1 テビベネム ピボキシルは、吸収時に腸管壁で代謝を受けてテビベネムとなり、抗菌力を示す。

18.2.2 テビベネムは、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て極めて強い抗菌力を示した²⁰⁾。[5.2、5.3参照]

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：テビベネム ピボキシル(Tebipenem Pivoxil)

略号：TBPM-PI

化学名：(+)-hydroxymethyl(4*R*,5*S*,6*S*)-6-[(1*R*)-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：C₂₂H₃₁N₃O₆S₂

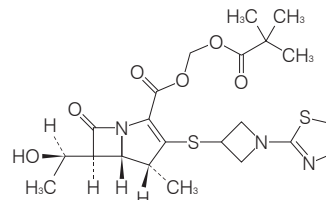
分子量：497.63

性状：テビベネム 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解やすく、エタノール

(99.5)にやや溶解やすく、エーテルに溶けにくく、水には極めて溶けにくい。

化学構造式：



融点：134℃

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

22. 包装

ボトル(乾燥剤入) 50g、100g

分包(乾燥剤入) 0.5g×120包(2連包×60)

23. 主要文献

- 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
- 藤井良知：Jpn. J. Antibiot. 1993；46(10)：926-937
- 堀 誠治ほか：日本化学療法学会雑誌. 2009；57(S-1)：192-204
- 社内資料：小児患者における薬物動態(2009年4月22日承認、CTD2.7.2.2)
- 木島功嗣ほか：Jpn. J. Antibiot. 2009；62(3)：214-240
- 馬場駿吉ほか：Jpn. J. Antibiot. 2009；62(2)：127-135
- 砂川慶介：日本化学療法学会雑誌. 2009；57(4)：279-293
- 中島光好ほか：日本化学療法学会雑誌. 2009；57(S-1)：90-94
- 社内資料：ヒト腎DHP-Iに対する安定性(2009年4月22日承認、CTD2.7.2.1)
- 岩田 敏ほか：日本化学療法学会雑誌. 2009；57(S-1)：137-150
- 中島光好ほか：Jpn. J. Antibiot. 2009；62(2)：136-142
- 中島光好ほか：日本化学療法学会雑誌. 2009；57(S-1)：109-114
- 中島光好ほか：日本化学療法学会雑誌. 2009；57(S-1)：99-102
- 中島光好ほか：日本化学療法学会雑誌. 2009；57(S-1)：103-108
- 鈴木賢二ほか：日本化学療法学会雑誌. 2009；57(S-1)：167-185
- 砂川慶介ほか：日本化学療法学会雑誌. 2009；57(S-1)：115-124
- 山中 昇ほか：日本化学療法学会雑誌. 2009；57(S-1)：125-136
- 馬場駿吉ほか：日本化学療法学会雑誌. 2009；57(S-1)：151-166
- 菅野利恵ほか：日本化学療法学会雑誌. 2009；57(S-1)：15-29
- 山田恵子ほか：日本化学療法学会雑誌. 2009；57(S-1)：1-14

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

Meiji Seika ファルマ株式会社

東京都中央区京橋 2 - 4 - 16