

薬事・食品衛生審議会
医薬品第二部
議事第二次会第

[審議事項]

議題1 医薬品フィニバックス点滴用0.25g及び同キット点滴用0.25gの製造販売承認事項一部変更承認の可否及び再審査期間の指定について

[報告事項]

議題1 医薬品ハーセプチン注射用60及び同注射用150の製造販売承認事項一部変更承認について

議題2 医薬品メロペン点滴用バイアル0.25g、同点滴用バイアル0.5g及び同点滴用キット0.5gの製造販売承認事項一部変更承認について

議題3 医療用医薬品の再審査結果について

平成 23 年 2 月 25 日医薬品第二部会審議品目・報告品目

販 売 名 (会 社 名)	製造・輸入 ・製販別	承認・ 一変別	成 分 名 (下線:新有効成分)	備 考	再審査 期間	毒・劇薬等
<審議品目>						
1 フィニバックス点滴用0.25g 同 キット点滴用0.25g (塩野義製薬(株))	製 販 製 販	一 変 一 変	ドリペネム水和物	高用量(1g×3回/日)での 使用を可能とする新用量医薬 品	4年	原体:非該当 (済) 製剤:非該当 (済)
<報告品目>						
2 ハーセプチン注射用60 同 注射用150 (中外製薬(株))	製 販 製 販	一 変 一 変	トラスツズマブ(遺伝 子組換え)	HER2過剰発現が確認され た治癒切除不能な進行・再発の 胃癌の効能・効果を追加とする 新効能・新用量医薬品 【優先審査】	残 余 期 間 (平成 23年4 月3日 まで)	原体:非該当 (済) 製剤:非該当 (済) 生物由来製品 (済)
3 メロペン点滴用バイアル0.25g 同 点滴用バイアル0.5g 同 点滴用キット0.5g (大日本住友製薬(株))	製 販 製 販 製 販	一 変 一 変 一 変	メロペネム水和物	一般感染症の重症・難治性感 染症に対する、一日最大用量の変 更を追加する新用量医薬品	残 余 期 間 (平成 26年1 月19日 まで)	原体:非該当 (済) 製剤:非該当 (済)

平成23年2月25日 医薬品第二部会 報告品目(再審査結果)

番号	販売名	申請者名	一般名又は有効成分名	再審査に係る効能・効果	再審査期間	承認年月日
1	ダラシンTゲル1%	佐藤製薬(株)	クリンダマイシンリン酸エステル	<適応菌種> クリンダマイシンに感性のブドウ球菌属、アクネ菌 <適応症> ざ瘡(化膿性炎症を伴うもの)	6年	平成14年7月5日
2	ピラミューン錠200	日本ベーリンガーインゲルハイム(株)	ネビラピン	HIV-1感染症	10年	平成10年11月27日

(新聞発表用)

1	販 売 名	ハーセプチン注射用 60 ハーセプチン注射用 150
2	一 般 名	トラスツズマブ (遺伝子組換え)
3	申 請 者 名	中外製薬株式会社
4	成 分 ・ 含 量	ハーセプチン注射用 60 : 1バイアル中にトラスツズマブ (遺伝子組換え) 60 mg を含有 ハーセプチン注射用 150 : 1バイアル中にトラスツズマブ (遺伝子組換え) 150 mg を含有
5	用 法 ・ 用 量	<u>HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌には A 法を使用する。HER2 過剰発現が確認された乳癌における術後補助化学療法には B 法を使用する。HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌には他の抗悪性腫瘍剤との併用で B 法を使用する。</u> A 法 : 通常, 成人に対して 1 日 1 回, トラスツズマブとして初回投与時には 4 mg/kg (体重) を, 2 回目以降は 2 mg/kg を 90 分以上かけて 1 週間間隔で点滴静注する。 B 法 : 通常, 成人に対して 1 日 1 回, トラスツズマブとして初回投与時には 8 mg/kg (体重) を, 2 回目以降は 6 mg/kg を 90 分以上かけて 3 週間間隔で点滴静注する。 <u>なお, 初回投与の忍容性が良好であれば, 2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。</u> <p style="text-align: right;">(下線部は今回追加・変更)</p>
6	効 能 ・ 効 果	○HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌 ○HER2 過剰発現が確認された乳癌における術後補助化学療法 ○HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌 <p style="text-align: right;">(下線部は今回追加)</p>

抗HER2⁽²⁾ヒト化モノクローナル抗体 抗悪性腫瘍剤

ハーセプチン[®]注射用60

ハーセプチン[®]注射用150

HERCEPTIN[®]

トラスツズマブ(遺伝子組換え)製剤

	注射用60	注射用150
承認番号	21600AMY00065	21300AMY00128
薬価収載	2004年6月	2001年6月
販売開始	2004年8月	2001年6月
効能追加	XXXX年X月	XXXX年X月

規制区分：生物由来製品

処方せん医薬品⁽²⁾

貯法：2～8℃に保存すること

使用期限：3年(外箱に表示の使用期限内に使用すること)



【警告】

- 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては、本剤及び各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- 心不全等の重篤な心障害があらわれ、死亡に至った例も報告されているので、必ず本剤投与開始前には、患者の心機能を確認すること。また、本剤投与中は適宜心機能検査(心エコー等)を行い患者の状態(左室駆出率(LVEF)の変動を含む)を十分に観察すること。特に以下の患者については、心機能検査(心エコー等)を頻回に行うこと(【原則禁忌】、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照)。
 - アントラサイクリン系薬剤を投与中の患者又はその前治療歴のある患者
 - 胸部へ放射線を照射中の患者
 - 心不全症状のある患者
 - 冠動脈疾患(心筋梗塞、狭心症等)の患者又はその既往歴のある患者
 - 高血圧症の患者又はその既往歴のある患者
- 本剤投与中又は本剤投与開始後24時間以内に多くあらわれるInfusion reactionのうち、アナフィラキシー様症状、肺障害等の重篤な副作用(気管支痙攣、重度の血圧低下、急性呼吸促進症候群等)が発現し死亡に至った例が報告されている。これらの副作用は、特に安静時呼吸困難(肺転移、循環器疾患等による)のある患者又はその既往歴のある患者において重篤化しやすいので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること(「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照)。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)】

次の患者については、本剤投与による有益性と危険性を慎重に評価すること。
重篤な心障害のある患者(【警告】、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「副作用」の項参照)

注1) HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2(ヒト上皮増殖因子受容体2型、別称: c-erbB-2)

注2) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

【組成・性状】

販 売 名	ハーセプチン注射用60	ハーセプチン注射用150	
成分・含有量(1バイアル中)	有効成分	トラスツズマブ(遺伝子組換え) ⁽²⁾ 60mg	トラスツズマブ(遺伝子組換え) ⁽²⁾ 150mg
	添加物	トレハロース 54.48mg、L-塩酸ヒスチジン 1.34mg、L-ヒスチジン 0.86mg、ポリソルベート20 0.24mg	トレハロース 136.2mg、L-塩酸ヒスチジン 3.36mg、L-ヒスチジン 2.16mg、ポリソルベート20 0.6mg
性 状	白色～微黄色の塊		
剤 形	注射剤(バイアル)		
溶 解 液	日局注射用水 3.0mL	日局注射用水 7.2mL	
希 釈 液	日局生理食塩液 250mL		
浸透圧比(生理食塩液に対する比)	1.0(日局注射用水及び日局生理食塩液にて調製後)		
日局注射用水に溶解後の性状は下記のとおり			
pH	5.8～6.4		
浸透圧	55～70mOsm/kg		
溶 状	澄明又はわずかにタンパク質特有の乳白光を呈する、無色～微黄色の液である。		

注3) 本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。製造工程の培地成分としてブタの胃組織由来成分(ペプトン)を使用している。

【効能・効果】

- HER2過剰発現が確認された転移性乳癌
- HER2過剰発現が確認された乳癌における術後補助化学療法
- HER2過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- HER2過剰発現の検査は、十分な経験を有する病理医又は検査施設において実施すること。
- HER2過剰発現が確認された乳癌の場合
本剤による術前補助化学療法の有効性及び安全性は確立していない。
- HER2過剰発現が確認された胃癌の場合
(1)本剤による術後補助化学療法の有効性及び安全性は確立していない。
(2)接合部領域における原発部位、組織型等に関して【臨床成績】の項の内容を熟知し、適応患者の選択を行うこと。

【用法・用量】

HER2過剰発現が確認された転移性乳癌にはA法を使用する。HER2過剰発現が確認された乳癌における術後補助化学療法にはB法を使用する。HER2過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌には他の抗悪性腫瘍剤との併用でB法を使用する。

A法: 通常、成人に対して1日1回、トラスツズマブとして初回投与時には4mg/kg(体重)を、2回目以降は2mg/kgを90分以上かけて1週間間隔で点滴静注する。

B法: 通常、成人に対して1日1回、トラスツズマブとして初回投与時には8mg/kg(体重)を、2回目以降は6mg/kgを90分以上かけて

て3週間間隔で点滴静注する。

なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- HER2過剰発現が確認された乳癌における術後補助化学療法においては、以下の点に注意すること。
 - 1年を超える投与の有効性及び安全性は確立していない。
 - 術後放射線療法との併用における有効性及び安全性は確立していない。
 - 本剤は【臨床成績】の項を熟知した上で投与すること。
- HER2過剰発現が確認された治療切除不能な進行・再発の胃癌においては、以下の点に注意すること。
 - 本剤は、他の抗悪性腫瘍剤との併用により開始すること（【臨床成績】の項参照）。本剤と併用する抗悪性腫瘍剤は、【臨床成績】の項の内容を熟知した上で、選択すること。
 - 併用する抗悪性腫瘍剤の添付文書を熟読すること。
- 本剤をB法にて投与する場合に、何らかの理由により予定された投与が遅れた際には、以下のとおり投与することが望ましい。
 - 投与予定日より1週間以内の遅れで投与する際は、6 mg/kgを投与する。
 - 投与予定日より1週間を超えた後に投与する際は、改めて初回投与量の8 mg/kgで投与を行う。なお、次回以降は6 mg/kgを3週間間隔で投与する。
- 本剤の投与時には、添付の日局注射用水（注射用60：3.0mL、注射用150：7.2mL）により溶解してトラスズマブ21mg/mLの濃度とした後、必要量を注射筒で抜き取り、直ちに添付の日局生理食塩液250mLに希釈し、点滴静注する（「適用上の注意」の項参照）。

【使用上の注意】

- 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
 - アントラサイクリン系薬剤を投与中の患者又はその前治療歴のある患者〔心不全等の心障害があらわれやすい。〕
 - 胸部へ放射線を照射中の患者〔心不全等の心障害があらわれやすい。〕
 - 心不全症状のある患者又はその既往歴のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
 - 左室駆出率（LVEF）が低下している患者、コントロール不能な不整脈のある患者、臨床重大な心臓弁膜症のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
 - 冠動脈疾患（心筋梗塞、狭心症等）の患者又はその既往歴のある患者〔症状が悪化するおそれがある。又は心不全等の心障害があらわれやすい。〕
 - 高血圧症の患者又はその既往歴のある患者〔心不全等の心障害があらわれやすい。〕
 - 安静時呼吸困難（肺転移、循環器疾患等による）のある患者又はその既往歴のある患者〔Infusion reactionが重篤化しやすい（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。〕
 - 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
- 重要な基本的注意
 - 心不全等の重篤な心障害があらわれることがあるので、必ず本剤投与開始前には、患者の心機能を確認すること。また、本剤投与中は心症状の発現状況・重篤度等に応じて適宜心機能検査（心エコー等）を行い、患者の状態（左室駆出率（LVEF）の変動を含む）を十分に観察し、休薬、投与再開、あるいは中止を判断すること（【原則禁忌】、「慎重投与」、「副作用」、「臨床成績」の項参照）。
 - 本剤投与中又は投与開始後24時間以内に多くあらわれるInfusion reaction（症状：発熱、悪寒、悪心、嘔吐、疼痛、頭痛、咳嗽、めまい、発疹、無力症等）が約40%の患者において報告されている（HER2過剰発現が確認された転移性乳癌の承認時）。これらの症状は、通常軽度～中等度で主に本剤の初回投与時にあらわれやす

い。患者の状態を十分に観察し異常が認められた場合には、適切な処置（解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤の投与等）を行うとともに症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること（「重大な副作用」の項参照）。

- Infusion reactionのうち、アナフィラキシー様症状、肺障害等の重篤な副作用（気管支痙攣、重度の血圧低下、急性呼吸促迫症候群等）が発現し死亡に至った例が報告されている。患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置（酸素吸入、β-アゴニスト・副腎皮質ホルモン剤の投与等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。また、本剤投与中にこれらの異常が認められた場合には直ちに投与を中止すること。なお、このような症状があらわれた患者において再投与の可否を判断する基準は確立していない（【警告】、「重大な副作用」の項参照）。
- Infusion reactionの発現回避等を目的とした前投薬（抗ヒスタミン剤、副腎皮質ホルモン剤等）に関する有用性は確認されていない。

3. 副作用

<HER2過剰発現が確認された転移性乳癌>

国内の承認時迄の調査18例において、副作用は14例（77.8%）に認められた。主な副作用は、発熱8例（44.4%）、嘔吐3例（16.7%）、悪寒3例（16.7%）、けん怠感3例（16.7%）等であった。国外の臨床試験1,298例において認められた主な副作用は、発熱359例（27.7%）、悪寒359例（27.7%）、無力症257例（19.8%）、悪心252例（19.4%）、疼痛165例（12.7%）等であった。（承認時）

<HER2過剰発現が確認された乳癌における術後補助化学療法>

国内外で実施した第Ⅲ相無作為化比較試験（HERA試験）のうち本剤が投与された1,678例において、副作用が600例（35.8%）に認められた。主な副作用は、悪寒75例（4.5%）、頭痛61例（3.6%）、発熱58例（3.5%）、悪心52例（3.1%）、疲労51例（3.0%）、駆出率低下51例（3.0%）等であった。そのうち、本試験に参加した国内症例41例において、副作用が23例（56.1%）に認められ、主な副作用は悪寒6例（14.6%）、発熱5例（12.2%）、疲労5例（12.2%）、頭痛5例（12.2%）、爪の障害5例（12.2%）等であった。（効能・効果及び用法・用量追加承認時）

<HER2過剰発現が確認された治療切除不能な進行・再発の胃癌>

国内外で実施した第Ⅲ相無作為化比較試験（ToGA試験）のうち本剤が投与された294例において、副作用が283例（96.3%）に認められた。主な副作用は、悪心186例（63.3%）、好中球減少症157例（53.4%）、嘔吐129例（43.9%）、食欲不振121例（41.2%）、疲労87例（29.6%）、下痢85例（28.9%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群72例（24.5%）、口内炎66例（22.4%）等であった。そのうち、本試験に参加した国内症例51例において、副作用が50例（98.0%）に認められ、主な副作用は食欲不振43例（84.3%）、悪心41例（80.4%）、腎機能障害31例（60.8%）、好中球減少症30例（58.8%）、嘔吐29例（56.9%）、疲労29例（56.9%）、口内炎26例（51.0%）、しゃっくり20例（39.2%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群19例（37.3%）、便秘18例（35.3%）等であった。（効能・効果及び用法・用量追加承認時）

(1) 重大な副作用

- 心障害（頻度不明）：心不全（症候：呼吸困難、起座呼吸、咳嗽等）、症状・異常：S3ギャロップ、駆出率低下、末梢性浮腫等）、心原性ショック、肺浮腫、心嚢液貯留、心筋症、心膜炎、不整脈、徐脈等が報告されているので、本剤投与中は心症状の発現状況・重篤度等に応じて必ず心機能検査（心エコー等）を行い、患者の状態（左室駆出率（LVEF）の変動を含む）を十分に観察すること。また、アントラサイクリン系薬剤を投与中の患者では本剤投与により心障害の発現頻度が上昇することが報告されているので、特に注意すること。異常が認められた場合には、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継続を検討し、適切な処置を行うこと。ただし、症状が重篤な場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 2) アナフィラキシー様症状(頻度不明): 低血圧、頻脈、顔面浮腫、眩暈、耳鳴、呼吸困難、喘息、喘鳴、血管浮腫、咽頭浮腫、気管支痙攣、呼吸不全、非心原性肺浮腫、胸水、低酸素症等があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと(【警告】、「重要な基本的注意」の項参照)。
- 3) 間質性肺炎・肺障害(頻度不明): 間質性肺炎、肺線維症、肺炎(アレルギー性肺炎等を含む)、急性呼吸促進症候群等の肺障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと(【警告】、「重要な基本的注意」の項参照)。
- 4) 白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血(以上頻度不明): このような症状があらわれることがあるので患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。
- 5) 肝不全、黄疸、肝炎、肝障害(以上頻度不明): このような症状があらわれることがあるので患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。
- 6) 腎障害(頻度不明): 腎障害があらわれることがあるので患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。
- 7) 昏睡、脳血管障害、脳浮腫(以上頻度不明): このような症状があらわれることがあるので患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。
- 8) 敗血症(頻度不明): 敗血症があらわれることがあるので患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて休薬等の適切な処置を行うこと。

1) HER2過剰発現が確認された転移性乳癌(国内外の臨床試験1,316例の集計結果) (頻度不明は※)

	10%以上又は頻度不明	2~10%未満	2%未満
精神神経系	頭痛、運動失調*、不全麻痺*、しびれ(感)*	錯感覚、めまい、不眠症	傾眠、不安、うつ病、筋緊張亢進、ニューロパチー、思考異常
消化器	悪心、嘔吐、口内炎*、腸炎*	下痢、腹痛、食欲不振、便秘、消化不良	
循環器	高血圧*	血管拡張(潮紅、熱感、発赤)、頻脈	低血圧、動悸
呼吸器		呼吸困難、鼻炎、咳嗽、鼻出血	喘息、咽頭炎、副鼻腔炎、胸水
血液	プロトロンビン減少*		
皮膚	皮膚炎*	発疹、そう痒症、脱毛症、爪の障害	発汗、痤瘡、蕁麻疹、皮膚乾燥、斑状丘疹状皮疹
腎臓			腎機能異常
眼	流涙増加*、結膜炎*、視力障害*		
その他	無力症、疼痛、疲労*	胸痛、背部痛、筋肉痛、末梢性浮腫、関節痛、骨痛	感染症、けん怠感、浮腫、頸部痛、難聴、尿路感染症

2) HER2過剰発現が確認された乳癌における術後補助化学療法(HERA試験1,678例の集計結果) (頻度不明は※)

	1%以上又は頻度不明	0.2~1%未満	0.2%未満
精神神経系	頭痛	めまい、錯感覚、振戦、嗜眠、不眠症、味覚異常、不安、うつ病、回転性眩暈	
消化器	悪心、下痢、嘔吐	口内炎、腹痛、消化不良	上腹部痛、便秘、胃炎
循環器	動悸	高血圧、頻脈、熱感	リンパ浮腫
呼吸器	呼吸困難	鼻漏、鼻出血	咽喉頭疼痛、咳嗽、副鼻腔炎、気管支炎
皮膚	爪の障害、発疹、そう痒症	紅斑、痤瘡	
腎臓			排尿困難
その他	無力症、悪寒、発熱、疲労、関節痛、筋肉痛、インフルエンザ様疾患、上気道感染(鼻炎、鼻咽頭炎、咽頭炎等)、帯状疱疹*、乳房痛*、蜂巣炎*	末梢性浮腫、背部痛、筋痙攣、胸部不快感、粘膜の炎症、けん怠感、骨痛、胸痛、インフルエンザ	浮腫、筋骨格痛、膀胱炎、尿路感染症、丹毒

3) HER2過剰発現が確認された治療切除不能な進行・再発の胃癌(ToGA試験294例の集計結果)

	10%以上	2~10%未満	2%未満
精神神経系	ニューロパチー	味覚異常、浮動性めまい、不眠症、錯感覚	頭痛、嗜眠
消化器	悪心、嘔吐、食欲不振、下痢、口内炎、便秘	腹痛、上腹部痛	消化不良、口内乾燥、嚥下障害
循環器		高血圧	動悸、潮紅、起立性低血圧
呼吸器		しゃっくり、鼻出血	咳嗽、呼吸困難
血液		ヘモグロビン減少	
皮膚	手掌・足底発赤、知覚不全症候群	色素沈着障害、脱毛症、爪の障害、発疹、皮膚乾燥	そう痒症
肝臓			肝機能異常
腎臓		腎クレアチニン・クリアランス減少、中毒性ネフロパシー	急性腎不全
その他	疲労、無力症、粘膜の炎症、体重減少	発熱、悪寒、脱水、低カリウム血症、低ナトリウム血症、上気道感染、難聴、浮腫、末梢性浮腫、高クレアチニン血症、口腔カンジダ症、耳鳴、過敏症	けん怠感、低アルブミン血症、体重増加

(新聞発表用)

1	販 売 名	メロペン点滴用バイアル 0.25g メロペン点滴用バイアル 0.5g メロペン点滴用キット 0.5g
2	一 般 名	メロペネム水和物
3	申 請 者 名	大日本住友製薬株式会社
4	成 分 ・ 分 量	メロペン点滴用バイアル 0.25g : (1 バイアル中にメロペネム水和物 0.25g (力価) を含有) メロペン点滴用バイアル 0.5g (1 バイアル中にメロペネム水和物 0.5g (力価) を含有) メロペン点滴用キット 0.5g (1 キット中にメロペネム水和物 0.5g (力価) を含有)
5	用 法 ・ 用 量	<p>本剤の使用に際しては、投与開始後 3 日を目安としてさらに継続投与が必要か判定し、投与中止又はより適切な他剤に切り替えるべきか検討を行うこと。</p> <p>さらに、本剤の投与期間は、原則として 14 日以内とすること。</p> <p>1. 一般感染症 通常、成人にはメロペネムとして、1 日 0.5~1g (力価) を 2~3 回に分割し、30 分以上かけて点滴静注する。なお、年齢・症状に応じて適宜増減するが、重症・難治性感染症には、<u>1 回 1g (力価) を上限として、1 日 3g (力価) まで増量することができる。</u></p> <p>通常、小児にはメロペネムとして、1 日 30~60mg (力価) /kg を 3 回に分割し、30 分以上かけて点滴静注する。なお、年齢・症状に応じて適宜増減するが、重症・難治性感染症には、1 日 120mg (力価) /kg まで増量することができる。ただし、成人における 1 日最大用量 3g (力価) を超えないこととする。</p> <p>2. 発熱性好中球減少症 通常、成人にはメロペネムとして、1 日 3g (力価) を 3 回に分割し、30 分以上かけて点滴静注する。</p> <p>通常、小児にはメロペネムとして、1 日 120mg (力価) /kg を 3 回に分割し、30 分以上かけて点滴静注する。ただし、成人における 1 日用量 3g (力価) を超えないこととする。</p> <p>(下線部は今回追加)</p>

6	効能・効果	<p>1. 一般感染症 (適応菌種) メロペネムに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、髄膜炎菌、モラクセラ (ブランハメラ) ・カタラーリス、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、プロビデンシア属、インフルエンザ菌、シェードモナス属、緑膿菌、バークホルデリア・セパシア、バクテロイデス属、プレボテラ属</p> <p>(適応症) 敗血症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肛門周囲膿瘍、骨髓炎、関節炎、扁桃炎(扁桃周囲膿瘍を含む)、肺炎、肺膿瘍、膿胸、慢性呼吸器病変の二次感染、複雑性膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、胆嚢炎、胆管炎、肝膿瘍、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎、化膿性髄膜炎、眼内炎(全眼球炎を含む)、中耳炎、副鼻腔炎、顎骨周辺の蜂巣炎、顎炎</p> <p>2. 発熱性好中球減少症</p>
7	備考	<p>・「添付文書(案)」を、別紙として添付</p> <p>本薬はカルバペネム系抗生物質製剤であり、今回、一般感染症に対する用法・用量の追加について申請したものである。</p>

*****年・月改訂(第14版)
*2010年1月改訂

日本標準商品分類番号
876139

処方せん医薬品^注

カルバペネム系抗生物質製剤

日本薬局方 注射用メロペネム

メロペン[®]点滴用バイアル0.25g
メロペン[®]点滴用バイアル0.5g
メロペン[®]点滴用キット0.5g
Meropen[®]

	点滴用バイアル 0.25g	点滴用バイアル 0.5g	点滴用キット 0.5g
承認番号	21900AMX01780	21900AMX01781	21900AMX01782
薬価取崩	2008年6月	2008年6月	2008年6月
販売開始	1995年9月		2001年6月
再審査結果		2004年9月	
再評価結果		2004年9月	
効能追加		2010年1月	
特許満了		1994年8月	

貯法：室温保存
使用期限：外箱等に記載

※注意-医師等の処方せんにより使用すること

禁忌(次の患者には投与しないこと)

- (1)本剤の成分によるショックの既往歴のある患者
- (2)バルプロ酸ナトリウム投与中の患者〔相互作用〕の項参照

原則禁忌(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

■組成・性状

販売名	メロペン点滴用バイアル0.25g	メロペン点滴用バイアル0.5g
剤形	バイアル	
有効成分・含量	1バイアル中メロペネム水和物 0.25g(力価)	1バイアル中メロペネム水和物 0.5g(力価)
添加物	乾燥炭酸ナトリウム 52mg	乾燥炭酸ナトリウム 104mg
性状	白色～淡黄色の結晶性の粉末の注射用製剤	

販売名	メロペン点滴用キット0.5g	
	キット	
剤形	上室 注射用メロペネム (用時溶解・粉末)	下室 生理食塩液 (溶解液)
有効成分・含量	1キット中メロペネム水和物 0.5g(力価)	—
添加物	乾燥炭酸ナトリウム 104mg	—
溶解液・含量	—	生理食塩液100mL (100mL中塩化ナトリウム 0.9g含有)
性状	白色～淡黄色の結晶性の 粉末の注射用製剤	無色澄明の注射液

生理食塩液に溶解後のpH及び浸透圧比は次のとおりである。

単位/容量	pH	浸透圧比*
0.25g(力価)/100mL	6.7～8.7	約1
0.5g(力価)/100mL		
1g(力価)/100mL		

*生理食塩液に対する比

■効能・効果

*1. 一般感染症 (適応菌種)

メロペネムに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌属、腸球菌属、髄膜炎菌、モラクセラ(プランハメラ)・カタラーリス、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、プロピデンシア属、インフルエンザ菌、シュドモナス属、緑膿菌、バークホルデルリア・セパシア、バクテロイデス属、プレボテラ属

(適応症)

敗血症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肛門周囲膿瘍、骨髄炎、関節炎、扁桃炎(扁桃周囲膿瘍を含む)、肺炎、肺膿瘍、膿胸、慢性呼吸器病変の二次感染、複雑性膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎、胆嚢炎、胆管炎、肝膿瘍、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎、化膿性髄膜炎、眼内炎(全眼球炎を含む)、中耳炎、副鼻腔炎、顎骨周辺の蜂巣炎、顎炎

*2. 発熱性好中球減少症

*【効能・効果に関連する使用上の注意】

発熱性好中球減少症

- (1)本剤は、以下の2条件を満たす症例に投与すること。
 - ・1回の検温で38℃以上の発熱、又は1時間以上持続する37.5℃以上の発熱
 - ・好中球数が500/mm³未満の場合、又は1000/mm³未満で500/mm³未満に減少することが予測される場合
- ** (2)発熱性好中球減少症の患者への本剤の使用は、国内外のガイドライン等を参照し、本疾患の治療に十分な経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ実施すること。
- (3)発熱性好中球減少症の患者への使用にあたっては、本剤投与前に血液培養等の検査を実施すること。起炎菌が判明した際には、本剤投与継続の必要性を検討すること。
- (4)発熱性好中球減少症の患者への使用にあたっては、本剤投与の開始時期の指標である好中球数が緊急時等で確認できない場合には、白血球数の半数を好中球数として推定すること。

■用法・用量

本剤の使用に際しては、投与開始後3日を目安としてさらに継続投与が必要か判定し、投与中止又はより適切な他剤に切り替えるべきか検討を行うこと。
さらに、本剤の投与期間は、原則として14日以内とすること。

*1. 一般感染症

通常、成人にはメロペネムとして、1日0.5～1g(力価)を2～3回に分割し、30分以上かけて点滴静注する。なお、年齢・症状に応じて適宜増減するが、重症・難治性感染症には、1回1g(力価)を上限として、1日3g(力価)まで増量することができる。
通常、小児にはメロペネムとして、1日30～60mg(力価)/kgを3回に分割し、30分以上かけて点滴静注する。なお、年齢・症状に応じて適宜増減するが、重症・難治性感染症には、1日120mg(力価)/kgまで増量することができる。ただし、成人における1日最大用量3g(力価)を超えないこととする。

*2. 発熱性好中球減少症

通常、成人にはメロペネムとして、1日3g(力価)を3回に分割し、30分以上かけて点滴静注する。
通常、小児にはメロペネムとして、1日120mg(力価)/kgを3回に分割し、30分以上かけて点滴静注する。ただし、成人における1日用量3g(力価)を超えないこととする。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- (1) 高度の腎機能障害(例えばクレアチニンクリアランス値：30mL/分以下等)の患者では、投与量を減ずるか、投与間隔をあけるなど、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。〔慎重投与〕、「薬物動態」の項参照
- (2) 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。

■使用上の注意

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

(1) メロペネム水和物に関する注意

- 1) カルバペネム系、ペニシリン系又はセフェム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2) 本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギー症状を起こしやすい体質を有する患者
- 3) 高度の腎障害のある患者(痙攣、意識障害等の中枢神経症状が起こりやすい)。「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照。
- 4) 高度の肝障害のある患者(肝障害が悪化するおそれがある)。
- 5) 高齢者〔高齢者への投与〕の項参照
- 6) 経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者、全身状態の悪い患者(ビタミンK欠乏症状があらわれることがある)。
- 7) てんかんの既往歴あるいは中枢神経障害を有する患者(痙攣、意識障害等の中枢神経症状が起こりやすい)。

(2) 生理食塩液に関する注意(キットでは生理食塩液100mLを含有)

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

2. 重要な基本的注意

(1) 本剤によるショック、アナフィラキシー様症状の発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。

- 1) 事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。
- 2) 投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。
- 3) 投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。
- 2) 投与後3～5日目までは発疹等の副作用の発現には特に注意し、症状が発現した時には、他剤に切り替える等適切な処置を講じること。なお、継続使用にあたっては、引き続き副作用症状に注意すること。
- 3) 本剤投与前に感受性の確認が行えなかった場合、本剤投与開始後3日を目安として本剤に対する感受性を確認し、本剤投与が適正であるか判断すること。なお、本剤に感受性が認められない場合、速やかに他の薬剤に変更すること。
- 4) 患者の状態から判断して、やむを得ず原因菌不明のまま本剤を使用した場合、数日間以内に改善の徴候が認められない時には、他剤に切り替える等適切な処置を講じること。なお、継続使用にあたっては、引き続き症状の改善等から判断し、漫然と長期の投与を行わないこと。
- 5) 患者の状態などから判断して、7日以上にわたって本剤を投与する場合には、その理由を常時明確にし、発疹の出現や肝機能異常等の副作用に留意し、漫然とした継続投与は行わないこと。
- 6) AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇があらわれることがあるので、1週間以上の使用に際しては、必ず肝機能検査を実施すること。

*7) 発熱性好中球減少症の治療においては以下のことに注意すること。

- 1) 本剤は、好中球減少症でありかつ発熱が認められた場合に限定して使用すること。〔効能・効果に関連する使用上の注意〕の項参照
- 2) 好中球数、発熱の回復が認められた場合には、本剤の投与中止を考慮すること。
- 3) 腫瘍熱・薬剤熱等の非感染性の発熱であることが確認された場合には、速やかに本剤の投与を中止すること。

3. 相互作用

併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
バルプロ酸ナトリウム	本剤との併用により、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ことがある。	機序は解明されていない。
デパケン		
バレリン		
ハイセレニン等		

4. 副作用

*0 一般感染症

承認時までの臨床試験における調査例数2683例中47例(1.8%)に副作用が、また、399例(14.9%)に臨床検査値の異常変動が認められた。主なものは、ALT(GPT)上昇(7.9%：203例/2573例)、AST(GOT)上昇(6.9%：178例/2573例)、好酸球増多(3.5%：82例/2345例)等であった。市販後の使用成績調査5242例中567例(10.8%)に臨床検査値の異常変動を含む副作用が認められた。主な副作用はALT(GPT)上昇(3.3%：174例)、AST(GOT)上昇(3.0%：155例)等であった。(再審査終了時)
小児の用法・用量追加時の国内臨床試験では臨床検査値の異常変動を含む副作用が52例中23例(44.2%)に、海外の小児臨床試験では703例中107例(15.2%)に認められた。主な副作用は下痢(4.5%：34例/755例)、ALT(GPT)上昇(3.8%：29例/754例)、AST(GOT)上昇(3.1%：23例/754例)等であった。

*0 発熱性好中球減少症

承認時までの国内臨床試験(成人及び小児)では臨床検査値の異常変動を含む副作用が107例中50例(46.7%)に認められた。主な副作用は肝機能障害(9.3%：10例)、ALT(GPT)上昇(8.4%：9例)、下痢(6.5%：7例)、AST(GOT)上昇(4.7%：5例)等であった。

(1) 重大な副作用

1) ショック(0.1%未満)、アナフィラキシー様症状(頻度不明^{*1)})

観察を十分に行い、呼吸困難、不快感、口内異常感、喘鳴、眩暈、便秘、耳鳴、発汗、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) 急性腎不全等の重篤な腎障害(0.1%未満)

定期的に腎機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3) 劇症肝炎(頻度不明^{*1)})、肝機能障害(0.1～5%未満)、黄疸(0.1%未満)

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など観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4) 偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎(0.1%未満)

観察を十分に行い、腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

5) 間質性肺炎、PIE症候群(0.1%未満)

観察を十分に行い、発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多等があらわれた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。

6) 痙攣、意識障害等の中枢神経症状(0.1%未満)

観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。特に腎障害や中枢神経障害のある患者に起こりやすいので、投与する場合には注意すること。

**7) 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)(0.1%未満)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明^{*1)})

観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

8) 汎血球減少、無顆粒球症、溶血性貧血(頻度不明^{*1)})、白血球減少、血小板減少(0.1%未満)

定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

**9) 血栓性静脈炎(頻度不明^{*1)})

観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明※1)
過敏症※2)	発疹	蕁麻疹、紅斑、そう痒、発熱、発赤等	熱感
*血液※2)	顆粒球減少、好酸球増多、血小板減少又は増多、赤血球減少、ヘモグロビンの減少等	好塩基球増多、リンパ球増多、好中球増多、単球増多、ヘマトクリットの減少、異型リンパ球出現等	
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)、LDH、ALP、LAP、 γ -GTP、ビリルビン、尿ウロビリノーゲンの上昇、コリンエステラーゼ低下等	黄疸	
*腎臓	BUN、クレアチニンの上昇	尿中 β_2 -マイクログロブリンの上昇、尿蛋白陽性	
*消化器	下痢	嘔気、嘔吐、腹痛	食欲不振
菌交代症		口内炎	カンジダ症
ビタミン欠乏症		ビタミンK欠乏症状(低プロトロンビン血症、出血傾向等)、ビタミンB群欠乏症状(舌炎、口内炎、食欲不振、神経炎等)	
**その他	血清カリウム上昇	頭痛、倦怠感、不穏、血清ナトリウム低下、血清カリウム低下、CK(CPK)上昇、トリグリセリド増加、胸部不快感、血中尿酸減少又は増加	ミオクローヌス、せん妄、注射部位反応(炎症、疼痛、硬結等)

※1)市販後の自発報告等での報告のため頻度不明。

※2)このような症状又は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。

5. 高齢者への投与

高齢者には、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。

- (1)高齢者では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。
- (2)高齢者ではビタミンK欠乏による出血傾向があらわれることがある。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕
- (2)投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験で母乳中へ移行することが認められている。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない。国内の小児臨床試験では、軽度のAST(GOT)、ALT(GPT)上昇が多く報告されている。〔副作用〕の項参照

8. 臨床検査結果に及ぼす影響

- (1)デステープ反応を除くベネディクト試薬、フェーリング試薬、クリニテストによる尿糖検査では偽陽性を呈することがあるので注意すること。
- (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。
- (3)ウロビリノーゲン検査では偽陽性を呈することがあるので注意すること。

9. 適用上の注意

(1)投与経路

本剤は点滴静脈内投与にのみ使用すること。

(2)調製時

- 1)溶解後は速やかに使用すること。なお、やむをえず保存を必要とする場合でも、日局生理食塩液に溶解した場合、室温保存では6時間以内に、5°C保存では24時間以内に使用すること。
0.5gバイアル製剤を、25±2°Cで主な輸液に溶解した時の残存力価が90%以上を示した時間については、「取扱い上の注意」の項参照。
- 2)本剤溶解時、溶液は無色から微黄色澄明を呈するが、色の濃淡は本剤の効力には影響しない。

10. その他の注意

- (1)化膿性髄膜炎の患者では、疾患の自然経過によるものほか、薬物が中枢に移行しやすくなることから、痙攣等の中枢神経症状が起きやすいことが知られている。
- (2)動物の腎毒性試験において、ラットの14日間静脈内投与試験では、500mg/kg及び1000mg/kgともに腎毒性を示唆する所見は認められなかった。カニクイザルの7日間静脈内投与試験では、180mg/kg及び500mg/kgで投与初期に一過性の尿中酵素活性値(ALP、 γ -GTP、NAG)の増加が認められ、また500mg/kgでは尿細管障害像が認められた。
- (3)ラットの3ヵ月静脈内亜急性毒性試験において、AST(GOT)活性の上昇が雌の120mg/kg以上の投与で認められた。また、6ヵ月慢性毒性試験ではAST(GOT)及びALT(GPT)上昇が雌の240mg/kg以上の投与で認められた。

■薬物動態

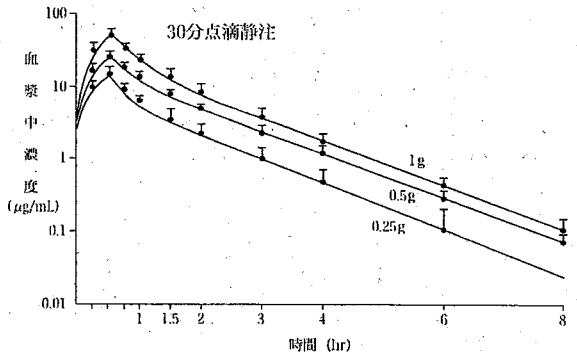
***1. 血中濃度**

健康成人に30分点滴静注した場合の薬物動態パラメータは次表のとおりであり、血漿中濃度は投与量に依存して推移した。健康成人において連続投与時の体内動態は単回投与時とほとんど同等であり、蓄積性は認められなかった。〔2〕、〔3〕

健康成人における薬物動態パラメータ

投与量(例数)	Cmax(μg/mL)	T _{1/2} (hr)	AUC(μg·hr/mL)	CL _i *1)(L/hr)	CL _r *2)(L/hr)
0.25g(6例)	15.8	0.98	16.3	16.27	9.60
0.5g(6例)	26.9	1.03	33.9	14.88	9.44
1g(6例)	53.1	1.02	58.0	17.46	10.50

*1)血漿クリアランス *2)腎クリアランス



メロペン単回点滴静注時の血漿中濃度(健康成人)

小児一般感染症患者に30分点滴静注した場合の血漿中濃度を用いて、ポピュレーションPK解析により得られたモデルは次表のとおりであった。

小児一般感染症患者におけるポピュレーションPKモデル

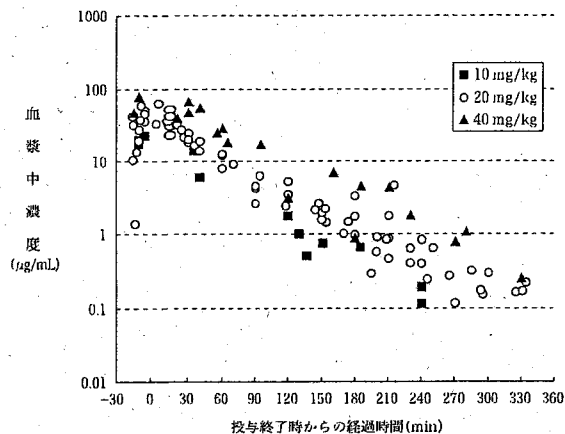
パラメータ	推定値 ± 標準偏差	CV %
クリアランス(L/hr/kg)	0.428 ± 0.0151	—
中心コンパートメントの分布容積(L/kg)	0.287 ± 0.0181	—
コンパートメント間クリアランス(L/hr/kg)	0.0452 ± 0.0203	—
末梢コンパートメントの分布容積(L/kg)	0.0537 ± 0.0127	—
クリアランスの個体間変動	0.0229 ± 0.00812	15.2
個体内変動	0.0975 ± 0.0214	32.0

また、上記のモデルを用いて推定した、小児一般感染症患者の薬物動態パラメータは次表のとおりであった。

ポピュレーションPKモデルから推定した、小児一般感染症患者の薬物動態パラメータ(投与条件:30分点滴静注)

投与量(例数)	薬物動態パラメータ		
	Cmax(μg/mL)	T _{1/2β} (hr)	AUC _{0-∞} (μg·hr/mL)
10mg/kg(6例)	23.34 ± 0.96	0.97 ± 0.03	21.91 ± 2.42
20mg/kg(36例)	47.65 ± 1.70	0.99 ± 0.04	46.83 ± 6.04
40mg/kg(8例)	97.33 ± 5.22	1.01 ± 0.04	101.55 ± 14.29

平均値 ± 標準偏差



メロペン点滴静注時の血漿中濃度 (小児一般感染症患者)

***2. 排泄**

主として腎より排泄され、健康成人及び小児一般感染症患者に30分点滴静注後8時間までの尿中排泄率は、健康成人では投与量にかかわらず60~65%²⁾であり、小児一般感染症患者では平均61%⁴⁾であった。

***3. 組織内移行**

喀痰⁵⁾ 肺組織⁶⁾ 胆汁、胆のう⁷⁾ 腹腔内滲出液⁸⁾ 髄液⁴⁾等に良好な移行を示した。

***4. 腎機能障害時の血中濃度、尿中排泄**

腎機能障害を有する患者に0.5gを30分点滴静注した場合の薬物動態パラメータは次表のとおりであり、腎機能の低下に伴い尿中への排泄速度が低下した。⁹⁾従って、本剤を腎障害患者に投与する場合は、投与量、投与間隔の適切な調節が必要である。

腎機能障害を有する患者における薬物動態パラメータ

Ccr ^{*1)} (mL/min)	T _{1/2} (hr)	AUC (μg·hr/mL)	CL _r ^{*2)} (L/hr)	CL _r ^{*3)} (L/hr)
50 ≤ Ccr (4例)	1.54	36.6	14.64	7.61
30 ≤ Ccr < 50 (4例)	3.36	74.6	7.67	2.78
Ccr < 30 (5例)	5.00	186.8	2.99	0.92

*1)クレアチニンクリアランス *2)血漿クリアランス *3)腎クリアランス

■臨床成績

***1. 一般感染症**

(1)成人

国内で実施された二重盲検比較試験を含む臨床試験のうち承認適応症例を対象とした臨床成績の概要は次表のとおりであり、その総有効率は、82.7% (1501例/1816例)であった。

疾患別臨床効果

疾患名		有効率(有効以上) 例数 (%)
敗血症		78/118 (66.1)
浅在性化膿性疾患	深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎 肛門周囲膿瘍	31/32 (96.9) 13/13 (100)
外科・整形外科領域感染症	骨髄炎 関節炎 外傷・熱傷及び手術創等の二次感染	25/33 (75.8) 11/14 (78.6) 51/62 (82.3)
呼吸器感染症	扁桃炎(扁桃周囲膿瘍を含む) 慢性呼吸器病変の二次感染 肺炎 肺膿瘍 膿胸	21/23 (91.3) 169/205 (82.4) 412/471 (87.5) 17/20 (85.0) 5/8 (62.5)
尿路感染症	腎盂腎炎 複雑性膀胱炎	122/158 (77.2) 222/278 (79.9)
肝・胆道感染症	胆嚢炎 胆管炎 肝膿瘍	19/20 (95.0) 34/38 (89.5) 5/9 (55.6)
腹膜炎		89/113 (78.8)
婦人科領域感染症	子宮付属器炎 子宮内感染 子宮旁結合織炎	19/20 (95.0) 44/44 (100) 10/12 (83.3)
眼科領域感染症	眼内炎(全眼球炎を含む)	2/3 (66.7)
耳鼻科領域感染症	中耳炎 副鼻腔炎	36/46 (78.3) 27/29 (93.1)
歯科・口腔外科領域感染症	顎炎 顎骨周辺の蜂巣炎	25/25 (100) 14/22 (63.6)
合計		1501/1816 (82.7)

(2)小児

国内で実施された臨床試験の成績の概要は次表のとおりであり、その総有効率は、95.9% (47例/49例)であった⁴⁾。

疾患別臨床効果

疾患名		有効率(有効以上) 例数 (%)
敗血症		2/2 (-)
敗血症(疑い)		4/4 (-)
浅在性化膿性疾患	深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎	4/5 (-)
呼吸器感染症	肺炎 肺膿瘍	25/25 (100) 0/1 (-)
尿路感染症	腎盂腎炎	3/3 (-)
化膿性髄膜炎		5/5 (-)
耳鼻科領域感染症	中耳炎	3/3 (-)
歯科・口腔外科領域感染症	顎炎	1/1 (-)
合計		47/49 (95.9)

海外で実施された臨床試験の成績の概要は次表のとおりであり、その総有効率は、98.6% (290例/294例)であった。また、化膿性髄膜炎については別試験で投与終了時の生存率で評価されており、97.3% (109例/112例)であった。

疾患別臨床効果

疾患名		有効率(有効以上) 例数 (%)
敗血症(疑い)		37/37 (100)
浅在性化膿性疾患	深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎	37/38 (97.4)
外科・整形外科領域感染症	外傷・熱傷及び手術創等の二次感染	2/2 (-)
呼吸器感染症	肺炎 肺膿瘍	95/96 (99.0) 1/1 (-)
尿路感染症	腎盂腎炎	71/72 (98.6)
腹腔内感染症	腹膜炎	6/6 (100)
化膿性髄膜炎		41/42 (97.6)
合計		290/294 (98.6)

***2. 発熱性好中球減少症**

国内で実施された発熱性好中球減少症患者(成人及び小児)を対象とした臨床成績の概要は次表のとおりであった。

解熱効果

	有効率 [*]	
	投与4日目 例数 (%)	投与7日目 例数 (%)
成人	40/100 (40.0)	42/100 (42.0)
小児	4/6 (-)	3/6 (-)

*1日の最高体温が37.5℃未満に解熱し、かつ投与開始前から0.5℃以上解熱した場合を「有効」と判定した。

■薬効薬理

***1. 抗菌作用**

グラム陽性菌、グラム陰性菌及び嫌気性菌に対して幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌活性を示し、その作用は殺菌的である。特に、グラム陰性菌に対する抗菌力が強く、緑膿菌を含むブドウ糖非発酵性グラム陰性菌に対しても優れた抗菌活性を示す。種々のグラム陽性・陰性菌により産生されるβ-ラクタマーゼに対しても安定である。また、従来のカルバペネム系抗生物質とは異なり、ヒトの腎でヒドロペプチダーゼ-Iに安定である。^{10~19)}

2. 作用機序

ペニシリン結合蛋白(PBPs)に高い親和性を示し、細菌の細胞壁合成(細胞壁ペプチドグリカンの架橋形成)を阻害する。¹¹⁾

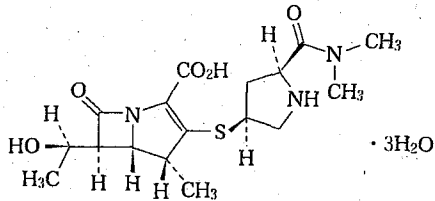
■有効成分に関する理化学的知見

一般名: メロペネム水和物(Meropenem Hydrate)

略号: MEPM

化学名: (4R, 5S, 6S)-3-[(3S, 5S)-5-(Dimethylcarbamoyl)pyrrolidin-3-ylsulfanyl]-6-[(1R)-1-hydroxyethyl]-4-methyl-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene-2-carboxylic acid trihydrate

構造式：



分子式：C₁₇H₂₅N₃O₅S · 3H₂O (437.51)

性状：白色～淡黄色の結晶性の粉末である。水にやや溶けにくく、エタノール(95)又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

融点：約170°C付近から黄色に着色し始め、230°C付近で黒色となって液化(分解)した。

分配係数：1-オクタノール：水系において本品は1-オクタノール層にほとんど分配されない。

■取扱い上の注意

**①注射液の調製法

1) バイアル

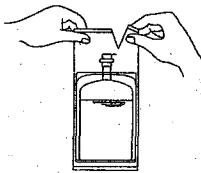
通常0.25g～1.0g(力価)当たり100mL以上の日局生理食塩液等に溶解する。ただし、注射用水は等張にならないので使用しないこと。

2) キット

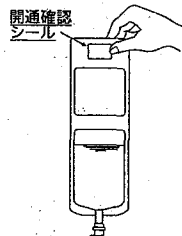
添付の生理食塩液100mLにて用時溶解する。

(溶解操作方法)

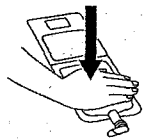
①使用直前に外袋を開封する。



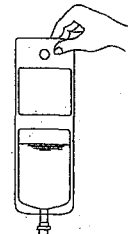
②本品を展開する。



③溶解液部分を手のひらで押して隔壁を開通させ、さらに溶解液部分を繰り返し押し当てて薬剤を完全に溶解する。



④溶解を確認する。開通確認シールをはがす。



**②キットでは、下記の点に注意すること。

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

2) 次の場合には使用しないこと。

①外袋が破損しているときや溶解液が漏出しているとき。

②隔壁の開通前に抗生物質が溶解しているとき。

③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。

3) 容器の液目盛りはおよその目安として使用すること。

**③主な輸液との配合変化

0.5g バイアル製剤を、25±2°Cで主な輸液に溶解した時、本剤の残存力価が90%以上を示した時間は下表の通りである。

輸液		残存力価 90%以上を 示した時間 (hr)
名称	容量 (mL)	
生理食塩液	10	6
	100	24
5%ブドウ糖注射液	10	1
	100	3
キリット注5%	500	3
果糖注射液5%	500	3
アクチット注	200	6
10% EL-3号輸液	500	6
KN 3号輸液	200	3
	500	6
ソリター-T3号輸液	200・500	3
ソリター-T3号G輸液	200	1
	500	3
フィジオゾール3号輸液	500	6

輸液		残存力価 90%以上を 示した時間 (hr)
名称	容量 (mL)	
フルクトラクト注	200	3
	500	6
ヴィーンD注	500	6
ハルトマン液	500	3
ボタコールR輸液	500	6
ラクテック注	250・500	6
ラクテックG輸液	500	3

■包装

メロベン点滴用バイアル0.25g：10バイアル

メロベン点滴用バイアル0.5g：10バイアル

メロベン点滴用キット0.5g：10キット

■主要文献

- 1) 射場一彦ほか：Chemotherapy, 40(S-1)：132, 1992.
- 2) 中島光好ほか：Chemotherapy, 40(S-1)：258, 1992.
- 3) 大日本住友製薬資料：第1相高用量反復投与試験
- 4) 豊永義清ほか：日本化学療法学会雑誌, 51(12)：762, 2003.
- 5) 山崎 透ほか：Chemotherapy, 40(S-1)：432, 1992.
- 6) 本田芳宏ほか：Chemotherapy, 40(S-1)：302, 1992.
- 7) 由良二郎ほか：Chemotherapy, 40(S-1)：520, 1992.
- 8) 小野成夫ほか：Chemotherapy, 40(S-1)：500, 1992.
- 9) Chimata, M. et al.：Antimicrob. Agents Chemother., 37(2)：229, 1993.
- 10) 深澤方左友ほか：Chemotherapy, 40(S-1)：74, 1992.
- 11) 住田能弘ほか：Chemotherapy, 40(S-1)：90, 1992.
- 12) 出口浩一ほか：Jpn. J. Antibiotics, 49：175, 1996.
- 13) 鈴木由美子ほか：Jpn. J. Antibiotics, 52：695, 1999.
- 14) 鈴木由美子ほか：Jpn. J. Antibiotics, 54：145, 2001.
- 15) 金澤勝則ほか：日本化学療法学会雑誌, 52(1)：1, 2004.
- 16) 山口恵三ほか：Jpn. J. Antibiotics, 57(1)：70, 2004.
- 17) 山口恵三ほか：Jpn. J. Antibiotics, 58(6)：655, 2005.
- 18) 山口恵三ほか：Jpn. J. Antibiotics, 60(6)：344, 2007.
- 19) 渡辺祐子ほか：感染症学雑誌, 81(6)：669, 2007.

■文献請求先、製品に関するお問い合わせ先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。
大日本住友製薬株式会社

〒553-0001 大阪市福島区海老江1-5-51

くすり情報センター
TEL 0120-034-389

製造販売元

大日本住友製薬株式会社

大阪市中央区道修町2-6-8