

衛研発第 3314 号
平成 13 年 8 月 16 日

厚生労働省医薬局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を以下の通り報告する。

記

[販売名] 原薬：ピアペネム「カネカ」
製剤：オメガシン点滴用 0.3g、同バッグ、オメガシン皮内反応用セット

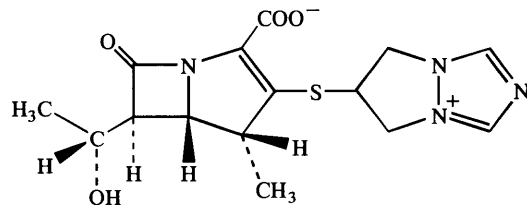
[一般名] ピアペネム

[申請者] 原薬：鐘淵化学工業株式会社
製剤：日本ワイスレダリー株式会社、菱山製薬株式会社（バッグのみ）

[申請年月日] 平成 11 年 8 月 5 日（製造承認申請）

[申請区分] 1-(1) 新有効成分含有医薬品

[化学構造式]



分子式：C₁₅H₁₈N₄O₄S

分子量：350.40

[化学名] 英名：(-)-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

日本名：(-)-6-[(4*R*, 5*S*, 6*S*)-2-カルボキシ-6-[(*R*)-1-ヒドロキシエチル]-4-メチル-7-オキソ-1-アザビシクロ [3.2.0]ヘプト-2-エン-3-イル]チオ-6,7-ジヒドロ-5*H*-ピラゾロ [1,2-*a*][1,2,4]トリアゾール-4-イウム ヒドロキシド 分子内塩

[審査担当部] 審査第一部

審査結果

平成13年8月16日作成

[販売名] 原薬：ピアペネム「カネカ」
製剤：オメガシン点滴用0.3g、同バッグ、オメガシン皮内反応用セット

[一般名] ピアペネム

[申請者] 原薬：鐘淵化学工業株式会社
製剤：日本ワイスレダリー株式会社、菱山製薬株式会社（バッグのみ）

[申請年月日] 平成11年8月5日（製造承認申請）

[審査結果] (1)有効性について、主要な感染症領域である呼吸器感染症と尿路感染症において有用性が認められると考えられる
(2)安全性について、類薬であるメロペネムと同程度であり、特段の問題点はないと考えられる

以上、医薬品医療機器審査センターの審査の結果、本品目は下記の効能・効果、用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果] 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）、モラキセラ属、大腸菌属、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、ヘモフィルス属、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のうち本剤感性菌による下記感染症

- ・慢性呼吸器疾患の二次感染
- ・肺炎、肺化膿症
- ・腎盂腎炎
- ・複雑性膀胱炎
- ・腹膜炎
- ・子宮旁結合織炎

[用法・用量] 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。

審査報告（1）

平成13年7月19日

1. 申請品目

[販売名]	原薬：ピアペネム「カネカ」 製剤：オメガシン点滴用 0.3g、同バッグ、オメガシン皮内反応用セット
[一般名]	ピアペネム
[申請者]	原薬：鐘淵化学工業株式会社 製剤：日本ワイスレダリー株式会社、菱山製薬株式会社（バッグのみ）
[申請年月日]	平成11年8月5日（製造承認申請）
[剤型・含量]	1バイアルまたは1キット中に、ピアペネム 300mg（力価）を含有する粉末注射剤
[申請時効能・効果]	ブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、モラキセラ属、大腸菌属、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ属、プロビデンシア属、ヘモフィルス属、シュードモナス属、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のうち本剤感性菌による中等症以上の下記感染症 <ul style="list-style-type: none">・ 敗血症、感染性心内膜炎・ 深在性皮膚感染症（蜂巣炎、丹毒、リンパ管炎・リンパ節炎）・ 外傷・熱傷創感染、手術創感染、肛門周囲膿瘍・ 骨髄炎、関節炎・ 扁桃周囲膿瘍（重症の陰窩性扁桃炎、扁桃周囲炎を含む）、咽後膿瘍・ 慢性呼吸器疾患の二次感染（慢性気管支炎、びまん性汎細気管支炎、気管支拡張症、肺気腫、肺線維症、気管支喘息など）・ 肺炎、肺化膿症、膿胸・ 腎盂腎炎、複雑性膀胱炎、前立腺炎・ 胆嚢炎、胆管炎、肝膿瘍・ 腹腔内膿瘍、腹膜炎・ 内性器感染症（子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎）・ 骨盤腹膜炎、ダグラス窩膿瘍・ バルトリン腺膿瘍（バルトリン腺炎）・ 角膜潰瘍、眼窩感染、全眼球炎（含、眼内炎）・ 中耳炎（含、乳様突起炎、錐体炎）、副鼻腔炎・ 顎炎、顎骨周辺の蜂巣炎
[申請時用法・用量]	<オメガシン点滴用 0.3g、同バッグ共通> 本剤の使用に際しては、投与開始後 3 日をめやす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。また、投与開始後 5～7 日をめやすとして、十分に症状が

改善された場合には、作用の緩徐な抗菌薬に切り替えることができるかを考慮する。なお、本剤の投与期間は、原則として14日以内とすること。

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が、重症・難治性感染症には1日1.2g（力価）まで増量することができる。

<オメガシン点滴用0.3g>

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。

<オメガシン点滴用0.3gバッグ>

使用にあたっては、薬剤部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。

2. 提出された資料の概略及び審査センターにおける審査の概要

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

ピアペネムは、日本ワイスレダリー（株）で開発された注射用カルバペネム系抗菌薬である。本薬は、カルバペネム骨格の4位にメチル基、3位にピラゾロトリアゾリウムチオ基を持ち、すでに承認されているカルバペネム薬と同様、広範囲の菌種に対して抗菌力を有する。カルバペネム系抗菌薬の中には、腎尿細管中のデヒドロペプチダーゼ-I（DHP-I）により分解されやすく、また、その分解物により腎毒性が発現するため、DHP-I阻害剤等が配合されているものもある。本薬は、DHP-Iに対する安定性が高く、腎毒性が低い薬剤を目指して開発されたものである。

非臨床試験及び臨床試験が実施され、平成5年12月に製造承認申請がなされたが、GCP査察の結果、GCP不適合との判定がなされたため、承認申請が取り下げられている。

今般申請された資料は、その後再度実施された臨床試験成績をもとに申請されたものである。

類薬としてカルバペネム系抗菌薬では、イミペネム（チエナム点滴用等）、パニペネム（カルベニン点滴用）、メロペネム（メロペン点滴用）がすでに承認されている。

なお、海外では本薬が承認されている国はない。

ロ. 物理化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

本薬は白色の結晶性粉末であり、化学構造は元素分析、紫外吸収スペクトル（UV）、赤外吸収スペクトル（IR）、¹H-核磁気共鳴スペクトル（NMR）、¹³C-NMR、質量スペクトル及びX線結晶構造解析により決定された。固体では比較的安定な物質であるが、水溶液中では擬一次反応に従って分解し、製剤のpHとほぼ等しいpH5及びpH6において力価が90%に減少する時間は、それぞれ5.7及び5.1時間であった（0.1w/v%、37℃）。

原薬の規格及び試験方法として、性状（外観、溶解性）、確認試験（呈色反応、UV、IR）、力価（円筒平板法、液体クロマトグラフ法）、pH、吸光度、旋光度、純度試験（重金属、溶状、ヒ素、類縁物質）、強熱残分、エンドトキシン及び水分が設定されている。

製剤は、生理食塩液または5%ブドウ糖注射液に用時溶解して使用する注射剤であり、本薬が水溶液のpH（約5）付近で比較的安定であることより、安定剤等は添加されていない。原薬300mg

をガラスバイアルに充填した用時溶解型注射剤と、2室からなるプラスチックバッグに本薬及び生理食塩液をそれぞれ充填したキット製剤の2種類が申請されている。注射剤の規格及び試験方法として、力価（円筒平板法、液体クロマトグラフ法）、pH、無菌試験、エンドトキシン、水分、性状、確認試験（呈色試験、UV、IR）、重量偏差試験、不溶性異物及び不溶性微粒子が設定されている。また、キット製剤には、上記の試験のほか溶解後の液について、性状、pH、無菌試験、エンドトキシン、不溶性異物及び不溶性微粒子が設定されている。

なお、本薬は承認時には日本薬局方外医薬品基準に記載される予定であるので、局外規（案）も提出されている。

医薬品医療機器審査センター（以下審査センターと略す）は、原薬の最終製造工程においてが用いられていることから、残留溶媒として規格に設定しなかった理由について尋ねた。申請者は、原薬5ロットについて測定した結果いずれも約 %と低値であったこと、

クラス3の溶媒であり、その最大許容摂取量（50mg/day）を考慮すると、安全性面から問題はないと考え設定しなかったと回答した。しかしながら、製造工程及び品質の担保の面から規格として設定する必要があるため実測値に基づいた規格を設定するよう指示したところ、規格値（ %以下）が設定され、審査センターはこれを了承した。

また、製剤の長期保存中に類縁物質の増加が認められていることから、製剤においても類縁物質に関する規格を設定するよう申請者に求めた。申請者は新たに規格として設定し、規格値は原薬の規格値を準用すると回答した。審査センターは回答を了承した。

八. 安定性に関する資料

原薬について長期保存試験（ポリエチレン袋／アルミラミネート袋／ファイバードラム中、25℃、60%RH、42カ月）、加速試験（ポリエチレン袋／アルミラミネート袋／ファイバードラム中、40℃、75%RH、6カ月）及び苛酷試験〔温度（透明ガラス瓶密封中、50℃、3カ月；60℃、3週間）、温湿度（透明ガラス瓶開栓、25℃、90%RH、3カ月；40℃、90%RH、3カ月）、光（室温、120万Lux・hr；窓際直射日光下、3週間）〕が実施されている。長期保存試験、加速試験及び苛酷試験（温度）において経時に伴い力価の低下と類縁物質の増加、pHの低下が認められたが、いずれもわずかであった。以上の結果より、原薬は室温下、3年間安定であるとされ、審査センターはこれを了承した。

注射剤について長期保存試験（25℃、60%RH、42カ月）、加速試験（40℃、75%RH、6カ月）及び苛酷試験〔温度（50℃、3カ月；60℃、3週間）、光（室温、120万Lux・hr；窓際直射日光下、3週間）〕が実施されている。長期保存試験、加速試験及び苛酷試験（温度）において経時に伴い力価の低下と類縁物質の増加、pHの低下が認められたが、いずれもわずかであった。以上の結果より、注射剤は室温下、3年間安定であるとされ、審査センターはこれを了承した。

キット製剤については、長期保存試験（25℃、60%RH、36カ月）及び加速試験（40℃、75%RH、6カ月）が実施されている。キット中の薬剤については、長期保存試験及び加速試験において、経時に伴い力価の低下と類縁物質の増加、pHの低下が認められたが、いずれもわずかであった。また、保存後キットを連通させて得られた溶液については、長期保存試験及び加速試験において、pHにわずかな低下がみられたのみであった。

以上の結果より、キット製剤は室温下、3年間安定であるとされ、審査センターはこれを了承した。なお、注射剤及びキット製剤は、試験開始時も長期保存36カ月経過後も溶解後6時間で

97%以上の力価を維持していたことから、溶解後 6 時間まで使用可能とされた。

製剤の配合変化に関する試験において、本薬は L-システイン及び L-シスチンと反応して分解し、力価が低下することが確認され、これらを含む輸液との混合は不可とされた。また、市販注射剤 50 品目との配合試験では、点滴静注用ゾピラックスをはじめとする 10 品目について、力価の低下が認められた。審査センターが注射剤との配合変化に関する情報の提供方法について尋ねたところ、申請者は使用上の注意解説書及び医薬品インタビューフォームを作成し情報提供すると回答したので、これを了承した。

二. 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料

急性毒性試験は静脈内投与によりラット及びイヌを用いて実施され、本薬の致死量は最高用量（ラット 2,000mg/kg、イヌ 1,000mg/kg）以上であると判断された。

審査センターでは、イヌ 300mg/kg 投与群以上で観察された赤色粘液便、ゼリー状便、不活発、蒼白及び低体温に関する本薬との因果関係、及びイヌ 1,000mg/kg 投与群で観察された流涎及び振戦に関する本薬の中樞神経系への作用の有無について申請者に説明を求めた。これに対して申請者より、赤色粘液便及びゼリー状便は本薬の腸管傷害作用に起因する症状であり、不活発、蒼白及び低体温については、その作用に伴う全身状態の悪化と考えられるが、出血による影響は小さいものと考えられ、また、流涎及び振戦に関してはヒスタミン遊離による二次的变化であり、直接的な中樞神経系への関与によるものではないと考える旨の回答を得ている。

亜急性・慢性毒性試験は静脈内投与によりラット及びイヌを用いて、亜急性毒性試験が 1 カ月間、慢性毒性試験が 3 カ月間実施されている。ラットでは 1 カ月毒性試験の最高用量投与群（600mg/kg/日）で体重増加抑制が、3 カ月毒性試験の最高用量投与群（600mg/kg/日）で体重増加抑制及び腎臓尿細管の軽度な組織学的変化が観察されたが、いずれの変化も可逆性であり、無作用量とともに 300mg/kg/日と判断された。イヌでは 1 カ月毒性試験で 100mg/kg/日投与群以上、3 カ月毒性試験では 60mg/kg/日投与群以上で血液混入便が観察され、3 カ月毒性試験では最高用量投与群（200mg/kg/日）の雄 5 匹中 2 例で、著しい体重低下の後、衰弱による死亡が観察され、無毒性量は 1 カ月毒性試験で 30mg/kg/日、3 カ月毒性試験で 20mg/kg/日と判断された。

審査センターでは、イヌ 3 カ月毒性試験における無毒性量が臨床用量の 2 倍（20mg/kg/日）と極めて近寄っていることについて申請者に説明を求めた。これに対して申請者より、無毒性量の根拠となった出血を伴う消化管傷害は、マウス、ラット及びウサギには認められない変化であり、イヌ特異的なものと考えられ、ヒトにおいては反映されない変化である旨の回答を得、実施されたイヌ以外の非臨床試験および臨床試験において消化管障害を疑わせる症状が認められていないことより了承した。

生殖発生毒性試験は静脈内投与により、ラット妊娠前及び妊娠初期投与試験（Seg. I）、ラット及びウサギを用いた器官形成期投与試験（Seg. II）、ラット周産期及び授乳期投与試験（Seg. III）が実施されている。Seg. I では、親動物の生殖能及び発生に関する異常は観察されず、生殖能及び発生に関する無毒性量は 300mg/kg/日以上と判断された。Seg. II では、ラットにおいて 300mg/kg/日投与群で胎児生存率の低下及び F1 出生児の体重低下が認められたが、母動物の生殖能、F1 出生児の行動、学習、成熟、生殖能等、F2 胎児及び出生児の生存率、形態等に対する影響は確認されず、母動物の生殖能に関する無毒性量は 300mg/kg/日以上、次世代発生に対する無毒性量は 100mg/kg/日と判断された。ウサギにおいては 10mg/kg/日投与群で母動物 17 例中 1 例に

死亡がみられ、10mg/kg/日以上で消瘦及び摂餌量の低下が認められたが、母動物の生殖能に対する影響は確認されず、母動物の生殖能に関する無毒性量は20mg/kg/日以上と判断された。胎児への影響では、20mg/kg/日投与群で平均生存胎児数の減少が認められ、次世代発生に対する無毒性量は10mg/kg/日と判断された。

審査センターでは、ウサギにおける試験で死亡した母動物の死因について申請者に説明を求めた。これに対して申請者より、腸内細菌叢の乱れにより、食物繊維の分解利用が不十分となった結果と考えられる体重低下及び栄養失調が散見されていることから、この死亡例はそのための栄養失調によるものと判断する旨の回答を得、了承した。

遺伝毒性試験はネズミチフス菌及び大腸菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験が実施され、いずれも陰性であった。

局所刺激性試験は、筋肉内単回投与及び静脈内反復投与（1日3回3日間）によりウサギを用いて実施され、いずれも刺激性は生理食塩水と同等であった。

抗原性試験の結果は陰性であった。

がん原性試験は実施されていない。

腎毒性試験はウサギ及びラットを用いて実施され、ウサギを用いた試験において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・グリセリン併用時の腎毒性増強作用及びゲンタマイシン誘発腎障害ラットにおける腎毒性増悪作用はセファロリジン（CER）と比較して弱く、イミペネム/シラスタチン（IPM/CS）及びセファゾリン（CEZ）と同等であった。

溶血性試験はヒト赤血球を用いて実施され、溶血性は認められなかった。

類縁物質（LJC10, 905、LJC11, 352）の毒性試験はラットを用いて実施され、本薬より毒性が強い可能性及び新たな毒性を示す可能性は低いものと判断された。

以上、審査センターでは、本薬の毒性試験に関し申請資料に特段の問題はないものと判断した。

ホ. 薬理作用に関する資料

作用機序

ピアペネムは、注射用カルバペネム系抗生物質として、IPM/CS、パニペネム/ベタミプロン（PAPM/BP）、メロペネム（MEPM）に次ぐ4剤目である。本薬には高いペニシリン結合蛋白質（PBP）に対する親和性が認められ、他のβ-ラクタム系抗生物質と同様に種々のムレイン架橋酵素を阻害して細菌細胞壁合成阻害により殺菌的に作用する。本薬はMSSAである *S. aureus* FDA209P JC1 のPBP1, 4に、また、*E. coli* JE1011 及び *P. aeruginosa* NCTC10490 のPBP2, 4に高い親和性を示し、また、細菌細胞壁の合成阻害により、菌（ブドウ球菌、大腸菌、緑膿菌）は形態学的変化を起こした。

その他、本薬には他のセファロsporin系や一部のカルバペネム系薬に認められない以下の①～④等の特徴があるとされている。

① 菌の酸素消費を抑制する：一晩静置培養した *P. aeruginosa* PAO1 株に本薬を1MIC加え、35℃での酸素消費を1分ごとの溶存酸素量として測定した。菌液のみを添加した培地における酸素消費速度を100%とした場合の相対酸素消費速度より、本薬>PAPM>IPM>>MEPM=セフトジジム（CAZ）の順に酸素消費の抑制が認められ、さらに、菌体外多糖を添加した培地においてもその差は有意であった。

- ② ほぼ定常状態の増殖速度の低下した菌に対しても殺菌力を示す：増殖曲線に及ぼす影響が検討され、薬剤添加後 2、4、6、8、24 時間後の生菌数より、本薬は *S. aureus* に対しては IPM、MEPM と同程度、*P. aeruginosa* に対しては、IPM と同程度、*B. fragilis* に対しては IPM を上回る殺菌作用を示した。また、薬剤感受性に及ぼす菌の増殖期の影響を検討したところ、対数期から定常期初期にかけてのいずれの増殖期においても本薬は IPM と同程度の殺菌力を示した。なお、低栄養条件下で菌の発育速度を遅くした培地中でも、本薬は IPM と同程度の殺菌力を示した。
- ③ PAE (postantibiotic effect) は sub-MIC 下でも認められる：試験管内での本薬の PAE 及び PASME (postantibiotic sub-MIC effect) は、*P. aeruginosa* PA01 に対して、それぞれ 1.49 時間、17.5 時間以上であった。また、*in vivo* での PAE は、雌 ICR 白血球減少マウス大腿感染モデルにおいて *S. aureus* Smith 及び *K. pneumoniae* BK を接種した時それぞれ 3.0 及び 1.7 時間、*P. aeruginosa* NU12 を用いた時には 0.7 時間であり、IPM と同程度もしくはそれ以上であった。
- ④ 外膜透過性が高い：Zimmermann and Rossetet 法により本薬の外膜透過性について検討したところ、*P. aeruginosa* PA04141/pMS354 に対する透過係数は、本薬、IPM、PAPM、MEPM、CAZ で、2.03、2.33、0.81、0.85 及び $0.40 \times 10^{-6} \text{cm/s}$ であり本薬の透過係数は IPM と同程度であった。

In vitro での抗菌活性

臨床分離保存株に対する抗菌力を日本化学療法学会最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法に準じて測定した。なお、本申請では新たに臨床試験が追加されたことから、臨床分離株の薬剤感受性年次推移も併せて検討された。IPM、PAPM、MEPM と比較して本薬 (L-627) に対する菌の薬剤感受性は 1985 年から 1998 年の間にほとんど変化が認められず、MIC₉₀ が低かった菌種はアシネトバクター属であった。

申請された効能・効果の菌種・菌属 (10^8cfu/mL) に対する MIC₉₀ ($\mu\text{g/mL}$) は、次のとおりである、MSSA 0.2、*S. pyogenes* ≤ 0.025 、*S. pneumoniae* 0.2、*E. faecalis* 12.5、*E. faecium* >100 、*M. catarrhalis* 0.1、*E. coli* 0.39、シトロバクター属 0.78、*K. pneumoniae* 1.56、エンテロバクター属 3.13、セラチア 12.5、プロテウス属 25、*M. organii* 6.25、プロビデンシア属 3.13、*H. influenzae* >100 、緑膿菌 25、アシネトバクター属 0.78、ペプトストレプトコッカス属 3.13、バクテロイデス属 3.13、プレボテラ属 0.78、フソバクテリウム属 (不明) であった。

1995~1997 年に臨床で分離された緑膿菌 133 株から CAZ、IPM、MEPM、オフロキサシン (OFLX) 及びゲンタマイシン (GM) の各薬剤に対する MIC が $12.5 \mu\text{g/mL}$ 以上を示す耐性株に対する抗菌作用が検討された。CAZ に対する MIC₉₀ が $100 \mu\text{g/mL}$ の緑膿菌 (32 株) の本薬の MIC₉₀ は $25 \mu\text{g/mL}$ 、IPM に対する MIC₉₀ が $50 \mu\text{g/mL}$ の緑膿菌 (37 株) の本薬の MIC₉₀ は $25 \mu\text{g/mL}$ 、MEPM に対する MIC₉₀ が $50 \mu\text{g/mL}$ の緑膿菌 (26 株) の本薬の MIC₉₀ は $25 \mu\text{g/mL}$ 、OFLX に対する MIC₉₀ が $>100 \mu\text{g/mL}$ の緑膿菌 (30 株) の本薬の MIC₉₀ は $25 \mu\text{g/mL}$ 、GM に対する MIC₉₀ が $>100 \mu\text{g/mL}$ の緑膿菌 (47 株) の本薬の MIC₉₀ は $25 \mu\text{g/mL}$ であった。また、CAZ、MEPM 及び OFLX の 1~2MIC を含有した培地を用いて、試験管内で耐性化させた緑膿菌各 25 コロニーに対して、本薬感受性に変化は認められなかった。なお、ペニシリン耐性肺炎球菌研究会で保存されている 1996 から 1997 年に収集された 19 株のペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) に対する MIC₉₀ は、PAPM 0.2 $>$ 本薬 = IPM 0.39 $>$ MEPM 0.78 $\mu\text{g/mL}$ であった。

抗菌力に対する①培地の種類、②培地の pH、③接種菌量及び④血清添加の影響はほとんど受けないとされている。

In vivo 試験

*In vivo*における防御・治療効果が、

- ① マウス腹腔内感染モデル
- ② *E. coli* C11 と *P. aeruginosa* E7 のマウス腹腔内複数菌感染モデル
- ③ シクロホスファミド 250mg/kg の腹腔内投与により作成したマウス白血球減少症感染モデル (*P. aeruginosa* E7, *P. aeruginosa* 95) に対する防御効果
- ④ *K. pneumoniae* 3K25, PRSP TUM741, *P. aeruginosa* No. 52 を経鼻接種したマウス呼吸器感染モデルに対する治療効果
- ⑤ *E. coli* 444 及び *P. aeruginosa* 15846, *P. aeruginosa* 89 を経尿道的に接種したマウス尿路感染モデルに対する治療効果

で検討され、マウスの ED₅₀ 及び肺もしくは、腎臓内生菌数の測定から、いずれも効果がありとされている。

薬力学的薬物相互作用

本薬の MRSA に対する MIC₉₀ 及び MIC₅₀ は、それぞれ 50 µg/mL であったが、27 株の MRSA に対する本薬とバンコマイシン (VCM) との併用効果をチェッカーボード希釈法で比較したところ、IPM > 本薬 > MEPM > CEZ の順に相乗効果が認められたとしている。

耐性獲得機構

菌が sub-MIC の薬剤に持続的に暴露された時の耐性化が、*S. aureus* ATCC25923 及び *P. aeruginosa* NCTC10490 を用いて検討された。本薬の 1/4MIC 濃度が培地に添加され菌が培養された。*S. aureus* ATCC25923 は 12 継代後でも耐性上昇は認められなかったが、*P. aeruginosa* NCTC10490 は継代 1 日目で 0.78 µg/mL であったものの 3 日後にすでに感受性の低下が認められ、12 日後の MIC は 12.5 µg/mL であった。

β-ラクタマーゼに対する挙動

ペニシリナーゼ産生株 (9 株)、ESBL 産生株 (5 株) 及びセファロスポリナーゼ産生株 (25 株) に対する本薬の MIC 範囲 (µg/mL) は、それぞれ 0.05~0.39、0.05~0.1 及び 0.025~6.25 であった。なお、本薬はカルバペネマーゼ産生株 (3 株) に対して抗菌力をほとんど示さなかった。よって、本薬はカルバペネマーゼを除く種々の β-ラクタマーゼに対して安定であることが示唆された。本薬のペニシリン G (PCG) または CER を基質とした時の β-ラクタマーゼ (ペニシリナーゼ、セファロスポリナーゼ及びオキシミノセファロスポリナーゼ) に対する阻害係数は約 0.12~6.1 µM であった。ただし、ペニシリナーゼ IV 型、オキシミノセファロスポリナーゼ II 型では弱く、>200 µM であった。また、その阻害形式は、永久不活化 (不可逆) で、β-ラクタマーゼを誘導する能力も IPM の約 1/2 であった。

デヒドロペプチダーゼ-I (DHP-I) に対する安定性