2023年11月改訂（第18版）

日本標準商品分類番号
876139

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2018（2019年更新版）に準拠して作成

カルバペネム系抗生物質製剤

日本薬局方 注射用ドリペネム

フィニバックス®点滴静注用0.25g
フィニバックス®点滴静注用0.5g
フィニバックス®キット点滴静注用0.25g

FINIBAX® for Intravenous Drip Infusion/Kits

剤形	注射用製剤			
製剤の規制区分	処方箋医薬品[注)] 注）注意－医師等の処方箋により使用すること			
規格・含量	点滴静注用 0.25 g　：1瓶中　ドリペネム水和物 0.25 g（力価） 点滴静注用 0.5 g　：1瓶中　ドリペネム水和物 0.5 g（力価） キット点滴静注用 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（JAN） 洋　名：Doripenem Hydrate（JAN）			
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日		製造販売承認年月日	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
	点滴静注用 0.25 g	2011年6月 7日 （販売名変更による）	2011年11月28日 （販売名変更による）	2005年 9月16日
	点滴静注用 0.5 g	2011年7月11日	2011年 9月22日	2011年11月29日
	キット点滴静注用 0.25 g	2011年6月 7日 （販売名変更による）	2011年11月28日 （販売名変更による）	2006年 6月 9日
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 https://med.shionogi.co.jp/			

本IFは2020年12月改訂の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要　－日本病院薬剤師会－

（2020 年 4 月改訂）

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、ＭＲ）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、ＩＦと略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第２小委員会がＩＦの位置付け、ＩＦ記載様式、ＩＦ記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第３小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会がＩＦ記載要領の改訂を行ってきた。

ＩＦ記載要領 2008 以降、ＩＦはＰＤＦ等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したＩＦが速やかに提供されることとなった。最新版のＩＦは、医薬品医療機器総合機構（以下、ＰＭＤＡ）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品のＩＦの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のＩＦが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「ＩＦ記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IF とは

ＩＦは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

ＩＦに記載する項目配列は日病薬が策定したＩＦ記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体のＩＦは、ＰＭＤＡの医療用医薬品情報検索の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ＩＦを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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ＰＭＤＡの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「Ｖ．５．臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。ＩＦは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、ＭＲ等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがＩＦの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、ＩＦを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目　次

Ⅰ．概要に関する項目 1
1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的特性 2
3. 製品の製剤学的特性 2
4. 適正使用に関して周知すべき特性 2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 2
6. RMP の概要 3
Ⅱ．名称に関する項目 4
1. 販売名 4
2. 一般名 4
3. 構造式又は示性式 4
4. 分子式及び分子量 4
5. 化学名（命名法）又は本質 4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 5
Ⅲ．有効成分に関する項目 6
1. 物理化学的性質 6
2. 有効成分の各種条件下における安定性 7
3. 有効成分の確認試験法、定量法 9
Ⅳ．製剤に関する項目 10
1. 剤形 10
2. 製剤の組成 10
3. 添付溶解液の組成及び容量 11
4. 力価 11
5. 混入する可能性のある夾雑物 11
6. 製剤の各種条件下における安定性 12
7. 調製法及び溶解後の安定性 17
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 18
9. 溶出性 18
10. 容器・包装 18
11. 別途提供される資材類 19
12. その他 19
Ⅴ．治療に関する項目 20
1. 効能又は効果 20
2. 効能又は効果に関連する注意 20
3. 用法及び用量 20
4. 用法及び用量に関連する注意 23
5. 臨床成績 26
Ⅵ．薬効薬理に関する項目 50
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 50
2. 薬理作用 50
Ⅶ．薬物動態に関する項目 66
1. 血中濃度の推移 66
2. 薬物速度論的パラメータ 69
3. 母集団（ポピュレーション）解析 69
4. 吸収 70
5. 分布 70
6. 代謝 72
7. 排泄 74
8. トランスポーターに関する情報 75
9. 透析等による除去率 76
10. 特定の背景を有する患者 76
11. その他 79
Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目 80
1. 警告内容とその理由 80
2. 禁忌内容とその理由 80
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 80
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 80
5. 重要な基本的注意とその理由 81
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 82
7. 相互作用 86
8. 副作用 87
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 106
10. 過量投与 106
11. 適用上の注意 107
12. その他の注意 109
Ⅸ．非臨床試験に関する項目 110
1. 薬理試験 110
2. 毒性試験 110
Ⅹ．管理的事項に関する項目 114
1. 規制区分 114
2. 有効期間 114
3. 包装状態での貯法 114
4. 取扱い上の注意 114
5. 患者向け資材 115
6. 同一成分・同効薬 115
7. 国際誕生年月日 115
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 116
9. 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 116
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 116
11. 再審査期間 117
12. 投薬期間制限に関する情報 117
13. 各種コード 117
14. 保険給付上の注意 117
XI．文献 118
1. 引用文献 118
2. その他の参考文献 119
XII．参考資料 120
1. 主な外国での発売状況 120
2. 海外における臨床支援情報 120
XIII．備考 121
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 121
2. その他の関連資料 121

略語表

略語	略語内容
AUC	血中濃度–時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}12\ hr}$	投与後 0 から 12 時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24\ hr}$	投与後 0 から 24 時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}inf}$	投与後 0 から無限大時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}\tau}$	投与後 0 から投与間隔経過後までの血清中／血漿中濃度–時間曲線下面積
Ccr	クレアチニンクリアランス
CFU	コロニー形成単位
CL	クリアランス
CL_R	腎クリアランス
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute：米国臨床検査標準化協会
C_{max}	最高血漿中濃度
CYP	チトクローム P450
DHP- I	デヒドロペプチダーゼ- I
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
LC/MS/MS	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析
MIC	最小発育阻止濃度
MIC_{50}	50%の菌株の発育を阻止する最小発育阻止濃度
MIC_{90}	90%の菌株の発育を阻止する最小発育阻止濃度
MRSA	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌
PAE	Post-antibiotic Effect
PBP	ペニシリン結合蛋白質
PD	薬力学
PK	薬物動態
$T_{1/2}$（β）	β相の消失半減期
$\%T_{>MIC}$	MIC 以上の濃度を維持する時間の割合
VAP	人工呼吸器関連肺炎
Vss	定常状態分布容積
ABPC	アンピシリン
BIPM	ビアペネム
CAZ	セフタジジム
CET	セファロチン
CTRX	セフトリアキソン
CTX	セフォタキシム
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を目的に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0.25 g（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0.25 g（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0.5 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）まで投与できることとなった。

上記の用法・用量変更に伴う高含量製剤の必要性から、フィニバックス点滴静注用0.5 g（瓶製品）の製造販売承認を2011年7月11日に取得し、同年11月29日に発売した。

なお、「フィニバックス点滴用0.25 g」、「フィニバックスキット点滴用0.25 g」は、医療事故防止対策の一環として、「フィニバックス点滴静注用0.25 g」、「フィニバックスキット点滴静注用0.25 g」への販売名変更のための代替新規承認申請を行い、2011年6月7日に承認された。

本剤は小児においても、成人と同様の適応菌種及び適応症に対して効果が期待でき、カルバペネム系抗生物質が必要な小児の重症感染症においても有用な薬剤になりうると判断し、小児（生後満28日以上16歳未満）における一般感染症及び化膿性髄膜炎を対象とした国内第Ⅲ相小児試験を実施した。その結果、有効性及び安全性が確認され、2012年5月25日、「化膿性髄膜炎」の効能・効果及び「小児」の用法・用量が追加承認された。

初回承認事項について、2005年7月から製造販売後臨床試験、2005年9月から使用成績調査及び特定使用成績調査を実施し、2013年10月に再審査申請を行った結果、2017年12月に医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

「重症・難治性感染症」に関する用法・用量の追加承認について、特定使用成績調査として2011年10月から「1回1 g（力価）1日3回投与に関する調査」を実施し、2015年7月に再審査申請を行った結果、2016年12月に医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

また、「小児」に対する用法・用量及び「化膿性髄膜炎」の効能・効果の追加承認について、特定使用成績調査として2012年11月から「小児に対する調査」を、2013年4月から「成人における化膿性髄膜炎に対する調査」を実施し、2016年8月に再審査申請を行った結果、2017年12月に医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第

3 号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

2. 製品の治療学的特性

(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*〕（「Ⅵ. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照）

(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）（初回承認時）］（「Ⅴ. 5. (7) その他」の項参照）

(3) 重症・難治性感染症に対する 1 回 1.0 g（力価）1 日 3 回投与の有効率は 75.3%（55 例/73 例）であった。（「Ⅴ. 5. (5) 患者・病態別試験」の項参照）

(4) 小児感染症に対する有効率は 97.0%（97 例/100 例）であった（化膿性髄膜炎を含む）。（「Ⅴ. 5. (5) 患者・病態別試験」の項参照）

(5) 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）（初回承認時）］（「Ⅴ. 5. (7) その他」の項参照）

(6) ヒト腎デヒドロペプチダーゼⅠ（DHP-Ⅰ、遺伝子組換え：0.5 unit/mL）を用いて代謝安定性を検討した結果、ドリペネムを 90 分間反応させた後の残存率は 82.4%であり、安定性を示した。〔*in vitro*〕（「Ⅶ. 6. (2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率」の項参照）

(7) 重大な副作用：ショック、アナフィラキシーを起こすことがある。偽膜性大腸炎、肝機能障害、黄疸、急性腎障害、汎血球減少症、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少、溶血性貧血、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、痙攣、意識障害があらわれることがある。（「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有・無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

（2023 年 11 月時点）

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

Ⅱ．名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

フィニバックス®点滴静注用0.25g
フィニバックス®点滴静注用0.5g
フィニバックス®キット点滴静注用0.25g

(2) 洋名

FINIBAX® for Intravenous Drip Infusion/Kits

(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）〔日局〕

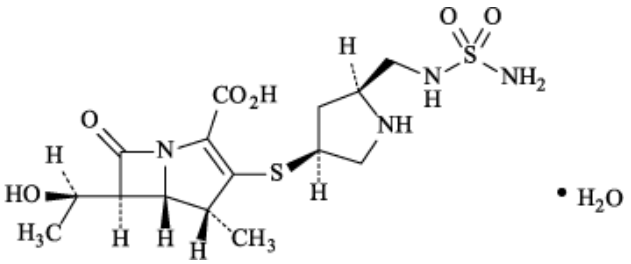
(2) 洋名（命名法）

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：$C_{15}H_{24}N_4O_6S_2$・H_2O
分子量：438.52

5. 化学名（命名法）又は本質

(4*R*,5*S*,6*S*)-6-[(1*R*)-1-Hydroxyethyl]-4-methyl-7-oxo-3-{(3*S*,5*S*-5-[(sulfamoylamino)methyl] pyrrolidin-3-ylsulfanyl}-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid monohydrate

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

一般名：ドリペネム

略　号：DRPM

治験成分記号：S-4661

Ⅲ．有効成分に関する項目

1．物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微黄褐白色の結晶性の粉末である [1]。

光により徐々に微黄褐白色となる [1]。

(2) 溶解性

表Ⅲ－1　溶解性 [1]

（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 18 通則 30 による

(3) 吸湿性

25℃・0～93.7%RH の条件で遮光して 14～15 日間保存後、カールフィッシャー法で水分を測定した。その結果、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。また、25℃・93.7%RH の条件でも水分変化量は＋0.12～＋0.28%であった。以上からドリペネム原薬に吸湿性はないと判断された（3 ロットの成績）。

(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

pKa_1 ＝ 2.8（カルボキシル基）［紫外可視吸光度測定法］

pKa_2 ＝ 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〔α〕$^{20}_{D}$：＋33～＋38°（脱水物に換算したもの 0.25 g、水、25 mL、100 mm）[1]。

pH：4.5～6.0（0.3 g/水 30 mL）[1]。

水分：4.0～5.0%（0.3 g、容量滴定法、逆滴定）[1]。

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年間は規格内であった。（「表Ⅲ－3　有効成分の安定性（長期保存試験）」参照）

(1) 苛酷試験

表Ⅲ－2　有効成分の安定性（苛酷試験）

（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	1ヵ月	6ヵ月
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；高速液体クロマトグラフィー（HPLC）

（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ヵ月	3ヵ月
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

（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ヵ月	3ヵ月
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。	微黄褐白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

（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ヵ月	3ヵ月
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。	微黄褐白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

（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 ヵ月	24 ヵ月
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 注	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
注：「Ⅳ. 5. 混入する可能性のある夾雑物」の項参照

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、定量法

(1) 確認試験法

日局「ドリペネム水和物」の確認試験法 [1]

1) 紫外可視吸光度測定法

参照スペクトルと同一波長のところに同様の強度の吸収を認める。

2) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

標準品又は参照スペクトルと同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

(2) 定量法

日局「ドリペネム水和物」の定量法 [1]

液体クロマトグラフィー

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

本剤は無菌原薬の粉末充てんにより製する点滴静注用注射剤である。

(2) 製剤の外観及び性状

表Ⅳ－1　製剤の外観及び性状

販売名	**フィニバックス 点滴静注用0.25g**	**フィニバックス 点滴静注用0.5g**	**フィニバックスキット 点滴静注用0.25g**注
性状・剤形	白色～微黄褐白色の結晶性の粉末である。（注射剤）（粉末充てん品）	白色～微黄褐白色の結晶性の粉末である。（注射剤）（粉末充てん品）	白色～微黄褐白色の結晶性の粉末である。（注射剤）（粉末充てん品）

注：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

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

表Ⅳ－2　製剤の物性

販売名	**フィニバックス 点滴静注用0.25g**	**フィニバックス 点滴静注用0.5g**	**フィニバックスキット 点滴静注用0.25g**注
pH	4.5 ～ 6.0 10 mg（力価）/mL 水溶液	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 5 mg（力価）/mL 生理食塩液	約 1 2.5 mg（力価）/mL 生理食塩液

注：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

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

表Ⅳ－3　有効成分（活性成分）の含量

販売名	**フィニバックス 点滴静注用 0.25g**	**フィニバックス 点滴静注用 0.5g**	**フィニバックスキット 点滴静注用 0.25g**
有効成分	1 瓶中 ドリペネム水和物 0.25 g（力価）	1 瓶中 ドリペネム水和物 0.5 g（力価）	1 キット中 ドリペネム水和物 0.25 g（力価）

(2) 電解質等の濃度

フィニバックスキット点滴静注用 0.25g では、添付溶解液の日局生理食塩液中に 15.40 mEq（354.04 mg）の Na を含有

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

表Ⅳ－4　添付溶解液の組成及び容量

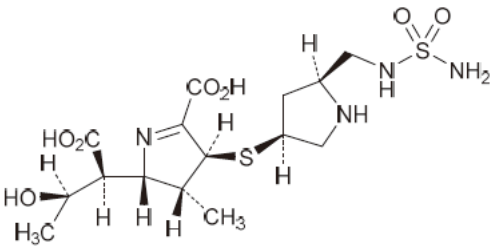
販売名	フィニバックス 点滴静注用0.25g	フィニバックス 点滴静注用0.5g	フィニバックスキット 点滴静注用0.25g注
添付溶解液	―	―	1キット中 日局生理食塩液 100 mL

注：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

4. 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。

5. 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）

6. 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静注用 0.25g（瓶製品）

1) 苛酷試験

表Ⅳ－5　製剤の安定性（苛酷試験）＜瓶製品（0.25 g）＞

（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－6　製剤の安定性（長期保存試験）＜瓶製品（0.25 g）＞

（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 ヵ月	36 ヵ月
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	適合
			IR	適合	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 注	0.18	0.31	0.39
			総量	0.18	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	0.9	3.5	3.8
			25 μm 以上	0.1	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	99.7	100.9
			円筒平板法	100.1	101.1	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）

注：「Ⅳ. 5. 混入する可能性のある夾雑物」の項参照

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－7　製剤の安定性（加速試験）＜瓶製品（0.25 g）＞

（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 ヵ月	6 ヵ月
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	100.6	100.8
			円筒平板法	100.1	100.9	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) フィニバックス点滴静注用 0.5g（瓶製品）

1) 苛酷試験

表Ⅳ－8　製剤の安定性（苛酷試験）＜瓶製品（0.5 g）＞

（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
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、わずかに特異なにおいがあった。
		pH	5.3	5.3
		含量*（%）	99.7	100.2

＊：表示含量に対する含量（%）、測定法；HPLC

古家喜弘ほか：塩野義製薬分析化学センター内報告（2011）

2) 長期保存試験

表Ⅳ－9　製剤の安定性（長期保存試験）＜瓶製品（0.5 g）＞

（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 ヵ月	36 ヵ月
25℃ 60%RH 遮光	瓶＋紙箱	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		5.3	5.3	5.2
		溶状		無色澄明	無色澄明	無色澄明
		類縁物質	DP-1 注（%）	0.10	0.22	0.30
			その他の個々の類縁物質の最大量（%）	< 0.05	< 0.05	< 0.05
			総量（%）	0.10	0.22	0.30
		水分（%）		4.4	4.5	4.5
		不溶性異物		澄明で、明らかに認められる不溶性異物を含まなかった。	澄明で、明らかに認められる不溶性異物を含まなかった。	澄明で、明らかに認められる不溶性異物を含まなかった。
		不溶性微粒子（個/瓶）	10 μm 以上	適合	適合	適合
			25 μm 以上	適合	適合	適合
		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*（%）		100.6	99.1	99.0

＊：表示含量に対する含量（%）、測定法；HPLC

注：「Ⅳ. 5. 混入する可能性のある夾雑物」の項参照

古家喜弘ほか：塩野義製薬分析化学センター内報告（2011）

3) 加速試験

表Ⅳ－10　製剤の安定性（加速試験）＜瓶製品（0.5 g）＞

（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 ヵ月	6 ヵ月
40℃ 75%RH 遮光	瓶＋紙箱	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、わずかに特異なにおいがあった。
		pH	5.3	5.2	5.2
		含量* （%）	100.6	99.2	99.9

＊：表示含量に対する含量（%）、測定法；HPLC

古家喜弘ほか：塩野義製薬分析化学センター内報告（2011）

(3) フィニバックスキット点滴静注用 0.25g（キット製品）

1) 苛酷試験

表Ⅳ－11　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－12　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 ヵ月	24 ヵ月	36 ヵ月
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 注	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

注：「Ⅳ. 5. 混入する可能性のある夾雑物」の項参照

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－13　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 ヵ月	6 ヵ月
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）

7. 調製法及び溶解後の安定性

(1) 調製法

1) フィニバックス点滴静注用 0.25g、0.5g

「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照

2) フィニバックスキット点滴静注用 0.25g

「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照

(2) 溶解後の安定性

表Ⅳ－14　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
0.25 g 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

鷲見　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）

表Ⅳ－15　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・蛍光灯下					
			溶解直後	4 時間	8 時間	12 時間	24 時間	32 時間
0.5 g 瓶製品	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	微黄色澄明	微黄色澄明
		pH	5.24	5.06	4.91	4.85	4.73	4.70
		含量*（%）	96.9	95.7	94.0	93.5	88.0	84.3

試験項目	5℃・遮光						
	溶解直後	4 時間	12 時間	24 時間	48 時間	72 時間	96 時間
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
pH	5.24	5.20	5.12	5.10	4.97	4.87	4.88
含量*（%）	94.5	95.1	94.2	93.8	92.6	92.1	90.9

＊：表示含量に対する含量（%）、測定法；HPLC

谷野忠嗣ほか：塩野義製薬製剤研究センター内報告（2011）

（「ⅩⅢ. 2. その他の関連資料」の項参照）

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

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：FBX-D-5（J1）改訂年月 2021 年 6 月作成 [2]」参照）

(1) 溶解方法

0.25 g 製剤あるいは 0.5 g 製剤 1 瓶を各輸液に溶解した。

(2) 保存条件：25℃・60%RH、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－16 に示す。

（「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照）

表Ⅳ－16　主な輸液製剤との配合変化

輸液製剤		含量*（%）		
名称	配合量	フィニバックス瓶製品	8 時間保存後	24 時間保存後
大塚糖液5%	100 mL	0.25 g	97	90
KN1号輸液	500 mL	0.25 g	96	91
		0.5 g	98	93
KN3号輸液	500 mL	0.25 g	95	88
		0.5 g	96	89
アクチット輸液	500 mL	0.25 g	97	92
		0.5 g	97	90
ヴィーンD輸液	500 mL	0.25 g	96	90
		0.5 g	97	89
キリット注5%	300 mL	0.25 g	98	94
		0.5 g	98	94
フィジオゾール3号輸液	500 mL	0.25 g	95	85
		0.5 g	96	85
ラクテックG輸液	500 mL	0.25 g	93	79
		0.5 g	93	81
ポタコールR輸液	500 mL	0.25 g	93	80
		0.5 g	93	81

＊：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）

戸谷貴行ほか：塩野義製薬製造本部部内報告（2005）

薬剤の販売名は 2020 年 2 月時点での各社添付文書を参考とした。

使用に際しては各社最新の電子添文を確認すること。

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

〈フィニバックス点滴静注用 0.25g〉

10 瓶［0.25 g×10］

〈フィニバックス点滴静注用 0.5g〉

10 瓶［0.5 g×10］

〈フィニバックスキット点滴静注用 0.25g〉

10 キット［1 キット（日局生理食塩液 100 mL を含む）×10］

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

1) 瓶製品

バイアル：ガラス

ゴム栓：ゴム

キャップ：ポリプロピレン・アルミニウム

2) キット製品

溶解液部分：ポリエチレン、ゴム（ゴム栓部）

薬剤部分：ポリエチレン、アルミニウム

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

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、プロビデンシア属、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、骨髄炎、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、化膿性髄膜炎、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. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能・効果に関連する注意

〈咽頭・喉頭炎、扁桃炎（扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む）、中耳炎〉

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

（解　説）

「効能・効果に関連する使用上の注意」の項に抗菌薬の適正使用に関する注意を追記

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知『抗微生物薬の「使用上の注意」の改訂について』を受け、「抗微生物薬適正使用の手引き第二版」[3]（厚生労働省健康局結核感染症課編）に基づき、抗微生物薬の適正使用がなされるよう注意喚起を図った。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

通常、小児にはドリペネムとして1回20 mg（力価）/kgを1日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40 mg（力価）/kgまで増量することができる。ただし、投与量の上限は1回1.0 g（力価）までとする。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

1) 初回承認時

基礎的検討と臨床的検討より、以下の成績が得られた。

・ドリペネム（DRPM）の1回0.25 g 1日2回投与により、94.0%（439例/467例）の高い有効率が示され、呼吸器感染症及び複雑性尿路感染症を対象とした2つの比較試験（R143R、R143U）において、DRPM（1回0.25g 1日2回）は、メロペネム（MEPM）（1回0.5 g 1日2回）と同等の効果を有することが示された。

・一般臨床試験（R142A、R142C、R142D、R142E、R142F、R143J、R143K、R143L、R143M、R143N、R143E、R143A、R1431）における1日投与回数別・1日投与量別の分布、有効性及び安全性を勘案して、年齢・症状に応じて適宜増減することにより、患者状態と原因菌を考慮した治療を行うことが可能になることが示された。

・通常用量には、基礎的検討結果と緑膿菌感染例における臨床試験成績より、緑膿菌に対する抗菌活性が既存のカルバペネム系抗生物質に比べて最も強いという特徴を医療の場にてより一層生かすために、1回0.25 g 1日2回投与に加えて、1回0.25 gを3回投与する用法・用量の必要性が示された。

・重症・難治性感染症に対しては、基礎的検討と重症・難治性感染症における臨床試験成績（R143A、R1431）より、1回0.5 g 1日3回の必要性が示された。

・安全性に関しては、発現した副作用（症状）、副作用（臨床検査値）は、これまでに既存のβラクタム系抗生物質において発現が認められているような事象であり、用法・用量による大きな違いはみられなかった。また、イミペネム／シラスタチン（IPM／CS）で懸念される痙攣の発現はなかった。

以上より、DRPMの用法・用量を、「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、30～60分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、投与量の上限は、1回量として0.5 g（力価）、1日量として1.5 g（力価）までとする。（2005年7月25日初回承認時点）」と設定した。

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

カルバペネム系抗生物質は、幅広い抗菌スペクトルを有し、中等症以上の感染症の治療に有用な薬剤と位置づけられている。しかし、カルバペネム系抗生物質であっても、重症・難治性の感染症に対する治療は難渋することが多く、MEPM、パニペネム（PAPM）、イミペネム（IPM）の既承認の用法・用量（最大2 g/日）による重症・難治性感染症に対する有効率はいずれも60%前後[4] [5] [6]との報告がある。通常、感染症の治療開始時に原因菌を特定してその感受性を確認することは容易ではないが、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、先行薬が影響したりすることから、特にこれらの確認が難しいとされる。こうした状況から、成人院内肺炎診療ガイドライン[7]で推奨されるように、原因菌が不明あるいは薬剤感受性が不明の場合は、低感受性菌と考え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。このような背景から、重症・難治性の感染症の治療に際して、医療現場におけるカルバペネム系抗生物質に対する高用量使用の要望は強い[8]。

そこで、2006年臨床分離株に対するDRPMの最小発育阻止濃度（MIC）分布と重症・難治性の感染症の原因菌に対するDRPMのMIC分布との比較から、DRPMの高用量使用の必要性について検討した。DRPM適応菌種に限定した2006年臨床分離株（1875株）のMICに基づ

き、それぞれのMICまでの累積頻度を算出した（「表Ⅴ－1　本剤の適応菌種に限定した臨床分離株及び重症・難治性感染症の原因菌の各MICまでの累積頻度」参照）。また、重症・難治性の感染症の原因菌として、敗血症における原因菌とその分離頻度の報告[9]及び人工呼吸器関連肺炎（VAP）における原因菌とその分離頻度の報告[10]からDRPMの適応菌種に限定して分離頻度を算出し直した上で、同様に累積頻度を算出した（「表Ⅴ－1　本剤の適応菌種に限定した臨床分離株及び重症・難治性感染症の原因菌の各MICまでの累積頻度」参照）。2006年臨床分離株のうち、96.3%がDRPMに対して2 μg/mL以下のMICを示した。薬物動態／薬力学（PK／PD）の観点から、既承認の用法・用量（最大0.5 g×3回/日）によって、2 μg/mL以下の原因菌による感染症患者に対しては治療が可能であることから、多くの感染症患者に対して適切な治療が行えると考えている。

これに対し、重症・難治性感染症患者の原因菌では、感受性が低下した株の割合が増え、MIC分布が高濃度側にシフトした。2006年臨床分離株でMICが2 μg/mL以下の株が占めた累積頻度と同じ累積頻度までを治療可能にするためには、MICが4 μg/mLの株を治療可能にする必要があった。そこで、MICが4 μg/mLのような感受性が低下した原因菌の感染症患者に対して適切な治療が行える用法・用量として、既承認用法・用量の2倍量にあたる1 g×3回/日の用法・用量が必要であると考えた。

表Ⅴ－1　本剤の適応菌種に限定した臨床分離株及び重症・難治性感染症の原因菌の各MICまでの累積頻度

	累積頻度（%）				
MIC	0.5 μg/mL	1 μg/mL	2 μg/mL	4 μg/mL	8 μg/mL
2006年臨床分離株 a)（1875株）	88.6	90.6	96.3	98.0	99.5
重症・難治性感染症（敗血症）の原因菌 b)（1082株）	76.9	81.0	90.0	95.4	98.1
重症・難治性感染症（VAP）の原因菌 c)（1517株）	84.8	88.3	93.7	97.1	98.6

2006年臨床分離株での2 μg/mLまでの累積頻度と同程度以上の場合を網掛けで示した。
a) メチシリン耐性ブドウ球菌属、*C. difficile*、*H. parainfluenzae*を除く
b) a) からメチシリン感性コアグラーゼ陰性ブドウ球菌属、*S. pyogenes*、*S. agalactiae*、*S. pneumoniae*、*K. oxytoca*、*P. mirabilis*、*P. vulgalis*、*Providencia spp.*、*C. freundii*、*E. aerogenes*、*H. influenzae*、*M. catarrhalis*、*Acinetobacter spp.*を除く
c) a) から*M. morganii*、*Providencia spp.*を除く

1 g×3回/日投与の妥当性について、基礎的検討としてPK／PDの観点からの考察及びシミュレーションモデルにおける検討を行い、更に臨床的検討として第3相高用量試験（R1434）で有効、安全性及び薬物動態について検討し、1 g×3回/日の用法・用量を設定した。

3) 小児に対する用法・用量の一部変更承認時

① 通常用量（20 mg/kg×3回/日）

20 mg/kg×3 回/日では、モンテカルロシミュレーションによる検討で小児の感染症の主要な原因菌のMIC分布に対して目標値〔MIC以上の濃度を維持する時間の割合（$\%T_{>MIC}$）：40%〕の達成率が90%以上を確保した。また、R1433試験の母集団平均薬物動態パラメータを用いて予測した母集団平均血漿中濃度推移から、20 mg/kg×3回/日投与により、小児の感染症のほとんどの原因菌に対して maximum effect を得るために必要な$\%T_{>MIC}$が確保できると考えた。更に、R1433試験の母集団平均薬物動態パラメータから算出した$\%T_{>MIC}$は、20 mg/kg×3回/日投与により、MICが2 μg/mLの菌に対しても40%以上となった。

これらのことから、20 mg/kg×3回/日投与により、確実な治療効果が見込まれると考えた。

このPK／PDの観点からの考察に加え、R1433試験では、20 mg/kg×3回/日の安全性評価例数は100例中95例、有効性評価例数は95例中92例で、圧倒的に症例数が多く根拠データが豊富なことを考慮し、20 mg/kg×3 回/日を小児感染症患者の通常用量として設定することが妥当と考えた。

② 最大用量（40 mg/kg×3回/日）

R1433試験では、30 mg/kg×3回/日又は40 mg/kg×3回/日投与により化膿性髄膜炎に対する有効性及び安全性を確認できた。よって、40 mg/kg×3 回/日を小児感染症患者の最大用量として設定することが妥当と考えた。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法・用量に関連する注意

7.1 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。[9.2.1、16.6.1参照]

腎機能正常者の1日投与量に対応するCcr別の1日投与量の目安

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

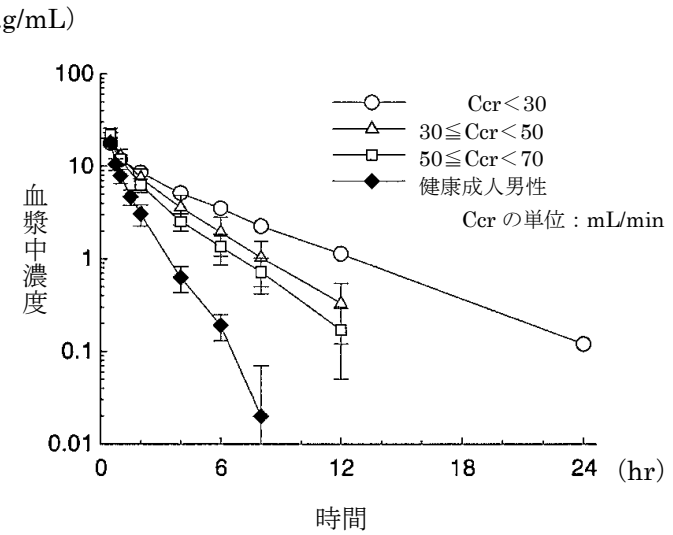
※1：1.0 g×3回投与は避けることが望ましい。

※2：低体重患者では安全性に留意し、慎重に投与すること。

（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。次頁の表Ｖ－2に腎機能障害患者12例、健康成人男性6例に本剤0.25 g（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[11]。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。

「Ⅶ. 10. (1) 腎機能障害患者」の項参照



図Ｖ－1　腎機能障害患者における血漿中濃度推移〔0.25 g（力価）30分単回点滴静注〕

表Ｖ－2　腎機能障害患者における薬物動態パラメータ〔0.25 g（力価）30 分単回点滴静注〕

		例数	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}24\,hr}$ (μg・hr/mL)	$T_{1/2}$（β） (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

C_{max}：最高血漿中濃度　　（平均値±標準偏差）
$AUC_{0\text{-}24\,hr}$：投与後 0 から 24 時間までの血漿中濃度−時間曲線下面積
$T_{1/2}$（β）：β相の消失半減期
Ccr の単位：mL/min
注：$AUC_{0\text{-}12hr}$；投与後 0 から 12 時間までの血漿中濃度−時間曲線下面積
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 [12]。
Ccr 別の 1 日投与量ごとの曝露量〔1 日あたりの血漿中濃度−時間曲線下面積（AUC）〕を表Ｖ－3 に示す。

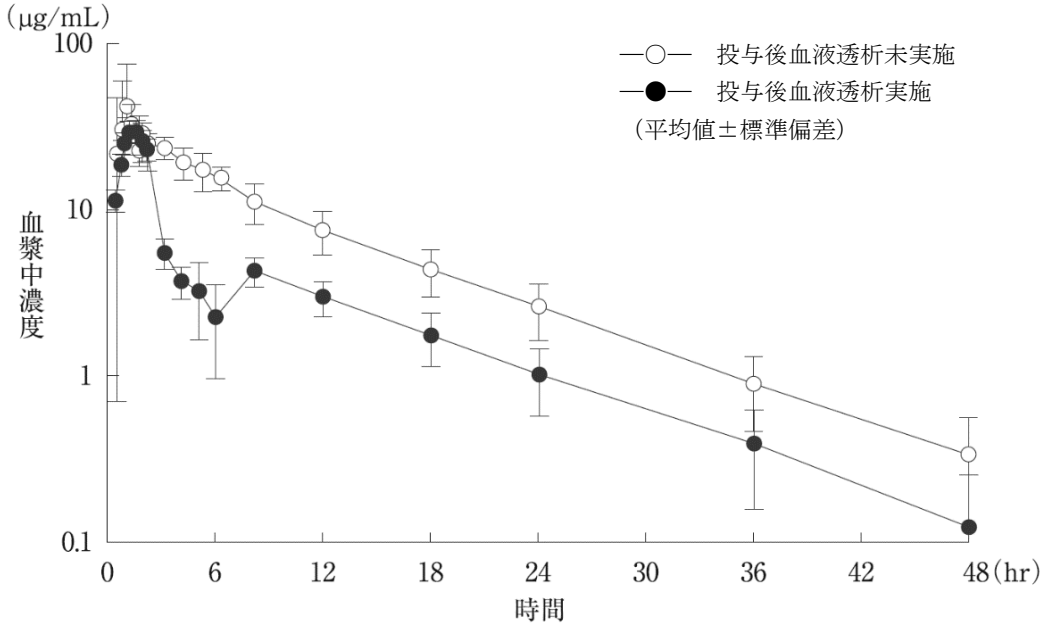
表Ｖ－3　Ccr 別の 1 日投与量ごとの 1 日あたりの AUC（定常状態）注

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
Ccr≧105	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)

注：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薬物動態パラメータを図Ｖ－2 及び表Ｖ－4 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 [13]（外国人によるデータ）。

「Ⅶ. 9. 透析等による除去率」の項参照



図Ｖ－2　単回投与時の血漿中濃度〔血液透析患者、0.5 g（力価）1 時間単回点滴静注〕

表Ｖ－4　薬物動態パラメータ〔血液透析患者、0.5 g（力価）1 時間単回点滴静注〕

記号	群	例数	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (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

$AUC_{0\text{-}inf}$：投与後 0 から無限大時間までの血漿中濃度–時間曲線下面積　　（平均値±標準偏差）
測定法：液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析（LC/MS/MS）

7. 用法・用量に関連する注意

7.2 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 [14]］

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。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

1) 初回承認時

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－5　臨床データパッケージ

試験の種類	試験名（試験番号）	対象	実施国	投与方法	有効性	安全性	薬物動態	試験デザイン
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］（R141A）	健康成人 28 例	日本	単回 反復	－	◎	◎	単一施設、プラセボ対照、無作為化、二重盲検比較法
有効性及び安全性試験	第Ⅲ相高用量試験（R1434）	重症・難治性感染症患者 101 例	日本	反復	◎	◎	◎	多施設共同、オープンラベル
	海外高用量非盲検比較試験（DORI-INI-2001）	外国人 VAP 64 例、複雑性腹腔内感染症患者 82 例	米国他	反復	○	○	－	多施設共同、オープンラベル、実薬対照、無作為化
	海外高用量オープンラベル試験（DORI-INI-2002）	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、VAP 及び療養型施設関連肺炎患者 185 例	米国他	反復	○	○	－	多施設共同、オープンラベル

◎：評価資料、○：参考資料、－：非検討若しくは評価の対象とせず

3) 小児を対象とした臨床試験

表Ⅴ－6　臨床データパッケージ

試験の種類	試験名（試験番号）	対象	実施国	投与方法	有効性	安全性	薬物動態	試験デザイン
有効性及び安全性試験	第Ⅲ相小児臨床試験（R1433）	小児感染症患者 107 例（28 日齢～16 歳未満の一般感染症 100 例、化膿性髄膜炎 7 例）	日本	反復	◎	◎	◎	多施設共同、オープンラベル
薬物動態及び初期忍容性試験	小児における海外 PK試験（DORI-NOS-1008）	小児患者 50 例（3 ヵ月齢～18 歳未満）	米国	単回	－	○	○	多施設共同、オープンラベル

◎：評価資料、○：参考資料、－：非検討若しくは評価の対象とせず

(2) 臨床薬理試験

1) 単回投与（初期忍容性）（R1411）

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 [15]。

＊：承認外用量（「Ⅴ. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

2) 単回投与（R1412）

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 [15]。

＊：承認外用量（「Ⅴ. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

3) 反復投与（1 日 2 回 6 日間、計 11 回）（R1414）

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 [15]。

4) 反復投与（1 日 3 回、計 3 回）（R1419）

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、認められた有害症状は 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 [15]。

5) 反復投与（1 日 3 回 14 日間、計 42 回）（R141A）

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 時間点滴静注）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 [16]。

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、トリグリセラサイド、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、Ccr
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

(3) 用量反応探索試験

1) 呼吸器感染症（R142R）

呼吸器感染症（慢性呼吸器病変の二次感染）の患者を対象とし、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 [17]。

2) 複雑性尿路感染症（R142U）

複雑性尿路感染症（腎盂腎炎、複雑性膀胱炎）の患者を対象とし、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 [18]。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

「Ⅴ. 5. (7) その他」の項参照

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

〈重症・難治性感染症患者〉

重症・難治性感染症に対する国内第Ⅲ相高用量試験（R1434） [19] [20]

［対象疾患］本剤 1.0 g（力価）×3 回/日投与が必要と判断された重症・難治性の敗血症*、肺炎、腹膜炎・腹腔内膿瘍等の本剤適応症の患者 101 例（登録例数）

＊：全身性の感染症状を伴い、血液から原因菌が分離されるか、もしくはそれが強く疑われる敗血症

なお、重症・難治性とは、全身反応のうち 2 つ以上を満たす全身性炎症反応症候群（SIRS）の概念に準じた状態であり、重症・難治性の判断基準のいずれかに該当する状態である。

（全身反応）

・発熱（＞38℃）又は低体温（＜36℃）

・心拍数＞90 回/分

・呼吸数＞20 回/分あるいは $PaCO_2$＜32 mmHg

・白血球数＞12000/μL 又は＜4000/μL、あるいは桿状核球 10%以上の核左方移動

<u>重症・難治性の判断基準</u>

① 感染症に伴う臓器機能障害（肝機能異常、腎機能異常、血小板数低下、乳酸高値、呼吸不全等）がある

② 重症な基礎疾患・合併症を有する

③ 他剤（他のカルバペネム系抗生物質の通常の投与量による治療等）が無効である

④ 人工呼吸器装着 48 時間以降に発症した肺炎である 等

［試験方法］＜用法・用量＞

1 回 1.0 g（力価）を 1 日 3 回、30 分以上かけて点滴静注

＜投与期間＞

3 日間以上 7 日間以内（最長 14 日間）

［評価項目］有効性

＜主要評価項目＞

・投与終了時の臨床効果：有効率（「有効」例の有効性評価対象例数に占める割合）を算出した。

＜副次評価項目＞

・投与終了時の細菌学的効果：消失率（有効性評価対象例数のうち投与終了時の細菌学的効果判定が可能であった症例を母数として、「消失」例の占める割合）を算出した。

安全性：副作用 等

［試験結果］有効性

＜主要評価項目＞

成人の重症・難治性感染症患者を対象とした1回1.0g（力価）1日3回投与による国内第Ⅲ相オープンラベル試験で登録された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、有効性評価対象例は73例となり、表Ⅴ－7に示すとおり、有効率は75.3%（55例）であった。

表Ⅴ－7　臨床成績〔1回1.0 g（力価）1日3回投与〕

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	－

＜副次評価項目＞

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。

表Ⅴ－8　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

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。
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、複数菌感染例4例

安全性

臨床検査値異常を含む副作用は安全性評価対象例101例中42例（41.6%）に90件認められた。主なものは、ALT（GPT）増加14例（13.9%）、AST（GOT）増加13例（12.9%）、γ-GTP増加9例（8.9%）、下痢9例（8.9%）、Al-P増加7例（6.9%）、肝機能異常5例（5%）であった。なお、副作用による死亡1例（敗血症）、重篤な副作用が1例（意識レベルの低下）認められた。

〈小児〉

国内第Ⅲ相小児臨床試験（R1433）[21]

［対象疾患］(1) 一般感染症

呼吸器感染症（下気道炎）、尿路感染症、中耳炎、敗血症等本剤適応症の患者100 例（登録例数）

(2) 化膿性髄膜炎

以下の診断基準に合致する患者 7 例（登録例数）

＜診断基準＞

臨床症状（全身状態、髄膜刺激症状、大泉門膨隆、意識障害、痙攣、発熱等）があり、髄液中に多核白血球優位の細胞数増多、糖量減少（40 mg/dL以下又は血糖値の 40%以下）、又は蛋白増量が認められる症例で、①②の条件のいずれかを満足するもの。

① 髄液培養にて菌陽性（血液培養陽性も重要な参考となる）。

② 髄液の塗抹標本で菌陽性又は髄液の抗原*陽性

＊：肺炎球菌、インフルエンザ菌、髄膜炎菌、B 群レンサ球菌、大腸菌

［試験方法］＜用法・用量＞

(1) 一般感染症

1 回 20 mg（力価）/kg（ただし、1 回あたりの投与量は 0.5 g（力価）を超えないこととした）、1 日 2※～3 回、30 分以上かけて 60 分をめどに点滴静注

(2) 化膿性髄膜炎

1 回 30 mg（力価）/kg あるいは 40 mg（力価）/kg（ただし、1 回あたりの投与量は 1 g（力価）を超えないこととした）、1 日 3 回、30 分以上かけて 60 分をめどに点滴静注

＜投与期間＞

原則 7 日間以内（必要な場合には最長 14 日間、感染性心内膜炎と化膿性髄膜炎の症例において必要な場合には最長 28 日間）

※：承認外用法（「Ⅴ. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

［評価項目］有効性

＜主要評価項目＞

・投与終了（又は中止）時の臨床効果：有効率（「著効」及び「有効」例の有効性評価対象例に占める割合）を算出した。

＜副次評価項目＞

・投与終了（又は中止）時と追跡期の細菌学的効果：消失率（「消失」株数の「消失」、「減少」及び「不変」の合計に占める割合）を算出した。

安全性：副作用 等

［試験結果］有効性

＜主要評価項目＞

小児の一般感染症患者を対象に1回20 mg（力価）/kgを1日2～3回投与、又は化膿性髄膜炎患者を対象に1回30 mg（力価）/kgあるいは40 mg（力価）/kgを1日3回投与した国内第Ⅲ相オープンラベル試験での有効性評価対象例は100例であり、表Ⅴ－9に示すとおり、有効率は97.0%（97例）であった。

表Ⅴ－9　臨床成績

疾患名		有効例数/有効性評価対象例数	有効率（%）
敗血症		5/5	－
リンパ管・リンパ節炎		2/2	－
呼吸器感染症	咽頭・喉頭炎、扁桃炎（扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む）、肺炎	61/63	96.8
尿路感染症	腎盂腎炎	11/11	100
化膿性髄膜炎		6/6 注	－
耳鼻科領域感染症	中耳炎	8/8	－
歯科・口腔外科領域感染症	顎骨周辺の蜂巣炎	4/5	－

注：本剤単剤での評価が可能であった症例は6例中2例であり、他の4例はセフェム系抗生物質との併用療法での評価症例である。

＜副次評価項目＞

小児一般感染症の有効性評価対象例94例中、原因菌が特定されたのは76例であり、そのうち、投与終了時（又は中止時）に細菌学的効果判定が可能であった75例の菌消失率は92.0%（69例）であった。

化膿性髄膜炎の有効性評価対象例6例中、投与終了時に細菌学的効果判定が可能であったのは3例であり、その3例は「消失」と判定された。

表Ⅴ－10　疾患別細菌学的効果

疾患名			菌消失例数/評価対象例数	消失率（%）
一般感染症	全身感染症	敗血症	1/1	－
	呼吸器感染症	肺炎	48/54	88.9
		咽頭・喉頭炎	3/3	－
	尿路感染症	腎盂腎炎	10/10	100
	耳鼻科領域感染症	中耳炎	7/7	－
合計			69/75	92.0
化膿性髄膜炎			3/3 注	－

注：3例共セフェム系抗生物質との併用療法での評価症例である。

安全性

安全性評価対象例107例中、臨床検査値異常を含む副作用は30例（28.0%）に44件認められた。主なものは、下痢14例（13.1%）、血小板増多6例（5.6%）、ALT（GPT）上昇6例（5.6%）であった。また、死亡・重篤な副作用は認められなかった。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

＜成人＞

① 使用成績調査（初回承認事項）

ア. 目的

使用実態下における本剤投与時の有効性及び安全性を検討した。

イ. 収集症例

2005 年 9 月から 2008 年 3 月の 2 年半の間、連続調査方式による使用成績調査を実施し、468 施設から 3229 症例を収集した。

ウ. 安全性

収集された 3229 例から 81 例〔契約期間外投与 59 例、重複症例 13 例、データの信頼性が保証されない症例 10 例（重複理由含む）〕を除く 3148 例を安全性評価対象例とした。副作用は 11.18%（352 例/3148 例）に認められ、主なものは肝機能異常 95 件、ALT（GPT）増加 81 件、AST（GOT）増加 71 件、γ-GTP 増加 32 件、ALP 増加 31 件、肝障害 24 件であった。

なお、重篤な副作用は 51 件（肝機能異常 6 件、肝障害、血小板数減少各 5 件、腎機能障害 4 件、偽膜性大腸炎、重複感染、腎障害、AST（GOT）増加、血中尿素増加各 2 件、ブドウ球菌性肺炎、貧血、汎血球減少症、血小板減少症、アナフィラキシー様反応、高カリウム血症、低ナトリウム血症、急性呼吸窮迫症候群、急性肝不全、黄疸、急性腎不全、発熱、ALT（GPT）増加、血中ビリルビン増加、血中クレアチニン増加、血中乳酸脱水素酵素増加、γ-GTP 増加、白血球数減少、白血球数増加、ALP 増加、肝酵素上昇各 1 件）認められ、死亡は認められなかった。

エ. 有効性

安全性評価対象例 3148 例から 241 例〔適応外疾患 141 例、投与開始時にメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）に感染 102 例（重複含む）〕を除く 2907 例を有効性評価対象例とした。

a. 臨床効果

有効性評価対象例 2907 例のうち、臨床効果判定不能症例 325 例、観察所見なし 1 例の計 325 例（除外理由の重複を含む）を除いた 2582 例が臨床効果評価対象例であり、臨床効果は、「著効」、「有効」、「無効」の 3 段階及び「判定不能」で評価し、臨床効果評価対象例に占める「著効」及び「有効」の割合（有効率）を評価指標とした。表Ｖ－11 のとおり、臨床効果評価対象例 2582 例における有効率は 88.8%（2292 例/2582 例）であった。

表Ｖ－11　疾患別臨床効果

疾患名		（著効＋有効）例数/臨床効果評価対象例数	有効率*（%）
全身性感染症	敗血症	211/258	81.8
	感染性心内膜炎	0/1	－
皮膚科領域感染症	深在性皮膚感染症	60/62	96.8
	リンパ管・リンパ節炎	14/14	100
外科領域感染症	外傷・熱傷及び手術創等の二次感染	124/141	87.9
整形外科領域感染症	骨髄炎	8/12	66.7
	関節炎	6/7	－
呼吸器感染症	咽頭・喉頭炎	48/54	88.9
	扁桃炎（扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む）	63/63	100
	肺炎	901/1033	87.2
	肺膿瘍	15/21	71.4
	膿胸	18/22	81.8
	慢性呼吸器病変の二次感染	96/108	88.9
尿路感染症	複雑性膀胱炎	58/63	92.1
	腎盂腎炎	273/285	95.8
	前立腺炎（急性症、慢性症）	64/69	92.8
	精巣上体炎（副睾丸炎）	29/30	96.7
腹腔内感染症	腹膜炎	75/91	82.4
	腹腔内膿瘍	27/34	79.4
肝・胆道感染症	胆嚢炎	27/30	90.0
	胆管炎	40/43	93.0
	肝膿瘍	13/15	86.7
産婦人科領域感染症	子宮内感染	15/16	93.8
	子宮付属器炎	8/9	－
	子宮旁結合織炎	2/2	－
眼科領域感染症	眼窩感染	2/2	－
	眼内炎（全眼球炎を含む）	8/8	－
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	46/47	97.9
	顎炎	36/36	100
合計		2292/2582	88.8

＊：（著効＋有効）例数/臨床効果評価対象例数×100

b. 原因菌別細菌学的効果

有効性評価対象例 2907 例のうち、2523 例（本剤投与前後の細菌学的検査未実施 1991 例、原因菌未検出 257 例、適応外菌種検出 47 例、細菌検査実施日不適切 196 例、細菌検査材料不適切 28 例、原因菌消長不明 4 例）を除く 384 例が細菌学的効果評価対象例であり、原因菌別の菌消失率を表Ⅴ－12 に示す。

表Ⅴ－12　原因菌別細菌学的効果

分離菌			消失株数 /細菌学的効果評価対象株数	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）	67/68	98.5
		レンサ球菌属	86/91	94.5
		肺炎球菌	28/28	100
		腸球菌属（エンテロコッカス・フェシウムを除く）	36/45	80.0
	グラム陰性菌	モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス	5/5	－
		大腸菌	73/74	98.6
		シトロバクター属	10/11	90.9
		クレブシエラ属	41/42	97.6
		エンテロバクター属	10/14	71.4
		セラチア属	10/10	100
		プロテウス属	16/17	94.1
		モルガネラ・モルガニー	4/4	－
		プロビデンシア属	4/4	－
		インフルエンザ菌	18/20	90.0
		緑膿菌	60/77	77.9
		アシネトバクター属	10/11	90.9
嫌気性菌		ペプトストレプトコッカス属	5/5	－
		バクテロイデス属	7/7	－
		プレボテラ属	8/9	－

＊：消失株数/評価対象株数×100

② 特定使用成績調査（80 歳以上の肺炎患者）

ア. 目的

80 歳以上の肺炎患者における本剤の安全性及び有効性を検討した。

イ. 収集症例

2006 年 1 月～2008 年 3 月に中央登録方式にて 20 施設から 101 例を収集した。

ウ. 安全性

収集された 101 例全例を安全性評価対象例とした。副作用は 15.8%（16 例/101 例）に認められ、主なものは AST（GOT）増加 7 件、ALT（GPT）増加 6 件、下痢 3 件であった。なお、重篤な副作用及び死亡は認められなかった。

エ. 有効性

安全性評価対象例 101 例から 5 例〔調査対象外疾患 1 例（敗血症）、投与開始時に MRSA に感染していた 4 例〕を除く 96 例を有効性評価対象例とした。

a. 臨床効果

有効性評価対象例 96 例のうち、臨床効果判定不能例 7 例を除いた 89 例が臨床効果評価対象例であり、臨床効果は、「著効」、「有効」、「無効」の 3 段階及び「判定不能」で評価し、臨床効果評価対象例に占める「著効」及び「有効」の割合（有効率）を評価指標とした。臨床効果評価対象例 89 例における有効率は 73.0%（65 例/89 例）であった。

b. 原因菌別細菌学的効果

有効性評価対象例 96 例のうち、84 例（本剤投与前後の細菌学的検査未実施 70 例、原因菌未検出 11 例、細菌検査実施日が不適切 3 例）を除く 12 例が細菌学的効果評価対象例であり、原因菌種別の菌消失は、ブドウ球菌 3/3 株、肺炎球菌 4/4 株、インフルエンザ菌 2/2 株、レンサ球菌、モラクセラ・カタラーリス、大腸菌、プロビデンシア属及び緑膿菌各 1/1 株であった。

③ 特定使用成績調査〔0.25 g（力価）×3 回/日投与患者〕

ア. 目的

呼吸器感染症患者における本剤 0.25 g（力価）×3 回/日投与時の安全性及び有効性を検討した。

イ. 収集症例

2005 年 9 月～2008 年 3 月に連続調査方式にて 50 施設から 307 例を収集した。

ウ. 安全性

収集された 307 例から契約期間外に投与された 4 例を除く 303 例を安全性評価対象例とした。副作用は 17.8%（54 例/303 例）に認められ、主なものは AST（GOT）増加 16 件、ALT（GPT）増加 10 件、血中 ALP 増加 6 件であった。

なお、重篤な副作用は 11 件（ブドウ球菌性肺炎、偽膜性大腸炎、重複感染、貧血、血小板減少症、間質性肺疾患、血中クロール減少、血中クレアチニン増加、血中ナトリウム減少、血中尿素増加、白血球数減少各 1 件）認められ、転帰は間質性肺疾患 1 件が死亡、貧血 1 件が未回復、血中クレアチニン増加、及び血中尿素増加各 1 件が不明であった以外は回復又は軽快であった。なお、転帰が死亡の間質性肺疾患及び未回復の貧血については、本剤投与との関連を明確に示唆する症例ではなかった。

エ. 有効性

安全性評価対象例 303 例から投与開始時 MRSA に感染していた 10 例を除く 293 例を有効性評価対象例とした。

a. 臨床効果

有効性評価対象例 293 例のうち、臨床効果判定不能例 33 例を除いた 260 例が臨床効果評価対象例であり、臨床効果は、「著効」、「有効」、「無効」の 3 段階及び「判定不能」で評価し、臨床効果評価対象例に占める「著効」及び「有効」の割合（有効率）を評価指標とした。臨床効果評価対象例 260 例における有効率を表Ⅴ－13 に示す。

表Ⅴ－13　疾患別臨床効果

疾患名	有効率*（%）
咽頭・喉頭炎	―　(1/1)
扁桃炎（扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む）	―　(6/6)
肺炎	85.3（191/224）
肺膿瘍	100（11/11）
膿胸	―　(7/8)
慢性呼吸器病変の二次感染	80.0（8/10）

＊：（著効＋有効）例数/臨床効果評価対象例数×100

b. 原因菌別細菌学的効果

有効性評価対象例 293 例のうち、260 例（本剤投与前後の細菌学的検査未実施 182 例、原因菌未検出 49 例、適応外菌種検出 8 例、細菌検査実施日不適切 21 例）を除く 33 例が細菌学的効果評価対象例であり、原因菌種別の菌消失は、肺炎球菌 11/11 株、ブドウ球菌属 8/8 株、クレブシエラ属 5/5 株、インフルエンザ菌 4/4 株、緑膿菌 3/4 株、レンサ球菌属 2/2 株、モラクセラ（ブランハメラ）・カラターリス、大腸菌及びアシネトバクター属各 1/1 株であった。

④ 特定使用成績調査〔重症・難治感染症（血液疾患に合併した敗血症）患者〕

ア. 目的

重症・難治感染症（血液疾患に合併した敗血症）患者における本剤 0.5 g（力価）×3 回/日投与時の安全性及び有効性を検討した。

イ. 収集症例

2006 年 4 月～2007 年 3 月に中央登録方式にて 34 施設から 119 例を収集した。

ウ. 安全性

収集された 119 例から重複して登録された 2 例を除く 117 例を安全性評価対象例とした。副作用は 23.1%（27 例/117 例）に認められ、主なものは肝機能異常 7 件、AST（GOT）増加及び ALT（GPT）増加各 4 件であった。

なお、重篤な副作用及び死亡例は認められなかった。

エ. 有効性

安全性評価対象例 117 例から 20 例〔投与開始時好中球数選択基準外 10 例、適応外菌種 6 例、用法・用量と異なる方法で投与、投与開始時の体温に係る選択基準外（37.5℃未満）、投与期間 2 日以内、投与開始後 3 日以内死亡各 1 例〕を除く 97 例を有効性評価対象例とした。

a. 臨床効果

有効性評価対象例 97 例全例が解熱度及び改善度評価対象例であり、臨床効果判定は解熱度、改善度、再発熱率で評価した。

ⅰ）解熱度

解熱度の評価は、投与開始後 72 時間以内の解熱度について、「有効」、「無効」、「判定不能」で判定し、解熱度評価対象例に占める「有効」例の割合（解熱率）を評価指標とした。解熱度評価対象例 97 例における解熱率は 24.7%（24 例/97 例）であった。

ⅱ）改善度

改善度の評価は、本剤投与開始後 7 日の改善度について、「有効」、「無効」、「判定不能」で判定し、改善度評価対象例に占める「有効」例の割合（改善率）を評価指標とした。改善度評価対象例 97 例における改善率は 62.9%（61 例/97 例）であった。

ⅲ）再発熱率

再発熱率は、本剤投与開始後 72 時間以内の解熱度判定「有効」の症例のうち、本剤投与開始から 7 日以内又は 14 日以内に 1 日でも 37.5℃以上に上昇した症例の占める割合として評価した。解熱度判定が「有効」であった 24 例における再発熱率は 12.5%（3 例/24 例）であった。

b. 原因菌別細菌学的効果

有効性評価対象例 97 例のうち、93 例〔本剤投与前後の細菌学的検査未実施 65 例、原因菌未検出 48 例（重複理由含む）〕を除く 4 例が細菌学的効果評価対象例であり、原因菌種別の菌消失は、ブドウ球菌属 2/3 株、レンサ球菌属 2/2 株、緑膿菌 1/1 株において消失であった。

⑤ 特定使用成績調査〔重症・難治感染症（腹腔内感染症）患者〕

ア. 目的

重症・難治感染症（腹腔内感染症）患者における本剤 0.5 g（力価）×3 回/日投与時の安全性及び有効性を検討した。

イ. 収集症例

2006 年 4 月～2008 年 3 月に中央登録方式にて 33 施設から 119 例を収集した。

ウ. 安全性

収集された 119 例から契約期間外投与 1 例を除く 118 例を安全性評価対象例とした。副作用は 18.6%（22 例/118 例）に認められ、主なものは AST（GOT）増加及び ALT（GPT）増加各 8 件、γ-GTP 増加 5 件であった。

なお、重篤な副作用は血小板数増加が 1 件認められ、死亡例は認められなかった。

エ. 有効性

安全性評価対象例 118 例から 29 例〔非重症例 23 例、用法・用量と異なる方法で投与、投与期間が 3 日未満、高度の肝障害を伴う患者各 2 例、高度の腎障害を伴う患者、投与開始時 MRSA に感染していた各 1 例（重複含む）〕を除く 89 例を有効性評価対象例とした。

a. 臨床効果

有効性評価対象例 89 例全例が臨床効果評価対象例であり、臨床効果は、「著効」、「有効」、「無効」の 3 段階及び「判定不能」で評価し、臨床効果評価対象例に占める「著効」及び「有効」の割合（有効率）を評価指標とした。表Ⅴ－14 のとおり、臨床効果評価対象例 89 例における有効率は 77.5%（69 例/89 例）であった。

表Ⅴ－14　疾患別臨床効果

疾患名	有効率*（%）
消化管穿孔性腹膜炎	73.6（39/53）
腹腔内膿瘍	83.3（30/36）
合計	77.5（69/89）

＊：（著効＋有効）例数/臨床効果評価対象例数×100

b. 原因菌別細菌学的効果

有効性評価対象例 89 例のうち、74 例（本剤投与前後の細菌学的検査未実施 50 例、原因菌未検出 11 例、細菌検査実施日が不適切 9 例、適応外菌種検出 3 例、細菌検査材料不適切 1 例）を除く 15 例が細菌学的効果評価対象例であり、原因菌種別の菌消失を表Ⅴ－15 に示す。

表Ⅴ－15　原因菌別細菌学的効果

菌種	菌消失	菌種	菌消失
大腸菌	5/6 株	ブドウ球菌属	1/1 株
腸球菌属（エンテロコッカス・フェシウムを除く）	2/5 株	バクテロイデス属	1/1 株
レンサ球菌属	4/4 株	セラチア属	1/1 株
緑膿菌	3/4 株	シトロバクター属	1/1 株
クレブシエラ属	3/3 株	プロビデンシア属	1/1 株
エンテロバクター属	1/2 株	プロテウス属	0/1 株

⑥ 製造販売後臨床試験〔本剤 0.25 g（力価）×3 回/日投与に関する試験（肺炎患者対象）〕

ア. 目的

肺炎患者における本剤 0.25 g（力価）×3 回/日投与時の安全性及び有効性の検討並びに薬物動態と有効性及び安全性の関連を検討した。

イ. 試験デザイン：多施設共同非盲検非対照試験

ウ. 収集症例

2005 年 7 月～2007 年 3 月に全国 49 施設から 20 歳以上の肺炎患者（レジオネラ肺炎、マイコプラズマ肺炎、クラミジア肺炎を除く）200 例を収集した。

エ. 投与方法

本剤 0.25 g を 1 日 3 回点滴静注し、初回投与 72 時間経過後も解熱等の改善傾向が認められない場合には、1 回 0.5 g へ増量可能とした。投与期間は 7 日間、必要に応じ 14 日間まで投与可能とした。

オ. 安全性

本剤が投与された 200 例全例が安全性評価対象例であり、副作用は 41.0%（82 例/200 例）に認められ、主なものは ALT（GPT）増加及び AST（GOT）増加各 27 例（13.5%）であった。重篤な副作用は偽膜性大腸炎が 1 例認められた。

なお、1 回 0.5 g への増量例は 10 例であったが、増量後の副作用は 4 例〔AST（GOT）増加 2 例、偽膜性大腸炎、末梢性浮腫、下痢、ALT（GPT）増加各 1 例（重複含む）〕であった。

また、本剤投与期間中に血漿中濃度が測定された 190 例から得られた薬物動態データ（773 測定点）に基づく母集団薬物動態モデルにより推定された本剤の C_{max}、AUC と安全性〔AST（GOT）及び ALT（GPT）の異常変動の発現〕との関連についてヒストグラムにより検討した結果、本剤の曝露量と AST（GOT）及び ALT（GPT）の異常変動の発現との間に明確な関連は認められなかった。

カ. 有効性

安全性評価対象例 200 例のうち、50 例（肺炎以外の疾患投与 18 例、基礎疾患・合併症が重篤 14 例、投与終了時観察・検査未実施 9 例、併用禁止薬使用 4 例、選択基準外、投与回数不足各 2 例、本剤投与開始前 7 日以内の前投薬により有効性が得られた 1 例）を除く 150 例を有効性評価対象例とした。

a. 臨床効果

臨床効果の評価は「有効」、「無効」の 2 段階及び「判定不能」で判定した。なお、初回投与 72 時間経過後、解熱等の改善傾向がみられず 1 回投与量を 0.5 g に増量され投与終了時の臨床効果が「有効」であった症例は「増量有効」とし、「有効」及び「増量有効」を有効症例とした。

有効性評価対象例 150 例における主要評価項目である投与終了時の臨床効果を表Ⅴ－16 に示す。なお、0.5 g×3 回/日投与に増量した症例は 10 例あり、このうち有効性評価対象例に含まれる 8 例の臨床効果は、上記「増量有効」が 4 例であり、残り 4 例は「無効」であった。

表Ｖ－16　臨床効果（投与終了時）

	有効	増量有効	無効	合計	有効率*（%）
総症例	131	4	15	150	90.0
市中肺炎	130	4	14	148	90.5
院内肺炎	1	0	1	2	—

＊：（有効＋増量有効）例数/有効性評価対象例数×100

b. 原因菌別細菌学的効果

有効性評価対象例 150 例のうち、投与前に原因菌が特定でき、投与終了時に原因菌の消長が検討可能であった 59 例が細菌学的効果評価対象例であった。投与終了時の細菌学的効果評価対象例 59 例における原因菌別細菌学的効果を表Ｖ－17 に示す。

表Ｖ－17　原因菌別細菌学的効果（投与終了時）

			消失	推定消失	存続	再出現	減少	一部消失	重複感染	菌交代現象	菌交代症	合計	消失率*（%）
合計			34	17	0	1	1	0	0	6	0	59	96.6
単独菌感染	グラム陽性菌	*S. aureus*	2	1	0	0	0	0	0	1	0	4	—
		S. pneumoniae	16	10	0	0	0	0	0	2	0	28	100.0
		S. oralis	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	—
	グラム陰性菌	*M (B). catarrhalis*	3	0	0	0	0	0	0	0	0	3	—
		H. influenzae	8	3	0	1	0	0	0	1	0	13	92.3
		P. aeruginosa	1	2	0	0	1	0	0	1	0	5	—
複数菌感染	*S. aureus* + *S. pneumoniae*		1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	—
	S. pneumoniae + *M (B). catarrhalis*		0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	—
	S. pneumoniae + *H. influenzae*		1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	—
	S. constellatus + *E. coli*		0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	—
	M (B). catarrhalis + *Haemophilus* sp.		1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	—

＊：消失率＝（「消失」＋「推定消失」＋「菌交代現象」＋「菌交代症」）株数/評価対象株数×100

本試験における有効率及び菌消失率はそれぞれ 92.7%（51 例/55 例）及び 96.4%（54/56 株）であった。また、投与中に血漿中濃度が測定された 190 例のうち、原因菌の MIC が確認された症例〔臨床効果は 55 例、細菌学的効果は 54 例（対象菌株数 56 株）で検討〕について、各症例の薬物動態データに基づく母集団薬物動態モデルにより推定された薬物動態パラメータから算出した$\%T_{>MIC}$、C_{max}/MIC、AUC/MIC と有効率及び菌消失率との関連について検討した。しかし、薬物動態と有効性との間に明確な関連は評価できなかった。

⑦ 特定使用成績調査（重症・難治性感染症の用法・用量）

ア. 目的

重症・難治性感染症患者に対する使用実態下における本剤投与時（1 g（力価）×3 回/日投与時）の安全性及び有効性を検討した。

イ. 収集症例

2011 年 10 月～2014 年 4 月に中央登録方式にて 165 施設から 341 例を収集した。

ウ. 安全性

収集された 341 例から 4 例〔契約・登録票不備（契約書に記載された医師が内容を確認後、契約医師以外の医師による調査票の修正・追記 2 例、登録票と調査票の本剤投与開始日の不整合 2 例）〕を除く 337 例を安全性評価対象例とした。副作用は 29.4%（99 例/337 例）に認められ、主なものは ALT（GPT）増加 24 件、肝機能異常 22 件、AST（GOT）増加 19 件であった。

なお、重篤な副作用は、肝機能異常 2 件、肝障害、偽膜性大腸炎、間質性肺疾患、血中カリウム増加、発熱、好中球数減少、血小板数減少、肝酵素上昇が各 1 件認められた。

エ. 有効性

安全性評価対象例 337 例から 14 例〔原因菌が MRSA であった 8 例、適応外疾患であった 6 例、投与量が不明 1 例（重複含む）〕を除く 323 例を有効性評価対象例とした。

a. 臨床効果

有効性評価対象例 323 例のうち、臨床効果評価対象外とされた 29 例を除く 294 例が臨床効果評価対象例であり、臨床効果は、「著効」、「有効」、「無効」の 3 段階及び「判定不能」で評価し、臨床効果評価対象例に占める「著効」及び「有効」の割合（有効率）を評価指標とした。臨床効果評価対象例 294 例における有効率を表Ⅴ－18 に示す。

表Ｖ－18　疾患別臨床効果

疾患名	（著効＋有効）例数/臨床効果評価対象例数	有効率*（%）
外科領域感染症	19/20	95.0
外傷・熱傷及び手術創等の二次感染	19/20	95.0
整形外科領域感染症	10/10	100
骨髄炎	7/7	—
関節炎	3/3	—
呼吸器感染症	133/150	88.7
肺炎	94/103	91.3
肺膿瘍	15/15	100
膿胸	14/20	70.0
慢性呼吸器病変の二次感染	10/12	83.3
腹腔内感染症	55/59	93.2
腹膜炎	29/32	90.6
腹腔内膿瘍	26/27	96.3
肝・胆道感染症	17/20	85.0
胆嚢炎	2/3	—
胆管炎	9/10	90.0
肝膿瘍	6/7	—
産婦人科領域感染症	19/20	95.0
子宮内感染	4/4	—
子宮付属器炎	12/13	92.3
子宮旁結合織炎	3/3	－
耳鼻科領域感染症	10/11	90.9
中耳炎	10/11	90.9
その他	3/4	－
合計	266/294	90.5

＊：（著効＋有効）例数/臨床効果評価対象例数×100

b. 原因菌別細菌学的効果

有効性評価対象例 323 例のうち、296 例（本剤投与前後の細菌学的検査未実施 202 例、原因菌未検出 38 例、適応外菌種検出 14 例、細菌検査実施日不適切 34 例、細菌検査材料不適切 8 例）を除く 27 例が細菌学的効果評価対象例であり、原因菌種別の菌消失効果を表Ｖ－19 に示す。

表Ｖ－19　原因菌別細菌学的効果

菌種	菌消失
クレブシエラ属	5/6 株
ブドウ球菌属	5/5 株
レンサ球菌属	5/5 株
緑膿菌	4/4 株
腸球菌属（エンテロコッカス・フェシウムを除く）	3/3 株
バクテロイデス属	3/3 株
肺炎球菌	2/2 株
大腸菌、エンテロバクター属	各 1/2 株
セラチア属、インフルエンザ菌、ペプトストレプトコッカス属、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス及びプレボテラ属	各 1/1 株
モルガネラ・モルガニー	0/1 株

＜小児及び成人の化膿性髄膜炎患者における製造販売後調査＞

① 特定使用成績調査（小児）

ア. 目的

16 歳未満の小児における使用実態下での本剤の安全性及び有効性を検討した。

イ. 収集症例

2012 年 11 月～2015 年 8 月に連続調査方式にて 218 施設から 1001 例を収集した。

ウ. 安全性

収集された 1001 例から 3 例（調査期間外投与 1 例、重複症例 2 例）を除く 998 例（1 歳未満 134 例、1 歳以上 4 歳未満 310 例、4 歳以上 7 歳未満 204 例、7 歳以上 16 歳未満 350 例）を安全性評価対象例とした。副作用は 17.1%（171 例/998 例）に認められ、主な副作用は、下痢 45 件、肝機能異常 41 件、白血球数減少 11 件、紅斑及び蕁麻疹各 10 件等であった。なお、重篤な副作用は 35 件（肝機能異常、好中球数減少各 6 件、偽膜性大腸炎、下痢、血小板数増加各 2 件、敗血症、感染再燃、貧血、発熱性好中球減少症、好中球減少症、汎血球減少症、貪食細胞性組織球症、てんかん、呼吸困難、横紋筋融解症、薬物相互作用、発熱、アミラーゼ増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、C-反応性蛋白増加、白血球数減少、ALP 増加各 1 件）認められ、死亡例は認められなかった。

エ. 有効性

安全性評価対象例 998 例から 55 例〔投与期間対象外投与 32 例、適応外疾患 16 例、原因菌が MRSA 12 例（重複含む）〕を除く 943 例を有効性評価対象例とした。

a. 臨床効果

有効性評価対象例 943 例から、64 例〔判定不能 64 例、感染所見未記載 1 件（重複含む）〕を除く 879 例が臨床効果評価対象例であり、臨床効果は「著明改善」、「改善」、「不変」、「悪化」の 4 段階及び「不明」で評価し、臨床効果評価対象例に占める「著明改善」及び「改善」の割合（有効率）を評価指標とした。表Ｖ－20 のとおり、臨床効果評価対象例 879 例における有効率は 91.4%（803 例/879 例）であった。

表Ｖ－20　疾患別臨床効果

疾患名	（著明改善＋改善）例数/臨床評価効果対象例数	有効率*（%）
全身性感染症	160/185	86.5
敗血症	160/185	86.5
皮膚科領域感染症	50/53	94.3
深在性皮膚感染症	18/20	90.0
リンパ管・リンパ節炎	32/33	97.0
外科領域感染症	14/18	77.8
外傷・熱傷及び手術創の二次感染	14/18	77.8
整形外科領域感染症	7/7	—
骨髄炎	1/1	—
関節炎	6/6	—
呼吸器感染症	268/280	95.7
咽頭・喉頭炎	26/26	100
扁桃炎（扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む）	26/26	100
肺炎	209/218	95.9
肺膿瘍	4/4	—
膿胸	2/3	—
慢性呼吸器病変の二次感染	1/3	—
尿路感染症	52/54	96.3
複雑性膀胱炎	6/6	—
腎盂腎炎	45/47	95.7
精巣上体炎（副睾丸炎）	1/1	—
腹腔内感染症	69/75	92.0
腹膜炎	37/39	94.9
腹腔内膿瘍	32/36	88.9
肝・胆道感染症	16/16	100
胆嚢炎	2/2	—
胆管炎	12/12	100
肝膿瘍	2/2	—
神経内科領域感染症	7/8	—
化膿性髄膜炎	7/8	—
耳鼻科領域感染症	19/21	90.5
中耳炎	19/21	90.5
歯科・口腔外科領域感染症	9/9	—
顎骨周辺の蜂巣炎	6/6	—
顎炎	3/3	—
その他	132/153	86.3
合計	803/879	91.4

＊：（著明改善＋改善）例数/臨床効果評価対象例数×100

b. 原因菌別細菌学的効果

有効性評価対象例 943 例のうち、786 例（本剤投与前後の細菌学的検査未実施 462 例、原因菌未検出 269 例、細菌検査実施日不適切 33 例、適応外菌種検出 16 例、細菌学的検査材料不適切 6 例）を除く 157 例が細菌学的効果評価対象例であり、原因菌種別の菌消失効果を表Ⅴ－21 に示す。

表Ⅴ－21　原因菌別細菌学的効果

菌種	菌消失	菌種	菌消失
インフルエンザ菌	44/45 株	エンテロバクター属	5/5 株
肺炎球菌	31/31 株	バクテロイデス属	3/3 株
大腸菌	31/31 株	セラチア属	2/2 株
ブドウ球菌属	23/23 株	クレブシエラ属	2/2 株
モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス	16/16 株	シトロバクター属	1/1 株
緑膿菌	13/14 株	アシネトバクター属	1/1 株
レンサ球菌属	12/12 株	プロテウス属	1/1 株
腸球菌属（エンテロコッカス・フェシウムを除く）	5/5 株	その他注	6/6 株

注：6 症例で 12 菌種（*S. maltophilia*、*S. constellatus*、*B. subtilis*、*H. parainfluenzae*、*H. parahaemolyticus*、*Neisseria*、*Haemophilus*、*Corynebacterium*、*Porphyromonas sp*、嫌気性グラム陽性球菌、嫌気性グラム陰性桿菌、口腔常在菌）が検出された。1 症例に複数の菌種が検出された場合も、1 株としてカウントされ、全ての菌種が消失した場合に、「消失」と判定した。

② 特定使用成績調査（成人の化膿性髄膜炎）

ア. 目的

16 歳以上の化膿性髄膜炎患者における使用実態下での本剤の安全性及び有効性を検討した。

イ. 収集症例

2013 年 4 月～2014 年 10 月にレトロスペクティブ調査方式にて 31 施設から 55 例を収集した。

ウ. 安全性

収集された 55 例のうち本剤が投与された症例は 27 例であり、27 例全例を安全性評価対象例とした。副作用は 18.5%（5 例/27 例）に認められ、内訳は、AST（GOT）増加 3 件、ALT（GPT）増加 2 件、偽膜性大腸炎、低カリウム血症、下痢、白血球数減少、肝酵素上昇各 1 件であった。

なお、重篤な副作用は、偽膜性大腸炎、白血球数減少及び肝酵素上昇が各 1 件認められた。死亡例は認められなかった。

エ. 有効性

安全性評価対象例 27 例から 2 例（化膿性髄膜炎以外の疾患、投与開始時 MRSA と判明していた各 1 例）を除く 25 例を有効性評価対象例とした。

a. 臨床効果

有効性評価対象例 25 例から判定不能とされた 5 例を除く 20 例が臨床効果評価対象例であり、臨床効果は「著明改善」、「改善」、「不変」、「悪化」の 4 段階及び「不明」で評価し、臨床効果評価対象例に占める「著明改善」及び「改善」の割合（有効率）を評価指標とした。臨床効果評価対象例 20 例における有効率は 95.0%（19 例/20 例）であった。

b. 原因菌別細菌学的効果

有効性評価対象例 25 例のうち、21 例（原因菌未検出 10 例、本剤投与前後の細菌学的検査未実施 5 例、細菌検査実施日不適切 4 例、適応外菌種検出 2 例）を除く 4 例が細菌学的効果評価対象例であり、4 例全例で菌消失が認められた（原因菌種：肺炎球菌 2 例、ブドウ球菌属、緑膿菌各 1 例）。

2）承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

国内第Ⅱ～Ⅲ相試験（成人対象、初回承認時）[22]

［対象疾患］皮膚科領域感染症、外科領域感染症、整形外科領域感染症、呼吸器感染症、尿路感染症、腹腔内感染症、胆道感染症、産婦人科領域感染症、眼科領域感染症、耳鼻科領域感染症、及び歯科・口腔外科領域感染症、並びに全身性感染症（敗血症、感染性心内膜炎）、院内肺炎等の重症・難治性感染症の患者 878 例（総投与例数）

［試験方法］＜用法・用量＞

・用量検討試験 2 試験（R142R、R142U）、比較試験 2 試験（R143R、R143U）、一般臨床試験 11 試験（R142A、R142C、R142D、R142E、R142F、R143J、R143K、R143L、R143M、R143N、R143E）

0.125 g（力価）×2 回/日※、0.25 g（力価）×2、3 回/日、0.5 g（力価）×2、3 回/日を 30～60 分間点滴静注

・敗血症・感染性心内膜炎、院内肺炎対象一般臨床試験 2 試験（R143A、R1431）

0.5 g（力価）×2、3 回/日、1 g（力価）×2 回/日を 30～60 分間点滴静注

＜投与期間＞

原則として 3 日間以上、14 日間以内〔慢性気道感染症（慢性呼吸器病変の二次感染）：最長 14 日間、感染性心内膜炎のみ：最長 28 日間以内〕

※：承認外用法・用量（「Ⅴ. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

［評価項目］＜有効性＞

臨 床 効 果：原則として投与終了時（又は中止時）に自覚症状、他覚所見及び検査所見の推移に基づき、2 段階評価［1. 有効　2. 無効］～4 段階評価［1. 著効　2. 有効　3. やや有効　4. 無効］又は判定不能で判定し、「有効」例以上の有効例数で有効率（%）を算出した。

細菌学的効果：原則として投与終了時（又は中止時）、原因菌の消長によって、「1. 消失　2. 存続の 2 段階」～「1. 消失　2. 減少（一部消失）、3. 菌交代　4. 不変　5. 不明」で判定し、「消失」株数で消失率（%）を算出した。

＜安全性＞

副作用　等

［試験結果］＜有効性＞

成人の呼吸器感染症及び複雑性尿路感染症患者を対象とした第Ⅱ相用量検討二重盲検試験 2 試験及び第Ⅲ相実薬対照二重盲検比較試験 2 試験、各種感染症患者を対象とした第Ⅱ～Ⅲ相オープンラベル試験 13 試験（計 17 臨床試験）で、1 回 0.25～0.5 g（力価）を 1 日 2～3 回投与した有効性評価対象例は 734 例であり、表Ⅴ－22 に示すとおり、有効率は 93.2%（684 例）であった。

表Ⅴ－22　臨床成績

疾患名		有効例数/有効性評価対象例数	有効率（%）
敗血症、感染性心内膜炎		11/11	100
深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎		19/19	100
外科領域感染症	外傷・熱傷及び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、関節炎	6/6	－
呼吸器感染症	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	299/326	91.7
尿路感染症	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）	198/209	94.7
腹腔内感染症	腹膜炎、腹腔内膿瘍	33/35	94.3
肝・胆道感染症	胆嚢炎、胆管炎、肝膿瘍	22/24	91.7
産婦人科領域感染症	子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎	32/37	86.5
眼科領域感染症	眼窩感染、角膜炎（角膜潰瘍を含む）、眼内炎（全眼球炎を含む）	15/15	100
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、顎炎	24/24	100

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。

表Ⅴ－23　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

＜安全性＞

副作用は安全性評価対象例 835 例中 37 例（4.4%）に 45 件認められ、主なものは下痢 6 例（0.7%）、発疹 5 例（0.6%）であった。

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 317 件認められた。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。

なお、重篤な副作用（偽膜性大腸炎）が 0.25 g（力価）×2 回/日投与群と 0.5 g（力価）×3 回/日投与群の各 1 例に認められた。

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学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）

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

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質（PBP）に結合し、細菌の細胞壁合成阻害により抗菌作用を発揮し、その作用は殺菌的である。

黄色ブドウ球菌では 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
S. aureus 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
P. aeruginosa 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
E. coli 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［^{14}C］−ペニシリン G の結合を 50%阻害する濃度

DRPM：ドリペネム、MEPM：メロペネム、IMP：イミペネム

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＞

菌種	MIC (μg/mL)
Staphylococcus aureus FDA 209P JC-1	0.016
Staphylococcus aureus ATCC 25923	0.016
Staphylococcus epidermidis ATCC 14990	0.016
Staphylococcus haemolyticus ATCC 29970	0.063
Staphylococcus saprophyticus ATCC 15305	0.125
Streptococcus pyogenes ATCC 10389	0.004
Streptococcus agalactiae ATCC 9925	0.016
Streptococcus pneumoniae TypeⅢ	0.008
Streptococcus mitis ATCC 49456	0.016
Streptococcus oralis ATCC 9811	0.063
Streptococcus sanguis ATCC 10556	0.063
Streptococcus parasanguis ATCC 15912	0.004
Streptococcus gordonii ATCC 10558	0.016
Streptococcus crista ATCC 51100	0.016
Streptococcus anginosus ATCC 33397	0.031
Enterococcus faecalis ATCC 29212	4
Enterococcus faecium NCTC 7171*	8
Enterococcus avium ATCC 14025	4
Micrococcus luteus ATCC 9341*	0.063
Corynebacterium diphtheriae TORONT*	0.063
Bacillus anthracis ATCC 14578*	0.016
Bacillus cereus IFO 3001*	0.016
Bacillus subtilis ATCC 6633*	0.016

＜グラム陰性菌＞

菌種	MIC (μg/mL)
Escherichia coli NIHJ JC-2	0.016
Escherichia coli ATCC 25922	0.031
Shigella dysenteriae SR 1007*	0.063
Shigella flexneri SR 1008*	0.031
Shigella sonnei ATCC 11060*	0.031
Salmonella typhi 901*	0.031
Salmonella paratyphi 1015*	0.063
Salmonella enteritidis G-14*	0.063
Citrobacter freundii ATCC 8090	0.031
Klebsiella pneumoniae ATCC 13883	0.063
Klebsiella oxytoca ATCC 13182	0.031
Enterobacter cloacae ATCC 13047	0.063
Enterobacter aerogenes ATCC 13048	0.031
Serratia marcescens ATCC 13880	0.125
Proteus mirabilis ATCC 29906	0.5
Proteus vulgaris ATCC 13315	0.25
Providencia rettgeri ATCC 29944	0.125
Providencia stuartii ATCC 29914	0.25
Providencia alcalifaciens ATCC 9886	0.063
Morganella morganii ATCC 25830	0.125
Yersinia enterocolitica ATCC 9610*	0.063
Yersinia pseudotuberculosis ATCC 29833*	0.031
Vibrio fluvialis NCTC 11327*	0.5
Vibro vulnificus ATCC 27562*	0.031
Aeromonas hydrophila IFO 3820*	2
Haemophilus influenzae ATCC 49247	0.063
Haemophilus influenzae ATCC 49766	0.125
Haemophilus parainfluenzae ATCC 7901*	0.063
Moraxella catarrhalis ATCC 25238	0.008
Neisseria gonorrhoeae ATCC 49226*	0.031
Neisseria meningitidis IID 854*	0.063
Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853	0.25
Pseudomonas aeruginosa ATCC 25619	0.063
Pseudomonas putida ATCC 12633*	1
Burkholderia cepacia ATCC 25416*	8
Stenotrophomonas maltophilia ATCC 13637*	64
Acinetobacter baumannii 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 コロニー形成単位（CFU）/ウェル、寒天平板希釈法；約 $1\sim2\times10^4$ 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＞

菌種	MIC (μg/mL)
Peptostreptococcus anaerobius ATCC 27337	0.25
Peptostreptococcus asaccharolyticus ATCC 14963	0.004
Peptostreptococcus magnus ATCC 29328	0.031
Peptostreptococcus micros ATCC 33270	0.016
Peptostreptococcus prevotii ATCC 9321	0.004
Staphylococcus saccharolyticus ATCC 14953	0.063
Propionibacterium acnes ATCC 11827*	0.063
Bifidobacterium adoolescentis JCM 1250*	0.25
Bifidobacterium bifidum JCM 1122*	0.063
Bifidobacterium longum ATCC 15707*	0.5
Eubacterium aerofaciens ATCC 25986*	0.063
Eubacterium limosum ATCC 8486*	0.063
Lactobacillus acidophilus IFO 3205*	4
Lactobacillus casei IFO 3533*	4
Lactobacillus delbrueckii ATCC 4797*	0.125
Lactobacillus ruminis ATCC 27780*	0.063
Clostridium difficile ATCC 17857*	2
Clostridium perfringens ATCC 13124*	0.016
Clostridium sporogenes ATCC 3584*	0.125
Mobiluncus curtisii ATCC 35241*	0.063
Mobiluncus holmesii ATCC 35242*	0.031
Mobiluncus mulieris ATCC 35243*	0.031

＜グラム陰性菌＞

菌種	MIC (μg/mL)
Bacteroides fragilis ATCC 25285	0.125
Bacteroides thetaiotaomicron ATCC 29741	0.5
Bacteroides vulgatus ATCC 29327	0.125
Bacteroides distasonis ATCC 8503	0.25
Bacteroides ovatus ATCC 8483	0.25
Bacteroides uniformis ATCC 8492	0.125
Prevotella bivia ATCC 29303	0.25
Prevotella melaninogenica GAI 5490	0.016
Prevotella intermedia ATCC 25611	0.063
Porphyromonas asaccharolytica ATCC 25260*	0.016
Fusobacterium mortiferum ATCC 9817*	0.25
Fusobacterium necrophorum ATCC 25286*	≦0.002
Fusobacterium nucleatum ATCC 25586*	0.016
Fusobacterium varium ATCC 8501*	0.25
Veillonella parvula ATCC 10790*	0.063
Capnocytophaga ochracea ATCC 33596*	0.25

＊：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 1～2×10^4 CFU/スポット）

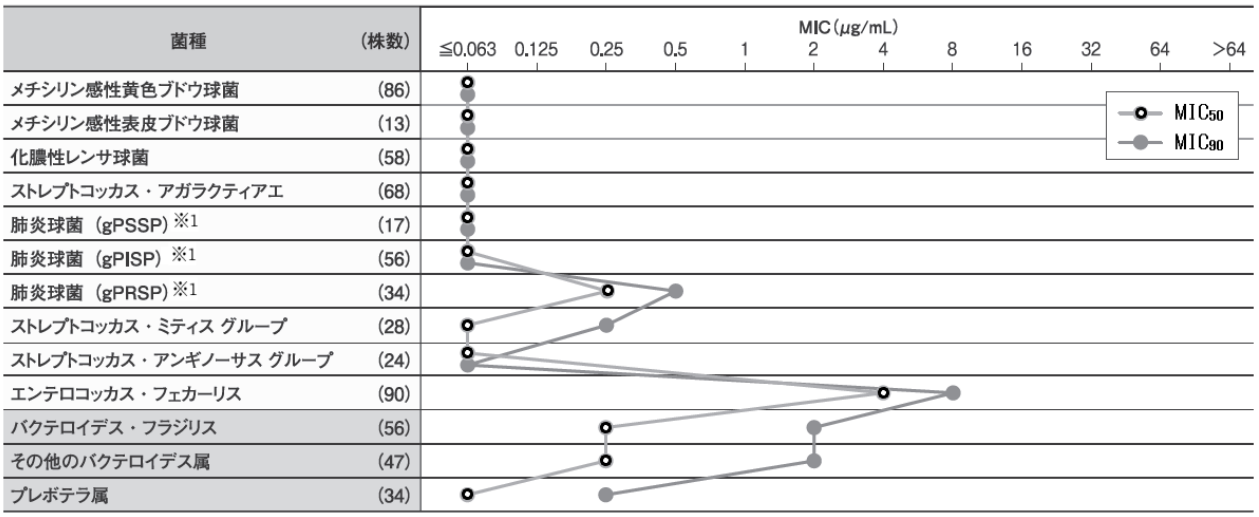
イ．臨床分離株に対する抗菌力

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、セフタジジム（CAZ）又はイミペネム（IPM）耐性緑膿菌に対して強い抗菌力を示した[26]。

〔対象菌株〕2012 年に全国の 17 医療施設において種々の臨床材料から分離された好気性グラム陽性・陰性菌及び嫌気性菌

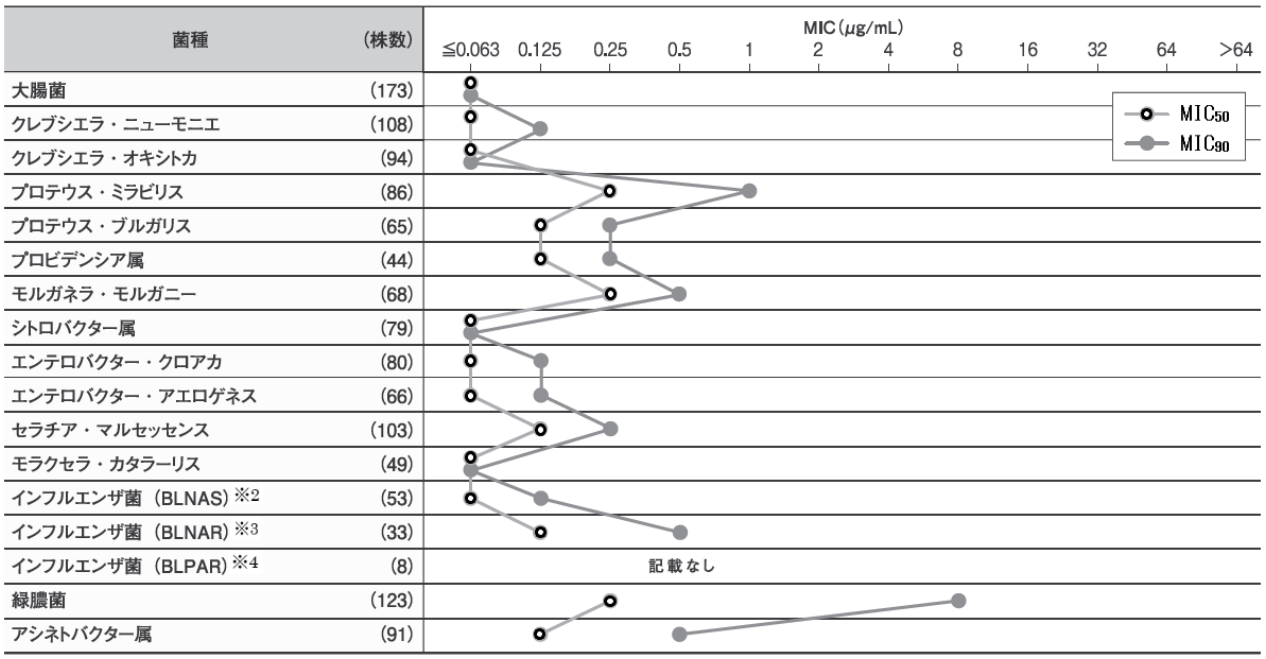
〔試験方法〕CLSI に準じた微量液体希釈法又は寒天平板希釈法で各種抗菌薬に対する感受性を調べた。

＜グラム陽性菌及び嫌気性菌に対する MIC＞



※1：3 つの PBP 遺伝子（pbp1a、pbp2b、pbp2x）における変異の有無に基づいて分類
gPSSP：ペニシリン感性肺炎球菌
gPISP ：ペニシリン低感受性肺炎球菌
gPRSP：ペニシリン耐性肺炎球菌

＜グラム陰性菌に対する MIC＞



※2：BLNAS；β ラクタマーゼ非産生アンピシリン感性インフルエンザ菌
※3：BLNAR；β ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌
※4：BLPAR；β ラクタマーゼ産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌

図Ⅵ－1　臨床分離株に対する抗菌力

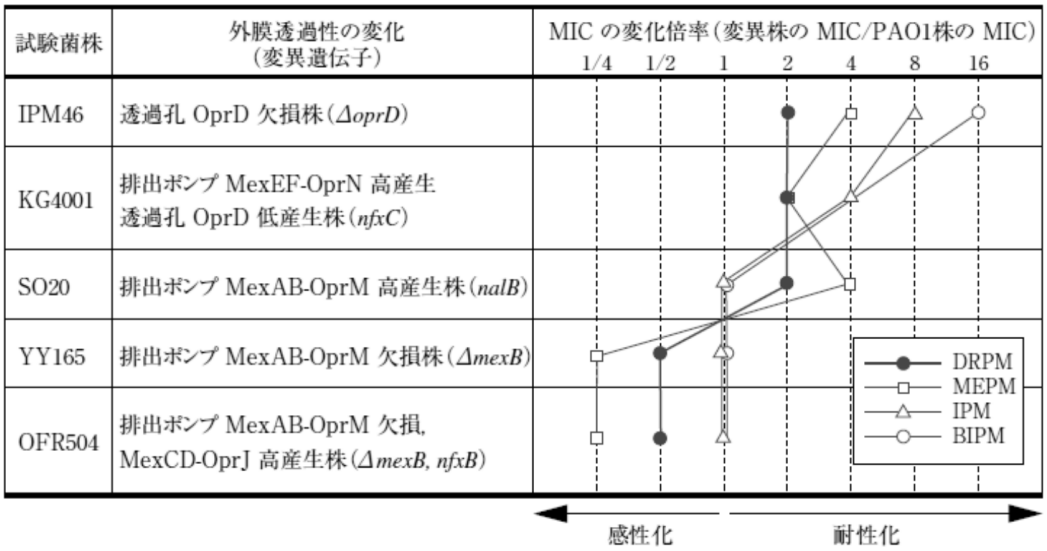
表Ⅵ－4　CAZ 又は IPM 耐性緑膿菌に対する抗菌力

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
DRPM：ドリペネム、MEPM：メロペネム、BIPM：ビアペネム、PAPM：パニペネム、
IMP：イミペネム

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（Δ*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（Δ*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（Δ*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。

DRPM：ドリペネム、MEPM：メロペネム、IMP：イミペネム、BIPM：ビアペネム

図Ⅵ－2　緑膿菌外膜透過性変異株における MIC の変化

エ．小児又は成人由来の *S. pneumoniae* 及び *H. influenzae* 臨床分離株に対する抗菌力

2007 年に臨床分離された小児由来の *S. pneumoniae* 及び *H. influenzae* に対する感受性測定を実施し、同時期に分離された成人由来の臨床分離株と比較した。その結果、小児由来と成人由来の *S. pneumoniae* 及び *H. influenzae* の臨床分離株に対する DRPM の 50%の菌株の発育を阻止する最小発育阻止濃度（MIC_{50}）及び 90%の菌株の発育を阻止する最小発育阻止濃度（MIC_{90}）の差は 1/2～4 倍の範囲であり、DRPM は、小児由来の臨床分離株に対して、同時期に分離された成人由来の臨床分離株と同程度の抗菌力を示した [27]。

表Ⅵ－5　小児又は成人由来の *S. pneumoniae* 及び *H. influenzae* 臨床分離株に対する抗菌力

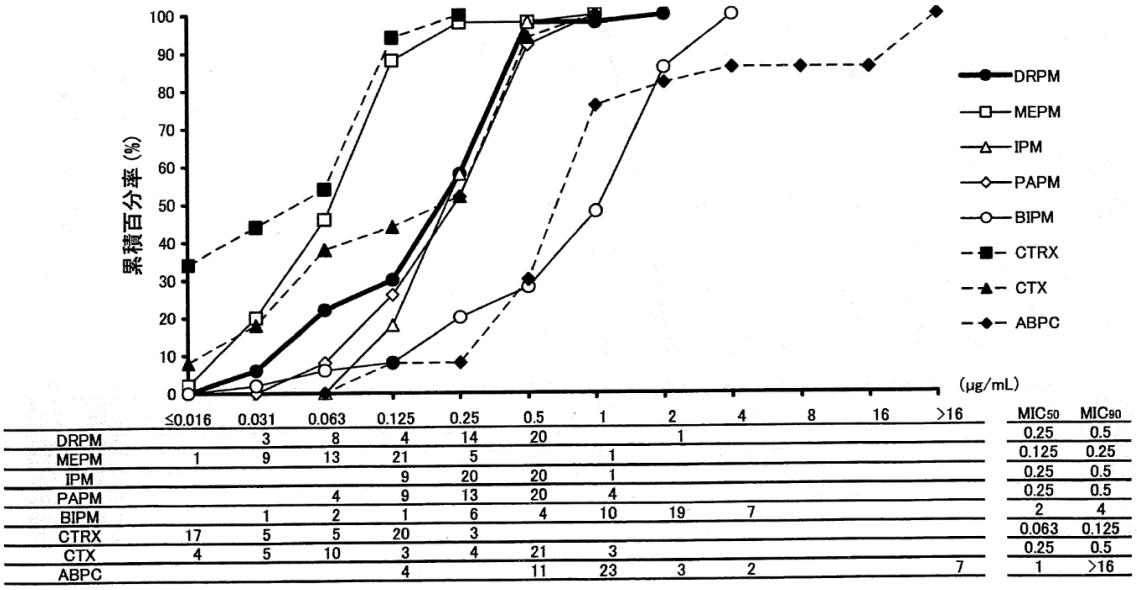
試験薬剤	*S. pneumoniae*				*H. influenzae*			
	小児由来（100 株）		成人由来（100 株）		小児由来（100 株）		成人由来（97 株）	
	MIC_{50}	MIC_{90}	MIC_{50}	MIC_{90}	MIC_{50}	MIC_{90}	MIC_{50}	MIC_{90}
DRPM	0.063	0.25	0.016	0.25	0.5	1	0.5	2
MEPM	0.063	0.25	0.031	0.5	0.125	0.5	0.125	0.5
IPM	0.031	0.125	0.016	0.25	1	4	1	4
PAPM	0.016	0.063	≦0.004	0.063	1	2	1	4
BIPM	0.031	0.25	0.016	0.25	4	8	4	8
CTRX	0.5	1	0.25	1	0.063	0.25	0.125	0.25
CTX	0.5	1	0.25	1	0.25	1	0.5	1
ABPC	0.5	2	0.125	2	2	8	2	8

MIC 測定：CLSI に準じた微量液体希釈法で測定　　単位：μg/mL

DRPM：ドリペネム、MEPM：メロペネム、IMP：イミペネム、PAPM：パニペネム、BIPM：ビアペネム、CTRX：セフトリアキソン、CTX：セフォタキシム、ABPC：アンピシリン

オ．*H. influenzae* type b 臨床分離株の感受性分布

2006 年に臨床分離された *H. influenzae* type b 50 株について感受性を測定した結果、MIC_{90} は 0.5 μg/mL 以下であった [27]。



MIC：CLSI に準じた微量液体希釈法で測定

DRPM：ドリペネム、MEPM：メロペネム、IMP：イミペネム、PAPM：パニペネム、BIPM：ビアペネム、CTRX：セフトリアキソン、CTX：セフォタキシム、ABPC：アンピシリン

図Ⅵ－3　*H. influenzae* type b 臨床分離 50 株*の感受性分布

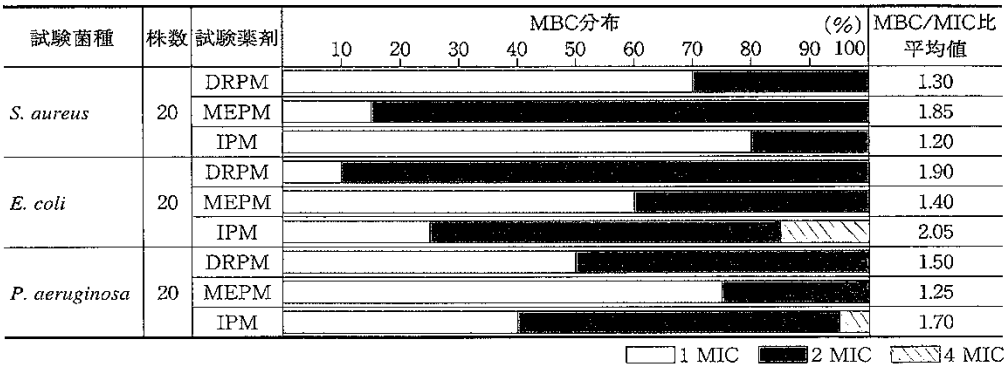
＊：複数の国内医療機関で 2006 年に臨床分離された 50 株

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 [28]。

＊：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 ℃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。

DRPM：ドリペネム、MEPM：メロペネム、IMP：イミペネム

図Ⅵ－4　MBC/MIC 比

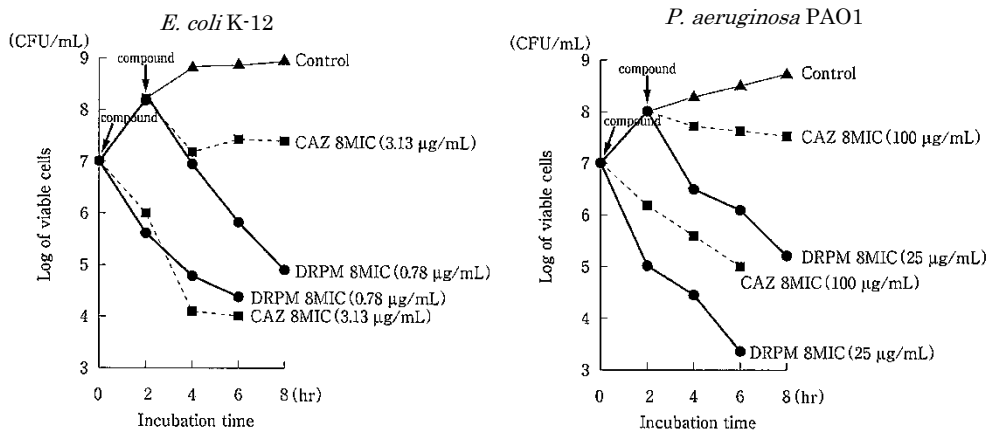
イ．短時間作用時の殺菌

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 [29]。



DRPM：ドリペネム、CAZ：セフタジジム

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－6　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）
P. aeruginosa 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
P. aeruginosa 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：シクロフォスファミドを感染 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
DRPM：ドリペネム、MEPM／CS：メロペネム／シラスタチン、IMP／CS：イミペネム／シラスタチン、CAZ：セフタジジム

② 局所感染 [26] [30]

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－7　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、平均値±標準偏差）			
	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*＝6～7
好中球減少症処置：シクロフォスファミドを感染 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（$p < 0.01$）、Dunnett 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
DRPM：ドリペネム、MEPM／CS：メロペネム／シラスタチン、IMP／CS：イミペネム／シラスタチン、CAZ：セフタジジム

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－8　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、平均値±標準偏差）			
	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
DRPM：ドリペネム、MEPM／CS：メロペネム／シラスタチン、IMP／CS：イミペネム／シラスタチン、CAZ：セフタジジム

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－9　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、平均値±標準偏差）			
	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=5～8
感染：カテーテル留置 24 時間後に感染菌液（3.9～4.0×10^5 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 E_{max} 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
DRPM／CS：ドリペネム／シラスタチン、MEPM／CS：メロペネム／シラスタチン、IMP／CS：イミペネム／シラスタチン、CAZ：セフタジジム

エ．髄膜炎（ラット）

メチシリン耐性肺炎球菌性髄膜炎モデルに対して、すぐれた治療効果を示した[30]。

表Ⅵ－10　髄膜炎に対する治療効果

投与用量（mg/kg/dose）	髄液内生菌数（Log CFU/mL、平均値±標準偏差）				
	DRPM／CS 注	MEPM／CS#、注	IPM／CS#、注	CAZ	ABPC
30	≦ 2.32*	≦ 2.32*	≦ 2.32*	6.28 ± 0.57$	5.98 ± 0.60$
10	3.48 ± 1.18*	4.46 ± 1.15*	2.42 ± 0.29*	—	—
3	6.27 ± 0.50	6.27 ± 0.62	4.59 ± 1.32*	—	—
1	5.93 ± 1.05	6.38 ± 0.53	6.30 ± 0.37	—	—
Control（0）	6.12 ± 0.42				
MIC（μg/mL）	0.25	0.25	0.125	8	4

動物：SD 系雌ラット、n＝8
感染：麻酔下で感染菌液（1.8～1.9×10^5 CFU/ラット）をラット大槽内に接種
投与：感染 48 及び 54 時間後に静脈内投与
判定：感染 72 時間後に髄液内生菌数を測定
MIC：CLSI に準じた微量液体希釈法で測定
有意差検定：＊；対 Control（＊；$p < 0.01$）、Dunnett の多重比較法
＃；対 DRPM／CS（$p < 0.05$）、シグモイド E_{max} モデル
＄；対 DRPM／CS 30 mg/kg（$p < 0.01$）、Dunnett の多重比較法
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
DRPM／CS：ドリペネム／シラスタチン、MEPM／CS：メロペネム／シラスタチン、IMP／CS：イミペネム／シラスタチン、
CAZ：セフタジジム、ABPC：アンピシリン

2) βラクタマーゼ産生株に対する抗菌力（*in vitro*）

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] [31]。

表Ⅵ－11　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（%）*1				
		DRPM	MEPM	IPM	CET	ABPC
S. aureus SR 5644	A	< 0.2	< 0.2	< 0.2	－	100
K. pneumoniae GN 69	A	< 0.1	< 0.1	< 0.1	－	100
E. coli W3110/RTEM*2	A	< 0.1	< 0.1	< 0.1	－	100
P. vulgaris SR 31	A	< 0.002	< 0.002	< 0.002	100	－
E. coli SHMR/pKP14915*3	A（ESBL*5）	< 0.01	< 0.01	< 0.01	100	－
E. cloacae SR 4321	C	< 0.002	< 0.002	< 0.002	100	－
C. freundii SR 19	C	< 0.02	< 0.02	< 0.02	100	－
P. aeruginosa SR 24-12	C	< 0.001	< 0.001	0.002	100	－
E.coli ML 1410/RGN 238*4	D	< 0.7	< 0.7	< 0.7	100	－

＊1：CET 又は ABPC 100 μmol/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
DRPM：ドリペネム、MEPM：メロペネム、IMP：イミペネム、CET：セファロチン、ABPC：アンピシリン

表Ⅵ－12　βラクタマーゼ産生株に対する抗菌力

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

3) PAE*

＊：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）

① 各菌種に対する PAE（*in vitro*）

DRPM 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 [32]。

表Ⅵ－13　各菌種に対する *in vitro* PAE

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

DRPM：ドリペネム、IMP：イミペネム、PAPM：パニペネム、CAZ：セフタジジム

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、DRPM の緑膿菌に対する *in vivo* PAE は 6.12 時間であった [26]。

表Ⅵ－14　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

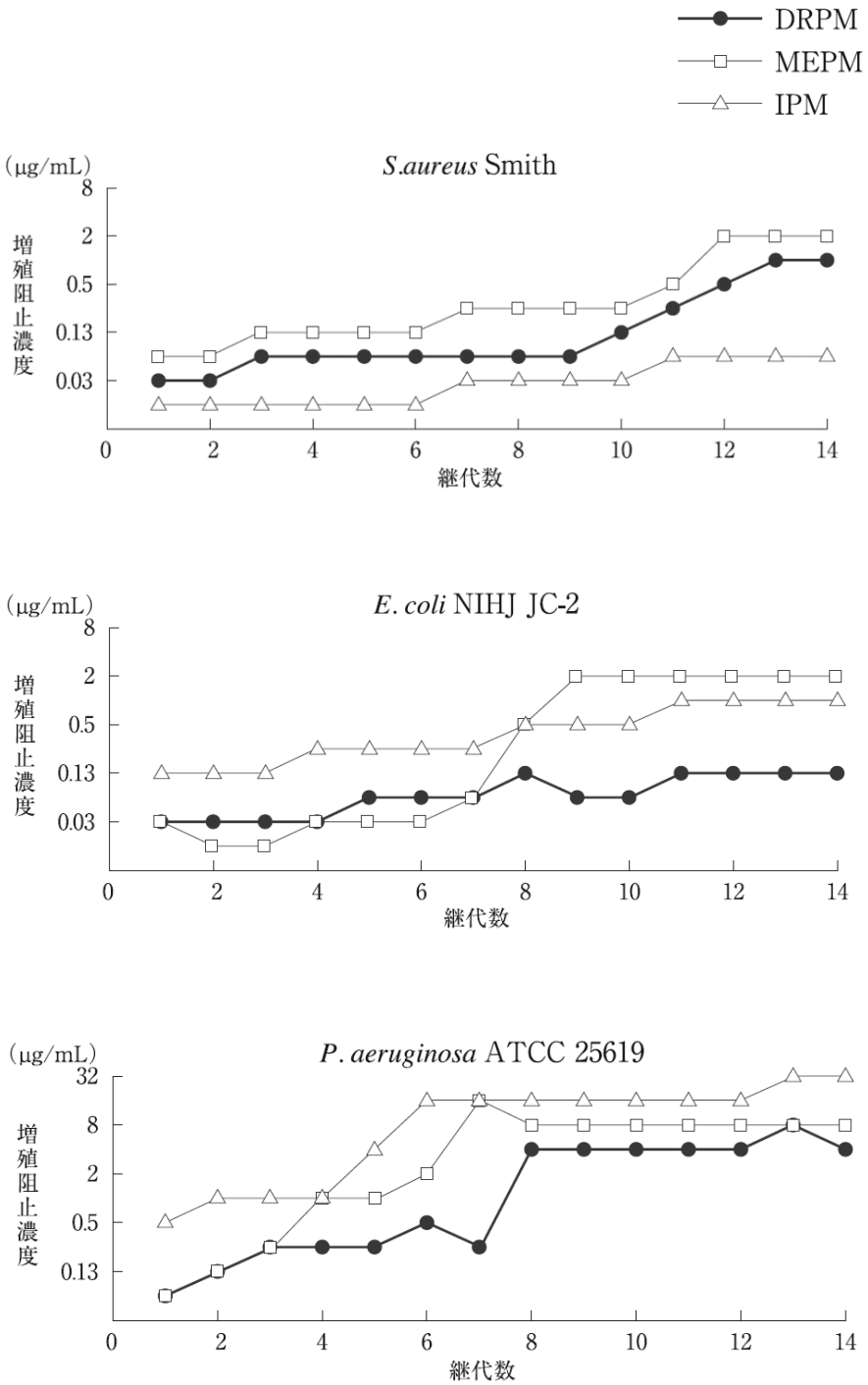
評価方法：CAZ 感性緑膿菌による好中球減少症マウス肺感染モデルで、試験薬剤の体内動態試験及び治療試験を行い、その結果を基にして PAE を算出した。

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

DRPM：ドリペネム、MEPM／CS：メロペネム／シラスタチン、IMP／CS：イミペネム／シラスタチン、CAZ：セフタジジム

4) 耐性獲得（*in vitro*）

耐性獲得試験において、増殖阻止濃度は継代培養により上昇した [23]。

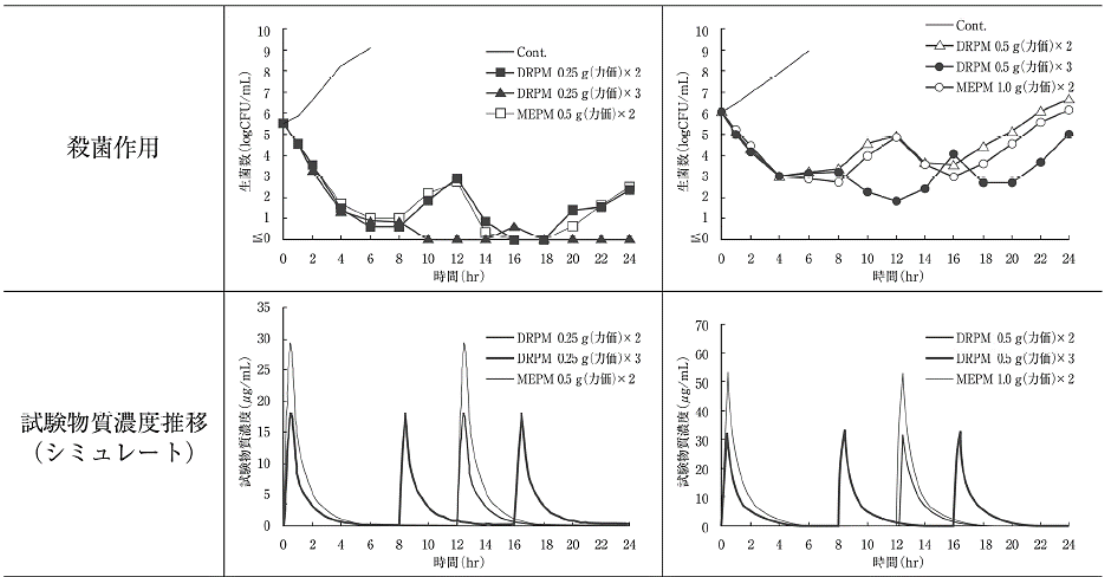


DRPM：ドリペネム、MEPM：メロペネム、IMP：イミペネム

図Ⅵ－6　継代培養

5) シミュレーション（*in vitro*）

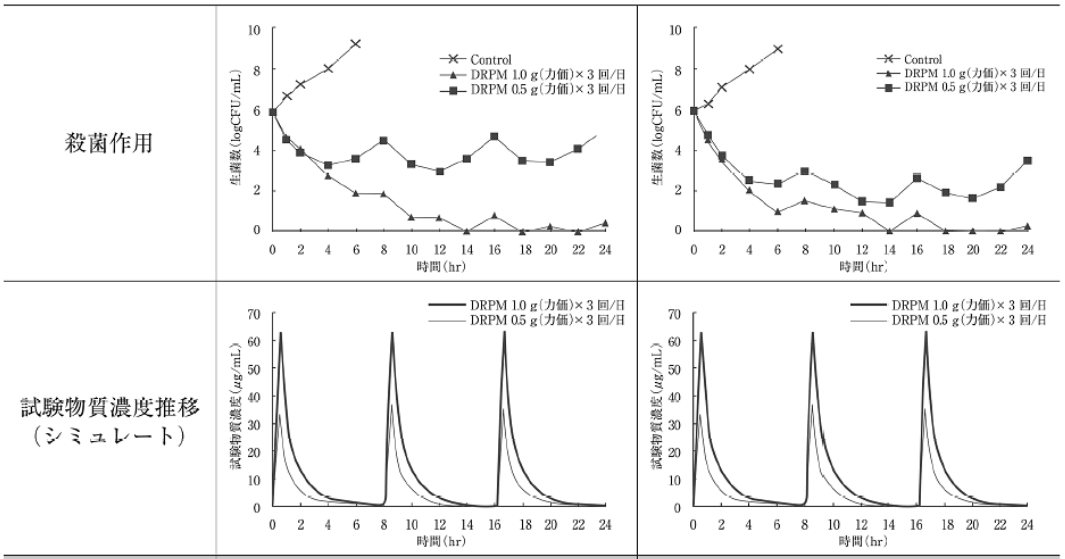
ヒトに DRPM を投与したときの血中濃度推移を試験管内でシミュレートした場合、緑膿菌臨床分離株に対して図Ⅵ－7 及び 8 のような殺菌作用を示した。緑膿菌に対する殺菌作用は投与回数を 2 回から 3 回に増やすこと及び投与量を増やすことにより増強した [33] [34] [35]。



試験菌株	*P. aeruginosa* SR24859		*P. aeruginosa* SR24817	
投与条件	DRPM	0.25 g（力価）×2 回/日 0.25 g（力価）×3 回/日	DRPM	0.5 g（力価）×2 回/日 0.5 g（力価）×3 回/日
	MEPM	0.5 g（力価）×2 回/日	MEPM	1.0 g（力価）×2 回/日
MIC（μg/mL）	DRPM	1	DRPM	4
	MEPM	2	MEPM	4

MIC：CLSI に準じた微量液体希釈法で測定
DRPM：ドリペネム、MEPM：メロペネム

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）



試験菌株	*P. aeruginosa* SR24829		*P. aeruginosa* SR24817	
投与条件	DRPM	1.0 g（力価）×3 回/日 0.5 g（力価）×3 回/日	DRPM	1.0 g（力価）×3 回/日 0.5 g（力価）×3 回/日
MIC（μg/mL）	DRPM	8	DRPM	4

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）

6) *H. influenzae* type b 臨床分離株に対するセフェム系抗生物質併用時の抗菌作用

DRPM とセフェム系抗生物質との併用による協力作用の有無を確認する目的で、チェッカーボード法による *in vitro* 併用効果及びラット髄膜炎モデルにおける治療効果について検討した。

① *in vitro* 併用効果 [36]

カルバペネム系抗生物質（DRPM、MEPM 及び PAPM）とセフェム系抗生物質（CTRX 及び CTX）を種々の濃度で組み合わせたプレートを用い、微量液体希釈法により MIC を測定した。また、協力作用の有無はチェッカーボード法により Fractional inhibitory concentration（FIC）index を算出して判定した。

DRPM と CTRX あるいは CTX の併用により、全株で相乗、相加を示し拮抗を示す株は認められなかった。

表Ⅵ－15　*H. nfluenzae* type b 臨床分離 50 株に対するセフェム系抗生物質併用時の抗菌作用

試験薬剤	併用薬	FIC index 注		株数（%）			
		幅	mean	相乗	相加	不関	拮抗
DRPM	CTRX	0.156 ～ 1	0.458	33（66）	17（34）	0（0）	0（0）
MEPM		0.357 ～ 2	0.634*	24（48）	22（44）	4（8）	0（0）
PAPM		0.25 ～ 2	0.559*	25（50）	24（48）	1（2）	0（0）
DRPM	CTX	0.25 ～ 1	0.483	29（58）	21（42）	0（0）	0（0）
MEPM		0.313 ～ 2	0.601*	24（48）	23（46）	3（6）	0（0）
PAPM		0.25 ～ 2	0.589*	25（50）	22（44）	3（6）	0（0）

試験菌株：複数の医療機関で 2006 年に臨床分離された *H. influenzae* type b 50 株

MIC：CLSI に準じた微量液体希釈法

有意差検定：＊；対 DRPM（$p < 0.05$）、対応のある t 検定

注：FIC index＝（カルバペネムの併用時 MIC/カルバペネムの単独 MIC）＋（併用薬の併用時 MIC/併用薬の単独 MIC）

併用時の抗菌作用は以下のように定義された。

相乗；FIC index≦0.5、相加；0.5 < FIC index≦1、不関；1 < FIC index≦2、拮抗；FIC index > 2

DRPM：ドリペネム、MEPM：メロペネム、PAPM：パニペネム、CTRX：セフトリアキソン、CTX：セフォタキシム

② ラット髄膜炎モデルにおける治療効果 [37]

H. influenzae SR 28394（*H. influenzae* type b）の菌液をラットの大槽内に接種して、髄膜炎を惹起させた。薬剤（DRPM／CS 単独、CTRX と併用又は CTX と併用、対照薬：MEPM／CS）を感染 24～25 及び 34～35 時間後に 2 回静脈内投与し、髄液内生菌数を感染 48～50 時間後に測定した。

その結果、DRPM／CS は CTRX、CTX とのいずれの組み合わせにおいても、それぞれ単独投与に比べ、併用投与で有意な髄液内生菌数の減少が認められ、協力作用が観察された。

表Ⅵ－16　ラット髄膜炎モデルに対する DRPM／CS と CTRX 併用による髄液内生菌数の変化

試験菌株	投与	投与量 (mg/kg)	髄液内生菌数 (Log CFU/mL、平均値±標準偏差)
H. influenzae SR 28394	DRPM／CS 単独投与	20（n ＝ 5） 10（n ＝ 8）	3.13 ± 0.51 3.95 ± 0.80
	MEPM／CS 単独投与	20（n ＝ 5） 10（n ＝ 8）	3.62 ± 1.00 3.73 ± 1.71
	CTRX 単独投与	0.5（n ＝ 5）	4.52 ± 0.53
	DRPM／CS + CTRX 併用投与	20 ＋ 0.5（n ＝ 5） 10 ＋ 0.5（n ＝ 8）	2.30* 2.39 ± 0.14*
	MEPM／CS + CTRX 併用投与	20 ＋ 0.5（n ＝ 5） 10 ＋ 0.5（n ＝ 8）	2.30* 2.45 ± 0.33*
	Control	0（n ＝ 5）	6.31 ± 0.59

動物：SD 系雄ラット
感染：感染菌液（1.8×10^6 CFU/ラット）を大槽内接種
投与：感染 24～25 及び 34～35 時間後の合計 2 回静脈内投与
判定：感染 48～50 時間後に髄液内生菌数を測定
有意差検定：＊；対 各単独投与（$p < 0.05$）、Dunnett の多重比較法
DRPM／CS：ドリペネム／シラスタチン、MEPM／CS：メロペネム／シラスタチン、CTRX：セフトリアキソン

表Ⅵ－17　ラット髄膜炎モデルに対する DRPM／CS と CTX 併用による髄液内生菌数の変化

試験菌株	投与	投与量 (mg/kg)	髄液内生菌数 (Log CFU/mL、平均値±標準偏差)
H. influenzae SR 28394	DRPM／CS 単独投与	10（n ＝ 8） 5（n ＝ 5）	3.85 ± 0.73 6.15 ± 1.46
	MEPM／CS 単独投与	10（n ＝ 8） 5（n ＝ 5）	3.41 ± 0.42 5.17 ± 1.51
	CTX 単独投与	5（n ＝ 5）	4.95 ± 0.70
	DRPM／CS + CTX 併用投与	10 ＋ 5（n ＝ 8） 5 ＋ 5（n ＝ 5）	2.66 ± 0.54* 2.30*
	MEPM／CS + CTX 併用投与	10 ＋ 5（n ＝ 8） 5 ＋ 5（n ＝ 5）	2.51 ± 0.30* 2.59 ± 0.64*
	Control	0（n ＝ 5）	6.79 ± 0.81

動物：SD 系雄ラット
感染：感染菌液（2.0×10^6 CFU/ラット）を大槽内接種
投与：感染 24～25 及び 34～35 時間後の合計 2 回静脈内投与
判定：感染 48～50 時間後に髄液内生菌数を測定
有意差検定：＊；対 各単独投与（$p < 0.05$）、Dunnett の多重比較法
DRPM／CS：ドリペネム／シラスタチン、MEPM／CS：メロペネム／シラスタチン、CTX：セフォタキシム

(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

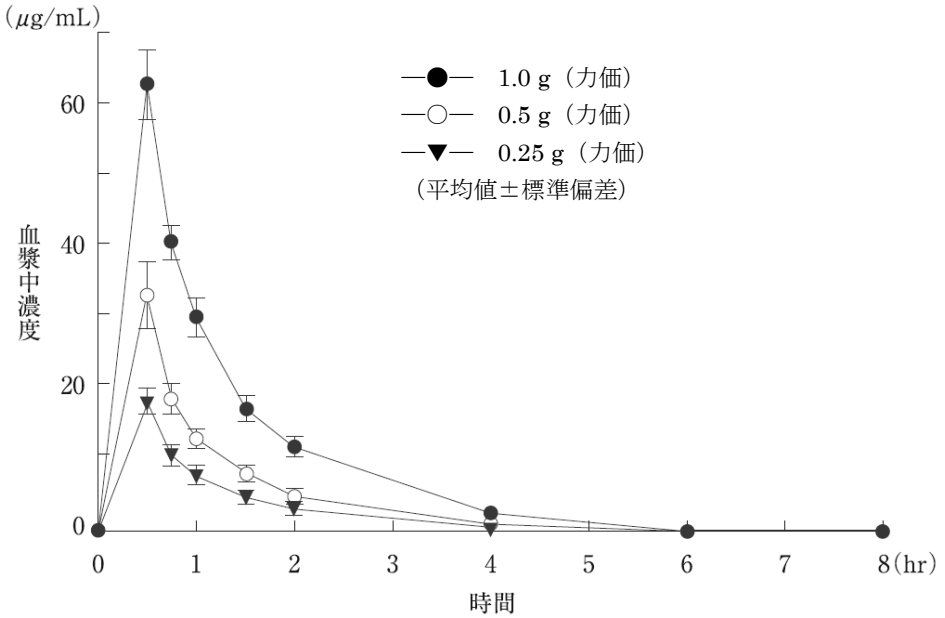
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 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を図Ⅶ－1 に、薬物動態パラメータを表Ⅶ－1 に示す [15]。



図Ⅶ－1　単回投与時の血漿中濃度（健康成人）

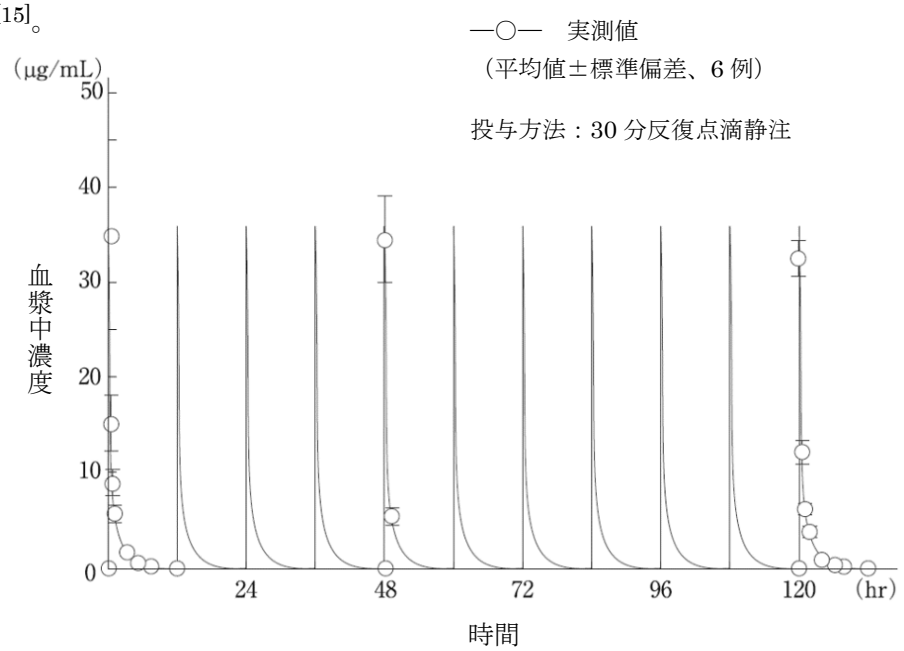
表Ⅶ－1　薬物動態パラメータ（健康成人、単回投与）

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

CL_R：腎クリアランス　　（平均値±標準偏差）
測定法：bioassay（試験菌：*E. coli* 7437）

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 [15]。



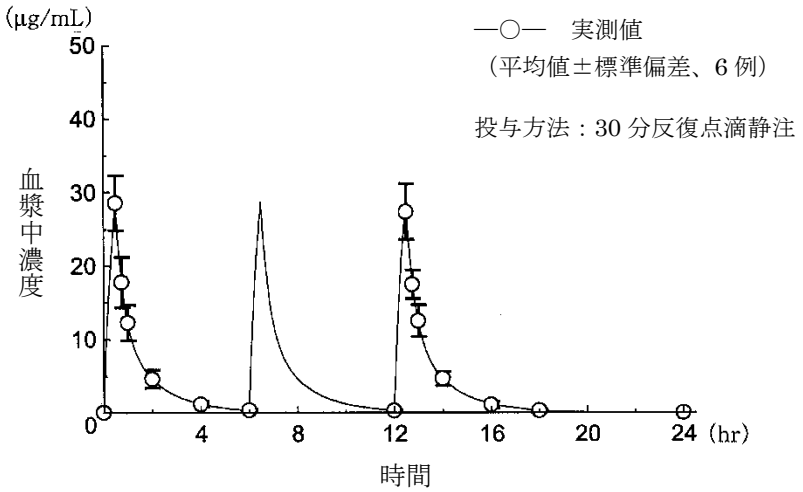
図Ⅶ－2　反復投与時の血漿中濃度〔健康成人、0.5 g（力価）1 日 2 回 6 日間〕

表Ⅶ－2　薬物動態パラメータ〔健康成人、0.5 g（力価）1 日 2 回 6 日間反復投与〕

投与回数	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}12\,hr}$ (μg・hr/mL)	$T_{1/2}$（β） (hr)	累積尿中排泄率 $_{0\text{-}12\,hr}$（%）
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）　　（平均値±標準偏差、6 例）

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 [15]。



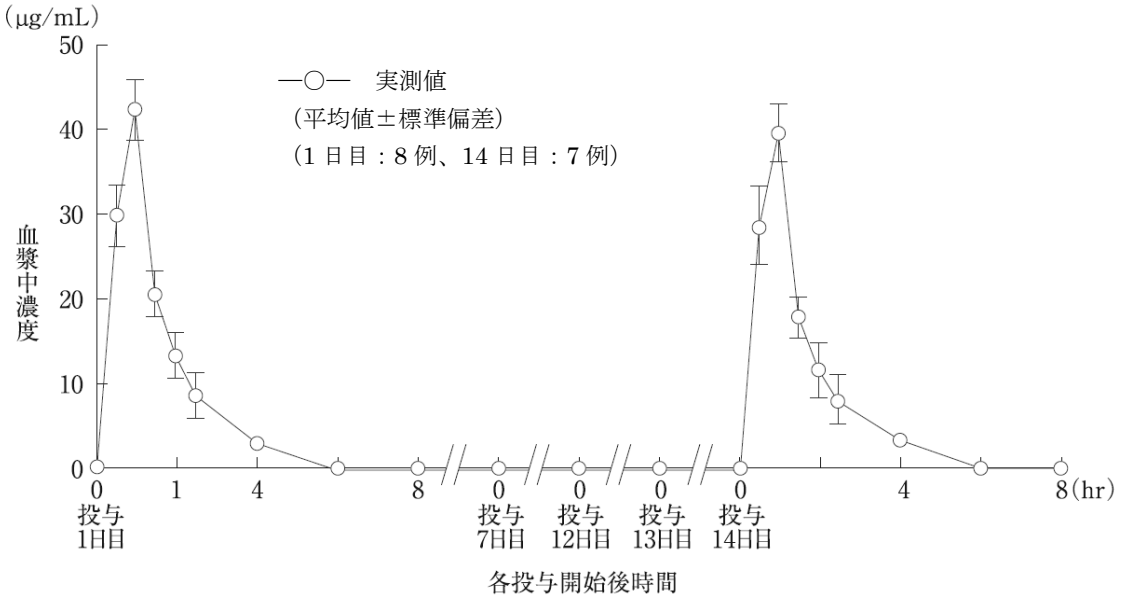
図Ⅶ－3　反復投与時の血漿中濃度〔健康成人、0.5 g（力価）1 日 3 回〕

表Ⅶ－3　薬物動態パラメータ〔健康成人、0.5 g（力価）1 日 3 回反復投与〕

投与回数	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}6\,hr}$ (μg・hr/mL)	$T_{1/2}$（β） (hr)	累積尿中排泄率 $_{0\text{-}6\,hr}$（%）
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

$AUC_{0\text{-}6\,hr}$：投与後 0 から 6 時間までの血漿中濃度−時間曲線下面積　　（平均値±標準偏差、6 例）
測定法：bioassay（試験菌：*E. coli* 7437）

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 [16]。



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　薬物動態パラメータ〔健康成人、1.0 g（力価）1 日 3 回反復投与〕

	例数	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (μg・hr/mL)	$T_{1/2}$（β） (hr)	尿中排泄率 $_{0\text{-}8\,hr}$ (%)
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

（平均値±標準偏差）

注：定常状態における投与後 0 から投与間隔経過後までの血漿中濃度−時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}\tau}$）
測定法：LC/MS/MS

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 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

「Ⅷ. 7. (1) 併用禁忌とその理由」の項参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

本剤の血漿中濃度データから、点滴終了時の実測値として C_{max} を、台形法により AUC を算出した。また、点滴投与 2-コンパートメントモデルを用いたあてはめ計算により $T_{1/2}$（β）を算出した。更に、尿中濃度データ及び尿量から累積尿中排泄率を算出し、これらの結果から CL_R を算出した（単回投与）[15]。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

「表Ⅶ－1　薬物動態パラメータ（健康成人、単回投与）」参照

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

「表Ⅶ－1　薬物動態パラメータ（健康成人、単回投与）」参照

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

2-コンパートメントモデル [12] [38]

(2) パラメータ変動要因

1) 成人

健康成人を対象とした国内第Ⅰ相試験 6 試験（R411、R412、R414、R417、R419、R141A）、腎機能障害患者を対象とした国内第Ⅰ相試験 1 試験（R418）及び高齢者を対象とした国内第Ⅰ相試験 1 試験（R415）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。クリアランス（CL）、定常状態分布容積（Vss）、コンパートメント間の移行速度定数である k_{12} 及び k_{21} 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（Ccr）の影響が大きいと考えられた [12]。

2) 小児

国内小児対象第Ⅲ相試験（R1433）にて小児（2ヵ月～13歳）の一般感染症患者99例に20 mg（力価）/kg〔体重25 kg以上は0.5 g（力価）〕を30分以上かけて点滴静注し、得られた190ポイントの血漿中濃度を用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、Vss、k_{12}及びk_{21}を基本パラメータとして解析した結果、体重が本剤の薬物動態パラメータに対する影響因子であることが示唆された[38]。

4. 吸収

該当しない

5. 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

授乳ラットに［^{14}C］-DRPM 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、血漿中放射能濃度の約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[39]。（「Ⅷ. 6. (6) 授乳婦」の項参照）

(4) 髄液への移行性

小児化膿性髄膜炎患者に30 mg（力価）/kg又は40 mg（力価）/kg〔体重25 kg以上は1.0 g（力価）〕を1日3回反復投与し、髄液中濃度及び血漿中濃度を評価した。得られた髄液中濃度及び血漿中濃度を表Ⅶ－5に示した。30 mg（力価）/kg投与群及び40 mg（力価）/kg投与群の髄液中濃度範囲はそれぞれ0.156～3.10 μg/mL及び2.29～4.17 μg/mLであった[21]。

表Ⅶ－5　小児化膿性髄膜炎患者におけるDRPMの髄液中濃度、血漿中濃度

用法・用量	症例No.	採取日	髄液採取時の投与後経過時間	血漿採取時の投与後経過時間	DRPM濃度（μg/mL）		髄液中の細胞数（個/μL）
					髄液	血漿	
30 mg（力価）/kg × 3回	1	第1日	3時間20分	3時間10分	0.156	0.935	672
	2	第1日	1時間15分	1時間	1.68	24.9	10840
		第7日	2時間45分	2時間55分	1.47	7.13	231
	3	第0日	1時間10分	測定結果なし	3.10	測定結果なし	38000
		第2日	1時間10分	測定結果なし	2.03	測定結果なし	2700
40 mg（力価）/kg × 3回	4	第1日	48分	16分	4.17	82.0	724
	5	第1日	1時間25分	1時間35分	2.29	12.2	299

測定法：LC/MS/MS

(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 [40] [41] [42] [43] [44] [45] [46] [47] [48] [49]。

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
皮質骨	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
子宮腟部	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
＊２：各患者の最高値

最低濃度 最高濃度

測定法：bioassay（試験菌：*E. coli* 7437）、HPLC

図Ⅶ－5　体液・組織における DRPM 濃度

(6) 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）[15]。

表Ⅶ－6　血清蛋白結合率

薬剤投与量・投与方法		例数	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　　（平均値±標準偏差）

6. 代謝

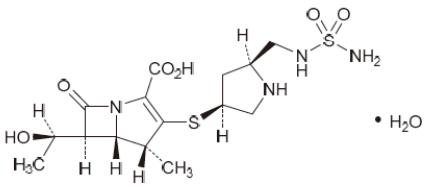
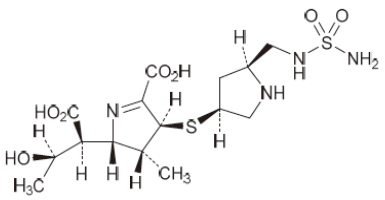
(1) 代謝部位及び代謝経路

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結果、尿中における主要な代謝物は、β ラクタム環が開裂したジカルボン酸体であった[15]。

表Ⅶ－7　DRPM 水和物及び主代謝物の構造

	化学構造式
未変化体 （DRPM）	
ジカルボン酸体 （主代謝物）	

測定法：HPLC　　（平均値±標準偏差、6 例）

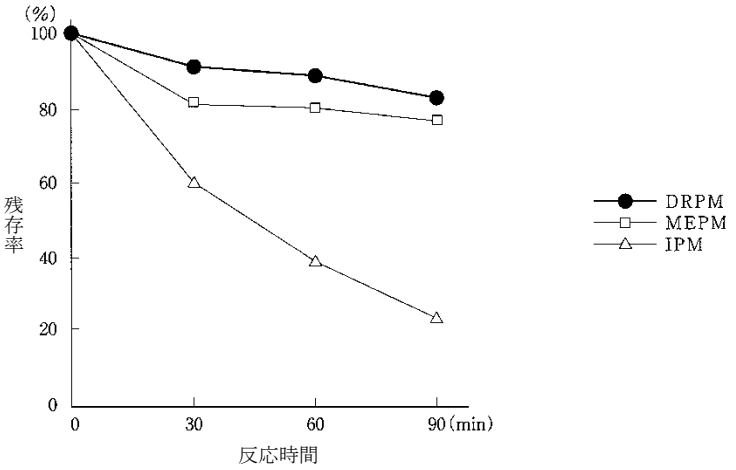
(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

1) ヒト肝薬物代謝酵素への影響（*in vitro*）

チトクローム P450（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、DRPM 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 [50]。

2) ヒト腎デヒドロペプチダーゼⅠ（DHP-Ⅰ）に対する安定性（*in vitro*）

DHP-Ⅰ（遺伝子組換え：0.5 unit/mL）を用いて代謝安定性を検討した結果、DRPM を 90 分間反応させた後の残存率は 82.4%であり、安定性を示した [51]。



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。

DRPM：ドリペネム、MEPM：メロペネム、IMP：イミペネム

図Ⅶ－6　ヒト腎デヒドロペプチダーゼ Ⅰ（DHP-Ⅰ）に対する安定性

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

DRPM を投与したマウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルの血漿及び尿の TLC（薄層クロマトグラフィー）-バイオオートグラムでは、未変化体と一致した単一の抗菌スポットのみ認められ、他に活性代謝物は検出されなかった。

7. 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[52]。

（参考）

腎排泄機序

健康成人男性8例にDRPM 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、DRPM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、DRPM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CL_RはDRPM単独投与時の約50%であったことから、DRPMのCL_R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[52]。

表Ⅶ－8　薬物動態パラメータ

群	例数	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}12\,hr}$ (μg・hr/mL)	$T_{1/2}$（β） (hr)	累積尿中排泄率 $_{0\text{-}12\,hr}$（%）
DRPM単独群	8	15.7 ± 2.8	17.10 ± 2.56	0.94 ± 0.16	80.4 ± 8.0
プロベネシド併用群		18.1 ± 1.4*	29.86 ± 2.10*	1.44 ± 0.11*	65.8 ± 8.6*

測定法：bioassay（試験菌：*E. coli* 7437）　（平均値±標準偏差）

＊：p＜0.05（vs DRPM単独群、クロスオーバー分散分析）

(2) 排泄率

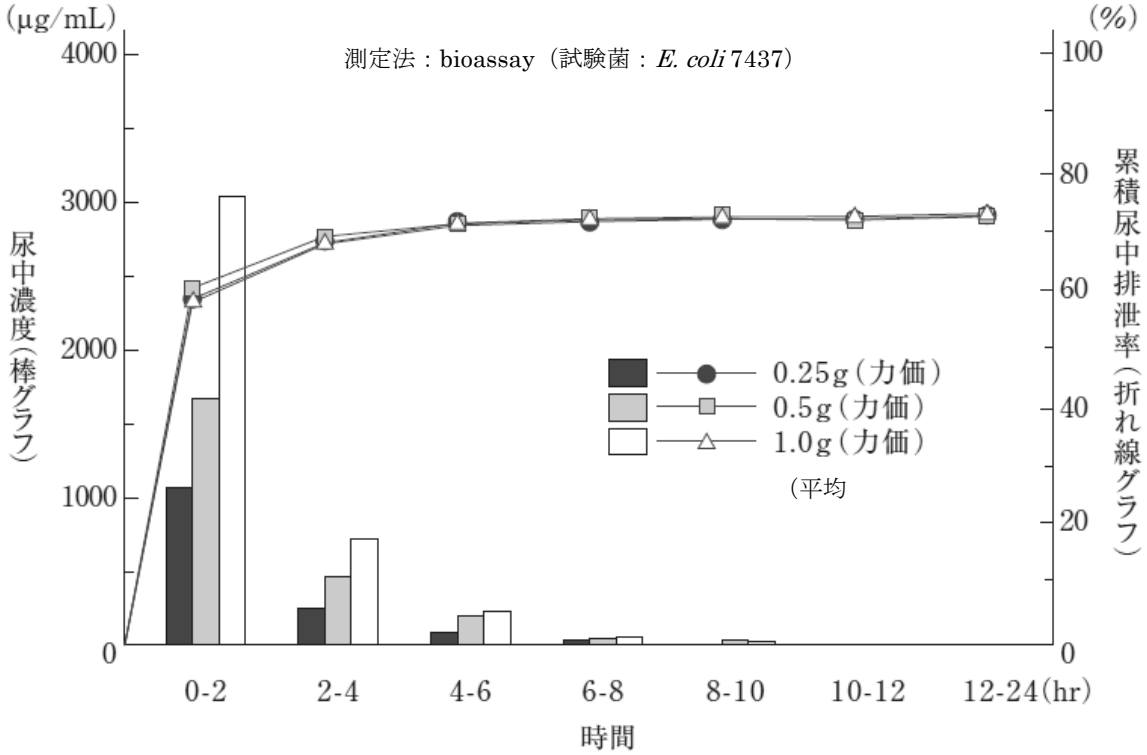
1) 健康成人

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累積尿中排泄率は、投与量に関係なく、24時間までに未変化体のDRPMとして約75%、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。未変化体及びジカルボン酸体の累積尿中排泄率を表Ⅶ－9に、未変化体の尿中濃度及び経時的累積尿中排泄率を次頁の図Ⅶ－7に示す[15]。

表Ⅶ－9　未変化体及び主代謝物の累積尿中排泄率

	投与量〔g（力価）〕	累積尿中排泄率 $_{0\text{-}24\,hr}$（%）
未変化体（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）	0.25	12.1 ± 2.1
	0.5	15.5 ± 1.7
	1.0	17.2 ± 2.4

測定法：HPLC　（平均値±標準偏差、6例）



図Ⅶ－7　尿中濃度及び累積尿中排泄率

2）小児患者

小児一般感染症患者に 20 mg（力価）/kg〔体重 25 kg 以上は 0.5 g（力価）〕1 日 2*回又は 3 回反復投与し、尿中濃度[注]が測定された 16 例での投与 8 時間後までの平均累積尿中排泄率（範囲）は、未変化体の DRPM が 60.6%（14.7～93.8%）、DRPM のβラクタム環が開裂したジカルボン酸体が 7.0%（0.9～13.7%）であった。被験者間のばらつきは大きかったものの、小児では採尿量の誤差が大きいことを考慮すると、成人と同様に多くが未変化体及びジカルボン酸体として尿中に排泄されるものと考えられた [38]。

注：測定法；LC/MS/MS

＊：承認外用法（「Ⅴ. 3. (1) 用法及び用量の解説」の項参照）

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

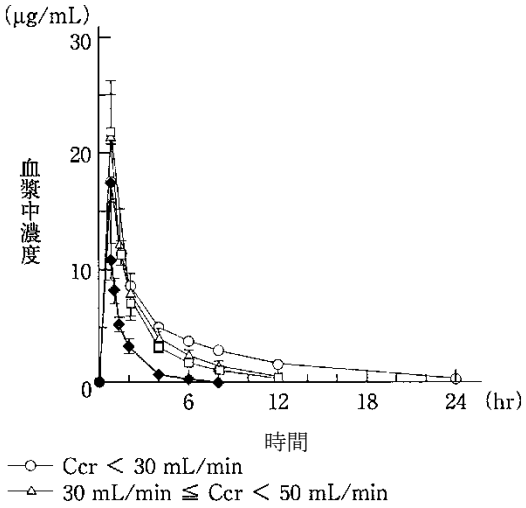
9. 透析等による除去率

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 [13]（外国人によるデータ）。

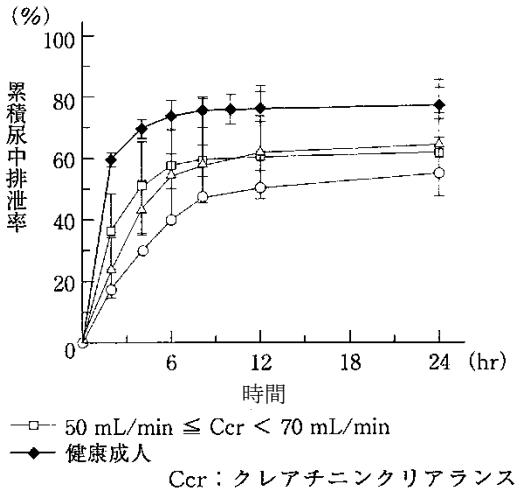
10. 特定の背景を有する患者

(1) 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 [11]。
（「Ⅷ. 6. (2) 腎機能障害患者」の項参照）



図Ⅶ－8　血漿中濃度
（腎機能障害患者）



図Ⅶ－9　未変化体の累積尿中排泄率
（腎機能障害患者）

表Ⅶ－10　薬物動態パラメータ（腎機能障害患者）

記号	群		例数	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}24\,hr}$ (μg・hr/mL)	$T_{1/2}$（β） (hr)	累積尿中排泄率 $_{0\text{-}24\,hr}$（%）
—	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

Ccrの単位：mL/min　　（平均値±標準偏差）

注：$AUC_{0\text{-}12\,hr}$

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

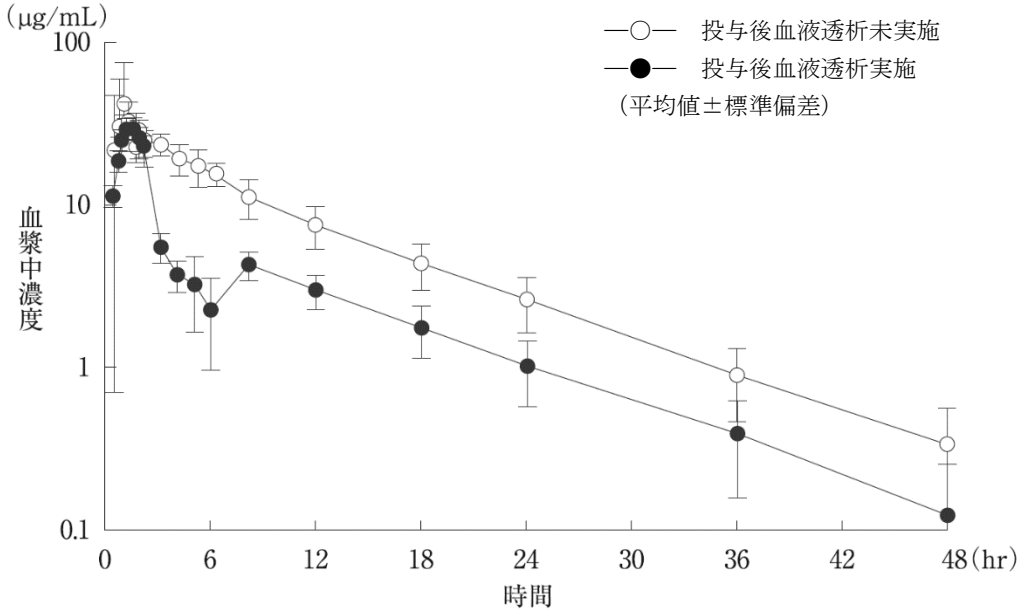
2) 健康成人、腎機能障害患者及び健康高齢者の 92 例から得られた 921 ポイントの血漿中濃度について、母集団薬物動態解析を行った。本剤の薬物動態に対する影響因子として、腎機能障害の程度（Ccr）の影響が大きく、Ccr に応じた投与量の調節が必要であると考えられた [12]。Ccr 別の 1 日投与量ごとの曝露量（1 日あたりの AUC）を表Ⅶ－11 に示す。（「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」及び「Ⅷ. 6. (2) 腎機能障害患者」の項参照）

表Ⅶ－11　Ccr 別の 1 日投与量ごとの 1 日あたりの AUC（定常状態）注

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
Ccr ≧ 105	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)
30 ≦ 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)

注：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

3) 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－10 及び表Ⅶ－12 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 [13]（外国人によるデータ）。



図Ⅶ－10　血漿中濃度（血液透析患者）

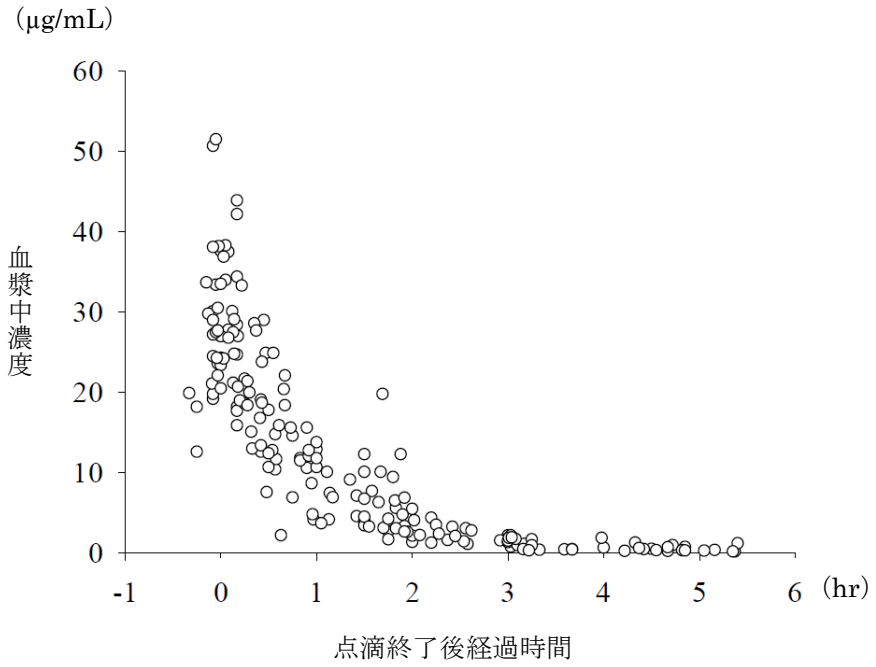
表Ⅶ－12　薬物動態パラメータ（血液透析患者）

記号	群	例数	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (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　　（平均値±標準偏差）

(2) 小児患者

小児患者（2ヵ月～13歳）99例に20 mg（力価）/kg〔体重25kg以上は0.5g（力価）〕を30分以上かけて点滴静注したときの血漿中濃度（190ポイント）を図Ⅶ－11に示す。また、母集団薬物動態解析結果に基づいて推定した薬物曝露量を表Ⅶ－13に示す[38]。（「Ⅷ.6.(7) 小児等」の項参照）



図Ⅶ－11　血漿中濃度（小児患者）

表Ⅶ－13　薬物曝露量推定値[注1]（小児患者、1日3回投与）

投与量[注2] 〔mg（力価）/kg〕	例数	C_{max} (μg/mL)	1日あたりのAUC (μg・hr/mL)
20	99	30.5 ± 2.6	140.6 ± 23.1

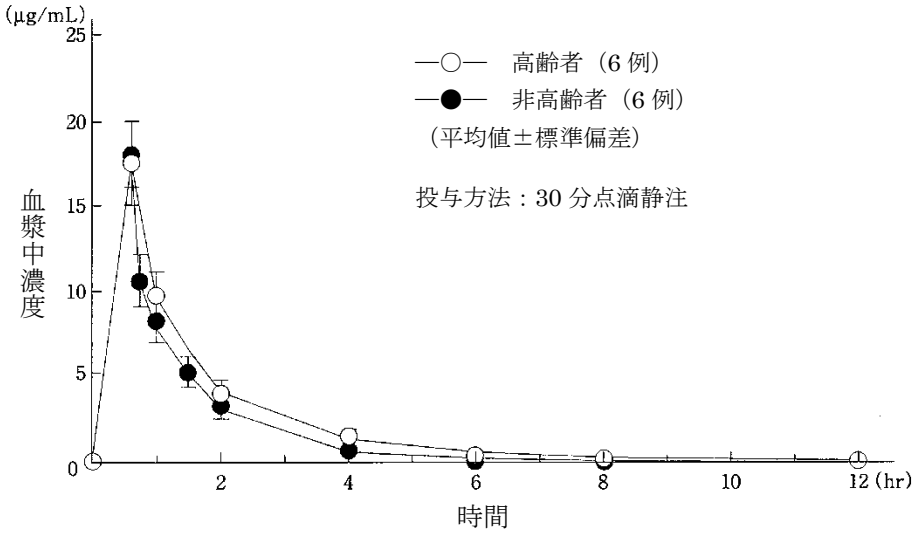
測定法：LC/MS/MS　　（平均値±標準偏差）

注1：母集団薬物動態解析ソフトNONMEM® を用いて推定

注2：体重25 kg以上は0.5 g（力価）

(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[53]。（「Ⅷ. 6. (8) 高齢者」の項参照）



図Ⅶ－12　血漿中濃度（高齢者）

表Ⅶ－14　薬物動態パラメータ（高齢者）

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

注：$AUC_{0\text{-}12\ hr}$　　（平均値±標準偏差）

測定法：bioassay（試験菌：*E. coli* 7437）　　＊：p＜0.05（vs 非高齢者、t 検定）

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者［9.1.1 参照］

（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。

2.2 バルプロ酸ナトリウムを投与中の患者［10.1 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[54]。

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[55]。

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、AUC が低下する傾向が認められた[56]。

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[57]（「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動態パラメータ」参照）（外国人によるデータ）。

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。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

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

8.2 本剤によるショック、アナフィラキシー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。［11.1.1 参照］

8.2.1 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。

8.2.2 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。

8.2.3 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。

（解　説）

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。

8.3 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も、引き続き副作用症状に注意すること。［11.1.6 参照］

（解　説）

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も、引き続き同様の副作用症状に注意する必要がある。

8.4 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うこと。［11.1.3 参照］

8.5 急性腎障害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うこと。［11.1.4 参照］

8.6 汎血球減少症、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少、溶血性貧血があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行うこと。［11.1.5 参照］

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

〈製剤共通〉

9.1.1 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（ただし、本剤に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと）

［2.1 参照］

（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 [58]。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。

〈製剤共通〉

9.1.2 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギー症状を起こしやすい体質を有する患者

（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。

〈製剤共通〉

9.1.3 経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者、全身状態の悪い患者

観察を十分に行うこと。ビタミン K 欠乏症状があらわれることがある。

（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。

〈製剤共通〉

9.1.4 てんかんの既往歴あるいは脳血管障害等の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こりやすい。［11.1.8 参照］

（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。

〈キット点滴静注用 0.25g〉（生理食塩液に関する注意）

9.1.5 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。

（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。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

〈製剤共通〉

9.2.1 高度の腎機能障害のある患者

(1) 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。腎機能低下に伴い、血中からの消失が遅延する。［7.1、16.6.1 参照］

(2) 痙攣、意識障害等の中枢神経症状が起こりやすい。［11.1.8 参照］

9.2.2 軽度又は中等度の腎障害のある患者

痙攣、意識障害等の中枢神経症状が起こりやすい。［11.1.8 参照］

（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。

（「Ⅶ. 10. (1) 腎機能障害患者」の項参照）

〈キット点滴静注用 0.25g〉（生理食塩液に関する注意）

9.2.3 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。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

肝障害が悪化するおそれがある。［11.1.3 参照］

（解　説）

表Ⅷ－1 に示したとおり、国内の初回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が高頻度で発現した。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

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

（解　説）

国内の初回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、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。

DRPM 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 及び 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 [59]。

（「Ⅸ. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照）

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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。［16.3.2 参照］

（解　説）

ヒトにおける乳汁中移行に関するデータはないが、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。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、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。（「Ⅶ.5.(3) 乳汁への移行性」の項参照）

(7) 小児等

9.7 小児等

低出生体重児、新生児を対象とした臨床試験は実施していない。［16.6.2 参照］

（解　説）

国内の初回承認時までの臨床試験、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、及び小児を対象とした臨床試験において低出生体重児、新生児に対する使用経験はなく、安全性は確立されていない。（「Ⅶ.10.(2) 小児患者」の項参照）

(8) 高齢者

9.8 高齢者

9.8.1 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。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。［16.6.3 参照］

（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。（「Ⅶ.10.(3) 高齢者」の項参照）

9.8.2 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）

国内の初回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1.0g（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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
バルプロ酸ナトリウム デパケン、バレリン等 ［2.2 参照］	バルプロ酸の血中濃度が低下し、てんかんの発作が再発するおそれがある。	機序は不明である。

（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 [54]。

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 [55]。

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、AUC が低下する傾向が認められている [56]。

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クロナイドの薬物動態パラメータを表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 [57]（外国人によるデータ）。

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動態パラメータ

		例数	C_{max} 注1 (μg/mL)	$AUC_{0-\tau}$ 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
	バルプロ酸グルクロナイド		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
	バルプロ酸グルクロナイド		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、定常状態における値ではない。
注 2：14 例
注 3：21 例
測定法：LC/MS/MS　　（平均値±標準偏差）

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

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック（頻度不明）、**アナフィラキシー**（0.1%未満注）

不快感、口内異常感、喘鳴、眩暈、便意、耳鳴、発汗等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。［8.2 参照］

注）製造販売後調査の結果に基づく

（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」に「ショック」を追記し、注意を喚起した。代表的な症例の概要を下記に示す。

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） 35 分後 40 分後 45 分後 60 分後 100 分後 200 分後	胆石性膵炎で入院。本剤投与開始 嘔気出現 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 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 血圧 100/60 mmHg、SpO_2 97%。意識は清明（最初より）。 血圧 120/70 mmHg、心拍数 90 回/分、SpO_2 97%、熱 38.3℃ 酸素投与中止（ショックが軽快）
既往歴				
なし				
併用薬	ナファモスタットメシル酸塩			

「アナフィラキシー」：国内の初回承認時までの臨床試験、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、及び小児を対象とした臨床試験においてアナフィラキシー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）

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			

11.1.2 偽膜性大腸炎（0.1～1%未満）

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）

国内の初回承認時までの臨床試験、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、及び小児を対象とした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次頁に示す。

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であり、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）．東京：文光堂；1992. p341-347

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 *C. difficile* 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、ビアペネム投与開始。 腸炎の疑いもあることから、便検査実施。 便検査にて、*C.difficile* 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〕

DRPM の腸内細菌叢に及ぼす影響

健康成人男性に DRPM 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 [15]。

(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。

11.1.3 肝機能障害（0.1～1%未満注）、**黄疸**（0.1%未満注）

［8.4、9.3 参照］

注）製造販売後調査の結果に基づく

（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。代表的な症例の概要を下記及び次頁に示す。

症例の概要（肝機能障害 1）

<table>
<tr><td colspan="2">患者</td><td rowspan="2">1 日投与量
投与期間</td><td colspan="2" rowspan="2">副作用</td></tr>
<tr><td>性・年齢</td><td>使用理由
（合併症）</td></tr>
<tr><td>男・70 代</td><td>腹膜炎
（S 状結腸癌）</td><td rowspan="3">0.25 g（力価）
×3 回
8 日間</td><td>経過及び処置</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="2">既往歴</td><td>投与 6 日前
投与開始日
7 日目
8 日目
（投与中止日）</td><td>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
AST（GOT）：94 IU/L、ALT（GPT）：74 IU/L、Al-P：888 IU/L（肝障害発現）
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</td></tr>
<tr><td colspan="2">なし</td><td>中止 13 日後</td><td>正常化</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td colspan="4">プロポフォール、シベレスタットナトリウム水和物</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td rowspan="7">臨床検査の推移</td><td rowspan="2"></td><td rowspan="2">投与
2 日前</td><td colspan="2">投与</td><td rowspan="2">投与中止
13 日後</td></tr>
<tr><td>7 日目</td><td>8 日目</td></tr>
<tr><td>AST（GOT）（IU/L）</td><td>27</td><td>94</td><td>1241</td><td>25</td></tr>
<tr><td>ALT（GPT）（IU/L）</td><td>18</td><td>74</td><td>966</td><td>58</td></tr>
<tr><td>LDH（IU/L）</td><td>225</td><td>317</td><td>1041</td><td>140</td></tr>
<tr><td>γ-GTP（IU/L）</td><td>—</td><td>—</td><td>—</td><td>—</td></tr>
<tr><td>Al-P（IU/L）</td><td>264</td><td>888</td><td>1339</td><td>688</td></tr>
<tr><td>総ビリルビン（mg/dL）</td><td>2.0</td><td>0.7</td><td>0.8</td><td>0.5</td></tr>
</table>

症例の概要（肝機能障害 2）

<table>
<tr><td colspan="2">患者</td><td rowspan="2">1 日投与量
投与期間</td><td colspan="2">副作用</td></tr>
<tr><td>性・年齢</td><td>使用理由
（合併症）</td><td colspan="2">経過及び処置</td></tr>
<tr><td rowspan="3">男・80 代</td><td rowspan="3">肺炎
（胃癌）</td><td rowspan="6">0.25 g×2 回
4 日間</td><td>投与 9 日前</td><td>胃癌幽門狭窄にて入院</td></tr>
<tr><td>投与開始日</td><td>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</td></tr>
<tr><td>投与 3 日目</td><td>一時、熱下降するも、再び上昇を認める。</td></tr>
<tr><td colspan="2">既往歴</td><td>投与 4 日目
（投与中止日）</td><td>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</td></tr>
<tr><td colspan="2">なし</td><td>中止 1 日後</td><td>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）</td></tr>
<tr><td colspan="2"></td><td>中止 8 日後</td><td>AST（GOT）：33 IU/L、ALT（GPT）：116 IU/L と肝障害の軽快を認める。</td></tr>
<tr><td colspan="2"></td><td>中止 24 日後</td><td>死亡
死因：胃癌、本剤と死亡の因果関係：なし</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td colspan="4">塩酸ラニチジン</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td rowspan="7">臨床検査の推移</td><td rowspan="2"></td><td rowspan="2">投与
2 日前</td><td colspan="4">投与中止</td></tr>
<tr><td>1 日後</td><td>8 日後</td><td>15 日後</td><td>18 日後</td></tr>
<tr><td>AST（GOT）（IU/L）</td><td>29</td><td>762</td><td>33</td><td>23</td><td>94</td></tr>
<tr><td>ALT（GPT）（IU/L）</td><td>36</td><td>693</td><td>116</td><td>40</td><td>147</td></tr>
<tr><td>LDH（IU/L）</td><td>154</td><td>631</td><td>167</td><td>209</td><td>176</td></tr>
<tr><td>γ-GTP（IU/L）</td><td>27</td><td>57</td><td>64</td><td>68</td><td>95</td></tr>
<tr><td>Al-P（IU/L）</td><td>333</td><td>558</td><td>430</td><td>526</td><td>783</td></tr>
<tr><td>総ビリルビン（mg/dL）</td><td>0.4</td><td>3.7</td><td>1.6</td><td>1.9</td><td>1.6</td></tr>
</table>

11.1.4 急性腎障害（0.1～1%未満[注]）

急性腎障害等の重篤な腎障害があらわれることがある。［8.5 参照］

注）製造販売後調査の結果に基づく

（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（急性腎障害を含む）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。代表的な症例の概要を次頁に示す。

症例の概要（急性腎障害）

<table>
<tr><td colspan="2">患者</td><td rowspan="2">1 日投与量
投与期間</td><td colspan="2">副作用</td></tr>
<tr><td>性・年齢</td><td>使用理由
（合併症）</td><td colspan="2">経過及び処置</td></tr>
<tr><td>女・90 代</td><td>敗血症
（褥瘡、糖尿病、総胆管結石症、貧血、脱水症）</td><td rowspan="3">0.25 g（力価）
×2 回
12 日間</td><td>投与 2 日前

投与開始日
4 日目

12 日目
（投与中止日）

中止 3 日後

17 日後</td><td>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。（急性腎障害発現）
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
急性腎障害の軽快を認める。</td></tr>
<tr><td colspan="2">既往歴</td></tr>
<tr><td colspan="2">なし</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td colspan="4">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</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td rowspan="6">臨床検査の推移</td><td rowspan="2"></td><td rowspan="2">投与
126 日前</td><td colspan="2">投与</td><td rowspan="2">投与中止
10 日後</td></tr>
<tr><td>4 日目</td><td>12 日目</td></tr>
<tr><td>BUN（mg/dL）</td><td>6</td><td>28</td><td>71</td><td>57</td></tr>
<tr><td>血清クレアチニン（mg/dL）</td><td>0.5</td><td>1.4</td><td>1.8</td><td>1.6</td></tr>
<tr><td>血清ナトリウム（mEq/L）</td><td>136</td><td>137</td><td>151</td><td>145</td></tr>
<tr><td>血清カリウム（mEq/L）</td><td>3.5</td><td>2.3</td><td>3.1</td><td>2.3</td></tr>
<tr><td>血清クロール（mEq/L）</td><td>93</td><td>88</td><td>95</td><td>87</td></tr>
</table>

11.1.5 汎血球減少症（0.1%未満注）、**無顆粒球症**（頻度不明）、**白血球減少**（0.1%未満注）、**血小板減少**（0.1～1%未満注）、**溶血性貧血**（頻度不明）

［8.6 参照］

注）製造販売後調査の結果に基づく

（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。代表的な症例の概要を次頁に示す。

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 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9日前）	メロペネム三水和物1 g/日投与開始
			（投与8日前）	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。
			投与開始日	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。
			11日目	白血球数1500/mm³、好中球810/mm³と減少もそのまま経過観察
			13日目 （投与中止日）	白血球数1400/mm³、好中球80/mm³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
			中止2日後	白血球数2500/mm³、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
			3日後	白血球数3000/mm³、好中球420/mm³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
			5日後	白血球数20600/mm³、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 その後、好中球減少は認めず。
既往歴				
なし				
併用薬	スピロノラクトン、ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液、アフロクァロン、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、テプレノン、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（/mm³）	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（×10⁴/mm³）	328	280	284	274	285
	血小板数（×10⁴/mm³）	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）	食道癌に対し、左開胸開腹下部食道残胃全摘術施行
			（投与12日前）	フロモキセフナトリウム2.0 g/日投与開始（3日間）
			（投与10日前）	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）
			（投与1日前）	白血球数8250/mm^3、好酸球5.6%
			投与開始日	改善しないため、本剤投与開始
			6日目 （投与中止日）	本剤投与継続
			中止1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 昼 白血球数2690/mm^3、好酸球27.5%。経過観察
既往歴			2日後	白血球数1850/mm^3、好酸球16.8%
なし			3日後	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。代表的な症例の概要を下記に示す。

症例の概要（汎血球減少症）

<table>
<tr><th colspan="2">患者</th><th rowspan="2">1 日投与量
投与期間</th><th colspan="2">副作用</th></tr>
<tr><th>性・年齢</th><th>使用理由
（合併症）</th><th colspan="2">経過及び処置</th></tr>
<tr><td>女・60 代</td><td>骨髄抑制に伴う感染〔病巣不明（不明熱）〕
（中咽頭癌）</td><td rowspan="4">0.5 g
4 日間</td><td rowspan="4"></td><td>中咽頭癌（SCC 左扁桃、T3N2bM0、StageⅣA）発症</td></tr>
<tr><td colspan="2">既往歴</td><td>（投与 45 日前）</td><td>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・頚部、72 Gy/60 fr）開始</td></tr>
<tr><td colspan="2">なし</td><td>（11 日前）</td><td>CF 療法 2 コース目施行（5 日間）</td></tr>
<tr><td colspan="2"></td><td>（4 日前）</td><td>白血球数軽度低下（2600/mm³）、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</td></tr>
<tr><td colspan="2"></td><td colspan="2">（3 日前）　放射線療法終了
（2 日前）　白血球数 5500/mm³ と白血球数上昇傾向
投与開始日　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
本剤 0.25 g×2 回/日投与開始
4 日目（発現日）　汎血球減少発現
（投与中止日）　本剤投与中止
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）
投与中止 10 日後　汎血球減少回復</td></tr>
<tr><td colspan="2">併用薬</td><td colspan="4">なし</td></tr>
</table>

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（×10⁴/mm³）	—	382	—	270	293	295
	白血球数（/mm³）	2600	5500	5500	1300	1400	8000
	血小板数（×10⁴/mm³）	28.6	26.9	—	13.4	16.0	19.6

症例の概要（血小板減少）

<table>
<tr><td colspan="2">患者</td><td rowspan="2">1 日投与量
投与期間</td><td colspan="2">副作用</td></tr>
<tr><td>性・年齢</td><td>使用理由
（合併症）</td><td colspan="2">経過及び処置</td></tr>
<tr><td rowspan="2">男・60 代</td><td rowspan="2">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）</td><td rowspan="6">1.5 g
7 日間</td><td>（投与 1 日前）</td><td>消化管穿孔性腹膜炎発症</td></tr>
<tr><td>投与開始日
2 日目（発現日）</td><td>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</td></tr>
<tr><td colspan="2">既往歴</td><td>7 日目（投与終了日）</td><td>本剤投与終了</td></tr>
<tr><td colspan="2" rowspan="3">C 型慢性肝炎、食道静脈瘤</td><td>投与終了 2 日後</td><td>血小板減少回復</td></tr>
<tr><td>7 日後</td><td>AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇回復</td></tr>
<tr><td>25 日後</td><td>総ビリルビン上昇未回復</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td colspan="4">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</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td rowspan="4">臨床検査の推移</td><td rowspan="2"></td><td rowspan="2">投与
1 日前</td><td colspan="2">投与開始</td><td colspan="2">投与終了</td></tr>
<tr><td>2 日目（発現日）</td><td>5 日目</td><td>2 日後</td><td>7 日後</td></tr>
<tr><td>血小板数（×10⁴/mm³）</td><td>20.5</td><td>4.4</td><td>5.8</td><td>16.6</td><td>17.0</td></tr>
<tr><td>赤血球数（×10⁴/mm³）</td><td>155</td><td>352</td><td>396</td><td>396</td><td>372</td></tr>
<tr><td>白血球数（/mm³）</td><td>12410</td><td>7310</td><td>6290</td><td>8290</td><td>8730</td></tr>
</table>

「溶血性貧血」：国内において、本剤との因果関係を否定できない溶血性貧血の症例が報告されていることから、「重大な副作用」の項に「溶血性貧血」を追記し、注意を喚起した。

11.1.6 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明）**、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）**（頻度不明）

［8.3 参照］

（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。代表的な症例の概要を次頁に示す。

症例の概要（中毒性表皮壊死融解症）

<table>
<tr><th colspan="2">患者</th><th rowspan="2">1日投与量
投与期間</th><th colspan="2">副作用</th></tr>
<tr><th>性・年齢</th><th>使用理由
（合併症）</th><th colspan="2">経過及び処置</th></tr>
<tr><td rowspan="2">女・80代</td><td rowspan="2">緑膿菌性肺炎
（なし）</td><td rowspan="2">1.0 g
4日間
1.5 g
3日間
1.5 g
5日間</td><td>（投与12日前）
投与開始日

5日目
7日目（投与終了日）
（投与終了11日後）
再投与開始日

（発現日）

2日目
3日目

5日目（投与中止日）
投与中止1日後

2日後
3日後

4日後

6日後
7日後
8日後

9日後

10日後

11日後</td><td>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
本剤0.5 g×3回/日に増量
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
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
発疹やや軽快（腹部に薄く残るが、大腿はほぼ消失）
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
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
全身に水疱形成、皮膚剥離
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
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（－）
皮膚剥離約60%
気管支鏡にて気道粘膜からの出血を確認
褐色尿出現。尿中潜血（2＋）。上皮化傾向が見られる。浸出液はいまだ多量。CPKは正常。横紋筋融解症は否定的。高張性脱水＋血尿
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
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
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</td></tr>
<tr><td colspan="2">既往歴
脳挫傷、びまん性軸索損傷、外傷性くも膜下出血、骨盤骨折</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td colspan="4">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</td></tr>
</table>

11.1.7 間質性肺炎（0.1%未満注）

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。

注）製造販売後調査の結果に基づく

（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。代表的な症例の概要を下記に示す。

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
			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
既往歴			4 日後	パルス療法終了
なし			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）			

11.1.8 痙攣（0.1～1%未満注）、**意識障害**（頻度不明）

痙攣、意識障害等の中枢神経症状があらわれることがある。［9.1.4、9.2.1、9.2.2 参照］

注）製造販売後調査の結果に基づく

（解　説）

痙攣に関しては、これまで「慎重投与」の項に「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こりやすい。］」と記載し、注意喚起を行ってきた。この度、欧州当局からの安全対策の検討指示により、DRPM 水和物の CCDS*に「痙攣」が追記された。また、国内では「痙攣、意識障害」の副作用報告を 13 例集積しており、腎障害を有する患者が 13 例中 5 例、脳血管障害等の中枢神経障害を有する症例が 13 例中 9 例含まれていた。これらのことから「重大な副作用」の項に「痙攣、意識障害」を追記するとともに、「特に腎障害や、脳血管障害等の中枢神経障害のある患者に起こりやすい」旨を記載し、併せて「慎重投与」の項の「高度の腎障害のある患者」に、「痙攣、意識障害等の中枢神経症状が起こりやすい。」旨を追記し、更なる注意喚起を図ることとした。

その後、添付文書新記載要領対応のため、記載整備を行った。代表的な症例の概要を下記に示す。

（「Ⅷ. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.4」の項、「Ⅷ. 6. (2) 腎機能障害患者」の項参照）

＊：CCDS（Company Core Data Sheet：企業中核データシート）
各国の添付文書を作成する際に基準となる製品情報文書で、安全性情報、効能・効果、用法・用量、薬理学的情報及び製品に関するその他の情報が記載されている。世界中から集められた安全性情報を評価し、最新の情報が反映されるよう、逐次改訂が行われる。

症例の概要（痙攣）

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	緑膿菌による敗血症	0.75 g 5 日間	投与 9 日前 投与 1 日前 投与開始日 投与 3 日目 投与 5 日目 （投与中止日）	右腋窩－両側大腿動脈バイパス術施行 発熱あり 血液培養施行 前日の血液培養から緑膿菌を検出 本剤投与開始 本剤に対して反応乏しいため、シプロフロキサシンを追加投与 感染炎症所見の鎮静化を得た。 本剤投与 2.5 時間後より突然けいれん発作（5 - 10 分）出現、意識レベル低下 30 分後意識レベル回復 本剤投与中止 本剤血中濃度：2.15 μg/mL
往歴				
脳梗塞、高血圧症、不安神経症、慢性胃炎				
併用薬	シプロフロキサシン、ニフェジピン、バルサルタン、ファモチジン、ペロスピロン塩酸塩水和物、パロキセチン塩酸塩水和物、レバミピド			

臨床検査の推移		投与開始					投与中止	
		2 日前	1 日目	2 日目	4 日目	5 日目	1 日後	4 日後
	白血球数（/mm³）	6400	21400	16300	9600	12100	10000	6000
	CRP（mg/dL）	4.15	14.60	14.08	8.07	4.99	4.38	2.17
	尿素窒素（mg/dL）	13.2	20.7	19.7	12.8	14.1	14.9	17.8
	血清クレアチニン（mg/dL）	0.95	1.22	1.21	0.98	1.06	1.06	1.07
	血清ナトリウム（mEq/L）	137	133	133	134	134	130	137
	血清カリウム（mEq/L）	3.6	3.7	3.7	4.2	4.5	4.5	5.2

___：発現日

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

種類＼頻度	5%以上	0.5～5%未満	0.5%未満	頻度不明
過敏症		発疹	そう痒、発熱、発赤、蕁麻疹	
血液		顆粒球減少、血小板増多、好酸球増多	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、好塩基球増多	
肝臓	AST 上昇、ALT 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注	
消化器		下痢	嘔気、嘔吐、胃不快感、腹痛、食欲不振注	
精神神経系			しびれ感、振戦	
菌交代症			口内炎、カンジダ症注	
ビタミン欠乏症			ビタミン B 群欠乏症状（舌炎、口内炎、食欲不振、神経炎等）注	ビタミン K 欠乏症状（低プロトロンビン血症、出血傾向等）
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	

注）製造販売後調査の結果に基づく

（解　説）

国内の初回承認時までの臨床試験、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、及び小児を対象とした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及び製造販売後調査の結果に基づき、記載した。

・「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 [60]。

・「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．東京：南光堂；1985. p86-95
b) 大久保　滉ほか : 抗菌剤の安全性（β−ラクタムを中心に）．大阪 : 診療新社 ; 1987. p109-121
c) 大久保　滉ほか : 抗菌剤の安全性（β−ラクタムを中心に）．大阪 : 診療新社 ; 1987. p139-141
d) 大久保　滉ほか : 抗菌剤の安全性（β−ラクタムを中心に）．大阪 : 診療新社 ; 1987. p153-163

◆ 副作用頻度一覧表等

1）成人

① 初回承認時

承認時における副作用の発現状況[注]を表Ⅷ－3に、臨床検査値の異常変動[注]を表Ⅷ－4に示す。

表Ⅷ－3　副作用の発現状況（成人）[注]

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
	ほてり	1	0.1
適用部位障害	注射部血管痛	1	0.1
	血管痛	1	0.1

注：初回承認時までの国内 17 試験（R142R、R142U、R143R、R143U、R142A、R142C、R142D、R142E、R142F、R143J、R143K、R143L、R143M、R143N、R143E、R143A、R1431）を併合

表Ⅷ－4　臨床検査値の異常変動（成人）注

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

注：初回承認時までの国内 17 試験（R142R、R142U、R143R、R143U、R142A、R142C、R142D、R142E、R142F、R143J、R143K、R143L、R143M、R143N、R143E、R143A、R1431）を併合

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

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における臨床検査値異常を含む副作用注を表Ⅷ－5に示す[19] [20]。

表Ⅷ－5　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）注

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

注：重症・難治性感染症を対象とした国内第Ⅲ相高用量試験（R1434）

2) 小児

小児の一般感染症患者を対象に1回20 mg（力価）/kgを1日2～3回投与、又は化膿性髄膜炎患者を対象に1回30 mg（力価）/kgあるいは40 mg（力価）/kgを1日3回投与による臨床試験における臨床検査値異常を含む副作用[注]を表Ⅷ－6に示す。

表Ⅷ－6　副作用の発現状況（小児）[注]

安全性評価対象例数	107例
副作用発現例数	30例
副作用発現件数	44件
副作用発現率	28.0%

副作用の種類		発現例数	発現率（%）
胃腸障害	下痢	14	13.1
	下痢	10	9.3
	軟便	4	3.7
	肛門周囲炎	1	0.9
全身障害及び投与局所様態	注射部位腫脹	2	1.9
臨床検査	血小板数増加	6	5.6
	ALT（GPT）増加	6	5.6
	AST（GOT）増加	3	2.8
	好酸球数増加	3	2.8
	好塩基球数増加	1	0.9
	血中カリウム増加	1	0.9
	γ-GTP増加	1	0.9
	白血球数減少	1	0.9
	白血球数増加	1	0.9
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	咳嗽	1	0.9
	鼻出血	1	0.9
皮膚及び皮下組織障害	おむつ皮膚炎	1	0.9
	湿疹	1	0.9

注：小児を対象とした国内第Ⅲ相試験（R1433）

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

12.1 テステープ反応を除くベネディクト試薬、フェーリング試薬による尿糖検査では偽陽性を呈することがある。

（解　説）

βラクタム系抗生物質に共通する注意事項である。

テステープ反応を除くベネディクト試薬、フェーリング試薬による尿糖検査方法は、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。

12.2 直接クームス試験陽性を呈することがある。

（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。

12.3 ウロビリノーゲン検査では偽陽性を呈することがある。

（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 [15]。

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 [61]、薬剤の崩壊産物によると考えられる。

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

〈製剤共通〉

14.1.1 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。［20.1 参照］

14.1 薬剤調製時の注意

〈点滴静注用 0.25g、点滴静注用 0.5g〉

14.1.2 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。

14.1.3 0.25 g 製剤 1 瓶を主な輸液製剤に溶解したときの含量を表 14－1 に示す[2)]。

表 14－1　主な輸液製剤との配合変化

輸液製剤		含量[注]（%）	
名称	配合量	8 時間保存後	24 時間保存後
大塚糖液 5%	100 mL	97	90
KN1 号輸液	500 mL	96	91
KN3 号輸液	500 mL	95	88
アクチット輸液	500 mL	97	92
ヴィーン D 輸液	500 mL	96	90
キリット注 5%	300 mL	98	94
フィジオゾール 3 号輸液	500 mL	95	85
ラクテック G 輸液	500 mL	93	79
ポタコール R 輸液	500 mL	93	80

注：初期値に対する残存率（%）で表示、測定法；HPLC
保存条件：25℃

（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。DRPM 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Ⅷ－7、表Ⅷ－8 及び表Ⅷ－9 に L-システイ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 [2]」を参照のこと。

表Ⅷ－7　L-システインを含むアミノ酸製剤と配合変化試験

販売名	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*2
アミノレバン点滴静注	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

方法：0.25 g 製剤 1 瓶を各輸液に配合した。
保存条件：25℃・60%RH・散光
＊1：初期値に対する残存率（%）で表示、測定法；HPLC
＊2：「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照

戸谷貴行ほか：塩野義製薬製造本部部内報告（2004）

表Ⅷ－8　L-システインを含むアミノ酸製剤と配合変化試験

販売名	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*2
アミパレン輸液	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

方法：0.25 g 製剤 1 瓶を各輸液に配合した。
保存条件：室温・散光
＊1：初期値に対する残存率（%）で表示、測定法；HPLC
＊2：「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照

山中　朗ほか：塩野義製薬製造本部部内報告（2006）

表Ⅷ－9　L-システインを含むアミノ酸製剤と配合変化試験

販売名	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*2
アミノレバン点滴静注	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	5.93	5.76	5.58	5.58	5.57	5.74
		含量*1（%）	100	76.7	61.5	44.1	27.9	10.1

方法：0.5 g 製剤 1 瓶を各輸液に配合した。
保存条件：25℃・60%RH・散光
＊1：初期値に対する残存率（%）で表示、測定法；HPLC
＊2：「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照

戸谷貴行ほか：塩野義製薬製造本部部内報告（2005）

薬剤の販売名は 2020 年 12 月時点での各社添付文書を参考とした。

14.1 薬剤調製時の注意

〈キット点滴静注用 0.25g〉

14.1.4 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。）

14.1.5 残液は決して使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

容器の液目盛りはおよその目安として使用すること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

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」の項参照

(2) 安全性薬理試験

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、DRPM 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、DRPM 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 [62]。

(3) 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

表Ⅸ－1　単回投与毒性試験 [63]

動物種	性	*n*	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

表Ⅸ－2　反復投与毒性試験 [64]

動物種	投与期間	投与経路	投与量（mg/kg/日）	*n*（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/k/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) 遺伝毒性試験

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 [65]。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

表Ⅸ－3　生殖発生毒性試験 [59]

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 n ＝ 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 n ＝ 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 n ＝ 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 n ＝ 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

（「Ⅷ. 6. (5) 妊婦」の項参照）

表Ⅸ－4　幼若ラット及び幼若イヌを用いた毒性試験 [66]

動物種	投与期間	投与経路	投与量（mg/kg/日）	n（雌雄各）	無毒性量（mg/kg/日）	成績
幼若ラット（10 日齢）（SD 系）	1 ヵ月	静脈内	200 300 400	12 12 18*	400	特記すべき所見なし
幼若イヌ（3 週齢）（ビーグル）	1 ヵ月	静脈内	40 100 250	3 3 5*	40	100 mg/kg/日以上：血便、便色の異常、粘液便 250 mg/kg/日：自発運動減少、赤血球数、ヘマトクリット値・ヘモグロビン濃度の低下
幼若イヌ（5 週齢）（ビーグル）	1 ヵ月	静脈内	120 160 200	3 3 5*	200	特記すべき所見なし

＊：回復試験例を含む

(6) 局所刺激性試験

ウサギ（日本白色種）に、DRPM の 0.25、1.0 及び 2.0%溶液を静脈内投与、DRPM 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 [67]。

(7) その他の特殊毒性

1) 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 [68]。

2) 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、DRPM 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、DRPM のみの反復投与による免疫の場合には免疫原生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。

直接クームス試験（ヒト赤血球）は、40 mg/mL の濃度で陰性であった [58]。

3) 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 DRPM 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 DRPM 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 [69]。

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静注用 0.25g　処方箋医薬品[注)]

フィニバックス点滴静注用 0.5g　処方箋医薬品[注)]

フィニバックスキット点滴静注用 0.25g　処方箋医薬品[注)]

注）注意－医師等の処方箋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

有効期間：3 年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

〈製剤共通〉

20.1 生理食塩液溶解時の安定性

0.25 g 製剤 1 瓶及び 1 キットを生理食塩液 100 mL に溶解したときの含量を表 20－1 に示す。［14.1.1 参照］

表 20－1　生理食塩液溶解時の安定性

本剤	配合量	保存条件	含量[注]（%）	
			8 時間保存後	24 時間保存後
瓶製品	生理食塩液 100 mL	25℃	100	93
		5℃・遮光	100	99
キット製品	生理食塩液 100 mL	25℃	98	91
		5℃・遮光	99	98

注：初期値に対する残存率（%）で表示、測定法；HPLC

（解　説）

「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照

〈キット点滴静注用 0.25g〉

20.2 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。

20.3 次の場合には使用しないこと。

・外袋が破損しているときや溶解液が漏出しているとき。

・隔壁の開通前に薬剤が溶解しているとき。

・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。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド ：なし

くすりのしおり　　：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同　効　薬：オメガシン点滴用 0.3g、点滴用 0.3g バッグ、
オラペネム小児用細粒 10%、
カルベニン点滴用 0.25g、点滴用 0.5g、
チエナム筋注用 0.5g、チエナム点滴静注用 0.5g、点滴静注用キット 0.5g、
メロペン点滴用バイアル 0.25g、メロペン点滴用バイアル 0.5g、メロペン点滴用キット 0.5g

7. 国際誕生年月日

2005 年 7 月 25 日（日本）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

表Ｘ－1　承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名・履歴	製造販売 承認年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始年月日
旧販売名 フィニバックス 点滴用 0.25g	2005 年 7 月 25 日	21700AMZ00695000	2005 年　9 月 16 日	2005 年　9 月 16 日
販売名変更 フィニバックス 点滴静注用0.25g	2011 年 6 月　7 日	22300AMX00576000	2011 年 11 月 28 日	〃

販売名・履歴	製造販売 承認年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始年月日
フィニバックス 点滴静注用0.5g	2011 年 7 月 11 日	22300AMX00625000	2011 年　9 月 22 日	2011 年 11 月 29 日

販売名・履歴	製造販売 承認年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始年月日
旧販売名 フィニバックスキット 点滴用 0.25g	2006 年 3 月 24 日	21800AMZ10345000	2006 年　6 月　9 日	2006 年　6 月　9 日
販売名変更 フィニバックスキット 点滴静注用0.25g	2011 年 6 月　7 日	22300AMX00577000	2011 年 11 月 28 日	〃

9. 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」の用法及び用量追加

一部変更承認年月日：2012 年 5 月 25 日

追加承認された内容

「化膿性髄膜炎」の効能又は効果追加、「小児」に対する用法及び用量追加

「Ｖ．1. 効能又は効果」、「Ｖ．3. 用法及び用量」の項参照

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

(1) 初回承認時

再審査結果通知年月日：2017 年 12 月 21 日

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない。

(2) 重症・難治性感染症の用法及び用量追加

再審査結果通知年月日：2016 年 12 月 15 日

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない。

(3) 化膿性髄膜炎の効能又は効果追加、小児に対する用法及び用量追加

再審査結果通知年月日：2017 年 12 月 21 日

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

(1) 初回承認時

8 年：2005 年 7 月 25 日～2013 年 7 月 24 日

(2) 重症・難治性感染症の用法及び用量追加

4 年：2011 年 4 月 22 日～2015 年 4 月 21 日

(3) 化膿性髄膜炎の効能又は効果追加、小児に対する用法及び用量追加

4 年：2012 年 5 月 25 日～2016 年 5 月 24 日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

表Ｘ－2　各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード （YJ コード）	HOT（9 桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
フィニバックス点滴静注用0.25g	6139402D1032	6139402D1032	117085601	621708501
フィニバックス点滴静注用0.5g	6139402D2020	6139402D2020	120785901	622078501
フィニバックスキット点滴静注用0.25g	6139402G1039	6139402G1039	117276801	621727601

14. 保険給付上の注意

設定されていない

XI．文献

（文献請求番号）

1. 引用文献

1. 厚生労働省　第十七改正日本薬局方第二追補（ドリペネム水和物、注射用ドリペネム）
2. 社内資料：フィニバックスの配合変化表
3. 厚生労働省健康局結核感染症課編：抗微生物薬適正使用の手引き 第二版
（https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000573655.pdf）
4. 河野茂ほか：日本化学療法学会雑誌．2006；54：453-64
5. 長谷川稔ほか：日本化学療法学会雑誌．1999；47：35-42
6. 巽典之ほか：Jpn. J. Antibiot. 1989；42：1065-1076（PMID：2664253）
7. 日本呼吸器学会「呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会」：
成人院内肺炎診療ガイドライン、2008, pp.24-38
8. 斎藤厚ほか：化学療法の領域．2002；18：7-11
9. 烏野隆博ほか：感染と抗菌薬．2000；3：68-73
10. 日本呼吸器学会「呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会」：
成人院内肺炎診療ガイドライン、2008, pp.52-59
11. 上原慎也ほか：日本化学療法学会雑誌．2005；53：130-135　200501278
12. 社内資料：母集団薬物動態解析（2011/4/22 承認、申請資料概要 2.7.2.3）　201100103
13. 社内資料：血液透析患者における薬物動態（2011/4/22 承認、申請資料概要 2.7.2.2）　201100104
14. 松本慶蔵：化学療法の領域．1991；7：7-10　199103062
15. 中島光好ほか：日本化学療法学会雑誌．2005；53：104-123　200501276
16. Wajima, T. et al.：ICAAC. 2010　201001804
17. 齊藤厚ほか：日本化学療法学会雑誌．2005；53：169-184　200501262
18. 守殿貞夫ほか：日本化学療法学会雑誌．2005；53：230-243　200501266
19. 社内資料：国内第 3 相試験（高用量・血液内科）（2011/4/22 承認、
申請資料概要 2.5.4.2、2.5.4.3）　201100101
20. 社内資料：国内第 3 相試験（高用量・血液内科以外）（2011/4/22 承認、
申請資料概要 2.5.4.2、2.5.4.3）　201100102
21. 社内資料：国内小児対象第 3 相試験（2012/5/25 承認、申請資料概要 2.7.2.3、
2.5.4.3、2.5.4.4）　202000084
22. 塩野義製薬集計；齊藤厚ほか：日本化学療法学会雑誌．2005；53：157-168
〔200501261〕を含む 17 文献
23. 藤村享滋ほか：日本化学療法学会雑誌．2005；53：57-70　200501281
24. 阿南直美ほか：Jpn. J. Antibiot. 2018；71：193-223　201800415
25. 阿南直美ほか：Jpn. J. Antibiot. 2018；71：129-156　201800355
26. 三和秀明ほか：日本化学療法学会雑誌．2005；53：80-91　200501282
27. 社内資料：小児由来臨床分離株と化膿性髄膜炎の臨床分離株を用いた
in vitro 抗菌力（2012/5/25 承認、申請資料概要 2.6.2.2）　201200621
28. 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（2005/7/25 承認、
申請資料概要 2.6.2.2、2.6.3.2）　200501115
29. 西野武志ほか：日本化学療法学会雑誌．2005；53：32-46　200501283
30. 佐藤剛章ほか：日本化学療法学会雑誌．2005；53：71-79　200501285
31. 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
（2005/7/25 承認、申請資料概要 2.6.2.2）　200501116
32. 戸塚恭一ほか：日本化学療法学会雑誌．2005；53：52-56　200501284
33. 黒田直美ほか：日本化学療法学会雑誌．2005；53：96-103　200501286
34. 社内資料：効力を裏付けるシミュレーションモデルにおける殺菌作用
（2011/4/22 承認、申請資料概要 2.6.2.2）　201100105
35. 社内資料：効力を裏付けるシミュレーションモデルにおける耐性獲得試験
（2011/4/22 承認、申請資料概要 2.6.2.2）　201100106

36. 社内資料：Haemophilus influenzae type b 臨床分離株に対するドリペネムとセフェム系抗生物質との併用効果（2012/5/25 承認、申請資料概要 2.6.2.2） 201200617
37. 社内資料：ラット髄膜炎モデルに対するドリペネムとセフェム系抗生物質との併用効果（2012/5/25 承認、申請資料概要 2.6.2.2） 201200620
38. 社内資料：国内小児対象第 3 相試験（薬物動態）（2012/5/25 承認、申請資料概要 2.7.2.2） 202000083
39. 社内資料：ラットにおける乳汁移行性（2005/7/25 承認、申請資料概要 2.6.4.4） 200501112
40. 嶋田甚五郎ほか：日本化学療法学会雑誌．2005；53：143-156 200501260
41. 守殿貞夫：日本化学療法学会雑誌．2005；53：216-229 200501265
42. 谷村弘ほか：日本化学療法学会雑誌．2005；53：260-272 200501268
43. 岡田弘二ほか：日本化学療法学会雑誌．2005；53：273-285 200501269
44. 三鴨廣繁ほか：日本化学療法学会雑誌．2005；53：286-292 200501270
45. 馬場駿吉ほか：日本化学療法学会雑誌．2005；53：293-302 200501271
46. 荒田次郎ほか：日本化学療法学会雑誌．2005；53：303-312 200501272
47. 大石正夫ほか：日本化学療法学会雑誌．2005；53：313-322 200501273
48. 佐々木次郎ほか：日本化学療法学会雑誌．2005；53：323-331 200501274
49. 石井良章ほか：日本骨・関節感染症学会雑誌．2005；19：56-59 200600429
50. 社内資料：ドリペネムのヒト肝薬物代謝酵素への影響（2005/7/25 承認、申請資料概要 2.6.4.5） 200501113
51. 山野佳則ほか：日本化学療法学会雑誌．2005；53：92-95 200501279
52. 柴孝也ほか：日本化学療法学会雑誌．2005；53：136-142 200501280
53. 中島光好ほか：日本化学療法学会雑誌．2005；53：124-129 200501277
54. 厚生省薬務局安全課：医薬品副作用情報 No.137．1996. p125-128 200501245
55. 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（2005/7/25 承認、申請資料概要 2.6.2.5） 200501111
56. Nakajima, Y. et al.：Drug Metabolism and Disposition. 2004；32：1383-1391（PMID：15345660） 200501293
57. 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（2011/4/22 承認、申請資料概要 2.7.2.2） 201100205
58. 社内資料：ドリペネムの抗原性試験（2005/7/25 承認、申請資料概要 2.6.6.8） 200501125
59. 社内資料：ドリペネムの生殖発生毒性試験（2005/7/25 承認、申請資料概要 2.6.6.1、2.6.6.6） 200501122
60. 大久保滉：日本臨牀．1985；43：282-287 198503544
61. 稲松孝思ほか：Chemotherapy. 1991；39：355-361（PMID：2015725） 200501244
62. 社内資料：ドリペネムの一般薬理及び安全性薬理試験（2005/7/25 承認、申請資料概要 2.6.2.4） 200501117
63. 社内資料：ドリペネムの単回静脈内投与毒性試験（2005/7/25 承認、申請資料概要 2.6.6.2） 200501119
64. 社内資料：ドリペネムの反復静脈内投与毒性試験（2005/7/25 承認、申請資料概要 2.6.6.1、2.6.6.3） 200501120
65. 社内資料：ドリペネムの遺伝毒性試験（2005/7/25 承認、申請資料概要 2.6.6.1、2.6.6.4） 200501121
66. 社内資料：幼若ラット及び幼若イヌを用いた毒性試験（2012/5/25 承認、申請資料概要 2.6.6.6） 201200618
67. 社内資料：ドリペネムの局所刺激性試験（2005/7/25 承認、申請資料概要 2.6.6.7） 200501126
68. 社内資料：ドリペネムの腎毒性試験（2005/7/25 承認、申請資料概要 2.6.6.8） 200501124
69. 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（2005/7/25 承認、申請資料概要 2.6.6.8） 200501127

2. その他の参考文献

該当資料なし

XⅡ．参考資料

1. 主な外国での発売状況

主な外国（欧・米・カナダ・豪）では発売されていない。（2021 年 1 月現在）

2. 海外における臨床支援情報

主な外国（欧・米・カナダ・豪）では発売されていない。（2021 年 1 月現在）

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉砕

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

配合変化表：あり

https://med.shionogi.co.jp/products/medicine/finibax.html

®：登録商標

製造販売元
塩野義製薬株式会社
大阪市中央区道修町３-１-８
SHIONOGI

FBX-D-50（R1）2023年11月作成