

# 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

注射用ビアペネム

## オメガシン<sup>®</sup>点滴用0.3g

Omegacin<sup>®</sup> For Intravenous Drip Infusion

## オメガシン<sup>®</sup>点滴用0.3gバッグ

Omegacin<sup>®</sup> Bag For Intravenous Drip Infusion

|                             |                                                                                                                                                                                                                                                           |             |             |             |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|-------------|
| 剤形                          | 注射剤（粉末、用時溶解）                                                                                                                                                                                                                                              |             |             |             |
| 製剤の規制区分                     | 処方箋医薬品 <sup>注)</sup><br>注) 注意－医師等の処方箋により使用すること                                                                                                                                                                                                            |             |             |             |
| 規格・含量                       | オメガシン <sup>®</sup> 点滴用0.3g：ビアペネム300mg（力価）<br>オメガシン <sup>®</sup> 点滴用0.3g バッグ：ビアペネム300mg（力価）                                                                                                                                                                |             |             |             |
| 一般名                         | 和名：ビアペネム（JAN）<br>洋名：Biapenem（JAN）                                                                                                                                                                                                                         |             |             |             |
| 製造販売承認年月日<br>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     |
|                             | オメガシン <sup>®</sup> 点滴用0.3g                                                                                                                                                                                                                                | 2001年10月 2日 | 2001年12月 7日 | 2002年 3月 6日 |
|                             | オメガシン <sup>®</sup> 点滴用0.3g バッグ                                                                                                                                                                                                                            | 2001年10月 2日 | 2001年12月 7日 | 2002年 5月31日 |
| 製造販売（輸入）・提携・販売会社名           | 製造販売元： <b>Meiji Seika ファルマ株式会社</b>                                                                                                                                                                                                                        |             |             |             |
| 医薬情報担当者の連絡先                 |                                                                                                                                                                                                                                                           |             |             |             |
| 問い合わせ窓口                     | Meiji Seikaファルマ株式会社 くすり相談室<br>TEL (0120) 093-396、(03) 3273-3539 FAX (03) 3272-2438<br>受付時間：9時～17 時<br>（土、日、祝日、その他当社の休業日を除く）<br>医療関係者向けホームページ<br><a href="https://www.meiji-seika-pharma.co.jp/medical/">https://www.meiji-seika-pharma.co.jp/medical/</a> |             |             |             |

本 IF は 2023 年 6 月改訂（第 1 版）の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に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、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・表現には薬機法の広告規則や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、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を活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 | 6. 製剤の各種条件下における安定性                    | 7  |
| 1. 開発の経緯                   | 1 | 7. 調製法及び溶解後の安定性                       | 8  |
| 2. 製品の治療学的特性               | 1 | 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）                  | 9  |
| 3. 製品の製剤学的特性               | 1 | 9. 溶出性                                | 9  |
| 4. 適正使用に関して周知すべき特性         | 1 | 10. 容器・包装                             | 9  |
| 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項       | 2 | (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特<br>殊な容器・包装に関する情報 | 9  |
| (1) 承認条件                   | 2 | (2) 包装                                | 9  |
| (2) 流通・使用上の制限事項            | 2 | (3) 予備容量                              | 9  |
| 6. RMP の概要                 | 2 | (4) 容器の材質                             | 10 |
| II. 名称に関する項目               | 3 | 11. 別途提供される資材類                        | 10 |
| 1. 販売名                     | 3 | 12. その他                               | 10 |
| (1) 和名                     | 3 | V. 治療に関する項目                           | 11 |
| (2) 洋名                     | 3 | 1. 効能又は効果                             | 11 |
| (3) 名称の由来                  | 3 | 2. 効能又は効果に関連する注意                      | 11 |
| 2. 一般名                     | 3 | 3. 用法及び用量                             | 11 |
| (1) 和名（命名法）                | 3 | (1) 用法及び用量の解説                         | 11 |
| (2) 洋名（命名法）                | 3 | (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠                    | 11 |
| (3) ステム（stem）              | 3 | 4. 用法及び用量に関連する注意                      | 11 |
| 3. 構造式又は示性式                | 3 | 5. 臨床成績                               | 11 |
| 4. 分子式及び分子量                | 3 | (1) 臨床データパッケージ                        | 11 |
| 5. 化学名（命名法）又は本質            | 3 | (2) 臨床薬理試験                            | 11 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号          | 3 | (3) 用量反応探索試験                          | 12 |
| III. 有効成分に関する項目            | 4 | (4) 検証的試験                             | 16 |
| 1. 物理化学的性質                 | 4 | (5) 患者・病態別試験                          | 20 |
| (1) 外観・性状                  | 4 | (6) 治療的使用                             | 20 |
| (2) 溶解性                    | 4 | (7) その他                               | 21 |
| (3) 吸湿性                    | 4 | VI. 薬効薬理に関する項目                        | 22 |
| (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点         | 4 | 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群                  | 22 |
| (5) 酸塩基解離定数                | 4 | 2. 薬理作用                               | 22 |
| (6) 分配係数                   | 4 | (1) 作用部位・作用機序                         | 22 |
| (7) その他の主な示性値              | 4 | (2) 薬効を裏付ける試験成績                       | 22 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性       | 5 | (3) 作用発現時間・持続時間                       | 26 |
| 3. 有効成分の確認試験法、定量法          | 5 | VII. 薬物動態に関する項目                       | 27 |
| IV. 製剤に関する項目               | 6 | 1. 血中濃度の推移                            | 27 |
| 1. 剤形                      | 6 | (1) 治療上有効な血中濃度                        | 27 |
| (1) 剤形の区別                  | 6 | (2) 臨床試験で確認された血中濃度                    | 27 |
| (2) 製剤の外観及び性状              | 6 | (3) 中毒域                               | 28 |
| (3) 識別コード                  | 6 | (4) 食事・併用薬の影響                         | 29 |
| (4) 製剤の物性                  | 6 | 2. 薬物速度論的パラメータ                        | 29 |
| (5) その他                    | 6 | (1) 解析方法                              | 29 |
| 2. 製剤の組成                   | 6 | (2) 吸収速度定数                            | 29 |
| (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添<br>加剤 | 6 | (3) 消失速度定数                            | 29 |
| (2) 電解質等の濃度                | 7 | (4) クリアランス                            | 29 |
| (3) 熱量                     | 7 | (5) 分布容積                              | 29 |
| 3. 添付溶解液の組成及び容量            | 7 | (6) その他                               | 29 |
| 4. 力価                      | 7 | 3. 母集団（ポピュレーション）解析                    | 30 |
| 5. 混入する可能性のある夾雑物           | 7 | (1) 解析方法                              | 30 |
|                            |   | (2) パラメータ変動要因                         | 30 |

|                                        |           |
|----------------------------------------|-----------|
| 4. 吸収 .....                            | 30        |
| 5. 分布 .....                            | 30        |
| (1) 血液－脳関門通過性 .....                    | 30        |
| (2) 血液－胎盤関門通過性 .....                   | 30        |
| (3) 乳汁への移行性 .....                      | 31        |
| (4) 髄液への移行性 .....                      | 31        |
| (5) その他の組織への移行性 .....                  | 31        |
| (6) 血漿蛋白結合率 .....                      | 32        |
| 6. 代謝 .....                            | 32        |
| (1) 代謝部位及び代謝経路 .....                   | 32        |
| (2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分<br>子種、寄与率 ..... | 32        |
| (3) 初回通過効果の有無及びその割合 .....              | 32        |
| (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存<br>在比率 .....      | 33        |
| 7. 排泄 .....                            | 33        |
| 8. トランスポーターに関する情報 .....                | 34        |
| 9. 透析等による除去率 .....                     | 34        |
| 10. 特定の背景を有する患者 .....                  | 35        |
| 11. その他 .....                          | 37        |
| <b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> ...    | <b>38</b> |
| 1. 警告内容とその理由 .....                     | 38        |
| 2. 禁忌内容とその理由 .....                     | 38        |
| 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 .....            | 38        |
| 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 .....            | 38        |
| 5. 重要な基本的注意とその理由 .....                 | 38        |
| 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 .....             | 39        |
| (1) 合併症・既往歴等のある患者 .....                | 39        |
| (2) 腎機能障害患者 .....                      | 40        |
| (3) 肝機能障害患者 .....                      | 40        |
| (4) 生殖能を有する者 .....                     | 40        |
| (5) 妊婦 .....                           | 40        |
| (6) 授乳婦 .....                          | 40        |
| (7) 小児等 .....                          | 41        |
| (8) 高齢者 .....                          | 41        |
| 7. 相互作用 .....                          | 41        |
| (1) 併用禁忌とその理由 .....                    | 41        |
| (2) 併用注意とその理由 .....                    | 41        |
| 8. 副作用 .....                           | 41        |
| (1) 重大な副作用と初期症状 .....                  | 41        |
| (2) その他の副作用 .....                      | 42        |
| 9. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....                  | 44        |
| 10. 過量投与 .....                         | 44        |
| 11. 適用上の注意 .....                       | 44        |
| 12. その他の注意 .....                       | 44        |
| (1) 臨床使用に基づく情報 .....                   | 44        |
| (2) 非臨床試験に基づく情報 .....                  | 44        |
| <b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....           | <b>45</b> |
| 1. 薬理試験 .....                          | 45        |
| (1) 薬効薬理試験 .....                       | 45        |
| (2) 安全性薬理試験 .....                      | 45        |
| (3) その他の薬理試験 .....                     | 46        |

|                                                |           |
|------------------------------------------------|-----------|
| 2. 毒性試験 .....                                  | 46        |
| (1) 単回投与毒性試験 .....                             | 46        |
| (2) 反復投与毒性試験 .....                             | 46        |
| (3) 遺伝毒性試験 .....                               | 46        |
| (4) がん原性試験 .....                               | 46        |
| (5) 生殖発生毒性試験 .....                             | 47        |
| (6) 局所刺激性試験 .....                              | 47        |
| (7) その他の特殊毒性 .....                             | 47        |
| <b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....                    | <b>49</b> |
| 1. 規制区分 .....                                  | 49        |
| 2. 有効期間 .....                                  | 49        |
| 3. 包装状態での貯法 .....                              | 49        |
| 4. 取扱い上の注意 .....                               | 49        |
| 5. 患者向け資材 .....                                | 49        |
| 6. 同一成分・同効薬 .....                              | 49        |
| 7. 国際誕生年月日 .....                               | 49        |
| 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基<br>準収載年月日、販売開始年月日 ..... | 49        |
| 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加<br>等の年月日及びその内容 .....    | 50        |
| 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びそ<br>の内容 .....           | 50        |
| 11. 再審査期間 .....                                | 50        |
| 12. 投薬期間制限に関する情報 .....                         | 50        |
| 13. 各種コード .....                                | 50        |
| 14. 保険給付上の注意 .....                             | 50        |
| <b>XI. 文献</b> .....                            | <b>51</b> |
| 1. 引用文献 .....                                  | 51        |
| 2. その他の参考文献 .....                              | 51        |
| <b>XII. 参考資料</b> .....                         | <b>52</b> |
| 1. 主な外国での発売状況 .....                            | 52        |
| 2. 海外における臨床支援情報 .....                          | 52        |
| <b>XIII. 備考</b> .....                          | <b>53</b> |
| 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに<br>あたっての参考情報 .....      | 53        |
| (1) 粉碎 .....                                   | 53        |
| (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ<br>の通過性 .....             | 53        |
| 2. その他の関連資料 .....                              | 54        |

## 略語表

| 略語                    | 略語内容                      |
|-----------------------|---------------------------|
| 5-HT                  | セロトニン                     |
| ADP                   | アデノシン二リン酸                 |
| AL-P                  | アルカリフォスファターゼ              |
| ALT                   | アラニンアミノトランスフェラーゼ          |
| AST                   | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ       |
| AUC                   | 血漿中濃度－時間曲線下面積             |
| Ach                   | アセチルコリン                   |
| BIPM                  | ピアペネム                     |
| BSP                   | ブロムスルファレイン                |
| CAZ                   | セフトアジジム                   |
| CLtot                 | 全身クリアランス                  |
| CNS                   | コアグラ－ゼ陰性ブドウ球菌             |
| CPR                   | セフピロム                     |
| CRP                   | C-リアクティブ・プロテイン            |
| CZON                  | セフゾナム                     |
| Ccr                   | クレアチニンクリアランス              |
| Cmax                  | 最高血漿中濃度                   |
| DHP-I                 | デヒドロペプチダーゼ-I              |
| HPLC 法                | 高速液体クロマトグラフ法              |
| His                   | ヒスタミン                     |
| IPM/CS                | イミペネム/シラスタチン              |
| Kel                   | 消失速度定数                    |
| LAP                   | ロイシンアミノペプチノーゼ             |
| LDH                   | 乳酸脱水素酵素                   |
| LMOX                  | ラタモキシセフ                   |
| MIC                   | 最小発育阻止濃度                  |
| MRSA                  | メチシリン耐性黄色ブドウ球菌            |
| MSSA                  | 最小発育阻止濃度                  |
| PBP                   | ペニシリン結合蛋白                 |
| RMP                   | 医薬品リスク管理計画                |
| $T_{1/2}$ 、 $t_{1/2}$ | 消失半減期                     |
| Tmax                  | 最高血漿中濃度到達時間               |
| UTI                   | 尿路感染症                     |
| Vd                    | 分布容積                      |
| $\gamma$ -GTP         | $\gamma$ -グルタミルトランスぺプチダーゼ |
| 尿中 NAG                | 尿中 N-アセチルグルコサミニダーゼ        |

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

カルバペネム系抗菌薬は、その抗菌活性の強さ、ならびに抗菌スペクトルの広さから医療現場において高い信頼を得ている。しかし、当初開発された本系統の抗菌薬は生体内の DHP-I（デヒドロペプチダーゼ-I）によって分解されるため、DHP-I による分解を阻害する薬剤を配合し、また、腎毒性を軽減するために腎尿細管細胞への取り込みを阻害する薬剤を配合する必要があった。

一方、本邦では高齢化が急速に進み、基礎疾患・合併症を有する患者、免疫力や諸機能の低下した患者などの中等症・重症感染症の増加に対処するため、より低用量、より短い投与期間で、患者の身体的負担を軽減できる抗菌薬の登場が望まれていた。

このような医療現場の要望に答えるために、日本ワイスレダリー株式会社（現 ファイザー株式会社）は、短時間殺菌力を有し、DHP-I に対して安定な単剤で抗菌活性を発揮するピアペネム（BIPM：オメガシン®）を創製し、2001 年 10 月に「オメガシン®点滴用 0.3 g」及び「オメガシン®点滴用 0.3 g パック」の製造販売承認を取得した。

その後、2008 年 5 月 9 日に明治製菓株式会社（現 Meiji Seika ファルマ株式会社）は本剤の製造販売承認をワイス株式会社（現 ファイザー株式会社）から承継した。

2011 年 12 月 21 日に本剤の再審査結果が通知され、薬事法第 14 条第 2 項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない、との審査結果を得た。

## 2. 製品の治療学的特性

- (1) グラム陽性菌、グラム陰性菌及び嫌気性菌に広範囲スペクトルを有するカルバペネム系薬剤である。（「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
- (2) 緑膿菌に適用を有する  $\beta$ -ラクタム系薬、ニューキノロン系薬及びアミノグリコシド系薬に耐性を示す緑膿菌に対して強い抗菌力を示す。（「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
- (3) 各種疾患の臨床効果は、敗血症（92.3%）、慢性呼吸器病変の二次感染（92.7%）、肺炎・肺膿瘍（92.1%）、腎盂腎炎（86.4%）、複雑性膀胱炎（92.6%）、腹膜炎（88.2%）、子宮旁結合組織炎（100%）であった。（「V. 5. (7) その他」の項参照）
- (4) 副作用  
重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー、間質性肺炎、PIE 症候群、偽膜性大腸炎等の下痢、血便を伴う重篤な大腸炎、痙攣、意識障害、劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、急性腎障害、無顆粒球症、汎血球減少症、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）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

- (1) DHP-I による分解を阻害する薬剤や腎尿細管細胞への取り込みを阻害する薬剤の配合を必要としない安定性の優れた単一製剤である。（「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）

## 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料、<br>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料      | 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6月現在）

## 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

オメガシン®点滴用 0.3g

オメガシン®点滴用 0.3g バッグ

#### (2) 洋名

Omegacin® For Intravenous Drip Infusion

Omegacin® Bag For Intravenous Drip Infusion

(以下、販売名の「®」は省略する。)

#### (3) 名称の由来

オメガ (Ω, ω) はギリシャ語のアルファベット 24 文字中の第 24 字で、「最後」という意味を有する。

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

ビアペネム (JAN)

#### (2) 洋名 (命名法)

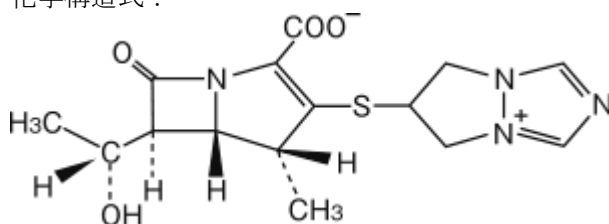
Biapenem (JAN)

#### (3) ステム (stem)

-penem: analogues of penicillanic acid antibiotics modified in the five-membered ring<sup>1)</sup>

### 3. 構造式又は示性式

化学構造式:



### 4. 分子式及び分子量

分子式: C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S

分子量: 350.39

### 5. 化学名 (命名法) 又は本質

(-)-6-[(4*R*, 5*S*, 6*S*)-2-carboxy-6-[(*R*)-1-hydroxyethyl]-4-methyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-3-yl]thio-6,7-dihydro-5*H*-pyrazolo[1,2-*a*][1,2,4]triazol-4-ium hydroxide inner salt (IUPAC)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号: BIPM

治験番号: L-627

### 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～微黄白色の結晶性の粉末である。

##### (2) 溶解性

ギ酸に極めて溶けやすく、水にやや溶けにくく、メタノール、エタノール（99.5）又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

##### (3) 吸湿性

室温 93%RH に 4 箇月間保存しても、ほとんど吸湿は認められなかった。

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点（分解）：200℃付近からわずかに褐色味を帯び始め、218℃で黒褐色となり、明確な融点を示さなかった。

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa=2.7

##### (6) 分配係数

表Ⅲ-1 ビアペネムの分配係数（25℃）

| pH | クロロホルム/0.1mol/L リン酸塩緩衝液 | 1-オクタノール/0.1mol/L リン酸塩緩衝液 |
|----|-------------------------|---------------------------|
| 4  | 0.01 (99.3%)            | 0.01 (99.3%)              |
| 5  | 0.00 (100.3%)           | 0.01 (99.4%)              |
| 6  | 0.00 (100.1%)           | 0.01 (99.4%)              |
| 7  | 0.00 (100.1%)           | 0.01 (99.2%)              |
| 8  | 0.00 (100.3%)           | 0.00 (99.7%)              |

( ) 内は水層からの回収率

##### (7) その他の主な示性値

旋光度： $[\alpha]_D^{20} = -31 \sim -36^\circ$ （脱水物に換算したもの 0.25g、水、50mL、100mm）

吸光度： $E_{1cm}^{1\%}$ （294nm）：268～300（脱水物に換算したもの 0.015g、水、1000mL）

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

表Ⅲ-2 ビアペネムの安定性試験における試験条件及び試験結果

| 試 験              |     | 保存条件                | 保存形態                              | 保存期間                        | 試験結果                                                                                                        |
|------------------|-----|---------------------|-----------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 苛<br>酷<br>試<br>験 | 温度  | 50℃                 | 密封透明<br>ガラス瓶                      | 1、2、3 箇月                    | 経時的に力価の低下を認め、それ<br>に伴い類縁物質の増加、pH の低下<br>がみられ、性状、吸光度、旋光度<br>及び水分に変化を認めたが、いず<br>れの項目も規格内であった。                 |
|                  |     | 60℃                 |                                   | 1、2、3 週                     |                                                                                                             |
|                  | 温湿度 | 25℃ 90%RH           | 透明ガラス瓶<br>開栓                      | 1、2、3 箇月                    | 規格内。                                                                                                        |
|                  |     | 40℃ 90%RH           |                                   |                             | 2 箇月より性状の変化が認められ<br>規格外となった。また経時的に力<br>価の低下を認め、それに伴い類縁<br>物質の増加、pH の低下がみられ、<br>吸光度及び旋光度に変化を認めた<br>が規格内であった。 |
|                  | 光   | 室温<br>蛍光灯下 (800lux) | 密封透明<br>ガラス瓶                      | 40 万、80 万、<br>120 万 lux・hr  | 規格内。                                                                                                        |
|                  |     | 室温<br>窓際直射日光下       |                                   | 1、2、3 週                     |                                                                                                             |
| 長期保存試験           |     | 25℃ 60%RH           | ポリエチレン袋／<br>アルミミネート袋／<br>フアイバートラム | 3、6、9、12、18、<br>24、36、42 箇月 | 経時的に力価の低下を認め、それ<br>に伴い類縁物質の増加、pH の低下<br>がみられ、性状、吸光度、旋光度<br>及び水分に変化を認めたが、いず<br>れの項目も規格内であった。                 |
| 加速試験             |     | 40℃ 75%RH           |                                   | 2、4、6 箇月                    |                                                                                                             |

試験項目：性状、確認試験、力価、pH、吸光度、旋光度、水分、類縁物資 等

## 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：(1) 呈色反応

(2) 紫外可視吸光度測定法

(3) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

定量法：(1) 円筒平板法（試験菌：Bacillus subtilis ATCC6633）

(2) 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

注射剤（粉末、用時溶解）

#### (2) 製剤の外観及び性状

オメガシン点滴用 0.3 g

| 形状     | 色       |
|--------|---------|
| 結晶性の粉末 | 白色～微黄白色 |

オメガシン点滴用 0.3 g バッグ

| 上室（抗生剤部分） |         | 下室（溶解液部分） |
|-----------|---------|-----------|
| 形状        | 色       |           |
| 結晶性の粉末    | 白色～微黄白色 | 生理食塩液     |

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) 製剤の物性

オメガシン点滴用 0.3 g

| pH                             | 浸透圧比<br>（日局生理食塩液対比）               |
|--------------------------------|-----------------------------------|
| 4.5～5.8<br>[0.15g（力価）/10mL（水）] | 約 1<br>[300mg（力価）/100mL（日局生理食塩液）] |

オメガシン点滴用 0.3 g バッグ：添付溶解液で溶解したときの pH 及び浸透圧比

| pH      | 浸透圧比 | 濃度                                           |
|---------|------|----------------------------------------------|
| 4.5～6.5 | 約 1  | 300mg（力価）/100mL（日局生理食塩液）<br>（浸透圧比：日局生理食塩液対比） |

#### (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

オメガシン点滴用 0.3 g

| 成分（1バイアル中） |                |
|------------|----------------|
| 有効成分       | ピアペネム300mg（力価） |

オメガシン点滴用 0.3 g バッグ

| 成分（1キット中） |                    |                                          |
|-----------|--------------------|------------------------------------------|
| 上室（抗生剤部分） |                    | 下室（溶解液部分）                                |
| 有効成分      | ピアペネム<br>300mg（力価） | 生理食塩液 100mL<br>(100mL 中 塩化ナトリウム 0.9g 含有) |

## (2) 電解質等の濃度

オメガシン点滴用 0.3 g バッグ

添付溶解液の生理食塩液中に 15.40mEq (354.04mg) の Na を含有する。

## (3) 熱量

該当資料なし

## 3. 添付溶解液の組成及び容量

オメガシン点滴用 0.3 g バッグ

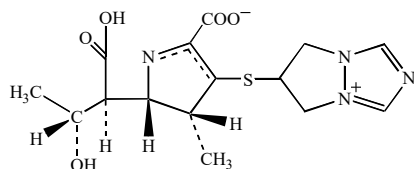
「IV. 2. (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤」の項参照

## 4. 力価

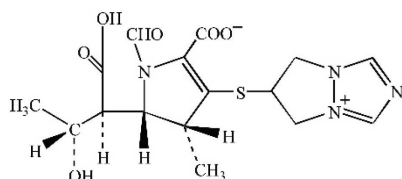
ビアペネム ( $C_{15}H_{18}N_4O_4S$ ) としての量を質量（力価）で示す。

## 5. 混入する可能性のある夾雑物

類縁物質 I



類縁物質 VII



## 6. 製剤の各種条件下における安定性

オメガシン点滴用 0.3 g

| 試験     |    | 保存条件                | 保存形態         | 保存期間                       | 試験結果                                                               |                                                                 |
|--------|----|---------------------|--------------|----------------------------|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| 苛酷試験   | 温度 | 50℃                 | 密封透明<br>ガラス瓶 | 1、2、3 箇月                   | 経時的に力価の低下を認め、それに伴い類縁物質の増加、pH の低下がみられ、性状、水分に変化を認めたが、いずれも規格の範囲内であった。 |                                                                 |
|        |    | 60℃                 |              | 1、2、3 週                    |                                                                    |                                                                 |
|        | 光  | 室温<br>蛍光灯下 (800lux) |              | 40 万、80 万、<br>120 万 lux・hr | 規格内。                                                               |                                                                 |
|        |    | 室温<br>窓際直射日光下       |              | 1、2、3 週                    |                                                                    |                                                                 |
| 長期保存試験 |    | 25℃ 60%RH           |              |                            | 3、6、9、12、18、<br>24、36、42 箇月                                        | 類縁物質、pH は低下傾向であったが、いずれも規格内であった。                                 |
| 加速試験   |    | 40℃ 75%RH           |              |                            | 2、4、6 箇月                                                           | 経時的に力価の低下を認め、それに伴い類縁物質の増加、pH の低下がみられ、性状に変化を認めたが、いずれも規格の範囲内であった。 |

試験項目：性状、確認試験、力価、pH、無菌試験、エンドトキシン、水分、類縁物質 等

オメガシン点滴用 0.3 g バッグ

| 試験     | 保存条件      | 保存形態                           | 保存期間                            | 試験結果                                                |
|--------|-----------|--------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 長期保存試験 | 25℃ 60%RH | 薬剤部分：<br>ポリエチレン袋<br>/アルミシートカバー | 3、6、9、12、<br>18、24、36、<br>42 箇月 | 薬剤部分：力価、類縁物質、pH に変化を認めたが、いずれも規格内であった。<br>溶解液部分：規格内。 |
| 加速試験   | 40℃ 75%RH | 溶解液部分：<br>ポリエチレン容器             | 2、4、6 箇月                        | 薬剤部分：力価、類縁物質、pH に変化を認めたが、いずれも規格内であった。<br>溶解液部分：規格内。 |

試験項目：性状、確認試験、力価、pH、無菌試験、エンドトキシン、水分、類縁物質 等

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

調製法：

「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照

溶解後の安定性：

オメガシン点滴用 0.3 g

溶解後の保存条件：25℃、溶解液：生理食塩液

濃度：3mg/mL (製剤 300mg を生理食塩液 100mL に溶解)

| 試験項目      | ロット番号   | 溶解後の時間 |       |      |       |
|-----------|---------|--------|-------|------|-------|
|           |         | 溶解直後   | 3 時間  | 6 時間 | 24 時間 |
| 外 観       | LTS-201 | 無色澄明   | 無色澄明  | 無色澄明 | 微黄色澄明 |
|           | LTS-202 | 無色澄明   | 無色澄明  | 無色澄明 | 微黄色澄明 |
|           | LTS-203 | 無色澄明   | 無色澄明  | 無色澄明 | 微黄色澄明 |
| 力価残存率 (%) | LTS-201 | 100    | 100.0 | 98.7 | 90.2  |
|           | LTS-202 | 100    | 99.4  | 98.1 | 89.8  |
|           | LTS-203 | 100    | 98.3  | 98.0 | 89.9  |
| pH        | LTS-201 | 5.3    | 5.0   | 5.0  | 4.5   |
|           | LTS-202 | 5.3    | 5.0   | 4.9  | 4.5   |
|           | LTS-203 | 5.3    | 5.0   | 4.9  | 4.6   |

溶解後の保存条件：8℃、溶解液：生理食塩液

| 濃度<br>(mg/mL) | 試験項目      | 溶解後の時間 |      |       |       |
|---------------|-----------|--------|------|-------|-------|
|               |           | 溶解直後   | 6 時間 | 24 時間 | 48 時間 |
| 1.5           | 外観        | 無色澄明   | 無色澄明 | 無色澄明  | 無色澄明  |
|               | pH        | 4.98   | 4.97 | 4.96  | 4.86  |
|               | 力価残存率 (%) | 100    | 99.3 | 98.0  | 95.4  |
| 5             | 外観        | 無色澄明   | 無色澄明 | 無色澄明  | 無色澄明  |
|               | pH        | 5.08   | 5.08 | 5.00  | 4.83  |
|               | 力価残存率 (%) | 100    | 99.4 | 98.2  | 97.1  |
| 9             | 外観        | 無色澄明   | 無色澄明 | 無色澄明  | 無色澄明  |
|               | pH        | 5.09   | 5.08 | 4.99  | 4.87  |
|               | 力価残存率 (%) | 100    | 99.3 | 97.1  | 94.9  |

オメガシン点滴用 0.3 g バッグ

溶解後の保存条件：室温（約 22℃）、溶解液：生理食塩液

| 試験項目      | ロット番号    |     | 溶解後の時間    |              |              |             |
|-----------|----------|-----|-----------|--------------|--------------|-------------|
|           |          |     | 溶解直後      | 3 時間         | 6 時間         | 24 時間       |
| 外 観       | AFBF-101 |     | 無色澄明      | 無色澄明         | 無色澄明         | 無色澄明        |
|           | AFBF-102 |     | 無色澄明      | 無色澄明         | 無色澄明         | 無色澄明        |
|           | AFBF-103 |     | 無色澄明      | 無色澄明         | 無色澄明         | 無色澄明        |
| 力価残存率 (%) | AFBF-101 | 平均値 | 100       | 99.3         | 98.9         | 92.8        |
|           |          | 実測値 | 100       | (98.4～100.0) | (98.1～100.3) | (92.1～93.7) |
|           | AFBF-102 | 平均値 | 100       | 100.4        | 99.9         | 93.9        |
|           |          | 実測値 | 100       | (99.7～101.3) | (99.0～100.6) | (93.2～94.8) |
|           | AFBF-103 | 平均値 | 100       | 99.8         | 99.2         | 93.5        |
|           |          | 実測値 | 100       | (99.7～100.0) | (99.0～99.3)  | (93.0～94.1) |
| pH        | AFBF-101 | 平均値 | 5.3       | 5.0          | 4.9          | 4.6         |
|           |          | 実測値 | (5.3～5.3) | (5.0～5.1)    | (4.9～5.0)    | (4.6～4.7)   |
|           | AFBF-102 | 平均値 | 5.3       | 5.1          | 5.0          | 4.7         |
|           |          | 実測値 | (5.3～5.4) | (5.0～5.1)    | (4.9～5.0)    | (4.6～4.7)   |
|           | AFBF-103 | 平均値 | 5.4       | 5.1          | 4.9          | 4.7         |
|           |          | 実測値 | (5.3～5.4) | (5.1～5.1)    | (4.9～5.0)    | (4.6～4.7)   |

## 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

pH 変動試験：

| 一般名<br>単位／容量                      | 規格       | 試料<br>pH | 0.1mol/L HCl (A) 及び<br>0.1mol/L NaOH (B) の<br>容量 (mL) | 最終 pH 又は<br>変化点 pH | 移動指数 | 変化所見 |
|-----------------------------------|----------|----------|-------------------------------------------------------|--------------------|------|------|
| 注 射 用 ビ ア ペ ネ ム<br>300mg（力価）/15mL | 4.5～6.0* | 4.93     | (A) 10.0                                              | 1.52               | 3.41 | —    |
|                                   |          |          | (B) 10.0                                              | 10.38              | 5.45 | —    |

\*：15mg(力価)/mL 溶液      —：変化を認めない

配合変化：

オメガシン点滴用 0.3 g

「Ⅷ. 11. 適用上の注意」及び「ⅩⅢ. 2. その他の関連資料」の項参照

## 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

オメガシン点滴用 0.3 g バッグ

「Ⅹ. 4. 取扱い上の注意」の項参照

### (2) 包装

オメガシン点滴用 0.3 g：10 バイアル

オメガシン点滴用 0.3 g バッグ：10 キット

### (3) 予備容量

該当資料なし

(4) 容器の材質

| オメガシン点滴用 0.3 g                                                           | オメガシン点滴用 0.3 g バッグ                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| バイアル：ガラス<br>ゴム栓カバー（キャップ）：アルミニウム<br>ゴム栓：ゴム<br>キャップ：ポリプロピレン<br>ラベル：ポリプロピレン | バッグ：ポリエチレン、アルミニウム<br>ゴム栓：ゴム<br>口部シール：ポリエチレンテレフタレート、ポリプロピレン<br>ラベル：紙 |

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

## V. 治療に関連する項目

### 1. 効能又は効果

#### 〈適応菌種〉

本剤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）、モラクセラ属、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、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、フソバクテリウム属

#### 〈適応症〉

敗血症、肺炎、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次感染、複雑性膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、子宮旁結合織炎

### 2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

通常、成人にはピアペネムとして 1 日 0.6g（力価）を 2 回に分割し、30～60 分かけて点滴静脈内注射する。

なお、年齢、症状に応じて適宜増減する。ただし、投与量の上限は 1 日 1.2g（力価）までとする。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

### 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

血液透析患者は 1 日 1 回投与が望ましい。[9.2.1、9.2.2、16.6.1 参照]

### 5. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

該当しない（2009 年以前の承認品目のため）

#### (2) 臨床薬理試験

##### 忍容性試験<sup>2,3)</sup>

健常成人に対して、単回（20～600mg）及び反復投与（300mg 1 日 2 回、11 回投与及び 600mg 1 日 2 回、9 回投与）した時、自覚症状、他覚所見、理学的検査、心電図、血液学的検査等において、特に問題となる症状・所見は認められなかった。

注意：本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはピアペネムとして 1 日 0.6g（力価）を 2 回に分割し、30～60 分かけて点滴静脈内注射する。なお、年齢、症状に応じて適宜増減する。ただし、投与量の上限は 1 日 1.2g（力価）までとする。」である。

### (3) 用量反応探索試験

後期第Ⅱ相試験（用量検討試験）

ビアペネム（BIPM）1日量300mg（150mg 1日2回：L群）及び600mg（300mg 1日2回：H群）の2用量、対照薬としてはイミペネム/シラスタチン（IPM/CS）1,000mg（500mg 1日2回：C群）を用いて用量検討試験を実施した。

#### 1) 呼吸器感染症（慢性気管支炎）に対するBIPMの臨床用量検討試験<sup>4)</sup>

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 目的     | 慢性気管支炎に対するBIPMの臨床的効果、安全性についてBIPMの2用量をIPM/CSと比較し、呼吸器感染症におけるBIPMの有用な臨床用量を検討する。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 試験デザイン | 実薬対象、3群比較試験（被験薬 高用量群：H群 低用量群：L群 対照薬：C群）<br>L群とH群との盲検性は保たれているが、C群とL and/or H群との盲検性は保たれていない。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 対象     | 中等症以下の慢性気管支炎の急性増悪<br>有効性解析症例数：32例（L群10例、H群10例、C群12例）<br>安全性解析症例数：34例（L群10例、H群12例、C群12例）<br>有用性解析症例数：32例（L群10例、H群10例、C群12例）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 登録基準   | 1) 20歳以上80歳以下の入院患者で、性別は問わない<br>2) 起炎菌が判明しているか、推定される症例<br>3) 下記の症状・所見が発症前より悪化しており、投与開始前に下記基準をすべて満たす症例<br>咳嗽+以上、喀痰症状が膿性（P）または粘性痰（PM）及び喀痰量+以上、CRP 2.1mg/dL以上または次の3条件の内、2条件を満足する症例（体温37℃以上、白血球数10,000/mm <sup>3</sup> 以上、血沈40mm/h以上）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 除外基準   | 1) 基礎疾患・合併症が重篤な症例（例えば、悪性腫瘍、中枢神経系疾患、広範囲に発展した慢性呼吸器疾患など）で、抗菌薬の有効性及び安全性の判定が困難な症例<br>2) 症状が極めて重篤で予後不良と考えられる症例（例えば、呼吸不全によるPaCO <sub>2</sub> 上昇）<br>3) 重篤な肝または腎機能障害（Ccr 50mL/min未満）を有する症例<br>4) フロセミドなどの利尿剤の併用を必要とする症例<br>5) BIPMまたはIPM/CSの皮内反応が陽性の症例<br>6) β-ラクタム系（カルバペネム系、セフェム系及びペニシリン系など）抗菌薬にアレルギーの既往のある症例<br>7) 妊婦、授乳婦または妊娠している可能性のある症例<br>8) 本治験開始前に他の抗菌薬が投与され、既に症状の改善しつつある症例<br>9) BIPMまたはIPM/CSに耐性な菌種による感染症で、感受性の面から治験薬の効果が期待し難い症例（ <i>S. maltophilia</i> （旧 <i>X. maltophilia</i> ））<br>10) <i>P. aeruginosa</i> またはMRSAの持続感染症例<br>11) 重篤なてんかん等の中枢神経障害を有する症例<br>12) 高齢者のため薬効評価に影響すると考えられる障害を有するか、あるいは有することが予測される症例<br>13) 今回のエピソードに対してBIPMまたはIPM/CSを投与していた症例<br>14) その他、治験担当医師が本治験の対象として不適当と判断した症例 |
| 試験方法   | 【被験薬】<br>L群：BIPM 150 mg（力価）/バイアル<br>H群：BIPM 300 mg（力価）/バイアル<br>【対照薬】<br>C群：IPM/CS 500 mg（力価）/500 mg/バイアル<br>【投与方法】<br>治験薬を生理食塩液（100mL）に溶解し、1回1バイアルを朝・夕2回、60分かけて点滴静脈内投与した。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 投与期間   | 14日間以内                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 主な評価項目 | <p>1. 有効性の評価</p> <p>1) 臨床効果 (3 日後、7 日後および終了後)<br/>自覚症状・他覚所見、体温、胸部 X 線写真及びその他の検査所見の推移をもとに次の分類で判定した。<br/>「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」、「判定不能」</p> <p>2) 細菌学的効果<br/>喀痰中の細菌の消長をもとに次の分類で判定した。<br/>「消失」、「減少または部分消失」、「不変」、「不明」</p> <p>2. 安全性の評価<br/>副作用の発現率</p> <p>3. 有用性の評価<br/>臨床効果、副作用及び臨床検査値異常をもとに次の分類で判断した。<br/>「極めて有用」、「有用」、「やや有用」、「有用性なし」、「判定不能」</p>                                                                                                                                                                                        |
| 解析方法   | <p>検定手法は患者背景の均質性の検討及び臨床的特長の検索を目的として、必要に応じて Kruskal-Wallis 検定、<math>\chi^2</math> 検定などを用いた。検定における有意水準は群間の背景の偏りを検討する場合には両側 15%、その他は両側 5%とした。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 結果     | <p>1. 有効性の評価</p> <p>1) 臨床効果<br/>投与終了後における有効率は L 群 100.0% (10/10)、H 群 90.0% (9/10) 及び C 群 91.7% (11/12) であった。</p> <p>2) 細菌学的効果<br/>有効性解析対象症例 32 例全例で喀痰中の細菌の分離同定が実施され、起因菌が確定したのは 18 例であった。<br/>いずれの薬剤投与群 (L 群 6/6 例、H 群 3/3 例、C 群 9/9 例) においても、全例の原因菌が消失した。</p> <p>2. 安全性の評価<br/>副作用は、L 群及び H 群では認められず、C 群で 8.3% (1/12) であった。認められた 1 例 2 件の副作用は薬疹および発熱であった。</p> <p>3. 有用性の評価<br/>有用率は L 群 100.0% (10/10)、H 群 90.0% (9/10)、及び C 群 83.3% (10/12) であった。</p> <p>以上の結果より、呼吸器感染症に対する本剤の臨床推奨用量は 1 日量 600mg (300 mg 1 日 2 回) であることが推定された。</p> |

2) 複雑性尿路感染症に対する BIPM の臨床用量検討試験<sup>5)</sup>

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 目的     | 複雑性尿路感染症に対する BIPM の臨床的効果、安全性について BIPM の 2 用量と IPM/CS を比較し、尿路感染症における BIPM の有用な臨床用量を検討する。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 試験デザイン | 実薬対象、3 群比較試験（被験薬 高用量群：H 群 低用量群：L 群 対照薬：C 群）<br>L 群と H 群との盲検性は保たれているが、C 群と L and/or H 群との盲検性は保たれていない。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 対象     | カテーテル非留置の複雑性膀胱炎・複雑性腎盂腎炎<br>（但し、腸管利用尿路変更術後及び前立腺術後 1 年未満の症例は除外する）<br>有効性解析症例数：35 例（L 群 10 例、H 群 11 例、C 群 14 例）<br>安全性解析症例数：38 例（L 群 10 例、H 群 13 例、C 群 15 例）<br>有用性解析症例数：33 例（L 群 9 例、H 群 10 例、C 群 14 例）                                                                                                                                                                                                                                              |
| 登録基準   | 1) 50 歳以上 80 歳以下の入院患者で、性別は問わない<br>2) 投与前白血球 $\geq 5$ コ/hpf の膿尿を有する患者* <sup>1</sup><br>3) 投与前尿中生菌数 $\geq 10^4$ CFU/mL の細菌尿を有する患者* <sup>1</sup><br>* <sup>1</sup> UTI 薬効評価基準(第 3 版)による                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 除外基準   | 1) 基礎疾患・合併症が重篤な症例で、抗菌薬の有効性及び安全性の判定が困難な症例<br>2) 症状が極めて重篤で予後不良と考えられる症例<br>3) 重篤な肝または腎機能障害を有する症例<br>4) フロセミドなどの利尿剤の併用を必要とする症例<br>5) BIPM または IPM/CS の皮内反応が陽性の症例<br>6) $\beta$ -ラクタム系抗菌薬にアレルギーの既往のある症例<br>7) 妊婦、授乳婦または妊娠している可能性のある症例<br>8) 本治験開始前に他の抗菌薬が投与され、既に症状の改善しつつある症例<br>9) BIPM または IPM/CS に耐性な菌種による感染症で、感受性の面から治験薬の効果が期待し難い症例<br>10) 重篤なてんかん等の中枢神経障害を有する症例<br>11) 今回のエピソードに対して BIPM または IPM/CS を投与していた症例<br>12) その他、治験担当医師が本治験の対象として不適当と判断した症例 |
| 試験方法   | 【被験薬】<br>L 群：BIPM 150 mg（力価）/バイアル<br>H 群：BIPM 300 mg（力価）/バイアル<br>【対照薬】<br>C 群：IPM/CS 500 mg（力価）/500mg/バイアル<br>【投与方法】<br>治験薬を生理食塩液（100mL）に溶解し、1 回 1 バイアルを朝・夕 2 回、60 分かけて点滴静脈内投与した。                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 投与期間   | 5 日間                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 主な評価項目 | 1. 有効性の評価<br>1) 投与開始 5 日後（投与終了後）の UTI 総合臨床効果<br>投与開始 5 日後（投与終了後）に臨床症状、膿尿、細菌尿などの推移をもとに次の分類で判定した。<br>「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」<br>2) 細菌学的効果<br>3) 投与後出現菌<br>4) 投与開始 1 日後の UTI 総合臨床効果<br>2. 安全性の評価<br>副作用発現率<br>3. 有用性の評価<br>臨床効果及び安全性をもとに次の分類で判断した。<br>一端に「非常に満足」、他端に「非常に不満」と記した長さ 10cm のアナログスケール上の適切な位置に印をつける方法を用いた。なお、「非常に満足」を 100、「非常に不満」を 0 としそれぞれのポイントを集計した。                                                                                        |
| 解析方法   | 検定手法は患者背景の均質性の検討及び臨床的特長の検索を目的として、必要に応じて Kruskal-Wallis 検定、 $\chi^2$ 検定などを用いた。検定における有意水準は群間の背景の偏りを検討する場合には両側 15%、その他は両側 5%とした。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 結果 | <p>1. 有効性の評価</p> <p>1) 投与開始 5 日後（投与終了後）の UTI 総合臨床効果<br/> UTI 総合臨床効果は L 群 80.0% (8/10)、H 群 100.0% (11/11) 及び C 群 100.0% (14/14) であった。<br/> 膿尿に対する効果は L 群 70.0% (7/10)、H 群 90.9% (10/11) 及び C 群 78.6% (11/14) であり、細菌尿に対する効果は L 群 80.0% (8/10)、H 群 100% (11/11) 及び C 群 92.9% (13/14) であった。</p> <p>2) 細菌学的効果<br/> 原因菌の消失率は L 群 85.7% (12/14)、H 群 100% (21/21) 及び C 群 94.1% (16/17) であった。</p> <p>3) 投与後出現菌<br/> L 群では 2 例から 4 株が、H 群及び C 群では各々 1 例から 1 株が検出された。</p> <p>4) 投与開始 1 日後の UTI 総合臨床効果<br/> 投与開始 1 日後の UTI 総合臨床効果は L 群 7/7、H 群 7/7 及び C 群 90.9% (10/11) であった。また、膿尿に対する効果は L 群 0/7、H 群 0/7 及び C 群 9.1% (1/11) であり、細菌尿に対する効果は L 群 5/7、H 群 6/7 及び C 群 90.9% (10/11) であった。</p> <p>2. 安全性の評価<br/> 副作用は、H 群及び C 群では認められず、L 群で 10.0% (1/10) であった。認められた 1 件の副作用は発疹であった。</p> <p>3. 有用性の評価<br/> 中央値は L 群 94.0、H 群 98.5、C 群 97.0 であり、またスコア 60 以上の有用率は L 群 77.8%、H 群及び C 群では 100% であった。</p> <p>以上の結果より、複雑性尿路感染症に対する本剤の臨床推奨用量は 1 日量 600mg (300mg 1 日 2 回) であることが推定された。</p> |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

#### (4) 検証的試験

##### 1) 有効性検証試験

###### 第Ⅲ相比較試験

###### ① 下部呼吸器感染症に対する BIPM と IPM/CS の薬効比較試験<sup>6)</sup>

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 目的     | 下部呼吸器感染症に対するの有効性と安全性および有用性を客観的に評価する。<br>また、総合臨床効果について、BIPM の IPM/CS に対する非劣性を検証する。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 試験デザイン | 無作為化二重盲検比較試験                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 対象     | 細菌感染による（または推定される）下記の下部呼吸器感染症<br>・細菌性肺炎、肺化膿症（ただし、マイコプラズマ肺炎、原発性異型肺炎、膿胸は除く）<br>・慢性呼吸器疾患の二次感染<br>慢性気管支炎、気管支拡張症、肺気腫、気管支喘息、肺線維症、陳旧性肺結核などの感染増悪（ただし、びまん性汎細気管支炎は除く）<br>有効性解析症例数：181 例（BIPM 群 88 例、IPM/CS 群 93 例）<br>副作用解析症例数：214 例（BIPM 群 103 例、IPM/CS 群 111 例）<br>概括安全度解析症例数：211 例（BIPM 群 101 例、IPM/CS 群 110 例）<br>有用性解析症例数：190 例（BIPM 群 89 例、IPM/CS 群 101 例）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 登録基準   | 1) 20 歳以上 79 歳以下の入院患者で、性別は問わない<br>2) 投与開始前 2 日以内に下記疾患別の基準所見のすべてを満たす症例<br>《細菌性肺炎、肺化膿症》<br>体温：37.0℃以上<br>CRP 定量値：1 mg/dL 以上<br>胸部 X 線写真：明瞭な肺炎陰影<br>《慢性呼吸器疾患の二次感染》<br>体温：37.0℃以上<br>CRP 定量値：1 mg/dL 以上<br>喀痰：膿性痰（P または PM 痰）の喀出                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 除外基準   | 1) 重篤、または進行性の基礎疾患、合併症を有する症例（例えば、悪性腫瘍、中枢神経系疾患、広範囲に進展した慢性呼吸器疾患など）で、治験の安全な遂行と治験薬の有効性及び安全性の判定が困難な症例<br>2) 症状が極めて重篤で予後不良と考えられる症例（例えば、呼吸不全による PaCO <sub>2</sub> の上昇、意識障害、痰の喀出不全などの症状を呈する症例）<br>3) 高度の心・肝または腎機能障害（Ccr 50mL/min 未満）を有する症例<br>4) 多くの併用薬を使用しており、治験薬の有効性、安全性の評価が困難な症例<br>5) フロセミドなどの利尿剤の併用を必要とする症例<br>6) BIPM または IPM/CS の皮内反応が陽性の症例<br>7) β-ラクタム系（カルバペネム系、セフェム系及びペニシリン系など）抗菌薬にアレルギーの既往のある症例<br>8) 妊婦、授乳婦または妊娠している可能性のある症例<br>9) 本治験開始前に他の抗菌薬が投与され、既に症状の改善しつつある症例<br>10) BIPM または IPM/CS に耐性な病原体による感染症で、感受性の面から治験薬の効果が期待し難い症例（ウイルス、マイコプラズマ、クラミジア、真菌など）<br>11) バルプロ酸製剤（抗てんかん薬）が投与されている症例またはてんかん等の中枢神経障害を有する症例<br>12) 過去半年以内に、開発中の薬剤の治験に組み入れられた症例<br>13) 今回のエピソードに対して BIPM または IPM/CS を投与していた症例<br>14) その他、治験担当医師が本治験の対象として不適当と判断した症例 |
| 試験方法   | 【被験薬】<br>BIPM 300mg（力価）/バイアル<br>【対照薬】<br>IPM/CS 500mg（力価）/500mg/バイアル<br>【投与方法】<br>1 回 1 バイアルを生理食塩液 100mL に溶解し、1 日 2 回（朝・夕）、60 分かけて点滴静脈内投与した。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 投与期間   | 14 日間（28 回投与）以内                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 主な評価項目 | <p>1. 有効性の評価</p> <p>1) 総合臨床効果</p> <p>2) 投与開始3日後における臨床効果</p> <p>3) 細菌学的効果</p> <p>4) 疾患別臨床効果</p> <p>5) 原因菌別臨床効果</p> <p>2. 安全性の評価</p> <p>1) 副作用の発現率</p> <p>2) 概括安全度</p> <p>下記の分類で判定した。</p> <p>「安全である」:</p> <p>副作用や臨床検査値異常変動が認められない場合</p> <p>「ほぼ安全である」:</p> <p>軽度の副作用や臨床検査値異常変動が認められた場合</p> <p>「やや問題がある」:</p> <p>中等度の副作用や臨床検査値異常変動が認められた場合</p> <p>「問題がある」:</p> <p>重度の副作用や臨床検査値異常変動が認められた場合</p> <p>「判定不能」</p> <p>3. 有用性の評価</p> <p>「きわめて有用」、「有用」、「やや有用」、「有用性なし」、「判定不能」で判定</p>                                                                                                                                   |
| 解析方法   | <p>1) 背景因子の群間における不均衡を検討する際には Mann-Whitney の U 検定、<math>\chi^2</math> 検定等を適宜使用した。</p> <p>2) 有効性に関する主要評価項目としての総合臨床効果については「著効+有効」の割合を有効率と定義し、有効率の群間差の信頼係数 90%の信頼区間を算出して同等性の検証を行った。なお、以下の背景因子に不均衡が生じた場合には、Mantel-Haenszel 型あるいは回帰手法を用いて調整を行った。</p> <p>①年齢 ②感染症診断名 ③投与開始時の重症度 ④基礎疾患・合併症 ⑤治験薬投与前の化学療法 ⑥原因菌</p> <p>3) 細菌学的効果については Mann-Whitney の U 検定、消失率を Fisher の直接確率法を用いて群間比較を行った。</p> <p>4) 副作用及び臨床検査値の異常変動例の一覧表を治験薬剤群別に作成するとともに、その頻度を Fisher の直接確率法を用いて群間比較を行った。</p> <p>5) その他本剤の特長を明らかにするために、副次的評価項目についての解析及び層別解析を行った。</p> <p>6) 検定に際しては p 値を算出し、有意水準は背景因子の不均衡の検討の際には両側 15%、非劣性検定では片側 5%、その他は両側 5%とした。</p> |
| 結果     | <p>1. 有効性の評価</p> <p>1) 総合臨床効果</p> <p>有効率は BIPM 群 93.2% (82/88)、IPM/CS 群 91.4% (85/93) であり、有効率の差の両側 90%信頼区間は-5.8~9.4%であることから、BIPM 群の IPM/CS 群に対する非劣性が検証された。</p> <p>2) 投与開始3日後における臨床効果</p> <p>BIPM 群 84.1% (74/88)、IPM/CS 群 76.3% (71/93) であった。</p> <p>3) 細菌学的効果</p> <p>原因菌の消失率は BIPM 群 90.4% (47/52)、IPM/CS 群 97.8% (44/45) であった。</p> <p>4) 疾患別臨床効果</p> <p>細菌性肺炎・肺化膿症及び慢性呼吸器疾患の二次感染に対する有効率は、BIPM 群ではそれぞれ 91.1% (51/56) 及び 96.9% (31/32)、IPM/CS 群ではそれぞれ 89.3% (50/56) 及び 94.6% (35/37) であった。</p> <p>5) 原因菌別臨床効果</p> <p>原因菌の推移検討し得た症例の有効性は、BIPM 群で 93.5% (43/46)、IPM/CS 群では 92.5% (37/40) であった。</p>          |

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | 2. 安全性の評価<br>1) 副作用発現率<br>副作用発現率は、BIPM 群で 1.9% (2/103) であり、発疹及び発熱が各 1 例認められた。IPM/CS 群では 6.3% (7/111) であり、下痢 3 例、発疹、嘔気、嘔気と下痢、発熱が各 1 例認められた。<br>2) 概括安全度<br>安全率は BIPM 群では 98.0% (99/101)、IPM/CS 群 96.4% (106/110) であった。<br>3. 有用性の評価<br>有用率は BIPM 群 88.8% (79/89)、IPM/CS 群 81.2% (82/101) であった。 |
|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

②複雑性尿路感染症に対する BIPM と IPM/CS の薬効比較試験<sup>7)</sup>

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 目的     | 複雑性尿路感染症に対する有用性を客観的に評価する。<br>また、総合臨床効果について、BIPM の IPM/CS に対する非劣性を検証する。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 試験デザイン | 二重盲検比較試験                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 対象     | 尿路に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症（カテーテル留置症例については、尿路に起因する発熱を伴うものとし、投与前にカテーテルを交換した症例に限定する。体内留置カテーテルは非留置症例として扱う）<br>有効性解析症例数：151 例（BIPM 群 75 例、IPM/CS 群 76 例）<br>副作用解析症例数：182 例（BIPM 群 92 例、IPM/CS 群 90 例）<br>概括安全度解析症例数：179 例（BIPM 群 90 例、IPM/CS 群 89 例）<br>有用性解析症例数：156 例（BIPM 群 77 例、IPM/CS 群 79 例）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 登録基準   | 1) 20 歳以上 80 歳未満の入院患者で、性別は問わない<br>2) 投与白血球 $\geq 5$ コ/hpf の膿尿を有する患者*2<br>3) 投与前尿中細菌数 $\geq 10^4$ CFU/mL の細菌尿を有する患者*2<br>*2 膿尿、細菌尿の測定法、採尿法などは UTI 薬効評価基準（第 3 版）に基づいて実施する。なお、対象としての適格性を確認するため、本試験の開始前に鏡検により真菌の陰性を確認し、試験紙法により細菌尿、膿尿を確認することとした。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 除外基準   | 1) 腸管利用尿路変更術後の症例<br>2) 重篤、または進行性の基礎疾患・合併症を有し（例えば、中枢神経系疾患、広範囲に進展した悪性腫瘍など）、治験の安全な遂行と治験薬の有効性及び安全性の判定が困難な症例<br>3) 症状が極めて重篤で予後不良と考えられる症例<br>4) 高度の心・肝または腎機能障害（Ccr 50mL/min 未満または S-Cr2.0mg/dL 以上）を有する症例<br>5) 多くの併用薬を使用しており、治験薬の有効性、安全性の評価が困難な症例<br>6) フロセミドなどの利尿剤の併用を必要とする症例<br>7) BIPM または IPM/CS の皮内反応が陽性の症例<br>8) $\beta$ -ラクタム系（カルバペネム系、セフェム系及びペニシリン系など）抗菌薬にアレルギーの既往のある症例<br>9) 妊婦、授乳婦または妊娠している可能性のある症例<br>10) 本治験開始前に他の抗菌薬が投与され、既に症状の改善しつつある症例<br>11) BIPM または IPM/CS に耐性な病原体による感染症で、感受性の面から治験薬の効果が期待し難い症例（クラミジア、真菌など）<br>12) バルプロ酸製剤（抗てんかん薬）が投与されている症例またはてんかん等の中枢神経障害を有する症例<br>13) 過去半年以内に、開発中の薬剤の治験に組み入れられた症例<br>14) 今回のエピソードに対して BIPM または IPM/CS を投与していた症例<br>15) その他、治験担当医師が本治験の対象として不適当と判断した症例 |
| 試験方法   | 【被験薬】<br>BIPM 300mg（力価）/バイアル<br>【対照薬】<br>IPM/CS 500mg（力価）/500mg/バイアル<br>【投与方法】<br>1 回 1 バイアルを生理食塩液 100mL に溶解し、1 日 2 回（朝・夕）、60 分かけて点滴静脈内投与した。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 投与期間   | 5 日間（10 回投与）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

| 主な評価項目 | <div>1. 有効性の評価</div> <div>1) UTI 総合臨床効果</div> <div>2) UTI 群別総合臨床効果</div> <div>3) カテーテル留置・非留置別の総合臨床効果</div> <div>4) 細菌学的効果</div> <div>5) 投与後出現菌</div> <div>2. 安全性の評価</div> <div>1) 副作用発現率</div> <div>2) 概括安全度</div> <div>3. 有用性の評価</div> <div>臨床効果及び安全性をもとに次の分類で判断した。</div> <div>一端に「非常に満足」、他端に「非常に不満」と記した長さ 10cm のアナログスケール上の適切な位置に印をつける方法を用いた。なお、「非常に満足」を 100、「非常に不満」を 0 としそれぞれのポイントを集計した。</div>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |        |    |     |            |            |  |    |    |    |       |       |      |   |   |   |  |        |   |   |   |       |      |   |   |   |  |        |   |   |   |       |      |    |   |   |  |        |   |    |   |       |       |      |   |   |   |  |        |   |   |   |     |      |    |    |   |  |        |    |    |   |       |      |   |   |   |  |        |   |   |   |     |       |      |    |    |   |  |        |    |    |   |     |      |    |    |   |  |  |        |    |    |   |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|----|-----|------------|------------|--|----|----|----|-------|-------|------|---|---|---|--|--------|---|---|---|-------|------|---|---|---|--|--------|---|---|---|-------|------|----|---|---|--|--------|---|----|---|-------|-------|------|---|---|---|--|--------|---|---|---|-----|------|----|----|---|--|--------|----|----|---|-------|------|---|---|---|--|--------|---|---|---|-----|-------|------|----|----|---|--|--------|----|----|---|-----|------|----|----|---|--|--|--------|----|----|---|
| 解析方法   | <div>1) 背景因子の群間における不均衡を検討する際には Mann-Whitney の U 検定、<math>\chi^2</math> 検定等を適宜使用した。</div> <div>2) 有効性に関する主要評価項目としての総合臨床効果については「著効+有効」の割合を有効率と定義し、有効率の群間差の信頼係数 90%の信頼区間を算出して同等性の検証を行った。なお、以下の背景因子に不均衡が生じた場合には、Mantel-Haenszel 型あるいは回帰手法を用いて調整を行った。</div> <div>①年齢 ②性別 ③感染症診断名 ④UTI 群別 ⑤MIC 分布 ⑥原因菌</div> <div>3) 細菌学的効果については Mann-Whitney の U 検定、消失率を Fisher の直接確率法を用いて群間比較を行った。</div> <div>4) 副作用及び臨床検査機の異常変動例の一覧表を治験薬剤群別に作成するとともに、その頻度を Fisher の直接確率法を用いて群間比較を行った。</div> <div>5) その他本剤の特長を明らかにするために、副次的評価項目についての解析及び層別解析を行った。</div> <div>6) 検定に際しては p 値を算出し、有意水準は背景因子の不均衡の検討の際には両側 15%、非劣性検定では片側 5%、その他は両側 5%とした。</div>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |        |    |     |            |            |  |    |    |    |       |       |      |   |   |   |  |        |   |   |   |       |      |   |   |   |  |        |   |   |   |       |      |    |   |   |  |        |   |    |   |       |       |      |   |   |   |  |        |   |   |   |     |      |    |    |   |  |        |    |    |   |       |      |   |   |   |  |        |   |   |   |     |       |      |    |    |   |  |        |    |    |   |     |      |    |    |   |  |  |        |    |    |   |
| 結果     | <div>1. 有効性の評価</div> <div>1) UTI 総合臨床効果</div> <div>UTI 有効率は BIPM 群 94.7% (71/75)、IPM/CS 群 93.4% (71/76) であり、有効率の差の両側 90%信頼区間は-6.4〜8.9%であることから BIPM群の IPM/CS 群に対する非劣性が検証された。</div> <div>膿尿に対する効果は BIPM 群 74.7% (56/75)、IPM/CS 群 63.2% (48/76) であり、細菌尿に対する効果は BIPM 群 89.3% (67/75)、IPM/CS 群 88.2% (67/76) であった。</div> <div>2) UTI 群別総合臨床効果</div> <div>UTI 群別総合臨床効果は表 V-1 の通りであった。</div> <div>表 V-1 UTI 群別総合臨床効果</div> <table><tr><th colspan="2" rowspan="2">UTI 群別</th><th rowspan="2">薬剤群</th><th colspan="3">UTI 総合臨床効果</th></tr><tr><th>著効</th><th>有効</th><th>無効</th></tr><tr><td rowspan="6">単独菌感染</td><td>第 1 群</td><td>BIPM</td><td>0</td><td>2</td><td>0</td></tr><tr><td></td><td>IPM/CS</td><td>3</td><td>1</td><td>1</td></tr><tr><td>第 2 群</td><td>BIPM</td><td>0</td><td>2</td><td>0</td></tr><tr><td></td><td>IPM/CS</td><td>2</td><td>5</td><td>0</td></tr><tr><td>第 3 群</td><td>BIPM</td><td>13</td><td>4</td><td>0</td></tr><tr><td></td><td>IPM/CS</td><td>3</td><td>10</td><td>0</td></tr><tr><td rowspan="6">複数菌感染</td><td>第 4 群</td><td>BIPM</td><td>8</td><td>6</td><td>1</td></tr><tr><td></td><td>IPM/CS</td><td>8</td><td>4</td><td>1</td></tr><tr><td>小 計</td><td>BIPM</td><td>21</td><td>14</td><td>1</td></tr><tr><td></td><td>IPM/CS</td><td>16</td><td>20</td><td>2</td></tr><tr><td>第 5 群</td><td>BIPM</td><td>1</td><td>4</td><td>0</td></tr><tr><td></td><td>IPM/CS</td><td>0</td><td>2</td><td>1</td></tr><tr><td rowspan="3">小 計</td><td>第 6 群</td><td>BIPM</td><td>16</td><td>15</td><td>3</td></tr><tr><td></td><td>IPM/CS</td><td>12</td><td>21</td><td>2</td></tr><tr><td>小 計</td><td>BIPM</td><td>17</td><td>19</td><td>3</td></tr><tr><td></td><td></td><td>IPM/CS</td><td>12</td><td>23</td><td>3</td></tr></table> <div>3) カテーテル留置・非留置別の総合臨床効果</div> <div>留置症例では BIPM 群 7/7、IPM/CS 群 6/8、非留置症例では BIPM 群 94.1%</div> | UTI 群別 |    | 薬剤群 | UTI 総合臨床効果 |            |  | 著効 | 有効 | 無効 | 単独菌感染 | 第 1 群 | BIPM | 0 | 2 | 0 |  | IPM/CS | 3 | 1 | 1 | 第 2 群 | BIPM | 0 | 2 | 0 |  | IPM/CS | 2 | 5 | 0 | 第 3 群 | BIPM | 13 | 4 | 0 |  | IPM/CS | 3 | 10 | 0 | 複数菌感染 | 第 4 群 | BIPM | 8 | 6 | 1 |  | IPM/CS | 8 | 4 | 1 | 小 計 | BIPM | 21 | 14 | 1 |  | IPM/CS | 16 | 20 | 2 | 第 5 群 | BIPM | 1 | 4 | 0 |  | IPM/CS | 0 | 2 | 1 | 小 計 | 第 6 群 | BIPM | 16 | 15 | 3 |  | IPM/CS | 12 | 21 | 2 | 小 計 | BIPM | 17 | 19 | 3 |  |  | IPM/CS | 12 | 23 | 3 |
| UTI 群別 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |        |    |     | 薬剤群        | UTI 総合臨床効果 |  |    |    |    |       |       |      |   |   |   |  |        |   |   |   |       |      |   |   |   |  |        |   |   |   |       |      |    |   |   |  |        |   |    |   |       |       |      |   |   |   |  |        |   |   |   |     |      |    |    |   |  |        |    |    |   |       |      |   |   |   |  |        |   |   |   |     |       |      |    |    |   |  |        |    |    |   |     |      |    |    |   |  |  |        |    |    |   |
|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 著効     | 有効 | 無効  |            |            |  |    |    |    |       |       |      |   |   |   |  |        |   |   |   |       |      |   |   |   |  |        |   |   |   |       |      |    |   |   |  |        |   |    |   |       |       |      |   |   |   |  |        |   |   |   |     |      |    |    |   |  |        |    |    |   |       |      |   |   |   |  |        |   |   |   |     |       |      |    |    |   |  |        |    |    |   |     |      |    |    |   |  |  |        |    |    |   |
| 単独菌感染  | 第 1 群                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | BIPM   | 0  | 2   | 0          |            |  |    |    |    |       |       |      |   |   |   |  |        |   |   |   |       |      |   |   |   |  |        |   |   |   |       |      |    |   |   |  |        |   |    |   |       |       |      |   |   |   |  |        |   |   |   |     |      |    |    |   |  |        |    |    |   |       |      |   |   |   |  |        |   |   |   |     |       |      |    |    |   |  |        |    |    |   |     |      |    |    |   |  |  |        |    |    |   |
|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | IPM/CS | 3  | 1   | 1          |            |  |    |    |    |       |       |      |   |   |   |  |        |   |   |   |       |      |   |   |   |  |        |   |   |   |       |      |    |   |   |  |        |   |    |   |       |       |      |   |   |   |  |        |   |   |   |     |      |    |    |   |  |        |    |    |   |       |      |   |   |   |  |        |   |   |   |     |       |      |    |    |   |  |        |    |    |   |     |      |    |    |   |  |  |        |    |    |   |
|        | 第 2 群                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | BIPM   | 0  | 2   | 0          |            |  |    |    |    |       |       |      |   |   |   |  |        |   |   |   |       |      |   |   |   |  |        |   |   |   |       |      |    |   |   |  |        |   |    |   |       |       |      |   |   |   |  |        |   |   |   |     |      |    |    |   |  |        |    |    |   |       |      |   |   |   |  |        |   |   |   |     |       |      |    |    |   |  |        |    |    |   |     |      |    |    |   |  |  |        |    |    |   |
|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | IPM/CS | 2  | 5   | 0          |            |  |    |    |    |       |       |      |   |   |   |  |        |   |   |   |       |      |   |   |   |  |        |   |   |   |       |      |    |   |   |  |        |   |    |   |       |       |      |   |   |   |  |        |   |   |   |     |      |    |    |   |  |        |    |    |   |       |      |   |   |   |  |        |   |   |   |     |       |      |    |    |   |  |        |    |    |   |     |      |    |    |   |  |  |        |    |    |   |
|        | 第 3 群                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | BIPM   | 13 | 4   | 0          |            |  |    |    |    |       |       |      |   |   |   |  |        |   |   |   |       |      |   |   |   |  |        |   |   |   |       |      |    |   |   |  |        |   |    |   |       |       |      |   |   |   |  |        |   |   |   |     |      |    |    |   |  |        |    |    |   |       |      |   |   |   |  |        |   |   |   |     |       |      |    |    |   |  |        |    |    |   |     |      |    |    |   |  |  |        |    |    |   |
|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | IPM/CS | 3  | 10  | 0          |            |  |    |    |    |       |       |      |   |   |   |  |        |   |   |   |       |      |   |   |   |  |        |   |   |   |       |      |    |   |   |  |        |   |    |   |       |       |      |   |   |   |  |        |   |   |   |     |      |    |    |   |  |        |    |    |   |       |      |   |   |   |  |        |   |   |   |     |       |      |    |    |   |  |        |    |    |   |     |      |    |    |   |  |  |        |    |    |   |
| 複数菌感染  | 第 4 群                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | BIPM   | 8  | 6   | 1          |            |  |    |    |    |       |       |      |   |   |   |  |        |   |   |   |       |      |   |   |   |  |        |   |   |   |       |      |    |   |   |  |        |   |    |   |       |       |      |   |   |   |  |        |   |   |   |     |      |    |    |   |  |        |    |    |   |       |      |   |   |   |  |        |   |   |   |     |       |      |    |    |   |  |        |    |    |   |     |      |    |    |   |  |  |        |    |    |   |
|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | IPM/CS | 8  | 4   | 1          |            |  |    |    |    |       |       |      |   |   |   |  |        |   |   |   |       |      |   |   |   |  |        |   |   |   |       |      |    |   |   |  |        |   |    |   |       |       |      |   |   |   |  |        |   |   |   |     |      |    |    |   |  |        |    |    |   |       |      |   |   |   |  |        |   |   |   |     |       |      |    |    |   |  |        |    |    |   |     |      |    |    |   |  |  |        |    |    |   |
|        | 小 計                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | BIPM   | 21 | 14  | 1          |            |  |    |    |    |       |       |      |   |   |   |  |        |   |   |   |       |      |   |   |   |  |        |   |   |   |       |      |    |   |   |  |        |   |    |   |       |       |      |   |   |   |  |        |   |   |   |     |      |    |    |   |  |        |    |    |   |       |      |   |   |   |  |        |   |   |   |     |       |      |    |    |   |  |        |    |    |   |     |      |    |    |   |  |  |        |    |    |   |
|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | IPM/CS | 16 | 20  | 2          |            |  |    |    |    |       |       |      |   |   |   |  |        |   |   |   |       |      |   |   |   |  |        |   |   |   |       |      |    |   |   |  |        |   |    |   |       |       |      |   |   |   |  |        |   |   |   |     |      |    |    |   |  |        |    |    |   |       |      |   |   |   |  |        |   |   |   |     |       |      |    |    |   |  |        |    |    |   |     |      |    |    |   |  |  |        |    |    |   |
|        | 第 5 群                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | BIPM   | 1  | 4   | 0          |            |  |    |    |    |       |       |      |   |   |   |  |        |   |   |   |       |      |   |   |   |  |        |   |   |   |       |      |    |   |   |  |        |   |    |   |       |       |      |   |   |   |  |        |   |   |   |     |      |    |    |   |  |        |    |    |   |       |      |   |   |   |  |        |   |   |   |     |       |      |    |    |   |  |        |    |    |   |     |      |    |    |   |  |  |        |    |    |   |
|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | IPM/CS | 0  | 2   | 1          |            |  |    |    |    |       |       |      |   |   |   |  |        |   |   |   |       |      |   |   |   |  |        |   |   |   |       |      |    |   |   |  |        |   |    |   |       |       |      |   |   |   |  |        |   |   |   |     |      |    |    |   |  |        |    |    |   |       |      |   |   |   |  |        |   |   |   |     |       |      |    |    |   |  |        |    |    |   |     |      |    |    |   |  |  |        |    |    |   |
| 小 計    | 第 6 群                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | BIPM   | 16 | 15  | 3          |            |  |    |    |    |       |       |      |   |   |   |  |        |   |   |   |       |      |   |   |   |  |        |   |   |   |       |      |    |   |   |  |        |   |    |   |       |       |      |   |   |   |  |        |   |   |   |     |      |    |    |   |  |        |    |    |   |       |      |   |   |   |  |        |   |   |   |     |       |      |    |    |   |  |        |    |    |   |     |      |    |    |   |  |  |        |    |    |   |
|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | IPM/CS | 12 | 21  | 2          |            |  |    |    |    |       |       |      |   |   |   |  |        |   |   |   |       |      |   |   |   |  |        |   |   |   |       |      |    |   |   |  |        |   |    |   |       |       |      |   |   |   |  |        |   |   |   |     |      |    |    |   |  |        |    |    |   |       |      |   |   |   |  |        |   |   |   |     |       |      |    |    |   |  |        |    |    |   |     |      |    |    |   |  |  |        |    |    |   |
|        | 小 計                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | BIPM   | 17 | 19  | 3          |            |  |    |    |    |       |       |      |   |   |   |  |        |   |   |   |       |      |   |   |   |  |        |   |   |   |       |      |    |   |   |  |        |   |    |   |       |       |      |   |   |   |  |        |   |   |   |     |      |    |    |   |  |        |    |    |   |       |      |   |   |   |  |        |   |   |   |     |       |      |    |    |   |  |        |    |    |   |     |      |    |    |   |  |  |        |    |    |   |
|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | IPM/CS | 12 | 23  | 3          |            |  |    |    |    |       |       |      |   |   |   |  |        |   |   |   |       |      |   |   |   |  |        |   |   |   |       |      |    |   |   |  |        |   |    |   |       |       |      |   |   |   |  |        |   |   |   |     |      |    |    |   |  |        |    |    |   |       |      |   |   |   |  |        |   |   |   |     |       |      |    |    |   |  |        |    |    |   |     |      |    |    |   |  |  |        |    |    |   |

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <p>(64/68)、IPM/CS 群 95.6% (65/68) であった。</p> <p>4) 細菌学的効果<br/>原因菌の消失率は BIPM 群 95.0% (115/121)、IPM/CS 群 94.4% (117/124) であった。</p> <p>5) 投与後出現菌<br/>投薬後出現細菌は、BIPM 群では 75 例中 9 例(12.0%)から 14 株、IPM/CS 群では 76 例中 9 例(11.8%)から 17 株が分離された。</p> <p>2. 安全性の評価</p> <p>1) 副作用発現率<br/>副作用発現率は BIPM 群では 2.2% (2/92) であり、ショック様症状、発疹が各 1 例であった。一方 IPM/CS 群では 4.4% (4/90) であり、嘔気と嘔吐、嘔気、嘔気と頭痛、発疹が各 1 例認められた。</p> <p>2) 概括安全度<br/>安全率は BIPM 群では 98.9% (89/90)、IPM/CS 群 97.8% (87/89) であった。</p> <p>3. 有用性の評価<br/>中央値は BIPM 群で 93.5、IPM/CS 群で 87.5 であった。</p> |
|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## 2) 安全性試験

該当資料なし

## (5) 患者・病態別試験

該当資料なし

## (6) 治療的使用

### 1) 使用成績調査（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

オメガシン点滴用 0.3 g、0.3 g バッグにおける使用成績調査（終了）

調査期間：2003 年 1 月～2005 年 12 月

### 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

### ①疾患別臨床効果

国内で実施された臨床試験のうち本剤の適応疾患 296 例についての疾患別臨床成績の概要は次のとおりである<sup>4~8)</sup>。

表 V-2 疾患別臨床効果

| 疾患名      |              | 有効率（有効以上） |      |
|----------|--------------|-----------|------|
|          |              | 例数        | %    |
| 敗血症      |              | 24/26     | 92.3 |
| 呼吸器感染症   | 肺炎、肺膿瘍       | 58/63     | 92.1 |
|          | 慢性呼吸器病変の二次感染 | 51/55     | 92.7 |
| 尿路感染症    | 複雑性膀胱炎       | 75/81     | 92.6 |
|          | 腎盂腎炎         | 38/44     | 86.4 |
| 腹腔内感染症   | 腹膜炎          | 15/17     | 88.2 |
| 婦人科領域感染症 | 子宮旁結合織炎      | 10/10     | 100  |
| 合計       |              | 271/296   | 91.6 |

### ②細菌学的効果

表 V-3 原因菌別細菌学的効果

| 菌名            |                 | 消失率   |      |
|---------------|-----------------|-------|------|
|               |                 | 株数    | %    |
| ブドウ球菌属        | 黄色ブドウ球菌         | 17/22 | 77.3 |
|               | 表皮ブドウ球菌         | 13/15 | 86.7 |
|               | コアグララーゼ陰性ブドウ球菌  | 18/18 | 100  |
| レンサ球菌属        |                 | 46/46 | 100  |
| 肺炎球菌          |                 | 25/25 | 100  |
| 腸球菌属          | エンテロコッカス・フェカーリス | 39/47 | 83.0 |
|               | エンテロコッカス・アビウム   | 4/4   | —    |
|               | 他の腸球菌           | 1/1   | —    |
| モラクセラ属        |                 | 6/6   | 100  |
| 大腸菌           |                 | 63/67 | 94.0 |
| シトロバクター属      |                 | 7/7   | 100  |
| クレブシエラ属       |                 | 18/18 | 100  |
| エンテロバクター属     |                 | 14/15 | 93.3 |
| セラチア属         |                 | 12/12 | 100  |
| プロテウス属        |                 | 7/8   | 87.5 |
| インフルエンザ菌      |                 | 16/21 | 76.2 |
| 緑膿菌           |                 | 40/55 | 72.7 |
| アシネトバクター属     |                 | 3/3   | —    |
| ペプトストレプトコッカス属 |                 | 14/14 | 100  |
| バクテロイデス属      |                 | 22/22 | 100  |
| プレボテラ属        |                 | 23/24 | 95.8 |
| フソバクテリウム属     |                 | 8/9   | 88.9 |

## 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

β-ラクタム系抗生物質

(カルバペネム系、ペニシリン系及びセフェム系抗生物質等)

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

ビアペネムの作用機序は細菌の細胞壁合成（ムレイン架橋形成）阻害である。MSSA ではペニシリン結合蛋白（PBP）のうち PBP1、4 に、また、*E. coli* 並びに *P. aeruginosa* では PBP2、4 に対し特に親和性が高い。

表 VI-1 ペニシリン結合蛋白（PBP）に対する親和性<sup>9)</sup>

| 試験菌株                     | 薬剤   | MIC <sup>a)</sup><br>( $\mu$ g/mL) | ID <sub>50</sub> ( $\mu$ g/mL) <sup>b)</sup> |     |     |       |
|--------------------------|------|------------------------------------|----------------------------------------------|-----|-----|-------|
|                          |      |                                    | 1                                            | 2   | 3   | 4     |
| <i>S. aureus</i> FDA209P | BIPM | 0.1                                | < 0.1                                        | 2.8 | 25  | < 0.1 |
|                          | IPM  | 0.02                               | < 0.1                                        | 0.2 | 0.1 | < 0.1 |
|                          | CAZ  | 12.5                               | 1.0                                          | 3.1 | 3.8 | > 25  |

| 試験菌株                           | 薬剤   | MIC <sup>a)</sup><br>( $\mu$ g/mL) | ID <sub>50</sub> ( $\mu$ g/mL) <sup>b)</sup> |       |       |       |       |
|--------------------------------|------|------------------------------------|----------------------------------------------|-------|-------|-------|-------|
|                                |      |                                    | 1A                                           | 1B(s) | 2     | 3     | 4     |
| <i>E. coli</i> JE1011          | BIPM | 0.05                               | 2.7                                          | 1.4   | < 0.1 | 25    | < 0.1 |
|                                | IPM  | 0.1                                | 0.2                                          | 0.4   | < 0.1 | 21    | 0.1   |
|                                | CAZ  | 0.05                               | 1.7                                          | 1.8   | > 25  | < 0.1 | 50    |
| <i>P. aeruginosa</i> NCTC10490 | BIPM | 0.2                                | 0.24                                         | 0.5   | < 0.1 | 0.2   | < 0.1 |
|                                | IPM  | 0.78                               | 1.1                                          | 0.4   | < 0.1 | 0.3   | < 0.1 |
|                                | CAZ  | 0.78                               | 0.2                                          | 3.4   | > 50  | < 0.1 | 1.0   |

a) 接種菌量：10<sup>6</sup> CFU/mL

b) [<sup>14</sup>C]-PCG の各蛋白質への結合を 50% 阻害するのに必要な薬剤の濃度

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) 抗菌作用 (*in vitro*)

ビアペネムは好気性グラム陽性菌・陰性菌及び嫌気性菌に対し幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌力を示すとともに、イミペネム、メロペネム、セフトジジム、オフロキサシン、ゲンタマイシンに耐性を示す *P. aeruginosa* に対しても強い抗菌力を示す。抗菌作用は殺菌的であり、特に *P. aeruginosa*、*B. fragilis* にはイミペネムと同等以上の強い殺菌作用を示す。また、ヒト腎デヒドロペプチダーゼ-I（DHP-I）に対しメロペネムよりも安定である。

①標準株に対する試験管内抗菌力

表VI-2 試験管内抗菌力（好気性菌）

| 試験菌株   |                                                    | MIC ( $\mu$ g/mL) <sup>a)</sup> |        |        |       |       |
|--------|----------------------------------------------------|---------------------------------|--------|--------|-------|-------|
|        |                                                    | BIPM                            | IPM    | PAPM   | MEPM  | CAZ   |
| グラム陽性菌 | <i>Staphylococcus aureus</i> FDA209P               | 0.1                             | 0.025  | 0.025  | 0.2   | 6.25  |
|        | <i>Staphylococcus aureus</i> Terajima              | 0.013                           | ≤0.006 | ≤0.006 | 0.013 | 1.56  |
|        | <i>Staphylococcus aureus</i> MS353                 | 0.025                           | ≤0.006 | 0.013  | 0.025 | 3.13  |
|        | <i>Streptococcus pyogenes</i> Cook                 | 0.013                           | 0.013  | ≤0.006 | 0.013 | 0.2   |
|        | <i>Bacillus subtilis</i> ATCC6633 <sup>※</sup>     | 0.05                            | 0.025  | 0.013  | 0.05  | 3.13  |
|        | <i>Micrococcus luteus</i> ATCC9341 <sup>※</sup>    | 0.05                            | 0.025  | 0.013  | 0.05  | 0.39  |
| グラム陰性菌 | <i>Escherichia coli</i> NIHJ JC2                   | 0.025                           | 0.1    | 0.1    | 0.013 | 0.2   |
|        | <i>Escherichia coli</i> K12 C600                   | 1.56                            | 3.13   | 3.13   | 0.025 | 0.2   |
|        | <i>Enterobacter cloacae</i> 963                    | 0.05                            | 0.2    | 0.1    | 0.025 | 0.2   |
|        | <i>Enterobacter aerogenes</i> ATCC13048            | 1.56                            | 1.56   | 0.78   | 0.05  | 0.39  |
|        | <i>Klebsiella pneumoniae</i> PCI602                | 0.05                            | 0.2    | 0.1    | 0.025 | 0.05  |
|        | <i>Salmonella typhimurium</i> IID971 <sup>※</sup>  | 0.1                             | 0.2    | 0.1    | 0.025 | 0.2   |
|        | <i>Salmonella typhi</i> 901 <sup>※</sup>           | 0.025                           | 0.1    | 0.05   | 0.013 | 0.2   |
|        | <i>Salmonella paratyphi</i> 1015 <sup>※</sup>      | 0.39                            | 0.39   | 0.78   | 0.05  | 3.13  |
|        | <i>Salmonella schottmuelleri</i> 8006 <sup>※</sup> | 0.39                            | 0.39   | 0.2    | 0.025 | 0.2   |
|        | <i>Salmonella enteritidis</i> G14 <sup>※</sup>     | 1.56                            | 3.13   | 0.39   | 0.05  | 0.1   |
|        | <i>Serratia marcescens</i> IAM1184                 | 0.39                            | 0.39   | 0.2    | 0.025 | 0.025 |
|        | <i>Morganella morganii</i> IF03848 <sup>※</sup>    | 0.1                             | 0.39   | 0.2    | 0.025 | 0.013 |
|        | <i>Proteus mirabilis</i> IF03849                   | 3.13                            | 6.25   | 1.56   | 0.1   | 0.05  |
|        | <i>Proteus vulgaris</i> OX19                       | 1.56                            | 3.13   | 1.56   | 0.05  | 0.025 |
|        | <i>Proteus vulgaris</i> HX19                       | 3.13                            | 3.13   | 1.56   | 0.1   | 0.025 |
|        | <i>Providencia rettgeri</i> IF03850 <sup>※</sup>   | 0.05                            | 0.05   | 0.025  | 0.05  | 0.39  |
|        | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> IF03445              | 0.2                             | 0.39   | 1.56   | 0.78  | 1.56  |
|        | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> PA01                 | 3.13                            | 6.25   | 25     | 3.13  | 1.56  |

a) MIC 測定：寒天平板希釈法 接種菌量：10<sup>6</sup> CFU/mL

※本剤の適応外菌種（適応菌種に関しては最新の電子添文を参照）

表VI-3 試験管内抗菌力（嫌気性菌）<sup>10)</sup>

| 試験菌株                                                   | MIC ( $\mu$ g/mL) <sup>a)</sup> |              |              |      |              |
|--------------------------------------------------------|---------------------------------|--------------|--------------|------|--------------|
|                                                        | BIPM                            | IPM          | MEPM         | LMOX | CAZ          |
| <i>Bacteroides fragilis</i> GAI5562                    | 0.39                            | 0.20         | 0.10         | 0.78 | 6.25         |
| <i>B. fragilis</i> ATCC25285                           | 0.20                            | 0.05         | 0.10         | 0.39 | 12.5         |
| <i>B. distasonis</i> ATCC8503                          | 0.39                            | 0.78         | 0.20         | 1.56 | 3.13         |
| <i>B. ovatus</i> ATCC8483                              | 0.78                            | 0.78         | 0.39         | 25   | 100          |
| <i>B. thetaiotaomicron</i> ATCC29741                   | 0.78                            | 1.56         | 0.39         | 12.5 | 100          |
| <i>B. uniformis</i> GAI5466                            | 0.39                            | 0.78         | 0.10         | 0.39 | 12.5         |
| <i>B. eggerthii</i> ATCC27754                          | 0.39                            | 0.39         | 0.10         | 0.20 | 6.25         |
| <i>Prevotella bivia</i> ATCC29303                      | 0.39                            | 0.10         | 0.20         | 25   | 50           |
| <i>Fusobacterium varium</i> ATCC8501                   | 0.78                            | 3.13         | 0.20         | 6.25 | 12.5         |
| <i>Veillonella parvula</i> ATCC10790*                  | 0.20                            | 0.39         | $\leq 0.025$ | 3.13 | 6.25         |
| <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> ATCC27337         | 0.39                            | $\leq 0.025$ | 0.20         | 3.13 | 0.78         |
| <i>P. asaccharolyticus</i> WAL3218                     | 0.10                            | 0.10         | $\leq 0.025$ | 0.39 | 0.78         |
| <i>P. indolicus</i> GAI0915                            | $\leq 0.025$                    | 0.10         | $\leq 0.025$ | 0.05 | 0.10         |
| <i>P. magnus</i> ATCC29328                             | 0.20                            | 0.10         | 0.10         | 3.13 | 6.25         |
| <i>Streptococcus intermedius</i> ATCC27735             | 0.10                            | 0.10         | 0.20         | 12.5 | 3.13         |
| <i>S. parvulus</i> VPI0546                             | 0.78                            | 0.10         | 0.10         | 3.13 | 12.5         |
| <i>Propionibacterium acnes</i> ATCC11828*              | 0.39                            | 0.05         | 0.39         | 3.13 | 6.25         |
| <i>P. granulosum</i> ATCC25564*                        | 0.39                            | 0.05         | 0.20         | 3.13 | 0.78         |
| <i>Eubacterium lentum</i> ATCC25559*                   | 0.78                            | 1.56         | 0.78         | 100  | >100         |
| <i>Mobiluncus mulieris</i> ATCC35240*                  | $\leq 0.025$                    | $\leq 0.025$ | $\leq 0.025$ | 0.39 | 1.56         |
| <i>M. mulieris</i> ATCC35243*                          | $\leq 0.025$                    | 0.10         | $\leq 0.025$ | 0.39 | 1.56         |
| <i>M. curtisii</i> subsp. <i>curtisii</i> ATCC35241*   | 0.05                            | 0.20         | 0.10         | 1.56 | 3.13         |
| <i>M. curtisii</i> subsp. <i>holmesii</i> ATCC35242*   | $\leq 0.025$                    | 0.20         | 0.10         | 1.56 | 12.5         |
| <i>Bifidobacterium bifidum</i> JCM1255*                | 0.20                            | 0.05         | 0.05         | 0.39 | 0.78         |
| <i>B. breve</i> JCM1192*                               | 3.13                            | 0.75         | 0.78         | 6.25 | 3.13         |
| <i>B. pseudolongum</i> JCM1205*                        | 0.39                            | 0.78         | 0.10         | 3.13 | 0.78         |
| <i>Lactobacillus acidophilus</i> JCM1132*              | 0.10                            | 0.10         | 0.20         | 25   | 3.13         |
| <i>L. brevis</i> subsp. <i>brevis</i> JCM1059*         | 0.20                            | 0.05         | 0.39         | >100 | 25           |
| <i>L. casei</i> subsp. <i>casei</i> JCM1134*           | 0.78                            | 0.39         | 1.56         | >100 | 12.5         |
| <i>L. fermentum</i> JCM1173*                           | 0.20                            | $\leq 0.025$ | 0.20         | 100  | 100          |
| <i>L. plantarum</i> JCM1149*                           | 0.39                            | 0.05         | 0.10         | 100  | 1.56         |
| <i>L. reuteri</i> JCM1112*                             | 0.39                            | 0.05         | 0.39         | 100  | 25           |
| <i>L. salivarius</i> subsp. <i>salivarius</i> JCM1231* | 0.39                            | 0.10         | 0.78         | 50   | 12.5         |
| <i>Clostridium clostridiiforme</i> NCTC11224*          | 0.20                            | 0.39         | 0.10         | 1.56 | 3.13         |
| <i>C. difficile</i> GAI10029*                          | 6.25                            | 3.13         | 3.13         | 50   | 50           |
| <i>C. perfringens</i> ATCC13124*                       | $\leq 0.025$                    | 0.05         | $\leq 0.025$ | 0.05 | $\leq 0.025$ |
| <i>C. ramosum</i> ATCC25582*                           | 0.78                            | 0.10         | 0.78         | 3.13 | 3.13         |
| <i>C. septicum</i> ATCC12464*                          | 0.05                            | 0.05         | $\leq 0.025$ | 0.78 | 100          |
| <i>C. sordellii</i> ATCC9714*                          | 0.05                            | 0.05         | $\leq 0.025$ | 0.78 | 0.39         |
| <i>Gardnerella vaginalis</i> NCTC10287*                | 0.39                            | 0.39         | $\leq 0.025$ | 0.76 | 1.56         |

a) MIC 測定：寒天平板希釈法 接種菌量： $10^6$  CFU/mL

※本剤の適応外菌種（適応菌種に関しては最新の電子添文を参照）

②臨床分離株に対する試験管内抗菌力

表VI-4 臨床分離株の薬剤感受性分布

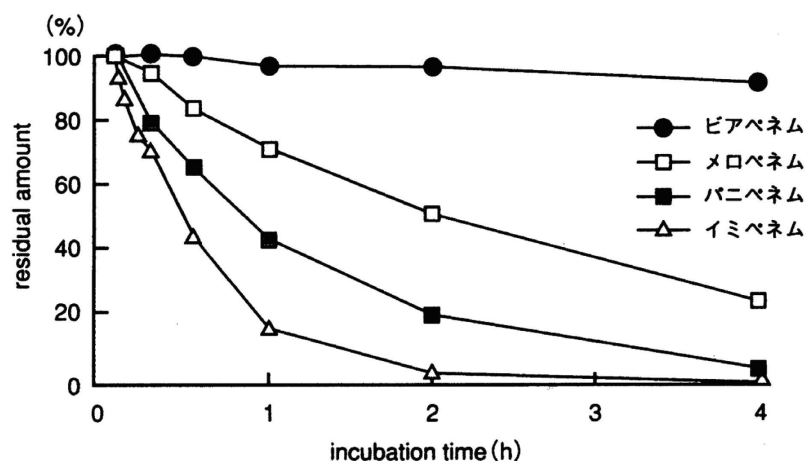
( $10^6$  CFU/mL)

| 菌種<br>(菌株数)                               | MIC ( $\mu$ g/mL)      |                   |                   |                   |
|-------------------------------------------|------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
|                                           | 範囲                     | MIC <sub>50</sub> | MIC <sub>80</sub> | MIC <sub>90</sub> |
| MSSA (170~248)                            | $\leq 0.025 \sim 1.56$ | 0.1               | 0.2               | 0.2               |
| MRSA (178~261)                            | 0.2 $\sim >100$        | 25                | 50                | 50                |
| CNS (46~153)                              | $\leq 0.025 \sim >100$ | 0.78              | 25                | 50                |
| <i>S. pyogenes</i> (31~66)                | $\leq 0.025 \sim 6.25$ | $\leq 0.025$      | $\leq 0.025$      | $\leq 0.025$      |
| <i>S. pneumoniae</i> (136~168)            | $\leq 0.025 \sim 0.78$ | $\leq 0.025$      | 0.1               | 0.2               |
| <i>E. faecalis</i> (209~217)              | 1.56 $\sim 100$        | 3.13              | 6.25              | 12.5              |
| <i>E. coli</i> (225~232)                  | $\leq 0.025 \sim 1.56$ | 0.05              | 0.05              | 0.1               |
| <i>M. catarrhalis</i> (59~91)             | $\leq 0.025 \sim 0.1$  | 0.05              | 0.1               | 0.1               |
| <i>C. freundii</i> (10~15)                | $\leq 0.025 \sim 0.78$ | 0.1               | 0.2               | 0.2               |
| <i>K. pneumoniae</i> (243~245)            | $\leq 0.025 \sim 3.13$ | 0.1               | 0.2               | 0.39              |
| <i>K. oxytoca</i> (40~41)                 | 0.05 $\sim 0.78$       | 0.2               | 0.39              | 0.39              |
| <i>E. aerogenes</i> (39~41)               | $\leq 0.025 \sim 1.56$ | 0.2               | 0.39              | 0.39              |
| <i>E. cloacae</i> (135~137)               | $\leq 0.025 \sim 3.13$ | 0.1               | 0.2               | 0.39              |
| <i>S. marcescens</i> (240~243)            | 0.1 $\sim >100$        | 0.78              | 3.13              | 6.25              |
| <i>Proteus</i> spp. <sup>a)</sup> (79~80) | 0.05 $\sim 25$         | 1.56              | 3.13              | 6.25              |
| <i>H. influenzae</i> (87~137)             | $\leq 0.025 \sim 12.5$ | 0.78              | 1.56              | 3.13              |
| <i>P. aeruginosa</i> (291~300)            | 0.05 $\sim >100$       | 0.78              | 6.25              | 12.5              |
| <i>Acinetobacter</i> spp. (116)           | 0.05 $\sim 6.25$       | 0.1               | 0.2               | 0.2               |
| <i>Peptostreptococcus</i> spp. (104)      | $\leq 0.025 \sim 12.5$ | 0.2               | 0.39              | 3.13              |
| <i>B. fragilis</i> (76)                   | 0.2 $\sim 100$         | 0.39              | 0.78              | 1.56              |
| <i>Bacteroides</i> spp. (69)              | 0.2 $\sim 6.25$        | 0.78              | 0.78              | 1.56              |
| <i>Prevotella</i> spp. (33)               | $\leq 0.025 \sim 0.39$ | 0.1               | 0.2               | 0.39              |

a) *P. mirabilis* (60株)、*P. vulgaris* (5株)、その他のプロテウス属 (14~15株) を含む。

2) ヒトデヒドロペプチダーゼ-I (DHP-I) に対する安定性 (*in vivo*) <sup>11)</sup>

ヒト DHP-I を各薬剤含有 MOPS 緩衝液 (pH7.0) に添加後、30℃で経時的に4時間反応させ、残存率を HPLC 法で検討したところ、ピアペネムはヒト DHP-I に対し、高い安定性を示した。



図VI-1 ヒト DHP-I に対する安定性

3) マウス実験的感染症に対する治療効果 (*in vivo*) <sup>12)</sup>

ピアペネムはマウスにおける各種細菌による腹腔内感染、*E. coli*、*P. aeruginosa* による混合腹腔内感染、*P. aeruginosa* 白血球減少症感染、*K. pneumoniae*、*P. aeruginosa* 及びペニシリン耐性 *S. pneumoniae* 呼吸器感染並びに *E. coli*、*P. aeruginosa* 尿路感染に対してイミペネムと同等以上の効果を示す。

表VI-5 腹腔内感染モデルに対する防御効果

| 試験菌株<br>(接種菌量)                                                                     | 薬剤     | MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )<br>[ $10^8$ , $10^6$ CFU/mL] |              | ED <sub>50</sub><br>(mg/マウス) |
|------------------------------------------------------------------------------------|--------|-------------------------------------------------------|--------------|------------------------------|
| <i>S. aureus</i> Smith<br>( $3.6 \times 10^7$ CFU/マウス)<br>[5.5 MLD]                | BIPM   | 0.10                                                  | 0.05         | 0.124                        |
|                                                                                    | IPM/CS | 0.05                                                  | 0.025        | 0.156                        |
|                                                                                    | CPR    | 0.78                                                  | 0.39         | 0.197                        |
|                                                                                    | CAZ    | 12.5                                                  | 12.5         | 0.394                        |
|                                                                                    | CZON   | 1.56                                                  | 0.39         | 0.248                        |
| <i>S. aureus</i> TMS33 <sup>a)</sup><br>( $6.5 \times 10^9$ CFU/マウス)<br>[2.7 MLD]  | BIPM   | 12.5                                                  | 0.78         | 0.248                        |
|                                                                                    | IPM/CS | 12.5                                                  | 0.20         | 1.575                        |
|                                                                                    | CPR    | 25                                                    | 3.13         | 5.000                        |
|                                                                                    | CAZ    | 100                                                   | 50           | 6.300                        |
|                                                                                    | CZON   | 50                                                    | 6.25         | 5.000                        |
| <i>S. aureus</i> TMS417 <sup>b)</sup><br>( $1.5 \times 10^8$ CFU/マウス)<br>[2.0 MLD] | BIPM   | 25                                                    | 0.78         | 1.250                        |
|                                                                                    | IPM/CS | 12.5                                                  | 0.39         | 1.984                        |
|                                                                                    | CPR    | 25                                                    | 0.78         | 2.500                        |
|                                                                                    | CAZ    | >100                                                  | 50           | 7.937                        |
|                                                                                    | CZON   | 100                                                   | 3.13         | 3.969                        |
| <i>P. aeruginosa</i> E7<br>( $1.5 \times 10^4$ CFU/マウス)<br>[27.0 MLD]              | BIPM   | 6.25                                                  | 3.13         | 0.062                        |
|                                                                                    | IPM/CS | 3.13                                                  | 3.13         | 0.394                        |
|                                                                                    | CPR    | 50                                                    | 6.25         | 3.969                        |
|                                                                                    | CAZ    | 12.5                                                  | 3.13         | 1.575                        |
|                                                                                    | AZT    | 6.25                                                  | 3.13         | 3.969                        |
| <i>P. aeruginosa</i> TMS11<br>( $1.2 \times 10^6$ CFU/マウス)<br>[72.5 MLD]           | BIPM   | 1.56                                                  | 0.20         | 0.008                        |
|                                                                                    | IPM/CS | 1.56                                                  | 0.39         | 0.062                        |
|                                                                                    | CAZ    | 25                                                    | 3.13         | 3.969                        |
|                                                                                    | AZT    | 25                                                    | 25           | >5.000                       |
| <i>K. pneumoniae</i> 3K25<br>( $1.3 \times 10^4$ CFU/マウス)<br>[13.3 MLD]            | BIPM   | 3.13                                                  | 0.39         | 0.039                        |
|                                                                                    | IPM/CS | 0.78                                                  | 0.20         | 0.099                        |
|                                                                                    | CPR    | 0.05                                                  | 0.05         | 0.016                        |
|                                                                                    | CAZ    | 1.56                                                  | 0.10         | 0.098                        |
|                                                                                    | AZT    | 0.10                                                  | 0.05         | 0.313                        |
| <i>E. coli</i> 35<br>( $6.5 \times 10^7$ CFU/マウス)<br>[1.36 MLD]                    | BIPM   | 0.78                                                  | 0.05         | 0.024                        |
|                                                                                    | IPM/CS | 1.56                                                  | 0.20         | 0.062                        |
|                                                                                    | CPR    | 0.025                                                 | $\leq 0.006$ | 0.049                        |
|                                                                                    | CAZ    | 3.13                                                  | 0.78         | 0.049                        |
|                                                                                    | AZT    | 3.13                                                  | 0.78         | 0.496                        |
| <i>P. vulgaris</i> 9<br>( $1.6 \times 10^8$ CFU/マウス)<br>[1.3 MLD]                  | BIPM   | 1.56                                                  | 1.56         | 5.000                        |
|                                                                                    | IPM/CS | 6.25                                                  | 0.78         | 5.000                        |
|                                                                                    | CPR    | 0.39                                                  | 0.10         | 7.937                        |
|                                                                                    | CAZ    | 0.10                                                  | 0.10         | 3.969                        |
|                                                                                    | AZT    | 0.05                                                  | 0.025        | 7.937                        |
| <i>P. mirabilis</i> GN79<br>( $5.5 \times 10^8$ CFU/マウス)<br>[1.2 MLD]              | BIPM   | 3.13                                                  | 0.78         | 0.625                        |
|                                                                                    | IPM/CS | 6.25                                                  | 1.56         | 0.992                        |
|                                                                                    | CPR    | 0.78                                                  | 0.39         | 0.313                        |
|                                                                                    | CAZ    | 0.20                                                  | 0.20         | 0.496                        |
|                                                                                    | AZT    | 0.025                                                 | 0.025        | 0.313                        |
| <i>E. coli</i> ML1410 RGN823<br>( $3.5 \times 10^8$ CFU/マウス)<br>[1.0 MLD]          | BIPM   | 0.20                                                  | 0.05         | 0.496                        |
|                                                                                    | IPM/CS | 1.56                                                  | 1.56         | 5.000                        |
|                                                                                    | CPR    | 0.20                                                  | 0.05         | 0.992                        |
|                                                                                    | CAZ    | 0.78                                                  | 0.39         | 1.575                        |
|                                                                                    | AZT    | 0.20                                                  | 0.10         | 5.000                        |

a) メチシリンの MIC : 12.5 ( $\mu\text{g/mL}$ )b) メチシリンの MIC : 12.5 ( $\mu\text{g/mL}$ ), オフロキサシンの MIC : 16 ( $\mu\text{g/mL}$ )

## (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

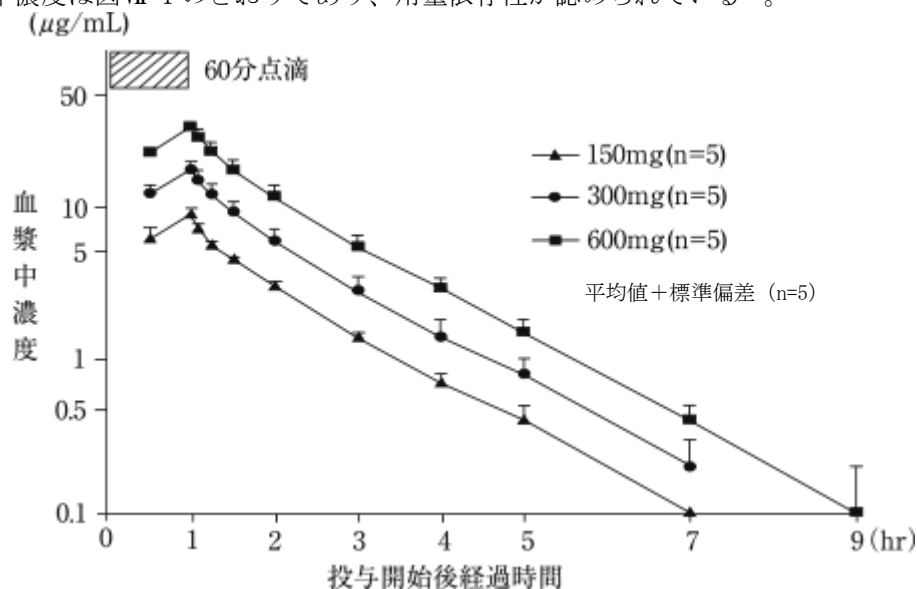
#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 健常成人における単回投与後の血漿中濃度

健常成人（5 例）にピアペネム 150mg<sup>※</sup>、300mg 及び 600mg を 60 分かけて単回点滴静注したときの血漿中濃度は図VII-1 のとおりであり、用量依存性が認められている<sup>2)</sup>。



図VII-1 健常成人における単回点滴静注後の血漿中濃度

表VII-1 健常成人の薬物動態パラメータ

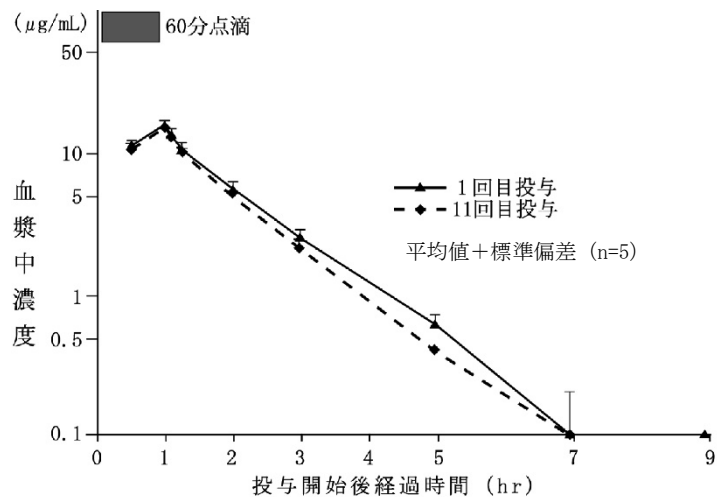
| 投与量   | パラメータ | C <sub>max</sub><br>( $\mu$ g/mL) | T <sub>1/2<math>\beta</math></sub><br>(hr) | AUC<br>( $\mu$ g $\cdot$ hr/mL) |
|-------|-------|-----------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------|
| 150mg |       | 8.8 $\pm$ 0.9                     | 0.97 $\pm$ 0.06                            | 14.7 $\pm$ 0.8                  |
| 300mg |       | 17.3 $\pm$ 2.2                    | 1.03 $\pm$ 0.10                            | 29.2 $\pm$ 4.8                  |
| 600mg |       | 32.4 $\pm$ 2.3                    | 1.04 $\pm$ 0.07                            | 55.4 $\pm$ 6.0                  |

(Mean $\pm$ S. D.、n=5)

※：本剤の承認された効能又は効果、用法及び用量は「V. 1. 効能又は効果」「V. 3. 用法及び用量」の項参照

##### 2) 健常成人における反復投与後の血漿中濃度<sup>2,3)</sup>

健常成人（5 例）にピアペネム 300mg（1 日 2 回、6 日間計 11 回）及び 600mg（1 日 2 回、5 日間計 9 回）を 60 分間反復点滴静注したときの初回及び最終回投与時の薬物動態パラメータはほぼ同等であり、蓄積性は認められていない。

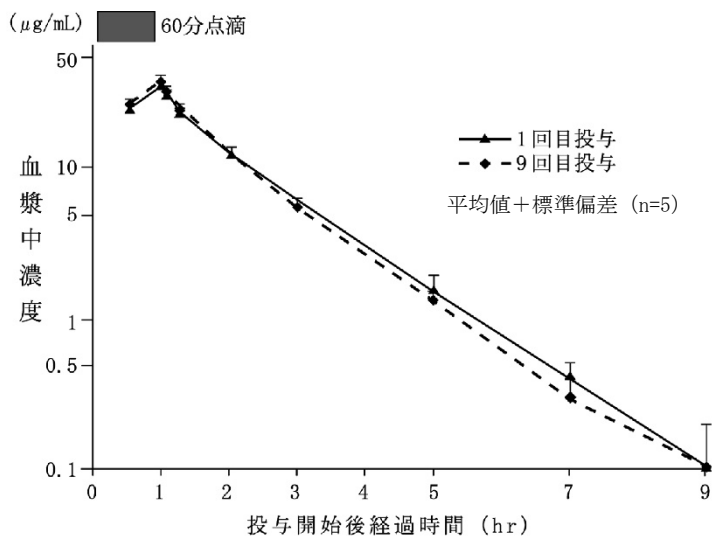


図VII-2 健常成人における血漿中濃度（300mg 60分反復点滴静注）

表VII-2 健常成人の薬物動態パラメータ（300mg 60分反復点滴静注）

| 測定時期    | C <sub>max</sub><br>(μg/mL) | T <sub>1/2β</sub><br>(hr) | V <sub>dβ</sub><br>(L) | AUC<br>(μg·hr/mL) | CL <sub>tot</sub><br>(L/hr) |
|---------|-----------------------------|---------------------------|------------------------|-------------------|-----------------------------|
| 1回目投与時  | 15.6±1.2                    | 0.96±0.06                 | 15.9±1.5               | 26.2±2.3          | 11.5±1.0                    |
| 11回目投与時 | 14.7±1.5                    | 0.85±0.04                 | 15.9±2.0               | 23.4±2.2          | 12.9±1.2                    |

(平均値±標準偏差、n=5)



図VII-3 健常成人における血漿中濃度（600mg 60分反復点滴静注）

表VII-3 健常成人の薬物動態パラメータ（600mg 60分反復点滴静注）

| 測定時期   | C <sub>max</sub><br>(μg/mL) | T <sub>1/2β</sub><br>(hr) | V <sub>dβ</sub><br>(L) | AUC<br>(μg·hr/mL) | CL <sub>tot</sub><br>(L/hr) |
|--------|-----------------------------|---------------------------|------------------------|-------------------|-----------------------------|
| 1回目投与時 | 32.6±3.1                    | 1.03±0.04                 | 15.9±1.8               | 56.7±6.4          | 10.7±1.3                    |
| 9回目投与時 | 35.3±2.8                    | 1.01±0.04                 | 15.5±1.8               | 57.1±5.4          | 10.6±1.0                    |

(平均値±標準偏差、n=5)

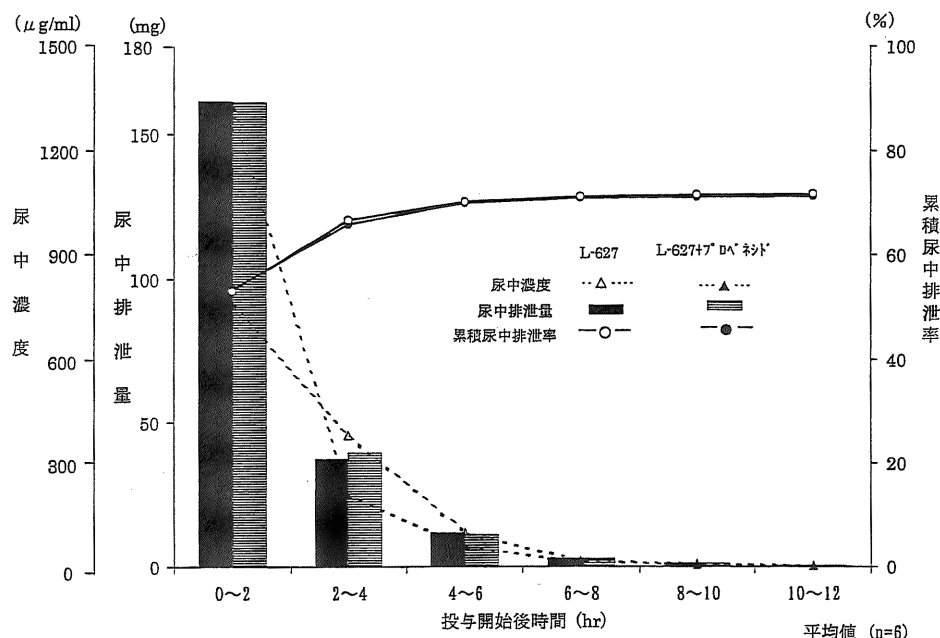
### (3) 中毒域

該当資料なし

#### (4) 食事・併用薬の影響

併用薬の影響：

プロベネシド 2g とビアペネム 300mg を併用した時の尿中排泄に及ぼす影響についてクロスオーバー法により検討した。その結果、プロベネシドの併用はビアペネムの尿中排泄率にほとんど影響を及ぼさなかった。



図VII-4 プロベネシド併用による尿中排泄に及ぼす影響 (300mg 30 分点滴静注)

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

2-コンパートメントモデル

### (2) 吸収速度定数

該当しない

### (3) 消失速度定数

健常成人において用量依存性が認められたビアペネムの投与量 150~600mg<sup>※</sup>の範囲における血漿中半減期は約 1 時間であった。このことから消失速度定数 ( $k_{el}$ ) を算出すると、 $k_{el}$  は約  $0.693\text{hr}^{-1}$  となる。(「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

※：本剤の承認された効能又は効果、用法及び用量は「V. 1. 効能又は効果」「V. 3. 用法及び用量」の項参照

### (4) クリアランス

「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

### (5) 分布容積

「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

### (6) その他

該当資料なし

### 3. 母集団（ポピュレーション）解析

#### (1) 解析方法

成人感染症患者及び健康成人において得られた計 66 例、384 ポイントの血漿中濃度を、NONMEM を用いて解析し、母集団パラメータを算出した<sup>13)</sup>。

#### (2) パラメータ変動要因

表Ⅶ-4 感染症患者及び健康成人における母集団薬物動態パラメータ<sup>13)</sup>

| 母集団平均パラメータ                 |                                   | 個体間変動 (%) |
|----------------------------|-----------------------------------|-----------|
| CL (L/h)                   | $0.0720 \times \text{Ccr} + 3.04$ | 33.9      |
| V1 (L)                     | $0.0990 \times \text{Wt}$         | 118.7     |
| Q (L/h)                    | 13.5                              | 79.2      |
| V2 (L)                     | 7.00                              | 33        |
| 個体内変動 ( $\mu\text{g/mL}$ ) |                                   | 1.46      |

### 4. 吸収

該当しない

### 5. 分布

#### (1) 血液－脳関門通過性

「Ⅶ. 5. (5) その他の組織への移行性」の項参照

#### (2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

〈参考〉(ラット)

ラットにおける胎仔・胎盤移行<sup>14)</sup>

妊娠 18～19 日のラットに 10mg/kg の <sup>14</sup>C-ビアペネム単回静脈内投与後の胎仔組織内放射能濃度を測定した。

胎盤中放射能濃度は投与 5 分後で最高濃度を示し、血漿中放射能濃度の 1/5 程度であった。胎盤中放射能の消失は血漿中よりやや緩やかであり、投与 24 時間後では血漿中濃度より高かった。胎仔内放射能濃度は投与 5 分後と比較して 1 時間後で高かったが、その値は 0.45  $\mu\text{g}$  (ビアペネム換算) /g と低値であった。羊水、胎仔の脳及び肝臓中放射能濃度は検出限界未満であった。

表Ⅶ-5 妊娠ラットにおける <sup>14</sup>C-ビアペネム単回静脈内投与 (10mg/kg) 後の胎仔への放射能移行

| 組 | 織     | 放射能濃度 ( $\mu\text{g}$ (ビアペネム換算) /mL または g) |                 |                 |
|---|-------|--------------------------------------------|-----------------|-----------------|
|   |       | 5 分                                        | 1 時間            | 24 時間           |
| 血 | 液     | 33.22 $\pm$ 2.84                           | 3.32 $\pm$ 0.52 | 0.09 $\pm$ 0.02 |
| 血 | 漿     | 54.12 $\pm$ 4.20                           | 4.53 $\pm$ 1.42 | 0.07 $\pm$ 0.01 |
| 胎 | 盤     | 11.29 $\pm$ 0.53                           | 2.58 $\pm$ 0.16 | 0.31 $\pm$ 0.02 |
| 羊 | 水     | n. d.                                      | n. d.           | 0.12 $\pm$ 0.05 |
| 胎 | 仔     | 0.26 $\pm$ 0.04                            | 0.45 $\pm$ 0.05 | 0.08 $\pm$ 0.01 |
| 胎 | 仔 脳   | n. d.                                      | n. d.           | n. d.           |
| 胎 | 仔 肝 臓 | n. d.                                      | n. d.           | n. d.           |

n. d. : 検出限界未満

(平均値  $\pm$  標準偏差、n=5)

### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

〈参考〉(ラット)

ラットにおける乳汁移行<sup>14)</sup>

分娩後 9～10 日の授乳中ラットに 10mg/kg の <sup>14</sup>C-ビアペネムを単回静脈内投与後の乳汁及び血液中放射能濃度を表 VII-6 に示した。

乳汁中放射能濃度は、投与 1 時間後に最高濃度 3.82  $\mu$ g (ビアペネム換算) /mL を示した後、漸減し投与 24 時間後には検出限界未満であった。

表 VII-6 ラットにおける <sup>14</sup>C-ビアペネム単回静脈内投与(10mg/kg) 後の  
乳汁及び血液中放射能濃度

| 投与後<br>時間 | 放射能濃度 ( $\mu$ g(ビアペネム換算)/mL) |                  |
|-----------|------------------------------|------------------|
|           | 乳汁                           | 血液               |
| 5分        | 0.53 $\pm$ 0.13              | 17.51 $\pm$ 0.53 |
| 1時間       | 3.82 $\pm$ 1.29              | 2.30 $\pm$ 0.67  |
| 4時間       | 2.03 $\pm$ 0.66              | 0.12 $\pm$ 0.01  |
| 8時間       | 0.76 $\pm$ 0.46              | 0.11 $\pm$ 0.01  |
| 24時間      | n. d.                        | 0.09 $\pm$ 0.01  |

n. d. : 検出限界未満

(平均値 $\pm$ 標準偏差、n=5)

### (4) 髄液への移行性

化膿性髄膜炎症例<sup>#</sup> (9 例) に対して 1 回 20～40mg/kg を 1 日 3～4 回 30 分点滴静注<sup>#</sup>し、病日 3 日以内では静注後 30～240 分で 0.76～8.54  $\mu$ g/mL の髄液中濃度を示した。髄液移行率は 5.6～61.8% であった<sup>15)</sup>。

# : 本剤の承認された効能又は効果、用法及び用量は「V. 1. 効能又は効果」「V. 3. 用法及び用量」の項参照

### (5) その他の組織への移行性

#### ①胆のう組織内濃度<sup>8)</sup>

ビアペネム 300mg を 30 分または 60 分かけて点滴静注したときの胆のう組織内濃度(n=4)は、投与終了後 0.17～2.0 時間で N. D. ～2.7  $\mu$ g/g を示した。

#### ②喀痰中濃度<sup>8)</sup>

ビアペネム 300mg を 30 分または 60 分かけて点滴静注したときの喀痰中濃度(n=22)は、投与終了後 6 時間までで、0.1～2.5  $\mu$ g/g であった。

#### ③骨盤死腔液濃度<sup>8)</sup>

ビアペネム 300mg を 30 分または 60 分かけて点滴静注したときの骨盤死腔液中濃度(n=8)は、投与終了後 3 時間までで、N. D. ～9.6  $\mu$ g/mL を示した。

#### ④女性性器内濃度<sup>8)</sup>

ビアペネム 300mg を 30 分または 60 分かけて点滴静注し、子宮動脈血(n=5)、卵管(n=5)、卵巣(n=5)、子宮頸部(n=5)、子宮腔部(n=6)、子宮筋層(n=5)及び子宮内膜(n=5)への移行を検討した。ビアペネム投与終了後 1.0～1.7 時間までの子宮動脈血は 4.9～6.8  $\mu$ g/mL を示した。

各組織の投与終了後 1.0～2.0 時間後の濃度は卵管 1.3～2.0  $\mu$ g/g、卵巣 1.8～3.0  $\mu$ g/g、子宮頸部 1.2～3.7  $\mu$ g/g、子宮腔部 1.6～3.7  $\mu$ g/g、子宮筋層 1.1～3.2  $\mu$ g/g 及び子宮内膜 1.0～2.3  $\mu$ g/g を示した。

〈参考〉（ラット）

妊娠ラットにおける組織移行<sup>14)</sup>

妊娠 18～19 日のラットに 10mg/kg の <sup>14</sup>C-ビアペネム単回静脈内投与後の母獣組織内放射能濃度を表Ⅶ-7 に示した。

表Ⅶ-7 妊娠ラットにおける <sup>14</sup>C-ビアペネム単回静脈内投与（10mg/kg）後の各組織への放射能移行

| 組 | 織 | 放射能濃度（ $\mu$ g（ビアペネム換算）/mLまたはg） |                  |                 |
|---|---|---------------------------------|------------------|-----------------|
|   |   | 5分                              | 1時間              | 24時間            |
| 血 | 液 | 33.22 $\pm$ 2.84                | 3.32 $\pm$ 0.52  | 0.09 $\pm$ 0.02 |
| 血 | 漿 | 54.12 $\pm$ 4.20                | 4.53 $\pm$ 1.42  | 0.07 $\pm$ 0.01 |
|   | 脳 | 0.60 $\pm$ 0.07                 | 0.12 $\pm$ 0.02  | 0.04 $\pm$ 0.02 |
| 肝 | 臓 | 4.45 $\pm$ 0.13                 | 1.55 $\pm$ 0.15  | 0.30 $\pm$ 0.03 |
| 腎 | 臓 | 154.33 $\pm$ 25.33              | 52.97 $\pm$ 4.77 | 9.15 $\pm$ 0.82 |
| 子 | 宮 | 8.76 $\pm$ 1.47                 | 3.37 $\pm$ 0.78* | 0.40 $\pm$ 0.07 |
| 卵 | 巢 | 12.19 $\pm$ 1.21                | 1.9 $\pm$ 0.53   | 0.14 $\pm$ 0.02 |

（平均値 $\pm$ 標準偏差、n=5、\*n=4）

## (6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

〈参考〉（*in vitro*）

ヒトの血清に所定濃度の <sup>14</sup>C-ビアペネムを添加し、遠心限外濾過法により血清蛋白結合率を測定した結果を表Ⅶ-8 に示した。

表Ⅶ-8 ヒトにおける <sup>14</sup>C-ビアペネムの血清蛋白結合（*in vitro*）

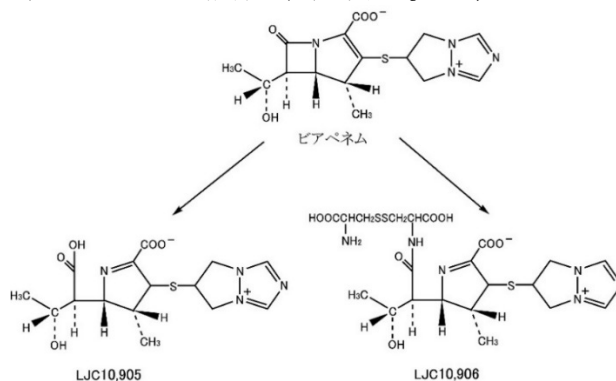
| 濃 度（ $\mu$ g/mL） | 結合率（%）        |
|------------------|---------------|
| 10               | 6.6 $\pm$ 2.8 |
| 50               | 4.3 $\pm$ 1.8 |

（平均値 $\pm$ 標準偏差、n=3）

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

ビアペネムの代謝経路として  $\beta$ -ラクタム環が加水分解され、代謝物 LJC 10,905 となる経路と、ビアペネムの  $\beta$ -ラクタム環にシスチンが結合し、代謝物 LJC 10,906 となる経路が推定された。



図Ⅶ-5 ビアペネムの推定代謝経路

### (2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

該当資料なし

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

#### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

健康成人（5 例）にピアペネム 150mg<sup>#</sup>、300mg 及び 600mg を単回点滴静注したとき、又は 300mg 及び 600mg を反復点滴静注したとき、血漿中にはいずれの投与においても代謝物は検出されていない。尿中には単回及び反復点滴静注時において総代謝物として 9.7～23.4%が排泄されている。なお、これらの代謝物の抗菌活性は認められていない<sup>2)</sup>。

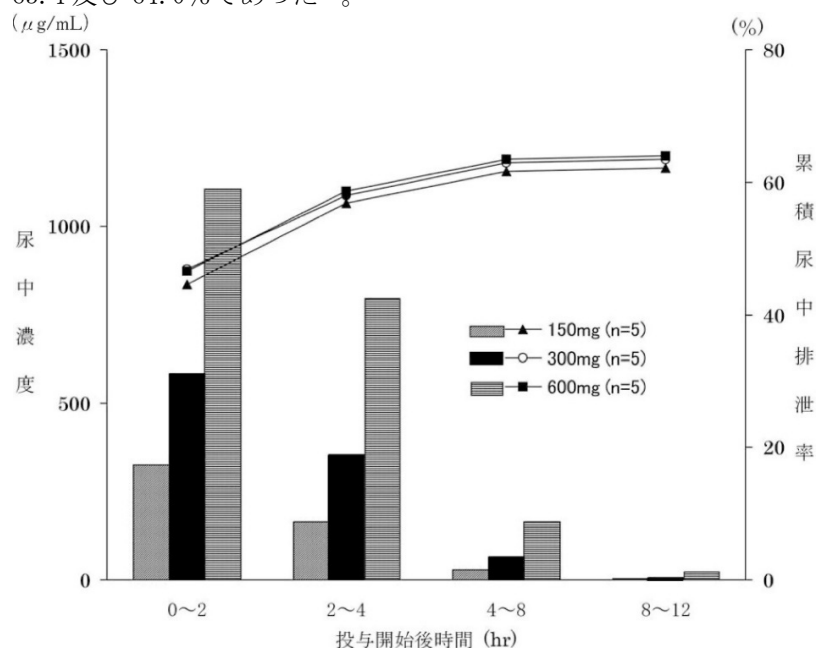
#：本剤の承認された効能又は効果、用法及び用量は「V. 1. 効能又は効果」「V. 3. 用法及び用量」の項参照

## 7. 排泄

### 1) 尿中排泄

#### ①単回点滴静脈内投与

健康成人（5 例）にピアペネム 150mg、300mg 及び 600mg を 60 分かけて単回点滴静注したときの投与後 0～2 時間の平均尿中ピアペネム濃度は、それぞれ 325.5、584.8 及び 1105.1  $\mu\text{g/mL}$  であり、投与後 8～12 時間においても 2.4、4.7 及び 21.4  $\mu\text{g/mL}$  であった。また、0～12 時間累積尿中排泄率は、それぞれ 62.1、63.4 及び 64.0%であった<sup>2)</sup>。



図VII-6 健康成人における尿中排泄（150、300、600mg 60分単回点滴静注）

表VII-9 健康成人における尿中排泄（150、300、600mg 60分単回点滴静注）

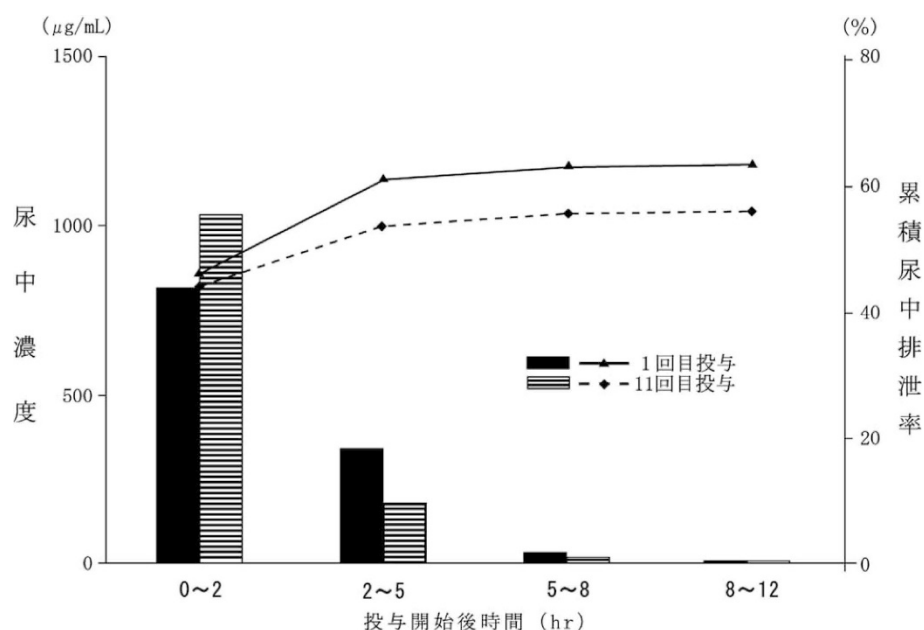
| 投与開始後<br>時間 (hr) |                           | 0～2                | 2～4               | 4～8              | 8～12           |
|------------------|---------------------------|--------------------|-------------------|------------------|----------------|
| 投与量              | 尿中濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ ) | 325.5 $\pm$ 159.4  | 163.9 $\pm$ 32.5  | 27.2 $\pm$ 4.5   | 2.4 $\pm$ 1.1  |
|                  | 累積尿中排泄率 (%)               | 44.6 $\pm$ 1.7     | 56.8 $\pm$ 2.2    | 61.6 $\pm$ 2.5   | 62.1 $\pm$ 2.4 |
| 300mg            | 尿中濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ ) | 584.8 $\pm$ 217.0  | 355.5 $\pm$ 108.1 | 65.6 $\pm$ 34.3  | 4.7 $\pm$ 1.4  |
|                  | 累積尿中排泄率 (%)               | 46.8 $\pm$ 3.8     | 57.9 $\pm$ 4.4    | 62.9 $\pm$ 4.5   | 63.4 $\pm$ 4.5 |
| 600mg            | 尿中濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ ) | 1105.1 $\pm$ 346.5 | 794.1 $\pm$ 162.3 | 163.1 $\pm$ 46.0 | 21.4 $\pm$ 8.2 |
|                  | 累積尿中排泄率 (%)               | 46.5 $\pm$ 2.5     | 58.7 $\pm$ 2.5    | 63.4 $\pm$ 2.2   | 64.0 $\pm$ 2.1 |

(平均値 $\pm$ 標準偏差、n=5)

#### ②反復点滴静脈内投与

健康成人（5 例）にピアペネム 300mg（1 日 2 回、6 日間計 11 回）、600mg（1 日 2 回、5 日間計 9 回）を 60 分反復点滴静注した時、いずれにおいても初回及び最終回投与時において尿中濃度の推移及び累積尿中排泄率は同様の傾向を示した。

健康成人に 300mg を反復投与した時の初回及び最終回投与時の累積尿中排泄率はそれぞれ 63.0 $\pm$ 5.0 及び 55.5 $\pm$ 7.1%であった（図VII-7、表VII-10）<sup>2)</sup>。また、600mg 反復投与では同じく、初回及び 5 日目それぞれ 62.7 $\pm$ 2.5 及び 59.9 $\pm$ 5.0%であり、反復投与時においても排泄量の飽和は認められなかった<sup>3)</sup>。



図VII-7 健康成人における尿中排泄 (300mg 60分反復点滴静注)

表VII-10 健康成人における尿中排泄 (300mg 60分反復点滴静注)

| 測定時期              |                              | 1回目投与時              |                     |                   |                  | 11回目投与時              |                    |                   |                  |                  |
|-------------------|------------------------------|---------------------|---------------------|-------------------|------------------|----------------------|--------------------|-------------------|------------------|------------------|
| 投与開始後時間 (hr)      |                              | 0~2                 | 2~5                 | 5~8               | 8~12             | 0~2                  | 2~5                | 5~8               | 8~12             | 12~24            |
| 300mg<br>反復<br>投与 | 尿中濃度<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | 818.7<br>±<br>448.4 | 356.4<br>±<br>125.4 | 34.0<br>±<br>13.4 | 6.1<br>±<br>2.7  | 1060.8<br>±<br>505.8 | 178.5<br>±<br>92.2 | 23.3<br>±<br>16.5 | 4.5<br>±<br>2.9  | 0                |
|                   | 累積尿中<br>排泄率<br>(%)           | 45.7<br>±<br>3.1    | 60.8<br>±<br>4.9    | 62.7<br>±<br>5.0  | 63.0<br>±<br>5.0 | 43.7<br>±<br>3.5     | 53.3<br>±<br>7.0   | 55.0<br>±<br>7.1  | 55.5<br>±<br>7.1 | 55.5<br>±<br>7.1 |
|                   |                              |                     |                     |                   |                  |                      |                    |                   |                  |                  |

(平均値±標準偏差、n=5)

## 2) 糞便中排泄<sup>2,3)</sup>

ビアペネム 300mg (1日2回、6日間計11回) 及び 600mg (1日2回、5日間計9回) を60分間反復点滴静注時の最終回投与時の糞便中ビアペネム濃度を測定した。300mg 投与時の5名中1名に 0.40  $\mu\text{g/g}$  を認めたが、他の4名は検出限界未満であった。また、600mg 投与時の5名中1名に 0.239  $\mu\text{g/g}$  を認めたが、他の4名は検出限界未満であった。

## 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<sup>16)</sup>

血液透析療法を受けている腎機能障害患者(5例)にビアペネム 300mg を60分かけて単回点滴静注した時の血漿中濃度を測定した。血液透析は点滴終了直後から4時間施行し、血液流量は 200mL/min とした。このときのダイアライザー (膜素材: hollow-fibre polysulfone) のクリアランスは 7.0 ± 0.4L/hr、血液中からの除去率は 89.6 ± 3.5% であった。

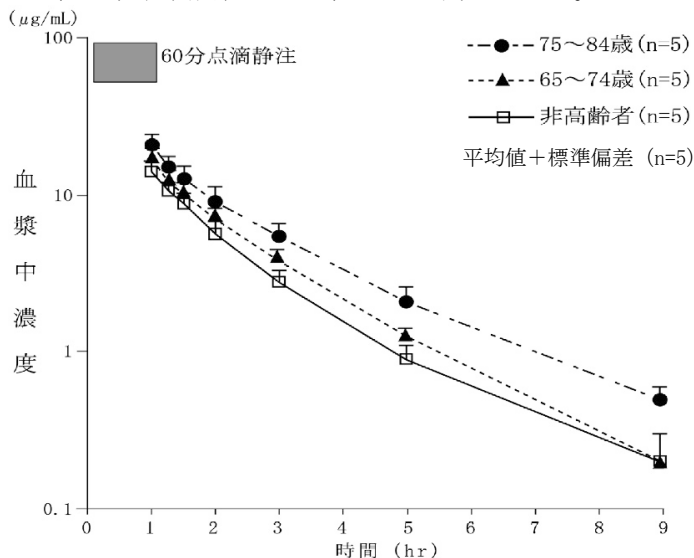
「VII. 10. 特定の背景を有する患者」の項参照

## 10. 特定の背景を有する患者

### 1) 高齢者

#### ① 高齢者における血漿中濃度<sup>17)</sup>

65 歳以上の健常高齢者を対象にピアペネム 300mg を 60 分かけて単回点滴静注した。ピアペネム 300mg 投与終了時の最高血漿中濃度は、65～74 歳及び 75～84 歳の年齢層でそれぞれ 17.4、20.2  $\mu\text{g/mL}$  を示した。また、血漿中半減期は 1.75、1.82 時間であった。



図Ⅶ-8 健常高齢者における血漿中濃度 (300mg 60 分単回点滴静注)

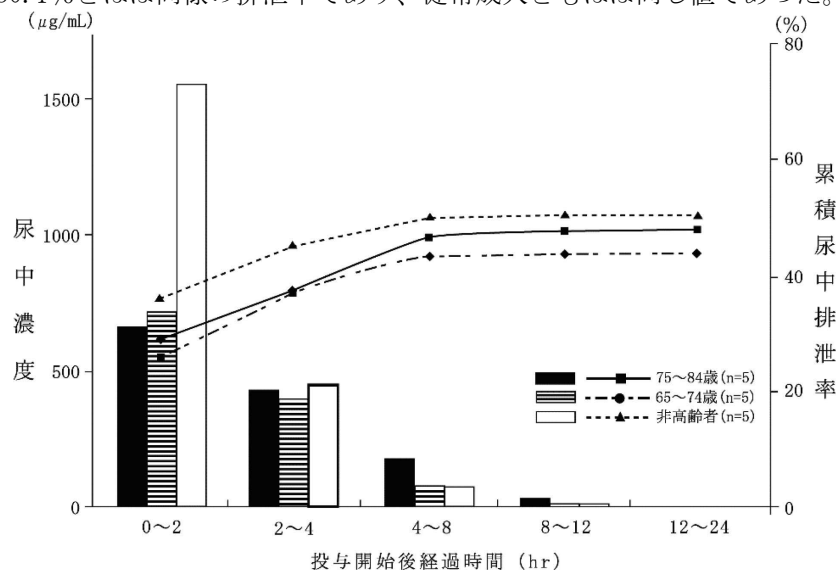
表Ⅶ-11 健常高齢者の薬物動態パラメータ (300mg 60 分単回点滴静注)

| パラメータ<br>年齢層 | C <sub>max</sub><br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | T <sub>1/2<math>\beta</math></sub><br>(hr) | V <sub>d<math>\beta</math></sub><br>(L) | AUC<br>( $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ ) | CL <sub>tot</sub><br>(L/hr) |
|--------------|------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------|
| 75～84 歳      | 20.2 $\pm$ 3.3                           | 1.75 $\pm$ 0.23                            | 17.2 $\pm$ 2.9                          | 44.6 $\pm$ 6.4                            | 6.8 $\pm$ 0.9               |
| 65～74 歳      | 17.4 $\pm$ 3.8                           | 1.82 $\pm$ 1.14                            | 23.8 $\pm$ 16.9                         | 34.5 $\pm$ 5.0                            | 8.8 $\pm$ 1.1               |
| 非高齢者         | 14.2 $\pm$ 2.2                           | 1.51 $\pm$ 0.42                            | 24.9 $\pm$ 6.4                          | 26.6 $\pm$ 4.0                            | 11.5 $\pm$ 1.8              |

(平均値 $\pm$ 標準偏差、n=5)

#### ② 高齢者における尿中濃度<sup>17)</sup>

65 歳以上の健常高齢者を対象に、ピアペネム 300mg を 60 分かけて単回点滴静注した時の投与後 0～2 時間平均尿中ピアペネム濃度は、65～74 歳及び 75～84 歳の年齢層でそれぞれ 725.2、666.6  $\mu\text{g/mL}$  であり、8～12 時間においても 6.7、30.1  $\mu\text{g/mL}$  を認めた。また、0～24 時間累積尿中排泄率は、それぞれ 46.7、50.1% とほぼ同様の排泄率であり、健常成人ともほぼ同じ値であった。



図Ⅶ-9 健常高齢者における尿中排泄 (300mg 60 分点滴静注)

表Ⅶ-12 健常高齢者における尿中排泄（300mg 60分点滴静注）

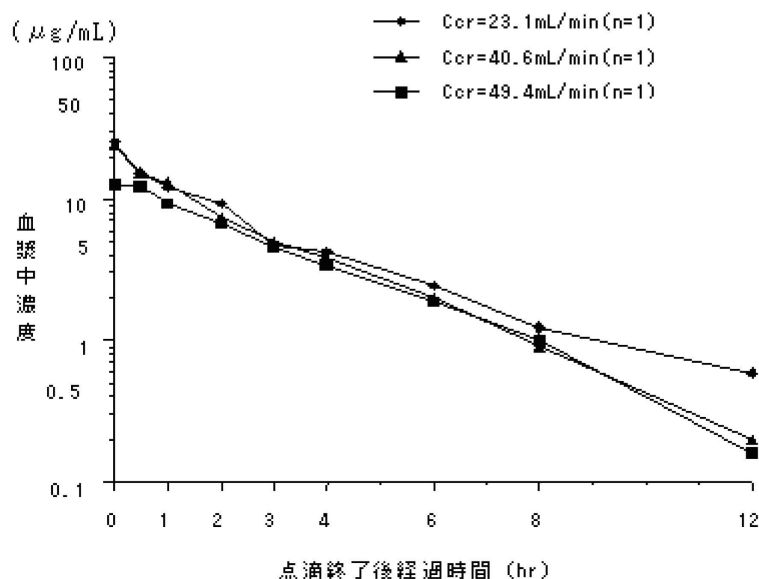
| 投与開始後時間<br>(hr) |                              | 0～2                  | 2～4                 | 4～8                | 8～12              | 12～24            |
|-----------------|------------------------------|----------------------|---------------------|--------------------|-------------------|------------------|
| 年齢層             | 尿中濃度<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | 666.6<br>±<br>176.5  | 485.4<br>±<br>78.7  | 187.9<br>±<br>77.7 | 30.1<br>±<br>16.9 | 0.8<br>±<br>0.7  |
|                 | 累積尿中<br>排泄率(%)               | 25.6<br>±<br>6.4     | 39.6<br>±<br>7.2    | 48.3<br>±<br>5.8   | 49.9<br>±<br>5.2  | 50.1<br>±<br>5.2 |
| 65～74歳          | 尿中濃度<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | 725.2<br>±<br>286.5  | 442.0<br>±<br>154.8 | 92.5<br>±<br>24.2  | 6.7<br>±<br>5.1   | 0.0<br>±<br>0.0  |
|                 | 累積尿中<br>排泄率(%)               | 28.7<br>±<br>5.8     | 40.4<br>±<br>7.3    | 46.3<br>±<br>7.6   | 46.7<br>±<br>7.4  | 46.7<br>±<br>7.4 |
| 非高齢者            | 尿中濃度<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | 1551.1<br>±<br>470.1 | 496.8<br>±<br>155.0 | 87.5<br>±<br>62.9  | 5.1<br>±<br>4.6   | 0.4<br>±<br>0.7  |
|                 | 累積尿中<br>排泄率(%)               | 36.8<br>±<br>3.1     | 46.3<br>±<br>6.4    | 52.2<br>±<br>3.2   | 52.6<br>±<br>3.0  | 52.6<br>±<br>3.0 |

(平均値±標準偏差、n=5)

## 2) 腎機能障害を有する患者

腎機能障害を有する患者における血漿中濃度<sup>18)</sup>

種々の程度の腎機能障害を有する患者(3例)にピアペネム 300mg を 60 分かけて単回点滴静注したとき、腎機能低下に伴い、ピアペネムの血漿中からの消失遅延が認められた。



図Ⅶ-10 腎機能障害患者における血漿中濃度（300mg 60分単回点滴静注）

表Ⅶ-13 腎機能障害患者の薬物動態パラメータ（300mg 60分単回点滴静注）

| パラメータ          | Cmax<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | $T_{1/2}$<br>(hr) | AUC<br>( $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ ) |
|----------------|------------------------------|-------------------|-------------------------------------------|
| 投与症例           |                              |                   |                                           |
| Ccr 23.1mL/min | 25.6                         | 2.28              | 68.0                                      |
| Ccr 40.6mL/min | 24.0                         | 1.82              | 61.1                                      |
| Ccr 49.4mL/min | 12.8                         | 1.95              | 46.6                                      |

(n=1)

また、クレアチニンクリアランスが約 50mL/min の中等度腎機能障害患者（3例）にピアペネム 300mg を 1 日 2 回、7 日間、計 14 回、30 分かけて反復点滴静注したとき、血漿中及び尿中に蓄積性は認められていない<sup>19)</sup>。

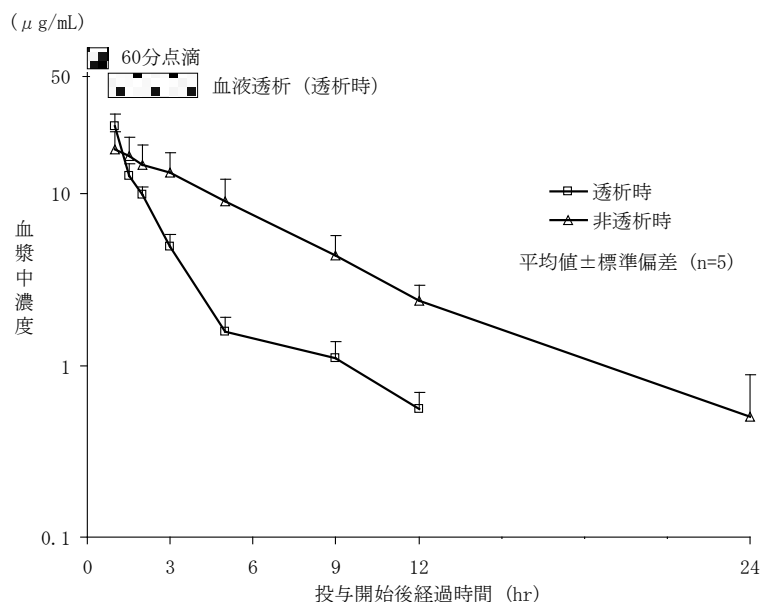
「Ⅷ. 6. (2) 腎機能障害患者」の項参照

### 3) 血液透析患者における血漿中濃度<sup>16)</sup>

血液透析療法を受けている腎機能障害患者(5例)にピアペネム 300mg を 60 分かけて単回点滴静注した時の血漿中濃度を測定した。血液透析は点滴終了直後から 4 時間施行し、血液流量は 200mL/min とした。透析時の透析中\*及び透析終了後\*\*の血漿中半減期はそれぞれ  $1.16 \pm 0.12$  及び  $3.33 \pm 0.91$  時間であった。また、非透析時の血漿中半減期は約 4 時間であり、ピアペネムの血漿中からの消失の遅延が認められた。

\*：ピアペネム投与後 1～5 時間、\*\*：ピアペネム投与後 5～12 時間

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」「VIII. 6. (2) 腎機能障害患者」の項参照



図VII-11 血液透析患者における単回点滴静注後の血漿中濃度

表VII-14 血液透析患者における薬物動態パラメータ

|                                        | 透析時         | 非透析時        |
|----------------------------------------|-------------|-------------|
| Cmax [μg/mL]                           | 24.8 ± 4.7  | 19.0 ± 4.7  |
| Tmax [hr]                              | 1.0 ± 0.0   | 1.2 ± 0.4   |
| t <sub>1/2</sub> (1-5hr) [hr]          | 1.16 ± 0.12 | 4.4 ± 1.3   |
| t <sub>1/2</sub> (5-12hr) [hr]         | 3.33 ± 0.91 | 3.92 ± 1.09 |
| AUC [μg·hr/mL]                         | 52.7 ± 8.7  | 120 ± 29    |
| CL <sub>tot<sup>app</sup></sub> [L/hr] | 5.83 ± 0.99 | 2.62 ± 0.60 |

(平均値 ± 標準偏差、n=5)

## 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]

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）

2.1 本剤を投与した場合、ショックが再発する可能性が高いと考えられる。

2.2 他のカルバペネム系抗生物質とバルプロ酸ナトリウムとの併用で、てんかん発作の増加を認めた症例が報告されている<sup>20)</sup>。また、動物試験（サル）において、本剤のバルプロ酸ナトリウムの血中動態に及ぼす影響を調査した結果、バルプロ酸の最高血漿中濃度、消失半減期及び血漿中濃度・時間曲線下面積（AUC）の低下が認められている。本剤においてもバルプロ酸ナトリウムとの併用で、てんかん発作が再発するおそれと考えられる。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

### 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]

- ・ 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。
- ・ 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。
- ・ 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。

8.3 劇症肝炎等の重篤な肝炎、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こと。[11.1.5 参照]

8.4 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こと。[11.1.6 参照]

8.5 無顆粒球症、汎血球減少症、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こと。[11.1.7 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

オメガシン点滴用 0.3g

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 カルバペネム系、ペニシリン系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]

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

9.1.3 経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者、全身状態の悪い患者  
観察を十分に行うこと。ビタミンK欠乏症状があらわれることがある。

9.1.4 てんかんの既往歴あるいは中枢神経障害のある患者  
痙攣、意識障害等の中枢神経障害が起こりやすい。[11.1.4 参照]

オメガシン点滴用 0.3g バッグ

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 カルバペネム系、ペニシリン系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]

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

9.1.3 経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者、全身状態の悪い患者  
観察を十分に行うこと。ビタミンK欠乏症状があらわれることがある。

9.1.4 てんかんの既往歴あるいは中枢神経障害のある患者  
痙攣、意識障害等の中枢神経障害が起こりやすい。[11.1.4 参照]

9.1.5 心臓、循環器系機能障害のある患者  
循環血流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)

- 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は本剤によりショック又は過敏症を起こす可能性が高いと考えられる。
- 9.1.2 本人がアレルギー体質の場合はもとより、両親や兄弟が気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギー体質の場合には本人にも素因がある可能性があり、アレルギー反応を示す傾向が高いと考えられる。
- 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では潜在的にビタミンK欠乏状態にあり、このような患者に抗生物質を投与するとビタミンK産生性腸内細菌が減少し、ビタミンK欠乏症状があらわれる可能性がある。さらに、下痢が発現した場合は腸管からの吸収力がさらに低下し、ますますビタミンKの吸収力を抑制するおそれがある。
- 9.1.4 てんかんの既往歴あるいは中枢神経障害のある患者は、痙攣、意識障害等の中枢神経障害が起こりやすいと考えられる。

## (2) 腎機能障害患者

オメガシン点滴用 0.3g

### 9.2 腎機能障害患者

#### 9.2.1 高度の腎障害のある患者

- (1) 投与量を減ずる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。[7.、16.6.1 参照]
- (2) 痙攣、意識障害等の中樞神経障害が起こりやすい。[7.、9.2.2、11.1.4、16.6.1 参照]

#### 9.2.2 軽度又は中等度の腎障害のある患者、血液透析患者

- 痙攣、意識障害等の中樞神経障害が起こりやすい。[7.、9.2.1、11.1.4、16.6.1 参照]

オメガシン点滴用 0.3g バッグ

### 9.2 腎機能障害患者

#### 9.2.1 高度の腎障害のある患者

- (1) 投与量を減ずる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。[7.、16.6.1 参照]
- (2) 痙攣、意識障害等の中樞神経障害が起こりやすい。[7.、9.2.2、11.1.4、16.6.1 参照]
- (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。[16.6.1 参照]

#### 9.2.2 軽度又は中等度の腎障害のある患者、血液透析患者

- (1) 痙攣、意識障害等の中樞神経障害が起こりやすい。[7.、9.2.1、11.1.4、16.6.1 参照]
- (2) 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。[16.6.1 参照]

(解説)

- 9.2.1 高度の腎障害のある患者では本剤の排泄が遅延し、副作用、特に痙攣、意識障害等の中樞神経障害が起こりやすいと考えられる。

## (3) 肝機能障害患者

設定されていない

## (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)

- 9.5 本剤の臨床試験では妊婦は対象から除外されており、安全性は確立していない。

## (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。動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。

(解説)

- 9.6 本剤の臨床試験では授乳婦は対象から除外されており、安全性は確立していない。

## (7) 小児等

### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

9.7 15歳以下の小児に対する適応は承認されていないため、設定している注意である。

## (8) 高齢者

### 9.8 高齢者

次の点に注意し、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。

- ・生理機能が低下していることが多く、副作用が発現しやすい。
- ・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)

9.8 生理機能が低下している高齢者では本剤の排泄が遅延し、副作用があらわれやすいと考えられる。また、高齢者では経口摂取の不良な場合、全身状態の悪い場合があり、これらの場合は潜在的にビタミンK欠乏状態にあり、このような患者に抗生物質を投与するとビタミンK産生性腸内細菌が減少し、ビタミンK欠乏症状があらわれる可能性がある。さらに、下痢が発現した場合は腸管からの吸収力がさらに低下し、ますますビタミンKの吸収力を抑制するおそれがある。

## 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<br>(デバケン、パレリン等)<br>[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)

10.1 他のカルバペネム系抗生物質とバルプロ酸ナトリウムとの併用で、てんかん発作の増加を認めた症例が報告されている<sup>20)</sup>。また、動物試験（サル）において、本剤のバルプロ酸ナトリウムの血中動態に及ぼす影響を調査した結果、バルプロ酸の最高血漿中濃度、消失半減期及び血漿中濃度・時間曲線下面積（AUC）の低下が認められている。本剤においてもバルプロ酸ナトリウムとの併用で、てんかん発作が再発するおそれが考えられる。

### (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（0.1%未満）、アナフィラキシー（頻度不明）

不快感、口内異常感、喘鳴、眩暈、便意、耳鳴、発汗等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.2 参照]

|                                                                                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 11.1.2 間質性肺炎（0.1～5%未満）、PIE 症候群（頻度不明）                                                                       |
| 発熱、咳嗽、労作時息切れ、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、間質性肺炎または PIE 症候群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。 |
| 11.1.3 偽膜性大腸炎等の下痢、血便を伴う重篤な大腸炎（頻度不明）                                                                        |
| 11.1.4 痙攣、意識障害（いずれも頻度不明）                                                                                   |
| 痙攣、意識障害等の中枢神経症状があらわれることがある。[9.1.4、9.2.1、9.2.2、16.6.1 参照]                                                   |
| 11.1.5 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）                                                                             |
| 劇症肝炎等の重篤な肝炎、肝機能障害、黄疸があらわれることがある。[8.3 参照]                                                                   |
| 11.1.6 急性腎障害（頻度不明）                                                                                         |
| 急性腎障害等の重篤な腎障害があらわれることがある。[8.4 参照]                                                                          |
| 11.1.7 無顆粒球症、汎血球減少症、白血球減少、血小板減少、溶血性貧血（いずれも頻度不明）                                                            |
| [8.5 参照]                                                                                                   |
| 11.1.8 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）（いずれも頻度不明）                |
| 発熱、紅斑、そう痒感、眼充血、口内炎等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。                                                         |

## (2) その他の副作用

| 11.2 その他の副作用 |           |                                                                          |            |                                                              |
|--------------|-----------|--------------------------------------------------------------------------|------------|--------------------------------------------------------------|
| 種類\頻度        | 5%以上      | 0.1～5%未満                                                                 | 0.1%未満     | 頻度不明                                                         |
| 過敏症          |           | 発疹、そう痒                                                                   | 蕁麻疹        |                                                              |
| 血液           |           | 好酸球増多、プロトロンビン時間延長、好塩基球増多、血小板増多、赤血球減少、ヘマトクリット値減少、好中球増多、血色素量減少、リンパ球増多、単球増多 |            |                                                              |
| 肝臓           | ALT 上昇    | AST、 $\gamma$ -GTP、AL-P、LAP、LDH、ビリルビン上昇                                  |            |                                                              |
| 腎臓           |           | 尿中 NAG 上昇、尿中 $\beta_2$ -ミクログロブリン上昇、BUN 上昇、蛋白尿                            | 血清クレアチニン上昇 |                                                              |
| 消化器          | 血清アミラーゼ上昇 | 下痢、嘔気、腹痛                                                                 | 嘔吐、食欲不振    |                                                              |
| 呼吸器          |           |                                                                          | 喘息発作       |                                                              |
| 精神神経系        |           |                                                                          | しびれ感       |                                                              |
| 菌交代症         |           |                                                                          |            | 口内炎、カンジダ症                                                    |
| ビタミン欠乏症      |           |                                                                          |            | ビタミン K 欠乏症状（低プロトロンビン血症、出血傾向等）、ビタミン B 群欠乏症状（舌炎、口内炎、食欲不振、神経炎等） |
| その他          |           | 高カリウム血症、発熱、頭痛                                                            | 胸痛、気分不良    | 浮腫                                                           |

◆副作用発現頻度一覧表

| 時 期                  | 承認時迄の状況 <sup>注1)</sup> |
|----------------------|------------------------|
| 調査施設数 <sup>注2)</sup> | 1,015                  |
| 調査症例数 <sup>注3)</sup> | 2,348                  |
| 副作用発現症例数             | 368                    |
| 副作用発現件数              | 596                    |
| 副作用発現症例率             | 15.67%                 |

| 副作用等の種類 <sup>注4)</sup> | 副作用等の種類別発現症例(件数)率(%) | 副作用等の種類 <sup>注4)</sup>     | 副作用等の種類別発現症例(件数)率(%) |
|------------------------|----------------------|----------------------------|----------------------|
| 感染症および寄生虫症             | 1 (0.04)             | 臨床検査                       | 304 (12.95)          |
| クロストリジウム性大腸炎           | 1 (0.04)             | $\beta$ -NアセチルDグルコサミニダーゼ増加 | 3 (0.13)             |
| 血液およびリンパ系障害            | 1 (0.04)             | 血中乳酸脱水素酵素増加                | 14 (0.60)            |
| 貧血                     | 1 (0.04)             | 血中アルカリホスファターゼ増加            | 30 (1.28)            |
| 代謝および栄養障害              | 2 (0.09)             | 血中アミラーゼ増加                  | 6 (0.26)             |
| 食欲不振                   | 2 (0.09)             | 好塩基球数増加                    | 5 (0.21)             |
| 神経系障害                  | 3 (0.13)             | *血中フィブリノゲン増加               | 1 (0.04)             |
| 頭痛                     | 3 (0.13)             | *直接クームス試験陽性                | 1 (0.04)             |
| 血管障害                   | 1 (0.04)             | 好酸球数増加                     | 77 (3.28)            |
| ショック                   | 1 (0.04)             | 顆粒球数減少                     | 2 (0.09)             |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害          | 4 (0.17)             | ヘマトクリット減少                  | 5 (0.21)             |
| 喘息                     | 1 (0.04)             | ヘモグロビン減少                   | 4 (0.17)             |
| 間質性肺疾患                 | 3 (0.13)             | *リンパ球数減少                   | 1 (0.04)             |
| 胃腸障害                   | 26 (1.11)            | リンパ球数増加                    | 2 (0.09)             |
| *肛門周囲炎                 | 1 (0.04)             | 単球数増加                      | 2 (0.09)             |
| 下痢                     | 16 (0.68)            | 好中球数増加                     | 1 (0.04)             |
| *腹部不快感                 | 1 (0.04)             | 血小板数減少                     | 3 (0.13)             |
| 腹痛                     | 1 (0.04)             | プロトロンビン時間延長                | 2 (0.09)             |
| 上腹部痛                   | 1 (0.04)             | 赤血球数減少                     | 5 (0.21)             |
| 悪心                     | 3 (0.13)             | 白血球数減少                     | 17 (0.72)            |
| 嘔吐                     | 1 (0.04)             | 白血球数増加                     | 1 (0.04)             |
| *口唇炎                   | 1 (0.04)             | 杆状核好中球数増加                  | 1 (0.04)             |
| 口の感覚鈍麻                 | 1 (0.04)             | 血小板数増加                     | 5 (0.21)             |
| 皮膚および皮下組織障害            | 30 (1.28)            | *リンパ球形態異常                  | 1 (0.04)             |
| 蕁麻疹                    | 1 (0.04)             | アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加        | 144 (6.13)           |
| そう痒症                   | 4 (0.17)             | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加      | 93 (3.96)            |
| 発疹                     | 24 (1.02)            | 抱合ビリルビン増加                  | 2 (0.09)             |
| 紅斑性皮疹                  | 1 (0.04)             | 血中ビリルビン増加                  | 2 (0.09)             |
| 全身障害および投与局所様態          | 6 (0.26)             | $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 41 (1.75)            |
| 発熱                     | 4 (0.17)             | ロイシンアミノペプチダーゼ上昇            | 17 (0.72)            |
| 胸部不快感                  | 1 (0.04)             | $\beta$ 2ミクログロブリン増加        | 3 (0.13)             |
| 異常感                    | 1 (0.04)             | 血中クレアチニン増加                 | 2 (0.09)             |
|                        |                      | 血中尿素増加                     | 12 (0.51)            |
|                        |                      | 腎クレアチニン・クリアランス減少           | 1 (0.04)             |
|                        |                      | *尿中血陽性                     | 1 (0.04)             |
|                        |                      | *尿中赤血球陽性                   | 2 (0.09)             |
|                        |                      | *尿中白血球陽性                   | 1 (0.04)             |
|                        |                      | 尿中蛋白陽性                     | 2 (0.09)             |
|                        |                      | *血中カリウム減少                  | 1 (0.04)             |
|                        |                      | 血中カリウム増加                   | 8 (0.34)             |
|                        |                      | *血中ナトリウム減少                 | 1 (0.04)             |

\*：「使用上の注意」から予測できない副作用

注2) 調査施設数は診療科別数を示す。

注4) 器官別大分類 (SOC) は例数、基本語 (PT) は件数で集計した。

注1) 効能追加時のデータを含む。

注3) 調査症例数は安全性評価対象症例数を示す。

## 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ので注意すること。

12.2 直接クームス試験陽性を呈することがあるので注意すること。

(解説)

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は硫酸銅 ( $\text{CuSO}_4$ ) の還元による変色反応を利用している。

$\beta$ -ラクタム系薬剤は開裂してイオウを遊離し、 $\text{CuS}$  (黒色) や  $\text{Cu}_2\text{S}$  (灰黒色～青色) を生じて試験結果の評価を困難にするおそれがある。

12.2 本剤の承認時までの臨床試験では、直接クームス試験が実施され、1例が陽性となった。

## 10. 過量投与

設定されていない

## 11. 適用上の注意

オメガシン点滴用 0.3g

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 使用にあたっては、生理食塩液、ブドウ糖注射液等に溶解する。ただし、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ピアペネムの力価が低下するので、配合しないこと。

14.1.2 溶解後は速やかに使用すること。やむを得ず保存を必要とする場合でも、室温保存で6時間以内に点滴静脈内注射を終了すること。また、日局生理食塩液に溶解し、冷蔵庫中 ( $8^\circ\text{C}$  以下) で保存した場合は、24時間以内に点滴静脈内注射を終了すること。

(解説)

14.1.1 L-システインを含有するアミパレン輸液、モリブロンF輸液の2品目並びにL-シスチンを含むプロテアミン 12X 注射液 (現在は販売中止) の1品目の計3品目との配合において、力価の低下が認められた。ピアペネムの  $\beta$ -ラクタム環が L-システインのチオール基もしくはアミノ基と、また L-シスチンのアミノ基と反応を起こし、 $\beta$ -ラクタム開環体を生成することにより、ピアペネムの力価残存率が低下したものと考えられる。

オメガシン点滴用 0.3g バッグ

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 容器の液目盛りはおよその目安として使用すること。

14.1.2 使用にあたっては、薬剤側のアルミシールを剥がし、添付の生理食塩液側を手で押し、隔壁を開通させ、ピアペネムを溶解した後、点滴静脈内注射する。

14.1.3 溶解後は速やかに使用すること。やむを得ず保存を必要とする場合でも、室温保存で6時間以内に点滴静脈内注射を終了すること。また、日局生理食塩液に溶解し、冷蔵庫中 ( $8^\circ\text{C}$  以下) で保存した場合は、24時間以内に点滴静脈内注射を終了すること。

## 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

一般薬理試験<sup>21)</sup>

表 IX-1 一般薬理試験成績

| 試験項目             |                                                                            | 動物種<br>(性、匹又は<br>サンプル数/群) | 投与<br>経路        | 投与<br>(mg/kg 又は<br>mol/mL)                          | 成績                                                                                        |
|------------------|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| 中枢神経系に及ぼす影響      | 1) 一般症状及び行動に及ぼす影響                                                          | マウス<br>(♂、3)              | 静脈内             | 10、30、100、<br>300、1,000                             | 影響は認められなかった。                                                                              |
|                  | 2) 自発運動量に及ぼす影響                                                             | マウス<br>(♂、10)             | 静脈内             | 30、100                                              | 影響は認められなかった。                                                                              |
|                  | 3) 抗痙攣作用 (最大電撃痙攣、<br>ペンチレテラザール痙攣、ストリキニーネ<br>痙攣)                            | マウス<br>(♂、5)              | 静脈内             | 30、100                                              | 影響は認められなかった。                                                                              |
|                  | 4) バルビツレート睡眠時間に<br>及ぼす影響                                                   | マウス<br>(♂、5)              | 静脈内             | 30、100                                              | 影響は認められなかった。                                                                              |
|                  | 5) 慢性自発脳波に及ぼす影響                                                            | ウサギ<br>(♂、3)              | 静脈内             | 300                                                 | 影響は認められなかった。                                                                              |
|                  | 6) 正常体温に及ぼす影響                                                              | ラット<br>(♂、8)              | 静脈内             | 30、100                                              | 影響は認められなかった。                                                                              |
|                  | 7) 鎮痛作用 (ランダル・セリッ<br>ト法)                                                   | ラット<br>(♂、10)             | 静脈内             | 30、100                                              | 影響は認められなかった。                                                                              |
| 呼吸・循環器系に及ぼす影響    | 1) 呼吸、血圧、血流量、心拍数<br>及び心電図に及ぼす影響                                            | 麻酔イヌ<br>(♂、3)             | 静脈内             | 30、100                                              | 100mg/kg では軽微な血圧低下、心拍数及び大腿動脈血流量の増加が認められたが、呼吸、心電図には影響は認められなかった。30mg/kg では測定項目に影響は認められなかった。 |
|                  | 2) 摘出灌流心臓に対する作用                                                            | ラット<br>(♂、3)              | <i>in vitro</i> | $10^{-4}$ mol/mL                                    | 影響は認められなかった。                                                                              |
| 平滑筋及び自律神経系に及ぼす影響 | 1) 摘出回腸                                                                    | モルモット<br>(♂、5)            | <i>in vitro</i> | $2.9 \times 10^{-4}$<br>mol/mL<br>( $10^{-4}$ g/mL) | 自動運動及び各種収縮薬 (Ach、His、5-HT、BaCl <sub>2</sub> ) による収縮反応に影響は認められなかった。                        |
|                  | 2) 消化管輸送能                                                                  | マウス<br>(♂、5)              | 静脈内             | 30、100                                              | 影響は認められなかった。                                                                              |
|                  | 3) 気道抵抗に及ぼす影響                                                              | 麻酔モルモット<br>(♂、5)          | 静脈内             | 30、100                                              | 影響は認められなかった。                                                                              |
| 肝・腎機能に及ぼす影響      | 1) BSP 排泄に及ぼす影響                                                            | ラット<br>(♂、5)              | 静脈内             | 30、100                                              | 100mg/kg で BSP 排泄を遅延させたが 30mg/kg では影響は認められなかった。                                           |
|                  | 2) 尿量・尿中電解質 (Na <sup>+</sup> 、K <sup>+</sup> 、<br>Cl <sup>-</sup> ) に及ぼす影響 | ラット<br>(♂、5)              | 静脈内             | 30、100                                              | 影響は認められなかった。                                                                              |
| その他の系に及ぼす影響      | 1) 血小板凝集抑制作用<br>(ADP 及びコラーゲン)                                              | ウサギ<br>(♂、6)              | <i>in vitro</i> | $10^{-4}$ mol/mL                                    | 影響は認められなかった。                                                                              |
|                  | 2) 血液凝固に及ぼす影響<br>(プロトロン時間及び活性化部<br>分トロンボプラスチン時間)                           | ウサギ<br>(♂、5)              | <i>in vitro</i> | $10^{-4}$ mol/mL                                    | 影響は認められなかった。                                                                              |
|                  | 3) 溶血性試験                                                                   | ウサギ<br>(♂、5)              | <i>in vitro</i> | $10^{-4}$ mol/mL                                    | 影響は認められなかった。                                                                              |

マウス、ラット、モルモット、ウサギ及びイヌを用いてビアペネムの一般薬理作用を検討した。ビアペネムは 100mg/kg 静脈内投与により、麻酔イヌで軽度の血圧低下と心拍数及び大腿動脈血流量の増加を、また、ラットでは BSP (bromsulphalein) 排泄の遅延を示したが、30mg/kg ではいずれの測定項目にも影響は認められなかった。これら以外の、中枢神経系、呼吸・循環器系、平滑筋及び自律神経系、腎機能及びその他の系に影響は認められなかった。

### (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

単回投与毒性試験<sup>22)</sup>

ラットにビアペネムを 500、1,000 及び 2,000mg/kg、イヌに 100、300 及び 1,000mg/kg 静脈内投与して検討したところ、いずれの試験においても死亡はみられず、概略の致死量はラットで 2,000mg/kg 超、イヌで 1,000mg/kg 超であった。

表Ⅸ-2 単回投与毒性試験（ラット、イヌ）

| 動物種 | 投与経路<br>投与量(mg/kg/日)                | 試験結果                                                                                      |
|-----|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| ラット | i. v.<br>対照(生食)、500、<br>1,000、2,000 | すべての投与量で体重低下、肛門周囲の汚れ、軟便、盲腸肥大がみられた。<br>概略の致死量：♂、♀：>2,000                                   |
| イヌ  | i. v.<br>100、300、1,000              | 300 以上で赤色粘液便、ゼリー状便、不活発、蒼白、低体温が、1,000 で胃・十二指腸・直腸の赤色化、腸管粘膜の充血又は出血が認められた。<br>概略の致死量：♂：>1,000 |

### (2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験<sup>23, 24)</sup>

ラットにビアペネム 10、30、100、300 及び 600mg/kg/日を 1 箇月間、30、100、300 及び 600mg/kg/日を 3 箇月間静脈内投与し検討した。3 箇月間投与試験では 1 箇月間休薬による回復性を検討した。1 箇月及び 3 箇月毒性試験ではいずれも 300mg/kg/日で毒性学的変化は認められず、ラットにおける無毒性量はいずれも 300mg/kg/日と推定された。

また、イヌにビアペネム 30、100 及び 300mg/kg/日を 1 箇月間、20、60 及び 200mg/kg/日を 3 箇月間静脈内投与し検討した。3 箇月間投与では 1 箇月間休薬による回復性を検討した。1 箇月毒性試験では 30mg/kg/日、3 箇月毒性試験では 20mg/kg/日で毒性学的変化は認められず、イヌにおける無毒性量は 1 箇月毒性試験で 30mg/kg/日、3 箇月毒性試験で 20mg/kg/日と推定された。

表Ⅸ-3 反復投与毒性試験（ラット、イヌ）

| 動物種 | 投与経路<br>投与量 (mg/kg/日)                      | 試験結果                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ラット | i. v.、1 箇月<br>対照(生食)、10、30、<br>100、300、600 | 主な変化は体重増加抑制(600)、軟便、盲腸肥大、盲腸重量増加であり、3 箇月 600 群で腎臓尿細管の軽度な組織学的変化がみられた。盲腸肥大及び重量増加以外の変化は、休薬により回復した。<br>無毒性量：♂、♀：300                                                                                                                                                                            |
|     | i. v.、3 箇月<br>対照(生食)、30、100、<br>300、600    |                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| イヌ  | i. v.、1 箇月<br>対照(生食)、30、100、<br>300        | 主な変化は水様便等の下痢症状であり、血液が混入した粘液便もみられた。血液混入便は 1 箇月試験では 100 以上、3 箇月試験では 60 以上にみられた。3 箇月試験では 200 の 2 例で著しい体重低下の後衰弱により死亡した。<br>これらの症状は投与が 1 箇月を超えると軽減され、1 箇月試験で腸管粘膜の出血がみられたのに対し、3 箇月試験では消化管の組織学的変化は認められず、いずれの変化も休薬により回復した。その他には腎臓尿細管の組織学的変化が 1 箇月試験の 100 以上でみられた。<br>無毒性量：♂：30(1 箇月)、♂、♀：20(3 箇月) |
|     | i. v.、3 箇月<br>対照(生食)、20、60、<br>200         |                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

### (3) 遺伝毒性試験

ビアペネムは代謝活性化の有無に関わらず細菌を用いた復帰突然変異試験及び哺乳類の培養細胞を用いた染色体異常試験はいずれも陰性であり、*in vivo* 試験であるマウス小核試験でも陰性であった。

### (4) がん原性試験

変異原性試験が全て陰性であること、反復投与毒性試験で蓄積性はなく、薬物投与に関連した増殖性病変の発生もないことから、ビアペネムががん原性を有する可能性は小さいものと推測された。

## (5) 生殖発生毒性試験

生殖及び発生に及ぼす影響を、ラットを用いて妊娠前及び妊娠初期投与試験、胎仔器官形成期投与試験、周産期及び授乳期投与試験を行って検討した<sup>25)</sup>。更にウサギを用いて胎仔器官形成期投与試験を行って検討した。これらの試験の結果、催奇形性はないと判断された。

表Ⅸ-4 生殖試験

| 試験項目          | 動物種           | 投与経路<br>投与期間                                                   | 投与量<br>(mg/kg/日)      | 試験結果                                                                                                                         | 無毒性量<br>(mg/kg/日)                                         |
|---------------|---------------|----------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| 妊娠前及び妊娠初期投与試験 | ラット           | i. v.<br>♂交配前 63 日<br>＋交配期間<br>♀交配前 14 日<br>＋交配期間<br>＋妊娠 7 日   | 対照(生食)、<br>30、100、300 | 100 以上で親動物の体重増加抑制が認められたが、生殖能や胎仔への影響は認められなかった。                                                                                | 親動物：<br>一般毒性 30<br>生殖能>300<br>胎仔：<br>発生>300               |
| 胎仔器官形成期投与試験   | ラット           | i. v.<br>妊娠 6～17 日                                             | 対照(生食)、<br>30、100、300 | 100 以上で体重増加抑制及び摂餌量の低下が、300 で胎仔出生率及び体重低下が認められたが、その他の影響、催奇形性は認められなかった。                                                         | 母動物：<br>一般毒性 30<br>生殖能>300<br>次世代仔：<br>催奇形性陰性<br>発生分化 100 |
| 胎仔器官形成期投与試験   | ウサギ           | i. v.<br>妊娠 6～18 日                                             | 対照(生食)、<br>5、10、20    | 10 で 17 例中 1 例に死亡、10 以上で消瘦及び摂餌量低下がみられた。20 で平均生存胎仔数の減少が認められた。<br><br>注：抗生剤の場合、ウサギでは母動物の腸内細菌叢の変化により、低用量で一般状態の悪化がみられることが知られている。 | 母動物：<br>一般毒性 5<br>生殖能>20<br>胎仔：<br>催奇形性陰性<br>発生 10        |
|               | ウサギ<br>短期分割投与 | i. v.<br>妊娠 6-7、8-9、<br>10-11、12-13、<br>14-15、16-17 日<br>に分割投与 | 対照(生食)、<br>200        | 12～13 日及び 16～17 日投与において胎仔体重減少がみられた以外に影響は認められず、催奇形性はないと判断した。                                                                  | 胎仔：<br>催奇形性陰性                                             |
| 周産期及び授乳期投与試験  | ラット           | i. v.<br>妊娠 17 日～<br>分娩後 21 日まで                                | 対照(生食)、<br>30、100、300 | 300 で親動物の体重増加抑制及び摂餌量低下が認められたが、生殖能への影響は認められなかった。出生仔では、100 以上で腔口開口遅延がみられたが生後 7 週齢以降は回復した。その他の影響は認められなかった。                      | 母動物：<br>一般毒性 100<br>生殖能>300<br>次世代仔：<br>発生分化 30           |

## (6) 局所刺激性試験

ビアペネムは静脈内投与される製剤であり、臨床試験において局所刺激を示唆する所見は得られていない。また、ウサギを用いた筋肉及び静脈への障害性は生理食塩液と同様であり、局所刺激性は弱いものと推定された。

## (7) その他の特殊毒性

### 1) 抗原性試験

ビアペネムの抗原性をマウス及びモルモットで検討した。いずれの試験においても感作性は認められなかった。実験的に作成したビアペネム抗体を有するマウスにおいて弱い誘発原性が認められた。また、他の抗生物質（イミペネム、パニペネム、メロペネム、セフトジジム、セファゾリン、アンピシリン）との交差反応性試験では、パニペネムと弱い反応性が認められた。  
ヒト赤血球を用いて試験管内直接抗グロブリン（直接クームス）反応性を検討した。10mg/mL の濃度でも陽性化反応は認められなかった。

## 2) 腎毒性<sup>26)</sup>

ビアペネムの腎毒性をウサギ（単回投与試験：125、250mg/kg、5回反復投与試験：50、100mg/kg/日）、ラット（利尿剤併用毒性試験：500、1,000mg/kg）、腎障害ラット（1,000、2,000mg/kg）で検討した。ウサギを用いた試験では腎毒性は認められなかった。ラットを用いたフロセミド・グリセリン併用での腎毒性増強作用及びゲンタマイシンによる腎障害ラットにおける腎毒性増強作用は認められなかった。

## 3) 溶血性

ビアペネムの溶血性についてヒト赤血球を用いて検討した結果、ビアペネムは22.5mg/mLの濃度でヒト赤血球に対する溶血性は認められなかった。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：オメガシン点滴用 0.3 g 処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
オメガシン点滴用 0.3 g バッグ 処方箋医薬品<sup>注)</sup>  
注) 注意－医師等の処方箋により使用すること  
有効成分：ピアペネム 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

オメガシン点滴用 0.3 g  
設定されていない

オメガシン点滴用 0.3 g バッグ

#### 20. 取扱い上の注意

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

20.2 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。
- ・隔壁の開通前に抗生物質が溶解しているとき。
- ・抗生物質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。

「IV. 7. 調製法及び溶解後の安定性」及び「IV. 8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）」の項参照

### 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  
その他の患者向け資材：なし

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし  
同効薬：メロペネム水和物、パニペネム／ベタミプロン、イミペネム水和物／シラスタチンナトリウム、ドリペネム水和物、テビペネム ピボキシル

### 7. 国際誕生年月日

2001 年 10 月 2 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

| 販売名                | 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         |
|--------------------|-----------------|------------------|-----------------|-----------------|
| オメガシン点滴用 0.3 g     | 2001 年 10 月 2 日 | 21300AMZ00761000 | 2001 年 12 月 7 日 | 2002 年 3 月 6 日  |
| オメガシン点滴用 0.3 g バッグ |                 | 21300AMZ00762000 |                 | 2002 年 5 月 31 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

効能又は効果追加 2004 年 2 月 10 日

追加された効能又は効果：敗血症

## 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再評価結果通知年月日 2004 年 9 月 30 日（薬食発第 0930002 号 抗菌薬の再評価）

抗菌薬臨床評価ガイドライン」に基づく適応菌種および適応症の読み替え

再審査結果通知年月日 2011 年 12 月 21 日

内容：薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。

## 11. 再審査期間

8 年：2001 年 10 月 2 日～2009 年 10 月 1 日

## 12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

## 13. 各種コード

| 販売名                | 厚生労働省薬価基準<br>収載医薬品コード | 個別医薬品コード<br>(YJ コード) | HOT（9 桁）番号 | レセプト電算処理<br>システム用コード |
|--------------------|-----------------------|----------------------|------------|----------------------|
| オメガシン点滴用 0.3 g     | 6139401D1020          | 6139401D1020         | 114568701  | 640451036            |
| オメガシン点滴用 0.3 g バッグ | 6139401G1026          | 6139401G1026         | 114569401  | 640451037            |

## 14. 保険給付上の注意

該当しない

## XI. 文献

### 1. 引用文献

- 1) The Use of stems in the selection of International Nonproprietary Names (INN) for pharmaceutical substances 2018 (World Health Organization)
- 2) 中島光好ほか：薬理と治療. 1994 ; 22 (4) : 1879-1895
- 3) 関野久之ほか：基礎と臨床. 1996 ; 30 (12) : 3265-3282
- 4) 松本文夫ほか：日本化学療法学会雑誌. 2000 ; 48 (1) : 34-44
- 5) 河田幸道ほか：日本化学療法学会雑誌. 1999 ; 47 (12) : 852-862
- 6) 松本文夫ほか：日本化学療法学会雑誌. 2000 ; 48 (1) : 45-67
- 7) 河田幸道ほか：日本化学療法学会雑誌. 2000 ; 48 (3) : 218-232
- 8) 原 耕平ほか：Jpn. J. Antibiot. 1999 ; 52 (11) : 629-660 (PMID : 10659441)
- 9) 生方公子ほか：日本化学療法学会雑誌. 1994 ; 42(S-4) : 20-25
- 10) 加藤直樹ほか：日本化学療法学会雑誌. 1994 ; 42(S-4) : 55-63
- 11) Hikida M. et al : J. Antimicrob Chemother. 1992 ; 30(2) : 129-134 (PMID:1301069)
- 12) 村上研一郎ほか：日本化学療法学会雑誌. 1994 ; 42(S-4) : 37-54
- 13) 佐藤信雄ほか：日本化学療法学会雑誌. 2006 ; 54(1) : 7-17
- 14) 山下憲昭ほか：日本化学療法学会雑誌. 1994 ; 42(S-4) : 251-267
- 15) 藤井良知ほか：Jpn. J. Antibiot. 1994 ; 47 : 530-552 (PMID : 8051795)
- 16) Nagashima, S. et al : J Antimicrob Chemother. 2000 ; 46(5) : 839-842 (PMID:11062211)
- 17) Kozawa, O. et al : Antimicrob Agents Chemother. 1998 ; 42(6) : 1433-1436 (PMID:9624490)
- 18) 各種感染症に対する biapenem の臨床的検討 (腎機能障害患者における血漿中濃度) (2001 年 10 月 2 日承認、申請資料概要へ. 3. (2) .1)) (社内資料)
- 19) 青木信樹ほか：Chemotherapy. 1994 ; 42 (S-4) : 350-364
- 20) 厚生省薬務局 医薬品副作用情報 No. 137 : 2, 1996
- 21) 柴富志治ほか：日本化学療法学会雑誌. 1994 ; 42(S-4) : 216-228
- 22) 原田 寧ほか：日本化学療法学会雑誌. 1994 ; 42(S-4) : 121-129
- 23) 増田達樹ほか：日本化学療法学会雑誌. 1994 ; 42(S-4) : 130-155
- 24) 増田達樹ほか：日本化学療法学会雑誌. 1994 ; 42(S-4) : 156-177
- 25) 原田 寧ほか：日本化学療法学会雑誌. 1994 ; 42(S-4) : 178-196
- 26) 増田達樹ほか：日本化学療法学会雑誌. 1994 ; 42(S-4) : 197-209

### 2. その他の参考文献

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

該当しない

### 2. 海外における臨床支援情報

該当しない

## 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) 粉碎

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

### 配合変化試験

市販の注射剤及び補液の配合変化について、それぞれ57及び17試験実施した。それらの薬剤の品名、製造販売元及び配合量などについては試験結果表に記載した。なお、薬剤の品名及び製造販売元は2023年6月現在の名称等で記載した。

#### (1) 配合方法

##### < 補液類との配合 >

I-①オメガシン 300mg（力価）を生理食塩液 15mL で溶解した溶液を各種補液に加えて混合した。

I-②各種補液の一部でオメガシン 300mg（力価）を溶解し、この溶液を補液に戻して混合した。

I-③オメガシン 300mg（力価）を生理食塩液 100mL で溶解した溶液を各種補液に加えて混合した。

##### < 他薬剤との配合 >

II-①オメガシン 300mg（力価）を注射用水 15mL で溶解した溶液を各種注射剤と混合した。

II-②オメガシン 300mg（力価）を注射用水 15mL で溶解した溶液と各種注射剤を、各種補液に加えて混合した。

II-③オメガシン 300mg（力価）を生理食塩液 50mL で溶解した溶液と、各種注射剤を生理食塩液で溶解した溶液を混合した。

II-④各種補液の一部でオメガシン 300mg（力価）及び各種注射剤をそれぞれ溶解し、それら溶液を補液に戻して混合した。

#### (2) 保存条件

室温あるいは5℃（5℃の場合のみ各表の「配合法」にその旨記載）

#### (3) 測定項目及び測定方法

1) 外 観：色調の変化、濁り、沈殿の生成を肉眼で観察した。

2) pH：日局一般試験法「pH測定法」により測定した。

3) 残存率：配合直後の含量（HPLC法にて測定）を100%とした時の各測定時間における残存率を算出した。

#### (4) 測定時間

配合直後から60分間、120分間あるいは24時間内の任意の時間（各表の測定時間を参照）

## I. 補液類との配合変化

| 分類            | 品 名<br>(製造販売元)             | 配合量   | 配合法 | 測定項目    | 測定時間 (時間) |       |      |      |      |      |
|---------------|----------------------------|-------|-----|---------|-----------|-------|------|------|------|------|
|               |                            |       |     |         | 配合直後      | 1     | 2    | 3    | 6    | 24   |
| 血液<br>代用<br>剤 | EL-3 号輸液<br>(エイワイファーマ)     | 500mL | I-① | 外観      | 無色澄明      | (-)   | (-)  | (-)  | (-)  | (-)  |
|               |                            |       |     | pH      | 5.47      | 5.47  | 5.46 | 5.47 | 5.48 | 5.47 |
|               |                            |       |     | 残存率 (%) | 100       | 99.3  | 98.9 | 98.3 | 97.5 | 90.4 |
|               | 大塚生食注<br>(大塚製薬工場)          | 100mL | I-① | 外観      | 無色澄明      | (-)   | (-)  | (-)  | (-)  | 微黄色  |
|               |                            |       |     | pH      | 5.37      | 4.97  | 4.95 | 4.89 | 4.90 | 4.60 |
|               |                            |       |     | 残存率 (%) | 100       | 99.4  | 99.1 | 98.5 | 98.0 | 91.3 |
|               | 大塚生食注<br>(大塚製薬工場)          | 500mL | I-① | 外観      | 無色澄明      | (-)   | (-)  | (-)  | (-)  | (-)  |
|               |                            |       |     | pH      | 5.66      | 5.39  | 5.38 | 5.32 | 5.20 | 4.80 |
|               |                            |       |     | 残存率 (%) | 100       | 99.7  | 99.4 | 98.5 | 98.9 | 93.0 |
|               | ソリタ - T1 号輸液<br>(エイワイファーマ) | 500mL | I-② | 外観      | 無色澄明      | (-)   | (-)  | (-)  | (-)  | (-)  |
|               |                            |       |     | pH      | 5.15      | 5.15  | 5.15 | 5.15 | 5.13 | 5.11 |
|               |                            |       |     | 残存率 (%) | 100       | 99.9  | 99.9 | 99.6 | 97.9 | 85.3 |
|               | ソリタ - T2 号輸液<br>(エイワイファーマ) | 500mL | I-② | 外観      | 無色澄明      | (-)   | (-)  | (-)  | (-)  | (-)  |
|               |                            |       |     | pH      | 4.92      | 4.92  | 4.90 | 4.81 | 4.81 | 4.89 |
|               |                            |       |     | 残存率 (%) | 100       | 99.5  | 99.0 | 98.5 | 93.3 | 90.5 |
|               | ソリタ-T3 号輸液<br>(エイワイファーマ)   | 500mL | I-① | 外観      | 無色澄明      | (-)   | (-)  | (-)  | (-)  | (-)  |
|               |                            |       |     | pH      | 5.11      | 5.11  | 5.11 | 5.11 | 5.11 | 5.11 |
|               |                            |       |     | 残存率 (%) | 100       | 98.9  | 98.3 | 98.0 | 96.0 | 83.8 |
|               | ソリタ - T3 号輸液<br>(エイワイファーマ) | 500mL | I-② | 外観      | 無色澄明      | (-)   | (-)  | (-)  | (-)  | (-)  |
|               |                            |       |     | pH      | 5.12      | 5.13  | 5.12 | 5.12 | 5.12 | 5.12 |
|               |                            |       |     | 残存率 (%) | 100       | 99.3  | 98.4 | 98.1 | 97.2 | 90.0 |
|               | ソリタ - T4 号輸液<br>(エイワイファーマ) | 500mL | I-② | 外観      | 無色澄明      | (-)   | (-)  | (-)  | (-)  | (-)  |
|               |                            |       |     | pH      | 5.13      | 5.13  | 5.09 | 5.08 | 5.01 | 5.08 |
|               |                            |       |     | 残存率 (%) | 100       | 99.5  | 99.0 | 98.6 | 96.8 | 91.4 |
|               | フィジオゾール 3 号輸液<br>(大塚製薬工場)  | 500mL | I-① | 外観      | 無色澄明      | (-)   | (-)  | (-)  | (-)  | (-)  |
|               |                            |       |     | pH      | 4.55      | 4.55  | 4.55 | 4.55 | 4.58 | 4.56 |
|               |                            |       |     | 残存率 (%) | 100       | 98.9  | 98.1 | 95.6 | 93.8 | 82.5 |
|               | フィジオ 70 輸液<br>(大塚製薬工場)     | 250mL | I-② | 外観      | 無色澄明      | (-)   | (-)  | (-)  |      | (-)  |
|               |                            |       |     | pH      | 5.02      | 5.03  | 4.99 | 5.00 |      | 5.01 |
|               |                            |       |     | 残存率 (%) | 100       | 100.3 | 99.9 | 99.3 |      | 93.9 |
|               | ラクテック注<br>(大塚製薬工場)         | 500mL | I-② | 外観      | 無色澄明      | (-)   | (-)  | (-)  | (-)  | (-)  |
|               |                            |       |     | pH      | 6.66      | 6.46  | 6.36 | 6.30 | 6.19 | 6.12 |
|               |                            |       |     | 残存率 (%) | 100       | 98.8  | 97.8 | 97.2 | 96.5 | 91.0 |
|               | ラクテック G 輸液<br>(大塚製薬工場)     | 250mL | I-② | 外観      | 無色澄明      | (-)   | (-)  | (-)  | (-)  | (-)  |
|               |                            |       |     | pH      | 6.48      | 6.29  | 6.21 | 6.21 | 6.12 | 5.88 |
|               |                            |       |     | 残存率 (%) | 100       | 99.4  | 98.8 | 99.1 | 98.4 | 89.5 |
|               | ラクテック G 輸液<br>(大塚製薬工場)     | 500mL | I-② | 外観      | 無色澄明      | (-)   | (-)  | (-)  | (-)  | (-)  |
|               |                            |       |     | pH      | 6.51      | 6.35  | 6.31 | 6.29 | 6.24 | 6.05 |
|               |                            |       |     | 残存率 (%) | 100       | 99.4  | 98.8 | 98.5 | 96.9 | 88.1 |
|               | リンゲル液「オーツカ」<br>(大塚製薬工場)    | 500mL | I-① | 外観      | 無色澄明      | (-)   | (-)  | (-)  | (-)  | (-)  |
|               |                            |       |     | pH      | 5.89      | 5.23  | 5.26 | 5.22 | 5.18 | 4.92 |
|               |                            |       |     | 残存率 (%) | 100       | 98.9  | 98.7 | 99.4 | 98.2 | 92.1 |
| 糖<br>類<br>剤   | 大塚糖液 5%<br>(大塚製薬工場)        | 100mL | I-① | 外観      | 無色澄明      | (-)   | (-)  | (-)  | (-)  | 微黄色  |
|               |                            |       |     | pH      | 4.96      | 4.79  | 4.78 | 4.77 | 4.74 | 4.55 |
|               |                            |       |     | 残存率 (%) | 100       | 99.9  | 99.2 | 98.6 | 97.7 | 89.5 |
|               | 大塚糖液 5%<br>(大塚製薬工場)        | 500mL | I-① | 外観      | 無色澄明      | (-)   | (-)  | (-)  | (-)  | (-)  |
|               |                            |       |     | pH      | 4.66      | 4.71  | 4.65 | 4.65 | 4.59 | 4.56 |
|               |                            |       |     | 残存率 (%) | 100       | 99.8  | 99.2 | 98.7 | 96.9 | 89.9 |
|               | キリット注 5%<br>(大塚製薬工場)       | 500mL | I-① | 外観      | 無色澄明      | (-)   | (-)  | (-)  | (-)  | (-)  |
|               |                            |       |     | pH      | 5.65      | 5.89  | 5.85 | 5.60 | 5.61 | 4.92 |
|               |                            |       |     | 残存率 (%) | 100       | 99.6  | 99.0 | 98.7 | 98.2 | 93.1 |

## Ⅱ. 他薬剤との配合変化：2 剤配合

| 分類     | 品 名<br>(製造販売元)                       | 配合量                  | 配合法 | 測定項目    | 測定時間 (時間) |       |       |       |      |      |
|--------|--------------------------------------|----------------------|-----|---------|-----------|-------|-------|-------|------|------|
|        |                                      |                      |     |         | 配合直後      | 1     | 2     | 3     | 6    | 24   |
| 抗生物質製剤 | スルペラゾン静注用 1g<br>(ファイザー)              | 1g/<br>D. W. 10mL    | Ⅱ-① | 外観      | 無色澄明      | (-)   | 微黄色   | 微黄色   | 微黄色  | 淡黄色  |
|        |                                      |                      |     | pH      | 5.17      | 5.10  | 5.00  | 4.87  | 4.58 | 4.35 |
|        |                                      |                      |     | 残存率 (%) | 100       | 102.6 | 99.0  | 98.5  | 95.9 | 84.9 |
|        | セファメジン $\alpha$ 注射用 1g<br>(LTL ファーマ) | 1g/<br>D. W. 10mL    | Ⅱ-① | 外観      | 無色澄明      | (-)   | (-)   | (-)   | 微黄色  | 淡黄色  |
|        |                                      |                      |     | pH      | 5.29      | 5.23  | 5.19  | 5.16  | 4.94 | 4.80 |
|        |                                      |                      |     | 残存率 (%) | 100       | 98.8  | 98.6  | 97.5  | 96.6 | 86.1 |
|        | ダラシン S 注射液 600mg<br>(ファイザー)          | 600mg/4mL            | Ⅱ-① | 外観      | 無色澄明      | (-)   | (-)   | (-)   | (-)  | 微黄色  |
|        |                                      |                      |     | pH      | 6.52      | 6.52  | 6.53  | 6.52  | 6.51 | 6.45 |
|        |                                      |                      |     | 残存率 (%) | 100       | 95.2  | 94.4  | 94.3  | 91.9 | 86.4 |
|        | チエナム点滴静注用 0.5g<br>(MSD)              | 0.5g/<br>sal. 100mL  | Ⅱ-① | 外観      | 無色澄明      | (-)   | (-)   | (-)   | (-)  | 淡黄色  |
|        |                                      |                      |     | pH      | 7.18      | 7.04  | 6.97  | 6.93  | 6.72 | 5.60 |
|        |                                      |                      |     | 残存率 (%) | 100       | 100.6 | 99.4  | 99.4  | 98.1 | 92.9 |
|        | ハベカシン注射液 100mg<br>(Meiji Seika ファルマ) | 100mg/2mL            | Ⅱ-① | 外観      | 無色澄明      | (-)   | (-)   | (-)   | (-)  | 橙黄色  |
|        |                                      |                      |     | pH      | 6.68      | 6.65  | 6.53  | 6.47  | 6.25 | 5.42 |
|        |                                      |                      |     | 残存率 (%) | 100       | 98.8  | 96.4  | 93.6  | 88.3 | 78.9 |
|        | 塩酸バンコマイシン点滴静注用 0.5g<br>(大蔵製薬)        | 0.5g/<br>D. W. 10mL  | Ⅱ-① | 外観      | 無色澄明      | (-)   | 微黄色   | 微黄色   | 微黄色  | 淡黄色  |
|        |                                      |                      |     | pH      | 4.10      | 4.13  | 4.17  | 4.21  | 4.28 | 4.46 |
|        |                                      |                      |     | 残存率 (%) | 100       | 100.4 | 98.4  | 96.4  | 92.6 | 75.8 |
|        | パンスポリン静注用 1g<br>(武田テバ薬品)             | 1g/<br>D. W. 20mL    | Ⅱ-① | 外観      | 微黄色       | (-)   | (-)   | (-)   | (-)  | 黄色   |
|        |                                      |                      |     | pH      | 6.39      | 6.40  | 6.42  | 6.45  | 6.44 | 6.40 |
|        |                                      |                      |     | 残存率 (%) | 100       | 98.1  | 100.4 | 97.5  | 95.5 | 86.8 |
|        | フルマリン静注用 1g<br>(塩野義製薬)               | 1g/<br>D. W. 10mL    | Ⅱ-① | 外観      | 微黄色       | (-)   | (-)   | (-)   | (-)  | 淡黄色  |
|        |                                      |                      |     | pH      | 4.98      | 5.18  | 5.36  | 5.37  | 5.33 | 5.24 |
|        |                                      |                      |     | 残存率 (%) | 100       | 98.5  | 98.3  | 97.6  | 96.1 | 88.5 |
|        | ペントシリン静注用 1g パック<br>(富士フィルム富山化学)     | 1g/<br>D. W. 20mL    | Ⅱ-① | 外観      | 無色澄明      | (-)   | (-)   | (-)   | (-)  | 微黄色  |
|        |                                      |                      |     | pH      | 5.40      | 5.30  | 5.25  | 5.20  | 5.09 | 4.88 |
|        |                                      |                      |     | 残存率 (%) | 100       | 100.3 | 99.7  | 99.0  | 98.5 | 87.9 |
|        | ミノマイシン点滴静注用 100mg<br>(ファイザー)         | 100mg/<br>D. W. 5mL  | Ⅱ-① | 外観      | 黄色        | (-)   | (-)   | (-)   | (-)  | (-)  |
|        |                                      |                      |     | pH      | 3.71      | 3.72  | 3.76  | 3.78  | 3.62 | 3.94 |
|        |                                      |                      |     | 残存率 (%) | 100       | 92.1  | 86.4  | 83.1  | 70.8 | 37.7 |
|        | メイセリン静注用 1g<br>(Meiji Seika ファルマ)    | 1g/<br>D. W. 20mL    | Ⅱ-① | 外観      | 無色澄明      | (-)   | 微黄色   | 微黄色   | 淡黄色  | 黄色   |
|        |                                      |                      |     | pH      | 5.20      | 5.01  | 4.89  | 4.81  | 4.65 | 4.35 |
|        |                                      |                      |     | 残存率 (%) | 100       | 99.9  | 99.5  | 98.6  | 94.5 | 72.6 |
|        | ジフルカン静注液 100mg<br>(ファイザー)            | 100mg/50mL           | Ⅱ-① | 外観      | 無色澄明      | (-)   | (-)   | (-)   | (-)  | 微黄色  |
|        |                                      |                      |     | pH      | 5.34      | 5.16  | 5.05  | 4.99  | 4.76 | 4.57 |
|        |                                      |                      |     | 残存率 (%) | 100       | 100.4 | 99.3  | 98.6  | 97.5 | 89.4 |
| 抗ウイルス剤 | ゾビラックス点滴静注用 250<br>(グラクソ・スミスクライン)    | 250mg/<br>D. W. 10mL | Ⅱ-① | 外観      | 無色澄明      | 白沈    | 白沈    | 白沈    | 白沈   | 白沈   |
|        |                                      |                      |     | pH      | 10.05     | 9.84  | 9.69  | 9.55  | 9.34 | 8.53 |
|        |                                      |                      |     | 残存率 (%) | 100       | 41.2  |       |       |      |      |
| 抗悪性腫瘍剤 | アドリアシン注用 10<br>(サンドファーマ)             | 10mg/<br>D. W. 5mL   | Ⅱ-① | 外観      | 橙赤色       | (-)   | (-)   | (-)   | (-)  | (-)  |
|        |                                      |                      |     | pH      | 5.54      | 5.36  | 5.27  | 5.22  | 5.08 | 4.92 |
|        |                                      |                      |     | 残存率 (%) | 100       | 101.3 | 100.1 | 100.0 | 98.3 | 88.0 |
|        | ノバントロン注 20mg<br>(あすか製薬)              | 20mg/10mL            | Ⅱ-① | 外観      | 暗青色       | (-)   | (-)   | (-)   | (-)  | (-)  |
|        |                                      |                      |     | pH      | 4.52      | 4.51  | 4.54  | 4.55  | 4.59 | 4.64 |
|        |                                      |                      |     | 残存率 (%) | 100       | 99.1  | 96.1  | 96.8  | 92.2 | 77.4 |
|        | パラプラチン注射液 450mg<br>(クリニジェン)          | 450mg/45mL           | Ⅱ-① | 外観      | 無色澄明      | (-)   | (-)   | (-)   | (-)  | 淡黄色  |
|        |                                      |                      |     | pH      | 5.46      | 5.19  | 5.10  | 4.99  | 4.79 | 4.58 |
|        |                                      |                      |     | 残存率 (%) | 100       | 98.7  | 98.1  | 97.3  | 96.5 | 85.5 |

表中略号 sal. : 生理食塩液、D. W. : 注射用水

## Ⅱ. 他薬剤との配合変化：2 剤配合（つづき）

| 分類      | 品 名<br>(製造販売元)               | 配合量                 | 配合法 | 測定項目   | 測定時間（時間） |      |      |      |      |      |
|---------|------------------------------|---------------------|-----|--------|----------|------|------|------|------|------|
|         |                              |                     |     |        | 配合直後     | 1    | 2    | 3    | 6    | 24   |
| 抗悪性腫瘍剤  | 注射用メソトレキセート 50mg<br>(ファイザー)  | 50mg/<br>D. W. 2mL  | Ⅱ-① | 外観     | 黄色       | (-)  | (-)  | (-)  | (-)  | (-)  |
|         |                              |                     |     | pH     | 7.11     | 6.91 | 6.77 | 6.67 | 6.46 | 5.93 |
|         |                              |                     |     | 残存率(%) | 100      | 99.6 | 98.8 | 98.6 | 97.9 | 91.6 |
|         | 注射用メソトレキセート 50mg<br>(ファイザー)  | 50mg/<br>sal. 20mL  | Ⅱ-① | 外観     | 黄色       | (-)  | (-)  | (-)  | (-)  | (-)  |
|         |                              |                     |     | pH     | 6.66     | 6.63 | 6.56 | 6.49 | 6.37 | 5.75 |
|         |                              |                     |     | 残存率(%) | 100      | 99.7 | 98.9 | 98.8 | 95.4 | 92.2 |
| 循環器官用薬  | イノバン注 100mg<br>(協和キリン)       | 100mg/5mL           | Ⅱ-① | 外観     | 無色澄明     | (-)  | (-)  | (-)  | 微黄色  | 淡橙黄色 |
|         |                              |                     |     | pH     | 5.18     | 5.01 | 4.95 | 4.88 | 4.72 | 4.56 |
|         |                              |                     |     | 残存率(%) | 100      | 98.4 | 98.0 | 97.3 | 94.7 | 79.7 |
|         | ドブトレックス注射液 100mg<br>(共和薬品工業) | 100mg/5mL           | Ⅱ-① | 外観     | 無色澄明     | 微黄色  | 微黄色  | 微黄色  | 淡黄色  | 橙黄色  |
|         |                              |                     |     | pH     | 4.74     | 4.63 | 4.60 | 4.61 | 4.55 | 4.54 |
|         |                              |                     |     | 残存率(%) | 100      | 99.5 | 97.4 | 97.7 | 94.2 | 79.2 |
|         | ラシックス注 100mg<br>(サノフィ)       | 100mg/10mL          | Ⅱ-① | 外観     | 無色澄明     | (-)  | (-)  | (-)  | (-)  | 微黄色  |
|         |                              |                     |     | pH     | 8.00     | 6.35 | 6.08 | 5.86 | 5.58 | 5.16 |
|         |                              |                     |     | 残存率(%) | 100      | 98.1 | 99.4 | 98.5 | 96.6 | 89.2 |
| ビタミン剤   | ネオラミン・スリービー液(静注用)<br>(日本化薬)  | 10mL                | Ⅱ-① | 外観     | 淡紅色      | (-)  | (-)  | (-)  | 淡黄紅色 | 黄紅色  |
|         |                              |                     |     | pH     | 3.97     | 3.99 | 4.00 | 4.04 | 4.05 | 4.20 |
|         |                              |                     |     | 残存率(%) | 100      | 96.9 | 94.7 | 93.5 | 88.5 | 62.2 |
|         | ビタメジン静注用<br>(アルフレッサファーマ)     | 1 瓶/<br>D. W. 20mL  | Ⅱ-① | 外観     | 淡赤色      | (-)  | (-)  | (-)  | (-)  | 淡黄赤色 |
|         |                              |                     |     | pH     | 4.62     | 4.63 | 4.63 | 4.63 | 4.62 | 4.58 |
|         |                              |                     |     | 残存率(%) | 100      | 97.6 | 97.3 | 96.3 | 93.6 | 79.9 |
|         | タガメット注射液 200mg<br>(住友ファーマ)   | 10%/2mL             | Ⅱ-① | 外観     | 無色澄明     | (-)  | (-)  | (-)  | (-)  | 微黄色  |
|         |                              |                     |     | pH     | 5.63     | 5.70 | 5.69 | 5.69 | 5.64 | 5.37 |
|         |                              |                     |     | 残存率(%) | 100      | 98.8 | 98.4 | 98.6 | 97.4 | 92.5 |
|         | プリンペラン注射液 10mg<br>(日医工)      | 10mg/2mL            | Ⅱ-① | 外観     | 無色澄明     | (-)  | (-)  | (-)  | 微黄色  | 黄色   |
|         |                              |                     |     | pH     | 5.08     | 4.96 | 4.90 | 4.84 | 4.79 | 4.67 |
|         |                              |                     |     | 残存率(%) | 100      | 99.5 | 99.0 | 98.2 | 96.7 | 84.3 |
| 副腎ホルモン剤 | 水溶性ハイドロコトン注射液 500mg<br>(日医工) | 500mg/10mL          | Ⅱ-① | 外観     | 無色澄明     | (-)  | (-)  | (-)  | (-)  | 微黄色  |
|         |                              |                     |     | pH     | 7.98     | 7.91 | 7.86 | 7.75 | 7.62 | 7.20 |
|         |                              |                     |     | 残存率(%) | 100      | 96.5 | 92.1 | 89.3 | 80.5 | 41.1 |
|         | 水溶性ブレドニン 50mg<br>(シオノギファーマ)  | 50mg/<br>D. W. 5mL  | Ⅱ-① | 外観     | 無色澄明     | (-)  | (-)  | (-)  | (-)  | 微黄色  |
|         |                              |                     |     | pH     | 6.87     | 6.86 | 6.86 | 6.82 | 6.65 | 5.89 |
|         |                              |                     |     | 残存率(%) | 100      | 99.3 | 99.1 | 98.3 | 97.9 | 90.0 |
| 代謝性医薬品  | アデホス-L コーワ注 40mg<br>(興和)     | 40mg/2mL            | Ⅱ-① | 外観     | 無色澄明     | (-)  | (-)  | (-)  | (-)  | 淡黄色  |
|         |                              |                     |     | pH     | 8.94     | 8.70 | 8.29 | 8.00 | 7.42 | 6.48 |
|         |                              |                     |     | 残存率(%) | 100      | 92.3 | 86.1 | 84.8 | 82.5 | 76.2 |
|         | 注射用エフオーワイ 500<br>(丸石製薬)      | 500mg/<br>D. W. 5mL | Ⅱ-① | 外観     | 無色澄明     | (-)  | 微黄色  | 微黄色  | 微黄色  | 黄色   |
|         |                              |                     |     | pH     | 5.60     | 5.51 | 5.42 | 5.35 | 5.45 | 5.10 |
|         |                              |                     |     | 残存率(%) | 100      | 98.7 | 99.6 | 97.6 | 96.5 | 88.3 |

表中略号 sal. : 生理食塩液、D. W. : 注射用水

## Ⅱ. 他薬剤との配合変化：2 剤配合（つづき）

| 分類    | 品 名<br>(製造販売元)                        | 配合量                   | 配合法 | 測定項目   | 測定時間（時間） |      |       |      |      |      |
|-------|---------------------------------------|-----------------------|-----|--------|----------|------|-------|------|------|------|
|       |                                       |                       |     |        | 配合直後     | 1    | 2     | 3    | 6    | 24   |
| 血液製剤類 | 献血ベニロン - I 静注用 2500mg<br>(KM バイオロジクス) | 2500mg/<br>D. W. 50mL | Ⅱ-① | 外観     | 無色澄明     | (-)  | (-)   | (-)  | (-)  | (-)  |
|       |                                       |                       |     | pH     | 7.10     | 7.05 | 7.02  | 6.99 | 6.85 | 6.43 |
|       |                                       |                       |     | 残存率(%) | 100      | 98.0 | 100.2 | 96.1 | 94.0 | 82.9 |
| 無機質製剤 | アスパラカリウム注 10mEq<br>(ニプロ ES ファーマ)      | 17.12%/10mL           | Ⅱ-① | 外観     | 無色澄明     | (-)  | (-)   | (-)  | (-)  | 微黄色  |
|       |                                       |                       |     | pH     | 6.78     | 6.72 | 6.66  | 6.59 | 6.44 | 5.93 |
|       |                                       |                       |     | 残存率(%) | 100      | 99.4 | 98.0  | 98.0 | 95.5 | 86.0 |
| 麻酔前投薬 | ソセゴン注射液 30mg<br>(丸石製薬)                | 30mg/1mL              | Ⅱ-① | 外観     | 無色澄明     | 微黄色  | 微黄色   | 微黄色  | 淡黄色  | 黄色   |
|       |                                       |                       |     | pH     | 4.48     | 4.49 | 4.50  | 4.54 | 4.56 | 4.64 |
|       |                                       |                       |     | 残存率(%) | 100      | 98.2 | 97.3  | 96.6 | 93.9 | 79.4 |
| 肝疾患用剤 | 強力ネオミノファーゲンシー静注 20mL<br>(ミノファーゲン製薬)   | 20mL                  | Ⅱ-① | 外観     | 無色澄明     | (-)  | (-)   | (-)  | (-)  | 淡黄色  |
|       |                                       |                       |     | pH     | 6.38     | 6.01 | 5.74  | 5.59 | 5.29 | 4.85 |
|       |                                       |                       |     | 残存率(%) | 100      | 95.3 | 93.9  | 92.5 | 90.6 | 77.7 |

表中略号 D. W. : 注射用水

(測定時間：60 分間以内)

| 分類  | 品 名<br>(製造販売元)          | 配合量        | 配合法 | 測定項目   | 測定時間（分） |      |      |      |      |      |
|-----|-------------------------|------------|-----|--------|---------|------|------|------|------|------|
|     |                         |            |     |        | 配合直後    | 5    | 15   | 30   | 45   | 60   |
| 強心剤 | ネオフィリン注 250mg<br>(エーザイ) | 250mg/10mL | Ⅱ-① | 外観     | 無色澄明    | (-)  | (-)  | (-)  | (-)  | (-)  |
|     |                         |            |     | pH     | 9.10    | 9.00 | 9.03 | 9.03 | 9.03 | 9.03 |
|     |                         |            |     | 残存率(%) | 100     | 80.8 | 62.5 | 47.1 | 38.9 | 33.2 |

## II. 他薬剤との配合変化：2 剤配合＋補液

| 分類                         | 品 名<br>(製造販売元)                                | 配合量                           | 配合法          | 測定項目   | 測定時間 (時間) |       |       |       |      |      |
|----------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------|--------------|--------|-----------|-------|-------|-------|------|------|
|                            |                                               |                               |              |        | 配合直後      | 1     | 2     | 3     | 6    | 24   |
| 抗<br>生<br>物<br>質<br>製<br>剤 | アミカシン硫酸塩注射液 200mg「日医工」<br>(日医工)<br>+sal.      | 200mg/2mL<br>50mL             | II-③         | 外観     | 無色澄明      | (-)   | (-)   | (-)   | (-)  | (-)  |
|                            |                                               |                               |              | pH     | 6.60      | 6.53  | 6.49  | 6.46  | 6.41 | 6.27 |
|                            |                                               |                               |              | 残存率(%) | 100       | 99.0  | 99.4  | 99.0  | 96.8 | 90.5 |
|                            | アミカシン硫酸塩注射液 200mg「日医工」<br>(日医工)<br>+sal.      | 200mg/2mL<br>50mL             | II-③<br>(5℃) | 外観     | 無色澄明      | (-)   | (-)   | (-)   | (-)  | (-)  |
|                            |                                               |                               |              | pH     | 6.60      | 6.53  | 6.46  | 6.46  | 6.46 | 6.47 |
|                            |                                               |                               |              | 残存率(%) | 100       | 100   | 99.2  | 99.5  | 99.1 | 96.0 |
|                            | 注射用タゴシッド 200mg<br>(サノフィ)<br>+sal.             | 200mg<br>100mL                | II-③*        | 外観     | 無色澄明      | 微黄色   | (-)   | (-)   | (-)  | (-)  |
|                            |                                               |                               |              | pH     | 7.25      | 7.15  | 7.03  | 6.94  | 6.80 | 6.37 |
|                            |                                               |                               |              | 残存率(%) | 100       | 98.0  | 97.6  | 95.1  | 94.7 | 91.1 |
|                            | トブラシン注 60mg<br>(東和薬品)<br>+sal.                | 60mg/1.5mL<br>50mL            | II-③         | 外観     | 無色澄明      | (-)   | (-)   | (-)   | (-)  | (-)  |
|                            |                                               |                               |              | pH     | 5.69      | 5.64  | 5.59  | 5.53  | 5.42 | 5.12 |
|                            |                                               |                               |              | 残存率(%) | 100       | 99.6  | 99.2  | 99.5  | 97.9 | 92.1 |
|                            | トブラシン注 60mg<br>(東和薬品)<br>+sal.                | 60mg/1.5mL<br>50mL            | II-③<br>(5℃) | 外観     | 無色澄明      | (-)   | (-)   | (-)   | (-)  | (-)  |
|                            |                                               |                               |              | pH     | 5.69      | 5.63  | 5.65  | 5.59  | 5.56 | 5.47 |
|                            |                                               |                               |              | 残存率(%) | 100       | 98.5  | 99.1  | 99.2  | 98.4 | 93.9 |
|                            | ハベカシン注射液 100mg<br>(Meiji Seika ファルマ)<br>+sal. | 100mg/2mL<br>100mL            | II-②         | 外観     | 無色澄明      | (-)   | (-)   | (-)   | (-)  | (-)  |
|                            |                                               |                               |              | pH     | 6.35      | 6.30  | 6.27  | 6.25  | 6.15 | 5.57 |
|                            |                                               |                               |              | 残存率(%) | 100       | 99.3  | 99.0  | 98.1  | 96.9 | 90.1 |
| 抗<br>ウ<br>ィ<br>ル<br>ス<br>剤 | ファンガード点滴用 50mg<br>(アステラス製薬)<br>+sal.          | 50mg<br>100mL                 | II-④         | 外観     | 無色澄明      | 微黄色   | (-)   | (-)   | (-)  | 淡黄色  |
|                            |                                               |                               |              | pH     | 5.42      | 5.29  | 5.18  | 5.05  | 4.95 | 4.64 |
|                            |                                               |                               |              | 残存率(%) | 100       | 101.2 | 101.1 | 100.5 | 98.0 | 92.4 |
|                            | ファンガード点滴用 50mg<br>(アステラス製薬)<br>+5%Glu.        | 50mg<br>100mL                 | II-④         | 外観     | 無色澄明      | 微黄色   | (-)   | (-)   | (-)  | 淡黄色  |
|                            |                                               |                               |              | pH     | 5.04      | 4.92  | 4.91  | 4.89  | 4.87 | 4.61 |
|                            |                                               |                               |              | 残存率(%) | 100       | 99.4  | 99.2  | 98.4  | 96.7 | 89.2 |
|                            | ミノマイシン点滴静注用 100mg<br>(ファイザー)<br>+sal.         | 100mg/<br>D. W. 5mL<br>100mL  | II-②         | 外観     | 淡黄色       | (-)   | (-)   | (-)   | (-)  | (-)  |
|                            |                                               |                               |              | pH     | 3.53      | 3.54  | 3.54  | 3.56  | 3.57 | 3.68 |
|                            |                                               |                               |              | 残存率(%) | 100       | 99.7  | 94.6  | 92.6  | 85.3 | 57.3 |
|                            | ミノマイシン点滴静注用 100mg<br>(ファイザー)<br>+sal.         | 100mg/<br>D. W. 5mL<br>500mL  | II-②         | 外観     | 微黄色       | (-)   | (-)   | (-)   | (-)  | (-)  |
|                            |                                               |                               |              | pH     | 3.77      | 3.76  | 3.76  | 3.77  | 3.76 | 3.82 |
|                            |                                               |                               |              | 残存率(%) | 100       | 98.9  | 97.6  | 96.5  | 93.0 | 74.1 |
| 抗<br>ウ<br>ィ<br>ル<br>ス<br>剤 | ゾピラックス点滴静注用 250<br>(グラクソ・スミスクライン)<br>+sal.    | 250mg/<br>D. W. 10mL<br>100mL | II-②         | 外観     | 無色澄明      | (-)   | (-)   | (-)   | (-)  | (-)  |
|                            |                                               |                               |              | pH     | 9.90      | 9.42  | 9.24  | 9.14  | 8.91 | 8.45 |
|                            |                                               |                               |              | 残存率(%) | 100       | 47.5  | 32.7  | 26.1  | 15.3 | 3.5  |
|                            | ゾピラックス点滴静注用 250<br>(グラクソ・スミスクライン)<br>+sal.    | 250mg/<br>D. W. 10mL<br>500mL | II-②         | 外観     | 無色澄明      | (-)   | (-)   | (-)   | (-)  | (-)  |
|                            |                                               |                               |              | pH     | 9.76      | 9.31  | 9.12  | 8.98  | 8.78 | 8.22 |
|                            |                                               |                               |              | 残存率(%) | 100       | 55.2  | 39.4  | 31.3  | 19.6 | 5.5  |

\*：オメガシン 300mg(力価)を生理食塩液 200mL で溶解した後、生理食塩液 80mL を加えて 100mL とした。

表中略号 sal.：生理食塩液、D.W.：注射用水、Glu.：ブドウ糖注射液

## Ⅱ. 他薬剤との配合変化：2 剤配合＋補液（つづき）

| 分類     | 品 名<br>(製造販売元)                         | 配合量        | 配合法 | 測定項目   | 測定時間（時間） |       |       |       |      |      |
|--------|----------------------------------------|------------|-----|--------|----------|-------|-------|-------|------|------|
|        |                                        |            |     |        | 配合直後     | 1     | 2     | 3     | 6    | 24   |
| ビタミン剤  | ネオラミン・スリービー液（静注用）<br>（日本化薬）<br>＋sal.   | 10mL       | Ⅱ－② | 外観     | 淡紅色      | (－)   | (－)   | (－)   | (－)  | 淡黄紅色 |
|        |                                        | 100mL      |     | pH     | 4.04     | 4.02  | 4.02  | 4.03  | 4.03 | 4.04 |
|        |                                        |            |     | 残存率(%) | 100      | 99.6  | 97.0  | 96.3  | 93.3 | 77.8 |
| 腎ホルモン剤 | 水溶性ハイドロコトロン注射液 500mg<br>（日医工）<br>＋sal. | 500mg/10mL | Ⅱ－② | 外観     | 微黄色      | (－)   | (－)   | (－)   | (－)  | (－)  |
|        |                                        | 100mL      |     | pH     | 7.82     | 7.71  | 7.64  | 7.58  | 7.46 | 7.16 |
|        |                                        |            |     | 残存率(%) | 100      | 98.3  | 96.6  | 95.2  | 92.1 | 77.5 |
| 代謝性医薬品 | アデホス－L コーワ注 40mg<br>（興和）<br>＋sal.      | 40mg/2mL   | Ⅱ－② | 外観     | 無色澄明     | (－)   | (－)   | (－)   | (－)  | (－)  |
|        |                                        | 100mL      |     | pH     | 8.89     | 8.46  | 8.08  | 7.80  | 7.22 | 6.43 |
|        |                                        |            |     | 残存率(%) | 100      | 91.6  | 88.0  | 86.9  | 84.3 | 78.2 |
|        | アデホス－L コーワ注 40mg<br>（興和）<br>＋sal.      | 40mg/2mL   | Ⅱ－② | 外観     | 無色澄明     | (－)   | (－)   | (－)   | (－)  | (－)  |
|        |                                        | 500mL      |     | pH     | 8.61     | 8.14  | 7.78  | 7.48  | 7.00 | 6.38 |
|        |                                        |            |     | 残存率(%) | 100      | 93.6  | 90.8  | 89.4  | 87.8 | 82.6 |
|        | 注射用エフオーワイ 500<br>（丸石製薬）<br>＋sal.       | 500mg      | Ⅱ－④ | 外観     | 無色澄明     | (－)   | (－)   | (－)   | (－)  |      |
|        |                                        | 500mL      |     | pH     | 6.44     | 6.35  | 6.20  | 5.81  | 5.76 |      |
|        |                                        |            |     | 残存率(%) | 100      | 100.5 | 98.6  | 99.1  | 99.9 |      |
|        | 注射用エフオーワイ 500<br>（丸石製薬）<br>＋5%Glu.     | 500mg      | Ⅱ－④ | 外観     | 無色澄明     | (－)   | (－)   | (－)   | (－)  |      |
|        |                                        | 500mL      |     | pH     | 5.17     | 5.10  | 4.94  | 4.93  | 4.95 |      |
|        |                                        |            |     | 残存率(%) | 100      | 100.9 | 100.9 | 100.2 | 99.5 |      |
|        | 注射用フサン 50<br>（日医工）<br>＋5%Glu.          | 50mg       | Ⅱ－④ | 外観     | 無色澄明     | (－)   | (－)   | (－)   | (－)  | (－)  |
|        |                                        | 100mL      |     | pH     | 4.82     | 4.67  | 4.64  | 4.62  | 4.65 | 4.56 |
|        |                                        |            |     | 残存率(%) | 100      | 99.2  | 99.2  | 98.4  | 96.9 | 90.7 |

表中略号 sal.：生理食塩液、Glu.：ブドウ糖注射液

(測定時間：60 分間以内)

| 分類      | 品 名<br>(製造販売元)                                  | 配合量                  | 配合法  | 測定項目   | 測定時間（分） |       |       |
|---------|-------------------------------------------------|----------------------|------|--------|---------|-------|-------|
|         |                                                 |                      |      |        | 配合直後    | 30    | 60    |
| 抗生物質製剤  | アミカシン硫酸塩注射液 100mg「日医工」<br>（日医工）<br>＋ソルデム 3AG 輸液 | 100mg                | Ⅱ－④  | 外観     | 無色澄明    | (－)   | (－)   |
|         |                                                 | 200mL                |      | pH     | 6.14    | 6.08  | 6.08  |
|         |                                                 |                      |      | 残存率(%) | 100     | 100   | 99.7  |
|         | アミカシン硫酸塩注射液 100mg「日医工」<br>（日医工）<br>＋ソルデム 3AG 輸液 | 100mg                | Ⅱ－④  | 外観     | 無色澄明    | (－)   | (－)   |
|         |                                                 | 500mL                |      | pH     | 5.94    | 5.92  | 5.93  |
|         |                                                 |                      |      | 残存率(%) | 100     | 99.6  | 99.1  |
| 血液・体液用剤 | グラン注射液 75<br>（協和キリン）<br>＋sal.                   | 75 $\mu$ g/<br>0.3mL | Ⅱ－③* | 外観     | 無色澄明    | (－)   | (－)   |
|         |                                                 | 10mL                 |      | pH     | 5.48    | 5.10  | 5.04  |
|         |                                                 |                      |      | 残存率(%) | 100     | 100.5 | 100.3 |
|         | ノイトロジン注 100 $\mu$ g<br>（中外製薬）<br>＋sal.          | 100 $\mu$ g          | Ⅱ－③* | 外観     | 無色澄明    | (－)   | (－)   |
|         |                                                 | 10mL                 |      | pH     | 5.56    | 5.47  | 5.41  |
|         |                                                 |                      |      | 残存率(%) | 100     | 99.5  | 99.8  |

\*：オメガシン 300mg(力価)を生理食塩液 20mL で溶解した後、生理食塩液 80mL を加えて 100mL とした。

表中略号 sal.：生理食塩液



製造販売元

**Meiji Seika ファルマ株式会社**

東京都中央区京橋 2 - 4 - 16

IFOM009214