

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2008 に準拠して作成

カルバペネム系抗生物質製剤

注射用ドリペネム水和物

フィニバックス[®]点滴用0.25gフィニバックス[®]キット点滴用0.25gFinibax[®]

剤 形	注射用製剤			
製 剤 の 規 制 区 分	処方せん医薬品 ^{注1)} 注1) 注意－医師等の処方せんにより使用すること			
規 格 ・ 含 量	点滴用 0.25 g : 1 瓶中 ドリペネム水和物 0.25 g（力価） キット点滴用 0.25 g : 1 キット中 ドリペネム水和物 0.25 g（力価）			
一 般 名	和 名：ドリペネム水和物 洋 名：Doripenem Hydrate			
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	薬価基準収載年月日	発売年月日
	点滴用 0.25 g	2005 年 7 月 25 日	2005 年 9 月 16 日	2005 年 9 月 16 日
	キット点滴用 0.25 g	2006 年 3 月 24 日	2006 年 6 月 9 日	2006 年 6 月 9 日
開 発 ・ 製 造 販 売 （ 輸 入 ） ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製造販売元：塩野義製薬株式会社			
医薬情報担当者の連絡先				
問 い 合 わ せ 窓 口	塩野義製薬株式会社 医薬情報センター TEL 0120-956-734 FAX 06-6202-1541 医療関係者向けホームページ http://www.shionogi.co.jp/med/			

本 IF は 2011 年 4 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ
<http://www.info.pmda.go.jp/> にてご確認下さい。

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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において新たな IF 記載要領が策定された。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF 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 IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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。

〔IF の様式〕

- ① 規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③ 表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

〔IF の作成〕

- ① IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。

- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」（以下、「IF 記載要領 2008」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ① 「IF 記載要領 2008」は、平成 21 年 4 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 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薬剤師等自らが内容を充実させ、IF 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、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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

IF を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008 年 9 月)

目 次

I. 概要に関する項目	1	VII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	53
1. 開発の経緯.....	1	1. 警告内容とその理由.....	53
2. 製品の治療学的・製剤学的特性.....	1	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）.....	53
II. 名称に関する項目	3	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由.....	54
1. 販売名.....	3	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由.....	54
2. 一般名.....	3	5. 慎重投与内容とその理由.....	54
3. 構造式又は示性式.....	3	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法.....	56
4. 分子式及び分子量.....	3	7. 相互作用.....	57
5. 化学名（命名法）.....	3	8. 副作用.....	58
6. 慣用名，別名，略号，記号番号.....	3	9. 高齢者への投与.....	78
7. CAS登録番号.....	3	10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与.....	78
III. 有効成分に関する項目	4	11. 小児等への投与.....	79
1. 物理化学的性質.....	4	12. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	79
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	5	13. 過量投与.....	80
3. 有効成分の確認試験法.....	6	14. 適用上の注意.....	80
4. 有効成分の定量法.....	6	15. その他の注意.....	80
IV. 製剤に関する項目	7	16. その他.....	80
1. 剤形.....	7	IX. 非臨床試験に関する項目	81
2. 製剤の組成.....	7	1. 薬理試験.....	81
3. 注射剤の調製法.....	8	2. 毒性試験.....	82
4. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意.....	8	X. 管理的事項に関する項目	85
5. 製剤の各種条件下における安定性.....	8	1. 規制区分.....	85
6. 溶解後の安定性.....	11	2. 有効期間又は使用期限.....	85
7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）.....	12	3. 貯法・保存条件.....	85
8. 生物学的試験法.....	13	4. 薬剤取扱い上の注意点.....	85
9. 製剤中の有効成分の確認試験法.....	13	5. 承認条件等.....	85
10. 製剤中の有効成分の定量法.....	13	6. 包装.....	85
11. 力価.....	13	7. 容器の材質.....	86
12. 混入する可能性のある夾雑物.....	13	8. 同一成分・同効薬.....	86
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報.....	13	9. 国際誕生年月日.....	86
14. その他.....	13	10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	86
V. 治療に関する項目	14	11. 薬価基準収載年月日.....	86
1. 効能又は効果.....	14	12. 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.....	86
2. 用法及び用量.....	14	13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容.....	86
3. 臨床成績.....	20	14. 再審査期間.....	86
VI. 薬効薬理に関する項目	27	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報.....	87
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群.....	27	16. 各種コード.....	87
2. 薬理作用.....	27	17. 保険給付上の注意.....	87
VII. 薬物動態に関する項目	41	XI. 文献	88
1. 血中濃度の推移・測定法.....	41	1. 引用文献.....	88
2. 薬物速度論的パラメータ.....	46	2. その他の参考文献.....	89
3. 吸収.....	48	XII. 参考資料	90
4. 分布.....	48	1. 主な外国での発売状況.....	90
5. 代謝.....	50	2. 海外における臨床支援情報.....	92
6. 排泄.....	51	XIII. 備考	93
7. 透析等による除去率.....	52	その他の関連資料.....	93

略号一覧表

略号	一般名
ABPC	アンピシリン
BIPM	ビアペネム
CAZ	セフトジジム
CET	セファロチン
DRPM	ドリペネム
DRPM／CS	ドリペネム／シラスタチン
IPM	イミペネム
IPM／CS	イミペネム／シラスタチン
MEPM	メロペネム
MEPM／CS	メロペネム／シラスタチン
PAPM	パニペネム

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

フィニバックスは、塩野義製薬研究所で創製されたカルバペネム系抗生物質ドリペネム水和物の注射用製剤である。カルバペネム系抗生物質は、 β ラクタム系抗生物質に属し、好気性のグラム陽性菌、グラム陰性菌及び嫌気性菌に対する幅広い抗菌スペクトルを有している。

本剤は、感染症の治療上問題となっている緑膿菌に対する強い抗菌力と中枢神経系への影響が弱い化合物を目的として研究開発が進められ、4位にメチル基及び3位にスルファモイルアミノメチル置換ピロリジニルチオ基を有したドリペネム水和物の粉末充てん製剤である。

1993年から臨床試験を実施し、フィニバックス点滴用0.25g（瓶製品）の製造承認を2005年7月25日に取得し、同年9月16日に発売した。

更に、利便性・無菌性・確実性にすぐれたフィニバックスキット点滴用0.25g（キット製品）の製造承認を2006年3月24日に取得し、同年6月9日に発売した。

重症・難治性の感染症では、症状の重篤度から治療の緊急性を要したり、先行薬の有無や効果の程度が治療に影響することから、初期に高用量の抗菌薬を投与することが必要とされている。そのため、本剤の用法・用量が2011年4月22日に変更され、重症・難治性感染症には、1回0.5g（力価）を1日3回投与し、増量が必要と判断される場合に限り1回量として1.0g（力価）、1日量として3.0g（力価）まで投与できることとなった。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 好気性のグラム陽性菌、グラム陰性菌及び嫌気性菌に対して、幅広い抗菌スペクトルを有し、緑膿菌に対しても強い抗菌力を示した。〔*in vitro*〕（28～32頁）
- (2) 呼吸器感染症、尿路感染症をはじめとする各科領域感染症に対してすぐれた臨床効果を示した。〔疾患全体の有効率：93.2%（684例/734例）（承認時）〕（21頁）
- (3) 重症・難治性感染症に対する1回1.0g（力価）1日3回投与の有効率は75.3%（55例/73例）であった。（23頁）
- (4) 緑膿菌を含む各種感染症の原因菌に対して高い菌消失率を示した。〔分離菌全体の消失率：92.6%（566株/611株）、緑膿菌の消失率：74.1%（43株/58株）（承認時）〕（22頁）
- (5) ヒト腎デヒドロペプチダーゼⅠ（DHP-Ⅰ）に対して安定性を示し、酵素阻害剤を併用する必要がなく、単剤で使用可能である。〔*in vitro*〕（50頁）
- (6) 承認時における安全性評価対象例835例中、副作用は37例（4.4%）に認められた。主なものは、下痢6例（0.7%）、発疹5例（0.6%）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例818例中、195例（23.8%）に認められた。主なものは、ALT（GPT）上昇102例/806例（12.7%）、AST（GOT）上昇78例/807例（9.7%）であった。重症・難治性感染症患者を対象とした1回1.0g（力価）1日3回投与による臨床試験の安全性評価対象例101例中、臨床検査値異常を含む副作用は42例（41.6%）に認められた。主なものは、ALT（GPT）上昇14例（13.9%）、AST（GOT）上昇13例（12.9%）、 γ -GTP上昇9例（8.9%）、下痢9例（8.9%）、Al-P上昇7例（6.9%）であった。（58、73～75頁）
- (7) 重大な副作用：ショック、アナフィラキシー様症状を起こすことがある。偽膜性大腸炎、肝機能障害、黄疸、急性腎不全、汎血球減少症、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少、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), 間質性肺炎があらわれることがある。(58 ～ 69 頁)

- (8) 重大な副作用 (類薬) : 他のカルバペネム系抗生物質で, 痙攣, 意識障害, 溶血性貧血, 肺好酸球増加症 (PIE 症候群), 血栓性静脈炎があらわれることが報告されている。(70 頁)

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

フィニバックス®点滴用0.25g

フィニバックス®キット点滴用0.25g

(2) 洋名

Finibax®

(3) 名称の由来

Finish（破壊する）＋ Bacteria（バクテリア）

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ドリペネム水和物（JAN）

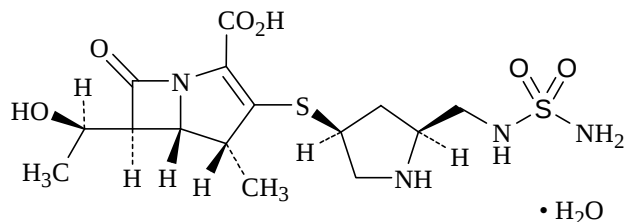
(2) 洋名（命名法）

Doripenem Hydrate（JAN）

(3) ステム

五員環を修飾したペニシリン類縁抗生物質：-penem

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₅H₂₄N₄O₆S₂・H₂O

分子量：438.52

5. 化学名（命名法）

(+)-(4*R*,5*S*,6*S*)-6-[(1*R*)-1-Hydroxyethyl]-4-methyl-7-oxo-3-[[3*S*,5*S*]-5-[(sulfamoylamino)methyl]-3-pyrrolidinyl]thio]-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid monohydrate

6. 慣用名，別名，略号，記号番号

略号：DRPM

治験成分記号：S-4661

7. CAS登録番号

364622-82-2

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

鷺見 裕ほか：塩野義製薬製造本部部内報告（2003）

(1) 外観・性状

白色～微黄褐色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

表Ⅲ－1 溶解性

(測定温度 20 ± 5℃)

溶媒	溶質 1 g を溶かすに要する溶媒量*		日本薬局方による溶解性の用語
水	30 mL 以上	100 mL 未満	やや溶けにくい
メタノール	100 mL 以上	1000 mL 未満	溶けにくい
エタノール (99.5)	10000 mL 以上		ほとんど溶けない

*：日局 15 通則 29 による

(3) 吸湿性

吸湿性はない。

25℃・0 ～ 97%RH の条件で遮光して 14 ～ 15 日間保存した結果、25℃・0%RH（シリカゲル存在下）でも、結晶水（理論水分値：4.11%）は離脱しなかった。

(4) 融点（分解点），沸点，凝固点

明確な融点を示さない。（140℃以上で徐々に着色する。）

(5) 酸塩基解離定数

$pK_{a1} = 2.8$ （カルボキシル基）〔紫外可視吸光度測定法〕

$pK_{a2} = 7.9$ （アミノ基）〔電位差滴定法〕

(6) 分配係数

0.002 [1-オクタノール/水]

(7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: +32 ～ +40°（脱水物に換算したもの 0.25 g，水，25 mL，100 mm）

pH : 4.5 ～ 6.0 (0.3 g/水 30 mL)

水分 : 4.0 ～ 5.0% (0.3 g，容量滴定法，逆滴定)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

ドリペネム原薬は温度及び光には安定で湿度には不安定であるが、二重にして低密度ポリエチレン袋に入れ、それぞれにヒートシールを施し、更にアルミ袋に入れてヒートシールを施した包装品は、2 ～ 8℃で2年間は安定であった。

(1) 苛酷試験

表Ⅲ－2 有効成分の安定性（苛酷試験）

加温		(3 ロットの平均値)			
保存条件	包装形態	試験項目	保存期間		
			試験開始時	1 ヶ月	6 ヶ月
40℃ 75%RH 遮光	低密度ポリエチレン袋二重 ＋ アルミ袋	性状	白色の結晶性の粉末で、においはなかった。	白色の結晶性の粉末で、においはなかった。	ほとんど白色の結晶性の粉末で、においはなかった。
		力価* (%)	100	99.5	99.2

*：初期値に対する力価（％）で表示，測定法；HPLC（High Performance Liquid Chromatography；液体クロマトグラフィー）

加温		(1 ロットの成績)			
保存条件	包装形態	試験項目	保存期間		
			試験開始時	1 ヶ月	3 ヶ月
50℃ 遮光	ガラス瓶 ・密栓	性状	白色の結晶性の粉末で、においはなかった。	白色の結晶性の粉末で、特異なにおいがあった。	白色の結晶性の粉末で、特異なにおいがあった。
		力価* (%)	100	101.8	100.4
60℃ 遮光	ガラス瓶 ・密栓	性状	白色の結晶性の粉末で、においはなかった。	白色の結晶性の粉末で、特異なにおいがあった。	極微黄白色の結晶性の粉末で、特異なにおいがあった。
		力価* (%)	100	102.5	100.2

*：初期値に対する力価（％）で表示，測定法；HPLC

加湿		(1 ロットの成績)			
保存条件	包装形態	試験項目	保存期間		
			試験開始時	1 ヶ月	3 ヶ月
25℃ 85%RH 遮光	シャーレ ・開放	性状	白色の結晶性の粉末で、においはなかった。	極微黄白色の結晶性の粉末で、においはなかった。	微黄褐色の結晶性の粉末で、においはなかった。
		力価* (%)	100	102.1	96.1

*：初期値に対する力価（％）で表示，測定法；HPLC

加温・加湿		(1 ロットの成績)			
保存条件	包装形態	試験項目	保存期間		
			試験開始時	1 ヶ月	3 ヶ月
40℃ 75%RH 遮光	ガラス瓶 ・開栓	性状	白色の結晶性の粉末で、においはなかった。	極微黄白色の結晶性の粉末で、においはなかった。	微黄褐色の結晶性の粉末で、においはなかった。
		力価* (%)	100	100.8	98.3

*：初期値に対する力価（％）で表示，測定法；HPLC

光

(1 ロットの成績)

保存条件	包装形態	試験項目	保存期間		
			試験開始時	120 万 lx・hr	360 万 lx・hr
25℃ D65 ランプ	シャーレ + ラップ*1	性状	白色の結晶性の粉末で、においはなかった。	曝光面は微黄褐白色の結晶性の粉末で、裏面は白色の結晶性の粉末であり、においはなかった。	曝光面は淡黄褐白色の結晶性の粉末で、裏面は白色の結晶性の粉末であり、においはなかった。
		力価*2 (%)	100	99.2	99.8

*1：ポリ塩化ビニリデンフィルム

*2：初期値に対する力価 (%) で表示，測定法；HPLC

鷲見 裕ほか：塩野義製薬製造本部部内報告（2003）

(2) 長期保存試験

表Ⅲ－3 有効成分の安定性（長期保存試験）

(3 ロットの平均値)

保存条件	包装形態	試験項目		保存期間		
				試験開始時	12 ヶ月	24 ヶ月
5℃ 遮光	低密度ポリエチレン袋二重 + アルミ袋	性状		白色の結晶性の粉末で、においはなかった。	白色の結晶性の粉末で、においはなかった。	白色の結晶性の粉末で、においはなかった。
		確認試験	UV	適合	適合	適合
			IR	適合	適合	適合
		旋光度		+34.9°	+35.3°	+35.0°
		pH		5.33	5.31	5.23
		溶状		無色澄明	無色澄明	無色澄明
		類縁物質Ⅰ総量 (%)		0.32	0.30	0.28
		類縁物質Ⅱ (%)	DP-1	0.12	0.13	0.14
			総量	0.12	0.13	0.15
		水分 (%)		4.4	4.7	4.5
		不溶性異物		適合	適合	適合
		不溶性微粒子 (個/mL)	10 μm 以上	0.9	1.9	3.7
			25 μm 以上	0.0	0.0	0.1
		エンドトキシン		適合	適合	適合
		無菌試験		適合	適合	適合
		力価* (%)		100	100.3	99.3

*：初期値に対する力価 (%) で表示，測定法；HPLC

鷲見 裕ほか：塩野義製薬製造本部部内報告（2004）

3. 有効成分の確認試験法

- (1) 赤外吸収スペクトル測定法
- (2) 紫外可視吸光度測定法

4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィーにより定量する。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別，規格及び性状

表Ⅳ－1 組成・性状

販売名	フィニバックス点滴用 0.25g	フィニバックスキット点滴用 0.25g
成分・含量	1 瓶中 ドリペネム水和物 0.25 g（力価）	1 キット中 ドリペネム水和物 0.25 g（力価）
性状・剤形	白色～微黄褐色の結晶性の 粉末である。（注射剤） （粉末充てん品）	白色～微黄褐色の結晶性の 粉末である。（注射剤） （粉末充てん品）
pH	4.5 ～ 6.0 10 mg（力価）/mL 水溶液	4.5 ～ 6.0 2.5 mg（力価）/mL 生理食塩液
浸透圧比 〔生理食塩液 に対する比〕	約 1 2.5 mg（力価）/mL 生理食塩液	約 1 2.5 mg（力価）/mL 生理食塩液
添付溶解液	—	1 キット中 日局生理食塩液 100 mL
容器中の特殊な 気体の有無及び 種類	該当しない	該当しない

キット：1つのプラスチック容器に隔壁を設けて、上室に薬剤，下室に溶解液を充てんした注射剤

(2) 溶液及び溶解時の pH，浸透圧比，粘度，比重，安定な pH 域等

上記「表Ⅳ－1 組成・性状」参照

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

上記「表Ⅳ－1 組成・性状」参照

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

上記「表Ⅳ－1 組成・性状」参照

(2) 添加物

該当しない

(3) 電解質の濃度

該当しない

(4) 添付溶解液の組成及び容量

上記「表Ⅳ－1 組成・性状」参照

(5) その他

該当しない

3. 注射剤の調製法

(1) フィニバックス点滴用 0.25 g (力価) 10 mL 容量瓶

通常、生理食塩液 100 mL を用いて、よく振盪して溶解する。注射用水は溶液が等張とならないため使用しないこと。また、L-システイン及び L-シスチンを含むアミノ酸製剤と配合すると、著しく力価が低下するので、配合しないこと¹⁾。

(2) フィニバックスキット点滴用 0.25 g (力価)

溶解液（日局生理食塩液）部分を手で押して隔壁を開通させ、更に溶解液部分を繰り返し押し薬剤を完全に溶解する。

（詳しい溶解方法については、キット製品の外袋及びカバーシートに記載の溶解操作方法を参照のこと。）

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

(1) フィニバックス点滴用 0.25 g (瓶製品)

1) 苛酷試験

表Ⅳ－2 製剤の安定性（苛酷試験）＜瓶製品＞

(1 ロットの成績)

保存条件	包装形態	試験項目	保存期間		
			試験開始時	120 万 lx・hr	360 万 lx・hr
25℃ D65 ランプ	瓶	性状	白色の結晶性の粉末で、においはなかった。	白色の結晶性の粉末で、においはなかった。	曝光面は微黄白色の結晶性の粉末で、裏面は白色の結晶性の粉末であり、わずかに特異なにおいがあった。
		pH	5.31	5.23	5.15
		含量* (%)			
		HPLC	100.3	100.2	99.0
		円筒平板法	100.1	100.5	99.8

*：表示含量に対する含量（％），測定法；HPLC 及び円筒平板法（試験菌：*B. subtilis* ATCC 6633）

鷲見 裕ほか：塩野義製薬製造本部部内報告（2003）

2) 長期保存試験

表Ⅳ－3 製剤の安定性（長期保存試験）＜瓶製品＞

(3 ロットの平均値)

保存条件	包装形態	試験項目	保存期間		
			試験開始時	12 ヶ月	36 ヶ月
25℃ 60%RH 遮光	瓶	性状	白色の結晶性の粉末で、においはなかった。	白色の結晶性の粉末で、においはなかった。	白色の結晶性の粉末で、においはなかった。
		確認試験	UV	適合	適合
			IR	適合	適合
		pH	5.32	5.24	5.16
		溶状	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		類縁物質Ⅰ 総量 (%)	0.33	0.32	0.34
		類縁物質Ⅱ (%)	DP-1	0.31	0.39
			総量	0.31	0.39
		水分 (%)	4.3	4.5	4.5
		不溶性異物	適合	適合	適合
		不溶性微粒子 (個/mL)	10 µm 以上	3.5	3.8
			25 µm 以上	0.1	0.0
		エンドトキシン	適合	適合	適合
		無菌試験	適合	適合	適合
		含量* (%)	HPLC	100.4	100.9
			円筒平板法	100.1	100.8

*：表示含量に対する含量（％），測定法；HPLC 及び円筒平板法（試験菌：*B. subtilis* ATCC 6633）

戸谷貴行ほか：塩野義製薬製造本部部内報告（2005）

3) 加速試験

表Ⅳ－4 製剤の安定性（加速試験）＜瓶製品＞

(3 ロットの平均値)

保存条件	包装形態	試験項目	保存期間		
			試験開始時	3 ヶ月	6 ヶ月
40℃ 75%RH 遮光	瓶	性状	白色の結晶性の粉末で、においはなかった。	白色の結晶性の粉末で、においはなかった。	ほとんど白色の結晶性の粉末で、わずかににおいがあった。
		pH	5.32	5.15	5.17
		含量* (%)	HPLC	100.4	100.8
			円筒平板法	100.1	98.8

*：表示含量に対する含量（％），測定法；HPLC 及び円筒平板法（試験菌：*B. subtilis* ATCC 6633）

鷲見 裕ほか：塩野義製薬製造本部部内報告（2003）

(2) フィニバックスキット点滴用 0.25 g (キット製品)

1) 苛酷試験

表Ⅳ-5 製剤の安定性 (苛酷試験) <キット製品>

(1 ロットの成績)

保存条件	包装形態	試験項目	保存期間		
			試験開始時	60 万 lx・hr	120 万 lx・hr
25℃ D65 ランプ	キット	性状	白色の結晶性の粉末で、 においはなかった。	白色の結晶性の粉末で、 においはなかった。	白色の結晶性の粉末で、 においはなかった。
		pH	5.27	5.27	5.27
		含量* (%)	102.0	100.4	100.5

*：表示含量に対する含量 (%), 測定法; HPLC

戸谷貴行ほか：塩野義製薬製造本部部内報告 (2004)

2) 長期保存試験

表Ⅳ-6 製剤の安定性 (長期保存試験) <キット製品>

(3 ロットの平均値)

保存条件	包装形態	試験項目		保存期間			
				試験開始時	12 ヶ月	24 ヶ月	36 ヶ月
25℃ 60%RH 遮光	キット	性状		白色の結晶性の粉末で、 においはなかった。	白色の結晶性の粉末で、 においはなかった。	白色の結晶性の粉末で、 においはなかった。	白色の結晶性の粉末で、 においはなかった。
		確認試験	UV	適合	適合	適合	適合
			IR	適合	適合	適合	適合
		pH		5.32	5.20	5.16	5.13
		溶状		無色澄明	無色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明
		類縁物質 I 総量 (%)		0.36	0.32	0.34	0.31
		類縁物質 II (%)	DP-1	0.14	0.26	0.35	0.40
			総量	0.17	0.29	0.38	0.45
		水分 (%)		4.5	4.6	4.6	4.6
		不溶性異物		適合	適合	適合	適合
		不溶性微粒子 (個/mL)	10 μm 以上	0.4	0.7	0.5	0.3
			25 μm 以上	0.0	0.0	0.0	0.0
		エンドトキシン		適合	適合	適合	適合
		無菌試験		適合	適合	適合	適合
		含量* (%)		102.9	100.9	102.6	100.3

*：表示含量に対する含量 (%), 測定法; HPLC

片岡隆博ほか：塩野義製薬製造本部部内報告 (2007)

3) 加速試験

表Ⅳ－7 製剤の安定性（加速試験）＜キット製品＞

(3 ロットの平均値)

保存条件	包装形態	試験項目	保存期間		
			試験開始時	3 ヶ月	6 ヶ月
40℃ 75%RH 遮光	キット	性状	白色の結晶性の粉末で、においはなかった。	白色の結晶性の粉末で、においはなかった。	白色の結晶性の粉末で、においはなかった。
		pH	5.32	5.21	5.14
		含量* (%)	102.9	102.5	99.4

*：表示含量に対する含量（％），測定法；HPLC

戸谷貴行ほか：塩野義製薬製造本部部内報告（2004）

6. 溶解後の安定性

表Ⅳ－8 溶解後の安定性（配合量：生理食塩液 100 mL）

(3 ロットの平均値)

本剤	溶解液の濃度	試験項目	25℃・60%RH・散光				5℃・遮光			
			溶解直後	4 時間	8 時間	24 時間	溶解直後	4 時間	8 時間	24 時間
瓶製品	2.5 mg（力価）/mL	性状（外観）	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	5.40	5.20	5.05	4.78	5.41	5.38	5.34	5.23
		含量* (%)	100	100.0	99.6	93.3	100	100.3	99.5	99.4
	10 mg（力価）/mL	性状（外観）	無色澄明	無色澄明	無色澄明	微黄色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	5.24	5.06	4.96	4.80	5.25	5.22	5.17	5.07
		含量* (%)	100	98.7	97.4	89.7	100	100.3	100.2	99.7
キット製品	2.5 mg（力価）/mL	性状（外観）	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	5.31	5.08	5.00	4.75	5.30	5.29	5.26	5.18
		含量* (%)	100	98.7	97.6	91.4	100	99.3	99.4	98.4

*：初期値に対する残存率（％）で表示，測定法；HPLC

鷺見 裕ほか：塩野義製薬製造本部部内報告（2003）

戸谷貴行ほか：塩野義製薬製造本部部内報告（2005）

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

各輸液及び各薬剤について、配合変化試験を実施した。

（別資料「フィニバックスの配合変化表¹⁾」参照）

(1) 溶解方法

各輸液に、本剤1瓶を溶解する。又は本剤1瓶を生理食塩液100 mLのバッグに溶解後、各薬剤1瓶又は1アンプルを溶解する。

(2) 保存条件：室温／散光

(3) 試験項目

溶解方法に示す方法で調製した後、調製直後、1、2、4、8、24時間後の外観、pH、含量残存率（溶解直後を100%として算出、含量測定法；HPLC）について検討した。

(4) 試験結果

本剤1瓶を主な輸液製剤に溶解したときの含量を表Ⅳ－9に示す。

L-システイン及びL-シスチンを含むアミノ酸製剤と配合すると、配合直後から本剤の力価が著しく低下した¹⁾。

15頁「V. 2. ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ 1. (1)（解説）」参照

表Ⅳ－9 主な輸液製剤との配合変化

輸液製剤			含量* (%)	
名称	会社名	配合量 (mL)	8時間保存後	24時間保存後
大塚糖液5% [5%ブドウ糖注射液]	大塚工場－大塚製薬	100	97	90
EL-3号輸液	味の素製薬	500	96	88
KN1号輸液	大塚工場－大塚製薬	500	96	91
KN3号輸液	大塚工場－大塚製薬	500	95	88
アクチット注	興和－興和創薬	500	97	92
ヴィーンD注	興和－興和創薬	500	96	90
キリット注5%	大塚工場－大塚製薬	300	98	94
ソリタ-T1号輸液	味の素製薬	500	98	92
ソリタ-T3号輸液	味の素製薬	500	97	89
フィジオゾール3号輸液	大塚工場－大塚製薬	500	95	85
ハルトマン液pH：8-「HD」	ニプロファーマ	500	92	77
ラクテックG輸液	大塚工場－大塚製薬	500	93	79
ポタコールR輸液	大塚工場－大塚製薬	500	93	80

*：初期値に対する残存率（%）で表示、測定法；HPLC

保存条件：25℃

戸谷貴行ほか：塩野義製薬製造本部部内報告（2004）

8. 生物学的試験法

本剤の力価は、円筒平板法により試験菌として *B. subtilis* ATCC 6633 を用いて測定する。

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法

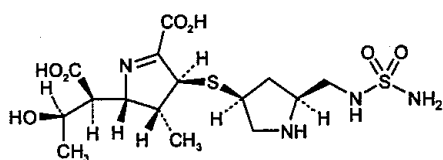
10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィーにより定量する。

11. 力価

本剤の力価は、ドリペネム ($C_{15}H_{24}N_4O_6S_2$: 420.50) としての量を質量（力価）で示す。

12. 混入する可能性のある夾雑物



DP-1*

*：固体状態における主分解生成物（ヒトの主代謝物 DRPM-DC と同一物質）

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当しない

14. その他

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

<適応菌種>

ドリペネムに感性のブドウ球菌属，レンサ球菌属，肺炎球菌，腸球菌属（エンテロコッカス・フェシウムを除く），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，プロビデンス属，インフルエンザ菌，緑膿菌，アシネトバクター属，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

<適応症>

- 敗血症，感染性心内膜炎
- 深在性皮膚感染症，リンパ管・リンパ節炎
- 外傷・熱傷及び手術創等の二次感染
- 骨髓炎，関節炎
- 咽頭・喉頭炎，扁桃炎（扁桃周囲炎，扁桃周囲膿瘍を含む）
- 肺炎，肺膿瘍，膿胸，慢性呼吸器病変の二次感染
- 複雑性膀胱炎，腎盂腎炎，前立腺炎（急性症，慢性症），精巣上体炎（副睾丸炎）
- 腹膜炎，腹腔内膿瘍
- 胆嚢炎，胆管炎，肝膿瘍
- 子宮内感染，子宮付属器炎，子宮旁結合組織炎
- 眼窩感染，角膜炎（角膜潰瘍を含む），眼内炎（全眼球炎を含む）
- 中耳炎
- 顎骨周辺の蜂巣炎，顎炎

2. 用法及び用量

通常，成人にはドリペネムとして1回0.25g（力価）を1日2回又は3回，30分以上かけて点滴静注する。なお，年齢・症状に応じて適宜増減するが，重症・難治性感染症には，1回0.5g（力価）を1日3回投与し，増量が必要と判断される場合に限り1回量として1.0g（力価），1日量として3.0g（力価）まで投与できる。

（_____印：2011年4月改訂）

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. 注射液の調製方法

(1) フィニバックス点滴用 0.25 g（力価）10 mL 容量瓶

通常、生理食塩液 100 mL を用いて、よく振盪して溶解する。注射用水は溶液が等張とならないため使用しないこと。また、L-システイン及び L-シスチンを含むアミノ酸製剤と配合すると、著しく力価が低下するので、配合しないこと¹⁾。

(解 説)

本剤の使用にあたっては、通常、生理食塩液 100 mL を用いて、よく振盪して溶解すること。注射用水は溶液が等張とならないので、使用しないこと。

また、L-システイン及び L-シスチンを含むアミノ酸製剤と配合すると、配合直後から本剤の力価が低下するため、配合しないこと。ドリペネムのβラクタム環が L-システインのチオール基あるいはアミノ基、L-シスチンのアミノ基と反応し、βラクタム開環体を生成することにより、配合直後から本剤の含量（残存率）が低下すると考えられる。

表 V-1 及び 16 頁の表 V-2 に L-システイン及び L-シスチンを含むアミノ酸製剤と配合変化試験データを示す。

その他の製剤との配合変化試験については別資料「フィニバックスの配合変化表¹⁾」を参照のこと。

表 V-1 L-システイン及び L-シスチンを含むアミノ酸製剤と配合変化試験

販売名 (会社名)	配合量	試験項目	保存期間					
			溶解直後	1 時間	2 時間	4 時間	8 時間	24 時間
アミノフリード輸液 (大塚工場－大塚製薬)	500 mL	性状	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	6.69	6.62	6.61	6.57	6.55	6.51
		含量 ^{*1} (%)	100	28.0	11.1	2.7	0.0	0.0
アミノレバン点滴静注 (大塚工場－大塚製薬)	500 mL	性状	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	5.97	5.85	5.78	5.63	5.90	5.80
		含量 ^{*1} (%)	100	76.1	57.7	36.3	16.7	1.2
マックアミン輸液 (日本製薬－武田)	500 mL	性状	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	6.80	6.77	6.75	6.73	6.70	6.68
		含量 ^{*1} (%)	100	54.5	37.7	21.6	9.9	0.0
ユニカリック L 輸液 (テルモ－田辺三菱)	1000 mL	性状	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	4.27	4.28	4.27	4.28	4.26	4.31
		含量 ^{*1} (%)	100	95.7	92.7	88.0	73.4	38.6
ユニカリック N 輸液 (テルモ－田辺三菱)	1000 mL	性状	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	4.33	4.34	4.34	4.34	4.33	4.34
		含量 ^{*1} (%)	100	97.9	93.7	86.5	73.4	36.7

方法：本剤 1 瓶を各輸液に配合した。

保存条件：25℃・60%RH・散光

*：初期値に対する残存率（％）で表示，測定法；HPLC

戸谷貴行ほか：塩野義製薬製造本部部内報告（2004）

表V-2 L-システイン及びL-シスチンを含むアミノ酸製剤と配合変化試験

販売名 (会社名)	配合量	試験項目	保存期間				
			溶解直後	1 時間	4 時間	8 時間	24 時間
アミパレン輸液 (大塚工場－大塚製薬)	200 mL	性状	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	6.88	6.83	6.77	6.79	6.76
		含量 ^{*1} (%)	100	0.0	0.0	0.0	0.0
プロテアミン12X注射液 (テルモ)	200 mL	性状	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	6.08	6.06	6.08	6.06	6.02
		含量 ^{*1} (%)	100	84.9	63.8	49.6	20.2

方法：本剤 1 瓶を各輸液に配合した。

保存条件：室温・散光

*：初期値に対する残存率（％）で表示，測定法；HPLC

山中 朗ほか：塩野義製薬製造本部部内報告（2006）

(2) フィニバックスキット点滴用 0.25 g（力価）

溶解液（日局生理食塩液）部分を手で押して隔壁を開通させ，更に溶解液部分を繰り返し押し
して薬剤を完全に溶解する。

（詳しい溶解方法については，キット製品の外袋及びカバーシートに記載の溶解操作方法を
参照のこと。）

2. 高度の腎障害のある患者では，投与量を減らすか，投与間隔をあけるなど患者の状態を十分に
観察し，慎重に投与すること。

腎機能障害患者への投与に際しては，下表を目安に投与量を調節すること。〔「Ⅷ. 5. 慎重
投与内容とその理由」及び「Ⅶ. 薬物動態に関する項目」の項参照〕

腎機能正常者の 1 日投与量に対応する Ccr 別の 1 日投与量を目安

Ccr (mL/min)	腎機能正常者（70 ≤ Ccr）の 1 日投与量に対応する 1 日投与量（力価）			
	0.25 g × 2 回	0.25 g × 3 回	0.5 g × 3 回	1.0 g × 3 回
50 ≤ Ccr < 70	0.25 g × 2 回	0.25 g × 2 ～ 3 回	0.5 g × 2 ～ 3 回	1.0 g × 2 回 ^{*1}
30 ≤ Ccr < 50	0.25 g × 2 回		0.25 g × 3 回 又は 0.5 g × 2 回	0.5 g × 3 回
Ccr < 30	0.25 g × 2 回 ^{*2}			0.25 g × 3 回 ^{*2}

Ccr：クレアチニンクリアランス

※1：1.0 g × 3 回投与は避けることが望ましい。

※2：低体重患者では安全性に留意し，慎重に投与すること。

（ 印：2011 年 4 月改訂）

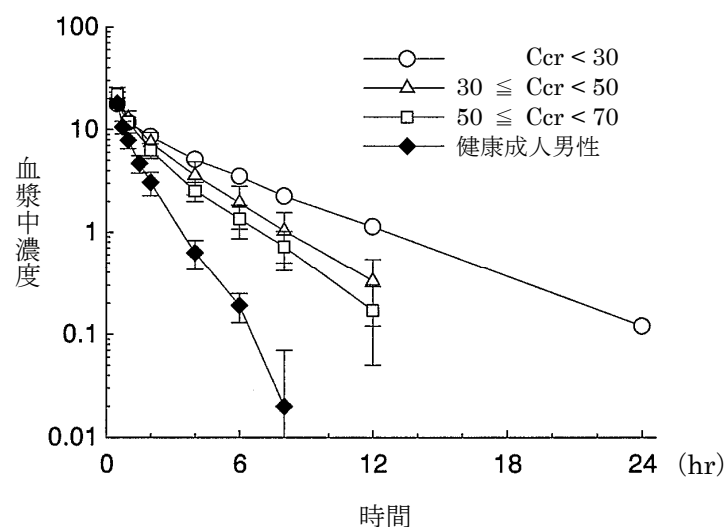
(解 説)

本剤は主として腎から排泄される。腎機能障害がある場合、排泄機能が低下しているために本剤の血中濃度が高くなり、また、体内残留時間も長くなることから、副作用があらわれるおそれがある。

表V-3に腎機能障害患者12例、健康成人男性6例に本剤0.25g(力価)を30分かけて単回点滴静注したときの薬物動態パラメータを示す²⁾。腎機能の低下に伴い、血中からの消失が遅延する傾向が認められているので、腎機能障害患者への投与に際しては注意が必要である。

44 頁「VII. 1. (3) 4 腎機能障害患者」参照

($\mu\text{g/mL}$)



図V-1 腎機能障害患者における血漿中濃度推移

表V-3 腎機能障害患者における薬物動態パラメータ

		<i>n</i>	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$AUC_{0-24\text{hr}}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	$T_{1/2} (\beta)$ (hr)
健康成人		6	18.1 ± 1.9	20.26 ± 3.48 ^注	0.90 ± 0.08
腎機能障害患者	50 ≤ Ccr < 70	4	21.9 ± 1.3	40.55 ± 5.89	1.98 ± 0.38
	30 ≤ Ccr < 50	6	21.2 ± 4.6	48.21 ± 13.41	2.16 ± 0.32
	Ccr < 30	2	17.9	64.31	3.56

Ccr : クレアチニンクリアランス (mL/min)

(mean ± S.D.)

注 : $AUC_{0-12\text{hr}}$

測定法 : bioassay (試験菌 ; *E. coli* 7437) 及び HPLC

健康成人、腎機能障害患者及び健康高齢者の92例から得られた921ポイントの血漿中濃度について、母集団薬物動態解析を行った。本剤の薬物動態に対する影響因子として、腎機能障害の程度(Ccr)の影響が大きく、Ccrに応じた投与量の調節が必要であると考えられた^{*1)}。

Ccr別の1日投与量ごとの曝露量(1日あたりのAUC)を表V-4に示す。

表V-4 Ccr 別の1日投与量ごとの1日あたりのAUC (定常状態) 注1

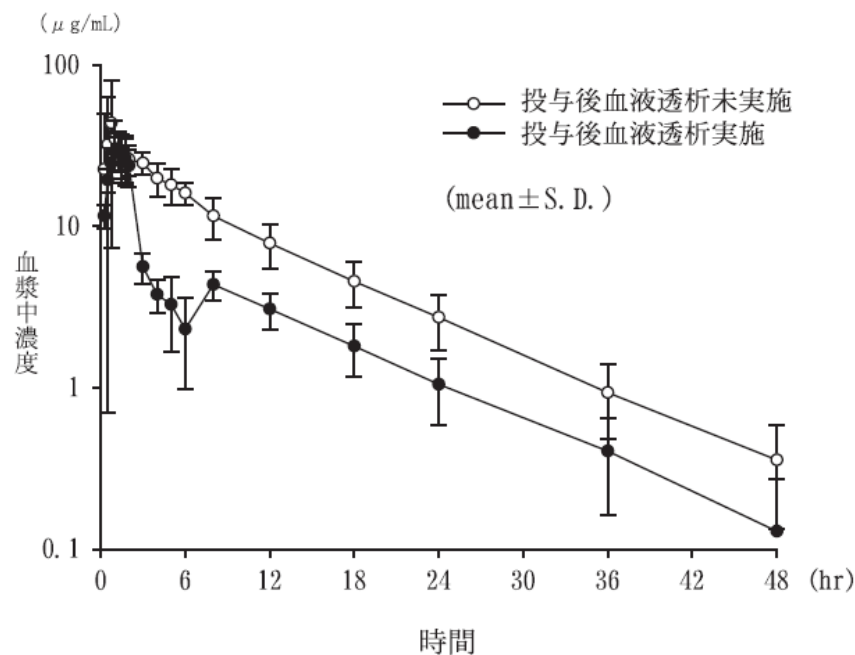
Ccr (mL/min)	1日投与量ごとの1日あたりのAUC (μg・hr/mL)					
	0.25 g × 2 回	0.25 g × 3 回	0.5 g × 2 回	0.5 g × 3 回	1.0 g × 2 回	1.0 g × 3 回
105 ≤ Ccr	34.7 (28.2 - 42.5)	52.3 (42.7 - 64.3)	69.4 (56.4 - 85.5)	104 (84.4 - 129)	139 (113 - 172)	209 (170 - 256)
70 ≤ Ccr < 105	41.3 (31.7 - 54.7)	62.2 (47.4 - 82.3)	82.7 (62.9 - 110)	124 (95.0 - 165)	165 (126 - 218)	250 (191 - 331)
50 ≤ Ccr < 70	58.2 (44.8 - 76.0)	87.5 (67.5 - 115)	117 (90.3 - 153)	175 (135 - 229)	233 (181 - 305)	349 (271 - 459)
3 ≤ Ccr < 50	82.9 (61.3 - 117)	124 (91.3 - 176)	166 (122 - 235)	250 (182 - 346)	332 (246 - 472)	498 (368 - 700)
Ccr < 30	145 (95.9 - 269)	215 (141 - 397)	293 (189 - 518)	433 (285 - 798)	587 (378 - 1050)	872 (574 - 1580)

Ccr : クレアチニンクリアランス

注1 : 中央値 (90%予測範囲) , 母集団薬物動態解析パラメータ (NONMEM®を用いて推定) によるシミュレーション結果

血液透析患者 6 例に本剤 0.5 g (力価) を 1 時間かけて単回点滴静注したときの血漿中濃度及びを薬物動態パラメータを図V-2 及び表V-5 に示す。点滴開始 2 時間後から 4 時間かけて透析することにより血液透析未実施の場合と比較して AUC は 43%に低下した*2)。(海外データ)

46 頁「VII. 1. (3) 5) 血液透析患者」参照



図V-2 単回投与時の血漿中濃度 (血液透析患者)

表V-5 薬物速度論的パラメータ (血液透析患者)

記号	群	n	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-inf} (μg・hr/mL)	T _{1/2} (hr)
○	投与後血液透析未実施	6	49.6 ± 32.99	302 ± 76.4	7.81 ± 1.53
●	投与後血液透析実施		31.4 ± 7.41	129 ± 23.1	7.94 ± 1.70

測定法 : LC/MS/MS (Liquid Chromatography / Tandem Mass Spectrometry ;
液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析)

(mean ± S.D.)

3. 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。
4. 本剤の使用に際しては、投与開始後3日を目安として更に継続投与が必要か判定し、投与中止又はより適切な他剤に切り替えるべきか検討を行うこと。

(解 説)

1993年1月19日に、厚生省（現、厚生労働省）より院内感染対策を徹底的に推進するための指針「施設内感染総合対策」が発出された（薬安第5号）。この指針の大要は院内感染対策であるが、「抗生物質製剤の適切な使用方法の徹底」も一項目として盛り込まれている。

[参考：耐性菌の発現を防ぐ化学療法³⁾]

1. 起因菌を可能な限り同定し、それに対応する薬剤を的確に選択するよう最大の努力を図る。
2. 化学療法の開始後、効果判定のため精細に臨床症状を観察し、また、客観的な炎症マーカーを必要なだけ追跡する。それによって化学療法の終了時期を常に考える。
3. 臨床症状の正常化とともに、解熱、白血球数や好中球数の正常化、CRPの正常化は、最も簡単な感染症の急性症状の終息の通常マーカーとなる。これにより、投与量と投与期間の適正化を図ることができる。
4. 起因菌が決定できない（不明の）場合は、その感染症の起因菌がいかなる部位から侵入したかを考察し、起因菌を推定し、その菌（複数の場合もある）をカバーできる抗菌薬を選定し、病巣部で殺菌的に作用する量に到達するよう投与する。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

1) 承認時

該当しない

2) 重症・難治性感染症に対する用法・用量の一部変更承認時

表V-6 臨床データパッケージ

試験	試験の略名	対象	実施国	投与方法	有効性	安全性	薬物動態
健康被験者における 薬物動態及び 初期忍容性試験	第Ⅰ相試験 (高用量投与)	健康成人	日本	単回 反復	—	—	◎
有効性及び安全性 試験	第Ⅲ相高用量試験	重症・難治性感染症 患者	日本	反復	◎	◎	◎
	海外高用量非盲検比較試験	外国人人工呼吸器関 連肺炎あるいは複雑 性腹腔内感染症患者	米国他	反復	○	○	—
	海外高用量オープンラベル 試験	グラム陰性桿菌感染 が推定される中等症 から重症の院内肺 炎，人工呼吸器関連 肺炎及び療養型施設 関連肺炎患者	米国他	反復	○	○	—

◎：評価資料，○：参考資料，—：非検討若しくは評価の対象とせず

(2) 臨床効果

1) 承認時における臨床試験

① 疾患別臨床効果

承認時における臨床試験での有効性評価対象例は 734 例であり、有効率は 93.2% (684 例) であった⁴⁻²⁰⁾。

表 V-7 疾患別臨床効果

疾患名		有効例数 /有効性評価対象例数	有効率* (%)	
全身感染症	敗血症	9/9	—	
	感染性心内膜炎	2/2	—	
皮膚科領域 感染症	深在性皮膚感染症	15/15	100	
	リンパ管・リンパ節炎	4/4	—	
外科領域感染症	手術創等の二次感染	20/22	90.9	
整形外科領域 感染症	骨髄炎	3/3	—	
	関節炎	3/3	—	
呼吸器感染症	扁桃炎（扁桃周囲炎，扁桃周囲膿瘍を含む）		8/8	—
	肺炎		123/136	90.4
	肺膿瘍		6/8	—
	膿胸		2/4	—
	慢性呼吸器病変の二次感染		160/170	94.1
	基礎疾患	気管支拡張症	44/51	86.3
		慢性気管支炎	39/39	100
		肺気腫	22/23	95.7
		気管支喘息	8/8	—
		肺線維症	9/9	—
		びまん性汎細気管支炎	2/3	—
その他		36/37	97.3	
尿路感染症	複雑性膀胱炎	107/112	95.5	
	腎盂腎炎	83/86	96.5	
	前立腺炎	3/6	—	
	精巣上体炎	5/5	—	
腹腔内感染症	腹膜炎	20/21	95.2	
	腹腔内膿瘍	13/14	92.9	
肝・胆道感染症	胆嚢炎	13/13	100	
	胆管炎	5/5	—	
	肝膿瘍	4/6	—	
産婦人科領域 感染症	子宮内感染	9/9	—	
	子宮付属器炎	9/10	90.0	
	子宮旁結合組織炎	14/18	77.8	
眼科領域感染症	角膜潰瘍	10/10	100	
	眼窩感染	4/4	—	
	眼内炎	1/1	—	
耳鼻科領域感染症	中耳炎	5/6	—	
歯科・口腔外科領域 感染症	顎骨周辺の蜂巣炎	11/11	100	
	顎炎	13/13	100	
合計		684/734	93.2	

* : 有効例数/有効性評価対象例数 × 100

塩野義製薬集計：齊藤 厚ほか：日本化学療法学会雑誌，2005, **53** (S-1), 157 を含む 17 文献

② 分離菌別細菌学的効果

各種疾患からの分離菌に対してすぐれた細菌学的効果を示し、分離菌全体の消失率は、92.6%（566 株/611 株）であった⁴⁻²⁰⁾。

表 V-8 分離菌別細菌学的効果

分離菌			消失株数 /評価対象株数	消失率* (%)	
好気性菌	グラム陽性菌	ブドウ球菌属（メチシリン耐性株を除く）	65/70	92.9	
		レンサ球菌属	53/53	100	
		肺炎球菌	55/55	100	
		腸球菌属（エンテロコッカス・フェシウムを除く）	58/68	85.3	
		小計	231/246	93.9	
	グラム陰性菌	モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス	12/12	100	
		大腸菌	73/75	97.3	
		シトロバクター属	15/16	93.8	
		クレブシエラ属	41/46	89.1	
		エンテロバクター属	16/17	94.1	
		セラチア属	20/21	95.2	
		プロテウス属	10/10	100	
		モルガネラ・モルガニー	8/8	—	
		プロビデンシア属	3/3	—	
		インフルエンザ菌	39/41	95.1	
		緑膿菌	43/58	74.1	
		アシネトバクター属	3/3	—	
		小計	283/310	91.3	
		嫌気性菌	ペプトストレプトコッカス属	16/16	100
			バクテロイデス属	16/18	88.9
プレボテラ属	20/21		95.2		
小計	52/55		94.5		
合計			566/611	92.6	

*：消失株数/評価対象株数× 100

塩野義製薬集計：齊藤 厚ほか：日本化学療法学会雑誌，2005，**53** (S-1)，157 を含む 17 文献

2) 重症・難治性感染症患者を対象とした臨床試験

① 疾患別臨床効果

重症・難治性感染症患者を対象とした1回1.0g（力価）1日3回投与による臨床試験で登録された101例のうち、本剤1回1.0g（力価）1日3回投与が必要となる重症・難治性感染症患者で、かつ本剤単独での有効性評価が可能な症例を選択した結果、有効性評価対象例数は73例となり、有効率は75.3%（55例）であった^{*3, *4}。

表V-9 疾患別臨床効果（重症・難治性感染症）

疾患名	有効例数 /有効性評価対象例数	有効率* (%)
敗血症	27/39	69.2
肺炎	15/19	78.9
腹膜炎、腹腔内膿瘍	12/14	85.7
手術創の二次感染	1/1	—
合計	55/73	75.3

*：有効例数/有効性評価対象例数×100

社内資料（国内第3相試験（高用量・血液内科））

社内資料（国内第3相試験（高用量・血液内科以外））

② 疾患別細菌学的効果

原因菌が特定された17例のうち、承認外菌種1例及び投与終了時の細菌学的効果が不明であった2例を除いた14例における菌消失率は、64.3%（9例/14例）であった^{*3, *4}。

表V-10 疾患別細菌学的効果（重症・難治性感染症）

疾患名	菌消失例数 /評価対象例数	消失率* (%)
敗血症	4/4	—
肺炎	3/6	—
腹膜炎、腹腔内膿瘍	2/4	—
手術創の二次感染	— ^{a)}	—
合計 ^{b)}	9/14	64.3

*：菌消失例数/評価対象例数×100

a) 手術創の二次感染では投与開始前の原因菌が特定されなかったため、判定不能

b) 緑膿菌が2例、黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌、スタフィロコッカス・ホミニス、肺炎球菌、大腸菌、セラチア・マルセッセンス、インフルエンザ菌、アシネトバクター属各1例、複雑感染例4例

社内資料（国内第3相試験（高用量・血液内科））

社内資料（国内第3相試験（高用量・血液内科以外））

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

1) 単回投与（初期忍容性）

本剤 0.025 g（力価）^{*}、0.050 g（力価）^{*}、0.125 g（力価）^{*}、0.25 g（力価）、0.5 g（力価）を健康成人男性各 2 例に単回投与（1 時間点滴静注）した結果、10 例全例に自覚症状、他覚所見、理学所見（心電図、肺機能、体温、呼吸数、血圧、脈拍数）の異常は認められなかった。臨床検査（血液一般^{注1}、血液生化学^{注2}、尿^{注3}、その他^{注4}）においては、0.25 g（力価）投与の 1 例に ALT（GPT）の軽度の上昇が認められ因果関係が疑われたが 7 日後には無処置で正常化し、その他の異常所見は認められず、忍容性に問題のないことが示唆された²⁾。

^{*}：承認外用量（14 頁「2. 用法及び用量」の項参照）

中島光好ほか：日本化学療法学会雑誌，2005，**53** (S-1)，104

2) 単回投与

本剤 0.125 g（力価）^{*}、0.25 g（力価）、0.5 g（力価）、1.0 g（力価）を健康成人男性各 6 例に単回投与（30 分点滴静注）した結果、24 例全例に自覚症状、他覚所見、理学所見（心電図、肺機能、体温、呼吸数、血圧、脈拍数）の異常は認められなかった。臨床検査（血液一般^{注1}、血液生化学^{注2}、尿^{注3}、その他^{注4}）においては、3 例に軽度の変動〔尿潜血陽性、 γ -GTP 上昇、AST（GOT）上昇、白血球増多〕が認められたが、その他の異常変動は認められず、忍容性に問題のないことが示唆された²⁾。

^{*}：承認外用量（14 頁「2. 用法及び用量」の項参照）

中島光好ほか：日本化学療法学会雑誌，2005，**53** (S-1)，104

3) 反復投与（1 日 2 回 6 日間，計 11 回）

本剤 0.5 g（力価）を健康成人男性 8 例（うちプラセボ 2 例）に 1 日 2 回 6 日間（6 日目は 1 回，12 時間間隔，計 11 回）反復投与（30 分点滴静注）した結果、全例に自覚症状、他覚所見、理学所見（心電図、脳波、肺機能、体温、呼吸数、血圧、脈拍数）の異常は認められなかった。臨床検査（血液一般^{注1}、血液生化学^{注2}、尿^{注3}、その他^{注4}、便^{注5}）においては、1 例に軽度の変動（赤血球数減少、ヘモグロビン減少）が認められたが、その他の異常変動は認められず、忍容性に問題のないことが示唆された²⁾。

中島光好ほか：日本化学療法学会雑誌，2005，**53** (S-1)，104

4) 反復投与（1 日 3 回，計 3 回）

本剤 0.5 g（力価）を健康成人男性 6 例に 1 日 3 回（6 時間間隔，計 3 回）反復投与（30 分点滴静注）した結果、自覚症状、他覚所見、理学所見（体温、呼吸数、血圧、脈拍数）においては、認められた有害症例は 2 例（4 件）で、いずれも軽度であり、処置なく回復した。このうち因果関係が否定できない有害症状は 1 例〔頭重（感）〕であった。また、全例に臨床検査（血液一般^{注1}、血液生化学^{注6}、尿^{注7}、その他^{注8}）の異常変動は認められず、忍容性に問題のないことが示唆された²⁾。

中島光好ほか：日本化学療法学会雑誌，2005，**53** (S-1)，104

5) 反復投与（1 日 3 回 14 日間，計 42 回）

本剤 1.0 g（力価）を健康成人男性 10 例（うちプラセボ 2 例）に 1 日 3 回 14 日間（8 時間間隔）反復投与（1 時間点滴静脈）した試験において、胃腸障害の副作用はなかったが、1 例に発疹がみられた。また、3 例において肝トランスアミナーゼ上昇がみられたが、追

跡期には回復する可逆的なものであった。いずれも軽度又は中等度の副作用であり、重篤な有害事象は認められなかった²²⁾。

Wajima, T. et al. : ICAAC, 2010

注1：赤血球数，ヘモグロビン，ヘマトクリット，白血球数，白血球分画，血小板数

注2：AST (GOT)，ALT (GPT)，Al-P, LAP, LDH, γ -GTP, 総蛋白，アルブミン，A/G 比，TTT, ZTT, 総ビリルビン，総コレステロール，トリグリセリド，BUN, 血清クレアチニン，尿酸，電解質 (Na, K, Cl, Ca, P)，血糖， β_2 -ミクログロブリン

注3： α_1 -ミクログロブリン， β_2 -ミクログロブリン，NAG, 尿中クレアチニン，電解質 (Na, K, Cl)，pH, ビリルビン，蛋白，糖，ケトン体，ウロビリノゲン，沈渣，潜血，クレアチニンクリアランス

注4：直接クームス試験，プロトロンビン時間，プロトロンビン活性値，活性化部分トロンボプラスチン時間

注5：潜血反応

注6：AST (GOT)，ALT (GPT)，Al-P, LAP, LDH, γ -GTP, 総ビリルビン，BUN, 血清クレアチニン，電解質 (Na, K, Cl)

注7：蛋白，糖，ウロビリノゲン，沈渣

注8：CRP

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

1) 呼吸器感染症

呼吸器感染症（慢性呼吸器病変の二次感染）を対象とし，本剤の推定常用量（臨床推奨量）として1回0.25 g（力価）1日2回投与（36例），推定臨床最大用量（推定臨床最高用量）として1回0.5 g（力価）1日2回投与（34例）を設定した。各投与量を最長14日間連続投与した結果，本剤の常用量は1回0.25 g（力価）1日2回投与であると推定された⁶⁾。

齊藤 厚ほか：日本化学療法学会雑誌，2005, **53** (S-1), 169

2) 複雑性尿路感染症

複雑性尿路感染症（腎盂腎炎，複雑性膀胱炎）を対象とし，本剤の推定常用量（臨床推奨量）として1回0.25 g（力価）1日2回投与（38例），推定臨床最大用量（推定臨床最高用量）として1回0.5 g（力価）1日2回投与（32例）を設定した。各投与量を5日間連続投与した結果，本剤の常用量は1回0.25 g（力価）1日2回投与であると推定された¹⁰⁾。

守殿貞夫ほか：日本化学療法学会雑誌，2005, **53** (S-1), 230

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 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・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

カルバペネム系抗生物質（注射剤）

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

1) 作用部位

細菌の細胞壁合成酵素

2) 作用機序（*in vitro*）

細菌の細胞壁合成酵素であるペニシリン結合蛋白（PBP）に結合し，細胞壁合成を阻害することにより抗菌作用を発揮し，作用は殺菌的である。

黄色ブドウ球菌では PBP1，緑膿菌では PBP2，3，大腸菌では PBP2 に高い結合親和性を示すことが抗菌力の発揮につながっていると考えられた²³⁾。

表VI－1 PBP に対する結合親和性

膜画分の由来株	PBP	IC ₅₀ (μg/mL) *		
		DRPM	MEPM	IPM
<i>S. aureus</i> Smith	1	0.078	0.089	0.061
	2	1.5	0.53	0.10
	3	> 4	> 4	0.10
	4	0.11	0.10	0.026
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 25619	1A	0.40	0.42	0.49
	1B	0.67	0.41	0.75
	2	0.13	0.091	0.29
	3	0.088	0.055	0.72
	4	< 0.016	0.018	< 0.016
	5	> 4	> 4	1.9
	6	> 4	> 4	1.8
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	1A	> 4	0.26	0.24
	1B	1.2	0.36	0.90
	2	< 0.016	< 0.016	0.055
	3	1.8	0.15	> 4
	4	1.6	0.025	0.56
	5	> 4	0.55	0.28
	6	> 4	> 4	0.94

* : 各 PBP への [¹⁴C] -ペニシリン G の結合を 50%阻害する濃度

① *in vitro* 抗菌活性

ア. 抗菌スペクトル

好気性のグラム陽性菌，グラム陰性菌及び嫌気性菌に対して，幅広い抗菌スペクトルを示した²³⁾。

表Ⅵ-2 好気性菌の抗菌スペクトル

<グラム陽性菌>		<グラム陰性菌>	
菌種	MIC ($\mu\text{g/mL}$)	菌種	MIC ($\mu\text{g/mL}$)
<i>Staphylococcus aureus</i> FDA 209P JC-1	0.016	<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	0.016
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	0.016	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	0.031
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 14990	0.016	<i>Shigella dysenteriae</i> SR 1007*	0.063
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> ATCC 29970	0.063	<i>Shigella flexneri</i> SR 1008*	0.031
<i>Staphylococcus saprophyticus</i> ATCC 15305	0.125	<i>Shigella sonnei</i> ATCC 11060*	0.031
<i>Streptococcus pyogenes</i> ATCC 10389	0.004	<i>Salmonella typhi</i> 901*	0.031
<i>Streptococcus agalactiae</i> ATCC 9925	0.016	<i>Salmonella paratyphi</i> 1015*	0.063
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Type III	0.008	<i>Salmonella enteritidis</i> G-14*	0.063
<i>Streptococcus mitis</i> ATCC 49456	0.016	<i>Citrobacter freundii</i> ATCC 8090	0.031
<i>Streptococcus oralis</i> ATCC 9811	0.063	<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 13883	0.063
<i>Streptococcus sanguis</i> ATCC 10556	0.063	<i>Klebsiella oxytoca</i> ATCC 13182	0.031
<i>Streptococcus parasanguis</i> ATCC 15912	0.004	<i>Enterobacter cloacae</i> ATCC 13047	0.063
<i>Streptococcus gordonii</i> ATCC 10558	0.016	<i>Enterobacter aerogenes</i> ATCC 13048	0.031
<i>Streptococcus crista</i> ATCC 51100	0.016	<i>Serratia marcescens</i> ATCC 13880	0.125
<i>Streptococcus anginosus</i> ATCC 33397	0.031	<i>Proteus mirabilis</i> ATCC 29906	0.5
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	4	<i>Proteus vulgaris</i> ATCC 13315	0.25
<i>Enterococcus faecium</i> NCTC 7171*	8	<i>Providencia rettgeri</i> ATCC 29944	0.125
<i>Enterococcus avium</i> ATCC 14025	4	<i>Providencia stuartii</i> ATCC 29914	0.25
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341*	0.063	<i>Providencia alcalifaciens</i> ATCC 9886	0.063
<i>Corynebacterium diphtheriae</i> TORONT*	0.063	<i>Morganella morganii</i> ATCC 25830	0.125
<i>Bacillus anthracis</i> ATCC 14578*	0.016	<i>Yersinia enterocolitica</i> ATCC 9610*	0.063
<i>Bacillus cereus</i> IFO 3001*	0.016	<i>Yersinia pseudotuberculosis</i> ATCC 29833*	0.031
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633*	0.016	<i>Vibrio fluvialis</i> NCTC 11327*	0.5
		<i>Vibrio vulnificus</i> ATCC 27562*	0.031
		<i>Aeromonas hydrophila</i> IFO 3820*	2
		<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49247	0.063
		<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49766	0.125
		<i>Haemophilus parainfluenzae</i> ATCC 7901*	0.063
		<i>Moraxella catarrhalis</i> ATCC 25238	0.008
		<i>Neisseria gonorrhoeae</i> ATCC 49226*	0.031
		<i>Neisseria meningitidis</i> IID 854*	0.063
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	0.25
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 25619	0.063
		<i>Pseudomonas putida</i> ATCC 12633*	1
		<i>Burkholderia cepacia</i> ATCC 25416*	8
		<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> ATCC 13637*	64
		<i>Acinetobacter baumannii</i> ATCC 19606	1

*：承認外菌種

MIC 測定：CLSI（Clinical and Laboratory Standards Institute；米国臨床検査標準化協会）あるいは日本化学療法学会の標準法に準じ，*Neisseria* 属以外の好気性菌は微量液体希釈法，*Neisseria* 属は寒天平板希釈法で測定。（接種菌量：微量液体希釈法；約 5×10^4 CFU/ウェル，寒天平板希釈法；約 $1 \sim 2 \times 10^4$ CFU/スポット）

表VI-3 嫌気性菌の抗菌スペクトル

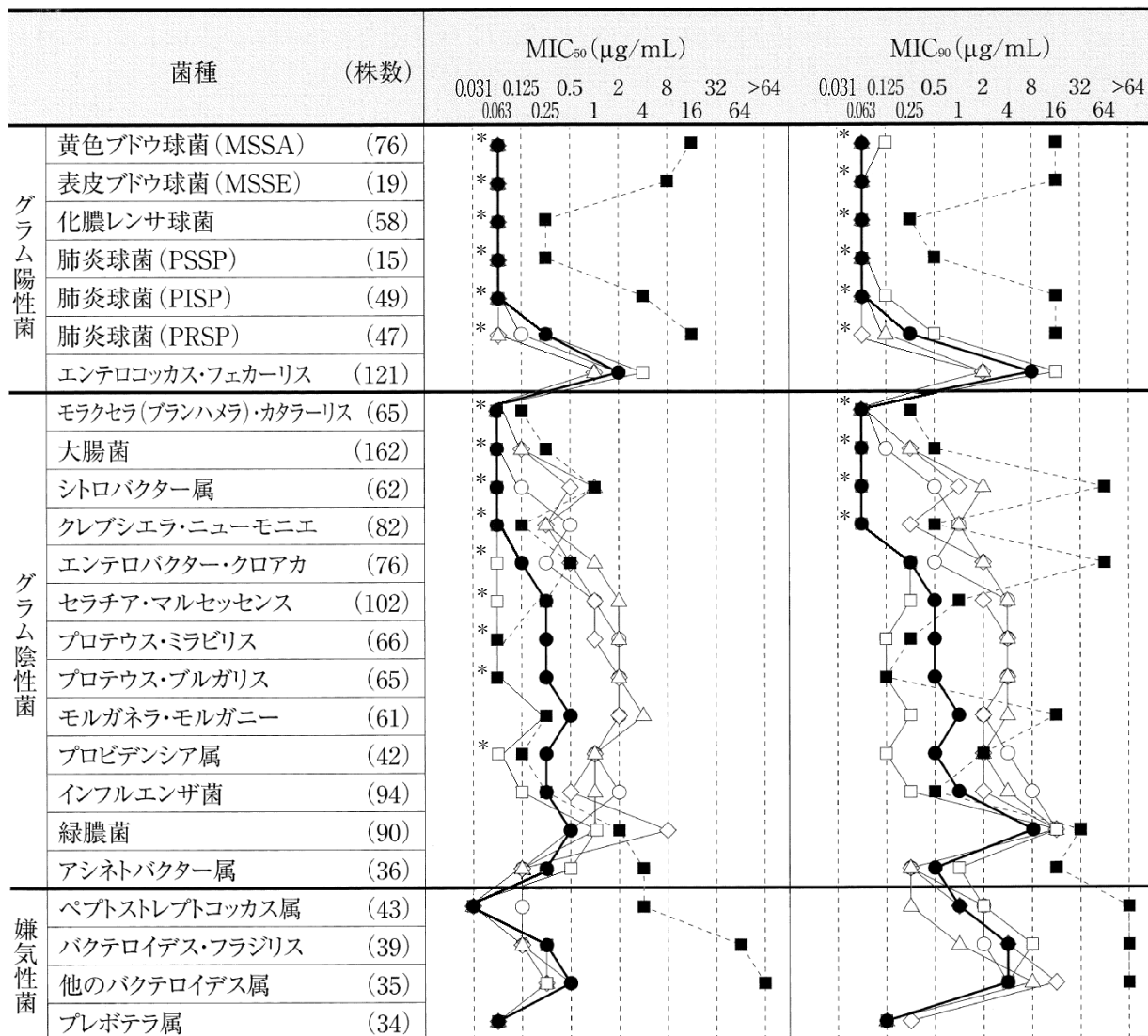
＜グラム陽性菌＞		＜グラム陰性菌＞	
菌種	MIC ($\mu\text{g/mL}$)	菌種	MIC ($\mu\text{g/mL}$)
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> ATCC 27337	0.25	<i>Bacteroides fragilis</i> ATCC 25285	0.125
<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i> ATCC 14963	0.004	<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> ATCC 29741	0.5
<i>Peptostreptococcus magnus</i> ATCC 29328	0.031	<i>Bacteroides vulgatus</i> ATCC 29327	0.125
<i>Peptostreptococcus micros</i> ATCC 33270	0.016	<i>Bacteroides distasonis</i> ATCC 8503	0.25
<i>Peptostreptococcus prevotii</i> ATCC 9321	0.004	<i>Bacteroides ovatus</i> ATCC 8483	0.25
<i>Staphylococcus saccharolyticus</i> ATCC 14953	0.063	<i>Bacteroides uniformis</i> ATCC 8492	0.125
<i>Propionibacterium acnes</i> ATCC 11827*	0.063	<i>Prevotella bivia</i> ATCC 29303	0.25
<i>Bifidobacterium adolescentis</i> JCM 1250*	0.25	<i>Prevotella melaninogenica</i> GAI 5490	0.016
<i>Bifidobacterium bifidum</i> JCM 1122*	0.063	<i>Prevotella intermedia</i> ATCC 25611	0.063
<i>Bifidobacterium longum</i> ATCC 15707*	0.5	<i>Porphyromonas asaccharolytica</i> ATCC 25260*	0.016
<i>Eubacterium aerofaciens</i> ATCC 25986*	0.063	<i>Fusobacterium mortiferum</i> ATCC 9817*	0.25
<i>Eubacterium limosum</i> ATCC 8486*	0.063	<i>Fusobacterium necrophorum</i> ATCC 25286*	≤ 0.002
<i>Lactobacillus acidophilus</i> IFO 3205*	4	<i>Fusobacterium nucleatum</i> ATCC 25586*	0.016
<i>Lactobacillus casei</i> IFO 3533*	4	<i>Fusobacterium varium</i> ATCC 8501*	0.25
<i>Lactobacillus delbrueckii</i> ATCC 4797*	0.125	<i>Veillonella parvula</i> ATCC 10790*	0.063
<i>Lactobacillus ruminis</i> ATCC 27780*	0.063	<i>Capnocytophaga ochracea</i> ATCC 33596*	0.25
<i>Clostridium difficile</i> ATCC 17857*	2		
<i>Clostridium perfringens</i> ATCC 13124*	0.016		
<i>Clostridium sporogenes</i> ATCC 3584*	0.125		
<i>Mobiluncus curtisii</i> ATCC 35241*	0.063		
<i>Mobiluncus holmesii</i> ATCC 35242*	0.031		
<i>Mobiluncus mulieris</i> ATCC 35243*	0.031		

*：承認外菌種

MIC 測定：CLSI あるいは日本化学療法学会の標準法に準じ、寒天平板希釈法で測定。
 (接種菌量：約 $1 \sim 2 \times 10^4$ CFU/スポット)

イ. 臨床分離株に対する抗菌力

ペニシリン耐性肺炎球菌を含むグラム陽性菌，緑膿菌を含むグラム陰性菌及び嫌気性菌に対して強い抗菌力を示した^{24, 25)}。特に，CAZ 又は IPM 耐性緑膿菌に対して強い抗菌力を示した²⁶⁾。

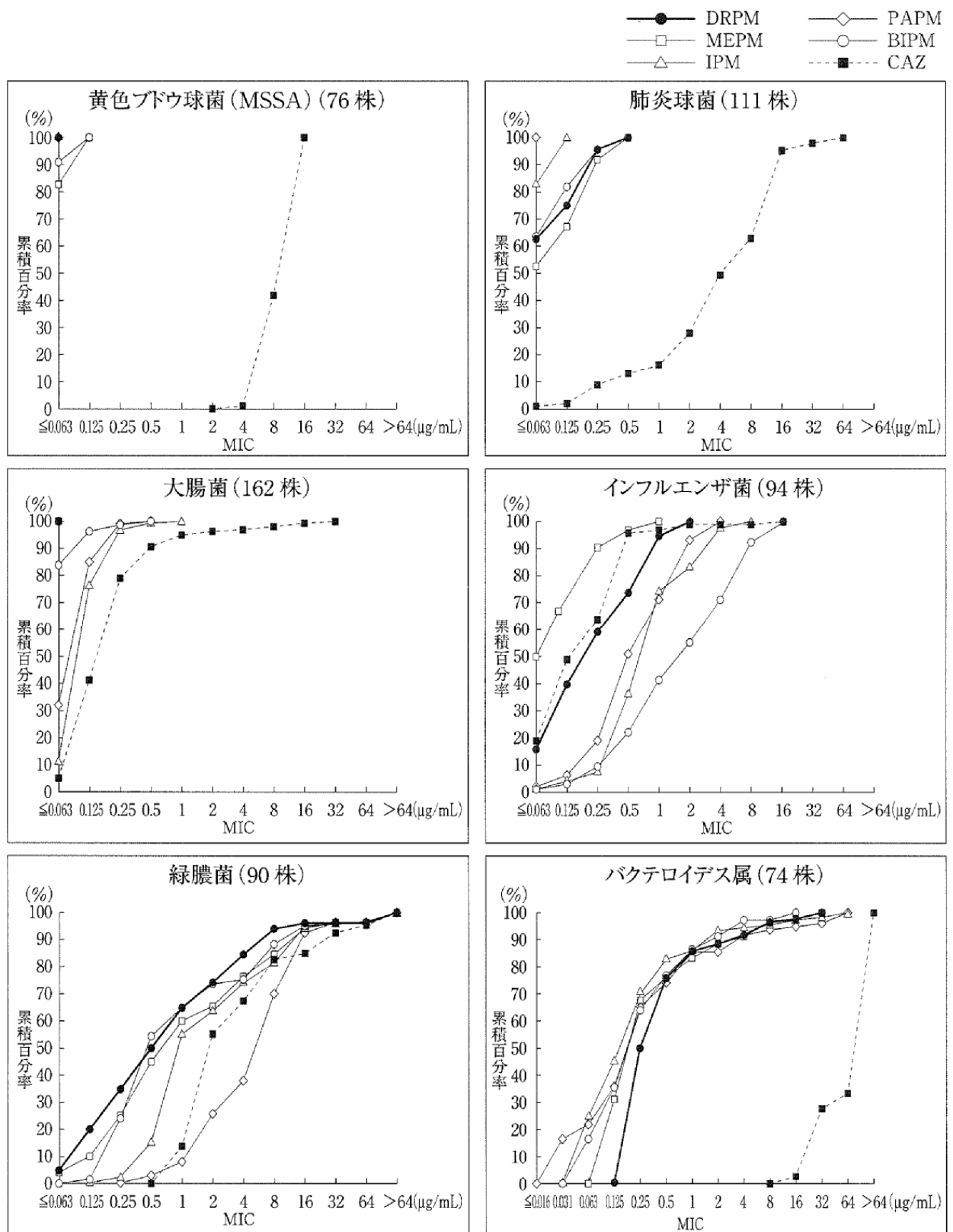


* : ≤ 0.063 μg/mL

—●— DRPM —□— MEPM —△— IPM —◇— PAPM —○— BIPM ---■--- CAZ

MIC 測定 : CLSI に準じた微量液体希釈法又は寒天平板希釈法で測定
MSSA : メチシリン感性黄色ブドウ球菌
MSSE : メチシリン感性表皮ブドウ球菌
PSSP : ペニシリン感性肺炎球菌
PISP : ペニシリン低感受性肺炎球菌
PRSP : ペニシリン耐性肺炎球菌

図VI-1 臨床分離株に対する抗菌力



図VI-2 感受性分布

表VI-4 CAZ 又は IPM 耐性緑膿菌に対する抗菌力

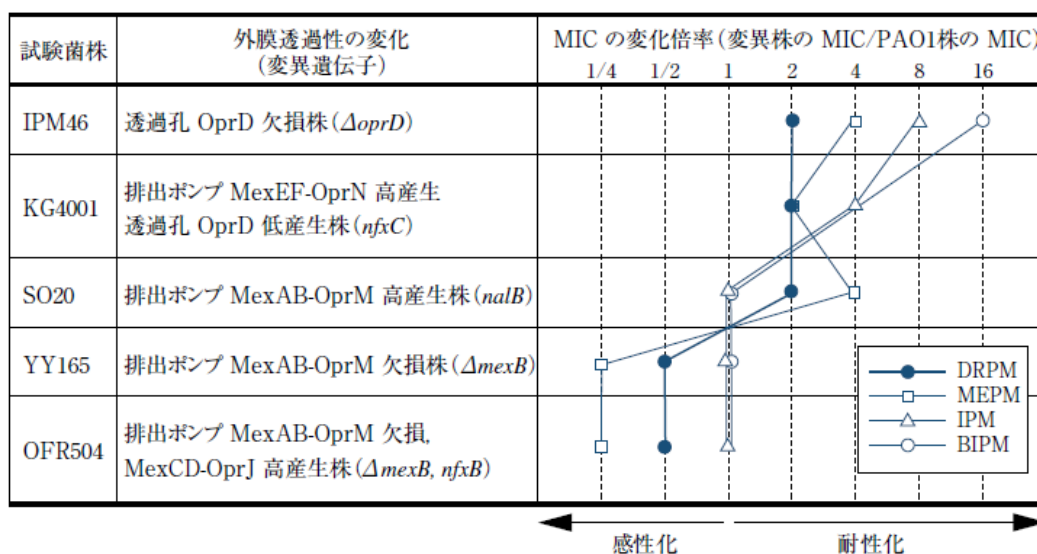
薬剤耐性株 (株数)	4 µg/mL 以下の MIC を示した菌株数				
	DRPM	MEPM	BIPM	PAPM	IPM
CAZ 耐性株* ¹ (15)	6	2	1	0	1
IPM 耐性株* ² (27)	16	6	3	0	—

*1 : *P. aeruginosa* 71 株中, CAZ の MIC が 16 µg/mL 以上の値を示した株数

*2 : *P. aeruginosa* 71 株中, IPM の MIC が 8 µg/mL 以上の値を示した株数

ウ. 緑膿菌外膜透過性変異株における MIC の変化

外膜透過性の変化による影響を受けにくく, 緑膿菌におけるカルバペネム系抗生物質の主要透過孔である OprD が欠損した株や多くの抗菌薬を排出する MexAB-OprM 高産生株においても MIC の上昇は 2 倍であった²⁶⁾。



野生株 : *P. aeruginosa* PAO1 株 (OprD 及び MexAB-OprM 産生株)

MIC ; DRPM 0.5 µg/mL, MEPM 0.5 µg/mL, IPM 1 µg/mL, BIPM 0.25 µg/mL

方法 : *P. aeruginosa* PAO1 株を親株として分離された変異株である OprD 欠損 IPM46 株

($\Delta oprD$ 変異), MexAB-OprM 高産生 SO20 株 ($nalB$ 変異), MexEF-OprN 高産生 KG4001 株 ($nfxC$ 変異), MexAB-OprM 欠損 YY165 株 ($\Delta mexB$ 変異) と, YY165 株を親株として分離された変異株である MexCD-OprJ 高産生 OFR504 株 ($\Delta mexB, nfxB$ 変異) に対する DRPM の MIC を, CLSI に準じた CAMHB を用いた微量液体希釈法で測定し, 親株と変異株の間に生じた MIC の変化を比較した。

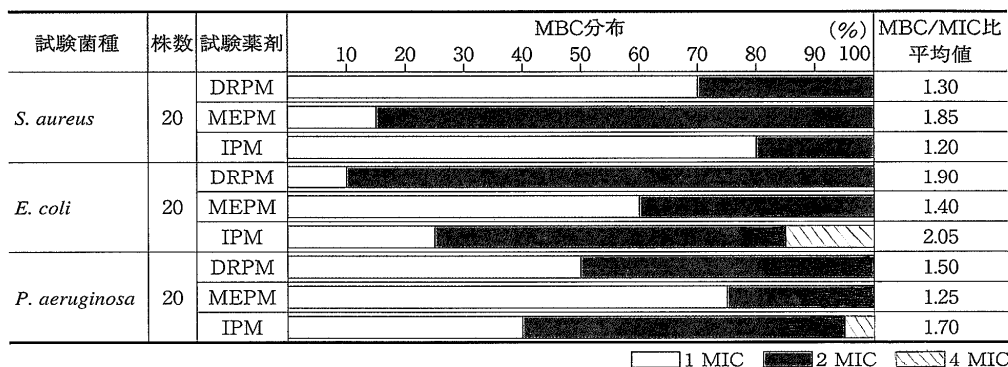
図VI-3 緑膿菌外膜透過性変異株における MIC の変化

② 殺菌作用

ア. MBC*/MIC 比

2002 年に臨床分離された試験株に対する MBC は、すべて MIC の 2 倍以内であった*5)。

* : Minimum Bactericidal Concentration ; 最小殺菌濃度



S. aureus MBC : DRPM 0.063 ~ 0.125 µg/mL, MEPM 0.125 ~ 0.25 µg/mL, IPM 0.031 ~ 0.063 µg/mL

E. coli MBC : DRPM 0.063 ~ 0.125 µg/mL, MEPM 0.031 ~ 0.063 µg/mL, IPM 0.25 ~ 1 µg/mL

P. aeruginosa MBC : DRPM 0.25 ~ 2 µg/mL, MEPM 0.25 ~ 4 µg/mL, IPM 0.5 ~ 4 µg/mL

方法 : 薬剤を含有する CAMHB 培地中で、対数増殖期にある約 1×10^6 CFU/mL の細菌を 37 °C で一晩振盪培養後、MIC を測定すると同時に生菌数を測定し、培養液中の生菌数を培養開始時の 1/1000 以下に減少させるために必要な最小濃度を MBC として算出した。

図 VI-4 MBC/MIC 比

イ. 短時間作用時の殺菌

短時間殺菌力は、1 MIC 以上の濃度で時間依存的に生菌数を減少させた。

2 MIC 以上の濃度で 6 時間作用させたときの生菌数は、1/1000 以下に減少し、黄色ブドウ球菌、大腸菌、緑膿菌に対して良好な殺菌力を示した 23, 26)。

ウ. 定常期初期における殺菌作用

定常期初期の細菌に対しても生菌数を 1/1000 にまで減少させ、強い殺菌作用を示した 27)。

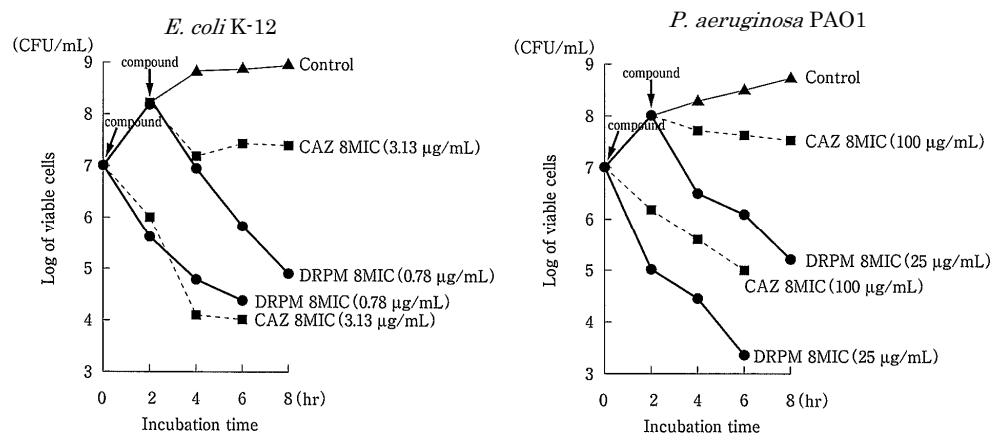


図 VI-5 定常期初期における殺菌作用

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) *in vivo* 抗菌活性

① 全身感染（マウス）²⁶⁾

好中球減少症全身感染モデルにおいて、緑膿菌感染にすぐれた治療効果を示した。

表VI-5 全身感染に対する治療効果

試験菌株 (感染菌量：CFU/マウス)	試験薬剤	MIC (μg/mL)	ED ₅₀ (mg/kg/dose)
<i>P. aeruginosa</i> SR 10411 (3.2×10^4)	DRPM	0.25	0.61
	MEPM/CS ^注	0.5	1.04
	IPM/CS ^注	2	1.04
	CAZ	2	12.9
<i>P. aeruginosa</i> SR 4967 (3.8×10^4) CAZ 耐性株	DRPM	2	4.87
	MEPM/CS ^注	2	6.10
	IPM/CS ^注	1	6.10
	CAZ	32	> 128

動物：ICR 系雌マウス， $n = 7$

好中球減少症処置：シクロオソファミドを感染 4 日前に 150 mg/kg，感染 1 日前に 100 mg/kg 腹腔内投与
投与：感染 1，4 及び 7 時間後皮下投与

MIC：CLSI に準じた微量液体希釈法で測定

注：MEPM 及び IPM はマウス由来の DHP-I に不安定であるため DHP-I 阻害剤の cilastatin を 1：1 の割合で配合

② 局所感染^{26, 28)}

ア．肺感染（マウス）

好中球減少症 CAZ 耐性緑膿菌性肺感染に対して、すぐれた治療効果を示した。

表VI-6 肺感染に対する治療効果

投与用量 (mg/kg/dose)	肺内生菌数 (Log CFU/肺, mean ± S.D.)			
	DRPM	MEPM/CS ^注	IPM/CS ^注	CAZ
30	—	—	—	8.44 ± 0.57 ^{\$}
10	3.49 ± 2.52*	2.78 ± 1.42*	1.85 ± 0.22*	—
3	1.96 ± 0.41*	2.42 ± 0.94*	4.66 ± 2.93*	—
1	5.44 ± 1.54*	4.13 ± 1.37*	4.94 ± 3.50*	—
0.3	7.55 ± 1.92	7.43 ± 2.01	8.39 ± 0.49	—
Control (0)	8.56 ± 0.35			
MIC (μg/mL)	2	2	1	32

動物：ICR 系雌マウス， $n = 6 \sim 7$

好中球減少症処置：シクロオソファミドを感染 4 日前に 150 mg/kg，感染 1 日前に 100 mg/kg 腹腔内投与

感染：感染菌液（感染菌量： 2.2×10^5 CFU/マウス）を経鼻接種

投与：感染 3，5，7 時間後及び翌日より 1 日 2 回の 2 日間の合計 7 回皮下投与

MIC：CLSI に準じた微量液体希釈法で測定

有意差検定：*；対 Control ($p < 0.01$)，Dunnnett の多重比較法

\$；対 DRPM 10 mg/kg ($p < 0.01$)，t 検定

注：MEPM 及び IPM はマウス由来の DHP-I に不安定であるため DHP-I 阻害剤の cilastatin を 1：1 の割合で配合

イ. 尿路感染（マウス）

CAZ 耐性緑膿菌性尿路感染に対して，すぐれた治療効果を示した。

表VI-7 尿路感染に対する治療効果

投与用量 (mg/kg/dose)	腎内生菌数 (Log CFU/腎, mean ± S.D.)			
	DRPM	MEPM/CS ^注	IPM/CS ^{#,注}	CAZ
30	1.35 ± 0.05 ^{**}	1.86 ± 1.42 ^{**}	4.24 ± 2.45 [*]	6.39 ± 2.25 ^{\$}
10	3.04 ± 1.87 ^{**}	1.95 ± 1.40 ^{**}	5.31 ± 2.00	—
3	4.68 ± 2.55 ^{**}	4.60 ± 2.53 [*]	6.29 ± 2.23	—
1	7.20 ± 0.23	3.74 ± 2.96 ^{**}	5.23 ± 2.76	—
Control (0)	7.94 ± 0.27			
MIC (μg/mL)	0.25	0.5	1	32

動物：ICR 系雌マウス， $n = 7$

感染：経尿道的に感染菌液（感染菌量： 3.3×10^5 CFU/マウス）を膀胱内に接種

投与：感染 6，10 時間後及び翌日より 1 日 2 回 3 日間の合計 8 回皮下投与

MIC：CLSI に準じた微量液体希釈法で測定

有意差検定：*，**；対 Control（*； $p < 0.05$ ，**； $p < 0.01$ ），Dunnett の多重比較法

#；対 DRPM（ $p < 0.05$ ），シグモイド Emax モデル

\$；対 DRPM 30 mg/kg（ $p < 0.01$ ），t 検定

注：MEPM 及び IPM はマウス由来の DHP-I に不安定であるため DHP-I 阻害剤の cilastatin を 1：1 の割合で配合

ウ. 心内膜炎（ラット）

メチシリン感性黄色ブドウ球菌性心内膜炎モデルに対して，すぐれた治療効果を示した。

表VI-8 心内膜炎に対する治療効果

投与用量 (mg/kg/dose)	心臓内生菌数 (Log CFU/心臓, mean ± S.D.)			
	DRPM/CS ^注	MEPM/CS ^{#,注}	IPM/CS ^注	CAZ
20	2.54 ± 1.03 ^{**}	4.62 ± 1.60 ^{**}	2.16 ± 0.78 ^{**}	5.99 ± 2.19 ^{*, \$}
4	4.30 ± 1.45 ^{**}	6.02 ± 1.69 [*]	3.60 ± 2.48 ^{**}	—
0.8	7.62 ± 0.38	7.99 ± 0.37	6.29 ± 1.58	—
0.16	7.79 ± 0.37	7.20 ± 2.32	7.78 ± 0.45	—
Control (0)	8.26 ± 0.34			
MIC (μg/mL)	0.063	0.125	0.016	8

動物：SD 系雌ラット， $n = 5 \sim 8$

感染：カテーテル留置 24 時間後に感染菌液（ $3.9 \sim 4.0 \times 10^5$ CFU/ラット）を尾静脈内接種

投与：感染 6，10，24 及び 30 時間後の合計 4 回静脈内投与

MIC：CLSI に準じた微量液体希釈法で測定

有意差検定：*，**；対 Control（*； $p < 0.05$ ，**； $p < 0.01$ ），Dunnett の多重比較法

#；対 DRPM/CS（ $p < 0.05$ ），シグモイド Emax モデル

\$；対 DRPM/CS 20 mg/kg（ $p < 0.01$ ），t 検定

注：DRPM，MEPM 及び IPM はラット由来の DHP-I に不安定であるため DHP-I 阻害剤の cilastatin を 1：1 の割合で配合

2) β ラクタマーゼ産生株に対する抗菌力

各種細菌が産生する β ラクタマーゼ (class A, C, D) に対して極めて安定であり, β ラクタマーゼ産生株に対して強い抗菌力を示した^{23), *6)}。

表VI-9 β ラクタマーゼに対する安定性

酵素由来株	分類 (class)	相対加水分解速度 (%)				
		DRPM	MEPM	IPM	CET	ABPC
<i>S. aureus</i> SR 5644	A	< 0.2	< 0.2	< 0.2	—	100
<i>K. pneumoniae</i> GN 69	A	< 0.1	< 0.1	< 0.1	—	100
<i>E. coli</i> W3110/RTEM ^{*2}	A	< 0.1	< 0.1	< 0.1	—	100
<i>P. vulgaris</i> SR 31	A	< 0.002	< 0.002	< 0.002	100	—
<i>E. coli</i> SHMR/pKP14915 ^{*3}	A (ESBL ^{*5})	< 0.01	< 0.01	< 0.01	100	—
<i>E. cloacae</i> SR 4321	C	< 0.002	< 0.002	< 0.002	100	—
<i>C. freundii</i> SR 19	C	< 0.02	< 0.02	< 0.02	100	—
<i>P. aeruginosa</i> SR 24-12	C	< 0.001	< 0.001	0.002	100	—
<i>E. coli</i> ML 1410/RGN 238 ^{*4}	D	< 0.7	< 0.7	< 0.7	100	—

*1 : CET 又は ABPC 100 μ mol/L に対する加水分解速度を 100 としたときの相対値

*2 : TEM-1 酵素

*3 : Toho-1 様酵素

*4 : OXA-1 酵素

*5 : extended spectrum β -lactamase

— : 試験せず

表VI-10 β ラクタマーゼ産生株に対する抗菌力

試験菌株	MIC (μ g/mL)		
	DRPM	MEPM	IPM
<i>E. coli</i> ATCC 25922 : 標準株	0.031	0.016	0.125
<i>E. coli</i> W3110/RTEM : TEM-1 (class A) 酵素産生株	0.063	0.031	0.25
<i>E. coli</i> SHMR/pKP14915 : Toho-1 様 (class A, ESBL) 酵素産生株	0.031	0.016	0.125
<i>E. coli</i> ML 1410/RGN 238 : OXA-1 (class D) 酵素産生株	0.063	0.031	0.25
<i>S. aureus</i> Smith : 標準株	0.016	0.063	0.016
<i>S. aureus</i> SR5644 : class A 酵素高産生株	0.063	0.125	0.016
<i>K. pneumoniae</i> ATCC 13883 : 標準株	0.063	0.031	0.5
<i>K. pneumoniae</i> GN 69 : class A 酵素高産生株	0.031	0.031	0.125
<i>P. vulgaris</i> ATCC 13315 : 標準株	0.25	0.125	2
<i>P. vulgaris</i> SR 31 : class A 酵素高産生株	0.125	0.031	0.5
<i>E. cloacae</i> ATCC 13047 : 標準株	0.063	0.063	0.5
<i>E. cloacae</i> SR 4321 : class C 酵素高産生株	0.063	0.125	0.25
<i>C. freundii</i> ATCC 8090 : 標準株	0.031	0.016	0.5
<i>C. freundii</i> SR 19 : class C 酵素高産生株	0.063	0.063	0.5
<i>P. aeruginosa</i> SR 24 : 標準株	0.125	0.125	1
<i>P. aeruginosa</i> SR 24-12 : class C 酵素高産生株	0.25	0.125	1

MIC : CLSI に準じた微量液体希釈法で測定

3) PAE*

① 各種菌種に対する PAE (*in vitro*)

ドリペネムの黄色ブドウ球菌、肺炎桿菌、大腸菌、緑膿菌に対する *in vitro* PAE はそれぞれ 1.9, 0.3, 0.5, 1.8 時間であった²⁹⁾。

表VI-11 各種菌種に対する *in vitro* PAE

試験菌株		DRPM	IPM	PAPM	CAZ
<i>S. aureus</i> Smith	MIC (μg/mL)	0.06	0.016	0.06	8
	PAE (hr)	1.9	1.6	1.8	1.8
<i>K. pneumoniae</i> BK	MIC (μg/mL)	0.125	0.25	0.125	0.25
	PAE (hr)	0.3	0.5	0.4	0.1
<i>E. coli</i> ATCC 25922	MIC (μg/mL)	0.06	0.125	0.125	0.125
	PAE (hr)	0.5	0.6	0.6	0.4
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	MIC (μg/mL)	0.5	1	8	0.5
	PAE (hr)	1.8	1.0	1.0	0

評価方法：試験菌株を 4 MIC 濃度の薬剤に 2 時間接触させ、薬剤除去後の生菌数が 10 倍増殖する時間から、薬剤非添加の control の生菌数が 10 倍増加する時間を差し引いた時間を PAE とした。

② 緑膿菌に対する PAE (マウス)

CAZ 感性緑膿菌による好中球減少症マウス肺感染モデルにおいて、ドリペネムの緑膿菌に対する *in vivo* PAE は 6.12 時間であった²⁶⁾。

表VI-12 緑膿菌に対する *in vivo* PAE (マウス)

試験薬剤	PAE (hr)
DRPM	6.12
MEPM/CS ^注	5.90
IPM/CS ^注	3.49
CAZ	0.35

使用菌株：CAZ 感性 *P. aeruginosa* E-2

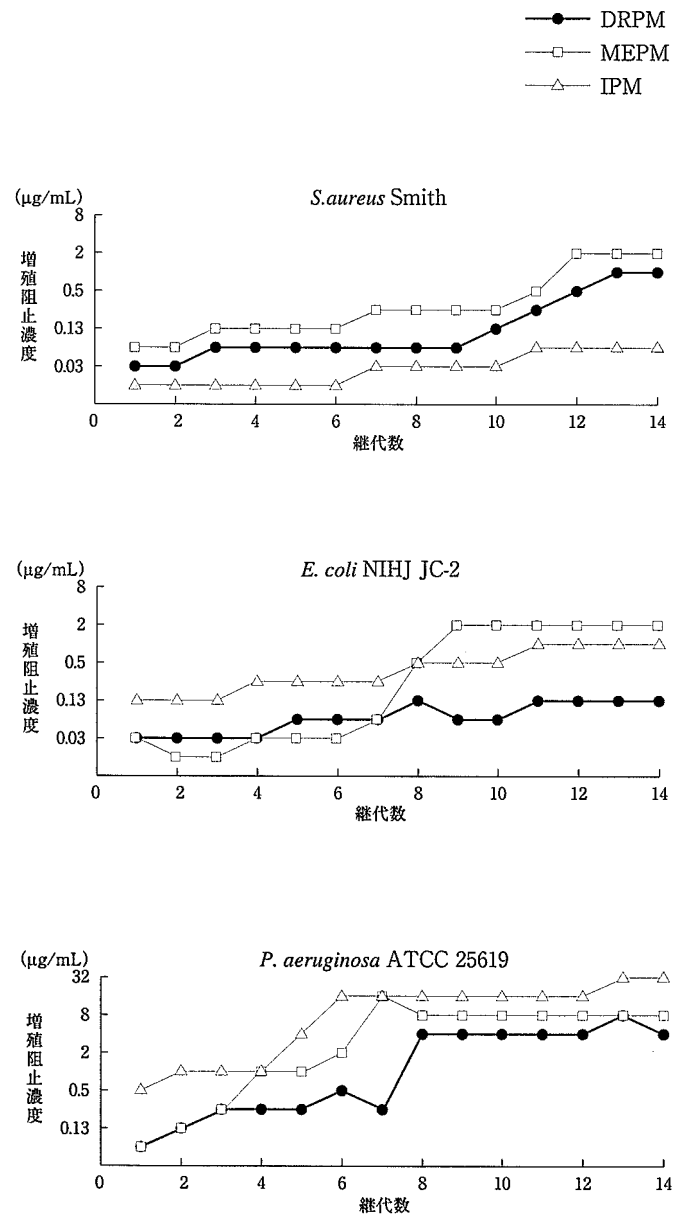
評価方法：CAZ 感性緑膿菌による好中球減少症マウス肺感染モデルで、試験薬剤の体内動態試験及び治療試験を行い、その結果を基にして PAE を算出した。

注：MEPM 及び IPM はマウス由来の DHP-I に不安定であるため DHP-I 阻害剤の cilastatin を 1 : 1 の割合で配合

*：Post-antibiotic effect；細菌を抗菌薬と短時間接触後に抗菌薬非存在下で培養したときに生じる増殖抑制効果

4) 耐性獲得 (*in vitro*)

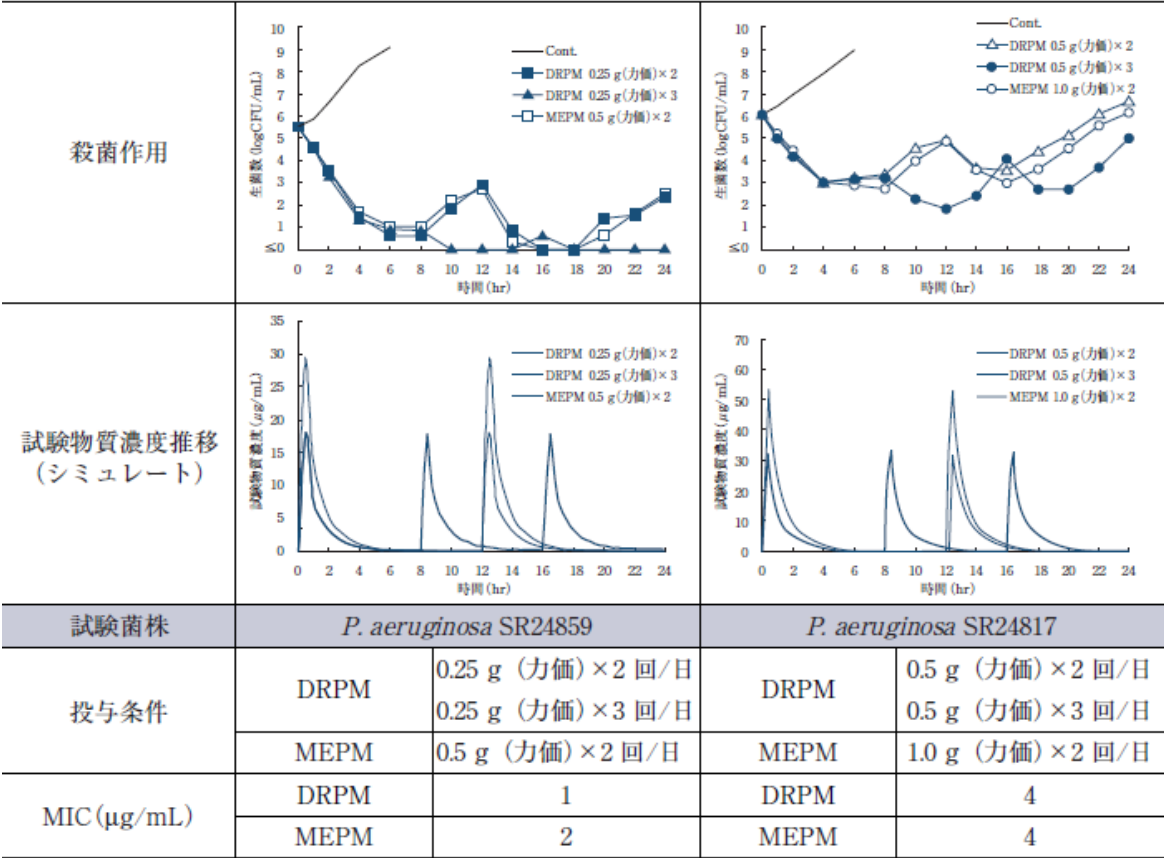
耐性獲得試験において、増殖阻止濃度は継体培養により上昇した²³⁾。



図VI-6 継代培養

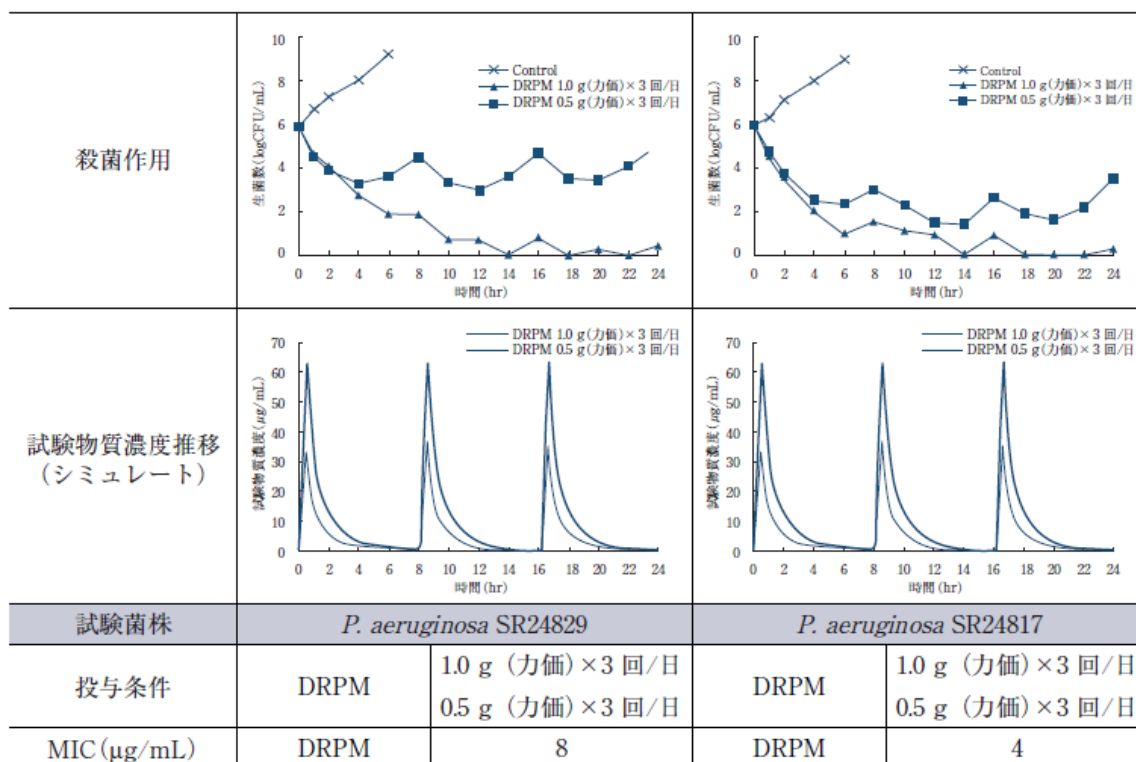
5) シミュレーション (in vitro)

ヒトにドリペネムを投与したときの血中濃度推移を試験管内でシミュレートした場合、緑膿菌臨床分離株に対して図VI-7 及び 8 のような殺菌作用を示した。緑膿菌に対する殺菌作用は投与回数を2回から3回に増やすこと及び投与量を増やすことにより増強した (30, *7, *8)。



MIC : CLSI に準じた微量液体希釈法で測定

図VI-7 ヒト血中濃度シミュレート時における緑膿菌に対する殺菌作用 (1)



MIC : CLSI に準じた微量液体希釈法で測定

図VI-8 ヒト血中濃度シミュレート時における緑膿菌に対する殺菌作用 (2)

(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・測定法

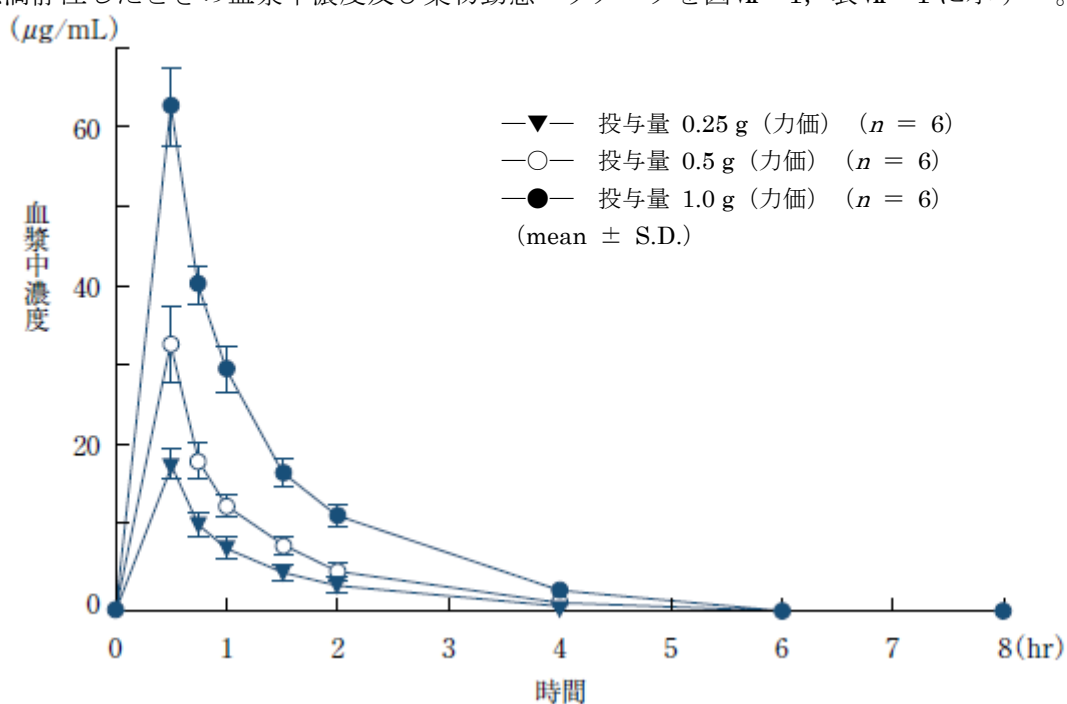
(1) 治療上有効な血中濃度

(2) 最高血中濃度到達時間

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人単回投与

健康成人男性各 6 例に 0.25 g (力価) , 0.5 g (力価) 及び 1.0 g (力価) を 30 分かけて単回点滴静注したときの血漿中濃度及び薬物動態パラメータを図VII-1, 表VII-1 に示す²¹⁾。



図VII-1 単回投与時の血漿中濃度 (健康成人)

表VII-1 薬物速度論的パラメータ (健康成人, 単回投与)

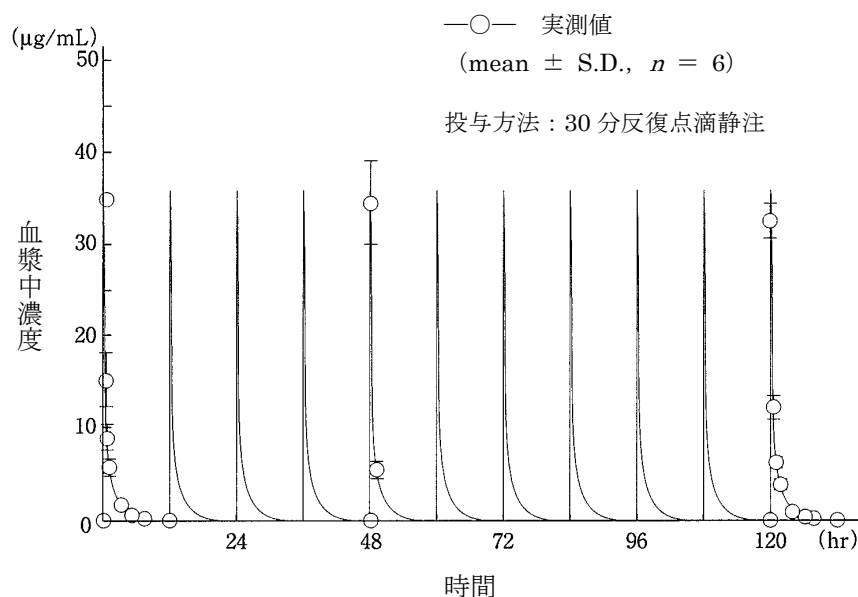
記号	投与量 [g (力価)]	n	$C_{\max}$ (μg/mL)	AUC_{0-12hr} (μg · hr/mL)	$T_{1/2} (\beta)$ (hr)	CLR (L/hr)	累積尿中 排泄率 _{0-24hr} (%)
▼	0.25	6	18.1 $\pm$ 1.9	20.26 $\pm$ 3.48	0.90 $\pm$ 0.08	9.35 $\pm$ 1.27	74.5 $\pm$ 4.3
○	0.5	6	33.1 $\pm$ 4.8	34.38 $\pm$ 2.23	0.86 $\pm$ 0.04	10.87 $\pm$ 0.98	74.5 $\pm$ 4.9
●	1.0	6	63.0 $\pm$ 5.1	75.52 $\pm$ 5.89	0.98 $\pm$ 0.09	9.98 $\pm$ 1.12	74.9 $\pm$ 4.5

測定法 : bioassay (試験菌 : *E. coli* 7437)

(mean $\pm$ S.D.)

2) 健康成人反復投与

- ① 健康成人男性 6 例に 0.5 g (力価) を 1 日 2 回 6 日間 (6 日目は 1 回, 12 時間間隔, 計 11 回) 30 分かけて反復投与したときの体内動態は単回投与時とほとんど変わらなかった²¹⁾。



図Ⅶ-2 反復投与時の血漿中濃度 (健康成人, 1 日 2 回 6 日間)

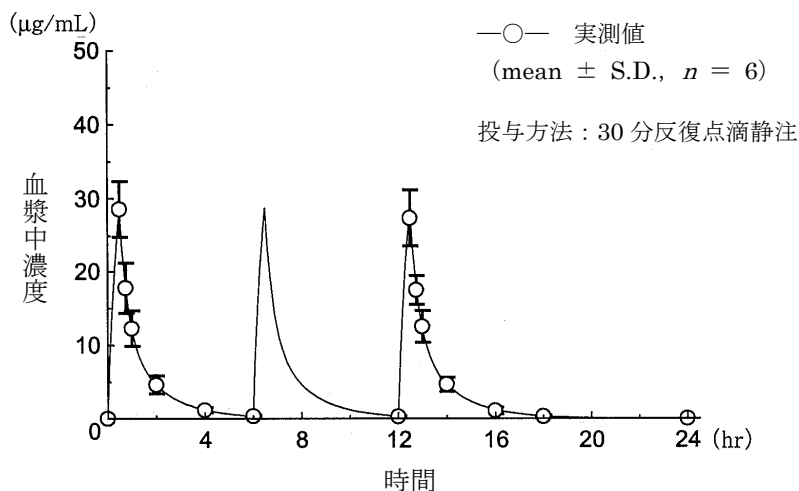
表Ⅶ-2 薬物速度論的パラメータ (健康成人, 1 日 2 回 6 日間反復投与)

投与回数	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	$AUC_{0-12\text{hr}}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	$T_{1/2} (\beta)$ (hr)	累積尿中排泄率 0-12hr (%)
初回投与時	35.0 ± 5.0	40.19 ± 6.04	0.99 ± 0.06	73.3 ± 6.1
最終投与時	32.0 ± 2.0	35.20 ± 2.88	1.06 ± 0.07	79.1 ± 2.9

測定法: bioassay (試験菌: *E. coli* 7437)

(mean $\pm$ S.D., $n = 6$)

- ② 健康成人男性 6 例に 0.5 g (力価) を 1 日 3 回 (6 時間間隔, 計 3 回) 30 分かけて反復投与したときの体内動態は朝投与時と夕投与時でほとんど変わらなかった²¹⁾。



図Ⅶ-3 反復投与時の血漿中濃度 (健康成人, 1 日 3 回)

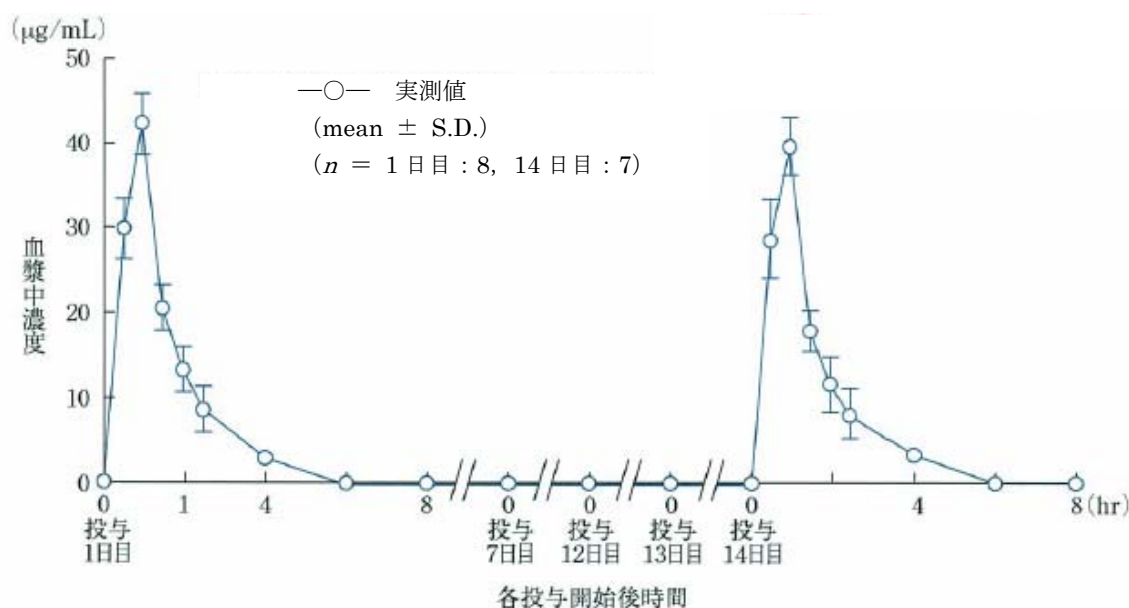
表Ⅶ-3 薬物速度論的パラメータ（健康成人，1日3回反復投与）

投与回数	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-6hr} (μg・hr/mL)	T _{1/2} (β) (hr)	累積尿中排泄率 0-6hr (%)
初回投与時（朝投与）	28.6 ± 3.8	32.46 ± 6.27	1.07 ± 0.16	70.2 ± 4.8
最終投与時（夕投与）	27.4 ± 3.8	32.00 ± 5.21	0.96 ± 0.12	69.0 ± 9.7

測定法：bioassay（試験菌：E. coli 7437）

（mean ± S.D., n = 6）

- ③ 健康成人男性 8 例（14 日目は 7 例）に 1.0 g（力価）を 1 日 3 回（8 時間間隔）14 日間 1 時間かけて反復投与したときの血漿中濃度及び薬物動態パラメータを図Ⅶ-4 及び表Ⅶ-4 に示す²²⁾。



図Ⅶ-4 反復投与時の血漿中濃度（健康成人，1.0 g（力価）1日3回反復投与）

表Ⅶ-4 薬物速度論的パラメータ（健康成人，1.0 g（力価）1日3回反復投与）

	n	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-inf} (μg・hr/mL)	T _{1/2} (β) (hr)	尿中排泄率 0-8hr (%)
1 日目	8	43.1 ± 3.5	69.1 ± 7.0	1.2 ± 0.1	79.75 ± 4.19
14 日目	7	40.1 ± 3.4	63.5 ± 8.0 ^注	1.2 ± 0.1	79.44 ± 7.25

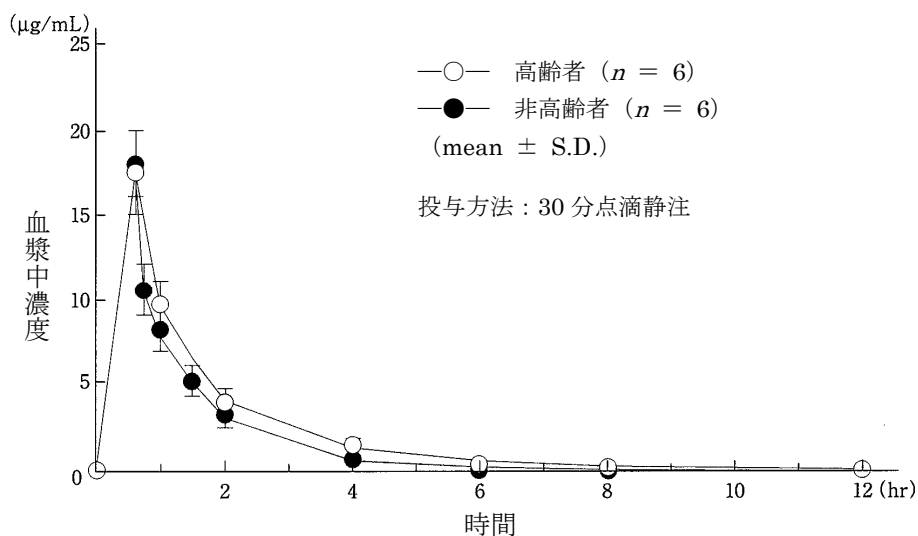
注：定常状態における投与間隔での AUC

（mean ± S.D.）

測定法：LC/MS/MS

3) 高齢者

健康高齢者（66 ～ 69 歳）6 例に 0.25 g（力価）を 30 分かけて単回点滴静注したとき、高齢者では非高齢者に比べて血中からの消失が遅延する傾向が認められるものの、 $C_{\max}$ に有意な差は認められなかった³¹⁾。



図VII-5 血漿中濃度（高齢者）

表VII-5 薬物速度論的パラメータ（高齢者）

記号	群	n	$C_{\max}$ (μg/mL)	AUC_{0-24hr} (μg · hr/mL)	$T_{1/2}$ (β) (hr)	累積尿中排泄率 0-24hr (%)
○	高齢者	6	17.5 $\pm$ 2.5	25.72 $\pm$ 4.62*	1.43 $\pm$ 0.19*	78.2 $\pm$ 9.7
●	非高齢者	6	18.1 $\pm$ 1.9	20.26 $\pm$ 3.48 注	0.90 $\pm$ 0.08	74.5 $\pm$ 4.3

注： AUC_{0-12hr}

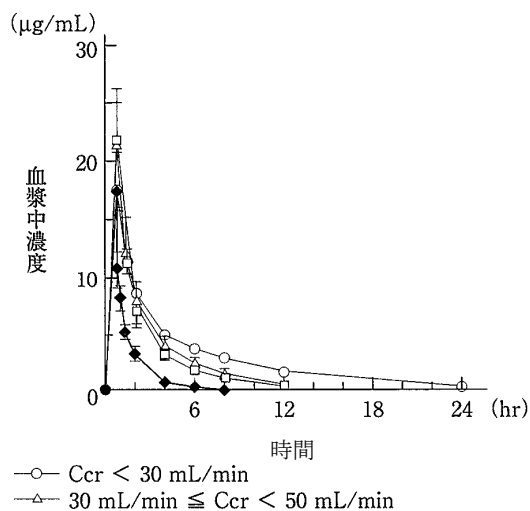
測定法：bioassay（試験菌：*E. coli* 7437）

(mean $\pm$ S.D.)

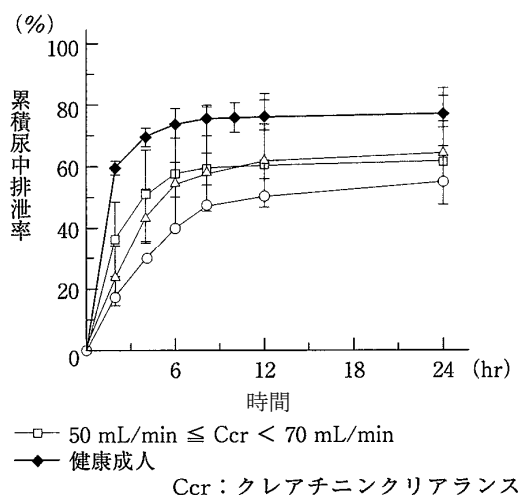
*： $p < 0.05$ (vs 非高齢者, t 検定)

4) 腎機能障害患者

- ① 腎機能障害患者 12 例及び健康成人 6 例に 0.25 g（力価）を 30 分かけて単回点滴静注したとき、腎機能の低下に伴い、血中からの消失が遅延する傾向が認められた²⁾。



図VII-6 血漿中濃度
（腎機能障害患者）



図VII-7 未変化体の累積尿中排泄率
（腎機能障害患者）

表Ⅶ－6 薬物速度論的パラメータ（腎機能障害患者）

記号	群	<i>n</i>	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-24hr} (μg・hr/mL)	T _{1/2} (β) (hr)	累積尿中排泄率 0-24hr (%)
—	腎機能障害患者	12	20.9 ± 3.9	48.34 ± 12.67*	2.33 ± 0.65*	64.6 ± 11.5
○	Ccr < 30	2	17.9	64.31	3.56	58.2
△	30 ≤ Ccr < 50	6	21.2 ± 4.6	48.21 ± 13.41	2.16 ± 0.32	67.3 ± 8.2
□	50 ≤ Ccr < 70	4	21.9 ± 1.3	40.55 ± 5.89	1.98 ± 0.38	63.9 ± 17.6
◆	健康成人	6	18.1 ± 1.9	20.26 ± 3.48 ^注	0.90 ± 0.08	74.5 ± 4.3

注：AUC_{0-12hr} (mean ± S.D.)

測定法：bioassay（試験菌：*E. coli* 7437），HPLC *：p < 0.05（vs 健康成人，t 検定）

② 健康成人，腎機能障害患者及び健康高齢者の 92 例から得られた 921 ポイントの血漿中濃度について，母集団薬物動態解析を行った。本剤の薬物動態に対する影響因子として，腎機能障害の程度（Ccr）の影響が大きく，Ccr に応じた投与量の調節が必要であると考えられた*1)。

Ccr 別の 1 日投与量ごとの曝露量（1 日あたりの AUC）を表Ⅶ－7 に示す。

表Ⅶ－7 Ccr 別の 1 日投与量ごとの 1 日あたりの AUC（定常状態）^{注1}

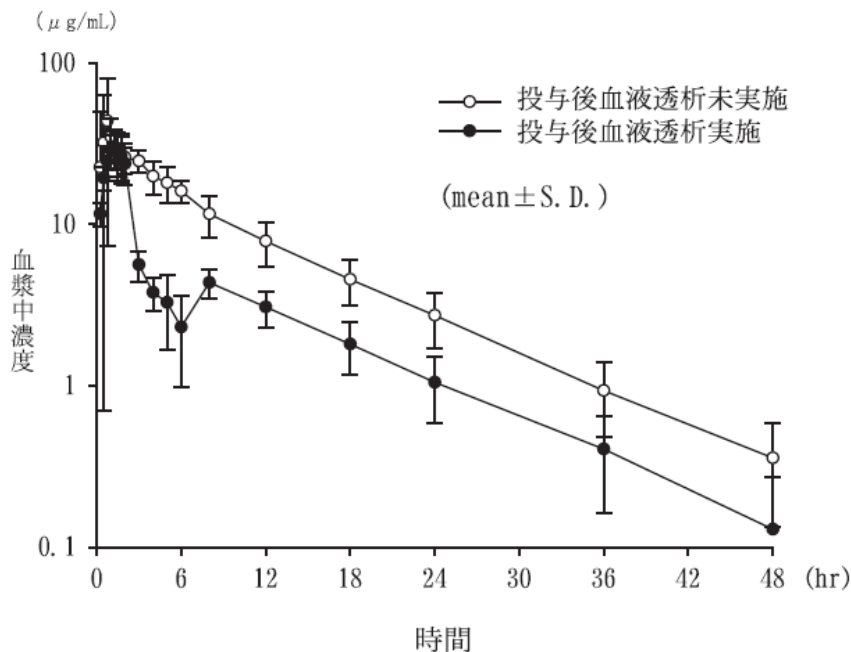
Ccr (mL/min)	1 日投与量ごとの 1 日あたりの AUC (μg・hr/mL)					
	0.25 g × 2 回	0.25 g × 3 回	0.5 g × 2 回	0.5 g × 3 回	1.0 g × 2 回	1.0 g × 3 回
105 ≤ Ccr	34.7 (28.2 - 42.5)	52.3 (42.7 - 64.3)	69.4 (56.4 - 85.5)	104 (84.4 - 129)	139 (113 - 172)	209 (170 - 256)
70 ≤ Ccr < 105	41.3 (31.7 - 54.7)	62.2 (47.4 - 82.3)	82.7 (62.9 - 110)	124 (95.0 - 165)	165 (126 - 218)	250 (191 - 331)
50 ≤ Ccr < 70	58.2 (44.8 - 76.0)	87.5 (67.5 - 115)	117 (90.3 - 153)	175 (135 - 229)	233 (181 - 305)	349 (271 - 459)
3 ≤ Ccr < 50	82.9 (61.3 - 117)	124 (91.3 - 176)	166 (122 - 235)	250 (182 - 346)	332 (246 - 472)	498 (368 - 700)
Ccr < 30	145 (95.9 - 269)	215 (141 - 397)	293 (189 - 518)	433 (285 - 798)	587 (378 - 1050)	872 (574 - 1580)

Ccr：クレアチニンクリアランス

注1：中央値（90%予測範囲），母集団薬物動態解析パラメータ（NONMEM®を用いて推定）によるシミュレーション結果

5) 血液透析患者（海外データ）

血液透析患者 6 例に 0.5 g（力価）を 1 時間かけて単回点滴静注したときの血漿中濃度及び薬物動態パラメータを図Ⅶ-8 及び表Ⅶ-8 に示す。点滴開始 2 時間後から 4 時間かけて透析することにより血液透析未実施の場合と比較して AUC は 43%に低下した*2)。



図Ⅶ-8 血漿中濃度（血液透析患者）

表Ⅶ-8 薬物速度論的パラメータ（血液透析患者）

記号	群	n	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-inf} (μg · hr/mL)	T _{1/2} (hr)
○	投与後血液透析未実施	6	49.6 ± 32.99	302 ± 76.4	7.81 ± 1.53
●	投与後血液透析実施		31.4 ± 7.41	129 ± 23.1	7.94 ± 1.70

測定法：LC/MS/MS

(mean ± S.D.)

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

該当資料なし

2) 併用薬の影響

57 頁「Ⅷ. 7. (1) 併用禁忌とその理由」の項参照

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

健康成人、腎機能障害患者及び健康高齢者の 92 例から得られた 921 ポイントの血漿中濃度について、母集団薬物動態解析を行った。薬物動態モデルとしては 2-コンパートメントモデルを用い、CL（クリアランス）、V_{ss}（定常状態分布容積）、k₁₂ 及び k₂₁（コンパートメント間の移行速度定数）を基本パラメータとして解析した結果、本剤の薬物動態に対する影響因子として、腎機能障害の程度（C_{cr}）の影響が大きいと考えられた*1)。

2. 薬物速度論のパラメータ

(1) コンパートメントモデル

46 頁「1. (6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因」の項参照

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

41 頁「表Ⅶ－1 薬物速度論のパラメータ（健康成人，単回投与）」参照

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

41 頁「表Ⅶ－1 薬物速度論のパラメータ（健康成人，単回投与）」参照

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率（*ex vivo*）

健康成人男性各 6 例での血清蛋白結合率は，0.25 g（力価），0.5 g（力価）及び 1.0 g（力価）単回投与では約 6 ～ 9%であり，0.5 g（力価）1 日 2 回 6 日間反復投与では約 9%であった（限外ろ過法）²¹⁾。

表Ⅶ－9 血清蛋白結合率

薬剤投与量・投与方法		n	血清蛋白結合率（%）	
			投与開始後 0.5 時間	投与開始後 2 時間
0.25 g（力価），30 分単回点滴静注		6	5.84 ± 0.92	5.65 ± 1.90
0.5 g（力価），30 分単回点滴静注		6	7.89 ± 0.86	7.92 ± 0.39
1.0 g（力価），30 分単回点滴静注		6	8.76 ± 0.54	7.28 ± 1.04
0.5 g（力価），1 日 2 回 6 日間 30 分反復点滴静注	初回投与時	6	8.33 ± 2.71	9.79 ± 2.03
	最終投与時		8.64 ± 2.26	8.99 ± 1.54

測定法：HPLC

(mean ± S.D.)

3. 吸収

該当しない

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

〔参 考〕

授乳ラットに $[^{14}\text{C}]$ -ドリペネム 20 mg (力価) /kg を静脈内投与したときの乳汁中放射能濃度は投与 30 分後に最高濃度に達したが、血漿中濃度の約 1/6 であった^{*9)}。

(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

皮膚組織，関節液，滑膜，海綿骨，皮膚骨，喀痰，前立腺組織，胆汁，胆嚢，腹腔内滲出液，子宮・子宮付属器，骨盤死腔液，前房水，中耳粘膜，口蓋扁桃，中耳分泌物，歯肉，嚢胞への移行が認められた 4, 12-18, 20)。

体液・組織	単回投与量 (点滴時間・分)	体液・組織 採取時間(分)	症例数 *1	ドリペネム濃度 (μg/mL or g)			
				0.1	1	10	100
皮膚組織	0.25 g (30)	30 ~ 70	7		2.29	3.15	
関節液	0.25 g (30)	45 ~ 121	7		2.22		9.45
滑膜	0.25 g (30)	58 ~ 129	10 (1)		0.76		7.88
海綿骨	0.25 g (30)	65 ~ 143	8		0.25	3.42	
皮膚骨	0.25 g (30)	67 ~ 154	4		0.34	2.68	
喀痰	0.25 g (60)	60 ~ 240	5	0.14	0.40 *2		
前立腺組織	0.25 g (30, 60)	60 ~ 160	8		0.76		10.3
	0.5 g (30, 60)	90 ~ 130	5		1.04	4.51	
胆汁	0.25 g (30)	20 ~ 215	10 (1)	0.24			15.4
胆嚢	0.25 g (30)	20 ~ 215	10 (6)	0.23	1.87		
腹腔内滲出液	0.25 g (30)	30 ~ 390	5		2.36	5.17 *2	
子宮筋層	0.25 g (30)	40 ~ 360	20 (3)	0.36			9.04
子宮頸部	0.25 g (30)	40 ~ 360	20 (3)	0.27			8.94
子宮腔部	0.25 g (30)	40 ~ 360	20 (3)	0.34			9.89
子宮内膜	0.25 g (30)	40 ~ 230	16 (2)	0.29			6.66
卵管	0.25 g (30)	40 ~ 360	20 (4)	0.50			10.6
卵巣	0.25 g (30)	40 ~ 360	12 (1)	0.20			4.83
子宮動脈血	0.25 g (30)	40 ~ 360	20	0.10			21.3
骨盤死腔液	0.25 g (30)	15 ~ 390	6		3.15		9.82 *2
	0.5 g (30)	15 ~ 390	4			9.53	13.9 *2
前房水	0.25 g (30)	70 ~ 115	5	0.16	0.87		
中耳粘膜	0.25 g (30)	60 ~ 90	5	0.26			6.09
口蓋扁桃	0.25 g (30)	60 ~ 155	6	0.27			2.58
中耳分泌物	0.25 g (30, 60)	75 ~ 170	4	0.32	0.72		
	0.5 g (40, 60)	70 ~ 87	3		0.82		7.44
歯肉	0.25 g (30)	70 ~ 105	7	0.34			2.19
嚢胞	0.25 g (30)	60 ~ 75	3	0.36			1.10

* 1 : () は定量限界未満の症例数

最低濃度 最高濃度

* 2 : 各患者の最高値

測定法 : bioassay (試験菌 : *E. coli* 7437) , HPLC

図Ⅶ-9 体液・組織におけるドリペネム濃度

5. 代謝

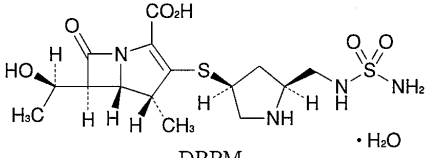
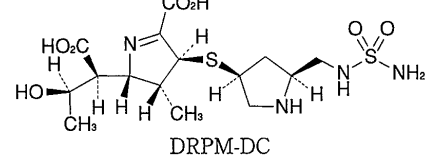
(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(参考)

健康成人男性 6 例に 0.25 g (力価) , 0.5 g (力価) 及び 1.0 g (力価) を 30 分かけて点滴静注したときの累積尿中排泄率は投与量に関係なく, 24 時間までに約 75%が尿中に未変化体として排泄され, β ラクタム環が開裂したジカルボン酸体 (主代謝物) を含めると約 90%であった²¹⁾。

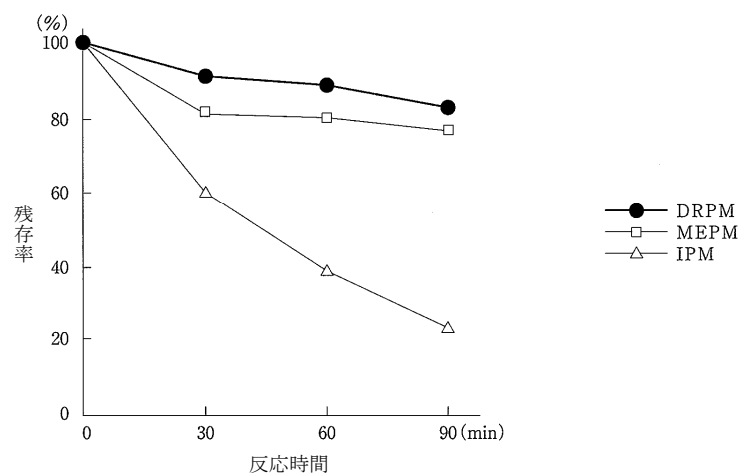
表Ⅶ-10 ドリペナム水和物及び主代謝物の構造と累積尿中排泄率

	化学構造式	投与量 [g (力価)]	累積尿中排泄率 0-24hr (%)
未変化体 (DRPM)	 DRPM	0.25	75.4 ± 1.0
		0.5	76.1 ± 2.3
		1.0	73.3 ± 3.4
ジカルボン酸体 (主代謝物)	 DRPM-DC	0.25	12.1 ± 2.1
		0.5	15.5 ± 1.7
		1.0	17.2 ± 2.4

測定法: HPLC

(mean ± S.D., n = 6)

ヒト腎デヒドロペプチダーゼ I (DHP-I) に対して安定性を示し, 酵素阻害剤を併用する必要がなく, 単剤で使用可能である³²⁾。 (*in vitro*)



方法: 100 µg/mLの試験物質を含む溶液に遺伝子組換え細胞より精製したヒト腎DHP-Iを加え, 37℃で反応させ経時的に残存試験物質濃度を測定した。DHP-Iの比活性はグリシルデヒドロフェニルアラニン (GDPA)の分解活性を指標とし, 1 µmolのGDPAを1分間で加水分解する活性を1 unitと定義し, 試験は0.5 unit/mLで実施した。

図Ⅶ-10 ヒト腎デヒドロペプチダーゼ I (DHP-I) に対する安定性

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種

該当資料なし

(参考)

ヒト肝薬物代謝酵素への影響 (*in vitro*)

CYP 酵素系に及ぼす影響を、ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験系で検討した。0.3 ~ 300 μM の濃度範囲で、CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 及び 4A11 の各マーカー活性に対して影響を及ぼさなかった。また、ドリペネムが代謝活性化を伴う不可逆的な CYP 阻害を引き起こす可能性も否定された^{*10)}。

(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比率

50 頁「5. (1) 代謝部位及び代謝経路」の項参照

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

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³³⁾。

(参考)

腎排泄機序

健康成人男性 8 例にドリペネム 0.25 g (力価) を 30 分かけて点滴静注した場合とプロベネシドを併用単回投与した場合の血漿中濃度、尿中排泄率をクロスオーバー法により比較した。プロベネシド併用時には、ドリペネムの血中からの消失遅延、累積尿中排泄率の低下が認められ、ドリペネムの腎排泄には尿細管分泌が関与していると推察された。プロベネシド併用時の腎クリアランスはドリペネム単独投与時の約 50%であったことから、ドリペネムの腎クリアランスにおける糸球体ろ過と尿細管分泌の寄与の割合はほぼ同程度であると考えられた³³⁾。

表Ⅶ-11 薬物動態パラメータ

群	<i>n</i>	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$\text{AUC}_{0-12\text{hr}}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	$T_{1/2}$ (β) (hr)	累積尿中排泄率 0-12hr (%)
ドリペネム単独群	8	15.7 $\pm$ 2.8	17.10 $\pm$ 2.56	0.94 $\pm$ 0.16	80.4 $\pm$ 8.0
プロベネシド併用群		18.1 $\pm$ 1.4*	29.86 $\pm$ 2.10*	1.44 $\pm$ 0.11*	65.8 $\pm$ 8.6*

測定法 : bioassay (試験菌 : *E. coli* 7437)

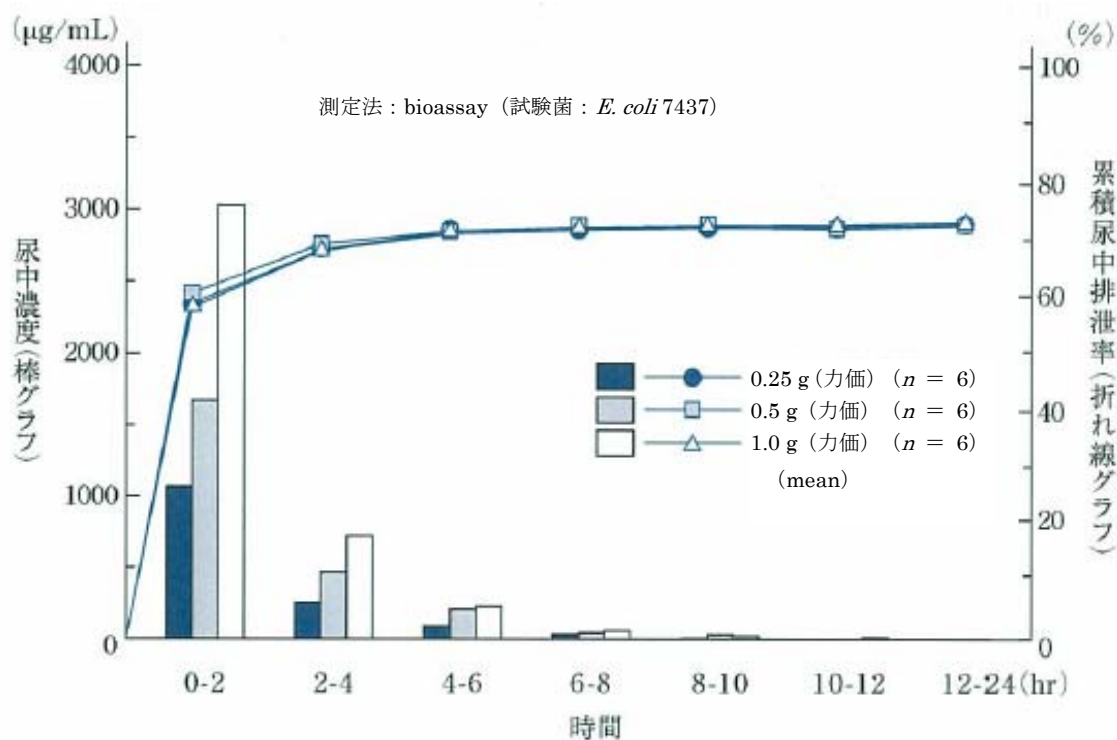
(mean $\pm$ S.D.)

* : $p < 0.05$ (vs ドリペネム単独群, クロスオーバー分散分析)

(2) 排泄率

(3) 排泄速度

健康成人男性各 6 例に 0.25 g (力価) , 0.5 g (力価) 及び 1.0 g (力価) を 30 分かけて点滴静注したとき, 投与開始から 24 時間までの未変化体の累積尿中排泄率は投与量に関係なく, 約 75%であった²¹⁾。



図Ⅶ-11 尿中濃度及び累積尿中排泄率

7. 透析等による除去率

血液透析患者 6 例に 0.5 g (力価) を 1 時間かけて単回点滴静注し, 点滴開始 2 時間後から 4 時間かけて透析したときの未変化体の透析液中回収量は 231 mg (投与量の 46.3%) であった^{*2)}。(海外データ)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(____印：2011 年 4 月改訂)

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（原則禁忌を含む）

【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

（解 説）

β ラクタム系抗生物質に共通する注意事項である。

本剤の成分によるショックの既往歴のある患者への再投与は、重篤な過敏症を引き起こすおそれがある。

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。（「7. 相互作用」の項参照）〕

（解 説）

他のカルバペネム系抗生物質とバルプロ酸ナトリウムの併用により、てんかん発作の増加を認めた症例が報告されている³⁴⁾。

動物試験（ラット）において、本剤がバルプロ酸の抗ペンチレンテトラゾール痙攣作用及びビククリン痙攣作用に及ぼす影響について検討した結果、本剤はバルプロ酸の抗痙攣作用を減弱しなかった^{*11)}。

しかし、動物試験（サル、ラット）において、本剤がバルプロ酸の体内動態に及ぼす影響を検討した結果、統計学的に有意ではないが、本剤との併用によりバルプロ酸の消失が促進し、血中濃度・時間曲線下面積（AUC）が低下する傾向が認められた³⁵⁾。

健康成人男性において本剤とバルプロ酸との薬物相互作用を検討した結果、バルプロ酸単独投与時に比べ本剤併用投与時にバルプロ酸の血清中濃度は低下し、半減期が短縮することが認められた^{*12)}。（57 頁「表Ⅷ－2 バルプロ酸及びバルプロ酸グルクロナイドの薬物速度論的パラメータ」参照）（海外データ）

したがって、他のカルバペネム系抗生物質と同様に、本剤との併用においてバルプロ酸の作用が減弱する可能性が考えられるため、バルプロ酸ナトリウムを投与中の患者には本剤を投与しないこと。

【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

（解 説）

β ラクタム系抗生物質に共通する注意事項である。

問診の結果、本剤による発疹等の過敏症の既往が判明した場合、原則として本剤を投与しない。

やむを得ず投与する場合は、重篤な過敏症が発現する可能性があるため、救急処置のとれる準備をするとともに、投与後は患者の状態を十分に観察すること。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

14 頁「V. 治療に関する項目」の項参照

5. 慎重投与内容とその理由

(1) ドリペナムに関する注意

1) カルバペネム系、ペニシリン系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

(解 説)

カルバペネム系抗生物質に共通する注意事項である。

動物試験（マウス、モルモット）において他の抗菌薬（IPM、ペニシリン G、CET、フロモキシセフ）との免疫学的交差反応を検討した結果、マウスでは認められなかったが、モルモットでは IPM と弱い交差反応性が認められた*¹³⁾。また、化学構造上、ペニシリン系又はセフェム系抗生物質との交差反応の可能性は否定できない。したがって、やむを得ず投与する場合には、慎重に投与するとともに、過敏症状が発現した場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

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

(解 説)

βラクタム系抗生物質に共通する注意事項である。

患者及び家族のアレルギーの既往について詳細に問診し、アレルギー症状を起こしやすい体質を有する患者にやむを得ず投与する場合には、慎重に投与するとともに、過敏症状が発現した場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3) 高度の腎障害のある患者〔血中からの消失が遅延するので、投与量を減らすか、投与間隔をあけて使用すること。（「4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由」及び「VII. 薬物動態に関する項目」の項参照）〕

4) 肝障害のある患者〔肝障害が悪化するおそれがある。〕

(解 説)

表Ⅷ－1 に示したとおり、承認時までの臨床試験において、肝障害のある患者では、ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇等の肝機能検査値異常の発現率が高かった。したがって、肝障害のある患者では肝機能検査値の変動に注意し、慎重に投与すること。

なお、その程度や転帰が問題となるような症例はなかった。

表Ⅷ－1 肝障害の有無別の肝機能検査値異常発現率

		評価例数	肝機能検査値異常	
			発現例数	発現率 (%)
肝障害	なし	718	118	16.4
	あり	72	21	29.2

5) 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 欠乏症があらわれることがあるので観察を十分に行うこと。〕

(解 説)

βラクタム系抗生物質に共通する注意事項である。

ヒトは独自の生合成系でビタミン K を合成できないため，食物から補っているので，経口摂取不良の患者，非経口栄養の患者，全身状態の悪い患者では，潜在的にビタミン K 欠乏状態にある。このような患者に抗生物質を投与すると，腸内細菌叢の変化のためビタミン K 合成が抑制され，その結果ビタミン K 欠乏症状があらわれるおそれがある。ビタミン K 欠乏（出血傾向，プロトロンビン時間延長等）が発現した場合はビタミン K の補充等の適切な処置を行うこと。

6) 高齢者〔「9. 高齢者への投与」の項参照〕

7) てんかんの既往歴あるいは中枢神経障害を有する患者〔痙攣，意識障害等の中枢神経症状が起りやすい。〕

(解 説)

てんかんの既往歴あるいは中枢神経障害は，これら中枢神経症状の発現に関する危険因子になり得るものと考えられるため，このような患者に対する本剤の投与は慎重に行う必要がある。また，やむを得ず投与する場合には，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。

(2) 生理食塩液に関する注意

- 1) 心臓，循環器系機能障害のある患者〔ナトリウムの負荷及び循環血液量を増すことから心臓に負担をかけ，症状が悪化するおそれがある。〕
- 2) 腎障害のある患者〔水分，塩化ナトリウムの過剰投与に陥りやすく，症状が悪化するおそれがある。〕

(解 説)

キット品に添付の生理食塩液に関する注意事項である。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 本剤による**ショック、アナフィラキシー様症状**の発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。
 - 1) 事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。
 - 2) 投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。
 - 3) 投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。
- (2) 発疹等の副作用の発現には特に注意し、症状が発現した時には、他剤に切り替えるなど適切な処置を講じること。なお、継続使用にあたっては、引き続き副作用症状に注意すること。
- (3) 抗菌薬投与時における皮膚反応検査は、アレルギー歴のない不特定多数において薬剤に対するアレルギーの有無を調べる検査法としての有用性は乏しい³⁶⁾。アレルギー歴のある患者への投与等、皮内反応検査の実施が必要となる場合には、実薬を使用して皮内反応検査を実施することが望ましい。なお、皮内反応検査薬は実薬での調製が困難な場合等を想定し、提供するものである。

(解 説)

- (1) 従来、注射用抗生物質等の使用に際して、皮内反応試験はアナフィラキシーショックを予知する目的で行われてきたが、現在、その有用性に関するエビデンスが乏しいことから、アレルギー歴のないすべての患者に実施する意義は十分ではないとされている。
アナフィラキシーショック等に対する安全対策としては、既往歴等について十分に問診を行うとともに、ショック等を早期に発見し、早急な対応をとることが大切である。
- (2) 発疹等の副作用症状が発現した場合には、他剤に切り替えるなど適切な処置を講じる必要があるため注意を記載した。なお、継続使用にあたっては、引き続き同様の副作用症状に注意する必要がある。
- (3) 日本化学療法学会から、アナフィラキシーショック発現予防対策、ショック発現時の救急処置の詳細、アレルギー歴のある患者における皮膚反応試験の実施方法等に関するガイドラインが出されている³⁶⁾。ガイドラインにおいては、皮膚反応試験を行う際には実薬を使用して、ブリックテスト及び皮内反応試験を行うことが望ましいと記載されている。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

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 セレニン等	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。	機序は不明

(解 説)

他のカルバペネム系抗生物質とバルプロ酸ナトリウムの併用によって、てんかん発作の増加を認めた症例が報告されている³⁴⁾。

動物試験（ラット）において、本剤がバルプロ酸の抗ペンチレンテトラゾール痙攣作用及びビククリン痙攣作用に及ぼす影響について検討した結果、本剤はバルプロ酸の抗痙攣作用を減弱しなかった^{*11)}。

しかし、動物（サル、ラット）において、本剤がバルプロ酸の体内動態に及ぼす影響を検討した結果、統計学的に有意ではないが、本剤との併用によりバルプロ酸の消失が促進し、血中濃度・時間曲線下面積（AUC）が低下する傾向が認められている³⁵⁾。

健康成人男性において本剤とバルプロ酸との薬物相互作用を検討したときのバルプロ酸及びバルプロ酸グルコナイドの薬物速度論的パラメータを表Ⅷ－2 に示す。バルプロ酸単独投与時に比べ本剤併用投与時にバルプロ酸の血清中濃度は低下し、半減期が短縮することが認められた^{*12)}。（海外データ）

表Ⅷ－2 バルプロ酸及びバルプロ酸グルコナイドの薬物速度論的パラメータ

		<i>n</i>	C _{max} ^{注1)} (μg/mL)	AUC _{0-τ} ^{注1)} (μg·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
バルプロ酸 単独投与時 (9日目)	バルプロ酸	22	86.1 ± 12.5	840 ± 143	13.4 ± 3.35 ^{注2)}
	バルプロ酸グルコナイド		5.19 ± 1.88	33.4 ± 7.11	—
DRPM 併用投与時 (11日目)	バルプロ酸	22	47.8 ± 6.70	314 ± 62.2	4.49 ± 0.704 ^{注3)}
	バルプロ酸グルコナイド		8.44 ± 1.71	50.1 ± 8.99	—

試験条件：本剤は0.5 g（力価）を1時間かけて1日3回点滴静注（試験開始1日目及び10日目）及び0.5 g（力価）を1時間かけて単回点滴静注（試験開始2日目及び11日目）

バルプロ酸は0.5 gを1日2回経口投与（3日目から12日目）及び0.5 gを単回経口投与（13日目）

注1：反復投与後の値であるが、定常状態での値ではない。

注2：*n* = 14 注3：*n* = 21

測定法：LC/MS/MS

(mean ± S.D.)

したがって、他のカルバペネム系抗生物質と同様に、本剤との併用において、バルプロ酸の作用が減弱する可能性が考えられるため、バルプロ酸ナトリウムを投与中の患者には本剤を投与しないこと。

(2) 併用注意とその理由

該当しない

8. 副作用

(1) 副作用の概要

承認時における安全性評価対象例 835 例中、副作用は 37 例（4.4%）に認められた。主なものは、下痢 6 例（0.7%）、発疹 5 例（0.6%）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例 818 例中、195 例（23.8%）に認められた。主なものは、ALT（GPT）上昇 102 例/806 例（12.7%）、AST（GOT）上昇 78 例/807 例（9.7%）であった。

重症・難治性感染症患者を対象とした 1 回 1.0 g（力価）1 日 3 回投与による臨床試験の安全性評価対象例 101 例中、臨床検査値異常を含む副作用は 42 例（41.6%）に認められた。主なものは、ALT（GPT）上昇 14 例（13.9%）、AST（GOT）上昇 13 例（12.9%）、 γ -GTP 上昇 9 例（8.9%）、下痢 9 例（8.9%）、Al-P 上昇 7 例（6.9%）であった。

(2) 重大な副作用と初期症状

(1) 重大な副作用

- 1) **ショック、アナフィラキシー様症状（頻度不明）**：ショック、アナフィラキシー様症状を起こすことがあるので、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。

（解 説）

「ショック」：国内において、本剤との因果関係を否定できない「ショック」及び「アナフィラキシーショック」の報告が 2 例集積されたことから、「重大な副作用」の項の「アナフィラキシー様症状」に「ショック」を追記し、注意を喚起した。これに伴い、「重大な副作用（類薬）」の項の「ショック」を削除した。代表的な症例の概要を下記に示す。（2009 年 2 月追記）

症例の概要（ショック）

患者		1 日投与量 投与期間	副作用	
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
男・60 代	胆石性膵炎 (なし)	0.25 g（力価） × 2 回 1 日間	投与開始日 (投与中止日)	胆石性膵炎で入院。本剤投与開始
			35 分後	嘔気出現
			40 分後	収縮期血圧 60 mmHg 台（来院時 128/68 mmHg）。呼吸状態：SpO ₂ 82%（入院時 95%）。全身にかゆみあり，膨隆疹出現
			45 分後	SpO ₂ 87%，血圧 70/30 mmHg。注射用メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 250 mg，生理食塩液 100 mL 投与開始。酸素 3 L 投与開始
			60 分後	血圧 100/60 mmHg，SpO ₂ 97%。意識は清明（最初より）。
既往歴			100 分後	血圧 120/70 mmHg，心拍数 90 回/分，SpO ₂ 97%，熱 38.3℃
なし			200 分後	酸素投与中止（ショックが軽快）
併用薬	ナファモスタットメシル酸塩			

「アナフィラキシー様症状」：国内の承認時までの臨床試験及び重症・難治性感染症患者を対象とした1回1.0 g（力価）1日3回投与による臨床試験においてアナフィラキシー様症状に関する副作用症例の報告はないが、海外の臨床試験では1例報告されている。症例の概要を下記に示す。

症例の概要（アナフィラキシー様症状）

患者		1日投与量 投与期間	副作用	
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
女・20代	腎盂腎炎 (背部痛)	0.25 g（力価） × 2回 2日間	投与開始日	腎盂腎炎に対し、本剤 0.25 g（力価）× 2回/日投与開始。塩酸ラニチジンとジクロフェナクナトリウムを併用。
			投与2日目	本剤3回目点滴投与中に気管支痙攣、喘鳴を伴わない咽頭閉塞が発現。 本剤のみ投与中止し、ヒドロコルチゾンとジフェンヒドラミンの投与により、2時間25分後にコントロール。
			中止翌日	咳と発熱が発現し、胸部X線と胸部CT上にて両側性の肺浸潤と胸水あり。クラリスロマイシン療法開始。呼吸困難と胸痛あり。
			中止4日後	ヒドロコルチゾン静脈投与開始し、良好に反応。
			中止5日後	心エコー正常。臨床検査よりコラーゲン関連疾患は否定。
			中止7日後	症状なく、退院。
併用薬	塩酸ラニチジン、ジクロフェナクナトリウム			

2) 偽膜性大腸炎 (0.1 ~ 1%)：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。

(解 説)

国内の承認時までの臨床試験及び重症・難治性感染症患者を対象とした1回1.0 g（力価）1日3回投与による臨床試験において偽膜性大腸炎が発現した症例が3例報告されている。

代表的な症例の概要を60頁に示す。

偽膜性大腸炎は腸管内で *Clostridium difficile* が異常増殖し、これが産生するエンテロトキシンによって引き起こされる偽膜形成を伴う下痢性の腸炎である。治療のポイントは、偽膜性大腸炎の誘因となった抗生物質の投与を直ちに中止することあり、現在のところ、治療薬としてはバンコマイシン塩酸塩散（VCM）の経口投与が有効である^{a)}。

[参 考]

a) 品川長夫：抗菌薬化学療法（嶋田甚五郎・砂川慶介編），1992, pp. 341-347, 文光堂，東京

症例の概要（偽膜性大腸炎 1）

患者		1 日投与量 投与期間	副作用	
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
女・70 代	蜂窩織炎 →最終診断名 ：偽痛風 (消化管出血，便秘)	0.25 g (力価) × 2 回 8 日間	(投与開始 4 日前) (投与開始 3 日前) (投与開始 1 日前) 投与開始日 投与 8 日目 終了 3 日後 終了 4 日後 終了 5 日後 終了 6 日後 終了 8 日後	消化管出血に対し，ランソプラゾール，ゲファルナート，レバミピドを投与開始（21 日間）。 左足に蜂窩織炎発現。 消化管出血は治癒。 蜂窩織炎に対し，本剤 0.25 g (力価) × 2 回/日投与開始。 蜂窩織炎は改善したため，本剤投与終了。軽度の腫脹が残ったため，塩酸セフカペンピボキシル 100 mg × 3 回/日投与開始。 軽い腹痛を伴う下痢症状あり。 39℃の発熱，下痢が持続し血便となる。 便が粘血便となる。偽膜性大腸炎性の診断（糞便の CD チェック及び大腸内視鏡検査による <i>C. difficile</i> の確認）のもと，塩酸セフカペンピボキシル投与中止。 39.3℃の発熱持続のため，塩酸バンコマイシン散服用開始。 発熱は 37℃台に下がり，下痢は改善。 (蜂窩織炎は軽快と増悪を繰り返し，偽痛風と診断。)
併用薬	ランソプラゾール，ゲファルナート，レバミピド，酸化マグネシウム			

症例の概要（偽膜性大腸炎 2）

患者		1 日投与量 投与期間	副作用	
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
男・80 代	院内肺炎 (出血性胃潰瘍，慢性心不全)	0.5 g (力価) × 3 回 11 日間	投与開始日 投与 11 日目 終了 6 日後 終了 7 日後 終了 11 日後 終了 13 日後 終了 19 日後	肺炎に対し，本剤 0.5 g (力価) × 3 回投与開始。 肺炎は治癒したため，本剤投与終了。以後，抗生物質の投与なし。 発熱（38.7℃），呼吸困難，下痢あり。 WBC 13400，CRP 10.9 となり，肺炎の再燃を疑い，ピアペネム投与開始。 腸炎の疑いもあることから，便検査実施。 便検査にて， <i>C.difficile</i> 毒素が陽性であることが判明。 発熱と下痢が続くため，偽膜性大腸炎に対し，塩酸バンコマイシン散服用開始。 下痢改善。
併用薬	フロセミド，ニフェジピン，塩酸ブロムヘキシン			

[参考]

ドリペネムの腸内細菌叢に及ぼす影響

健康成人男性にドリペネム 0.5 g (力価) を 1 日 2 回 6 日間反復投与（30 分間点滴静注）した第 I 相試験において，ヒト腸内細菌叢に及ぼす影響について検討した結果を以下に示す²¹⁾。

- (1) 腸内細菌叢は一過性に *Enterobacteriaceae* spp., *Lactobacillus* spp., *Streptococcus* spp. の減少，*Enterococcus* spp. の増加がみられたが，投与終了 7 日後には投与前の菌数にほぼ回復した。
- (2) 好気性菌及び嫌気性菌の総菌数では，いずれも投与期間中及び投与終了後を通じて大きな変動はみられなかった。

3) **肝機能障害、黄疸（頻度不明）**：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。

（解 説）

国内において、本剤との因果関係を否定できない重篤な肝機能障害が 15 例集積されたことから、「重大な副作用」の項に追記し、注意を喚起した。これに伴い、「重大な副作用（類薬）」の項の「重篤な肝障害」を削除した。代表的な症例の概要を下記及び 62 頁に示す。（2008 年 1 月追記）

症例の概要（肝機能障害 1）

患者		1 日投与量 投与期間	副作用		
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置		
男・70 代	腹膜炎 (S 状結腸癌)	0.25 g (力価) × 3 回 8 日間	投与 6 日前 投与開始日	腹腔鏡補助下 S 状結腸切除術施行 腹膜炎発症。本剤投与開始	
			7 日目	AST (GOT) : 94 IU/L, ALT (GPT) : 74 IU/L, Al-P : 888 IU/L (肝障害発現)	
			8 日目 (投与中止日)	AST (GOT) : 1241 IU/L, ALT (GPT) : 966 IU/L, Al-P : 1339 IU/L と急激な上昇を認め、本剤による 肝障害を疑い、本剤を中止した。 本剤投与中止後、速やかに AST (GOT) , ALT (GPT) は低下	
			中止 13 日後	正常化	
既往歴					
なし					
併用薬	プロポフォール，シベレスタットナトリウム水和物				
臨床検査 の推移		投与 2 日前	投与		投与中止 13 日後
			7 日目	8 日目	
	AST (GOT) (IU/L)	27	94	1241	25
	ALT (GPT) (IU/L)	18	74	966	58
	LDH (IU/L)	225	317	1041	140
	γ-GTP (IU/L)	—	—	—	—
	Al-P (IU/L)	264	888	1339	688
	総ビリルビン (mg/dL)	2.0	0.7	0.8	0.5

症例の概要（肝機能障害 2）

患者		1日投与量 投与期間	副作用			
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置			
男・80代	肺炎 (胃癌)	0.25 g×2回 4日間	投与9日前 投与開始日	胃癌幽門狭窄にて入院 肺炎発症。喀痰増加。38.7度の発熱。セフトリアキソンナトリウム投与中なるも症状悪化のため、本剤の点滴投与に変更		
			投与3日目 投与4日目 (投与中止日) 中止1日後	一時、熱下降するも、再び上昇を認める。 高熱(+)。黄疸認める。この時点で本剤中止し、スルバクタムナトリウムに変更 AST (GOT) : 762 IU/L, ALT (GPT) : 693 IU/L に上昇。肝障害(++)を確認する。(肝障害発現)		
			中止8日後	AST (GOT) : 33 IU/L, ALT (GPT) : 116 IU/L と肝障害の軽快を認める。		
			中止24日後	死亡 死因：胃癌、本剤と死亡の因果関係：なし		
既往歴						
なし						
併用薬	塩酸ラニチジン					
臨床検査 の推移		投与 2日前	投与中止			
			1日後	8日後	15日後	18日後
	AST(GOT) (IU/L)	29	762	33	23	94
	ALT(GPT) (IU/L)	36	693	116	40	147
	LDH (IU/L)	154	631	167	209	176
	γ-GTP (IU/L)	27	57	64	68	95
	Al-P (IU/L)	333	558	430	526	783
	総ビリルビン (mg/dL)	0.4	3.7	1.6	1.9	1.6

- 4) **急性腎不全（頻度不明）**：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。

（解 説）

国内において、本剤との因果関係を否定できない重篤な腎機能障害（急性腎不全を含む）が9例集積されたことから、「重大な副作用」の項に追記し、注意を喚起した。これに伴い、「重大な副作用（類薬）」の項の「急性腎不全」を削除した。代表的な症例の概要を63頁に示す。
(2008年1月追記)

症例の概要（急性腎不全）

患者		1 日投与量 投与期間	副作用		
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置		
女・90 代	敗血症 (褥瘡, 糖尿病, 総胆管結 石症, 貧血, 脱水症)	0.25 g (力価) × 2 回 12 日間	投与 2 日前	当院にてスルバクタムナトリウム・セフォペラゾン ナトリウム 2 g/日投与開始 敗血症と診断し, 本剤投与開始 糖尿病性腎症のため, 腎不全状態に陥ったと考えら れる。(急性腎不全発現) 本剤, スルバクタムナトリウム・セフォペラゾンナ トリウムを中止した。肺水腫となったため呼吸不全 となり, 尿量は 400 mL/日まで低下した。フロセミ ドを増量した。 尿量は徐々に増加し, 肺水腫も改善してきた。呼吸 状態もほぼ安定 急性腎不全の軽快を認める。	
			投与開始日		
			4 日目		
12 日目 (投与中止日)					
中止 3 日後					
17 日後					
既往歴					
なし					
併用薬	スルバクタムナトリウム・セフォペラゾンナトリウム, グリチルリチン・グリシン・システイン, アスコ ルビン酸, 含糖酸化鉄, フロセミド				
臨 床 検 査 の 推 移		投与 126 日前	投与		投与中止 10 日後
			4 日目	12 日目	
	BUN (mg/dL)	6	28	71	57
	血清クレアチニン (mg/dL)	0.5	1.4	1.8	1.6
	血清ナトリウム (mEq/L)	136	137	151	145
	血清カリウム (mEq/L)	3.5	2.3	3.1	2.3
	血清クロール (mEq/L)	93	88	95	87

5) 汎血球減少症, 無顆粒球症, 白血球減少, 血小板減少 (頻度不明) : 汎血球減少症, 無顆粒球症, 白血球減少, 血小板減少があらわれることがあるので, 定期的に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。

(解 説)

「無顆粒球症, 白血球減少」: 国内において, 本剤との因果関係を否定できない無顆粒球症が 3 例, 重篤な好中球減少が 1 例, 重篤な白血球減少が 4 例集積されたことから, 「重大な副作用」の項に「無顆粒球症, 白血球減少」を追記し, 注意を喚起した。これに伴い, 「重大な副作用 (類薬)」の項の「無顆粒球症, 溶血性貧血, 汎血球減少症」から「無顆粒球症」を削除した。代表的な症例の概要を 64 ~ 65 頁に示す。
(2008 年 4 月追記)

症例の概要（無顆粒球症）

患者		1 日投与量 投与期間	副作用				
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置				
男・70 代	肺炎・肺膿瘍 (前立腺癌, 糖尿病, 高血 圧, 癌疼痛)	0.5 g × 2 回 13 日間	(投与 15 日前)	多発骨転移による疼痛・食欲低下のため, 入院。入院時の胸部レントゲンで右肺膿瘍あり。セフトリアキソンナトリウム水和物 2 g/日投与開始			
			(投与 9 日前)	しかし, セフトリアキソンナトリウム水和物投与にても右肺膿瘍の改善認めず。			
			(投与 8 日前)	メロペネム三水和物 1 g/日投与開始			
			投与開始日	ステアリン酸エリスロマイシン 200 mg/日投与開始, 塩酸バンコマイシン 2 g/日投与開始。塩酸バンコマイシンは TDM を行い, 投与量 (1.5 - 2 g/日) を調節。痰培養からは MRSA を検出。左葉に肺炎を併発し改善認めず。			
			11 日目	メロペネム三水和物を中止し, 本剤へ変更。それでも肺炎像の改善なし。			
			13 日目 (投与中止日)	白血球数 1500/mm ³ , 好中球 810/mm ³ と減少もそのまま経過観察			
			中止 2 日後	白血球数 1400/mm ³ , 好中球 80/mm ³ と減少し (無顆粒球症発現), 本剤, 塩酸バンコマイシンを中止。更にレノグラスチム (遺伝子組換え) 100 μg 投与 (2 日間)。イミペネム・シラスタチン (1.0 g/日) 開始			
			3 日後	白血球数 2500/mm ³ , 好中球 0 と減少。レノグラスチム (遺伝子組換え) 500 μg/日へ増量。イミペネム・シラスタチン中止し, セフェピム塩酸塩水和物 (1 - 2 g/日) 開始。なおこの間, 38 度以上の発熱を認めず。またクリーンルームに移動			
			5 日後	白血球数 3000/mm ³ , 好中球 420/mm ³ と改善。クリーン解除。レノグラスチム (遺伝子組換え) を 250 μg/日に減量			
既往歴				白血球数 20600/mm ³ , 好中球 90% と十分に改善。レノグラスチム (遺伝子組換え) 終了			
なし				その後, 好中球減少は認めず。			
併用薬	スピロノラクトン, ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出液, アフロクアロン, メコバラミン, ベシル酸アムロジピン, 塩酸バンコマイシン, ロラタジン, ランソプラゾール, エカベトナトリウム, 酸化マグネシウム, 塩酸オキシコドン, リン酸エストラムスチンナトリウム, ハロペリドール, ロキソプロフェンナトリウム, テブレノン, 塩酸モルヒネ, ステアリン酸エリスロマイシン, メロキシカム, グリメピリド						
臨床検査 の推移		投与 2 日前	投与 11 日目	投与 13 日目	中止 2 日後	中止 3 日後	
	WBC (/mm ³)	11000	1500	1400	2500	3000	
	好中球 (%)	70.5	54.0	6.0	0.0	14.0	
	好酸球 (%)	0.5	3.0	4.0	3.0	0.0	
	リンパ球 (%)	22.5	21.0	38.0	43.0	37.0	
	RBC (× 10 ⁴ /mm ³)	328	280	284	274	285	
	血小板数 (× 10 ⁴ /mm ³)	31.8	18.8	25.0	26.5	23.8	

症例の概要（白血球減少）

患者		1 日投与量 投与期間	副作用			
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置			
男・80 代	腹膜炎 (食道癌，腸 閉塞，MRSA 腸炎)	0.25 g × 3回 6 日間	(投与 14 日前) (投与 12 日前) (投与 10 日前) (投与 1 日前) 投与開始日 6 日目 (投与中止日) 中止 1 日後	食道癌に対し，左開胸開腹下部食道残胃全摘術施行 フロモキシセフナトリウム 2.0 g/日投与開始 (3 日間) 縫合不全・汎発性腹膜炎のため，絶食，シプロフロ キサシン 300 mg/日投与開始 (10 日間) 白血球数 8250/mm ³ ，好酸球 5.6% 改善しないため，本剤投与開始 本剤投与継続		
既往歴			2 日後	朝 白血球数 2680/mm ³ と減少，好酸球 35.4%と上 昇。薬剤性と考え，前日までで本剤投与中止		
なし			3 日後	昼 白血球数 2690/mm ³ ，好酸球 27.5%。経過観察 白血球数 1850/mm ³ ，好酸球 16.8% 白血球数 3910/mm ³ ，好酸球 1.1%と回復を認める。		
併用薬	ヒトインスリン（遺伝子組換え），塩酸ヒドロキシジン					
臨床検査 の推移		投与 1 日前	中止 1 日後		中止 2 日後	中止 3 日後
			朝	昼		
	WBC (/mm ³)	8250	2680	2690	1850	3910
	好中球 (%)	73.3	45.5	47.9	53.0	81.6
	好酸球 (%)	5.6	35.4	27.5	16.8	1.1
	リンパ球 (%)	14.8	12.7	17.5	23.8	10.6
	RBC (× 10 ⁴ /mm ³)	356	374	359	415	302
	血小板数 (× 10 ⁴ /mm ³)	26.1	18.8	17.3	21.7	15.8
	BUN (mg/dL)	26.6	19.9	—	22.7	26.9
	血清クレアチニン (mg/dL)	1.66	1.65	—	1.90	2.18

「汎血球減少症，血小板減少」：国内において，本剤との因果関係を否定できない汎血球減少症が 2 例，重篤な血小板減少が 11 例集積されたことから，「重大な副作用」の項に「汎血球減少症，血小板減少」を追記し，注意を喚起した。これに伴い，「重大な副作用（類薬）」の項の「溶血性貧血，汎血球減少症」から「汎血球減少症」を削除した。代表的な症例の概要を下記及び 67 頁に示す。（2009 年 9 月追記）

症例の概要（汎血球減少症）

患者		1 日投与量 投与期間	副作用					
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置					
女・60 代	骨髄抑制に伴う感染〔病巣不明（不明熱）〕 (中咽頭癌)	0.5 g 4 日間	(投与 45 日前)	中咽頭癌（SCC 左扁桃，T3N2bM0，StageIVA）発症				
				中咽頭癌に対し，CF 療法（シスプラチン＋フルオロウラシル）施行（5 日間），放射線療法（咽頭・頸部，72 Gy/60 fr）開始				
				CF 療法 2 コース目施行（5 日間）				
(11 日前)	白血球数軽度低下（2600/mm ³ ），発熱（38℃台）あり							
	白血球数減少に伴う感染に対し，セフェピム塩酸塩水和物 2 g/日投与開始（3 日間）							
	胸部レントゲンでは異常なく，明らかな感染所見はないが，咽頭粘膜炎あり							
(4 日前)	放射線療法終了							
	白血球数 5500/mm ³ と白血球数上昇傾向							
	CRP 6.8 mg/dL まで上昇，熱型増悪し，セフェピム塩酸塩水和物の効果なしと判断							
(3 日前)	本剤 0.25 g × 2 回/日投与開始							
	汎血球減少発現							
	本剤投与中止							
(2 日前)	G-CSF〔フィルグラスチム（遺伝子組換え）75 μg〕投与開始（6 日間）							
	汎血球減少回復							
既往歴			投与開始日					
なし			4 日目（発現日）					
			(投与中止日)					
			投与中止 10 日後					
併用薬	なし							
臨床検査 の推移			投与		投与開始		投与中止	
			4 日前	2 日前	1 日目	4 日目（発現日）	2 日後	6 日後
	赤血球数 (× 10 ⁴ /mm ³)	—	382	—	270	293	295	
	白血球数 (/mm ³)	2600	5500	5500	1300	1400	8000	
	血小板数 (× 10 ⁴ /mm ³)	28.6	26.9	—	13.4	16.0	19.6	

症例の概要（血小板減少）

患者		1 日投与量 投与期間	副作用			
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置			
男・60 代	消化管穿孔性 腹膜炎 (膵臓癌，消 化管出血，消 化管穿孔，汎 発性腹膜炎)	1.5 g 7 日間	(投与 1 日前) 投与開始日 2 日目 (発現日)	消化管穿孔性腹膜炎発症 本剤 0.5 g × 3 回/日投与開始 血小板減少発現 同時にAST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上 昇, 総ビリルビン上昇発現 上記副作用に対する治療なし		
既往歴			7 日目 (投与終了日)	本剤投与終了		
C 型慢性肝炎, 食道静脈瘤			投与終了 2 日後 7 日後 25 日後	血小板減少回復 AST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上昇回復 総ビリルビン上昇未回復		
併用薬	ランソプラゾール, ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン, モルヒネ塩酸塩水和物					
臨床検査 の推移		投与 1 日前	投与開始		投与終了	
			2 日目 (発現日)	5 日目	2 日後	7 日後
	血小板数 (× 10 ⁴ /mm ³)	20.5	4.4	5.8	16.6	17.0
	赤血球数 (× 10 ⁴ /mm ³)	155	352	396	396	372
	白血球数 (/mm ³)	12410	7310	6290	8290	8730

6) 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) (頻度不明) : 中毒性表皮壊死融解症, 皮膚粘膜眼症候群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。

(解 説)

国内において, 本剤との因果関係を否定できない中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN) が 2 例, 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) が 3 例集積されたことから, 「重大な副作用」の項に「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)」を追記し, 注意を喚起した。これに伴い, 「重大な副作用 (類薬)」の項の「中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群) , 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)」を削除した。代表的な症例の概要を 68 頁に示す。(2009 年 9 月追記)

症例の概要（中毒性表皮壊死融解症）

患者		1 日投与量 投与期間	副作用	
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
女・80 代	緑膿菌性肺炎 (なし)	1.0 g 4 日間	(投与 12 日前) 投与開始日	肺炎発生 痰及び血液培養より緑膿菌検出 本剤 0.5 g × 2 回/日投与開始
		1.5 g 3 日間	5 日目	本剤 0.5 g × 3 回/日に増量
		1.5 g 5 日間	7 日目 (投与終了日) (投与終了 11 日後) 再投与開始日	一時的に改善したため、本剤投与終了 痰から緑膿菌検出。本剤 0.5 g × 3 回/日再投 与開始
			(発現日)	夕方、大腿から体前面に薄い赤色湿疹出現 結膜、口腔粘膜、気道に異常所見なし
			2 日目	発疹やや軽快 (腹部に薄く残るが、大腿はほぼ 消失)
			3 日目	左上肢、両側大腿全体に発疹が目立つようにな る。解熱傾向で、抗生剤の効果が認められたた め投与継続
			5 日目 (投与中止日) 投与中止 1 日後	皮疹増悪、口腔粘膜より出血。本剤投与中止 右頬部、左肩部皮膚剥離。手掌の紅斑内に点状 出血様の赤色斑点多数。一部痂皮様。口唇の易 出血性持続。舌全体に潰瘍、白苔 ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウ ム、ポリエチレングリコール処理人免疫グロブ リン投与
			2 日後	全身に水疱形成、皮膚剥離
			3 日後	皮膚科受診し、劇症型薬疹と診断 熱傷に準じた治療を開始。水疱形成、疼痛 (+) より浅達性Ⅱ度熱傷約 36% として、輸液開始 プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 60 mg/日点滴静注投与開始
			4 日後	混合死菌浮遊液・ヒドロコルチゾン合剤、ワセ リン塗布し医療用不織布にて全身被覆。皮膚剥 離広がる。 尿は出ており今のところ輸液に反応。浮腫 (一)
			6 日後	皮膚剥離約 60%
			7 日後	気管支鏡にて気道粘膜からの出血を確認
		既往歴		8 日後
脳挫傷、びまん性軸索損 傷、外傷性くも膜下出血、 骨盤骨折		9 日後	浸出液多量。上皮化が少しずつ見られる。 プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム 50 mg/日に減量	
		10 日後	酸素化低下 (下顎あえぎ様呼吸)。SpO ₂ 60%。 胸部レントゲン、両側肺野にスリガラス陰影 ステロイド使用中にて易感染性宿主であり、敗 血症性ショックと診断。白血球数 1700/mm ³	
		11 日後	死亡 死因：敗血症性ショック、MRSA肺炎 剖検所見：なし 死因と本剤との因果関係：なし	
併用薬	デメチルクロルテトラサイクリン塩酸塩、ミカファンギンナトリウム、テイコプラニン			

7) 間質性肺炎（頻度不明）：間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、咳嗽、呼吸困難等の異常が認められた場合には速やかに胸部 X 線検査等を実施し、間質性肺炎が疑われる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。

（解 説）

国内において、本剤との因果関係を否定できない間質性肺炎が 7 例集積されたことから、「重大な副作用」の項に「間質性肺炎」を追記し、注意を喚起した。これに伴い、「重大な副作用（類薬）」の項の「間質性肺炎，PIE 症候群」から「間質性肺炎」を削除するとともに副作用名「PIE 症候群」を「肺好酸球増加症（PIE 症候群）」に改め、記載を整備した。代表的な症例の概要を下記に示す。（2009 年 9 月追記）

症例の概要（間質性肺炎）

患者		1 日投与量 投与期間	副作用	
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
男・80 代	肺炎 (糖尿病, 脳 塞栓)	0.5 g 5 日間	(投与 78 日前)	脳塞栓で入院 右片麻痺, 失語を認め, 局所血栓溶解療法を施行したが, 左中大脳動脈領域に広汎な脳梗塞を認め, 寝たきりとなり, リハビリを中心に加療 白血球数 6300/mm ³ , CRP 0.1 mg/dL
			(1 日前)	肺炎発症
			投与開始日	熱発を認め, 本剤 0.25 g × 2 回/日投与開始
			4 日目	解熱したものの, 肺野がスリガラス状で胸水貯留が疑われた。 白血球数 7500/mm ³ , CRP 11.9 mg/dL
			5 日目 (発現日) (投与中止日)	確認のため胸部CT を施行したところ, 両肺野に間質性肺炎を認めた。 本剤との関連を考え, 本剤投与中止
既往歴			投与中止 2 日後	呼吸不全がみられ, メチルプレドニゾロンコハク酸 エステルナトリウム 500 mg/日のパルス療法開始
なし			4 日後	パルス療法終了
			6 日後	白血球数 8100/mm ³ , CRP 5.5 mg/dL
			7 日後	間質性肺炎軽快
			8 日後	胸部 CT で間質性肺炎の改善を確認
併用薬	ヒトインスリン (遺伝子組換え)			

(2) 重大な副作用（類薬）

- 1) **痙攣，意識障害**：他のカルバペネム系抗生物質で，痙攣，意識障害等の中樞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。特に腎障害や中樞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。
- 2) **溶血性貧血**：他のカルバペネム系抗生物質で，溶血性貧血があらわれることが報告されているので，定期的に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。
- 3) **肺好酸球増加症（PIE 症候群）**：他のカルバペネム系抗生物質で，発熱，咳，呼吸困難，胸部 X 線異常，好酸球増多等を伴う肺好酸球増加症（PIE 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，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) **血栓性静脈炎**：他のカルバペネム系抗生物質で，血栓性静脈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，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。

（解 説）

これらの副作用については，本剤の国内の承認時までの臨床試験及び重症・難治性感染症患者を対象とした 1 回 1.0 g（力価）1 日 3 回投与による臨床試験において報告はなかったが，類薬（カルバペネム系抗生物質）で認められていたため，記載している。

(3) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、必要に応じて、減量又は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	0.5 ～ 5%未満	0.5%未満	頻度不明
過敏症 ^{注1}		発疹	そう痒，発熱， 発赤，蕁麻疹	
血液	好酸球増多	顆粒球減少，血小板増多	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	AST（GOT）上昇，ALT（GPT）上昇	LDH 上昇，Al-P 上昇， γ -GTP 上昇，LAP 上昇，ビリルビン上昇		
腎臓			BUN 上昇	血清クレアチニン上昇
消化器		下痢	嘔気，嘔吐，胃不快感，腹痛	食欲不振
精神神経系			しびれ感，振戦	
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		血清カリウム上昇	頭痛，倦怠感，ほてり，注射部位血管痛	電解質異常（血清カリウム，血清ナトリウム，血清クロール）
注 1：症状があらわれた場合には投与を中止すること。				

(解 説)

国内の承認時までの臨床試験及び重症・難治性感染症患者を対象とした1回1.0 g（力価）1日3回投与による臨床試験における副作用及び臨床検査値の異常変動の発現状況に基づき、記載している。

なお、血清クレアチニン上昇、食欲不振、カンジダ症、ビタミン欠乏症は本剤での臨床試験において報告はなかったが、類薬（カルバペネム系抗生物質）では認められており、本剤の投与においても発現する可能性を否定できない。

- ・「過敏症」： β ラクタム系抗生物質による発疹、発熱等の過敏症は、アレルギー性と考えられているので、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^{a)}。
- ・「血液」： β ラクタム系抗生物質による血液障害の発現機序は、アレルギー性と考えられている。好酸球増多はアレルギー疾患にしばしばみられる現象であり、アレルギー機序を想定させる徴候の一つとみなされている³⁷⁾。
- ・「消化器」：消化器障害の発現機序は、消化管に対する直接的な障害作用、アレルギー反応、菌交代現象に原因する障害作用等があり、抗生物質による下痢、軟便等の腸障害は、主として腸内細菌叢の変動による菌交代現象に基づくものと考えられている^{b)}。
- ・「菌交代症」：広域抗生物質を長期連用すると、目的とする病原菌は減少あるいは消失するが、同時に元の感染病巣あるいはその他の部位で耐性菌の異常増殖が起こり、ときには新しい感染症に発展することが知られている^{c)}。
- ・「ビタミン欠乏症」：血液凝固因子のうち、第Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ因子等が生合成過程においてビタミンKを必要とするため、抗生物質投与により腸内細菌叢が乱され、腸内細菌が合成するビタミンKが欠乏すると、経口摂取不良な患者においては出血傾向があらわれることがある^{d)}。また、同様に腸管内で細菌により合成されるビタミンB群（ビタミンB1、B2、B6、ニコチン酸等）が欠乏し、舌炎、口内炎等があらわれることがある。

[参 考]

- a) 村中正治ほか： β -ラクタム系薬，1985, pp. 86-95，南光堂，東京
- b) 大久保 滉ほか：抗菌剤の安全性（ β -ラクタムを中心に），1987, pp. 109-121，診療新社，大阪
- c) 大久保 滉ほか：抗菌剤の安全性（ β -ラクタムを中心に），1987, pp. 139-141，診療新社，大阪
- d) 大久保 滉ほか：抗菌剤の安全性（ β -ラクタムを中心に），1987, pp. 153-163，診療新社，大阪

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1) 承認時

承認時における安全性評価対象例 835 例中、副作用は 37 例（4.4%）に認められた。主なものは、下痢 6 例（0.7%）、発疹 5 例（0.6%）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例 818 例中、195 例（23.8%）に認められた。主なものは、ALT（GPT）上昇 102 例/806 例（12.7%）、AST（GOT）上昇 78 例/807 例（9.7%）であった。

表Ⅷ－2 副作用の発現状況

安全性評価対象例数		835 例
副作用発現例数		37 例
副作用発現件数		45 件
副作用発現率		4.4%

副作用の種類		発現例数	発現率 (%)
皮膚・皮膚付属器障害	蕁麻疹	1	0.1
	そう痒感	1	0.1
	発疹	5	0.6
	皮疹	2	0.2
	薬疹	1	0.1
中枢・末梢神経系障害	振戦	1	0.1
	頭痛	2	0.2
	頭重（感）	1	0.1
	舌しびれ	2	0.2
	手足のしびれ（感）	1	0.1
自律神経系障害	発赤	1	0.1
	血圧低下	1	0.1
消化管障害	嘔気	2	0.2
	嘔吐	2	0.2
	口角炎	1	0.1
	偽膜性大腸炎	2	0.2
	下痢	6	0.7
	口内炎	1	0.1
	舌炎	1	0.1
	舌荒れ	1	0.1
	胃不快感	2	0.2
	便秘	1	0.1
血管（心臓外）障害	四肢冷感	1	0.1
一般的全身障害	発熱	1	0.1
	全身倦怠（感）	2	0.2
	ぼてり	1	0.1
適用部位障害	注射部血管痛	1	0.1
	血管痛	1	0.1

（調査期間：1993 年 10 月～ 2005 年 7 月）

表Ⅷ－3 臨床検査値の異常変動

安全性評価対象例数	818 例
臨床検査値異常発現例数	195 例
臨床検査値異常発現件数	317 件
臨床検査値異常発現率	23.8%

副作用の種類		安全性評価 対象例数	異常変動 発現例数	発現率 (%)
血液学的検査	赤血球減少	813	1	0.1
	ヘモグロビン減少	812	1	0.1
	ヘマトクリット値減少	813	1	0.1
	白血球減少（症）	813	2	0.2
	好中球桿状核減少	348	1	0.3
	好中球分葉核減少	349	2	0.6
	好中球減少	390	3	0.8
	好酸球増多（症）	749	43	5.7
	好塩基球増多（症）	752	2	0.3
	リンパ球増多（症）	743	1	0.1
	単球増多（症）	749	1	0.1
	異型リンパ球	743	1	0.1
	血小板増加	802	5	0.6
血液生化学的検査	AST（GOT）上昇	807	78	9.7
	ALT（GPT）上昇	806	102	12.7
	Al-P 上昇	761	21	2.8
	血清ビリルビン上昇	762	5	0.7
	γ-GTP 上昇	747	24	3.2
	LDH 上昇	685	9	1.3
	LAP 上昇	500	6	1.2
	BUN 上昇	808	1	0.1
	血清カリウム上昇	713	5	0.7
尿検査	尿糖陽性	733	1	0.1
	尿潜血陽性	608	1	0.2

（調査期間：1993 年 10 月～ 2005 年 7 月）

2) 重症・難治性感染症患者を対象とした臨床試験

重症・難治性感染症患者を対象とした1回1.0g（力価）1日3回投与による臨床試験の安全性評価対象例101例中、臨床検査値異常を含む副作用は42例（41.6％）に認められた。主なものは、ALT（GPT）上昇14例（13.9％）、AST（GOT）上昇13例（12.9％）、 γ -GTP上昇9例（8.9％）、下痢9例（8.9％）、Al-P上昇7例（6.9％）であった*³, *⁴。

表Ⅷ－4 副作用の発現状況（重症・難治性感染症患者を対象とした臨床試験）

安全性評価対象例数		101例	
副作用発現例数		42例	
副作用発現件数		90件	
副作用発現率		41.6％	

副作用の種類		発現例数	発現率（％）
胃腸障害	下痢	9	8.9
	悪心	1	1.0
	腹部不快感	1	1.0
	腹痛	1	1.0
全身障害及び投与局所様態	浮腫	1	1.0
	倦怠感	1	1.0
	注入部位紅斑	1	1.0
肝胆道系障害	肝機能異常	5	5.0
	黄疸	1	1.0
感染症及び寄生虫症	偽膜性大腸炎	1	1.0
	敗血症	1	1.0
臨床検査	ALT（GPT）増加	14	13.9
	AST（GOT）増加	13	12.9
	γ -GTP増加	9	8.9
	Al-P増加	7	6.9
	好酸球数増加	4	4.0
	血中LDH増加	3	3.0
	血中ビリルビン増加	2	2.0
	血小板数減少	1	1.0
	血中尿素増加	1	1.0
	血小板数増加	1	1.0
代謝及び栄養障害	電解質失調	1	1.0
	代謝性アルカローシス	1	1.0
神経系障害	傾眠	1	1.0
	意識レベルの低下	1	1.0
腎及び尿路障害	腎機能障害	1	1.0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	喘息	1	1.0
皮膚及び皮下組織障害	発疹	4	4.0
	紅斑	1	1.0
	蕁麻疹	1	1.0

（調査期間：2008年9月～2009年11月）

(5) 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

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【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

【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

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) ドリペネムに関する注意

- 1) カルバペネム系，ペニシリン系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
- 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

重要な基本的注意

- (1) 本剤による**ショック，アナフィラキシー様症状**の発生を確実に予知できる方法がないので，次の措置をとること。
 - 1) 事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお，抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。
 - 2) 投与に際しては，必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。
 - 3) 投与開始から投与終了後まで，患者を安静の状態に保たせ，十分な観察を行うこと。特に，投与開始直後は注意深く観察すること。
- (2) 発疹等の副作用の発現には特に注意し，症状が発現した時には，他剤に切り替えるなど適切な処置を講じること。なお，継続使用にあたっては，引き続き副作用症状に注意すること。
- (3) 抗菌薬投与時における皮膚反応検査は，アレルギー歴のない不特定多数において薬剤に対するアレルギーの有無を調べる検査法としての有用性は乏しい³⁵⁾。アレルギー歴のある患者への投与等，皮内反応検査の実施が必要となる場合には，実薬を使用して皮内反応検査を実施することが望ましい。なお，皮内反応検査薬は実薬での調製が困難な場合等を想定し，提供するものである。

副作用

(1) 重大な副作用

- 1) **ショック，アナフィラキシー様症状（頻度不明）**：ショック，アナフィラキシー様症状を起こすことがあるので，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。

(3) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、必要に応じて、減量又は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	0.5 ～ 5%未満	0.5%未満	頻度不明
過敏症 ^{注1}		発疹	そう痒, 発熱, 発赤, 蕁麻疹	

注1：症状があらわれた場合には投与を中止すること。

フィニバックス皮内反応検査薬

【用法・用量】

添付の生理食塩液 1.3 mL（溶解液・対照液）から 1 mL をとり、フィニバックス皮内反応用を溶解し、300 µg（力価）/mL の試験液を調製する。この液約 0.02 mL を皮内に注射する。また、対照として溶解液・対照液の残りの生理食塩液約 0.02 mL を試験液注射部位から十分離れた位置に皮内注射する。

【判定方法】

1. 判定方法

試験液及び対照液とも下記の基準により判定する。

(1) **判定時間** 注射後 15 ～ 20 分

(2) **判定基準**

- 1) **陽性**：膨疹の直径 10 mm 以上、又は発赤の直径 20 mm 以上又はみみず膨れ
また、下記の場合でも陽性と判定する。
 - a. 試験液の反応が対照と比較して明らかに強い場合
 - b. 膨疹で偽足を認めた場合
 - c. 被験者に著明な自覚症状（不快感、口内異常感、頭痛、顔面潮紅、めまい、耳鳴、しびれ感、発汗等）を認めた場合
- 2) **陰性**：上記陽性の判定基準未満の場合
- 3) **判定不能**：対照液の反応が陽性の場合

2. 処置

- (1) 試験液の判定が陽性であって、対照液の判定が陰性の場合にはフィニバックスの投与を行わないこと。
- (2) 判定不能の場合はフィニバックスの投与を行わないか、あるいは過敏反応に十分注意して投与すること。
- (3) 皮内反応試験の結果が陰性の場合でも、フィニバックス初回投与時は、本人又は両親、兄弟のアレルギー反応既往歴の有無を十分問診し、注意して投与すること。

9. 高齢者への投与

- (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いので、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。

(解 説)

腎機能障害がある場合、排泄機能が低下しているために本剤の血中濃度が高くなり、また体内残留時間も長くなることにより、副作用があらわれるおそれがある。高齢者においては一般に腎機能等の生理機能が低下している場合が多いことから、慎重に投与すること。

44 頁「Ⅶ. 1. (3) 3) 高齢者」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。

(解 説)

承認時までの臨床試験及び重症・難治性感染症患者を対象とした 1 回 1.0 g (力価) 1 日 3 回投与による臨床試験においてビタミン K 欠乏による出血傾向についての報告はないが、βラクタム系抗生物質に共通する注意事項である。

高齢者では経口摂取不良の場合、全身状態の悪い場合があり、潜在的にビタミン K 欠乏状態にある。このような患者に抗生物質を投与すると、腸内細菌叢の変化のためビタミン K 合成が抑制され、その結果ビタミン K 欠乏症状があらわれるおそれがある。ビタミン K 欠乏症状 (出血傾向、プロトロンビン時間延長等) があらわれた場合はビタミン K の補充等の適切な処置を行うこと。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 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。〕

(解 説)

承認時までの臨床試験及び重症・難治性感染症患者を対象とした 1 回 1.0 g (力価) 1 日 3 回投与による臨床試験において妊婦に対する使用経験はなく、ヒトでの妊婦における安全性は確立されていない。動物試験では以下の成績が得られている。

ドリペネムの静脈内投与による生殖発生毒性を検討するため、受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (ラット)、胚・胎児発生に関する試験 (ラット及びウサギ)、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (ラット) を実施した結果、ラット及びウサギの胚・胎児発生に関する試験において高用量群〔それぞれ 1000 mg (力価) /kg/日, 50 mg (力価) /kg/日〕では母動物の体重・摂取量への軽度の影響が、ラットの胚・胎児発生に関する試験において 1000 mg (力価) /kg/日群では分娩への影響 (全児死亡 1 例, 分娩直前の母動物死亡 1 例) が認められた。しかしながら、いずれの試験においても催奇形性は認められず、親動物の交尾能、受胎能、並びに出生児の生存性、発育、形態分化、反射・感覚機能、生殖機能等に異常は認められなかった*14)。

(2) 投与中は授乳を避けさせること。〔動物試験（ラット）で母乳中へ移行することが報告されている。〕

(解 説)

ヒトにおける乳汁中移行に関するデータはないが、下記のとおり動物試験（ラット）において乳汁中に移行することが報告されている。

授乳ラットに $[^{14}\text{C}]$ -ドリペネム 20 mg (力価) /kg を静脈内投与したときの乳汁中放射能濃度は、投与 30 分後に最高濃度に達し、血漿中濃度の約 1/6 であった。その後、乳汁中放射能濃度は血漿や血液に比べ高いレベルで推移し、経時的に減少し、24 時間後には最高値の 1/17 まで低下した^{*6)}。したがって、ヒトにおいても乳汁へ移行する可能性があるので、本剤を投与中は授乳を避けさせること。

11. 小児等への投与

低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

(解 説)

承認時までの臨床試験及び重症・難治性感染症患者を対象とした 1 回 1.0 g (力価) 1 日 3 回投与による臨床試験において低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する使用経験はなく，安全性は確立されていない。

12. 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，クリニテスト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。

(解 説)

β ラクタム系抗生物質に共通する注意事項である。

テストテープ反応を除くベネディクト試薬，フェーリング試薬，クリニテストによる尿糖検査方法は，尿をアルカリ性として加熱することにより発現するブドウ糖の還元作用を利用した呈色反応である。 β ラクタム系抗生物質はアルカリ下での加熱により一部分解し，イオウ基 ($-S-$) が遊離し，ブドウ糖と同様に還元作用を示すようになり，呈色反応に影響を及ぼすと考えられている。

(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)

β ラクタム系抗生物質に共通する注意事項である。

β ラクタム系抗生物質と血漿蛋白が生体内で化学的に結合し，この複合体が非特異的に赤血球に結合するため凝集が起こることから，直接クームス試験では結果を正しく判定できないことがある。

(3) ウロビリノーゲン検査では偽陽性を呈することがあるので注意すること。

(解 説)

健康成人男性 6 例から得られた尿検体に対し、本剤の尿ウロビリノーゲン検査に対する影響を確認した結果、アゾカップリング法では凍結保存尿融解後 24 時間放置した場合のみ、2 例で「陽性」を示したが、Ehrlich のアルデヒド法では凍結保存尿融解後 0 時間、4 時間、24 時間のいずれの時間においても「陽性」を示した症例は認められなかった²¹⁾。

ウロビリノーゲン検査での偽陽性は IPM、PAPM でも観察されており³⁸⁾、薬剤の崩壊産物によると考えられる。

13. 過量投与

該当しない

14. 適用上の注意

(1) **投与経路**：本剤は点滴静脈内注射にのみ使用すること。

(2) **調製方法**：通常、生理食塩液 100 mL を用いて、よく振盪して溶解する。注射用水は溶液が等張とならないため使用しないこと。また、L-システイン及び L-シスチンを含むアミノ酸製剤と配合すると、著しく力価が低下するので、配合しないこと¹⁾。

(解 説)

15 頁「V. 2. ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞1. (1)」参照

(3) **調製時**

- 1) 調製後は速やかに使用すること。なお、やむを得ず保存を必要とする場合でも日局生理食塩液に溶解した場合、室温保存では 8 時間以内に、冷蔵庫保存では 24 時間以内に使用すること。（「IV. 6. 溶解後の安定性」の項参照）
- 2) キット製品の場合は残液は決して使用しないこと。

15. その他の注意

該当しない

16. その他

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」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

1) 安全性及び一般薬理試験（マウス等）

マウス（ddY 系），ラット（SD 系），モルモット（Hartley 系），ウサギ（日本白色種）及びイヌ（ビーグル）を使用して，中枢神経系，心血管系，呼吸系，消化器系，自律神経系・平滑筋，腎・泌尿器系並びに血液に対する作用を検討したが，ドリペネムはいずれの試験においても影響は認められなかった。また，心室再分極に対する影響を評価するために実施した *in vitro* 電気生理学的試験においても，ドリペネムはイヌのプルキンエ線維における活動電位や Human-ether-a-go-go-related gene（HERG）チャンネル発現細胞におけるイオン電流に対して影響を及ぼさなかった^{*15)}。

2) 痙攣誘発に及ぼす影響

① 痙攣誘発作用（マウス）

マウス側脳室内に薬剤を直接投与したとき，ドリペネムは 100 µg の用量まで痙攣を誘発しなかった^{*16)}。

表Ⅸ-1 痙攣誘発作用（マウス）

試験薬剤	投与量 (mg/kg)	<i>n</i>	間代性痙攣発現率 (%)	CD ₅₀ * (µg /mouse)
DRPM	50	10	0	> 100
	100	10	0	

*：50%のマウスで痙攣を誘発した投与量

試験動物：ICR 系マウス

方法：試験薬剤を側脳室内に投与した後，10 分間における間代性痙攣の発現の有無を観察し，痙攣発現率から試験薬剤の CD₅₀ (µg /mouse) を求めた。

② 脳波及び行動に対する作用（ラット）

ラットに薬剤を静脈内投与したとき，ドリペネムは 400 mg/kg の用量まで脳波及び行動に影響を及ぼさなかった^{*16)}。

表Ⅸ-2 脳波及び行動に対する作用（ラット）

試験薬剤	投与量 (mg/kg)	<i>n</i>	脳波	行動
DRPM	100	6	影響なし	影響なし
	200	6	影響なし	影響なし
	400	6	影響なし	影響なし

試験動物：SD 系ラット

方法：試験薬剤を静脈内に投与し，投与後 2 時間にわたって脳波及び行動を観察した。

③ 脳波及び行動に対する作用（イヌ）

イヌの側脳室内に薬剤を直接投与したとき、ドリペネムは 1000 µg の用量まで脳波及び行動に影響を及ぼさなかった*¹⁶⁾。

表IX-3 脳波及び行動に対する作用（イヌ）

試験薬剤	投与量 (µg/dog)	<i>n</i>	脳波	行動
DRPM	100	4	影響なし	影響なし
	300	4	影響なし	影響なし
	1000	4	影響なし	影響なし

試験動物：ビーグル犬

方法：試験薬剤を側脳室内に投与し、投与後 1 時間にわたって脳波及び行動を観察した。

④ GABA 受容体結合阻害作用

痙攣誘発作用と相関するとされる γ-アミノ酪酸（GABA）受容体結合阻害作用を調べたところ、ドリペネムは 10 mmol/L の濃度まで結合阻害作用を示さなかった*¹⁶⁾。

表IX-4 GABA 受容体結合阻害作用

薬剤	[³ H] muscimol の特異的結合率 (%)				IC ₅₀ * (mmol/L)
	適用濃度 0.3 mmol/L	適用濃度 1 mmol/L	適用濃度 3 mmol/L	適用濃度 10 mmol/L	
DRPM	103.93	100.84	99.00	91.67	> 10

*： [³H] muscimol の GABA 受容体への結合を 50%阻害する濃度

方法：マウス脳シナプス膜標本を用いて、 [³H] muscimol の GABA 受容体への結合に及ぼす薬剤の IC₅₀ (mmol/L) を求めた。

(4) 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*¹⁷⁾

表IX-5 単回投与毒性試験

動物種	性	<i>n</i>	投与経路	概略の致死量 (mg/kg)
ラット (SD 系)	雄	6	静脈内	> 2000
	雌	6	静脈内	> 2000
イヌ (ビーグル)	雄	1	静脈内	> 2000
	雌	1	静脈内	> 2000

(2) 反復投与毒性試験*¹⁸⁾

表Ⅸ-6 反復投与毒性試験

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	<i>n</i> (雌雄各)	無毒性量 (mg/kg/日)	成績
ラット (SD系)	1ヵ月	静脈内	100 300 1000	10 10 16*	1000	特記すべき所見なし
	3ヵ月	静脈内	100 300 1000	10 10 16*	300	1000 mg/kg/日：腎臓重量増加(雄)， 軽度の体重増加抑制
イヌ (ビーグル)	1ヵ月	静脈内	125 250 500	3 3 5*	≤ 125	125 mg/kg/日以上：一過性の血性 物混入粘液便(雄) 250 mg/kg/日以上：異常便(粘液 便，軟便，下痢，血便)，腎臓 重量及び肝臓重量増加(雌)， 赤血球数軽度減少，ヘモグロビ ン濃度・ヘマトクリット値軽度 低下 500 mg/kg/日以上：5例中2例が 死亡又は切迫殺(粘液便，下痢， 血便，消化管のびらん・潰瘍等)， 摂餌量の低下及び体重減少
	3ヵ月	静脈内	40 100 250	3 3 6*	100	250 mg/kg/日：粘液便，赤血球数 軽度減少，ヘモグロビン濃度・ ヘマトクリット値軽度低下，脾 臓に軽度のヘモジデリン沈着増 加，大腸粘膜に軽度の炎症性細 胞浸潤(雌1例)

*：回復試験例を含む

(3) 生殖発生毒性試験*¹⁴⁾

表Ⅸ-7 生殖発生毒性試験

試験	動物種	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	成績
受胎能及び着床 までの初期胚発 生に関する試験	ラット (SD系) 雌雄各 <i>n</i> = 24	静脈内	100 300 1000	親動物 一般毒性：1000 生殖毒性：1000 胚・胎児 発生毒性：1000	特記すべき所見なし
胚・胎児発生に 関する試験	ラット (SD系) 雌 <i>n</i> = 35	静脈内	100 300 1000	母動物 一般毒性：300 生殖毒性：300 胎児・出生児 発生毒性：1000	母動物 1000 mg/kg/日：摂 餌量減少，体重増 加抑制，一例が異 常分娩(全児死産)
	ウサギ (日本白色種) 雌 <i>n</i> = 14 ~ 16	静脈内	12.5 25 50	母動物 一般毒性：12.5 生殖毒性：50 胎児 発生毒性：50	母動物 25 mg/kg/日以上： 体重増加抑制 50 mg/kg/日：摂餌 量減少
出生前及び出生 後の発生並びに 母体の機能に関 する試験	ラット (SD系) 雌 <i>n</i> = 18 ~ 20	静脈内	100 300 600 1000	母動物 一般毒性：1000 生殖毒性：1000 出生児 発生毒性：1000	特記すべき所見なし

(4) その他の特殊毒性

1) 遺伝毒性 (マウス等)

細菌を用いた復帰突然変異試験, ほ乳類培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験, ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験において遺伝毒性は認められなかった^{*19)}。

2) 腎毒性 (ウサギ)

ウサギ (日本白色種) に 200, 400 及び 600 mg/kg を単回静脈内投与したところ, 400 mg/kg 以上の投与群で尿糖・尿蛋白陽性, 血漿中尿素窒素及びクレアチニン値の上昇, 皮質尿細管上皮の壊死及び皮質尿細管の拡張が認められた (無毒性量 200 mg/kg)。また, ウサギ (日本白色種) に 200 mg/kg/日を 5 日間反復静脈内投与したところ, 腎障害を示唆する所見は認められなかった^{*20)}。

3) 抗原性 (マウス等)

マウス (BALB/c 系, C3H/He 系) 及びモルモット (Hartley 系) において, ドリペネムをアジュバンドと共に免疫した場合に免疫原性が認められたが, ドリペネムのみの反復投与による免疫の場合には免疫原性は認められなかった。

マウス (BALB/c 系) 及びモルモット (Hartley 系) による抗 DRPM - BGG 血清を用いた PCA 試験においてアレルギー誘発原性が認められた。

マウス (C3H/He 系) 及びモルモット (Hartley 系) による他の抗菌薬 (IPM, ペニシリン G, CET, フロモキシセフ) との免疫学的交差反応性試験において, モルモットで IPM との弱い交差反応性が認められた。

直接クーミス試験 (ヒト赤血球) は, 40 mg/mL の濃度で陰性であった^{*13)}。

4) 局所刺激 (ウサギ)

ウサギ (日本白色種) に, ドリペネムの 0.25, 1.0 及び 2.0% 溶液を静脈内投与, ドリペネムの 1.0% 溶液を筋肉内投与したときの局所刺激性は, 生理食塩液と同程度であった^{*21)}。

5) 肺感染モデルにおける肝機能への影響 (マウス)

感染によるドリペネムの体内動態の変化と肝機能への影響を, マウス (ICR 系) の *S. pneumoniae* 肺感染モデルを用いて検討した。肺感染マウス及び非感染マウスにドリペネム 20 mg/kg を 1 日 2 回 3 日間反復皮下投与したときの最終投与 15 分後の血漿中濃度は, 非感染マウス 18.3 µg/mL, 感染マウス 17.4 µg/mL, 肝臓中の濃度は, 非感染マウス 2.54 µg/g, 感染マウス 2.73 µg/g であり, 両群間に差は認められなかった。一方, 血液化学的検査及び肝臓の病理組織学的検査においても, 両群共肝機能障害を示唆する変化は認められなかった^{*22)}。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤 : フィニバックス点滴用 0.25g 処方せん医薬品^{注1)}

フィニバックスキット点滴用 0.25g 処方せん医薬品^{注1)}

注 1) 注意－医師等の処方せんにより使用すること

有効成分：ドリペネム水和物 該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：外箱等に表示（使用期間 3 年）

（8 頁「IV. 5. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

3. 貯法・保存条件

室温保存（下記「4. 薬剤取扱い上の注意点」の項参照）

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて

該当資料なし

(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

1. キット製品では、下記の点に注意すること。

(1) 製品の品質を保持するため、本品を包んでいる外袋は使用時まで開封しないこと。

(2) 次の場合には使用しないこと。

1) 外袋が破損しているときや溶解液が漏出しているとき。

2) 隔壁の開通前に薬剤が溶解しているとき。

3) 薬剤が変色しているときや、薬剤溶解前に溶解液が着色しているとき。

(3) 容器の液目盛りはおよその目安として使用すること。

2. 生理食塩液溶解時の安定性

11 頁「IV. 6. 溶解後の安定性」の項参照

3. 主な輸液製剤との配合変化

12 頁「IV. 7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）」の項参照

80 頁「VIII. 14. 適用上の注意」の項参照

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

フィニバックス点滴用 0.25 g : 10 瓶（10 mL 容量瓶）

フィニバックスキット点滴用 0.25 g : 10 キット

7. 容器の材質

(1) フィニバックス点滴用 0.25 g (瓶製品)

無色ガラスバイアル

バイアル：ホウケイ酸ガラス

ゴム栓：ブチルゴム

キャップ：ポリプロピレン・アルミニウム

(2) フィニバックスキット点滴用 0.25 g (キット製品)

溶解液部分：ポリエチレン，イソプレンゴム（ゴム栓部）

薬剤部分：ポリエチレン，アルミニウム

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：カルバペネム系注射用抗生物質

9. 国際誕生年月日

2005 年 7 月 25 日（国内開発）

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

表 X-1 承認年月日及び承認番号

	フィニバックス点滴用0.25g	フィニバックスキット点滴用0.25g
承認年月日	2005 年 7 月 25 日	2006 年 3 月 24 日
承認番号	21700AMZ00695000	21800AMZ10345000

11. 薬価基準収載年月日

フィニバックス点滴用 0.25 g：2005 年 9 月 16 日

フィニバックスキット点滴用 0.25 g：2006 年 6 月 9 日

12. 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

一部変更承認年月日：2011 年 4 月 22 日

追加承認された内容

「重症・難治性感染症」の用法及び用量

14 頁「V. 2. 用法及び用量」の項参照

13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

14. 再審査期間

(1) 承認時

8 年：2005 年 7 月 25 日～ 2013 年 7 月 24 日

(2) 用法及び用量の一部変更承認時

4 年：2011 年 4 月 22 日～ 2015 年 4 月 21 日

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

16. 各種コード

表X-2 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
フィニバックス点滴用 0.25 g	1170856010101	6139402D1024	620003113
フィニバックスキット点滴用 0.25 g	1172768010101	6139402G1020	620003794

17. 保険給付上の注意

XI. 文献

(文献請求番号)

1. 引用文献

- 1) フィニバックスの配合変化表
- 2) 上原慎也ほか：日本化学療法学会雑誌，2005, **53** (S-1), 130 200501278
- 3) 松本慶蔵：化学療法の領域，1991, **7** (増刊号)，7 199103062
- 4) 嶋田甚五郎ほか：日本化学療法学会雑誌，2005, **53** (S-1), 143 200501260
- 5) 齊藤 厚ほか：日本化学療法学会雑誌，2005, **53** (S-1), 157 200501261
- 6) 齊藤 厚ほか：日本化学療法学会雑誌，2005, **53** (S-1), 169 200501262
- 7) 齊藤 厚ほか：日本化学療法学会雑誌，2005, **53** (S-1), 185 200501263
- 8) 齊藤 厚ほか：日本化学療法学会雑誌，2005, **53** (S-1), 205 200501264
- 9) 守殿貞夫：日本化学療法学会雑誌，2005, **53** (S-1), 216 200501265
- 10) 守殿貞夫ほか：日本化学療法学会雑誌，2005, **53** (S-1), 230 200501266
- 11) 守殿貞夫ほか：日本化学療法学会雑誌，2005, **53** (S-1), 244 200501267
- 12) 谷村 弘ほか：日本化学療法学会雑誌，2005, **53** (S-1), 260 200501268
- 13) 岡田弘二ほか：日本化学療法学会雑誌，2005, **53** (S-1), 273 200501269
- 14) 三嶋廣繁ほか：日本化学療法学会雑誌，2005, **53** (S-1), 286 200501270
- 15) 馬場駿吉ほか：日本化学療法学会雑誌，2005, **53** (S-1), 293 200501271
- 16) 荒田次郎ほか：日本化学療法学会雑誌，2005, **53** (S-1), 303 200501272
- 17) 大石正夫ほか：日本化学療法学会雑誌，2005, **53** (S-1), 313 200501273
- 18) 佐々木次郎ほか：日本化学療法学会雑誌，2005, **53** (S-1), 323 200501274
- 19) 齊藤 厚ほか：日本化学療法学会雑誌，2005, **53** (S-1), 332 200501275
- 20) 石井良章ほか：日本骨・関節感染症学会雑誌，2005, **19**, 56 200600429
- 21) 中島光好ほか：日本化学療法学会雑誌，2005, **53** (S-1), 104 200501276
- 22) Wajima, T. et al. : ICAAC, 2010 201001804
- 23) 藤村享滋ほか：日本化学療法学会雑誌，2005, **53** (S-1), 57 200501281
- 24) 藤村享滋ほか：日本化学療法学会雑誌，2008, **56** (5), 543 200802823
- 25) 吉田 勇ほか：日本化学療法学会雑誌，2008, **56** (5), 562 200802824
- 26) 三和秀明ほか：日本化学療法学会雑誌，2005, **53** (S-1), 80 200501282
- 27) 西野武志ほか：日本化学療法学会雑誌，2005, **53** (S-1), 32 200501283
- 28) 佐藤剛章ほか：日本化学療法学会雑誌，2005, **53** (S-1), 71 200501285
- 29) 戸塚恭一ほか：日本化学療法学会雑誌，2005, **53** (S-1), 52 200501284
- 30) 黒田直美ほか：日本化学療法学会雑誌，2005, **53** (S-1), 96 200501286
- 31) 中島光好ほか：日本化学療法学会雑誌，2005, **53** (S-1), 124 200501277
- 32) 山野佳則ほか：日本化学療法学会雑誌，2005, **53** (S-1), 92 200501279
- 33) 柴 孝也ほか：日本化学療法学会雑誌，2005, **53** (S-1), 136 200501280
- 34) 厚生省薬務局安全課：医薬品副作用情報 No.137, 1996, pp. 125-128 200501245
- 35) Nakajima, Y. et al. : Drug Metabolism and Disposition, 2004, **32** (12), 1383 200501293
- 36) 齊藤 厚ほか：日本化学療法学会雑誌，2004, **52** (10), 584 200501243
- 37) 大久保 滉：日本臨牀，1985, **43** (春季臨時増刊号)，282 198503544

2. その他の参考文献（社内資料概要）

（文献請求番号）

- | | |
|--|-----------|
| * 1) 社内資料（母集団薬物動態解析） | 201100103 |
| * 2) 社内資料（血液透析患者における薬物動態） | 201100104 |
| * 3) 社内資料（国内第3相試験（高用量・血液内科）） | 201100101 |
| * 4) 社内資料（国内第3相試験（高用量・血液内科以外）） | 201100102 |
| * 5) 社内資料（ドリペネムの臨床分離株に対する最小殺菌濃度，2003） | 200501115 |
| * 6) 社内資料（ドリペネムの各種βラクタマーゼ産生株に対する抗菌力，2003） | 200501116 |
| * 7) 社内資料（効力を裏付けるシュミレーションモデルにおける殺菌作用） | 201100105 |
| * 8) 社内資料（効力を裏付けるシュミレーションモデルにおける耐性獲得試験） | 201100106 |
| * 9) 社内資料（ドリペネムのラット乳汁移行性，2003） | 200501112 |
| * 10) 社内資料（ドリペネムのヒト肝薬物代謝酵素への影響，2003） | 200501113 |
| * 11) 社内資料（バルプロ酸の抗ペンチレンテトラゾル及び抗ビククリン痙攣作用に及ぼすドリペネムの影響，2003） | 200501111 |
| * 12) 社内資料（外国人健康成人におけるドリペネムとバルプロ酸の薬物相互作用） | 201100205 |
| * 13) 社内資料（ドリペネムの抗原性試験，2003） | 200501125 |
| * 14) 社内資料（ドリペネムの生殖発生毒性試験，2003） | 200501122 |
| * 15) 社内資料（ドリペネムの一般薬理及び安全性薬理試験，2003） | 200501117 |
| * 16) 社内資料（ドリペネムの痙攣誘発作用の特徴，2003） | 200501118 |
| * 17) 社内資料（ドリペネムの単回静脈内投与毒性試験，2003） | 200501119 |
| * 18) 社内資料（ドリペネムの反復静脈内投与毒性試験，2003） | 200501120 |
| * 19) 社内資料（ドリペネムの遺伝毒性試験，2003） | 200501121 |
| * 20) 社内資料（ドリペネムの腎毒性試験，2003） | 200501124 |
| * 21) 社内資料（ドリペネムの局所刺激性試験，2003） | 200501126 |
| * 22) 社内資料（肺感染マウスの肝機能に及ぼすドリペネムの影響に関する検討，2003） | 200501127 |

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能・効果，用法・用量は以下のとおりであり，外国での承認状況とは異なる。

効能・効果

<適応菌種>

ドリペネムに感性のブドウ球菌属，レンサ球菌属，肺炎球菌，腸球菌属（エンテロコッカス・フェシウムを除く），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，プロビデンス属，インフルエンザ菌，緑膿菌，アシネトバクター属，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

<適応症>

- 敗血症，感染性心内膜炎
- 深在性皮膚感染症，リンパ管・リンパ節炎
- 外傷・熱傷及び手術創等の二次感染
- 骨髓炎，関節炎
- 咽頭・喉頭炎，扁桃炎（扁桃周囲炎，扁桃周囲膿瘍を含む）
- 肺炎，肺膿瘍，膿胸，慢性呼吸器病変の二次感染
- 複雑性膀胱炎，腎盂腎炎，前立腺炎（急性症，慢性症），精巣上体炎（副睾丸炎）
- 腹膜炎，腹腔内膿瘍
- 胆嚢炎，胆管炎，肝膿瘍
- 子宮内感染，子宮付属器炎，子宮旁結合織炎
- 眼窩感染，角膜炎（角膜潰瘍を含む），眼内炎（全眼球炎を含む）
- 中耳炎
- 顎骨周辺の蜂巣炎，顎炎

用法・用量

通常，成人にはドリペネムとして1回0.25 g（力価）を1日2回又は3回，30分以上かけて点滴静注する。なお，年齢・症状に応じて適宜増減するが，重症・難治性感染症には，1回0.5 g（力価）を1日3回投与し，増量が必要と判断される場合に限り1回量として1.0 g（力価），1日量として3.0 g（力価）まで投与できる。

表XII－1 外国での発売状況

国名	アメリカ								
会社名	Ortho-McNeil-Janssen Pharmaceuticals, inc.								
販売名	Doribax								
剤形・規格	250 mg（力価）バイアル：1 バイアル中ドリペネム水和物 250 mg（力価） 500 mg（力価）バイアル：1 バイアル中ドリペネム水和物 500 mg（力価）								
承認年月日	2007 年 10 月 12 日								
効能・効果	〔適応症〕 複雑性腹腔内感染症及び腎盂腎炎を含む複雑性尿路感染症 〔適応菌種〕 ・ 複雑性腹腔内感染症 <i>Escherichia coli</i>, <i>Klebsiella pneumoniae</i>, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, <i>Bacteroides caccae</i>, <i>Bacteroides fragilis</i>, <i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>, <i>Bacteroides uniformis</i>, <i>Bacteroides vulgatus</i>, <i>Streptococcus intermedius</i>, <i>Streptococcus constellatus</i>, <i>Peptostreptococcus micros</i> ・ 腎盂腎炎を含む複雑性尿路感染症 <i>Escherichia coli</i>（菌血症を伴う場合を含む）, <i>Klebsiella pneumoniae</i>, <i>Proteus mirabilis</i>, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, <i>Acinetobacter baumannii</i>								
用法・用量	・ 18 歳以上の患者に、500 mg（力価）を 8 時間ごとに 1 時間以上かけて静脈内投与する。 ・ 腎機能障害患者における投与量 <table border="1"> <thead> <tr> <th>クレアチンクリアランス (mL/min)</th><th>Doribax の承認用量</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>> 50</td><td>用量調節不要</td></tr> <tr> <td>≥ 30 ～ ≤ 50</td><td>250 mg を 8 時間ごとに 1 時間以上かけて静脈内投与</td></tr> <tr> <td>> 10 ～ < 30</td><td>250 mg を 12 時間ごとに 1 時間以上かけて静脈内投与</td></tr> </tbody> </table>	クレアチンクリアランス (mL/min)	Doribax の承認用量	> 50	用量調節不要	≥ 30 ～ ≤ 50	250 mg を 8 時間ごとに 1 時間以上かけて静脈内投与	> 10 ～ < 30	250 mg を 12 時間ごとに 1 時間以上かけて静脈内投与
クレアチンクリアランス (mL/min)	Doribax の承認用量								
> 50	用量調節不要								
≥ 30 ～ ≤ 50	250 mg を 8 時間ごとに 1 時間以上かけて静脈内投与								
> 10 ～ < 30	250 mg を 12 時間ごとに 1 時間以上かけて静脈内投与								

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報（FDA, オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり，米 FDA，オーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」

(1) 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。〕

(2) 投与中は授乳を避けさせること。〔動物試験（ラット）で母乳中へ移行することが報告されている。〕

	分類
FDA : Pregnancy Category	B (2009 年 10 月)
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	B2 (2011 年 3 月)

参考：分類の概要

FDA : Pregnancy Category

B : Animal reproduction studies have failed to demonstrate a risk to the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in pregnant women OR Animal studies have shown an adverse effect, but adequate and well-controlled studies in pregnant women have failed to demonstrate a risk to the fetus in any trimester.

オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

B2 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals are inadequate or may be lacking, but available data show no evidence of an increased occurrence of fetal damage.

(2) 小児等に関する記載

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりであり，米国及び EMA の SPC とは異なる。

【使用上の注意】「小児等への投与」

低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

出典	記載内容
米国の添付文書 (2009 年 11 月)	Pediatric Use : Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.
EMA の SPC (2010 年 11 月)	Dose in paediatric patients : Doribax is not recommended for use in children below 18 years of age due to a lack of safety and efficacy data.

XIII 備考

その他の関連資料

®：登録商標

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