

追補版 乳幼児に対するピボキシル基含有抗菌薬の安全性に関する警告

乳幼児にピボキシル基含有抗菌薬を投与する際は、低カルニチン血症に伴う低血糖の発現に注意し、不必要な投与および反復・長期投与を避けることを強く推奨する。

本勧告は、医薬品医療機器総合機構（PMDA）による安全性評価、添付文書改訂後も乳幼児における重篤な低カルニチン血症性低血糖（死亡例を含む）が報告されたことを受け、作成したものである。ピボキシル基含有抗菌薬による低カルニチン血症および低血糖との関連については機序的関連が知られており、死亡例を含む重篤な有害事象が報告されていることから、特に強い注意喚起を行う。

ピボキシル基含有抗菌薬の投与中に活気低下、哺乳不良、傾眠、けいれん、意識障害等の低血糖を疑う症状を認めた場合は、速やかに血糖測定を行い、必要に応じて血清カルニチン値を評価することを推奨する。

低カルニチン血症または低血糖が疑われた場合には、原因薬剤を中止し、ブドウ糖投与など適切な治療を速やかに実施することを推奨する。また、血清カルニチンが低下する先天性代謝異常が判明した場合は投与を行わない。

血中カルニチン低下に伴う重篤な低血糖症状（意識レベル低下、痙攣等）が現れた場合には、速やかに医療機関を受診するように家族等に指導する。

小児急性中耳炎診療ガイドラインにおける位置付け

小児急性中耳炎診療ガイドラインでは、これまでセフジトレンピボキシル（メイアクト MS[®]）およびテビペネムピボキシル（オラペネム[®]）を第二選択以降の抗菌薬として位置付けてきた。また、投与期間は3～5日を目安とし、必要最小限の使用を推奨するとともに、低カルニチン血症に伴う低血糖の発生について注意喚起を行ってきた。

低カルニチン血症に伴う低血糖の発症予防の観点から、ピボキシル基含有抗菌薬の適応は慎重に判断し、投与期間は必要最小限とすることが望ましい。また、保護者に対して低血糖症状について十分説明し、症状出現時には速やかな受診を促すことが重要である。

解説：なぜ低血糖が起こるのか

ピボキシル基含有抗菌薬は、消化管吸収を改善する目的で、活性成分本体にピバリン酸がエステル結合されたプロドラッグである。吸収後、薬剤は加水分解され活性本体とピバリン酸となる。ピバリン酸はカルニチンに抱合されピバロイルカルニチンとなり尿中へ排泄されるため、体内カルニチンが減少する。

カルニチンは、食物からの摂取のほかアミノ酸からの生合成により体内に供給され、脂肪酸をミトコンドリア内へ輸送し脂肪酸β酸化を行うために必須の因子である。空腹や飢餓状態では脂肪酸β酸化によって必要なエネルギーを確保し糖新生を行っているため、カルニチン欠乏状態では脂肪酸β酸化ができず糖新生が行えないため、低血糖を来す。

乳幼児ではカルニチン貯蔵量が少なく、低カルニチン血症を来しやすいため、特に注意が必要である。

対象薬剤

セフカペンピボキシル (フロモックス®)
セフジトレンピボキシル (メイアクト MS®)
セフテラムピボキシル (トミロン®)
テビペネムピボキシル (オラペネム®) 等

注意すべき危険因子

重篤例の多くは乳幼児に発生しており、長期投与や反復投与、低栄養状態、嘔吐や食事摂取不良、基礎的なカルニチン欠乏状態などが危険因子として報告されている。

一方で、短期間の投与でも発症した症例が報告されているため、投与期間にかかわらず注意が必要である。

また、バルプロ酸ナトリウム（デパケン®、セレニカ®）はカルニチン合成低下および消費増加を介してカルニチン欠乏を来すことがあるため、これらの抗てんかん薬の併用例では特に慎重な観察が必要である。

診療に際しては、これらの危険因子について十分な問診を行うことが重要である。

臨床上の重要なポイント

- 小児、特に乳幼児では低カルニチン血症に伴う低血糖（意識障害、痙攣等）に注意する。
- 長期投与例だけでなく、投与開始翌日から発症した症例もある。
- 妊婦への投与後、出生児に低カルニチン血症が認められた報告もある。

患者・保護者への説明

本薬の服用により、まれに体内のカルニチンという物質が減少して低血糖を起こすことがあります。「元気がない」、「ぐったりしている」、「けいれんする」、「呼びかけに反応が悪い」などの症状があれば、直ちに服用を中止し医療機関を受診してください。

参考文献

1. Melegh B, et al. Biochem Pharmacol. 1987; 36: 3405-3409.
2. Holme E, et al. Lancet. 1989; 2(8661): 469-473.
3. 医薬品医療機器総合機構 PMDA からの医薬品適正使用のお願い No. 17 2026 年 6 月
<https://www.pmda.go.jp/>